
Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS), depresivní porucha a kognitivní funkce

Kučerová H., Příkryl R., Krejčířová M.

Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno,
přednostka prof. MUDr. E. Češková, CSc.

SOUHRN

Depresivní porucha je spojena s určitým typem kognitivního deficitu. Kognitivní deficit u deprese je charakterizován zejména narušenou pamětí, pozorností, deficitem exekutivních funkcí a sníženou slovní plynulostí.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) je neinvazivní technika a ukazuje se jako potenciálně vhodný nástroj pro léčbu depresivní poruchy v jejích nejrůznějších podobách. Přesto však je potřeba zdokonalit naše znalosti o optimálních parametrech aplikace rTMS a časovém rámci pro udržení léčby. Kromě toho trvání zisků z aplikace rTMS a efektivita a bezpečnost udržovací terapie jsou stále ještě do značné míry neprozkoumány.

Tato práce podává komplexní přehled dostupných informací z odborné literatury, ze které vyplývá, že rTMS lze považovat za bezpečnou metodu léčby depresivní poruchy, ale možnost uplatnění rTMS v ovlivnění jednotlivých parametrů kognitivních funkcí stále ještě představuje do značné míry neprobádanou oblast a žádá si další výzkumy.

Klíčová slova: depresivní porucha, kognitivní funkce, neuropsychologie, repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS).

SUMMARY

Kučerová H., Příkryl R., Krejčířová M.: Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS), Depressive Disorder and Cognitive Functions (A Review)

Depression is associated with a certain kind of cognitive deficit. Cognitive deficit in depression is characterized especially by impaired memory, impaired attention, executive functions deficit and diminished verbal fluency. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a noninvasive brain technique and turns out as a potentially suitable tool for treatment of depression in all sorts of this disorder. In spite of that is necessary to improve our knowledge about optimal parameters of rTMS application and its time frame for maintenance of treatment. On the top of this, continuation of rTMS effect and safeness of sequel therapy are not explored very well. This study pointed to that comprehensive review of reasonable professional literature, which shows that rTMS is a safe method for treatment of depression, but possibilities in use rTMS in influencing of some characteristics of cognitive function is still not very well known and it is important to execute more research work.

Key words: depression, cognitive function, neuropsychology, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS).

Čes. a slov. Psychiat., 103, 2007, No. 6, pp. 285–290.

SOUČASNÝ STAV ZNALOSTÍ PROBLEMATIKY

V poslední době se zvýšil zájem psychiatrů vyšetřovat nemocné s depresivní poruchou pomocí neuropsychologických testů. Je totiž prokázáno, že poruchy nálady podobně jako neurologické poruchy či schizofrenní onemocnění jsou spojeny s určitým typem kognitivního deficitu. Přesto v klinické praxi hodnotíme kognitivní výkon u deprese spíše výjimečně. Je to poměrně překvapivé, zvláště když si uvědomíme, že například měření poruch paměti je svým způsobem objektivnější než posuzování

jiných významných příznaků deprese jako je její závažnost či poruchy spánku. Kromě toho je kognitivní deficit pravděpodobně klíčovým faktorem, podle kterého se odvíjí schopnost sociálního fungování nemocných [3].

Velké množství pacientů s unipolární depresivní poruchou se potýká s narušením kognitivních (paměť, pozornost, slovní plynulost a usuzování) a exekutivních (vůle, plánování, účelné jednání a úspěšný výkon) funkcí, které má negativní psychosociální dopad a výrazně zhoršuje kvalitu života. Tyto poruchy se v odborné literatuře označují souhrnným pojmem kognitivní deficit. Na jeho vzniku se podílí celá řada faktorů, mimo jiné hlav-

ně působení dlouhodobého stresu narušující přirozenou plasticitu mozku a dysbalance neurotransmitérového systému. Narušení mozkových funkcí má spíše globálně-difuzní charakter, nemá specifický profil a jeho průběh je ovlivňován mnoha klinickými faktory, jako jsou například subtypy a hloubka deprese, vliv medikace, hospitalizace a stáří. Zdá se, že k tomuto poškození dochází ještě před rozvinutím plné symptomatologie deprese a určitá míra narušení přetrvává i v období remise. Zhoršený výkon v neuropsychologických testech se dává do souvislosti s rozličnými strukturálními a funkčními změnami mozku. Nejčastěji bývají poškozeny tyto struktury: hipokampus, amygdala a prefrontální kortex. Při diagnostice poškozených funkcí je třeba vybírat krátké a méně zatěžující testy. Rehabilitační postupy vytvořené přímo pro depresivní pacienty s kognitivním deficitem zatím k dispozici nemáme, ale lze používat metody osvědčené u jiných poruch [43].

Současná psychiatrická literatura poskytuje poměrně málo informací o možnostech, jak ovlivnit kognitivní deficit u nemocných s depresivní poruchou. Práce zabývající se touto problematikou se vyznačují značnou metodologickou rozmanitostí. Ta spočívá nejen v problematické identifikaci kognitivního deficitu a možnostech jeho ovlivnění, ale i v použití různých neuropsychologických testů, v heterogenitě depresivního onemocnění, v odlišné definici remise i nestejné léčby, včetně elektrokonvulzivní terapie [32].

Antidepressiva I. generace vedou u zdravých dobrovolníků ke zhoršení bdělosti, která je minimálně na úrovni ovlivnění bdělosti etanolem v dávce 0,75 mg/kg tělesné hmotnosti [54]. Antidepressiva ze skupiny inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) bdělost u zdravých dobrovolníků mírně zlepšují či jsou na úrovni placeba stejně jako bupropion či moclobemid [36, 17, 46, 50, 51].

U depresivních pacientů vedou některá antidepressiva (např. dosulepin či trazodon) k tlumení bdělosti [7, 57]. Viloxazin a maprotilin nemají negativní efekt ani na bdělost ani na vizuální a verbální paměť. Sertralin zlepšuje pozornost i verbální učení u depresivních nemocných nad 60 let signifikantně více než nortriptylin [9]. Venlafaxin a moclobemid zlepšují bdělost u depresivních pacientů. Moclobemid ještě navíc zlepšuje vizuální i verbální paměť [2]. Ani dlouhodobé užívání tricyklických antidepressiv (medián 11,5 let), která mají nejsilnější anticholinergní nežádoucí účinky a dal by se u nich předpokládat farmakogenně navozený dementogenní efekt, nevedlo k vyššímu poklesu v MMSE (Mini Mental State Examination) ve srovnání s probandy, kteří tricyklická antidepressiva neužívali [27].

Elektrokonvulze (EKT) jsou dosud nejúčinnější metodou léčby depresivní poruchy, vedou však k intermitentnímu zhoršení paměťových funkcí.

Poruchy paměti se po ukončení EKT plynule zlepšují a po 3-6 měsících od ukončení EKT již není prokazatelný žádný deficit. Opakované aplikace nízkofrekvenční i vysokofrekvenční repetitivní transkraniální magnetické stimulace na oblast prefrontální kůry nevedly k postižení kognitivních funkcí [27].

Novou možnost léčby depresivní poruchy přináší repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS). Jedná se o metodu, která využívá princip elektromagnetické indukce. Na kůži hlavy se přiloží malá cívka, přes kterou prochází primární proud. Ten vyvolá tvorbu magnetického pole, jehož oscilace v mozku indukují vznik sekundárního proudu. Současné cívky produkují magnetické pole o síle 1,5 až 2 Tesla a jsou schopné aktivovat neurony do vzdálenosti 1,5 až 2 cm od povrchu cívky. rTMS ovlivňuje jednak neurony mozkového kortexu uložené přímo pod cívkou, ale také cestou transsynaptického spojení vzdálenějších neuronů od místa stimulace. Výhody rTMS spočívají v možnosti působit pouze na jednu oblast mozkové kůry.

Informace o vedlejších účincích rTMS nejsou zcela jednotné, nicméně je možné konstatovat, že nebyly pozorovány žádné významné nežádoucí účinky. Toto tvrzení nalezneme většinou výzkumů [23, 56, 48]. Mohou se objevit mírné bolesti hlavy [42, 14, 10, 19].

Nejznámějším rizikem rTMS je dle více zdrojů vyvolání generalizovaného epileptického záchvatu, ke kterému však dochází velmi vzácně, a to především v závislosti na lokalizaci a frekvenci stimulace [44]. Z tohoto hlediska je nejvíce rizikovou motorická kůra, která však není předmětem léčebné aplikace. Po aplikaci vysokofrekvenční rTMS na motorickou kůru u zdravých jedinců byla pozorována zvýšená kortikální excitabilita [41, 4], aplikace nízkofrekvenční rTMS na motorický kortex má naopak inhibiční efekt [22].

Velmi vzácně bylo pozorováno vyvolání halucinací či paranoidity [47], dále se někdy doporučuje chránit sluch, protože pulzy souvisí s intenzitou stimulace a jsou doprovázeny zvukem („cvaknutím“) o síle přibližně 100 – 120 dB.

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a depresivní porucha

Přes rozporuplné výsledky neurovizuálních výzkumů se většina odborníků přiklání k názoru, že deprese je spojena zejména se sníženou úrovní neuronální aktivity v prefrontálním kortexu mozku, zvláště v levé hemisféře. Konkrétně se jedná o dorzolaterální prefrontální kortex (gyrus frontalis medius), jenž je spojen s limbickými strukturami hrajícími roli v modulaci nálady. rTMS je schopna modulovat a měnit aktivitu v těchto

oblastech tím, že zde vytváří sekundární proud následkem stimulace pomocí magnetického pole. Některé studie ukazují, že rTMS snižuje množství betaadrenergických receptorů a zvyšuje i množství dopaminu a serotoninu. Každopádně rTMS působí kromě přímého účinku na dorzolaterální prefrontální kortex i nepřímo na vzdálenější oblasti mozku pomocí transsynaptických spojení.

Faktory, které mohou ovlivňovat stupeň odpovědi na léčbu rTMS, jsou dle Holtzheimera a spol. [19] např. věk pacienta, trvání deprese, typ depresivní poruchy, přítomnost či absence psychotických rysů. Dále jsou přítomny faktory specifické pro rTMS: místo stimulace, typ cívky, intenzita, frekvence, počet aplikací, celkový počet pulzů za sezení a během celé léčby. Nejčastěji je antidepresivních účinků dosahováno při aplikaci vysokofrekvenční rTMS (10-20 Hz) s energetickou úrovní pulzů 80 – 130 intenzity individuálního motorického prahu.

Zajímavý je závěr učiněný Aarrem a spol. [1], kteří na základě kvalitativní analýzy 12 studií docházejí k tomu, že neexistuje dostatečný důkaz o léčebném účinku rTMS na depresivní poruchu. Některé výzkumy opravdu antidepresivní účinek rTMS nepotvrzují – např. Mosimann a spol. [34]. Ani Höppner a spol. [20] nenalezli žádný signifikantní rozdíl mezi rTMS vysoké frekvence, nízké frekvence a mezi neaktivní (tj. němou, placebo neboli „sham“) stimulací. Padberg a spol. [40] potvrzují u depresivních pacientů signifikantní pokles skóru v Hamiltonově škále (Hamilton Depression Rating Scale; HDRS) o 19 % po aplikaci nízkofrekvenční (0,3Hz) rTMS. Dále dokládají nulový antidepresivní účinek placebo stimulace, avšak ani po vysokofrekvenční rTMS (10Hz) nenastal signifikantní pokles skóru HDRS. Také metaanalýza, která čerpala z databáze Medline (1996-2003; zahrnuto 6 studií) neprokázala signifikantní rozdíl v antidepresivním účinku mezi rTMS a placebo stimulací [8].

Uvedme si nyní výzkumy potvrzující antidepresivní účinek rTMS. Ogden a spol. [38] potvrzují antidepresivní účinek rTMS v případové studii pacientky trpící poporodní depresivní epizodou s psychotickými rysy (aplikace 20Hz rTMS, 100 % motorického prahu na levý dorzolaterální prefrontální kortex – dále jako DLPFC). Kauffmann a spol. [23] ve své dvojité slepé, placebem kontrolované studii aplikovali nízkofrekvenční rTMS o intenzitě 110 % motorického prahu na pravý prefrontální kortex u 6 pacientů trpících depresivní poruchou, 6 dalších pacientů obdrželo placebo stimulaci. Došlo zde také k signifikantnímu zlepšení, ovšem zlepšení bylo pozorováno i u některých pacientů s placebo stimulací a navíc po několika měsících došlo k relapsu onemocnění téměř u všech pacientů. Signifikantní antidepresivní účinky rTMS potvrzují dále výzkumy George a spol. [13] (placebem kontrolovaný „crossover“

výzkum, rTMS 20Hz, 80 % motorického prahu, stimulace levého DLPFC u 12 pacientů s depresivní poruchou), Pascual-Leoneho a spol. [42] (opět placebem kontrolovaný „crossover“ výzkum, rTMS 10 Hz, 90 % motorického prahu, stimulace levého DLPFC u 17 pacientů trpících depresí s psychotickými příznaky) či Georgeův [14] „double-masked“ placebem kontrolovaný výzkum paralelního designu (rTMS 20Hz u 10 pacientů a 5Hz rovněž u 10 pacientů, srovnáváno s 10 pacienty s placebo stimulací, intenzita 100 % motorického prahu, stimulace DLPFC u pacientů trpících depresivní epizodou nebo depresivní epizodou u bipolární poruchy). Posledně jmenovaný výzkum neukázal žádné signifikantní rozdíly mezi 5Hz a 20Hz stimulací. Účinnost rTMS u deprese byla dále potvrzena v případě výzkumů Kolbingera a spol. [26], Bermana a spol. [5], Eschweilera a spol. [10], Fitzgeralda a spol. [11], Sua a spol. [53] a Garcia-Tora a spol. [12], byť studie posledního autora potvrdila pouze mírný antidepresivní účinek. Pokles depresivní symptomatologie potvrzuje i studie Koerselmana a spol. [25], která dokázala i jeho trvání po 12 týdnech od aplikace rTMS.

V léčbě deprese rTMS prokázala antidepresivní efekt ve srovnání s placebem. Byla účinná i u farmakorezistentních nemocných s depresí, kde vykazuje efekt od 25 do 45 %. Tento efekt je vyšší, nežli je tomu ve srovnání standardních antidepresiv s placebem, kde činí 18 až 25 %. rTMS se ukázala být stejně účinná jako elektrokonvulzivní léčba v případě nepsychotických velkých depresí v několika otevřených i dvojité slepých studiích. Z dosavadních znalostí vyplývá, že nejčastěji a nejpřesvědčivěji bylo v antidepresivní indikaci dosahováno efektu vysokofrekvenční rTMS (10-20Hz) aplikovanou nad levostrannou dorzolaterální prefrontální oblast s energetickou úrovní pulzů 80 až 130 % individuálního motorického prahu [58, 20, 25].

Repetitivní transkraniální magnetická stimulace (rTMS) a kognitivní funkce

V současné době se objevuje snaha používat rTMS také k ovlivňování kognitivních funkcí. Studie se zdravými dobrovolníky ukazují, že rTMS může být užitečným nástrojem pro zlepšení úrovně kognitivních funkcí. Mottaghy prokázal efekt rTMS o frekvenci 5Hz, aplikované na Wernickeovu oblast, na krátkodobou facilitaci pojmenovávání obrázků zkrácením lingvistických procesů (času) hned po stimulaci. Toto se nepotvrdilo, když byla rTMS aplikována na pravou hemisféru, Brocovu areu či vizuální kortex [35]. Borojerdí ukázal, že aplikace rTMS na levý prefrontální kortex vedla ke zlepšení analogických usuzova-

cích procesů, což je schopnost determinovat podobnost mezi rozdílnými podněty, scénami či událostmi [6].

Huangův výzkum [21] zkoumal u zdravých jedinců vliv rTMS (aplikované na levý dorzolaterální prefrontální kortex; DLPFC) na přesnost výkonu u výkonového testu (GoNo Go task performance) a rychlost odpovědi, tedy reakční čas (choice reaction time, cRT). Nebyl prokázán žádný signifikantní rozdíl mezi působením aktivní a němé rTMS na kognitivní funkce, byla však zjištěna statisticky významná negativní korelace mezi procentuálním zkrácením reakčního času a věkem, což naznačuje, že kognitivní funkce mladších osob by mohly být pomocí rTMS více modulovatelné.

Rami a spol. [45] zjistili, že aplikace vysokofrekvenční rTMS (5Hz) na levý DLPFC u zdravých jedinců praváků narušuje statisticky významně výkon v rámci verbální epizodické paměti. Výsledky tohoto výzkumu dokládají významnou roli levého DLPFC v epizodických verbálních paměťových procesech. Zhoršení vybavení z krátkodobé verbální paměti uvádějí Grafman a spol. [16].

Oh a spol. [39] prokázali, že rTMS oproti EKT (elektrokonvulzivní terapie) nemá žádný negativní vliv na kognitivní funkce u zdravých dobrovolníků, zejména na krátkodobou vizuální paměť, a proto autoři navrhují rTMS za standardních podmínek za vhodný a bezpečný nástroj pro použití v oblasti neuropsychiatrických onemocnění.

Sledováním úrovně kognitivních funkcí u pacientů s depresí během léčby rTMS se dosud zabývalo nepříliš mnoho autorů. Triggs ve dva týdny trvajícím otevřeném pokusu aplikoval rTMS na levý prefrontální kortex jako monoterapii u 10 farmakorezistentních nemocných s depresí. Dosáhl zlepšení nálady, nepotvrdil eventuální nepříznivý vliv rTMS na neuropsychologický výkon [55]. Ke stejnému závěru došel i Loo, který během stimulace nemocných s depresí nenalezl žádné zhoršení paměti či pozornosti [28]. Speer aplikoval 1Hz nebo 2Hz rTMS v režimu aktivní nebo sham stimulace u 18 depresivních pacientů, psychopatologie a kognitivní funkce byly hodnoceny před a po 10 stimulacích. Nebyly prokázány žádné změny ve skóre neuropsychologických testů, a to ani ve vztahu k různé stimulační frekvenci ani ke změně psychopatologie [52].

K výzkumům, jež se zaměřují na to, zda rTMS nemá na kognitivní funkce deteriorační vliv, patří např. výzkum Mosimanna a spol. [34], ve kterém byl použit Stroopův test, Trail-Making Test A a B a Test verbální fluence u starších pacientů s depresivní poruchou. Nebyla zjištěna žádná signifikantní změna. Little a spol. [27] použili the Buschke Selective Reminding Test a the Verbal Fluency Test u pacientů s těžkou depresivní poruchou. Opět nebyl pozorován žádný negativní vliv rTMS, naopak nastalo zlepšení vybavování seznamu slov. Zhoršení kognitivního výkonu nebylo nalezeno ani

Shajahanem [49] a Looem a spol. [29].

Nyní uvedme výzkumy potvrzující zlepšení kognitivního výkonu. V oblasti mentálních rotací (myšlenkové operace s představami) dokládá zlepšení výzkum Klimesche a spol. [24], kdy byla rTMS aplikována na mediální frontální a pravý parietální kortex. Martis a spol. [31] uvádějí zlepšení pracovní paměti, exekutivních funkcí a psychomotoriky (rTMS 10Hz). Triggs a spol. [55] (rTMS 20Hz) potvrzují zlepšení verbální fluence při použití testu Controlled Oral Word Association. Moser a spol. [33] potvrzují z více zkoumaných kognitivních funkcí u pacientů s rekurentní depresí pouze zlepšení v oblasti exekutivních funkcí (rTMS 20Hz). Ve výzkumu Fitzgeralda a spol. [11] došlo k signifikantnímu zlepšení v oblasti verbální fluence, verbálních párových asociací, hledání symbolů, opakování čísel, v Personal Semantic Memory Schedule a v Autobiographical Memory Schedule.

V literatuře také nacházíme studie, které srovnávaly rTMS a EKT (elektrokonvulzivní terapie) co se týká antidepresivního efektu a vlivu na kognitivní funkce. Ukázalo se, že rTMS nemá na kognitivní funkce žádné nepříznivé účinky [37, 18].

ZÁVĚR

rTMS se ukazuje jako potencionálně vhodný nástroj pro léčbu depresivní poruchy v jejích nejrozličnějších podobách. Přesto však je potřeba zdokonalit naše znalosti o optimálních parametrech a časovém rámci pro udržení léčby. Kromě toho přetrvávání léčebného efektu, účinnost rTMS, která je časově omezená, a bezpečnost udržovací terapie jsou stále ještě do značné míry neprozkoumány.

Z výše uvedeného plyne, že rTMS lze považovat za bezpečnou metodu léčby depresivní poruchy, ale možnost uplatnění rTMS v ovlivnění jednotlivých parametrů kognitivních funkcí stále ještě představuje do značné míry neprobádanou oblast a žádá si další výzkumy.

Tato práce byla podpořena grantem IGA MZČR, číslo projektu: NR 8472-3/2005 a výzkumným záměrem MŠMT ČR, číslo: MSM0021622404.

LITERATURA

1. Aarre, T. F., Dahl, A. A., Johansen, J. B., Kjønniksen, I., Neckelmann, D.: Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: A review of the evidence. *Nordic Journal of Psychiatry*, 57, 2003, pp. 227-232.
2. Allain, H., Lieury, A., Brunet-Bourgin, F., Mirabaud, C., Trebon, P., Le Coz, F., Vandin, J. M.: Antidepressants and cognition: comparative effects of moclobemide,

- viloxazine and maprotiline. *Psychopharmacology (Berl)*, 106, 1992, (Suppl), pp. 56-61.
3. **Austin, M. P., Mitchell, P., Goodwin, G. M.:** Cognitive deficits in depression. Possible implications for functional neuropathology. *British Journal of Psychiatry*, 178, 2001, pp. 200-206.
 4. **Berardelli, A., Inghilleri, M., Rothwell, J. C., Romeo, S., Curr, A., Gilio, F. et al.:** Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Experimental Brain Research*, 122, 1998, pp. 79-84.
 5. **Berman, R. M., Narasimhan, M., Sanacora, G., Miano, A. P., Hoffman, R. E., Hu, X. S. et al.:** A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression. *Biological Psychiatry*, 47, 2000, pp. 332-337.
 6. **Borojerd, B., Phipps, M., Kopylev, L. et al.:** Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology*, 56 2001, pp. 526-528.
 7. **Burns, M., Moskowitz, H., Jaffe, J.:** A comparison of the effects of trazodone and amitriptyline on skills performance by geriatric subjects. *J. Clin. Psychiatry*, 47, 1986, pp. 252-254.
 8. **Couturier, J. L. et al.:** Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and metaanalysis. *J. Psychiatry Neurosci*, 30, 2005, 2, pp. 83-96.
 9. **Doraiswamy, P. M., Krishnan, K. R., Oxman, T., Jenkyn, L. R., Coffey, D. J., Burt, T., Clary, C. M.:** Does antidepressant therapy improve cognition in elderly depressed patients? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 58, 2003, 58, pp. 1137-1144.
 10. **Eschweiler, G. W., Wegerer, C., Schlotter, W., Spandl, C., Stevens, A., Bartels, M., et al.:** Left prefrontal activation predicts therapeutic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depression. *Psychiatry Research, Neuroimaging Section*, 99, 2000, pp. 161-172.
 11. **Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Marston, N A. U., de Castella, A., Kulkarni, J.:** Transkraniální magnetická stimulace v léčbě deprese. Dvojitě slepá placebem kontrolovaná studie. *Archives of General Psychiatry (České a slovenské vydání)*, 2, 2004, s. 53-59.
 12. **Garcia-Toro, M., Mayol, A., Arnillas, H., Capllonch, I., Ibarra, O., Crespi, M., et al.:** Modest adjunctive benefit with transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression. *Journal of Affective Disorders*, 64, 2001, pp. 271-275.
 13. **George, M. S., Wassermann, E. M., Kimbrell, T. A., Little, J. T., Williams, W. E., Denielson, A. L. et al.:** Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1997, pp. 1752-1756.
 14. **George, M. S., Nahas, Z., Molloy, M., Speer, A. M., Oliver, N. C., Li, X. B. et al.:** A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biological Psychiatry*, 48, 2000, pp. 962-970.
 15. **George, M. S.:** Stimulating the brain. *Scientific American*, 38, 2003, pp. 33-39.
 16. **Grafman, J., Pascual-Leone, A., Alway, D., Nichelli, P., Gomez-Tortosa, E., Hallett, M.:** Induction of a recall deficit by rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *NeuroReport*, 5, 1994, pp. 1157-1160.
 17. **Hamer, C. J., Bhagwagar, Z., Cowen, P. J., Goodwin, G. M.:** Acute administration of citalopram facilitates memory consolidation in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 163, 2002, pp. 106-110.
 18. **Hausmann, A., Pascual-Leone, A., Kemmler, G. et al.:** No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psych*, 65, 2004, pp. 772-782.
 19. **Holtzheimer, P. E., Russo, J., Claypoole, K. H., Roy-Byrne, P., Avery, D. H.:** Shorter duration of depressive episode may predict response to repetitive transcranial magnetic stimulation. *Depression and anxiety*, 19, 2004, pp. 24-30.
 20. **Höppner, J., Schulz, M., Irmisch, G., Mau, R., Schlafke, D., Richter, J.:** Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures: High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 253, 2003, pp. 103-109.
 21. **Huang, C. C., Su, T. P., Shan, I. K., Wei I. H.:** Effect of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition during a Go/NoGo task. *Journal of Psychiatric Research*, 38, 2004, pp. 513-520.
 22. **Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M. et al.:** Depression of motor cortex excitability by low frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48, 1997, pp. 1398-1403.
 23. **Kauffmann, C. D., Muhammad, A. C., Miller, B. E.:** Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: A double-blind, placebo-controlled study. *Depression and Anxiety*, 19, 2004, pp. 59-62.
 24. **Klimesch, W., Sauseng, P., Gerloff, C.:** Enhancing cognitive performance with repetitive transcranial magnetic stimulation at human individual alpha frequency. *Short communication. European Journal of Neuroscience*, 17, 2003, pp. 1129-1133.
 25. **Koerselman, F., Laman, D. M., van Duijn, H., van Duijn, M. A., Willems, M. A.:** A 3-month, follow-up, randomized, placebo-controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in depression. *J Clin. Psych*, 65, 2004, 10, pp. 1323-1328.
 26. **Kolbinger, H. M., Höflich, G., Hufnagel, A., Möller, H. J., Kasper, S.:** Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression – a pilot study. *Human Psychopharmacology*, 10, 1995, pp. 305-310.
 27. **Kopeček, M.:** Kognitivní efekt antidepresiv. In Preiss, M., Kučerová, H., et al.: *Neuropsychologie v psychiatrii*. Praha, Grada Publishing, 2006.
 28. **Loo, C., Mitchell, P., Sachdev, P. et al.:** Double-blind controlled investigation of transcranial magnetic stimulation for the treatment of resistant major depression. *Am. J. Psychiatry*, 156, 1999, pp. 946-948.
 29. **Loo, C., Sachdev, P., Elsayed, H., McDarmont, B., Mitchell, P., Wilkinson, M. et al.:** Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram and auditory threshold in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 49, 2001, pp. 615-623.
 30. **Marković, O.:** Nové poznatky o repetitívnej transkraniálnej stimulácii. *Psychiatrie*, 3, 2000, s. 179-188.
 31. **Martis, B., Alama, D., Dowda, S. M., Hilla, S. K., Sharma, R. P., Rosena, C. et al.:** Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clinical Neurophysiology*, 114, 2003, pp. 1125-1132.
 32. **Moreaud, D., Naegele, B., Chabannes, J. P. et al.:** Frontal lobe dysfunction and depressive state: relation to endogenous character of depression. *Encéphale*, 22, 1996, pp. 47-51.
 33. **Moser, D. J., Jorge, R. E., Manes, E., Paradiso, S., Kosier, J., Rosazza, S. et al.:** Executive improvement following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 15, 2000, p. 765.
 34. **Mosimann, U. P., Schmitt, W., Greenberg, B. D., Kosel, M., Muri, R. M., Berkhoff, M. et al.:** Repetitive

- transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Research*, 126, 2004, pp. 123-133.
35. **Mottaghy, F. M., Hungs, M., Brugmann, M. et al.:** Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 53, 1999, pp. 1806-1812.
 36. **Nathan, P. J., Sitaram, G., Stough, C., Silberstein, R. B., Sali, A.:** Serotonin, noradrenaline and cognitive function: a preliminary investigation of the acute pharmacodynamic effects of a serotonin versus a serotonin and noradrenaline reuptake inhibitor. *Behav Pharmacol*, 11, 2000, pp. 639-642.
 37. **O'Connor, M., Brenninkmeyer, C., Morgan, A. et al.:** Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive risk-benefit analysis. *Cogn Behav Neurol*, 16, 2003, pp. 118-127.
 38. **Ogden, M., Lyndon, W., Pridmore, S.:** Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode with postpartum onset - a case study. *German Journal of Psychiatry*, 2, 1999, pp. 43-45.
 39. **Oh, H. J., Kim, W., Lee, K. U., Bahk, W. M., Jun, T. Y. et al.:** Effects of Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual short term memory in healthy individuals. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*, 43, 2004, 5, pp. 590-595.
 40. **Padberg, F., Zwanzger, P., Thoma, H., Kathmann, N., Haag, C., Greenberg, B. D. et al.:** Repetitive transcranial magnetic stimulation rTMS in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Research*, 88, 1999, pp. 163-171.
 41. **Pascual-Leone, A., Houser, C M., Reese, K., Shotland, L. I., Grafman, J., Sato, S. et al.:** Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology*, 89, 1993, pp. 120-130.
 42. **Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardó, F., Catalá, M. D.:** Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348, 1996, pp. 233-237.
 43. **Preiss, M., Kučerová, H. et al.:** *Neuropsychologie v psychiatrii*. Praha, Grada Publishing, 2006.
 44. **Příkryl, R., Kučerova, H.:** Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *Journal of Psychopharmacology*, 19, 2005, 3, p. 313.
 45. **Rami, L., Gironell, A., Kulisevsky, J., García-Sánchez, C., Berthier, M., Estévez-González, A.:** Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on memory subtypes: a controlled study. *Neuropsychologia*, 41, 2003, pp. 1877-1883.
 46. **Riedel, W. J., Eikmans, K., Heldens, A., Schmitt, J. A.:** Specific serotonergic reuptake inhibition impairs vigilance performance acutely and after subchronic treatment. *J Psychopharmacol*, 19, 2005, pp. 12-20.
 47. **Rudiak, D., Marg, E.:** Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephal Clin Neurophysiol*, 93, 1994, pp. 358-371.
 48. **Seifertová, D.:** Metodika a indikace repetitivní transkraniální magnetické stimulace. Doplnky požadované VZP pro registrační řízení o přidělení kódu pro rTMS na základě jednání z 12. 11. 2002. Psychiatrické centrum Praha, 2002.
 49. **Shajahan, M. F., Glabus, J., Steele, D., Doris, A. B., Anderson, K., Jenkins, J. A. et al.:** Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 2002, pp. 945-954.
 50. **Schmidt, J. A., Ramaekers, J. G., Kruizinga, M. J., van Botel, M. P., Vuurman, E. F., Riedel, W. J.:** Additional dopamine reuptake inhibition attenuates vigilance impairment induced by serotonin reuptake inhibition in man. *J. Psychopharmacol*, 16, 2002, pp. 207-214.
 51. **Siepmann, M., Grossmann, J., Muck-Weymann, M., Kirch, W.:** Effects of sertraline on autonomic and cognitive functions in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*, 168, 2003, pp. 293-268.
 52. **Speer, A. M., Repella, J. D., Figueras, S. et al.:** Lack of adverse cognitive effects of 1Hz and 20Hz rTMS at 100% of motor threshold over LPC in depression. *J ECT*, 17, 2001, pp. 259-263.
 53. **Su, T. P., Huang, C. C., Wei, I. H.:** Add-on rTMS for medication-resistant depression: a randomized, double-blind, sham-controlled trial in Chinese patients. *J. Clin. Psych.*, 66, 2005, 7, pp. 930-937.
 54. **Timoshanko, A., Stough, C., Vitetta, L., Nathan, P. J.:** A preliminary investigation on the acute pharmacodynamic effects of hypericum on cognitive and psychomotor performance. *Behav Pharmacol*, 12, 2001, pp. 635-640.
 55. **Triggs, W. J., McCoy, K. J., Greer, R. et al.:** Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry*, 45, 1999, pp. 1440-1446.
 56. **Tuček, J.:** Transkraniální magnetická stimulace a deprese. *Acta psychiatrica postgradualia bohemia*, 1, 2000, s. 6-35.
 57. **Warrington, S. J., Anker, S. I., Turner, P.:** Evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Neuropsychobiology*, 15, 1986, (Suppl 1), pp. 31-37.
 58. **Wassermann, E. M., Lisanby, S. H.:** Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin. Neurophysiol.*, 112, 2001, pp. 1367-1377.

PhDr. Hana Kučerová, Ph.D.
Psychiatrická klinika LF MU a FN Brno
Jihlavská 20
625 00 Brno
e-mail: hkucerova@email.cz