

Non-invazivní neuromodulace: Metodika rTMS (repetitive Transcranial Magnetic Stimulation) včetně elektrofyziologické diagnostiky pomocí rTMS a její role v rehabilitaci

Součástí přednášky je téma Neuroplasticita v kontextu regeneračních a reorganizačních procesů

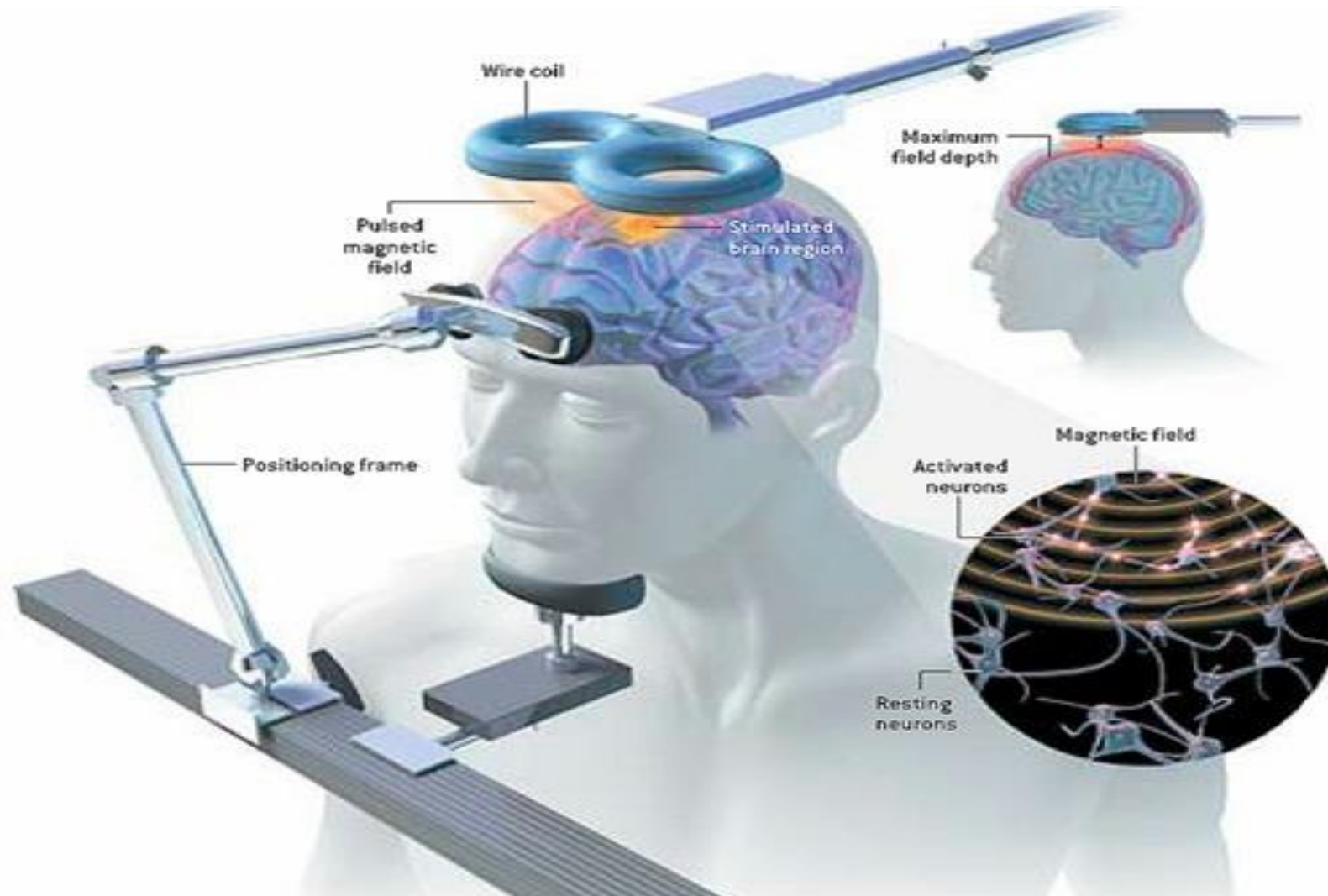
Mgr. Přemysl Vlček, Ph.D.

Klinika rehabilitačního lékařství FNKV, 3LF UK

Národní ústav duševního zdraví, Klecany



Repetitivní transkraniální magnetická stimulace







rTMS

Počátek experimentů: první polovina 80. let

P. A. Merton and H. B. Morton at the National Hospital, Queen Square, London.

Princip: výboj (110 mikrosekund) z vysokovoltážního kapacitoru do cívky vyvolá proudovou odezvu (4000A) a vznikne dostatečně silné magnetické pole (1 - 2,5 T)



THE LANCET, MAY 11, 1985

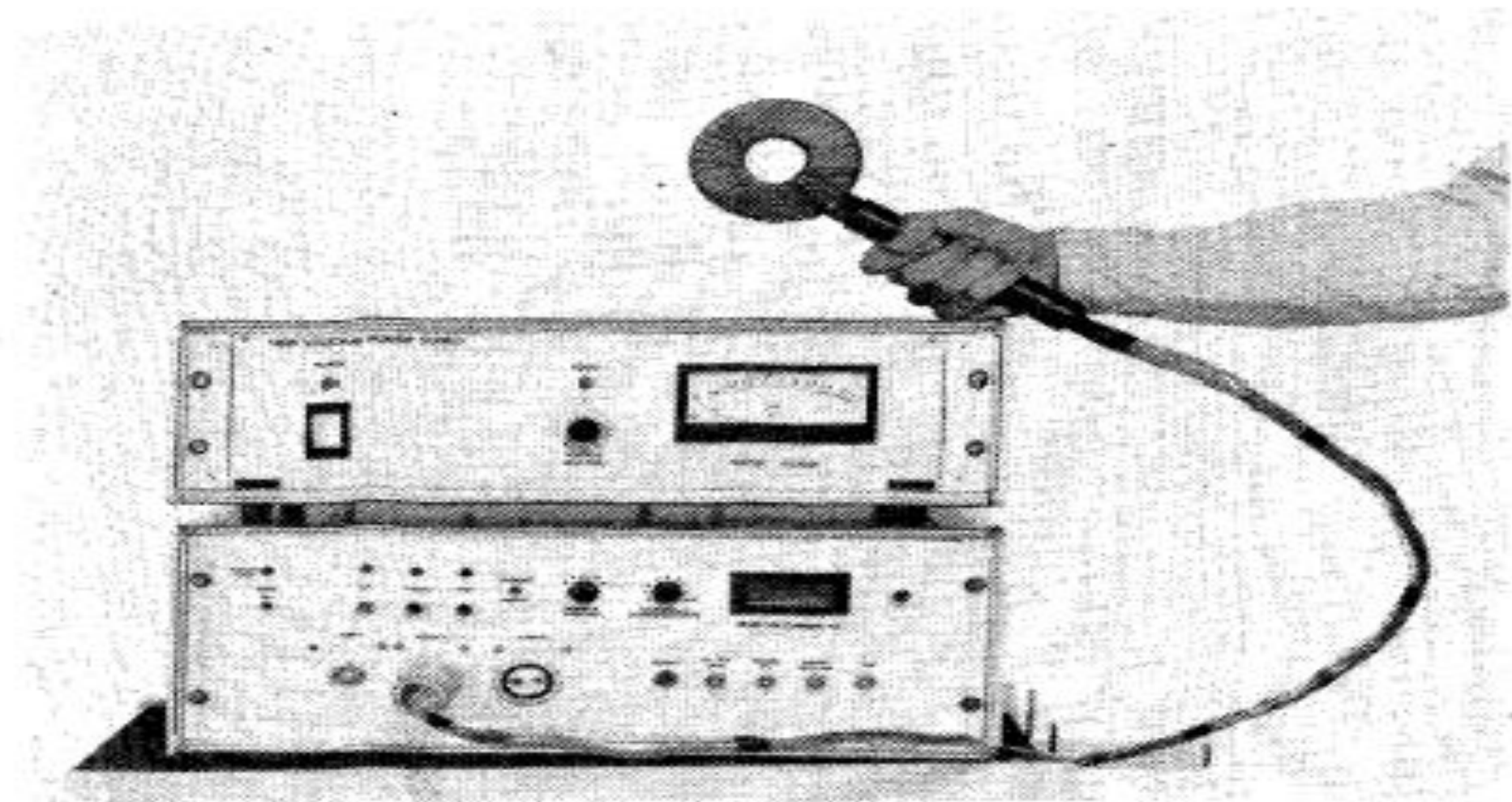


Fig 1—Magnetic stimulator and coil.



rTMS

National Hospital for Neurology and Neurosurgery

- Quality and Safety at Queen Square (National Hospital Neurology and Neurosurgery)
- The National Brain Appeal
- Outpatients and patient booking - NHNN
- National Hospital for Neurology and Neurosurgery at Cleveland Street
- The Ladies' Samaritan Society
- Redeveloping the National Hospital for Neurology and Neurosurgery
- Contacting the National Hospital for Neurology and Neurosurgery about your appointment

National Hospital for Neurology and Neurosurgery



The National Hospital for Neurology and Neurosurgery (NHNN), Queen Square, is the UK's largest dedicated neurological and neurosurgical hospital. It provides comprehensive services for the diagnosis, treatment and care of all conditions that affect the brain, spinal cord, peripheral nervous system and muscles. Services include specialist neurosurgery, a brain tumour unit, the Hyper-acute Stroke Unit (HASU), an acute brain injury unit, the National Prion Clinic, a pioneering neuro-rehabilitation unit, the UK's first interventional MRI scanner, the largest specialised neurosurgical ITU and the only neuromedical ITU in the country. Together with its neighbour, the UCL Queen Square

Address

National Hospital for
Neurology & Neurosurgery
Queen Square
London
WC1N 3BG

Telephone

020 3456 7890

Clinical services

- ▶ Acute Stroke and Brain Injury Unit
- ▶ Ataxia Centre
- ▶ Autonomic Unit
- ▶ Cognitive disorders clinic
- ▶ Epilepsy
- ▶ Hyper-acute stroke unit (HASU)
- ▶ Infection control at UCLH
- ▶ Medical Intensive Therapy Unit - Harris Neuromedical
- ▶ Metabolic Disease (Adult Inherited)
- ▶ Motor Neuron Diseases
- ▶ Movement disorders
- ▶ National Prion Clinic (NPC)
- ▶ Neuroanaesthesia and Neurocritical Care
- ▶ Neurocritical care



rTMS

Faradayův zákon elektromagnetické indukce:

„v okolí primární cívky (součást přístroje rTMS), ve které probíhá časově proměnný elektrický proud, se vytváří proměnné magnetické pole, které je schopno indukovat **sekundární elektrický proud** ve vodičích nacházejících se v jeho dosahu. Tímto vodičem může být i mozek pacienta“

Důsledek: depolarizace kortikálních neuronů



rTMS

magnetické pole prochází bez odporu skrze měkké tkáně hlavy i lebku a v mozku indukuje vznik sekundárního elektrického proudu

depolarizace nebo hyperpolarizace buněčných membrán (membrány přerušují tok indukovaného proudu)

změny transmembránového napětí

změny iontových kanálů závislých na napětí

souvislá aktivace neuronů = metabolické, hemodynamické a behaviorální změny

přímo je měněna funkce neuronů, které se nacházejí do 1,5–2 cm od cívky.

nepřímo však jsou cestou **transsynaptického** spojení ovlivňovány i **hlubší struktury**.



rTMS

Magnetické pole dobře prochází i materiály s vysokým elektrickým odporem:

Lebka vykazuje 8-15x vyšší elektrický odpor oproti měkkým tkáním

Silné magnetické pole prochází kraniální krajinou až k neuronům, kde vyvolává změnu jejich elektrických potenciálů

Při stimulaci motorické kůry dochází k odezvě až na úrovni svalů (muscle action potential)

Stejný účinek jako při skalpové či periferní elektrické stimulaci



rTMS-remapping

Úloha: zjistit vliv různých protokolů rTMS na funkční mozkovou aktivitu vztaženou k motorické úloze (pravidelný pohyb horní končetinou).

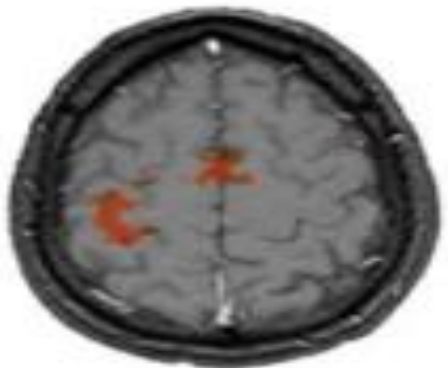
Protokoly:

- 1) Sham
- 2) 1 Hz (kontralat., M1, 90 % MP, 1600 stimulů)
- 3) 20 Hz (kontralat., M1, 90 % MP, 1600 stimulů)

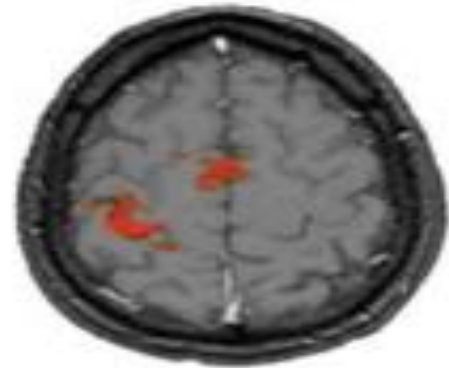
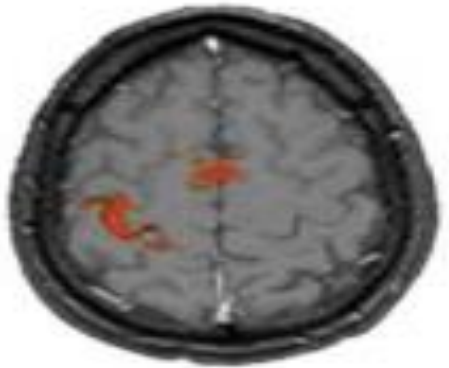


Before

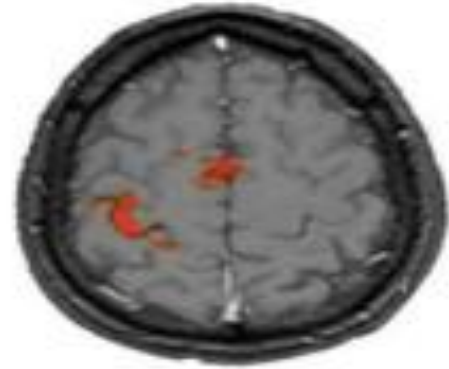
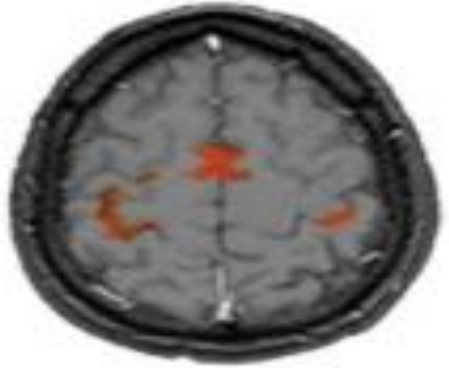
After



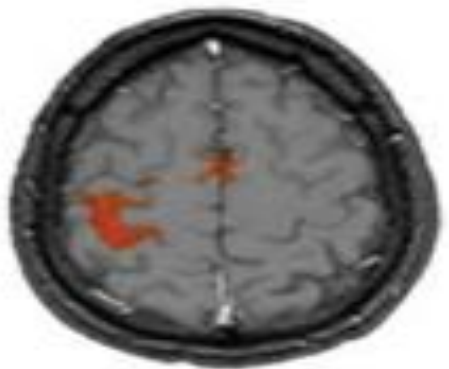
Sham
rTMS

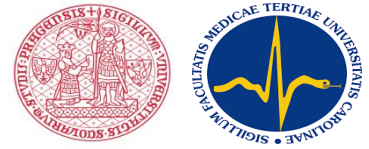


1 Hz
rTMS



20 Hz
rTMS





Protokoly rTMS – remapping

Inhibiční protokol vyvolá remapping – aktivace M1 a SMA ipsilaterálně

rTMS protokoly

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace o nízké frekvenci	LF-rTMS	Inhibiční	1 Hz stimulace, počet pulzů závisí na délce sezení
Repetitivní transkraniální magnetická stimulace o vysoké frekvenci	HF-rTMS	Excitační	5 Hz, 10 Hz stimulace, počet pulzů závisí na délce sezení
Theta burst stimulace (intermitentní)	iTBS	Excitační	3 pulzy v 50 Hz, opakované každých 200 ms po dobu 2 s, následuje 8 s pauza, celý cyklus se opakuje 20x (celkem 600 pulzů)
Theta burst stimulace (kontinuální)	cTBS	Inhibiční	3 pulzy v 50 Hz, opakované každých 200 ms po dobu 40 s (celkem 600 pulzů)
Kvadrupulzní rTMS (excitační)	QPS	Excitační	Série čtyř pulzů s intervaly 5 ms, opakování 150x (celkem 600 pulzů)
Kvadrupulzní rTMS (inhibiční)	QPS	Inhibiční	Série čtyř pulzů s intervaly 1.5 ms, opakování 150x (celkem 600 pulzů)
Paired associative stimulation (10 ms interval)	PAS10	Inhibiční	Periferní stimulace následovaná TMS (1 pulz) po 10 ms, opakování s frekvencí 0.1 Hz (tj. jednou za 10 sekund) po dobu 30 minut
Paired associative stimulation (25 ms interval)	PAS25	Excitační	Periferní stimulace následovaná TMS po 25 ms, opakování s frekvencí 0.1 Hz (tj. jednou za 10 sekund) po dobu 30 minut



rTMS

- Transkraniální magnetická stimulace (TMS) byla (a stále je!) původně využívána pro určování motorických evokovaných potenciálů (MEPs) periferních svalů.
- Opakovaná aplikace TMS (rTMS) vyvolává lokální změny neuronové aktivity v kortexu.
- rTMS ovlivňuje "plasticitu" mozku.



Faktory ovlivňující účinek rTMS na mozkovou kůru

- Místo stimulace.
- Frekvence impulsů (počet impulsů za 1 sekundu, vyjádřeno v Hz).
- Intenzita impulsů (vyjádřeno jako procento (%) z motorického prahu (MT)).
- Doba trvání série (počet aplikovaných impulsů).



Vysokofrekvenční a nízkofrekvenční rTMS: Jaký je rozdíl?

- Účinky rTMS na mozkovou kůru se liší v závislosti na frekvenci impulsů.
- rTMS s frekvencí **5 Hz nebo vyšší** = vysokofrekvenční rTMS.
- rTMS s frekvencí **1 Hz nebo nižší** = nízkofrekvenční rTMS.
- **Vysokofrekvenční rTMS** zvyšuje lokální neuronovou aktivitu
- **Nízkofrekvenční rTMS** potlačuje lokální neuronovou aktivitu



Vysokofrekvenční rTMS: Zvýšení neuronové aktivity

- Pascual-Leone a kol.: Po aplikaci 10-impulsové série rTMS o frekvenci 20 Hz a intenzitě 150 % MT na primární motorickou oblast, amplituda MEP vzrostla po dobu cca 3 minut.
- Wu a kol.: Amplituda MEP se zvýšila na 90 sekund po aplikaci 30-impulsové série rTMS o frekvenci 15 Hz a intenzitě 120 % MT.
- Maeda a kol.: Zvýšení amplitudy MEP na 2 minuty po aplikaci 240-impulsové série rTMS o frekvenci 20 Hz a intenzitě 90 % MT.



Nízkofrekvenční rTMS: Potlačení neuronové aktivity

- Chen a kol.: Po aplikaci nízkofrekvenční rTMS (810 impulsů, frekvence 0,9 Hz, intenzita 115 % MT) na primární motorickou oblast, MT stimulované strany se zvýšil a amplituda indukovaných MEP klesla na 15 minut a déle po stimulaci.
- Maeda a kol.: Po aplikaci nízkofrekvenční rTMS (240 impulsů, frekvence 1 Hz, intenzita 90 % MT) na jednu stranu primární motorické oblasti, amplituda MEP klesla na 2 minuty.



Variabilita odpovědi na rTMS

Pozorování: reakce na rTMS je vysoce variabilní

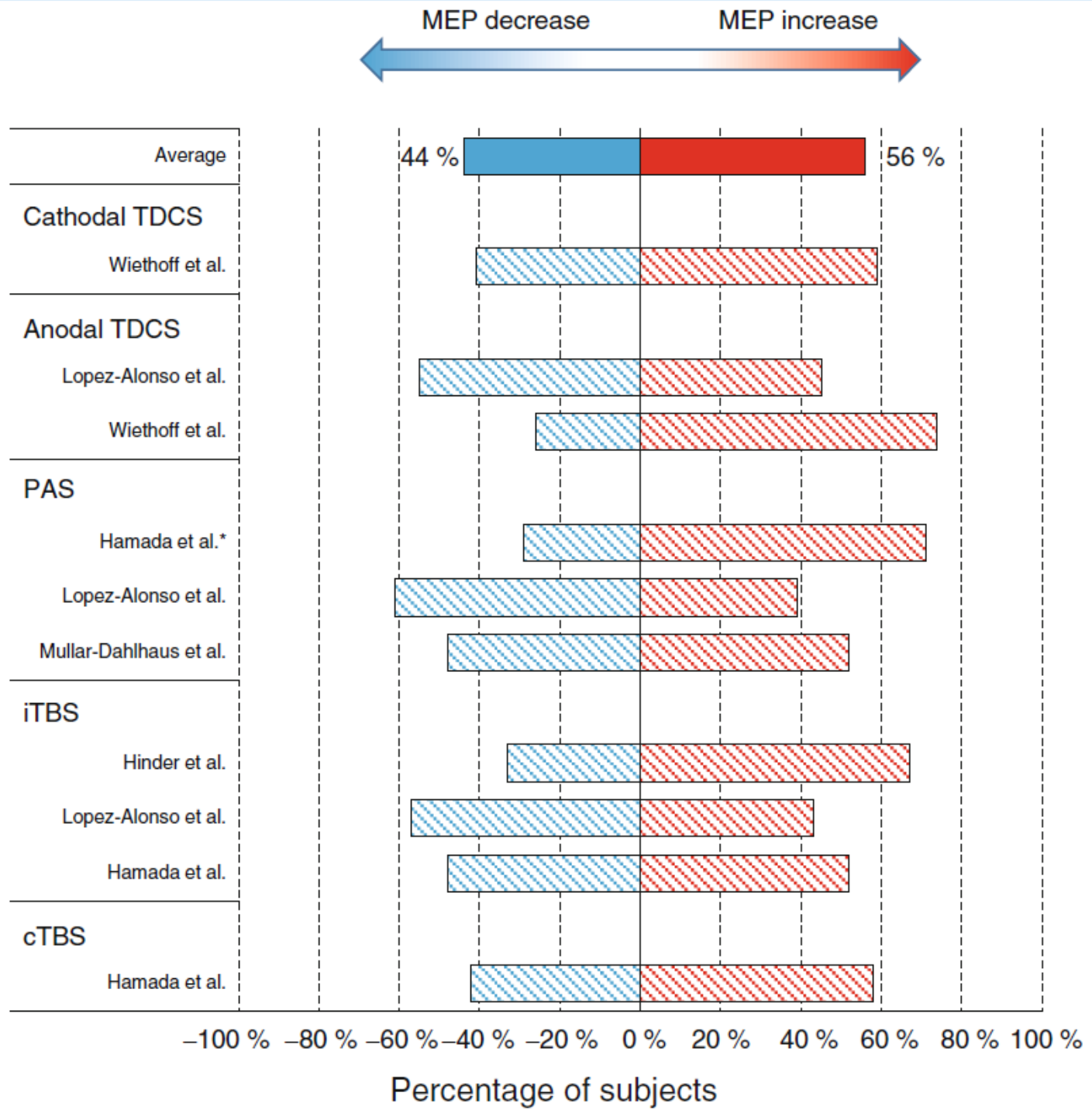
Větší studie potvrdily tuto variabilitu v odpovědi na různé rTMS protokoly.

Ve výzkumech s větším počtem účastníků je pravděpodobnost očekávané reakce až 50%.

Mnoho faktorů: věk, pohlaví, doba dne, fyzická aktivita, historie synaptické aktivity, stav kůry a další.

Většina těchto faktorů však nevysvětluje většinu variace – variabilita je multifaktoriální.

Variabilita může být rozdělena do dvou skupin: vnitřní (nezměnitelné) a vnější (potenciálně ovlivnitelné).





Variabilita odpovědi na rTMS

- Vnitřní faktory: věk, pohlaví, genetika.
- Vnější faktory: stav kůry, historie synaptické aktivity, úroveň pozornosti.
- Vliv aktivity cílového svalu na variabilitu odpovědi.
- Výzva pro definici skutečného "klidového" stavu.
 - I když se zdá, že subjekt je v klidu, neznamena to, že je celý motorický systém v klidu.
 - Motorický práh může být modifikován změnami v úrovni pozornosti.
 - Klidový stav může kolísat v závislosti na nevyhnutelných fluktuacích neuronálních stavů, včetně pozornosti.



Variabilita odpovědi na rTMS

- MEP: objektivní měření kortikální vzrušitelnosti.
- TEP (transkraniální evokovaný potenciál): objektivní odpověď na TMS.
 - **Výhoda TEP: možnost měření v jakékoli oblasti mozku, na rozdíl od MEP.**
- **MEP** (Motor Evoked Potential): Reakce měřená na motorickém konci po aplikaci TMS, používaná k měření kortikální vzrušitelnosti.
- **TEP** (Transcranial Evoked Potential): EEG odpověď na TMS.
 - Výhoda TEP: možné použití na jakoukoli oblast mozku, zatímco MEP je omezeno na primární motorickou kůru.
 - Zatím žádné studie neprozkoumaly variabilitu v TEP měřeních po rTMS u různých jednotlivců.



Vliv aktivity cílového svalu na variabilitu odpovědi rTMS

- 1.Posílení odpovědi:** Aktivace cílového svalu před nebo během rTMS může zesílit odpověď, což znamená, že sval je citlivější na magnetickou stimulaci. To je částečně způsobeno zvýšeným prahem vzrušitelnosti motorických neuronů, když je sval aktivní.
- 2.Specifičnost odpovědi:** Aktivita cílového svalu může zvýšit specifičnost odpovědi, tj. omezit účinky rTMS na konkrétní oblast nebo cestu v mozku, **což snižuje "šum" z jiných oblastí.**
- 3.Změny v plastičnosti:** Aktivita svalu může mít vliv na plasticitu mozku, což může ovlivnit, jak dlouho trvá efekt rTMS nebo jeho intenzitu.
- 4.Interindividuální variabilita:** Různé osoby mohou reagovat odlišně na kombinaci svalové aktivity a rTMS. To znamená, že u některých lidí může aktivita svalu zvýšit odezvu na rTMS, zatímco u jiných může mít malý nebo žádný vliv.
- 5.Ovlivnění prahu stimulace:** Aktivita cílového svalu může ovlivnit práh stimulace, což je minimální intenzita potřebná k vyvolání motorické odpovědi v svalu.



Vliv aktivity cílového svalu na variabilitu odpovědi rTMS

Posílení odpovědi při aktivaci cílového svalu v rTMS

Pokud je cílový sval aktivován před nebo během rTMS, zvýší se pravděpodobnost silnější reakce na stimulaci.

To může být užitečné v několika aplikacích:

- 1. Motorická rehabilitace po CMP:** Pacienti mohou být požádáni, aby aktivně pohybovali postiženou končetinu během rTMS, aby zvýšili excitabilitu motorických drah.
- 2. Léčba motorických poruch:** U pacientů s určitými motorickými poruchami, jako je např. dystonie, může kombinace aktivního pohybu s rTMS pomoci cílit a modulovat specifické motorické cesty, které mohou být dysfunkční.
- 3. Výzkum plasticity motorického kortexu:** Vědci mohou využít tohoto principu k sledování, jak se mění vzrušivost motorických neuronů v reakci na rTMS v kombinaci s konkrétními motorickými úkoly.
- 4. Sportovní a výkonnostní výzkum:** Kineziologové, fyzioterapeuti a trenéři mohou zkoumat, jak rTMS v kombinaci s aktivací svalu může ovlivnit výkonnost, rychlost reakce nebo svalovou sílu (u sportovců).
- 5. Optimalizace rTMS protokolů:** Přizpůsobení intenzity a frekvence rTMS v kombinaci s aktivací cílového svalu může pomoci vytvořit efektivnější protokoly pro různé terapeutické a výzkumné účely.



Neuromodulační mechanismy rTMS

- rTMS má vliv na lokální excitabilitu mozkové kůry.
- Tyto účinky jsou podloženy změnami v účinnosti synaptického přenosu, což je základ mozkové plasticity.
- Zvýšení účinnosti synaptického přenosu se nazývá dlouhodobá potenciace (Long-term potentiation - LTP).
- Snížení účinnosti synaptického přenosu se označuje jako dlouhodobá deprese (Long-term depression - LTD).
- Vysokofrekvenční rTMS indukuje LTP, zatímco nízkofrekvenční rTMS indukuje LTD.



Neuromodulační mechanismy rTMS - úloha neurotransmiterů

- Indukce LTP/LTD pomocí rTMS je zprostředkována neurotransmitery, jako je glutamát a GABA.
- Výzkum na zvířatech ukázal, že inhibice glutamátových míst vzájemných glutamát (např. pomocí dextromethorphanu, memantinu) na NMDA receptoru snižuje indukci LTP/LTD způsobenou rTMS.
- Naopak, potlačení inhibičních systémů zprostředkovaných GABA zvyšuje indukci LTP/LTD.
- To naznačuje, že **aktivace glutamátového systému zvyšuje neuronální plasticitu, zatímco aktivace GABA systému plasticitu snižuje.**



rTMS - hormonální vlivy

- Studie provedená Inghilleri et al. zkoumala vliv menstruačního cyklu na účinnost vysokofrekvenční rTMS u osmi žen.
- 1. den menstruačního cyklu nebyl pozorován žádný významný nárůst velikosti MEP při aplikaci vysokofrekvenční rTMS (5 Hz) na primární motorickou oblast.
- 14. den menstruačního cyklu byl pozorován významný nárůst velikosti MEP při aplikaci stejné léčby.
- Výsledek naznačuje, že hladiny estrogenu v krvi významně ovlivňují účinnost vysokofrekvenční rTMS.



rTMS – diurnální vlivy

- Sale et al. zkoumala diurnální variace v účincích stimulace pomocí rTMS (Paired associative stimulation) na primární motorickou oblast u 20 dospělých.
- Bylo pozorováno významné zvýšení velikosti MEPs, ať už byla stimulace provedena ráno nebo odpoledne, avšak stupeň zvýšení byl větší, pokud se stimulace uskutečnila odpoledne.
- Tento výsledek byl interpretován tak, že existuje možnost, že hladiny hormonů, které jsou úzce spojeny s cirkadiánním rytmem, jako je melatonin a kortizol, ovlivňují plasticitu mozku.



rTMS – polymorfismus mozkového neurotrofního faktoru

- Na základě zjištění, že polymorfismus mozkového neurotrofního faktoru (brain-derived neurotrophic factor –BDNF) (val66met) ovlivňuje plasticitu mozku, provedl Cheeran et al. studii o vlivu BDNF polymorfismů na účinek theta burst stimulace (TBS).
- Byly porovnány stimulační a inhibiční účinky TBS ve skupině bez polymorfismu (Val/Val typ -) a skupině s polymorfismem (Val/Met nebo Met/Met).
- Ve skupině s polymorfismem nebyly pozorovány ani významné stimulační ani inhibiční účinky, zatímco **ve skupině bez polymorfismu byly pozorovány významné změny. Tedy opět důkaz pro neuroplasticitu!**
- **Vysvětlení polymorfismy BDNF snižují jeho produkci.**
- Val/Val - the nucleotides at codon 66 were both valine
- Val/Met - one of the nucleotides at codon 66 had mutated to methionine
- Met/Met - both nucleotides at codon 66 had mutated to methionine



rTMS v rehabilitaci – funkční změny

- Funkční změny se týkají toho, jak mozek funguje.
- Po léčbě rTMS se mohou měnit vzorce neuronální aktivity.
- Tyto změny mohou být projevem dlouhodobého zesílení potenciálu (LTP) nebo dlouhodobé deprese (LTD).
- LTP a LTD jsou mechanismy, které stojí za schopností mozku učit se a adaptovat se na nové informace.
- LTP je proces, kde se zvyšuje citlivost synapsí na signály, což vede k zesílení spojení mezi neurony.
- LTD snižuje citlivost synapsí, což znamená, že spojení mezi neurony je oslabené.
- rTMS může ovlivnit tyto procesy a tím měnit funkci mozku.



rTMS v rehabilitaci – strukturální změny

- Strukturální změny v rehabilitačním procesu jsou morfologickým korelátem opakovaných podnětů vyvolávajících funkční změny.
- Léčba rTMS může vést k změnám v hustotě šedé hmoty (gliogeneze, dendrity, synapse) nebo ve struktuře bílé hmoty (axonální regenerace, remyelinizace)
- Tyto změny mohou ovlivnit, jak jsou informace v mozku zpracovány a přenášeny.
- Studie ukázaly, že rTMS může vést ke zvýšení hustoty šedé hmoty v cílených oblastech mozku, což může mít vliv na mozkové funkce.

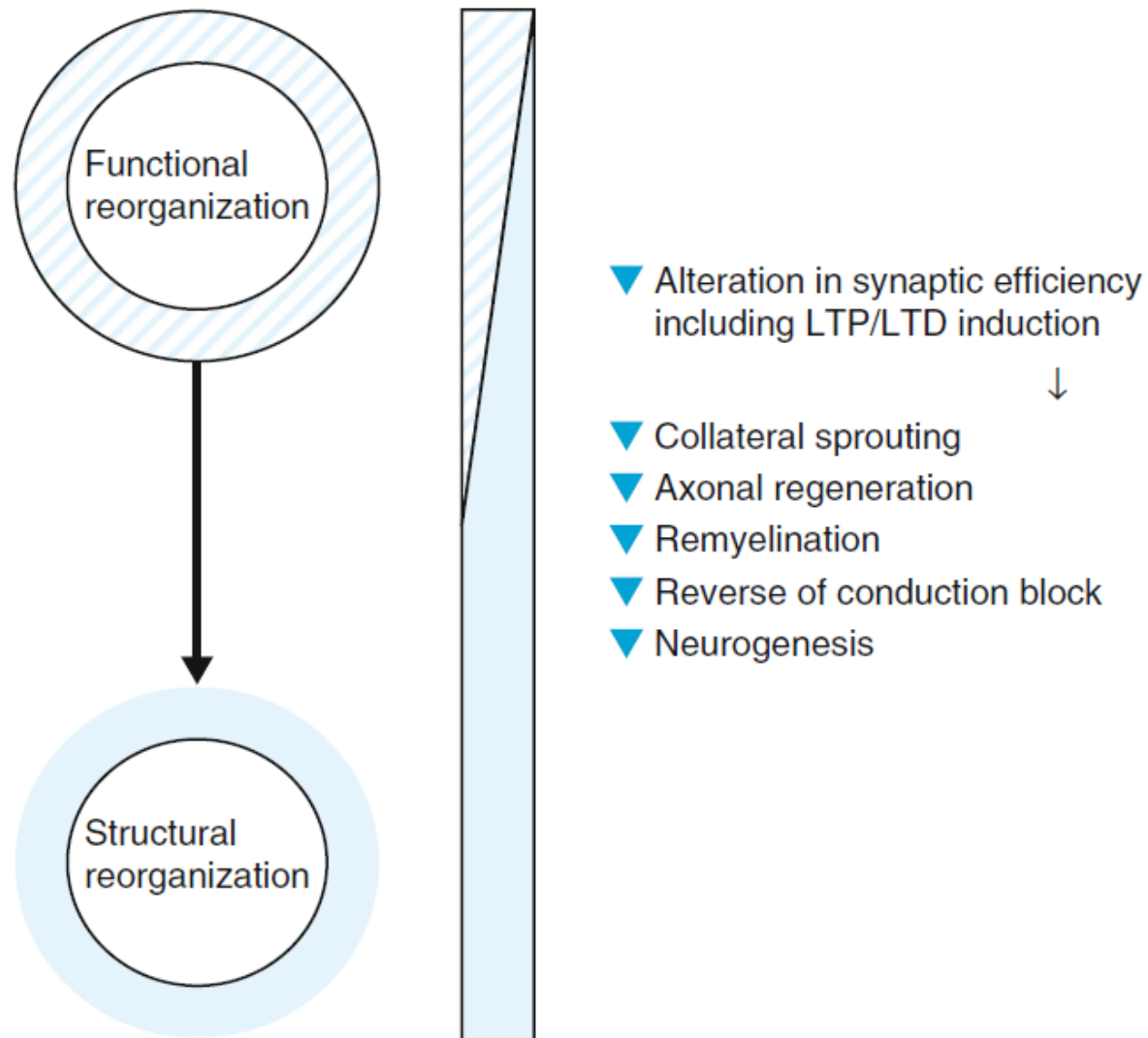


Fig. 1.4 Functional and structural reorganization in the restoration of neuronal functions. LTP/LTD induction is the first step of the reorganization of the brain when restoring neuronal function



rTMS v rehabilitaci

- Efektivní neurorehabilitační proces je založen na funkční a následně strukturální reorganizaci poškozených míst mozku.
- V první fázi jde zejména o procesy spojené s navozením LTP/LTD.
- Samotné neurostimulační metody jsou efektivní v této první fázi, ale pro další fázi, založené na **dlouhodobě trvajících strukturálních změnách**, jsou samostatně tyto metody nedostatečné a vyžadují **spojení s dalšími rehabilitačními metodami**.
- Analogie změknutí hmoty – potenciál pro tvárnost – nový tvar díky rehabilitační práci.
- rTMS aktivuje nebo potlačuje specifické oblasti mozku, čímž podporuje plasticitu a podněcuje první fázi reorganizace (neuronální kompenzace) mozku.
- První fáze = PRIMING (preconditioning).
- Pro dlouhodobý účinek terapie se jeví jako nutné propojit rTMS s intenzivní rehabilitací.



rTMS v léčbě CMP

Ischemická léze a penumbra:

Ischemická CMP = nedostatek kyslíku a živin kvůli bloádě krevního prítoku.

Penumbra = oblast kolem primárního místa poškození, která je hypo-perfuzní (má snížený průtok krve), **ale stále je životaschopná**. Tato oblast je z hlediska neurorehabilitace kritická, protože s adekvátním zásahem může být zachráněna.

Reakce mozku:

Po lézi se snaží omezit rozsah poškození tím, že aktivuje různé buněčné procesy v oblasti penumbry.

Cílem je snížit ztrátu neuronální tkáně.

Současně probíhá reorganizace neuronálních = neuroplasticita. To umožňuje mozku kompenzovat ztrátu funkce v postižené oblasti aktivací okolních a vzdálených oblastí.



rTMS v léčbě CMP

rTMS má schopnost modulovat aktivitu neuronů.

Může to udělat buď zesilováním aktivace (podobné LTP) nebo potlačením (podobné LTD).

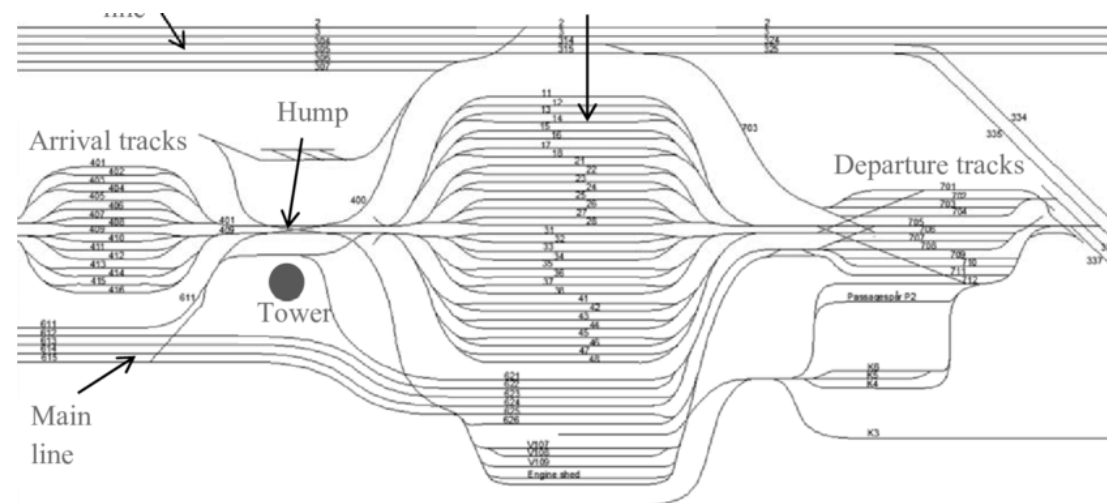
Modulace neuronální aktivity pomocí rTMS může podporovat neuroplasticitu, což posiluje hojivou reorganizaci mozku po CMP.

rTMS v léčbě následků CMP

Možek si lze představit jako komplikované železniční seřadiště. Po CMP je jedna z důležitých traťových cest uzavřena.

Neuroplasticita facilitována rTMS vytváří nové cesty, aby doprava mohla pokračovat efektivně.

To má zásadní význam pro pacienty, protože podporuje rychlejší a efektivnější zotavení, zejména v oblasti motorických funkcí.





rTMS a excitabilita ipsilezionální motorické kůry

- Dvě neinvazivní techniky pro hodnocení cerebrální reorganizace po CMP:
 - Transkraniální magnetická stimulace (TMS)
 - Neurozobrazovací techniky: PET & fMRI
- TMS pomáhá stanovit elektrofyzilogické vlastnosti motorického systému.



rTMS a excitabilita ipsilezionální motorické kůry

Stimulace primární motorické kůry (M1) vyvolává neuronální aktivitu.

Vzruch (akční potenciál) pokračuje skrze kortikospinální dráhu k periferním svalovým vláknům.

TMS pulz vyvolá motorický evokovaný potenciál (MEP) - lze ho registrovat pomocí EMG.



Změny v MEPs po Mrtvici

MEPs z ipsilezionální hemisféry mohou být po CMP sníženy nebo chybět.

Stupeň snížení excitability předpovídá potenciál funkčního zotavení.

Větší snížení = méně příznivé výsledky.



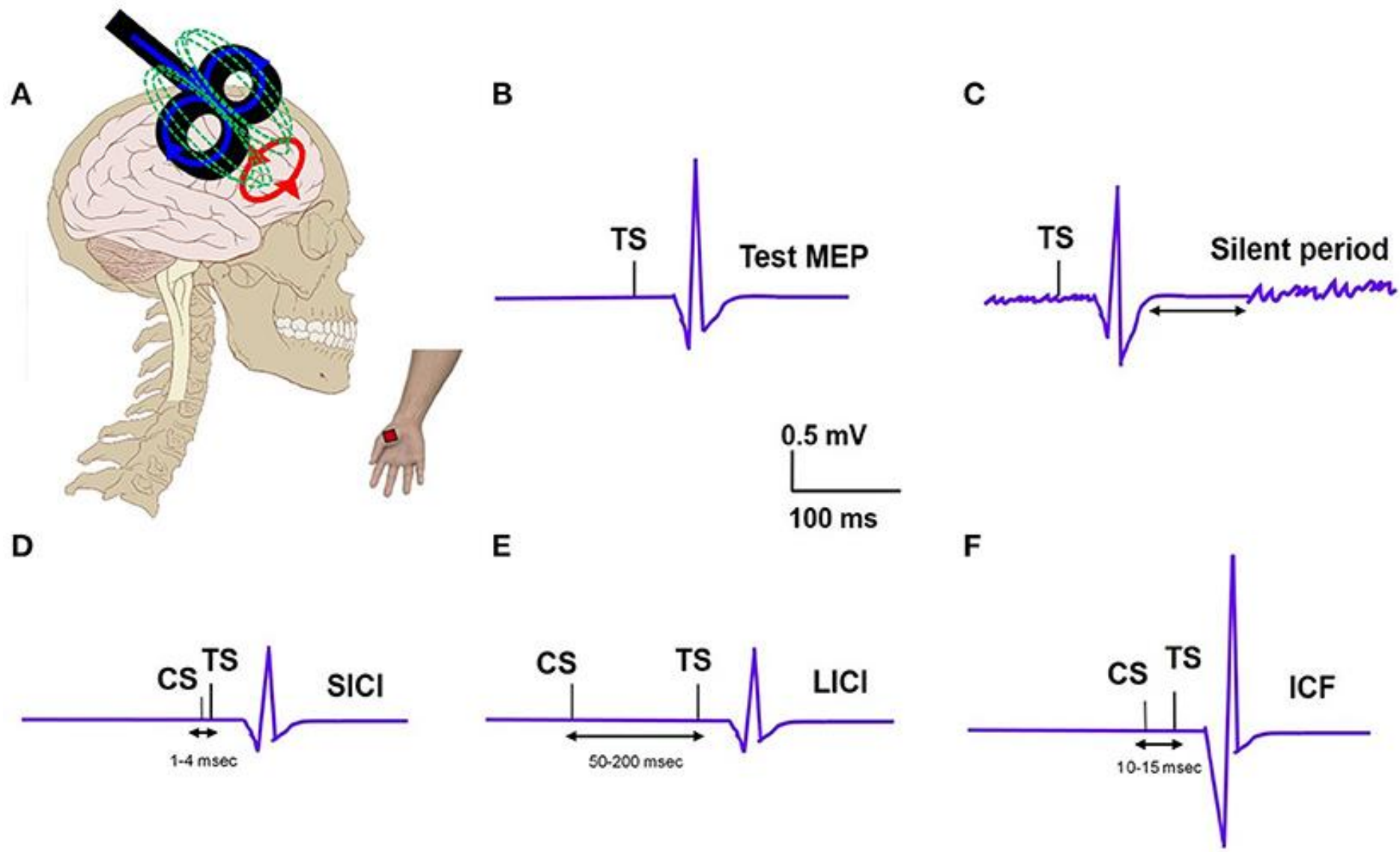
Vztah mezi MEPs a stupněm funkčního zotavení

- Funkční zotavení je spojeno se zvýšením amplitud ipsilezionálních MEP.
- Návrh: Zvýšení amplitud MEP prostřednictvím excitatorní rTMS může zlepšit motorickou funkci ruky.
- Cíl: Vykompenzovat počáteční snížení amplitudy MEP u pacientů po CMP



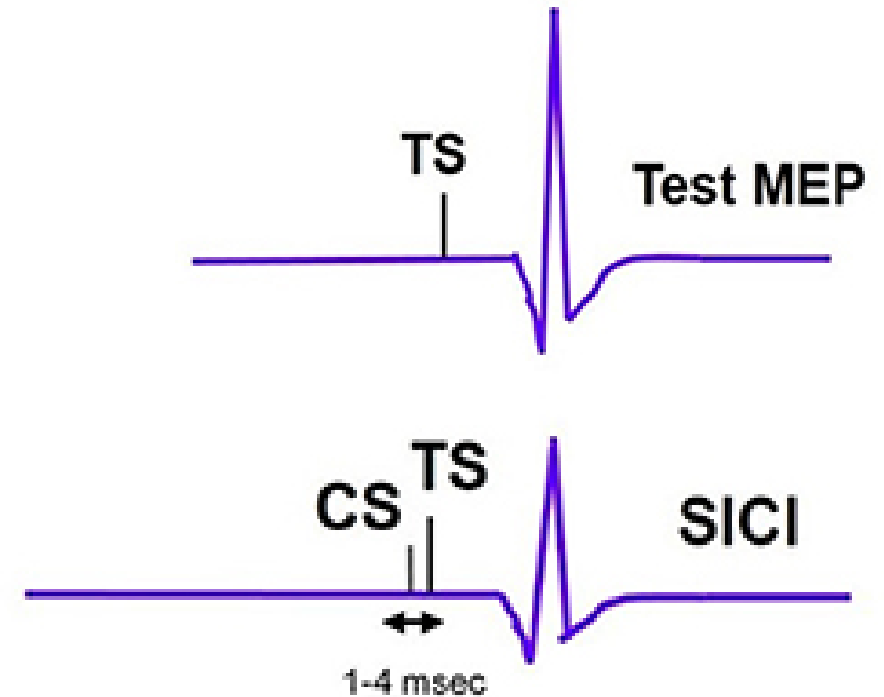
Dvojitá pulzní TMS

- Prozkoumává intrakortikální excitabilitu.
- Dva po sobě jdoucí pulsy mířící na M1 modulují MEP (odezvu) druhého impulsu.
 - Krátkodobá intrakortikální inhibice (SICI): Použití intervalů mezi stimuly 1–6 ms obvykle vede ke snížení amplitudy testového stimulu.
 - Intrakortikální facilitace (ICF): Delší intervaly mezi stimuly (>7 ms) způsobují zvýšení amplitudy MEP.
 - Dlouhodobá intrakortikální inhibice (LICI): Použití dvou supraprahových pulsů s delšími intervaly mezi stimuly (např. 100–200 ms) vede k inhibici aktivity vyvolané testovacím stimulem.



SICI (Short-Interval Intracortical Inhibition)

- K měření SICI se používá dvojitá stimulace.
- První, slabší stimulus (podmiňovací, CS) je následován silnějším testovacím stimulem (TS). Pokud je interval mezi těmito dvěma stimuly dostatečně krátký (1-6 ms), druhý stimulus vyvolá menší motorickou odpověď než by bylo očekáváno.
- První stimulace snižuje (inhibuje) efekt druhé stimulace.
- Interpretováno jako ukazatel kortikální inhibice.

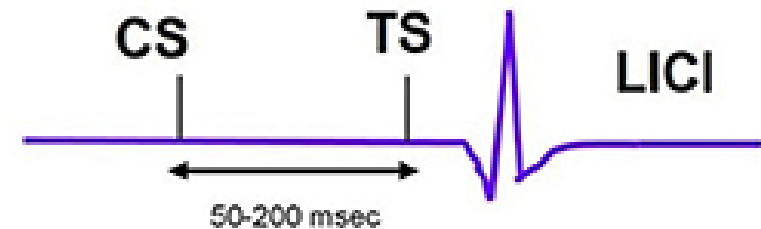
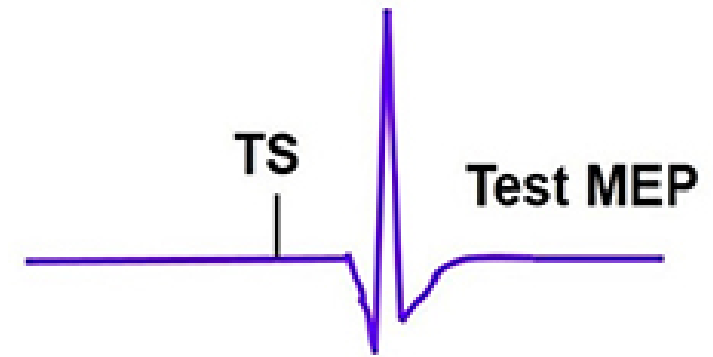


SICI a rTMS

- **Popis:** Dva pulzy s krátkým interstimulním intervalem (1–6 ms) vedou ke snížení amplitudy evokované odpovědi.
- **Význam pro rTMS:** Snížení SICI bylo zaznamenáno u pacientů po CMP, což naznačuje snížení GABAergní inhibice.
- **Aplikace v léčbě:** rTMS může být cíleně využito k modulaci tohoto intrakortikálního inhibičního procesu s cílem podpory motorického zotavení.

LICI (Long-Interval Intracortical Inhibition)

- LICI měří kortikální inhibici
- Delší intervaly (mezi 50 a 200 ms).
- Postup měření LICI je podobný jako u SICI: Používá se dvojitá stimulace, kde první podpůrný stimulus je následován testovacím stimulem po delším časovém intervalu.
- Pokud je amplituda motorického evokovaného potenciálu (MEP) vyvolaného testovacím stimulem menší po podpůrném stimulu než bez něj, interpretuje se to jako ukazatel kortikální inhibice.

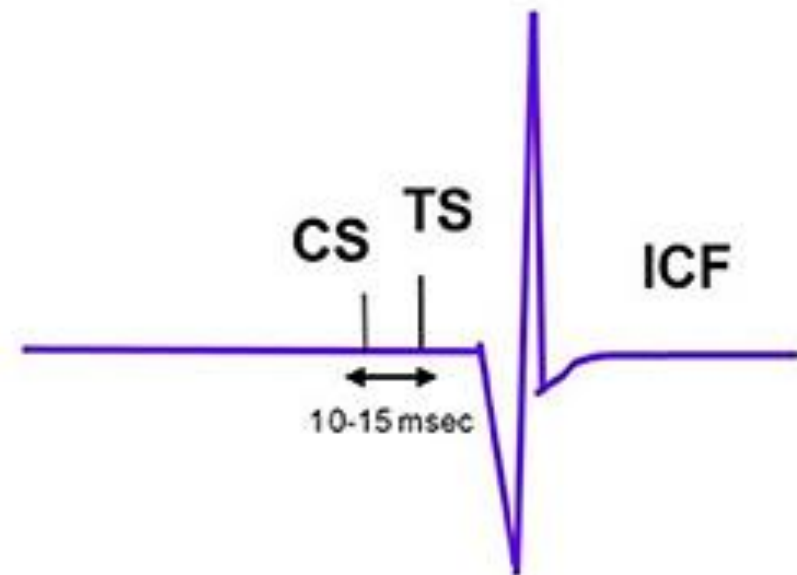
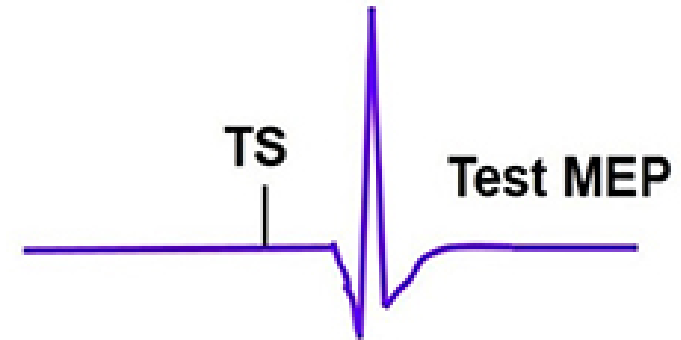


LICI a rTMS

- **Popis:** Dva pulzy s delším interstimulním intervalem (100–200 ms) vedou ke snížení amplitudy evokované odpovědi.
- **Význam pro rTMS:** LICI je spojeno s vyšší aktivitou GABAergních interneuronů.
- **Aplikace v léčbě:** Pokud je LICI porušeno, rTMS může být využito k normalizaci GABAergního systému a podpoře zotavení.

ICF (Intracortical Facilitation)

- ICF se týká excitačních nebo facilitačních procesů
- Párová stimulace podobně jako u SICI a LICI.
- Interval mezi podpurným a testovacím stimulem je většinou delší než u SICI, ale kratší než u LICI (od 6 do 25 milisekund).



ICF a rTMS

- **Popis:** Dlouhý interstimulní interval (>7 ms) vede ke zvýšení amplitudy evokované odpovědi.
- **Význam pro rTMS:** Zvýšená ICF může značit zvýšenou excitabilitu motorické kůry.
- **Aplikace v léčbě:** rTMS může být použito k modulaci tohoto excitačního procesu, zejména u pacientů s chronicky sníženou kortikální excitabilitou.

CSP (Cortical Silent Period)

- někdy jen SP
- aplikace TMS + volní svalová kontrakce
- délka pauzy EMG aktivity po MEP
- několik desítek milisekund až několik set milisekund
- ovlivněn jak spinalními, tak kortikálními inhibičními mechanismy
- užitečná informace o stavu neuronálních obvodů v motorickém systému
- hodnocení terapeutických intervencí
- monitorování progresu neurologických onemocnění.



CSP a rTMS

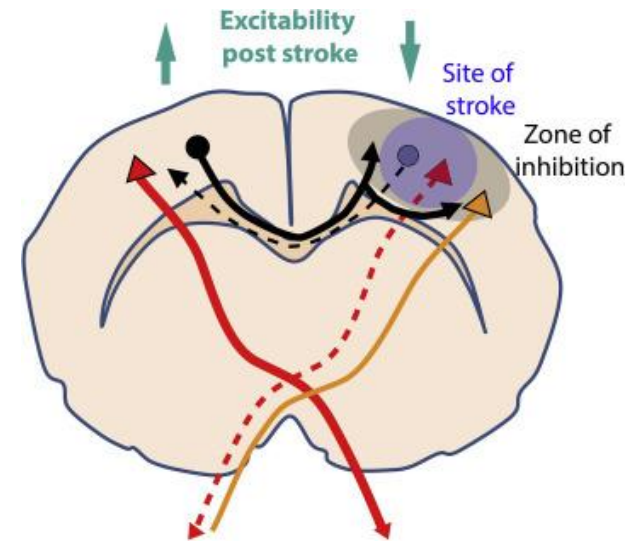
- **Popis:** CSP je perioda inhibice během motorického evokovaného potenciálu (MEP) po TMS, kdy dochází k dočasnému výpadku EMG aktivity. Odrazí inhibiční procesy v motorickém kortéxu a je ovlivněn GABAergní inhibicí.
- **Význam pro rTMS:** rTMS může ovlivnit trvání CSP, což naznačuje jeho schopnost modulovat inhibiční procesy v mozku.
 - **Změny v CSP mohou sloužit jako indikátor efektivity a účinku rTMS na mozkovou aktivitu.**
- **Aplikace v léčbě:** rTMS s cíleným ovlivněním CSP může mít terapeutický potenciál pro léčbu motorických poruch, např. horní končetiny.
 - **CSP může sloužit jako biomarker inhibiční funkce motorického kortexu, což může mít klinický význam při hodnocení a léčbě pacientů s motorickými poruchami.**

rTMS ve vztahu k GABA

- Studie ukazují, že rTMS interaguje s GABAergic aktivitou.
- Efekty rTMS mohou být částečně zprostředkovány modulací GABAergní kortikální inhibice.
- Optimalizace rTMS protokolů s ohledem na GABAergní systém může zlepšit terapeutický potenciál rTMS v léčbě motorických poruch.

Model interhemisférické kompetice

- U pacientů po CMP se často projevuje oproti zdravým jedincům zvýšená (kompenzační) neuronální aktivace během pohybů postižené končetiny.
- Zvýšená aktivace není omezena jen na ipsilezionální hemisféru, ale rozšiřuje se i do kontralezionální "zdravé" hemisféry.



Model interhemisférické kompetice

- U zdravých jedinců jednoduché jednostranné motorické úkoly způsobují silně lateralizovanou aktivaci.
- Složité pohyby, jako jsou sekvenční pohyby prstů, zapojují ipsilaterální motorické oblasti, což vede k **bilaterální aktivaci**.
- Po CMP se může stát, že základní (jednoduché) pohyby postižené končetiny **jsou zpracovány jako složité pohyby u zdravých jedinců**.
- To naznačuje, že bilaterální motorické oblasti by mohly podporovat pohyb po CMP.

Model interhemisferální vikarizace

- *vikarizace (z ekologie) = vzájemné zastupování, popřípadě nahrazování nebo vylučování příbuzných taxonů organismů*
- Tento model naznačuje, že kontralezionální oblasti by mohly funkčně kompenzovat postižené oblasti.
- Studie používající TMS nad kontralezionálními oblastmi během úkolů postižené ruky toto podporují. Vyvolání experimentální inhibice (TMS) kontralezionální hem. zhoršují provedení motorického úkolu.
- Narušení aktivity v kontralezionální hemisféře může oslabit motorickou funkci postižené ruky.
- Kontralezionální aktivita kompenzuje strukturální poškození ipsilezionální hemisféry.

Model interhemisférické kompetice

- Zvýšená aktivace kontralaterálních motorických oblastí u pacientů po CMP v subakutní fázi koreluje s následným funkčním zotavením.
- Farmakologická inaktivace kontralaterální hemisféry u potkanů po CMP zhoršuje motorický výkon.
- Studie na makacích zjistily, že časná (od přibližně 14 dne po CMP) regenerace byla spojena s aktivitou obou M1 (postižení hybnosti HK), ale později (od 3. měsíce) více s kontralaterální aktivitou.

Role kontralezionální motorické aktivity v závislosti na čase

- **Studie s farmakologickou inaktivací (Nishimura et al. 2007):**
 - Inaktivace M1 ipsilaterálně k postižené HK zhoršila její motorickou funkci v raných stádiích rekonvalescence/rehabilitace.
 - Tento efekt nebyl pozorován v chronických stádiích.
- **Podpůrný vliv kontralezionální motorické aktivity:**
 - V časném stádiu po CMP: Kontralezionální motorická aktivita má podpůrnou roli.
 - Později její vliv upadá.

Role kontralezionální motorické aktivity v závislosti na čase

- Trvale zvýšená aktivita kontralezionální hemisféry v chronických stádiích po CMP je spojena s méně příznivými výsledky (Ward et al. 2003; Rehme et al. 2011).
- **Systemová perspektiva**
 - Vznikají otázky týkající se funkční role "přeaktivování" kontralezionální hemisféry.
 - Jak může kontralezionální aktivita ovlivnit ipsilezionální hemisféru? (útlum?)

Model interhemisférické kompetice a působení rTMS v léčbě po CMP

- Metodologie hodnocení interakcí motorických oblastí:
- Dvojimpulsové - TMS protokoly.
 - Ferbert et al. (1992): Měření reakce svalů ruky na podnět v M1 (motorická oblast) jedné hemisféry a následné ovlivnění reakce stimulací druhé hemisféry.
- Analýza konektivity na základě neurovizuálních dat (EEG, fMRI).

Interhemisférická inhibice (IHI)

- 1. měření – testovací pulz (M1) – MEP měřen na kontralaterální končetině
- 2. měření – podmiňovací pulz (ipsilat. M1, pod úrovní motorického prahu) - za 10 ms opět testovací pulz na M1 – MEP na kontralat. končetině je nižší než při 1. měření
- Průkaz vlivu kontralat. hemisféry na pohyb – vliv transkalozních drah

Interhemisférická inhibice

- Během přípravy a výkonu jednostranného pohybu ruky je IHI z ipsilaterální hem. redukována – uvolnění pro plánovaný pohyb
- U chronických stavů po CMP však toto uvolnění (disinhibice) z kontralezionální M1 pro paretickou končetinu chybí.
- Přetrvává inhibice z opačné hemisféry
- Míra přetrvávající inhibice koreluje s úrovní motorického poškození
- Jedná se o maladaptivní proces v důsledku interhem. kompetice, který zhoršuje důsledky strukturálních poškození po CMP
- Potvrzeno na základě mnoha neurozobrazovacích studií.

IHI a rTMS

- Snížením aktivity ipsilaterální M1 můžeme potlačit její škodlivé účinky na postiženou hemisféru a zlepšit funkci postižené ruky.
- Inhibiční rTMS aplikovaný na kontralezionální M1 může u některých pacientů zlepšit motorické funkce horní končetiny.
- Jedna aplikace inhibičního rTMS (1 Hz) snížila nadměrnou aktivaci kontralezionální hemisféry během pohybu postižené ruky.
- **Podle modelu interhemisférické konkurence tedy snížení aktivity v kontralezionální hemisféře snižuje také inhibici zaměřenou na ipsilezionální M1.**

IHI a rTMS

- Míra zlepšení motorického výkonu (funkce, síla) koreluje s poklesem maladaptivní inhibice, jež koreluje s poklesem interhemisferální konektivity (Grefkes et al. 2010).
- Konektivita funkční a efektivní (EEG, fMRI)

IHI a rTMS

- Na podkladě modelu interhemisférické kompetice lze vysvětlit i alternativní přístup k použití rTMS v léčbě CMP.
- Aplikace excitačního protokolu (10 Hz) na ipsilezionální hemisféru (ILH)
- Výsledkem je zvýšení inhibice kontralezionální hemisféry (KLH), která poté méně inhibuje ILH (snížení IHI) (Grefkes and Fink 2012).

IHI a rTMS

- Ameli et al. (2009) pozorovali efektivní účinek jedné léčebné dávky excitačního rTMS (10 Hz) aplikované na ILH na zlepšení motorické funkce HK.
- Došlo rovněž k redukci nadměrné aktivity KLH
- Redukce aktivity KLH navozená aktivací ILH souvisí s transkalózním spojením na **KORTIKÁLNÍ ÚROVNI**.
- Efekt ILH rTMS (10 Hz) se tedy projeví pouze u subkortikálních lézí.

IHI a rTMS

- Model IH kompetice na systémové úrovni pomáhá vysvětlit oba protokoly pro rTMS u CMP.
- Model je však příliš zjednodušující v kontextu konkrétních klinických případů.
- Rozhodující je umístění a velikost léze.
- Model hemisferální vikarizace (zastoupení) má větší význam v akutní (časné) fázi CMP.
- Model IH kompetice se uplatňuje v rámci chronifikace.
- Lokalizace a velikost léze determinují, zda v rámci aktivity KLH bude převažovat spíše kompenzace nebo maladaptivní plasticita

Načasování rTMS

- Obecně platí, že zlepšení motorické funkce po CMP nastává v prvních dnech až týdnech po CMP
- Motorický deficit se ustálí po 3-6 měsících
- Buněčné mechanismy neurální plasticity jsou nejvýraznější v prvních týdnech po CMP
- V prvních týdnech efektivně pomáhá KLH (zvýšení její aktivity koreluje s obnovením funkce HK)
- Inhibiční rTMS na KLH aplikujeme později, když převládne patologická IHI
- V časně fázi hrozí ztráta neuronální aktivity ILH – aplikujeme excitační protokol na ILH
- Časná excitační rTMS na ILH = oslabení apoptózy v penumbře (zde bojujeme)

rTMS a koncept diaschizy

- Diaschiza (Monakow, 1914)
- Slovo "diaschisis" pochází z řečtiny. Je odvozeno od slova "διάσχις" (diaschisis), což v překladu znamená "rozštěpení" nebo "roztržení". V kontextu neurologie se termín "diaschisis" používá k popsání dočasných funkčních změn v oblastech mozku, které jsou vzdáleny od primárního poškození, ale jsou s ním funkčně propojeny.
- Léze ovlivní i funkci vzdálených (remote), ale propojených oblastí
- Obnovení funkcí doprovází reaktivace deafferentovaných oblastí – opětovné propojení oblastí
- Prokázány časově závislé změny v mezipemisferální funkční motorické konektivitě po CMP – časný pokles konektivity je následován jejím zvýšením při obnovení motorických funkcí

rTMS a koncept diaschizy

- Existují nálezy potvrzující „prosítový“ efekt rTMS (Nettekoven et al. 2014)
- Excitační protokol aplikovaný ipsilezionálně na M1 u zdravých = zvýšení konektivity funkční motorické sítě
- Analogicky lze očekávat stejný efekt u pacientů po CMP – odstranění/snížení diaschizy
- Experimentálně potvrzeno u animální studie
 - rTMS ipsilezionálně na M1 = zvýšení neurotrofních faktorů v oblasti M1 kontralezionálně
 - Potvrzuje lokální i vzdálené působení stimulace (Cheng et al).
- **Reparační procesy v prvních týdnech po CMP souvisejí s redukcí diaschizy**
 - **Efekt rTMS v tomto období je založen na posílení výše uvedeného reparačního procesu**

LF-rTMS a CMP

- **Low-Frequency rTMS (LF-rTMS)** applied to the Contralesional Motor Cortex
- Liepert et al. (2007) demonstrated the efficacy of **contralesional M1 1 Hz rTMS** in enhancing finger dexterity among mildly affected acute subcortical stroke patients.
- Similarly, Mansur et al. (2005) showcased comparable results in mildly affected stroke patients within the first year post-stroke.

LF-rTMS

- *Enhancing Dexterity (posílení obratnosti)*
- The application of **1 Hz rTMS to contralesional M1** (600 pulses, 100% resting motor threshold) yielded significant improvements in finger dexterity and reaction time, though not in finger tapping.
- *finger tapping = opakované rychlé stisknutí prstů na povrchu nebo tlačítku*
- Takeuchi et al. (2005) conducted a study indicating increased cortical excitability and longer inhibition duration through **contralesional 1 Hz rTMS** (1,500 pulses, 90% resting motor threshold for first dorsal interosseous muscle).
- *first dorsal interosseous muscle = mezikostní sval, který se nachází mezi prvním a druhým prstem ruky*
- Moreover, the fusion of rTMS with pinching task training demonstrated sustained enhancements (Takeuchi et al. 2008).
- *pinching task = termín, který označuje úkol, při kterém je zapotřebí stisknout nebo sevřít objekt mezi palcem a jiným prstem, obvykle ukazováčkem*

LF-rTMS a CMP

- *Safety and Efficacy*
- Conforto et al. (2012) undertook an assessment of the safety and efficacy of **LF-rTMS of contralesional motor cortex** as an adjunct therapy to customary rehabilitation.
- Results indicated improvements in **Jebsen Taylor hand function test (JTHF) and pinch force** among the real rTMS group.
- Nonetheless, there were no notable inter-group differences concerning the Fugl-Meyer score, arm motor score (FM arm), or modified Rankin Scale.

LF-rTMS a CMP

- *Variable Outcomes*
- The investigation that contrasted contralesional **1 Hz rTMS (1,800 pulses, 90% RMT FDI)** with sham therapy followed by physiotherapy revealed no discernible rTMS-related benefits (Seniów et al., 2012).
- This variability in outcomes could be attributed to uncontrolled patient-specific characteristics or the nature of the provided training.

LF-rTMS a CMP

- LF-rTMS Priming - Theilig et al. Study
- The potential effects of LF-rTMS priming on subsequent EMG-triggered electrostimulation in subacute stroke patients with severe paresis and somatosensory deficits.
- Key Points:
 - The study involved 10 daily sessions of LF-rTMS (1 Hz, 900 pulses, 100 % RMT FDI) over the contralesional M1 followed by EMG-triggered electrostimulation.
 - Despite significant functional improvement in the affected arm after training, there was no additional benefit from LF-rTMS priming.
 - Patient characteristics might play a role in determining response to LF-rTMS, particularly in cases of severe paresis and cortical involvement.
 - The study highlights that factors beyond the treatment itself can impact the outcomes of LF-rTMS.

LF-rTMS a CMP

- **Timing of rTMS - Avenanti et al. (2012)**
- Avenanti et al.'s research explored the impact of LF-rTMS timing in relation to arm training in chronic stroke patients with mild motor impairment.
- Key Points:
 - The study involved 30 chronic stroke patients divided into four groups: real rTMS immediately before arm training (rTMS-PT), sham rTMS immediately before arm training (sham-PT), real rTMS after arm training (PT-rTMS), and sham rTMS after arm training (sham-PT-rTMS).
 - All subjects received 10 daily sessions of 1 Hz rTMS (1,500 pulses, 90 % RMT FDI) over the contralesional motor cortex, followed by 45 minutes of upper-limb exercises.
 - **LF-rTMS before arm training (rTMS-PT) increased M1 excitability of the affected hemisphere, leading to more significant and lasting improvements in dexterity compared to LF-rTMS after training (PT-rTMS).**
 - The study suggests that priming arm training with inhibitory LF-rTMS is more effective for enhancing functional improvement in chronic stroke patients.

LF-rTMS a CMP

- **Summary of Potential and Conclusion**
- Brief summary of the potential benefits of LF-rTMS for stroke recovery and offers a concluding perspective on its application.
- Key Points:
 - LF-rTMS shows promise in promoting motor recovery in stroke patients, supported by **moderate effect sizes** and meta-analyses.
 - However, the variability of results across trials highlights the need for careful consideration of **patient selection** and treatment parameters.
 - **LF-rTMS can act as a priming technique** to enhance the effects of specific and effective arm rehabilitation training.
 - **Patients with mild to moderate hand disability and subcortical stroke might be the most likely candidates to benefit from LF-rTMS**, although more research is needed to establish conclusive criteria.

HF-rTMS a CMP

- **Proof of Principle Study (Kim et al., 2006)**
- Enhancing Motor Plasticity with 10 Hz rTMS
 - Experimental design: Cross-over laboratory experiment.
 - Participants: Mildly affected chronic stroke patients.
 - Protocol: Single sessions of ipsilesional M1 sham or 10 Hz rTMS.
 - **Key Finding: 10 Hz rTMS paired with finger sequence task enhances excitability and short-term motor plasticity.**
 - Implications: Demonstrates the potential of 10 Hz rTMS in stroke patients.

HF-rTMS a CMP

- **Effects of Repeated HF-rTMS (Chang et al., 2010)**

- Objective: Investigating effects of repeated HF-rTMS combined with training.
- Participants: Subacute stroke patients with mild to severe arm paresis.
- Protocol: Daily subthreshold 10 Hz rTMS combined with training for 10 days.
- Assessment: Motor clinical scales, ADL scale.
- Key Finding: Beneficial effect on arm motor recovery, leg motor recovery, mobility, and independence.
- Conclusion: Subthreshold HF-rTMS can be safe and enhance long-term recovery.

HF-rTMS a CMP

- **HF-rTMS and Grip Strength (Sasaki et al.)**

- Comparison: Ipsilesional M1 10 Hz rTMS, contralesional M1 1 Hz rTMS, sham stimulation.
- Positive Effects: Both real rTMS groups show increased grip strength and finger tapping speed.
- Superiority: 10 Hz rTMS group exhibited significant differences compared to sham.
- Implication: HF-rTMS shows promise in improving grip strength and finger tapping speed.

HF-rTMS a CMP

- **Summary and Clinical Implications**

- Summary: Limited data from RCTs on HF-rTMS, but indicating clinical benefit.
- Safety Concerns: Higher potential for inducing epileptic fits.
- Potential Benefit: HF-rTMS of ipsilesional M1 enhances strength and selective movement.
- Patient Profile: Suggests potential benefit for subacute stroke patients with mild to severe arm paresis.
- Future Research: Further exploration of HF-rTMS effects and its optimal application.

TBS a CMP

- **Theta burst stimulace (intermitentní)**

- iTBS
- Excitační
- 3 pulzy v 50 Hz, opakované každých 200 ms po dobu 2 s, následuje 8 s pauza, celý cyklus se opakuje 20x (celkem 600 pulzů)

- **Theta burst stimulace (kontinuální)**

- cTBS
- Inhibiční
- 3 pulzy v 50 Hz, opakované každých 200 ms po dobu 40 s (celkem 600 pulzů)

TBS a CMP

- **Talleli's Study (2007)**
- **Participants:** 6 chronic stroke patients with mild arm paresis.
- **Design:** Compared single contralesional M1 cTBS and ipsilesional M1 iTBS with sham treatments (without motor training).
- **Key Findings:** Only ipsilesional iTBS improved motor behavior (SRT) and increased excitability on the stroke side.
- **Limitations:** Small sample size, no training with stimulation, and a set number of stimuli.

TBS a CMP

- **Ackerley et al. (2010)**
- **Participants:** 10 mild to moderately hemiparetic patients.
- **Design:** Single cTBS and iTBS followed by 4-minute precision grip movement practice.
- **Key Findings:** iTBS increased MEP amplitudes, while arm activity score ARAT was unchanged.

TBS a CMP

- **Meehan's Study (2011) Key Findings**
- **Participants:**
- 12 chronic stroke patients with mild to moderate arm paresis.
- **Design:**
- Practice of a serial target task (STT) for 3 days.
- Received sham or cTBS stimulation to either the contralesional M1 or S1 just before starting the practice.

TBS a CMP

- **Detailed Findings:**

- 1. Overall Improvement:**

- 1. Both real cTBS groups (M1 and S1) showed greater improvements in the practised STT.
 - 2. They also showed better completion time of the Wolf motor function test (WMFT) compared to the sham group.

- 2. Kinematics of Movements:**

- 1. Movement time, maximal velocity, acceleration, and deceleration had larger practice effects after stimulation to contralesional M1 than to S1.

TBS a CMP

3. Movement Initiation and Task Completion:

- Movement initiation time and time taken to complete the WMFT tasks showed bigger improvements after cTBS to S1.

4. Implications:

- Different aspects of sensorimotor control in stroke patients can be differentially influenced based on the location of neuronavigated cTBS. Either the contralesional M1 or S1 can have varied effects.

TBS a CMP

- **Talelli's Trial (2012)**
- **Participants:** 41 chronic stroke patients with hand motor deficits.
- **Design:** 10 daily sessions combining strength training with iTBS or cTBS priming.
- **Key Findings:** Small but sustained improvements. No significant difference between iTBS, cTBS, and sham.

TBS a CMP

- **Sung et al.'s Investigation - Key Findings**
- **Design:**
 - **Duration:** 20 daily sessions spread over 4 weeks.
 - **Structure:** During the first 10 days (1st course), participants either received real contralesional M1 1Hz rTMS or a sham treatment. For the following 10 days (2nd course), they either received real ipsilesional M1 iTBS or another sham treatment.

TBS a CMP

- **Sung et al.'s Investigation - Key Findings**

- **Motor Outcome Measures:**

1. Groups receiving either or both real rTMS courses had larger improvements in various motor outcome measures compared to the sham-only group.
2. Measurements included: Wolf motor function test (WMFT), Fugl-Meyer assessment for the arm (FM arm), finger tapping, and reaction time.

TBS a CMP

Sung et al.'s Investigation - Key Findings

- **Motor Map Area Changes:**
 - Contralesional motor map area decreased after receiving 1 Hz rTMS.
Ipsilesional motor map area increased after receiving iTBS.
- **Comparative Outcomes:**
 - The group that received both the 1 Hz rTMS and then iTBS showed more significant improvements (especially in WMFT and reaction time) than the groups receiving just one of the rTMS courses (either 1Hz rTMS or iTBS).

TBS a CMP

- **Stroke Type Factors:**

- Results weren't significantly influenced by the location (cortical vs. subcortical) or the type of stroke (ischaemic vs. haemorrhagic).

- **Conclusion from Findings:**

- Both two weeks of contralesional M1 1 Hz rTMS and ipsilesional M1 iTBS induced changes in the motor map area and improved motor functions in these patients.
- Combined treatment (1 Hz rTMS followed by iTBS) produced notably larger behavioral effects in patients who were in the subacute to early chronic phases after suffering from a stroke.

TBS a CMP

- **Wang et al. (2014) - Key Findings**
- **Design:**
- **Participants:** 48 subacute ischaemic stroke patients with moderate to severe arm paresis (MRC ≤ 3).
- **Structure:** Consecutive double-blind RCT.
 - Participants were subjected to two sequences of rTMS courses:
 - 2 weeks of contralesional M1 1 Hz rTMS followed by 2 weeks of ipsilesional M1 iTBS.
 - The reverse order of the above.

TBS a CMP

- **Wang et al. (2014) - Key Findings**

- **Detailed Findings:**

- **Motor Improvements:**

- Both sequences resulted in substantial and sustainable motor improvements.
- Measurements included: Medical Research Council (MRC) scale for muscle strength, Fugl-Meyer assessment for the arm (FM arm), and Wolf motor function test (WMFT).

- **Comparative Outcomes between Sequences:**

- The sequence starting with contralesional M1 1 Hz rTMS and followed by ipsilesional M1 iTBS showed notably better outcomes:
 - Approximately 50% improvement post-intervention.
 - 60-70% improvement 3 months post-intervention.
- The reverse sequence showed a 20-30% improvement.

TBS a CMP

- **Wang et al. (2014) - Key Findings**
- **Sham Group Findings:**
 - The sham (control) group showed only minor improvements, averaging less than 10%, indicating the rTMS treatments had a clear positive impact compared to the limited efficacy of the standalone applied physiotherapy.
- **Conclusive Points:**
 - Neither inhibitory (cTBS when applied to the contralesional M1) nor excitatory (iTBS when applied to the ipsilesional M1) had consistent effects across various trials.
 - The most notable clinical outcomes came from the combined and extended treatment approach of rTMS with contralesional 1 Hz rTMS followed by ipsilesional M1 iTBS.

rTMS v léčbě poruch hybnosti HK

- **Ahmed, I., et al. (2023)**

Title: Non-invasive Brain Stimulation Techniques for the Improvement of Upper Limb Motor Function and Performance in Activities of Daily Living After Stroke: A Systematic Review and Network Meta-analysis.

Publication: Arch Phys Med Rehabil.

- **Objective:**

- Compare efficacy of various non-invasive brain stimulation (NiBS) techniques in upper limb stroke rehabilitation.

rTMS v léčbě poruch hybnosti HK

- **Data Sources:**

- Searched PubMed, Web of Science, and Cochrane databases from January 2010 to June 2022.

- **Selection Criteria:**

- Randomized controlled trials (RCTs) investigating the effects of transcranial direct current stimulation (tDCS), repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), theta-burst stimulation (TBS), or transcutaneous vagus nerve stimulation (taVNS) on upper limb motor function and daily activities post-stroke.

- **Data Collection:**

- Data extracted by two independent reviewers.
- Risk assessment using the Cochrane Risk of Bias tool.

rTMS v léčbě poruch hybnosti HK

- **Results:**

- Included 87 RCTs with 3750 participants.
- All NiBS techniques (except continuous TBS (cTBS) and cathodal tDCS) showed significant motor function improvement over sham stimulation with standardized mean difference (SMD) ranging from 0.42-1.20.
- taVNS, anodal tDCS, and both low/high frequency rTMS provided significant advantages for daily activities over sham (SMD range: 0.54-0.99).
- Network Meta-Analysis (NMA) showed taVNS was more effective than cTBS (SMD:1.00; 95% CI (0.02-2.02)), cathodal tDCS (SMD:1.07; 95% CI (0.21-1.92)), and physical rehabilitation alone (SMD:1.46; 95% CI (0.59-2.33)) in motor function improvement.
- P-score ranked taVNS as the top treatment for improving motor function (SMD: 1.20; 95% CI (0.46-1.95)) and daily activities (SMD:1.20; 95% CI (0.45-1.94)) post-stroke.
- After taVNS, excitatory protocols (i.e., intermittent TBS, anodal tDCS, HF-rTMS) were most effective in post-stroke motor function and daily activities improvements, with SMDs ranging between 0.53-1.63 for acute/sub-acute stroke and 0.39-1.16 for chronic strokes.

rTMS v léčbě poruch hybnosti HK

- **Conclusion:**

- Excitatory stimulation protocols seem most effective for enhancing upper limb function and daily activities post-stroke.

rTMS v léčbě po CMP

- **Chen, G., et al. (2022)**

Title: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on sequelae in patients with chronic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials.

Publication: Front Neurosci 16: 998820.

rTMS v léčbě po CMP

- **Methods:**

- Sourced randomized controlled trials (RCTs) from three online databases: Web of Science, Medline, and Embase.
- Incorporated 25 RCTs with a total of 535 participants.
- Utilized both fixed and random-effects models for the meta-analysis. Weighted mean differences or standardized mean differences reported the effect sizes.

rTMS v léčbě po CMP

- **Results:**

- rTMS notably ameliorated upper limb functionality, hand skills, and muscle tone in patients enduring chronic phases of stroke (≥ 6 months).
- However, it did not notably enhance lower limb mobility and strength.
- Cognitively, rTMS produced a significant positive boost in cognitive performances.
- In mental health terms, rTMS better alleviated apathy in patients than post-stroke depression symptoms.
- Observably improved balance, walking ability, and daily functional activities due to rTMS.
- Current conclusions are cautiously put forward due to the limited sample size of the meta-analysis.

rTMS v léčbě po CMP

- **Conclusion:**

- The meta-analysis is a pioneering examination of rTMS therapy in chronic stroke patients.
- Findings suggest rTMS holds potential in ameliorating sequelae effects, especially in enhancing upper limb functionality, hand skills, and muscle tone.

- Děkuji za pozornost