

REPETITIVNÍ TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE A MOŽNOSTI JEJÍHO POTENCIÁLNÍHO TERAPEUTICKÉHO VYUŽITÍ U EXTRAPYRAMIDOVÝCH ONEMOCNĚNÍ

MUDr. Silvie Sedláčková, MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

Transkraniální magnetická stimulace je neinvazivní dynamicky se rozvíjející metoda sloužící k funkčnímu vyšetření centrálního nervového systému. Do centra zájmu se v poslední dekádě soustřeďuje potenciální terapeutické využití repetitivní transkraniální magnetické stimulace (rTMS). Řada prací prokázala, že rTMS dočasně zmírňuje příznaky deprese, schizofrenie, některých extrapyramidových onemocnění a epilepsie. Limitací této metody pro zavedení do rutinní klinické praxe nadále zůstává nedostatečné pochopení mechanismu jejího účinku a nejednoznačné výsledky kontrolovaných studií. Záměrem této práce je seznámit stručně s metodou rTMS a s výsledky doposud publikovaných klinických studií u extrapyramidových onemocnění.

Klíčová slova: rTMS, kortikální excitabilita, extrapyramidová onemocnění.

Úvod: jednoduchá, párová a repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní elektrofyziologická metoda, kterou je možno indukovat změny metabolismu v relativně malé oblasti mozkové kůry. Obecně princip transkraniální magnetické stimulace vychází z Faradayova indukčního zákona, kdy pulzní magnetické pole generované stimulační cívkou indukuje pole elektrické. Mozkovou tkáň je možné stimulovat jedním magnetickým pulzem, potom hovoříme o jednoduché TMS využívané běžně v neurologii např. k vyšetření motorických evokovaných potenciálů (MEP). Další metodou je párová transkraniální magnetická stimulace (p-TMS), jejíž princip spočívá v aplikaci dvou za sebou jdoucích stimulů ve velmi krátkém časovém intervalu. Sleduje se vliv prvního (přípravného) stimulu na motorickou odpověď, která následuje po druhém (testovacím) stimulu (2). V současnosti je pTMS používána pouze k výzkumným účelům, a to ke studiu dráždivosti (excitability) motorického kortexu (studium intrakortikální inhibice a facilitace). Opakovaná stimulace magnetickým polem aplikována v tzv. „trains“ (blok tvořený stanoveným počtem stimulů) je nazývána repetitivní transkraniální magnetickou stimulací (rTMS).

rTMS: charakteristika metody, stimulační parametry

rTMS je metoda, která se díky své neinvazivnosti velice rychle etablovala jako metoda využívaná ke studiu fyziologie a patofyziologie

lidského mozku. Schopnosti rTMS modulovat neuronální aktivitu a indukovat přechodně funkční kortikální reorganizaci je využíváno ke studiu kortikální plasticity. Podstatnou roli zde hraje fakt, že změny vyvolané rTMS mohou přetrvávat i po ukončení stimulace, čímž se otevírají jak nové možnosti studia patofyziologie různých onemocnění, tak zároveň i možnosti jejich potenciálního terapeutického ovlivnění rTMS (14).

Efekt rTMS závisí na řadě stimulačních parametrů. V první řadě jsou to frekvence, intenzita, celkový počet stimulů, místo stimulace, orientace a typ cívk a v neposlední řadě funkční stav kortexu (fyziologický verus patologický stav). Základní dělení rTMS dle frekvence stimulace na vysokofrekvenční a nízkofrekvenční je založeno na odlišném fyziologickém účinku této metody. Termín vysokofrekvenční rTMS je užíván pro stimulaci ≥ 5 Hz, která obvykle zvyšuje kortikální excitabilitu. Nízkofrekvenční rTMS, tj. stimulace o frekvenci ≤ 1 Hz, pak obvykle kortikální excitabilitu snižuje (19). Efekt jednorázové rTMS na kortikální excitabilitu motorického kortexu může přetrvávat po ukončení stimulace a byl pozorován řádově ještě 15–30 minut po stimulaci v závislosti na zvolených stimulačních parametrech. Velikost a délka trvání změn vyvolaných rTMS narůstá s intenzitou stimulace (síla magnetického pole) a s celkovým počtem aplikovaných stimulů během jednorázové stimulace (jednoho sezení tvořeného většinou několika bloky rTMS) nebo v průběhu opakovaných sezení (několikadenní nebo několikátýdenní rTMS). Po chronické aplikaci může efekt přetrvávat i ně-

kolik týdnů, což je podkladem úvah o možnosti terapeutického využití rTMS (14).

Fokální a vzdálený efekt rTMS, mechanismus účinku

Ačkoliv většina prací zabývajících se vlivem rTMS na kortikální excitabilitu využívá ke studiu motorický kortex, podobný efekt má rTMS na dráždivost např. okcipitálního kortexu (14). Efekt vyvolaný rTMS není limitován pouze na stimulovanou oblast, ale byl pozorován i v oblastech vzdálených od místa stimulace. Jedním z mnoha příkladů je ovlivnění excitability motorického kortexu druhostranné nestimulované mozkové hemisféry prostřednictvím corpus callosum (14). Předpokládá se, že tento vzdálený efekt rTMS odráží funkční propojení s místem stimulace, zatímco lokální účinek odpovídá úrovni kortikální excitability (13). Významné poznatky pak přináší kombinace rTMS s metodami využívanými k mapování mozku jako jsou funkční magnetická rezonance (fMRI), pozitronová emisní tomografie (PET), elektroencefalografie (EEG) a magnetoencefalografie (MEG). Pomocí receptorového PET (^{11}C raclopride PET) pozoroval Strafella a kolektiv zvýšené uvolňování dopaminu v ipsilaterálním nucleus caudatus po 10Hz stimulaci nad dorzolaterálním prefrontálním kortexem (DLPFC; 17), zatímco po stimulaci nad oblastí levého motorického kortexu se dopamin uvolňoval v ipsilaterálním putamen (18). O přesném mechanismu účinku rTMS se doposud spekuluje. Je uváděna analogie vysokofrekvenční a nízkofrekvenční rTMS s dlouhodobou potenciací (LTP) a depresí synaptického

přenosu (LTD). Další možností je ovlivnění neurotransmiterového systému, především serotoninergního a dopaminergního (20).

Stanovení místa aplikace: bezrámová stereotaxe

Důležitým faktorem, který ovlivňuje správnost stimulace a výsledný efekt rTMS, je přesné stanovení místa aplikace. Ve většině doposud provedených studií bylo toto místo určeno na základě vztahu k motorickému kortexu nebo pomocí Mezinárodního 10–20 EEG systému. Přesnější umístění stimulační cívky nad požadovanou oblast kortexu umožňuje tzv. Frameless stereotaxy bez nutnosti užití stereotaktického rámu (obrázek 1).

Návrh studie: aktivní a kontrolní stimulace, bezpečnost

Při testování terapeutického efektu rTMS je nutno počítat s výrazným placebo efektem, kterým je tato metoda zatížena. Jako asi nejvhodnější kontrola se jeví aktivní stimulace kortikální oblasti, u které nepředpokládáme její začlenění do systému, jehož funkci chceme rTMS ovlivnit (např. motorický verus okcipitální kortex při testování efektu rTMS na motoriku). V některých studiích bylo použito méně vhodné „falešné“ stimulace, kdy nakloněná cívka svírala se skalpem různý úhel (45–90 st.). Jako kontrolní stimulace byla použita i elektrická stimulace kůže. V současnosti je na trhu tzv. „sham“ cívka vytvářející stejný akustický a senzitivní efekt rTMS, aniž by však docházelo ke stimulaci mozkové tkáně.

Přestože rTMS je metoda neinvazivní a bezpečná, může při užití vysoké frekvence a intenzity stimulace indukovat epileptický záchvat. Z důvodů bezpečnosti byly proto stanoveny bezpečné parametry stimulace a vypracovány závazné směrnice (19).

Efekt rTMS na kortikální excitabilitu u Parkinsonovy nemoci

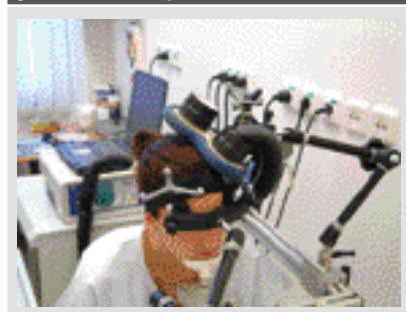
Efekt rTMS na Parkinsonovu nemoc je možno zkoumat z neurofyziologického pohledu a to studiem kortikální dráždivosti. U Parkinsonovy nemoci byly popsány změny v řadě parametrů hodnotících kortikální excitabilitu. Bohužel pouze malá pozornost byla věnována klinickému korelátu těchto změn. Dle většiny prací se hodnoty klidového a akčního motorického prahu (klidový nebo akční motorický práh je nejnižší intenzita TMS schopná vyvolat MEP v cílovém relaxovaném nebo mírně volně kontrahovanému svalu) u pacientů s Parkinsonovou chorobou v ON i OFF stavu nijak významně neliší od hodnot zdravých kontrol. Výjimku tvoří dvě práce, v kterých autoři popsali pokles klidového motorického prahu kontralaterálně

ke končetině s výrazněji vyjádřenou rigiditou a naopak zvýšení akčního motorického prahu u pacientů s dominující akinézou. Hodnota amplitudy MEP, dalšího parametru hodnotícího kortikální excitabilitu, vykazovala rovněž odlišnosti v závislosti na klidovém/aktivním stavu a dominujícím příznaku: rigidita/ akinéza (5). U Parkinsonovy nemoci dochází ve srovnání se zdravými kontrolami k významnému snížení intakortikální inhibice (hodnoceno pomocí pTMS) a/nebo zkrácení kortikální periody útlumu (tj. délky úseku vymizení EMG aktivity po TMS k trvale volně kontrahovanému svalu) (5, 1). Názory na změnu intrakortikální facilitace se různí (1, 5, 16). Obnova porušené kortikální excitability ve smyslu normalizace kortikální periody útlumu a/nebo intrakortikální inhibice byla prokázána po terapii L-Dopa (8, 16) a agonistou dopaminových receptorů pergolidem (16). Obdobný efekt na kortikální excitabilitu byl popsán i po jednorázové rTMS nad motorickým kortexem. Jak nízkofrekvenční tak vysokofrekvenční rTMS vedla k prodloužení kortikální periody útlumu. Po nízkofrekvenční rTMS došlo k normalizaci intrakortikální inhibice, klinicky doprovázené především zlepšením chůze. Po vysokofrekvenční stimulaci došlo k nárůstu intrakortikální facilitace, který byl provázen zlepšením hybnosti a snížením rigidity na končetině kontralaterálně ke stimulovanému kortexu (8), viz. též odstavec Klinický efekt rTMS na Parkinsonovu nemoc. U *de novo* neléčených pacientů s Parkinsonovou nemocí došlo po aplikaci nízkofrekvenční rTMS nad oblastí dorzálního premotorického kortexu k normalizaci intrakortikální inhibice. Klinický korelát elektrofyziologických změn po stimulaci nad premotorickým kortexem zůstává však dle autorů nejasný (4).

Klinický efekt rTMS na Parkinsonovu nemoc: ovlivnění hybných příznaků a depresivní symptomatiky

První práce zkoumající efekt rTMS na motoriku u Parkinsonovy nemoci byla provedena Pascual-Leonem a kolektivem v roce 1994. Autoři v této studii popsali zlepšení výkonu v Pegboard testu (hodnotí především motorické tempo) během vysokofrekvenční stimulace nad motorickým kortexem (12). Od té doby byla realizována řada studií s užitím rozdílných experimentálních protokolů. Výsledky těchto prací zůstávají však nadále kontroverzní a obtížně srovnatelné vzhledem k užití velmi rozdílného designu, odlišných stimulačních parametrů a v některých případech i neadekvátní kontrolní stimulace. Některé z nich prokázaly klinický efekt jak vysokofrekvenční tak nízkofrekvenční rTMS, některé naopak neprokázaly žádný efekt (5, 20). Ve většině případů byl stimulován

Obrázek 1. Ukázka stimulace s užitím Frameless stereotaxe. Na hlavě pacienta a na stimulační cívce (osmičková, vzduchem chlazená) jsou umístěny reflexní terče, jejichž vzájemná poloha je snímána pomocí optického systému (není na snímku). Díky počítačovému softwaru pak lze přesně navigovat cívku nad požadovanou oblast



motorický kortex. Slibný výsledek první pilotní studie (12) nebyl potvrzen Ghabrou a kolektivem na rozšířeném souboru pacientů. Autoři zdůvodňovali rozdílný výsledek tím, že v předcházející studii nebyl proveden zácvek k eliminaci efektu naučení. Snížení bradykineze a pokles ve škále Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS; standardizovaná škála k hodnocení tíže Parkinsonovy nemoci; pokles znamená zlepšení) po jednorázové vysokofrekvenční rTMS bylo opakovaně prokázáno Siebnerem a kolektivem. Došlo především ke zlepšení motoriky na končetině kontralaterálně ke stimulovanému motorickému kortexu (5). Lefaucheur a kolektiv pozorovali stejně jako předcházející autoři zrychlení motorického tempa po jednorázové vysokofrekvenční stimulaci a dále snížení rigidity na končetině kontralaterálně ke stimulovanému motorickému kortexu. Pozitivní ale kvalitativně odlišný efekt pak měla nízkofrekvenční stimulace s ovlivněním chůze a snížením rigidity na obou horních končetinách (8). Efekt nízkofrekvenční rTMS na Parkinsonovu nemoc byl popsán v řadě dalších prací. Nevýhodou těchto studií bylo však užití nefokálních kruhových cívek a dále to, že se nejednalo o kontrolované studie (5). Na oblast suplementární motorické arey (SMA) se ve své práci zaměřil Boylan a kolektiv. Po aplikaci vysokofrekvenční nadprahové rTMS došlo ke zhoršení reakčního času (3). Pozitivní efekt rTMS na **depresivní symptomatiku** u Parkinsonovy nemoci popsali Fregni a kolektiv po 10denní rTMS na levém DLPFC. Tento efekt přetrvával ještě 8 týdnů po ukončení stimulace a byl srovnatelný s efektem fluoxetinu v dávce 20 mg/den. Navíc terapie rTMS v porovnání s fluoxetinem byla pacienty lépe tolerována stran hybných komplikací (6). Bohužel limitací této studie zůstává nepřesnost zaměření místa stimulace nad levým DLPFC (nebyla užitá „frameless stereotaxe“) a dále nedostatečné zaslepení studie.

Z provedených studií lze tedy shrnout, že rTMS má nejen pozitivní vliv ve smyslu normalizace patologicky změněné kortikální excitability u Parkinsonovy nemoci, ale i krátkodobý účinek na hybnou a depresivní symptomatiku, který je kvalitativně odlišný v závislosti na stimulačních parametrech a místě stimulační oblasti.

Vliv rTMS na dystonii, účinek stimulační oblasti

U pacientů s dystonií, konkrétně s písářskou křečí, byla prokázána patologicky zvýšená kortikální excitabilita zapříčiněná oslabením intrakortikálních inhibičních systémů (14, 15). Toto zjištění bylo důvodem, proč se řada autorů snažila prokázat terapeutický efekt nízkofrekvenční rTMS. Siebner a kolektiv popsali po nízkofrekvenční rTMS nad oblastí motorického kortexu pro postiženou ruku zvýšení intrakortikální inhibice a prodloužení kortikální periody útlumu, tedy změny svědčící pro normalizaci popisované patologicky změněné kortikální excitability u tohoto onemocnění. Tyto stimulační navozené změny navíc korelovaly se subjektivním a objektivně prokázaným klinickým zlepšením (14). Pomocí PET byly popsány změny perfuze po aplikaci podprahové rTMS o frekvenci 1 Hz nad oblastí levého dorzálního premotorického kortexu u pacientů s primární fokální dystonií postihující horní končetinu, tyto změny však nebyly doprovázeny změnou klinického stavu (15). Další studie s nízkofrekvenční rTMS porovnávala efekt stimulační oblasti SMA, premotorického a motorického kortexu. Pouze po stimulaci nad premotorickým kortexem došlo ke zlepšení psaní a prodloužení kortikální periody útlumu (10). Zde tedy shrnout, že nízkofrekvenční rTMS ovlivňuje nejen patologické změny kortikální excitability u dystonie, ale má i klinický efekt zejména u pacientů s písářskou křečí, který se kvantitativně liší v závislosti na místě stimulační oblasti.

Gilles de la Touretteův syndrom

Do současnosti se problematikou rTMS v souvislosti s Gilles de la Touretteovým syndromem zabývaly tři práce (7, 9, 11). Chae a kolektiv pozorovali pozitivní efekt jak nízkofrekvenční rTMS na tikovou symptomatologii po stimulaci nad oblastí motorického a prefrontálního kortexu (7). Ve zbylých dvou studiích se nepodařilo efekt nízkofrekvenční rTMS na tiky prokázat (9, 11). Výsledky publikovaných prací jsou tedy t. č. nekonkluzivní.

Závěr

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace se jeví jako možná nová terapeutická strategie u některých neuropsychiatrických onemocnění. Komplexnější hodnocení ztěžuje fakt, že výsledky doposud publikovaných studií jsou obtížně srovnatelné pro odlišný design. Přesto existují důkazy o tom, že jak jednorázová tak i dlouhodobá stimulace by mohla mít efekt na hybnost a poruchu nálady u extrapyramidových onemocnění. Jak nízkofrekvenční, tak vysokofrekvenční rTMS nad oblastí motorického kortexu má potenciální, ale kvalitativně odlišný efekt na Parkinsonovu nemoc. U pacientů s dystonií se jeví nadějnou nízkofrekvenční stimulace nad oblastí

motorického a premotorického kortexu. Malý počet studií provedených u pacientů s Gilles de la Touretteovým syndromem zatím nedovoluje se k možnému efektu rTMS vyjádřit. Je třeba provést celou řadu studií ke zjištění adekvátního designu, stanovení stimulačních parametrů, vytipování podskupin pacientů a v neposlední řadě i práci zabývajících se přesným mechanismem účinku této metody. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace, ačkoliv se jeví jako slibná metoda, zůstává nadále metodou experimentální, kterou v současnosti nelze v neurologii doporučit k rutinní terapii.

Podpořeno z VZ MSM 0021622404.

Literatura

1. Bareš M, Kaňovský P, Klajblová H, Rektor I. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol* 2003; 10(4): 385–389.
2. Bareš M. Párová transkraniální magnetická stimulace. In: Bareš, Kaňovský, Dufek (eds.). *Transkraniální magnetická stimulace*. Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů, Brno 2003; pp. 74–86.
3. Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movement in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(2): 259–264.
4. Buhmann C, Gorsler A, Baumer T, Hodding U, Demiralay C, Hinkelmann K, Weiller C, Siebner HR, Munchau A. Abnormal excitability of premotor-motor connections in de novo Parkinson's disease. *Brain* 2004; 127: 2732–2746.
5. Cantello R, Tarletti R, Civardi C. Transcranial magnetic stimulation and Parkinson's disease. *Brain Res Brain Res Rev* 2002; 38(3): 309–327. Review.
6. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, Valente KD, Pascual-Leone A, Marcolin MA. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(8): 1171–1174.
7. Chae JH, Nahas Z, Wassermann E, Li X, Sethuraman G, Gilbert D, Sallee FR, George MS. A pilot safety study of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Tourette's syndrome. *Cogn Behav Neurol* 2004; 17(2): 109–117.
8. Lefaucheur JP, Drouot X, Raison VF, Lefaucheur IM, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2004; 115(11): 2530–2541.
9. Munchau A, Bloem BR, Thilo KV, Trimble MR, Rothwell JC, Robertson MM. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 2002; 59(11): 1789–1791.
10. Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, Igarashi T, Sakata-Igarashi M, Mima T, Ikeda A, Shibasaki H. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 2005; 128: 104–115.
11. Orth M, Kirby R, Richardson MP, Snijders AH, Rothwell JC, Trimble MR, Robertson MM, Munchau A. Subthreshold rTMS over pre-motor cortex has no effect on tics in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurophysiol* 2005; 116(4): 764–768.
12. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. I. Shortening of simple reaction time with focal, single-pulse transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1994; 44(5): 884–891.
13. Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 1999; 37(2): 219–224. Review.
14. Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2003; 148(1): 1–16.
15. Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlag W, Rothwell JC, Frackowiak RS, Bhatia KP. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain* 2003; 126(Pt 12): 2710–2725.
16. Strafella AP, Valzania F, Nasseti SA, Tropeani A, Bisulli A, Santangelo M, Tassinari CA. Effects of chronic levodopa and pergolide treatment on cortical excitability in patients with Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study. *Clin Neurophysiol* 2000; 111(7): 1198–1202.
17. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001; 21(15): RC157.
18. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003; 126 (Pt 12): 2609–2615.
19. Wassermann E. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 108(1): 1–16.
20. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 112(8): 1367–1377. Review.