

Nefarmakologické přístupy ovlivnění kognitivního deficitu schizofrenie (repetitivní transkraniální magnetická stimulace)



Radovan Přikryl

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno

2009

Obsah sdělení

- Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)
- Vzájemné vztahy mezi kognitivním deficitem a negativními příznaky schizofrenie
- Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a ovlivnění kognitivních funkcí
 - Zdraví dobrovolníci
 - Deprese
 - Schizofrenie
- Vlastní zkušenosti s ovlivněním kognitivního deficitu schizofrenie pomocí rTMS

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)

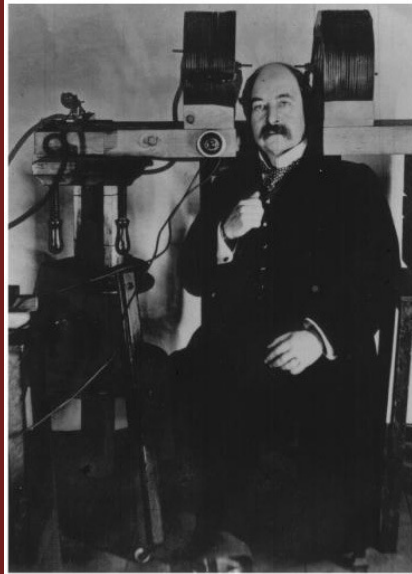
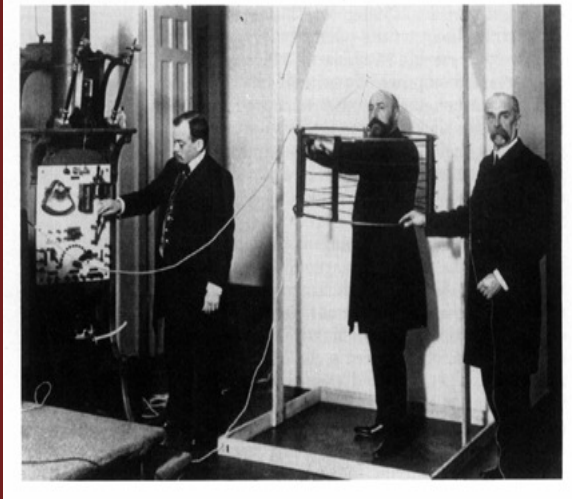


Je jedinou neinvazivní a relativně bezbolestnou metodou lokálně modulující neuronální aktivitu mozku.

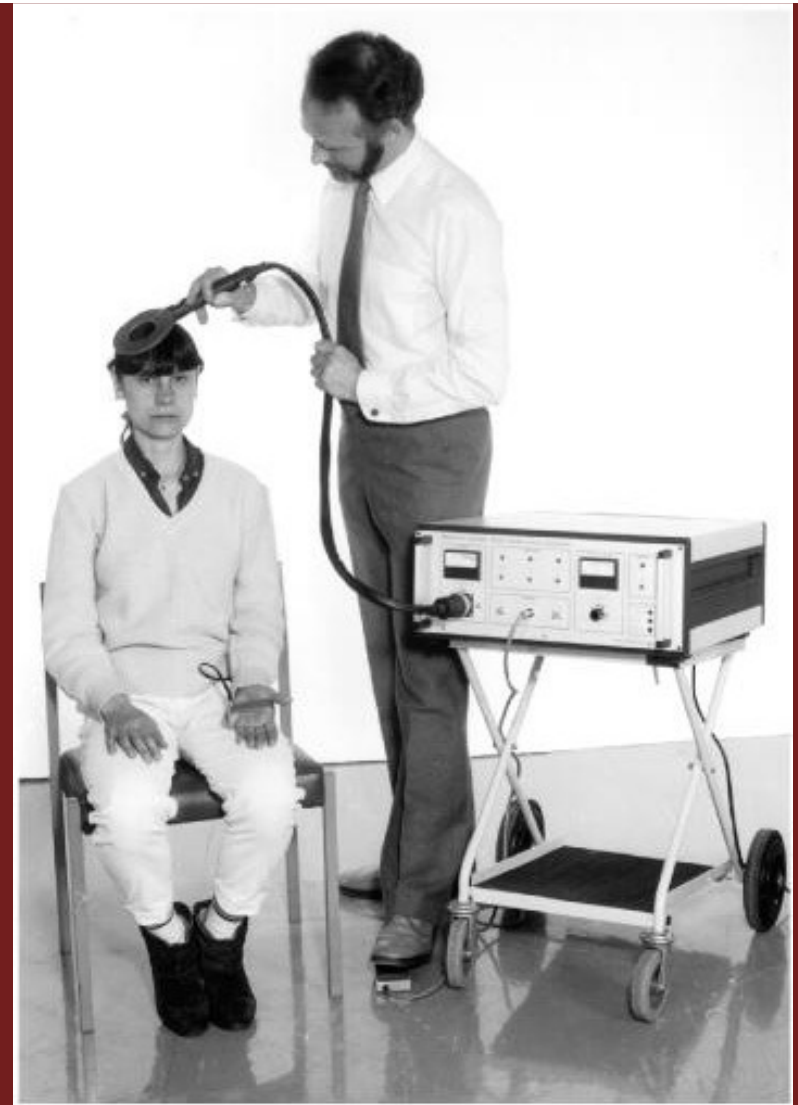


Aktivace anebo inhibice neuronální aktivity mozkových oblastí začleněných do etiopatogeneze nemoci vede ke zmírnění intenzity příznaků případně k jejich úplnému vymizení.



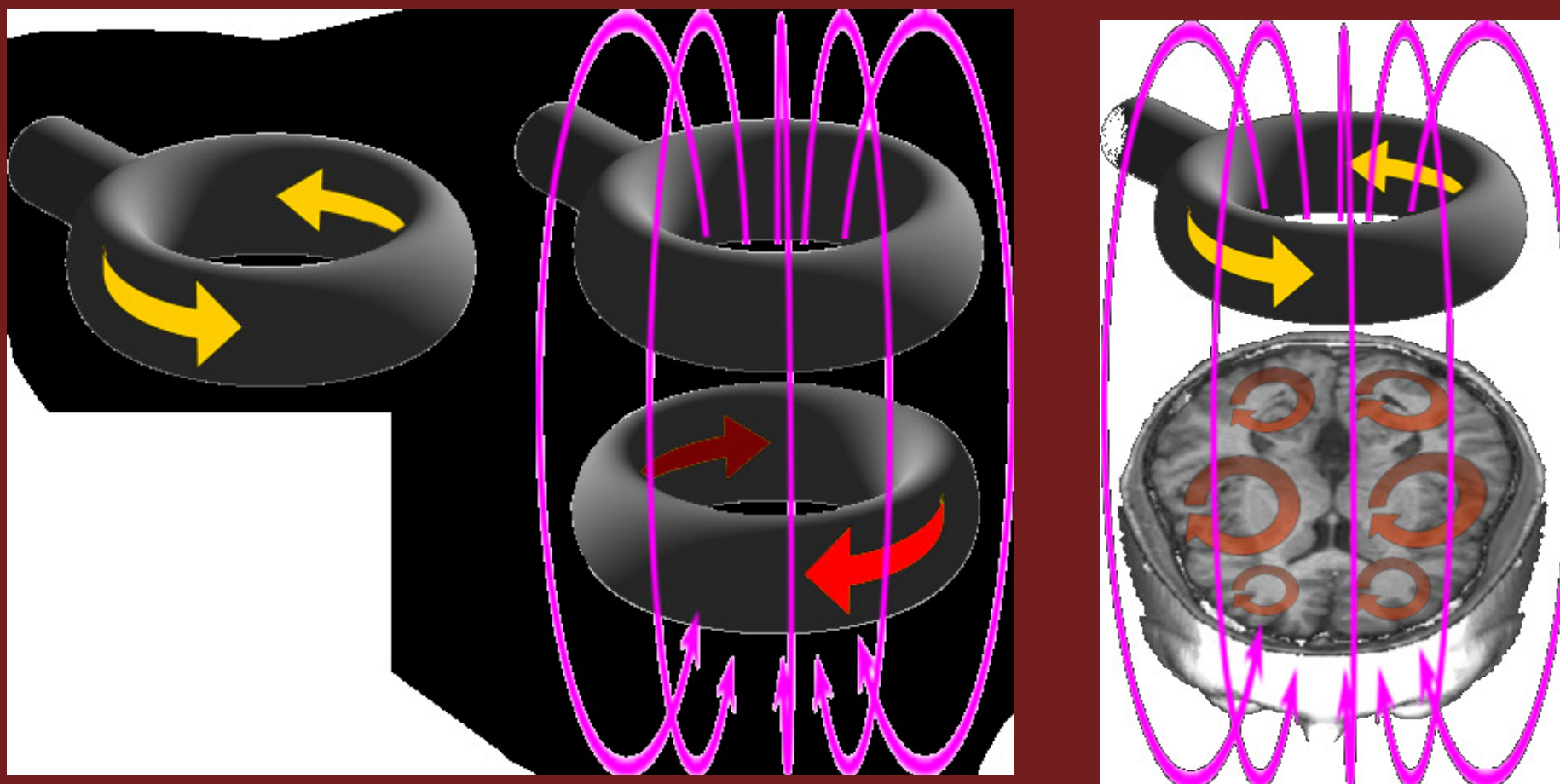


**d'Arsonval (1896) a Thomson (1910)
zkonstruovali velké elektromagnetické
stimulátory, které ale nevytvořily
magnetické pole o dostatečné intenzitě**



**Barker (1985) vyvinul
generátor magnetického pole,
který byl schopen aktivovat
kortikální neurony**

Základní fyzikální principy transkraniální magnetické stimulace



Faradayův zákon elektromagnetické indukce
Lenzův zákon

Využití rTMS v léčbě schizofrenie

- Sluchové halucinace (!)

- Negativní příznaky schizofrenie (!?)

- Katatonní příznaky schizofrenie (?)

- Kognitivní deficit schizofrenie (?)

rTMS a ovlivnění negativních příznaků schizofrenie

REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION FOR NEGATIVE SYMPTOMS OF SCHIZOPHRENIA: A META-ANALYSIS

Jozarni Dlabac-de Lange¹, H. Kneegting¹, A. Aleman²
¹University Medical Center Groningen, The Netherlands; ²BCN Neuroimaging Center, The Netherlands

j.j.l.a

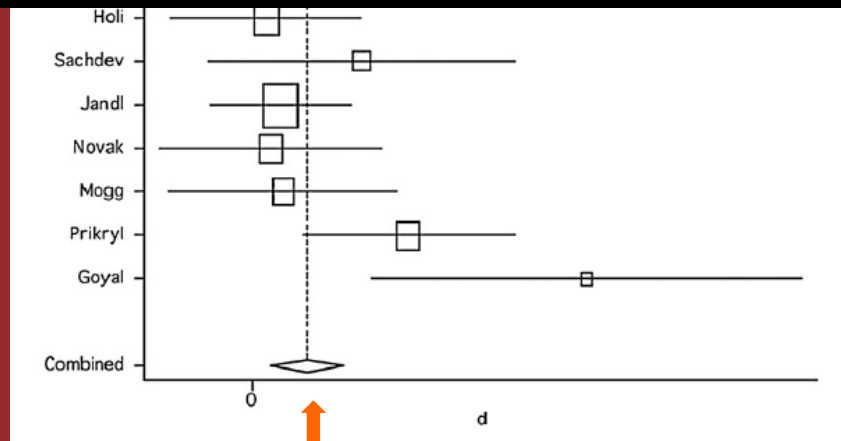


vysokofrekvenční rTMS nad oblastí levého PFC představuje sice slibnou alternativu v ovlivnění negativních příznaků schizofrenie, je však třeba dalších studií k potvrzení skutečné klinické účinnosti (Fitzgerald et al. 2008)

Rest
an e
calcu
weig

six studies, involving 107 patients, $d = 0.40$ (95% CI = 0.00-0.80). When only studies were included that used a frequency of stimulation of 10 Hz, the mean effect size increased to $d = 0.54$.

Conclusions: The results of this meta-analysis suggests that rTMS is an effective treatment of negative symptoms in schizophrenia.



d = 0,58

Kognitivní deficit a negativní příznaky

Negativní příznaky společně s kognitivním deficitem tvoří základní, jaderné příznaky schizofrenie.

- mnoho společných charakteristik:
- pozitivní korelace
 - závažnost negativních příznaků
 - míra kognitivního deficitu
- společná etiopatogeneze
 - narušená funkce levého DLPFC (negativní příznaky, pracovní paměť, exekutivní funkce, pozornost) (Callicott et al. 2000)
 - deficit dopaminergní neurotransmise prefrontálním kortexu

Teoretické vysvětlení účinnosti rTMS na kognitivní funkce

- vysokofrekvenční rTMS nad oblastí PFC
 - aktivující vliv na prefrontální kortex
 - facilituje dopaminergní neurotransmisi v prefrontálním kortexu (indukuje uvolnění endogenního dopaminu v ipsilaterálním ncl. caudatu a v ncl. accumbens) (*Post et al. 1997; Strafella et al. 2001, 2003*)
 - down regulace prefrontálních serotoninových 5-HT₂ receptorů (jejich blokáda spojována se zmírněním kognitivního deficitu) (*Ben-Shachar et al. 1999*)
 - prodloužení amplitudy vlny P300 (odráží kognitivní procesy rozdělené pozornosti či krátkodobou paměť)

Efekt rTMS na kognitivní funkce u zdravých dobrovolníků

- působení vysokofrekvenční rTMS nad oblastí levého DLPFC vedla ve většině studií k narušení kognitivního výkonu
 - výjimkou byl mladší věk (Huang et al. 2005)
 - faktor věku hraje důležitou roli také v intenzitě antidepresivního efektu rTMS (Janicak et al. 2002)
 - pravděpodobně vyšší flexibilita a adaptabilita neuronové sítě u mladších jedinců způsobuje obecně vyšší účinek rTMS

Efekt rTMS na kognitivní deficit u pacientů s depresí

- vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad oblastí levého DLPFC nevede k narušení kognitivních funkcí
- mnoho studií prokázalo zlepšení kognitivního deficitu v průběhu stimulační léčby
- nejvýraznějšího efektu bylo dosaženo hlavně v parametrech paměťových a exekutivních funkcí
 - neurobiologickým korelátem je dysfunkce prefrontálního kortexu
 - míra změny kognitivních funkcí ve většině studií souvisela s velikostí antidepressivního efektu rTMS
- zlepšení kognitivního deficitu depresivní poruchy souvisí více s ústupem depresivní symptomatologie než-li případným specifickým prokognitivním účinkem rTMS

(Little et al. 2000; O'Connor et al. 2005)

Efekt rTMS na kognitivní deficit u schizofrenie

- minimum literárních podkladů

- 5 studií

(Cohen et al. 1999; Rollnik et al. 2000; Holi et al. 2004; Sachdev et al. 2005; Novák et al. 2006).

- kognitivní funkce hodnoceny pouze sekundárně
- zda rTMS nenarušuje kognitivní funkce
- různé neuropsychologické testy včetně screeningových testů

- ***Mohr et al. 2006*** – jediná studie která se zabývala přímým ovlivnění kognitivního deficitu u schizofrenie pomocí rTMS

Cíl práce

Ověřit, zda vysokofrekvenční rTMS levého PFC o 15 stimulačních sezeních a maximální stimulační intenzitě má dostatečný potenciál ovlivnit kognitivní funkce u pacientů se schizofrenií

Metodika

časový design stimulace



Metodika neuropsychologické vyšetření

- Před a po ukončení stimulační léčby
- Všechny běžně měřené kognitivní domény
 - Vizuomotorické schopnosti
 - Psychomotorické tempo
 - Pozornost – globální, zaměřená, rozdělená
 - Paměť – pracovní, verbální, vizuální
 - Exekutivní funkce
- Test cesty, Paměťový test učení, Rey-Osterriethova komplexní figura, Test slovní plynulosti, Wisconsinský test třídění karet

Výsledky 1

Kognitivní výkon před stimulací

Kognitivní výkon narušen nerovnoměrně

- spíše **těžké narušení** – pracovní paměť
- **středně těžké narušení** – vizuální a verbální paměť, slovní plynulost
- **mírné narušení** - psychomotorické tempo, globální pozornost, její selektivita a distribuce
- **norma** - exekutivní funkce

Výsledky 2

Srovnání kognitivního výkonu u aktivní a neaktivní rTMS před stimulací

- kognitivní výkon se mezi pacienty léčenými aktivní a neaktivní rTMS významně nelišil
 - psychomotorické tempo, globální pozornost ($p=0,01$) lepší u skupiny léčené aktivní rTMS
- lze konstatovat, že pacienti zařazení do obou skupin měli stejně závažný kognitivní deficit

Výsledky 3

Změna kognitivního výkonu po stimulaci

■ Aktivní rTMS

– Zlepšení :

- vizuomotorika ($p=0.04$)
- slovní plynulosti ($p=0.03$)
- verbální paměti ($p=0.01$)

■ Neaktivní „sham“ rTMS

– Zhoršení:

- psychomotorika ($p=0,03$)
- globální pozornost, selektivita a distribuce ($p=0,05$)

– Zlepšení:

- Exekutivní funkce

Výsledky 4

Srovnání míry změny mezi aktivní a neaktivní rTMS

- U neaktivní rTMS došlo oproti aktivní rTMS k:
 - Zhoršení pozornosti ($p=0,05$)
 - Zlepšení exekutivních funkcí ($p=0,03$)

Výsledky 5

Vztah dynamiky kognitivního deficitu a negativních příznaků

U skupiny léčené aktivní rTMS

- nebyla nalezena žádná statisticky významná korelace mezi
 - mírou změny vizuomotoriky, slovní plynulosti a verbální paměti
 - mírou změny negativních příznaků (PANSS a SANS)
- zlepšení kognitivních domén v průběhu aktivní rTMS nebylo spojeno se současným ústupem závažnosti negativních příznaků

Diskuze

- Závažnost kognitivního deficitu
 - Nepříliš závažný
- Vliv neaktivní rTMS
 - Zlepšení exekutivních funkcí
- Vliv aktivní rTMS
 - Zlepšení vizuomotoriky, slovní plynulost a verbální paměti (*Rollnik, 2000; Triggs, 1999; Fitzgerald, 2004*)
- Vztah úpravy kognitivního deficitu a ústupu negativních příznaků
 - Nebyla nalezena souvislost (*Heinrichs, Zakzanis, 1998*)

Závěr

- výsledky naší studie **neprokázali výraznou účinnost** vysokofrekvenční rTMS aplikované nad oblastí levého prefrontálního kortexu **v léčbě kognitivního deficitu** u schizofrenie
- jsou v souladu s většinou dosud publikovaných závěrů předchozích studií zabývajících se danou problematikou

Děkuji za pozornost.

Tato práce byla podpořena Ministerstvem školství ČR (Projekt č. MSM0021622404).