



UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA



Psychiatrické centrum Praha

Klára Štillová

**Použití neuronavigace v ovlivnění vizuálního
kortexu pomocí transkraniální magnetické
stimulace (TMS)**

*Utilization of neuronavigation in the influence on the
visual cortex with transcranial magnetic stimulation
(TMS)*

Diplomová práce

Praha, červenec 2008

Autor práce: Klára Štillová

Studijní program: Všeobecné lékařství

Vedoucí práce: **Doc. MUDr. Jiří HORÁČEK, Ph.D.**

Pracoviště vedoucího práce: **Psychiatrické centrum Praha**

Datum a rok obhajoby: 3.9.2008

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem předkládanou práci zpracovala samostatně a použila jen uvedené prameny a literaturu. Současně dávám svolení k tomu, aby tato diplomová práce byla používána ke studijním účelům.

V Praze dne 18.července 2008

Klára Štillová

Poděkování

Na tomto místě bych chtěla poděkovat svojí rodině, která mě podporovala po celou dobu mého studia a bez které bych to jen těžko zvládla. Ráda bych poděkovala i doc. Jiřímu Horáčkovi, který nám ochotně věnoval svůj čas a seznámil nás s technikou magnetické stimulace.

Obsah

ÚVOD	6
1. TEORETICKÁ ČÁST.....	7
1.1 TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE.....	7
1.1.1 Historie.....	7
1.1.2 Princip metody.....	7
1.1.3 Typy impulzů transkraniální magnetické stimulace.....	8
1.1.4 Použití transkraniální magnetické stimulace.....	9
1.1.5 Využití TMS mimo oboru psychiatrie.....	10
1.1.6 Nežádoucí účinky a kontraindikace TMS.....	10
1.2 STEREOTAKTICKÁ NEURONAVIGACE V TMS.....	11
1.2.1 Princip stereotaktické neuronavigace.....	11
2. PRAKTICKÁ ČÁST.....	13
2.1 CÍL PRÁCE.....	13
2.2 TEORETICKÉ PODKLADY.....	13
2.3 METODIKA.....	13
2.4 VÝSLEDKY.....	14
ZÁVĚR.....	17
SOUHRN.....	18
SUMMARY.....	19
SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY.....	20
PŘÍLOHY.....	22

Úvod

Téma své diplomové práce jsem si zvolila z důvodu mého zájmu o obory psychiatrie a neurologie, hlavně o nové možnosti léčby a diagnostiky nemocí a v nemalé míře i kvůli možnosti být součástí výzkumného projektu doc. Jiřího Horáčka v Psychiatrickém centru Praha.

1. Teoretická část

1.1 Transkraniální magnetická stimulace

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní metoda používaná v psychiatrii a neurologii. Zabývá se diagnostikou onemocnění nervového systému a výzkumem činnosti a funkce nervové soustavy. V současné době našla své místo i jako terapeutická metoda u některých psychiatrických a neurologických onemocnění.

1.1.1 Historie

Transkraniální magnetickou stimulaci představil jako první A. T. Barker v roce 1985 jako motorickou odpověď některých svalů ruky na aplikaci magnetického pole cívkou na povrch hlavy. TMS byla hlavně používána na zkoumání motorické kůry. Důvodem toho bylo, že efekt stimulace motorické kůry je dobře viditelný a kvantifikovatelný. Tím, že motorická kůra má rozsáhlou a přímou projekci do míchy, každý jeden stimul může evokovat viditelný svalový záškub, který může být zaznamenán elektromyograficky (4). V dnešní době je transkraniální magnetická stimulace stále více používána metoda jak ve výzkumu, tak v terapii a jejím hlavním benefitem je neinvazivita.

1.1.2 Princip metody

Základní princip transkraniální magnetické stimulace (TMS) spočívá v generaci a aplikaci krátkých pulzů silného magnetického pole, které dále indukují sekundární elektrické proudy v omezeném objemu mozkové kůry. Principem a fyziologickým podkladem je vyvolání změny transmembránového elektrochemického potenciálu na membránách neuronů s cílem ovlivnit jejich funkci. Pulzy - stimuly jsou na mozkovou kůru aplikované přes cívku přiloženou na povrch hlavy pacienta. Přes skalp pronikají do určené korové oblasti.

Indukované magnetické pole má dva zdroje (1). Prvním je indukční efekt z proudu cívky (to je hlavní zdroj) a druhým je akumulace napětí na skalpu nebo mezi skalpem a lebkou (2). Topografický efekt TMS je pak závislý na síle magnetického pole, u standardních cívek s magnetickým polem kolem 2T proniká cca 2 cm³ do tkáně mozku pod cívkou (3). Parametry TMS rozhodující o výsledném neurobiologickém efektu at' už v léčbě či klinickém experimentu jsou: místo stimulace, tvar cívky, pozice cívky, intenzita magnetického pole, frekvence aplikovaných stimulů, interstimulační interval, počet stimulů za jedno sezení, počet TMS sezení za den a celkový počet TMS sezení v průběhu celého léčebného programu (5). Léčebně využívanou formou TMS představuje repetitivní TMS. Je to typ stimulace, u které je generována série pulzů různé frekvence.

1.1.3 Typy impulzů transkraniální magnetické stimulace

Základními typy impulzů transkraniální magnetické stimulace TMS jsou impulzy samostatné „single“ a impulzy opakované v sériích „repetitive“, případně v párech „paired“ (pulzy jsou od sebe odděleny daným interstimulačním intervalem). Doba trvání jednoho impulzu je 100-500 μs (průměrně ca. 200 μs). Používají se dva typy impulzů, bifázické a monofázické. Bifázický impulz je sinusoidální a dovoluje vytváření střídavého elektrického pole rychleji a s menší spotřebou energie než impulz monofázický (6). Podle frekvence se rozlišuje rTMS na nízkofrekvenční neboli pomalou rTMS (do 1Hz) a vysokofrekvenční neboli rychlou rTMS (nad 1 Hz, pro magnetickou léčbu křečí až do 100 Hz). Vysokofrekvenční rTMS vede ke zvýšení kortikální excitability, nízkofrekvenční rTMS naopak vede k útlumu excitability. V závislosti na počtu aplikovaných pulzů (délka stimulace) pak vysokofrekvenční rTMS indukuje dlouhodobý nárůst synaptického přenosu a nízkofrekvenční naopak přenos na synapsích oslabuje (Post et al., 2001) (7).

Odpovídajícím způsobem reaguje i krevní řečiště, pozorujeme pokles krevního průtoku v dané oblasti a korespondující změny po léčbě (8).

1.1.4 Použití transkraniální magnetické stimulace

Transkraniální magnetická stimulace se v rámci oboru psychiatrie využívá resp. se zjišťuje její terapeutický efekt u schizofrenie, obsedantně-kompulzivní poruchy, posttraumatické stresové poruchy a těžkých depresivních stavů. Na terapii těchto onemocnění se využívá účinků repetitivní TMS.

Při terapii schizofrenie se využívá nízkofrekvenční i vysokofrekvenční rTMS. Povzbudivé výsledky jsou patrné především v redukci sluchových halucinací po nízkofrekvenční TMS nad sluchovým kortexem a zlepšení psychotických symptomů po vysokofrekvenční TMS nad levým prefrontálním kortexem (9).

Účinky rTMS u pacientů s obsedantně - kompulzivní poruchou sledoval Greenberg et al.. Aplikoval rTMS u 12 pacientů s OCD. Pacienty rozdělil do skupin podle stimulace jednotlivých oblastí mozku. Stimuloval pravou a levou prefrontální oblast a okcipitální oblast mozkové kůry. Ve skupině pacientů, u kterých byla stimulovaná pravá laterální prefrontální oblast, došlo k snížení kompulzivního nutkání, tento účinek přetrvával ještě 8 hodin po stimulaci. U pacientů, u kterých byla stimulovaná levá prefrontální oblast a okcipitální oblast mozkové kůry, nedošlo k žádnému zlepšení příznaků onemocnění (10).

Při aplikaci rTMS o frekvenci 1 Hz nad pravou frontální oblastí kůry došlo k zlepšení u dvou pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou (McCann et al., 1998). A. Grisaru et al. stimuloval motorickou kůru u 10 pacientů s posttraumatickou stresovou poruchou a sledoval u nich snížení anxiety (Grisaru et al., 1998b) (11).

Důležitou oblastí použití TMS jako terapeutické metody je možnost jejího léčebného efektu u těžké deprese. Otevřené studie, které hodnotili tíži deprese dle Hamiltonovi stupnice pro depresi (Hamilton Psychiatric Rating Scale, HDRS) zaznamenali po aplikaci TMS pokles na této stupnici (12,13). Aplikace TMS byla prováděna stimulací kůry, převážně její prefrontální oblasti. Byl použit

vysokofrekvenční typ repetitivní TMS aplikovaný na levou dorsolaterální kůru, ale i nízkofrekvenční rTMS aplikovaná na pravou kůru. Obě tyto techniky vedly ke snížení Hamiltonovi stupnice pro hodnocení deprese.

1.1.4.1 Využití TMS mimo oboru psychiatrii

Účinky rTMS se zkoumají i v oboru neurologie u terapie epilepsie, hlavně farmakoresistentní. Byla provedena studie na 43 pacientech s farmakoresistentní epilepsií, která však neprokázala signifikantní rozdíl efektu rTMS oproti placebo, ale došlo k významnému poklesu interiktálních EEG epileptiformních abnormalit u jedné třetiny nemocných (14). V rámci oboru neurologie se zkouší efekt transkraniální magnetické stimulace ještě u spasmů, sclerosis multiplex, demyelinizačních neuropatiích apod..

V oboru otorinolaryngologie se skouší TMS u ovlivnění chronického tinitu. Vychází z teorie dysfunkční aktivity neuronů CNS. Výsledky vypovídají o redukcii tinitu po opakované aplikaci rTMS. Problémem těchto početných studií je hlavně subjektivnost tohoto příznaku, která je ve studii těžko kvantifikovatelná a malý počet pacientů zařazených ve studiích (15).

1.1.5 Nežádoucí účinky a kontraindikace TMS

Transkraniální magnetická stimulace jako každá jiná technika využívající magnetické pole, je omezena přítomností jakéhokoliv kovu v těle pacienta (stenty, kovové předměty, srdeční pacemakery a pod.) TMS aplikovaná ve formě repetitivních, po sobě jdoucích stimulech, může vyvolat epileptiformní záchvaty. Z přístupných studií bylo zatím zaznamenáno a popsáno celkem 7 případů objevení se záchvatů (16). Je nutno ale zdůraznit, že nízkofrekvenční rTMS se experimentálně zkouší právě jako terapie epilepsie z důvodů jejího tlumivého vlivu na excitabilitu neuronů a tím pádem i tlumení záchvatů. Nepříjemným vedlejším fenoménem aplikace rTMS je značná hlučnost přístroje. Jako prevenci je možné použít zátky do uší. Mohou se vyskytovat i přechodné bolesti hlavy,

kteřé jsou dobře ovlivnitelné běžnými analgetiky. Při terapii těžké deprese se mohou objevit nežádoucí příznaky hypománie. Vzácný bývá výskyt přechodné dysfázie, která je pravděpodobně důsledkem narušení funkce Brockova korového centra pozorovaná hlavně u nižších gracilních žen (17).

1.2 Stereotaktická neuronavigace v TMS

Stereotaktická neuronavigace je neinvazivní metoda, která velice přesně dokáže díky navigaci pomocí neuronavigačního přístroje zacílit magnetickou cívku TMS na přesnou oblast mozkové kůry. Její využití není novinkou, je to metoda používaná hlavně v neurochirurgii, kde je potřeba co nejpřesnějšího zacílení na nádor nebo cévní malformaci s co největším možným zachováním zdravé tkáně. Pro tento druh výkonu se využívá pomocná rámová konstrukce k fixaci hlavy, která se musí chirurgicky tzn. invazivně upevnit. Obdobním způsobem je stereotaktická navigace využívána i v oblasti ORL. V oboru psychiatrie však tato metoda znamená neinvazivní, vysoce přesnou metodu k zacílení magnetické stimulace na mozkovou tkáň, bez nutnosti fixační konstrukce. Tato technika tzv. bezrámová „frameless“ neuronavigace dokáže k přesnému zacílení cívky využít pouze orientační body na povrchu hlavy.

1.2.1 Princip stereotaktické neuronavigace

Základem pro přesnou navigaci je navigační přístroj, anatomické body na hlavě a strukturní nebo funkční zobrazení mozku pacienta (MR, SPECT, PET, případně kvantifikované EEG- qEEG). Navigační přístroj má tři hlavní komponenty. Jsou to infračervená kamera, triangulárně uspořádané kuličky s reflexním povrchem (tracker) a počítačová řídicí jednotka se softwarem (Obr.1). Kamera zachycuje signál, co je v tomto případě odraz infračerveného světla z trackerů (tedy z reflexního povrchu kuliček). Kuličky jsou umístěné po třech ve dvou skupinách. Jedna skupina, tedy jedna trojice kuliček je připevněná k hlavě pacienta díky speciálním brýlím nebo pomocí čelenky a informuje permanentně o poloze pacientovi hlavy. Druhá skupina kuliček je umístěna na samostatném

přístroji tzv. „pointeru“ neboli ukazovátku nebo případně i na cívce samotné. Vzdálenost tří reflexních kuliček je přesně definována a jiná pro každou trojici a docílení přesné lokalizace je dáno rozpoznáním a zacílením přesného středu trojúhelníků tvořených těmito kuličkami a jeho 3D zobrazením v prostoru infračervenou kamerou, které je ještě přesně vztahováno na výsledek zobrazení mozku pacienta jednou z výše uvedených zobrazovacích metod, které je uloženo v počítači. Obraz z magnetické rezonance provedené před rTMS použijeme pro označení těch vnějších anatomických struktur, které pak zaměříme pointerem na hlavě pacienta a nastavíme je jako body, podle kterých se orientujeme. Většinou nám jako orientační body slouží uši a nos, tedy oba tragy a nasion, které zamíříme pomocí ukazovátka obsahujícího reflexní kuličky (pointer). Pozice ukazovátka je registrována a automaticky je propočítána jeho poloha vzhledem k referenčnímu rámci pozice reflexního trojúhelníku umístěného na hlavě pacienta. V tomto okamžiku je již na počítači automaticky v reálném čase zobrazována trajektorie ukazovátka na obraze MR, tedy nad mozkem pacienta. V dalším kroku je pomocí reflexního systému registrována poloha kalibrované stimulační cívky (místo ukazovátka). Kamera pak během stimulace sleduje jak polohu hlavy, tak polohu stimulační cívky. Fixace cívky do držáku a opěrka pro hlavu umožní lékaři i pacientovi pohodlnou déletrvající stimulaci. Nicméně hlava vyšetřovaného zůstává během stimulace víceméně flexibilní, nemusí se pevně fixovat, protože poloha cívky je během celého průběhu stimulace kontrolována navigačním systémem. Přesnost stereotaktického cílení rTMS cívky je v milimetrech. Maximální variabilita zobrazení lokalizace orientačních bodů mezi počátkem a koncem jedné stimulace je 1,6mm, mezi jednotlivými stimulacemi až 2,8mm. Repetitivní TMS pomocí neuronavigace lze použít k přesně topograficky cílené stimulaci. Délkový rozdíl v předozadním směru mezi místem stimulace a místem plánovaným pro stimulaci závisí na užití intenzitě magnetického pole. Při zvyšování intenzity vzrůstala anterio-posteriorní distance mezi oblastí skutečně stimulovanou a oblastí plánované stimulace (9).

2.Praktická část

2.1. Cíl práce

Cílem mé práce bylo naučit se techniku rTMS pomocí stereotaktické neuronavigace a najít pomocí motorického prahu práh pro fosfény, tedy práh stimulace vizuální kůry, porovnat a najít korelaci mezi zjištěnými hodnotami.

2.2 Teoretické podklady

S technikou magnetické stimulace pomocí neuronavigace jsme se seznámili již v předcházející teoretické části. Stimulací motorické kůry dojde k odpovědi motorické, kterou hodnotíme vizuálně na palci pravé ruky pacienta nebo elektromyograficky. Tady je nutno objasnit ještě pojem „fosfén“. Fosfén je subjektivní vizuální fenomén, který se ve formě záblesku nebo jiskření objevuje v zorném poli pacienta při stimulaci okcipitální oblasti mozkové kůry, tedy vizuálního kortexu (Obr.2). Ve své podstatě jde o indukované zrakové halucinace. Stimulací vizuální kůry může ale dojít nejen ke vzniků fosfénů, ale i skotomu, tedy výpadku zorního pole. Další jednotkou, která nás bude zajímat je „fosfénový práh“ (FP). Je to minimální intenzita stimulace okcipitální kůry potřebná pro vyvolání zrakových halucinací, tedy fosfénů, pomocí TMS. Z toho vyplývá, že námi sledované fenomény, hodnotíme pomocí objektivního a subjektivního pozorování stimulačních fenoménů.

2.3 Metodika

Do výzkumného projektu bylo zařazeno 19 zdravých dobrovolníků, kteří netrpěli žádným chronickým onemocněním ani psychickými poruchami. Všem dobrovolníkům bylo před stimulací provedeno vyšetření magnetickou rezonancí v T1 obrazu. Pomocí curvilineární rekonstrukce byl u každé osoby vytvořen 3D model anatomie mozku, který byl uložen v počítači. K indukci motorické odpovědi i registraci fosfénů byl použit stimulátor Magstim Rapid s nechlazenou cívkou. Reflexní trackery, jejichž poloha v prostoru byla snímána infračervenou kamerou neuronavigačního systému byly umístěné na cívce a hlavě pacienta

pomocí brýlí. Daným systémem byla současně registrována poloha hlavy, výsledek magnetické rezonance mozku a pozice cívky nad mozkovou kůrou. K nalezení motorického prahu jsme přistoupili stimulací horní části levého precentrálního gyru a pod vizuální kontrolou jsme hodnotili objevení se záškubu m.abductor pollicis brevis lateralis dx.. Motorický práh (MT) byla nejnižší stimulační aktivita, která z 10 impulzů vedla k nejméně 5 motorickým odpovědím. Při stanovování prahu pro fosfény (FP) byla cívka umístěna nad protuberantia occipitalis externa a následně posunuta 2 cm nahoru a 2 cm doprava. Dobrovolníci fixovali pohled na malý černý křížek (3x3 mm) nakreslený ve středu bílé obdélníkové podložky (formát A4), který byl ve svislé poloze asi 40 cm před očima vyšetřované osoby. Za fosfény byly považovány pouze vizuální fenomény pozorované v dolním levém kvadrantu podložky. Fosfénový práh byl hodnocen jako nejnižší stimulační aktivita, vedoucí k vyvolání nejméně 3 fosfénů z pěti jednotlivých impulzů. Indukce fosfénů byla vždy zahájena párovými pulzy, u kterých bylo pro dobrovolníka jednodušší naučit se registrovat vizuální fenomény. Teprve po nalezení minimální intenzity se analogicky pokračovalo v měření prahu pro jednotlivé pulzy. Při stanovování FP i MT byl mezi jednotlivými pulzy i mezi párovými dodržen odstup minimálně 5 s, aby nemohlo dojít ke zkreslení výsledků pro změnu excitability mozkové kůry následkem repetitivního režimu.

2.4 Výsledky

Výsledky uvedené v této práci představují analýzy, rozšíření souboru, který byl prezentován v rámci diplomových prací v roce 2006 a který tehdy zahrnoval celkem 11 osob. Všichni dobrovolníci studii dobře tolerovali, nevyskytly se žádné vedlejší účinky. Kromě jedné dobrovolnice, u které nešlo stanovit motorický práh se u všech dobrovolníků podařilo stanovit jak práh pro motorickou odpověď tak práh pro fosfény.

Konečný soubor pak zahrnoval celkem 19 dobrovolníků, z toho 9 žen a 10 mužů s průměrným věkem 25,2 let, SD = 2,6.

Výsledky jsou shrnuty v tabulce 1.

Tabulka 1. Věk, motorický práh a práh pro fosfény

	<i>věk</i>	<i>MP %</i>	<i>FP double %</i>	<i>FP single</i>
Stř. hodnota	25,2	53,9	43,5	48,2
Směr. Odchylka	2,6	7,1	5,2	5,7

MP- motorický práh, FP-práh pro fosfény

V souladu s hypotézou jsme dále sledovali, jaký je vztah mezi motorickým prahem a prahem pro fosfény při použití jednoho nebo páru pulsů TMS. Pomocí Pearsonova korelačního koeficientu bylo potvrzeno, že existuje závislost mezi motorickým prahem a prahem pro fosfény při použití jednoho pulsu. Tímto nálezem jsme replikovali náš předchozí nález.

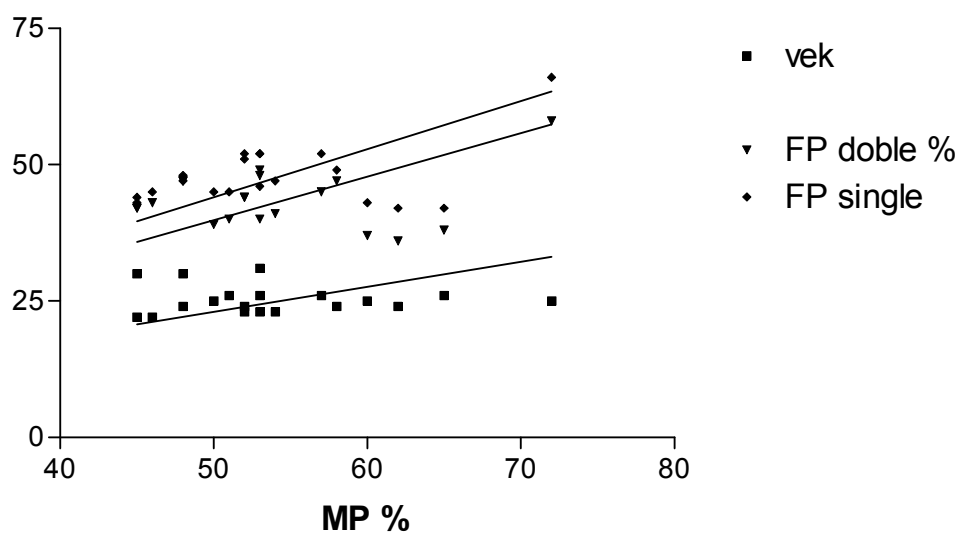
Tabulka 2. Zjištění závislosti mezi motorickým prahem a prahem pro fosfény FPs (Pearsonův korelační koeficient)

Parameter	Věk	FP double %	FP single
Number of XY Pairs	19	19	19
Pearson r	-0,053	0,195	0,429
95% confidence interval	-0.4951 to 0.4115	-0.2845 to 0.5964	-0.03098 to 0.7394
P value (one-tailed)	n.s.	n.s.	<0.05
R squared	0,002776	0,03802	0,1844

FP- práh pro fosfény

Graf č. 1: Závislosti mezi motorickým prahem a prahem pro fosfény hodnoceným pomocí jednoho nebo páru pulsů a věkem (Pearsonův korelační koeficient)

FP- práh pro fosfény



Závěr

Použití stereotaktické neuronavigace v transkraniální magnetické stimulace je velice slibná technika, která vede k výrazně přesnému zacílení magnetické cívky a tedy účinkům magnetického pole na konkrétní oblast mozkové kůry, kterou potřebujeme ovlivnit magnetickou stimulací. Další výhodou této techniky je její neinvazivita a tedy odpadá zátěž pacienta, což je nesporně velkou výhodou v terapii hlavně psychiatrických nemocí. V naší práci jsme navázali na diplomové práce studentů 3.LF UK v Praze z roku 2006. Zkoumali jsme soubor 19 dobrovolníků, čím jsme rozšířili původní soubor na dvojnásobek. Naší studií jsme potvrdili závislost mezi motorickým prahem (MP) a prahem pro fosfény (FP) pomocí jednoho pulzu (FPs). Stejná metodika byla současně použita v probíhajícím experimentu srovnáním skupiny zdravých kontrol a nemocných s halucinacemi v rámci schizofrenní psychózy.

Souhrn

Transkraniální magnetická stimulace pomocí stereotaktické neuronavigace je slibně se rozvíjející metodou jak v oboru psychiatrie, tak v jiným medicínských oborech. Díky této metodě se výrazně snižuje invazivita a výrazně stoupá přesnost cílení transkraniální magnetické stimulace na požadovanou oblast mozkové kůry. Je to dáno hlavně neustálým sledováním polohy reflexních kuliček- trackerů infračervenou kamerou a porovnáváním s anatomickým (magnetická rezonance) nebo funkčním zobrazením mozku pacienta (PET, SPECT, qEEG). Díky tomuto systému se magnetická cívka TMS zacílí na požadovanou oblast mozkové kůry s přesností několik milimetrů. Pomocí neuronavigace se zohledňují i subjektivní rozdíly v struktuře a funkční struktuře mozku a lebky pacienta, co ještě víc zpřesní tuto metodu vzhledem ke konkrétnímu pacientovi.

V praktické části práce jsme měřili motorický práh (MP) a práh pro fosfény (FP) a zjistili jsme závislost mezi MP a FP pomocí jednoho pulzu (FPs). Navržená metodika bude použita k ověření základní hypotézy srovnáním skupiny kontrol a nemocných s halucinacemi.

Summary

The transcranial magnetic stimulation with the stereotactic neuronavigation is a promising method as in psychiatrics also in the others disciplines of medicine. With this technique is the invasivity markedly decreased and the precision of the direction at the cerebral cortex of transcranial magnetic stimulation is significantly increased. It is because of its permanent monitoring of the reflexive balls-trackers position with the infra-red camera and its confrontation with the anatomic (magnetic resonance) or functional images of the patient's brain (PET, SPECT, qEEG). With this system is the magnetic coil directed at the definite area of the cerebral cortex with the millimeters accuracy. With neuronavigation the individual differences in the structure or functional structure of the brain and the skull are considerate which makes this method once again more accurate due to the patient.

In the practical part of this study we measured the motoric limit (MP) and the limit for phosphenes (FP) and we found out the dependence between the MP and the FP with single pulse (FPs). The suggested method will be used for the verification of the prime hypothesis confronting the group of the controls and the patients with hallucinations.

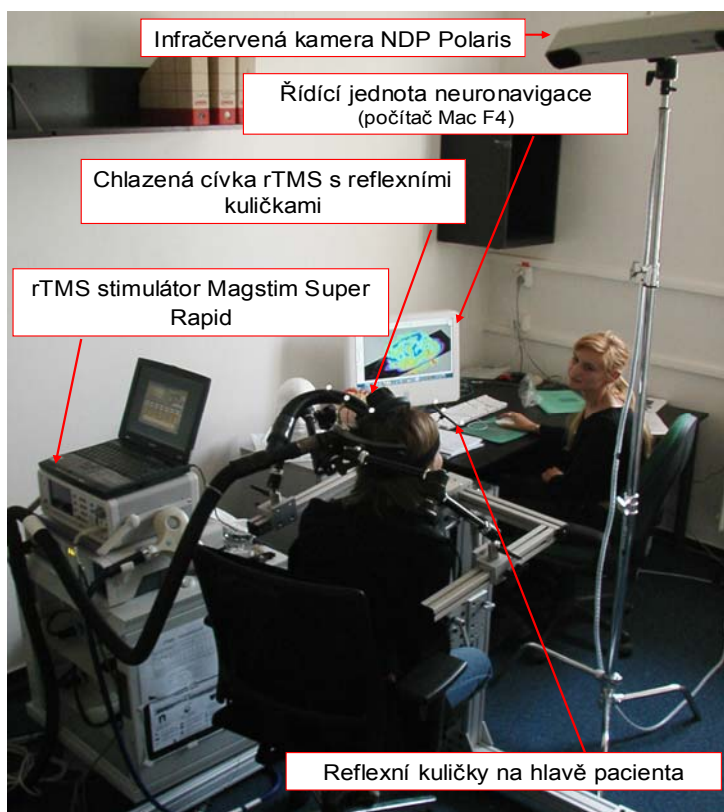
Seznam použité literatury

1. Roth, BJ. A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography & Clinical Neurophysiology* 1991; 81: 47-56
2. Walsh, V. Rushworth, M. A primer of magnetic stimulation as a tool for neuropsychology. *Neuropsychologia* 1999; 37: 125-135
3. George MS: Summary and future directions of therapeutic brain stimulation:neurostimulation and neuropsychiatric disorders. *Epilepsy & Behavior* 2001; 2: S95-S100.
4. Jahanshahi, M. Rothwell, John. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res* 2000; s 131-139
5. Griskova, I. Hoppner, J. Ruksenas, O. Dapsys, K. Transcranial magnetic stimulation : the method and application. *Medicina (Kaunas.)* 2006; 42: 798-804.
- 6.Daskalakis, ZJ. et al. Transcranial magnetic stimulation: a new investigational and treatment tool in psychiatry. *J.Neuropsychiatry Clinical Neuroscience.* 2002; 14: 406-15.
7. Klírová, M. Horáček, J. et al. Stereotaktická neuronavigace rTMS v psychiatrii. *Psychiatrie* 2006; 10: 114-118
8. Nadeau, SE. McCoy, KJ. Crucian, GP. et al. Cerebral blood flow changes in depressed patients after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: evidence of individual variability. *Neuropsychiatry Neuropsychol.Behav.Neurol.* 2002; 15: 159-75.
9. Haraldsson, HM. Ferrarelli, F. et al. Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr.Res.* 2004; 71: 1-16.

10. Greenberg, BD. George, MS. et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 867-869.
11. Matoška, Š. Neuronavigace v psychiatrii. Diplomová práce. 2006
12. Brunelin, J. Poulet, E. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression: a review. *Encephale* 2007; 33: 126-34.
13. Gross, M. Nakamura, L. et al. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiat. Scand.* 2007; 116: 165-73.
14. Cantello, R. Rossi, S. et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 366-374.
15. Čiháčková, K. Indukce fosfénů a excitabilita motorické kůry: studie transkraniální magnetické stimulace (TMS) za použití neuronavigace. Diplomová práce. 2008
16. Wassermann, EM. Grafman, J. et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiology.* 1996; 101: 412-417.
17. Hasey, G. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of mood disorder: a review and comparison with electroconvulsive therapy. *Can.J.Psychiatry* 2001; 46: 720-727.
18. George, MS. Lisanby, SH. Sackeim, HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 300-311.

Přílohy

Obr.č.1: Místnost pro navigaci



Obrázek 1:

Zdroj: Klírová, M. Horáček, J. et al. Stereotaktická neuronavigace rTMS v psychiatrii. *Psychiatrie* 2006; 10: 114-118

Obr.č.2: Fosfény

