



CEITEC

Central European Institute of Technology  
BRNO | CZECH REPUBLIC

# Neurorehabilitace a aktuální výzkum v neuropsychologii

**Monika Pupíková**

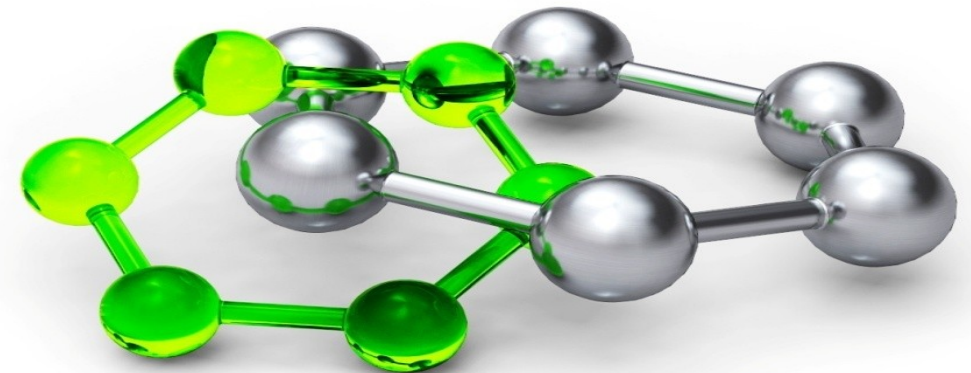
CEITEC MU



EUROPEAN UNION  
EUROPEAN REGIONAL DEVELOPMENT FUND  
INVESTING IN YOUR FUTURE



**OP Research and  
Development for Innovation**



# Mozková plasticita, neuroplasticita

- Schopnost mozku měnit se v průběhu života
- Mozku vlastní (intrinstická) schopnost měnit svou strukturu a funkci v průběhu života na základě environmentálních potřeb
- Funkce může být **transferována** do jiné oblasti, **proporce šedé hmoty** mozkové se může změnit, posílení/oslabení/vytvoření nových **synapsí**
- **Neurogeneze??** (Sorrells et al., Boldrini et al.)
- „Use-it or lose it“ princip
- Pozitivní/negativní neuroplasticita



# Mozková plasticita, neuroplasticita

- Různé úrovně: mikroskopické změny na úrovni neuronů až po změna na úrovni velkých mozkových sítí
- Změny na mozku člověka (in vivo)
  - **Strukturální**
    - tloušťka nebo objem mozkových struktur (taxi drivers; Maguire et al., 2006)
  - **Funkční**
    - aktivace nových regionů v úkolu
    - zvýšení/snížení aktivity ve strukturách spojených s úkolem
    - změny konektivity (propojení, komunikace) různých mozkových oblastí

# Kognitivní trénink

- Typy tréninku:
  - Papír-tužka / počítačové / virtuální realita
  - Ve skupině / individuální
  - Cílené / Necílené na specifické funkce
- Často forma her

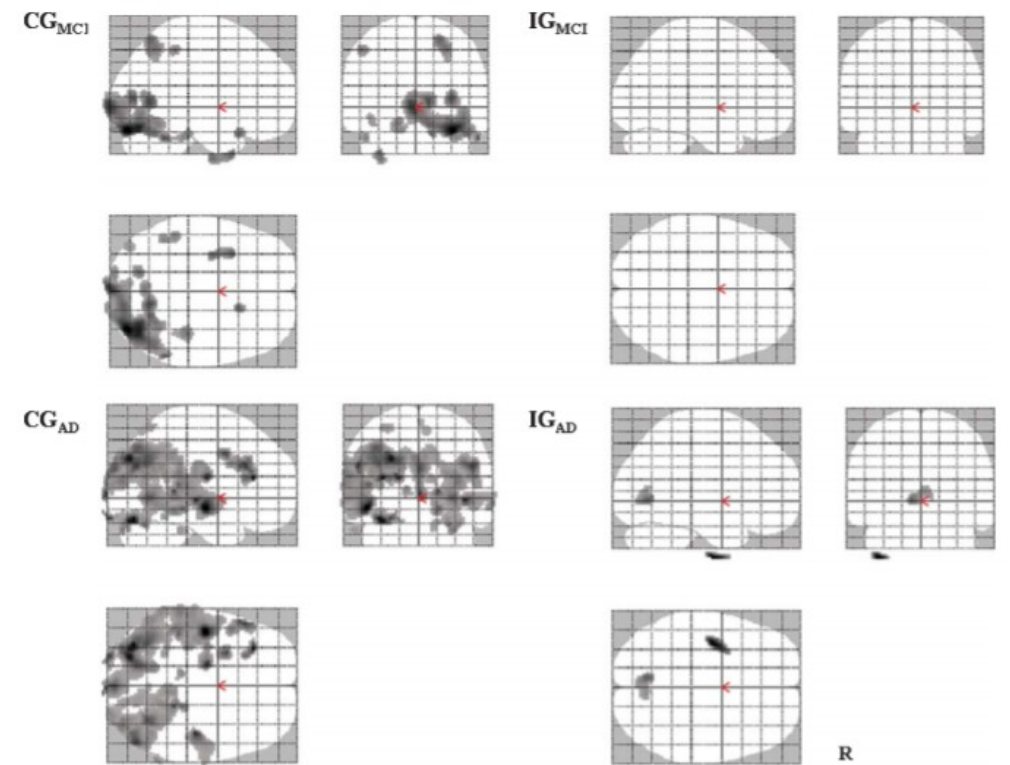
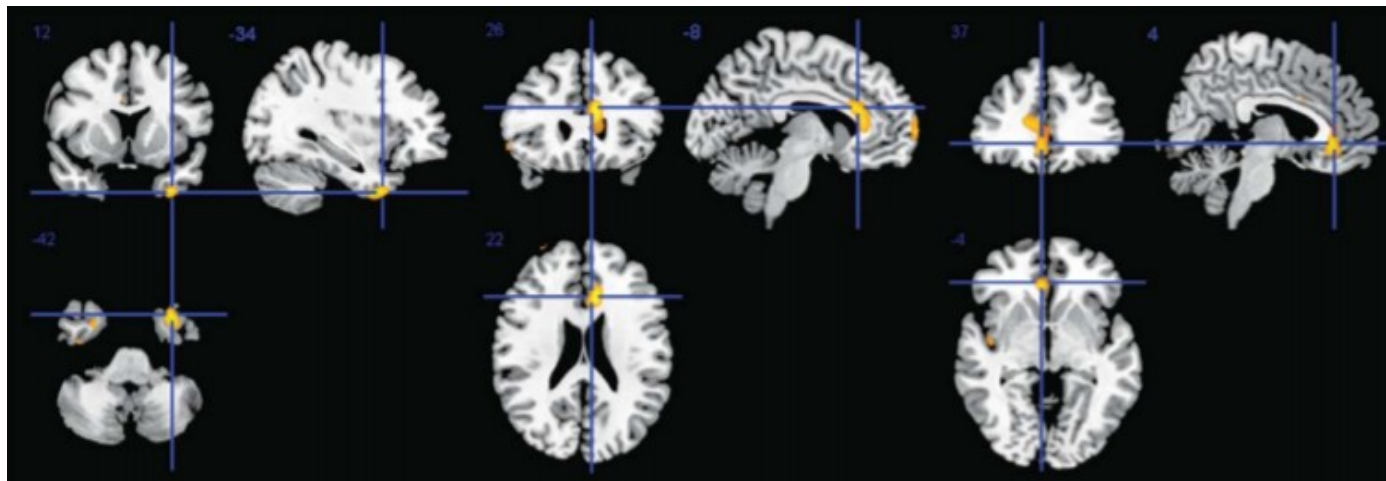


# Kognitivní trénink – co říkají studie?

- Efektivnější u MCI pacientů než vyšších stupňů postižení
- Zdraví senioři (55 studií, 4,885 subjektů):
  - Malý efekt: ne/verbální paměť, pracovní paměť, rychlost zpracování, zrakově-prostorové schopn. (Lampit et al., 2014)
- MCI
  - Středně velký efekt: exekutivní funkce (TMT-B,  $g = 0,8$ )
  - Malý efekt: globální kognice ( $G=0,37$ ), paměť ( $g=0,31$ )
- Typ tréninku: více komponent, trénink zaměřený na paměť (Sherman et al., 2017)

# Kompenzovaný metabolický úbytek (Förster et al., 2011)

- Stabilizovaný výkon v kogn. testech (ADAS-Cog, MMSE)
- Oblasti metabolické kompenzace:
  - Levý gyrus temporalis anterior, levý kortex cingularis anterior





# Cognitive training and neuroimaging

(Belleville, 2012)

<b>Biomarker used</b>	<b>Effect observed</b>
Grey matter volume (VBM)	Increased volume
Cortical thickness	Increased thickness
White matter integrity (DTI)	Increased FA
Biochemistry (MRS)	Increased creatine and choline signal
Glucose metabolism (FDG-PET)	Reduced activation in healthy aging
	Increased activation in MCI
Task-related activation	Increased & decreased activation in healthy aging
	Increased activation in MCI

# Fyzické aktivity a cvičení– meta-analýzy

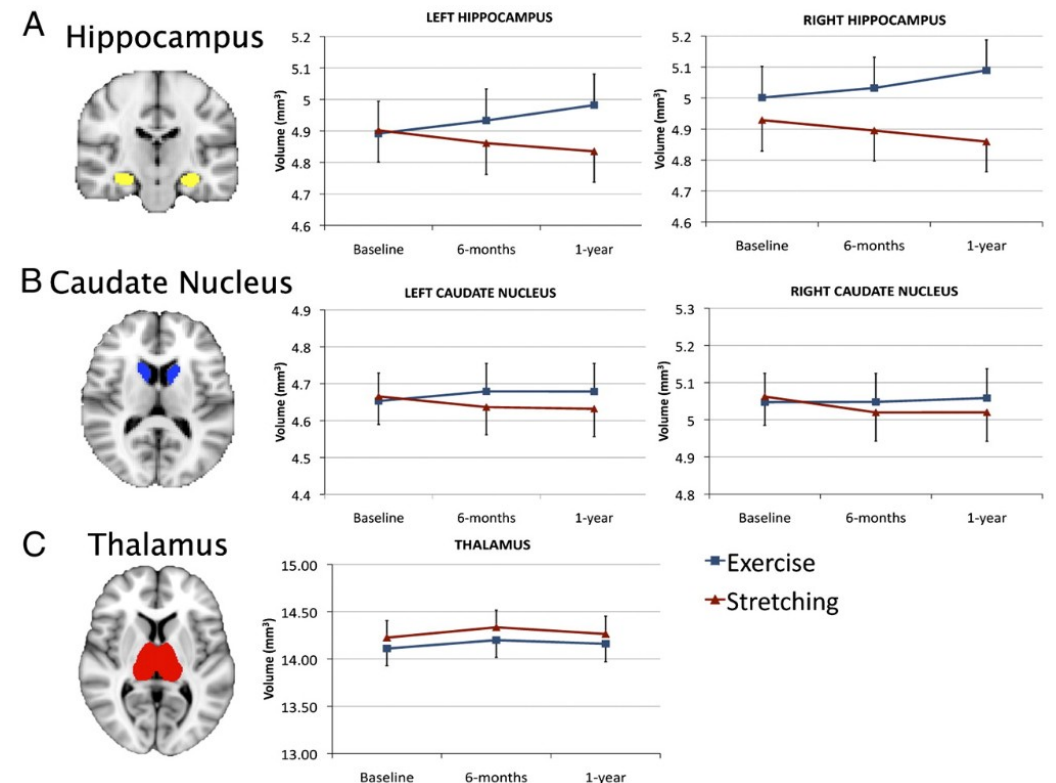
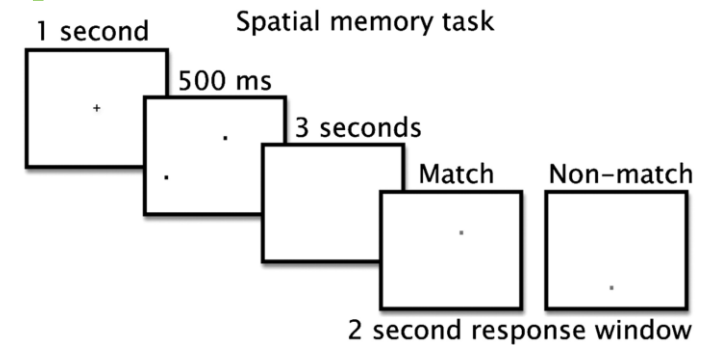
- Typ:
  - aerobní cvičení (plavání, rotoped, chůze, jogging)
  - Aerobní v kombinaci s posilovacím cvičením (Colcombe et al., 2018)
- 29 studií, 2049 subjektů (mixovaná HC and MCI skupina)
  - malý efekt: pozornost a rychlost zpracování ( $g = .158$ ), exekutivní funkce ( $g = .123$ ), paměť ( $g = 0,128$ )
  - Paměť: MCI ( $g = 0,237$ ) X zdraví senioři ( $g = 0,096$ )
  - (Smith, 2010)





# Cvičení zvětšuje hipocampy a zlepšuje paměť' (Erickson, 2011)

- 120 zdravých seniorů
- 1 rok intervence
  - Intervence: Aerobní cvičení
  - Kontrola: Stretching
- Výstupy:
  - ↑ Prostorový paměťový test
  - Volumetrie: ↑ hippocampus anterior



# Taneční rehabilitace (Kropáčová et al., 2019)

- Mix zdravých seniorů a MCI
- Intervence: 6 měsíců taneční rehabilitace
- Kontrola: Life as usual

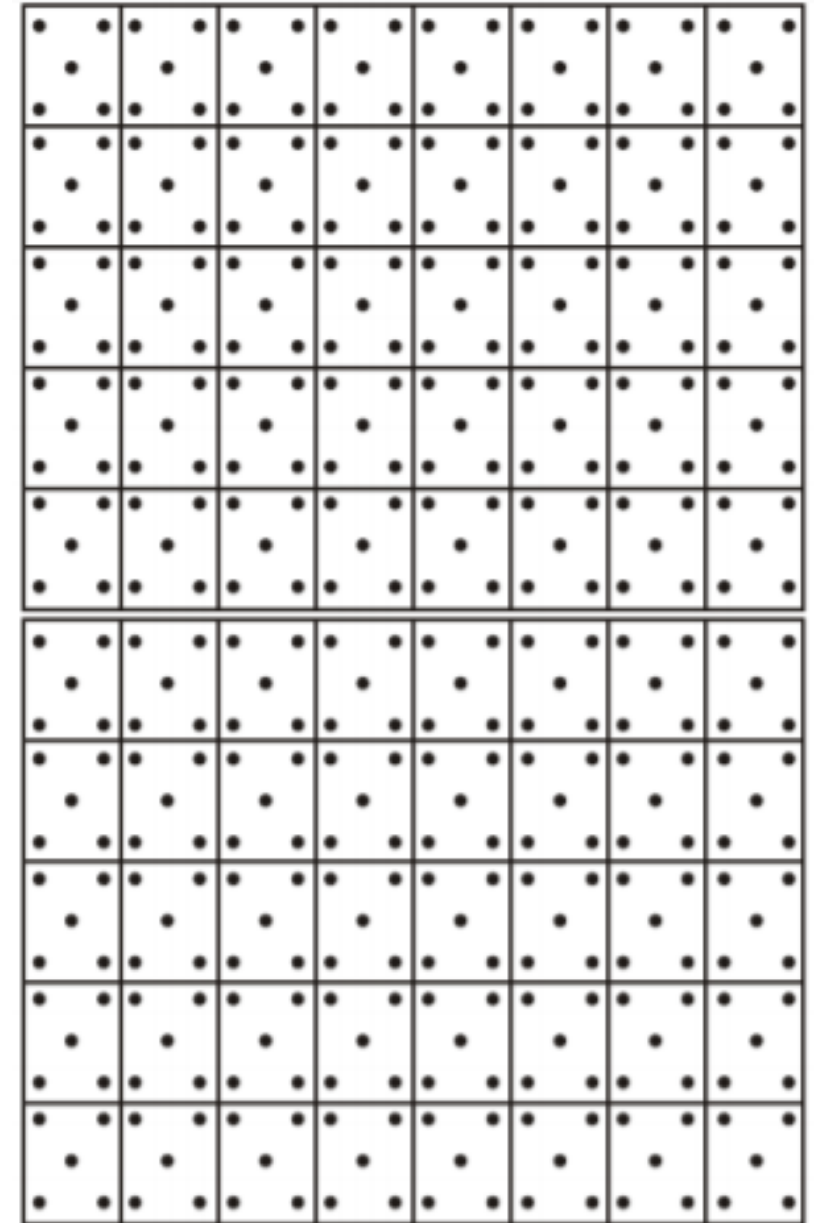


# Taneční rehabilitace (Kropáčová et al., 2019)

- Behaviorální zlepšení
  - Five point test – figurální fluence
- Analýza kortikální tloušťky
  - ↑ right inferior temporal, fusiform and lateral occipital

**Table 4** Change between baseline testing and cognitive assessment after 6 months

	Intervention group (n=49)					Control group (n=50)					Between groups <i>p</i>
	<i>M</i>	<i>Sd</i>	<i>T</i>	<i>df</i>	<i>p</i>	<i>M</i>	<i>Sd</i>	<i>T</i>	<i>Df</i>	<i>p</i>	
TCF 1	-0.42	1.1	-2.68	48	0.010	-3.68	0.98	-2.67	49	0.010	0.802
TCF 2	-0.57	1.1	-3.48	48	0.001	-0.49	1.05	-3.31	49	0.002	0.727
WMS III: LogPam1	-0.09	0.9	-0.70	48	0.488	-0.25	0.99	-1.76	49	0.085	0.418
WMS III: LogPam2	-0.07	0.7	-0.64	48	0.526	-0.24	0.94	-1.78	49	0.081	0.323
WAIS III: Symbols	-0.14	0.82	-1.21	48	0.234	0.08	0.80	0.67	49	0.506	0.252
WMS III: DigitSpan	-0.12	0.75	-1.12	48	0.268	0.05	0.66	0.58	49	0.562	0.22
ToH 3 time	5.04	47.8	0.73	47	0.469	19.6	59.4	2.34	49	0.024	0.185
ToH 3 movements	0.12	1.00	0.81	47	0.425	-0.13	1.2	-0.7	49	0.469	0.286
ToH 4 time	37.8	83.0	2.74	35	0.010	16.5	76.6	1.38	40	0.176	0.244
ToH 4 movements	0.09	1.61	0.35	38	0.732	0.19	1.7	0.74	43	0.462	0.466
<b>FPT</b>	<b>-0.53</b>	<b>0.91</b>	<b>-4.4</b>	<b>48</b>	<b>0.000</b>	<b>0.02</b>	<b>1.1</b>	<b>0.16</b>	<b>49</b>	<b>0.872</b>	<b>0.008</b>
JLO	0.01	0.78	0.10	48	0.920	-0.13	0.81	-1.17	49	0.248	0.366
TCF: copy	-0.01	0.61	-0.03	48	0.974	0.06	0.48	0.95	49	0.348	0.542



# Neinvazivní mozková stimulace



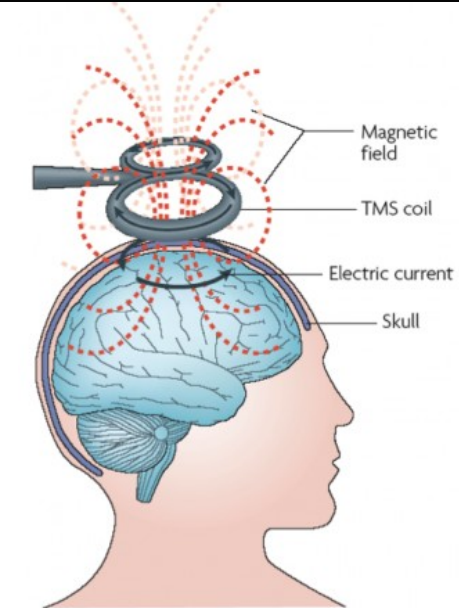
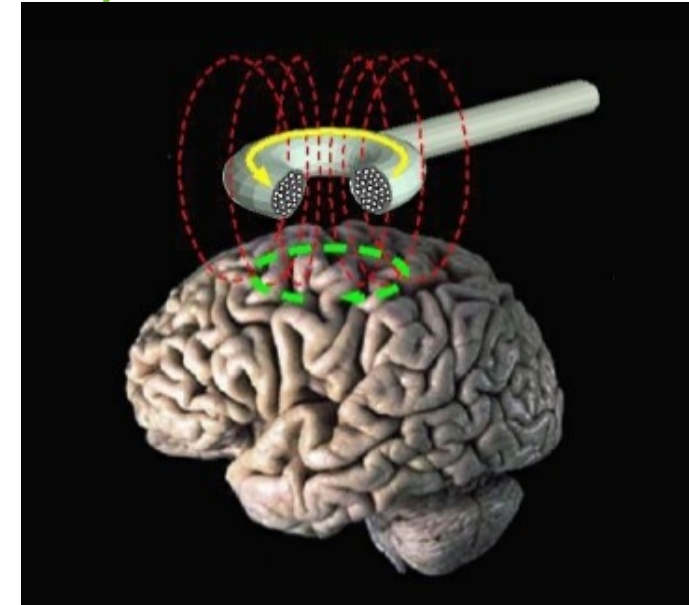
# Neinvazivní mozková stimulace

- **“Neinvazivní vs. invazivní”**
  - DBS (PD)
- **“Mozek”**
  - Vagus nerve stimulation (depression, partial - epilepsy), neuromuscular electrical stimulation (paralysis, post-stroke)
- **“Transcranial” – přes “cranium” – lebka**
- **Transkraniální magnetická vs. elektrická stimulace**



# Transkraniální magnetická stimulace (TMS)

- princip Faradayova indukčního zákona – cívka indukuje pomocí magnetického pole proud
- Vznik akčního potenciálu na neuronech pod cívkou
- Modulace kortikální excitace
- Cca 30 minut, 3 cm do hloubky, kumulativní efekt
- **Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS)**



# Historie TMS



Thompson  
1910



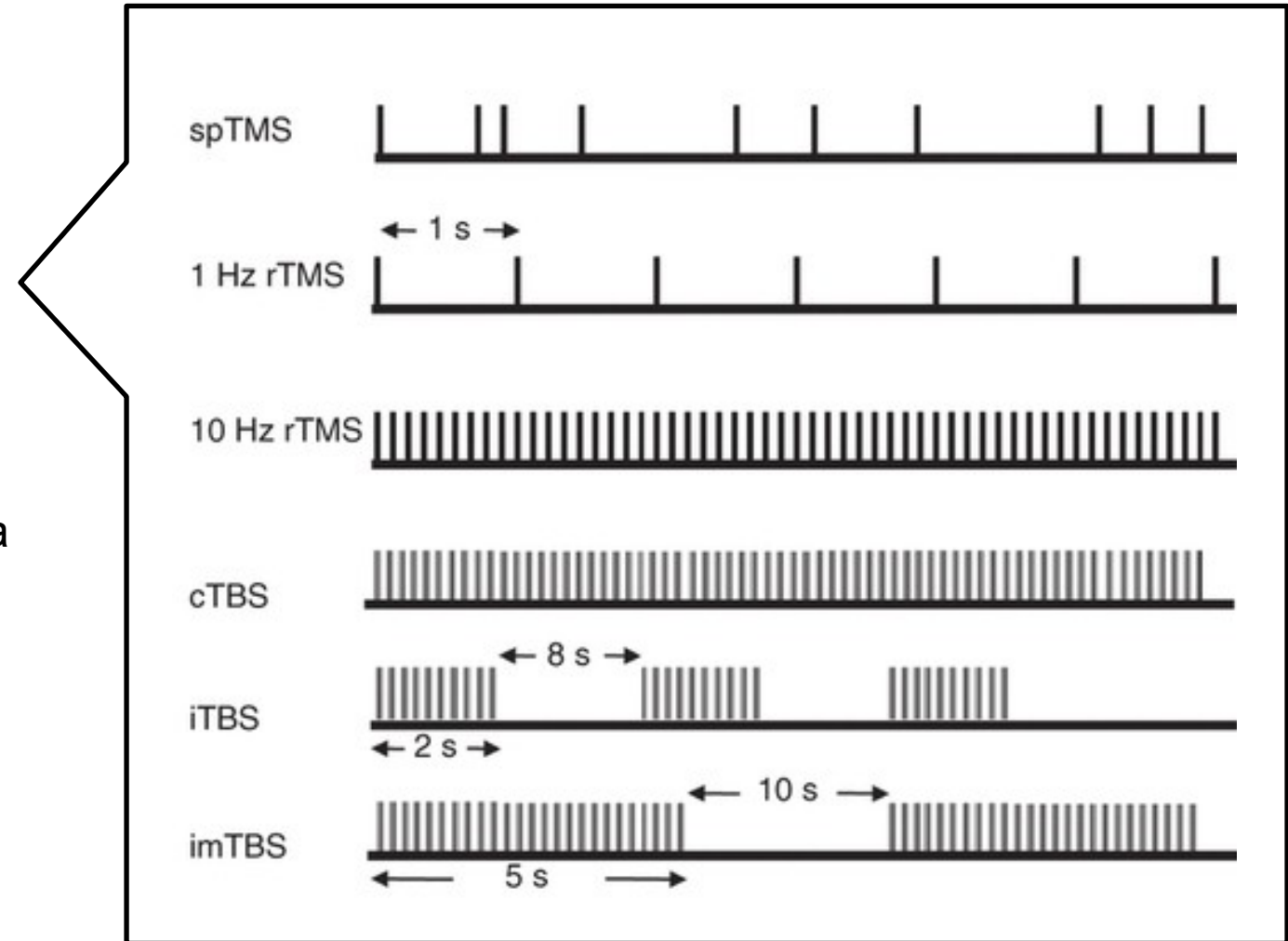
Magnusson &  
Stevens, 1911



Barker, 1985

# rTMS- typy stimulace

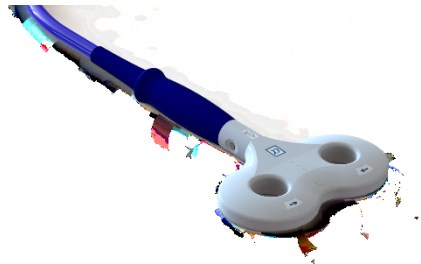
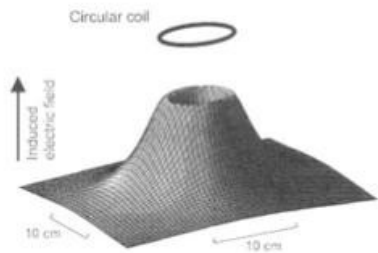
- Vysokofrekvenční ( $\geq 5$  Hz) rTMS je excitační nad M1 (Pascual- Leone, Valls-Sole, Wassermann, & Hallett, 1994)
- Nízkofrekvenční ( $\leq 5$  Hz) rTMS je inhibiční nad M1 (R. Chen et al., 1997).
- VF and NF rTMS mohou mít různé efekty na jinými oblastmi (Houdayer et al., 2008).
- Continuous theta burst stimulation a intermittent theta burst stimulation – nové intenzifikované typy



# Cívky



kruhová



2) ve tvaru čísla 8

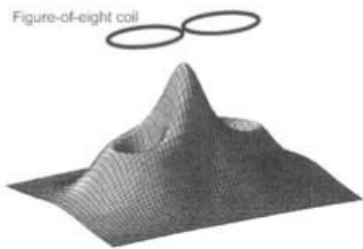
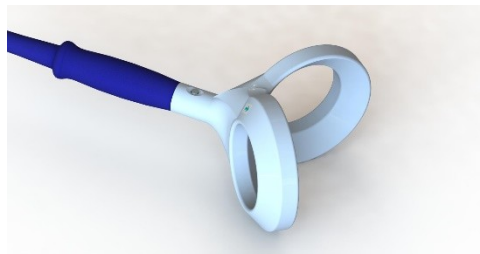


Fig. 2. The strength of the electric field induced in a spherical volume conductor below a circular (left) and a figure-of-eight coil (right). Reprinted from Ilmoniemi *et al.*, 1999, with permission of Begell House, Inc.



3) double-cone (cereb)



4) H-coil – deep rTMS

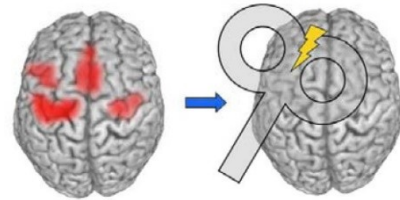




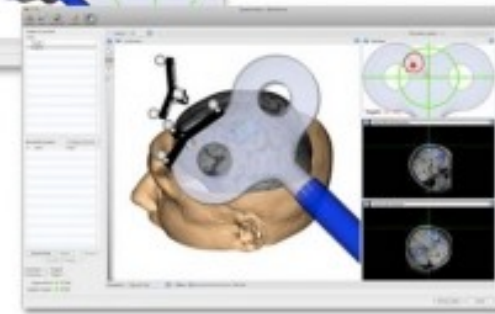
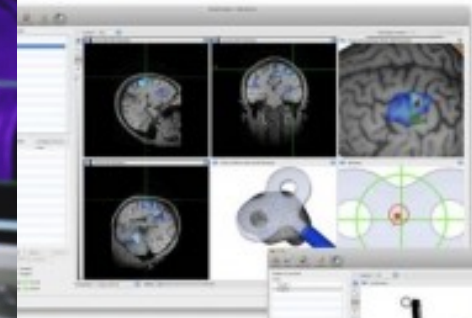
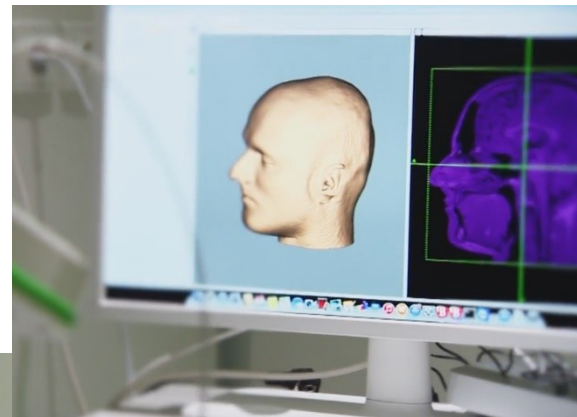
# Navigace, lokalizace cílových oblastí

- Craniometrická lokalizace
- EEG čepice, EEG-frequency estimation
- MRI-based stereotactic
- fMRI-based
- FDG-PET, SPECT- based

Offline: Stimulation after neuroimaging



Brainsight™ 2

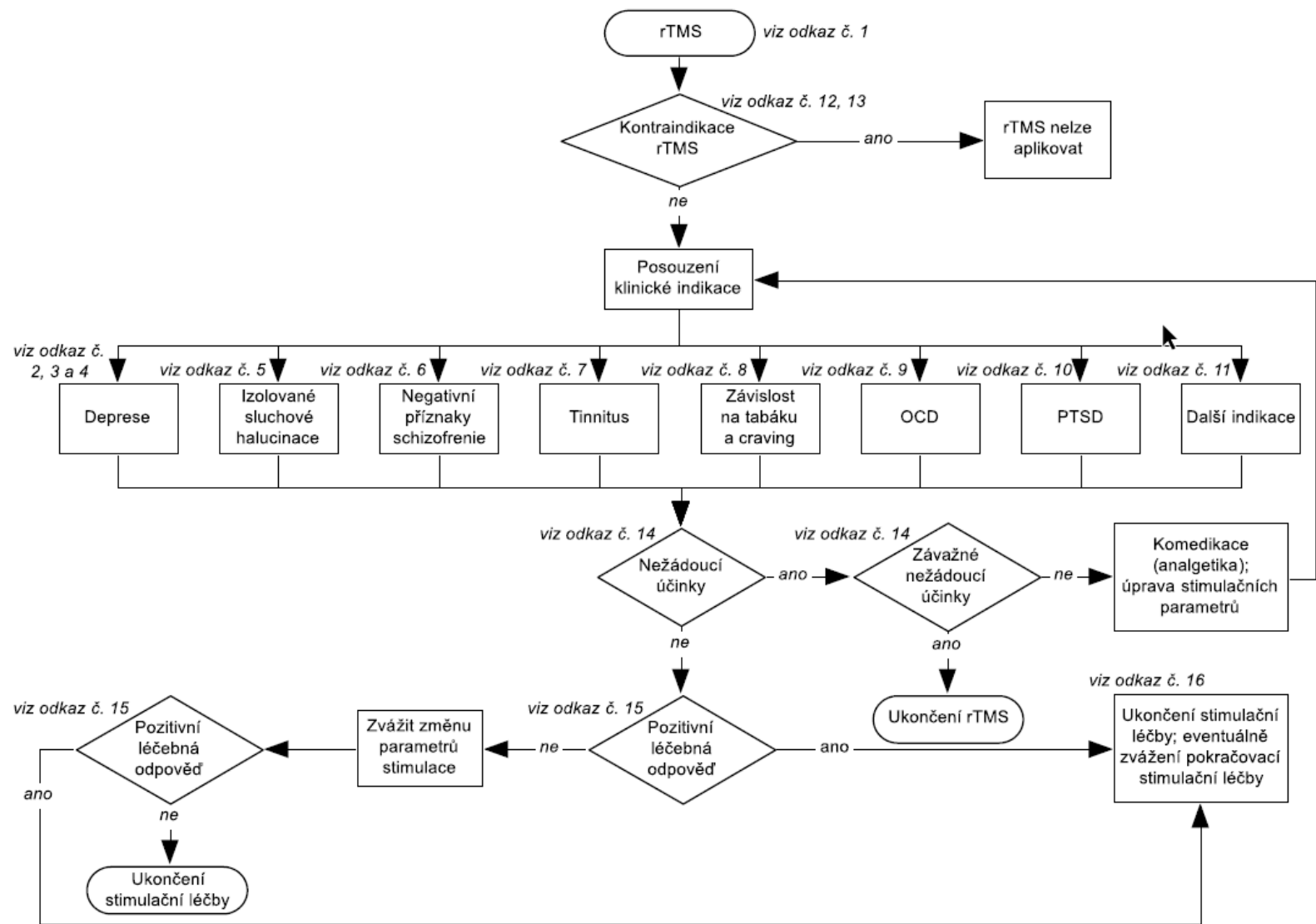




# rTMS v praxi

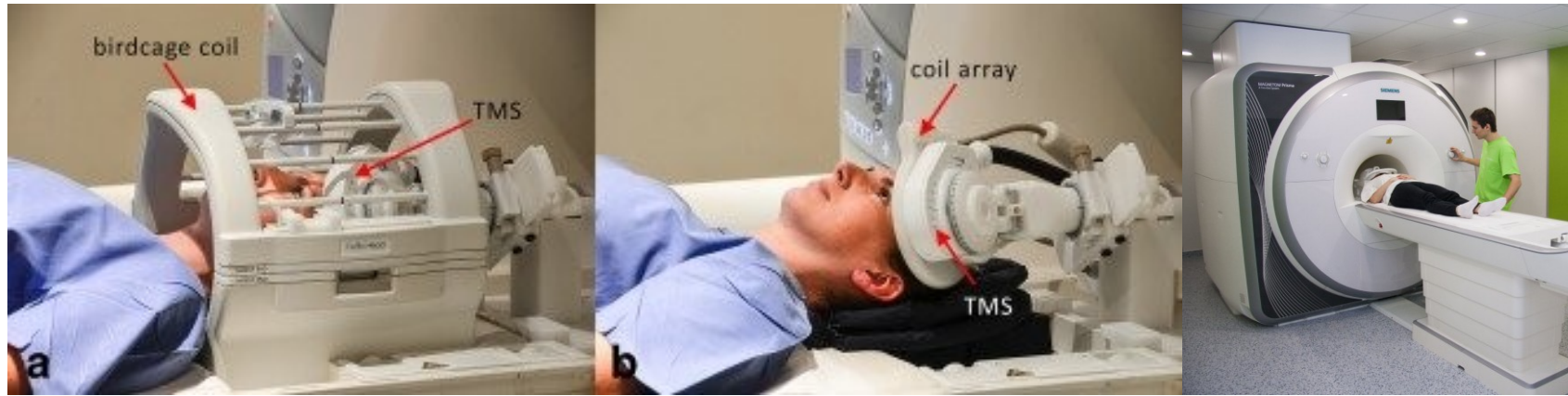


- Lze provádět ve specializovaných centrech
- Momentálně určena pro léčebné ovlivnění neuropsychiatrických onemocnění
- Řídit se bude možné aktualizovanými doporučenými postupy psychiatrické péče (zatím nezveřejněné)



(Ustohal, nepublikováno)

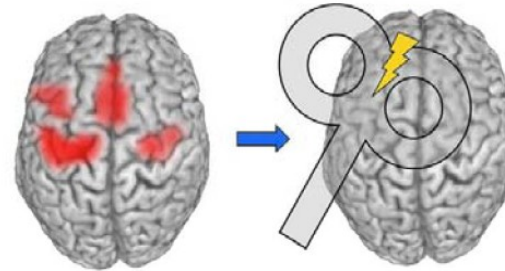
# Kombinování NIMS se zobrazovacími technikami



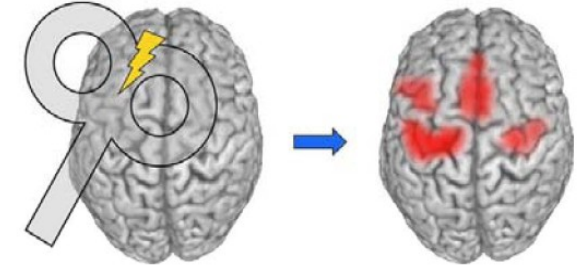
# Kombinace NIMS se zobrazovacími metodami

- **Online vs. Offline stimulace**
- **Online** = metodologicky a technicky náročné
- **Offline** = jednodušší na provedení, ale kratší čas na zobrazování (30 min TMS? 1 hod tDCS)

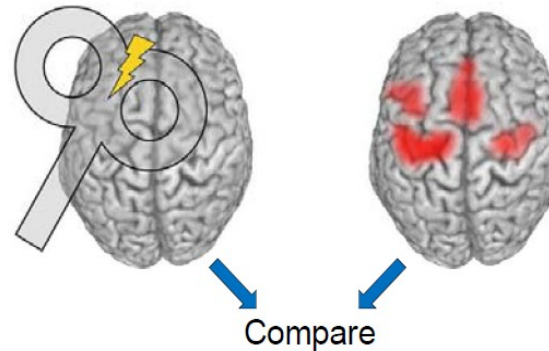
Offline: Stimulation after neuroimaging



Offline: Stimulation before neuroimaging



Offline: Correlational approach

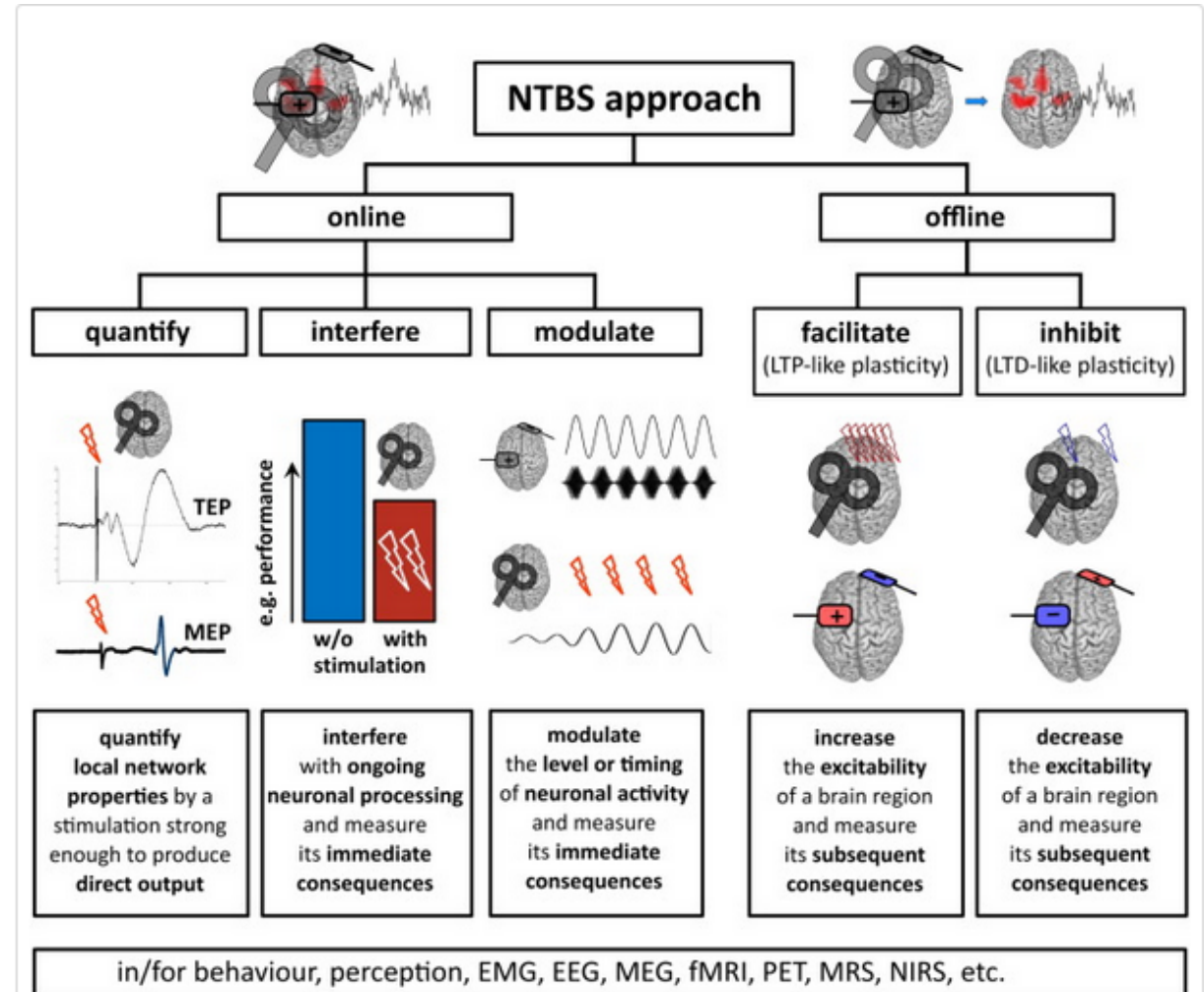


Online: Stimulation during neuroimaging



# Základní experimentální přístupy využívající NIMS

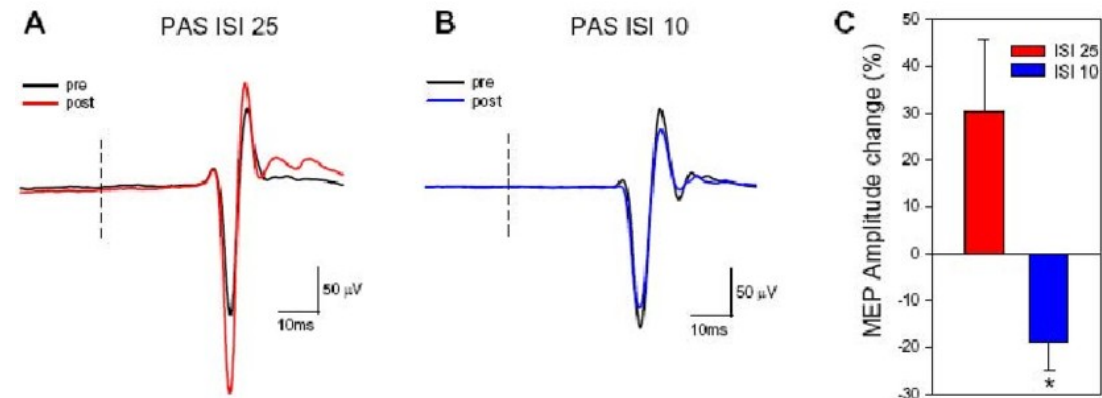
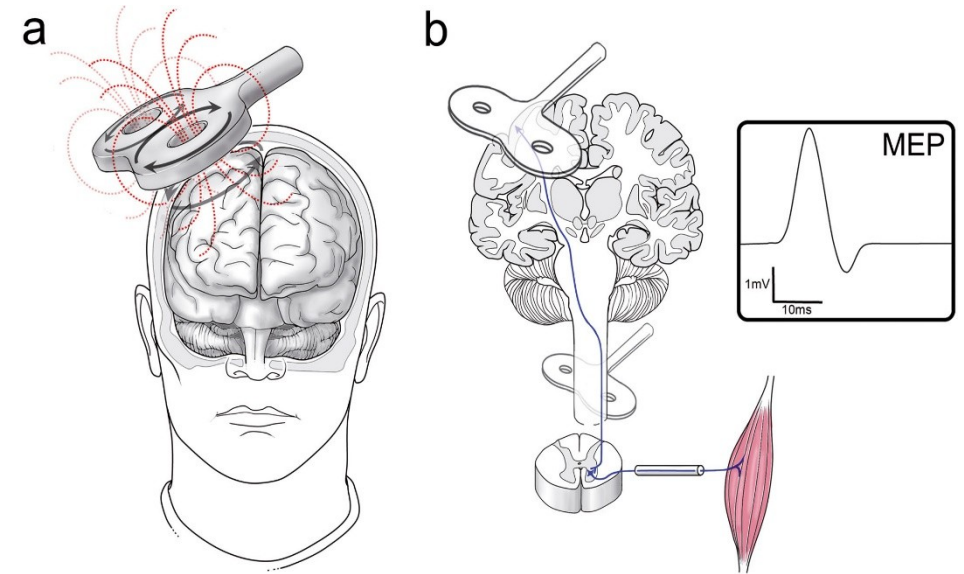
- **Kvantifikovat** – Měření excitability: MEP, TEP
- **Interferovat** – “virtuální léze”
- **Modulovat** – terapeutický efekt





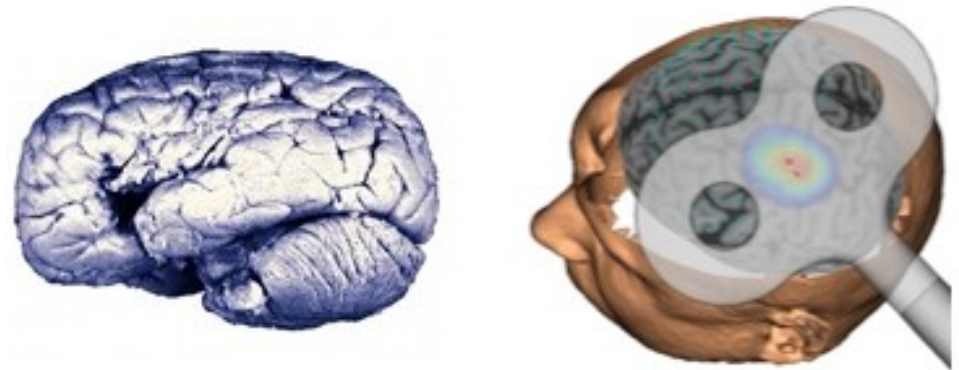
# Kortikální excitabilita

- Kvantifikovat vlastnosti lokální sítě
- **Motorické evokované potenciály (MEP)** vs. **TMS evokované potenciály (TEP)**
  - Potřeba EMG nebo EEG
- **Použití** – biomarker, prediktor, determinace motorického prahu



# Virtuální léze

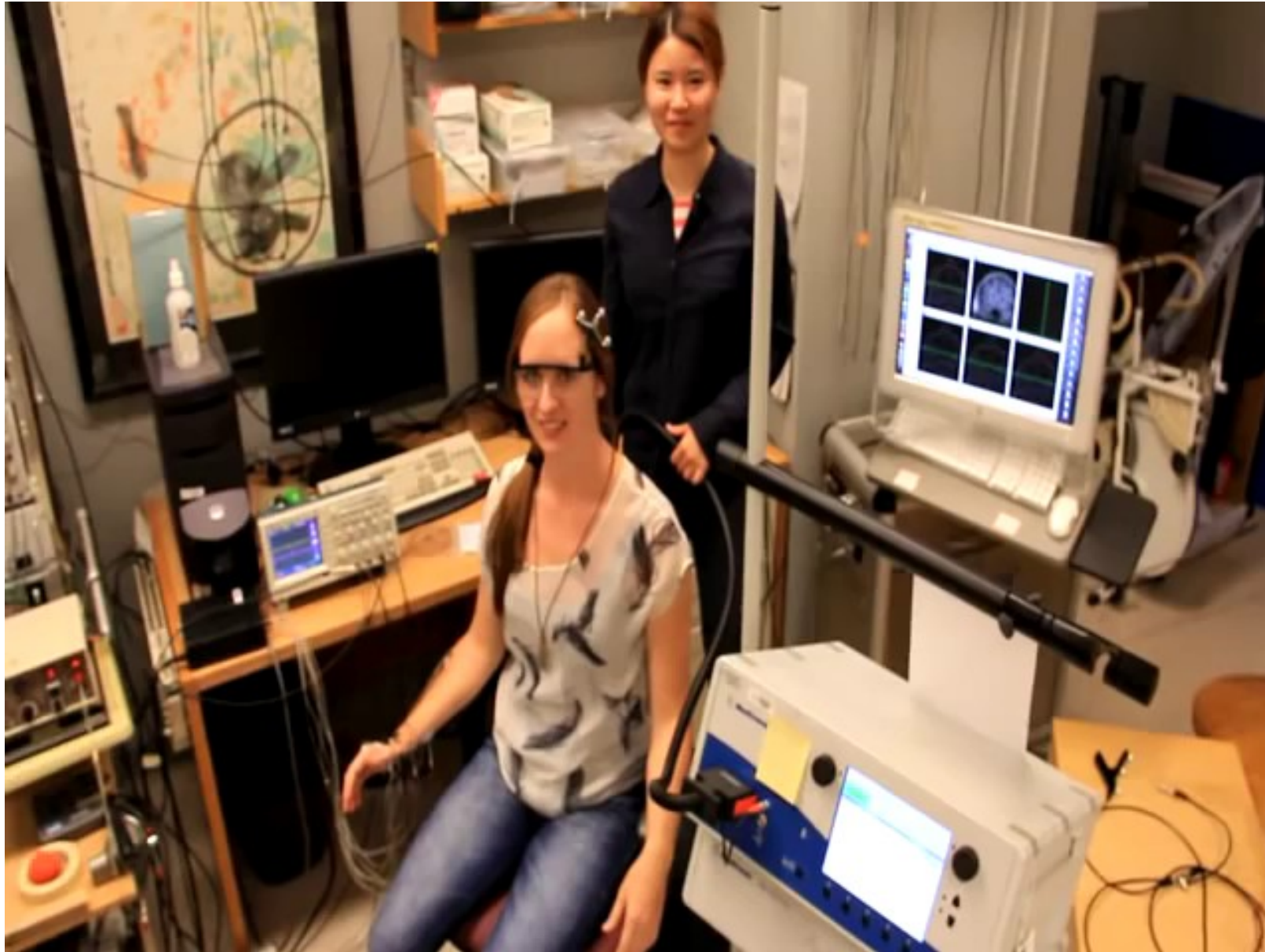
- Interference s probíhajícími neuronálními procesy a měření okamžitých následků
- → výzkum kauzality
- videa



“real” vs “virtual”



Zdroj: <https://www.youtube.com/watch?v=mwDFR5FFBa0>



Zdroj: [https://www.youtube.com/watch?v=qkNbYHu\\_STU](https://www.youtube.com/watch?v=qkNbYHu_STU)

# Terapeutický potenciál

- rTMS způsobuje mozkové změny, které mohou přetrvat měsíce i roky
- Bezpečné, velmi málo nežádoucích účinků
- rTMS terapeutický potenciál u mnoha neurologický a neuropsychiatrických nemocí
- FDA-approved rTMS terapie **deprese** (2008), **migrény** (2013) a dTMS pro **OCD** (2018)



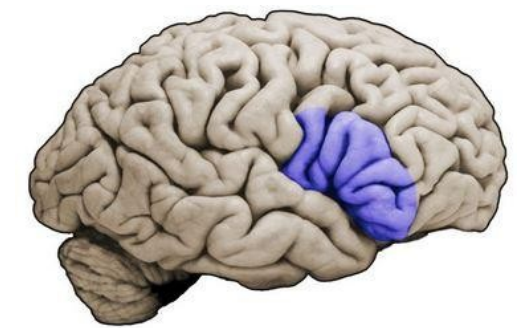
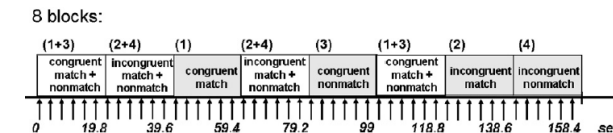
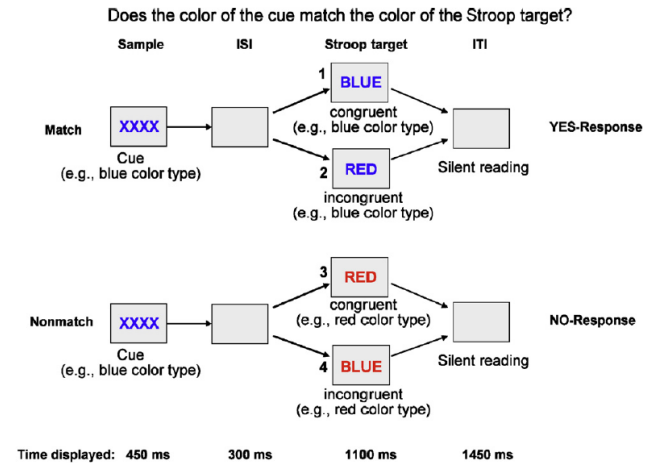


# Modulace – kombinace s fMRI (offline)

Modulation of cognition and brain connectivity by noninvasive brain stimulation in patients with mild cognitive impairment due to Alzheimer’s disease  
(Lubomira Anderkova, Martin Gajdos, Dominik Pizem, Irena Rektorova)

- Sledování **kognitivních změn** v důsledku rTMS stimulace
- Sledování **změn v mozkové funkční konektivitě** v důsledku rTMS stimulace
- Porovnat kognitivní změny a změny mozkové plasticity v závislosti na věku a kognitivním stavu

## fMRI- rTMS-fMRI – Stroop task in scanner Stimulation sites = rIFG; ISPL

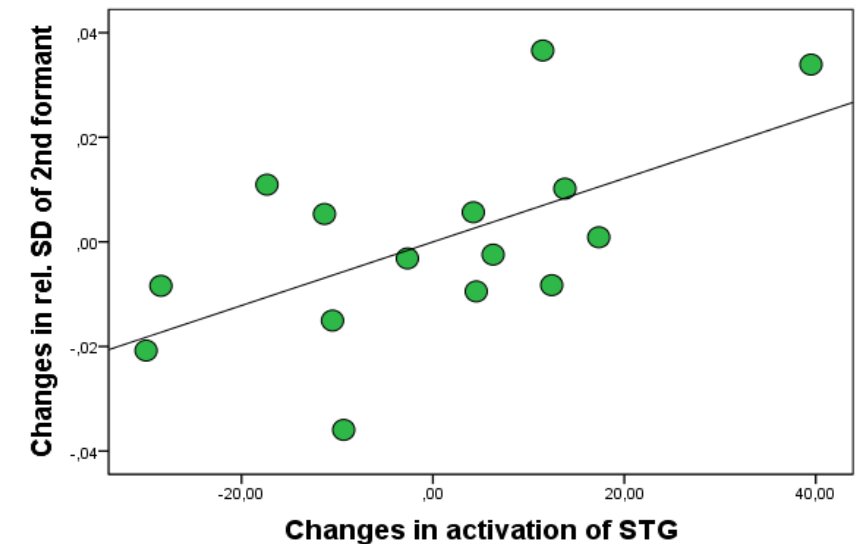
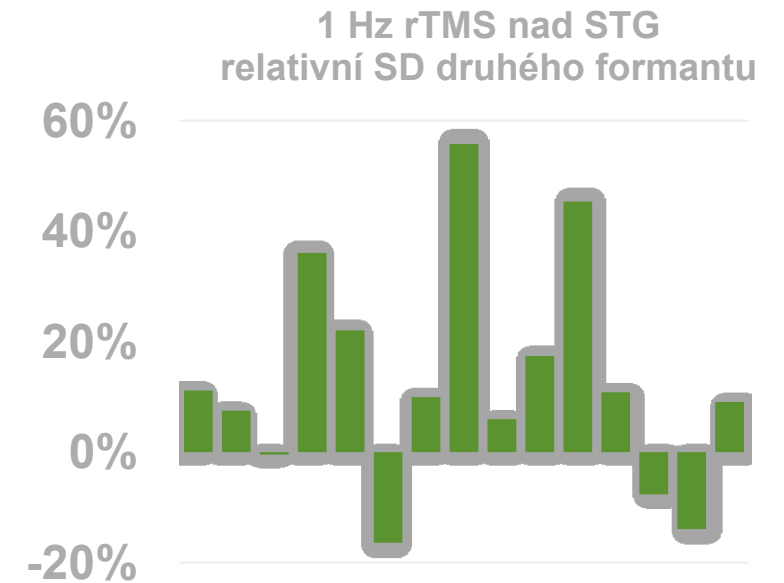


# Modulace – kombinace s fMRI (offline)

- **Effects of non-invasive brain stimulation of the superior temporal gyrus on motor speech disorder in Parkinson's disease**

(Lubos Brabenec, Jiri Mekyska, Zoltan Galaz, Patricia Klobusiakova, Milena Kostalova, Irena Rektorova)

- Identifikovat specifický rTMS protokol s optimálními efekty na hypokinetickou dysartrii při PD
- Odhalit neurální koreláty sledovaných změn
- **Výsledky: 1 Hz rTMS nad STG zlepšilo artikulaci a rytmus řeči**



A cinematic image of Thor, played by Chris Hemsworth, with long blonde hair and a beard, wearing his Asgardian armor and a red cape. He is holding the hammer Mjolnir in his right hand. The background is a dark, stormy sky with bright blue lightning bolts striking down. The overall tone is dramatic and powerful.

# TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULA-THOR

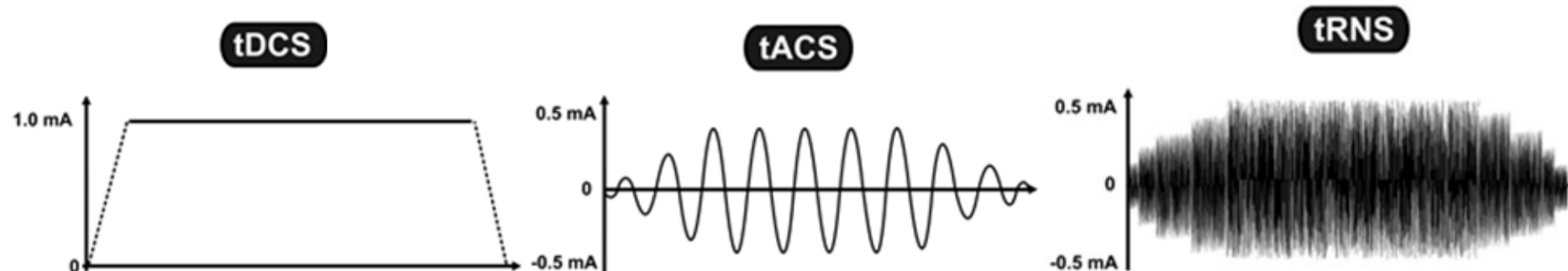


# Transkraniální elektrická stimulace (tES)

- Neinvazivní, přenosná, dobře tolerovaná **neuromodulační** technika
- Aplikace slabého elektrického proudu (1-2mA) pomocí dvou elektrod připevněných na hlavě
- Moduluju spontánní kortikální aktivitu a excitabilitu
- Účinek cca 1 hodina, kumulativní efekt, stimulace velkých oblastí



## Druhy stimulací tES



# Historie tES

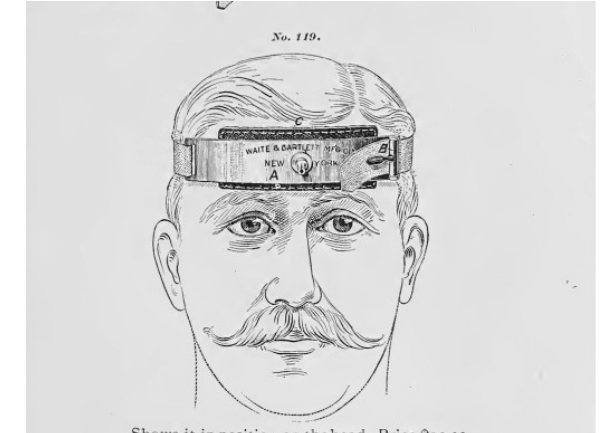
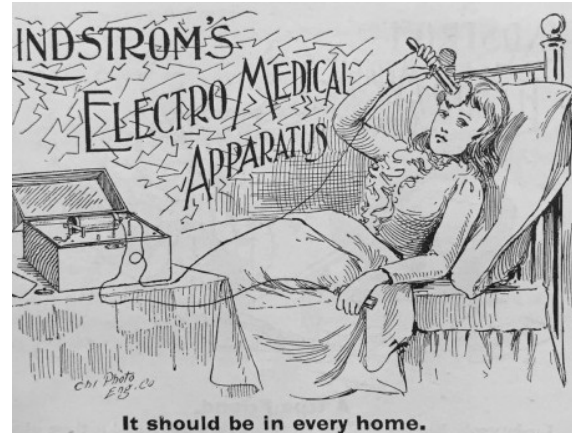
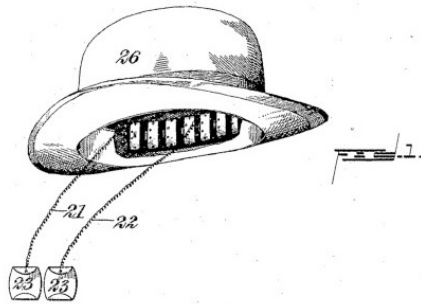
No. 765,530.

PATENTED JULY 19, 1904.

G. F. WEBB.  
MEDICAL BATTERY.  
APPLICATION FILED MAY 3, 1904.

NO MODEL.

3 SHEETS—SHEET 1.



**THE CONSTANT ELECTRIC CURRENT**

FROM OUR ELECTRIC GENERATOR

CURE'S Headache, Neuralgia, Rheumatism, Pains in the Back, Loins, Lili and Kidneys, Female Weakness, Nervousness, Incipient Consumption, Malarial Aches and Pains, Indigestion, Sleeplessness, Debility, Premature decline in Man, Liver Complaint, and other diseases requiring the peculiar stimulation afforded by a constant electric current. This gentle stimulation of the affected part induces nutrition in the region, and gives nature the aid required to set all repairing agencies actively at work. This powerful, simple and compact generator develops a constant mild electric current, capable of passing out through the human body, affecting every organ, and tissue, producing marked curative effects. The current, although so subtle and permeating, is not perceptible to the senses, yet it will operate a galvanometer through a resistance of 5,000 ohms, equal to a telegraph line over 300 miles long. This truly scientific instrument is endorsed by physicians and electricians, and succeeds when all other things fail.

The CONSTANT CURRENT ELECTRIC GENERATOR with full instructions for use, is sent by mail, on receipt of the price, \$3.00, or by express, C. O. D., with collection charges added, with the privilege of examining. We guarantee safe delivery of the Generator by mail.

All remittances should be by Postal Note, Order, Draft, or Registered Letter.

ONE-HALF SIZE.  
**PRICE \$3.**

in a hard rubber case. Nickel plated binding posts and poles. Thoroughly well made and complete. It never goes out of order. No acids, no liquids, no trouble.

The illustration shows a rectangular metal box with "C.C.C. MARK" and "CONSTANT CURRENT ELECTRIC GENERATOR" printed on it. A handle is attached to the side, and a wire extends from the top.

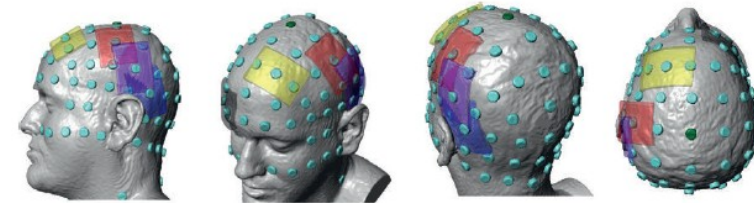
The illustration shows a dark, rectangular metal box with "MCINTOSH'S FARADIC BATTERY" printed on the lid. The box is open, revealing internal components and a handle. A coiled wire with a knob is attached to the side. The name "BAKER-CH" is visible at the bottom of the box.

**MCINTOSH PHYSICIANS' FARADIC BATTERY.**

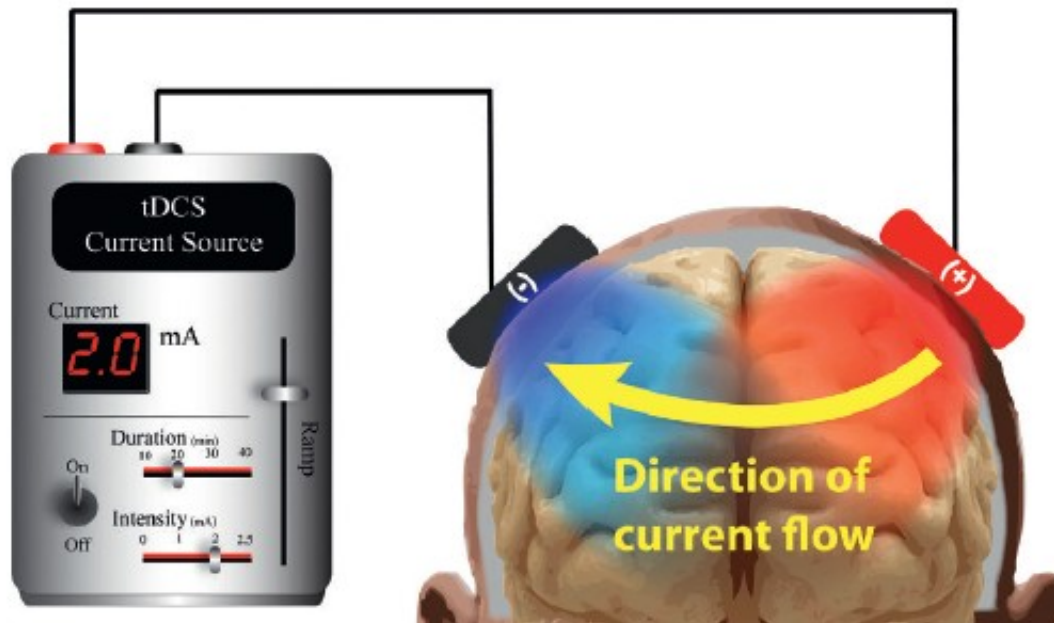


# Transkraniální stimulace stejnosměrným proudem (tDCS)

- Polarita
- Intenzita
- Délka stimulace
- Umístění elektrod (tzv. montáže)



Contralateral Forehead: AF8 ★  
PreMotor: F1 ★  
Motor: C3 ★  
PostMotor: CP5 ★  
Occipital: P7 ★

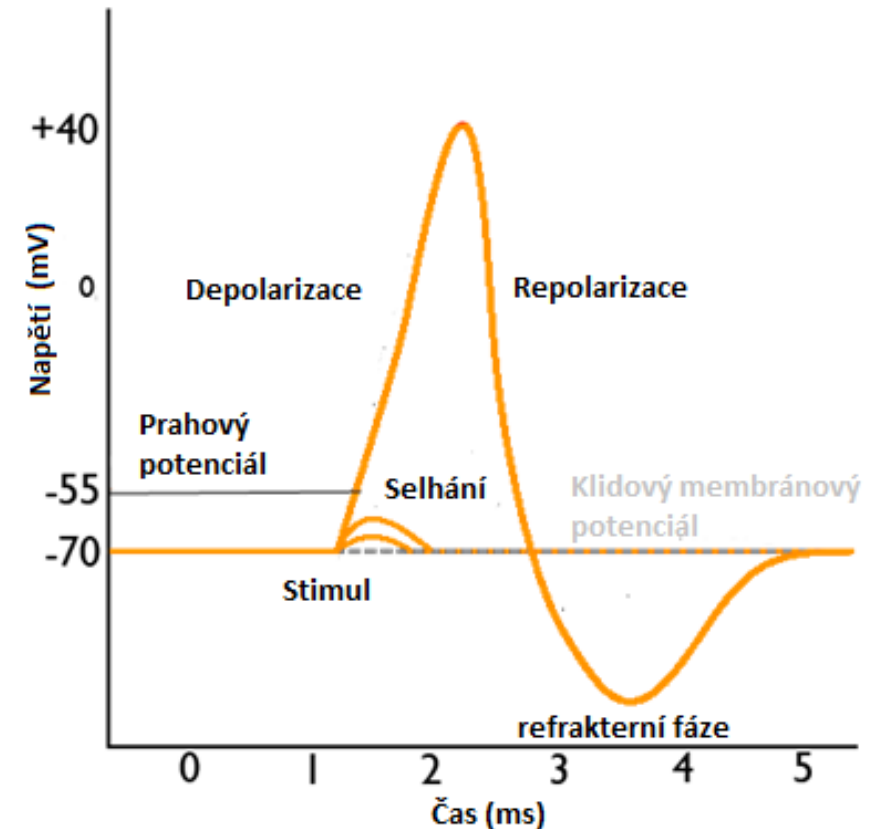


Anodální stimulace = excitace

Katodální stimulace = inhibice

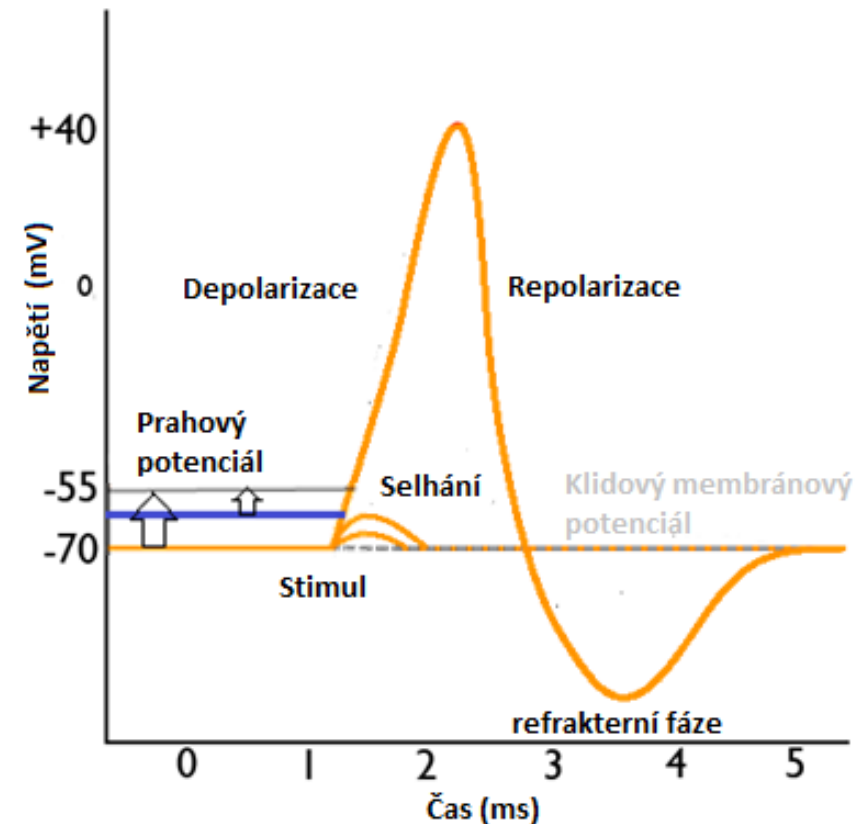
# Primární mechanismus

- Zvyšuje **pravděpodobnost** výskytu akčního potenciálu namísto přímého zahájení akčního potenciálu  
→ **zvýšení či snížení excitability**
- Podprahová změna klidového potenciálu membrány směrem k depolarizaci či hyperpolarizaci



# Primární mechanismus

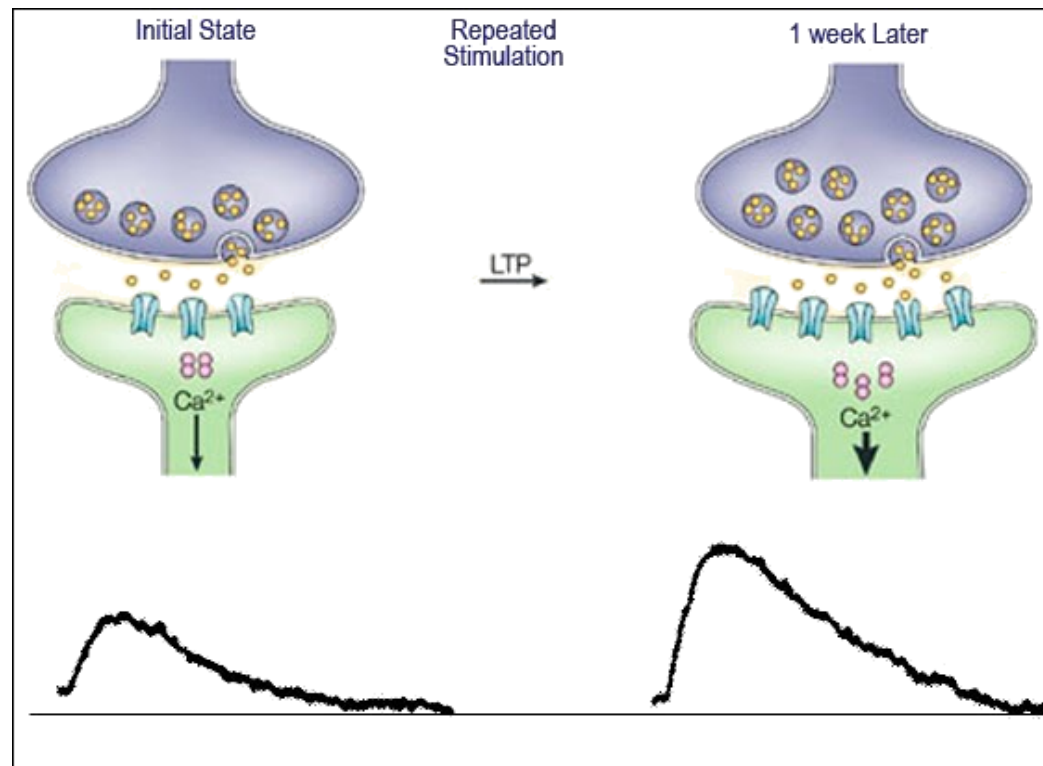
- Zvyšuje **pravděpodobnost** výskytu akčního potenciálu namísto přímého zahájení akčního potenciálu  
→ **zvýšení či snížení excitability**
- Podprahová změna klidového potenciálu membrány směrem k depolarizaci či hyperpolarizaci



# Mechanismus účinku LTP / LDP

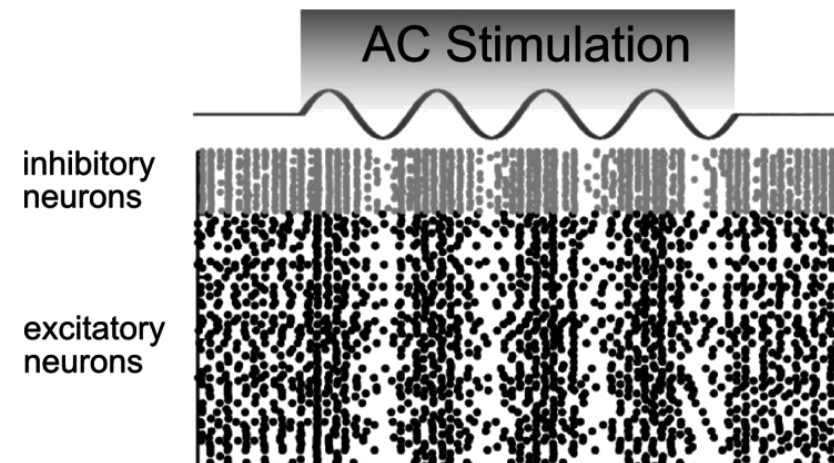
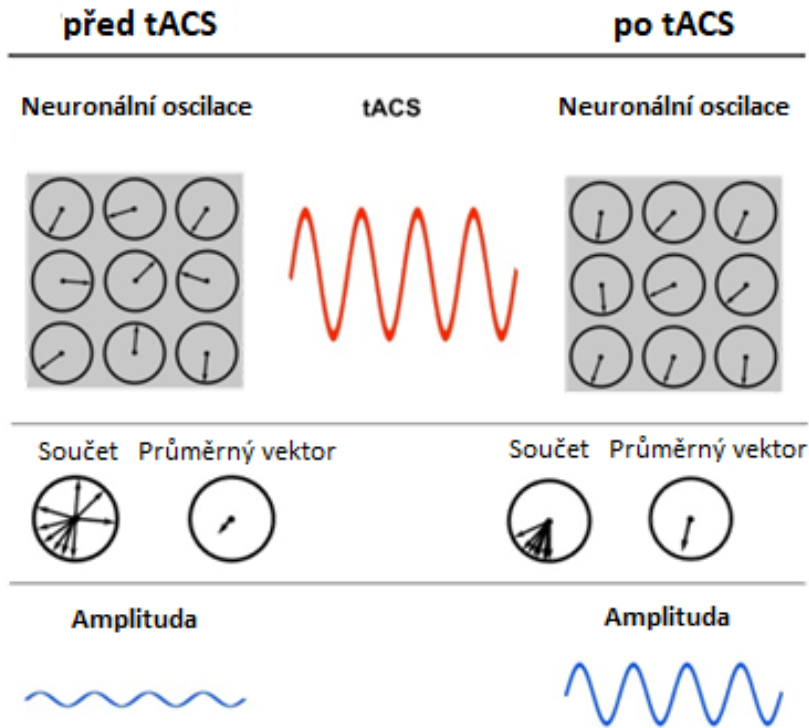
## Dlouhodobá potenciace/ dlouhodobá deprese

- Stálý nárůst/snížení synaptické síly
- Mechanismus přítomný při učení či tréninku



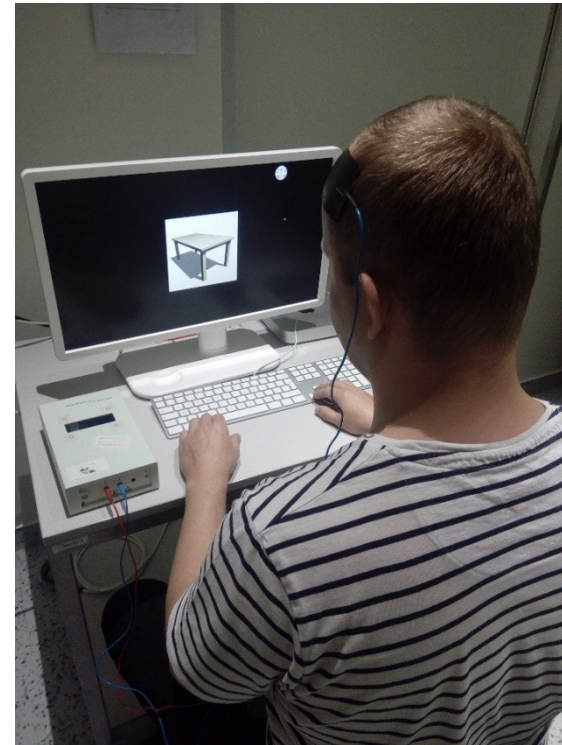
# Transcranial Alternating Current stimulation (tACS)

- Moduluje mozkové oscilace – synchronizace akčních potenciálů



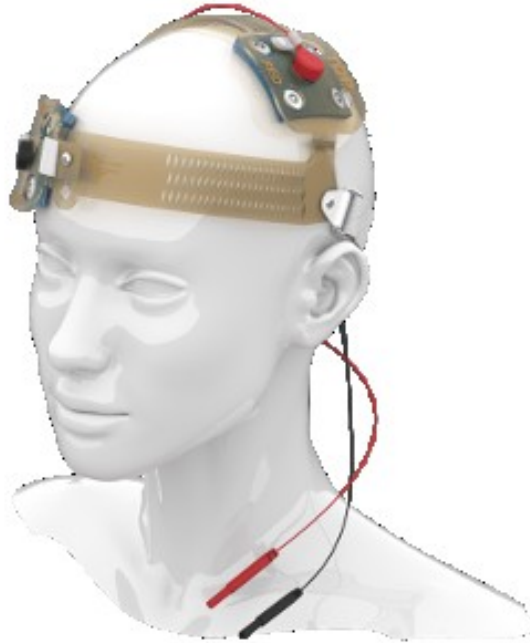


# tDCS v praxi



# tDCS pro domácí použití

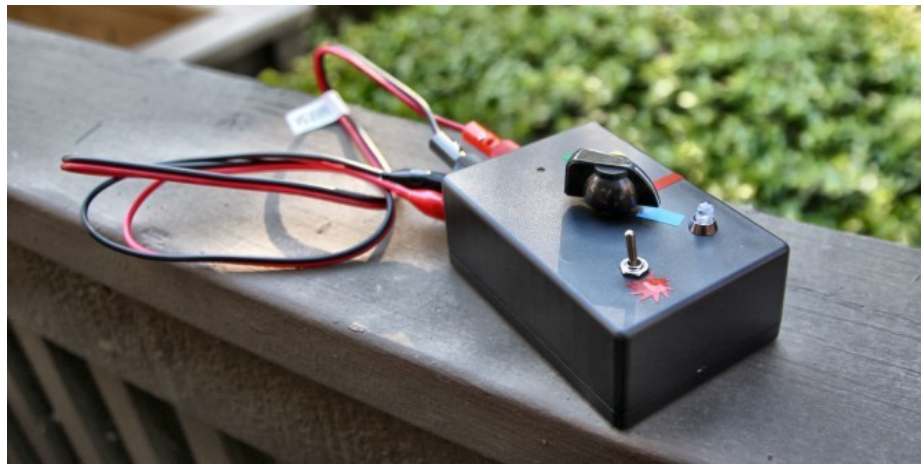
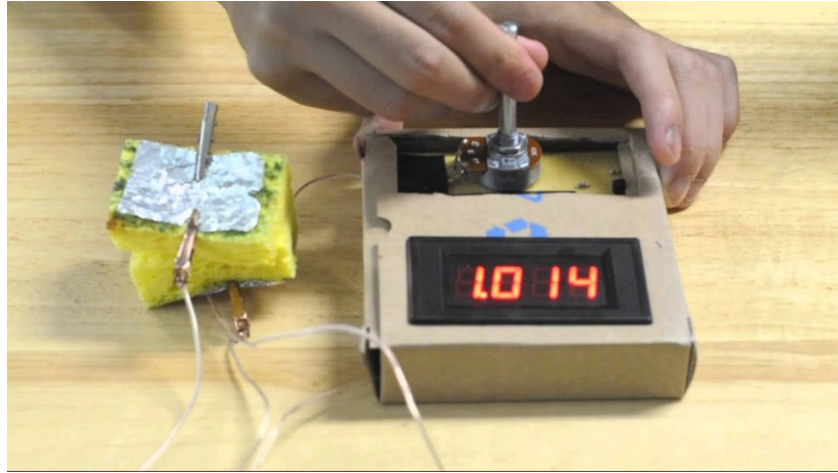
- Předpřipravené umístění elektrod
- Spuštění po zadání kódu sdělovaném odborným pracovníkem



# Proč tES?

- Jednoduchá aplikace
- Cenová dostupnost
- Spolehlivá placebo stimulace
- Mírné nežádoucí účinky (svědění, brnění, pálení)
- Možnost pro farmako-rezistentní pacienty (jiný mechanismus účinku)

# Do It Yourself?





# Srovnání stim. metod

## rTMS

- Ultrakrátké protokoly
- Fokálnost a přesnost metody
- Schválení FDA pro léčbu farmakorezistentní deprese
- Uznání pojišťovny v ČR pro neuropsychiatrická onemocnění

## tDCS

- Možnost stimulovat více oblastí jedním zařízením
- Přenosnost a užití v domácích podmínkách
- Velmi dobrá snášenlivost
- Cena
- Momentálně pouze výzkumná metoda

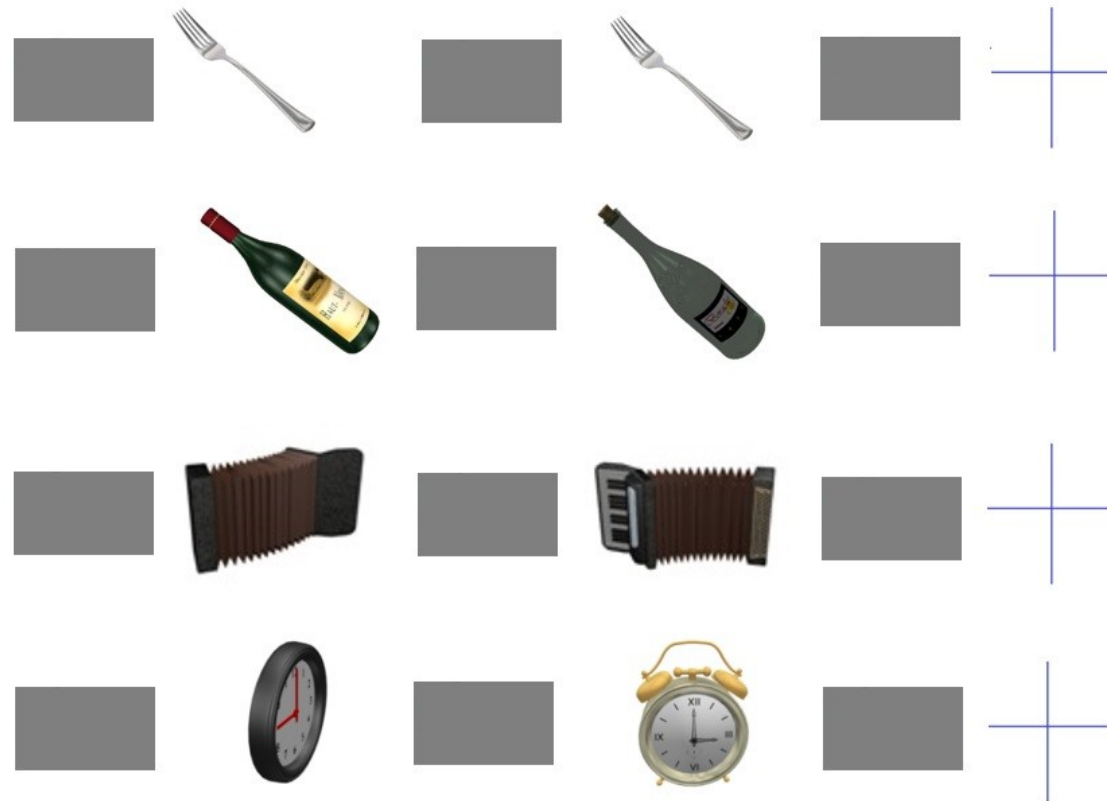


# Použití tDCS ve výzkumu

- U zdravé populace – výzkum kauzality (omezeně)
  - zlepšování schopností
- U patologické populace
  - Alzheimerova choroba
  - Léčba deprese
  - Závislosti (craving)
  - Fibromyalgie (bolest)

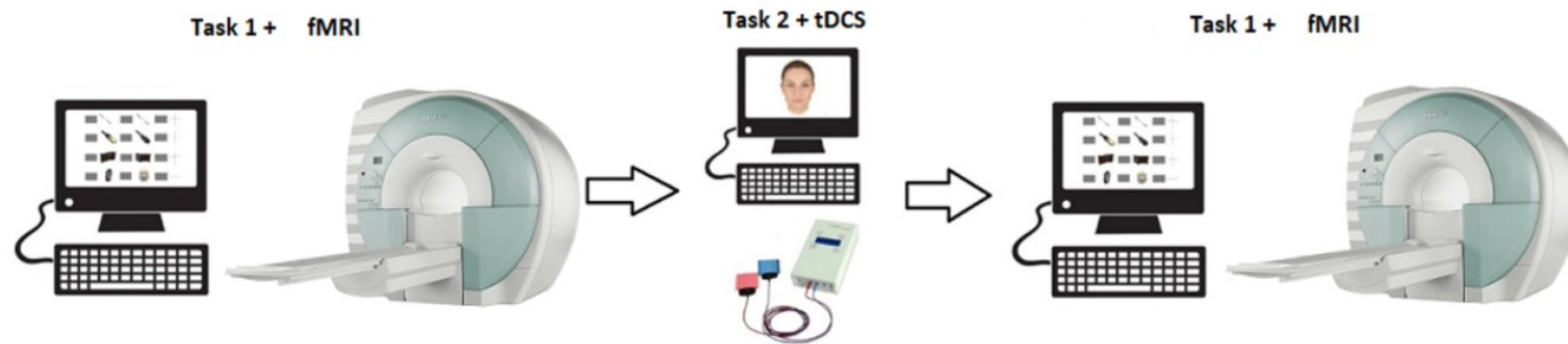
# Enhancement of visual attention in MCI patients

- Vizuální pozornost, vizuální pracovní paměť a vizuální vnímání narušeno u MCI pacientů
- Specifické narušení v identifikaci rotovaných vs nerotovaných objektů (Elfmarková et al.,2017)



# Enhancement of visual attention in MCI patients

- Dvě skupiny: Zdraví senioři x MCI pacienti
- Dvě stimulační podmínky: Placebo x Real
- Crossover design



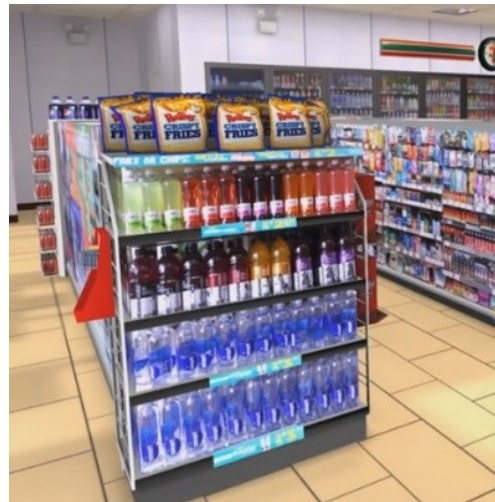
- Outcome: zlepšení ve výkonu v daném úkolu

# Plány do budoucna

- MCI pacienti
- Dlouhodobá stimulace
- Ekologická validita– úkol ve virtuální realitě

**NUDZ**  
NÁRODNÍ ÚSTAV DUŠEVNÍHO ZDRAVÍ

Transfer task: *The Virtual Supermarket Shopping task*  
(Plechátá et al., 2017)



# Future directions

- Kombinace behaviorálních intervencí se stimulačními metodami
- Cílení na několik mozkových oblastí v rámci mozkových sítí
- Intervence přizpůsobené jednotlivcům
- Výzkum pre-klinických stádií a preventivní programy
- Prozkoumání ekologické validity dosažených zlepšení



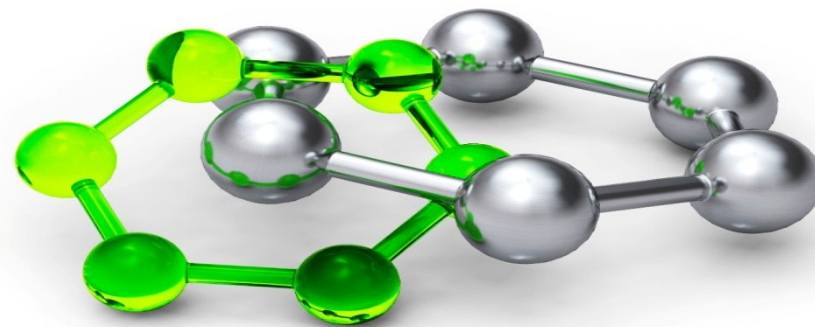
# Předtermín 12.12.2019?



EUROPEAN UNION  
EUROPEAN REGIONAL DEVELOPMENT FUND  
INVESTING IN YOUR FUTURE



**OP Research and  
Development for Innovation**



# Děkuji za pozornost



## Výzkumný tým:

prof. MUDr. Irena Rektorová, Ph.D.

Mgr. Ľubomíra Anderková, Ph.D.

Mgr. Monika Pupíková

Mgr. Patrik Šimko



EUROPEAN UNION  
EUROPEAN REGIONAL DEVELOPMENT FUND  
INVESTING IN YOUR FUTURE



OP Research and  
Development for Innovation

