

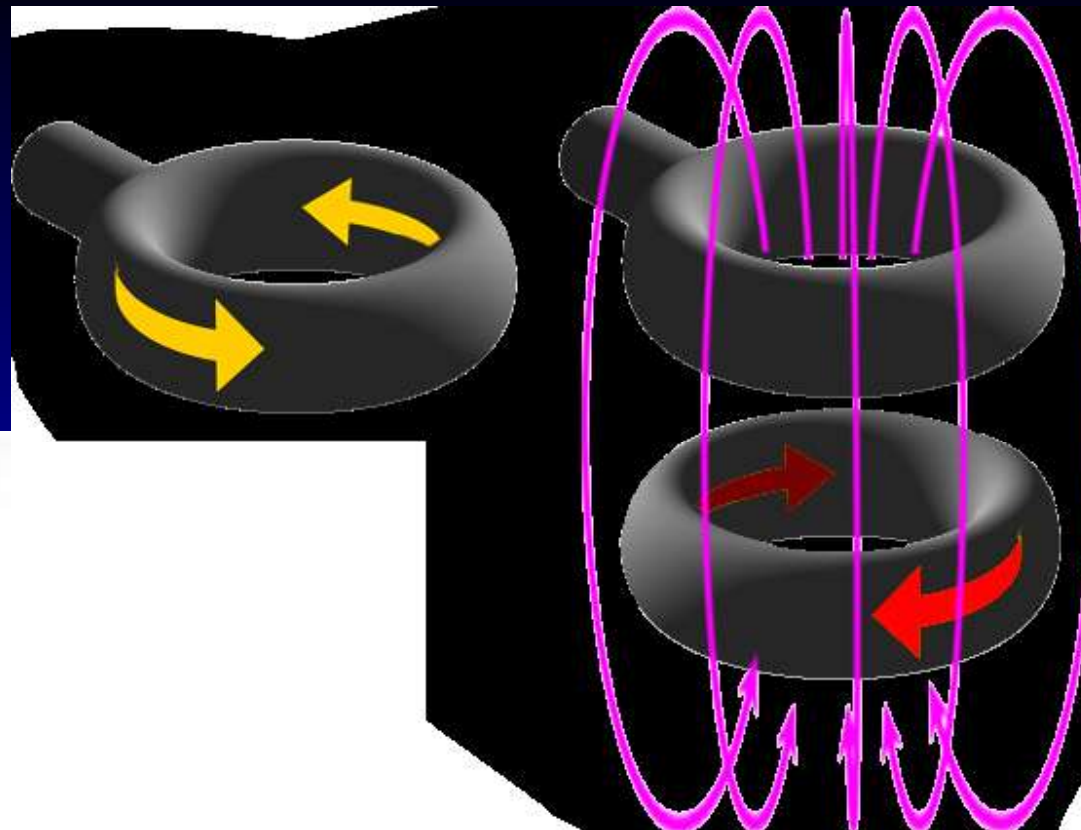
Repetitivní transkraniální magnetická stimulace ke studiu a ovlivnění kognitivních funkcí

Irena Rektorová

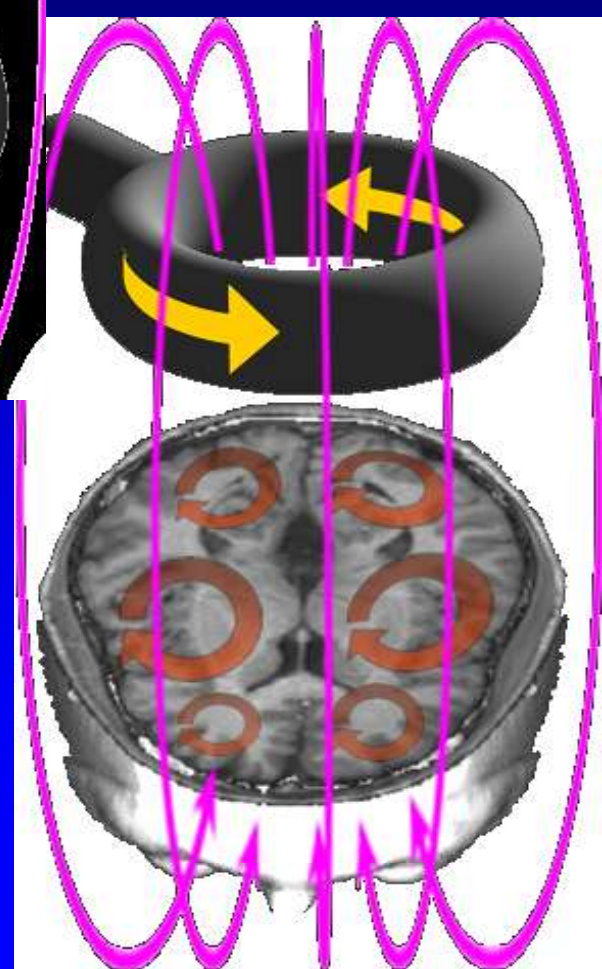
Centrum pro kognitivní poruchy

1. neurologická klinika LF MU,

FN u sv. Anny a CEITEC MU



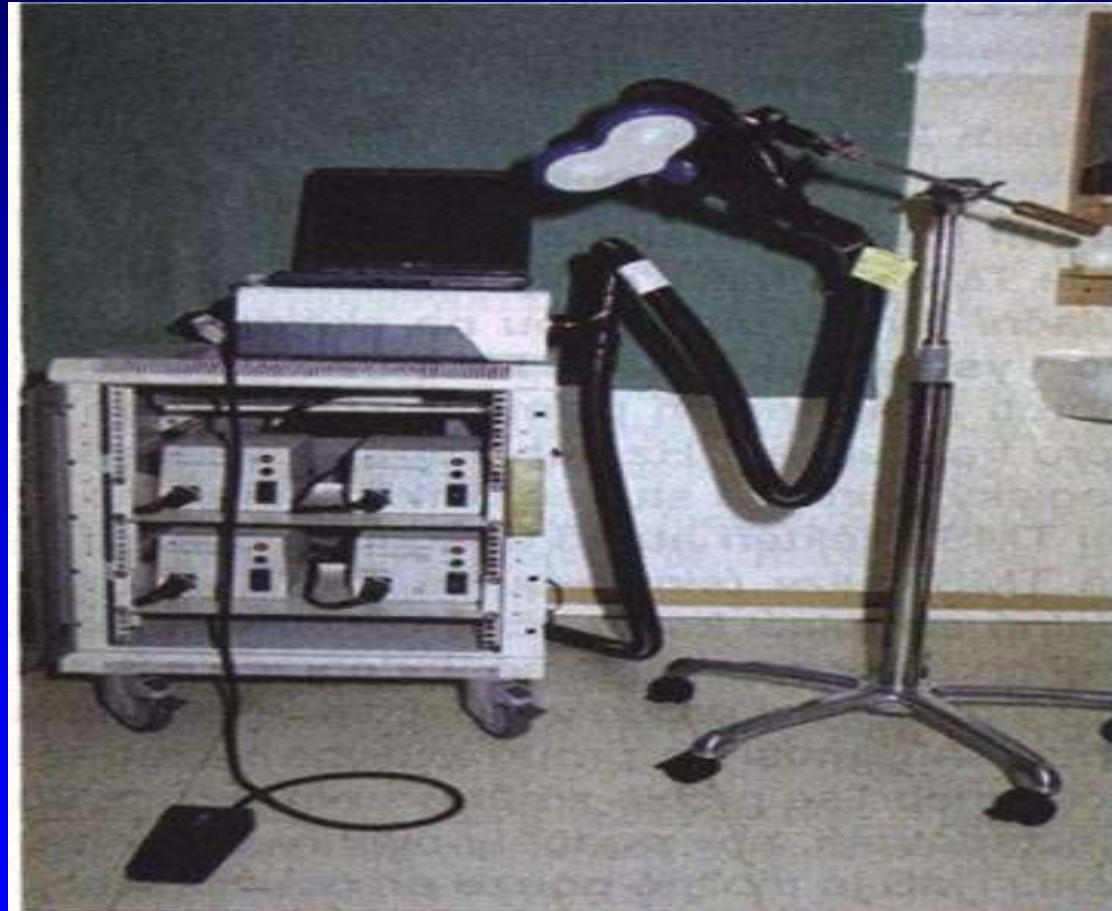
Barker, 1985



Úvod: rTMS

- TMS: studium mechanismů kortikální plasticity v **určité oblasti**
- **rTMS**: modulace excitability v **kortikálních okruzích** a tyto změny přetrvávají i po dokončení stimulace (*Siebner and Rothwell 2003*)

rTMS Magstim Super Rapid Stimulator



Úvod: rTMS

- Efekt rTMS závisí na stimulačních parametrech (intenzita, frekvence, celkový počet stimulů, místo stimulace, načasování, funkční stav kortexu)
- Stimulace nad primární motorickou kůrou: vysoká frekvence má facilitační účinky na kortikospinální excitabilitu, nízká frekvence účinky **inhibiční** (eg. Pascual-Leone et al., 1994, Wu et al., 2000, Modugno et al., 2001)
- Je obtížnější prokázat **behaviorální** účinky než demonstrovat změny kortikální excitability (Muelbacher et al. 2000, Pascual-Leone et al. 1998)

rTMS na hybné symptomy u pacientů s Parkinsonovou nemocí

- **Pozitivní efekt** na hybné symptomy PN (Pascual-Leone, 1994; Shimamoto, 1999; Siebner, 1999; Mally and Stone, 1999; Cantello, 2002; Khedr, 2003; Lomarev, 2005, Khedr, 2008)
- **Bez efektu** na hybné symptomy PN (Ghabra, 1999; Tergau, 1999; Okabe, 2003)
- **Vysokofrekvenční rTMS** – lepší efekt na hybné symptomy (UPDRS III) než nízkofrekvenční rTMS, ale míra zlepšení nízká a nedosahuje účinku dopaminergní terapie (Elahi et al. 2009)

Zárazy chůze u PN (FOG)

- 10Hz rTMS, 90% MT, 1350 stimulů/1 sezení
- 5 sezení (pětidenní aplikace): rTMS randomizovaně aplikována **nad levý DLPFC a MC** v „on“ stavu bez dyskinezí, vždy ve stejný čas a dle deníku pacienta
- Hodnocení **motorických** symptomů, **kortikální dráždivosti**, **kognitivních** funkcí (test verbální fluence, STROOPův test, číselné symboly, číselné sady, RCFT)

Výsledky: negativní na FOG

TABLE 1. *Effects of rTMS treatments on FOG*

	Prior to rTMS over MC	After rTMS over MC	Prior to rTMS over DLPFC	After rTMS over DLPFC
Gait questionnaire	20.5 (10;22)	18.0 (12;24)	14.0 (12;18)	17.0 (12;18)
UPDRS III	23.0 (9;40)	21.0 (9;40)	26.0 (13;40)	22.0 (7;40)
FOG frequency	10.0 (7;14)	14.0 (1;14)	15.5 (11;16)	15.0 (15;20)
FOG manifestation	18.5 (10;31)	25.0 (1;25)	28.0 (25;31)	32.5 (27;36)
FOG duration	15.5 (9;21)	18.0 (1;34)	36.0 (16;38)	29.5 (23;48)

Data expressed as median estimates supplied by 10% and 90% quantiles. UPDRS III denote Unified Parkinson's Disease Rating Scale, Motor Examination. FOG frequency score denote the number of FOG. FOG manifestation score = $na + nb + nc$, where a corresponds to shuffling and is equal to 1, b corresponds to trembling in place and is equal to 2, c corresponds to akinesia and is equal to 3, and n is the number of relevant FOG. FOG duration score = $na + nb + nc + nd$, where a corresponds to a time interval of 0 to 2 seconds and is equal to 1, b corresponds to 3 to 10 seconds and is equal to 2, c corresponds to 11 to 30 seconds and is equal to 3, and d corresponds to a time interval > 30 seconds and is equal to 4.

Wilcoxonův párový test

Rektorová et al., Mov Disord 2007

STROOPův TEST

STROOP interference:

T scór před léčbou: $50,3 \pm 7,1$

T scór po léčbě: $57,3 \pm 5,7$

T skór 1 t po léčbě: $54,3 \pm 5,1$

ANOVA; $p < 0,06$

červená	modrá	zelená	červená	modrá
zelená	zelená	červená	modrá	zelená
modrá	červená	modrá	zelená	červená
zelená	modrá	červená	červená	modrá
červená	červená	zelená	modrá	zelená
modrá	zelená	modrá	zelená	červená
červená	modrá	zelená	modrá	zelená
modrá	zelená	červená	zelená	červená
zelená	červená	modrá	červená	modrá
modrá	zelená	zelená	modrá	zelená
zelená	červená	modrá	červená	červená
červená	modrá	červená	zelená	modrá
zelená	červená	modrá	červená	zelená
modrá	modrá	červená	zelená	červená
červená	zelená	zelená	modrá	modrá
modrá	modrá	červená	zelená	červená
modrá	zelená	modrá	červená	zelená
zelená	červená	zelená	modrá	modrá
červená	modrá	červená	zelená	červená
zelená	červená	zelená	modrá	zelená

Rektorová et al., Mov Disord 2007

Závěr

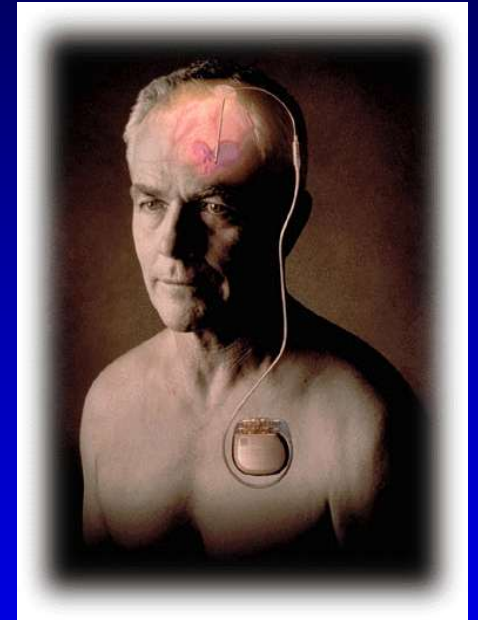
- Pětidenní aplikace vysokofrekvenční rTMS **nenavodila zlepšení FOG** u pacientů s pokročilou PN
- Pětidenní aplikace vysokofrekvenční rTMS nad levým DLPFC by mohla navodit **selektivní zlepšení kognitivních funkcí** (trend zlepšení ve Stroopově testu hodnotícím inhibici habituálních odpovědí)

rTMS v psychiatrii

- Deprese (FDA schválená léčba)
- Mánie
- Schizofrenie
- OCD
- Odvykání od psychotropních látek (craving)
- Jiné úzkostné poruchy

Stimulační terapie farmakorezistentní deprese

- FR deprese 15 - 30% pacientů
(Berlim a Turecki 2007)
- ECT, rTMS, VNS,
DBS



Účinnost rTMS v léčbě deprese

- **Vysokofrekvenční (10-20Hz) rTMS nad oblastí levého PFC** prokázala antidepressivní účinnost (George et al. 1995)
- **Nízkofrekvenční (cca 1Hz) rTMS nad oblastí pravého PFC** prokázala antidepressivní účinnost (Klein et al. 1999)
- **7/8 meta-analýz prokázaly antidepressivní efekt vysokofrekvenční rTMS oproti sham rTMS na konci 2. týdne léčby** (Martin et al. 2003; Gross et al. 2007)

Srovnání rTMS a ECT v léčbě deprese

- **rTMS**
 - během výkonu není nutná anestezie
 - pro účinek rTMS není nutné vyvolat motorický záchvat
 - nebylo prokázáno narušení kognitivních funkcí
 - je možné přesně lokalizovat místo stimulace
 - rTMS nemá stigma, kterým je zatížena ECT, proto lze očekávat lepší compliance
- **ECT**
 - metoda volby u farmakorezistentních depresí
 - vyšší účinnost u depresí s psychotickými příznaky

Meta-analýza meta-analýz – rTMS v léčbě FR deprese

- **15 metaanalýz (2001-2010)**
- **Záleží na počtu sezení**
- **Není jasné, jak dlouho přetrvává efekt – chybí dlouhodobé sledování efektu terapie!**

rTMS a ovlivnění kognitivních funkcí – efekt načasování

„On-line“ (rTMS během provádění úlohy) vs. „Off-line“ přístup (hodnocení před a po stimulaci)

- Selektivní **kognitivní zlepšení** u pacientů s FR depresí po rTMS nad levý DLPFC (off-line přístup):
- Exekutivní funkce (*Moser et al., 2002, Triggs et al., 1999, Speer et al., 201, Martis et al., 2003*)
- Paměť (*Padberg et al., 1999, Little et al., 2000, Martis et al., 2003*)
- Psychomotorické tempo (*Martis et al., 2003*)

Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients

I. Rektorova*, S. Megova, M. Bares, I. Rektor

First Department of Neurology, Masaryk University, Teaching Hospital sv. Anna, Pekarska 53, 656 91, Brno, Czech Republic

Available online 16 December 2004

- **Cíl: zjistit, zda jednorázová vysokofrekvenční rTMS aplikovaná nad levý DLPFC navodí nějakou změnu kognitivních funkcí u pacientů s vaskulárním kognitivním deficitem (poruchy exekutivních funkcí, bez demence)**

Výsledky

Psychol. test	Před rTMS	Po rTMS nad DLPFC	Po rTMS nad MC
Symboly (WAIS-R)	8,3 ± 2,4	10,0 ± 3,2 P = 0,04 Z = -2,06	10,5 ± 4,3 P = 0,04 Z = -2,06
STROOPův test	50,6 ± 6,2	55,6 ± 6,8 P = 0,04 Z = -2,03	50,8 ± 6,4 P = 1,0 Z = 0,00

Závěry

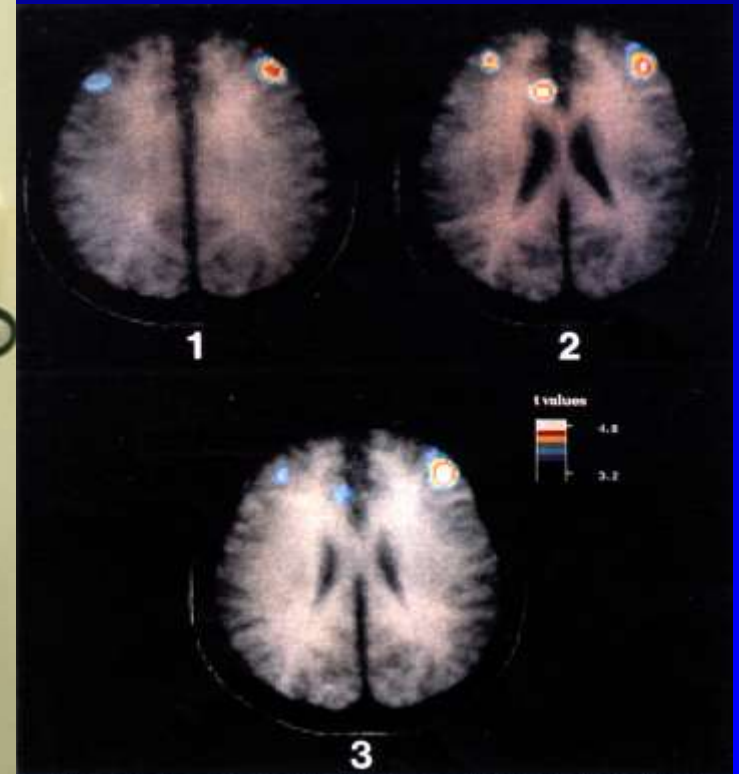
- rTMS byla bezpečná pro pacienty s vaskulární MCI
- **Jednorázová rTMS aplikovaná nad levý DLPFC může vést ke zlepšení exekutivních funkcí**
- Další studie – větší počet pacientů, placebem kontrolované, délka stimulačního protokolu

Meta-analýza: kognitivní funkce po stimulaci levého DLPFC (1999-2009)

- rTMS o frekvenci 10-20 Hz, 10-15 sezení, MT 80-110%: lepší výsledky
- Pacienti větší efekt než zdraví dobrovolníci
- Efekt zejména na: pozornost, kognitivní flexibilitu, inhibici habituálních odpovědí, verbální fluenci, pracovní paměť, prostorová paměť, asociační učení

Guse et al., 2010

DLPFC, VLPFC (IFG) s použitím bezrámové stereotaktické navigace



rTMS (25 Hz) nad pravý DLPFC v testu Londýnské věže (TOL)

- 10 pacientů s PN
- rTMS nad pravý DLPFC, levý DLPFC, placebo stimulace
- **Efekt na výkon v TOL pouze po stimulaci nad pravým DLPFC**

Stimulace gyrus frontalis inferior (IFG): nespecifické zlepšení ve všech subtestech Stroopova testu (rychlejší tempo zpracování informací)

BRIEF REPORT

The Role of the Inferior Frontal Gyrus
in Cognitive Processing of Patients
with Parkinson's Disease: A Pilot
rTMS Study

Hana Srovnalova, MD,^{1,2} Radek Marecek, ing.,^{1,3}
and Irena Rektorova, MD, Ph.D.^{1,3*}

Srovnalová,
...Rektorová,
Mov Disord 2011

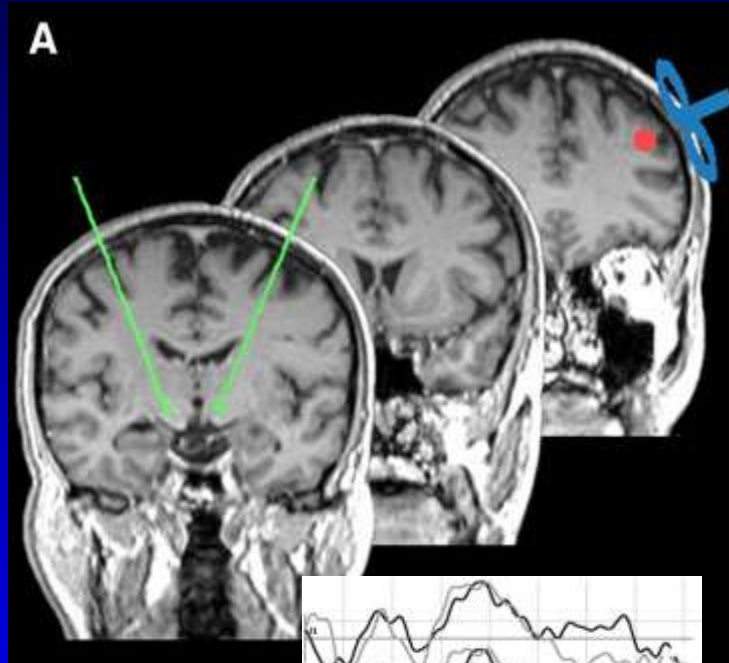
Table 1. Stroop test: results of the active and sham rTMS sessions over the IFG bilaterally

ST scores	Prior to rTMS		Immediately after rTMS		Statistical significance (P level)	
	Active	Sham	Active	Sham	Active	Sham
Word ^a (M ± SD)	42.3 ± 4.4	42.9 ± 3.9	46.6 ± 4.8	46.3 ± 7.2	.004 ^b	.117
Color ^a (M ± SD)	46.4 ± 8.1	46.2 ± 6.1	50.1 ± 10.3	49.1 ± 11.9	.050	.320
Color-word ^a (M ± SD)	51.7 ± 10.8	51.1 ± 9.7	58.4 ± 10.4	55.3 ± 12.7	.006 ^b	.447
Interference ^a (M ± SD)	55.7 ± 8.1	50.5 ± 8.8	57.8 ± 9.3	56 ± 6.4	.375	.184

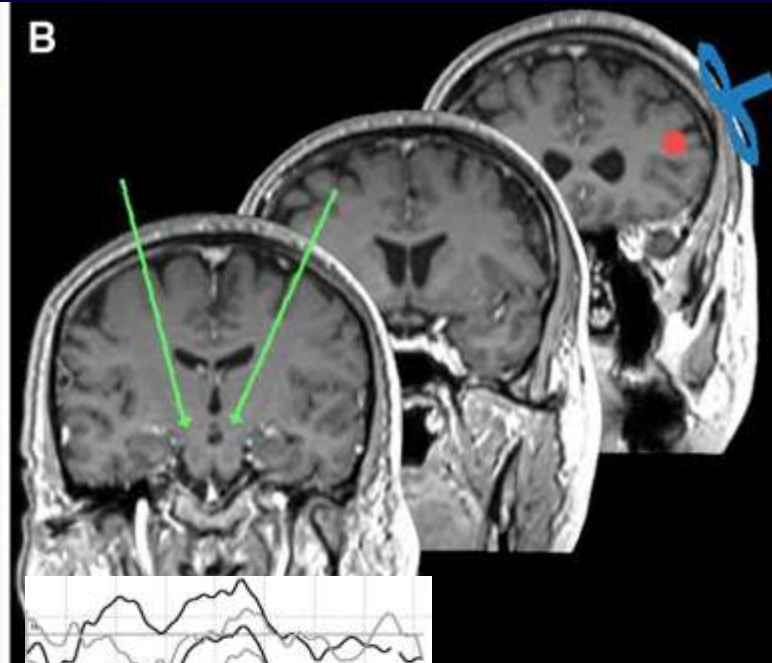
rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; M, mean; SD, standard deviation; ^at scores; ^bstatistically significant after Bonferroni correction.

rTMS nad IFG u pacientů s Parkinsonovou nemocí (PN) po implantaci elektrod do subtalamických jader v rámci chirurgie PN: zrychlené zpracování informací v exekutivních testech, zkrácení latence kognitivního evokovaného potenciálu (vlny P3), průkaz hyper-přímé dráhy z IFG do subtalamického jádra

DLPFC



IFG



Balaz,..Rektorová...
et al., EBR 2010

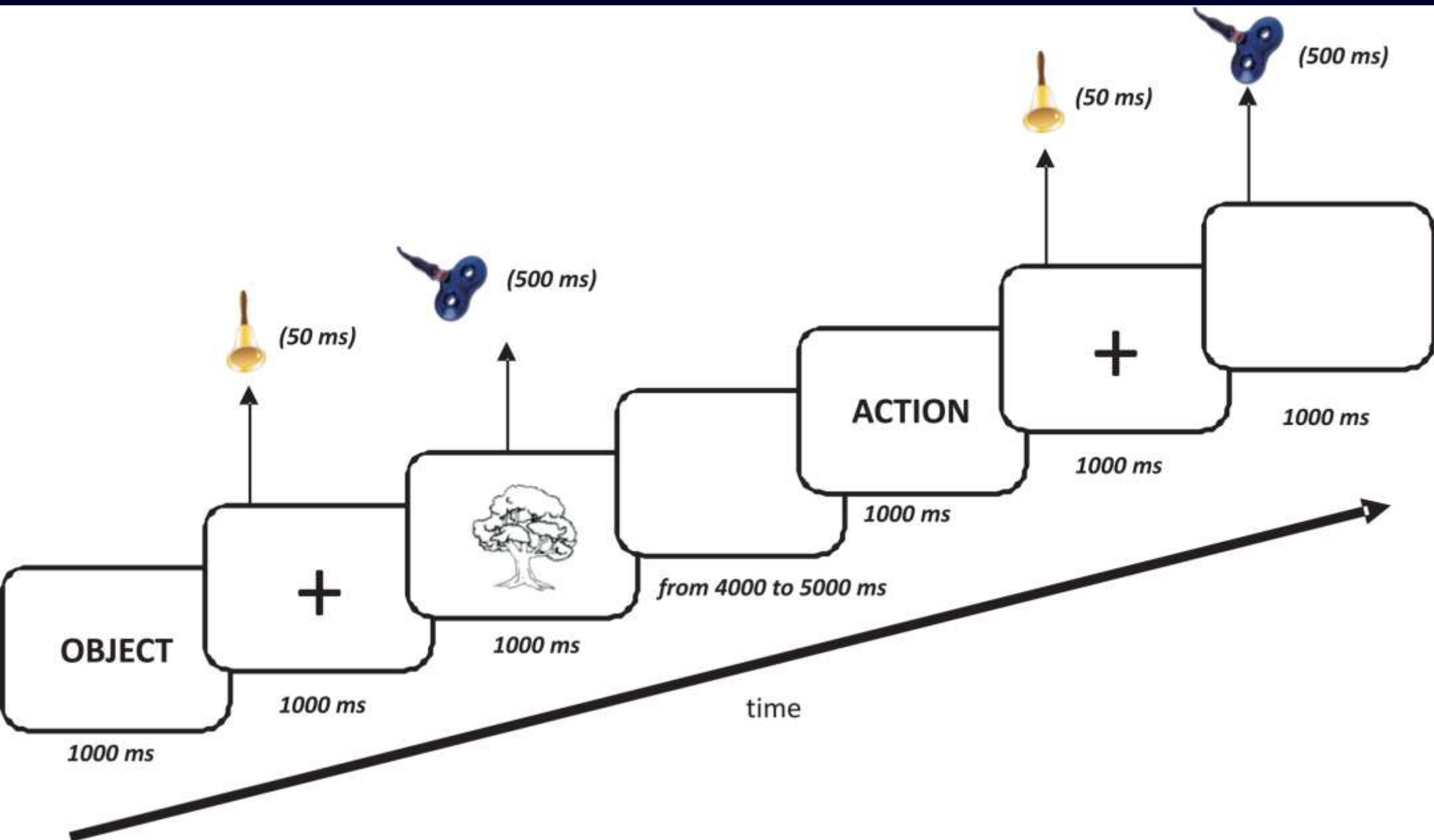
Neinvazivní stimulace u pacientů s Alzheimerovou nemocí (AN)

- **rTMS jako biomarker**
- **rTMS pro zjišťování dlouhodobého efektu terapie**
- **rTMS pro navození zlepšení kognitivního výkonu**

Review: Freitas et al., Experimental Gerontology 2011

20 Hz rTMS pro kognitivní řečové funkce u AN

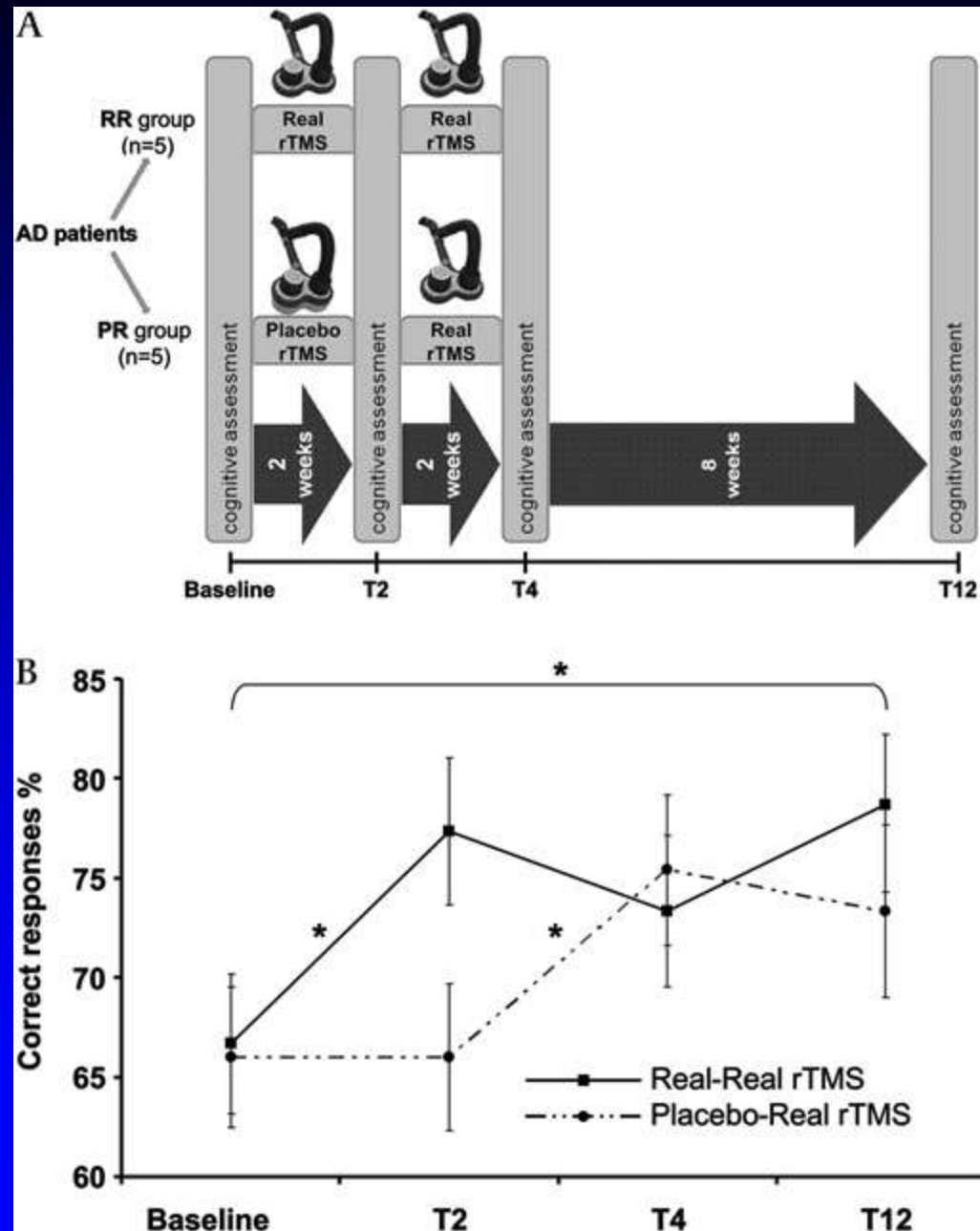
- rTMS nad levý DLPFC během testu pojmenování obrázků – zlepšení ve slovesech vs. podstatných jménech (**aktivita** vs. předměty) - „**on-line**“ **přístup** u pacientů s mírnou AN (MMSE $\geq$ 17), podobně jako u zdravých (Cotelli et al., 2010)
- Efekt na pojmenování předmětů i akcí u pacientů těžších (MMSE<17), po stimulaci nad pravým i levým DLPFC
(Cotelli et al., 2006, 2008)



20 Hz rTMS pro kognitivně komunikační funkce u AN: 2-4 týdenní rTMS

- Středně těžká AN, „off-line“ přístup
- Není efekt na pojmenování obrázků, ale přítomen efekt v **testu porozumění vět**, efekt po 2-týdenní stimulaci, přetrvává 8 týdnů (*Baterie pro hodnocení afázie: SC-BADA*)

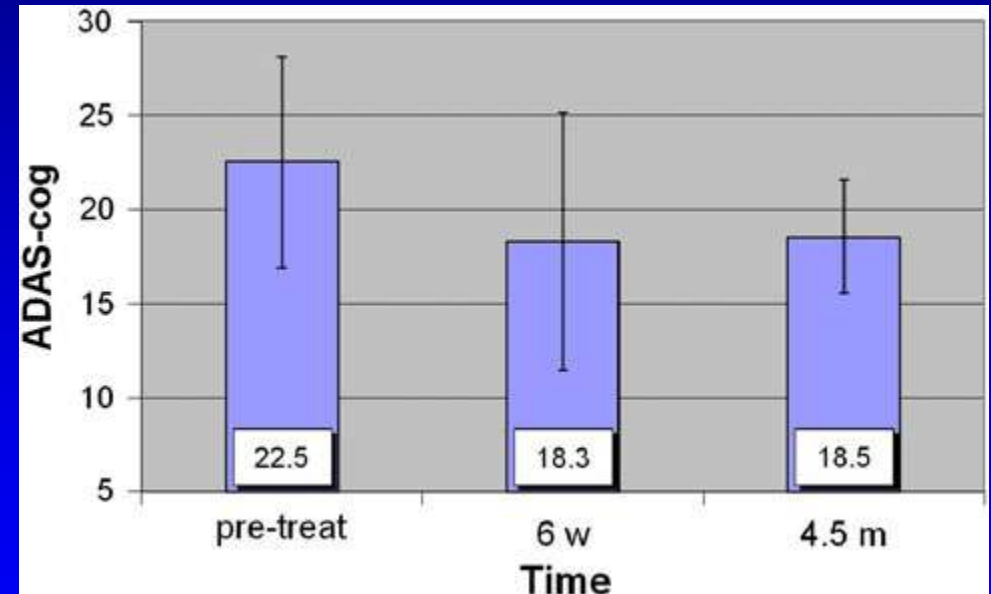
(Cotelli et al., 2010)



(Cotelli et al., 2010)

10 Hz rTMS u pacientů s AN

- 8 pacientů !!!, otevřená studie
- 6 týdnů denní rTMS
- 3 měsíce 2x týdně
- 6 oblastí:
- R a L DLPFC
- L Broca a Wernicke
- R a L parietální kortex



Bentwich et al., 2011

rTMS nad levý DLPFC pro kognitivní funkce u pacientů s AN

- **20 Hz, 1 Hz, placebo „sham“ stimulace, 5 dní,
45 pacientů**
- **Efekt 20 Hz stimulace na MMSE, IADL a GDS**
- **Nejvýraznější u pacientů s mírnou - středně
těžkou AN (MMSE 18-22)**
- **Efekt přetrvává 3 měsíce**

Ahmed et al., 2012

rTMS na kognitivní funkce: závěry

- Efekt rTMS u pacientů sledován zejm. po stimulaci levého DLPFC (ale nabízí se stimulace oboustranná i rTMS dalších kortikálních oblastí)
- U pacientů s AN: pozitivní efekt stimulace na globální kognitivní výkon, ale i na funkce řečové (kognitivně-komunikační poruchy, např. test porozumění vět)
- **Výsledky zatím pilotního charakteru**

Poděkování

**Spolupracovníci 1.NK LFMU,
FNUSA a CEITEC MU, Brno**

Ilona Eliášová

Hana Srovnalová

Silvie Sedláčková

Radek Mareček

Milena Košťálová

**VUT, Fakulta elektrotechniky
a komunikačních technologií
Brno**

Jiří Mekyska

Zdeněk Smékal

