

**UNIVERZITA KOMENSKÉHO V BRATISLAVE
JESSENIOVA LEKÁRSKA FAKULTA V MARTINE**

Neurologická klinika

TRANSKRANIÁLNA MAGNETICKÁ STIMULÁCIA

Základné princípy a využitie v neurológii

Vysokoškolské skriptá

Monika Turčanová Koprušáková



Martin, 2019

Transkraniálna magnetická stimulácia

Základné princípy a využitie v neurológii

Vysokoškolské skriptá

Autor: **MUDr. Monika Turčanová Koprušáková, PhD.**

Neurologická klinika, Univerzita Komenského v Bratislave, Jesseniova lekárska fakulta v Martine a Univerzitná nemocnica v Martine .

Autor grafického spracovania obrázkov: Ing. arch. Marcel Šípka

Recenzenti:

doc. MUDr. Michal Minár, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave, Lekárska fakulta, II. neurologická klinika LFUK a UNB

MUDr. Zoltán Goldenberg, PhD.

Univerzita Komenského v Bratislave, I. neurologická klinika LFUK a UNB

Vydanie: prvé

Počet strán: 92

Text neprešiel jazykovou korektúrou, za odbornú a jazykovú stránku zodpovedá autor.

Zverejnené na <http://portal.jfmed.uniba.sk>

ISBN 978 – 80 – 8187 – 067 - 5

EAN 9788081870675

Zoznam skratiek

ADM - abductor digiti minimi

AIDP - akútna zápalová demyelinizačná polyneuropatia

ALS - amyotrofická laterálna skleróza

APB - abductor pollicis brevis

BST-RCT - kondukčný čas medzi mozgovým kmeňom a miechovým koreňom

Ca-ML – kanáliková motorická latencia

C-BST - kondukčný čas medzi motorickou kôrou a mozgovým kmeňom

CCCT - kondukčný čas medzi motorickou kôrou a kónusom miechy

CECT - kondukčný čas medzi motorickou kôrou a kauda equina

CIDP - chronická zápalová demyelinizačná polyneuropatia

CL - kortikálna latencia

CMAP - komplexný motorický akčný potenciál

CMCT - centrálny motorický kondukčný čas

CNS - centrálny nervový systém

cSP - kortikálna perióda útlmu

cTBS - kontinuálna theta-burst stimulácia

CT - počítačová tomografia

DK - dolné končatiny

DML - distálna motorická latencia

ECR - extensor carpi radialis

EDC - extensor digitorum communis

EMG - elektromyografia

ENG - elektroneurografia

FCR - flexor carpi radialis

FDI - musculus interosseus primus

fMRI - funkčná magnetická rezonancia

GABA - kyselina gama-aminomaslová

GBS - syndróm Guillain-Barré

HF rTMS - vysokofrekvenčná transkraniálna magnetická stimulácia

HK - horné končatiny

HSMN - hereditárna senzitivne-motorická polyneuropatia

IFCN - International Federation of Clinical Neurophysiology

ISI - interstimulačný interval

iTBS - intermitentná theta-burst stimulácia

LF rTMS - nízkofrekvenčná transkraniálna magnetická stimulácia

LTP - dlhotrvajúca potenciácia

LTD - dlhotrvajúca depresia

M - distálna latencia komplexného motorického akčného potenciálu

M1 - primárna motorická kôra

m.AH - musculus abductor hallucis

MEP - motorický evokovaný potenciál

MMN - multifokálna motorická neuropatia

MND - ochorenia motorického neurónu

MRI - magnetická rezonancia

m.SCM - musculus sternocleidomastoideus

MSO - maximálna intenzita stimulátora

MT - kortikálny motorický prah

m.TA - musculus tibialis anterior

NCMP - náhla cievna mozgová príhoda

NMDA - N-metyl-D-aspartát

PAS - stimulácia pomocou párovo asociovaných stimulov

PMCT - periférny motorický kondukčný čas

PMCT/F - periférny motorický kondukčný čas meraný pomocou F vlny
PMCT/M - periférny motorický kondukčný čas v mieste výstupu spinálnych koreňov
PML - proximálna motorická latencia
PNS - periférny nervový systém
pTMS - párová transkraniálna magnetická stimulácia
rTMS - repetitívna transkraniálna magnetická stimulácia
SD - štandardná deviácia
SM - roztrúsená skleróza
SMA - suplementárna motorická area
spTMS - jednopulzová transkraniálna magnetická stimulácia
TES - transkraniálna elektrická stimulácia
TMS - transkraniálna magnetická stimulácia
TOCT - transoseálny kondukčný čas
TBS – theta-burst stimulácia
TST - technika troch stimulov

Zoznam tabuliek

Tab. 1 CMCT pre svaly HK a DK (upravené podľa Sandbrink 2008)	37
Tab. 2 Normatívne dáta pre TMS n.VII (podľa Mills et al., 2006).....	53
Tab. 3 Abnormity MEP pri rôznych ochoreniach (upravené podľa Sandbrink 2008).	58
Tab. 4 Maximálne časové hodnoty trvania aplikácie rTMS (Bareš et al. 2003).....	72

Zoznam obrázkov

Obr. 1	Princíp TMS.	14
Obr. 2	Usporiadanie spinálnych motoneurónov.	18
Obr. 3	Neurofyzilogický podklad MEP.	21
Obr. 4	Tvar magnetického stimulu.	24
Obr. 5	Typy cievok, tvar magnetického poľa.	26
Obr. 6	3D obraz indukovaného poľa.	27
Obr. 7	Optimálna poloha cievky pri stimulácii M1 arey	28
Obr. 8	Meranie kortikálnej periódy útlmu (cSP).....	42
Obr. 9	Optimálna poloha a smer prúdu v cievke pri stimulácii M1 arey pre HK a DK.	49
Obr. 10	Stimulácia n.VII Závislosť amplitúdy MEP od natočenia cievky.	52
Obr. 11	Párová stimulácia (pTMS).	62
Obr. 12	Prístrojové zapojenie pri TST stimulácii.	67
Obr. 13	Schematické znázornenie TST stimulácie.	68
Obr. 14	Schematické znázornenie PAS.	70
Obr. 15	Theta-burst stimulácia.	74

Obsah

1. Princíp elektromagnetickej indukcie	13
1.1 História	13
1.2 Súčasnosť	13
2. Fyziologický podklad pre TMS.....	15
2.1 Anatómia a fyziológia motorického systému	15
2.1.1 Motorické oblasti kôry mozgu	15
2.1.1.1 Organizácia Brodmanovej arey 4 (M1).....	16
2.1.2 Organizácia kortikospinálnych dráh.....	17
2.1.3 Spinálne motoneuróny a interneuróny	18
2.2 Neuronálny substrát transkraniálnej magnetickej stimulácie.....	18
2.2.1 Transsynaptická depolarizácia kôrových neurónov	18
2.2.2 Descendentné vzruchy v kortikospinálnom trakte – hypotéza D a I vln.....	19
2.2.3 Transsynaptická excitácia spinálnych motoneurónov	20
2.3 Zhrnutie TES a TMS	21
3. Technické aspekty TMS.....	23
3.1 Základné vybavenie pre TMS	23
3.1.1 Tvar stimulu – monofázický versus bifázický	24
3.1.2 Tvar cievky - kruhová verzus osmičková	25
3.1.3 Propagácia a šírenie magnetického poľa cievky	26
3.2 Synchronizácia magnetického stimulátora s registračným prístrojom.....	28
4. Bezpečnosť TMS.....	29
4.1 Epileptické záchvaty a synkopy	29
4.2 Ďalšie vedľajšie účinky TMS.....	30
4.3 Bezpečnostné odporúčania TMS pri určitých skupinách pacientov	30
5. Najčastejšie hodnotené parametre TMS.....	32

5.1 Kortikálny motorický prah (MT)	32
5.1.1 Pokojový MT.....	32
5.1.2 Metódy stanovenia MT	33
5.2 Latencia MEP (CL)	34
5.3 Centrálny motorický kondukčný čas (CMCT).....	34
5.3.1 Meranie CMCT pomocou F vlny	35
5.3.2 Meranie CMCT stimuláciou v spinálnej oblasti	35
5.3.3 Meranie kondukčného času medzi kôrou-kmeňom (C-BST) a kmeňom-koreňom.....	39
5.3.4 Meranie kondukčného času - kôra-kónus (CCCT), kôra-kauda equina (CECT).....	39
5.4 Amplitúda MEP.....	39
5.5 Kortikálna perióda útlmu (cSP).....	40
5.5.1 Trvanie periódy útlmu (cSP).....	40
6. Typy stimulácií TMS – základné charakteristiky	43
6.1 Stimulácia jednotlivými impulzmi – spTMS	43
6.2 Párová stimulácia – pTMS	43
6.3 Repetitívna stimulácia – rTMS	43
7. Diagnostické využitie jednopulzovej TMS (spTMS).....	44
7.1 TMS primárnej motorickej kôry M1	44
7.1.1 Intenzita stimulu.....	44
7.1.2 Stav cieľového svalu	44
7.1.3 Miesto stimulácie a výber cievky.....	45
7.1.4 Vhodný počet MEP	45
7.1.5 Normy MEP	45
7.1.6 Protokol TMS pri vyšetrení MEP.....	46
7.2 TMS a vyšetrenie vodivosti pre svaly HK	46
7.3 TMS a vyšetrenie vodivosti pre svaly DK	47

7.3.1 Stimulácia DK	48
7.4 TMS kraniálnych a periférnych nervov	50
7.4.1 TMS a vyšetrenie tvárového nervu	50
7.4.2 TMS a svaly hrtana	53
7.4.3 TMS a svaly hltana.....	54
7.4.4 TMS a svaly krku - m.trapezius a m.SCM – n.XI.....	54
7.4.5 TMS a n.phrenicus	55
7.4.6 TMS a paraspínálne svaly	56
7.4.7 TMS a svaly panvového dna a sfinktery	56
7.4.8 TMS a periférne nervy HK a DK	57
7.5 TMS pri ochoreniach CNS	57
8. Experimentálne využitie TMS	60
8.1 Párová TMS.....	60
8.2 Triple stimulation technique - metóda aplikácie troch stimulov (TST)	65
8.3 PAS stimulácia	69
8.4 Repetitívna TMS (rTMS)	71
8.4.1 Protokoly rTMS.....	72
8.4.1.1 Jednoduchá rTMS	73
8.4.1.2 Nové rTMS protokoly využívajúce štruktúrovanú rTMS	74
8.4.2 rTMS a plasticita	75
9. Terapeutické využitie rTMS.....	77
10. Smernice pre klinickú aplikáciu a bezpečné používanie TMS.....	79
11. Zoznam dôležitých guidelines pre TMS	80
Bibliografické odkazy	85

Predhovor

Transkraniálna magnetická stimulácia je moderná, neinvazívna a bezpečná vyšetrovací metóda, ktorá umožňuje pomocou elektromagnetickej indukcie ovplyvnenie a zároveň posúdenie funkcie centrálneho a periférneho nervového systému. Od jej objavenia a zavedenia do klinickej praxe zaznamenala metóda významný pokrok. V rutinej praxi sa využíva najmä pri diagnostike porúch na úrovni kortikospinálneho traktu. Na experimentálnej úrovni slúži k štúdiu a lepšiemu pochopeniu fyziologických procesov v motorickej kôre, v nemotorických oblastiach, k sledovaniu integrity a excitability inhibičných a facilitačných neuronálnych okruhov, vrátane plasticity. V posledných rokoch sa do popredia dostáva aj jej uplatnenie v terapii niektorých neurologických, psychiatrických ochorení a v liečbe bolesti.

Táto práca prináša pohľad na základný princíp fungovania TMS pri stimulácii motorického kortexu u človeka. Predkladá možnosti využitia tejto metódy v klinickej praxi pri diagnostike ochorení na úrovni motorického systému (odhalenie subklinického postihnutia na úrovni kortikospinálnych dráh, hodnotenie závažnosti a progresie ochorenia, eventuálne zhodnotenie efektu liečby).

Súčasťou práce sú praktické odporúčania, ako správne postupovať pri samotnom vyšetrení motorických evokovaných potenciálov (MEP), ktoré konkrétne parametre má význam u jednotlivých ochorení vyšetrovať, čo by mohlo byť prínosné najmä pre lekárov.

Študenti môžu lepšie pochopiť fungovanie motorického systému u človeka a dozvedia sa o možnosti jeho posúdenia pomocou TMS.

Pre vedeckých pracovníkov práca prináša množstvo podnetných informácií o využití jednotlivých metódik a paradigiem TMS pri skúmaní mozgových funkcií a plasticity CNS, ktoré by im mohli byť inšpiráciou pre ich ďalšie vedecké smerovanie.

Problematika TMS sa v súčasnosti posúva z úrovne hľadania patológie v priebehu kortikospinálnych dráh na úroveň ovplyvňovania (potenciácia/supresia) fyziologických resp. patologických procesov CNS, čo má uplatnenie najmä v terapii a rehabilitácii niektorých ochorení.

Možnosti diagnostického, vedeckého a terapeutického využitia TMS sú naozaj rozsiahle, a stále nie sú úplne prebádané...

Nakoľko problematika TMS nebola v rámci SR ešte vôbec spracovaná, verím, že publikácia bude mať aj praktický dopad na jej používanie v klinickej praxi.

Prajem všetkým, ktorých TMS zaujíma, alebo by ju chceli začať využívať, podnetné čítanie a verím, že aj lepšie zorientovanie sa v danej problematike.

Autor

Úvod

Transkraniálna magnetická stimulácia (TMS) je elektrofyziologická metóda, ktorá umožňuje stimulovať mozgové tkanivo neinvazívnym spôsobom. Využíva princíp elektromagnetickej indukcie, ktorú objavil v roku 1831 Faraday. Na základe Faradayovho zákona vzniká v cievke elektromagnetické pole, ktoré preniká neprerušene cez skalp a lebku a indukuje vznik elektrického prúdu v príľahlej kôre mozgu. Vyvolaný fokálny prúd v mozgu vedie k depolarizácii kôrových neurónov, výsledkom čoho je vznik akčného potenciálu, ktorý sa ďalej šíri kortikospinálnym traktom, cez spinálne motoneuróny až do svalu. Vzniká tak motorická odpoveď, ktorú môžeme zaznamenať pomocou povrchových elektród ako tzv. motorický evokovaný potenciál – MEP.

Rozvoj TMS po technickej stránke a nové stimulačné protokoly umožnili, že táto jednoduchá metóda sa od vyšetrovania integrity kortikospinálnych dráh, posunula oveľa ďalej. Využíva sa pri skúmaní integrity a excitability inhibičných a facilitačných neuronálnych okruhov v motorickej kôre a v non-motorických oblastiach.

TMS môže významne doplniť iné vyšetrovacie metódy, ktoré sa uplatňujú v štúdiu centrálnych motorických dráh, pri hodnotení kortiko-kortikálnej excitability, konektivity alebo pri mapovaní kortikálnych funkcií mozgu. Navyše TMS umožňuje určiť funkčný význam výsledkov získaných zobrazovacími metódami a objasniť neočakávané vzťahy medzi fokálnou cerebrálnou aktivitou a správaním.

V priebehu posledných rokov sa do popredia dostáva aj potenciálne terapeutický efekt TMS, čo potvrdzujú aj mnohé štúdie.

1. Princíp elektromagnetickej indukcie

Pri stimulácii mozgu sa využíva podobný princíp ako pri stimulácii periférneho nervu. Stimulácia nervu vyvoláva depolarizáciu bunkovej membrány a následne vznik akčného potenciálu. Na základe skúseností z invazívnej stimulácie mozgu (pri neurochirurgických operáciách) sa zistilo, že stimulačné parametre pre CNS sú podobné ako pre PNS, t.j. krátke stimuly s trvaním menej ako 1ms a s amplitúdou niekoľko miliampérov. To vyvolalo otázku, ako efektívne stimulovať mozgové tkanivo cez neporušený skalp.

1.1 História

Prvú neinvazívnu stimuláciu mozgu predviedli Merton a Morton v roku 1980. Šlo o neinvazívnu transkraniálnu elektrickú stimuláciu mozgu (TES) u bdelého človeka cez neporušený skalp. Pokusy spočívali v aplikácii vysoko-napäťových elektrických stimulov cez elektródy nalepené na skalpe. TES však bola pomerne bolestivá metóda a navyše len malé množstvo prúdu prešlo cez skalp a aktivovalo neuróny.

Barker so spolupracovníkmi v roku 1985 predstavili techniku modernej neinvazívnej, stimulácie motorického kortexu u človeka pomocou cievky, ktorá bola pripojená k vysoko-napäťovému (400 V– 3 kV) a vysoko-prúdovému (4 kA–20 kA) stimulátoru ([Jalinous, 1991](#)). Táto metóda bola navyše nebolestivá a vysoko efektívna. Odvtedy došlo k významnému rozvoju tejto metódy a našla si široké uplatnenie v diagnostike, terapii aj vo výskume.

1.2 Súčasnosť

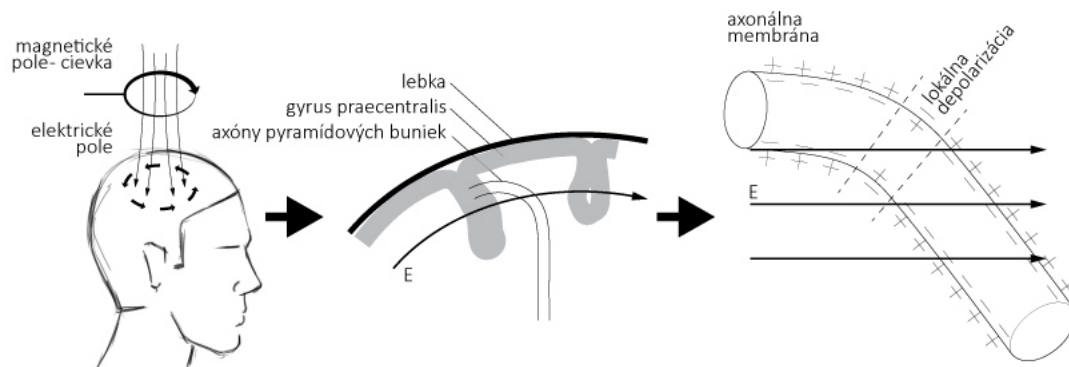
Počas výboja vzniká pod cievkou silné magnetické pole, ktoré dosahuje maximum 1–2,5 Tesla a trvá veľmi krátku dobu (≤ 1 ms). Toto rýchlo sa meniace magnetické pole indukuje v mozgu elektrický prúd, čím dochádza k *transsynaptickej depolarizácii pyramídových buniek* lokalizovaných v povrchových kôrových vrstvách ([Heller a van Hulsteyn 1992](#)). Ak aplikujeme TMS nad primárnu motorickú kôru M1 s adekvátnou intenzitou, magnetický stimul indukuje *eferentnú salvu vzruchov pozdĺž kortikospinálnych dráh* a výsledkom je svalová odpoveď registrovaná pomocou povrchových elektród na kontralaterálnej strane.

Amplitúdy a latencie motorického evokovaného potenciálu (MEP) sú parametre, ktoré umožňujú posúdiť funkčný stav kortikospinálnych dráh, čím zabezpečujú cenné informácie o funkcii motorických dráh a to za fyziologických aj patologických podmienok ([Barker et al, 1985, Magistris et al., 1998](#)).

Vo všeobecnosti sú MEPy indukované pomocou TMS výsledkom kombinácie excitačných a inhibičných vplyvov objavujúcich sa na rôznych úrovniach pozdĺž motorických dráh.

V závislosti od stimulačných parametrov, TMS môže prerušiť alebo indukovať aktivitu v určitej kortikálnej oblasti, čím predstavuje hodnotný nástroj v štúdiu motorických a senzitivných procesov, pozornosti, pamäti, reči a neuronálnej plasticity ([Chen 2000, Lisanby](#)

[et al., 2000, Di Lazzaro et al., 2004, Malcolm and Triggs, 2006, Turčanová Koprušáková et al., 2009, 2012](#)).



Obr. 1 Princíp TMS.

Princíp TMS. Prúd v cievke generuje magnetické pole, ktoré prechádza cez skalp a lebku a indukuje vznik elektrického prúdu v mozgu, ktorý tečie opačným smerom. Elektrické pole spôsobí vznik transmembránového potenciálu, v axónoch, ktoré prebiehajú kolmo na smer šírenia prúdu, čo vedie k lokálnej depolarizácii a vzniku akčného potenciálu, ktorý sa šíri ďalej kortikospínálnou dráhou (upravené podľa Ruohonen J et al., 1999)

2. Fyziologický podklad pre TMS

2.1 Anatómia a fyziológia motorického systému

Pre lepšie pochopenie princípov a vplyvu TMS na motorický systém je táto kapitola venovaná základom anatómie a fyziológie motorickej kôry, kortikospinálnych dráh, a miechy.

2.1.1 Motorické oblasti kôry mozgu

Na ovplyvňovaní motorických funkcií sa podieľa množstvo relatívne odlišných kôrových oblastí (areí).

Primárna motorická kôrová oblasť M1 – area 4

Pomerne detailne preskúmaná je *primárna motorická kôra (M1)*, tiež označovaná ako Brodmannova area 4, ktorá je lokalizovaná v oblasti gyrus precentralis. Svedčia o tom mnohé štúdie, ktoré pomocou elektrickej stimulácie v oblasti M1 vyvolali svalové zášklby v rôznych lokalitách ([Fritsch and Hitzig 1870](#), [Ferrier 1876](#)). Neskoršie štúdie potvrdili somatotopickú organizáciu primárnej motorickej kôry M1 a odlišnú cytoarchitektoniku oproti okolitým oblastiam ([Campbell 1905](#), [Penfield a Boldrey 1937](#)). Motorická oblasť pre dolné končatiny (DK) je lokalizovaná v mediálnej časti gyrus precentralis, v oblasti inter-hemisferálnej fisúry, smerom laterálne sa nachádza kortikálna oblasť pre plece, rameno, ruku a tvár. Tieto kortikálne oblasti sa líšia svojou veľkosťou, najviac stimulov bolo vyvolaných pre svaly tváre a ruky. ([Porter and Lemon 1993](#)). Toto nerovnomerné kortikálne zastúpenie jednotlivých svalov na základe zložitosti ich funkcie je označované eponymom – *motorický homunkulus*.

Neskôr zobrazovacie metódy (počítačová tomografia - CT, magnetická rezonancia – MRI, funkčná magnetická rezonancia - fMRI) priniesli informácie o významnej anatomickej a funkčnej variabilite jednotlivých kortikálnych oblastí. Dokonca bola zistená významná asymetria medzi dvoma hemisférami u jednotlivca, a to aj v závislosti od dominancie končatín ([Mills 2006](#), [Yousri et al., 1997](#), [Amunts et al., 1996](#), [Turčanová Koprušáková et al., 2009, 2012](#)) .

Suplementárna motorická area – area 6

Area 6 je lokalizovaná hneď rostrálne od arey 4 a zahŕňa mediálnu časť suplementárnej (doplnkovej) motorickej arey a laterálnu časť premotorickej arey. Tiež sa vyznačuje somatotopickou organizáciou ako area M1. Farbenie pomocou cytochróm-oxidázy umožnilo rozdeliť areu 6 na množstvo oddelených oblastí ([Rizzolatti 1987](#)). Bunky v dolnej premotorickej oblasti (označovanej F4) odpovedajú na periférne somatosenzorické a vizuálne stimuly a sú zahrnuté do rýchlych cielených pohybov. Naopak, bunky v oblasti F5 (anteriórne od F4) odpovedajú menej na externé stimuly, ale aktivujú sa pri úchope. Pri stimulácii tejto oblasti (ktorá je náročnejšia ako stimulácia M1) sa pozorujú komplexné alebo bilaterálne pohyby. Area 6 sa teda uplatňuje pri uchovávaní a plánovaní pohybu a pri vizuálne-priestorovom sprevádzaní pohybu. Tzv. Bereitschafts – potenciál (ktorý je odrazom plánovania pohybu) možno registrovať zo suplementárnej motorickej oblasti 1,5s pred

samotným objavením sa vôľového pohybu ([Deeke 1987](#)). fMRI štúdie potvrdzujú funkciu premotorickej arey a SMA na príprave pohybu. ([Richter et al., 1997](#)). Prerušenie motorického sledu pohybov bolo pozorované aj magnetickou stimuláciou v premotorickej oblasti ([Schluter et al., 1998a](#))

Area 24

V interhemisferálnej fisúre sa nachádza v gyrus cinguli area 24, ktorá je zahrnutá do motivačného motorického správania (obsahuje neuróny, ktoré sa aktivujú v súvislosti s určitou úlohou – task-related).

Somatosenzorická area 1,2,3, zadná parietálna časť arey 5 a 7b

Tieto oblasti sa tiež aktivujú pri motorických funkciách.

2.1.1.1 Organizácia Brodmanovej arey 4 (M1)

Area 4 je jednou z najhrubších oblastí cerebrálneho kortexu (1,6x hrubšia ako primárna zraková kôra). Má nízku hustotu buniek, ale vysokú hustotu nemyelinizovaných axónov, dendritov a gliálnych buniek, čo predstavuje región početných synaptických spojení. V kôre sú dva hlavné typy neurónov – pyramídové bunky a košíkové bunky. Pyramídové bunky majú rôznu veľkosť, nachádzajú sa vo vrstve II až VI, ale najviac ich je vo vrstve III a V. Pyramídové bunky majú dlhé apikálne (vrcholové) dendrity, ktoré prestupujú acendentne všetky vrstvy a bazálne dendrity, ktoré sa široko rozvetvujú. Apikálne a bazálne dendrity malých pyramídových buniek sú pokryté trnmi (angl. spines), ktoré dostávajú excitačné aj inhibičné synapsy. Trne na aplikálnych dendritoch rýchlych pyramídových neurónov majú nižšiu hustotu. Odhaduje sa, že jeden pyramídový neurón má 60 000 synáps ([Cragg 1975](#)). Pyramídové neuróny v M1 sa objavujú v zhlukoch ([Meyer 1987](#)). Hviezdicové a košíkové bunky sa nachádzajú vo vrstvách III-V a majú radiálne orientované dendrity (pripomínajú tzv. dendritické stromy). Ich axóny sú myelinizované a orientované horizontálne, vytvárajú predovšetkým GABA-ergné inhibičné spojenia s pyramídovými neurónmi. Dendrity a telá pyramídových buniek vo vrstve III a V sú orientované prevažne paralelne s hlavnou osou gyrus precentralis ([Martin-Padilla 1970](#), [Meyer 1987](#)). Horizontálne vlákna vo vrstve II-III sa šíria do okruhu 3mm a bývajú orientované parasagitálne ([Gatter et al., 1978](#))

Talamické vstupy do motorickej kôry sú najhustejšie vo vrstve IV a VI. Ascendentné vlákna končia na dendritických trňoch pyramídových buniek ako excitačné synapsy. Ďalšie dôležité vstupy zahŕňajú aferentné vlákna kortiko-kortikálne (z kôrových areí SMA, premotorickej kôry, primárnej senzorickej kôry) a z corpus callosum.

Všetky subkortikálne projekcie z M1 odbočujú z vrstvy V, okrem kortiko-talamických vlákien z vrstvy VI a kortiko-striálnych spojov z vrstvy III. Zdá sa, že existuje gradient medzi pyramídovými bunkami vo vrstve IV-VI – kde malé neurónové bunky vo vyšších vrstvách sa projikujú do striata a mezencefala a väčšie bunky z nižších vrstiev sa projikujú do mozgového kmeňa a spinálnej miechy. Najväčšie pyramídové bunky vysielajú axóny až do lumbálnych spinálnych motoneurónov.

Hlavným princípom organizácie mozgovej kôry je okrem horizontálneho usporiadania buniek do vrstiev, vertikálne usporiadanie buniek do stĺpcov. Toto usporiadanie má svoj pôvod v embryogenéze vývoja kortexu, kde bunky migrujú v sprievode glie z primitívnej ektodermálnej platničky a dosahujú pozíciu blízko kortikálneho povrchu. Podľa [Mouncastla \(1997\)](#) neuróny z jedného „motorického kortikálneho stĺpca“ vysielajú axóny do jedného svalu, alebo malej skupinky svalov. Hlavnými bunkami sú veľké pyramídové bunky vo vrstve V – tzv. Betzove bunky a menšie pyramídové bunky vo vrstve III. Krátke medzi-stĺpcové spojenia zabezpečujú horizontálne vlákna vo vrstve IV a II. Dlhšie medzi-stĺpcové spojenia sa objavujú v povrchovejších vrstvách kôry. Stĺpce majú priemer 300 μm a obsahujú 80-100 buniek. ([Mills et al., 2006](#))

Existuje dôkaz, že area 4 obsahuje horizontálne usporiadanie vlákien, pričom vlákna prebiehajú kolmo na líniu gyrus precentralis. ([Meyer 1987](#)). Je to zaujímavé z hľadiska optimálneho umiestnenia osmičkovej cievky pri stimulácii primárnej kôrovej arey M1. Pre distálne svaly HK a väčšinu proximálnych svalov je motorický kortex najľahšie excitovateľný, ak prúd v cievke ide v pravom uhle voči osi precentrálneho gyru. Dôležitá je nielen orientácia cievky, ale aj smer prúdu v cievke. Registráciou MEP z jednej motorickej jednotky sa ukázalo, že orientácia cievky, kedy sa vygenerujú I1 vlny je odlišná, ako pri vzniku I3 vln, čo poukazuje na to, že sa tu uplatňujú odlišné systémy horizontálnych vlákien. ([Sakai et al., 1997](#)).

2.1.2 Organizácia kortikospinálnych dráh

Kortikospinálny trakt obsahuje u človeka 1,1 milióna vlákien. Väčšina vlákien je malého priemeru ($< 4 \mu\text{m}$), iba 2,6% vlákien má priemer väčší ako 16 μm . Vlákna s väčším priemerom pochádzajú pravdepodobne z Betzových buniek, ich počet sa odhaduje na 30 000 ([Lassek 1984](#)). Zastúpenie nemyelinizovaných kortikospinálnych vlákien sa odhaduje na menej ako 1%.

Približne 50% kortikospinálnych vlákien pochádza z primárnej motorickej kôry M1, 20% z SMA, 10% z cingulárnej motorickej oblasti a 5% z premotorickej a z primárnej senzorickej kôry.

Väčšina kortikospinálnych vlákien dosahuje až na úroveň miechy, zvyšné končia v jadrách hlavových nervov. Kortikospinálne vlákna majú početné kolaterály s ďalšími štruktúrami v mozgu a mieche (napr. mozoček, mozgový kmeň, talamus, bazálne gangliá, nc.ruber, nc.cuneatus....)

Laterálny kortikospinálny trakt v spinálnej mieche obsahuje vlákna, ktoré sa krížia v prechode predĺženej do spinálnej miechy v tzv. „decussatio pyramidum“. Neskrížené vlákna prebiehajú ako anteriórny kortikospinálny trakt. Zastúpenie skrížených a neskrížených vlákien je u človeka variabilné ([Nathan et al., 1990](#)). Kortikospinálne vlákna končia vo všetkých vrstvách sivej hmoty miechy, ale mnoho vlákien prechádza do laminy IX, kde sa spájajú priamo so spinálnymi motoneurónmi.

2.1.3 Spinálne motoneuróny a interneuróny

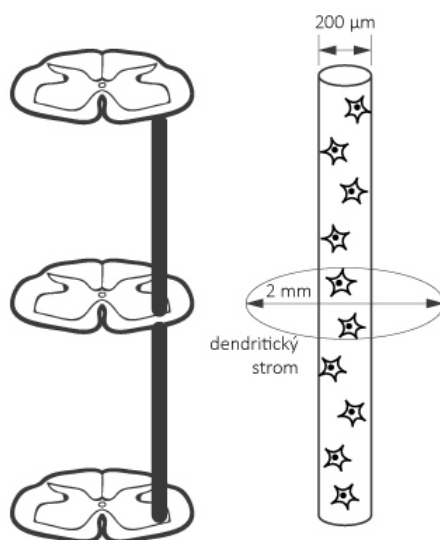
Telá spinálnych motoneurónov inervujúce príslušný sval, sú usporiadané v sivej hmote miechy v longitudinálnych stĺpcoch. Stĺpce môžu zasahovať do 2-3 segmentov, ich šírka je približne 200 μm . „Dendritické pole“ spinálneho motoneurónu je pomerne široké a siaha do okruhu s priemerom až 2 mm od tela neurónu.

Motorické jadrá sú usporiadané v sivej hmote miechy tak, že distálne svaly sú lokalizované laterálne a axiálne svaly mediálne.

Telá motoneurónov a dendrity sú pokryté početnými synaptickými spojeniami. Odhaduje sa, že spinálny motoneurón obsahuje až 100 000 synáps.

Spinálne interneuróny tvoria zložitý recipročný riadiaci systém, ktorý spája motoneuróny agonistov a antagonistov ([Jankowska a Lundberg, 1981](#)).

Gama-motoneuróny pravdepodobne tiež dostávajú priame spoje z motorického kortexu ([Clough et al., 1971](#)), aj keď dôkazy pomocou TMS u človeka tomu až tak nenasvedčujú. ([Rothwell et al., 1990](#)).



Obr. 2 Usporiadanie spinálnych motoneurónov. Schematické znázornenie stĺpcového usporiadania tel spinálnych motoneurónov v mieche v priebehu 2-3 segmentov miechy. „Dendritický strom“ spinálnych motoneurónov sa rozširuje v priemere niekoľkých mm (cca 2mm) (upravené podľa Porter and Lemon 1993)

2.2 Neuronálny substrát transkraniálnej magnetickej stimulácie

2.2.1 Transsynaptická depolarizácia kôrových neurónov

Aby boli kortikálne neuróny efektívne stimulované, musí prúd prechádzajúci tkanivami spôsobiť vznik transmembránového potenciálu (tzv. obrátenie polarity, kedy je vnútro membrány elektropozitívne oproti vonkajšej strane), ktorý je dostatočne silný na depolarizáciu membrán a vyvolanie vzniku akčného potenciálu. Indukované elektrické pole a výsledný tok prúdu v kôre závisí od rýchlosti zmeny indukovaného magnetického poľa

v cievke. Navyše vzájomný priestorový vzťah medzi indukovaným prúdom v tkanive a stimulovanými axónmi podmieňuje schopnosť TMS indukovať vznik akčných potenciálov v kôrových neurónoch.

Efektívna depolarizácia membrán sa preferenčne vyskytne v miestach, kde je najväčšia časová a priestorová zmena indukovaného elektrického poľa. Ohnutie axónov sa považuje za dôležitý priestorový faktor, ktorý určí, či dôjde k excitácii a vzniku AP v neuróne prostredníctvom TMS ([Maccabee et al., 1993](#)): elektrický prúd indukovaný TMS vedie k depolarizácii membrány axónov v magnetickom poli. K aktivácii dochádza s najväčšou pravdepodobnosťou v tých axónoch, ktoré zmenia svoju orientáciu vo vzťahu k indukovanému elektrickému poľu.

Akčné potenciály indukované TMS v kortikálnych axónoch sa šíria transsynapticky k ďalším neurónom, výsledkom tejto aktivácie je šírenie potenciálov do ďalších kortikálnych a subkortikálnych oblastí ([Groppa et al., 2012](#)). Excitačné vzruchy sa šíria pozdĺž kortikospinálnych dráh a periférnych motorických nervov do svalov, výsledkom je motorická aktivita, ktorá sa zaznamenáva ako MEP.

2.2.2 Descendentné vzruchy v kortikospinálnom trakte – hypotéza D a I vln

Hoci nie je stále objasnené, ktoré neuronálne štruktúry v kôre sú primárnym cieľom TMS, registrácia pomocou elektród implantovaných v epidurálnom priestore poskytla dôležitý náhľad na to, ako TMS indukuje kortikospinálnu descendentnú aktivitu ([Di Lazzaro et al., 2008](#)).

Pri aplikácii jednotlivých pulzov TMS do M1 kôrovej oblasti u človeka s postupne sa zvyšujúcou intenzitou stimulácie, možno na úrovni krčnej miechy zaznamenávať narastajúci počet descendentných kortikospinálnych vzruchov.

Tieto descendentné vzruchy boli zaznamenané v pyramídovej dráhe po priamej stimulácii kôry u zvierat ([Amassian et al., 1987](#); [Patton and Amassian, 1954](#)). Sú vyvolané vysoko synchronizovanými ortodrómnymi akčnými potenciálmi v rýchlo vedúcich axónoch s veľkým priemerom. Pochádzajú z kôrových neurónov, ktoré vytvárajú priame monosynaptické spojenia so spinálnymi motoneurónmi. Skoré a neskoré descendentné vzruchy je možné odlíšiť na základe ich začiatkovej latencie.

Prvý descendentný vzruch je výsledkom priamej excitácie kôrového motoneurónu v mieste výstupu jeho axónu a má najkratšiu latenciu. Pretože je spôsobený priamou excitáciou axónu bol tento vzruch nazvaný ako **D-vlna**, alebo priama (direct) vlna ([Di Lazzaro et al., 2004a](#)). Ďalšie vlny nasledujú v intervale 1,2–2,0 ms neskôr a sú výsledkom nepriamej transsynaptickej kortikálnej excitácie rozdielnej sady intrakortikálnych neurónov, ktoré sú spojené s Betzovými bunkami. Tieto neskoršie vlny sa označujú ako nepriame (indirect) alebo **I-vlny** a objavujú sa v čase najvyššej synchronizácie.

Aplikácia jednotlivých stimulov TMS (single pulse TMS - spTMS) kruhovou cievkou s nadprahovou intenzitou stimulu, produkuje sériu descendentných vzruchov (početné I-vlny

a D-vlnu), čo poukazuje na silnú repetitívnu aktiváciu rýchlo vedúcich kôrových motoneurónov ([Di Lazzaro et al., 2002](#)).

Z registrácie v epidurálnom priestore je známe, že výsledný MEP závisí na intenzite stimulácie, tvare cievky, konfigurácii pulzu a relatívnom prahu každého vzruchu voči smeru indukovaného prúdu v mozgovej kôre ([Di Lazzaro et al., 2003a](#), [2004b](#)).

2.2.3 Transsynaptická excitácia spinálnych motoneurónov

Každý descendentný kortikospinálny vzruch indukuje uvoľnenie glutamátu na kortiko-motoneuronálnej synapse, čo vedie k depolarizácii na postsynaptickej membráne bunky. Každé ďalšie uvoľnenie glutamátu vedie k sumácii v priestore a čase. Ak je vzruch dostatočne silný a dosiahne prahovú hodnotu, vyvolá vznik akčného potenciálu v spinálnych motoneurónoch. Tieto akčné potenciály sa šíria pozdĺž axónov periférnych motoneurónov a indukujú vznik motorickej odpovede, ktorá môže byť zaznamenaná ako MEP.

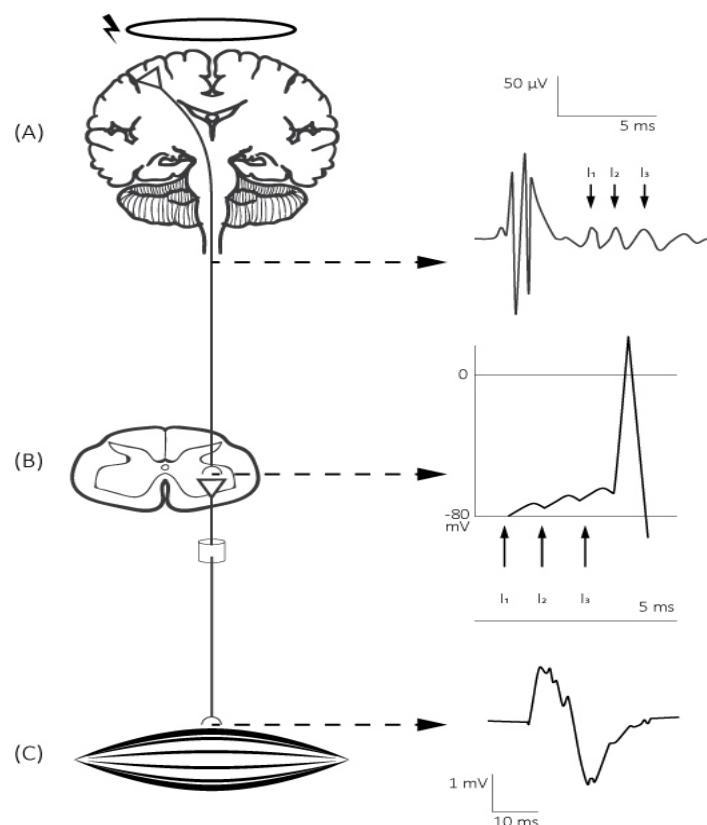
Sila kortikálneho descendente zostupujúceho potenciálu a lokálna excitabilita spinálnych motoneurónov určuje, aká bola účinnosť transsynaptickej kortiko-motoneuronálnej excitácie.

Descendentný excitačný výboj závisí na externých (napr. intenzita TMS pulzu) a interných faktoroch (napr. zrelosť a integrita kortikospinálnych spojení).

Procesy, ktoré vedú k zvýšeniu kortiko-motoneuronálnej excitácie, zvyšujú amplitúdu a skracujú latenciu MEPov. Napríklad, zvýšenie intenzity stimulu bude indukovať rýchlejšie a početnejšie descendetné excitačné výboje, čo vedie k rýchlejšej časovo-priestorovej sumácii na úrovni kortiko-motoneuronálnych synáps. Excitabilita motoneurónov je riadená komplexnými excitačnými a inhibičnými okruhmi. Zvýšenie excitability kortikálnych a spinálnych motoneurónov, napr. vôľovou kontrakciou cieľového svalu, tiež vedie k facilitácii TMS-indukovanej kortiko-motoneuronálnej excitácie, keďže pôjdu výboje z viacerých motoneurónov. Niektoré motoneuróny sa môžu vybíjať aj niekoľkokrát.

MEP získaný TMS stimuláciou motorickej kôry oveľa viac podlieha časovej disperzii než CMAP získaný supramaximálnou elektrickou stimuláciou periférneho nervu. To spôsobuje niektoré základné rozdiely medzi MEP a CMAP.

MEP vyvolaný stimuláciou M1 oblasti jedným stimulom (spTMS) má menšiu medzivrcholovú amplitúdu (peak-to-peak amplitúda), dlhšie trvanie a výraznejšie polyfázický tvar než CMAP. Tiež tvar a amplitúda MEP je pri každej následnej stimulácii spTMS viac variabilná než CMAP, a to v dôsledku internej fluktuácie excitability kortikomotorického systému.



Obr. 3 Neurofyziologický podklad MEP. A) TMS-indukovaná aktivácia kortikálnych neurónov, predominantne so vznikom neskorých I-vĺn a B) časovo-priestorová sumácia na kortiko-motoneuronálnej synapse C) MEP (upravené podľa Groppa et al, 2012)

2.3 Zhrnutie TES a TMS

TMS môže efektívne stimulovať kortikálne neuróny bez tvorby vysokého elektrického prúdu v koži a podkožnom tkanive. To vysvetľuje prečo TMS v porovnaní s transkraniálnou elektrickou stimuláciou (TES) nespôsobuje bolesť a je preto obvyčajne dobre tolerovaná pacientami. TES je alternatívnou stimulačnou technikou, ktorá excituje kortikálne neuróny transkraniálne a to rýchlo narastajúcim elektrickým prúdovým impulzom aplikovaným povrchovými elektródami pripojenými ku skalpu ([Merton and Morton, 1980](#)). TMS a TES sa líšia smerovaním elektrického poľa produkovaného v mozgu ([Saypol et al., 1991](#)). Elektrické polia vznikajúce počas TMS sú paralelné k povrchu hlavy a nie sú ovplyvnené vedením cez lebku. Elektrické polia vznikajúce počas TES obsahujú paralelné aj kolmé zložky voči povrchu hlavy a indukované elektrické polia vysoko závisia na vodivosti lebky. TES priamo aktivuje bunky pravdepodobne na proximálnej úrovni axónov a evokuje hlavne skoré descendné vlny – tzv. D-vlny, kým TMS generuje hlavne neskoršie vlny cez transsynaptickú excitáciu kortikospinálnych neurónov – tzv. I-vlny. Kým D-vlny sú odolnejšie voči supresívnemu efektu anestetík na excitáciu neurónov, účinok TES je menej ovplyvniteľný anestéziou než TMS. TES je preto metódou voľby pre monitorovanie vedenia kortikospinálnym traktom u pacientov v celkovej anestézii, napr. počas operácie spinálnej

miechy ([Szelenyi et al., 2005](#)). Na druhej strane TES sa nepoužíva často na diagnostické účely u bdelých pacientov, pretože spôsobuje výraznú bolesť.

TES

- Transkraniálna elektrická stimulácia pri prahovej intenzite stimulu evokuje vznik D-vĺn, v dôsledku priamej aktivácie kôrových motoneurónov v iniciálnom proximálnom segmente axónu alebo tesne pod ním. D vlna je zvyčajne sprevádzaná aj následnými I vlnami.
- So zvyšujúcou sa intenzitou stimulácie TES, dochádza k skokovitému posunu v mieste excitácie axónu – t.j. k excitácii dochádza v distálnejších úsekoch axónu. Najnižšie zachytené miesto, kde sa objavila excitácia bolo v „deccusatio pyramidum“.

TMS

- Transkraniálna magnetická stimulácia s použitím prahovej intenzity stimulu (MT) nad konvexitou skalpu, napr. nad M1 oblasťou pre ruku, predominantne vyvoláva vznik I-vĺn, ale pri vyššej intenzite stimulu, môže evokovať aj D-vlnu. To, či dôjde pri TMS k vyvolaniu I- alebo D-vĺn závisí od smeru indukovaného prúdu. TMS nad M1 oblasťou pre nohu napr. evokuje vznik D-vlny.
- Vôľová kontrakcia facilituje odpoveď svalu na stimuláciu, a to zvýšením excitability kôrových motoneurónov (tzv. zvýši „pool“ motoneurónov), ale aj počtu vzruchov descendnými dráhami.

3. Technické aspekty TMS

3.1 Základné vybavenie pre TMS

Základnou súčasťou prístrojového vybavenia pre realizáciu TMS je:

1. *magnetický stimulátor*
2. *stimulačná cievka*
3. *registračný prístroj*

Prvé magnetické stimulátory boli vyrobené v Sheffielde v roku 1985. Z nich vychádza aj väčšina dnešných stimulátorov. Základom každého stimulátora je veľkokapacitný kondenzátor, ktorý sa striedavo nabíja a vybíja. Vybíjanie prebehne v podobe pulzu silného elektrického prúdu, ktorý následne pretečie stimulačnou cievkou. Kapacita kondenzátora, dovoľí nabitie na 500-4000 V, čo predstavuje absorbovanú energiu 400-2000 joulov. Pri vybíjaní kondenzátora dosiahne prúd intenzitu 5000 A, vďaka čomu sa v cievke vybudí krátkodobé magnetické pole o sile 1-4 Tesla. Toto pole dosiahne maximum za 100-150 μ s po začiatku vybíjania. ([Mills et al., 1987](#)).

Kvalita magnetického stimulátora je daná energiou uchovanou v nabitom veľkokapacitnom kondenzátore a rýchlosťou, ktorou sa táto energia preniesie do stimulačnej cievky. Počas 100 μ s sa z kondenzátora do cievky preniesie energia so silou približne 500 joulov. Výkon vyjadrený vo wattoch, je ekvivalentom uvoľnenej energie za sekundu. Magnetický stimulátor dosiahne v okamihu vybíjania kondenzátora 5 megawattov. Pri vybíjaní sa teda počas 100-150 μ s premení celá energia elektrostatického náboja kondenzátora, na energiu elektromagnetickú. Rýchly prenos energie je nutný na to, aby došlo k rýchlej zmene intenzity magnetického poľa (k vzostupu a poklesu) a aby hustota indukovaného prúdu v nervovom tkanive dosiahla požadovaných 1-20 mA/cm². To je hodnota, ktorá sa dosahuje aj pri konvenčnej elektrickej stimulácii. ([Jalinous, 1991](#))

Magnetické stimulátory pre párovú alebo repetitívnu stimuláciu sú technicky náročnejšie. Stimulácia jednotlivými stimulmi je obmedzená dobou nabíjania veľkokapacitného kondenzátora. Pri párovej a repetitívnej stimulácii sú medzi jednotlivými stimulmi veľmi krátke intervaly, niekedy trvajúce len 1ms. Za takú krátku dobu, sa vybitý kondenzátor nestihne nabíť, preto sú potrebné dva kondenzátory (prvý sa vybije pri prvom a druhý pri druhom stimule). Pri vyšších frekvenciách rTMS sú potrebné štyri paralelné zdroje (kým sa prvý vybíja, ďalšie sú v rôznej fáze dobíjania. Najkratší možný interstimulačný interval je daný okamihom dobitia štvrtého z nich. ([Bareš et al., 2003](#))

Magnetické stimulátory produkujú monofázický alebo bifázický stimul, v závislosti od konkrétneho výrobcu. Od tvaru stimulu závisí smer toku prúdu, ktorý následne určuje, ktoré štruktúry budú stimulované.

3.1.1 Tvar stimulu – monofázický versus bifázický

V klinickej praxi sa pri TMS využívajú dva typy pulzov – monofázické alebo bifázické. Tvar pulzu má významný dopad na samotnú stimuláciu a jej vplyv na CNS. Indukovaný tok prúdu v jednom smere, je vždy vyrovnávaný tokom prúdu v opačnom smere.

Monofázický pulz

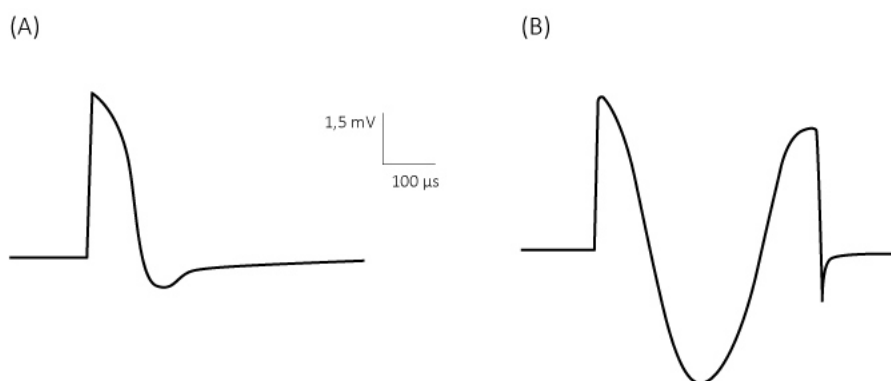
Pozostáva zo silného počiatočného toku prúdu, ktorý indukuje magnetické pole o sile 1-2,5 Tesla s vrcholom približne 50 μ s od začiatku pulzu. Počiatočná časť monofázického pulzu je vyrovnávaná kriticky tlmeným spätným prúdom. Spätný prúd má nízku amplitúdu a trvá niekoľko sto milisekúnd. Počiatočná časť pulzu je fyziologicky aktívna (stimuluje mozgové tkanivo), kým spätný prúd nemá žiadny vplyv na stimuláciu CNS. Používanie termínu monofázický – nie je úplne správne. Pulz totiž pozostáva z viacerých fáz, nielen z 1 fázy, ale iba prvá fáza stimulu, vyvoláva prietok prúdu v mozgu, ktorý je dostatočne silný na to, aby vyvolal vznik akčných potenciálov.

Bifázický pulz

Svojim tvarom pripomína sínusoidu. Pri bifázickej stimulácii je vplyv stimulácie menej závislý od smeru prúdu. Počiatočný vzostup prúdu je nasledovaný poklesom prúdu pod nulu a následne znova vzostupom prúdu späť na nulu. Na rozdiel od monofázickej stimulácie, indukuje každá fáza bifázického stimulu vznik prúdu v tkanive, ktorý lepšie pôsobí v rovnakom alebo opačnom smere ako počiatočná vzostupná fáza bifázického pulzu. Kým všetky zložky prúdu bifázického pulzu prispievajú k elektrickej stimulácii kortexu, druhá (reverzná) fáza má najvyššiu amplitúdu a najdlhšie trvanie. Reverzná fáza nielenže indukuje silnejší prúd v tkanive ako počiatočná vzostupná fáza, opačné smerovanie prúdu tiež spôsobuje stimuláciu rozdielnej skupiny neurónov v kôre, ako počiatočná vzostupná fáza

Monofázické a bifázické TMS pulzy

Excitujú čiastočne odlišné skupiny kortikálnych axónov pri použití rovnakej orientácie cievky: pri monofázickej TMS. Práve počiatočná fáza excituje kortikálne axóny, kým pri bifázickej TMS je najefektívnejšia druhá (reverzná) fáza.



Obr. 4 Tvar magnetického stimulu. A) Monofázický stimul , B) Bifázický stimul. (upravené podľa Sommer et al., 2002b)

Tvar cievky - kruhová verus osmičková

Magnetické cievky môžu mať rozdielny tvar. Na diagnostické účely sa používa kruhová alebo osmičková cievka.

Veľké kruhové cievky

Majú vonkajší priemer ≥ 10 cm a sú silnejšie ako osmičkové cievky. Majú dobrú hĺbkovú penetranciu a indukujú elektrický prúd vo veľkom objeme mozgového tkaniva (všetky oblasti ležiace pod prstencom cievky sú rovnomerne stimulované).

Ide teda o **non-fokálnu stimuláciu**. Indukované elektrické pole slabne smerom ku stredu cievky, preto na dosiahnutie efektívnej stimulácie cieľovej oblasti musí byť nad ňou priložený prstenec a nie stred cievky.

Osmičková cievka

Umožňuje fokálnu stimuláciu ([Cohen et al., 1991](#)). Osmičková cievka pozostáva z dvoch kruhových cievok priložených k sebe tak, že prúd v každej z nich ide opačným smerom ([Jalinous, 1991](#)). Najväčšia hustota prúdu je práve v strede, kde sa cievky stretajú ([Cohen et al., 1991](#)). Preto by mal byť stred osmičkovej cievky umiestnený nad cieľovú oblasť, aby bola stimulácia efektívna.

Pretože indukovaný prúd v tkanive je 2-3-krát vyšší v strede cievky než pri okrajoch, táto cievka umožňuje relatívne selektívnu stimuláciu jednotlivých kortikálnych oblastí pri použití nízkej alebo strednej intenzity stimulácie. Táto **fokálna stimulácia** má uplatnenie hlavne vo výskume alebo v špecifických situáciách v klinickej praxi, kde sa vyžaduje zmapovanie príslušnej oblasti.

Kónická cievka

Umožňuje stimuláciu hlbších štruktúr (napr. na vnútornej strane hemisfér, využíva sa pri stimulácii DK, alebo pri stimulácii v oblasti mozgového kmeňa). Nasadzuje sa na hlavu ako helma, najsilnejšie pole je v strede, kde sa cievky spájajú, ale stimulovaný je väčší objem tkaniva ([Jalinous 1997](#))

Smer indukovaného prúdu

Smer indukovaného prúdu v tkanive predstavuje dôležitý parameter, keďže M1 oblasť je najlepšie stimulovateľná prúdmi pretekajúcimi v smere postero-anteriórnom.

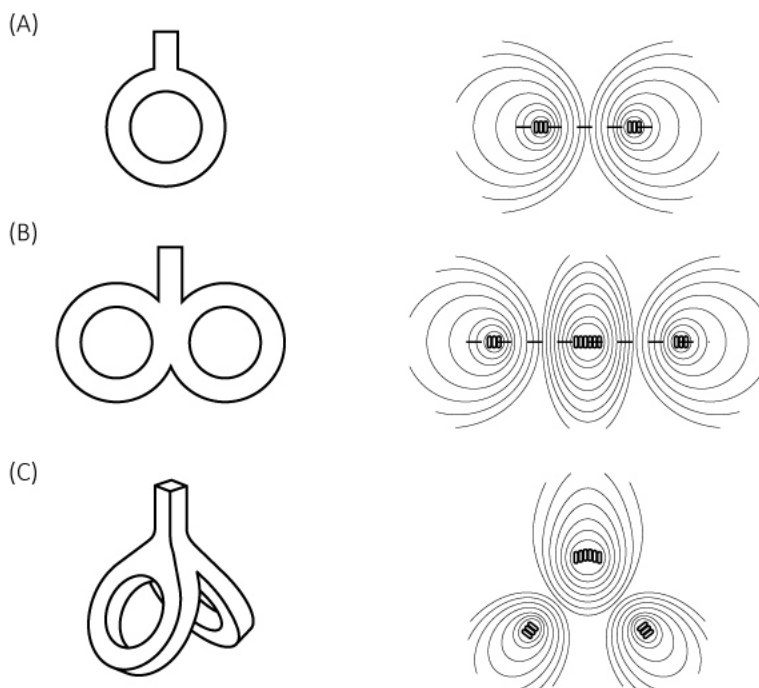
Pri použití kruhovej cievky, musí vyšetrujúci zohľadniť, ktorá **strana cievky** sa má dotýkať skalpu, aby indukovala optimálny smer prúdu v mozgu (v smere alebo proti smeru hodinových ručičiek).

Pri použití veľkej kruhovej cievky orientácia rúčky cievky nie je podstatná.

Pri TMS s použitím osmičkovej cievky smer prúdu určuje práve **orientácia rúčky cievky**. Orientácia rúčky cievky korešponduje so smerom prúdu v strede cievky a musí byť

konštantná počas celej doby stimulácie. Pri potrebe zmeniť smer prúdu, je potrebné otočiť cievku o 180 stupňov v horizontálnej rovine - čiže rúčka cievky smeruje opačne.

V porovnaní s veľkou kruhovou cievkou nie je pri osmičkovej cievke podstatné, ktorý povrch cievky sa dotýka skalpu



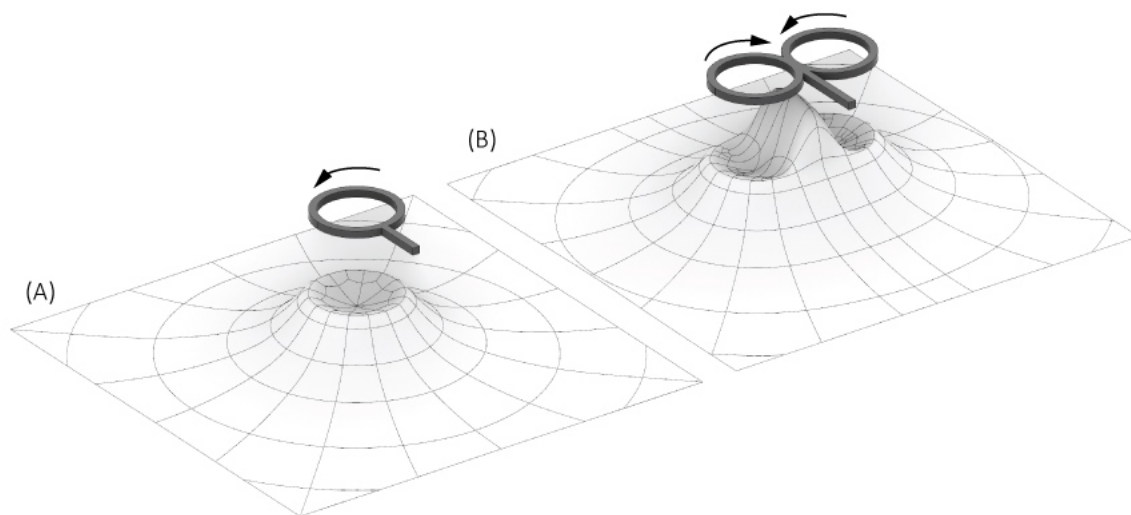
Obr. 5 Typy cievok, tvar magnetického poľa. A) Kruhová cievka, B) Osmičková cievka, C) Kónická cievka (upravené podľa Bareš et al., 2003)

3.1.2 Propagácia a šírenie magnetického poľa cievky

Hĺbka penetrácie TMS je limitovaná, pretože indukované magnetické pole exponenciálne slabne so zväčšovaním vzdialenosti od cievky. To znamená, že intenzita požadovaná na efektívnu stimuláciu cieľovej kortikálnej oblasti sa zvyšuje s narastajúcou vzdialenosťou od cievky. Preto by mala byť cievka umiestnená priamo na skalp a to paralelne s hlavou vyšetrovaného subjektu, čím sa minimalizuje vzdialenosť medzi cievkou a kortexom. Penetrácia tkanivom sa zväčšuje s narastajúcou intenzitou stimulu a priemerom cievky. Avšak aj pri použití cievky s veľkým priemerom a maximálnej intenzity stimulácie, TMS nie je schopná stimulovať neurálne štruktúry lokalizované v hĺbke mozgových hemisfér (ako napr. mediálna časť temporálneho laloka, talamus, bazálne gangliá). Naopak TMS primárnej motorickej arey pre ruku (M1-ruka) je účinná už pri relatívne nízkej intenzite stimulu, pretože ide o relatívne veľkú oblasť lokalizovanú na povrchu hemisfér. Vyššie intenzity sú potrebné pre efektívnu stimuláciu primárnej motorickej arey pre DK (M1-noha), pretože táto oblasť M1 je vnorená v interhemisferálnej fisúre, t.j. vo väčšej vzdialenosti kortexu od cievky.

Použitím osmičkovej cievky a silnej intenzity stimulu je možné stimulovať tkanivo vo vzdialenosti 3-4 cm od povrchu cievky (Terao a Ugawa, 2005), avšak najsilnejšia je stimulácia do 2-3 cm od cievky. Vzájomná interakcia medzi ohybmi kortexu a rýchlou redukciou sily magnetického poľa so zväčšujúcou sa vzdialenosťou od TMS cievky umožňuje

priestorové rozlíšenie približne 1 cm (Brasil-Neto a kol.,1992, Wassermann a kol., 1992a,b), t.j. posunutím cievky o 1 cm možno rozoznať odlišný vplyv stimulácie, hoci samotný stimul sa šíri do oveľa väčšej vzdialenosti. Avšak ak zoberieme do úvahy, že sila magnetického poľa rýchlo klesá so zväčšovaním sa vzdialenosti od stredu cievky, efektívna priama stimulácia je prítomná iba v limitovanej oblasti kortexu blízko stredu cievky (Roth a Saypol, 1991, Barker 1999). Akýkoľvek iný efekt TMS pozorovaný mimo tejto arey pravdepodobne vzniká cestou kortiko-kortikálnych a kortiko-subkortikálnych spojení.



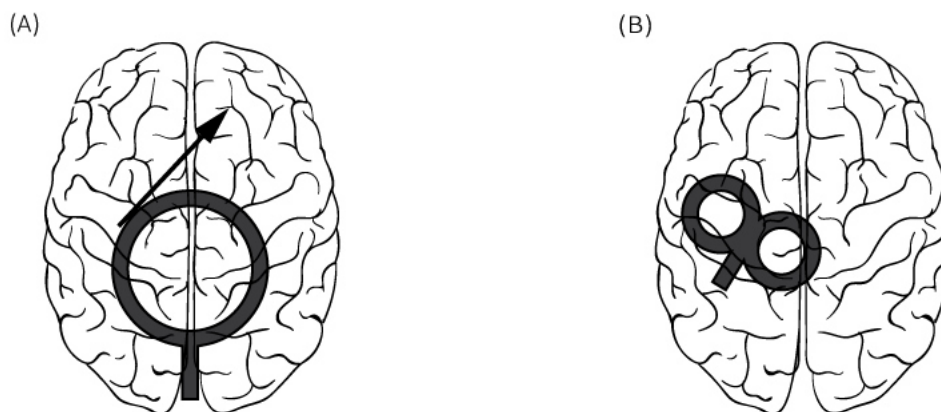
Obr. 6 3D obraz indukovaného poľa.

3D obraz elektrického poľa indukovaného pod A) kruhovou, B) osmičkovou cievkou

Ktorá cievka je najvhodnejšia pre diagnostické účely TMS?

Pre diagnostické účely sa odporúča použiť veľkú kruhovú cievku.

1. Umiestnenie cievky nad cieľovú oblasť M1 je jednoduchšie s veľkou kruhovou než osmičkovou cievkou, pretože cievka efektívne stimuluje väčší objem tkaniva
2. Veľká kruhová cievka má lepšiu penetranciu do hĺbky, čo je výhoda TMS pri stimulácii primárneho motorického kortexu pre dolné končatiny
3. TMS stimulácia M1 kortexu s non-fokálnou kruhovou cievkou je menej citlivá na malé zmeny spôsobené pozíciou/naklonením cievky v porovnaní s osmičkovou cievkou



Obr. 7 Optimálna poloha cievky pri stimulácii M1 arey. A) kruhovou cievkou , B) osmičkovou cievkou

3.2 Synchronizácia magnetického stimulátora s registračným prístrojom

Magnetický stimulátor sa len zriedka používa ako samostatné zariadenie. Väčšinou je potrebné poznať motorický prah (MT) stimulácie, preto musí byť synchronizovaný s činnosťou registračného systému, obvykle s EMG prístrojom. Podľa typu aplikácie sa môže pripojiť aj k prístroju EEG, magnetickej rezonancii alebo PET.

Magnetický stimulátor možno ovládať manuálne (ručne nastaviť intenzitu stimulu a stlačením spúšťača na rúčke cievky, alebo automaticky – pomocou počítača. Okamih TMS stimulácie sa vždy zobrazí na registrovanom EMG/EEG signále ako artefakt.(Bareš et al., 2003)

Pripojenie magnetického stimulátora do elektrickej siete má svoje špecifiká, ktoré vyplývajú z nárazového odberu veľkého prúdu , čo môže viesť ku kolísaniu sieťového napätia. Doporučuje sa preto pripojiť stimulatory na iný fázový okruh, než na ktorý je pripojený EMG alebo EEG prístroj. Pri párových a repetitívnych stimulátoroch je vhodné pripojiť každý zdroj stimulátora na samostatný fázový okruh s dostatočne veľkým ističom (minimálne 16 A)

4. Bezpečnosť TMS

Vypracované sú podrobné odporúčenia pre bezpečné používanie jednopulzovej a repetitívnej TMS u zdravých aj u pacientov ([Rossi et al. 2009](#)).

Hoci TMS je považovaná za bezpečnú metódu, pred samotným vyšetrením je potrebné odobrať od vyšetrovaného subjektu krátku anamnézu.

Pýtame sa najmä na výskyt epileptických záchvatov, synkopy, ochorenia postihujúce CNS, kraniotraumy, užívané lieky (najmä lieky zvyšujúce pravdepodobnosť vzniku epileptického záchvatu), implantované elektródy, neurostimulátory, kardiostimulátor, protézy, kochleárne implantáty, pumpy aplikujúce lieky, tehotenstvo.

Pre tento účel bol publikovaný krátky 13-otázkový dotazník pred samotným TMS vyšetrením (Rossi et al., 2011), čo je upravená verzia **pôvodného** 15-otázkového dotazníka publikovaná r. 2009 v rámci bezpečného používania TMS (**Safety, ethical considerations, and application smernice for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research 2009**, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260536/>)

Okrem implantovaných elektród a stimulačných zariadení sú ostatné kontraindikácie považované za relatívne.

Potrebné je starostlivo zvážiť riziko a benefit TMS pred samotným vyšetrením pacienta.

4.1 Epileptické záchvaty a synkopy

Epileptické záchvaty sa považujú za najzávažnejšiu možnú komplikáciu, ktorá môže byť TMS vyvolaná.

V skutočnosti bolo publikovaných len zopár prípadov, kedy bol epileptický záchvat priamo indukovaný stimuláciou, a to z obrovského počtu niekoľko tisíc pacientov, ktorí absolvovali TMS. Šlo najmä o prípady, u ktorých sa aplikovala repetitívna TMS ([Rossi et al. 2009](#)).

Riziko vyvolania záchvatu pri štandardne aplikovanej jednopulzovej TMS je veľmi nízke. Popisuje sa menej ako 5% známych, TMS vyvolaných záchvatov počas jednopulzovej TMS, pričom šlo o pacientov so známym štrukturálnym poškodením mozgu alebo pod vplyvom záchvatu-provokujúcich liekov (napr. pacient s bipolárnou poruchou, na nízkych dávkach lítia a chlorpromazínu, dostal epileptický záchvat po aplikácii 5 jednotlivých stimuloch TMS pri intenzite stimulátora 60% v trvaní 3 minút ([Tharayil et al. 2005](#)).

Pomer riziko/benefit TMS musí byť individuálne zhodnotený u každého rizikového pacienta so štrukturálnym poškodením mozgu (napr. tumor, cievna mozgová príhoda), s anamnézou epileptických záchvatov alebo pri užívaní záchvatu-provokujúcich liekov.

Zriedkavo sa počas TMS môžu objaviť aj synkopy. Vazodepresorická (neurokardiogénna) synkopa je bežnou reakciou na úzkosť a fyzický dyskomfort, čo sa objavuje aj v súvislosti s inými neinvazívnymi alebo invazívnymi procedúrami.

Hlavným rozlišovacím znakom synkopy od epileptického záchvatu je rýchle nadobudnutie plného vedomia v priebehu pár sekúnd, nie minút ([Caplan 2000](#)). Prodromálne symptómy ako „Potrebujem si ľahnúť“, „potrebujem vzduch“, rozmazávanie a zatmievanie zorného poľa, pocity tepla, bradykardia, či oslabenie periférnych pulzov sú známkami obehového zlyhávania.

Niekedy môže byť problém odlíšiť synkopu od záchvatu, najmä ak ide o konvulzívnu synkopu. V prípade synkopy, pacienti často udávajú ich výskyt už aj v anamnéze pred samotnou TMS.

4.2 Ďalšie vedľajšie účinky TMS

Iné vedľajšie účinky pri spTMS sú mierne a prechodné. Väčšina subjektov vyšetrenie TMS dobre toleruje, ak sú oboznámení s tým, čo sa môže počas vyšetrenia TMS objaviť (napr. budú cítiť stimul v oblasti miesta priloženia cievky, počuť kliknutie, pozorovať trhnutie/pohyb končatín, sťahovanie svalov v oblasti tváre). Mierny dyskomfort (až mierna bolesť hlavy) sa môže objaviť pri použití vyššej intenzity stimulácie, alebo pri repetitívnych stimuloch s vyššou frekvenciou, samotný zvuk stimulácie môže byť pre niektorých nepríjemný, vhodné je preto používať štuple do uší.

4.3 Bezpečnostné odporúčania TMS pri určitých skupinách pacientov

Špecifické opatrenia vyžadujú pacienti s intrakraniálne implantovanými elektródami (napr. hlboká mozgová stimulácia v oblasti bazálnych ganglií (DBS), epidurálne/subdurálne implantované elektródy pre kortikálnu stimuláciu, kochleárne implantáty, ktoré sú podkožne spojené s drôťmi so samotným stimulačným zariadením).

TMS stimulácia v blízkosti elektód, drôtov, či elektrických zariadení môže teoreticky indukovať zvýšené napätie v ich okolí. Klinické skúsenosti ukazujú, že jednopulzová stimulácia TMS u pacientov s implantovanými elektródami, vrátane vagovej stimulácie, môže byť bezpečne vykonaná, ak nie je cievka pri stimulácii umiestnená v blízkosti podkožne implantovaných elektrických zariadení. To isté pravidlo platí v prípade iných druhov stimulátorov, infúzných púmp a kardiostimulátorov. V prípade kochleárnych implantátov, je potrebné pred TMS stimuláciou odstrániť externú časť zariadenia, keďže je veľmi blízko k miestu stimulácie.

Jednopulzová stimulácia (spTMS) u detí je považovaná za bezpečnú procedúru s minimálnym rizikom. ([Gilbert et al. 2004](#)). Zvýšenú opatrnosť vyžadujú deti pred 18 mesiacom veku, pretože fontanely ešte nie sú úplne uzavreté a tiež nemožno vylúčiť možné mechanické poranenie CNS pri silnom tlaku cievky. Deti musia mať pri TMS stimulácii zavedené štuple do uší.

U gravidných žien je nepravdepodobné, že by došlo k poškodeniu plodu pri TMS aplikovanej v oblasti skalpu, keďže indukované elektromagnetické pole rýchlo slabne so vzdialenosťou od cievky a dosahuje nulové hodnoty 70 cm od cievky. ([Karlstrom et al. 2006](#)).

Neodporúča sa TMS stimulácia v lumbálnej oblasti (magnetická stimulácia v mieste výstupu lumbosakrálnych nervových koreňov) v prípade zavedených kovových implantátov v tejto oblasti (protéz v LS oblasti, zavedených púmp pre aplikáciu liekov), pretože nie sú stanovené bezpečnostné normy, pre rýchlo sa meniace indukované elektromagnetické pole v tejto oblasti.

Napriek uvedeným skutočnostiam je TMS stimulácia považovaná za veľmi bezpečnú.

5. Najčastejšie hodnotené parametre TMS

5.1 Kortikálny motorický prah (MT)

Motorický prah (MT) predstavuje najnižšiu intenzitu stimulu, ktorá poskytne opakovateľnú odpoveď MEP v cieľovom svalu. MT sa obvyčajne určuje na začiatku registrácie MEP, pretože predstavuje tiež referenčnú hodnotu pre nastavenie stimulačnej intenzity pre registráciu ďalších parametrov. Existujú rozličné spôsoby stanovenia MT, obvyčajne sa hodnotí počas úplnej relaxácie – tzv. pokojový MT.

5.1.1 Pokojový MT

Definuje sa ako intenzita stimulu potrebná na opakované vyvolanie MEP s amplitúdou cca 100 uV aspoň v 50% z 10-20 za sebou nasledujúcich stimulov ([Rossini et al. 1994](#)), alebo aspoň 3 zo 6 stimulov ([Conforto et al. 2004](#)).

Z praktického hľadiska je vhodné začať stimuláciu s nižšou intenzitou stimulu (než je očakávaný MT) a postupne ju zvyšovať o 5% ([Rossini et al. 1994](#)) a pri prahovej hodnote ju skúsiť znižovať o 1-2%, kým získame menej ako 50% merateľných MEP z 10 stimulácií ([Reid 2003](#)).

Mills a Nithi ([1997](#)) navrhujú meranie tzv. dolného a horného MT – dolný MT získame poklesom intenzity stimulu o 1%, kým nevymizne 10 po sebe idúcich MEP, horný MT sa určí postupným zvyšovaním intenzity stimulu o 1%, kým nevyvoláme 10 po sebe idúcich odpovedí MEP s amplitúdou vyššou ako 20 uV. Na základe tohto merania stanovili normálne hodnoty MT $38,0 \pm 8,6$ % (dolný MT) a $46,6 \pm 9,4$ % (horný MT) pre m.FDI použitím osmičkovej cievky.

Použitím cirkulárnej cievky a registrácie MEP z m.ADM predstavuje MT $47,7 \pm 7,5$ % s 1,5T cievkou a $41,2 \pm 7,3$ % s 2T cievkou. Rozdiel v MT viac ako 10% sa už považuje za patologický ([Triggs et al. 1999](#)). Medzistranový rozdiel by nemal byť väčší ako 5% ([Eisen 1992](#)).

MT je všeobecne nižší pre distálne než proximálne svaly (Rossini a kol., 1994, Mills a kol., 1997). Dolné končatiny a svaly panvy majú vyšší MT. Variabilita MT v zdravej populácii je výrazná, pričom existuje vysoká korelácia medzi súrodencami. Nebol zistený signifikantný rozdiel medzi pohlaviami ([Wassermann 2002](#)). Rozdiel v MT medzi hemisférami je minimálny, preto je v diagnostike monohemisferálnych lézií užitočné medzistranové porovnanie ([Traversa et al. 1998](#)).

MT poukazuje na excitabilitu motorického systému ako celku – na kortikálnej aj spinálnej úrovni. MT sa zvyšuje užívaním liekov blokujúcich Na-kanál ([Ziemann et al. 1996](#)). Tiež je ovplyvnený polohou – nižší v sede a v stoji, vyšší v ľahu ([Ackermann et al. 1991](#)) a mentálnym stavom - subjekt so zavretými očami a mentálne inaktívny má nižšiu amplitúdu MEP a MT je ľahko zvýšený, kým pri otvorených očiach a jednoduchšej matematickej kalkulácii je MT nižší ([Rossini and Rossi 2007](#)). Podobne mentálna predstava pohybu z registrovaného svalu zvyšuje amplitúdu MEP ([Abbruzzese et al. 1996](#); [Izumi et al. 1995](#)). Mierna kontrakcia cieľového svalu znižuje MT, preto pri hodnotení pokojového MT je potrebné sa presvedčiť o kompletnej relaxácii svalu. Pre stanovenie MT MEP bolo

odporučené dodržiavať interval medzi jednotlivými impulzmi viac ako 3s, aby sa predišlo facilitačnému alebo inhibičnému vplyvu na nasledujúci stimul ([Rothwell et al.1999](#)).

Redukovaný MT

- poukazuje na hyperexcitabilitu na úrovni miechy, kortexu alebo obidvoch
- t.j. nižšia intenzita stimulu vyvolá motorickú odpoveď

Zvýšený MT

- poukazuje na zníženú excitabilitu spinálnych motoneurónov alebo kortexu
- t.j. na vyvolanie motorickej odpovede je potrebná vyššia intenzita stimulu

Excitabilitu na úrovni **spinálnych motoneurónov**, možno posúdiť meraním **H reflexu**.

5.1.2 Metódy stanovenia MT

- Ak sa vyvolala motorická odpoveď t.j. MEP aspoň v 50% pri aplikácii série 16 stimulov ([Maertens de Noordhout et al. 1992](#)),
- Minimálna intenzita stimulu, ktorá evokuje 100% MEP v 20 po sebe nasledujúcich stimuláciách ([Di Lazzaro et al. 1999](#)),
- Vyvolanie MEP o amplitúde aspoň 100 uV v 3 z 5 stimulov ([Reutens and Berkovic 1992](#))

Medzinárodná komisia ([Rossini et al. 1994](#)) odporučila nasledujúcu metódu na meranie MT:

- postupné zvyšovanie intenzity stimulu o 5%, až kým nedosiahneme MEP (okolo 100 uV) v 50% z 10-20 nasledujúcich stimulov (čo je definované ako excitačný prah)
- pomerne presná metóda na meranie MT, ktorá umožňuje stanoviť excitačný prah s presnosťou zmeny intenzity stimulátora o 1% a použitím minimálneho počtu stimulov bola popísaná autormi Mills a Nithi (1997b). Tu bývajú definované dve hodnoty stimulačnej intenzity – dolná hranica, definovaná ako najvyššia intenzita, ktorá nevyvolá ani jeden MEP pri aplikácii 10 po sebe idúcich stimulov a horná hranica, ktorá je označovaná ako najnižšia intenzita, ktorá vyvolá 10 po sebe idúcich stimulov MEP. Z týchto hodnôt (spodný a horný MT) sa vypočíta priemerná hodnota MT, ktorá vyvolá MEP s pravdepodobnosťou 50%. MT nezávisí od pohlavia, veku ani dominancie hemisfér.

Zvýšený MT sa pozoroval napr. v niektorých prípadoch ALS ([Eisen et al. 1990](#)), SM ([Hess et al. 1987](#)), pri migréne ([Maertens de Noordhout et al. 1992](#)), unilaterálnej lézii cerebela ([DiLazzaro et al. 1999](#)), po podaní fenytoínu ([Mavrouidakis et al. 1994](#)), alkohole ([Ziemann et al. 1995](#)) a po NCMP ([Mills 2006](#)).

Znížený MT bol pozorovaný vo včasných štádiách ALS ([Mills and Nithi 1997](#)), pri idiopatickej generalizovanej epilepsii ([Reutens and Berkovic 1992](#)) a progresívnej myoklonickej epilepsii ([Reutens et al., 1993](#)).

5.2 Latencia MEP (CL)

Latencia predstavuje čas medzi kortikálnou stimuláciou a začiatkom vzniku evokovaného potenciálu MEP v cieľovom svalu.

Závisí od toho, či je registrácia realizovaná v *pokoji* alebo pri *svalovej kontrakcii*.

V bežnej praxi sa meria latencia a amplitúda MEP *pri miernej facilitácii*, a to z niekoľkých dôvodov:

- a) pacienti majú často **problém úplne relaxovať** vyšetrovaný sval,
- b) počas facilitácie je MT MEP nižší a amplitúda MEP vyššia, čo umožňuje použiť **nižšiu intenzitu stimulu** ([Sandbrink 2008](#)).
- c) tento spôsob je obzvlášť výhodný pri **registrácii MEP zo svalov DK**, kde je niekedy ťažké získať MEP aj pri maximálnej intenzite stimulátora.
- d) Latencia MEP počas facilitácie je o 2-3ms kratšia, než počas relaxácie, niekedy je rozdiel aj do 6ms ([Rossini et al. 1994](#)).

Pri 10% svalovej kontrakcii (m.ADM, biceps brachii, m.TA a m.soleus) maximálnej sily sa skrakuje latencia MEP približne o 3ms, pričom pri ďalšom zvyšovaní kontrakcie do 60% došlo k skráteniu latencie len minimálne ([Kischka et al. 1993](#)). V praxi je subjekt požiadaný mierne kontrahovať cieľový sval na pár sekúnd (10% svalovej sily pre distálne svaly HK a 20% pre proximálne svaly HK a svaly DK) a TMS je aplikovaná počas izometrickej kontrakcie. Medzi stimulmi pacient relaxuje, aby sme predišli únave ([Sandbrink 2008](#)). Výraznejšia svalová kontrakcia spôsobuje ťažkosti v identifikovaní začiatku MEP ([Rossini et al.1994](#)).

Pri meraní latencie MEP je potrebné, aby sa použila nadprahová intenzita stimulu, aby sme predišli výraznej variabilite latencie MEP spôsobenej podprahovou stimuláciou. V klinickej praxi sa odporúča použiť intenzitu 120-150% pokojového MT ([Groppa et al. 2012](#); [Rothwell et al.1999](#)). Niektorí autori používajú maximálnu intenzitu stimulátora ([Fuhr et al.1991](#); [Furby et al. 1992](#)), čo je výhodné hlavne pri registrácii zo svalov DK ([Di Lazzaro et al.2004a](#)). Niektorí autori registrujú 4-5 reprodukovateľných odpovedí MEP, ktoré následne superponujú, aby odmerali najkratšiu začiatočnú latenciu MEP. Pri fyziologických hodnotách latencie stačí registrovať aj menej odpovedí MEP. Iba zriedka sú MEP také nízke a nepravidelné, že je potrebné spriemernenie niekoľkých odpovedí MEP ([Sandbrink 2008](#)).

5.3 Centrálny motorický kondukčný čas (CMCT)

CMCT odráža vedenie centrálnym úsekom motorických dráh medzi primárnou motorickou kôrou M1 a spinálnou miechou.

Môžeme ho vypočítať odčítaním periférneho motorického kondukčného času (PMCT) od kortikálnej latencie MEP:

$$\text{CMCT} = \text{CL} - \text{PMCT}$$

PMCT je možné merať:

- *pomocou F vlny* pri registrácii CMAP z cieľového svalu (PMCT/F)
- *použitím magnetickej stimulácie* v mieste výstupu *spinálnych koreňov* (PMCT/M) ([Samii et al.1998](#)).

5.3.1 Meranie CMCT pomocou F vlny

Metóda využívajúca F vlnu pozostáva z konvenčnej elektrickej stimulácie periférneho nervu, ktorý inervuje cieľový sval a z merania minimálnej latencie F vlny (z 20).

Periférny motorický kondukčný čas sa vypočíta ako:

$$\text{PMCT/F} = (F + M - I)/2,$$

kde F je minimálna latencia F vlny, M je latencia CMAP a I je odrazom milisekundového zdržania potrebného k vzniku spätného výboja II. motoneurónu (podstata F vlny) pri vyšetrení ([Kimura et al. 1994](#)).

Táto 2.metóda je možná len pre svaly a nervy s možnosťou registrácie F vlny – hlavne pri distálnych svaloch rúk a nôh.

Pre proximálne svaly (ako napr. m.biceps brachii) sa používa tzv. šľachovo-reflexná metóda ([Ofuji et al. 1998](#)).

PMCT/T pochádza z latencie šľachového reflexu – T, ktorá je analógiou metódy s použitím F-vlny:

$$\text{PMCT/T} = (T - I)/2$$

kde synaptické zdržanie na úrovni alfa motoneurónov sa odhaduje na 1 ms.

5.3.2 Meranie CMCT stimuláciou v spinálnej oblasti

Mnoho laboratórií využíva *metódu magnetickej stimulácie spinálneho koreňa* na meranie periférneho motorického kondukčného času – PMCT/M.

Nervový koreň je stimulovaný v oblasti foramen intervertebrale.

PMCT/M teda nezahŕňa prevodový čas z motoneurónov predných rohov miechy k foramen intervertebrale.

Výsledný CMCT/M je o niečo dlhší, keďže zahŕňa aj proximálny segment spinálneho nervového koreňa.

Pri magnetickej stimulácii cervikálnych koreňov je teda CMCT/M dlhší o 0,5-1,4 ms, čo odpovedá vzdialenosti 3-4 cm ([Furby et al. 1992](#); [Samii et al. 1998](#)) príp. až 7 cm ([Garassus et al. 1993](#)) z buniek predného rohu až po intervertebrálne foramen.

Pre lumbálnu oblasť je rozdiel medzi CMCT/F a CMCT/M väčší – od 3-3,1ms ([Di Lazzaro et al. 2004b](#); [Garassus et al. 1993](#)) až po 3,9-4,1 ms ([Samii et al. 1998](#)), čo predstavuje vzdialenosť 17-20 cm (ak predpokladáme kondukčnú rýchlosť pozdĺž kaudy 50m/s).

Pri magnetickej stimulácii spinálneho koreňa a výpočte CMCT/M môžeme mať falošne pozitívne spomalenie centrálného motorického vedenia napr. pri ochoreniach periférnych nervov, pri lumbálnych radikulopatiách, spinálnej stenóze – v dôsledku zahrnutia proximálneho segmentu koreňa do výpočtu CMCT/M, kým pri použití F vlny bude CMCT/F v norme – čo môžeme využiť aj diagnosticky ([Di Lazzaro et al.2004b](#)).

Magnetická stimulácia koreňa sa realizuje pri relaxovanom svalu, odporúča sa použiť vyššie intenzity stimulu a superponovaním niekoľkých odpovedí môžeme určiť reprodukovateľnú periférnu latenciu ([Sandbrink 2008](#)).

Intenzita stimulu by mala byť aspoň 130% MT, pri m.FDI a m.EDB 160-180% MT, prípadne až maximálna intenzita stimulátora ([Samii et al. 1998](#)).

Hodnoty latencie dosahujú fázu plateau pri intenzitách magnetického stimulátora pre HK nad 60% a pre DK nad 80% ([Di Lazzaro et al. 1999](#)).

Niekedy aj pri použití maximálnej intenzity stimulátora nie je možné dosiahnuť supramaximálnu stimuláciu koreňa a TMS tak nie je vhodná na určenie proximálneho kondukčného bloku. Pri ochoreniach periférnych nervov je niekedy obtiažne získať F vlnu. ([Sandbrink 2008](#)). Hodnoty CMCT pre rôzne svaly sú uvedené v tabuľke č.1.

Pre dosiahnutie a porovnanie referenčných hodnôt je potrebné dodržať: stimuláciu počas relaxácie alebo facilitácie, výpočet CMCT/F alebo CMCT/M.

CMCT pozostáva z času potrebného na aktiváciu kortikospinálneho systému v kortexe, kondukčného času pozdĺž pyramídovej dráhy a z času spinálneho oneskorenia. Za fyziologickú kondukčnú rýchlosť pozdĺž kortikospinálnych dráh sa považuje 65m/s (Eisen a Shtybel 1990), príp. 68 ± 5 m/s ([Ugawa et al.1995](#)). Spinálne oneskorenie pozostáva aspoň z jedného synaptického zdržania na úrovni predných rohov a z času potrebného na dosiahnutie páliaceho prahu temporálnou sumáciou, aby sa aktivoval cieľový sval a odhaduje sa na $0,5 \pm 0,3$ ms ([Ugawa et al. 1995](#)).

CMCT závisí na výške postavy, hlavne pre svaly DK a panvy. Vtedy sa odporúča použiť konštantu na výpočet CMCT v závislosti od výšky. CMCT pre m.TA sa vypočíta ako:

$$\text{CMCT} = 0,076 \times \text{výška (cm)} + 3,4$$

pri 10% izometrickej svalovej kontrakcie a ak je PMCT získaný elektrickou stimuláciou koreňa ([Claus 1990](#)).

Pri PMCT meraním použitím magnetickej stimulácie koreňa sa používa rovnica:

$$\text{CMCT} = 0,083 \times \text{výška (cm)} + 3,28$$

pri 10% svalovej kontrakcii ([Furby et al. 1992](#)).

CMCT je o niečo nižší u žien kvôli výške ([Furby et al. 1992](#)), s vekom sa zvyšuje ([Weber a Eisen 2002](#)). [Kloten a kol.\(1992\)](#) zistili, že rozdiely latencií CMCT medzi vekovou skupinou 19-29 rokov a viac ako 60 rokov použitím magnetickej stimulácie sa zvyšujú o 0,1 ms pre m.biceps brachii, o 0,7 ms pre m.FDI ($5,8 \pm 1$ ms vs. $6,5 \pm 1,1$ ms) a o 2,1 ms pre m.TA ($14 \pm 1,3$ ms vs. $16,1 \pm 1,9$ ms).

Tab. 1 CMCT pre svaly HK a DK (upravené podľa Sandbrink 2008)

Sval	Facilitácia	CL [ms]	CMCT/F [ms]	CMCT/M [ms]	Podľa autora
Výška [cm]					
Horné končatiny					
Biceps	+	$12,5 \pm 1,2$		$7,1 \pm 1,1$	Furby et al.1992
	+	$9,4 \pm 1,7$		$6,0 \pm 1,2$	Eisen et al.1990
	+	$10,2 \pm 0,5$		$5,1 \pm 0,3$	Abbruzzese et al.1993
	+	$11,4 \pm 1,2$			Osei-Lah a Mills 2004
EDC	+	$14,2 \pm 1,7$		$6,7 \pm 1,0$	Eisen et al.1990
APB	-	$22,6 \pm 1,2$		$9,5 \pm 1,1$	Barker et al.1987
	+	$21,1 \pm 1,5$		$8,0 \pm 1,2$	Barker et al.1987
	+		$4,3 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,6$	Dvorak et al.1992
	+	$20,2 \pm 1,6$	$6,5 \pm 2,0$	$7,9 \pm 2,1$	Eisen et al.1990
	+	$20,3 \pm 1,2$	$5,8 \pm 1,0$	$6,7 \pm 1,0$	Garassus et al.1993
ADM	-	$22,2 \pm 1,5$		$9,4 \pm 1,0$	Barker et al.1987
	+	$20,5 \pm 1,7$		$7,4 \pm 1,2$	Barker et al.1987
	+		$5,8 \pm 0,8$	$6,0 \pm 0,9$	Claus 1990 (Magstim 200)
	+		$4,0 \pm 0,8$	$5,2 \pm 0,9$	Dvorak et al.1992
	+	$20,5 \pm 1,2$	$6,1 \pm 1,0$	$7,0 \pm 0,9$	Furby et al.1992
	+		6,3 (3SD)	7,7 (3SD)	Di Lazzaro et al.1999

FDI	-	23,0±1,7			Mills a Nithi 1997
	+	21,1±1,6		5,7±1,1	Mills a Nithi 1997
	+	19,7±1,2	5,5±0,7		Osei-Lah a Mills 2004
Dolné končatiny					
Quadriceps					
150-174	+	20,9±1,2		13,0±1,4	Dvorak et al.1992
175-191	+	23,4±1,9			Dvorak et al. 1992
Rectus femoris	+			16,6 (3SD)	Di Lazzaro et al.1999
	+	21,5±1,7		14,2±1,5	Furby et al. 1992
Vastus medialis	+	21±1,9			Osei-Lah a Mills 2004
Tibialis ant.					
150-174	+	28,5±2,5		12,8±1,4	Dvorak et al.1992
175-191	+	30,7±1,8		14,0±1,3	Dvorak et al.1992
	+	26,1±1,9	9,9±1,8	13,8±1,5 =0,083xvýška+3,28	Furby et al.1992
168±8,8	+	29,1±1,4		14,4±0,9	Abbruzzese et al.1993
155±187	+	27,4±2,6	10,7±1,77	14,2±1,7	Garassus et al.1993
EDB					
150-174	+	36,9±2,4	11,3±1,7	13,4±1,7	Dvorak et al.1992
175-191	+	39,6±2,0			Dvorak et al.1992
155-187	+	36,3±2,6	11,1±1,4	14,5±1,5	Garassus et al.1993
Gastrocnemius	+			14,2±1,5	Bischoff et al.1993
Abd.hallucis	-	43,3±3,0		18,8±2,0	Barker et al.1987
	+	41,2±3,4		16,7±2,4	Barker et al. 1987
	+	39,1±2,5	12,5±2,2		Osei-Lah a Mills 2004

	+	39,4±2,7	12,4±1,2	16,9±0,9	Di Lazzaro et al.2004a
Flexor hallucis	+	38,5±2,4		15,2±1,7	Miscio et al.1999

EDC – extensor digitorum communis, APB – abductor pollicis brevis, ADM – abductor digiti minimi, FDI – dorsalis interosseus primus

5.3.3 Meranie kondukčného času medzi kôrou-kmeňom (C-BST) a kmeňom-koreňom (BST-RCT)

Stimulácia v úrovni mozgového kmeňa alebo foramen magnum ([Ugawa 1999](#), [Terao a Ugawa 2002](#)) pomocou kónickej magnetickej cievky, ktorú umiestnime nad inion za účelom indukcie prúdu (smerom nahor) vedie k vyvolaniu jedného descendntného vzruchu.

Možno tak vypočítať čas vedenia medzi kôrou a mozgovým kmeňom:

$$C-BST = CL-BSL$$

Tiež možno vypočítať čas vedenia medzi mozgovým kmeňom a miechovým koreňom:

$$BST-RCT = (C-BST) - PMCT$$

To umožňuje lokalizovať léziu na úrovni kortikospinálneho traktu nad alebo pod decussatio pyramidum

5.3.4 Meranie kondukčného času - kôra-conus (CCCT), kôra-cauda equina (CECT)

Novšia metóda, ktorá umožňuje aktivovať kónus medularis v spinálnom kanáli ([Matsumoto et al. 2009](#); [2013](#)) pomocou veľkej kruhovej 20 cm cievky a registrovať odpovede zo svalov DK. Zatiaľ nie je odporúčaná pre bežné klinické účely.

5.4 Amplitúda MEP

Absolútna hodnota amplitúdy MEP odráža aktivitu centrálného aj periférneho motoneurónu, pričom je ovplyvniteľná ochorením PNS. Užitočnejším parametrom pre meranie funkcie centrálného motoneurónu je korelácia amplitúdy MEP a CMAP (ktorú získame konvenčnou elektrickou stimuláciou periférneho nervu, [Rossini et al.1994](#)).

Pomer amplitúd MEP/CMAP možno vyjadriť v % :

$$MEP \% = \frac{\text{amplitúda MEP}}{\text{amplitúda CMAP}} \times 100.$$

Amplitúda MEP sa meria od najvyššieho negatívneho vrcholu k najvyššiemu pozitívnemu vrcholu (*peak - to - peak*, [Rossini et al. 1994](#)) alebo od najvyššieho negatívneho vrcholu k izoelektrickej čiare (*baseline - peak*, [Triggs et al. 1999](#)). Amplitúda CMAP sa môže merať rovnakým spôsobom.

Amplitúda MEP a tým aj pomer MEP/CMAP % sa zvyšuje pri kortikálnej stimulácii s vyššou intenzitou.

Počas vôľovej kontrakcie sa amplitúda MEP zvyšuje.

Distálne svaly HK dosahujú maximálnu amplitúdu MEP už pri kontrakcii cca 10% maximálnej svalovej sily, pre m.TA sa amplitúda MEP zvyšuje postupne až kým kontrakcia nedosiahne 60% maximálnej svalovej sily ([Kischka et al.1993](#)). Preto amplitúdu MEP z proximálnych svalov HK a zo svalov DK môžeme klinicky hodnotiť, ak je stupeň kontrakcie monitorovaný a máme k dispozícii aj kontrolné hodnoty amplitúdy MEP získané rovnakým spôsobom. Amplitúda MEP sa však vyznačuje veľkou inter ako aj intraindividuálnou variabilitou. Všeobecne sa amplitúda MEP hodnotí ako abnormálna, ak je medzistranový rozdiel 50% a viac u pacientov bez známk postihnutia periférneho motoneurónu a periférnych nervov ([Weber and Eisen 2002](#)). Pre distálne svaly HK ak amplitúda MEP predstavuje menej ako 15% (príp.10%) amplitúdy CMAP je hodnotená ako patologická, ak je väčšia ako 20% je považovaná za fyziologickú ([Hess et al.1987](#); [Triggs et al.1999](#)). Použitím maximálnej intenzity stimulátora a facilitácie dosahuje MEP% maximálne 50-60% z amplitúdy CMAP ([Hess et al.1987](#)). Použitím metódy troch stimulov (triple stimulation technique - TST), ktorá zahŕňa kortikálnu magnetickú stimuláciu spárovanú s 2 elektrickými stimulmi periférneho nervu, dosiahneme aktiváciu takmer všetkých spinálnych motoneurónov ($99\pm2\%$) pre m.ADM (na rozdiel od konvenčného merania MEP%, ktoré dosahovalo len $65\pm16\%$) ([Magistris et al.1999](#)), podobne TST aktivuje všetky neuróny inervujúce m.AH na DK ([Buhler et al. 2001](#)). TST zabezpečuje presnejší odhad aktivácie centrálného motorického systému (pri registrácii zo svalov ruky bola táto metóda 2,75 krát senzitívnejšia v detekcii poruchy centrálného vedenia než konvenčná TMS ([Magistris et al.1999](#)) a pri svaloch DK 2,54 krát senzitívnejšia ([Buhler et al. 2001](#)). TST je však technicky náročnejšia, vhodná len pre distálne svaly a pacientmi menej tolerovaná, čo limituje jej použitie v klinickej praxi ([Sandbrink 2008](#)).

5.5 Kortikálna perióda útlmu (cSP)

Konštantnú vôľovú kontrakciu svalu možno registrovať pomocou povrchových elektród. Ak počas vôľovej kontrakcie aplikujeme stimul TMS do oblasti motorického kortexu, dôjde ku vzniku MEP a následne k výpadku registrovanej aktivity na EMG krivke v podobe izoelektrickej čiary. Tento výpadok sa označuje ako **perióda útlmu (silent period)**. Perióda útlmu môže byť registrovaná z rôznych svalov ([Wassermann et al. 1994](#); [Werhahn et al. 1996](#)).

5.5.1 Trvanie periódy útlmu (cSP)

Je variabilné, závisí od *intenzity stimulácie*.

Čím vyššia intenzita stimulácie, tým dlhšie trvanie periódy útlmu ([Haug et al. 1992](#); [Ho et al. 1998](#); [Kukowski a Haug 1992](#)).

Naopak, sila kontrakcie len minimálne ovplyvňuje trvanie periódy útlmu ([Inghilleri et al. 1993](#); [Kukowski a Haug 1992](#)).

Pri redukovaní intenzity stimulu na poprahovú hodnotu, kedy už nedochádza ku vyvolaniu MEP, spriemernením niekoľkých kriviek zaznamenávajúcich konštantnú

kontrakciu svalu možno aj napriek tomu pozorovať relatívnu redukciu v prebiehajúcej EMG aktivite.

Pri nízkych intenzitách stimulu bolo pozorované, že perióda útlmu začína o 7 ms neskôr, než pri vysokých intenzitách stimulov ([Wassermann et al. 1992](#)).

Tiež bolo dokázané, že prebiehajúca vôľová kontrakcia môže byť potlačená ipsilaterálnou stimuláciou kotexu. ([Ferber et al. 1992](#); [Chiappa et al. 1995](#); [Wassermann et al. 1994](#)). Tento vplyv možno pozorovať v ipsilaterálnych svaloch HK v priemere 36 ms po aplikácii stimulu, čo je asi o 12-15 ms neskôr po vyvolaní excitačnej odpovede MEP z kontralaterálnej hemisféry ([Mills 2006](#)).

Mechanizmy uplatňujúce sa na kortikálnej perióde útlmu sú komplexné, multifaktoriálne a nie sú úplne objasnené.

5.5.2 Meranie cSP

Existuje niekoľko metód na meranie kortikálnej periódy útlmu (cSP). Hlavný problém je rozhodnúť, kedy cSP začína.

Návrat signálu MEP k bazálnej línii sa nedá presne určiť, preto sa častejšie začína merať cSP od začiatkovej latencie MEP, koniec sa určí znovuoobjavením vôľovej tonickej aktivity na EMG.

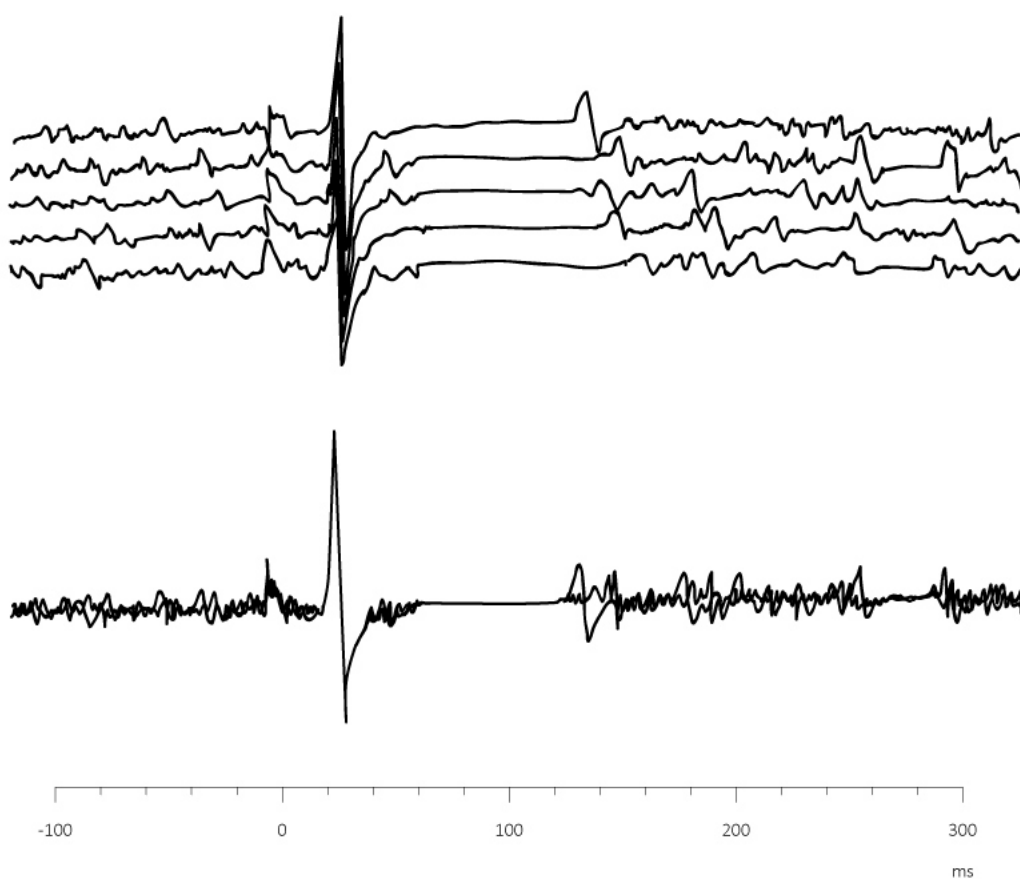
Určenie ukončenia cSP je niekedy ťažké, keďže EMG aktivita sa objavuje postupne a nie naraz.

Podľa odporúčení IFCN 2012 ([Groppa et al. 2012](#))

- ak EMG aktivita dosiahne stav pred TMS stimuláciou a trvá aspoň 50ms, táto aktivita predstavuje ukončenie cSP.

Čiže objavenie sa prvej viditeľnej EMG aktivity predstavuje koniec cSP. Na určenie trvania cSP sa odporúča spriemerniť 5-6 ([Groppa et al. 2012](#)) až 10 meraní cSP ([Mills 2006](#)).

Parameter cSP sa meria počas izometrickej vôľovej aktivity cieľového svalu. Je definovaná ako čas, ktorý uplynie od začiatku MEP až po znovuoobjavenie EMG aktivity. cSP môže trvať 200-300 ms, čo je potrebné zohľadniť pri nastavení obrazovky s dostatočne dlhou časovou základňou (minimálne 400 ms po TMS stimule).



Obr. 8 Meranie kortikálnej periódy útlmu (cSP). Meranie cSP od začiatku odpovede MEP po koniec izoelektrickej čiary (znovuobjavenie EMG aktivity). Hore - päť odpovedí cSP s rôznou dĺžkou trvania, dole superpozícia piatich stôp - pomôže lepšie určiť ukončenie cSP (upravené podľa Mills et al., 2006)

6. Typy stimulácií TMS – základné charakteristiky

6.1 Stimulácia jednotlivými impulzmi – spTMS

Predstavuje metódu TMS, kde konvenčné magnetické stimulatory vydávajú jednotlivé pulzy nepravidelne, t.j. jeden za niekoľko sekúnd ([Hallet et al.1999](#)).

Výsledkom spTMS nad M1 oblasťou je motorická odpoveď MEP, ktorú je možné zaznamenať pomocou povrchových elektród z príslušného cieľového svalu.

Najčastejšie sa využíva v diagnostike porúch na úrovni kortikospinálnych dráh, s cieľom určiť vedenie centrálnym úsekom motorických dráh (stimuláciou v oblasti motorickej kôry M1 a v spinálnej oblasti) (pozri kapitola 7).

6.2 Párová stimulácia – pTMS

Pri pTMS sa aplikujú dva za sebou nasledujúce stimuly v krátkom časovom intervale (milisekundy až stovky milisekúnd, hovoríme o tzv. interstimulačnom intervale - ISI), pričom sa sleduje vplyv 1. stimulu (tzv. podmieňovací stimul, conditioning stimulus) na veľkosť motorickej odpovede vyvolanej druhým stimulom (tzv. testovací stimul).

Získané výsledky sa líšia v závislosti od intenzity prvého stimulu, intenzity druhého stimulu, intervalu medzi stimulmi (ISI).

V závislosti od dĺžky interstimulačného intervalu dochádza k inhibícii alebo excitácii na úrovni kortiko-kortikálnych okruhov ([Rothwell et al.1990](#)).

Metóda sa uplatňuje najmä vo výskume, pri skúmaní integrity a excitability inhibičných a facilitačných neuronálnych okruhov v motorickej kôre.

6.3 Repetitívna stimulácia – rTMS

Tento termín sa používa pre pravidelne sa opakujúce TMS stimuly vyvolané stimulačnou cievkou nad skalpom rôznou frekvenciou ([Barešet al. 2003a](#)).

Prvýkrát bola predstavená roku 1989, ako stimulácia, kedy bolo možné aplikovať za sebou stimuly s veľmi krátkym ISI 10 ms ([Rossini et al. 1992](#)).

K tomu sú potrebné technicky náročnejšie magnetické stimulatory (s viacerými kondenzátormi - 2-4 zdroje – ktoré pracujú v protifáze – kým sa jeden vybíja, druhý sa nabíja, ďalšie sú v rôznej fáze dobíjania), aby sa vo veľmi krátkom časovom intervale (10 alebo 20ms) dosiahla rovnaká sila stimulu.

rTMS môže meniť excitabilitu kortexu, ktorá pretrváva ešte niekoľko minút aj po samotnej stimulácii([Pascual-Leone et al.1999](#)).

Tento efekt sa využíva hlavne experimentálne pri sledovaní zmien na úrovni excitability motorických a non-motorických oblastí, v štúdiu plasticity, ale v poslednom období aj za účelom terapeutického využitia rTMS.

7. Diagnostické využitie jednopulzovej TMS (spTMS)

Aplikácia jednotlivých stimulov TMS (spTMS) sa využíva na vyšetrenie integrity kortikospinálnych dráh, a to za účelom:

1. včasného odhalenia subklinickej lézie kortikospinálneho traktu, predovšetkým na úrovni centrálného motoneurónu
2. sledovania progresie ochorenia
3. hodnotenia efektu liečby

Štandardne ju využívame pri mnohých ochoreniach asociovaných s postihnutím CNS, ako napr. skleróza multiplex, amyotrofická laterálna skleróza, cievna mozgová príhoda, extrapyramídové ochorenia, ochorenia miechy.

TMS sa diagnosticky využíva aj pri lézii tvárového nervu, prípadne iných hlavových nervov.

Neštandardne sa môže použiť aj pri vyšetrení funkcie respiračných, laryngeálnych, faryngeálnych, paraspinálnych svalov, svalov panvy a sfinkterov.

Pri diagnostike sa využíva meranie motorického evokovaného potenciálu – MEP, ktorý získame magnetickou stimuláciou primárnej motorickej kôry M1 a registráciou odpovede z cieľového svalu. Ďalšie potrebné parametre možno získať magnetickou stimuláciou v krčnej a lumbálnej oblasti (v mieste výstupu nerových koreňov) a elektrickou stimuláciou príslušného periférneho nervu (vyšetrenie CMAP a F-vlny).

7.1 TMS primárnej motorickej kôry M1

7.1.1 Intenzita stimulu

Intenzita stimulu sa volí vo vzťahu ku *pokojuvému motorickému prahu* (MT), ktorý sa stanoví na začiatku vyšetrenia (podrobný popis pozri MT).

Pri samotnom vyšetrení MEP sa potom používa *supramaximálna intenzita stimulácie* voči pokojovému MT, t.j. 120-150% MT (t.j. o 20 až 50% vyššia intenzita ako bola potrebná pre určenie MT).

Podľa IFCN komisie z r.2012 ([Groppa et al. 2012](#)) sa odporúča použiť supramaximálnu intenzitu stimulácie **140% pokojového MT** a z cieľového svalu zaznamenať **5-6 motorických odpovedí MEP**. V prípade, že zaznamenané MEPy majú veľmi nízku amplitúdu, zvýši sa intenzita stimulácie až na 170% MT, aby sa otestovalo, či zvýšenie intenzity stimulácie vedie ku zvýšeniu amplitúdy MEP, alebo nie.

7.1.2 Stav cieľového svalu

MEP možno vyšetrovať z *relaxovaných* alebo *mierne kontrahovaných svalov* (odporúča sa simultánna mierna 20% kontrakcia svalov obojstranne). Pri kontrakcii sa zvyšuje excitabilita neurónov, TMS je efektívnejšia. Skrakuje sa však aj latencia MEP, preto

je potrebné v závere uviesť, za akých podmienok bolo vyšetrenie TMS realizované a to zohľadniť aj pri hodnotení výsledkov.

V prípade, že pacient nie je schopný kontrahovať sval (napr. pri paréze), uprednostňujeme vyšetrenie v pokoji (aktivácia svalu na jednej strane môže totiž zvýrazniť asymetriu MEP)

7.1.3 Miesto stimulácie a výber cievky

Určíme optimálne miesto umiestnenia cievky na skalpe.

Pri použití veľkej kruhovej cievky sa odporúča **štandardné umiestnenie cievky** („standard coil position“) **nad vertexom** (pozri polohu cievky).

U niektorých pacientov, nemusí byť táto štandardná poloha cievky optimálna. Môžeme to overiť tak, že znížime intenzitu stimulácie natoľko, aby sme získali MEP s priemernou amplitúdou 0,5 – 1 mV. Potom cievku posúvame o 1cm v smere anteriórne, posteriórne, mediálne a laterálne, pričom v každom mieste evokujeme 3 MEP. Ak v niektorej polohe sú získané amplitúdy MEP podstatne vyššie, považujeme danú polohu pre konkrétneho pacienta za optimálnu pre ďalšie vyšetrenie.

Po **stanovení optimálneho miesta** je vhodné si **polohu označiť** (napr. fixou, obkreslíme polohu cievky na skalpe), aby bola zabezpečená optimálna poloha cievky počas celého vyšetrenia.

Pri použití veľkej kruhovej cievky možno registrovať MEP z pravej aj ľavej končatiny súčasne. V kortikálnych latenciách (CL) získaných MEP je prítomný malý medzistranový rozdiel, čím zistíme, ktorá hemisféra bola stimulovaná ako prvá. Preto je potrebné zohľadniť smer prúdu v cievke a pri vyšetrovaní pravej a ľavej hemisféry cievku otočiť, aby sme zabezpečili správny tok prúdu v CNS.

7.1.4 Vhodný počet MEP

Pre **stanovenie amplitúdy a latencie** je potrebné vyšetriť niekoľko MEP z ľavej a pravej strany, odporúča sa **vyšetriť 5-6 MEP**. Najlepšie sa vyšetrujú MEP z distálnych svalov na HK (napr. registrácia z m.ADM, m.IDP, m.APB) a na DK (napr. m.TA, m.AH).

Pre diagnostické účely sa najčastejšie hodnotí MEP s najvyššou amplitúdou a najkratšou latenciou z ľavej a pravej strany. Nie je potrebné spriemerňovať všetky získané hodnoty MEP.

7.1.5 Normy MEP

Pre klinické účely by malo mať každé pracovisko používajúce TMS zhotovenú tabuľku s vlastnými normami pre: CMCT, pokojový MT, MEP/CMAP pomer, cSP.

Normatívne hodnoty by mali byť dostupné pre každý testovaný sval, rozdelené podľa veku (každých 10 rokov), pohlavia a výšky. Následne sa definujú cut-off hodnoty, ktoré odlišujú normálne od abnormálnych hodnôt. Za patologické sa považujú hodnoty, ktoré sa

odlišujú od priemernej hodnoty v kontrolnej skupine o 2,5 až 3 SD. Senzitivita a špecificita merania závisí od týchto normatívnych dát. Pre určitú variabilitu sa odporúča urobiť zvlášť normy pre pravé a ľavé končatiny. To je dôležité pre detekciu jemných medzistranových rozdielov, čo umožňuje zistiť, či nameraná asymetria je ešte v rámci normy, alebo ju možno považovať za patológiu.

Normatívne dáta pre hodnotené parametre MEP na základe odporúčení IFCN Committee (Rossini et al. 2015).

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350257/>

7.1.6 Protokol TMS pri vyšetrowaní MEP

Pacienta vyšetrujeme v sediacej, prípadne ležiacej polohe, počas vyšetrenia má pacient oči otvorené, aby sme sledovali, či je počas celého vyšetrenia bdely. Štandardne sa zaznamenávajú odpovede MEP z distálnych svalov HK a DK bilaterálne pomocou povrchových elektród (napr. Ag/AgCl elektródy), po rutinnej príprave kože a aplikácii gélu. Aktívna elektróda sa nalepí do stredu bruška cieľového svalu (s najvyššou koncentráciou nervovo-svalových platničiek), referenčná elektróda sa nalepí na šľachu svalu, približne 2cm laterálne od aktívnej elektródy. Zemniaca elektróda sa umiestni do elektricky inaktívnej oblasti medzi TMS cievku a snímacie elektródy. Odoberieme krátku osobnú a liekovú anamnézu od pacienta, identifikačné údaje (vek, výška, dominancia končatín – pravák/ľavák), čo sú faktory ovplyvňujúce výsledky vyšetrenia. Pacientovi vysvetlíme postup vyšetrenia a požiadame ho o spoluprácu pri vyšetrení.

1. Definovanie cieľa vyšetrenia TMS
2. Zaznačenie demografických údajov o pacientovi (meno, vek, výška, pravák/ľavák)
3. Krátka osobná a lieková anamnéza, kvôli nožnej interferencii s výsledkami vyšetrenia
4. Detailné vysvetlenie postupu vyšetrenia
5. Príprava miesta pre nalepenie povrchových elektród na cieľový sval, skontrolovanie kožnej impedancie (pod 10kOhm)
6. Výber a umiestnenie cievky
7. Stanovenie pokojového MT
8. Určenie intenzity stimulu pre získanie konštantných odpovedí MEP a zaznamenanie niekoľkých odpovedí MEP z cieľového svalu
9. Stanovenie kortikálnej periódy útlmu pri vôľovej kontrakcii svalu
10. Meranie centrálneho kondukčného času (CMCT)
 - a) $CMCT/M = CL-PMCT$
 - b) $CMCT/F = CL - (dlatCMAP + Fvl - 1)/2$
11. Určenie pomeru amplitúd MEP/CMAP
12. Zaznamenanie prípadných nežiadúcich účinkov TMS

7.2 TMS a vyšetrenie vodivosti pre svaly HK

V klinickej praxi sa TMS najčastejšie využíva na meranie vodivosti kortikospinálnymi dráhami pre distálne svaly HK, a to z niekoľkých dôvodov:

1. veľká kortikálna area pre svaly HK v oblasti motorického kortexu
2. ľahká dostupnosť - motorická area pre ruku je uložená na povrchu asi 5-6 cm laterálne od vertexu na inter-aurálnej línii a 0-1 cm rostrálne od interaurálnej línii ([Wilson et al. 1993b](#)).

Stimulácia HK

Pre diagnostické účely sa používa pri TMS veľká cirkulárna cievka umiestnená nad stred vertexu, pričom k hemisfére, ktorú chceme stimulovať, okraj cievky mierne pritlačíme. Pri monofázickej stimulácii, by mal prúd v cievke smerovať antero-posteriórne, čo indukuje vznik prúdu v mozgu, ktorý smeruje postero-anteriórne. Rúčka cievky smeruje dozadu.

Pri použití osmičkovej cievky, je spojnice (stred cievky) umiestnená nad kortikálnu oblasť pre ruku, t.j. 5 cm laterálne a 0–1 cm anteriórne voči vertexu. Rúčka cievky zvisla so stredovou líniou uhol 45°a smeruje postero-laterálne, aby indukovaný prúd prebiehal kolmo na gyrus precentralis.

Najčastejšie sa odpovede MEP registrujú z distálnych svalov na HK – m.interosseus dorsalis primus (FDI), abductor pollicis brevis (APB), adductor digiti minimi (ADM)

Na predlaktí možno registrovať MEP z m.extensor carpi radialis (ECR) a m.flexor carpi radialis (FCR), ale tvar odpovede tu býva často polyfázický.

Kortikálna area pre m.deltoideus je ~ 1,5-2 cm mediálne od distálnych svalov ruky.

Pri snímaní MEP z proximálnych svalov (m.deltoideus, m.biceps brachii), bude motorický prah (MT) vyšší a amplitúda MEP nižšia, horšie definovateľná, v dôsledku menšej kortikálnej reprezentácie, horšej synchronizácii kortikomotoneuronálnych výbojov a väčšej objemovej distribúcie svalov.

Interpretácia výsledkov pre svaly HK

Najčastejším a najrelevantnejším elektrofyziológickým parametrom pre hodnotenie integrity kortikospinálnych dráh je meranie CMCT. V tabuľke uvádzame hodnoty CMCT namerané u zdravých dobrovoľníkov od rôznych autorov s ohľadom na použitú metodiku merania (s facilitáciou/v pokoji), s ohľadom na získaný periférny kondukčný čas (použitím F vlny alebo magnetická stimulácia v oblasti výstupu C koreňa z foramen intervertebrale). Ďalším dôležitým parametrom je hodnotenie amplitúdy MEP vo vzťahu k maximálnej amplitúde CMAP cieľového svalu – pomer MEP/CMAP.

7.3 TMS a vyšetrenie vodivosti pre svaly DK

Vyšetrenie MEP zo svalov DK je oproti HK náročnejšie. Faktory ovplyvňujúce TMS svalov DK sú nasledovné:

1. primárna kortikálna motorická area pre DK je lokalizovaná hlbšie (v interhemisferálnej fisúre), preto je nutné použiť vyššiu intenzitu stimulácie (často maximálnu intenzitu stimulátora)

2. existuje menej priamych monosynaptických kortiko-spinálnych prepojení kortikálnych a spinálnych motoneurónov pre DK
3. rozdielna orientácia axónov pre DK v porovnaní s HK zhoršuje možnosť trans-synaptickej stimulácie
4. veľká vzdialenosť (od kortexu ku svalom DK) vedie k horšej sumácii descendntných vzruchov a výraznejšej temporálnej disperzii

7.3.1 Stimulácia DK

Z anatomického hľadiska je motorická oblasť pre DK lokalizovaná blízko strednej čiary, približne 1-2 cm posteriórne od vertexu, v interhemisferálnej fisúre.

Pre štandardné diagnostické účely sa pri vyšetrení svalov na DK pomocou TMS odporúča použiť veľkú kruhovú cievku.

Na efektívnu stimuláciu motorického kortexu pre DK sa odporúča použiť monofázickú stimuláciu. Ak chceme stimulovať ľavú motorickú kortikálnu oblasť, optimálny smer prúdu v cievke by mal byť zľava-doprava, čo indukuje vznik prúdu v tkanive mozgu sprava-doľava. Ak chceme stimulovať pravú hemisféru, potom smer prúdu v cievke je zprava-doľava, čo indukuje vznik prúdu v mozgu zľava-doprava.

Asi v 10% prípadov zdravých jedincov nemožno vyvolať spoľahlivý a opakovateľný MEP z m.tibialis anterior použitím kruhovej cievky napriek maximálnej intenzite stimulatora (maximal stimulator output).

V takom prípade je možné použiť špeciálne upravenú tzv. *kónickú cievku* (double-cone coil), ktorá zabezpečuje optimálnu stimuláciu motorickej oblasti pre DK.

Ak máme k dispozícii iba kruhovú cievku, stimulujeme s maximálnou intenzitou stimulatora pri miernej tonickej kontrakcii svalu. ([Valls-Sole et al. 1994](#)).

Štandardne sa MEPy na DK registrujú z m.tibialis anterior (m.TA), ktorý má väčšiu kortikálnu areu, nižší motorický prah (MT) a vyššiu amplitúdu MEP v porovnaní s ostatnými svalmi na DK ([Petersen et al. 2003](#)).

Na výpočet CMCT je potrebné zmerať aj periférnu komponentu (PMCT).

Existujú dve možnosti – s použitím F vlny (PMCT/F) alebo priamou magnetickou stimuláciou v mieste výstupu spinálneho nervu z foramen intervertebrale v lumbálnej oblasti (PMCT/M).

Výpočet CMCT použitím F vlny

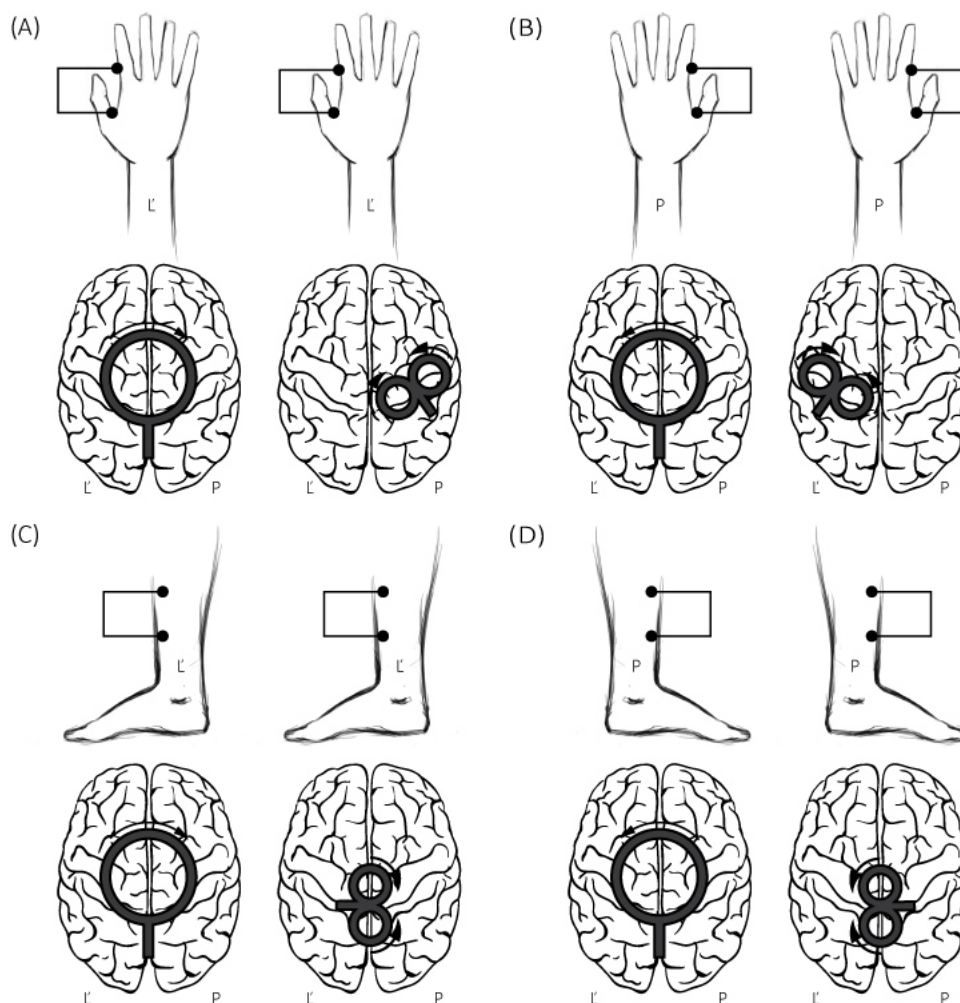
F vlnu získame supramaximálnou elektrickou stimuláciou n.peroneus za hlavičkou fibuly tak, že katóda smeruje proximálne (štandardne 20 odpovedí). Na výpočet použijeme F vlnu s najkratšou latenciou.

Výpočet CMCT priamou magnetickou stimuláciou v L oblasti

Kruhovú cievku umiestnime nad lumbálnu oblasť tak, že stred cievky je nad stredovou líniou chrbtice, prípadne 1-2 cm laterálne smerom k cieľovému svalu. Horný vnútorný okraj cievky by mal byť v línii výstupu koreňa z foramen intervertebrale. Cievku možno pohybovať vo vertikálnom smere nahor-nadol, aby sme určili optimálne miesto stimulácie. Smer prúdu v cievke má ukazovať smerom k cieľovému svalu, takže spinálny nerv je stimulovaný v mieste jeho výstupu z foramen intervertebrale.

Interpretácia výsledkov CMCT pre DK

Výpočet CMCT je najspoľahlivejší elektrofyzologický parameter, ktorý odhalí poruchy v integrite kortikospinálneho traktu. V tabuľke sú uvedené hodnoty CMCT namerané u zdravých dobrovoľníkov. Uvedené hodnoty sa líšia v závislosti od použitej metodiky snímania, od metodiky merania periférneho kondukčného času (PMCT/F alebo PMCT/M). Pri interpretácii výsledkov je potrebné zohľadniť vek a výšku pacienta, všímame si stranovú asymetriu.



Obr. 9 Optimálna poloha a smer prúdu v cievke pri stimulácii M1 arey pre HK a DK. V hornej časti obrázka vľavo je znázornená poloha a umiestnenie cievky pre stimuláciu pravostranných HK použitím kruhovej/osmičkovej cievky a vpravo pre ľavostranné končatiny. Osmičková cievka je posunutá 5 cm laterálne a 0-1 cm anteriórne. V dolnej časti obrázka je

znázornená optimálna poloha kruhovej alebo osmičkovej cievky pre svaly DK. Osmičková cievka je posunutá 0-2 cm posteriórne voči vertexu

7.4 TMS kraniálnych a periférnych nervov

V klinickej praxi sa pri vyšetrení periférnych nervov štandardne používa elektrická stimulácia. Existujú však niektoré situácie, kedy vyšetrenie nie je možné, je nedostačujúce, prípadne je veľmi bolestivé (nerv je uložený veľmi hlboko, nedokážeme elektricky stimulovať veľmi proximálne úseky nervov napr. nad Erbovým bodom a pod.) Práve to viedlo niektorých autorov k porovnaniu týchto dvoch metód. Tieto metódy sa porovnávali na základe splnenia určitých kritérií:

1. stimulácia musí byť schopná vyvolať maximálnu odpoveď CMAP
2. stimulus musí byť dostatočne fokálny, aby stimuloval len cieľový nerv (nie okolité)
3. stimulátor musí byť ľahko umiestniteľný do rôznych anatomických oblastí

Na základe získaných výsledkov, tradičná elektrická stimulácia pomocou bipolárnych elektród spĺňala všetky požadovné kritériá, je teda preferovanou metódou pri vyšetrovaní periférnych nervov. TMS má praktické využitie pri sledovaní patológie n.VII v jeho intrakraniálnom segmente.

7.4.1 TMS a vyšetrenie tvárového nervu

Veľká časť tvárového nervu je lokalizovaná intrakraniálne a periférna elektrická stimulácia môže excitovať len jeho extrakraniálnu časť. Pomocou TMS možno odhaliť periférnu dysfunkciu nervu na viacerých úrovniach: extramedulárnej, intrakraniálnej a kortikomotorické vedenie k mimickým svalom.

V spojení s elektrickou supramaximálnou stimuláciou periférneho úseku n.facialis, môže vyšetrenie TMS pomôcť identifikovať miesto poškodenia nervu a poskytnúť informácie o prognóze. TMS umožňuje okamžitú diferenciáciu, či ide o izolovanú centrálnu alebo inkompletnú periférnu léziu nervu (pri postihnutí vlákien inervujúcich dolnú polovicu tváre)

Extrakraniálna stimulácia

N.facialis (VII.) stimulujeme supramaximálnym elektrickým stimulom v mieste jeho výstupu z foramen stylomastoideum. Katóda je umiestnená proximálne v mieste výstupu nervu, čo je anteriórne a pod processus mastoideus. Intenzitu stimulu postupne zvyšujeme, až kým amplitúda CMAP prestane narastať. Registráciu robíme z relaxovaného svalu. Vypočítame periférnu motorickú latenciu a odhadneme excitabilitu axónov n.VII. V prípade ťažkej axonálnej lézie n.VII bude amplitúda CMAP veľmi nízka, alebo bude úplne nevýbavný CMAP.

Intrakraniálna extra-axiálna stimulácia

V ďalšom kroku stimulujeme n.VII extra-axiálnym prístupom. Kruhovú cievku priložíme plochou nad ipsilaterálnu parieto-okcipitálnu oblasť, spodná časť cievky je nad processus mastoideus, prúd v cievke ide v smere hodinových ručičiek pre stimuláciu pravého n.VII, naopak, ak smeruje prúd v cievke protismeru hodinových ručičiek, stimuluje ľavý n.VII

Presné miesto stimulácie n.VII. magnetickým stimulom nie je úplne jasné, ale pravdepodobne leží vnútri canalis n.VII. ([Schmid et al. 1992](#)).

U zdravých možno vyvolať maximálnu motorickú odpoveď MEP už pri nízkej intenzite stimulu (40% maximálnej intenzity stimulátora). Ak by bola intenzita stimulácie veľmi vysoká, došlo by k šíreniu stimulácie na perifériu, čo by viedlo k excitácii n.VII v mieste výstupu z foramen stylomastoideum.

Ipsilaterálna parieto-okcipitálna magnetická stimulácia vedie ku vzniku ipsilaterálneho MEP s latenciou okolo 5 ms, ktorá sa označuje ako kanalikulo-motorická latencia.

Kortiko-nukleárna stimulácia

Pri umiestnení cievky (kruhovej alebo osmičkovej) a aplikácii TMS nad kortikálnu motorickú M1 areu pre svaly tváre, vznikne MEP, ktorý možno registrovať z mimických svalov tváre ([Cruccu et al. 1997](#)). CMT je vyšší než pre svaly HK, preto je niekedy ťažké získať spoľahlivý MEP. To je dôvod pre vôľovú kontrakciu cieľového svalu ([Rosler et al. 1994](#)). Pri použití kruhovej cievky sa cievka posunie 2 cm laterálne od stredovej línie smerom k meatus acusticus externus. Cievka sa potom posúva o 0,5 cm anteriórne, posteriórne, laterálne, mediálne, kým nezaznamenáme najlepšiu motorickú odpoveď MEP. Pri monofázickej stimulácii má prúd smerovať v cievke v antero-posteriórnom smere. Pri stimulácii pravej hemisféry smeruje prúd v cievke v smere hodinových ručičiek, pri stimulácii ľavej hemisféry proti smeru hodinových ručičiek.

MEP sa zaznamená pomocou povrchových elektród, aktívna elektróda sa nalepí na cieľový sval a referenčná približne 2 cm od nej na ipsilaterálnu stranu tváre. Odporúča sa vybrať si jeden sval a ten použiť pri všetkých meraniach. Najčastejšie cieľové svaly sú m.nasalis, m.orbicularis oris, m.levator labii superioris, m.buccinator. MEPy z týchto svalov majú jasný negatívny začiatok, čo je dôležité na určenie latencie MEP. MEPy sa zaznamenávajú z oboch strán, čím možno zistiť stranovú asymetriu

Vhodné cieľové svaly

M.orbicularis oris – horná časť, aktívna povrchová elektróda je umiestnená 1 cm laterálne od ústneho kútika a referenčná 2 cm laterálne

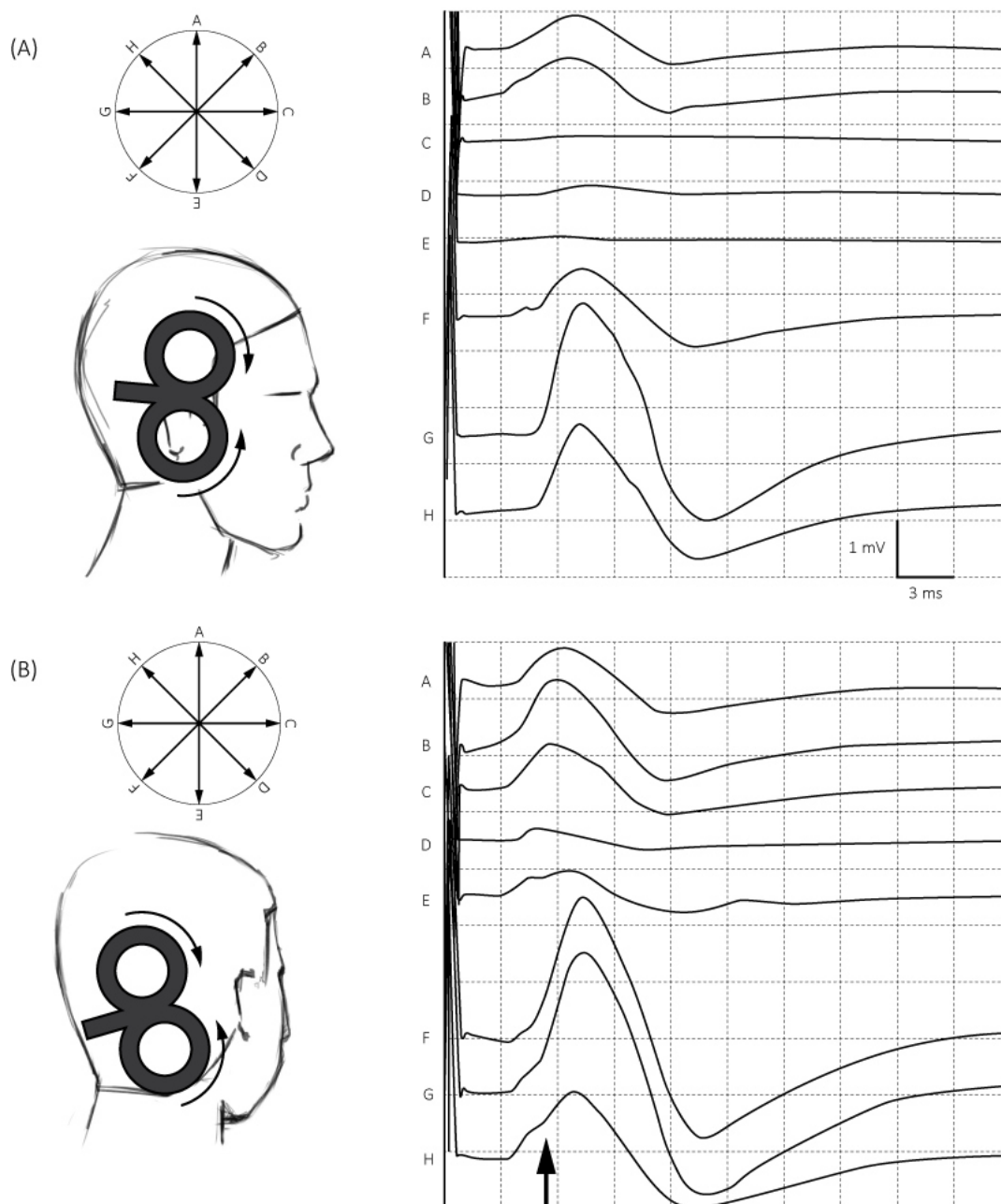
M.levator labii superioris - aktívnu elektródu umiestnime do dolnej tretiny nazolabiálnej ryhy, referenčnú 2 cm nahor v smere nazolabiálnej ryhy

M.nasalis – aktívnu elektródu umiestnime na krídlo nosa, referenčnú na špičku nosa

M. buccinator – špeciálna elektróda sa umiestni na vnútornú stranu líca (intraorálne)

Meranie sa urobí z pravej aj ľavej strany tváre. Zemniaca elektróda môže byť prilepená na čelo alebo arcus zygomaticus.

Za nevhodné svaly pri vyšetrovaní vedenia n.VII pomocou TMS sa považujú: m.frontalis, m.orbicularis oculi, m.mentalis



Obr. 10 Stimulácia n.VII. Závislosť amplitúdy MEP od natočenia cievky. A) TMS nad meatus acusticus externus B) nad processus mastoideus. (upravené podľa Mills et al, 2006)

Interpretácia výsledkov

Stimulácia n.VII sa uskutočňuje na troch odlišných úrovniach: 1. v oblasti kortexu, 2. vnútri meatus acusticus internus, 3. v mieste výstupu n.VII z foramen stylomastoideum.

To umožňuje vyšetriť vodivosť kortiko-faciálnu, extra-axiálnu ku intrakraniálnemu segmentu a extrakraniálny úsek n.VII

CMCT možno vypočítať odčítaním kanalikulomotorickej latencie (Ca-ML) od kortikálnej latencie MEP (CML). CMCT zahŕňa aj periférne vedenie proximálnej časti n.VII po meatus acusticus internus

Transoseálny kondukčný čas (TOCT) vypočítame ako kanalikulomotorická latencia (Ca-ML) mínus distálna motorická latencia (DML).

Kortikálna latencia MEP je okolo 10 ms. MEPy sú nižšej amplitúdy a viac polyfázické než amplitúdy CMAP pri supramaximálnej elektrickej stimulácii n.VII., preto sa amplitúda MEP bežne nehodnotí. Interpretácia výsledkov MEP môže byť náročná pre artefakty z neskrížených ipsilaterálnych vlákien, z blink reflexu, simultánnej periférnej stimulácie ipsilaterálneho nervu a okolitých štruktúr ([Paradiso et al. 2005](#)).

Tab. 2 Normatívne dáta pre TMS n.VII (podľa Mills et al., 2006)

Podľa autora	n	Cieľový sval	DML (ms)	TOCT (ms)	CL (ms)	Ca-ML (ms)	CMCT (ms)
Rosler et al. (1989)	12	m.nasalis	3.7 ± 0.3	1.2 ± 0.2	10.0±1.0	4.9 ± 0.4	5.1 ± 0.6
Riepe a Ludolph (1993)	25	m.orbicularis oris	-	-	11.0±0.8	4.5 ± 0.4	
Urban et al. (1997)	43	m.buccinator	2.9±0.3	1.3±0.3	10.3±1.1	4.3±0.5	5.8 ± 1.0

7.4.2 TMS a svaly hrtana

TMS sa môže uplatniť pri meraní vedenia k laryngeálnym svalom ([Rödel et al. 2004](#); [Sims et al. 1996](#)). V dôsledku bilaterálnej descendentnej projekcie z motorickej oblasti

M1 k motoneurónom laryngu, unilaterálna TMS M1 kortexu vyvolá MEPy v laryngeálnych svaloch bilaterálne. Kortikálna oblasť pre svaly laryngu sa prekrýva s kortikálnou oblasťou pre mimické svaly tváre ([Rödel et al. 2004](#)). Optimálne miesto stimulácie sa nachádza približne 8 cm laterálne a 1 cm anteriórne od vertexu ([Khedr a Aref 2002](#)). Optimálne miesto pre svaly vokálne sa nachádza viac laterálne, približne 10 cm laterálne od vertexu pozdĺž interaurálnej línie) než m.cricothyreoideus (približne 7,5 cm laterálne od vertexu pozdĺž interaurálnej línie) ([Ertekin et al. 2001](#); [Rödel et al. 2004](#)).

Pri registrácii MEP z laryngeálnych svalov musí byť použitá ihlová elektróda, pretože larynx prekrýva hrubá vrstva extralaryngeálnych svalov. Ihla sa zavádza pod USG kontrolou transorálne alebo transkutánne, môže sa pohnúť pri prehltaní, metóda je bolestivá. Hodnotí sa iba latencia MEP, ktorá je bilaterálne symetrická. Použitím osmičkovej cievky bola namerná latencia 10.8 ± 1.7 ms a 10.1 ± 1.5 ms v ipsilaterálnom a kontralaterálnom m. cricothyreoideus.

Pri svaloch hlasiviek bola pozorovaná pravo-ľavá asymetria, čo je spôsobené rôznou dĺžkou n.laryngeus recurrens. Kortikomotorická latencia MEP z ľavej hlasivky je dlhšia než z pravej pre dlhší priebeh nervu (dlhší periférny kondukčný čas). Unilaterálna stimulácia TMS s fokálnou osmičkovou cievkou vyvolala MEP s priemernou latenciou 10.7 ± 1.7 ms (ak ipsilaterálna TMS) a 10.8 ± 1.8 ms (pri kontralaterálnej TMS) v pravej hlasivke, v ľavej bola latencia 11.7 ± 2.4 ms (ipsilaterálna TMS) a 11.1 ± 1.8 ms (kontralaterálna TMS) ([Rödel et al. 2004](#)).

7.4.3 TMS a svaly hltana

MEPy možno vyvolať použitím kruhovej cievky umiestnenej nad vertexom aj v m.cricopharyngealis horného ezofageálneho zvierača. Kortikomotorické latencie sú podobné ako pri svaloch laryngu (10.7 ± 0.5 ms) ([Ertekin et al. 2001](#)).

Aplikáciou TMS do kortikálnej motorickej oblasti M1 a registráciou MEP pomocou špeciálne upravených elektród umiestnených v orofaryngu a hornom ezofagu (dva páry bipolárnych prstencových elektród zabudovaných v intraluminálnom katétri) ([Aziz et al. 1994](#)), možno mapovať kortikálnu motorickú areu M1 pre prehltacie svaly u zdravých a u pacientov s dysfágiou ([Fraser et al. 2002](#); [Hamdy et al. 1998](#); [Michou a Hamdy 2009](#)).

7.4.4 TMS a svaly krku - m.trapezius a m.SCM – n.XI

Motorické odpovede z m.trapezius a m.SCM sú zaznamenávané pomocou bipolárnych povrchových elektród. Osmičková cievka je umiestnená asi 4 cm laterálne od vertexu a 0,6 cm dozadu od interaurikulárnej čiary. Z tejto pozície možno zároveň aktivovať aj kontralaterálny m.trapezius ([Strengé and Jahns1998](#)). Iní autori použili kruhovú cievku umiestnenú v oblasti vertexu ([Berardelli et al.1991](#)). Latencie a amplitúdy boli $9,5\text{ms} \pm 1$ ms a $5,6 \pm 3,6\text{mV}$ v m.trapezius, a $4,1 \pm 1,8\text{mV}$ v m.SCM. Stimuláciou v oblasti processus mastoideus bola latencia $3,7 \pm 0,5\text{ms}$ v m.trapezius a $2,4 \pm 0,4\text{ms}$ v m.SCM. Centrálny kondukčný čas bol 5-6ms. MEP bývajú predĺžené u pacientov s cervikálnou dystóniou. ([Amadio et al. 2000](#); [Odergren et al.1997](#)).

Na registráciu zo svalov jazyka sa používajú povrchové adhezívne bipolárne elektródy (alebo klipy), umiestnené laterálne na ľavej a pravej strane jazyka. K stimulácii motorického kortexu sa používa kruhová cievka umiestnená 4-6 cm laterálne a 2-4 cm anteriórne od vertexu. Latencie a amplitúdy MEP sú okolo $8,6 \pm 1\text{ms}$ a $1,6 \pm 0,9\text{mV}$ ([Ghezzi and Baldini 1998](#); [Muellbacher et al. 1999](#)). Pri umiestnení cievky parietookcipitálne (podobne ako pri stimulácii n.VII), magnetická stimulácia aktivuje nervové vlákna n.XII v mieste ich výstupu z lebky – priemerná latencia je $3,6 \pm 0,5\text{ms}$. Centrálny kondukčný čas je cca 5ms. MEPy zo svalov jazyka chýbajú unilaterálne u pacientov s léziou n.XII. Jednostranný hemisferálny infarkt alebo infarkt v oblasti mozgového kmeňa postihujúci supranukleárnu projekciu spôsobuje predĺženie latencie MEP, prípadne ich úplnú absenciu v akútnom štádiu, čo môže pretrvávajúť aj po klinickom zlepšení stavu ([Muellbacher et al. 1999](#)). V štúdiu 51 pacientov s ALS Urban a kol. (1997) pomocou registrácie MEP z jazyka demonštrovali dysfunkciu centrálného motoneurónu u 53% pacientov, čo predstavuje vyššiu frekvenciu ako pri registrácii MEP z končatín.

7.4.5 TMS a n.phrenicus

TMS kortikálnej motorickej arey M1 sa môže využiť aj na aktiváciu motorického jadra n.phrenicus v cervikálnej mieche a to cestou rýchlovedúcich mono a oligosynaptických dráh z M1 do inspiračných motoneurónov ([Lissens 1994](#)).

MEP je možné registrovať pomocou povrchových elektród. Aktívna elektróda je umiestnená na processus xiphoideus, referenčná na dolný rebrový oblúk v strednej klavikulárnej línii a zemniaca je nad sternom.

Pri použití osmičkovej cievky by mal byť stred cievky 3 cm laterálne od strednej čiary a 2 cm anteriórne od vertexu, čo odpovedá kortikálnej reprezentácii pravej alebo ľavej polovice bránice ([Maskill et al. 1991](#)).

Pri použití kónickej cievky je najlepšie miesto stimulácie nad vertexom ([Sharshar et al., 2004](#)). TMS lepšie evokuje MEP počas hlbokého inspiria. Vybaviť MEP pri relaxovanej bránici je ťažké, ale užitočné najmä u pacientov na mechanickej ventilácii ([Sharshar et al., 2003](#)).

Periférny kondukčný čas možno zmerať stimuláciou proximálneho úseku n.phrenicus v mieste výstupu z foramen intervertebrale vo výške stavca C4, CMCT potom vypočítame štandardným spôsobom (CL-PMCT).

TMS n.phrenicus a kortikálnej oblasti má potenciálne využitie pre hodnotenie respiračnej funkcie, špeciálne u pacientov s léziou v oblasti hornej krčnej miechy alebo v mozgovom kmeni. ([Lissens a Vanderstraeten 1996](#)). Keďže variabilita latencie MEP a CMCT je malá, môže byť táto metóda spoľahlivo využívaná v diagnostike a sledovaní ďalšieho klinického priebehu pacienta.

7.4.6 TMS a paraspinálne svaly

TMS aktivuje spinálne motoneuróny, vedúce do paraspinálnych svalov cez rýchlo vedúce monosynaptické dráhy z kortikálnej oblasti M1 do spinálnej miechy.

Meranie centrálneho motorického kondukčného času pre paraspinálne svaly je potenciálne užitočné, pretože môže pomôcť určiť presnú výšku spinálnej lézie kortikospinálneho traktu. ([Urban and Vogt 1994](#)).

MEP sa registrujú pomocou povrchových elektród, aktívna elektróda sa umiestni 1-3cm laterálne a referenčná elektróda 3-9 cm laterálne od stredovej čiary, zemniaca elektróda je umiestnená v oblasti krku v strednej línii.

Vzhľadom ku kontaminácii odpovedí MEP z iných okolitých svalov sa uprednostňuje snímanie pomocou ihlových elektród, umiestnených aspoň v 3 cm hĺbke v paraspinálnych svaloch a 1-2 cm laterálne od processus spinosus.

Použitím osmičkovej cievky sa TMS aplikuje 2-4 cm laterálne od stredovej čiary a 2 cm anteriórne od vertexu. Možno použiť aj kruhovú cievku nad oblasť vertexu.

Na získanie odpovede MEP je vhodné mierne kontrahovať svaly chrbta. Pretože periférnu komponentu nie je možné stimuláciou získať, latencia MEP je zložená z periférnej aj centrálnej komponenty. V prípade prítomnosti radikulopatie alebo demyelinizačnej polyneuropatie (proximálnej lézie periférneho nervu) nebude možné získať MEP diagnosticky použiť.

7.4.7 TMS a svaly panvového dna a sfinktery

Močenie, defekácia a sexuálne funkcie závisia na anatomickej a funkčnej integrite centrálnych a periférnych dráh, ktoré vedú do oblasti panvového dna a sakrálnej oblasti.

TMS kortikálnej oblasti M1 a sakrálnych koreňov môže priniesť informácie o funkcii dráh v tejto oblasti, hoci v klinickej praxi sa využíva veľmi zriedka. ([Brostrom et al. 2003](#); [Opsomer et al. 1989](#)). MEP je možné zaznamenať z rôznych svalov inervovaných sakrálnym plexom: vnútorný uretrálny sfinkter, externý análny sfinkter, m.bulbocavernosus a puborectalis.

Registrácia môže byť realizovaná koncentrickou ihlovou elektródou alebo povrchovou elektródou.

Povrchové snímanie z externého análneho zvierača sa realizuje vnútri análneho kanála, pomocou povrchových elektród upevnených na rukavici, katétri a pod. Registrácia ihlovou elektródou sa robí umiestnením ihly priamo do externého análneho zvierača. Záznam sa hodnotí z niekoľkých rôznych hĺbok, pretože latencia závisí na hĺbke inzercie ihly.

Povrchové snímanie z vnútorného uretrálneho zvierača môže byť realizované intrauretrálnou prstencovou elektródou pripevnenou na Foleyho katéter.

M. puborectalis sa vyšetruje transvaginálnym prístupom ihlovou elektródou zavedenou do svalu. Pri registrácii z m.bulbocavernosus sa ihlová elektróda alebo povrchová elektróda zavedie/nalepí do oblasti bulbu penisu ([Brostrom 2003](#); [Pelliccioni et al. 1997](#)).

Vo všetkých prípadoch sa uprednostňuje registrácia MEP ihlovou elektródou, pretože pri povrchovej elektróde vzniká veľa artefaktov z okolitých pletencových svalov.

Na kortikálnu stimuláciu sa používa kruhová cievka umiestnená nad vertexom alebo kónická cievka, ktorá umožňuje stimulovať hlbšie štruktúry v interhemisferálnej fisúre. Stimulácia v LS oblasti v mieste výstupu sakrálnych koreňov sa môže použiť za účelom merania periférneho motorického kondukčného času a následne je možné vypočítať CMCT. Stimulačné artefakty možno redukovať intrarektálne umiestnenou zemniacou elektródou.

7.4.8 TMS a periférne nervy HK a DK

Pri postihnutí PNS môže byť predĺžená celková latencia MEP, znížená amplitúda a polyfázie MEP ([Benecke 1996](#); [Di Lazzaro et al.1999](#)). Ak nie je žiadna lézia v priebehu kortikospinálneho traktu, potom predĺženie CMCT/M môže poukazovať aj na postihnutie nervového koreňa u pacientov s periférnou neuropatiou. Prítomnosť proximálneho kondukčného bloku možno predpokladať v prípade GBS, ak na rozdiel od stimulovateľného periférneho nervu alebo plexu, stimulácia kortexu alebo koreňa neindukuje merateľnú odpoveď ([Benecke 1996](#)). Aj v tomto prípade však treba myslieť na to, že magnetická stimulácia koreňa nie je supramaximálna. Jeden pacient so závažným GBS postihnutím mal v iníciaálnom štádiu normálne spinálne MEP, ale chýbajúce kortikálne MEP, čo poukazovalo na kondukčný blok proximálne od foramen intervertebrale ([Dillmann et al. 1998](#)). V štúdii 21 pacientov s akútnou (AIDP) alebo chronickou zápalovou demyelinizačnou polyneuropatiou (CIDP) bol patologický nález pri kortikálnej a spinálnej magnetickej stimulácii 60% pre CMCT/M a 70% pre PMCT/M ([Benecke 1996](#)). U 30 pacientov s GBS bolo mierne predĺženie CMCT často prítomné a korelovalo so svalovou silou, invalidizáciou a celkovým výsledným stavom ([Kalita et al.2001](#)). U pacientov s hereditárnou motorickou a senzitivnou neuropatiou (HSMN I a II) bez klinických známk centrálneho postihnutia boli CMCT v norme. U pacientov s HSMN I a centrálnymi príznakmi bol výrazne predĺžený CMCT, kým pacienti s axonálnou formou HSMN II a pyramídovou symptomatikou mali len mierne predĺžený CMCT ([Claus 1990](#)).

7.5 TMS pri ochoreniach CNS

Táto metóda sa často používa za účelom posúdenia kortikospinálneho vedenia u pacientov trpiacich rôznymi ochoreniami postihujúcimi pyramídovú dráhu (Tab.3). Užitočným parametrom je vypočítanie centrálneho motorického kondukčného času (CMCT). CMCT je často predĺžený pri demyelinizačných ochoreniach CNS. CMCT môže byť tiež predĺžený pri ochoreniach postihujúcich veľké množstvo funkčných kortikospinálnych neurónov, čím môže dôjsť k predĺženiu času potrebného na sumáciu. Amplitúdy MEP môžu byť znížené u pacientov so stratou kortikospinálnych buniek, napr. pri náhlych cievnych mozgových príhodách alebo amyotrofickej laterálnej skleróze. Meranie motorického prahu

(MT) a trvania cSP môže zvýšiť senzitivitu v skorých štádiách rôznych ochorení (vrátane ochorení z okruhu motor neuron disease) ([Sandbrink 2008](#)).

Tab. 3 Abnormity MEP pri rôznych ochoreniach (upravené podľa Sandbrink 2008).

Ochorenie	Senzitivita 25%	Predĺženie CMCT	Pokles amplitúdy	Motorický prah	Trvanie cSP
SM	+++	+++	++	↑↑	↑/↓ relaps
Sporadická ALS	+++	+	+++ / chýba	↓ / Neskôr ↑↑	↓↓
Familiárna ALS (SOD1)		+++	++		
NCMP		+	++ / chýba	↑	↑
Epilepsia		n		↓, n, ↑	↓
Parkinsonova ch.		n	n / ↑ v pokoji	n	↓
MSA	+ (DK)	+	+ / n / ↑ amp.	n	↑ / ↓
PSP		n	n / ↑ amp.	n	↑
Kortikobazálna degenerácia		n / +	n / ↑ amp.	↓ / ↑	↓
Dystónia		n / (+)	n / ↑ amp.	n	↓
Huntingtonova ch.	+	n / (+)	n / (+)	n / ↑	↑
Progresívna ataxia	++	+	↑ amp. ?	↑	↓
Unilaterálna lézia mozogka				↑	

Wilsonova ch.	++	+	++	↑	
Stiff-person sy		nl	nl	↓	↓
RLS		nl	nl	nl	(↓)
Cervikálna myelopatia	+++	+++	++	↑	↑,↓ chýba
Trauma miechy	+++	++	++/chýba	↑↑	↑
HSP	+++ (DK)	(+)	+++ /chýba		
Syringomyélia	++	++	++/chýba		
Mitochondriálna myopatia	+	+	+		
Myotonická dystrofia	+	+	nl	nl	

Senzitivita predstavuje frekvenciu abnormálneho CMCT a/alebo amplitúdy MEP u klinicky postihnutých pacientov, každé + predstavuje asi 25% a (+) asi polovicu z 25%, cSP – kortikálna perióda útlmu, CMCT – centrálny motorický kondukčný čas, n – v norme, SM – skleróza multiplex, NCMP – náhla cievna mozgová príhoda, MSA – multisystémová atrofia, PSP – progresívna supranukleárna obrna, RLS – syndróm nepokojných nôh, HSP – hereditárna spastická paraparéza

8. Experimentálne využitie TMS

8.1 Párová TMS

Párová stimulácia sa javí ako veľmi vhodná neurofyziologická metóda k bližšiemu pochopeniu funkcie motorickej kôry, k štúdiu integrity a excitability inhibičných a facilitačných neuronálnych okruhov. Využíva aplikáciu dvoch za sebou idúcich stimulov - tzv. párových stimulov, vo veľmi krátkom časovom úseku (milisekundy až stovky milisekúnd). Sleduje sa vplyv prvého stimulu (tzv. conditioning stimulus, podmieňujúci stimul) na motorickú odpoveď MEP vyvolanú druhým stimulom (tzv. testing stimulus, testovací stimul). Odpovede MEP sú registrované pomocou povrchových elektród z kontralaterálnej končatiny.

Zníženie amplitúdy MEP po pTMS v porovnaní s kontrolným MEP naznačuje intrakortikálnu inhibíciu a zvýšenie amplitúdy MEP intrakortikálnu facilitáciu.

Získané výsledky sa líšia v závislosti od:

- intenzity prvého stimulu (podprahová, prahová, nadprahová)
- intenzity druhého stimulu (prahová, nadprahová)
- snímanie MEP z relaxovaného alebo kontrahovaného svalu
- tvaru a orientácie cievky
- intervalu medzi stimulmi (tzv. interstimulačný interval – ISI)
 - ISI - menej než 0,5ms
 - ISI - 1-4ms,
 - ISI - 1,5-20 ms

Intenzita stimulov

Najčastejšie sa pri pTMS používa intenzita stimulov v tomto poradí:

1. **stimul** (podmieňujúci, prípravný) - **nižšia (podprahová) intenzita**
2. **stimul** (testovací) - **vyššia (nadprahová) intenzita**

Amplitúda prvého (prípravného) stimulu sa určí ako percentuálny podiel z MEP evokovaného jednotlivými stimulmi.

Vzhľadom k určitej variabilite amplitúdy MEP sa odporúča urobiť 5-10 meraní pre každý interstimulačný interval (ISI). Interval medzi jednotlivými stimulmi musí byť dlhší ako 5 s, aby sa stimuly navzájom neovplyvňovali. Spriemernená odpoveď MEP potom slúži ako tzv. **kontrolný MEP** pre ďalšie merania.

Intenzita druhého (testovacieho) stimulu býva nastavená tak, aby evokovala MEP s amplitúdou okolo 1mV (peak – to - peak - amplitúda meraná medzi vrcholmi).

Stav svalu počas snímania

Ďalšou dôležitou premennou pri párovej stimulácii je **stav svalu**, z ktorého registrujeme MEP. Snímať možno z úplne *relaxovaného svalu* (v pokoji) alebo *kontrahovaného svalu* (pri 20 % aktivácii).

Typ, poloha a orientácia cievky

Pri pTMS sa najčastejšie používa **osmičková cievka**. Býva umiestnená nad oblasť skalpu, ktorá odpovedá motorickej projekcii ruky (pozn. kortikálna motorická area M1 pre ruku – somatotopické usporiadanie podľa homunkula).

Cievka je orientovaná perpendikulárne k centrálnemu sulku, aby indukovaný prúd tiekol v smere postero-anteriórne (pozn. čo je optimálne pre aktiváciu kortikospinálneho systému transsynapticky – nepriamo).

Interstimulačný interval

Na základe **dĺžky interstimulačného intervalu (ISI)** možno študovať niekoľko fyziologických intrakortikálnych fenoménov:

- štúdium neurálnej časovej konštanty stimulovaných elementov
(**ISI kratší ako 0,5 ms**)
- interakcie medzi vstupom I-vln do kortikospinálnych neurónov
(**ISI 1-4 ms**)
- štúdium excitability kortiko-kortikálnych inhibičných a facilitačných okruhov
(**ISI 1,5-20 ms**)

Protokol pre štúdium intrakortikálnej facilitácie a inhibície (ISI 1,5-20 ms)

Párová stimulácia TMS sa najviac využíva ku štúdiu intrakortikálnej excitability.

Vo väčšine svetových laboratórií sa pri párovej stimulácii používa štandardný protokol, ktorý v r.1993 použili Kujirai a spolupracovníci – tzv. ***paradigma s prípravným a testovacím stimulom (conditioning-test paradigm)***. Tiež sa označuje pojmom *konvenčný párový TMS protokol*.

Intrakortikálna inhibícia

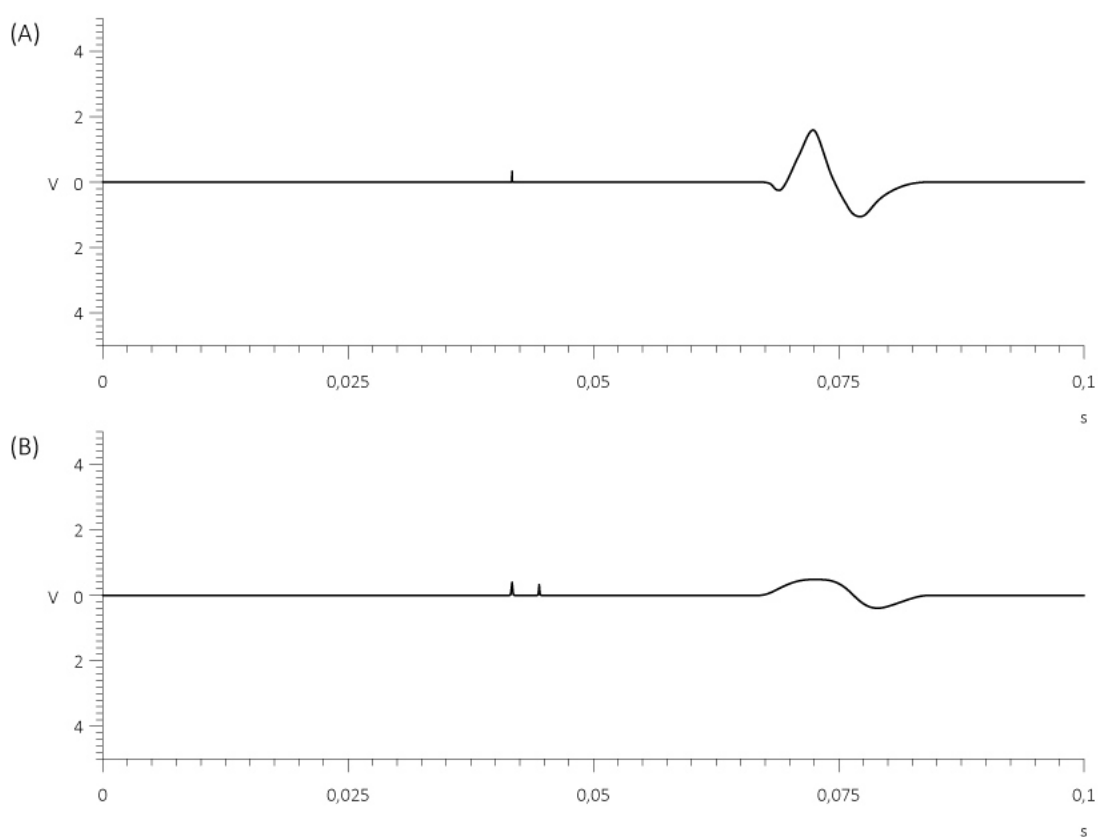
V prípade, že vyšetrovaná osoba je v pokoji a prvý podprahový stimul je nastavený na 60-80% pokojového motorického prahu (MT), potom tento stimul inhibuje veľkosť odpovede na druhý nadprahový stimul (ktorý je nastavený na 120% MT) a to v prípade, že interstimulačný interval (ISI) je kratší ako 5 ms.

Inhibícia výslednej motorickej odpovede je rôzna, závisí na *dĺžke* použitého *interstimulačného intervalu*.

Inhibícia je najvýraznejšia pri interstimulačnom intervale 1-3ms, kedy sa amplitúda MEP pohybuje okolo 10-30% pôvodnej amplitúdy MEP (pozn. 10-30% z pôvodnej amplitúdy MEP získanej jednotlivým nadprahovým stimulom – t.j. 120% MT)

Odporúča sa snímanie z relaxovaného svalu, pretože aj pri minimálnej vôľovej kontrakcii, je inhibícia motorickej odpovede menej vyjadrená.

Inhibícia motorickej odpovede je výsledkom aktivity v intrakortikálnych inhibičných okruhoch, pravdepodobne motorickej kôry. Preto sa hovorí o tzv. **kortikálnej**, niekedy **intrakortikálnej inhibícii**. Nebol dokázaný totiž žiadny účinok prípravného stimulu na amplitúdu H-reflexu. Tento nález podporuje aj epidurálne snímanie z miechy u bdelych pacientov, kedy nebol dokázaný podiel kortikospinálnych dráh na výslednom MEP evokovanom prípravným (tzv. conditioning) stimulom ([Di Lazzaro et. al. 1999](#)).



Obr. 11 Párová stimulácia (pTMS). A) Kontrolný MEP B) Pokles odpovede MEP po aplikácii 2.testovacieho stimulu, ak ISI menej ako 5 ms (upravené podľa Mills et al, 2006)

Intrakortikálna facilitácia

Pri použití interstimulačného intervalu 5 ms a viac, sa *inhibícia* mení na **facilitáciu** – dochádza k zvýšeniu amplitúdy MEP po druhom (testovacom) stimule.

Pri použití interstimulačného intervalu 10-15 ms možno pozorovať jednoznačnú facilitáciu odpovede – zvýšenie amplitúdy MEP (za podmienok snímania z relaxovaného svalu). Tomuto fenoménu sa hovorí **intrakortikálna facilitácia**. Maximálna facilitácia medzi

vyšetrovanými osobami sa pohybuje medzi 120-200% pôvodnej amplitúdy MEP získanej jednotlivým nadprahovým stimulom (120% MT).

Intrakortikálne okruhy regulujú excitabilitu motorickej kôry podobným spôsobom, a to napriek rozdielnej motorickej reprezentácii jednotlivých svalov. Svedčia o tom podobné nálezy získané z rôznych svalov (distálnych a proximálnych svalov HK a DK, krčných svalov, svalov jazyka).

Facilitácia sa veľmi pravdepodobne odohráva na kortikálnej úrovni a odráža interakciu v okruhoch produkujúcich nepriame odpovede kortikospinálneho traktu. Bolo dokázané, že intrakortikálna excitabilita, najmä intrakortikálna inhibícia, nevykazuje u zdravých dobrovoľníkov interhemisferálnu asymetriu a je reprodukovateľná u tých istých vyšetrovaných osôb v čase. ([Maeda et al. 2002](#)).

Na parametre intrakortikálnej excitability však vplýva menštruačný cyklus (v luteálnej fáze dochádza k vyššej inhibícii v porovnaní s folikulárnou fázou), čo môže robiť problémy pri interpretácii výsledkov párovej TMS v populácii žien ([Smith et al. 1999](#)).

Mechanizmy intrakortikálnej excitability

Intrakortikálna inhibícia a facilitácia sú spôsobené odlišnými mechanizmami ([Ziemann et al. 1996](#))

- a) intenzita motorického prahu prípravného stimulu, ktorý spôsobuje významnú intrakortikálnu inhibíciu je menšia, než intenzita motorického prahu pre intrakortikálnu facilitáciu
- b) intrakortikálna inhibícia nie je kriticky závislá na orientácii stimulačnej cievky na rozdiel od intrakortikálnej facilitácie (indukovaný prúd v mozgu musí tečť postero-anteriorným smerom, perpendikulárne k centrálnemu sulku, v prípade toku prúdu v smere medio-laterálnom – paralelne so sulkom, nie je facilitácia prítomná)
- c) experimenty s trojitou stimuláciou (dva podprahové prípravné stimuly predchádzali jeden nadprahový testovací stimul) preukázali, že interakcia medzi účinkom inhibičného a facilitáčného prípravného stimulu na amplitúdu kontrolného MEP je približne lineárna, čo je vysvetlené konvergenciou dvoch nezávislých synaptických vstupov do rovnakej oblasti cieľovej bunky
- d) intrakortikálna inhibícia a facilitácia sú odlišne ovplyvnené liekmi pôsobiacimi na CNS, a tiež sú odlišne postihnuté pri rôznych neurologických a psychiatrických ochoreniach

Vplyv liekov na excitabilitu motorickej kôry

- a) GABA - kyselina gama-aminomaslová (hlavný inhibičný neurotransmitter v CNS cicavcov) – zvyšuje intrakortikálnu inhibíciu a potláča intrakortikálnu facilitáciu
- b) Blokátory NMDA receptorov (N-metyl-D-aspartát) – antagonisti glutamátu (hlavný excitačný neurotransmitter v CNS cicavcov) – prehľbujú intrakortikálnu inhibíciu a spôsobujú supresiu intrakortikálnej facilitácie

- c) Agonisti dopamínových receptorov – zvyšujú intrakortikálnu inhibíciu a znižujú intrakortikálnu facilitáciu
- d) Antagonisti dopamínových receptorov (D2-receptorov, napr. haloperidol) – znižujú intrakortikálnu inhibíciu a zvyšujú intrakortikálnu facilitáciu
- e) Antiepileptiká, ktoré blokujú sodíkové a vápnikové kanály (napr. karbamazepín a fenytoin) – nevykazujú žiadny vplyv na intrakortikálnu inhibíciu ani facilitáciu

Praktický postup pTMS

1. pacienta poučíme o zmysle vyšetrenia, požiadame ho o spoluprácu
2. stanovíme cieľový sval (najčastejšie distálny – m.IDP, m.ADM) a snímame MEP pomocou povrchových elektród u sediaceho alebo ležiaceho pacienta. Stimulujeme mozgovú hemisféru kontralaterálne ku snímanému svalu (v oblasti predpokladanej skalpovej projekcie motorickej kôry ruky)
3. MEP snímame pri úplne relaxovanom svale (možná kontrola kontinuálnym monitoringom EMG aktivity)
4. stanovíme pokojový motorický prah (MT) – t.j. intenzita stimulu, ktorá je schopná opakovane vybudíť MEP o amplitúde minimálne 50uV. Postupne zvyšujeme intenzitu stimulu o 5%, následne po 1%, kým nedosiahneme optimálny MT (opakovaný konzistentný MEP s amplitúdou minimálne 50uV)
5. pozíciu stimulačnej cievky na skalpe si môžeme po získaní MT označiť, aby sme správne umiestnili cievku aj pri ďalších sedeniach
6. aplikujeme postupne párové stimuly s rôznou dĺžkou ISI (1,3,5,7...), ktoré sú pseudorandomizované premiešané medzi sebou ale aj s jednotlivými nadprahovými stimulmi, ktoré evokujú kontrolný MEP. Je výhodné použiť v jednom bloku vždy niekoľko sérií párových a jednotlivých stimulov, ktoré sa potom spriemernia ([Bareš et al. 2003b](#)).

Praktické využitie pTMS je v diagnostike a skúmaní

Ochorenia extrapyramídového systému

Parkinsonova choroba, parkinsonské syndrómy

Huntingtonova chorea

Cervikálna dystónia

Grafospasmus

Epilepsie

ALS

Cerebelárna degenerácia a ochorenia mozočka

Gilles de la Tourette syndróm

Obsesívne-kompulzívne poruchy

Protokoly pTMS

Protokol k štúdiu interakcií medzi vstupom I-vln do kortikospinálnych neurónov(ISI 1-4ms)

Párovú stimuláciu TMS možno využiť ku štúdiu facilitačných interakcií nepriamych odpovedí v kôre - tzv. I-vln. Najlepšie výsledky sa dosahujú použitím intenzity prvého a druhého stimulu okolo aktívneho motorického prahu (aMT), alebo pokiaľ je intenzita druhého stimulu nižšia než intenzita prvého stimulu. Výsledkom je výrazná facilitácia odpovede – zvýšenie amplitúdy MEP , hlavne ak sa použijú intervaly medzi stimulmi (ISI) 1,3 ms, 2,6 ms a 4 ms. Uvedené intervaly približne odpovedajú intervalom medzi I-vlnami v kortikospinálnom trakte. Predpokladá sa, že prvý stimul vyvolá repetitívnu facilitáciu vnútri kôry (odpovedajúcu vstupu I-vln do pyramídových neurónov) a takto navodená interakcia s druhým stimulom spôsobí facilitáciu.

K potlačeniu facilitácie dochádza použitím niektorých liekov, ktoré potencujú účinok GABA v neokortexe (lorazepam, vigabatrin, fenobarbital, etanol). Naopak, agonista GABA-B receptorov (baklofen), antiglutamátové lieky (gabapentin, memantin) a blokátory sodíkových kanálov (karbamazepín, lamotrigín) nemali žiaden vplyv na facilitáciu. Z toho vyplýva, že I-vlny sú primárne pod kontrolou GABA-neuronálnych kortikálnych okruhov.

Dlhé interstimulačné intervaly (viac ako 30 ms)

Vzájomný vplyv párových stimulov pri použití dlhších interstimulačných intervalov (viac ako 30ms) bol sledovaný za podmienok kontrahovaného svalu, oba stimuly boli ľahko nadprahové a rovnakej intenzity. Pri použití ISI 30-200 ms bola pozorovaná výrazná inhibícia odpovede, s maximom okolo 80 ms. Pri použití vyššej stimulačnej intenzity, dochádza ku kompletnej supresii motorickej odpovede v prípade ISI 100 ms a k výraznej inhibícii odpovede pri ISI 200 ms. Pri zvyšovaní intenzity stimulácie a dosiahnutí maximálnej stimulácie – vymizne inhibícia, ktorá je naopak nahradená facilitáciou.

8.2 Triple stimulation technique - metóda aplikácie troch stimulov (TST)

TST je kolízna metóda, ktorá využíva kombináciu 3 stimulov:

1. stimulácia kortexu pomocou TMS
2. stimulácia periférneho nervu elektrickým stimulom distálne (zápästie)
3. stimulácia periférneho nervu elektrickým stimulom proximálne (Erbov bod)

Touto metódou sa významne zlepšuje hodnotenie vedenia centrálnym úsekom motorických kortikospinálnych dráh (napr. pri ALS, SM).

Využíva sa na detekciu a kvantifikáciu podielu normálne vedúcich axónov a chybné vedúcich motorických vlákien (tzv. motor conduction failure), čo môže byť spôsobené zlyhaním kondukčného vedenia centrálnym úsekom, léziou axónu alebo neurónu.

Od objavenia a popisu TST, bola metodika vyšetrenia značne zjednodušená a automatizovaná použitím softvéru pôvodne vyvinutého spoločnosťou Judex (Judex A/S, Hasserisvej 125, Aalborg, Denmark). Tento program je v súčasnosti dostupný vo viacerých EMG prístrojoch.

TST eliminuje vplyv desynchronizácie výbojov a repetitívnych výbojov na motorické odpovede získané TMS, čím umožňuje pomerne presne kvantifikovať podiel vedenia centrálnymi motorickými neurónmi. Tým sa zvyšuje senzitivita detekovania lézie na úrovni centrálného motoneurónu a výška amplitúdy TST tiež koreluje s klinickým motorickým deficitom u pacientov.

TST môže slúžiť ako objektívna metóda na sledovanie motorickej invalidizácie u pacientov (napr. SM).

Tiež môže odhaliť subklinickú léziu postihnutia centrálného motoneurónu (CNS) pri chýbaní centrálnych klinických prejavov u pacientov s MND ([Wang et al. 2019](#)).

Protokol TST

Pri TST sa používajú 2 paradigmy: tzv. ***TST testovacia*** a ***TST kontrolná paradigma***

Pri ***TST testovacej paradigme*** – sú aplikované 3 stimuly za sebou v presne určenom poradí, s určitým oneskorením jednotlivých impulzov:

1. Supramaximálna magnetická stimulácia kortexu kruhovou cievkou
2. Supramaximálna elektrická stimulácia v oblasti zápästia
(n.medianus – registrácia z m.APB, n.ulnaris – registrácia z m.ADM)
3. Supramaximálna stimulácia v Erbovom bode

Prvé oneskorenie je medzi magnetickou stimuláciou kortexu a distálnou elektrickou stimuláciou v zápästí. Vypočíta sa odčítaním latencie CMAP pri stimulácii v zápästí od najkratšej kortikálnej latencie MEP: CL – dlat CMAP

Druhé oneskorenie medzi elektrickou stimuláciou v zápästí a elektrickou stimuláciou v Erbovom bode sa vypočíta ako rozdiel ich latencií (proximálna latencia CMAP – distálna latencia CMAP)

Pri kontrolnej TST paradigme sa aplikujú 3 elektrické stimuly v poradí:

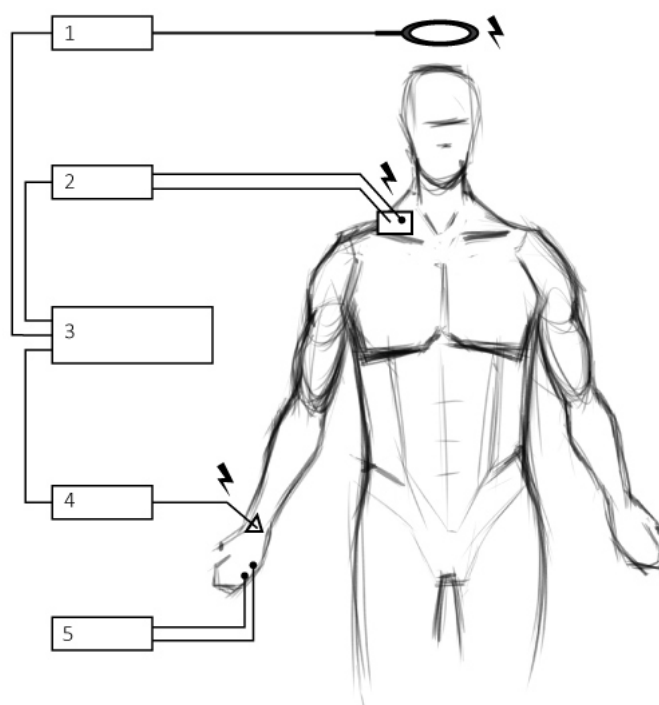
1. Supramaximálna stimulácia v Erbovom bode
2. Supramaximálna stimulácia v zápästí
3. Supramaximálna stimulácia v Erbovom bode

Prvé a druhé oneskorenie sa vypočíta ako rozdiel medzi proximálnou latenciou CMAP v Erbovom bode a distálnou latenciou CMAP v zápästí: $\text{plat} - \text{dlat CMAP}$

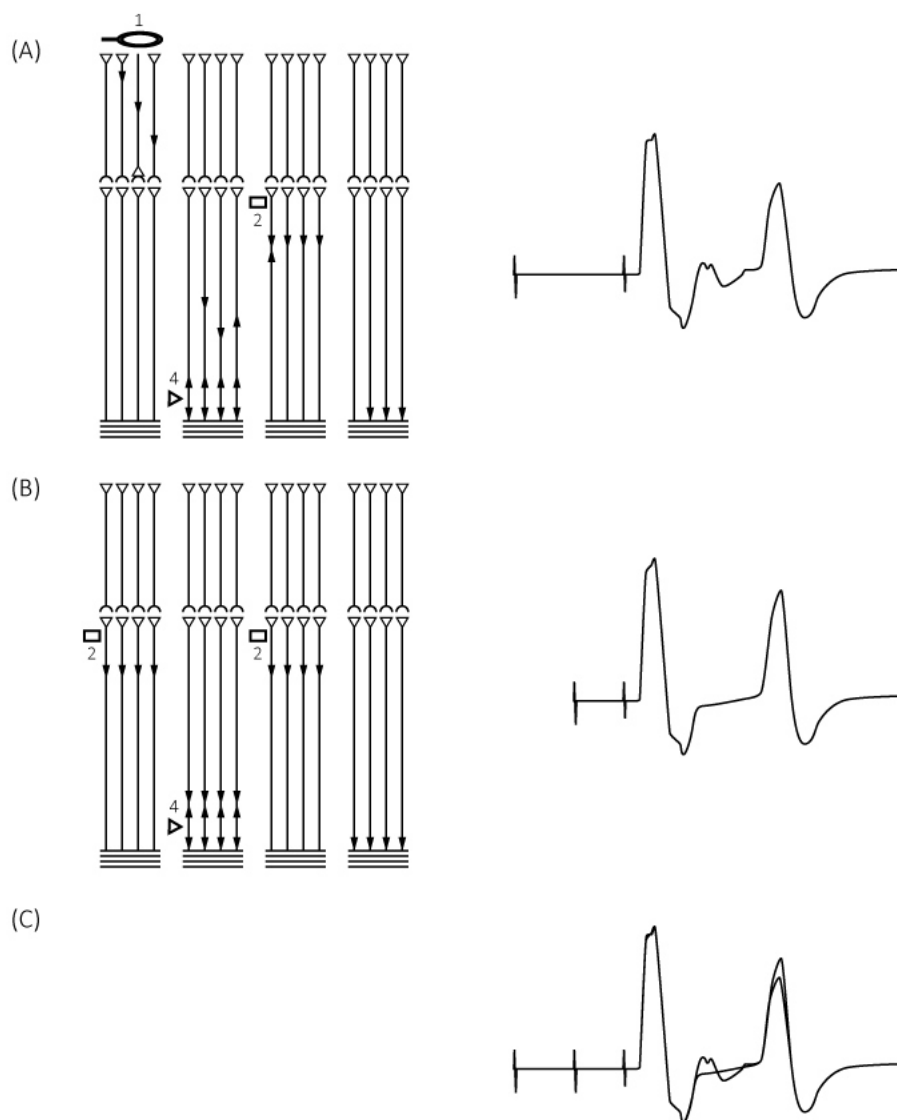
Pomer TST (%) sa vypočíta ako podiel amplitúd testovacej/kontrolnej x 100

Pomocou TST možno detekovať proximálne lokalizované kondukčné bloky (v úseku výstupu koreňa z foramen intervertebrale po Erbov bod), čo môže pomôcť upresniť diagnostiku niektorých polyneuropatií (CIDP, MMN, GBS) ([Attarian et al. 2015](#)).

Tiež možno túto metódu použiť za účelom sledovania efektu imunomodulačnej liečby u CIDP a MMN.



Obr. 12 Prístrojové zapojenie pri TST stimulácii. 1. magnetický stimulátor, 2. elektrický stimulátor, 3. špúšťacie zariadenie, 4. elektrický stimulátor, 5. registrácia odpovede CMAP a MEP z m.ADM (upravené podľa Groppa et al., 2012)



Obr. 13 Schematické znázornenie TST stimulácie.

Testovacia krivka - 1 - TMS stimulácia M1, 4 – elektrická stimulácia v zápästí, 2 – elektrická stimulácia v Erbovom bode
 B) Kontrolná krivka - 2 – elektrická stimulácia v Erbovom bode, 4 – elektrická stimulácia v zápästí, 2 – elektrická stimulácia v Erbovom bode , C) superpozícia odpovedí TST - amplitúdy na testovacej krivke je nižšia ako na kontrolnej krivke - tzv. parciálne kondukčné zlyhanie (upravené podľa Magistris et al., 1998)

U zdravých jedincov môže pri supramaximálnej stimulácii TMS, pomer amplitúd TST testovacieho a kontrolnému stimulu dosahovať 100%, čo odráža, že transkraniálna stimulácia dokáže excitovať všetky motorické jednotky vedúce k cieľovému svalu. Táto intenzita je variabilná medzi zdravými a pacientmi a označuje sa ako **maximálna stimulácia** (t.j. intenzita stimulácie, kedy pomer medzi testovacou a kontrolnou amplitúdou TST dosahuje 100 %).

Viacnásobné výboje (multiple discharges) niektorých motorických jednotiek po aplikácii jednopulzovej TMS, ktoré ovplyvňujú veľkosť amplitúdy (a plochy) MEP

neinterferujú s metódou TST (neovplyvňujú veľkosť druhej deflexie na TST krivke, pretože sú zaznamenané ako malé negatívne výchylky medzi nimi)

TST tak posunula TMS na úroveň spoľahlivého nástroja za účelom štúdia integrity centrálnych motorických dráh pre klinické a vedecké účely. U pacientov s poruchou vedenia na úrovni centrálnych motorických dráh je znížený TST pomer amplitúd testovacej a kontrolnej krivky pod 100 % (TST ratio), a to so zreteľom na rozsah kondukčného bloku, axonálneho alebo neuronálneho poškodenia (čím závažnejšia lézia, tým výraznejší pokles TST pomeru)

8.3 PAS stimulácia

Stimuláciu pomocou párovo asociovaných stimulov (PAS) predstavil [Stefan](#) so spolupracovníkmi [\(2000\)](#). Pozostáva z opakovanej (repetitívnej) aplikácie dvoch vzájomne spárovaných stimulov - periférne aplikovaného elektrického stimulu a centrálne aplikovaného magnetického stimulu, s určitou frekvenciou.

Prvý sa štandardne aplikuje elektrický stimul do oblasti periférneho nervu (antidrómnny). Za ním nasleduje druhý stimul (ortodrómnny) použitím TMS nad motorickú oblasť M1 pre ten istý sval. V závislosti od načasovania týchto dvoch stimulov je výsledkom zmena v kortikospinálnej excitabilite v zmysle potenciácie (LTP) alebo depresie (LTD) ([Wolters et al. 2003](#)).

Dĺžka intervalu medzi stimulmi – *interstimulačný interval (ISI)*- určí, či dôjde k potenciácii (zvýšeniu kortikospinálnej excitability = zvýšeniu amplitúdy MEP) alebo supresii kortikospinálnej excitability (pokles amplitúdy MEP voči kontrolnému MEP pred aplikáciou párových stimulov). ([Weise et al. 2013](#); [Wolters et al. 2003](#)).

ISI 20-25 ms - viedie k zvýšeniu amplitúdy MEP

ISI okolo 10ms- viedie k poklesu amplitúdy MEP

PAS s ISI ± 25 ms - potencuje kortikálnu excitabilitu (PAS-LTP) - t.j. dôjde k stabilnému nárastu amplitúdy MEP – maximum \pm SD, o $38.5 \pm 3.3\%$ po dobu cca 90 minút,

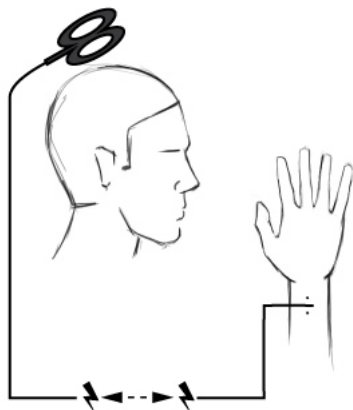
PAS s ISI ± 10 ms - inhibuje kortikálnu excitabilitu (PAS-LTD) - t.j. dôjde k stabilnému poklesu amplitúdy MEP - maximum \pm SD $23.0 \pm 1.9\%$ po dobu 20 minút

Najlepší efekt LTD bol pozorovaný pri použitej frekvencii 0,05 a 0,2Hz.

Originálny protokol PAS

Spočíva v elektrickej nízkofrekvenčnej stimulácii n.medianus a následnej aplikácii magnetického stimulu do oblasti motorického kortexu M1 - s ISI 25 ms. Stimulácia n.medianus v oblasti zápästia (m.APB) je realizovaná pred samotnou aplikáciou magnetického stimulu, s cieľom dosiahnuť motorický kortex tak, aby došlo ku konvergencii antidrómnneho stimulu s ortodrómnym stimulom, aplikovaným pomocou TMS do

kontralaterálnej motorickej oblasti M1 pre cieľový sval. Opakované párovanie oboch stimulov po určitú dobu, zvyšuje excitabilitu motoneurónov kortexu z M1 oblasti. Čas medzi stimulmi (ISI) je kľúčový pre výsledný efekt, ktorým je potenciácia alebo depresia excitability.



Obr. 14 Schematické znázornenie PAS. Prvý sa štandardne aplikuje elektrický stimul do oblasti periférneho nervu (antidrómnny). Za ním nasleduje druhý stimul (ortodrómnny) použitím TMS nad motorickú oblasť M1 pre ten istý sval. V závislosti od načasovania týchto dvoch stimulov je výsledkom zmena v kortikospinálnej excitabilite v zmysle potenciácie (LTP) alebo depresie (LTD) (upravené podľa Wolters et al. 2003).

Tieto procesy sa pravdepodobne odohrávajú na kortikálnej M1 úrovni ([Wolters et al. 2003](#)). V pôvodnom originálnom PAS protokole bol ISI medzi motoricky stimulovaným n.medianus a TMS stimulovanou M1 areou kortexu 25 ms (PAS25). Prvá komponenta (N20) SEP n.medianus (SEP n.medianus) typicky prichádza do primárnej somatosenzorickej kôry (S1) v 20 milisekundu. Ak sa pripočíta ešte niekoľko milisekúnd potrebných na presun signálu z S1 do M1, aferentný signál evokovaný stimuláciou n.medianus môže doraziť do M1 krátko pred transsynaptickou excitáciou kortikospinálnych neurónov pomocou TMS stimulu ([Stefan et al. 2000](#)).

Efekt PAS na kortikálnu plasticitu

Metódy PAS (LTP) a PAS (LTD) predstavujú spoľahlivý a efektívny spôsob na zvýšenie alebo potlačenie kortikálnej excitability. PAS (LTP) sa javí ako metóda, ktorá vedie k dlhšie pretrvávajúcim zmenám v kortikálnej excitabilite ako PAS (LTD). PAS možno využiť pri štúdiu kortikálnej plasticity u zdravých jedincov ako aj za patologických okolností ([Wischniewski et al. 2016](#)).

Kratšie pretrvávajúca kortikálna depresia a dlhšie pretrvávajúca kortikálna potenciácia použitím metódy PAS sa zhoduje aj s inými stimulačnými technikami ako napr. rTMS ([Maeda et al. 2002](#); [Pascual-Leone et al. 1994](#)) a TBS ([Brownjohn et al. 2014](#); [Di Lazzaro et al. 2011](#); [Huang et al., 2005](#); [Wischniewski a Schutter 2015](#)).

Tiež rozdiel v PAS (LTP) a PAS (LTD) je porovnateľný s in vitro a in vivo štúdiami na zvieratách ([Froemke and Dan 2002](#)). Aj keď fyziologický podklad PAS môže byť spájaný s mechanizmami LTP/LTD iba nepriamo, vplyv PAS je porovnateľný s indukciou LTP/LTD

procesov, v ktorých výskyt pre-synaptických a post-synaptických signálov je vysoko závislý od času.

V prípade synchronnej pre- a post-synaptickej aktivácie, vedie postsynaptický signál k uvoľneniu Mg^{2+} z NMDA-receptorov s následným výrazným influxom Ca^{2+} , čo vedie k LTP ([Caporale and Dan, 2008](#)).

Predpokladá sa, že PAS (LTP) indukuje synchronnú pre a post-synaptickú aktiváciu vtedy, keď aferentné signály z distálnych nervov HK dosiahnu M1 areu – t.j. po 20-25ms ([Ziemann et al. 2004](#)). Naopak, asynchrónna pre- a postsynaptická aktivácia vedie len k strednému influxu Ca^{2+} , čoho výsledkom je LTD ([Caporale and Dan, 2008](#)).

PAS (LTD) indukuje asynchrónnu pre- a postsynaptickú aktiváciu vtedy, keď TMS pulzy indukujú pre-synaptickú aktivitu, t.j. 10–15 ms pred príchodom aferentných stimulov z periférie ([Ziemann et al. 2004](#)).

Niekoľko štúdií PAS poukazuje na dôležitosť NMDA receptorov a napäťovo závislých Ca^{2+} kanálov počas PAS (LTP) ([Stefan et al. 2002](#)) a PAS (LTD) ([Wolters et al. 2003](#)).

Pri použití PAS s frekvenciou 0,05 Hz je na zvýšenie excitability potrebných menej párov stimulov (približne 90 párov), než PAS s frekvenciou 0,1, 0,2 a 0,25 Hz (približne 180-270 párov stimulov).

Potrebné sú ďalšie štúdie, ktoré by ozrejmili vplyvy jednotlivých parametrov na kortikálnu excitabilitu (rozdielne frekvencie PAS, počet párovaných stimulov, trvanie stimulácie, cieľový sval.....)

8.4 Repetitívna TMS (rTMS)

Termín rTMS sa používa pri pravidelnej aplikácii niekoľkých magnetických stimulov za sebou vybudených magnetickou cievkou, ktoré sa aplikujú nad rôzne oblasti skalpu.

Tieto stimuly sa môžu aplikovať rýchlo za sebou, hovoríme o *vysokofrekvenčnej stimulácii* (HF rTMS), alebo pomaly za sebou, hovoríme o *nízkofrekvenčnej stimulácii* (LF rTMS). rTMS je schopná modulovať kortikálnu aktivitu a tento efekt pretrváva určitú dobu aj po ukončení stimulácie (tzv. after-effect).

rTMS motorického kortexu u človeka môže viesť k dlho trvajúcim zmenám v excitabilite, čo možno sledovať meraním amplitúdy MEP pomocou jednopulzovej TMS (spTMS) po ukončení rTMS. rTMS môže zvyšovať alebo znižovať excitabilitu motorického kortexu, a to v závislosti od použitého stimulačného protokolu.

Pri nízkofrekvenčnej stimulácii (1 Hz a menej) dochádza k zníženiu excitability kôry, kým vysokofrekvenčná stimulácia (5Hz a viac), vedie k zvýšeniu excitability kôry ([Maeda et al. 2002](#), [Pascual-Leone et al. 1994](#)).

Rôzne vplyvy rTMS môžu byť sledované aplikáciou nad motorické aj non-motorické oblasti mozgu.

Vplyv rTMS na kortikálnu excitabilitu motorického systému môže byť potvrdený priamo, a to meraním amplitúdy MEP z cieľových svalov.

Medzi najdôležitejšie parametre rTMS patria:

1. intenzita stimulu (podprahová, prahová, nadprahová)
2. frekvencia stimulácie (nízko a vysokofrekvenčná)
3. počet stimulov v jednom bloku (blok = tzv. train)
4. interval medzi jednotlivými blokmi stimulov
5. celkový počet blokov
6. celková doba stimulácie
7. celkový počet jednotlivých podnetov

Z bezpečnostných dôvodov boli stanovené maximálne časové hodnoty trvania aplikácie rTMS podľa NINDS /National Institute of Neurological Disorders and Stroke/. Obsahujú maximálne trvanie jednotlivých blokov rTMS pri aplikácii nad primárny motorický kortex pri použití rôznych frekvencií a intenzity stimulov (Tab. 4, [Bareš et al. 2003](#)).

Tab. 4 Maximálne časové hodnoty trvania aplikácie rTMS (Bareš et al. 2003)

	Intenzita motorického prahu v %												
f Hz	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220
1	1800	1800	360	50	50	50	50	27	11	11	8	7	6
5	10	10	10	10	7,6	5,2	3,6	2,6	2,4	1,6	1,4	1,6	1,2
10	5	5	4,2	2,9	1,3	0,8	0,9	0,8	0,5	0,6	0,4	0,3	0,3

8.4.1 Protokoly rTMS

Existuje množstvo rôznych protokolov rTMS, ktoré uvádzajú rozličné efekty po stimulácii (tzv. after-effects). Tie závisia predovšetkým na *frekvencii stimulácie* a *trvaní* stimulačnej periódy.

Frekvencia stimulov rTMS

1. *Nízko*frekvenčná rTMS stimulácia (< 1 Hz) – vyvoláva **inhibičný efekt**
2. *Vysoko*frekvenčná rTMS stimulácia (> 5 Hz) – vyvoláva **excitačný efekt** v mozgu

Trvanie účinku rTMS

Pretrvávanie účinku rTMS aj po jej ukončení sa líši, a to v závislosti od dĺžky stimulácie.

Dlhšie trvajúca rTMS = dlhšie trvanie účinku

Inhibičný efekt (zvýšenie kortikálnej depresie) môže pretrvávať do cca 60 min.

Účinok (t.j. zvýšenie kortikálnej excitability) po stimulácii môže pretrvávať v niektorých prípadoch až 90 minút.

Trvanie účinku po vysokofrekvenčnej rTMS sa líši v závislosti od intenzity stimulácie, počtu stimulov a od frekvencie stimulov.

Protokoly rTMS možno rozdeliť do dvoch základných skupín:

1. **jednoduchá rTMS** (konvenčná rTMS)
2. **štrukturovaná rTMS** (theta burst stimulácia - TBS)

8.4.1.1 Jednoduchá rTMS

Aplikujú sa jednotlivé stimuly, ktoré sú oddelené rovnakým interstimulačným intervalom (ISI). Pri nízko-frekvenčnej stimulácii sa zvyčajne používa rTMS s frekvenciou 1Hz, pričom jednotlivé štúdie používajú rôznu intenzitu stimulu a počet pulzov.

Nízko-frekvenčné stimulácie rTMS (1 Hz) majú inhibičný efekt, ale pri nízkych podprahových stimuláciách (pod motorický prah - MT), často nie je možné zmerať efekt na motorickú excitabilitu.

Niektoré štúdie ukazujú, že variabilita odpovedí na 1Hz rTMS môže súvisieť s úrovňou excitability motorického kortexu.

1Hz rTMS znižuje amplitúdu MEP, iba ak je cieľový sval v pokoji. Zníženú amplitúdu MEP možno opäť zvýšiť, ak 1Hz rTMS predchádza vysokofrekvenčná podprahová stimulácia (ako podmieňujúci stimul).

Vysokofrekvenčná stimulácia rTMS (5-25 Hz) zvyšuje kortikálnu excitabilitu.

Trvanie účinku po vysokofrekvenčnej rTMS sa líši v závislosti od intenzity stimulácie, počtu stimulov a od frekvencie stimulov. Účinok (t.j. zvýšenie kortikálnej excitability) po stimulácii môže pretrvávať v niektorých prípadoch až 90 minút.

Nízka intenzita stimulu (nižšia než MT) znižuje kortikálnu excitabilitu, kým vysoká intenzita (vyššia než MT) zvyšuje kortikálnu excitabilitu.

Efekt vysokofrekvenčnej stimulácie rTMS závisí na úrovni excitability motoneurónov cieľového svalu. Ak subjekt realizuje krátku izometrickú kontrakciu cieľového svalu, facilitácia MEP indukovaná 5Hz rTMS je dlhšia než u subjektov bez aktivácie svalu.

8.4.2 Nové rTMS protokoly využívajúce štruktúrovanú rTMS

Theta burst stimulácia (TBS)

Z novších protokolov sa najviac využíva TBS. Vzorec TBS vychádza z prirodzeného theta rytmu mozgu, ktorý sa vyskytuje v hipokampe. TBS pozostáva zo zhlukov stimulov vo vysokej frekvencii. Intenzita je podprahová, obvyčajne 80% MT. Rozdielne vzorce TBS majú odlišný vplyv na excitabilitu motorického kortexu.

Intermitentná TBS (iTBS)

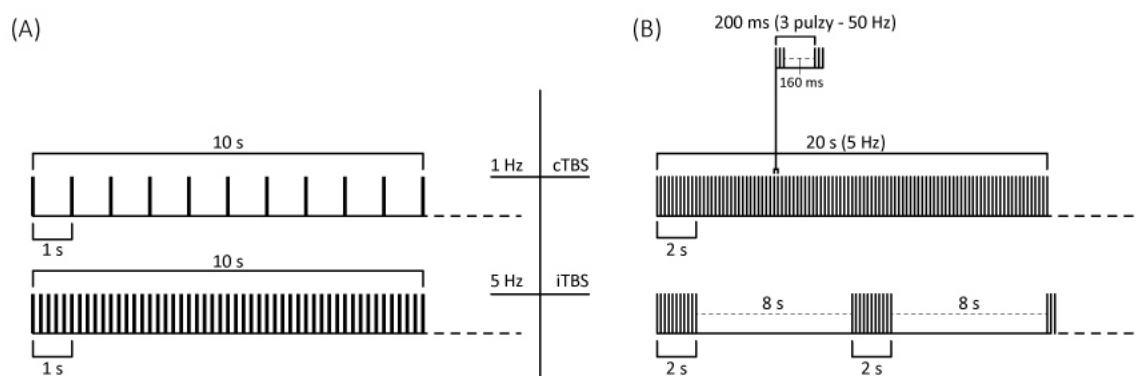
Pri tomto protokole sa aplikujú TBS do dobu 2s a potom sa to opakuje každých 10s. Excitabilita motorického kortexu sa zvyšuje.

iTBS aplikovaná po celkovú dobu 190 s zvyšuje MEP po dobu najmenej 15 min

Kontinuálna TBS (cTBS)

Ak sa TBS aplikuje po dobu 40s bez prerušenia, výsledkom je pretrvávajúci pokles amplitúdy MEP približne po dobu 60 minút. .

TBS vyvoláva facilitačné aj inhibičné účinky v mozgu, pričom facilitačné trvajú kratšie ako inhibičné. Výsledky pri použití štrukturovaných TBS protokolov sa zdajú byť konzistentnejšie, než pri jednoduchých rTMS protokoloch.



Obr. 15 Theta-burst stimulácia. A) Konvenčná TBS – nízko-frekvenčná 1Hz a vysoko-frekvenčná 5Hz B) štruktúrovaná TBS – kontinuálna cTBS a intermitentná iTBS

Quadripulse stimulácia (QPS)

QPS predstavuje ďalšiu sľubnú metodiku, ktorá spôsobuje stabilné a dlho pretrvávajúce zmeny - tzv. „after-effects“ - po stimulácii. ([Hamada et al., 2008, 2009](#), [Nakatani-Enomoto et al., 2012](#)).

QPS facilituje (zvyšuje amplitúdu) MEP pri ISI 1,5-10 ms

QPS potláča (znižuje amplitúdu) MEP pri ISI 30-100 ms

Využitie monofázických stimulov po dobu 30 minút môže vysvetľovať stabilnejší efekt po QPS stimulácii.

Tento efekt bol potvrdený aj zobrazovacími metódami ([Watanabe et al., 2014](#))

8.4.3 rTMS a plasticita

rTMS sa využíva pri *skúmaní plasticity* mozgového kortexu.

Plasticita je akýmsi uzdravovacím mechanizmom poškodeného tkaniva mozgu alebo miechy. Bolo dokázané, že akútna deafferentácia vedie k rýchlej kortikálnej reorganizácii, ktorá sa objavuje v priebehu minút až hodín od vzniku lézie. Tieto zmeny sú spôsobené odkrytím trvale existujúcich, ale za normálnych okolností „nemých“ kortiko-kortikálnych spojov. Mechanizmy, ktorými sa tieto spoje aktivujú sú: lokálny útlm inhibície a zmeny v efektívite/výkonnosti synapsí. Tento mechanizmus prebieha cestou aktivácie NMDA receptorov v neokortexe a vyžaduje aj útlm lokálnych inhibičných okruhov.

Fyziologický podklad pretrvávajúceho efektu rTMS aj po ukončení stimulácie („rTMS after-effect“) nie je úplne objasnený. Mnohí podporujú myšlienku, že pôjde o mechanizmy pripomínajúce dlho-pretrvávajúcu potenciáciu (LTP - long-term potentiation) alebo dlho-pretrvávajúcu inhibíciu (LTD – long term depression) popisovanú u zvierat.

Potenciálne bunkové mechanizmy navodzujúce LTP a LTD

LTP a LTD sú termíny, ktoré označujú dlho-trvajúce zmeny na synapse, ktoré sa pozorujú v experimentálnych podmienkach po krátkej vysokofrekvenčnej stimulácii.

Tento koncept predstavili v roku 1973 Bliss a Gardner-Medwin, ktorí predviedli, že vysokofrekvenčná stimulácia axónov pyramídových buniek sériou stimulov (v hipokampe zajacov) viedla k dlho-pretrvávajúcemu zvýšeniu amplitúdy excitačných postsynaptických potenciálov (ESPP) – tzv. frekvenčná potenciácia. Teda, ak slabé a silné vstupné impulzy boli aktivované naraz, časové poradie pre a postsynaptických potenciálov určí, či dôjde k indukcii LTP alebo LTD. Ak sa prvý stimuluje presynaptický neurón a potom postsynaptický neurón v intervale niekoľko desiatok milisekúnd, dochádza k indukcii LTP. Ak sa stimuluje prvý postsynaptický neurón a potom presynaptický, dochádza k vzniku LTD. Ak bol interstimulačný interval (ISI) dlhší než 100 ms, neboli pozorované žiadne zmeny v sile synapsy. Zmeny v plasticite CNS závisia teda na synapsách a okruhoch, v ktorých účinkujú. Existuje niekoľko dôkazov o tom, že LTP by mohla byť spúšťaná aktiváciou NMDA

receptorov. Tento post-synaptický receptor má vnútorný kationový kanál blokovaný Mg^{2+} iónmi, keď je bunka v pokojovom stave (normal resting potential). Ak je neurón depolarizovaný, Mg^{2+} ióny sú vypudené, aby sa otvoril kationový kanál na NMDA - receptore. Kalcium vstupuje do postsynaptickej bunky, čím aktivuje od Ca závislé signálne dráhy, čo následne indukuje zmeny v pre a postsynaptických neurónoch a zvyšuje silu synapsy. Jednou z týchto zmien je zvýšenie senzitivity post-synaptického neurónu na glutamát, cez AMPA receptory (alpha-amino-3-hydroxyl-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid). Navyše experimenty na hipokampálnych rezoch ukázali, že oxid dusnatý (NO), neuronálny messenger, sa môže podieľať na synaptickej plasticite mozgu. Inhibítory NO syntázy (NOS) potlačili vznik LTP v hipokampe a blokovali LTD v mozočku. Podiel NO na synaptickej plasticite závisí na sile (intenzite, frekvencii, trvaní) tetanickej stimulácie. LTP indukovaná slabou tetanickou stimuláciou bude blokována NOS inhibítormi, kým silnejšia tetanická stimulácia bude viesť k potenciácii nezávislej od NO. NO v kombinácii s nízkofrekvenčnou stimuláciou (0,25Hz) vedie k dlhotrvajúcej depresii. Či NO ovplyvňuje plasticitu facilitáciou potenciačných mechanizmov, alebo inhibíciou LTD nie je jasné.

Niekoľko hypotéz predpokladá, že k indukcii LTD tiež dochádza cez aktiváciu NMDA receptorov, a tým dochádza k zvýšeniu koncentrácie Ca^{2+} . K indukcii LTP dochádza v dôsledku veľkého a rýchleho vzostupu koncentrácie Ca^{2+} . K indukcii LTD dochádza v dôsledku malého a pomalého vzostupu Ca^{2+} .

In vitro je LTD indukovaná dlhodobou nízkofrekvenčnou stimuláciou (600–800 pulzov), kým LTP sa objavuje po krátkotrvajúcej sérii impulzov s vysokou frekvenciou. Zmeny v sile synapsy, ktoré sú výsledkom LTP alebo LTD sú bežne rozdelené do 2 fáz: krátka fáza (skorá LTP alebo LTD), kedy zmeny trvajú iba 30 až 60 min; a dlhá fáza (neskorá LTP alebo LTD) keď sa objavuje modifikácia v syntéze proteínu. ([Klomjai et al., 2015](#))

9. Terapeutické využitie rTMS

rTMS sa v posledných rokoch posúva z laboratórií postupne aj do klinickej praxe. Cieľom nasledujúcich rokov je zostaviť štandardné protokoly, ktoré by uľahčili a zjednotili liečebné postupy využívajúce rTMS. Užitočné budú aj školenia personálu ohľadom technického prevedenia rTMS, aby sa tak maximalizoval efekt liečby.

V roku 2014 Európska skupina expertov navrhla a zostavila odporúčania (smernice) na terapeutické používanie rTMS pri niektorých ochoreniach na základe dôkazov z vedeckých prác odpublikovaných do r. 2014. ([Lefaucher et al., 2014](#))

Týkajú sa nasledujúcich ochorení:

- Bolesť
- Extrapiramídové ochorenia
- Cievne mozgové príhody
- Amyotrofická laterálna skleróza
- Skleróza multiplex
- Epilepsia
- Poruchy vedomia
- Tinitus
- Depresia
- Úzkostné poruchy
- Obsesívne-kompulzívna porucha
- Schizofrénia
- Závislosti
- Konverzná porucha
- Rehabilitácia po kraniotraume

Napriek nehomogenite jednotlivých prác, je tu dostatočný počet dôkazov, ktoré jednoznačne dokazujú terapeutický efekt rTMS (úroveň A-C), a to v prípade:

Level A (definitívna účinnosť)

- analgetického efektu vysokofrekvenčnej HF rTMS v oblasti primárneho motorického kortexu M1 kontralaterálne k miestu bolesti
- antidepresívny efekt HF rTMS v oblasti ľavého dorzolaterálneho prefrontálneho kortexu (DLPFC)

Level B (pravdepodobná účinnosť)

- antidepresívny efekt nízkofrekvenčnej LF rTMS v oblasti pravého DLPFC
- efekt HF-rTMS v oblasti ľavého DLPFC na negatívne symptómy schizofrénie
- kontralaterálna LF rTMS stimulácia M1 oblasti u pacientov s motorickým deficitom po NCMP

Level C (možná účinnost)

- LF rTMS ľavého temporoparietálneho kortexu pri tinnite a sluchových halucináciách

Cieľom nasledujúcich štúdií je optimalizovať rTMS protokoly a techniky tak, aby ich bolo možné adekvátne použiť aj v bežnej klinickej praxi. Pravdepodobne sa to podarí v priebehu niekoľko pár rokov.

10. Smernice pre klinickú aplikáciu a bezpečné používanie TMS

Prvé smernice (guidelines) pre neinvazívnu magnetickú a elektrickú stimuláciu mozgu pomocou TMS boli zostavené pre klinické a výskumné účely pred 25 rokmi (Rossini et al., 1994).

Následne r. 2009 pribudli smernice pre bezpečné používanie TMS ([Rossi, 2009](#))

Odvtedy došlo k významnému rozvoju tejto metodiky, čo vyžadovalo obnovu a doplnenie pôvodného protokolu.

Ďalší „up-date“ bol urobený s odstupom 20 rokov ([Groppa et al., 2012](#)), kedy už bolo viac informácií ohľadom plasticity nervového systému u zdravého človeka, ale tiež u pacientov s neurologickými a neuropsychiatrickými ochoreniami.

Rozvoj techniky TMS, cievk, nových stimulačných paradigiem, možnosť neuronavigácie, posunul výskum a klinické štúdie oveľa ďalej.

Tento rozvoj umožnil stimuláciu a skúmanie non-motorických areí a neinvazívnu stimuláciu mozgu posunul aj do terapeutických možností.

Posledné obnovené smernice ([Rossini et al., 2015](#)) sú zamerané na teoretické a praktické aspekty neinvazívnej stimulácie mozgu, miechy nervových koreňov a periférnych nervov.

11. Zoznam dôležitých smerníc pre TMS

TMS smerice 2015 – klinické využitie TMS

Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Rossini PM, et al. Clin Neurophysiol. (2015)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6350257/>

TMS smernice 2014 – terapeutická aplikácia r TMS.

Evidence-based smernice on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Lefaucheur JP1, et al. Clin Neurophysiol. 2014

TMS smernice 2012 – metodológia TMS

A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. Groppa S, et al. Clin Neurophysiol. (2012)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4890546/>

TMS smernice 2009 – bezpečnosť TMS

Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Rossi S et al. Clin Neurophysiol. (2009)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3260536/>

TMS smernice 2015 – pre výskum bolesti

Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. Klein MM, et al. Pain. (2015)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4545735/>

TMS smernice 2016 – rTMS pri depresii

The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. Perera T et al. Brain Stimul. (2016)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5612370/>

TMS smernice 2016 – praktický sprievodca rTMS pre psychiatrov

Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. Taylor R, Galvez V, Loo C. Australas Psychiatry. (2018)

TMS smernice 2017 – aplikácia TMS u detí

Safety of Transcranial Magnetic Stimulation in Children: A Systematic Review of the Literature. Allen CH et al. Pediatr Neurol. (2017)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5346461/>

Bibliografické odkazy

1. ABBRUZZESSE, G. et al., 1993. Impairment of central motor conduction in diabetic patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 89, 335-340. ISSN 0013-4694.
2. ABBRUZZESSE, G. et al., 1996. The excitability of the human motor cortex increases during execution and mental imagination of sequential but not repetitive finger movements. *Exp Brain Res.* 111, 465-472. ISSN 1432-1106.
3. ACKERMANN, H. et al., 1991. Influence of posture and voluntary background contraction upon compound muscle action potentials from anterior tibial and soleus muscle following transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 81(1), 71-80. ISSN 0013-4694.
4. AMADIO, S. et al., 2000. Transcranial magnetic stimulation and silent period in spasmodic torticollis. *Am J Phys Med Rehabil.* 79(4), 361-8. ISSN 1537-7385.
5. AMUNTS, K. et al., 1996. Asymmetry in the human motor cortex and handedness. *Neuroimage.* 4, 216-222. ISSN 1053-8119.
6. ATTARIAN, S. et al., 2015. Triple-stimulation technique improves the diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve.* 51(4), 541-8. ISSN 1097-4598.
7. AZIZ, Q. et al., 1994. Esophageal myoelectric responses to magnetic stimulation of the human cortex and the extracranial vagus nerve. *Am J Physiol.* 267, 827–835. ISSN 0002-9513.
8. AZIZ, Q. et al., 1996. The topographic representation of esophageal motor function on the human cerebral cortex. *Gastroenterology.* 111, 855–862. ISSN 0016-5085.
9. BAREŠ, M. et al., 2003a. *Transkraniální magnetická stimulace*. Brno: Národní centrum ošetřovatelství a nelékařských zdravotnických oborů v Brně. ISBN 80-7013-389-9.
10. BAREŠ, M. et al., 2003b. Intracortical inhibition and facilitation are impaired in patients with early Parkinson's disease: a paired TMS study. *Eur J Neurol.* 10, 385–389. ISSN 1468-1331.
11. BAREŠ, M. et al., 2007. Disturbed intracortical excitability in early Parkinson's disease is L-DOPA dose related: A prospective 12-month paired TMS study. *Park Rel Dis.* 13, 489–494. ISSN 1353-8020.
12. BAREŠ, M., 2008. Nové trendy v transkraniální magnetické stimulaci. *Neurol pro praxi*, 9(2), 79–82. ISSN 1213-1814.
13. BARKER, A.T. et al., 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1, 1106–1107. ISSN 1474-4422.
14. BARKER, A.T. et al., 1987. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery.* 20, 100–109. ISSN 1524-4040.
15. BARKER, A.T., 1999. The history and basic principles of magnetic brain stimulation. *Electroenceph Clin Neurophysiol.* 51, 3-21. ISSN 0013-4694.
16. BENECKE, R., 1996. Magnetic stimulation in the assessment of peripheral nerve disorders. *Baillieres Clin Neurol.* 5(1), 115-28. ISSN 0961-0421.
17. BERARDELLI, A. et al., 1991. Corticobulbar and corticospinal projections to neck muscle motoneurons in man. A functional study with magnetic and electric transcranial brain stimulation. *Exp Brain Res.* 87(2), 402-6. ISSN 1432-1106.

18. BISCHOFF, C. et al., 1993. The value of magnetic stimulation in the diagnosis of radiculopathies. *Muscle Nerve*. **16**(2), 154-61. ISSN 1097-4598.
19. BOHNING, D.E. et al., 2000. BOLD-f MRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *J Magn Reson Imaging*. **11**, 569-574. ISSN 1522-2586.
20. BRASIL-NETO, J.P. et al., 1992. Topographic mapping of the human motor cortex with magnetic stimulation: factors affecting accuracy and reproducibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. **85**, 9-16. ISSN 0013-4694.
21. BRITTON, T.C. et al., 1990. Clinical use of the magnetic stimulator in the investigation of peripheral conduction time. *Muscle Nerve*. **13**, 396-406. ISSN 1097-4598.
22. BROSTROM, S., 2003. Motor evoked potentials from the pelvic floor. *Neurourol Urodyn*. **22**, 620-637. ISSN 0733-2467.
23. BROSTROM, S. et al., 2003. Motor evoked potentials from the striated urethral sphincter and puborectal muscle: reproducibility of latencies. *Clin Neurophysiol*. **114**, 1891-1895. ISSN 1872-8952.
24. BROWNJOHN, P.W. et al., 2014. The effects of individualized theta burst stimulation on the excitability of the human motor system. *Brain Stimul*. **7**(2), 260-268. ISSN 1935-861X.
25. BUHLER, R. et al., 2001. The triple stimulation technique to study central motor conduction to the lower limbs. *Clin Neurophysiol*. **112**(5), 938-49. ISSN 0013-4694.
26. CAPLAN, L., 2000. Epileptic seizures. In: H. LUDERS et al. *Epileptic seizures: pathophysiology and clinical semiology*. Churchill: Livingstone, p. 757-759. ISBN 13: 978-0443089596.
27. CAPOREALE, N., Y. DAN, 2008. Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule. *Annu Rev Neurosci*. **31**, 25-46. ISSN 0147-006X.
28. CICINELLI, P. et al., 1997. Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve*. **20**, 535-542. ISSN 1097-4598.
29. CLASSEN, J. et al., 1997. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic. *Brain*. **120**(4), 605-619. ISSN 1460-2156.
30. CLAUS, D., 1990. Central motor conduction: method and normal results. *Muscle Nerve Suppl*. **13**, 1125-1132. ISSN 1097-4598.
31. CLOUGH, J. et al., 1971. The short-latency projection from the baboon's motor cortex to fusimotor neurones of the forearm and hand. *J Physiol*. **216**, 257-279. ISSN 1469-7793.
32. COHEN, L. et al., 1991. Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. **43**, 36-50. ISSN 0013-4694.
33. CONFORTO, A.B. et al., 2004. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. **115**(4), 812-819. ISSN 1872-8952.
34. CRAGG, B., 1975. The density of synapses and neurons in normal, mentally defective and ageing human brains. *Brain*. **98**, 81-90. ISSN 1460-2156.
35. CRUCCU, G. et al., 1997. Cortical mechanisms mediating the inhibitory period after magnetic stimulation of the facial motor area. *Muscle Nerve*. **20**(4), 418-424. ISSN 1097-4598.

36. CRUCCU, G. et al., 2002. Excitability of the central masticatory pathways in patients with painful temporomandibular disorders. *Pain*. 73, 447–454. ISSN 1872-6623.
37. CURRÀ, A. et al., 2002. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology*. 59, 1851–1859. ISSN 1526-632X.
38. DASKALAKIS, Z.J. et al. 2003. An automated method to determine the transcranial magnetic stimulation-induced contralateral silent period. *Clin Neurophysiol*. 114, 938–944. ISSN 1872-8952.
39. DEEKE, L., 1987. Bereitschaftspotential as an indicator of movement preparation in supplementary motor area and motor cortex. In: G. BOCK et al., ed. *Motor areas in the cerebral cortex*. Chichester: Wiley, pp. 231-245. ISBN 978-0-470-51355-2.
40. DESIATO, M.T. et al., 2002. Transcranial magnetic stimulation of motor pathways directed to muscles supplied by cranial nerves in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol*. 113, 132–140. ISSN 1872-8952.
41. DI LAZZARO, V. et al., 1999. The diagnostic value of motor evoked potentials. *Clin Neurophysiol*. 110, 1297-1307. ISSN 1872-8952.
42. DI LAZZARO, V. et al., 2001. The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 138, 268-273. ISSN 1432-1106.
43. DI LAZZARO, V. et al., 2002. Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape. *Clin Neurophysiol*. 113, 114–119. ISSN 1872-8952.
44. DI LAZZARO, V. et al., 2003. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res*. 25, 143–150. ISSN 0161-6412.
45. DI LAZZARO, V. et al., 2004a. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*. 115, 255–266. ISSN 1872-8952.
46. DI LAZZARO, V. et al., 2004b. Role of motor evoked potentials in diagnosis of cauda equina and lumbosacral cord lesions. *Neurology*. 63, 2266–2271. ISSN 1526-632X.
47. DI LAZZARO, V. et al., 2008. State of the art: physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul*. 1, 345–362. ISSN 1935-861X.
48. DI LAZZARO, V. et al., 2011. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol*. 105(5), 2150-6. ISSN 1522-1598.
49. DILLMANN, U. et al., 1998. Value of magnetic stimulation and F-wave determination in diagnosis of proximal demyelinating lesions. Follow-up of acute Guillain-Barré polyradiculitis. *Nervenarzt*. 69(4), 338-41. ISSN 1433-0407.
50. DVORÁK, J. et al., 1992. Motor evoked potentials by means of magnetic stimulation in disorders of the spine. *Clin Neurophysiol*. 3, 45-64. ISSN 1872-8952.
51. EISEN, A. et al., 1990. AAEM minimonograph# 35: clinical experience with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve Suppl*. 13, 995–1011. ISSN 1097-4598.
52. EISEN, A., 1992. Cortical and peripheral nerve magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 3, 77-78. ISSN 1872-8952.

53. ERTEKIN, C. et al., 2001. Cricopharyngeal sphincter muscle responses to transcranial magnetic stimulation in normal subjects and in patients with dysphagia. *Clin Neurophysiol.* 112, 86–94. ISSN 1872-8952.
54. FERBERT, A. et al., 1992. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 453, 525–546. ISSN 1469-7793.
55. FERRIER, D., 1876. *The Localisation of Cerebral Disease*. London: Smith, Elder and Co. ISBN 35-40-110-14-3.
56. FRASER, C. et al., 2002. Driving plasticity in human adult motor cortex is associated with improved motor function after brain injury. *Neuron.* 34, 831–840. ISSN 1097-4199.
57. FRITSCH, G., E. HITZIG, 1870. Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Arch Anat Physiol.* 37, 300-332. Dostupné z: <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.03.002>.
58. FROEMKE, R.C., Y. DAN, 2002. Spike-timing-dependent synaptic modification induced by natural spike trains. *Nature.* **416**(6879):433-438. ISSN 1476-4687.
59. FUHR, P. et al., 1991. Spinal motor neuron excitability during the silent period after cortical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 81, 257–262. ISSN 0013-4694.
60. FURBY, A. et al., 1992. Motor evoked potentials to magnetic stimulation: technical considerations and normative data from 50 subjects. *J Neurol.* 239, 152–156. ISSN 1432-1459.
61. GARASSUS, P. et al., 1993. Assessment of motor conduction times using magnetic stimulation of brain, spinal cord and peripheral nerves. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* **33**(1), 3-10. ISSN 0301-150X.
62. GATTER, K.C. et al., 1978. The intrinsic connections of the cortex of area 4 of the monkey. *Brain.* 101, 513-541. ISSN 1460-2156.
63. GHEZZI, A., S. BALDINI, 1998. A simple method for recording motor evoked potentials of lingual muscles to transcranial magnetic and peripheral electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **109**(2), 114-8. ISSN 0013-4694.
64. GILBERT, D.L. et al., 2004. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk? *Clin Neurophysiol.* 115, 1730–1739. ISSN 1872-8952.
65. GROPPA, S. et al., 2012. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* **123**(5), 858–882. ISSN 1872-8952.
66. HALLETT, M. et al., 1999. Reorganisation of motor cortex in amputees in normal volunteers after ischemic limb deafferentation. In: W. PAULUS et al., ed. *Transcranial Magnetic stimulation*. Amsterdam: Elsevier, p.183-187. ISBN 978-04-445-2933-6.
67. HAMADA, M. et al., 2008. Bidirectional long term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. *J Physiol.* 586, 3927–3947. ISSN 1469-7793.
68. HAMADA, M. et al., 2009. Primary motor cortical metaplasticity induced by priming over the supplementary motor area. *J Physiol.* 587, 4845–4862. ISSN 1469-7793.
69. HAMDY, S. et al., 1998. Sensorimotor modulation of human cortical swallowing pathways. *J Physiol.* **506**(3), 857–866. ISSN 1469-7793.

70. HAUG, B.A. et al., 1992. Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 85, 158–60. ISSN 0013-4694.
71. HELLER., L., D.B. HULSTEYN, 1992. Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects. *Biophys J.* 63, 129–138. ISSN 1542-0086.
72. HESS, C.W. et al., 1987. Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 22, 744–752. ISSN 1531-8249.
73. HESS, C.W., 2005. Central motor conduction and its clinical application. In: M. Hallet et al., ed. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology*. Boston: Butterworth Heinemann, p. 83-103. ISBN 978-07-020-3875-4.
74. HO, K.H. et al., 1998. Covariation between human intrinsic hand muscles of the silent periods and compound muscle action potentials evoked by magnetic brain stimulation: evidence for common inhibitory connections. *Exp Brain Res.* 122(4), 433-40. ISSN 1432-1106.
75. HUANG, Y.Z., 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 45, 201–206. ISSN 1097-4199.
76. CHEN., R. et al., 1997. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 48, 1398–1403. ISSN 1526-632X.
77. CHEN, R. et al., 1998. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci.* 18, 3443–3450. ISSN 1529-2401.
78. CHEN., R., 2000. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve.* 9, 26–32. ISSN 1097-4598.
79. CHEN, R. et al., 2008. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 119, 504–532. ISSN 1872-8952.
80. CHIAPPA, K.H. et al., 1995. Crossed inhibition in the human motor system. *J Clin Neurophysiol.* 12(1), 82-96. ISSN 1872-8952.
81. CHU, N.S., 1989. Motor evoked potentials with magnetic stimulation: correlations with height. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 74, 481–485. ISSN 0013-4694.
82. INGHILLERI, M. et al., 1993. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol.* 466, 521–534. ISSN 1469-7793.
83. INGHILLERI, M. et al., 1996. Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. *Exp Brain Res.* 109, 467–472. ISSN 1432-1106.
84. IZUMI, S. et al., 1995. Facilitatory effect of thinking about movement on motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation of the brain. *Am J Phys Med Rehabil.* 74, 207-213. ISSN 1537-7385.
85. JALINOUS, R., 1991. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol.* 8, 10–25. ISSN 1872-8952.
86. JANKOWSKA, E., A. LUNDBERG., 1981. Interneurones in the spinal cord. *Trends in Neurosciencie.* 4, 230-233. ISSN 0166-2236.
87. KALITA, J. et al., 2001. Central motor conduction studies in patients with Guillain Barré syndrome. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* 41(4), 243-6. ISSN 0301-150X.
88. KARLSTROM, E.F. et al., 2006. Therapeutic staff exposure to magnetic field pulses during TMS/rTMS treatments. *Bioelectromagnetics.* 27, 156–158. ISSN 1521-186X.

89. KHERD, E.M., E.E. AREF, 2002. Electrophysiological study of vocal-fold mobility disorders using a magnetic stimulator. *Eur J Neurol.* 9, 259–267. ISSN 1468-1331.
90. KIMURA, J., 2013. *Electrodiagnosis in Disease of Nerve and Muscle: Principles and Practice*. Oxford: Oxford University Press. ISBN 978-01-997-3868-7.
91. KISCHKA, U. et al., 1993. Facilitation of motor evoked potentials from magnetic brain stimulation in man: a comparative study of different target muscles. *Clin Neurophysiol.* 10, 505-512. ISSN 1872-8952.
92. KLEIN, M.M. et al., 2015. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain.* **156**(9), 1601-1614. ISSN 1872-6623.
93. KLOMJAI, W. et al., 2015. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* **58**(4), 208-213. ISSN 1877-0665.
94. KLOTEN, H. et al., 1992. Normwerte und altersabhängige Veränderungen magnetoelektrisch evozierter Muskelsummenpotentiale. *EEG–EMG.* 23, 29–36. ISSN 0012-7590.
95. KUJIRAI, T. et al., 1993. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 471, 501–519. ISSN 1469-7793.
96. KUKOWSKI, B., B. HAUG, 1992. Quantitative evaluation of the silent period, evoked by transcranial magnetic stimulation during sustained muscle contraction, in normal man and in patients with stroke. *Electromyogr Clin Neurophysiol.* **32**(7-8), 373-8. ISSN 0301-150X.
97. LESSEK, A., 1948. The pyramidal tract: basic considerations of corticospinal neurons. *Research Publications of the Association for Nervous and Mental Disorders.* 27, 106-128. ISSN 0091-7443.
98. LISANBY, S.H. et al., 2000. Transcranial magnetic stimulation: applications in basic neuroscience and neuropsychopharmacology. *Int J Neuropsychopharmacol.* 3(3), 259-273. ISSN 1469-5111.
99. LEFAUCHEUR, J.P. et al., 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* **125**(11), 2150-2206. ISSN 1872-8952.
100. LISSENS, M.A., 1994. Motor evoked potentials of the human diaphragm elicited through magnetic transcranial brain stimulation. *J Neurol Sci.* 124, 204–207. ISSN 1878-5883.
101. LISSENS, M.A., G.G. VANDERSTRAETEN, 1996. Motor evoked potentials of the respiratory muscles in tetraplegic patients. *Spinal Cord.* 34, 673–678. ISSN 1362-4393.
102. MACCABEE, P.J. et al., 1993. Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: locus of excitation. *J Physiol.* 460, 201–219. ISSN 1469-7793.
103. MAEDA, F. et al., 2002. Inter- and intra-individual variability of paired pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). *Clin Neurophysiol.* 113, 376-382. ISSN 1872-8952.
104. MAERTENS de NOORDHOUT, A. et al., 1992. Facilitation of responses to motor cortex stimulation: effects of isometric voluntary contraction. *Ann Neurol.* 32, 365-370. ISSN 1531-8249.
105. MAGISTRIS, M.R. et al., 1998. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method

- improving the study of motor evoked potentials. *Brain*. **121**(3), 437–450. ISSN 1460-2156.
106. MAGISTRIS, M.R. et al., 1999. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique. *Brain*. **122**(2), 265–279. ISSN 1460-2156.
 107. MALCOLM, M.P., W.J. TRIGGS, 2006. Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol*. **117**(5), 1037-104. ISSN 0013-4694.
 108. MARIN-PADILLA, M., 1970. Prenatal and early postnatal ontogenesis of the human motor cortex: a Golgi study. II. The basket-pyramidal system. *Brain Res*. **23**, 185-191. ISSN 1432-1106.
 109. MASKILL, D. et al., 1991. Motor cortical representation of the diaphragm in man. *J Physiol*. **443**, 105–121. ISSN 1469-7793.
 110. MATSUMOTO, H. et al., 2009. Magnetic stimulation of the cauda equina in the spinal canal with a flat, large round coil. *J Neurol Sci*. **284**, 46–51. ISSN 1878-5883.
 111. MATSUMOTO, H. et al., 2013. Magnetic-motor-root stimulation: review. *Clin Neurophysiol*. **124**, 1055–1067. ISSN 1872-8952.
 112. MERTON, P.A., H.B. MORTON, 1980. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. **285**, 227-228. ISSN 1476-4687.
 113. MEYER, G., 1987. Forms and spatial arrangement of neurons in the primary motor cortex of man. *Journal of Comparative Neurology*. **262**, 402-428. ISSN 1096-9861.
 114. MICHOU, E., S. HAMDY, 2009. Cortical input in control of swallowing. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. **17**, 166–171. ISSN 1531-6998.
 115. MILLS, K.R., K.A. NITHI, 1997. Corticomotor threshold to magnetic stimulation: normal values and repeatability. *Muscle Nerve*. **20**, 570–576. ISSN 1097-4598.
 116. MILLS, K.R., 2006. *Magnetic stimulation of the human nervous system*. Oxford: Oxford University Press. ISBN 0-19-262986-7.
 117. MISCIO, G. et al., 1999. Motor neuron disease: usefulness of transcranial magnetic stimulation in improving the diagnosis. *Clin Neurophysiol*. **110**(5), 975-81. ISSN 0013-4694.
 118. MISHORY, A. et al., 2004. The maximum-likelihood strategy for determining transcranial magnetic stimulation motor threshold, using parameter estimation by sequential testing is faster than conventional methods with similar precision. *J ECT*. **20**, 160-161. ISSN 1533-4112.
 119. MOLINUEVO, J.L. et al., 1999. Central motor conduction time in patients with multifocal motor conduction block. *Muscle Nerve*. **22**, 926–932. ISSN 1097-4598.
 120. MOUNTCASTLE, V., 1997. The columnar organization of the neocortex. *Brain*. **120**, 701-722. ISSN 1460-2156.
 121. MUELLBACHER, W. et al., 1999. The role of the intact hemisphere in recovery of midline muscles after recent monohemispheric stroke. *J Neurol*. **246**(4), 250-6. ISSN 1468-1331.
 122. NAKATANI-ENOMOTO, S. et al., 2012. Bidirectional modulation of sensory cortical excitability by quadripulse magnetic stimulation (QPS) in humans. *Clin Neurophysiol*. **123**, 1415–21. ISSN 1872-8952.
 123. NATHAN, P. et al., 1990. The corticospinal tracts in man. Course and location of fibres at different segmental levels. *Brain*. **113**, 303-324. ISSN 1460-2156.

124. ODERGREN, T. et al., 1997. Sternocleidomastoid muscle responses to transcranial magnetic stimulation in patients with cervical dystonia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* **105**(1), 44-52. ISSN 0013-4694.
125. OFUJI, A. et al., 1998. New method to measure central motor conduction time using transcranial magnetic stimulation and T-response. *J Neurol Sci.* **160**(1), 26-32. ISSN 1878-5883.
126. OPSOMER, R. et al., 1989. Neurophysiological evaluation of central-peripheral sensory and motor pudendal fibres. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol/Evoked Potentials Section.* 74, 260–270. ISSN 0013-4694.
127. ORMEROD, I.E. et al., 1990. Involvement of the central nervous system in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a clinical, electrophysiological and magnetic resonance imaging study. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry.* 53, 789–793. ISSN 1468-330X.
128. OSEI-LAH, A.D., K.R. MILLS, 2004. Optimising the detection of upper motor neuron function dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis--a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol.* **251**(11), 1364-9. ISSN 1468-1331.
129. PARADISO, G.O. et al., 2005. Representation of facial muscles in human motor cortex. *J Physiol.* 567, 323–336. ISSN 1469-7793.
130. PASCUAL-LEONE, A. et al., 1994b. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain.* **117**(4), 847-858. ISSN 1460-2156.
131. PATTON, H.D., V.E. AMASSIAN, 1954. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol.* 17, 345–363. ISSN 1522-1598.
132. PASCUAL-LEONE, A. et al., 1999. Transcranial magnetic stimulation and neuroplasticity. *Neuropsychologia.* 37, 207–217. ISSN 0028-3932.
133. PAULUS, W. et al., 2008. State of the art: pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul.* 1, 151–163. ISSN 1935-861X.
134. PELLICIONI, G., et al., 1997. Motor evoked potentials recorded from external anal sphincter by cortical and lumbo-sacral magnetic stimulation: normative data. *J Neurol Sci.* 149, 69–72. ISSN 1878-5883.
135. PERERA, T. et al., 2016. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul.* **9**(3), 336-346. ISSN 1935-861X.
136. PETERSEN, N.T. et al., 2003. Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 152, 1–16. ISSN 1432-1106.
137. REID, V., 2003. Transcranial magnetic stimulation. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* **14**(2), 307-325. ISSN 1047-9651.
138. REUTENS, D.C., et al., 1993. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann Neurol.* 34, 351–355. ISSN 1531-8249.
139. REUTENS, D.C., S.F. BERKOVIC, 1992. Increased cortical excitability in generalised epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation. *Lancet.* **339**(8789), 362-3. ISSN 1474-4422.
140. RIEPE, M., A.C. LUDOLPH, 1993. Untersuchung kortikobulbärer Bahnen und peripherer Hirnnerven bei Normalpersonen und Patienten mit multipler Sklerose: ergebnisse nach nichtinvasiver elektromagnetischer Reizung. *Klin Neurophysiol.* 24, 73-74. ISSN 1434-0275.

141. RICHTER, W. et al., 1997. Sequential activity in human motor areas during a delayed cued finger movement task studied by time-resolved fMRI. *Neuro Report*. 8, 1257-1261. ISSN 1473-558X.
142. RIZZOLATTI, G., 1987. Functional organization of inferior area 6. In: G. BOCK et al., ed. *Motor areas in the cerebral cortex*. Chichester: Wiley, pp. 171-181. ISBN 978-0-470-51355-2.
143. RÖDEL, R.M.W. et al., 2004. Human cortical motor representation of the larynx as assessed by transcranial magnetic stimulation (TMS). *The Laryngoscope*. 114, 918–922. ISSN 1531-4995.
144. ROSLER, K.M. et al., 1989. Investigation of facial motor pathways by electrical and magnetic stimulation: sites and mechanisms of excitation. *J Neurolog Neurosurg Psychiatry*. 52, 1149–1156. ISSN 1468-330X.
145. ROSLER, K.M. et al., 1994. Motor-evoked responses to transcranial brain stimulation persist during cataplexy: a case report. *Sleep*. 17, 168–171. ISSN 1550-9109.
146. ROSSI, S. et al., 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*. 120, 2008–2039. ISSN 0013-4694.
147. ROSSINI, P.M. et al., 1992. Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity. *Brain Res*. 593, 14–19. ISSN 1432-1106.
148. ROSSINI, P.M. et al., 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 91, 79–92. ISSN 0013-4694.
149. ROSSINI, P.M., S. ROSSI, 2007. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*. 68, 484–488. ISSN 1526-632X.
150. ROSSINI, P.M. et al., 2015. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. **126**(6), 1071-1107. ISSN 0013-4694.
151. ROTHWELL, J.C. et al., 1990. Activation of fusimotor neurones by motor cortical stimulation in human subjects. *J Physiol*. 431, 743-756. ISSN 1469-7793.
152. ROTHWELL, J.C., 1999. Paired pulse – investigation of short-latency intracortical facilitation using TMS in humans. In: W. PAULUS et al., ed. *Transcranial Magnetic stimulation*. Amsterdam: Elsevier, p. 113-119. ISBN 978-04-445-2933-6.
153. SAMII, A. et al., 1998. Central motor conduction time: reproducibility and discomfort of different methods. *Muscle Nerve*. **21**(11), 1445-50. ISSN 1097-4598.
154. SANDBRINK, F., 2008. The MEP in clinical neurodiagnosis. In: E. WASSERMANN et al., ed. *The Oxford handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford: Oxford University Press, p.237-272. ISBN 978-0-19-856892-6.
155. SAKAI, K. et al., 1997. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp Brain Res*. 113, 24-32. ISSN 1432-1106.
156. SAYPOL, J.M. et al., 1991. A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain. *Ann Biomed Eng*. 19, 317–328. ISSN 0090-6964.
157. SCHLUTER, N. et al., 1998. Signal-, set- and movement-related activity in human premotor cortex. *Neuropsychologia*. 37, 233-243. ISSN 0028-3932.

158. SCHMID, U.D. et al., 1992. Transcranial magnetic stimulation of the facial nerve: intraoperative study on the effect of stimulus parameters on the excitation site in man. *Muscle Nerve*. 15, 829–836. ISSN 1097-4598.
159. SHARSHAR, T. et al., 2003. Effect of voluntary facilitation on the diaphragmatic response to transcranial magnetic stimulation. *J Appl Physiol*. 95, 26–34. ISSN 1522-1601.
160. SHARSHAR, T. et al., 2004. Demonstration of a second rapidly conducting cortico-diaphragmatic pathway in humans. *J Physiol*. 560, 897–908. ISSN 1469-7793.
161. SIMS, H.S. et al., 1996. Assessing the clinical utility of the magnetic stimulator for measuring response latencies in the laryngeal muscles. *Otolaryngology-Head and Neck. Surgery*. 114, 761-762. ISSN 1916-0216.
162. SMITH, M.J. et al., 1999. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology*. 53(9), 2069-72. ISSN 1096-9861.
163. STEFAN, K. et al., 2000. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain*. 123, 572-584. ISSN 1460-2156.
164. STRENGE, H., R. JAHNS, 1998. Activation and suppression of the trapezius muscle induced by transcranial magnetic stimulation. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 38(3), 141-5. ISSN 0301-150X.
165. SZELENYI, A. et al., 2005. Motor evoked potential monitoring during cerebral aneurysm surgery: technical aspects and comparison of transcranial and direct cortical stimulation. *Neurosurg*. 57, 331–338. ISSN 1524-4040.
166. TAYLOR, R. et al., 2018. Transcranial magnetic stimulation (TMS) safety: a practical guide for psychiatrists. *Australas Psychiatry*. 26(2), 189-192. ISSN 1440-1665.
167. TERAOKA, Y., Y. UGAWA, 2002. Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*. 19, 322–343. ISSN 1537-1603.
168. THARAYIL, B.S. et al., 2005. Seizure with single-pulse transcranial magnetic stimulation in a 35-year-old otherwise-healthy patient with bipolar disorder. *J ECT*. 21, 188–189. ISSN 1533-4112.
169. TRAVERSA, R. et al., 1998. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the ‘affected’ and ‘unaffected’ hemispheres in human stroke. *Brain Res*. 803, 1–8. ISSN 0006-8993.
170. TRIGGS, W.J. et al., 1999. Hand preference and transcranial magnetic stimulation asymmetry of cortical motor representation. *Brain Res*. 835, 324-329. ISSN 1432-1106.
171. TURČANOVÁ KOPRUŠÁKOVÁ, M., 2009. *Určenie dominancie hemisfér pomocou vybraných vyšetrovacích metód*: Dizertačná práca. Martin: JLF UK.
172. TURCANOVA KOPRUSAKOVA, M. et al., 2013. Non-invasive determination of hemispheric language and upper limb dominance in healthy subjects. *Cesk Slov Neurol N*. 109(3), 315-321. ISSN 1802-4041.
173. UGAWA, Y. et al., 1994. Magnetic stimulation of corticospinal pathways at the foramen magnum level in humans. *Ann Neurol*. 36, 618–624. ISSN 1531-8249.
174. UGAWA, Y. et al., 1995. Electrical stimulation of the human descending motor tracts at several levels. *Can J Neurol Sci*. 22, 36-42. ISSN 2057-0155.
175. UGAWA, Y., 1999. Stimulation at the foramen magnum level. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 51, 65–75. ISSN 0013-4694.
176. URBAN, P., T. VOGT, 1994. Conduction times of cortical projections to paravertebral muscles in controls and in patients with multiple sclerosis. *Muscle Nerve*. 17, 1348–1349. ISSN 1097-4598.

177. URBAN, P. et al., 1997. Cortico-bulbar fibers to orofacial muscles: recordings with enoral surface electrodes. *Clin Neurophysiol.* 105, 8–14. ISSN 0013-4694.
178. VALLS-SOLE, J. et al., 1994. Responses of the soleus muscle to transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 93, 421–427. ISSN 0013-4694.
179. WANG, Y. et al., 2019. Triple Stimulation Technique in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurophysiol.* **36**(2), 87-92. ISSN 1537-1603.
180. WASSERMANN, E.M., 2002. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol.* 113, 1165–1171. ISSN 0013-4694.
181. WATANABE, T. et al., 2014. Bidirectional effects on inter-hemispheric resting state functional connectivity induced by excitatory and inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp.* 35, 1896–905. ISSN 1097-0193.
182. WEBER, M., A.A. EISEN, 2002. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle Nerve.* **25**(2), 160-175. ISSN 1097-4598.
183. WEISE, L.M. et al., 2013. Correlation of active contact positions with the electrophysiological and anatomical subdivisions of the subthalamic nucleus in deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg.* **91**(5), 298-305. ISSN 1011-6125.
184. WERHAHN, K.J. et al., 1999. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol.* 517(2), 591–597. ISSN 1469-7793.
185. WILSON, S.A. et al., 1993a. The muscle silent period following transcranial magnetic cortical stimulation. *J Neurol Sci.* 114, 216–222. ISSN 1878-5883.
186. WILSON, S.A. et al., 1993b. Transcranial magnetic stimulation mapping of the motor cortex in normal subjects. The representation of two intrinsic hand muscles. *J Neurol Sci.* 118, 134–144. ISSN 1878-5883.
187. WISCHNEWSKI, M., D.J. SCHUTTER, 2015. Efficacy and Time Course of Theta Burst Stimulation in Healthy Humans. *Brain Stimul.* **8**(4), 685-92. ISSN 1935-861X.
188. WISCHNEWSKI, M. et al., 2016. Efficacy and time course of paired associative stimulation in cortical plasticity: Implications for neuropsychiatry. *Clin Neurophysiol.* 127(1), 732-739. ISSN 1872-8952.
189. WOLTERS, A. et al., 2003. A temporally asymmetric Hebbian rule governing plasticity in the human motor cortex. *J Neurophysiol.* 89, 2339–45. ISSN 1522-1598.
190. YANG, S. et al., 2006. *3D realistic head model simulation based on transcranial magnetic stimulation.* NY: IEEE, p. 6469–6472, ISBN 1-4244-0032-5.
191. YOUSRY, T. et al., 1997. Localisation of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark. *Brain.* 120, 141-157. ISSN 1460-2156.
192. ZIEMANN, U. et al., 1995. Inhibition of human motor cortex by ethanol. A transcranial magnetic stimulation study. *Brain.* 118, 1437-1446. ISSN 1432-1106.
193. ZIEMANN, U. et al., 1996. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res.* 109, 127–135. ISSN 1432-1106.
194. ZIEMANN, U., 2004. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol.* 115, 1717–1729. ISSN 1872-8952.

