



**UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE  
3. LÉKAŘSKÁ FAKULTA**



Psychiatrické centrum Praha

**Kateřina Čiháčková**

**Indukce fosfénů a excitabilita motorické  
kůry: studie transkraniální magnetické stimulace  
(TMS) za použití neuronavigace**

*Phosphene induction and motor cortex  
excitability: neuronavigated transcranial magnetic  
stimulation study (TMS)*

*Diplomová práce*

Praha, květen 2008

Autor práce: Kateřina Čiháčková

Studijní program: Všeobecné lékařství

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

Pracoviště vedoucího práce: **Psychiatrické centrum Praha**

Datum a rok obhajoby: 03. 06. 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 14.května 2008

Kateřina Čiháčková

## **Poděkování**

Na tomto místě bych ráda poděkovala doc. Horáčkovi především za jeho trpělivost a čas, který nám věnoval. Můj dík patří samozřejmě i mé rodině, bez jejíž pomoci bych nemohla studovat.

# OBSAH

ÚVOD .....	6
<b>1. TEORETICKÁ ČÁST .....</b>	<b>7</b>
1.1 TRANSKRANIÁLNÍ MAGNETICKÁ STIMULACE.....	7
1.1.1 Historie TMS.....	7
1.1.2 Princip stimulace TMS.....	7
1.1.3 Typy impulsů TMS.....	8
1.1.4 Kontraindikace a nežádoucí účinky TMS.....	8
1.2 POUŽITÍ TMS V MEDICÍNĚ.....	8
1.2.1 rTMS v psychiatrii.....	8
1.2.2 „Mezioborová“ rTMS.....	9
1.3 STEREOTAKTICKÁ NEURONAVIGACE rTMS.....	11
1.3.1 Princip stereotaktické navigace rTMS.....	11
<b>2. PRAKTICKÁ ČÁST.....</b>	<b>14</b>
2.1 CÍL PRÁCE.....	14
2.2 TEORETICKÉ POZNÁMKY.....	14
2.3 METODIKA.....	14
2.4 VÝSLEDKY.....	15
<b>ZÁVĚR .....</b>	<b>16</b>
<b>SOUHRN .....</b>	<b>19</b>
<b>SUMMARY.....</b>	<b>20</b>
<b>SEZNAM POUŽITÉ LITERATURY .....</b>	<b>21</b>

## Úvod

Téma své diplomové práce Indukce fosfénů a excitabilita motorické kůry: studie transkraniální magnetické stimulace (TMS) za použití neuronavigace jsem si vybrala pro svůj zájem o obor psychiatrie a také pro možnost účastnit se vědeckého projektu v Psychiatrickém centru Praha pod záštitou doc.MUDr. Jiřího Horáčka, Ph.D.

# 1. Teoretická část

## 1.1 *Transkraniální magnetická stimulace*

Transkraniální magnetická stimulace (TMS) je neinvazivní terapeutická metoda, která je založena na aplikaci magnetických stimulů do nervové tkáně přes stimulační cívku, přiloženou na hlavu vyšetřovaného subjektu. Obecně se TMS vybavení skládá ze stimulátoru, který generuje puls elektrického proudu, jehož frekvence i intenzita jsou variabilní, a stimulační cívky, která je spojena se stimulátorem [1].

### 1.1.1 Historie TMS

Více než před sto lety poprvé předvedli efekt magnetického pole na lidský mozek A. D'Arsonval a A. Beer [1]. Až okolo r.1980 se podařilo zrekonstruovat kondenzátory schopné vytvořit magnetické pole o indukci 1 - 2T, což otevřelo dveře možnosti navodit opakovaný účinek na intaktní lidský mozek. A. T. Barker v r. 1985 demonstroval motorickou odpověď některých svalů ruky aplikací cívky se silným magnetickým polem na povrchu hlavy [2]. Od té doby je transkraniální magnetická stimulace (TMS) stále více populární, především pro relativně jednoduchý způsob použití a neinvazivitu.

### 1.1.2 Princip stimulace TMS

Základ TMS je postaven na dvou hlavních elektromagnetických zákonech. Ampérův zákon popisuje magnetické pole vodiče, jímž protéká elektrický proud. Faradayův zákon pojednává o vytváření elektrického proudu střídavým magnetickým polem [3;4].

Střídavé magnetické pole snadněji proniká kůží, lebkou, mozkovými pleny a vytváří sekundární elektrický proud v neuronech pod cívkou. „Puls magnetického pole o velmi vysoké intenzitě 1–2T, ke kterému dochází během velmi krátké doby 100–200 $\mu$ s, vede mechanismem indukce ke změnám transmembránového elektrochemického potenciálu a při správné orientaci

vyvolává magnetické pole akční potenciál, který se šíří vláknem“[1].

Parametry TMS rozhodující o výsledném neurobiologickém efektu, ať 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 [1].

### **1.1.3 Typy impulsů TMS**

V TMS se dají používat dva typy impulsů, bifázické a monofázické. Bifázický impuls je sinusoidální a dovoluje vytváření střídavého elektrického pole rychleji a s menší spotřebou energie než impuls monofázický [3]. Magnetické impulsy mohou být užity samostatně (single-pulse TMS), v párech (paired-pulse TMS) a v sériích (repetitive TMS, rTMS) [5].

Párové pulzy jsou od sebe odděleny definovaným interstimulačním intervalem. Podle frekvence se rozlišuje rTMS na nízkofrekvenční neboli pomalou rTMS (do 1Hz) a vysokofrekvenční neboli rychlou rTMS (nad 1–50 Hz, pro magnetickou léčbu křečí až do 100 Hz) [5]. Vysokofrekvenční rTMS s frekvencemi nad 5 Hz má aktivující efekt na mozkovou kůru a akutně zvyšuje MEP (motor evoked potential) po stimulaci motorického kortexu [6]. Naopak nízkofrekvenční rTMS snižuje aktivitu a metabolismus kortexu [7]. Odpovídajícím způsobem reaguje i krevní řečiště, pozorujeme pokles krevního průtoku v dané oblasti a korespondující změny po léčbě [8].

### **1.1.4 Kontraindikace a nežádoucí účinky TMS**

TMS má jako každá jiná metoda své kontraindikace. Magnetické pole poškozuje srdeční pacemakery a jiné implantované lékařské přístroje. Na překážku bývají kovové předměty v hlavě (např. cévní svorky), které se účinkem magnetického pole zahřívají a pohybují. TMS aplikovaná v bezprostředně po sobě jdoucích pulzech (rTMS) může vyvolávat epileptiformní záchvaty. V literatuře bylo



do roku 1996 popsáno 7 případů [9]. Pro úplnost je však nezbytné doplnit, že nízkofrekvenční rTMS v experimentálních podmínkách tlumí excitabilitu mozkového kortexu a snižuje pravděpodobnost vzniku konvulzí . Díky tomu je předmětem výzkumu i na poli epilepsie [10-12].

Činnost stimulatorů je zatížena značným hlukem, literatura popisuje přechodné zvýšení sluchového prahu, pro jehož prevenci se aplikují zátky do uší. Relativně častým vedlejším účinkem bývá bolest hlavy, která ovšem nedosahuje velké intenzity a dobře odpovídá na běžná analgetika. Nevítanou komplikací může být přesmyk do hypománie při terapii deprese. Velmi vzácným nežádoucím účinkem je přechodná dysfázie, která nejspíše pochází z narušení funkce Broccových korových center u nevysokých gracilních žen [13].

## ***1.2 Použití TMS v medicíně***

### **1.2.1 rTMS v psychiatrii**

potencionální terapeutické vlastnosti rTMS jsou sledovány u několika psychiatrických onemocnění jako jsou deprese, mánie, obsedantně-kompulsivní poruchy, posttraumatické stresové poruchy a schizofrenie. rTMS má potenciál až už přímo či trans-synapticky modulovat neuronální okruh, který je u dané poruchy dysfunkční [14].

Velkou samostatnou oblastí TMS v psychiatrickém výzkumu je možnost terapeutického efektu u symptomů těžké deprese, prováděné kortikální, obvykle prefrontální stimulací [15;16]. Otevřené studie zaznamenaly pokles na Hamiltonově stupnici pro deprese (Hamilton Psychiatric Rating Scale, HDRS) v krátkých léčebných kúrách, tj. Asi 5-10 sezení. Většina autorů užívala vysokofrekvenční rTMS aplikovaný na levý dorsolaterální kortex. Neopomenutelné jsou i výsledky s užitím nízkofrekvenční rTMS ale vpravo, což také vedlo ke snížení Hamiltonovy škály. Vyšší citlivost k léčbě je predikovatelná několika faktory, mezi které zahrnujeme absenci psychóz, mladší věk a předešlá odpověď na rTMS terapii [17;18].

V r. 2007 byla zveřejněna velká randomizovaná studie, která srovnávala efektivitu a náklady rTMS s elektrokonvulzní terapií (ECT) v léčbě deprese. ECT byla vyhodnocena jako efektivnější oproti 3 týdenní aplikaci rTMS. Musíme ale podotknout, že záleží na mnoha parametrech rTMS, které mohou ovlivňovat výsledek, proto možná některá další studie přinese do této problematiky nové poznatky [19]. Co se týče rentability, výsledky byly opět na straně ECT, což potvrdila i studie publikovaná o rok později [20].

V léčbě obsedantně-kompulzivní poruchy proběhly dvojité slepé studie, které však nepotvrdily terapeutický efekt rTMS [21], neprokázal se ani výraznější rozdíl mezi užitím nízkofrekvenční rTMS a SRI v dvojité slepé randomizované studii [22;23]. K obdobným závěrům vedl projekt, jenž hodnotil 15 pacientů trpících panickou poruchou rezistentních k SRI, i zde nebyl prokázán rozdíl mezi skupinou léčenou nízkofrekvenční rTMS a falešnou rTMS s SRI terapií [24].

rTMS si prosazuje své místo i v terapii schizofrenie. V této indikaci se užívají 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 [25].

### **1.2.2 „Mezioborová“ rTMS**

Možnost využití nízkofrekvenční rTMS v léčbě epilepsie je stále předmětem výzkumů [26;27]. Práce řešená na 43 pacientech trpících farmakoresistentní epilepsií neprokázala rozdíl rTMS oproti placebo, avšak došlo k významnému poklesu interiktálních EEG epileptiformních abnormalit u třetiny nemocných [26].

Terapie chronického tinitu je další alternativou využití nízkofrekvenční rTMS. Vychází z předpokladu, že chronický tinitus je spojen s dysfunkcí neuronální aktivity CNS. Narůstající počet studií uvádí redukci tinitu po opakovaných aplikacích rTMS. Avšak tyto práce jsou většinou limitovány malým počtem vzorků. Tinitus je navíc čistě subjektivní fenomén, který se obtížně

hodnotí, s čímž souvisí i problém stanovení podmínek zaslepených studií rTMS oproti farmakologickým [28].

### **1.3 Stereotaktická neuronavigace rTMS**

Hlavním metodickým nedostatkem rTMS je problém nepřesného cílení cívky na žádanou kortikální oblast. Stereotaktická neuronavigace je unikátní technologií, která umožňuje na základě strukturálního či funkčního vyšetření mozku zacílit rTMS cívku s vysokou anatomickou přesností. K optimálnímu cílení cívky je potřeba vyhodnotit individuální neuroanatomické parametry získané pomocí strukturálních (MR), nebo funkčně zobrazovacích metod (PET, SPECT, qEEG). Na podkladě výsledků těchto metod umožní neuronavigační systém zacílit magnetickou cívku nad předem definovanou nebo postiženou oblastí s vysokou přesností (mm). Na rozdíl od ostatních metod cílení rTMS cívky, zohledňuje neuronavigace subjektivní rozdíly anatomických a funkčně anatomických parametrů lebky a mozku umožňuje tak individuální přístup k léčbě [29].

#### **1.3.1 Princip stereotaktické navigace rTMS**

Stereotaktická neuronavigace byla původně využívána v neurochirurgii a ORL k zaměření nádorů a cévních malformací při chirurgické intervenci. Pro psychiatrii je dnes využívána výhradně tzv. bezrámová (frameless) neuronavigace, která nevyžaduje chirurgickou aplikaci zatěžujícího stereotaktického rámu a využívá výhradně orientaci podle viditelných koordinát na povrchu hlavy.

Neuronavigační přístroj se skládá ze tří základních komponent: infračervená kamera, triangulárně uspořádané kuličky s reflexním povrchem (tracker) a počítačovou řídicí jednotku se softwarem. Princip metody spočívá v zachycení odrazu infračerveného světla z reflexních trackerů pomocí 3D kamerového systému. Software následně lokalizuje přesnou polohu středu trojúhelníků tvořených reflexními kuličkami v 3D prostoru a vztáhne je k výsledku vyšetření např. magnetickou rezonancí, které je v některém z

elektronických formátů pro zobrazení mozku uloženo v počítači. Reflexní kuličky jsou pak zaprvé připevněny k hlavě vyšetřovaného přichycením na speciálních brýlích či čelence a informují o poloze hlavy v prostoru. Druhý systém reflexních kuliček je součástí přídatného nástroje, jehož prostorová pozice je simultánně monitorována v prostoru kamerou a počítačem. Tímto nástrojem může být ukazovátka (pointer) nebo vlastní rTMS cívka. K tomu, aby kamera zachytila přesnou polohu klíčových objektů (hlava, pointer, cívka) v prostoru, je zapotřebí, aby každý z objektů nesl jiný vlastní detekční systém, který je definován vzdálenostmi 3 reflexních kuliček.

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. Pomocí ukazovátka jsou například označeny oba tragy a nasion, tedy body viditelné jak na pacientovi, tak na obraze MR. Pozice ukazovátka je registrována a automaticky je propočítána jeho poloha vzhledem k referenčnímu rámci pozice reflexního trianglu 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 1,6 mm, mezi jednotlivými stimulacemi až 2,8 mm. Neuronavigovaná rTMS je vysoce stabilní a dobře reprodukovatelná metoda, kterou 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 [29].

## **2 Praktická část**

### **2.1 Cíl práce**

Cílem mojí práce bylo srovnat si terapeutickou metodu rTMS jak v teoretické tak praktické rovině a především zjistit korelaci mezi prahem pro fosfény a prahem motorickým.

#### **2.1.1 Teoretické poznámky**

Efekt TMS lze hodnotit přímo v případě lokalizace nad oblastí kortexu s objektivně či subjektivně pozorovatelným efektem. Při stimulaci motorické kůry dochází k motorické odpovědi. Stimulací okcipitální vizuální kůry lze indukovat elementární zrakové halucinace, fosfény nebo naopak výpadek vizuálního pole, tj. skotom. Fosfény jsou elementární zrakové halucinace (jiskření, záblesky před očima vyvolané mechanickou, elektrickou nebo magnetickou stimulací retiny nebo vizuálního kortexu). Fosfénový práh (FP) je minimální intenzita stimulace potřebná k vyvolání fosfénů při aplikaci TMS pulzu na okcipitální kortex.

### **2.2 Metodika**

Studie se zúčastnilo 19 zdravých dobrovolníků, kteří netrpěli žádným chronickým onemocněním ani psychickými poruchami.

Před vlastní stimulací byli všichni dobrovolníci vyšetřeni T1 magnetickou rezonancí. Pomocí curvilineární rekonstrukce byl u každé osoby vytvořen 3D model anatomie mozku. K indukci motorické odpovědi i registraci fosfénů byl použit stimulátor Magstim Rapid s nechlazenou cívkou. Na cívce i hlavě vyšetřovaných osob byly umístěny reflexní trackery, jejichž poloha v prostoru byla snímána infračervenou kamerou neuronavigačního systému. Tento systém současně registroval polohu hlavy, výsledek magnetické rezonance mozku a pozici cívky nad kortexem.

Motorický práh (MT) byl hodnocen vizuálně, a to motorickou odpovědí

m.abductor pollicis brevis lateralis dexter po stimulaci horní části levého precentrálního gyru. MT je pak nejnižší stimulační aktivita, která z 10 impulzů povede nejméně k 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 (3x3mm) nakreslený ve středu bílé obdelníkové podložky (formát A4), který byl ve svislé pozici 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 snažší 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 5s, aby nemohlo dojít ke zkreslení výsledků pro změnu excitability kortexu následkem repetitivního režimu.

### **2.3 Výsledky**

Prezentované výsledky představují analýzy, rozšíření souboru, který byl prezentován v rámci diplomových prací v roce 2006 a který tehdy zahrnoval celkem 11 osob. Studie byla dobrovolníky dobře tolerována a nevyskytly se žádné vedlejší účinky. Všechny prahy se podařilo u všech osob stanovit s výjimkou jedné dobrovolnice, u které se nepodařilo vyhodnotit motorický práh. Finální soubor pak zahrnoval celkem 19 dobrovolníků, 9 žen a 10 mužů s průměrným věkem 25,2, 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)**

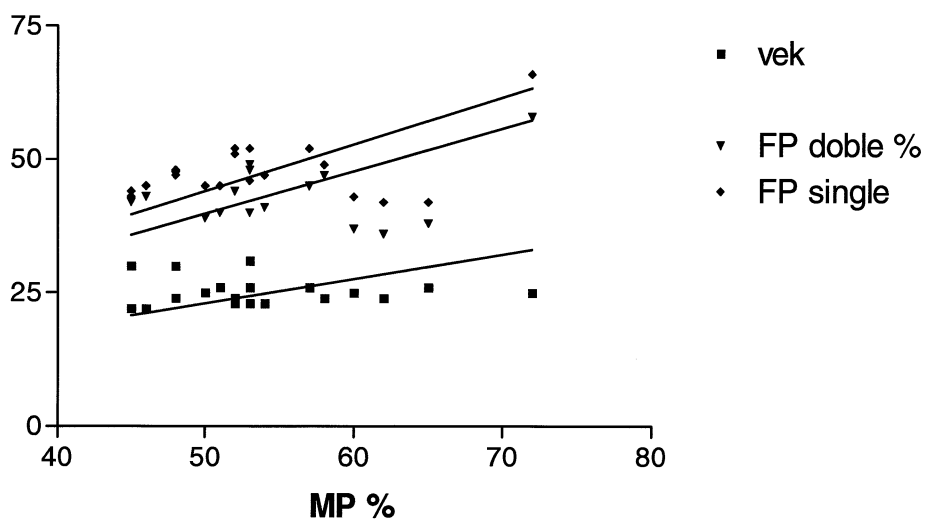
<b>Parameter</b>	<b>Věk</b>	<b>FP double %</b>	<b>FP single</b>
Number of XY Pairs	19	19	19
Pearson r	-0,053	0,195	0,429
95% confidence interval	-0.4951 to 0.4115	-0.2845 to 0.5964	-0.03098 to 0.7394
P value (one-tailed)	n.s.	n.s.	<b>&lt;0.05</b>
R squared	0,002776	0,03802	0,1844

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



### **3 Závěr**

Stereotaktická neuronavigace umožňuje přesné zacílení rTMS terapie v psychiatrii. Doposud je možné považovat za prokázanou vysokou neuroanatomickou přesnost této metody. Hlavní poznatky lze očekávat při použití koregistrace strukturálního vyšetření magnetickou rezonancí a funkčních zobrazovacích technik. Klinický účinek a dopad čeká na definitivní průkaz efektivity v kvalitních prospektivních randomizovaných studiích za použití individualizovaného cílení podle funkčního zobrazení, srovnáním s kontrolním souborem léčeným inaktivní (sham) rTMS, a konečně srovnáním s efektivitou nenavigované, ale aktivní rTMS.

V praktické části práce jsme vyšli z metodiky vypracované v rámci diplomových prací studentů 3.LF UK v roce 2006. Tuto metodiku jsme ověřili rozšířením původního vzorku na dvojnásobný počet probandů. Potvrdili jsme závislost mezi MP a FP pomocí jednoho pulzu (FPs). Navržená a testovaná metodika byla současně využita v probíhajícím experimentu srovnáním skupiny zdravých kontrol a nemocných s halucinacemi v rámci schizofrenní psychózy.

## 4 Souhrn

Transkraniální magnetická stimulace je nadějnou metodou v léčbě neuropsychiatrických poruch. Hlavním metodickým nedostatkem byl problém nepřesného cílení cívky na žádanou kortikální oblast. Stereotaktická neuronavigace je unikátní technologií, která umožňuje na základě strukturálního či funkčního vyšetření mozku zacílit rTMS cívku s vysokou anatomickou přesností. K optimálnímu cílení cívky je potřeba vyhodnotit individuální neuroanatomické parametry získané pomocí strukturálních (MR), nebo funkčně zobrazovacích metod (PET, SPECT, qEEG). Na podkladě výsledků těchto metod umožní neuronavigační systém zacílit magnetickou cívku nad předem definovanou nebo postiženou oblastí s vysokou přesností (mm). Na rozdíl od ostatních metod cílení rTMS cívky, zohledňuje neuronavigace subjektivní rozdíly anatomických a funkčně anatomických parametrů lebky a mozku umožňuje tak individuální přístup k léčbě.

V praktické části práce jsme ověřili metodiku hodnocení motorického a fosfénového prahu a zjistili závislost mezi MP a FP pomocí jednoho pulzu (FPs).

Navržená metodika bude použita k ověření základní hypotézy srovnáním skupiny kontrol a nemocných s halucinacemi.

## 5 Summary

Transcranial Magnetic Stimulation is promising therapeutic method in the treatment of neuropsychiatric disorders. The main drawback to this technique so far had been the impossibility of precise targeting of the rTMS coil at the given cortical area. The stereotactic neuronavigation is a unique technology enabling to target the coil with a high degree of anatomic accuracy based on the evaluation of the structural or functional neuroimaging of the brain. To achieve the optimal level of focus of the magnetic coil it is necessary to process individual neuroanatomic parameters gauner by using structural (MR) or function displaying methods (PET, SPECT, qEEG).

Based on the data from these examinations, the neuronavigation system will enable us to directly point and focus the rTMS coil over a pre-defined or dysfunctional cortical region, with a high (millimeter) degree of precision. Compared with the other methods of targeting the rTMS coil, the neuronavigation takes into account specifically the subjective differences in individual brain parameters, allowing an individual approach to patient treatment.

There was verified the methodology of evaluation of the motor and fofen tresholds in the practical part of this work. We observed the correlation between the MP and single pulse FP (FPs).

This suggested methodology will be used to verify the basic hypothesis in comparisons of healthy controls and the schizophrenic patiens with halucinations.

## Seznam použité literatury

1. Griskova I, Hoppner J, Ruksenas O, Dapsys K. Transcranial magnetic stimulation: the method and application. *Medicina (Kaunas.)* 2006; 42: 798-804.
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-7.
3. Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB, Chen R. Transcranial magnetic stimulation: a new investigational and treatment tool in psychiatry. *J.Neuropsychiatry Clin.Neurosci.* 2002; 14: 406-15.
4. Lisanby SH, Luber B, Perera T, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int.J.Neuropsychopharmacol.* 2000; 3: 259-73.
5. Maeda F, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: studying motor neurophysiology of psychiatric disorders. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 168: 359-76.
6. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994; 117 ( Pt 4): 847-58.
7. Horacek J, Brunovsky M, Novak T et al. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology* 2007; 55: 132-42.
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. Wassermann EM, Grafman J, Berry C et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 1996; 101: 412-7.
10. Theodore WH, Fisher R. Brain stimulation for epilepsy. *Acta Neurochir.Suppl* 2007; 97: 261-72.

- transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol.Med.* 2007; 37: 1645-9.
22. Prasko J, Paskova B, Zalesky R et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. *Neuro.Endocrinol.Lett.* 2006; 27: 327-32.
  23. Alonso P, Pujol J, Cardoner N et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am.J.Psychiatry* 2001; 158: 1143-5.
  24. Prasko J, Zalesky R, Bares M et al. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double blind sham controlled study. *Neuro.Endocrinol.Lett.* 2007; 28: 33-8.
  25. Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, Tononi G. Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr.Res.* 2004; 71: 1-16.
  26. Cantello R, Rossi S, Varrasi C et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial. *Epilepsia* 2007; 48: 366-74.
  27. Joo EY, Han SJ, Chung SH, Cho JW, Seo DW, Hong SB. Antiepileptic effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation by different stimulation durations and locations. *Clin.Neurophysiol.* 2007; 118: 702-8.
  28. Landgrebe M, Binder H, Koller M et al. Design of a placebo-controlled, randomized study of the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of chronic tinnitus. *BMC.Psychiatry* 2008; 8: 23.
  29. Klirova M, Horacek J, Novak T, Tintera J, Skrdlantova L. Stereotaktická neuronavigace rTMS v psychiatrii. *Psychiatrie* 2006; 10: 114-8.