

Navigerad transkraniell magnetstimulering

Teknik för mer precis diagnostik och terapi av centralnervösa avvikelser

MAGNUS THORDSTEIN, docent, sjukhuset, Göteborg
 överläkare, Klinisk neurofysiologi, Sahlgrenska universitetssjukhuset, Göteborg
 magnus.thordstein@neuro.gu.se

Det var länge okänt om hjärnan nyttjade elektricitet och därigenom påverkades av den. Om så var fallet skulle hjärnans funktioner kunna studeras genom elektrisk stimulering. Luigi Galvani (1737–1798), som verkade i Bologna, visade att nerver och muskler är elektriskt retbara. En brorson till honom, Giovanni Aldini (1762–1834), försökte 1802 på motsvarande sätt påvisa att hjärnan var elektriskt retbar. Detta skedde i offentliga »experiment«, där bl a huvuden från nyligen avrättade stimulerades elektriskt. Stimuleringen ledde till sammandragningar av ansiktsmuskulaturen, vilka dock var orsakade av direkt stimulering av nerver och/eller muskler.

De första som mer systematiskt stimulerade hjärnan och därigenom kunde koppla funktion till lokal, alltså påvisandet av somatotopi, anses vara Gustav Fritsch och Eduard Hitzig, som 1870 stimulerade två hundars hjärnor. 1874 tros den första mer kontrollerade stimuleringen på människa ha utförts av Roberts Bartholow (1831–1904) [1]. Det skedde på en kvinna med en skalldefekt. Då patienten avled efter ett sannolikt iatrogen status epilepticus blev Bartholow hårt kritiserad och närapå avstängd från sin tjänst i Cincinnati.

Det dröjde till 1902 innan Fedor Krause (1857–1937) kunde rapportera om systematiska studier på människa där de experimentella fynden kunde reproduceras. Studierna utvidgades ytterligare av Krauses kollega Otfried Foerster (1878–1941). Denne fick besök av Wilder Penfield (1891–1976) från Kanada som lärde sig tekniken, utvidgade studierna i Montreal och tillsammans med Theodore Rasmussen 1950 publicerade det sammanfattande verket »The cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function«. Här ingick de i medicinsk undervisning fortfarande använda illustrationerna av motoriska och sensoriska homunculi, där storleken på de kortikala aktiveringsområdena för olika motoriska och sensoriska funktioner avspeglar den motoriska respektive sensoriska betydelse de besitter.

Från smärtsam till smärtfri förflyttning av elektriskt fält

Elektrisk stimulering av hjärnan genom skallen är mycket smärtsam. Detta ledde till försök att hitta alternativa sätt att stimulera. 1985 publicerades ett arbete [2] av Barker et al som baserades på den fysikaliska princip som deras landsman Michael Faraday år 1831 beskrev i den elektromagnetiska induktionslagen. De kallade metoden transkraniell magnetstimulering (TMS). Principen är att en mycket kraftig men kortva-



Figur 1. Undersökningssituationen: undersökaren håller den med reflekterande markörer utrustade spolen mot patientens huvud. (De med markörer försedda glasögonbågarna som patienten bär syns inte.) Bakom ses den infraröda givaren/mottagaren, till höger datorstativ med tvillingsskärmar och nere till höger stimulatorn. På den vänstra skärmen ses stimuleringsparametrar och den stimulerade hjärnynan, på den högra det utlösta svaret från en handmuskul.

rig strömpuls sänds genom en kopparspole, varvid ett till spolens plan vinkelrätt riktat magnetfält uppstår. Om en sådan spole hålls mot huvudet passerar detta magnetiska fält i stort opåverkat och smärtfritt genom alla lager ned till och in i hjärnvävnaden. I denna induceras ett nytt elektriskt fält med motsatt riktning mot det i spolen. Det är detta fält som kan aktivera excitabla strukturer.

Således innebär TMS-tekniken att man via ett magnetfält smärtfritt »flyttar« ett elektriskt fält från skallens utsida till dess insida. Barker et al kunde visa att TMS över primära motorkortex gav en mätbar aktivering av en kontralateral handmuskul. Svaret liknade det som erhöles vid stimulering av den perifera nerven till muskeln men hade längre latens. Denna latensdifferens ligger till grund för den i klinisk rutin mest nyttjade applikationen av TMS: att värdera det centrala motoriska systemets funktion. Svarens kvalitet och därmed undersökningens validitet är förstas beroende av hur väl man lyckas stimulera rätt område av motorkortex.

Blind stimulering ersätts med navigering

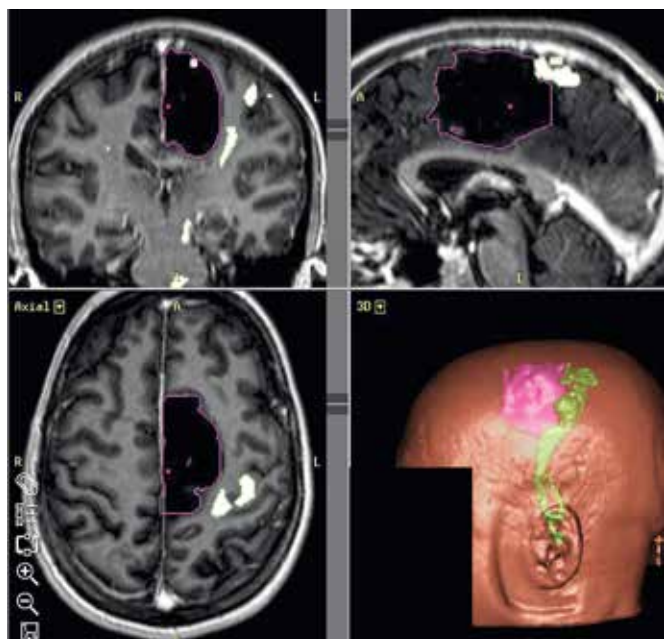
De första stimuleringspolarna var cirkulära (används fortfarande flitigt), där den maximala aktiveringen sker längs cirkelns tangent. Detta tillsammans med att stimuleringen sker »blind« försämrar precisionen. För att förbättra denna har en ny teknik utvecklats där stimuleringen är navigerad, nTMS. Här används en åttaformad dubbelspole där maximal aktivering sker fokuserat. Navigeringen innebär att man som undersökare i realtid kan se vilket område av hjärnan man stimulerar (Figur 1). För att möjliggöra detta används ett system där MR-bilden av den undersökta hjärnan först läses in och omvandlas till en tredimensionell volym. Denna bild kan röras fritt, och olika djup kan visualiseras. Den undersökta individens huvud »kopplas« sedan till bilden genom att ett antal punkter på skallen definieras för systemet med en via infrarött ljus identifierad indikatorstav.

Den undersökta kan herefter fritt röra sig inom den infraröda detektorns »synfält« då rörelser spåras genom att reflekter-

SAMMANFATTAT

Navigerad transkraniell magnetstimulering (nTMS) är en teknik som kan användas för mer precis, icke-invasiv stimulering av centrala nervsystemet hos människa än tidigare metodik. **Navigeringen** innebär en förbättring av TMS-teknikens diagnos-

tiska och terapeutiska kapacitet. **Detta ökar** möjligheten för framgångsrika fysiologiska studier, preoperativa utredningar och behandling av centralnervösa dysfunktioner som orsakar motoriska deficit, tinnitus eller central smärta.



Figur 2. Preoperativ utredning av en patient med hjärntumör. Tumören avgränsas med en lila linje i snitten och är rosa i den realistiska figuren (nederst). Stimuleringspunkter för nTMS som gav svar i m abductor pollicis brevis är markerade med vita punkter. Den centrala motoriska banan (tractus corticospinalis), konstruerad med traktografi med nTMS-lokalerna som startpunkter, visas med vitt i snitten och med grönt i den realistiska figuren.

rande sfärer på fixt anbringade glasögonbågar följs. Genom att det elektromyografiska svaret från olika muskler registreras kan deras respektive aktiveringsområden påvisas. Ett mindre antal tillverkare erbjuder utrustning för nTMS.

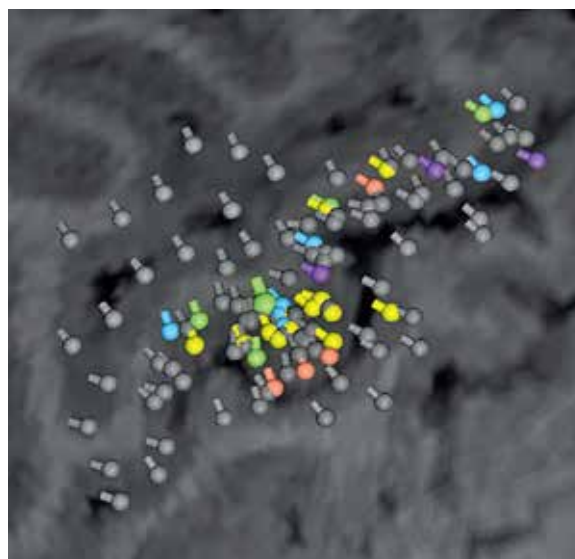
De egna erfarenheter som redovisas här bygger på användning av det i Finland utvecklade systemet Eximia (Nexstim OY, Helsingfors). Detta system baseras på det pionjärbete som utfördes vid Helsingfors universitet av Risto Ilmoniemi et al [3]. En stor fördel med systemet är att alla stimuleringsdata sparas. Det möjliggör att ett förlopp med stor precision kan följas med trovärdig kvantifiering av olika funktionsparametrar, tex kortikal excitabilitet [4]. Vad som hittills nämnts gäller enkasta stimuleringar, där vanligen det motoriska systemet studeras. Stimulering kan också ske repetitivt, rTMS, varvid funktionen kan påverkas i det område som stimuleras och i de områden till vilka detta är kopplat. Detta kan utnyttjas både för funktionella studier och för terapi.

En PubMed-sökning med söktermen »transcranial magnetic stimulation« ger i dag (21 augusti 2012) 8303 träffar, varav 74 tillkommit den senaste månaden. Motsvarande siffror för »navigated transcranial magnetic stimulation« är 81 respektive 3. nTMS är således fortfarande relativt exklusiv. Icke desto mindre har tekniken redan tillfört kunskap på flera områden.

Fysiologi och patofysiologi studerad med nTMS

Det motoriska systemet har studerats i enlighet med traditionen från konventionell TMS, och från Finland har man rapporterat sannolikt monosynaptiskt kopplade handmuskel-svar med kort latens utlösta från frontala områden där sådan aktivitet inte tidigare påvisats [5]. Denna aktivitet har nyligen beskrivits vidare, och skillnader gentemot primär motorisk kortex har visats [6].

Även centrala sensoriska funktioner, såsom förmågan att differentiera mellan enstaka och tätt kommande sensoriska stimuli, har kunnat studeras [7]. Den avsiktliga störningen av denna förmåga som åstadkoms i studien är ett exempel på sk virtuell lesion, dvs en inducerad kortvarig funktionsstörning.



Figur 3. Utredning av en 3-årig flicka inför eventuell operation av en förändring i gyrus postcentralis som gav upphov till ett CSWS-syndrom. De färgade markörerna indikerar lokaler i gyrus precentralis varifrån olika kontralaterala hand- och underarmsmuskler aktiverades vid stimulering. Från lokaler med grå markörer erhöles inga svar i dessa muskler.

Sådana åstadkoms vanligen med rTMS, och en mängd olika funktioner har undersökts [för översikt, se 8]. Som exempel kan nämnas basala synapsfunktioner [9], motorik [för översikt, se 10] och perception [11].

Diagnostisk nTMS

Den nTMS-applikation som utvecklats mest och som börjat etableras kliniskt är den där den ökade precisionen används för att bättre utreda och lokalisera olika kortikala motoriska funktioner inför neurokirurgi. Detta baseras på studier där nTMS visats ge säkrare och mer reproducerbara fynd än konventionell TMS [4, 12]. Man har kunnat visa på god överensstämmelse mellan preoperativ nTMS och direkt elektrisk kortikal stimulering under operation, medan avvikande fynd ofta erhålls vid jämförelse med funktionell MR [13].

Vi har nyligen kunnat visa att precisionen i den preoperativa kartläggningen påverkas av hur den genomförs tekniskt och att det finns utrymme för ytterligare förbättring, där mer av teknikens potential tas till vara [14]. Resultaten från nTMS-undersökningar kan integreras med andra bildgivande tekniker. Sålunda kan tex koordinaterna för de med nTMS definierade kortikala lokalerna för muskelaktivering användas som utgångspunkt för beräkning av de kortikospinala banornas förlopp med sk traktografi baserad på MR-tekniken »diffusion tensor imaging«. Dessa data kan exporteras till den utrustning för navigering som används under neurokirurgiska operationer, där banornas relation till tex en tumör kan visualiseras dels på fristående skärmar, dels i operationsmikroskopet (Figur 2). En stor fördel gentemot annan funktionell avbildning, kanske framför allt fMRI, är att nTMS-undersökning görs i en vanlig undersökningsstol på en vaken patient som kan röra sig fritt (vid behov till och med tillfälligt lämna

»En stor fördel gentemot annan funktionell avbildning, kanske framför allt fMRI, är att nTMS-undersökningar görs i en vanlig undersökningsstol på en vaken patient som kan röra sig fritt ...«

rummet). Detta är av stort värde, inte minst när det gäller barn som kan undersökas sittande i en förälders knä. Vi har på detta sätt kunnat kartlägga den motoriska somatotopin hos en 3-åring inför operation med extirpation av en lesion som gett upphov till CSWS (continuous spikes and waves during slow sleep, Figur 3).

nTMS-tekniken kan också användas för att kartlägga funktionella förändringar efter skador inför operation. Vi har kunnat påvisa graderad motorisk plasticitet efter en perinatal skada, där kontrollen av olika muskler helt eller delvis flyttat från den skadade till den intakta hemisfären [15].

Terapeutisk nTMS

Repetitiv TMS har, som nämnts, visats kunna påverka den kortikala funktionsnivån. Detta gäller både lokalt inom den del av kortex som stimuleras och indirekt på lokaler som har förbindelse med det stimulerade området. rTMS kan ändra excitabiliteten: låg stimuleringsfrekvens minskar den och hög ökar den. (Gränsen mellan hög och låg är inte helt klar men ligger kring 1 Hz.) Då högfrekvent rTMS, med ökning av excitabiliteten, skulle kunna leda till epileptiska anfall har säkerhetsgränser publicerats [16]. En grundläggande teori bakom denna terapi är att det uppkommit ett centralnervöst dysrytmistillstånd [17]. Efter en primär störning blir denna dysfunktion självgående och ger upphov till olika symtom beroende på vilket/vilka system som affekteras.

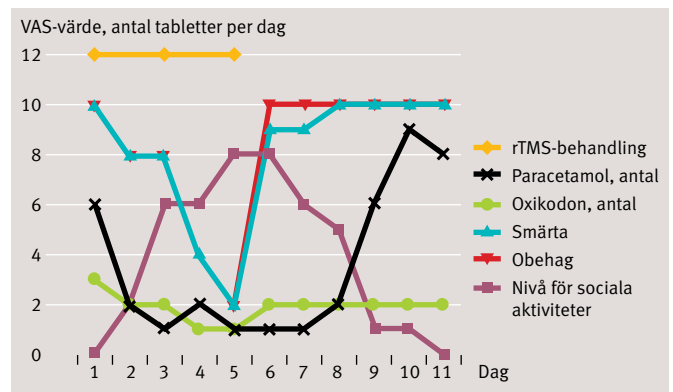
I analogi med vad som tidigare var känt om effekten på depression av terapeutisk elektrisk stimulering (ECT) var depression en av de första centralnervösa dysfunktioner där rTMS prövades [18]. Här har dock, till skillnad från vid ECT, de flesta studier fokuserat på att stimulera ett specifikt område: dorsolaterala prefrontala kortex. Ett annat tillstånd där rTMS kunnat ge lindring är muskulära dystonier [19]. Ytterligare ett exempel är tinnitus. Den vanligaste orsaken till tinnitus är en hörselskada som primärt drabbar innerörats sensorer. Den felsignalering som den perifera skadan ger upphov till tros leda till en central reorganisation, ofta med ökad aktivitet i auditiva centra [20]. Om denna överaktivitet motverkas med rTMS kan symtom och objektiva mått på hyperfunktion minskas [21]. Även vid terapeutisk användning av TMS har det visats att den ökade precision som nTMS ger kan förbättra effekten [22]. Tekniken skulle kunna kallas nrTMS. Vi har hittills med nrTMS behandlat tre tillstånd, central smärta, motorisk dysfunktion efter slaganfallsskada och status epilepticus.

nrTMS prövad vid central smärta, slaganfall och epilepsi

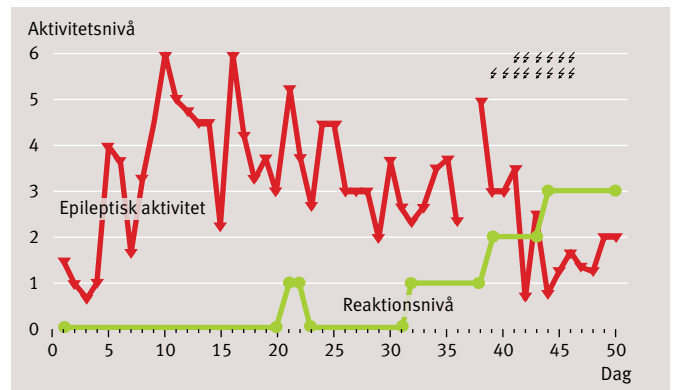
Central smärta definieras enligt International Association for the Study of Pain (IASP) som »pain initiated or caused by a primary lesion or dysfunction in the central nervous system«. Det är ett tillstånd som ofta är handikappande och svårbehandlat.

Goda resultat av direkt elektrisk stimulering av primära motorkortex rapporterades från Japan 1991 [23]. Härefter har indirekt stimulering med rTMS visats kunna ge smärtlindring, dock vanligen mer kortvarig. En etablerad modell har därför blivit att använda rTMS som ett instrument för att selektera fram de patienter som kan bli hjälpta av inläggning av en epidural motorkortexstimulator [24].

Vi har hittills applicerat denna teknik på ett mindre antal patienter. En patient där tekniken använts är en 52-årig man som fyra år tidigare drabbades av en talamusskada i samband med ett hjärtstopp. Han utvecklade ett svårt smärttillstånd, framför allt i vänster arm, där farmaka hade otillräcklig effekt. nrTMS-behandling utfördes varannan dag i tre dagar under en vecka. Detta gav en god effekt på flera symtom och förbättrade hans sociala funktionsnivå. Förändringarna reverserades när behandlingen avslutades (Figur 4). Patienten



Figur 4. Effekt av nrTMS-behandling efter entimmesessioner tre dagar under en vecka. Upplevd smärta respektive obehag (VAS-skala) och analgetikakonsumtion sjönk medan social aktivitetsnivå ökade. Förändringarna reverserades när stimuleringarna avbröts.



Figur 5. Förloppet hos en kvinna under 50 dagar av intensivvård för status epilepticus. Den epileptiska anfallsaktiviteten kunde inte brytas trots behandling med flera olika antiepileptiska farmaka och sövning under många dygn till burst-suppressionsnivån. Anestesi avbröts dag 36, varefter patientens reaktionsnivå började stiga. Efter två dagars rTMS-behandling (blixtsymboler) började patienten förbättras och behandlingen kunde avslutas efter åtta dagar, varefter patienten skrevs ut för eftervård.

erbjöds implantation av permanent kortikal stimulator, vilket utfördes baserat på den preoperativa kartläggningen med nrTMS. Stimuleringen har fungerat väl men krävt omprogrammering av stimuleringsparametrar, varefter god funktion återkommit.

Slaganfall ger ofta upphov till motoriska deficit. En del av detta beror på dysfunktion i viabel vävnad. Rehabiliteringen syftar bla till att optimera funktionen i dessa strukturer. En del av dysfunktionen tros bero på obalans mellan motoriska centra i skadad och oskadad hemisfär, där den senare utövar en hämning på den förra [25]. Då rTMS kan öka och minska aktivitetsnivån har detta nyttjats för att sänka densamma i den oskadade hemisfären respektive höja den i den skadade [10]. Vi driver ett projekt där dessa båda principer kombineras. Patienterna utvärderas kliniskt och med olika funktionella TMS-mått, bla kortikal excitabilitet avseende CNS-funktion före och efter sådan kombinerad rTMS-behandling.

Ett exempel på effekten av behandlingen sågs hos en man som vid 50 års ålder drabbades av en vänstersidig hjärnblödning. Vid 55 års ålder undersöktes han med funktionella nTMS-mått före, direkt efter och två månader efter bilateral rTMS-behandling. Excitabiliteten i den oskadade sidans motorkortex sjönk direkt efter behandlingen för att därefter åter öka, medan den på den skadade sidan successivt steg. Detta

preliminära resultat indikerar att den kombinerade behandlingen kan ge avsedd effekt.

Status epilepticus kan sägas vara ett extremt tillstånd av centralnervös dysrytmi. Den första rapporten om att rTMS kan påverka detta tillstånd kom 1999 [26]. Ett antal mindre studier har därefter rapporterat om mestadels måttlig effekt av sådan stimulering [27]. Vi har nyligen för första gången beskrivit en patient där ett superrefraktärt status kunde brytas med riktad, EEG-styrd rTMS [28] (Figur 5). En 68-årig tidigare frisk kvinna (frånsett lätt hypertoni) behandlades framgångsrikt med aciklovir för herpesencefalit med bilaterala temporala fokus. Vid permission i hemmet under rehabiliteringen uppträdde epileptiska anfall som utvecklade sig till ett terapiresistent status epilepticus. Efter 38 dagars resultatlös konventionell behandling inklusive fyra antiepileptika, högdossteroider och fyra långa perioder med sedering till burst-suppression inleddes rTMS-behandling. Efter två dagar sågs effekt på tillståndet, och efter åtta dagar kunde behandlingen avslutas, varefter patienten överfördes till vanlig vårdavdelning, från vilken hon skrevs ut till rehabilitering.

nTMS i framtiden

TMS-tekniken är förmodligen bara i början av sin utveckling trots att den – sedan den första publikationen 1985 – redan bidragit till framsteg inom många neurovetenskapliga fält. Förutom att användningsområdena hela tiden utvecklas finns det flera nya utvecklingsvägar där man kan se en fortsatt förbättring inom tämligen kort tid. Beräkningarna av de inducerade elektriska fälten kommer att bli alltmer precisa [29]. Det gör att man bättre kommer att kunna definiera vilka strukturer som stimuleras och därför bättre tolka de effekter som

uppstår. Vid kartläggning av funktioner inför operation kan andra modaliteter än de motoriska snart komma att testas. Exempelvis finns stimuleringsparadigm beskrivna avseende språkfunktioner [30]. I fråga om diagnostik finns rapporter om att nTMS kombinerat med EEG (vilket kräver särskild apparatur) kan komma att ge viktiga bidrag till demensdiagnostiken [31]. Också avseende terapi finns möjliga nya applikationer, där man t ex med specialbyggda, kraftiga stimulatorer försöker att under narkos inducera terapeutiska anfall vid svår depression [32]. Dessa tros kunna ge effekt med mindre eller inga av de biverkningar som kan ses vid ECT. Även för demens finns tidiga rapporter om positiva effekter av rTMS [33]. Sammantaget har TMS-tekniken redan gett ovärderliga bidrag till både grundvetenskapliga och kliniska studier av centralnervösa funktioner hos människa. Den terapeutiska potentialen har bara börjat nyttjas, och teknikens framtid ter sig lovande.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Författaren har tidigare deltagit i möten i ett advisory board för det företag (Nexstim OY) som tillverkar den utrustning (Eximia) som används. Ingen sådan aktivitet har förekommit de senaste fyra åren.*

■ *Stimuleringarna har huvudsakligen gjorts av Göran Pegenius. Samverkande partner avseende kliniska undersökningar och studier har varit Bertil Rydenhag, Daniel Nilsson, Kliment Gatzinsky, Hans Silander, Thorleif Thorlin, Patrik Säterö, Michael Nilsson och Tove Hallböök; samtliga Göteborg.*

LÄS MER Fullständig referenslista och engelsk sammanfattning Läkartidningen.se

REFERENSER

- Zago S, Ferrucci R, Fregni F, et al. Pioneers in the electrical stimulation of the exposed human cerebral cortex. *Neuroscientist*. 2008; 14:521-8.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7.
- Ilmoniemi RJ, Ruohonen J, Karhu J. Transcranial magnetic stimulation – a new tool for functional imaging of the brain. *Crit Rev Biomed Eng*. 1999;27:241-84.
- Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2010;40: 7-17.
- Teitti S, Määttä S, Säisänen L, et al. Non-primary motor areas in the human frontal lobe are connected directly to hand muscles. *Neuroimage*. 2008;40:1243-50.
- Terao Y, Ugawa Y. Studying higher cerebral functions by transcranial magnetic stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2006;59:9-17.
- Julkunen P, Säisänen L, Danner N, et al. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimulation for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials. *Neuroimage*. 2009;44:790-75.
- Picht T, Mularski S, Kuehn B, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery*. 2009;65: 93-8.
- Thordstein M, Saar K, Pegenius G, et al. Individual effects of varying stimulation intensity and response criteria on area of activation for different muscles in humans. A study using navigated transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul*. 2013;6(1):49-53.
- Thordstein M, Hallböök T, Lundgren J, et al. Selective transfer of the cortical motor representation of upper and lower extremity muscles after a perinatal ischemic cerebral insult. *Pediatr Neurol*. 2011;44:131-4.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:2008-39.
- Llinás RR, Ribary U, Jeanmonod D, et al. Thalamic cortical dysrhythmia: a neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *PNAS*. 1999;96:15222-7.
- Plewnia C, Reimold M, Najib A, et al. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp*. 2007;28: 238-46.
- Ahdab R, Ayachea SS, Brugières P, et al. Comparison of »standard« and »navigated« procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol Clin*. 2010;40:27-36.
- Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, et al. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991;52:13-139.
- Lefaucheur JP. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2008;119:2179-84.
- Dimyan MA, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of functional recovery mechanisms after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24:112-35.
- Tergau F, Naumann U, Paulus W, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *Lancet*. 1999;353:2209.
- Thordstein M, Constantinescu R. Possibly lifesaving, non-invasive, EEG guided neuromodulation in anaesthesia refractory partial status epilepticus. *Epilepsy Behav*. 2012;25(3):468-72.

Vad är på gång?

Alla aktuella disputationer på Läkartidningen.se/disputationer

Utmanande saklig

Läkartidningen