

·综述·

重复经颅磁刺激对脑卒中患者运动功能恢复的影响及应用*

王宏斌¹ 郑新瑞¹ 袁 华^{1,2} 刘 维¹ 段 强¹

脑卒中是严重危害人类健康的常见难治性疾病,运动功能损伤是与脑卒中密切相关的残疾之一,功能受限难以适应外界环境,肢体残疾严重影响患者生存质量^[1]。给患者带来极大痛苦,给家庭和社会带来巨大负担,所以开发和应用神经功能康复方法,成为卒中后运动功能康复,提高患者生存质量的核心内容。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一项新开发的非侵入性脑刺激治疗技术。1985年Barker等^[2]宣布成功应用非侵入性磁刺激引出运动诱发电位,开启了TMS在基础及诊疗领域的研究。而后许多学者将rTMS应用于脑康复治疗探索。2000年以来,rTMS技术已经发展成为治疗各种神经功能障碍,且几乎无不良影响的非侵入性治疗方法。对初级运动皮质M1区的rTMS已经被广泛应用于治疗脑卒中后运动功能障碍、神经疼痛、帕金森病,以及其他神经性问题^[3]。本文仅对rTMS对卒中患者运动功能的影响及临床应用进行综述。

1 rTMS对运动功能恢复的影响

皮质可塑性:大脑皮质具有功能重建能力,试验研究发现当猴子手运动的皮质代表区发生损伤缺血时,手运动功能代表区可相应的迁移至邻近未受损脑皮质区,使运动皮质功能区发生可塑性改变。当训练猴子做快速手运动一定时间(>1周),可引起对侧皮质手运动代表区的面积增大。脑卒中患者也发现有类似神经网络重构现象。可能与损伤病灶残存细胞重构,周边结构代偿及神经营养因子(BDNF)作用等因素相关^[4]。Murata Y等^[6]发现猕猴运动皮质手指区域损伤后,其运动功能恢复有赖于残存的未损伤运动皮质区,且有时间依赖性,随着训练时间的延长,手运动的灵巧性随之逐步提高。rTMS能够调节作用区域皮质供血,促进BDNF增加,改善神经皮质重构。

突触可塑性:神经系统的可塑性在不同层次有多种表现,最基本、最重要、最活跃的还是突触的可塑性。赫布理论(Donald Olding Hebb theory)认为,突触前后的神经元反复同步活动,就会强化此突触的连接,形成神经元联合,总结为“兴奋在一起,连接在一起”,赫布理论已被普遍认可和证实^[9]。

这种突触可塑性主要通过长时程增强/长时程抑制(LTP/LTD)机制实现,LTP是指突触连续高频活动而产生的可延续数小时至数日以上该突触强度的增强,LTD由于突触低频连续活动而产生的持续的该突触强度的抑制^[10]。而rTMS的作用机制之一是影响神经突触可塑性。因rTMS对皮质兴奋性的调节,诱发LTP/LTD样作用与突触可塑性高度相似,高频刺激可以在皮质引起神经兴奋性增高,低频刺激可以引起皮质的兴奋性降低,进而对神经元突触的重塑产生治疗作用。

半球间胼胝体交互性抑制:两侧大脑半球生理状态下通过胼胝体,进行交互性半球间抑制达到并维持功能平衡状态,主要表现为一侧半球M1区对另一侧半球M1区的抑制^[11-12]。脑卒中后半球间抑制平衡状态遭到破坏,持续的非受累侧半球兴奋性增高,可能是脑卒中后影响运动功能恢复的重要原因之一^[13]。半球间竞争性抑制学说及健侧半球失去受累半球经胼胝体抑制而过度活跃的理论已成为理解脑卒中功能恢复的一个重要机制,通过增加受累侧皮质兴奋性或减少健侧半球兴奋性来调节这种竞争相互作用,可能增加神经康复作用^[14-15]。未受损半球兴奋性对偏瘫肢体的影响可能与大脑受损范围、时间及位置有关^[16-17]。初步数据显示应用于健侧皮质M1区的低频rTMS可以减少其对受累侧皮质的抑制作用,从而可以提高瘫痪肢体功能^[18]。

2 rTMS治疗原理

rTMS是一种安全、无痛、有效的治疗方法,通过线圈产生的单一、成对,或重复脉冲模式^[19-20]。它基于法拉第的电磁感应原理,磁刺激器由一个能产生很高电压(2—3kV)的电容器和通过非常短(0.3—1ms)电流的螺旋线圈^[21]。这种变化的电流线圈产生一个非常短的,但很强烈的磁场(1.5—2T)与峰值(100ms)。这个磁刺激在大脑中诱发与线圈电流方向相反且平行于脑表面的感应电流,达到调节大脑皮质兴奋/或抑制的目的。

3 rTMS治疗参数

3.1 刺激频率(frequency,Hz)

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.09.025

*基金项目:国家科技部国际合作专项项目(2013DFA32610)

1 第四军医大学西京医院,西安,710032; 2 通讯作者

作者简介:王宏斌,男,主治医师; 收稿日期:2015-06-04

刺激频率是指每秒输出的脉冲次数,分为低频刺激($\leq 1\text{Hz}$)和高频刺激($\geq 1\text{Hz}$),实际应用研究中高频刺激多采用 $\geq 5\text{Hz}$ 。研究发现,高频rTMS增强局部作用皮质神经兴奋性,低频rTMS降低局部作用皮质神经兴奋性^[22-25]。临床上脑卒中治疗多采用在非受累侧M1区进行低频刺激。

3.2 刺激强度(intensity)

刺激强度是指工作时刺激线圈表面产生的磁感应强度(T),实际应用中,以运动阈值(MT)百分比表示,运动阈值是指连续10次刺激运动皮质,至少5次引起目标肌肉运动诱发电位(MEP)幅度超过 $50\mu\text{V}$ 的最小输出量,准确的应该称为静息运动阈值。临床rTMS刺激强度以运动阈值100%作为基本单位,加多少百分比来决定相对刺激强度。常用刺激强度为80%—120%MT。临床发现,在阈下刺激强度下,高频rTMS可以引起刺激部位和相关区域的局部脑血流量(rCBF)减少,低频rTMS对刺激运动皮质兴奋性有明确的抑制作用;阈上刺激强度下,高频rTMS可以使刺激部位和相关区域的rCBF增高,低频rTMS使rCBF降低。研究表明,如果采用低频刺激,即使是阈上强度也表现为皮质抑制作用^[6]。

3.3 刺激时间

低频TMS刺激时间是指刺激从开始到结束时间。而高频刺激时间是指每一个脉冲串从开始到结束时间,也称为串时程或串长。报道显示,对运动皮质兴奋性的影响与刺激时间有关,刺激时间较长时,高频刺激也会出现运动皮质兴奋性抑制作用。

4 rTMS联合治疗模式

rTMS临床治疗模式除单纯高频rTMS、低频rTMS及θ爆发式磁刺激外,为了增加临床效果多采用联合治疗方案,从而形成一些较为肯定可行的联合治疗模式。

4.1 成对关联刺激(paired associative stimulation,PAS)

成对刺激范围超过头部,即一个刺激大脑皮质,另一个刺激外周神经,多选择磁刺激脑皮质,电刺激外周神经,这样组成的刺激模式称为成对关联刺激,PAS可以诱导大脑被刺激区域产生长时程增强(LTP)或长时程抑制(LTD)^[6]。

4.2 兴奋抑制联合刺激(coupling inhibitory and facilitatory)

是指在脑卒中患者健侧皮质M1区给予低频抑制性刺激,而后在患侧M1区给予iTBS兴奋性刺激,增加单独刺激效应。Sung WH等^[26]将40例慢性脑卒中偏瘫的患者随机分配4组,进行20日兴奋/抑制联合治疗:①A组:患侧皮质M1区给予低频rTMS(1Hz),然后健侧皮质M1区给予iTBS;②B组:患侧皮质M1区给予假刺激,然后健侧皮质M1区给予iTBS;③C组:患侧皮质M1区给予低频rTMS(1Hz),然后健侧给予假刺激;④D组双侧假刺激,治疗前后记录皮质兴奋性

和运动活动评估情况。结果显示,与单独刺激模式相比,兴奋抑制联合刺激更能提高患者手功能,而且这种效果至少持续3月以上。同时发现脑卒中患者6个月之内尽早使用此模式调节双侧大脑半球间竞争性抑制可能是rTMS干预的时间窗^[27]。

4.3 双模式非侵入性脑刺激(dual-mode non-invasive brain stimulation)

双模式非侵入性脑刺激是指双侧半球运动皮质联合应用重复经颅磁刺激(rTMS)和经颅直流电刺激(tDCS),此模式被广泛应用于神经兴奋性调节。脑卒中患者受累半球和非受累半球运动皮质兴奋水平均发生改变,非受累侧M1区对受累侧M1区增加了半球间抑制^[28]。经颅磁刺激和经直流电刺激等非侵入性脑刺激技术已被研究尝试调节运动皮质兴奋性,其最终目的是调节受累肢体运动功能^[28-33]。

Park E等^[34]对非侵入性双模式脑刺激进行试验研究,招募15例右利手健康志愿者,平均23.2岁,将受试者随机分为四组,分别在左侧半球M1区给予tDCS预处理,四组依次为阴极tDCS、阳极tDCS、假tDCS、假tDCS。随后在右侧半球给予10Hz高频rTMS,前三组均为10Hz rTMS的真刺激,第四组为假rTMS。1组和3组双模刺激后运动诱发电位(MEP)振幅显著增加,2组显著降低。1组运动功能测试显著改善。其机制考虑为tDCS提高神经元膜电位去极化,易化随后的rTMS,此方法增加目标运动皮质兴奋性,随之提高目标手的运动功能,与单一刺激模式相比,更有利于脑卒中后肢体运动功能恢复。

4.4 功能性磁刺激(functional-rTMS)

功能性磁刺激是指进行经颅磁刺激同时肌肉自主收缩,提高皮质兴奋性,促进脑卒中患者改善运动功能的治疗模式。Massie CL等^[35]研究发现在rTMS期间积极运动参与或同步运动训练能够提高rTMS诱导神经可塑性程度,提高肌肉自主收缩力及其稳定性。Chang WH等^[36]将21例脑卒中患者随机分为2组,即试验刺激组和假刺激组,实验组给予患侧M1区高频磁刺激(10Hz,1000脉冲),治疗同时进行偏瘫侧手指连续运动,治疗前后进行功能MRI检查及运动评估。结果显示,随着磁刺激介入,患侧手运动功能明显提高。功能MRI显示在运动治疗期间磁刺激调节的运动皮质区域被激活,值得注意的是感觉皮质、丘脑、尾状核也表现相互连系效应。与假刺激组相比,实验组受累半球兴奋性明显增高。

5 rTMS临床应用

5.1 对上肢功能的作用

据报道55%—77%脑卒中患者上肢运动功能受限^[37],值得关注的是上肢功能障碍程度与患者生存质量密切相关^[38],

所以提高上肢功能是脑卒中患者康复的核心部分,需要最大限度提高治疗效果,同时减少患者残疾^[39]。

脑卒中急性期:Sasaki等^[40]将29例脑卒中(<29天)患者分为低频刺激组与高频刺激组,结果显示,低频与高频组对上肢功能均有改善,但高频组改善更明显。Khedr等^[41]将36例脑卒中患者(<20天)同样分为低频刺激组、高频组及假刺激组,结果显示,运动功能指标低频与高频均有明显改善,且低频组优于高频组,与Sasaki实验有所差异。

脑卒中亚急性期:Kim等^[42]将40例亚急性缺血性脑卒中患者随机分为两组,一组为低频率组(1Hz,120% RMT,150s和休息30s,重复20次,总计1500脉冲),另一组为高频率组(20Hz,90% RMT,5s和休息50s,重复20次,2000脉冲),均进行2周治疗。结果显示,两组治疗安全有效,均能长时程有效改善亚急性脑卒中患者上肢功能,但不能说明在亚急性期高频和低频哪种更让患者收益。Grefkes等将11例脑卒中患者(1—3个月)分为低频刺激组与假刺激组,结果显示低频刺激M1区降低对患侧病理性过度抑制,明显改善患侧上肢功能。而Seniów等^[43]类似试验研究,却发现1Hz低频rTMS抑制作用并未明显增加早期卒中患者偏瘫上肢的康复效果。

脑卒中慢性期:Avenanti等^[44]将30例慢性脑卒中患者(>6月)分为低频刺激组和假刺激组,结果显示患者手指握力、指尖压力均有改善,运动功能有所提升。Garcia等^[45]发现低频rTMS促进重复易化运动效果,尤其提高受累上肢运动功能,但不能改变其痉挛状态。

研究显示,手功能在发病早期与皮质的兴奋性无明显相关,但在发病3个月后明显相关,说明早期运动功能与皮质脊髓束损伤程度有关,但随着时间推移,相关性不大,可能在损伤后3个月内未受损的神经联系出现重组^[6]。因此急性期在患侧应用高频rTMS,亚急性期高低频联合应用可能更为有效。慢性期在非受累侧M1区进行低频rTMS对患者上肢运动功能改善效果更为明确^[46]。

5.2 对下肢功能的作用

rTMS对下肢功能康复研究相对较少。临床主要应用高频rTMS,在手或腿的皮质区产生持续深度刺激,提高患侧下肢的皮质兴奋性,达到改善下肢功能的目的。Chieffo R等^[47]对皮质下损伤导致的双下肢功能障碍进行研究,通过应用高频rTMS(20Hz),H线圈刺激器,达到较深较广范围磁刺激。采用随机对照双盲试验方法对10例患者进行为期4周治疗。结果显示高频刺激能够显著改善下肢运动功能,而且在治疗后能够较长时间维持。在行走速度方面也有明显提高,但是这种效果与假性治疗组无显著性差异。Jayaram等^[48]将电刺激和阈上rTMS应用于下肢运动系统代表区,能够增强慢性卒中患者步行时患侧下肢皮质兴奋性,这可能成为卒中后步行困难患者治疗的新方法。Kakuda等^[49]以双锥形线圈在脑

卒中患者双侧下肢皮质区进行高频rTMS(20Hz),同时联合应用步法训练,这种联合治疗不仅提高下肢运动速度,同时起立行走试验时间明显缩短,能够安全有效的改善脑卒中后患者下肢运动功能。

5.3 对吞咽功能的作用

脑卒中后吞咽功能障碍容易引起误吸及进食困难,实践证明在舌运动皮质区进行高频rTMS有利改善舌咽协调性,改善患者吞咽功能^[50]。Momosaki等^[51]对4例慢性脑卒中吞咽困难患者采用大脑双侧联合磁刺激,同时进行集中吞咽功能康复训练,治疗结果显示此模式能够提高所有患者吞咽功能,对慢性脑卒中吞咽困难患者安全可行作以推荐。Park等^[52]运用高频rTMS(5Hz)作用于吞咽运动皮质,结果显示可能有利于改善卒中患者吞咽困难后遗症。

6 小结

rTMS是一种无创、无痛的新型磁刺激治疗技术,能够有效辅助脑卒中患者运动功能恢复,提高脑卒中患者生存质量。但由于此项研究涉及领域多,参数不同导致差异性大,以及受到各种外在或个体干扰因素影响,导致目前临床应用仍处于初期探索阶段,主要为定性的评价。缺乏大样本、多中心、标准化的系统研究,rTMS在运动功能恢复方面仍有很大研究空间需要开发和应用。

参考文献

- [1] Dimyan MA, Cohen LG. Neuroplasticity in the context of motor rehabilitation after stroke[J]. Nat Rev Neurol, 2011, 7(2): 76—85.
- [2] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106—1107.
- [3] Saitoh Y, Hosomi K, Maruo T. Stimulation of primary motor cortex and reorganization of cortical function[J]. Rinsho Shinkeigaku, 2012, 52(11): 1182—1184.
- [4] Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, et al. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct[J]. Science, 1996, 272: 1791.
- [5] Xerri C, Merzenich MM, Peterson BE, et al. Plasticity of primary somatosensory cortex paralleling sensorimotor skill recovery from stroke in adult monkeys[J]. J Neurophysiol, 1998, 79(4): 2119—2148.
- [6] 窦祖林, 廖佳华, 宋为群. 经颅磁刺激技术基础与临床应用[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 23—233.
- [7] Murata Y, Higo N, Hayashi T, et al. Temporal plasticity involved in recovery from manual dexterity deficit after motor cortex lesion in macaque monkeys[J]. J Neurosci, 2015, 35(1): 84—95.

- [8] Barbay S, Plautz EJ, Zoubina E, et al. Effects of postinfarct myelin-associated glycoprotein antibody treatment on motor recovery and motor map plasticity in squirrel monkeys[J]. *Stroke*, 2015, 46(6):1620—1625.
- [9] Young W. Electrical stimulation and motor recovery[J]. *Cell Transplant*, 2015, 24(3):429—446.
- [10] Luk CC, Lee AJ, Wijdenes P, et al. Trophic factor-induced activity'signature' regulates the functional expression of post-synaptic excitatory acetylcholine receptors required for synaptogenesis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5:9523.
- [11] Kirton A, Chen R, Frieheid S, et al. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6):507—513.
- [12] Perez MA, Butler JE, Taylor JL. Modulation of transcallosal inhibition by bilateral activation of agonist and antagonist proximal arm muscles[J]. *J Neurophysiol*, 2014, 111(2):405—414.
- [13] Corti M, Patten C, Tiggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of Motor Cortex after stroke: a focused review[J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2012, 91(3):254—270.
- [14] Dimyan MA, Cohen LG. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of functional recovery mechanisms after stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2010, 24:125—135.
- [15] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23:641—656.
- [16] Rossini PM, Calautti C, Pauri F, et al. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain[J]. *Lancet Neurol*, 2003, 2:493—502.
- [17] Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61:1844—1848.
- [18] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralateral primary motor cortex improves hand function after stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36:2681—2686.
- [19] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. *Neuron*, 2007, 55:187—199.
- [20] Siebner HR, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity[J]. *Exp Brain Res*, 2003, 148:1—16.
- [21] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 1(8437):1106—1107.
- [22] Ward NS. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke[J]. *Postgrad Med J*, 2005, 81:510—514.
- [23] Butler AJ, Wolf SL. Putting the brain on the map: Use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement[J]. *Phys Ther*, 2007, 87:719—736.
- [24] Lefaucheur JP. Stroke recovery can be enhanced by using repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. *Neurophysiol Clin*, 2006, 36:105—115.
- [25] Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117:2584—2596.
- [26] Sung WH, Wang CP, Chou CL, et al. Efficacy of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor recovery in hemiplegic stroke patients[J]. *Stroke*, 2013, 44(5):1375—1382.
- [27] Wang CP, Tsai PY, Yang TF, et al. Differential effect of conditioning sequences in coupling inhibitory/facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation for poststroke motor recovery[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(4):355—363.
- [28] Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation[J]. *NeuroRx*, 2006, 3:474—481.
- [29] Avanzino L, Teo JT, Rothwell JC. Intracortical circuits modulate transcallosal inhibition in humans[J]. *J Physiol*, 2007, 583:99—114.
- [30] Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2009, 6:8.
- [31] Fregni F, Pascual-Leone A. Technology insight: noninvasive brain stimulation in neurology—perspectives on the therapeutic potential of rTMS and tDCS[J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2007, 3:383—393.
- [32] Nowak DA, Grefkes C, Ameli M, et al. Interhemispheric competition after stroke: brain stimulation to enhance recovery of function of the affected hand[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2009, 23(7):641—656.
- [33] Vines BW, Cerruti C, Schlaug G. Dual-hemisphere tDCS facilitates greater improvements for healthy subjects' non-dominant hand compared to uni-hemisphere stimulation[J]. *BMC Neurosci*, 2008, 9:103.
- [34] Park E, Kim YH, Chang WH, et al. Effects of dual-mode non-invasive brain stimulation on motor function[J]. *Neurosci Lett*, 2014, 567:24—29.
- [35] Massie CL, Tracy BL, Paxton RJ, et al. Repeated sessions of functional repetitive transcranial magnetic stimulation increases motor cortex excitability and motor control in survivors of stroke[J]. *NeuroRehabilitation*, 2013, 33(2):185—193.
- [36] Chang WH, Kim YH, Yoo WK, et al. rTMS with motor

- training modulates cortico-basal ganglia-thalamocortical circuits in stroke patients[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2012, 30(3): 179—189.
- [37] Wolf SL, Winstein CJ, Miller JP, et al. Effect of constraint-induced movement therapy on upper extremity function 3 to 9 months after stroke: The EXCITE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2006, 296: 2095—2104.
- [38] Nichols-Larsen DS, Clark PC, Zeringue A, et al. Factors influencing stroke survivors' quality of life during sub-acute recovery[J]. *Stroke*, 2005, 36: 1480—1484.
- [39] Pollock A, Farmer SE, Brady MC, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 11: CD010820.
- [40] Sasaki N, Mizutani S, Kakuda W, et al. Comparison of the Effects of High- and Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Upper Limb Hemiparesis in the Early Phase of Stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 413—418.
- [41] Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, et al. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2009, 16(12): 1323—1330.
- [42] Kim C, Choi HE, Jung H, et al. Comparison of the Effects of 1 Hz and 20 Hz rTMS on Motor Recovery in Subacute Stroke Patients[J]. *Ann Rehabil Med*, 2014, 38(5): 585—591.
- [43] Seniów J, Bilik M, Leśniak M, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with physiotherapy in rehabilitation of poststroke hemiparesis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(9): 1072—1079.
- [44] Avenanti A, Coccia M, Ladavas E, et al. Low-frequency rTMS promotes use-dependent motor plasticity in chronic stroke: a randomized trial[J]. *Neurology*, 2012, 78(4): 256—264.
- [45] Garcia G, Norise C, Faseyitan O, et al. Utilizing repetitive transcranial magnetic stimulation to improve language function in stroke patients with chronic non-fluent aphasia[J]. *J Vis Exp*, 2013, (77): e50228. doi: 10.3791/50228.
- [46] Salatino A, Berra E, Troni W, et al. Behavioral and neuroplastic effects of low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in a chronic stroke patient: a concomitant TMS and fMRI study[J]. *Neurocase*, 2014, 20(6): 615—626.
- [47] Chieffo R, De Prezzo S, Houdayer E, et al. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil on lower limb motor function in chronic stroke: a pilot study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(6): 1141—1147.
- [48] Jayaram G, Stagg CJ, Esser P, et al. Relationships between functional and structural corticospinal tract integrity and walking post stroke[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(12): 2422—2428.
- [49] Kakuda W, Abo M, Watanabe S, et al. High-frequency rTMS applied over bilateral leg motor areas combined with mobility training for gait disturbance after stroke: a preliminary study[J]. *Brain Inj*, 2013, 27(9): 1080—1086.
- [50] Cheng IK, Chan KM, Wong CS, et al. Preliminary evidence of the effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on swallowing functions in post-stroke individuals with chronic dysphagia[J]. *Int J Lang Commun Disord*, 2015, 50(3): 389—396.
- [51] Momosaki R, Abo M, Kakuda W. Bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive swallowing rehabilitation for chronic stroke dysphagia: a case series study[J]. *Case Rep Neurol*, 2014, 6: 60—67.
- [52] Park JW, Oh JC, Lee JW, et al. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2013, 25: 324—e250.