proLékaře.cz | 27.4.2024

Vliv repetitivní transkraniální magnetické stimulace cerebella na motoriku horní končetiny u pacientů v iniciálním stadiu Parkinsonovy nemoci – pilotní studie

The Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Cerebellum on the Upper Limb Performance in Early Parkinson's Disease – Pilot Study

E. Minks[1], R. Mareček[1], T. Pavlík[3], K. Chroust[3], M. Bareš[1,2]

LF MU, Brno:
[1] 1. neurologická klinika FN u sv. Anny v Brně
[2] Centrum pro abnormní pohyby a parkinsonismus 1. neurologické kliniky FN u sv. Anny v Brně
[3] Institut biostatistiky a analýz LF a PřF

MUDr. Eduard Minks
1. neurologická klinika
LF MU a FN u sv. Anny v Brně
Pekařská 53
656 91 Brno
e-mail: eduard.minks@fnusa.cz

Přijato k recenzi: 20. 3. 2009
Přijato do tisku: 2. 10. 2009

Souhrn

Cíl: Mozeček hraje významnou úlohu v kontrole motorických funkcí. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) mozečku ovlivňuje motoriku u zdravých dobrovolníků. Cílem naší práce bylo zjistit, zda rTMS cerebella je schopna ovlivnit motorickou funkci horní končetiny v časné fázi Parkinsonovy nemoci. *Materiál a metodika:* Do studie s rTMS bylo zahrnuto deset pacientů v časném stadiu Parkinsonovy nemoci. Každý pacient absolvoval 1krát rTMS s real stimulací a 1krát rTMS se sham stimulací. Mezi real rTMS a sham rTMS byl odstup tří měsíců, pořadí stimulací bylo randomizováno a jednoduše zaslepeno. Použili jsme frekvenci 1 Hz, 600 pulzů, stimulováno bylo pravé laterální cerebellum. Před rTMS a po ní proband vždy absolvoval dva motorické testy se zaměřením na jemnou a hrubší motoriku horní končetiny (9 hole peg test, Test s míčky). *Výsledky:* U Testu s míčky byl u real rTMS prokázán statisticky významný rozdíl ($p < 0,05$) při provedení testu pravou horní končetinou – pacienti potřebovali méně času k provedení testu po stimulaci oproti situaci před ní. U sham rTMS byla u testu s míčky prokázána statistická významnost ($p < 0,05$) při testování levé horní končetiny (také zkrácení času potřebného k provedení úkolu po rTMS). U 9 hole peg testu nebyl nalezen rozdíl před rTMS a po ní (real nebo sham). U žádného testu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl ve změně trvání testů mezi real a sham rTMS. Nežádoucí účinky pozorovány nebyly. *Závěr:* Naše pilotní studie neprokázala na vzorku deseti pacientů s Parkinsonovou nemocí vliv rTMS cerebella na motoriku horní končetiny. Studie svědčí o proveditelnosti a bezpečnosti metody.

Klíčová slova

repetitivní traskraniální magnetická stimulace – cerebellum – nucleus dentatus – Parkinsonova nemoc

Key words

repetitive transcranial magnetic stimulation – cerebellum – nucleus dentatus – Parkinson's disease

Poděkování

Autorský kolektiv děkuje Mgr. Zbyňku Bortlíčkovi (část statistického zpracování), fyzioterapeutům Evě Cejpkové (tvorba testu s míčky), Mgr. Martině Tarasové a Ireně Mádlíkové, DiS. (konzultace motorických testů), MUDr. Haně Srovnalové (pomoc s problematikou rTMS), psychologům Mgr. Radce Kubíkové, PhDr. Sabině Telecké, Mgr. Zuzaně Fanfrdlové (konzultace protokolu), Ing. Michalu Miklovi (pomoc při získání navigačních snímků magnetické rezonance), MUDr. Marku Balážovi (pomoc při získání pacientů), Evě Horákové, Marii Kopíčkové, Janě Bártové a Anně Hlučkové (pomoc při realizaci protokolu), MUDr. Martě Pažourkové (konzultace magnetické rezonance), MUDr. Alexandře Minksové (úprava získaných dat, textu).

Podpořeno výzkumným záměrem MŠM0021622404.

proLékaře.cz | 27.4.2024

Abstract

Objective: The cerebellum is strongly involved in the motor system. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the cerebellum influences the motor output of healthy volunteers. The aim of this study was to investigate whether rTMS of the cerebellum has the potential to affect motion of the upper limbs in Parkinson's disease. *Materials and methods:* Ten patients in the early stages of Parkinson's disease took part in the study. Every patient was given one session of rTMS with real stimulation and one session with sham stimulation. A three-month interval was left between sessions. Sequences were randomized and patients were blinded with regard to real/sham stimulation. A frequency of 1 Hz was employed, with a total of 600 pulses, with stimulation targeted on the lateral right cerebellum. Patients performed two motor tests with their fingers and hands both before and after rTMS procedures (9-hole peg test, ball test). *Results:* Results of the ball test revealed a significant improvement ($p < 0.05$) in performance of the right upper limb with real rTMS (patients required less time for this test after rTMS). A significant difference ($p < 0.05$) also emerged in this test with left upper limb and sham rTMS (also less time required to complete this test after rTMS). There were no significant difference in 9-hole peg test before and after (real or sham) rTMS and there was no difference in change of duration for motor tests between real and sham rTMS. No adverse event were recorded. *Outcome:* This pilot study did not demonstrate that cerebellar rTMS influenced the motor system of the upper limbs in a group of 10 patients with Parkinson's disease. This study does, however, testify to the safety and performance of the method employed.

Úvod

Cerebellum je komplexní struktura s řadou motorických a nemotorických [1–3] funkcí, která má spoje přímo nebo přes vmezeřené struktury téměř s celou centrální nervovou soustavou. Šedá hmota je uložena v kortexu cerebella a v jeho jádrech (nucleus dentatus, emboliformis, globosus, fastigii). Přívodné dráhy (aferentace z míchy, kmene, kortexu) končí v kůře mozečku na Purkyňových buňkách. Tento vstup působí na kortex cerebella aktivačně. Odvodné dráhy z kůry mozečku nejprve míří do mozečkových jader. Jde o axony Purkyňových buněk a působí na jádra mozečku inhibičně. Z těchto jader (excitatorní projekce) jdou dále odvodné dráhy po překřížení do thalamu a do řady jader mozkového kmene. V motorických jádrech thalamu jsou eferentní dráhy mozečku převedeny na přímou korovou motoriku, v jádrech kmene na motoriku kmenovou. Po přepojení v thalamu také část drah míří do bazálních ganglií. Mozeček tak může plnit funkci důležitého regulačního centra motoriky.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neinvazivní elektrofyziologická metoda, kterou lze využít ke studiu centrálního nervového systému a k terapii některých neurologických a psychiatrických onemocnění [4–6]. Opakovaná stimulace pulzním magnetickým polem indukuje elektrické pole, které moduluje neuronální aktivitu [7,8].

rTMS cerebella nám experimentálně dovoluje sledovat vliv modifikované funkce mozečku na motoriku. V minulosti bylo provedeno několik menších studií u zdravých dobrovolníků, které posouvají znalosti o funkci této struktury. Po rTMS bylo například pozorováno zvýšení variability pohybu prstů [9], alterace motorického výkonu při provedení 10 hole peg board testu [10], či byla pozorována změna u koordinace hlavy a očí [11]. Při studiu vnímání času (který je svázán s motorickým projevem) bylo pozorováno např. nadhodnocení času v milisekundách [3]. V další studii při rTMS cerebella byla ovlivněna intrakortikální excitabilita [12] či u elektrické stimulace cerebella byl prokázán facilitační efekt na motorický kortex [13]. Naopak při jedné studii s pacienty se sclerosis multiplex a cerebellární symptomatologií došlo při stimulaci levého motorického kortexu ke zlepšení času potřebného k provedení 9 hole peg board testu [14]. Tato menší pozorování a použité protokoly jsou velmi heterogenní, nicméně společně vypovídají o možnosti ovlivnit motorický projev pomocí rTMS cerebella a otevírají otázku možného terapeutického vlivu této metody.

Cílem naší práce bylo zjistit, zda je rTMS cerebella schopna ovlivnit motorickou funkci horní končetiny u pacientů v časné fázi Parkinsonovy nemoci (PN).

Materiál, metodika

Sledovaný soubor zahrnoval 10 pacientů s PN v časné fázi rozvoje PN (6 žen, 4 muži,

Obr. 1. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace pravého cerebella při bezrámové navigaci. Pomocí reflexních terčů, které jsou umístěny na cívce a na hlavě pacienta, kamerovému systému (není na snímku) a počítačovému softwaru může být stimulační cívka přesně zaměřena na cílové struktury (cívka patrná z pravé dorzální strany hlavy pacienta).

proLékaře.cz | 27.4.2024

Obr. 2. 9 hole peg test.

Obr. 3. Test s míčky.

všichni praváci). Základní charakteristika souboru (za průměrem a směrodatnou odchylkou v závorce uveden medián): věk 59 ± 6 let (58 let), délka PN 4 ± 1 rok (3 roky), jednotná škála pro hodnocení Parkinsonovy nemoci Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) III subskóre UPDRS 11 ± 4 bodů (12 bodů), celkové skóre UPDRS 18 ± 5 bodů (19 bodů). Mini Mental State Examination (MMSE) 28 ± 2 body (29 bodů). Podmínkou zařazení do studie byla neměněná farmakoterapie po dobu minimálně dvou měsíců před vstupem do studie.

Protokol studie probíhal ambulantně, beze změny režimu u pacientů, pravidelné medikace (L-dopa, dopaminergní agonisté) a fyzioterapie. Na počátku studie byla provedena magnetická rezonance (MR), která byla potřebná pro bezrámovou stereotaxi cívky [7] při rTMS a vstupní testy uvedené výše. Vlastní sezení rTMS (obr. 1) proběhla 2krát – každý pacient absolvoval v jednom sezení rTMS s real stimulací (skutečná stimulace) a v jiném sezení rTMS se sham stimulací (placebo stimulace). Pořadí real a sham rTMS bylo randomizováno a jednoduše zaslepeno (pacient nevěděl, kterou stimulaci podstupuje). Časový interval mezi první a druhou stimulací byl tři měsíce. Těsně před každou rTMS proband absolvoval dva motorické testy zvlášť pravou a levou horní končetinou (9 hole peg test a Test s míčky). Pořadí motorických testů bylo randomizováno. Následovala rTMS. Po rTMS pacient opět prodělal motorické testy ve stejném pořadí jako před rTMS.

Motorické testy byly nejprve pacientovi vysvětleny a předvedeny zkoušejícím lékařem, zácvik nebyl proveden (vyloučení vlivu učení, stejná startovací pozice pro všechny pacienty). 9 hole peg test (obr. 2) je standardizovaný test [15] zaměřený na jemnou motoriku ruky a prstů. Úkolem pacienta je co nejrychleji jednou horní končetinou nejprve po jednom zasunout kolíčky do otvorů na základní desce a po té po jednom vyndat kolíčky z otvorů do mističky, která je součástí základní desky 9 hole peg testu. Hodnotí se čas, za který je pacient schopen co nejrychleji tento test provést. Test s míčky (obr. 3) byl po konzultaci s fyzioterapeutem vyvinut na našem pracovišti. Vznikl z požadavku vyšetřit hrubší motoriku horní končetiny, než testuje 9 hole peg test, za co nejmenších nároků na kognici a pozornost. Podstatou použitého testu je přenášení míčků mezi dvěma nádobami (úchop celou rukou). Úkolem je co nejrychleji jednou horní končetinou po jednom přenést 20 míčků (použity byly tenisové míčky) z jedné nádoby do druhé, přičemž na konci přenosu míčků musí být míčky zarovnány v rovině (žádný míček nesmí být položen na míčky ostatní). Opět se hodnotí čas, za který je pacient schopen co nejrychleji tento test provést.

rTMS cerebella byla zaměřena na oblast pravého laterálního cerebella. Použili jsme bezrámovou stereotaktickou navigaci (BrainsightTM Frameless – Frameless Stereotactic Image Guided TMS System), do osy cívky přiložené k povrchu hlavy byl zaměřen nucleus dentatus pravého cerebella. Použili jsme rTMS o frekvenci 1 Hz a 600 pulzech (doba trvání stimulace 10 minut), 100 % motorického prahu (stimulátor Magstim Super Rapid). Motorický práh byl získán jednoduchou stimulací pravého frontálního kortexu se sledovanou odpovědí na levé horní končetině v postuře (levá horní končetina byla držena v předpažení a sledovanou odpovědí byla extenze zápěstí). Takto získaný motorický práh byl průměrně 38 ± 5 % výkonu stimulátoru (medián 38 %). Motorické testy po rTMS probíhaly v rozmezí od 2 do 6 minut po ukončení stimulace.

Při statistickém hodnocení jsme srovnali výsledky motorických testů neparametricky pomocí Wilcoxonova párového testu. U všech testovaných hypotéz byla hladina významnosti testů α stanovena 0,05. Korekce na násobné testování hypotéz nebyla z důvodu nízkého počtu pacientů provedena.

Výsledky

U motorických testů: u Testu s míčky byl statisticky významný rozdíl prokázán při provedení testu pravou horní končetinou

proLékaře.cz | 27.4.2024

Tab. 1. Výsledky u motorických testů u real rTMS/sham rTMS.

	Sezení s REAL rTMS/SHAM rTMS					
	před rTMS			po rTMS		
	průměr	SD	medián	průměr	SD	medián
peg test vpravo	25,26/25,42	5,72/5,01	24,00/24,17	25,87/24,52	6,25/5,73	24,03/22,42
peg test vlevo	24,11/23,33	3,52/3,51	24,85/22,17	23,56/23,99	4,11/3,85	22,80/22,74
míček vpravo	23,80/24,33	3,95/4,38	24,32/24,22	21,53/23,22	4,41/5,03	20,82/23,04
míček vlevo	21,27/24,53	4,18/6,54	20,14/23,64	20,70/22,46	4,15/5,94	20,38/20,68

Tabulka uvádí průměrné výsledky motorických testů u real rTMS/sham rTMS.
peg test vpravo: 9 hole peg test provedený pravou horní končetinou, peg test vlevo: 9 hole peg test provedený levou horní končetinou, míček vpravo: Test s míčky provedený pravou horní končetinou, míček vlevo: Test s míčky provedený levou horní končetinou, SD: směrodatná odchylka. Hodnoty jsou uvedeny v sekundách.

u real rTMS při srovnání testu před stimulací a po ní (průměrné hodnoty: tab. 1; p-hodnota < 0,05). Pacienti zde byli rychlejší po real rTMS proti stavu před real rTMS. Dále u testu s míčky byl prokázán statisticky významný rozdíl také u sham rTMS, a to při provedení levou horní končetinou (průměrné hodnoty: tab. 1; p-hodnota < 0,05) také ve smyslu zkrácení času potřebného k provedení úkolu po sham rTMS oproti stavu před stimulací. Jiné statisticky významné rozdíly u testu s míčky nalezeny nebyly (p-hodnota > 0,05). Nebyl nalezen rozdíl mezi real a sham rTMS při srovnání podmínek před stimulací nebo po ní. U 9 hole peg testu nebyl nalezen statisticky významný rozdíl při provedení testu pravou i levou horní končetinou u real i sham rTMS mezi stavem před rTMS a po ní. Nebyl nalezen rozdíl mezi real a sham rTMS při srovnání podmínek před stimulací nebo po ní.

Nežádoucí účinky zaznamenány nebyly. Celý protokol byl dobře tolerován. Na otázku, zda byla magnetická stimulace bolestivá nebo nepříjemná, odpověděli všichni pacienti negativně, a to u real i u sham stimulace.

Diskuze

Nejzajímavějším nálezem naší studie byl statisticky významný rozdíl u real rTMS u motorického testu s míčky při provedení pravou horní končetinou. Pacienti se zlepšili v provedení testu po rTMS oproti stavu před stimulací. Nebyl zde ovšem prokázán rozdíl ve změně trvání testu před stimulací a po ní mezi real a sham rTMS, a výsledek je tedy negativní – neprokazuje přesvědčivý vliv rTMS cerebella na motoriku při hodnocení použitého testu. Dále byl nalezen statisticky významný rozdíl u sham rTMS, a to u testu s míčky provedeném levou horní končetinou, pacienti se zde také zlepšili v provedení testu po rTMS oproti stavu před stimulací. Ostatní statistika u tohoto testu a dále i statistika u 9 hole peg testu vyšla negativní.

Do naší prospektivní studie jsme zařadili relativně nízký počet pacientů (n = 10), který rezultuje z náročnosti zvolené metodiky, ale je srovnatelný s některými zahraničními studiemi [9,10,12]. Při takto malém souboru se nabízí otázka, zda některý z výše uvedených výsledků není falešně negativní nebo pozitivní. Podíváme-li se ještě jednou na výše uvedené výsledky, je zde při stimulaci pravého cerebella naznačena lateralizace mezi pravou a levou horní končetinou. Při srovnání času potřebného k vykonání testu před stimulací a po ní se pacienti u testu s míčky zlepšili při provedení pravou horní končetinou po real rTMS a levou horní končetinou po sham rTMS. Ověření výše naznačené možnosti vlivu rTMS cerebella na motoriku horní končetiny u PN by ovšem vyžadovalo daleko širší soubor pacientů.

Podobný protokol, srovnatelný s naším, pokud je nám známo, dosud použit nebyl. Použitá cívka je odlišného typu (s hlubším dosahem) než ve většině publikovaných studií používaná cívka osmičková [3,9,10,12]. Frameless navigace [7] zajistila dobrou a standardizovanou navigaci na cílové struktury, lepší, než umožňuje využití orientace pomocí anatomických bodů na lebce, kterých využívá řada studií [3,9–12]. Použili jsme nízkofrekvenční stimulaci, u níž lze předpokládat inhibici zasažené struktury [7]. Nízkofrekvenční stimulace 1 Hz měla podle našich předpokladů inhibovat dráhu cerebellum-thalamus-kortex (potlačit její inhibiční vliv na kortex) s dopadem na motorické symptomy u PN (hypokineze, klidový tremor, hypertonus), jejichž ovlivnění se mělo projevit v motorických testech. Protokol byl sestaven tak, aby tříměsíční přestávka mezi první a druhou rTMS eliminovala vliv učení u motorických testů a současně, aby nedošlo k progresi parkinsonské symptomatologie během tohoto období.

I při snaze o zachování naprosto stejného průběhu real a sham stimulace jsme detekovali dva rozdíly mezi těmito stimulacemi (zde je další výhoda tříměsíční přestávky mezi real a sham stimulací – předpokládáme, že pacient zapomene na přesné okolnosti stimulace). Prvním ze dvou rozdílů je odlišný motorický vjem pacienta při real stimulaci oproti sham stimulaci. Při real stimulaci jsou u části pacientů lehce stimulovány okolní svaly v oblasti krku, ramen a hlavy, kdežto u sham stimulace nikoliv. Druhým rozdílem je zvukový vjem. U sham cívky vychází zvuk (klapnutí) z magnetického stimulátoru, který je od hlavy pacienta vzdálen přibližně 70 cm, kdežto u real cívky vychází zvuk přímo z cívky, jež je umístěna na hlavě pacienta. Při dotazu na konci studie, zda pacienti rozpoznali real od sham stimulace, odpovídali ovšem všichni pacienti záporně. Pacienti neuvedli žádný nežádoucí účinek stimulace, námi použitá stimulace byla bez výhrad tolerována a nebyla bolestivá.

Závěr

Jedná se o pilotní studii, která neprokázala na vzorku deseti pacientů s Parkinso-

proLékaře.cz | 27.4.2024

novou nemocí vliv nízkofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace cerebella na motorickou funkci horní končetiny. Studie svědčí o proveditelnosti metody a její bezpečnosti.

Literatura

1. Husárová I, Bareš M. Účasť cerebella na kognitívnych a nemotorických funkcích v obraze funkčnej magnetickej rezonancie. Neurol pro praxi 2008; 9(4): 236–239.
2. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. Biol Psychiatry 2000; 48(12): 1133–1141.
3. Koch G, Oliveri M, Torriero S, Salerno S, Gerfo E L, Caltagirone C. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. Exp Brain Res 2007; 179(2): 291–299.
4. Bareš M, Kaňovský P, Dufek J et al. Transkraniální magnetická stimulace. Brno: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně 2003.
5. Bareš M. Nové trendy v transkraniální magnetické stimulaci. Neurol pro praxi 2008; 9(2): 79–82.
6. Kopeček M, Bareš M. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) v léčbě deprese. Přehled publikovaných studií. Psychiatrie 2004; 8(2): 117–132.
7. Sedláčková S, Rektorová I. Repetitivní transkraniální magnetická stimulace a možnosti jejího potenciálního terapeutického využití u extrapyramidových onemocnění. Neurol pro praxi 2005; 6(5): 277–279.
8. Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, Daube-Witherspoon M, Shelton JR, Benson BE et al. Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H215O positron emission tomography: I. Effects of primary motor cortex rTMS. Biol Psychiatry 2003; 54(8): 818–825.
9. Théoret H, Haque J, Pascual-Leone A. Increased variability of paced finger tapping accuracy following repetitive magnetic stimulation of the cerebellum in humans. Neurosci Lett 2001; 306(1–2): 29–32.
10. Miall RC, Christensen LO. The effect of rTMS over the cerebellum in normal human volunteers on peg-board movement performance. Neurosci Lett 2004; 371(2–3): 185–189.
11. Nagel M, Zangemeister WH. The effect of transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on the synkinesis of coordinated eye and head movements. J Neurol Sci 2003; 213(1–2): 35–45.
12. Fierro B, Giglia G, Palermo A, Pecoraro C, Scalia S, Brighina F. Modulatory effects of 1 Hz rTMS over the cerebellum on motor cortex excitability. Exp Brain Res 2007; 176(3): 440–447.
13. Iwata NK, Hanajima R, Furubayashi T, Terao Y, Uesugi H, Shiio Y et al. Facilitatory effect on the motor cortex by electrical stimulation over the cerebellum in humans. Exp Brain Res 2004; 159(4): 418–424.
14. Koch G, Rossi S, Prosperetti C, Codecà C2, Monteleone F, Petrosini L et al. Improvement of hand dexterity following motor cortex rTMS in multiple sclerosis patients with cerebellar impairment. Mult Scler 2008; 14(7): 995–998.
15. Oxford Grice KO, Vogel KA, Le V, Mitchell A, Muniz S, Vollmer MA. Adult norms for a commercially available nine hole peg test for finger dexterity. Am J Occup Ther 2003; 57(5): 570–573.

Česká neurologická společnost
Sekce neuromuskulárních chorob ČNS
Slovenskáneurologická spoľočnosť
Sekcia pre neuromuskulárne ochorenia
Neurologická klinika MU a FN Brno
6. – 7. května 2010
Hotel Voroněž I, Křížkovského 47, Brno
pořádají společný česko-slovenský
Neuromuskulární kongres
21. neuromuskulární sympozium
Sekce neuromuskulárních chorob ČNS
XI. konferencia
o neuromuskulárnych ochoreniach
Organizační sekretariát kongresu
TA-SERVICE, s.r.o., Hlinky 48, 603 00 Brno, Tel./Fax +420 543 211 134, E-mail: bezdekova@ta-service.cz
www.ta-service.cz/neuromuskularni2010