

DIPLOMOVÁ PRÁCE

v rámci oboru

Preventivní lékařství

na 3. lékařské fakultě University Karlovy

Jan Audrlický

školitel: MUDr. Miloslav Kopeček

Téma:

Vliv rTMS cerebella na mozkovou elektrickou aktivitu detekovaný pomocí qEEG (LORETA)

*Effect of cerebellar rTMS on electrical brain activity detected by qEEG
(LORETA)*

Čestné prohlášení:

*„Prohlašuji že jsem tuto diplomovou práci vypracoval samostatně za
použití literatury v práci uvedené“.*

V Praze dne 23. 6. 2006

Jan Audrlický

Abstrakt:

Úvod: Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) neokortexu má diametrálně odlišné účinky v závislosti na použité frekvenci magnetického pole. Vysokofrekvenční stimulace (5Hz) způsobuje excitaci, zatímco nízká frekvence (1Hz) způsobuje inhibici motorické kůry. Do současnosti nejsou k dispozici údaje o tom, zda obdobně odlišné účinky má nízká i vysoká frekvence při ovlivnění mozečku. Předěšlá studie ukázala, že 10Hz stimulace mozečkové hemisféry vede především k rozsáhlé inhibici korových oblastí. Cílem této studie bylo prokázat, zda 1Hz rTMS mozečku vede k excitaci ve stejných oblastech, kde vede 10Hz rTMS k inhibici.

Metodologie: Získali jsme EEG záznamy od 6 zdravých dobrovolníků před a po rTMS pravé hemisféry mozečku. Všichni byli praváci. V prvním sezení jsme na základě randomizace zvolili buď 10 Hz nebo 1 Hz stimulaci. Za týden při druhém sezení jsme použili alternativní verzi stimulace. Stimulovali jsme 10 minut ve 30 sériích, 600 impulsy v obou sezeních. Změna prostorové distribuce elektrické mozkové aktivity indukovaná rTMS mozečku byla zjištěna pomocí low-resolution electromagnetic tomography (LORETA).

Výsledky: Protichůdné změny ve stejných oblastech po 10Hz a 1Hz rTMS byly zjištěny ve frontální kůře (BA 6, 9, 10, 11), předním cingulu (BA 24/32), levé horní temporální kůře (BA 29, 38, 22, 41).

Diskuze: Vysokofrekvenční rTMS mozečku spíše zvyšuje inhibiční procesy ve frontální a parietální kůře, zatímco nízkofrekvenční rTMS vede spíše ke zvýšení excitačních procesů ve stejných oblastech. Obě frekvence zvyšovaly proudovou hustotu v Beta 2 pásmu v oblasti premotorické kůry BA 6, což může odrážet změny dané svalovou stimulací.

Závěr: Naše data poskytují předběžné výsledky, že rTMS mozečku může v závislosti na použité frekvenci modulovat rozsáhlé korové oblasti. Tyto výsledky

jsou teoretickým podkladem pro možné terapeutické použití mozečkové rTMS v neuropsychiatrii a to zejména u poruch, kde je detekováno narušení kortiko-subkortiko-cerebellárního okruhu.

Summary

Background: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of neocortex has diametrically diverse effects in dependence on used frequency of magnetic field. High frequency (5Hz) makes excitation, while low frequency cause inhibition in motor cortex. By now, there are no available data about similar effects of low and high frequency rTMS of cerebellum. The previous study showed that 10 Hz rTMS of cerebellar hemisphere leads mainly to extensive inhibition of cortical areas. The purpose of this study was to prove, whether 1Hz cerebellar rTMS leads to excitation in the same areas where 10Hz cerebellar rTMS leads to inhibition. **Methodology:** EEG recordings were obtained from 6 right-handed healthy volunteers before and after rTMS of right cerebellar hemisphere. In first session, after randomisation we chose either 10Hz or 1Hz stimulation. Next week in second session we used alternative version of stimulation. We stimulated for 10 minutes in 30 series and 600 impulses in both session. The change of spatial distribution in the electrical brain activity induced by rTMS of cerebellum was investigated by means of low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). **Results:** Contrary changes in the same areas after 10Hz and 1 Hz rTMS were detected in frontal cortex (BA 6, 9, 10, 11), anterior cingulum (BA 24/32), left superior temporal cortex (BA 29, 38, 22, 41). **Discussion:** Our results suggest, that high frequency rTMS mainly leads to inhibition of cortical cerebellar outputs, whereas low frequency rTMS mainly led to excitation of ones. Detected increase of current density of beta 2 band in BA 6 after stimulation with both frequencies can reflect changes caused by muscular stimulation. The large

Conclusion: Our results suggest, that cerebellar rTMS can modulate extensive cortical areas in dependence on used frequency. These records are teoretical background of possible tapeutic application cerebellar rTMS in neuropsychiatry especially of disorders with detected disturbances of cortical-cerebellar loop.

Obsah

Úvod	6
Mozeček a jeho úloha.....	6
Repetitivní transkraniální magnetická stimulace.....	8
Kvantitativní elektroencefalografie (qEEG).....	12
Metodika	15
Výsledky	17
Diskuze	25
Závěr	27
Literatura	28

Úvod

Z preventivního hlediska by případné klinické využití získaných poznatků z této studie, mohlo pomoci s terciální prevencí relapsů schizofrenie, deprese, epilepsie a jiných chorob ovlivnitelných přes cerebello-kortikální dráhy.

Mozeček a jeho úloha

Studium mozečku v posledních letech ukazuje, že mozeček není pouze struktura, která by se podílela jen na koordinaci pohybů, udržení rovnováhy a udržení svalového tonu, ale že je to struktura, která se podílí také na afektivních a kognitivních procesech.

Schmahmann and Sherman (1998) popsal tzv. mozečkový kognitivní afektivní syndrom (cerebellar cognitive affective syndrome - CCAS) způsobený lokalizovaným postižením mozečku. CCAS je tvořen: 1) poruchami řídicích (exekutivních) funkcí: poruchami plánování, abstraktního myšlení a snížené verbální fluence 2) poruchami prostorové orientace se zrakově-prostorovou dezorganizací a poruchou zrakově-prostorové paměti 3) změnami osobnosti charakterizované oploštělou nebo nepřiměřenou afektivitou a desinhibovaným či neadekvátním chováním 3) poruchami lingvistických funkcí: dysprozódie, agramatizmus a lehká anómie. Fenomenologický popis pacientů s CCAS je podobný pacientům s postižením frontální kůry, což naznačuje funkční propojení mezi mozečkem a frontální kůrou.

Na funkční propojení mezi mozečkem a frontální kůrou poukazují neurozobrazovací studie, které ukázaly současnou aktivaci mozečku a prefrontální kůry během provádění paměťových úloh či verbální fluence (Andreasen et al., 1995; Schlosser et al., 1998). Fronto-ponto-cerebelární dráhy jsou známy velmi dobře. Existence cerebello-talamo-prefrontálních spojení, které uzavírají okruh mezi

mozečkem a kůrou a nejsou limitovány jen na motorickou kůru, ale ukazují i na propojení s prefrontální kůrou (Brodmanova area 10, 46), byly dokumentovány teprve nedávno (Middleton and Strick, 2001). Stejný tým prokázal také existenci spojů cerebello-talamo-parietálních, konkrétně spojení mezi nc. dentatus a dolním parietálním lalokem (Clower et al., 2001). Neurozobrazovací studie ukázaly abnormality v kortiko-subkortiko-cerebelárních drahách nejen u neurologických poruch (benigní tremor, spinocerebelární ataxie), ale také u primárně psychiatrických poruch jako je deprese, schizofrenie, autismus a ADHD (Rapoport, 2001). Dělení poruch dle oborů je jistě zavádějící a je čím dále tím více informací i v domácí literatuře o tom, že postižení mozečku nemá pouze svoji složku neurologickou, ale i neuropsychologickou a psychiatrickou (Kulišťák et al., 1998; 1999; Masopust et al. 2005; Zumrová et al., 2006).

Do současnosti nejsou k dispozici údaje o tom, zda pro mozečkovou rTMS platí podobné zákonitosti jako pro rTMS neokortexu (diametrální změna účinku v závislosti na použité vysoko nebo nízko frekvenční stimulaci). Především studie provedená Kopečkem et al. (2005) zaměřená na vliv 10 Hz rTMS pravé hemisféry cerebella na mozkovou aktivitu prokázala po rTMS rozsáhlé inhibiční (zvýšení proudových hustot v pásmu delta a theta) změny EEG aktivity v levé frontální (BA 6, 9, 10, 47) a parietální kůře (BA7), tedy známých výstupních korových oblastech mozečku. Cílem této studie bylo prokázat, zda 1Hz rTMS mozečku vede k excitaci ve stejných oblastech, kde vede 10Hz rTMS k inhibici.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je metoda spočívající v aplikaci pulzního magnetického pole nad hlavou, jež vede neinvazivní cestou k fokálnímu ovlivnění mozkové aktivity.

Transkraniální magnetická stimulace

Historie transkraniální magnetické stimulace (TMS) sahá do r.1985, kdy Baker vytvořil generátor, který vytvářel magnetické pole s dostatečnou intenzitou pro ovlivnění kortikálních neuronů. Jeho přístroj se skládal ze stimulační cívky spojené s kondenzátorem.

Na principu elektromagnetické indukce fungují i všechny dnešní přístroje využívané k TMS (Tuček, 2002). Proud probíhající cívkou (primární proud) vytváří magnetické pole. Oscilace tohoto magnetického pole v mozkové tkáni indukuje elektrický proud (sekundární proud). Indukce tohoto elektrického potenciálu vede k depolarizaci neuronů. Síla sekundárního proudu závisí na změnách magnetického pole, a tím i na změně primárního proudu v cívce, dále také závisí na geometrii cívky (počet závitů, tvar). Pro charakteristiku sekundárního proudu platí, že je asi 100 000-krát slabší než primární proud v cívce. Cívky produkující magnetické pole o intenzitě 1,5 – 2 Tesla mají schopnost aktivovat neurony do vzdálenosti 1,5 – 2 cm od povrchu cívky (Markovič, 2000).

rTMS

Transkraniální magnetickou stimulaci je možné aplikovat v sérii mnoha stimulů během sekundy. Tato forma se nazývá repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Při rTMS jsou stimuly aplikovány do jedné stejné oblasti mozku

několikrát za sekundu po dobu několika sekund. Mohou se lišit počtem stimulů za sekundu, silou stimulu, dobou trvání stimulace, intervalem mezi jednotlivými sériemi (train) stimulů, celkovým počtem sérií a celkovým počtem stimulů v daném sezení a polohou mozku vůči cívce. Všechny tyto aspekty rTMS se označují jako parametry stimulace (Tuček, 2002).

Citlivost ke kortikální excitaci je z neznámého důvodu mezi různými lidmi velmi odlišná. Proto musí být intenzita stimulace zvolena individuálně, podle prahu pro motorickou odpověď. (Markovič, 1999) Intenzita stimulace je tedy udávána v procentech tzv. motorického prahu. Motorický práh je taková intenzita magnetického pole, která vede k odpovědi detekovatelné elektromyograficky na musculus abductor pollicis brevis v 5 z 10 stimulací (Kopeček et al., 2003).

Mechanismus účinku rTMS

Repetitivní TMS ovlivňuje kortikální neurony přímo pod cívkou, ale také vzdálenější neurony od místa stimulace cestou transynaptických spojení, což způsobuje změny v hladinách neurotransmiterů v metabolismu mozku v průběhu rTMS. Změny v metabolismu mozku v průběhu rTMS byly prokázány pomocí pozitronové emisní tomografie využívající ¹⁸F-deoxyglukózu (George et al., 1995).

Pro účinek rTMS je důležitá frekvence stimulů. Při frekvencích nad 1Hz dochází k zesilování jednotlivých impulzů navzájem, což způsobuje dlouhodobý nárůst schopnosti synaptického přenosu na synapsích (long-term-potential - LTP), zvýšení krevního průtoku a zvýšené vychytávání glukózy. Stimulace o nízké frekvenci (1 Hz a méně) způsobuje dlouhodobé oslabení přenosu na synapsích (long term associative depression – LTD) (Artola et al., 1990; Gustafsson a Wingstrom, 1988; Iriki et. al., 1991; Sastry et al., 1986; Sil'kis et al., 1994; Stanton a Sejnowsky,

1989). Při frekvenci nad 20Hz následující stimul přichází v čase inhibice kortikospinálního systému předcházejícím impulsem (tato perioda inhibice trvá cca 100ms), proto jsou impulzy efektivní jen v nepravidelných intervalech a s různou amplitudou (Markovič, 1999).

Využití rTMS

V neurologii se rTMS využívá při vyšetření motorických funkcí; vyšetření a léčbě epilepsie, Parkinsonovy choroby, migrény a také k rehabilitaci poškozených svalů na končetinách.

V psychiatrii lze tuto metodu využít při léčbě deprese. Experimentálně se testuje využití rTMS v léčbě mánie, schizofrenie, obsedantně kompulsivní poruchy, posttraumatické stresové poruchy nebo Alzheimerovy choroby (Markovič, 2000).

V oblasti neuropsychiatrie lze rTMS využít při mapování mozku (Kopeček et al., 2005) objasňováním vztahů mezi anatomickými a funkčními změnami mozku a chováním pacienta. rTMS umožňuje najít přímou souvislost mezi poškozenou oblastí mozku a vznikem „poruchy“. Aplikace pulzního magnetického pole nad oblast mozku, která je součástí neuronálního okruhu testované funkce, může vyvolat dočasnou tzv. virtuální (funkční) lézi a vést k přechodnému zhoršení a vymizení této funkce. Pionýrskou prací na tomto poli byla studie Amassiana et al. (1989), který ukázal narušení výkonu ve vizuální úloze při stimulaci fissura calcarina prováděné 60-140 ms po vizuální prezentaci podnětu. Při aplikaci rTMS nad Brocovu oblast mozku byla vyvolána přechodná zástava řeči (Pascal-Leone et al., 1991), obdobně jako je tomu při aplikaci allobarbitalu do karotidy dominantní hemisféry pro řeč při tzv. Wada testu. Dále rTMS umožňuje přímou stimulaci nebo inhibici určité malé oblasti

mozkové kůry a může indukovat a modulovat poruchu funkce, která je řízena právě touto oblastí (Markovič, 1999).

Kromě poznání funkčního významu této oblasti je možné použít daný model k testování potencionálních intervencí, které by mohly být účinné u lidí s postižením těchto funkcí. K takovému výzkumu se rTMS jeví jako ideální nástroj, pro svoji bezpečnost a schopnost vyvolat lokální změny v mozkové tkáni o velikosti cca 2 cm³.

Nežádoucí účinky rTMS

Při použití rTMS je možnost vyvolání epileptického záchvatu nebo epileptických konvulzí i u jedinců bez predispozic. Riziko je však nízké – méně než 1 promile. Záchvat vyvolaný rTMS nikdy nevedl k rozvoji epilepsie a nepředstavoval ani riziko vzniku dalších nevyprovokovatelných záchvatů. Záchvaty vyvolané rTMS se objevily během aplikace rTMS nebo bezprostředně po ní. Celkem bylo ve světové literatuře popsáno méně než 10 záchvatů indukovaných rTMS.

Dalším nežádoucím účinkem může být tenzní bolest hlavy, která se vyskytuje asi u 5-20% sledovaných pacientů. Tato tenzní bolest hlavy je způsobena repetitivní stimulací periferních svalů tváře a povrchových svalů na kalvě. Tato bolest dobře reaguje na běžná analgetika (Markovič, 2000).

Průchod proudu cívkou způsobuje kliknutí silné intenzity. Toto kliknutí může způsobit zvonění v uších nebo dokonce přechodnou ztrátu sluchu. Z tohoto důvodu se doporučuje v průběhu stimulace použít chrániče sluchu (zátky do uší) (Markovič, 1999).

Dále může dojít v průběhu stimulace k popálení v místě přiložení cívky. Tomuto nežádoucímu účinku se předchází pomocí kontinuálního chlazení cívky.

rTMS ovlivňuje náladu, přechodně ovlivňuje hladiny hormonů a přechodně zvyšuje sluchový práh (Tuček J., 2002).

Kontraindikace rTMS

Absolutně jsou kontraindikováni pacienti s kovovými předměty v dutině lebni (s výjimkou dutiny ústní), s kardiostimulátorem, zvýšeným intrakraniálním tlakem.

K relativním kontraindikacím patří gravidita, dětský věk, kardiostimulátor, léky snižující záchvatový práh (např. tricyklická antidepresiva, některá antipsychotika), pozitivní rodinná anamnéza u epilepsie, kardiální onemocnění, implantovaná léková pumpa (Markovič, 2000).

Kvantitativní elektroencefalografie (qEEG)

qEEG je neurofyziologickou metodou s jejíž pomocí lze prostorově detekovat elektrickou aktivitu mozku.

1) Neurofyziologický podklad metod mapujících korové EEG potenciály

Spontánní elektrická aktivita mozku se mění jako souslednost tzv. mikrostavů o délce přibližně 300 ms (Lehmann a Skrandies, 1980; Lehmann, 1987). V případě šíření evokovaných potenciálů a detekce jejich jednotlivých latentních složek se jedná o ms intervaly. Velkou předností EEG je její časová rozlišovací schopnost (ms), která je potřebná k průkazu dynamiky této mozkové činnosti.

K lokalizaci zdroje aktivity (generátoru) je třeba počítat s překážkami jako je odpor kůže a lebky, individuální variabilitou kortikálních oblastí vzhledem k topografii lebky, primárními a sekundárními proudy. Z uvedeného vyplývá, že lokalizace

korových generátorů pouze na základě rozboru povrchových EEG signálů neposkytuje možnost jednoznačného přiřazení povrchově registrovaného EEG potenciálu či rytmu anatomicky definované oblasti mozkové kůry. (Brunovský, 2005)

K anatomické lokalizaci funkčních změn byli v 80. a 90. letech minulého století vyvinuty algoritmy pro lokalizaci zdrojových dipólů vyvolaných potenciálů EEG a elektromagnetických polí (Fender, 1987; Hämäläinen et al., 1993). Zavedení modelování zdrojových dipólů umožnilo funkční lokalizaci korových generátorů jednotlivých laterálních složek zrakových, sluchových i somatosenzorických vyvolaných potenciálů. Modelování dipólů tím značně zjednodušilo EEG záznamy.

Na detekci korových rytmů se vzhledem k velkému počtu dipólů tvořících daný rytmus používají tzv. distribuční zdrojové modely. Tyto modely se navíc dají integrovat s přesným anatomickým obrazem mozku. (Brunovský, 2005).

Metody korového mapování EEG potenciálů

K prostorové lokalizaci korových zdrojů z povrchových EEG potenciálů se užívají tři závislé úlohy – vodivostní modelování prostředí, matematický popis projevu zdroje aktivity na senzorech (dopředná úloha) a odhad parametrů dopředného řešení tak, aby co nejlépe vysvětlovaly změřený potenciál (inverzní úloha) (Brunovský, 2005).

LORETA

Vzrůstající počet nových poznatků v neuropsychiatrickém výzkumu je ve značné míře důsledkem použití nových neurofyziologických metod kvantitativní elektroencefalografie (qEEG) řešících inverzní problém (tj. snaha o neinvazivní lokalizaci neuronálních generátorů, odpovědných za vznik EEG fenoménu). Ze všech těchto metod dosahuje v posledních letech největšího rozmachu LORETA (low

resolution electromagnetic tomography), což mimo jiné dokládá současných 217 citovaných prací v Medline (Brunovský,2005).

LORETA stanovuje distribuci aktuální neuronální elektrické aktivity mozku (proudové hustoty) v trojrozměrném prostoru, který je omezen pouze na oblast kortikální šedé hmoty a hipokampu (subkortikální struktury, jako jsou bazální ganglia a jádra mozkového kmene, totiž představují uzavřené dipóly, jejichž elektrické potenciály nedosahují povrchu hlavy, a tudíž je nelze snímat povrchovými EEG elektrodami). Prostorové objemové jednotky (voxely), ve kterých je distribuce proudových hustot počítána, jsou definované za použití Talairachového atlasu a korespondujícího digitálního pravděpodobnostního atlasu mozku (Brain Imaging Center, Montreal Neurologic Institute; Talairach et Tournoux, 1988). Při splnění podmínek determinujících sounáležitost voxelu k šedé hmotě mozkové kůry a hipokampu stanovuje LORETA proudové hustoty v celkem 2394 voxelech s prostorovým rozlišením 7mm (Pascual-Marqui et al., 1994; 1999).

Empirická validita metody LORETA byla prokázána řadou různých studií s použitím fyziologických paradigmat. Studie s vizuální stimulací našly jasnou aktivaci specifických vizuálních oblastí mozkové kůry (Pegna et al., 1997; Strik et al., 1998; Van Leeuwen et al., 1998; Khateb et al., 2001; Hirota et al., 2001). V případě použití akustické modalit podnětu byla nalézána maxima proudových hustot v odpovídajících sluchových oblastech mozkové kůry (Anderer et al. 1998a; 1998b).

Lokalizační spolehlivost LORETA prokázala také práce Winterera et al. (2001), která se zabývala generátory vlny P300 u schizofreniků a zdravých kontrol. Za pomoci metody LORETA bylo možné z povrchového 19kanalového EEG nalézt

většinu P300 generátorů (včetně hloubkových), které do té doby popisovaly pouze studie s použitím zanořených elektrod.

Některé studie ukazují na obdobné změny jako PET (např. Dierks et al., 2000; Anderer et al., 2000; Kopeček et al., 2005; Gamma et al., 2004). Pizzagalli et al. (2001)

Metodika:

Populace

Do studie bylo zařazeno 6 zdravých dobrovolníků – mužů ve věku $24,3 \pm 0,8$ roky. Všichni byli praváky – ověřeno dle Edinburgh Handedness Inventory (Oldfield 1971). Všichni byli studenty vysoké školy. Dobrovolníci byli za účast na studii honorováni. Podmínkou vstupu do studie bylo podepsání informovaného souhlasu a splnění vylučovacích kritérií: nepřítomnost kovových objektů v dutině lební, nepřítomnost kardiostimulátoru, negativní rodinná anamnéza epileptického záchvatu, duševní poruchy, neurologického postižení a abúzu drog. Studie byla schválena etickou komisí Psychiatrického centra Praha a Psychiatrické léčebny Bohnice.

EEG analýza

Bylo použito 32 svodové EEG. Vyšetření bylo provedeno vždy před a po magnetické stimulaci. EEG záznam trval 10 minut. Byl natočen u probandů v pololežící pozici se zavřenýma očima. V této studii jsme použili upraveného přenosného EEG zařízení, které nám umožnilo snímat EEG aktivitu do 2 minut od ukončení rTMS. Vzhledem k tomu že různé EEG frekvence odrážejí různé funkce, byla data digitálně filtrována do sedmi frekvenčních pásem: delta (1,5-6 Hz), theta (6,5-8

Hz), alfa 1 (8,5-10 Hz), alfa 2 (10,5-12 Hz), beta 1 (12,5-18 Hz) beta 2 (18,5 – 21 Hz) a beta 3 (21,5-30). U každého EEG záznamu bylo selektováno celkem 60s bezartefaktového signálu, který byl následně podroben výpočtu proudových hustot (current densities) pomocí LORETA software. Data byla následně srovnána pomocí párového neparametrického testování s korekcí pro mnohočetná srovnání (tzv. neparametrický single-treshold test; 5000 randomizací, $p < 0.05$).

Aplikace rTMS mozečku

K aplikaci rTMS jsme použili přístroj Magstim Super Rapid (Magstim comp., Whitland, UK) vybavený cívkou tvaru „8“ o průměru 70 mm. Ve všech případech jsme použili intenzitu stimulace rovnou 100% motorického prahu. Při stimulaci mozečku byla cívka přiložena vertikálně 2 cm pod inion a 3 cm laterálně vpravo na spojnici pomyslné čáry inion - meatus acustis externus s držadlem směřujícím nahoru (Gironell et al., 2002; Daskalakis et al., 2004; Oliveri et al., 2005). 10 Hz stimulace byla prováděna vždy po dobu 2s a 18s pauzou. Při studii bylo provedeno 30 serií tedy 600 pulzů během sezení. 1Hz rTMS byla prováděna se stejným počtem stimulů v jednom sezení jako 10Hz rTMS a po stejnou dobu.

Podrobný design sezení

1.sezení

- 1.EEG vyšetření – 10 min.
2. stanovení motorického prahu
3. rTMS mozečku – 10 min.
4. EEG vyšetření – 10 min
5. stanovení míry bolestivosti

2.sezení

- 1.EEG vyšetření – 10 min.
2. stanovení motorického prahu
3. rTMS mozečku – 10 min.
4. EEG vyšetření – 10 min

5. stanovení míry bolestivosti

Uspořádání studie

Studie probíhala v rTMS laboratoři Psychiatrického centra Praha. Randomizace (hod mincí) rozhodla o tom, zda bude proband při prvním sezení stimulován 1 Hz nebo 10 Hz. Po týdnu byla použita druhá frekvence rTMS nad pravou hemisférou mozečku. Po skončeném měření EEG po rTMS zaznamenali probandi intenzitu bolestivosti na kontinuální vizuální analogovou škálu (Onhaus a Adler, 1975). Tato škála byl použita, aby byla zjištěna míra bolestivosti při rTMS mozečku. Při průchodu magnetického pole dochází totiž ke stimulaci paravertebrálních svalů a zejména m. trapesius, které při opakování mohou být bolestivé. Na úsečce o délce 100 mm vyznačili probandi intenzitu bolestivosti v rozmezí počátku úsečky – žádná bolestivost a konce úsečky – 100% bolestivost.

Statistické vyhodnocení

Vzhledem k velikosti souboru a negausovské distribuci jsme použili neparametrický Mann-Whitney U test.

Výsledky:

Mezi ukončením 1Hz rTMS a zahájením snímání uplynulo v průměru 115 ± 147 s, což se významně neodlišovalo (Mann Whitney U test; $p=0,69$) od prodlevy po 10 Hz rTMS (průměr 109 ± 145 s). Nebyl zjištěn významný rozdíl (Mann Whitney U test; $p=0,69$) v absolutní hodnotě motorického prahu mezi skupinami ($62,8 \pm 8,8$ a $60,3 \pm 9,2$). Na prahu statistické významnosti byla vyšší bolestivost po 10Hz rTMS než 1Hz rTMS (Mann Whitney U test; $p=0,064$).

Změny po 10 Hz

Srovnáním EEG pomocí LORETA před a po 10 Hz rTMS ukázalo na zvýšení aktivity v pásmu delta v levém horním, středním a dolním frontálním a precentrálním g. (BA 4, 6, 10, 46) ($p < 0,05$) a změny v oblasti parietální kůry, temporální kůry, limbické kůry i okcipitální kůry. Zvýšení proudové hustoty v pásmu theta bylo zjištěno v obdobných oblastech jako v pásmu delta (tabulka 1). Zvýšení excitability reprezentované pásmem beta 1 a beta 2 bylo detekováno především v temporální a okcipitální kůře bilaterálně.

Tabulka 1

Hemisféra, Brodmanova area a anatomické oblasti se signifikantními změnami před-po rTMS mozečku ($p < 0.05$, corrected) po 10Hz rTMS pravé mozečkové hemisféry.

Hemisféra/ EEG pásmo	lalok	korová oblast	Brodmannova area	Talairachovy koordináty			hodnota- p
				X	Y	Z	
Delta pásmo							
dx	Okcipitální	Lingual Gyrus	18	11	-60	1	0.05
dx	Okcipitální	Lingual Gyrus		11	-74	-6	0.05
dx	Okcipitální	Middle Occipital Gyrus	19	32	-74	22	0.05
dx	Limbický	Posterior Cingulate	30	25	-67	8	0.05
dx	Limbický	Posterior Cingulate	30	18	-60	8	0.05
		Superior Temporal					
dx	Temporální	Gyrus	39	53	-53	8	0.05
dx	Temporální	Sub-Gyral	21	39	-11	-6	0.05
sin	Frontální	Middle Frontal Gyrus	6	-17	-11	64	0.05
sin	Frontální	Middle Frontal Gyrus	6	-52	3	50	0.05
sin	Frontální	Superior Frontal Gyrus	6	-24	-11	71	0.05
sin	Frontální	Superior Frontal Gyrus	6	-17	10	71	0.05
sin	Frontální	Superior Frontal Gyrus	10	-17	66	-6	0.05
sin	Frontální	Superior Frontal Gyrus	10	-10	66	22	0.05
sin	Frontální	Precentral Gyrus	4	-45	-18	50	0.05
sin	Frontální	Inferior Frontal Gyrus	46	-52	31	15	0.05
		Superior Temporal					
sin	Temporální	Gyrus	22	-66	-18	1	0.05

		Superior Temporal					
sin	Temporální	Gyrus	41	-45	-32	8	0.05
sin	Temporální	Inferior Temporal Gyrus	20	-59	-25	-27	0.05
sin	Parietální	Supramarginal Gyrus	40	-59	-46	29	0.05
sin	Parietální	Inferior Parietal Lobule	40	-52	-32	43	0.05
sin	Parietální	Inferior Parietal Lobule	40	-59	-39	43	0.05
sin	Parietální	Postcentral Gyrus	5	-31	-46	64	0.05
sin	Parietální	Postcentral Gyrus	3	-38	-32	57	0.05
sin	Okcipitální	Lingual Gyrus	19	-24	-67	-6	0.05
sin	Okcipitální	Lingual Gyrus	19	-17	-67	-6	0.05
sin	Okcipitální	Lingual Gyrus	18	-17	-81	-13	0.05
sin	Okcipitální	Middle Occipital Gyrus	18	-24	-95	15	0.05
sin	Okcipitální	Middle Occipital Gyrus	18	-31	-88	1	0.05
sin	Limbický	Cingulate Gyrus	24	-3	3	29	0.05

Theta pásmo

dx	Frontální	Orbital Gyrus	11	11	52	-27	0.05
dx	Frontální	Superior Frontal Gyrus	11	32	59	-13	0.05
dx	Frontální	Middle Frontal Gyrus	10	46	45	15	0.05
dx	Frontální	Superior Frontal Gyrus	9	18	45	43	0.05
dx	Frontální	Inferior Frontal Gyrus	9	53	3	36	0.05
dx	Temporální	Middle Temporal Gyrus	37	46	-53	-6	0.05
dx	Temporální	Middle Temporal Gyrus	37	53	-60	-13	0.05
dx	Temporální	Middle Temporal Gyrus	39	46	-53	8	0.05
		Superior Temporal					
dx	Temporální	Gyrus	39	46	-60	8	0.05
		Superior Temporal					
dx	Temporální	Gyrus	39	25	-60	22	0.05
		Superior Temporal					
dx	Temporální	Gyrus	22	46	-60	15	0.05
dx	Limbický	Posterior Cingulate	31	18	-67	15	0.05
dx	Limbický	Anterior Cingulate	32	4	31	-6	0.05
dx	Limbický	Anterior Cingulate	32	4	38	15	0.05
dx	Sub-lobar	Insula	13	32	17	8	0.05
dx	Okcipitální	Cuneus	30	11	-60	8	0.05
dx	Okcipitální	Middle Occipital Gyrus	19	53	-60	-6	0.05
dx	Okcipitální	Inferior Occipital Gyrus	18	25	-88	-13	0.05
sin	Frontální	Precentral Gyrus	4	-45	-18	50	0.05
sin	Frontální	Precentral Gyrus	6	-31	-11	57	0.05
sin	Frontální	Medial Frontal Gyrus	25	-10	10	-13	0.05
sin	Temporální	Superior Temporal	29	-45	-39	15	0.05

		Gyrus					
sin	Limbický	Anterior Cingulate	32	-3	31	-6	0.05
sin	Sub-lobar	Insula	13	-45	-25	22	0.05
Alfa1 pásmo							0.05
dx	Parietální	Inferior Parietal Lobule	7	39	-67	43	0.05
dx	Temporální	Middle Temporal Gyrus	22	53	-39	8	0.05
sin	Frontální	Precentral Gyrus	43	-52	-11	15	0.05
sin	Frontální	Middle Frontal Gyrus	6	-31	3	57	0.05
sin	Frontální	Superior Frontal Gyrus	9	-10	59	36	0.05
sin	Frontální	Superior Frontal Gyrus	10	-10	59	29	0.05
sin	Parietální	Postcentral Gyrus	2	-52	-25	43	0.05
sin	Parietální	Postcentral Gyrus	1	-52	-25	57	0.05
sin	Limbický	Parahippocampal Gyrus	37	-17	-4	-13	0.05
sin	Limbický	Uncus	28	-17	3	-27	0.05
sin	Limbický	Uncus	36	-17	-4	-34	0.05
sin	Limbický	Uncus- Amygdala		-24	-4	-27	0.05
		Parahippoc. G.-					
sin	Limbický	Amygdala		-24	-4	-20	0.05
		Parahippoc. G.-					
sin	Limbický	Amygdala		-24	-4	-13	0.05
Alfa2 pásmo							
		Superior Temporal					
dx	Temporální	Gyrus	22	53	-46	15	0.05
dx	Limbický	Cingulate Gyrus	31	11	-32	43	0.05
dx	Limbický	Parahippocampal Gyrus	35	18	-32	-13	0.05
dx		Insula	13	39	-18	1	0.05
dx	Okcipitální	Inferior Occipital Gyrus	18	25	-88	-13	0.05
dx	Okcipitální	Fusiform Gyrus	37	32	-46	-6	0.05
Beta1 pásmo							
dx	Frontální	Superior Frontal Gyrus	6	11	17	64	0.05
		Superior Temporal					
dx	Temporální	Gyrus	22	53	-46	15	0.05
		Superior Temporal					
dx	Temporální	Gyrus	13	46	-46	15	0.05
dx	Temporální	Middle Temporal Gyrus	21	53	-46	8	0.05
dx	Parietální	Precuneus	7	18	-67	29	0.05
dx	Parietální	Precuneus	31	18	-74	29	0.05
dx	Parietální	Precuneus	19	32	-74	29	0.05
dx	Okcipitální	Cuneus	19	25	-88	29	0.05
dx	Okcipitální	Lingual Gyrus	19	25	-74	-6	0.05

dx		Parahippocampal Gyrus	30	32	-53	1	0.05
dx	Sub-lobar	Insula	13	39	-11	15	0.05
dx	Sub-lobar	Insula	13	39	-18	8	0.05
Beta2 pásmo							
		Superior Temporal					
dx	Temporální	Gyrus	22	46	-60	15	0.05
dx	Temporální	Middle Temporal Gyrus	39	46	-53	8	0.05
dx	Okcipitální	Middle Occipital Gyrus	19	32	-74	22	0.05

Změny po 1 Hz

Po 1Hz rTMS nebyly detekovány žádné změny v delta a theta pásmu. Mimo zvýšení proudové hustoty v pásmu alfa2 v pravé frontální kůře (BA 10) bylo detekováno jen zvýšení v beta 1, 2, 3 pásmu ve frontální kůře, parietální, temporální kůře a limbickém laloku (tabulka 2).

Tabulka 2

Hemisféra, Brodmanova area a anatomické oblasti se signifikantními změnami před-po rTMS mozečku ($p < 0.05$, corrected) po 1Hz rTMS pravé mozečkové hemisféry.

Hemisféra/			Talairachovy				hodnota- p
EEG pásmo	lalok	korová oblast	Brodmanova area	koordináty X	Y	Z	
Alfa2 pásmo							
Dx	Frontální	Superior Frontal Gyrus	10	18	66	22	0.05
Beta1 pásmo							
Dx	Frontální	Middle Frontal Gyrus	6	25	17	43	0.01
Dx	Frontální	Middle Frontal Gyrus	8	25	17	43	0.05
Dx	Frontální	Middle Frontal Gyrus	6	39	3	50	0.05
Dx	Frontální	Superior Frontal Gyrus	10	25	52	29	0.05
Dx	Parietální	Inferior Parietal Lobule	40	60	-25	29	0.05
dx	Limbický	Anterior Cingulate	32	4	38	29	0.05
dx	Limbický	Parahippocampal Gyrus	37	4	-11	-6	0.05
dx	Limbický	Anterior Cingulate	25	4	3	-6	0.05
dx	Limbický	Anterior Cingulate	25	4	-4	-6	0.05
sin	Frontální	Superior Frontal Gyrus	10	-24	66	1	0.05
sin	Frontální	Medial Frontal Gyrus	10	-10	38	-6	0.05
sin	Frontální	Medial Frontal Gyrus	9	-10	38	22	0.05

sin	Limbický	Anterior Cingulate	32	-3	38	22	0.05
sin	Limbický	Anterior Cingulate	32	-3	38	29	0.05
sin	Limbický	Anterior Cingulate	32	-10	38	22	0.05
sin	Limbický	Anterior Cingulate	24	-3	31	22	0.05
sin	Limbický	Anterior Cingulate	24	-3	31	15	0.05
sin	Limbický	Uncus	20	-31	-11	-41	0.05
sin	Temporální	Sub-Gyral	20	-38	-11	-27	0.05
sin	Parietální	Postcentral Gyrus	1	-52	-25	57	0.05

Beta2 pásmo

dx	Parietální	Inferior Parietal Lobule	40	60	-25	29	0.01
dx	Parietální	Inferior Parietal Lobule	40	60	-25	29	0.05
dx	Sub-lobar	Insula	13	46	-32	22	0.05

Beta3 pásmo

dx	Frontální	Middle Frontal Gyrus	8	32	31	50	0.01
dx	Frontální	Middle Frontal Gyrus	9	32	31	43	0.01
dx	Frontální	Middle Frontal Gyrus	8	32	31	50	0.05
dx	Frontální	Middle Frontal Gyrus	9	32	31	43	0.05
dx	Frontální	Middle Frontal Gyrus	10	39	45	22	0.05
dx	Frontální	Superior Frontal Gyrus	10	32	66	-6	0.05
dx	Frontální	Inferior Frontal Gyrus	11	18	38	-20	0.05
dx	Frontální	Inferior Frontal Gyrus	47	18	31	-20	0.05
dx	Limbický	Anterior Cingulate	24	4	31	22	0.05
dx	Parietální	Postcentral Gyrus	3	60	-25	43	0.05
dx	Parietální	Inferior Parietal Lobule	40	60	-32	29	0.05
sin	Frontální	Orbital Gyrus	11	-10	52	-27	0.05
sin	Limbický	Uncus	28	-24	3	-34	0.05
		Superior Temporal					
sin	Temporální	Gyrus	38	-31	17	-41	0.05

Opačné změny ve stejných oblastech po 10Hz a 1Hz rTMS

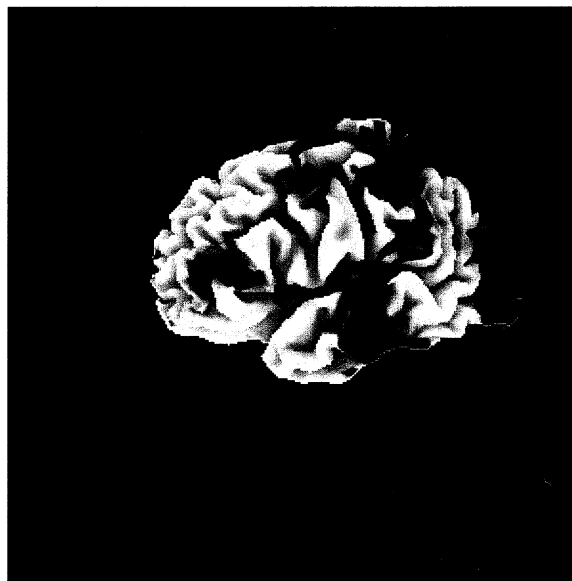
K protichůdným změnám (inhibice - zvýšení v delta či theta pásmu) po 10 Hz rTMS a naopak excitaci (zvýšení – v beta 1,2, 3 pásmu) po 1Hz rTMS docházelo ve frontální kůře (BA 6, 9, 10, 11), předním cingulu (BA 24/32), levé horní temporální kůře (BA 29, 38, 22, 41) viz tabulka 3 a obrázky 1,2,3.

Obrázek č. 1. A) Zvýšení proudové hustoty v pásmu beta 1 (zvýšení excitace) po 1Hz rTMS pravé hemisféry mozečku na hladině ($p < 0,05$) nanesené na 3-D model mozku. B) Zvýšení proudové hustoty v pásmu delta (zvýšení inhibice) po 10 Hz rTMS pravé hemisféry mozečku na hladině ($p < 0,05$) nanesené na 3-D model mozku.

1A)



1B)



Obrázek č. 2. A) Zvýšení proudové hustoty v pásmu beta 3 (zvýšení excitace) po 1Hz rTMS pravé hemisféry mozečku na hladině ($p < 0,05$) nanesené na 3-D model mozku. B) Zvýšení proudové hustoty v pásmu theta (zvýšení inhibice) po 10 Hz rTMS pravé hemisféry mozečku na hladině ($p < 0,05$) nanesené na 3-D model mozku.

2A)

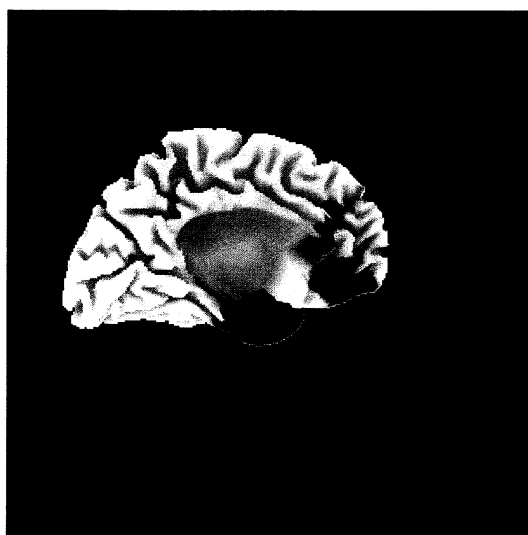


2B)

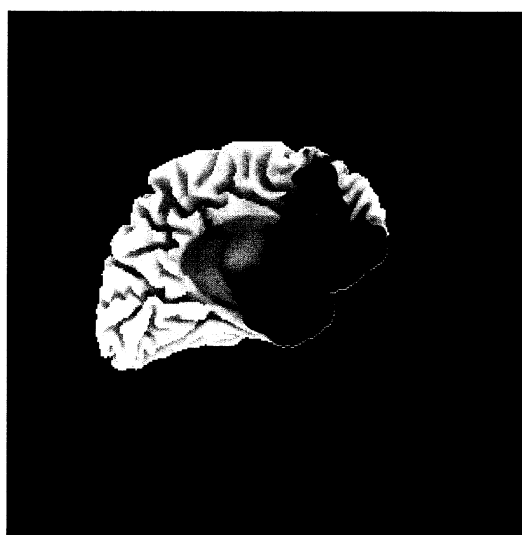


Obrázek č. 3. A, B) Zvýšení proudové hustoty v pásmu beta 1,3 (zvýšení excitace) po 1Hz rTMS pravé hemisféry mozečku na hladině ($p < 0,05$) nanesené na 3-D model mozku. C) Zvýšení proudové hustoty v pásmu theta (zvýšení inhibice) po 10 Hz rTMS pravé hemisféry mozečku na hladině ($p < 0,05$) nanesené na 3-D model mozku.

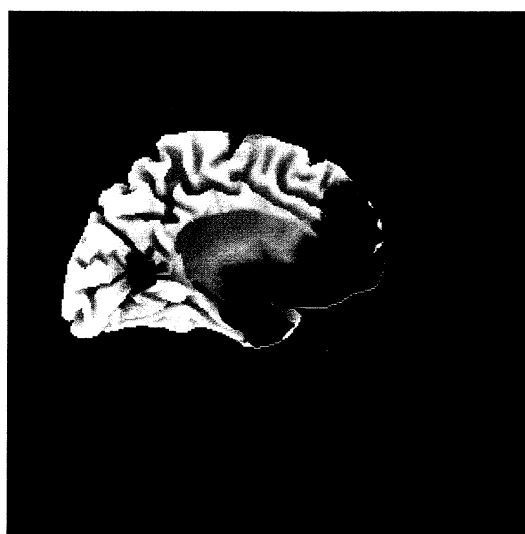
3A)



3B)



3C)



Tabulka 3 Protichůdné změny (inhibice - zvýšení v delta či theta pásmu) po 10 Hz rTMS mozečku a naopak excitace (zvýšení – v beta 1, 2, 3 pásmu) po 1Hz rTMS mozečku

10 Hz rTMS mozečku			1 Hz rTMS mozečku		
	BA			BA	
hor. frontální g.	6, 10	delta pásmo	hor. frontální g.	9, 10	beta 1
ant. cinguli	24/32	delta, theta pásmo	ant. cinguli	24/32	beta 1
L horní tempor. g.	29, 22, 41	delta, theta pásmo	L horní tempor. g.	38	beta 3
dol, stř, hor. frontální g.	9, 10, 11	theta pásmo	dol, stř, hor. frontální g.	8, 9, 10, 11	beta 3
Cingulum	32	delta pásmo	cingulum	32	beta 1
insula	13	theta pásmo	insula	13	beta 2

Stejné změny po 1Hz a 10Hz rTMS

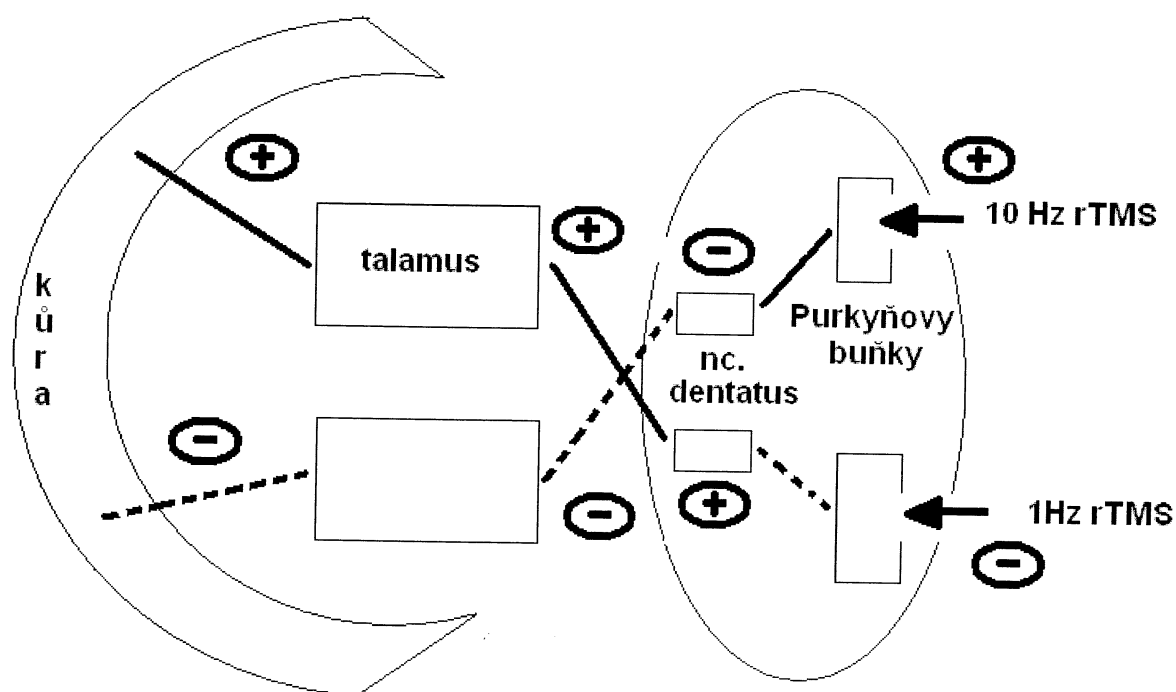
Obě frekvence zvyšovaly proudovou hustotu v Beta 2 pásmu v oblasti premotorické kůry BA 6.

Diskuze:

Naše výsledky ukazují, že 10Hz rTMS vede spíše k inhibici kortikálních výstupů mozečku, zatímco 1Hz rTMS vede spíše k excitaci těchto výstupů. 10 Hz rTMS tedy pravděpodobně zvyšuje inhibici Purkyňových buněk, tím tlumí excitační výstupy mozečkových jader, a excitace je dále tlumena v talamu a kortikálních

oblastech, takže výsledkem je převaha inhibičních dějů zatímco 1Hz rTMS působí přesně opačně (viz. schéma 1). Při znalosti proudových hustot v jednotlivých oblastech u jednotlivých poruch by jsme tak mohli použít cíleně rTMS mozečku k potlačení či naopak zesílení korové aktivace.

Schéma 1: Předpokládaná kaskáda změn následující po 10Hz a 1Hz rTMS mozečku



Zvýšení proudové hustoty v delta a theta pásmu po 10 Hz rTMS, představují inhibiční procesy, což je v souladu s nedávnou kazustickou sérií, která popisuje efektivitu vysokofrekvenční rTMS mozečku u farmakorezistentních pacientů s epilepsií (Brighina et al., 2006) stejně jako redukci epileptických záchvatů po vysoko-frekvenční elektrické stimulaci mozečkové kůry u pacientů s refrakterní epilepsií (Cooper et al., 1976; Davis 2000).

Obě frekvence zvyšovaly proudovou hustotu v Beta 2 pásmu v oblasti premotorické kůry BA 6, což může odrážet změny dané svalovou stimulací.

Změny EEG aktivity byly detekovány v celé řadě dalších korových oblastí mimo frontální a parietální kůry a není tak jasné, jak je ovlivnění rTMS mozečku specifické pro ovlivnění frontální a parietální kůry.

Změny po rTMS mozečku byly v některých případech detekovány bilaterálně, což je v souladu s animálními lézemi, stimulací, zobrazovacími studii a studii vizualizující retrogradní neuronální transport, které ukázaly, že nc. dentatus projikuje bilaterálně (Evarts and Thach, 1969; Middleton and Strick, 2001; He et al., 2004; Allen et al., 2005).

Jsme limitováni nepřesnou navigací cívky vztažené pouze ke kraniometrickému bodu (inionu). Tento způsob navigace je sice nejčastěji užívaný (Gironell et al., 2002; Daskalakis et al., 2004; Oliveri et al., 2005), ale umožňuje ovlivnění pravého mozečku pouze bez bližší specifikace. To může i do určité míry vysvětlovat výrazné změny EEG aktivity v mnoha korových oblastech. Nepřesnosti v topografickém zaměření cívky by mohli být v budoucnu vyřešeny užitím stereotaktických naváděcích systémů. I když je náš soubor poměrně malý, počet vyšetřovaných již dovoluje detekovat významné změny a rozměr je srovnatelný s jinými EEG studii mapující změny po rTMS (Schutter et al., 2003; Kahkonen et al., 2005).

Závěr:

Naše data poskytují předběžné výsledky, že rTMS mozečku může modulovat rozsáhlé korové oblasti. Tyto výsledky jsou teoretickým podkladem pro možné terapeutické použití mozečkové rTMS v neuropsychiatrii a to zejména u poruch, kde je detekováno narušení kortiko-subkortiko-cerebellárního okruhu.

Literatura:

Allen, G., McColl, R., Barnard, H., Ringe, W.K., Fleckenstein, J., Cullum, C.M. Magnetic resonance imaging of cerebellar-prefrontal and cerebellar-parietal functional connectivity. *Neuroimage*. 2005; 28:39-48.

Allen G., McColl R., Barnard H., Ringe W.K., Fleckenstein J., Cullum C.M. Cerebellar–prefrontal functional connectivity in the human brain. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2003; 9:195.

Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Berle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1989;6:458.62.

Anderer P, Saletu B, Pascual-Marqui RD. Effect of the 5-HT_{1a} partial agonist buspirone on regional brain electrical activity in man: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiatry Research-Neuroimaging* 2000; 100:81–96.

Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B. Electrical sources of P300 event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography. 1. Effects of normal aging. *Neuropsychobiology* 1998a; 37:20–27.

Anderer P, Pascual-Marqui RD, Semlitsch HV, Saletu B. Differential effects of normal aging on sources of standard N1, target N1 and target P300 auditory event-related brain potentials revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998b; 108:160–174.

Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt S., Rezai K., Watkins G.L., Ponto L.L., Hichwa R.D. I. PET studies of memory: novel and practiced free recall of complex narratives. *NeuroImage*. 1995;2:284-295.

Artola A, Brocher S, Singer W. Different voltage-dependent thresholds for inducing long-term potentiation in slices of rat visual cortex. *Nature* 1990;347:69-72

Brunovský M, Mlynář J, Stančák A. Zobrazování korové aktivace distribučními zdrojovými modely elektroencefalografických potenciálů v psychiatrickém výzkumu. *Psychiatrie* 2005; 9(Suppl. 3):–55.

Cooper. I.S., Amin, I., Riklan, M., Waltz, J.M., Poon, T.P. Chronic cerebellar stimulation in epilepsy. Clinical and anatomical studies. *Arch Neurol.* 1976; 33:559-70.

Daskalakis, Z.J., Paradiso, G.O., Christensen, B.K., Fitzgerald, P.B., Gunraj, C., Chen, R. Exploring the connectivity between the cerebellum and motor cortex in humans. *J Physiology* 2004; 557:689-700.

Davis. R. Cerebellar stimulation for cerebral palsy spasticity, function, and seizures.

Dierks T, Jelic V, Pascual-Marqui RD, Wahlund LO, Julin P, Linden DEJ, Maurer K, Winblad B, Nordberg A. Spatial pattern of cerebral glucose metabolism (PET) correlates with localization of intracerebral EEG-generators in Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology* 2000; 111:1817–1824. "

Evarts, E.V., Thach, W.T. Motor mechanisms of the CNS: cerebrocerebellar interrelations, *Annu. Rev. Physiol.* 1969; 31, 451–498.

Fitzpatrick SM, Rothman DL: Meeting report: transcranial magnetic stimulation and studies of human cognition. *J Cogn Neurosci* 2000;12:704.709.

Fender DH, Source localization of brain electrical activity. *In: Gevins, AS. Rémond A. (Eds.) Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* Amsterdam, Elsevier 1987; (1)355–403.

Gamma A, Lehmann D, Frei E, Iwata K, Pascual-Marqui RD, Vollenweider FX. Comparison of Simultaneously Recorded [H₂¹⁵O]-PET and LORETA During Cognitive and Pharmacological Activation. *Human Brain Mapping* 2004;22:83–96.

George MS, Wassermann EM, Williams WA, Calahan A, Ketter TA, Basser P, Hallet M, Post RM. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *NeuroReport* 1995;6:1853-1856.

Gironell, A., Kulisevsky, J., Lorenzo, J., Barbanoj, M., Pascual-Sedano, B., Otermin P. Transcranial magnetic stimulation of the cerebellum in essential tremor: a controlled study. *Arch Neurol.* 2002; 59:413-7.

Gustafsson B, Wingstrom H. Physiological mechanism underlying long term potentiation. *Trends Neurosci* 1988;11:156-162.

Hämäläinen M, Hari R, Ilmoniemi R, Knuutila K, Lounasmaa OV, Magneto-encephalography. theory, instrumentation, and application to non-invasive studies of the working human brain. *Rev Mod Phys* 1993; 65:413–497.

He Y, Zang YF, Jiang TZ, Liang M, Gong GL. Detecting functional connectivity of the cerebellum using low frequency fluctuations (LFFs). *Lect Notes Comput Sci* 2004; 3217:907-915.

Hirota T, Yagyu T, Pascual-Marqui RD, Saito N, Kinoshita T. Spatial structure of brain electric fields during intermittent photic stimulation. *Neuropsychobiology* 2001; 44:108–112.

Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H. Long-term potentiation of thalamic input to the motor cortex induced by coactivation of thalamocortical and corticocorticalis. *J Neuro-physiol* 1991;65:1435-1441.

Kopecek, M., Storkova, P., Kozeny J., Preiss M., Novak, T., Dockery, C., Horacek, J. Influence of cerebellar rTMS to verbal fluency – pilot study. *Psychiatrie.* 2004; 8 (Suppl.3), 52-56.

Kopeček M., Brunovský M., Tišlerová B., Mošková L., Audrlický J., Horáček J.,
Repetitivní transkraniální magnetická stimulace hemisféry mozečku.
Psychiatrie 2006; suppl

Khateb A, Michel CM, Pegna AJ, Thut G, Landis T, Annoni JM. The time course of semantic category processing in the cerebral hemispheres: an electrophysiological study. *Cognitive Brain Research* 2001; 10: 251–264.

Kahkonen, S., Komssi, S., Wilenius, J., Ilmoniemi, R.J. Prefrontal TMS produces smaller EEG responses than motor-cortex TMS: implications for rTMS treatment in depression. *Psychopharmacology (Berlin)*. 2005; 181:16-20.

Lavric A, Pizzagalli D, Forstmeier S, Rippon G. Mapping dissociations in verb morphology. *Trends in Cognitive Sciences* 2001a; 5:301–308.

Lavric A, Pizzagalli D, Forstmeier S, Rippon G. A double-dissociation of English past-tense production revealed by event-related potentials and low-resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Clinical Neurophysiology* 2001b; 12:1833–1849.

Lehmann D, Skrandies W. Reference-free identification of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1980; 48:609–621.

Lehmann D. *In: Gevins AS. Principles of spatial analysis. In: Gevins AS, Rémond A. (Eds.) Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Amsterdam, Elsevier 1987; (1)309–354.*

Markovič O., Nové poznatky o repetitívnej transkraniálnej magnetickej stimulácii. *Psychiatrie*, 2000; 4: 179-188.

Markovič O., Repetitivna transkraniálna magnetická stimulácia –nová metóda v psychiatrii. *Psychiatrie*, 1999; 3: 81-85.

- Masopust J, Říhová Z, Urban A, Zumrová A. Kognitivní a emoční změny u spinocerebelární ataxie. *Psychiatrie pro praxi* 2005, 6, 297-301.
- Mulert C, Gallinat J, Pascual-Marqui R, Dorn H, Frick K, Schlattmann P, Mientus S, Herrmann WM, Winterer G. Reduced event-related current density in the anterior cingulate cortex in schizophrenia. *Neuroimage* 2001; 13:589–600.
- Ohnhaus EE, Adler R. Methodological problems in the measurement of pain: a comparison between the verbal rating scale and the visual analogue scale. *Pain* 1975; 4:379-84.
- Oliveri, M., Koch, G., Torriero, S., Caltagirone, C. Increased facilitation of the primary motor cortex following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralateral cerebellum in normal humans. *Neuroscience Letters* 2005; 376:188-93.
- Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9:97-113.
- Pascal-Leone A, Ghates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;5:697-702.
- Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T et al. Low Resolution Brain Electromagnetic Tomography (LORETA): functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res* 1999; 90:169–179.
- Pascual-Marqui, R.D., Michel, C.M., Lehmann, D. Low resolution electromagnetic tomography: a new method for localizing electrical activity in the brain. *International Journal of Psychophysiology*. 1994; 18:49-65.
- Pascual-Marqui, R.D. Review of methods for solving the EEG inverse problem. *International Journal of Bioelectromagnetism* 1999; 1:75-86.

al-Marqui, R.D. Standardized low resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Methods & Findings in Experimental & Clinical Pharmacology*. 2002; 24:5-12.

AJ, Khateb A, Spinelli L, Seeck M, Landis T, Michel CM. Unraveling the neural dynamics of mental imagery. *Human Brain Mapping* 1997; 5:410-421.

alli D, Pascual-Marqui RD, Nitschke JB, Oakes TR, Larson CL, Abercrombie KA, Schaefer SM, Koger JV, Benca RM, Davidson RJ. Anterior cingulate activity as a predictor of degree of treatment response in major depression: evidence from brain tomography analysis. *American Journal of Psychiatry* 2001; 158: 405-415.

ort, M. The Cerebellum in Psychiatric Disorders. *International Review of Psychiatry* 2001; 13:295-301.

mann, J.D., Sherman, J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Psychiatry* 1998; 121, 561-79.

R, Goh JW, Auyeung A. Associative induction of posttetanic input and long-term potentiation in CA1 neurons of rat hippocampus. *Science* 1986;232:988-990.

M., von Cramon D. Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex. *Clin Neurophysiol* 1986; 65:344-360.

, Rapoport S, Veber NV, Guschin AM. Neurobiology of the integrative functions of the brain: some properties of long-term posttetanic heterosynaptic potentiation in the motor cortex of the cat. *Neurosci Behav Physiol* 1994;24:500-506.

A, Poláček H, Vrána J, Rachmanová R, Hoehstetter K, Tintěra J, Scherg M. Source analysis and fMRI reveal two electrical source dipoles in the frontopolar cortex during subepidermal finger stimulation. *Neuroimage* 2005; 25:8-15.

K, Sejnowsky TJ. Associative long-term depression in the hippocampus requires NMDA receptor-dependent hebbian covariance. *Nature* 1989;339:215-218.

vaný

Strik WK, Fallgatter AJ, Brandeis D, Pascual-Marqui RD. Three-dimensional tomography of event-related potentials during response inhibition: evidence for phasic frontal lobe activation. *Evoked Potentials-Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 1998; 108:406–413.

Talairach J, Tournoux P. Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart: Thieme 1988.

Tuček J., Transkraniální magnetická stimulace a její možnosti v psychiatrii. *Psychiatrie pro praxi*, 2002; 3: 121-123.

Van Leeuwen TH, Steinhausen HC, Overtoom CCE, Pascual-Marqui RD, Van't Klooster B, Rothenberger A, Sergeant JA, Brandeis D. The continuous performance test revisited with neuroelectric mapping: impaired orienting in children with attention deficits. *Behavioural Brain Research* 1998; 94:97–110.

Veiga H, Deslandes A, Cagy M, Fiszman A, Piedade RAM, Ribeiro P. Neurocortical electrical activity tomography in chronic schizophrenics. *Arq Neuropsiquiatr* 2003; 61:712–717.

Winterer G, Mulert C, Mientus S, Gallinat J, Schlattmann P, Dorn H, Herrmann WM. P300 and LORETA: Comparison of normal subjects and schizophrenic patients. *Brain Topography* 2001; 13:299–313.

Zumrová A, Křepelová A, Paděrová K. Nové Pohledy na mozeček. *Psychiatrie* 2006; Supplementum 2:50-53.