

经颅磁刺激对正常大鼠脑血流量影响的即时观察*

郑修元¹ 何晓阔² 燕铁斌^{1,3} 董军涛¹

摘要

目的:动态观察不同参数设置下的重复经颅磁刺激(rTMS)对正常大鼠脑局部皮质血流量变化的影响。

方法:采用经颅磁刺激仪依次连续刺激 Wistar 大鼠右侧大脑皮质固定区域,根据刺激参数分为4组:高频高强度(5Hz,100%)组、高频低强度(5Hz,50%)组、低频高强度(1Hz,100%)组、低频低强度(1Hz,50%)组,每组参数刺激50次;通过激光多普勒血流仪记录激光探头下大鼠脑局部皮质血流量的变化。

结果:4组不同参数 rTMS 干预后大鼠刺激区域脑皮质局部血流量均增高,不同强度的1Hz与5Hz经颅磁刺激后脑血流量曲线变化特征不同,强度是影响脑血流量变化的重要因素,频率与强度相互不影响,脑血流随刺激结束不再变化。

结论:大鼠脑血流量变化呈强度依赖性,频率影响不明显,刺激后血流量变化无后续效应。

关键词 重复经颅磁刺激;激光多普勒血流仪;脑局部血流量

中图分类号:R741.0,R493 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2015)-05-0417-05

A realtime observation on cerebral blood flow of normal rats affected by transcranial magnetic stimulation/ZHENG Xiuyuan,HE Xiaokuo,YAN Tiebin, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30 (5): 417—421

Abstract

Objective: To observe the characteristics of cerebral blood flow(CBF) of normal rats in regional cortex affected by repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) with different parameters dynamically.

Method: Wistar rats were studied on fixed right cerebral cortex by transcranial magnetic stimulation(TMS). All rats were divided into four groups according to the stimulation parameters: high frequency and high strength (5Hz,100%), high frequency and low strength(5Hz,50%), low frequency and high strength(1Hz,100%), low frequency and low strength(1Hz,50%). Each group were stimulated for 50 times repeatedly. CBF were recorded by laser doppler blood flow meter dynamically.

Result: Regional CBF of rats from four groups all increased after rTMS. Different intensities of rTMS of 1Hz and 5Hz could change CBF and the curves of CBF varied from different intensity and frequency combinations. After TMS CBF did not change.

Conclusion: The CBF of rats by TMS were intensity-dependent. There was no interaction between intensity and strength and there was no subsequent effect after TMS.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Guangzhou, 510120

Key word repetitive transcranial magnetic stimulation; laser doppler blood flow meter; regional cerebral blood flow

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种利用脉冲磁场作用于中枢神经系统, 从而影响神经活动的磁刺激技术^[1]。TMS的治疗机制可能通过调节脑血流量及代谢、神经电生理、神经

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.05.002

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(81171863);“十二五”国家科技支撑计划(2013BA110B,2011BA1108b)

1 中山大学孙逸仙纪念医院康复科,广州,510120; 2 湖北省十堰市太和医院康复科; 3 通讯作者

作者简介:郑修元,女,住院医师; 收稿日期:2014-12-18

内分泌及免疫等发挥作用^[1-4]。在治疗精神障碍、脑卒中、疼痛等疾病中,TMS可通过改善相关区域血流量及代谢得到广泛关注^[5-7],Mottaghy^[6]和Kito^[8]等研究者采用单光子发射计算机断层成像术(single-photon emission computed tomography, SPECT)观察TMS治疗前后精神障碍患者不同脑区血流量的改变,Khaleel^[7]等应用经颅多普勒(transcranial doppler, TCD)观察TMS治疗前后脑卒中患者颅底血管血流变化情况,Orosz A^[9]等则应用动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)对TMS干预后脑运动皮质的血流灌注进行分析,上述方法在重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)对脑皮质局部血流量的即刻动态观察中尚不能实施,rTMS参数对脑局部血流量动态变化的影响及参数间交互作用如何尚不明确,本实验选用激光多普勒方法对鼠脑就此进行了观察。

1 材料与方法

1.1 动物准备

SPF级Wistar雄性大鼠,由中山大学动物实验中心提供,随机选取6只,体重200—250g,恒温饲养(23±1℃),自由进食、进水。实验方案经中山大学实验动物管理与使用委员会、中山大学实验动物伦理委员会批准。

1.2 实验设备

经颅磁刺激仪(Magstim, Rapid 2, 英国),最大输出强度2.3T;常规、风冷“8”字形线圈(线圈内径40mm,外径90mm)。先在X线下拍摄“8”字形线圈确认双圆在线圈外表投影,明确磁场最大部位,在线圈上用胶布标明位置。脑立体定位仪(ZH-蓝星B型脑立体定位仪,安徽淮北振华)。激光多普勒血流仪(Moor Instruments, 威明顿市, 美国),探头直径为360μm。

1.3 确定TMS刺激参数及分组

Wistar大鼠由20%乌拉坦(0.6ml/100g)麻醉后,固定于脑立体定位仪上,调整门齿杆高度,使颅骨表面水平。使用同芯针电极在双侧大鼠股四头肌记录,鼠尾接地;“8”字形线圈水平放置于大鼠头皮,手柄垂直朝外,表面标识点在大鼠一侧半球双耳连线至双眶前缘连线范围移动,寻找对侧股四头肌的最大运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波

幅。线圈由中线向一侧移动过程中,可见同侧下肢MEP波幅逐渐减小,对侧下肢MEP波幅渐增高,直至仅对侧下肢出现MEP,轻微调整线圈手柄角度,直到对侧MEP波幅最大,这时可见线圈手柄与大鼠头部中线呈约45°左右角。逐渐减少刺激输出,将能够在对侧出现3/5次,波幅≥50μV的MEP的输出强度作为静息运动诱发电位阈值。

静息运动诱发电位的阈值的确定,可判定产生运动功能的TMS刺激强度,使以下分组更具有比较意义。根据上述静息运动诱发电位阈值,参照1Hz为低频、5Hz为高频,依频率及输出强度分为4组:高频高强度(5Hz, 100%)组、高频低强度(5Hz, 50%)组、低频高强度(1Hz, 100%)组、低频低强度(1Hz, 50%)组,每组参数刺激50次,使每只大鼠均依时间顺序接受上述参数设置的TMS刺激。

1.4 TMS刺激及动态血流量观察

选取大鼠顶叶皮质即前凶前2mm,右外侧4mm交点处并标识^[10],去表面毛发、皮肤及颅骨,经颅磁刺激仪的“8”字形线圈水平放置于大鼠头部标识处,线圈磁场最大部位正对该点,其手柄垂直朝外,对准此标识点进行磁刺激。按时间顺序依次以高频高强度(5Hz, 100%),高频低强度(5Hz, 50%),低频高强度(1Hz, 100%),低频低强度(1Hz, 50%)4组不同参数分别对同一只大鼠刺激,每组刺激50次,刺激之间间隔30s,每只大鼠共接受200次rTMS刺激。同时应用激光多普勒血流仪对该标识点皮质血流量的实时变化曲线及变化趋势进行动态观察,激光多普勒血流仪是通过低能量激光束实时测量该探头下皮质局部血流量,将激光流量探测仪探头垂直置于颅骨上方标识点上,血流基线稳定并持续保持在0以上说明激光束没有衰减。

1.5 统计学分析

采用MoorVMS-PC V3.0软件系统对每组参数刺激前、刺激中、刺激后三个时期分别进行比较分析。刺激前、刺激后分别依次取波50个。脑血流量波峰值,波谷值,波峰与波谷差值(波峰-波谷)用均数±标准差表示。应用SPSS20.0统计软件,采用单因素方差分析对每组参数刺激前、刺激中、刺激后波峰值进行比较。采用析因设计的方差分析方法,将脑血流值进行数据转换,对频率、强度所引起血流量

波峰、波谷及波峰与波谷差值(波峰-波谷)进行分析,设 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

静息运动诱发电位阈值为能够在刺激对侧出现3/5次,波幅 $\geq 50\mu\text{V}$ 的MEP输出强度的静息运动诱发电位阈值为:43%—51%,平均 $45.6\%\pm 5.73\%$ 。

2.1 单次刺激下大鼠脑血流量变化特征

100%刺激强度时,脑血流量迅速上升,上升斜率较大,到峰值后迅速下降至基线水平;50%强度刺激,脑血流量迅速上升,上升斜率较强度100%小,峰值相对低,到达峰值后缓慢下降基线水平(图1)。

2.2 重复刺激下大鼠脑血流变化特征

不同参数设置下的TMS刺激经激光流量监测仪显示,血流量均有升高,实时记录的血流曲线随TMS冲动释放而升高,刺激停止血流量下降,曲线下降。在整个刺激过程中,血流量波动曲线呈现出随刺激脉冲升高、下降再升高,再下降的模式。此种血流变化模式在TMS刺激过程中发生,刺激开始时出现,刺激结束即停止(图2)。

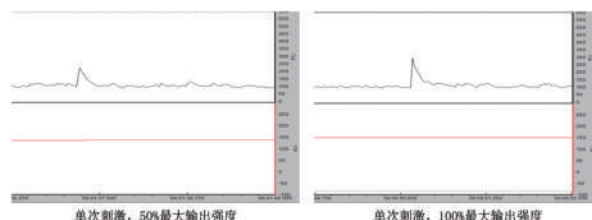
2.3 不同参数设置下TMS刺激前、刺激中、刺激后大鼠脑血流量变化情况

相同参数刺激中与刺激前,刺激中与刺激后脑血流量峰值间比较差异具有显著性意义($P<0.05$),相同参数刺激前与刺激后的脑血流量峰值间比较差异无显著性意义($P>0.05$)。每组参数刺激前、刺激时、刺激后大鼠脑血流量峰值见表1。

2.4 不同参数的TMS刺激时大鼠脑血流量波峰值、波谷值、波峰-波谷值情况

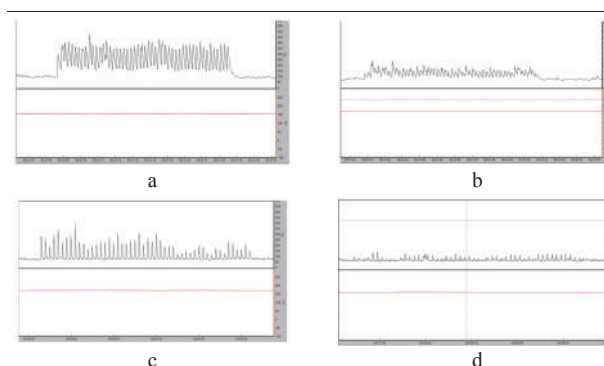
四种不同参数的TMS刺激大鼠脑血流量的波峰值、波谷值、波峰-波谷值如表2所示。由析因设计的方差分析所得:不同强度刺激下波峰值比较,差异具有显著性意义($F=93.428, P=0.000$),不同频度刺激下波峰值比较差异无显著性意义($F=0.074, P=0.788$);强度与频度间没有交互作用,即相互并不影响($F=0.016, P=0.900$)。强度与频率对波谷的影响均不显著($P>0.05$),强度与频度间无交互作用($P>0.05$)。强度对波峰-波谷的影响具有显著性意义($F=51.768, P=0.000$),而频度对波峰-波谷没有影响($F=0.008, P=0.928$),两者无交互作用($F=0.026, P=0.873$)。

图1 大鼠以50%、100%强度单次经颅磁刺激后脑血流量的变化图



注:横坐标:时间(单位:s); 纵坐标:脑血流量(单位:PU)

图2 大鼠以不同频率强度组合刺激下脑血流量实时变化图



横坐标:时间(单位:s); 纵坐标:脑血流量(单位:PU)
a:高频高强度(5Hz, 100%), b:高频、低强度(5Hz, 50%), c:低频高强度(1Hz, 100%), d:低频低强度(1Hz, 50%)

表1 不同刺激参数下脑血流量峰值比较 ($\bar{x}\pm s$, PU)

刺激时间	高频高强度 (5Hz, 100%)	高频低强度 (5Hz, 50%)	低频高强度 (1Hz, 100%)	低频低强度 (1Hz, 50%)
刺激前	91.84 $\pm$ 7.82 ^②	94.36 $\pm$ 15.08 ^②	84.13 $\pm$ 5.32 ^②	79.17 $\pm$ 2.19 ^②
刺激中	381.53 $\pm$ 13.70 ^①	175.18 $\pm$ 16.75 ^①	267.92 $\pm$ 19.57 ^①	128.59 $\pm$ 3.65 ^①
刺激后	88.03 $\pm$ 7.64	89.99 $\pm$ 10.72	83.57 $\pm$ 4.83	79.58 $\pm$ 1.47

注:①刺激中与刺激前、刺激中与刺激后比较, $P<0.05$; ②刺激后与刺激前比较, $P>0.05$

表2 不同刺激参数下TMS刺激中大鼠脑血流量波峰、波谷、波峰-波谷值 ($\bar{x}\pm s$, PU)

观察值	高频(5Hz)		低频(1Hz)	
	高强度(100%)	低强度(50%)	高强度(100%)	低强度(50%)
波峰	381.53 $\pm$ 13.69 ^①	157.18 $\pm$ 19.57	267.92 $\pm$ 19.57 ^①	129.09 $\pm$ 3.66
波谷	173.08 $\pm$ 9.98	105.86 $\pm$ 12.86	86.88 $\pm$ 8.43	92.34 $\pm$ 8.14
波峰-波谷	113.61 $\pm$ 13.64 ^①	69.32 $\pm$ 9.69	181.03 $\pm$ 15.03 ^①	37.25 $\pm$ 8.65

①高强度与低强度刺激比较, $P<0.05$

3 讨论

脑血流量是大脑活动的标志,大脑的高代谢活动依靠脑血流供给,同时是人衰老过程中的重要因素^[11]。在神经系统疾病中的精神障碍、情绪障碍、小儿脑瘫、阿尔茨海默病、偏头痛、失语症等,均可发现

脑局部血流的改变,表现为脑局部血流量下降引起脑发育不良、脑组织低灌注、脑代谢下降等,也可表现某脑区的脑灌注升高^[12-16]。TMS作为一种非药物性、非侵入性的电磁刺激,可以引起脑血流量的变化而发挥治疗作用^[8],脑血流量的改变也可以预测TMS的治疗效果^[6]。保持健康脑功能要求脑血流动力学的稳定,TMS在频率、强度等参数改变时脑局部血流量变化不同,不同参数的TMS刺激下脑血流量变化的动态观察,对于TMS的疗效观察、安全使用 and 治疗的参数选择具有重要意义。

在TMS针对脑血流量的研究中,目前多采用SPET、PET、TCD、ASL等方法,这些方法有成本高、过程复杂、操作要求高、存在放射性、与TMS治疗不能同时进行等问题,使用激光多普勒仪是一种连续、实时、微创、敏感地观察局部脑血流量的方法,简单易行,重复性较好^[17],在动物实验中可用来监测动物模型的制作^[18],在颅脑手术中也作为外科医生监测脑血流量的方法^[19],既可定性又可定量。用激光多普勒监测仪动态观察TMS引起脑血流变化的方法暂时未见国内外报道。

TMS为非侵袭性脑部刺激技术,磁刺激线圈下的兴奋性和抑制性神经通路均非选择性地被刺激,但不同的刺激参数设置模式对皮质或皮质下神经活动将产生不同的影响,从而对脑血流量变化的影响不同^[20]。传统意义来讲,TMS频率对脑皮质兴奋性发挥决定性作用,高频(>1Hz)发挥兴奋作用,低频($\leq 1\text{Hz}$)则为抑制作用,脑血流量的改变并不随皮质兴奋性的增加而增加,Shinsuke等^[21]认为,脑形态学改变和刺激位置决定TMS刺激后血流量变化,Speer等^[22]则发现,高低频对脑血流的相反影响可能与研究基线时脑组织灌注高低有关。Knoch等^[23]通过研究得出脑血流量变化因左右半球而异,并呈频率依赖性,但有研究证实刺激强度可能和刺激频率同样重要^[24],在1Hz的TMS刺激下脑血流变化呈强度依赖性^[25]。因此,本研究将不同频率与强度组合,于进一步探讨强度与频率在脑血流变化中的作用,具有一定的创新意义。

由图1可见,单次TMS刺激后,50%与100%强度刺激下的脑血流量变化均为上升斜率>下降斜率,表现为脑血流量快速上升,形成峰值,后缓慢下

降;单次刺激时峰值:50%强度<100%强度,脑血流上升斜率:50%强度<100%强度,提示TMS的刺激可以快速提高脑血流量,强度较大的刺激脑血流量的提高也快。图2提示,实验参数设置下的重复TMS,脑血流量随脉冲刺激时升高,刺激停止下降,出现交替的波峰与波谷。高频(5Hz)时,脑血流最低的波谷值均高于刺激前水平,低频(1Hz)时,脑血流量波谷值均可回落至刺激前水平。每种参数单个波形的特点均同单次刺激,刺激时快速上升,刺激停止缓慢下降,斜率随强度特点变化同上。同时在图中可发现,rTMS刺激停止后大鼠脑血流量基本没有再形成较明显峰值变化,说明此种参数设置下的TMS对脑血流影响随刺激停止而停止,没有延续效应。表3示不同参数设置的刺激前、刺激中、刺激后波峰值,刺激前与刺激后比较均无显著性差异。表4结果显示波峰、波幅变化的差异主要由强度差异引起,而频率对波峰、波幅变化的影响无显著性意义,此时频率与强度间不存在交互作用,强度与频率对波谷影响均无显著性意义。说明此TMS参数设置,引起大鼠血流量变化的因素主要为刺激强度,对脑血流量的影响频率与强度之间相互独立。

激光脑血流量监测提供了观察脑血流量动态变化的新视角,可以显示变化过程^[17]。有研究证实,TMS刺激人脑后,脑血流变化有后续效应,即刺激停止后脑血流量变化仍呈现持续性改变^[26-27],本研究的参数设置下未观察到鼠脑血流量的后续变化。对于强度依赖性血流量改变多是在频率固定下进行的^[24-25],而频率依赖性血流量改变结论的得出与激活的不同脑区密切相关^[23],即只有相关脑区脑血流量改变呈频率依赖性,Gaby等^[29]提出,TMS刺激参数的设置具有复杂性,频率、强度、脉冲次数、时间等是最基本的参数,可能存在交互作用。本研究在固定脑区下将频率、强度进行不同匹配,观察到了刺激强度可以明显影响脑血流量,而频率的改变则无显著性意义,频率与强度间无交互作用。

TMS频率是传统意义上的促进脑皮质重塑的强度和方向最重要的因素,可是当某强度与频率匹配后可能影响脑血流量的结果,脑血流量有无后续效应也和刺激参数密切相关。本研究样本量较少,激光血流监测只限于右脑固定位点脑皮质,存在一

定的局限性。不同参数设置下TMS对脑血流量的即刻影响及有无后续多样性效应,如何设置TMS参数等是需要关注的问题。

参考文献

- [1] Canali P. A role for TMS/EEG in neuropsychiatric disorders [J]. *Neurology, Psychiatry and Brain Research*, 2014, 20(2): 37—40.
- [2] Hedges DW, Massari C, Salyer DL, et al. Duration of transcranial magnetic stimulation effects on the neuroendocrine stress response and coping behavior of adult male rats[J]. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 2003, 27(4): 633—638.
- [3] Premoli I, Rivolta D, Espenhahn S, et al. Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS- EEG[J]. *NeuroImage*, 2014, 103:152—162.
- [4] Huerta PT, Volpe BT. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations[J]. *Journal of Neuro-Engineering and Rehabilitation*, 2009, 6(1): 7.
- [5] Fierro B, De Tommaso M, Giglia F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) during capsaicin-induced pain: modulatory effects on motor cortex excitability[J]. *Exp Brain Res*, 2010, 203(1): 31—38.
- [6] Mottaghy FM, Keller CE, Gangitano M, et al. Correlation of cerebral blood flow and treatment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed patients[J]. *Psychiatry Res*, 2002, 115(1—2): 11—14.
- [7] Khaleel SH, Bayoumy IM, El-Nabil LM, et al. Differential hemodynamic response to repetitive transcranial magnetic stimulation in acute stroke patients with cortical versus subcortical infarcts[J]. *Eur Neurol*, 2010, 63(6): 337—342.
- [8] Kito S, Hasegawa T, Koga Y, et al. Cerebral blood flow ratio of the dorsolateral prefrontal cortex to the ventromedial prefrontal cortex as a potential predictor of treatment response to transcranial magnetic stimulation in depression[J]. *Brain Stimulation*, 2012, 5(4): 547—553.
- [9] Orosz A, Jann K, Wirth M, et al. Theta burst TMS increases cerebral blood flow in the primary motor cortex during motor performance as assessed by arterial spin labeling (ASL) [J]. *Neuroimage*, 2012, 61(3): 599—605.
- [10] Froc DJ, Racine RJ. Interactions Between LTP- and LTD-Inducing stimulation in the sensorimotor cortex of the awake freely moving rat[J]. *Journal of Neurophysiology*, 2004, 93(1): 548—556.
- [11] Chen JJ, Rosas HD, Salat DH. Age-associated reductions in cerebral blood flow are independent from regional atrophy [J]. *NeuroImage*, 2011, 55(2): 468—478.
- [12] Van den Bergh O, Zaman J, Bresseleers J, et al. Anxiety, PCO₂ and cerebral blood flow[J]. *International Journal of Psychophysiology*, 2013, 89(1): 72—77.
- [13] Limmroth V, May A, Auerbach P, et al. Changes in cerebral blood flow velocity after treatment with sumatriptan or placebo and implications for the pathophysiology of migraine[J]. *J Neurol Sci*, 1996, 138(1—2): 60—65.
- [14] Kojima T, Mimura M, Auchi K, et al. Long-term recovery from acquired childhood aphasia and changes of cerebral blood flow[J]. *Journal of Neurolinguistics*, 2011, 24(1): 96—112.
- [15] Iidaka T, Nakajima T, Suzuki Y, et al. Quantitative regional cerebral blood flow measured by Tc-99m HMPAO SPECT in mood disorder[J]. *Psychiatry Res*, 1997, 68(2—3): 43—54.
- [16] Londos E, Passant U, Brun A, et al. Regional cerebral blood flow and EEG in clinically diagnosed dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. *Arch Gerontol Geriatr*, 2003, 36(3): 231—245.
- [17] Eve DJ, Mussoa J, Park DH, et al. Methodological study investigating long term laser Doppler measured cerebral blood flow changes in a permanently occluded rat stroke model[J]. *Journal of Neuroscience Methods*, 2009, 180(1): 52—56.
- [18] Bogaert L, Scheller D, Moonen J, et al. Neurochemical changes and laser Doppler flowmetry in the endothelin-1 rat model for focal cerebral ischemia[J]. *Brain Res*, 2000, 887(2): 266—275.
- [19] 格桑顿珠, 赵继宗, 张东, 等. 烟雾病搭桥手术前后围手术期局部脑皮层血流动力学研究[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92: 2046—2049.
- [20] 何晓阔, 刘慧华, 燕铁斌. 基础研究高频重复经颅磁刺激对短暂全脑缺血大鼠学习记忆能力及海马长时程增强的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2012, 34(12): 883—888.
- [21] Kito S, Fujita K, Koga Y. Regional cerebral blood flow changes after low-frequency transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in treatment-resistant depression[J]. *Neuropsychobiology*, 2008, 58(1): 29—36.
- [22] Speer AM, Benson BE, Kimbrell TK, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on mood in depressed patients: Relationship to baseline cerebral activity on PET[J]. *Journal of Affective Disorders*, 2009, 115: 386—394.
- [23] Knoch D, Treyer V, Regard M, et al. Lateralized and frequency-dependent effects of prefrontal rTMS on regional cerebral blood flow[J]. *NeuroImage*, 2006, 31(2): 641—648.
- [24] Todd G, Flavel SC, Ridding MC. Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation decreases motor cortical excitability in humans[J]. *Journal of Applied Physiology*, 2006, 101(2): 500—505.
- [25] Speer AM, Willis MW, Herscovitch P, et al. Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H215O positron emission tomography: II. Effects of prefrontal cortex rTMS[J]. *Biol Psychiatry*, 2003, 54(8): 826—832.
- [26] Kito S, Hasegawa T, Okayasu M, et al. A 6-month follow-up case report of regional cerebral blood flow changes in treatment-resistant depression after successful treatment with bilateral transcranial magnetic stimulation[J]. *The Journal of ECT*, 2011, 27(1): 12—14.
- [27] Takano B, Drzezga A, Peller M, et al. Short-term modulation of regional excitability and blood flow in human motor cortex following rapid-rate transcranial magnetic stimulation[J]. *NeuroImage*, 2004, 23(3): 849—859.
- [28] Siebner HR, Beatrice T, Alexander D, et al. Subthreshold repetitive TMS induces a lasting modulation of regional cerebral blood flow in the stimulated cortex[J]. *Neuroimage*, 2001, 13(6): 1006.
- [29] Pell GS, Roth Y, Zangen A, et al. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: Influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms[J]. *Progress in Neurobiology*, 2011, 93(1): 59—98.