



Penggunaan Transcranial Magnetic Stimulation pada Fungsi Motorik Pascastroke

Christopher Lampah,^{1,2} Devan Perwira,¹ Lidwina S. Sengkey,^{1,2}

¹Program Studi Ilmu Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi Fakultas Kedokteran Universitas Sam Ratulangi Manado

²Kelompok Staf Medis Kedokteran Fisik dan Rehabilitasi RSUP Prof. Dr. R.D. Kandou Manado

Penulis Korespondensi: christopherlampah@unsrata.ac.id

ABSTRACT: Stroke is an acute neurovascular disorder that causes long-term limitations to activities of daily living and death worldwide, affecting nearly 800,000 people each year in the US, leaving sufferers with motor and cognitive impairment. Until now, scientists have only been able to understand which areas of the brain play specific roles by studying patients suffering from brain injuries. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) is a non-invasive, painless method for modulating cortical excitability. rTMS and exercise can be used to alter brain tissue and reorganize functional connections between brain regions, further promoting the recovery of motor function in stroke patients. The combination of these two therapies shows benefits in regulating cortical excitability and improving motor performance in stroke patients.

Keywords: stroke; rTMS; neuroplasticity; activity daily living

ABSTRAK: Stroke adalah gangguan neurovaskular akut yang menyebabkan keterbatasan jangka panjang terhadap aktivitas hidup sehari-hari dan kematian di seluruh dunia, mengenai hampir 800.000 orang setiap tahun di AS, menyebabkan penderita mengalami gangguan motorik dan kognitif. Hingga saat ini, para ilmuwan hanya dapat memahami area otak mana yang memainkan peran spesifik dengan mempelajari pasien yang menderita cedera otak. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) adalah metode non-invasif, tanpa rasa sakit untuk memodulasi rangsangan kortikal. rTMS dan latihan fisik dapat digunakan untuk mengubah jaringan otak dan mengatur kembali koneksi fungsional antara daerah otak, selanjutnya mempromosikan pemulihan fungsi motorik pada pasien stroke. Kombinasi dari kedua terapi ini menunjukkan keuntungan dalam mengatur rangsangan kortikal dan meningkatkan kinerja motorik pasien stroke.

Kata Kunci: stroke; rTMS; neuroplastisitas; aktivitas kehidupan sehari-hari

PENDAHULUAN

Stroke adalah gangguan neurovaskular akut yang menyebabkan keterbatasan jangka panjang terhadap aktivitas hidup sehari-hari dan kematian di seluruh dunia, mengenai hampir 800.000 orang setiap tahun di AS, menyebabkan penderita mengalami gangguan motorik dan kognitif. Hingga saat ini, para ilmuwan hanya dapat memahami area otak mana yang memainkan peran spesifik dengan mempelajari pasien yang menderita cedera otak.^{1,2}

Pada tahun 2017 terdapat sekitar 1,12 juta orang terkena stroke dan 9,53 juta individu yang hidup dengan konsekuensi stroke di Eropa. Sekitar 85% penderita stroke mengalami hemiparesis, mengakibatkan 55% hingga 75% korban menderita keterbatasan fungsional ekstremitas atas. Fungsi ekstremitas atas yang terbatas akan menyebabkan kesulitan dalam aktivitas sehari-hari seperti makan, berpakaian, dan perawatan pribadi, yang berhubungan

dengan rendahnya kualitas hidup, serta meningkatnya beban pengasuhan pada keluarga.³

Aktivitas fisik dan olahraga secara teratur direkomendasikan dalam pedoman nasional untuk meningkatkan fungsi fisik dan sebagai bagian dari manajemen faktor risiko untuk pencegahan sekunder stroke. Bukti pada orang dewasa sehat yang lebih tua menunjukkan bahwa tingkat kebugaran kardiorespirasi yang lebih tinggi berhubungan dengan volume gray matter yang lebih besar di hipokampus, dengan beberapa studi longitudinal mengkonfirmasi bahwa aktivitas fisik dapat meningkatkan volume gray matter.⁴

Studi tentang otak dan kognisi telah maju berkat metode penelitian ilmu saraf seperti brain mapping Electroencephalography (EEG), Computerized Tomography (CT), Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT), positron emission tomography (PET), functional magnetic resonance imaging (fMRI), near-infrared spectroscopy dan saat ini Transcranial Magnetic Stimulation (TMS).⁵ Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) adalah metode non-invasif, tanpa rasa sakit untuk memodulasi rangsangan kortikal. rTMS dan latihan fisik dapat digunakan untuk mengubah jaringan otak dan mengatur kembali koneksi fungsional antara daerah otak selanjutnya mempromosikan pemulihan fungsi motorik pada pasien stroke. Kombinasi dari kedua terapi ini menunjukkan keuntungan dalam mengatur rangsangan kortikal dan meningkatkan kinerja motorik pasien stroke.^{6,7,8}

PENGERTIAN TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION (TMS)

Induksi elektromagnetik merupakan prinsip pada Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), menggunakan keuntungan bahwa setiap gelombang elektrik memiliki daerah magnetic di sekitarnya, dengan pertukaran gelombang menimbulkan fluktuasi daerah magnetic.⁹

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) adalah metode yang secara non-invasif menstimulasi dan mempelajari korteks otak. Dalam TMS, medan magnet yang berubah dengan cepat (B-field) digunakan untuk menginduksi medan listrik (E-field) di dalam otak, sebagian besar terbatas pada bagian superfisial korteks. Medan E menggerakkan arus ionik yang menyebabkan hiperpolarisasi lokal atau depolarisasi membran neuron yang dapat dirangsang. Depolarisasi membran yang cukup besar menghasilkan pelepasan potensial aksi. Jadi, TMS pada dasarnya adalah stimulasi listrik, dimana pengiriman medan-E ke otak dimediasi oleh medan magnet.¹⁰

Kekuatan medan magnet yang diinduksi oleh TMS dapat dikurangi oleh jaringan ekstraserebral (kulit kepala, tulang, meningen), tetapi masih mampu menginduksi medan listrik yang cukup untuk mendepolarisasi akson superfisial dan untuk mengaktifkan jaringan di korteks.^{11,12}

PERALATAN PADA TMS

TMS terdiri dari dua komponen utama, yaitu generator getaran dan kumparan elektromagnetik yang ditempatkan di atas kepala subjek. Generator getaran mengontrol bentuk gelombang temporal dan amplitudo getaran TMS, sedangkan bentuk dan penempatan kumparan menentukan distribusi spasial medan-E yang diinduksi di otak.^{12,9} Energi disimpan dalam kapasitor besar yang dilepaskan oleh sakelar penyearah berbahan silikon yang dirancang untuk meminimalkan kehilangan energi dan mampu membawa arus ribuan amper. Sifat arus yang dilepaskan tergantung pada frekuensi resonansi dari sirkuit stimulator. Dalam penggunaan TMS, laju perubahan arus dan medan magnet berdasarkan waktu adalah pertimbangan utama.⁹

EFISIENSI ENERGI DAN TMS BERULANG

Untuk menghasilkan depolarisasi saraf di otak, diperlukan energi getaran TMS dalam kisaran 50-200 J. Untuk rangkaian getaran rTMS (repetitive TMS), daya rata-rata yang disirkulasikan melalui kumparan adalah hasil dari pengulangan energi dan frekuensi getaran. Daya ini sangat besar—misalnya, 0,5–2 kW untuk rangkaian getaran 10 Hz. Saat ini, banyak perangkat rTMS dapat mengirimkan rangkaian getaran dengan frekuensi hingga 50 Hz, dan beberapa dapat melebihi 100 Hz. Oleh karena itu, efisiensi energi penting, terutama untuk perangkat rTMS.¹²

KEAMANAN PENGGUNAAN TMS

TMS telah diterima sebagai metode yang aman untuk menyelidiki sistem saraf. Kekuatan puncak medan magnet TMS, 1,5 – 2 T, lebih kecil dari pada teknik MRI, yang menghasilkan kekuatan medan 3 – 8 T. Perubahan pada aktifitas saraf yang diinduksi oleh TMS adalah sementara dan tanpa efek jangka panjang.⁶

TMS dapat menginduksi terjadinya kejang, efek pada kognisi, efek pada suasana hati, efek sementara pada hormon dan limfosit, pergeseran pendengaran sementara, sakit kepala, luka bakar dari elektroda pada kulit kepala.⁶

Terjadinya kejang pada penggunaan rTMS sekitar 0,02%⁷ dan terutama terjadi ketika stimulasi melebihi pedoman yang telah ditentukan. Beberapa penelitian menyatakan penggunaan rTMS yang cepat memiliki sifat antikonvulsan pada pasien dengan epilepsi refrakter terapeutik, tetapi pada intensitas stimulasi yang tinggi, rTMS dapat memicu kejang. Hingga saat ini, tidak ada bukti bahwa TMS memiliki dampak negatif pada tekanan darah atau detak jantung dan perubahan ambang pendengaran. rTMS tidak menyebabkan kematian neuron atau mutagenesis.⁶

KONTRAINDIKASI PENGGUNAAN TMS

Beberapa kontraindikasi absolut untuk pengobatan TMS seperti: wanita hamil, anak di bawah umur enam tahun, pasien dengan implan logam intrakranial, pasien dengan alat pacu jantung, individu dengan implan koklea dan stimulator sumsum tulang belakang.⁶

Riwayat epilepsi pribadi atau keluarga yang kuat umumnya dianggap sebagai kontraindikasi untuk TMS cepat. Risiko khusus adalah penyalahgunaan atau ketergantungan zat (alkohol, kafein, obat-obatan), kondisi yang terkait dengan risiko kejang yang berubah. Kondisi yang dapat meningkatkan risiko terjadinya kejang epilepsi terkait dengan protokol stimulasi adalah: TMS diterapkan pada lebih dari satu daerah kulit kepala, protokol Paired Associative Stimulation (PAS) berkepanjangan, protokol rTMS frekuensi tinggi dengan parameter stimulasi melebihi batas keamanan yang dilaporkan.⁶

Kuesioner standar penyaringan untuk kandidat rTMS harus dipertimbangkan. Survei pertanyaan berikut dapat diajukan pada pasien: Riwayat epilepsi atau kejang; pingsan, trauma kepala berat, masalah pendengaran, logam di otak (kecuali titanium), implan koklea, neurostimulator implan, alat pacu jantung, perangkat infus obat, prosedur bedah sumsum tulang belakang, implan tulang belakang atau ventrikel, penggunaan obat-obatan, pasien sedang hamil, pernah menjalani TMS atau MRI sebelumnya.⁶

INTERAKSI DENGAN PERANGKAT LAIN

Implan yang memiliki kabel ditempatkan di kulit kepala dan/atau otak dapat terpengaruh secara negatif oleh tegangan dan arus yang diinduksi oleh TMS. Ini termasuk implan koklea yang memiliki kumparan induktif yang ditanamkan di bawah kulit kepala serta implant *Deep Brain Stimulation (DBS)* yang dapat memiliki putaran kawat timah di bawah kulit kepala. Perangkat keras lain yang dapat terpengaruh secara merugikan oleh arus induksi termasuk elektroda EEG yang sangat konduktif dan pelat logam pada tengkorak, yang dapat membentuk jalur konduktif resistansi rendah untuk arus, yang mengakibatkan pemanasan.¹²

NEUROFISIOLOGI TMS

Plastisitas saraf merupakan kemampuan otak untuk beradaptasi dengan rangsangan eksternal dan internal dengan perubahan struktur, fungsional, dan molekuler yang mendasari berbagai proses fisiologis, seperti pembentukan sirkuit, pembelajaran, dan memori. Plastisitas mengacu pada peningkatan atau penurunan efisiensi sinaptik yang bergantung pada *Long-Term Potentiation (LTP)* atau *Depression (LTD)*.¹³ LTP merupakan peningkatan kekuatan sinaptik, sementara LTD adalah penurunan kekuatan sinaptik. konsep ini diperkenalkan pada tahun 1973 oleh Bliss dan Gardner-Medwin, yang menunjukkan pada kelinci percobaan bahwa gelombang stimulasi frekuensi tinggi yang dikirimkan pada akson sel pyramidal di hipokampus menyebabkan peningkatan jangka panjang pada amplitude rangsangan post-sinaptik. Jadi, jika input lemah dan kuat diaktifkan bersama-sama, instruksi temporal dari pre- dan post-sinaptik menentukan apakah LTP atau LTD diinduksi.¹¹

LTP dan LTD dapat dicapai secara eksperimental dengan menggunakan sejumlah protokol induksi yang berbeda.^{13,9} Misalnya, LTP diinduksi oleh stimulasi listrik tetanik (misalnya biasanya rangkaian 50-100 rangsangan di atas 100 Hz), sedangkan LTD dapat diperoleh dengan stimulasi frekuensi rendah (>900 rangsangan pada 0,5-3 Hz). LTP juga dapat diinduksi oleh *Theta-Burst Stimulation (TBS)* dimana rangsangan frekuensi tinggi burst (10-20 rangsangan di atas 100 Hz) diulang pada frekuensi theta (biasanya 5 Hz).¹³

Jalur masuk Ca^{2+} pada sel post-sinaptik mengaktifkan jalur pen-sinyalan yang sensitif terhadap Ca^{2+} , dengan jumlah yang banyak pada ujungnya untuk menginduksi perubahan pre dan pasca sinaptik neuron yang mengarah pada peningkatan kekuatan sinaptik.² *Calcium Dependent Plasticity (CaDP)* melibatkan mekanisme berbasis fisiologis, yang dirangkum secara skematis. Perangsangan saraf membuka *N-methyl-D-Aspartate Receptors (NMDAR)* melalui pengikatan glutamat dan depolarisasi somatis.^{13,14,15} ketika kondisi tersebut terpenuhi, ion Ca^{2+} dapat memasuki sel melalui reseptor NMDA dan memicu plastisitas. Arah dari perangsangan tergantung pada tingkat Ca^{2+} , dimana tingkat yang tinggi menyebabkan LTP, tingkat menengah menyebabkan LTD, dan tingkat rendah menyebabkan sedikit perubahan.¹⁵

EFEK rTMS SELAMA STIMULASI

Keterbatasan utama dalam penelitian TMS adalah tantangan untuk perekaman neuron individu selama stimulasi, karena medan elektromagnetik kuat yang diinduksi oleh TMS.^{13,16} Kemajuan teknis terbaru, telah memungkinkan untuk menilai aktivitas saraf selama stimulasi menggunakan elektrofisiologis,^{17,18} atau teknik pencitraan optik fungsional. Studi-studi ini memberikan bukti eksperimental bahwa stimulasi getaran magnetik tunggal memulai potensial aksi di ambang rendah interneuron,¹⁸ menghasilkan penekanan korteks yang distimulasi selama sekitar 200 ms setelah stimulasi.¹⁴ Sebaliknya, stimulasi magnetik berulang frekuensi tinggi (10 Hz; atau stimulasi getaran tunggal dengan intensitas lebih tinggi) menggeser keseimbangan antara eksitasi dan inhibisi menuju eksitasi.²⁴

Penelitian terbaru juga menunjukkan bahwa rTMS dapat mendepolarisasi kompartemen neuronal pre dan pasca sinaptik secara bersamaan, yaitu, melalui induksi potensial aksi propagasi *anterograde* dan *backward*.¹⁹ Oleh karena itu, rekaman simultan dari sel yang berbeda atau rekaman ganda dari neuron individu, misalnya rekaman somato-dendritik, diharapkan memberikan wawasan penting baru tentang efek rTMS selama stimulasi pada tingkat sel tunggal. Dampak rTMS pada jenis sel non-neuronal di otak (misalnya, astro sit, mikroglia, oligodendrosit, sel endotel, sel imun) masih belum ditemukan.¹³

STIMULASI MAGNETIK BERULANG MENGINDUKSI RANGSANGAN PLASTISITAS SINAPSIS

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS), yang didasarkan pada prinsip induksi elektromagnetik, arus yang dihasilkan oleh kumparan stimulasi magnetik yang ditempatkan di permukaan kepala mengaktifkan neuron di daerah korteks dan subkortikal, menyebabkan depolarisasi saraf. Satu getaran TMS dapat mendepolarisasi akson inhibitor atau eksitator. Hal ini menyebabkan perubahan pada rangsangan dan permeabilitas sel sehingga mempengaruhi plastisitas kortikal. Ketika getaran TMS diterapkan berulang kali, getaran tersebut dapat menaikkan atau menurunkan rangsangan kortikal sesuai dengan parameter stimulasi. Perubahan ini dapat melebihi durasi stimulasi dan bahkan bertahan sebagai efek jangka panjang. Meskipun dasar fisiologis efek jangka panjang dari rTMS masih belum jelas, bukti dari penelitian pada hewan telah menunjukkan bahwa mekanisme tersebut berkaitan dengan *Long-Term Potentiation (LTP)* dan *long Term Depression (LTD)*. Durasi efek biasanya 30 hingga 60 menit, dan tergantung pada parameter stimulus, seperti jumlah getaran yang diterapkan, frekuensi stimulasi, jumlah sesi, dan intensitas setiap stimulus.⁸

PRINSIP DASAR rTMS DALAM PEMULIHAN MOTORIK SETELAH STROKE

TMS menggunakan induksi elektromagnetik (prinsip Faraday) untuk menginduksi arus listrik lemah di bagian otak tertentu. Induksi ini melibatkan pembangkitan medan magnet yang singkat namun kuat untuk mampu mengaktifkan elemen kortikal di otak subjek yang

sadar tanpa menyebabkan rasa sakit. Telah digambarkan sebagai depolarisasi selektif neuron di korteks serebral, terletak antara 1,5 dan 2 cm di bawah tulang tengkorak menggunakan getaran magnetik dengan intensitas tertentu.⁷ rTMS dapat secara sementara memodulasi rangsangan dari korteks yang dirangsang, dengan efek lokal dan pengendalian yang lebih lama dari waktu stimulasi.^{1,6} Panduan penggunaan rTMS pada rehabilitasi stroke berdasarkan pada proses kompetisi interhemisfer dengan tingkat efikasi (level B) pada *Low-Frequency rTMS (LF-rTMS)* daerah korteks motorik (M1) kontralesi dengan tujuan untuk menurunkan rangsangan di belahan kontralesi dan rekomendasi level C untuk *High-Frequency rTMS (HF-rTMS)* pada ipsilesional M1 untuk meningkatkan fungsi motorik.²⁰

Ketika diterapkan setelah terjadinya stroke, rTMS mampu menekan *maladaptif plasticity*, atau untuk meningkatkan plastisitas adaptif selama rehabilitasi. Tujuan-tujuan ini dapat dicapai dengan memodulasi rangsangan kortikal lokal atau memodifikasi konektivitas dalam neuronal jaringan.¹ Konsep dasar pengobatan rTMS pada stroke didasarkan pada “*up-regulating*” hemisfer yang mengalami lesi atau “*down-regulation*” hemisfer yang sehat. Setelah stroke, rTMS diterapkan dalam frekuensi tinggi (5 Hz) pada bagian otak yang rusak untuk meningkatkan rangsangan kortikal dan reorganisasi, dimana bagian ini dihambat oleh proses atau oleh belahan otak yang sehat. rTMS pada frekuensi rendah (<1 Hz) dapat diterapkan pada hemisfer sehat untuk mengurangi eksitabilitas yang mengarah pada pemulihan fungsional. Frekuensi tersebut juga digunakan pada rTMS bilateral, 1 Hz rTMS diterapkan pada hemisfer normal dan 10 Hz pada hemisfer yang terkena stroke.^{6,11}

Selain protokol rTMS sederhana, terdapat protokol rTMS lainnya yang telah dikembangkan. Yang paling banyak digunakan adalah *Theta Burst Stimulation (TBS)*, yang telah digunakan dalam penelitian hewan untuk menginduksi plastisitas sinaptik. Pola TBS didasarkan pada irama theta alami pada otak yang terjadi pada hipokampus. TBS terdiri dari stimulasi burst frekuensi tinggi. Intensitasnya adalah subthreshold, biasanya ditetapkan pada 80% dari *Maximal Threshold (MT)*. pola yang berbeda dari TBS menghasilkan efek yang berbeda pada rangsangan korteks motorik. Sebuah protokol *TBS intermiten (iTBS)*, dengan TBS diterapkan selama dua detik dan kemudian diulang setiap 10 detik, meningkatkan rangsangan korteks motorik. Protokol TBS berkelanjutan (*continuous TBS; cTBS*), dengan TBS selama 40 detik tanpa jeda, menginduksi depresi yang konsisten pada MEP. Durasi efek setelah penggunaan TMS tergantung pada stimulasi. iTBS diterapkan untuk total 190 s meningkatkan MEP setidaknya selama 15 menit, sedangkan 40 detik cTBS menekan MEP selama sekitar 60 menit. TBS diasumsikan menghasilkan campuran efek fasilitasi dan penghambatan, peningkatan fasilitasi lebih cepat dari penghambatan.¹¹

WAKTU PENGGUNAAN rTMS PADA PASIEN STROKE

Hasil dari penelitian yang dilakukan pada hewan dan manusia menyarankan bahwa terdapat jangka waktu dimana otak paling responsif terhadap perawatan neurorehabilitasi. Sebagian besar pemulihan terjadi selama tiga bulan pertama. Namun, tetap tidak diketahui apakah intervensi rTMS lebih awal setelah stroke dapat lebih efektif dibandingkan saat-saat berikutnya. Selanjutnya, yang digunakan sebagai ukuran hasil untuk menilai fungsi ekstremitas atas harus sesuai dengan tujuan pengobatan yang dinyatakan. Hasil dapat diukur pada tingkat fungsi, aktivitas (kapasitas dan kinerja) atau partisipasi, menurut *International Classification of Function, Disability and Health (model ICF)*.⁷

Sebuah penelitian *Systematic Review and Meta-Analysis* dilakukan oleh Eline et al⁷ membandingkan keuntungan penggunaan terapi rTMS dibandingkan tanpa rTMS pada fungsi ekstremitas atas pasien stroke. Dari hasil penelitian ditemukan bahwa penggunaan rTMS dalam satu bulan sesudah stroke memberikan peningkatan terbaik terhadap hasil *Fugl-Meyer Assessment (FMA)* daripada penggunaan rTMS pada 1-3 bulan atau setelah enam bulan. Ketika terapi rTMS dimulai pada satu bulan setelah stroke, fungsi ekstremitas atas masih mengalami peningkatan selama tiga bulan setelah stroke.⁷

Pada penelitian yang mengevaluasi efektivitas dari rTMS terhadap pemulihan fungsi motorik pada pasien stroke. Pasien dibagi atas kelompok dengan terapi rTMS frekuensi tinggi dan *sham* rTMS. Penilaian fungsi motorik dilakukan pre- dan post terapi dalam satu bulan, tiga bulan, enam bulan, dan satu tahun setelah terjadinya stroke, dengan penilaian *National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS)*, *Barthel Index (BI)*, *Fugl-Meyer Assessment Upper Limb/Lower Limb (FMA-UL/LL)*, *modified Rank Score (mRS)*, dan *Resting Motor Threshold*

(RMT). Dari hasil penelitian, ditemukan adanya peningkatan fungsi motorik lebih besar pada kelompok pengobatan rTMS dibandingkan sham rTMS pada satu bulan setelah terjadinya stroke.²¹

SIMPULAN

Penelitian dalam kelompok besar subyek sehat telah menunjukkan bahwa respon individu terhadap pendekatan rTMS sangat berbeda antar individu. Beberapa faktor seperti usia, genetik faktor, dan sifat elektrofisiologi dan koneksi dari jaringan motorik telah dibahas untuk secara kritis mempengaruhi bagaimana TMS berinteraksi dengan otak. Semua faktor ini terkait dengan variabilitas antarindividu dalam menanggapi rTMS pada subyek sehat. Mempertimbangkan heterogenitas lesi stroke dan kompensasinya, jumlah perbedaan dalam kerentanan individu untuk rTMS pada pasien stroke bahkan mungkin melebihi perbedaan yang diamati pada subyek yang sehat. Terus melanjutkan wawasan terhadap mekanisme saraf yang mendasari reorganisasi kortikal yang terjadi setelah stroke dan interaksinya dengan rTMS yang diinduksi aktivitas dengan menggabungkan bukti multimodal dari penelitian manusia dan hewan diperlukan untuk menilai dan memperluas dampak menguntungkan dari rTMS pada pemulihan fungsi motorik setelah stroke.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fiscaro F, Lanza G, Grasso AA, Pennisi G, Bella R, paulus W, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls. 2019. *Ther Adv Neurol Disord*, Vol. 12: 1–22
2. Zong X, Li Y, Liu C, Qi W, Han D, Tucker L, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation promotes stroke recovery by vascular protection and neovascularization. 2020. *Theranostics* 2020, Vol. 10, Issue 26
3. Daniela M, Calin C, Bogdan I, Radu M. Transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation. 2018. *Balneo Research Journal*. Vol.9, No.3
4. Lieshout ECC, Worp HB, Meily JMA, Dijkhuizen RM. Timing of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Onset for Upper Limb Function After Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2019. *Frontiers in Neurology*, Volume 10, Article 1269
5. Yang YW, Pan WX, Xie Q. Combined effect of repetitive transcranial magnetic stimulation and physical exercise on cortical plasticity. 2020. *Neural Regen Res* 15(11):1986-1994
6. Houben M, Chettouf S, Werf YD, Stins J. Theta-burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of unilateral neglect in stroke patients: A systematic review and best evidence synthesis. 2021. *Restorative Neurology and Neuroscience* 39, 447–465
7. Liu X, Zhong J, Xiao X, Li Y, Huang, Y, Liu Y, et al. Theta burst stimulation for upper limb motor dysfunction in patients with stroke. A protocol of systematic review and meta-analysis. 2019. *Medicine*;98:46(e17929).
8. Murdoch K, Buckley JD, McDonnell MN. The Effect of Aerobic Exercise on Neuroplasticity within the Motor Cortex following Stroke. 2016. *PLoS ONE* 11(3)
9. Sauve WM, Crowther LJ. 2014. *The Science of Transcranial Magnetic Stimulation*. 2014. *Psychiatric annals*. Vol 44, No. 6.
10. He B. *Neural Engineering*. 2020. Department of Biomedical Engineering, Carnegie Mellon University, Pittsburgh. Third Edition.
11. Klomjai W, Katz R, Vallee AL. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). 2015. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine* 58, 208–213
12. Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. *An Introduction to the Basic Principles of TMS and rTMS*. 2013. Springer-Verlag Berlin Heidelberg
13. Platz T. *Therapeutics rTMS in Neurology*. 2016. Greifswald, Germany
14. Fung PK, Robinson PA. Neural field theory of calcium dependent plasticity with applications to transcranial magnetic stimulation. 2013. *Journal of Theoretical Biology* 324, 72–83
15. Wilson MT, Fung PK, Robinson PA, et al. Calcium dependent plasticity applied to repetitive transcranial magnetic stimulation with a neural field model. 2016. *J Comput Neurosci*
16. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Lazzaro VD, et al. Current evidence on transcranial magnetic stimulation and its potential usefulness in post-stroke

- neurorehabilitation: Opening new doors to the treatment of cerebrovascular disease. 2017. *Neurologia*.
17. Li D, Cheng A, Zhang Z, Sun Y, Liu Y. Suppression of Motor Cortical Excitability in Anesthetized Rats by Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. 2014. *PLOS ONE*, Volume 9 | Issue 3 | e91065
 18. Dionisio A, Duarte IC, Patricio M, Branco MC. Patch-clamp recordings of rat neurons from acute brain slices of the somatosensory cortex during magnetic stimulation. 2014. *Front Cell Neurosci* 8:145
 19. Lenz M, Galanis C, Dahlhaus FM, Opitz A, Wierenga CJ, Szabo G, et al. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses. 2015. *Brain Struct Funct* 220:3323–3337.
 20. Caleo M. Plasticity of transcallosal pathways after stroke and their role in recovery. 2018. *J Physiol* 596.10, pp 1789–1790.
 21. Guan YZ, Li J, Zhang XW, Wu S, Du H, Cui LY, et al. Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) after acute stroke: A one-year longitudinal randomized trial. 2017. *CNS Neurosci Ther*. 23:940–946.