

Die Theta-Burst-Stimulation – eine mögliche Therapie bei Neglektpatienten?

Thomas Nyffeler, René M. Müri, Dario Cazzoli

Abteilung für Kognitive und Restorative Neurologie, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital und Universität, Bern

Funding / potential conflict of interest: This work has been financially supported by Schweizerischer Nationalfonds, grant number 3200B0-116074/1. No conflict of interest.

Die von den Autoren durchgeführten Arbeiten wurden durch die Ethik-Kommission des Kantons Bern genehmigt, entsprachen den Anforderungen der Deklaration von Helsinki, und erfolgten nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung der Patienten.

Summary

Theta burst stimulation – a possible therapy for neglectpatients?

Hemispatial neglect is a frequent neurological disorder after right hemispheric stroke and has a strong negative influence on rehabilitation outcome. The precise mechanisms of action, the duration of the effects, and the relevance for the activities of daily living of current therapeutic approaches are still uncertain. Interhemispheric balance has been shown to play a central role in the occurrence and persistence of hemispatial neglect. According to the model, after a right hemispheric lesion, the contralesional, intact hemisphere undergoes a pathological hyperactivity, biasing attention towards the ipsilesional space. The reduction of this pathological hyperactivity by means of conventional inhibitory transcranial magnetic stimulation protocols is known to have only short-term positive effects on neglect symptoms. Newly developed stimulation protocols such as theta burst stimulation, characterised by short stimulation times, have been shown to induce long-lasting behavioural effects, which can be disproportionately prolonged by means of repeated applications. Therefore, theta burst stimulation seems to be a viable and effective complementary approach in the therapy of patients suffering from hemispatial neglect.

Key words: neglect; repeated transcranial magnetic stimulation; rehabilitation; therapy

Abkürzungen

rTMS Repetitive transkranielle Magnetstimulation
TMS Transkranielle Magnetstimulation

Neglekt hat für die Neurorehabilitation sehr wichtige Konsequenzen. So ist bei einem Patienten mit einem Neglekt die Durchführung von physio- oder ergotherapeutischen Massnahmen auf Grund der verminderten Wahrnehmung des Raumes deutlich erschwert. Dies führt dazu, dass Neglekt zu einer schlechteren motorischen Erholung, zu längeren Hospitalisationszeiten und zu einer grösseren Behinderung im Alltag führt [9–13]. Die therapeutische Behandlung des Neglekts hat deshalb nicht nur Auswirkungen auf die Raumwahrnehmung per se, sondern verbessert indirekt auch die weitere Neurorehabilitation. In der Therapie des Neglekts kamen bisher verschiedene Ansätze zur Anwendung (für eine Übersicht siehe [14]); so wurde versucht, die Neglekt-symptomatik mittels visuellem und taktilem Explorations-training [15], mittels kalorischer vestibulärer Stimulation [16], durch eine optokinetische Stimulation [17] oder durch eine Rotation des Rumpfes [18] zu beeinflussen. Auch eine transkutane mechanische Muskelvibration [19] oder eine transkutane elektrische Nervenstimulation [20] wurde versucht. Schliesslich wurde in einigen Studien der Neglekt durch eine Adaptation von Prismen [21] verbessert. Bezüglich Wirksamkeit all dieser therapeutischen Ansätze besteht nach wie vor aber eine Unsicherheit. Wie in einer kritischen Review von Chokron und Kollegen dargelegt [22], beruht die Wirksamkeit von zahlreichen therapeutischen Methoden in einer allgemeinen, unspezifischen Erhöhung der Aufmerksamkeit. In wieweit Langzeiteffekte durch diese Methoden erreicht werden können, ist unklar [14] und Verbesserungen wurden bis anhin lediglich auf der Testebene, nicht aber im Alltag dokumentiert.

Einleitung

Der hemispatiale Neglekt ist charakterisiert durch eine fehlende Wahrnehmung des kontraläsionalen Raumes. Die Störung ist supramodal, betrifft also die sensible, auditive und visuelle Modalität und kann nicht durch eine primäre sensorische Störung erklärt werden. Der Neglekt tritt häufiger nach rechts- als nach linkshemisphärischen Läsionen auf [1, 2]. Diese Lateralisierung wird durch die rechtshemisphärische Dominanz für die Aufmerksamkeit erklärt [3]. Zahlreiche kortikale und subkortikale Areale sind für die Kontrolle der Aufmerksamkeit wichtig. So kann ein Neglekt bei Läsionen des inferioren, posterioren, parietalen Kortex [4], des superioren Temporallappens [5], des inferioren Frontallappens [6], der Basalganglien und des Thalamus [7] sowie bei einer Unterbrechung der subkortikalen Faserverbindungen [8] zwischen diesen Arealen beobachtet werden. Bei Patienten mit einem akuten, rechtshemisphärischen Schlaganfall ist der Neglekt sehr häufig. So wurde in einer kürzlich publizierten Studie die Inzidenz mit 43% angegeben [2].

Korrespondenz:

PD Dr. Th. Nyffeler
Abteilung für Kognitive und Restorative Neurologie
Universitätsklinik für Neurologie
Inselspital, Anna-Seiler-Haus
CH-3010 Bern
thomas.nyffeler@insel.ch

Die interhemisphärische Dysbalance als mögliche Ursache des Neglekts

Zur Erklärung des Neglekts existieren verschiedene Modelle. So wurde als zu Grunde liegende Störung ein Defizit des transsakkadischen, spatialen Arbeitsgedächtnisses [23], eine Deviation des egozentrischen Koordinatensystems [24], eine Distorsion der mentalen Raumrepräsentation [25, 26] oder eine verminderte Loslösung der Aufmerksamkeit [27] postuliert. Ein weiteres einflussreiches Modell wurde bereits 1987 von Kinsbourne vorgelegt [28]. Durch neuere Studien hat es in den letzten Jahren wieder an Bedeutung gewonnen. Es besagt, dass beide Hemisphären sich gegenseitig hemmen und die Aufmerksamkeit jeweils in den gegenüberliegenden Raum richten. Kommt es nun zu einer Läsion einer Hemisphäre, so wird die Aufmerksamkeitsleistung im gegenüberliegenden Raum und die interhemisphärische Inhibition von der geschädigten zur gesunden Hemisphäre abnehmen. Dies führt dazu, dass die Aufmerksamkeit in den ipsilesionellen Raum gedrängt wird und dass auf Grund der fehlenden interhemisphärischen Inhibition eine pathologische Überaktivierung der intakten Hemisphäre resultiert [29–31]. Diese pathologische Überaktivierung führt durch eine gesteigerte interhemisphärische Inhibition zu einer verminderten Erholung der geschädigten Hemisphäre. Dass die pathologische Hyperaktivität nicht nur für das Ausmass der Symptome, sondern auch für deren Verlauf entscheidend ist, konnte in mehreren Studien dargelegt werden. Mittels fMRI-Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass eine Abnahme der pathologischen Hyperaktivität, und dadurch die Bildung einer neuen interhemisphärischen Balance, mit der klinischen Funktionserholung des Neglekts korreliert [29, 30]. Mittels transkranieller Magnetstimulation (TMS) konnten Koch und Kollegen zudem nachweisen [31], dass die Aktivierung der gesunden Netzwerkanteile bei Neglektpatienten höher war als in einer Kontrollgruppe von Patienten mit rechtshemisphärischer Läsion ohne Neglekt. Interessanterweise korrelierte auch hier die pathologische Überaktivierung mit dem Schweregrad des in den neuropsychologischen Tests objektivierten Neglekts.

Eine Korrektur der interhemisphärischen Dysbalance führt zu einer kurzfristigen Verbesserung der Neglektsymptomatik

Zahlreiche Studienergebnisse haben gezeigt, dass eine Reduktion der pathologischen Überaktivierung der gesunden Hemisphäre die Neglektsymptomatik verbessern kann. Im Tiermodell bei der Katze wurde beispielsweise nachgewiesen, dass ein durch eine Inaktivierung des posterioren parietalen Kortex hervorgerufener Neglekt durch eine anschliessende zweite Inaktivierung des gegenüberliegenden posterioren parietalen Kortex wieder korrigiert wurde [32, 33]. Beim Menschen zeigte eine Einzelfallbeschreibung von Vuillemier und Kollegen [34], dass die Korrektur der interhemisphärischen Balance zu einer Verbesserung der Neglektsymptomatik führen kann. Bei einem Patienten, der aufgrund einer rechtshemisphärischen, ischämischen Läsion eine linksseitige Neglektsymptomatik entwickelt hatte, norma-

lisierte sich die Neglektsymptomatik vollständig, nachdem der Patient eine zweite linkshemisphärische ischämische Läsion erlitt.

Eine Methode, welche experimentell eine Verbesserung der interhemisphärischen Dysbalance bei Neglektpatienten verbessern kann, ist die TMS. Werden die Pulse repetitiv appliziert (rTMS), kann die kortikale Aktivität während der Dauer der Applikation inhibiert werden. Je nach Stimulationsprotokoll können sogar anhaltende, die Stimulationszeit überdauernde Langzeiteffekte erzielt werden. Erstmals wurde von Oliveri und Kollegen 2001 mittels rTMS versucht [35], die pathologische Hyperaktivität der gesunden Hemisphäre bei rechtshemisphärischen Neglekt kurzzeitig zu reduzieren. Sie konnten zeigen, dass Patienten während eines Linienhalbierungstests bessere Resultate erzielten, wenn sie gleichzeitig stimuliert wurden. Koch und Kollegen [31] applizierten 600 Pulse eines 1Hz-Protokoll über dem linksseitigen parietalen Kortex bei Neglektpatienten mit rechtshemisphärischer Läsion. Die Patienten zeigten direkt im Anschluss an die Stimulation eine Verbesserung beim Benennen von chimärischen Figuren. In weiteren rTMS-Studien wurde versucht, die durch eine linksparietale Stimulation verbesserte Testleistung bei Neglektpatienten durch eine wiederholte Applikation von 1Hz-Stimulation zu verlängern [36–38]. Obwohl in allen rTMS-Studien eine über die Stimulation andauernde Verbesserung der Neglektsymptomatik in neuropsychologischen Tests beobachtet wurde, können aufgrund von mehreren methodologischen Mängeln bis anhin keine generellen Rückschlüsse bezüglich einer möglichen therapeutischen Applikation bei Neglekt gezogen werden. So ist aufgrund der Studien nicht ersichtlich, in wiefern die Verbesserung der Neglektsymptomatik im Rahmen einer Spontanerholung oder durch «Re-Testeffekte» zustande kamen. Ebenfalls wurde keine Kontroll- oder Sham-Stimulation durchgeführt, weshalb unspezifische oder plazeboähnliche Effekte nicht ausgeschlossen werden können. Schliesslich war die Anzahl der behandelten Patienten in den einzelnen Studien zu gering, um generelle Aussagen zuzulassen.

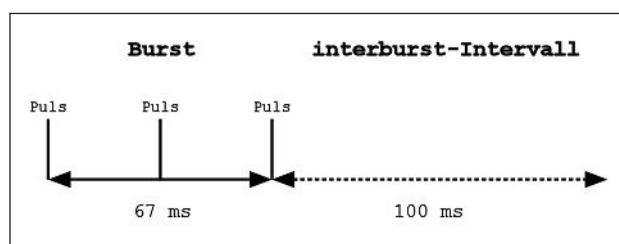
Die Theta-Burst-Stimulation als möglicher Ansatz in der Behandlung des Neglekts

In den letzten Jahren wurde versucht, Stimulationsprotokolle zu entwickeln, welche es erlauben, einen lang anhaltenden Verhaltenseffekt zu erzielen. Das bis anhin verwendete 1Hz-Stimulationsprotokoll erlaubt es, bei einer Applikation einer Reizserie anhaltende Verhaltenseffekte von ungefähr 15 Minuten zu erreichen [39]. Das sogenannte Theta-Burst-Stimulationsprotokoll [40–42] ist ein inhibitorisches, repetitives Stimulationsprotokoll, das eine sehr kurze Applikationsdauer hat und bei tiefer Stimulationsintensität länger anhaltende Verhaltenseffekte erzielt [43]. In diesem Protokoll [41, 42] werden 600 oder 800 Pulse mit einer Frequenz von 30 Hz in einem «burst» appliziert und nach einem Intervall von 100 ms wiederholt (Abb. 1).

So konnte in einer Studie, welche die Zeitdauer des Verhaltenseffektes der Theta-Burst-Stimulation mit der 1Hz-Stimulation verglich, gezeigt werden, dass dieselbe Anzahl

Abbildung 1

Das Theta-Burst-Stimulationsprotokoll [41, 42]. 600 oder 800 Pulse werden kontinuierlich verabreicht, wobei drei Magnetpulse mit einer Frequenz von 30 Hz in einem «burst» appliziert und nach einem Intervall von 100 ms wiederholt werden.



von Pulsen zu unterschiedlichen Effekten führte. Theta-Burst-Stimulation hatte einen inhibitorischen Effekt von ungefähr 30 Minuten, während die 1Hz-Stimulation einen inhibitorischen Effekt von ungefähr 8 Minuten aufwies [41]. Die Zeitdauer dieses Effektes ist aus neurorehabilitativer Sicht allerdings noch zu gering, um therapeutisch bei Neglektpatienten sinnvoll genutzt werden zu können. Erst eine wiederholte Applikation der Theta-Burst-Stimulation scheint diese Anforderung zu erfüllen [42]. Wird die Applikation der Theta-Burst-Stimulation innerhalb eines Tages mehrmals wiederholt (Stimulationen bei 0 Minuten, 15 Minuten, 60 Minuten und 75 Minuten), so können Verhaltenseffekte gemessen werden, welche über Stunden bis Tage anhalten (Abb. 2).

In einer kürzlich durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass dieser Ansatz in der Neglektbehandlung vielversprechend zu sein scheint [44]. So konnte in einer plazebokontrollierten Studie nachgewiesen werden, dass eine wiederholte Applikation der Theta-Burst-Stimulation über dem gesunden posterioren parietalen Kortex bei elf Neglektpatienten (5 Männer; mittleres Alter: 54 Jahre; mediane Zeit seit Hirnläsion: 0,9 Monate; Interquartilabstand: 2,8) zu einer lang anhaltenden Verbesserung der Neglektssymptomatik führte. Nach zweimaliger Applikation konnten Neglektpatienten in einem visuellen Aufmerksamkeitstest Stimuli in der linken Raumhälfte über einen Zeit-

raum von 8 Stunden signifikant besser wahrnehmen als vor der Stimulation. Dass dieser Effekt spezifisch auf die Stimulation zurückzuführen und nicht durch eine unspezifische allgemeine Aufmerksamkeitserhöhung bedingt war, zeigte die Kontrollbedingung mit einer Sham-Stimulation, welche zu keiner Verbesserung der Wahrnehmungsleistung der linken Raumhälfte führte. Ebenfalls zeigte eine Kontrollbedingung ohne Intervention, dass die Testleistung der Patienten über die Zeitdauer gleich blieb, weshalb ein Re-Testeffekt ausgeschlossen werden konnte. Für eine therapeutische Applikation ist zudem interessant, dass eine weitere Verdoppelung der Stimulationen zu einer deutlichen Verlängerung der Verbesserung des Neglekts führte. So konnte mittels einer vierfachen Applikation eine Verbesserung der Neglektssymptomatik bis zu 32 Stunden erreicht werden. Gegenüber den herkömmlichen 1Hz-Stimulationsprotokollen scheint also die wiederholte Applikation von Theta-Burst-Stimulation den Vorteil aufzuweisen, dass die Stimulationsapplikation wesentlich kürzer ist (die Applikation von 600 Pulsen mit 1Hz-Protokoll dauert 10 Minuten, die von 600 Pulsen mit Theta-Burst-Stimulation 33 Sekunden) und zudem länger anhaltende Effekte erzielt werden können. Inwieweit der Stimulationseffekt durch anderweitige Therapien (z.B. Nackenvibration) gar verstärkt werden kann, bleibt offen. Unklar bleibt ebenso, wann der optimale Zeitpunkt der Stimulation ist. So müssen weitere Studien zeigen, ob der Stimulationseffekt in der akuten/subakuten oder chronischen Phase ausgeprägter ist.

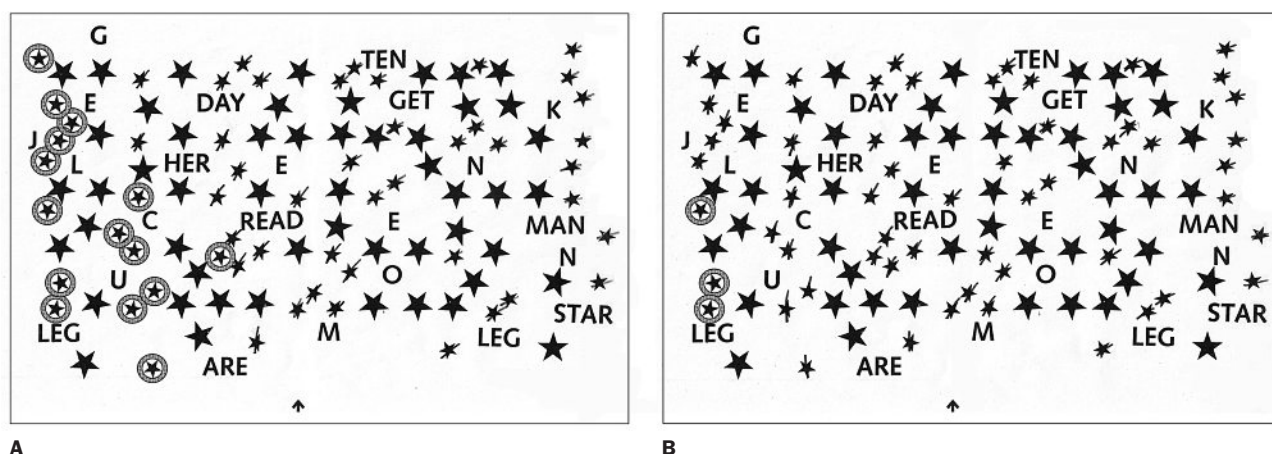
Ganz allgemein besteht die Hoffnung, dass die Theta-Burst-Stimulation eines Tages sinnvoll als Add-on-Therapie in der Neurologie [45, 46] und Psychiatrie [47, 48] eingesetzt werden kann.

Zusammenfassung

Patienten mit rechtshemisphärischen Läsionen leiden nebst ihrer Behinderung häufig an einem zusätzlichen Neglekt, welches die Rehabilitation von visuellen, auditiven, sensiblen und motorischen Störungen schwierig gestaltet und

Abbildung 2

Der «Star-cancellation»-Test eines Neglektpatienten vor (A) und nach (B) der Applikation von Theta-Burst-Stimulation. Die vom Patienten ausgelassenen Sterne sind mit Kreisen markiert. Durch die Stimulation wird die Suchleistung in der linken Bildhälfte des Testblatts verbessert.



die Rehabilitationsdauer signifikant verlängert. Nebst diversen therapeutischen Ansätzen, welche durch eine generelle Aufmerksamkeitsverbesserung die Neglektsymptomatik zu lindern versuchen, scheint die wiederholte Anwendung von Theta-Burst-Stimulation die Reorganisationsprozesse, welche nach einer Hirnschädigung in Gange kommen, lang anhaltend zu unterstützen. So kann eine nach einer rechts-hemisphärischen Schädigung vorliegende pathologische Überaktivierung der linkshemisphärischen Netzwerkanteile spezifisch reduziert werden. Die Abnahme der pathologischen Überaktivität führt zu einer verbesserten interhemisphärischen Balance und somit zu einer verbesserten Aufmerksamkeitsleistung für den linken Raum. Es ist zu hoffen, dass in Zukunft Theta-Burst-Stimulation als Ergänzung zur herkömmlichen Neglekttherapie zum Einsatz kommt.

Literatur

- Bowen A, McKenna K, Tallis RC. Reasons for variability in the reported rate of occurrence of unilateral spatial neglect after stroke. *Stroke*. 1999;30(6):1196–202.
- Ringman JM, Saver JL, Woolson RF, Clarke WR, Adams HP. Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort. *Neurology*. 2004;63(3):468–74.
- Heilman KM, Van Den Abell T. Right hemisphere dominance for attention: the mechanism underlying hemispheric asymmetries of inattention (neglect). *Neurology*. 1980;30(3):327–30.
- Mort DJ, Malhotra P, Mannan SK, Rorden C, Pambakian A, Kennard C, et al. The anatomy of visual neglect. *Brain*. 2003;126(Pt 9):1986–97.
- Karnath HO, Fruhmann Berger M, Küker W, Rorden C. The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 patients. *Cereb Cortex*. 2004;14(10):1164–72.
- Husain M, Kennard C. Visual neglect associated with frontal lobe infarction. *J Neurol*. 1996;243(9):652–7.
- Karnath HO, Himmelbach M, Rorden C. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar. *Brain*. 2002;125(Pt 2):350–60.
- Doricchi F, Thiebaut de Schotten M, Tomaiuolo F, Bartolomeo P. White matter (dis)connections and gray matter (dys)functions in visual neglect: gaining insights into the brain networks of spatial awareness. *Cortex*. 2008;44(8):983–95.
- Barer DH. The influence of visual and tactile inattention on predictions for recovery from acute stroke. *Q J Med*. 1990;74(273):21–32.
- Bernspang B, Asplund K, Eriksson S, Fugl-Meyer AR. Motor and perceptual impairments in acute stroke patients: effects on self-care ability. *Stroke*. 1987;18(6):1081–6.
- Buxbaum LJ, Ferraro MK, Veramonti T, Farnè A, Whyte J, Ladavas E, et al. Hemispatial neglect: Subtypes, neuroanatomy, and disability. *Neurology*. 2004;62(5):749–56.
- Denes G, Semenza C, Stoppa E, Lis A. Unilateral spatial neglect and recovery from hemiplegia: a follow-up study. *Brain*. 1982;105(Pt 3):543–52.
- Stone SP, Patel P, Greenwood RJ, Halligan PW. Measuring visual neglect in acute stroke and predicting its recovery: the visual neglect recovery index. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(6):431–6.
- Bowen A, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for spatial neglect following stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(2):CD003586.
- Pizzamiglio L, Antonucci G, Judica A, Montenero P, Razzano C, Zoccolotti P. Cognitive rehabilitation of the hemineglect disorder in chronic patients with unilateral right brain damage. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1992;14(6):901–23.
- Rubens AB. Caloric stimulation and unilateral visual neglect. *Neurology*. 1985;35(7):1019–24.
- Kerkhoff G, Keller I, Ritter V, Marquardt C. Repetitive optokinetic stimulation induces lasting recovery from visual neglect. *Restor Neurol Neurosci*. 2006;24(4–6):357–69.
- Karnath HO, Schenkel P, Fischer B. Trunk orientation as the determining factor of the “contralateral” deficit in the neglect syndrome and as the physical anchor of the internal representation of body orientation in space. *Brain*. 1991;114(Pt 4):1997–2014.
- Karnath HO, Christ K, Hartje W. Decrease of contralateral neglect by neck muscle vibration and spatial orientation of trunk midline. *Brain*. 1993;116(Pt 2):383–96.
- Vallar G, Rusconi ML, Barozzi S, Bernardini B, Ovadia D, Papagno C, et al. Improvement of left visuo-spatial hemineglect by left-sided transcutaneous electrical stimulation. *Neuropsychologia*. 1995;33(1):73–82.
- Frassinetti F, Angeli V, Meneghello F, Avanzi S, Ladavas E. Long-lasting amelioration of visuospatial neglect by prism adaptation. *Brain*. 2002;125(Pt 3):608–23.
- Chokron S, Dupierrix E, Tabert M, Bartolomeo P. Experimental remission of unilateral spatial neglect. *Neuropsychologia*. 2007;45(14):3127–48.
- Mannan SK, Mort DJ, Hodgson TL, Driver J, Kennard C, Husain M. Revisiting previously searched locations in visual neglect: role of right parietal and frontal lesions in misjudging old locations as new. *J Cogn Neurosci*. 2005;17(2):340–54.
- Karnath HO. Spatial orientation and the representation of space with parietal lobe lesions. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 1997;352(1360):1411–9.
- Bisiach E, Pizzamiglio L, Nico D, Antonucci G. Beyond unilateral neglect. *Brain*. 1996;119(Pt 3):851–7.
- Halligan PW, Marshall JC. Spatial compression in visual neglect: a case study. *Cortex*. 1991;27(4):623–9.
- Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, Rafal RD. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci*. 1984;4(7):1863–74.
- Kinsbourne M. Mechanisms of unilateral neglect. In: Jeannerod M, Herausgeber. *Neurophysiological and Neuropsychological Aspects of Spatial Neglect*. Amsterdam: Elsevier; 1987. p. 69–86.
- Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, Snyder AZ, Sapir A. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat Neurosci*. 2005;8(11):1603–10.
- He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, Epstein A, Shulman GL, Corbetta M. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*. 2007;53(6):905–18.
- Koch G, Oliveri M, Cheeran B, Ruge D, Lo Gerfo E, Salerno S, et al. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect. *Brain*. 2008;131(Pt 12):3147–55.
- Lomber SG, Payne BR. Task-specific reversal of visual hemineglect during reversible deactivation of posterior parietal cortex: a comparison with deactivation of the superior colliculus. *Vis Neurosci*. 2001;18(3):487–99.
- Lomber SG, Payne BR, Hilgetag CC, Rushmore J. Restoration of visual orienting into a cortically blind hemifield by reversible deactivation of posterior parietal cortex or the superior colliculus. *Exp Brain Res*. 2002;142(4):463–74.
- Vuilleumier P, Hester D, Assal G, Regli F. Unilateral spatial neglect recovery after sequential strokes. *Neurology*. 1996;46(1):184–9.
- Oliveri M, Bisiach E, Brighina F, Piazza A, La Bua V, Buffa D, et al. rTMS of the unaffected hemisphere transiently reduces contralesional visuospatial hemineglect. *Neurology*. 2001;57(7):1338–40.
- Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, La Bua V, Daniele O, et al. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett*. 2003;336(2):131–3.
- Shindo K, Sugiyama K, Huabao L, Nishijima K, Kondo T, Izumi S. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. *J Rehabil Med*. 2006;38(1):65–7.
- Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study. *J Rehabil Med*. 2009;41(3):162–5.
- Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1997;48(5):1398–403.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 2005;45(2):201–6.
- Nyffeler T, Wurtz P, Lüscher HR, Hess CW, Senn W, Pflugshaupt T, et al. Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. *Neurosci Lett*. 2006;409(1):57–60.
- Nyffeler T, Wurtz P, Lüscher HR, Hess CW, Senn W, Pflugshaupt T, et al. Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *Eur J Neurosci*. 2006;24(10):2961–6.
- Paulus W. Toward establishing a therapeutic window for rTMS by theta burst stimulation. *Neuron*. 2005;45(2):181–3.
- Nyffeler T, Cazzoli D, Hess CW, Müri RM. One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect. *Stroke*. 2009;40(8):2791–6.
- Talenti P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol*. 2007;118(2):333–42.
- Koch G, Brusa L, Carrillo F, Lo Gerfo E, Torriero S, Oliveri M, Mir P, Caltagirone C, Stanzione P. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology*. 2009;73(2):113–9.
- Sidhoumi D, Braha S, Bouaziz N, Brunelin J, Benadhira R, Januel D. Evaluation of the therapeutic effect of theta burst stimulation on drug-resistant auditory hallucinations in a schizophrenic patient and its impact on cognitive function and neuronal excitability: a case study. *Clin Neurophysiol*. 2010;121(5):802.
- Wu CC, Tsai CH, Lu MK, Chen CM, Shen WC, Su KP. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder with concomitant depression. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(4):504–6.