

不同频率重复经颅磁刺激对脊髓损伤大鼠运动功能的影响*

向艳平¹ 唐 锋² 肖 锋¹ 张靖慧¹ 徐 江¹ 黄晓琳^{1,3}

摘要

目的:研究不同频率重复经颅磁刺激(rTMS)对不完全性脊髓损伤(SCI)大鼠运动功能的影响。

方法:65只SD雌性大鼠随机分为正常组、模型组、磁刺激5Hz组、10Hz组和20Hz组,每组13只。用Allen重物坠落法将模型组和磁刺激组制作成不完全性脊髓损伤模型。术后24h开始对磁刺激组实施rTMS治疗,刺激频率分别为5Hz、10Hz、20Hz,刺激强度均为90%运动阈值,刺激5s,间歇10s,共500个脉冲。每天1次,每周5d,连续4周,对照组不予刺激。于术后第4周分别给予BBB行为学评分;检测运动诱发电位(MEP),记录潜伏时及波幅;并应用免疫组织化学法和Western blot法检测脊髓损伤处生长相关蛋白43(GAP-43)的表达情况。

结果:BBB评分结果显示20Hz组大鼠分值最高,10Hz组次之,两者与模型组比较差异均有显著性意义($P<0.01$);10Hz组大鼠的MEP潜伏时最短,20Hz组次之,两者与模型组比较差异有显著性意义($P<0.01$);免疫组织化学及Western blot结果均显示10Hz组GAP-43表达量最高,20Hz组次之,两组与模型组比较差异均有显著性意义($P<0.01$, $P<0.05$)。

结论:高频rTMS可促进不完全性脊髓损伤大鼠运动功能恢复,以10Hz频率为佳。

关键词 重复经颅磁刺激;脊髓损伤;运动诱发电位;生长相关蛋白43

中图分类号:R651.2,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2013)-01-0003-06

Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of different frequencies on motor function of rats with spinal cord injury/XIANG Yanping, TANG Feng, XIAO Feng, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(1): 3—8

Abstract

Objective:To investigate the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) of different frequencies on motor function of rats with incomplete spinal cord injury(SCI).

Method:Sixty-five rats were randomly divided into normal, control, rTMS 5Hz, 10Hz and 20Hz groups, with 13 rats in every group. SCI models were induced by Allens weight-drop device. rTMS group received rTMS treatment once daily, 5d/week for consecutive 4 weeks. The 5s bursts of 5Hz/10Hz/20Hz at 90% motor threshold were used with each burst being separated by 10s interval. The control group received no stimulation. The scores of Basso, Beattie, Bresnahan(BBB) scale and amplitude as well as latency of motor evoked potential(MEP) were recorded after 4 weeks. At the same time, the immunohistochemistry and Western blot technique were applied to determine the expression level of growth associated protein-43(GAP-43) in spinal cord.

Result:The BBB scores revealed the 20Hz group got the highest score, the 10Hz group was the second, and the diversity with control group was significant($P<0.01$); the 10Hz group got the shortest latency of MEP, the 20Hz group

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.01.002

*基金项目:国家自然科学基金项目(81071601)

1 华中科技大学同济医学院附属同济医院康复科,武汉,430000; 2 武汉市妇女儿童保健中心检验部; 3 通讯作者

作者简介:向艳平,女,硕士; 收稿日期:2012-05-25

was the second, and the diversity of latency with control group was significant($P<0.01$). The immunohistochemistry and Western blot results all revealed the 10Hz group got the highest expression level, the 20Hz group was the second, both were statistically higher than those in control group($P<0.01$, $P<0.05$).

Conclusion: rTMS of high frequencies could enhance the motor function of incomplete spinal cord injury rats, and the optimal frequency is 10Hz.

Author's address Dept. of Rehabilitation Medicine, Tongji Hospital, Wuhan City, 430000

Key word repetitive transcranial magnetic stimulation; spinal cord injury; motor evoked potential; growth associated protein-43

报道显示,在亚洲脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)的年发病率为18.0—40.2/100万^[1],由脊髓损伤所带来的经济损失在发达国家(如美国)高达数亿美元^[2],此疾病给予个人和家庭所带来的毁灭性打击无可估量。近年来,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)在神经可塑性、神经再生等方面显示出很大的临床应用前景^[3],rTMS也已对SCI呈现出不同程度的治疗作用^[4-11]。众所周知,rTMS的刺激频率是很重要的参数,各研究者应用rTMS治疗SCI分别用过0.5Hz、1Hz、5Hz、10Hz、20Hz等不同的频率^[4-11],均获得一定疗效。本研究旨在探讨rTMS治疗脊髓损伤的最佳频率,为临床应用提供依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物及分组

清洁级雌性SD大鼠65只,由华中科技大学同济医学院动物实验中心提供,体重(230 ± 20)g。其中13只设为正常组;其余52只大鼠用Allen's法制作成不完全性脊髓损伤模型,并将其分为磁刺激5Hz组、10Hz组、20Hz组和模型组,每组13只。

1.2 造模

所有器械经高压蒸汽灭菌。以10%水合氯醛按3ml/kg体重腹腔内注射麻醉。将麻醉后的大鼠俯卧位固定,分离皮肤肌肉,充分暴露T10段脊髓。用自制改良的Allen撞击器使10g重量均匀粗细的击打棍从2.5cm高度垂直水平面自由落体,击打T10段脊髓,被撞击脊髓组织水肿、出血,硬脊膜肿胀呈紫红色,大鼠尾巴痉挛性摆动,双下肢回缩样扑动,表示造模成功。术后每只大鼠单笼饲养,10d后4只大鼠合笼饲养。术后每日腹腔注射青霉素8万U/只,持续7d。术后给予人工排尿,每天3次,直至自身排尿

反射恢复。实验过程中,有5只大鼠死于尿路感染,未纳入实验。

1.3 rTMS治疗

采用YRD CCY-I型磁刺激仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司),配动物专用圆形线圈,直径为6cm,脉冲磁场峰值强度为3T。造模24h后,将清醒状态下的rTMS组大鼠置于自制塑料固定器中,头部牢固固定,圆形线圈磁场中心贴近于大鼠头骨正中心^[5],应用90%静息运动阈值(制作模型前,测量每只大鼠的运动阈值,测量结果示运动阈值为最大脉冲强度的21%)。刺激频率分别为5Hz、10Hz、20Hz,刺激时间为5s,间歇10s,共500个脉冲。每天治疗1次,每周5d,连续4周。模型组及正常组未给予任何处理。

1.4 检测指标与方法

1.4.1 行为学评分:行为学观察参照Basso等^[12]提出并经改良的BBB评分法(the Basso, Beattie, Bresnahan locomotor rating scale)(共21级)。双盲法对各组动物后肢运动能力进行评估,将动物置于无障碍物的面积足够大的平台上,由2个熟悉评分标准的非实验人员观察记录其后肢的行走及肢体活动5min,取平均分。

1.4.2 电生理学观察:运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)在大鼠清醒状态下进行^[13],采用丹迪公司生产的磁刺激仪进行MEP检测。将记录电极插入大鼠后肢的腓肠肌的肌腹上,接地电极连接在大鼠的尾巴上,刺激线圈(直径14cm)置于大鼠头颅的左/右前囟(大鼠眼裂外眦与耳际连线中点),rTMS强度为100%最大刺激强度,刺激一侧皮质时在对侧后肢胫外侧肌群记录MEP波,分别记录起始潜伏时、峰潜伏时以及波幅(取峰峰值)。每只大鼠连续刺激5次(每两次刺激间隔15s),取均值。

1.4.3 免疫组织化学及HE染色:大鼠先以10%水合氯醛按3ml/kg体重腹腔内注射麻醉后,经左心室-升主动脉插管,先注射肝素生理盐水后,灌流预冷4%中性甲醛溶液,提取以脊髓损伤处为中心长1cm的脊髓组织,4%中性甲醛溶液过夜,石蜡包埋,连续横向切片,每10张取2张用于免疫组化染色。免疫组化采用Envision法,每组选取脊髓组织切片各6张,微波修复,分别上一抗兔抗GAP-43(growth associated protein-43)多克隆抗体(美国Chemicon公司,ab5312,1:2000稀释)和二抗,DAB显色,苏木素复染,二甲苯透明,中性树胶封固。阴性对照用PBS代替一抗,余步骤相同,未见到阳性表达。

HE染色是将蜡块切成5 μ m厚的连续切片,脱蜡至水染色,盐酸酒精分化,二甲苯透明,中性塑胶封片。

采用Nikon TE2000倒置荧光显微镜采集图像进行观察分析,并借助Image-Pro Plus软件测量GAP-43阳性纤维(棕色区域)的累计光密度值。

1.4.4 Western blot检测:各组大鼠在SCI 4周后取出以损伤段为中心的长约1cm的脊髓组织,Bradford法测定蛋白浓度,SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳后转膜,进行免疫酶染色,一抗为1:1000兔抗GAP-43多克隆抗体(美国Chemicon公司,ab5312),滴加二抗,ECL显色,冲洗胶片,各组均以 β -Actin蛋白作为内参照。用Alpha软件系统分析目标带的光密度值,并与内参照的结果测定结果比较,计算其比值,比较各组差异。

1.5 统计学分析

采用SPSS13.0统计软件进行分析,结果用均数 $\pm$ 标准差表示,组间的比较行单因素方差分析, $P<0.05$ 为差异有显著性意义,进一步行两两比较(LSD法),以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 BBB评分

治疗4周后,20Hz组BBB评分最高,10Hz组次之,均高于模型组($P<0.01$)。5Hz组分值排第三,高于模型组($P>0.05$)。见表1。

2.2 电生理检测

治疗4周后,模型组有4只大鼠未引出运动诱发电位。已引出波形的MEP结果示,rTMS组大鼠MEP起始潜伏时和峰潜伏均短于且波幅高于模型组。10Hz组潜伏时最短,20Hz组次之,均短于模型组($P<0.01$)。5Hz组潜伏时为第三,短于模型组($P>0.05$)。10Hz组与20Hz组的波幅最高,各组间比较差异均无显著性意义($P>0.05$)。见表1及图1。

2.3 组织学观察

磁刺激组与模型组镜下均见损伤处脊髓组织排列紊乱,空洞形成,内壁光滑,部分呈噬洞样改变,周围环绕密集胶质纤维,腹侧及外侧索可见少量白质纤维束结构残留,胶质细胞增多,模型组排列更加紊乱,且形成较大空洞。

2.4 免疫组织化学

标志物广泛分布于脊髓灰质,在脊髓后角更为明显。高倍镜下主要集中分布于突触末梢、突触间隙、胞体周围。rTMS组脊髓的GAP-43积分光密度值均高于模型组;10Hz组的GAP-43的积分光密度值最高,20Hz组其次,5Hz组排第三。各组之间两两比较差异均有显著性意义($P<0.01$)。见表1及图2。

2.5 Western blot检测

rTMS组的GAP-43表达量较模型组和正常组明显增多。10Hz组的GAP-43的表达量最高,20Hz组次之,均高于模型组($P<0.01$, $P<0.05$),5Hz组表达量第三,高于模型组($P>0.05$)。见表1及图3。

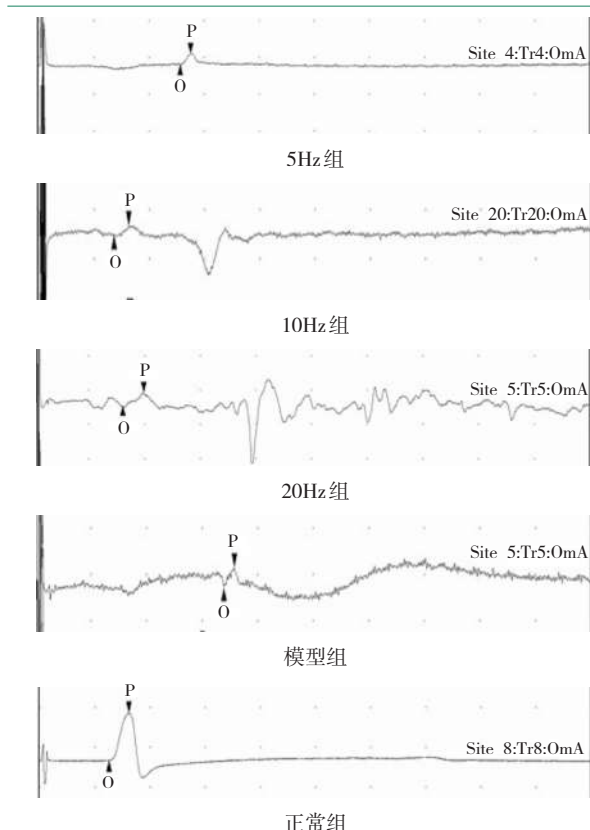
表1 4周后各组BBB评分、MEP、免疫组化、Western blot 结果

($\bar{x}\pm s$)

组别	动物数	BBB(分)	起始潜伏时(ms)	峰潜伏时(ms)	波幅(μ V)	GAP-43(IHC)	GAP-43(western blot)
5Hz组	9	5.78 $\pm$ 0.19	12.87 $\pm$ 1.67	15.01 $\pm$ 2.0	0.65 $\pm$ 0.04	12198 $\pm$ 879 ^{①③④}	0.97 $\pm$ 0.48
10Hz组	12	7.08 $\pm$ 0.94 ^①	7.74 $\pm$ 0.22 ^①	10.43 $\pm$ 1.53 ^①	0.66 $\pm$ 0.01	20479 $\pm$ 848 ^{①④}	1.22 $\pm$ 0.37 ^①
20Hz组	13	7.46 $\pm$ 1.20 ^①	10.12 $\pm$ 1.33 ^①	12.57 $\pm$ 1.72 ^①	0.66 $\pm$ 0.05	15256 $\pm$ 815 ^{①③}	1.04 $\pm$ 0.37 ^②
模型组	13	4.15 $\pm$ 0.23	15.79 $\pm$ 6.56	18.17 $\pm$ 1.56	0.56 $\pm$ 0.18	9153 $\pm$ 114	0.66 $\pm$ 0.18
正常组	13	21.00 $\pm$ 0.00	6.39 $\pm$ 0.29	7.66 $\pm$ 0.56	4.87 $\pm$ 0.25	4050 $\pm$ 104	0.34 $\pm$ 0.11

与模型组比较:① $P<0.01$,② $P<0.05$;③与10Hz组比较: $P<0.01$;④与20Hz组比较: $P<0.01$

图1 4周后各组MEP波形



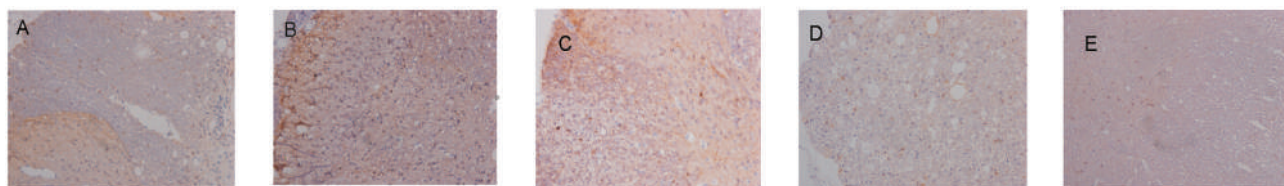
疾病^[14]。虽与脑卒中相比其发病率不算高^[15],但大约有 1/3 的 SCI 患者为颈髓损伤所致的四肢瘫,约 1/2 的 SCI 患者为完全性瘫痪;患者发生 SCI 的平均年龄为 33 岁,男女比例为 3.8:1;多数 SCI 患者为青年男性患者,正值生产和创造的年龄^[1],而脑卒中的平均发病年龄为 70 岁^[15]。故对 SCI 患者的康复迫在眉睫。对于神经精神系统疾病,较理想的治疗方式是针对大脑特定的功能失调部位的治疗,而没有副作用或者副作用很小,并且效果优良,经济实用,较易在临床上实现^[16]。rTMS 反复刺激大脑皮质,可调整脊髓神经递质的分泌以及传导通路的畅通性,促进皮质脊髓束通路,从而促进 SCI 运动功能的恢复。

诸多研究显示 MEP 的波形及波幅的改变与 SCI 神经功能缺失与恢复有着重要的关联^[17]。MEP 技术无论在临床^[18]或是在实验室^[19]均较受推崇。本研究选择 MEP 的两个常用指标:MEP 潜伏期和波幅,客观评价大鼠 SCI 后皮质脊髓传导通路恢复情况。

本研究显示治疗 4 周后,在模型组有 4 只大鼠未能引出运动诱发电位的情况下,仍然得到模型组运动诱发电位潜伏期最长、波幅最低的结果。提示模型组未得到 rTMS 治疗,这一部分大鼠脊髓传导通路恢复极差。3 个高频磁刺激组 MEP 潜伏期较模型组

图2 4周后各组大鼠脊髓灰质 GAP-43 阳性表达

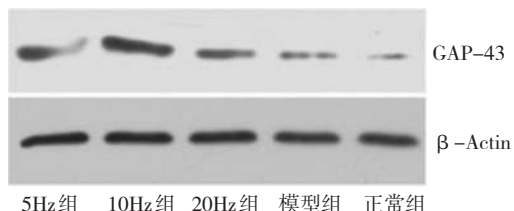
(免疫组织化学结果,Envision 法,×400)



A: 5Hz组; B: 10Hz组; C: 20Hz组; D: 模型组; E: 正常组

图3 4周后各组大鼠 GAP-43 蛋白表达

(Western blot 结果)



3 讨论

SCI 是一个破坏性极强且后果极严重的致死性

缩短,波幅较模型组增高,且 BBB 评分均高于模型组,证明 3 组高频 rTMS 促进了 SCI 后脊髓传导性的恢复,运动传导通路和运动功能的恢复也均优于模型组。虽与正常大鼠相比还有较大差距,但与脊髓损伤模型组比较,证明治疗已起到十分积极的作用。由于 MEP 波幅受诸多因素影响,背景肌肉任何收缩都会影响 MEP 波幅,在整个实验过程不易平衡和控制各个影响因素;因此 MEP 波幅在各组之间的比较无明显差异;也可能是因为总脉冲数不够,或者是因为皮质兴奋性增加导致波幅增加的持续时间过

短,未及时观察到MEP变化。在3个不同频率的rTMS组中,10Hz组的MEP潜伏时最短、波幅最高,恢复最佳。

GAP-43是一种高度特异性的神经元生长调节蛋白。在转基因大鼠,GAP-43的过表达会引起新的突触形成,并加强损伤后神经出芽再生^[20]。在整个轴突发生过程中,GAP-43的合成和轴突运输呈高水平持续;而在稳定的轴突联系建立后,其水平则开始下降^[21]。本研究应用免疫组化和Western blot方法检测GAP-43,均显示rTMS 10Hz组的GAP-43表达水平最高,20Hz组次之,5Hz组最低,三者均高于模型组。本研究证明3个高频rTMS组均可促进神经功能的恢复,而10Hz组的频率更佳,神经再生水平最高。

综上所述,BBB评分、MEP、免疫组化、Western blot的检测结果显示3个磁刺激组的恢复情况优于模型组;MEP、免疫组化、Western blot的检测结果显示10Hz的rTMS对大鼠不完全性SCI的效果最佳。虽20Hz组的BBB评分得分最高,但两者差别极小,且两组之间差异无显著性意义。故本研究认为10Hz、20Hz的高频rTMS可以促进不完全性SCI运动功能的恢复、脊髓传导性的恢复及促进脊髓GAP-43蛋白的表达,从而促进神经损伤后的功能重建和再生,其中以10Hz的频率为佳。

高频rTMS对SCI大鼠的效应可能与以下因素有关:①高频rTMS可使皮质抑制下调,使大脑皮质兴奋性升高^[4],促进损伤轴突残端出芽或残留轴突侧支出芽,并延伸到相应靶细胞形成新的神经通路从而改善SCI后的运动功能障碍^[22]。②rTMS可促进大脑皮质及脊髓结构的重塑,使得残余的神经功能得到最大程度的发挥。诸多研究证实磁刺激具有改变细胞膜的离子通道、改变细胞兴奋性、诱导轴突侧枝生芽、促进神经细胞再生等作用^[3]。③rTMS可能激活了脊髓步行中枢模式发生器(central pattern generator, CPG)^[23]。④由rTMS产生的效应有可能与神经轴突出芽的增强和血清素5-HT(或其他的神经调节递质)的释放有关^[24-25]。神经系统损伤后其功能恢复的病理生理机制较为复杂,深入到细胞、分子及基因水平的研究还有待进一步开展。

在对SCI的康复研究中,rTMS是一个值得研究

的介入方法。近年来,经改进后生产的成对脉冲磁刺激^[26]、theta脉冲磁刺激^[27]、四相脉冲波磁刺激^[28]也越来越多地得到应用。此外,在各种参数如频率、强度、总脉冲数、刺激脉冲波形等的选择上应该尽可能地细化,并制定出最适合的参数或参数范围;在刺激部位的定位上可与fMRI等导航系统结合,使定位更加精确^[29],也可以通过脑电图的检测来探究大脑电活动变化从而深入探索其中机制^[30-31]。

参考文献

- [1] Wyndael M, Wyndaele JJ. Incidence, prevalence and epidemiology of spinal cord injury: what learns a worldwide literature survey[J]. Spinal cord, 2006, 44(9): 523—529.
- [2] Sekhon LH, Fehlings MG. Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury[J]. Spine, 2001, 26(24 Suppl): S2—12.
- [3] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12): 2008—2039.
- [4] Belci M, Catley M, Husain M, et al. Magnetic brain stimulation can improve clinical outcome in incomplete spinal cord injured patients[J]. Spinal cord, 2004, 42(7): 417—419.
- [5] Poirrier AL, Nyssen Y, Scholtes F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improves open field locomotor recovery after low but not high thoracic spinal cord compression-injury in adult rats[J]. J Neurosci Res, 2004, 75(2): 253—261.
- [6] 潘钰,汪漩,杜巨豹,等.重复经颅磁刺激对不完全性脊髓损伤患者的干预效果[J].中国康复理论与实践, 2009, 15(11): 1058—1060.
- [7] Kumru H, Murillo N, Samso JV, et al. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2010, 24(5): 435—441.
- [8] Kuppaswamy A, Balasubramaniam AV, Maksimovic R, et al. Action of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on sensory, motor and autonomic function in human spinal cord injury[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(12): 2452—2461.
- [9] Mally J, Stone TW. New advances in the rehabilitation of CNS diseases applying rTMS[J]. Expert Rev Neurother, 2007, 7(2): 165—177.
- [10] 郑秀琴,于苏文,鞠应秋.重复经颅磁刺激治疗脊髓损伤的临床疗效[J].癫痫与神经电生理学杂志, 2010, 1(19): 38—41.
- [11] 张新,李建军,霍小林,等.重复经颅磁刺激对脊髓损伤运动功能恢复的影响及其机制的实验研究[J].中国康复理论与实践,

- 2008, 14(3): 228—230.
- [12] Basso DM, Beattie MS, Bresnahan JC. A sensitive and reliable locomotor rating scale for open field testing in rats[J]. J Neurotrauma, 1995, 12(1): 1—21.
- [13] Zhang YP, Burke DA, Shields LB, et al. Spinal cord contusion based on precise vertebral stabilization and tissue displacement measured by combined assessment to discriminate small functional differences[J]. J Neurotrauma, 2008, 25(10): 1227—1240.
- [14] van Hedel HJ, Dietz V. Rehabilitation of locomotion after spinal cord injury[J]. Restor Neurol Neurosci, 2010, 28(1): 123—134.
- [15] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Stroke epidemiology: a review of population-based studies of incidence, prevalence, and case-fatality in the late 20th century[J]. Lancet neurol, 2003, 2(1): 43—53.
- [16] Williams JA, Imamura M, Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine[J]. J Rehabil Med, 2009, 41(5): 305—311.
- [17] de Haan P, Kalkman CJ. Spinal cord monitoring: somatosensory and motor-evoked potentials[J]. Anesthesiol Clin North America, 2001, 19(4): 923—945.
- [18] Levy WJ Jr, York DH. Evoked potentials from the motor tracts in humans[J]. Neurosurgery, 1983, 12(4): 422—429.
- [19] Fehlings MG, Tator CH, Linden RD, et al. Motor and somatosensory evoked potentials recorded from the rat[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1988, 69(1): 65—78.
- [20] Benowitz LI, Routtenberg A. GAP-43: an intrinsic determinant of neuronal development and plasticity[J]. Trends Neurosci, 1997, 20(2): 84—91.
- [21] Kawasaki T, Nishio T, Kawaguchi S, et al. Spatiotemporal distribution of GAP-43 in the developing rat spinal cord: a histological and quantitative immunofluorescence study[J]. Neurosci Res, 2001, 39(3): 347—358.
- [22] Macias MY, Battocletti JH, Sutton CH, et al. Directed and enhanced neurite growth with pulsed magnetic field stimulation[J]. Bioelectromagnetics, 2000, 21(4): 272—286.
- [23] Wilson RJ, Chersa T, Whelan PJ. Tissue PO₂ and the effects of hypoxia on the generation of locomotor-like activity in the in vitro spinal cord of the neonatal mouse[J]. Neuroscience, 2003, 117(1): 183—196.
- [24] Antri M, Orsal D, Barthe JY. Locomotor recovery in the chronic spinal rat: effects of long-term treatment with a 5-HT₂ agonist[J]. Eur J Neurosci, 2002, 16(3): 467—476.
- [25] Feraboli-Lohnherr D, Orsal D, Yakovlev A, et al. Recovery of locomotor activity in the adult chronic spinal rat after sublesional transplantation of embryonic nervous cells: specific role of serotonergic neurons[J]. Exp Brain Res, 1997, 113(3): 443—454.
- [26] Larson J, Wong D, Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation[J]. Brain Res, 1986, 368(2): 347—350.
- [27] Thickbroom GW, Byrnes ML, Edwards DJ, et al. Repetitive paired-pulse TMS at I-wave periodicity markedly increases corticospinal excitability: a new technique for modulating synaptic plasticity[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(1): 61—66.
- [28] Hamada M, Hanajima R, Terao Y, et al. Quadripulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(12): 2672—2682.
- [29] Ruohonen J, Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation[J]. Neurophysiol Clin, 2010, 40(1): 7—17.
- [30] Litvak V, Zeller D, Oostenveld R, et al. LTP-like changes induced by paired associative stimulation of the primary somatosensory cortex in humans: source analysis and associated changes in behaviour[J]. Eur J Neurosci, 2007, 25(9): 2862—2874.
- [31] Schindler K, Nyffeler T, Wiest R, et al. Theta burst transcranial magnetic stimulation is associated with increased EEG synchronization in the stimulated relative to unstimulated cerebral hemisphere[J]. Neurosci Lett, 2008, 436(1): 31—34.