

Zastosowanie przezczaszkowej stymulacji magnetycznej w modulowaniu mechanizmów neuroplastyczności po udarze niedokrwiennym mózgu

The use of transcranial magnetic stimulation in the modulation mechanisms of neuroplasticity after ischemic stroke

Anna Rajtar

Instytut Psychologii Stosowanej, Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

Neuropsychiatria i Neuropsychologia 2012; 7, 4: 206–211

Adres do korespondencji:

Anna Rajtar
Instytut Psychologii Stosowanej
Uniwersytet Jagielloński
ul. Łojasiewicza 4, 30-348 Kraków
e-mail: anna.maria.rajtar@gmail.com

Streszczenie

Celem niniejszej pracy jest przybliżenie zjawiska neuroplastyczności w kontekście zastosowania metody przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (*transcranial magnetic stimulation* – TMS) w zakresie modulacji plastyczności neuronalnej. Plastyczność neuronalna jest pojęciem złożonym, obejmującym koncepcję reorganizacji tkanki nerwowej na poziomie zarówno strukturalnym w procesach biochemicznych, jak i behawioralnym w czasie wykonywania złożonych czynności psychicznych. Jest to nowoczesna, nieinwazyjna metoda, która służy do regulowania aktywności kory mózgowej. W zależności od rodzaju zastosowanej częstotliwości można uzyskać różne efekty tej stymulacji. Wiele badań opisuje mechanizmy zmian neuronalnych, jakie zachodzą pod wpływem działania pola magnetycznego. Badania eksperymentalne prowadzone z udziałem zwierząt dowodzą skuteczności tej metody w mechanizmach plastyczności neuronalnej oraz działania neuroprotekcynowego opisywanych na poziomie strukturalnym. Przeprowadzono również próby zastosowania tej metody w zwierzęcym modelu udaru niedokrwiennego mózgu z efektywnymi wynikami. Przechaszczkowa stymulacja magnetyczna ma szczególne zastosowanie w pracach klinicznych jako metoda wspomagająca proces rehabilitacji osób po udarze mózgu. Wyniki badań klinicznych wykazują efektywność TMS w koncepcji plastyczności neuronalnej na poziomie funkcjonalnym. Zastosowanie stymulacji w odpowiednich regionach kory mózgowej wpływa korzystnie na terapię dysfunkcji ruchowych oraz zaburzeń mowy. Regulacja aktywności kory mózgowej w procesie rehabilitacji wspomaga przywracanie funkcji w procesie ukierunkowanego uczenia się. Przechaszczkowa stymulacja magnetyczna wydaje się zatem skuteczną metodą stymulującą naturalne procesy plastyczności mózgu.

Słowa kluczowe: TMS, udar mózgu, neuroplastyczność, rehabilitacja.

Abstract

The purpose of this article is to present the phenomenon of neuroplasticity in the context of the use of transcranial magnetic stimulation (TMS) in the modulation of neural plasticity. Neuroplasticity is a complex notion, which includes the concepts of neural tissue reorganization at both the biochemical level in structural processes and the behavioral level in the performance of complex mental functions. It is a modern, non-invasive method, that is used to regulate the activity of the cerebral cortex. Depending on the frequency used, various effects of the stimulation can be obtained. Many studies have described the mechanisms of neuronal changes which occur under the influence of the magnetic field. Experimental studies involving animals have shown the effectiveness of this method in the context of neural plasticity and neuroprotective effect. Tests were also carried out using this method with effective results in an animal model of ischemic stroke. TMS has particular application in clinical trials as a method of supporting the process of rehabilitation after stroke. The use of stimulation in the regions of the cerebral cortex has a beneficial effect for the treatment of motor dysfunction and speech disorders. Transcranial magnetic stimulation appears to be an effective method of stimulating the natural processes of brain plasticity.

Key words: TMS, stroke, neuroplasticity, rehabilitation.

Wstęp

Plastyczność mózgu wiąże się z reorganizacją przebiegającą na poziomie strukturalnym oraz funkcjonalnym w zakresie złożonych sieci neuronalnych. Neuroplastyczność jest złożonym zjawiskiem, którego procesy dokonują się w obrębie tkanki nerwowej, a związane z tym przemiany mogą być obserwowane na wielu płaszczyznach: neurofizjologicznej, neuroanatomicznej, neuropsychologicznej czy behawioralnej (Domańska i Borkowska 2011). Plastyczność neuronalną można również rozpatrywać z perspektywy różnorodnej formy i dynamiki procesów plastycznych. Reorganizacja tkanki nerwowej może przebiegać w określony sposób, w określonym czasie oraz typowo dla określonych procesów rozwojowych, adaptacyjnych czy samonaprawczych organizmu. Reorganizacja na poziomie neuronalnym jest przede wszystkim związana z rozwojem układu nerwowego dojrzewającego organizmu w takich procesach, jak: proliferacja (powstawanie nowych komórek), różnicowanie komórek nerwowych, mielinizacja oraz synaptogeneza (powstawanie nowych synaps) (Kalat 2007). Dojrzały organizm z rozwiniętym układem nerwowym nieustannie podlega różnym przemianom na poziomie neuronalnym w biegu życia. Co więcej, powstałe połączenia neuronalne mogą ulegać modyfikacjom w procesie adaptacji organizmu do środowiska, co jest wyznacznikiem elastyczności mózgu. Ponadto mechanizmy neuroplastyczności stanowią podstawę kompensowania oraz przywracania utraconych funkcji w różnych uszkodzeniach mózgu. Przykładem plastyczności neuronalnej przebiegającej w uszkodzonym mózgu jest reorganizacja strukturalna oraz funkcjonalna w wyniku zmian naczyniopochodnych w trakcie incydentu niedokrwiennego mózgu.

Neuroplastyczność po udarze niedokrwiennym mózgu

Udar niedokrwienny jest główną przyczyną zaburzeń funkcjonowania procesów neuronalnych w wyniku zablokowania przepływu krwi do mózgu. Konsekwencją udaru jest śmierć komórek nerwowych. Następuje ona na skutek zmian metabolicznych spowodowanych utratą substancji odżywczych w postaci tlenu i glukozy, które są transportowane tętnicami mózgowymi do mózgu. Ze względu na dynamikę procesów metabolicznych wyróżnia się śmierć komórek z powodu hipoksji w obszarze bezpośredniego niedokrwienia, nekrozy komórek w rdzennym obszarze udaru oraz apoptozy w wyniku ekscy-

totoksyczności neuronów. Nadmierne pobudzenie komórek wiąże się z nadmiarem kwasu glutaminowego, który aktywizuje receptory NMDA, AMPA oraz receptory metabotropowe mGluR. Aktywacja tych receptorów powoduje zwiększenie się wewnątrzkomórkowego stężenia jonów wapnia, co w efekcie prowadzi do śmierci komórek w wyniku apoptozy (Longstaff 2011). Pomimo dużych uszkodzeń mózgu w przebiegu udaru, wielu pacjentów odzyskuje znaczną część utraconych funkcji. Regeneracja komórek nerwowych odbywa się dzięki zastosowaniu metod farmakologicznych, spontanicznej reorganizacji mózgu oraz rehabilitacji chorych z wykorzystaniem treningu neurorehabilitacyjnego (Chen i wsp. 2010). Do metod farmakologicznych stosowanych w postępowaniu klinicznym zalicza się: leczenie antyagregacyjne, trombolityczne (tkankowy aktywator plazminogenu) oraz przeciwzakrzepowe (Kozubski i Liberski 2011). Z kolei spontaniczna reorganizacja mózgu w pierwszej fazie po udarze związana jest głównie z ustąpieniem obrzęku w wyniku reperfuzji w obszarze niedokrwienia (strefy półcienia – penumbry) (Butefisch i wsp. 2001). Z upływem czasu deficyty, które powstały w wyniku niedokrwienia tkanki nerwowej, samoistnie się wycofują w przebiegu mechanizmów plastyczności kompensacyjnej. Mechanizmy kompensacji polegają na reorganizacji strukturalnej i funkcjonalnej obwodów neuronalnych.

Utracone funkcje są odzyskiwane przez obszary mózgu anatomicznie bądź funkcjonalnie zbliżone do tych, które uległy niedokrwieniu. W zależności od lokalizacji i wielkości uszkodzenia procesy reintegracji mogą obejmować również obszary dystalne oraz kontrlateralne do miejsca uszkodzenia. Regeneracja mózgu po przebyłym udarze niedokrwiennym może być wspomagana wieloma metodami rehabilitacyjnymi oraz neuropsychologicznymi, których zadaniem jest wykorzystanie naturalnych procesów adaptacyjnych mózgu w procesie ukierunkowanego uczenia się. Rozwój współczesnej nauki umożliwił również poszerzenie zakresu środków służących do wspomagania procesów neuroplastyczności celem zwiększenia możliwości usprawniania osób po przebyłym udarze mózgu. Jedną z tych metod jest przezczaszkowa stymulacja magnetyczna (*transcranial magnetic stimulation* – TMS).

Metoda przezczaszkowej stymulacji magnetycznej

Rozwój technik służących do obrazowania mózgu umożliwił lepsze zrozumienie mechani-

zmów neuroplastyczności oraz neurorehabilitacji. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie jednej z metod stymulacji mózgu stosowanych w praktyce klinicznej na przykładzie prac eksperymentalnych dotyczących jej zastosowania w leczeniu skutków udaru mózgu. Metodę TMS po raz pierwszy zastosowali Anthony Barker i wsp. w Sheffield w Anglii w badaniu nad przewodzeniem impulsów nerwowych w korze ruchowej (Barker i wsp. 1985). Obecnie metoda jest wykorzystywana w leczeniu wielu chorób psychiatrycznych oraz neurologicznych. W TMS wykorzystuje się zjawisko indukcji elektromagnetycznej odkryte przez fizyka Michaela Faradaya w 1831 r. (Kajetan-Wróblewski 2007). Przechwytowa stymulacja magnetyczna polega na wytworzeniu impulsu magnetycznego, który indukowałby aktywność elektryczną w różnych regionach kory mózgowej. W zależności od rodzaju stymulacji wyróżnia się stymulację kory pojedynczym impulsem TMS oraz aplikowanie kilku impulsów w krótkich odstępach czasu, nazywanych powtarzającą przechwytową stymulacją mózgu (*repetitive transcranial magnetic stimulation* – rTMS). Procedurę pojedynczego impulsu TMS najczęściej stosuje się w próbach wywołania potencjału czynnościowego poprzez depolaryzację neuronów ruchowych w korze ruchowej. Powoduje to aktywność mięśni, która jest mierzona za pomocą elektromiografii (EMG) (Fitzgerald i wsp. 2006). Serię impulsów magnetycznych w rTMS stosuje się często w badaniach klinicznych jako próbę wykorzystania tej procedury w leczeniu zaburzeń neurologicznych oraz psychiatrycznych (Stagg i wsp. 2010). Procedura powtarzalnej stymulacji składa się z regularnie aplikowanych impulsów o danej częstotliwości w ciągu ok. 15 minut. W zależności od częstotliwości wyróżnia się niskoczęstotliwą stymulację (mniej niż 1 Hz), która obniża pobudliwość korową, oraz wysokoczęstotliwą stymulację (5–20 Hz), która zwiększa pobudliwość korową (Stagg i wsp. 2010).

Przegląd badań

Badania elektrofizjologiczne, immunohistochemiczne oraz biologiczne przekonują o efekcie neuroplastyczności modyfikowanej metodą TMS. Istnieje teoria, że stymulacja o niskiej częstotliwości może się przyczyniać do powstania długotrwałego osłabienia synaptycznego (*long-term depression* – LTD), natomiast stymulacja o wysokiej częstotliwości prawdopodobnie wpływa na długotrwałe wzmocnienie synaptyczne

(*long-term potentiation* – LTP) (Platz i Rothwell 2010). Mechanizm długotrwałego wzmocnienia synaptycznego jest dowodem plastyczności synaptycznej w modelu uczenia się i pamięci. Badania te zakładają, że mechanizmy LTD i LTP zależą od modulacji glutaminergicznej i GABA-ergicznej (Hess i wsp. 1996). Hipoteza plastyczności korowej znalazła odzwierciedlenie w dwóch badaniach z zastosowaniem pomiaru neurochemicznych zmian wywołanych stymulacją rTMS za pomocą spektroskopii magnetycznego rezonansu jądrowego (*nuclear magnetic resonance spectroscopy* – NMR) przeprowadzonej w grupie zdrowych uczestników. W pierwszym badaniu stwierdzono zmiany w stężeniu glutaminy (Glx) w części grzbietowo-bocznej przedczołowej w płacie czołowym po jednorazowej sesji z zastosowaniem rTMS (20 Hz). Badanie sugeruje, że szybka TMS może wpływać na symulację neuronów glutaminergicznych w korze przedczołowej (Michael i wsp. 2003). W drugim badaniu odnotowano zwiększenie stężenia neuroprzekaźnika GABA w okolicy pierwszorzędowej kory ruchowej (M1) po hamującej stymulacji wykonanej metodą TBS (*theta burst stimulation*). Jest to rodzaj stymulacji TMS, który polega na aplikowaniu trzech serii impulsów TMS (50 Hz). Powtarzanie ich co 40 sekund prowadzi do obniżenia pobudzenia korowego (Stagg i wsp. 2009). Z kolei w innym badaniu przeprowadzonym na zwierzętach w celu oceny wpływu przewlekłej stymulacji rTMS (0,5 Hz) na stężenie neuroprzekaźników zaobserwowano zwiększenie stężenia glutaminy i kwasu γ -aminomasłowego (GABA) w strukturze hipokampu oraz prążkowie, natomiast zmniejszenie stężenia tych przekaźników w podwzgórzu (Yue i wsp. 2009).

Efekty stymulacji mózgu metodą TMS są rozpatrywane w kontekście neuroplastyczności zarówno na modelach zwierzęcych, jak i z udziałem ludzi. W zależności od stosowanej metody TMS, częstotliwości impulsu, ilości oraz długości impulsów uzyskuje się różne efekty w postaci modulacji stężenia neuroprzekaźników w różnych obszarach mózgu. Stężenie glutaminy i kwasu GABA ma znaczenie dla procesów neuroplastyczności rozpatrywanych w modelu uczenia się, ale wymaga to dalszych badań.

Rozważa się także procesy usprawniania po udarze mózgu w kontekście neuroplastyczności kompensacyjnej mózgu. Regenerację po udarze mózgu rozpatrzył zespół badający wpływ stymulacji rTMS na mechanizmy neuroprotektoryjne w opozycji do neuroplastyczności w modelu zwierzęcym. Użyto modelu udaru niedokrwien-

nego na szczurach, które poddawano stymulacji rTMS (10 Hz) przez dwa tygodnie. Grupa badana w porównaniu z grupą kontrolną wykazała znaczną poprawę w testach behawioralnych po stymulacji. Co więcej, za pomocą techniki immunohistochemicznej wykazano wpływ stymulacji rTMS na generowanie efektu antyapoptycznego. Grupa badana w porównaniu z grupą kontrolną miała mocniejszą ekspresję białka Bcl-2 (antyapoptotyczne) działającego przeciw apoptozie komórki oraz mniejszą ekspresję białka Bax (proapoptotyczne) biorącego udział w apoptozie komórki (Yoon i wsp. 2011). W podobnym badaniu również użyto stymulacji rTMS o wysokiej częstotliwości (20 Hz) przez 7 dni na zwierzęcym modelu udaru niedokrwiennego. W wyniku stymulacji kory czołowo-ciemieniowej metodą rTMS stwierdzono poprawę stanu neurologicznego, który oceniano za pomocą testów behawioralnych. Odnotowano również zwiększenie metabolizmu glukozy w uszkodzonej półkuli w okolicach kory i prążkowie. Za pomocą metody immunohistochemicznej zaobserwowano większe stężenie białka Bcl-2 (antyapoptotyczne) w grupie poddanej stymulacji rTMS, jak również mniejszą liczbę komórek z aktywną proteazą cysteinową (kaspaza-3), która aktywuje procesy apoptozy w komórce. Nie zaobserwowano natomiast różnic w stężeniu białka Bax w grupie poddanej stymulacji rTMS w porównaniu z grupą kontrolną (Gao i wsp. 2010). Badania te udowadniają, że zastosowanie stymulacji rTMS o wysokiej częstotliwości pobudza metabolizm obszarów mózgu, które uległy niedokrwieniu, jak również wykazuje działanie neuroprotektoryjne na poziomie biochemicznym.

Wiele badań dowodzi, że możliwości regeneracji uszkodzonego mózgu są różnorodne – począwszy od plastyczności neuronalnej spowodowanej wzrostem ekspresji przemian biochemicznych poprzez reorganizację połączeń pomiędzy okolicami mózgu anatomicznie bądź funkcjonalnie tożsamych. Wpływ zastosowania metody TMS na plastyczność kompensacyjną na poziomie reorganizacji funkcji mózgu można zaobserwować w wielu badaniach z udziałem osób po udarze niedokrwiennym. Przyjmuje się, że organizacja funkcjonalna mózgu jest częściowo zdeterminowana przez lateralizację półkulową. W wyniku uszkodzenia jednej półkuli mózgu wskutek udaru niedokrwiennego następuje dezorganizacja funkcjonalna. Funkcje, które były związane z wyspecjalizowanymi ośrodkami okolicy uszkodzonej, ulegają osłabieniu. Co więcej, przypuszcza się, że półkula uszkodzona w wyniku udaru ulega tzw. podwójnej

niepełnosprawności (Khedr i wsp. 2009). Oznacza to, że oprócz osłabienia pracy półkuli w wyniku samego udaru, ulega ona osłabieniu w wyniku zaburzonego hamowania ze strony zdrowej półkuli. W zdrowym mózgu procesy hamowania międzypółkulowego są naturalnym procesem, który równoważy pracę pomiędzy półkulami. Biorąc pod uwagę tę teorię, przeprowadzono wiele badań, które miały na celu przywrócenie równowagi półkulowej poprzez zmniejszenie pobudliwości zdrowej półkuli metodą TMS. Jedno z badań dowodzi zwiększenia efektywności rehabilitacji osób z niepełnosprawnością ruchową powstałą na skutek niedokrwienia w okolicy kory ruchowej poprzez zmniejszenie aktywności półkuli nieuszkodzonej. W tym celu zastosowano metodę rTMS, używając niskiej częstotliwości (1 Hz oraz 3 Hz). Wyniki potwierdzają, że stymulacja o częstotliwości 1 Hz półkuli kontrlateralnej do uszkodzonej miała korzystny wpływ na poprawę wyników rehabilitacji (Khedr i wsp. 2009). Analogiczne badanie przeprowadzono w grupie dzieci po przebytych udarach niedokrwiennym mózgu. Uzyskano podobne rezultaty – stymulacja o niskiej częstotliwości przywraca równowagę pomiędzy uszkodzoną a zdrową półkulą (Kirton i wsp. 2010). Badania z użyciem technik obrazowania mózgu potwierdzają wpływ rTMS na kontrlateralną okolicę ruchową poprzez obniżenie aktywności w tej okolicy, a także zwiększenie przepływu krwi w okolicy uszkodzonej (Hoyer i Celnik 2011). Co więcej, stymulacja o niskiej częstotliwości okolicy ruchowej kontrlateralnej do uszkodzonej półkuli mózgu u osób ze spastycznym niedowładem połowicznym kończyny górnej wpłynęła korzystnie na zmniejszenie spastyczności poprzez obniżenie napięcia mięśni oraz poprawę funkcji motorycznych (Kakuda i wsp. 2011a). Kolejne badanie donosi o korzystnym wpływie rTMS na poprawę zdolności motorycznych osób z niedowładem kończyny górnej poprzez hamującą stymulację okolicy zdrowej kory ruchowej (M1). Potwierdzono również brak niekorzystnego wpływu tej stymulacji na zdrową kończynę górną (Dafotakis i wsp. 2008). Większą efektywność przezczaszkowej stymulacji magnetycznej (TMS) półkuli kontrlateralnej do uszkodzonej potwierdził zespół oceniający wpływ kombinowanej stymulacji o różnej częstotliwości (6 Hz i 1 Hz) wśród osób z porażeniem połowicznym po udarze mózgu (Kakuda i wsp. 2011b). Badania te przekonują o pozytywnym wpływie metody TMS na procesy plastyczności międzypółkulowej w reorganizacji okolicy ruchowej mózgu.

Inne badania wykazują korzystny wpływ metody TMS w terapii zaburzeń mowy. Zaburzenia mowy często występują po udarze mózgu jako konsekwencja uszkodzeń naczyniopochodnych w półkuli dominującej. Przeprowadzono badanie, w którym zastosowano stymulację 1 Hz rTMS u osób po udarze z afazją motoryczną (Broki) związaną z uszkodzeniem w okolicy dolnego zakrętu czołowego. Uwzględniając teorię o hamującym wpływie półkuli homologicznej do uszkodzonej, stymulowano okolicę kontrlateralną dla okolicy Broki w prawej półkuli płata czołowego w celu modulowania jej aktywności. Uzyskano poprawę w zakresie wielu aspektów języka, w tym nazywania przedmiotów, fluencji słownej oraz rozumienia mowy (Barwood i wsp. 2011). W analogicznym badaniu uzyskano wyniki wskazujące na znaczną poprawę w zakresie nazywania przedmiotów u osób z afazją motoryczną (Naeser i wsp. 2011). Przekonuje to również o korzystnym wpływie TMS na neurorehabilitację językową. Przeprowadza się coraz więcej badań nad zastosowaniem tej metody w leczeniu innych zaburzeń występujących po udarze mózgu, tj. agrafii (Nardone i wsp. 2012) czy afagii (Khedr i wsp. 2008), jednak ich wyniki nie są jednoznaczne.

Wnioski

Badania z zastosowaniem metody TMS umożliwiły lepsze zrozumienie mechanizmów odpowiedzialnych za funkcjonalną reorganizację neuronalną. Jest to metoda, która może mieć szczególne zastosowanie w rehabilitacji osób po udarze niedokrwiennym mózgu. Badania kliniczne opisują zmiany funkcjonalne obserwowane w testach behawioralnych. Korzystny wpływ TMS został opisany szczególnie w zakresie przywracania równowagi międzypółkulowej, która zostaje zaburzona przez uszkodzenie jednej z półkul. Jednocześnie badania eksperymentalne z użyciem modeli zwierzęcych donoszą o wpływie TMS na procesy neuronalne na poziomie strukturalnym czy biochemicznym. Wyjaśnienie wpływu stymulacji TMS na korę mózgową z pewnością wymaga dalszych badań, aczkolwiek terapeutyczne efekty metody przedstawione w wielu pracach naukowych wydają się obiecujące.

Piśmiennictwo

- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106-1107.
- Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM, et al. Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *Eur J Neurol* 2011; 18: 935-943.
- Butefisch CM, Kleiser R, Barket GJ. Post-lesional cerebral reorganization. Evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J Physiol Paris* 2001; 9: 437-454.
- Chen H, Epstein J, Stern E. Neural plasticity after acquired brain injury: evidence from functional neuroimaging. *PM R* 2010; 2 (Suppl 12): 306-312.
- Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff SB, et al. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Exp Neurol* 2008; 211: 407-412.
- Domańska Ł, Borkowska AR. Podstawy neuropsychologii klinicznej. Wydawnictwo Uniwersytetu Marii Curie-Skłodowskiej, Lublin 2011.
- Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006; 117: 2584-2596.
- Gao F, Wang S, Guo Y, et al. Protective effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a rat model of transient cerebral ischaemia: a microPET study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 954-961.
- Hess G, Aizenman CD, Donoghue JP. Conditions for the induction of long-term potentiation in layer II/III horizontal connections of the rat motor cortex. *J Neurophysiol* 1996; 75: 1765-1778.
- Hoyer EH, Celnik PA. Understanding and enhancing motor recovery after stroke using transcranial magnetic stimulation. *Restor Neurol Neurosci* 2011; 29: 395-409.
- Kajetan-Wróblewski A. Historia fizyki. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007.
- Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain Inj* 2011a; 25: 496-502.
- Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Application of combined 6-Hz primed low-frequency rTMS and intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke. *NeuroRehabilitation* 2011b; 29: 365-371.
- Kalat JW. Biologiczne podstawy psychologii. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2007.
- Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur J Neurol* 2009; 16: 1323-1330.
- Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Rothwell JC. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Acta Neurol Scand* 2008; 119: 155-161.
- Kirton A, Deveber G, Gunraj C, Chen R. Cortical excitability and interhemispheric inhibition after subcortical pediatric stroke: plastic organization and effects of rTMS. *Clin Neurophysiol* 2010; 121: 1922-1929.
- Kozubski W, Liberski PP. Neurologia. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2011.
- Longstaff A. Neurobiologia. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2011.
- Michael N, Gössling M, Reutemann M, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 2462-2468.
- Naeser MA, Martin PI, Theoret H, et al. TMS suppression of right pars triangularis, but not pars opercularis, improves naming in aphasia. *Brain Lang* 2011; 119: 206-213.
- Nardone R, De Blasi P, Zuccoli G, et al. Transient beneficial effects of excitatory theta burst stimulation in

- a patient with phonological agraphia after left supra-marginal gyrus infarction. *Brain Lang* 2012; 120: 422-426.
23. Platz T, Rothwell JC. Brain stimulation and brain repair – rTMS: from animal experiment to clinical trials – what do we know? *Restor Neurol Neurosci* 2010; 28: 387-398.
 24. Stagg CJ, O'Shea J, Johansen-Berg H. Imaging the effects of rTMS-induced cortical plasticity. *Restor Neurol Neurosci* 2010; 28: 425-436.
 25. Stagg CJ, Wylezinska M, Matthews PM, et al. Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. *J Neurophysiol* 2009; 101: 2872-2877.
 26. Yoon KJ, Lee YT, Han TR. Mechanism of functional recovery after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the subacute cerebral ischemic rat model: neural plasticity or anti-apoptosis? *Exp Brain Res* 2011; 214: 549-556.
 27. Yue L, Xiao-Lin H, Tao S. The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain. *Brain Res* 2009; 1260: 94-99.