

Univerzita Karlova v Praze

1. lékařská fakulta

Autoreferát disertační práce



Transkraniální magnetická stimulace v léčbě chronického tinnitu

MUDr. Jana Milerová

2013

Doktorské studijní programy v biomedicině
Univerzita Karlova v Praze a Akademie věd České republiky

Obor: neurovědy

Předseda oborové rady: prof. MUDr. Karel Šonka, DrSc.

Školící pracoviště: Psychiatrická klinika 1. LF UK a VFN, Praha

Školitel: doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Konzultant: PD Dr. med. Berthold Langguth

Disertační práce bude před konáním obhajoby zveřejněna k nahlížení veřejnosti v tištěné podobě na Oddělení pro vědeckou činnost a zahraniční styky Děkanátu 1. lékařské fakulty.

Obsah

Abstrakt	3
Abstract.....	4
1. Úvod	6
2. Hypotézy a cíle práce	7
3. Soubor a metodika.....	8
4. Výsledky	9
5. Diskuse	12
6. Závěr.....	13
7. Použitá literatura.....	14
8. Seznam publikací	15

Abstrakt

Tinnitus je velmi častý a obtěžující symptom, který lze charakterizovat jako percepci zvuku při absenci jeho zevního zdroje. Tinnitus je obtížně léčitelný a ve své vážné formě narušuje plnohodnotný život postižených. Tinnitus je výsledkem dysfunkční aktivace neuronální plasticity, která je indukována alterací senzorických a somatosenzorických vstupů. Adaptivní neuroplastické procesy vedou ke změnám rovnováhy mezi excitačními a inhibičními systémy na několika úrovních centrálního auditivního systému (De Ridder, 2011). Funkční zobrazovací metody dokumentují u pacientů s tinnitem zvýšenou neuronální aktivitu v oblasti primárního auditivního kortexu (PAC). Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) má schopnost indukovat změny neuronální excitability, které přetrvávají samotnou dobu stimulace. Aplikace nízkofrekvenční rTMS na oblast PAC má schopnost redukovat tuto hyperaktivitu navozením „long term depression“ a tím redukovat percepci tinnitu (Hoffman & Cavus, 2002).

Hlavním cílem našeho výzkumu bylo zkoumat v prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studii, zda se výsledné ovlivnění příznaků chronického, farmakorezistentního tinnitu pomocí nízkofrekvenční rTMS lokalizované bezrámovou stereotaxí bude lišit od výsledného efektu placebo (sham) rTMS. K hodnocení efektu rTMS terapie byly použity subjektivní dotazníky tinnitu: Tinnitus Handicap Inventory (THI), Tinnitus Questionnaire (TQ, Goebel Global) a námi vyvinuté analogové vizuální škály (VAS1, VAS2).

Hlavním nálezem studie je zjištění, že 1 Hz rTMS PAC vede ke statisticky významné redukci průměrných hodnot celkového skóre užitých stupnic u aktivně léčené skupiny oproti placebo skupině. Přetrvávání pozitivního účinku aktivní stimulace je časově omezené. Statisticky významná redukce sledovaných parametrů je limitována na 14 týdnů. V populaci českých pacientů trpících tinnitem je náš výzkum prozatím jediný a jeho výsledky potvrzují nálezy zahraničních studií. Výsledky studie lze využít jak pro další výzkum možností rTMS v terapii tinnitu, tak pro terapeutické aplikace rTMS u dalších neuropsychiatrických poruch.

Klíčová slova: tinnitus, hyperexcitabilita, primární auditivní kortex, repetitivní transkraniální magnetická stimulace, long term depression, bezrámová stereotaxe

Abstract

Tinnitus is a common and often severely disabling symptom that is characterized by the perceived sensation of sound in the absence of an external stimulus. Traditional treatment approaches have limited efficacy. Tinnitus is connected with dysfunctional activation of neuronal plasticity induced by altered sensory and somatosensory input. Adaptive neuroplastic

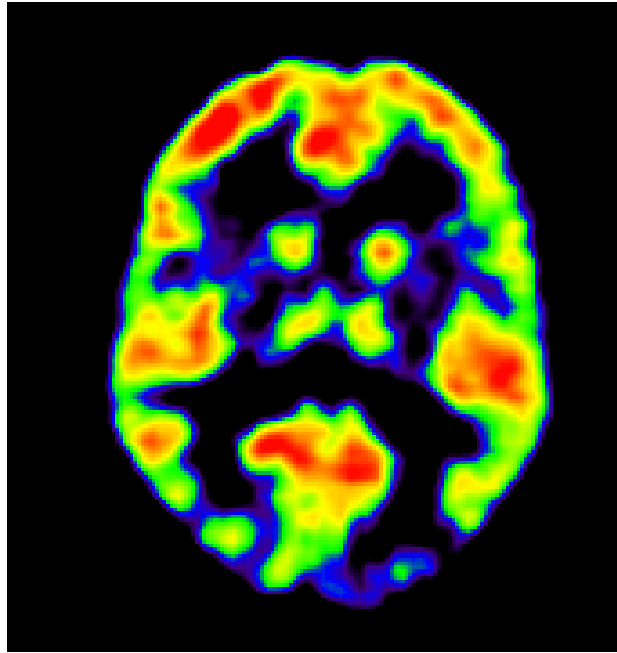
processes alter the balance between excitatory and inhibitory function of the auditory system at several levels (De Ridder, 2011). Functional imaging studies in tinnitus patients have revealed increased neuronal activity of primary auditory cortex (PAC).

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) induces changes of neuronal activity that outlast the stimulation period. Low-frequency rTMS over the PAC region results in a decrease of cortical activity by inducing long term depression and leads to reduced tinnitus perception (Hoffman & Cavus, 2002).

The aim of this study was to assess in prospective randomized placebo-controlled study the ability of active low-frequency rTMS guided by frameless stereotaxy to affect symptoms of chronic tinnitus compared to placebo (sham) stimulation. Treatment outcome was assessed by subjective specific questionnaires: Tinnitus Handicap Inventory (THI), Tinnitus Questionnaire (TQ, Goebel Global) and Visual analogue scales (VAS1, VAS2) developed by us.

The results of our study demonstrate that neuronavigated 1Hz rTMS PAC leads to statistically significant reduction in THI and TQ total scores in active group compared to placebo group. The persistence of the positive effect is temporary limited, statistically significant reduction is restricted to 14 weeks. This study is the first one performed in the Czech population and our results confirm results obtained in foreign studies. Our results can be useful not only for additional tinnitus research, but also for rTMS treatment of further neuropsychiatric disorders.

Key words: tinnitus, hyperexcitability, primary auditory cortex, repetitive transcranial magnetic stimulation, long term depression, frameless stereotaxy



FDG PET studie u pacientů s tinnitem s nálezem levostranně zvýšené metabolické aktivity v oblasti primárního auditivního kortexu, (Langguth et al., 2006).

1. Úvod

Tinnitus je běžné a ve své vážné formě velmi obtěžující onemocnění, které lze definovat jako vjem zvuku, který nemá svůj vnější zdroj. Dle aktuálních průzkumů má s tinnitem zkušenost až 20% obyvatel Evropy, pro 2% z nich pak tinnitus znamená velmi vážný životní problém. Tinnitus je klinicky velmi heterogenní jednotkou, nabývá mnoha rozdílných forem a klasifikujeme jej na objektivní a subjektivní. Objektivní forma tinnitu má svůj známý zdroj v těle pacienta a lze ji ve většině případů úspěšně vyléčit. V naší práci se věnujeme mnohem častější, subjektivní formě tinnitu, u které zpravidla není znám specifický zdroj vnímaného zvuku, a kterou slyší pouze pacient sám (Langguth et al., in press).

V minulosti byl tinnitus pokládán za primární onemocnění ucha. Zjištění, že tinnitus přetrvává i po přetěti auditivního nervu (Bauer, 2004), znamenalo přesun výzkumu patofyziologie tinnitu na neuronální mechanismy centrálního nervového systému (CNS). V současnosti předpokládáme, že tinnitus vzniká na základě změn spontánní neuronální

aktivity v CNS a na základě reorganizace tonotopických map. Mimo auditivních oblastí mozku se na vzniku tinnitu podílí i non-auditivní mozkové struktury (De Ridder, 2011).

Tradičně užívané terapeutické přístupy mají omezenou účinnost. V současnosti se výzkum zaměřil především na mozkové stimulační metody. rTMS je neinvazivní metoda, která je schopna pomocí elektromagnetické indukce navodit v povrchových vrstvách kortexu změny neuronální aktivity, které přetrvávají samotnou stimulační periodu. Opakovaná rTMS aplikace vede u některých pacientů k redukci vnímaného tinnitu, která trvá několik dnů až měsíců (Langguth & De Ridder, in press).

Naše studie se zabývá terapií chronického subjektivního tinnitu pomocí nízkofrekvenční rTMS (Anders et al., 2010).

2. Hypotézy a cíle práce

Pro terapii chronického farmakorezistentního tinnitu jsme zvolili aplikaci nízkofrekvenční rTMS na oblast PAC. Předpokládali jsme, že touto aplikací dosáhneme poklesu závažnosti symptomů tinnitu či jeho dynamických změn v průběhu sledování. Nulová hypotéza předpokládala, že míra dynamiky těchto změn se nebude lišit u pacientů stimulovaných aktivní rTMS a pacientů stimulovaných placebo rTMS.

Hlavním cílem naší práce bylo zkoumat v prospektivní, randomizované, placebem kontrolované studii, zda se výsledné ovlivnění příznaků chronického, farmakorezistentního tinnitu pomocí nízkofrekvenční rTMS bude lišit od výsledného efektu placebo rTMS. Vedlejším cílem studie bylo zkoumat, v jaké míře na tuto formu terapie reagují jednotlivé symptomové oblasti tinnitu a jaký bude časový průběh odpovědí na aktivní a placebo rTMS terapii.

3. Soubor a metodika

Účastníky studie byli pacienti s diagnózou chronického tinnitu H 93 dle MKN-10, kteří navštěvovali oddělení otorhinolaryngologie Všeobecné fakultní nemocnice (VFN) v Praze mezi červnem 2006 a prosincem 2008. Do studie byli zařazeni pouze ti pacienti, kteří splňovali vstupní kritéria výzkumu a zároveň nesplňovali žádné z kritérií vylučujících.

Vstupními a vylučujícími kritérii bylo hodnoceno celkem 124 vhodných pacientů. Z tohoto počtu adeptů vyhovělo nastaveným kritériím pouze 52 pacientů, kteří byli randomizováni v poměru 1:1 do 2 skupin: aktivní real rTMS a placebo rTMS. Protokol studie dokončilo 42 pacientů, 22 real rTMS, 20 placebo rTMS.

Vhodní kandidáti byli vybíráni na Klinice otorhinolaryngologie VFN, kde proběhla základní audiometrická vyšetření. Poté následovalo vyšetření strukturální magnetickou rezonancí (MRI) se zaměřením na oblast levého temporoparietálního kortexu na Neurologické klinice VFN. MRI snímek pacienta byl transportován do přístroje Brainsight-Frameless system, který nám umožnil lokalizovat bod na povrchu hlavy pacienta, kam se dle individuálního MRI snímku, promítá levá primární sluchová kůra (Brodmannovy oblasti 41, 42), oblast zvýšené metabolické aktivity spojené s tinnitem.

rTMS terapie probíhala na Psychiatrické klinice VFN. Aktivní i placebo forma léčby byla aplikována s použitím osmičkové cívky, celkem 10 pracovních dnů. Obě formy stimulace probíhaly v identickém prostředí, doba jednotlivých sezení se shodovala, pacienti byli podrobni identickým vyšetřovacím postupům a byl použit shodný stimulační protokol: 1 Hz, 110% MP, 1500 stimulů během 1 sezení. Při aktivní stimulaci byl střed cívky umístěn nad bod označující místo, kam se promítá levý PAC pacienta bez ohledu na lateralitu vnímaného tinnitu (Arnold et al., 1996). Pro

placebo stimulaci jsme zvolili přístup, při kterém se stimulační cívka dotýká hlavy pacienta pouze jedním svým křídlem, které svírá s povrchem hlavy úhel 90° a s rovinou sagitální úhel 45°.

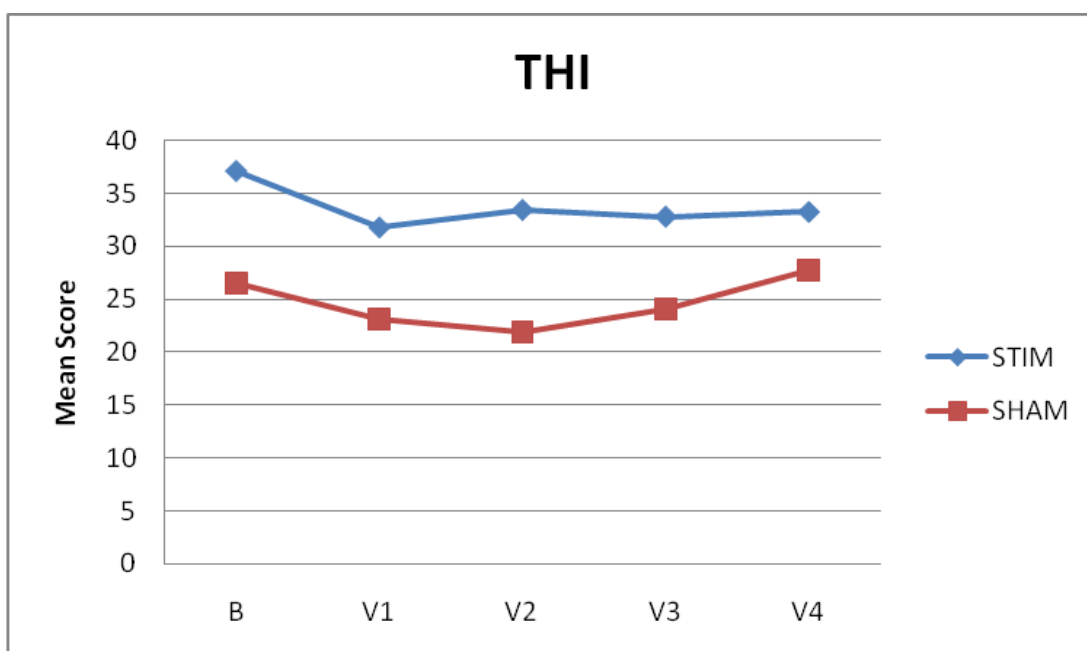
Jako základní hodnotící instrumenty byly zvoleny ve světě nejčastěji užívané sebehodnotící stupnice: THI a TQ a námi vyvinuté vizuální analogové stupnice (VAS1, VAS2). Tyto subjektivní škály byly pacientům administrovány před začátkem a po skončení stimulační etapy a dále po 2, 3 a 6 měsících od počátku stimulace. Dotazníky byly tedy využity i k hodnocení časové dynamiky účinku rTMS. Žádný z pacientů neměl doposud jakoukoliv zkušenost s rTMS terapií a stejně tak i hodnotitelé objektivních stupnic neměli povědomí o typu stimulace, jíž pacient, který dotazník vyplnil, prošel.

4. Výsledky

Hlavním nálezem námi provedené studie je zjištění, že 1 Hz rTMS vede ke statisticky významné redukci průměrných hodnot celkového skóre základních stupnic určených pro hodnocení závažnosti tinnitu u aktivně léčené skupiny oproti placebo skupině. Přetrvávání pozitivního účinku aktivní stimulace je v naší studii časově omezeno na 14 týdnů. Výjimkou je až do 26. týdne přetrvávající statisticky významná redukce příznaků zahrnutých v symptomové oblasti "vtíravost", tj. trvalé zaměření na problém tinnitu. Výsledkem placebo rTMS je signifikantní redukce průměrného celkového skóre THI, TQ a symptomových oblastí „vtíravost“ a "emoční nepohoda" ve 2. týdnu, bezprostředně po ukončení stimulace. Dále již signifikantní redukce v placebo skupině nebyla zaznamenána (Graf 1., Tabulka 1., Graf 2., Tabulka 2.).

Výsledky studie potvrzují nálezy předchozích výzkumů, tedy skutečnost, že nízkofrekvenční rTMS PAC má schopnost vést k dočasné redukci vnímaného tinnitu. Potvrdili jsme, že přetrvávání pozitivního

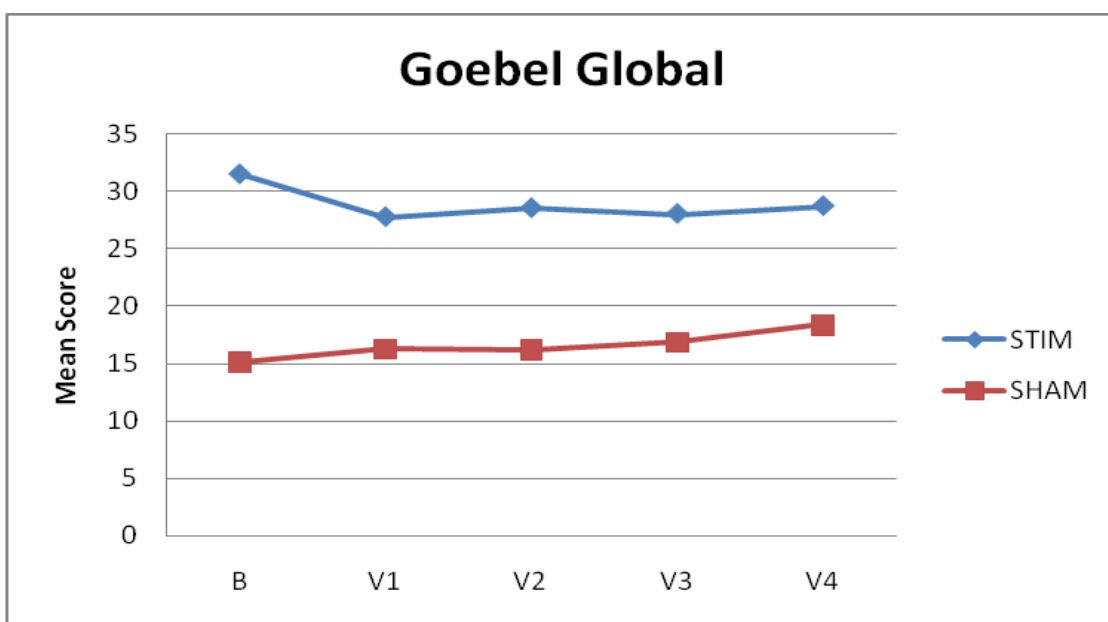
účinku nízkofrekvenční rTMS na symptomy chronického tinnitu je časově omezeno a dosažený pozitivní efekt klesá s časem.



Graf 1. Vývoj průměrné hodnoty celkového skóre THI u 22 pacientů skupiny real rTMS (STIM) a 20 pacientů skupiny placebo rTMS (SHAM), (B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26).

	B	<i>p</i>	V1	<i>p</i>	V2	<i>p</i>	V3	<i>p</i>	V4
V									
Goebel Glob	31,50±16,28	0,003	27,77±17,51	0,024	28,55±18,30	0,022	28,05±17,94	0,096	28,73±18,74
S									
Goebel Glob	22,65±15,13	0,049	20,65±16,28	0,084	20,9±16,23	0,273	21,9±16,87	0,487	23,9±18,41

Tabulka 1. Porovnání hodnot celkového skóre THI (průměr±směrodatná odchylka): vstupní hodnoty vs. týden 2., týden 6., týden 14., týden 26. dle stimulační techniky, (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS, B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26).



Graf 2. Vývoj průměrné hodnoty celkového skóre TQ (Goebel Global) u 22 pacientů skupiny real rTMS (STIM) a 20 pacientů skupiny placebo rTMS (SHAM), (B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26).

	B	<i>p</i>	V1	<i>p</i>	V2	<i>p</i>	V3	<i>p</i>	V4
V									
THI Total	37,09±21,7	0,005	31,82±22,9	0,084	33,45±24,5	0,033	32,82±22,9	0,058	33,27±21,6
S									
THI Total	26,5±20,4	0,049	23,1±19,5	0,074	21,9±19,6	0,125	24,1±22,3	0,293	27,7±23,2

Wilcoxon Signed Ranks Test

Tabulka 2. Porovnání hodnot celkového skóre TQ (Goebel Global), (průměr±směrodatná odchylka): vstupní hodnoty vs. týden 2., týden 6., týden 14., týden 26. dle stimulační techniky, (V-skupina real rTMS, S-skupina sham rTMS, B-vstupní hodnota, V1-týden 2., V2-týden 6., V3-týden 14., V4-týden 26).

5. Diskuse

Získané výsledky byly analyzovány s ohledem na námi zvolená vstupní a vylučující kritéria. Jsme si ale vědomi, že lze v souboru těchto pacientů nalézt i další specifické rozdíly, které nebyly zohledněny, jako je např. věk, etiologické faktory, tíže a trvání tinnitu. Podrobnější dělení pacientů, pro které bychom potřebovali nepoměrně větší skupinu pacientů, by nám umožnilo získat specifičtější údaje např. o míře responze v jednotlivých podskupinách.

Ve studii nebylo možno z finančních důvodů zajistit vyšetření pozitronovou emisní tomografií za účelem individuálního zobrazení oblasti zvýšené metabolické aktivity. Místo stimulace jsme lokalizovali dle anatomických poměrů. Levostranná lokalizace vycházela z nálezů, které potvrzují, že zvýšená metabolická aktivita se nezávisle na lateralitě vnímaného tinnitu nachází nejčastěji levostranně (Arnold et al., 1996).

Obecným limitujícím faktorem rTMS studií je zajištění kontrolních podmínek. Existují i takové účinky aktivní stimulace, které placebo stimulace postrádá, jako jsou somatosenzorické senzace často spojené se stanovením MP a právě se stimulací temporálních oblastí. Lze tedy předpokládat, že tento faktor mohl v jisté míře ovlivnit pacientovo vnímání potencionálního klinického prospěchu celé procedury.

U pacientů trpících chronickým tinnitem jsme zjistili významnou placebo reakci. Důvodem jsou často dlouhodobé terapeutické neúspěchy, které nevedou k pozitivním výsledkům, ale spíše ke zklamání. Do rTMS terapie přicházejí tito pacienti s nepřiměřenými očekáváními a velkou motivací. Stimulační etapa zahrnující každodenní docházku na odborné pracoviště a intenzivní kontakt s lékařem přináší pacientům zvýšený pocit subjektivní kontroly nad onemocněním. Zde nacházíme vysvětlení pro

statisticky významnou redukci zjišťovaných hodnot u placebo skupiny bezprostředně po skončení stimulační etapy.

Ve studii byl použit nejčastěji užívaný a v době začátku studie nejslibnější rTMS protokol v léčbě tinnitu (1 Hz, 110% MP, lokalizace cívky nad oblastmi BA 41 a 42). Dnes jsou nám již z literatury známy odlišné a slibnější rTMS protokoly. Nejnovější studie dokonce referují o pozitivních účincích rTMS, které přetrvávají až 1 rok (Langguth & De Ridder, in press).

6. Závěr

Náš výzkum byl koncipován jako prospektivní, randomizovaná a placebem kontrolovaná studie, ve které jsme zjišťovali rozdíl v účinku aktivní 1 Hz rTMS a účinku placebo rTMS na vnímání symptomů chronického, farmakorezistentního tinnitu. Vzhledem k přísným vstupním kritériím bylo do vlastní studie vybráno 52 pacientů, kteří byli randomizováni do aktivní a placebo skupiny. Studii dokončilo pouze 44 pacientů. Tito pacienti docházeli v průběhu studie na kontrolní pohovory, při nichž byli vyšetřeni sérií autoevaluačních dotazníků a vizuálních analogových škál. Tyto pohovory se konaly před stimulační etapou, bezprostředně po jejím ukončení a dále s odstupem 1, 3 a 6 měsíců.

K hodnocení závažnosti tinnitu byly zvoleny dva standardně užívané dotazníky; THI a TQ, jejichž průměrné hodnoty celkových skóre tvoří základní výstupní parametry shodně zaměřených studií. K hodnocení byly využity i autoevaluační vizuální analogové škály zjišťující subjektivně vnímanou vážnost tinnitu a míru s jakou tinnitus narušuje běžné denní a volnočasové aktivity.

Výsledky ukázaly, že bezprostředně po ukončení stimulační etapy studie došlo k redukci příznaků tinnitu jak u skupiny stimulované aktivní

rTMS, tak u placebo skupiny. V dalším časovém průběhu studie již z léčby profitovali pouze pacienti léčení aktivní rTMS. Při placebo rTMS se projevil výrazný placebo efekt, který podobně jako v jiných studiích s časem odezníval.

Naše studie potvrdila výsledky zahraničních výzkumných projektů, tedy skutečnost, že 1 Hz rTMS má schopnost zmírnit symptomy chronického tinnitu, zatímco placebo rTMS k redukci příznaků tinnitu nevede. Výsledky dále potvrzují, že nízkofrekvenční rTMS je schopna zmírnit příznaky chronického tinnitu i v populaci pacientů, kteří trpí dlouhodobou farmakorezistentní formou tinnitu. Studie přináší i profil časové dynamiky změn ve vnímání tinnitu během 6 měsíců, které následovaly po stimulační etapě studie. Výsledky přispívají k dalšímu výzkumu efektivního časového rozvržení stimulačního protokolu a k nastavení optimálních parametrů rTMS především pro skupinu nemocných s obdobnými klinickými charakteristikami, jaké měli naši pacienti.

7. Použitá literatura

- Anders M, Dvořáková J, Rathová L, Havránková P, Pelcová P, Vaněčková M, Jech R, Holcát M, Seidl Z & Raboch J, 2010, "Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: A randomized, placebo controlled study", *Neuro.Endocrinol.Lett.*, vol. 31, no. 2, 238-249.
- Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, Romer W & Schwaiger M, 1996, "Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [18F]deoxyglucose", *ORL J.Otorhinolaryngol.Relat Spec.*, vol. 58,195-199.

- Bauer CA, 2004 „Mechanisms of tinnitus generation“, *Otolaryngol Head Neck Surg*, 12:413-417.
- De Ridder D, Elgoyhen AB, Romo R & Langguth B, 2011, "Phantom percepts: Tinnitus and pain as persisting aversive memory networks", *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A*, vol. 108, no. 20, 8075-8080.
- Hoffman RE, Cavus I, 2002, „Slow Transcranial Magnetic Stimulation, Long-Term Depotentiatio, and Brain Hyperexcitability Disorders „, *Am J Psychiatry* 159:1093-1102.
- Langguth B, Zowe M, Landgrebe M, Sand P, Kleinjung T, Binder H, Hajak G & Eichhammer P, 2006, "Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: a new coil positioning method and first results", *Brain Topogr.*, vol. 18, no. 4, 241-247.
- Langguth B, Elgoyhen AB, De Ridder D, Salvi JR, *Handbook of Clinical Neurophysiology; vol. 10, chapter 18: Positive Spontaneous Auditory Phenomena: Tinnitus*, In press.
- Langguth B & De Ridder D, *Handbook of Clinical Neurophysiology; vol. 10, chapter 36: Therapeutic use of superficial brain stimulation: Tinnitus*, in press.

8. Seznam publikací

Původní práce v časopisech s IF ve vztahu k tématu dizertace:

- **Milerová J**, Anders M, Dvořák T, Sand PG, Königer S, Langguth B, „The influence of psychological factors on tinnitus severity“, *Gen Hosp Psychiatry*, accepted. IF 2.744

- **Dvořáková J**, Anders M, Paclt I, Raboch J, Holcát M, Rathová L & Langguth B, 2007, „Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a chronický subjektivní nonvibrační tinnitus“, *Cesk.Slov.Neurol N*, 70/103(4): 371-374. IF 0.279
- Kleinjung T, Fischer B, Langguth B, Sand PG, Hajak G, **Dvořáková J** & Eichhammer P, 2007, “Validation of the German-Version Tinnitus Handicap Inventory (THI)“, *Psychiatr.Prax*, 34, (S1):140-142. IF 1.64
- Langguth B, Kleinjung T, Frank E, Landgrebe M, Sand P, **Dvořáková J**, Frick U, Eichhammer P & Hajak G, 2008, "High-frequency priming stimulation does not enhance the effect of low-frequency rTMS in the treatment of tinnitus", *Exp.Brain Res.*, vol. 184, no. 4, 587-591. IF 2.39
- Anders M, **Dvořáková J**, Rathová L, Havránková P, Pelcová P, Vaněčková M, Jech R, Holcát M, Seidl Z & Raboch J, 2010, "Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: A randomized, placebo controlled study", *Neuro.Endocrinol.Lett.*, vol. 31, no. 2, 238-249. IF 1.3

Původní práce v časopisech bez IF ve vztahu k tématu dizertace:

- **Dvořáková J**, 2006, “TMS v terapii neuropsychiatrických onemocnění“, *ZDN 44/2006-lékařské listy, příloha ZDN*.