

·综述·

经颅磁刺激与经颅直流电刺激的比较

杨远滨¹, 肖娜², 李梦瑶³, 宋为群¹

[摘要] 对经颅磁刺激和经颅直流电刺激技术在基本原理、安全性、脑功能检测、临床应用治疗方面进行比较, 以便于合理地选择和有效利用这两种方法。

[关键词] 经颅磁刺激; 经颅直流电刺激; 比较; 综述

Comparison between Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation (review) YANG Yuan-bin, XIAO Na, LI Meng-yao, et al. Department of Rehabilitation Medicine, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Abstract: Difference between transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in theory, safety, detection of brain function and clinic treatment were reviewed in order to help reasonably select and effectively apply them in clinic.

Key words: transcranial magnetic stimulation; transcranial direct current stimulation; comparison; review

[中图分类号] R454.1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1006-9771(2011)12-1131-05

[本文著录格式] 杨远滨,肖娜,李梦瑶. 经颅磁刺激与经颅直流电刺激的比较[J]. 中国康复理论与实践, 2011, 17(12): 1131-1135.

目前, 无创性的经颅刺激技术由于其在脑部功能研究及治疗方面的有效性、无创性、易操作、价格低廉等优势正在受到广泛的关注和深入的研究。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)与经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)就是其中较为典型的两种方法, 两者各有其优势, 但是临床上如何合理地选择和有效利用这两种方法, 尚需要对其从各个方面进行了解和考量, 本文对其进行综述。

1 基本原理和安全性

1.1 基本原理

1.1.1 TMS TMS刺激装置包括电容器和感应器两个主要部分。电容器储存大量的电荷, 在极短时间内放电, 使感应器的感应线圈产生磁场, 并在脑内产生反向感生电流。皮层内的电流可以激活大的锥体神经元, 引起轴突内的微观变化, 并进一步引起电生理和功能的变化。其最终既可引起短暂脑功能的兴奋或抑制, 也可以产生长时程的皮层可塑性改变。

TMS的刺激线圈有多种。大的圆线圈穿透性较强, 但产生的效应不够局限; 而小型的“8”字线圈空间局限性较好, 例如刺激运动皮层的空间分辨率可以达到0.5~1.0 cm, 而它的穿透性较弱, 只能达到脑内3 cm^[1]。

TMS有3种主要刺激模式: 单脉冲TMS(sTMS)、双脉冲TMS(pTMS, 或double-coil TMS)以及重复性TMS(rTMS)。3种刺激模式分别与不同的生理基础及脑内机制相关。sTMS产生的弱电场可以引起皮层的去极化; pTMS中第1个刺激引起神经元的活化后, 可以降低神经元对下一个刺激的反应阈; rTMS中的慢刺激模式趋向于引起皮层的抑制, 快刺激模式则引起兴奋。

1.1.2 tDCS tDCS是一种非侵入性的, 利用恒定、低强度直流电(1~2 mA)调节大脑皮层神经元活动的技术。tDCS有两个不同的电极及其供电电池设备, 外加一个控制软件设置刺激类型的输出。刺激方式包括3种, 即阳极刺激、阴极刺激和伪刺激。阳极刺激通常能增强刺激部位神经元的兴奋性, 阴极刺激

则降低刺激部位神经元的兴奋性。伪刺激多是作为一种对照刺激。

神经生理实验证明, 神经元通过放电频率改变对静态电场(直流电)起反应。因此当tDCS的正极或阳极靠近神经元胞体或树突时, 神经元自发放电增加; 而电场方向颠倒时神经元放电减少。与TMS结果不同的是, tDCS影响的只是已经处于活动状态的神经元, 不会使处于休眠状态的神经元放电^[2-3]。另外, tDCS刺激足够时间后停止刺激, 此效应会持续长达1 h。tDCS也不同于其他作用于大脑和神经的传统电刺激技术, 它不会导致神经元细胞自发放电, 也不会产生离散效应(如与传统刺激技术相关的肌肉抽搐)。

1.2 安全性和操作要领

1.2.1 TMS 国际经颅磁刺激学会(International Society of Transcranial Magnetic Stimulation, ISTS)有关于TMS安全性和技术要领的大量规范。从总体的调查来看, sTMS比较安全, rTMS研究中报道的副作用略多, 主要是在某些被试中可以引发癫痫^[4]。但迄今为止未见明显长期副作用的报道。此外, 除了要警惕正常被试发生惊厥外, 还要注意TMS对被试或患者认知和情绪健康的可能影响。孕妇应该慎用TMS, 患有神经类疾病如癫痫, 由于手术等原因脑内有永久性的夹子或起搏器的患者, 则应该慎重使用TMS。关于每种类型(sTMS、pTMS/dTMS和rTMS)安全性的详细调查报告已经发表。最新的操作指南可以参考一些综述^[5-7]。

1.2.2 tDCS Nitsche等通过MRI的T₁加权成像和弥散加权成像, 观察受试者在公认的安全模式下tDCS刺激30 min和1 h后大脑是否有病变, 结果发现, 大脑并没有出现组织水肿、血脑屏障失衡、脑组织结构改变等现象^[8]。另一项研究也没有发现在刺激后即刻或1 h后神经烯醇化酶的增加^[9]。因此认为tDCS是一种比较安全的经颅刺激方式。虽然其标准还没有完全确定, 但一般认为从低电流开始缓慢增加到预设电流强度, 在停止刺激时也需要缓慢减小电流后去掉电极, 可以有效的避免偶

基金项目: 北京市留学回国人员择优资助项目(No:LXZZ2008037)。

作者简介: 1. 首都医科大学宣武医院康复医学科, 北京市 100053; 2. 北京市第二医院康复医学科, 北京市 100031; 3. 上海交通大学医学院, 上海市 200025。作者简介: 杨远滨(1967-), 女, 四川成都市人, 副主任医师, 副教授, 硕士生导师, 主要研究方向: 神经系统疾病和损伤康复。

尔出现的轻微刺痛。目前尚没有 tDCS 诱发癫痫发作的报道, 公认应用于人的刺激电流应小于 2 mA, 但多采用 1 mA 甚至更小。对于 tDCS 刺激时间目前也没有严格的限制, 一般 20 min 被认为是最佳刺激时间。如要重复刺激, 人们普遍认同间隔至少 48 h。

2 应用于脑功能检测

2.1 TMS

2.1.1 评价皮质脊髓束的传导性

2.1.1.1 中枢运动传导时间 (central motion conduction time, CMCT) CMCT 是指从脑皮质到脊髓前角运动神经元的传导时间, 皮质脊髓束的脱髓鞘、退行性、缺血性变化及脊髓病等将导致 CMCT 延长, 且通常早于临床症状出现。

2.1.1.2 运动诱发电位 (motor evoked potentials, MEPs) 波幅 当 TMS 以适当的刺激强度作用于运动皮质时, 可在对侧肢体肌肉记录到 MEPs。如周围神经完整, 则 MEPs 波幅反映皮质脊髓束的完整性及运动皮质和 α 前角运动神经元的兴奋性。以上结构如存在异常, MEPs 波幅减小。

2.1.1.3 运动阈值 运动阈值是指在连续刺激过程中至少有 50% 的刺激诱发出波幅 > 50 μV 所需的最小刺激强度。阈值检测主要用于评价皮质脊髓束的兴奋性, 脊髓损伤或脑卒中导致皮质脊髓束受损后运动阈值将明显升高。

2.1.2 评价运动皮质的兴奋性

2.1.2.1 皮质静息期 TMS 诱发出 MEPs 后, 当嘱受试者收缩同一目标肌肉时, 肌电图显示肌肉活性下降, 这段时期称静息期。皮质静息期对评价癫痫、脑卒中、运动异常、肌萎缩侧索硬化症、偏头痛和破伤风等疾病有一定意义。

2.1.2.2 皮质内抑制及易化 用同一 TMS 刺激线圈以不同的时间间隔行阈上、阈下刺激可显示易化和抑制的交互作用。刺激间隔为 1~5 ms 时可观察到皮质内抑制现象, 刺激间隔为 7~20 ms 时可观察到皮质内易化现象。成对的脉冲刺激可以同时刺激不同的脑区, 先条件刺激某一运动区, 短暂间歇后刺激另一运动区, 这样可以检测不同脑区或两个半球间的相互联系及经胼胝体的传导时间^[10]。这种成对脉冲刺激技术将在探明各种神经、精神性疾病时半球间、不同脑区间的病理联络机制的研究中发挥重要作用

tDCS 目前主要用于临床治疗, 在进行脑功能研究方面尚不能与 TMS 媲美。

3 临床应用

3.1 运动障碍

3.1.1 帕金森病

3.1.1.1 rTMS Lefaucheur 证明 M1 区的单阶段低频 (0.5 Hz) 和高频 (10 Hz) rTMS 均能产生有益的效果^[11], 考虑前者可能使皮层间抑制规范化而后者则促进皮层内增强。

对帕金森病急性期和恢复期研究发现, 10 Hz 和 25 Hz 的 rTMS, 共 6 d, 均能改善患者的帕金森氏病综合评分表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) 及步态和步速; 急性期帕金森病患者接受 25 Hz rTMS, 其运动功能改善持续达治疗后 1 个月之久^[12]。

一项开放性的对照研究发现, 左侧前额叶皮层 (L-DLPFC) 的 10 Hz rTMS 可以改善帕金森病患者的 UPDRS 评分及抑郁症状^[13]。Fregni 等也支持这一点, 且该效应持续 8 周左右^[14], 因此考虑该区域可能是治疗帕金森病患者抑郁症状的关键点, 对运动症状无影响。一项 fMRI 研究推测, rTMS 调节帕金森病患者的抑郁情绪是通过规范化活性减退的 DLPFC 区细胞来实现的^[15]。

另外辅助运动区和运动前区也成为近年来与帕金森病治疗研究相关的两个靶区。

3.1.1.2 tDCS 目前关于 tDCS 治疗帕金森病患者的研究较少。

Fregni 曾在 2006 年采用单次 tDCS 刺激 off 阶段帕金森病患者的 M1 和 DLPFC 区, 与对照组相比, 阳极 tDCS M1 区可使其运动功能得到明显改善, 同时也表明刺激效果具有极性依赖性^[16]。这与 rTMS 的刺激增强静息皮层兴奋性标准化的效应机制相矛盾。但由于 tDCS 的评估效果比较单一地使用了皮质脊髓束的兴奋性 (MEP 的幅度和区域), 因此阳极 tDCS 和 rTMS 可能均一致性地调节了皮层内部的兴奋性来达到共同的效果。另外一项研究通过比较不同部位及不同刺激来评估 tDCS 对帕金森病患者运动存储改善的有效性, 结果发现 2 mA 的 L-DLPFC 阳极刺激能有效改善患者的工作精度, 而 1 mA M1 区刺激却没有产生相同的效果^[17], 表明该刺激有部位特异性和剂量特异性。

3.1.2 肌张力障碍 目前关于 rTMS 和 tDCS 治疗肌张力障碍的研究以上肢的运动障碍较多^[18]。低频 rTMS 和阴极 tDCS 通常能够降低健康受试者的这种皮层兴奋性, 但对肌张力异常者是否有效呢? 一些对运动皮层 M1 区的 1 Hz rTMS 的电刺激治疗研究结果不同, 有的认为能正常化皮层内抑制、延长皮层静息期, 从而使书写痉挛患者书写能力改善^[19]。但也有人认为没效果, 甚至扰乱了皮层兴奋性的正常调节^[18,20-21], 使皮层兴奋性增强。而在对 PMd 区刺激的研究中, 认为效果较好。研究结果显示, 刺激 PMd 区较刺激 M1 区降低皮层兴奋性效果更大, 持续时间更长^[22]。PET 扫描显示, 左侧的 PMd 区阈下 1 Hz rTMS 可以减少左侧感觉运动区及 SMA 区、小脑的脑血流量, 且较正常对照组效果更明显。这种广泛抑制效应的产生, 可能与影响肌张力障碍患者的运动网络有关, 因为在异常的肌张力障碍的皮层网络中, PMd 与 M1、SMA 有密切的联系^[23]。另有研究发现, 1 Hz rTMS 刺激可以正常化 DYT1 基因 (早发性扭转痉挛基因, the early-onset primary torsion dystonia gene) 突变所致原发性全身肌张力障碍患者的异常脊髓反射^[24]。因此 PMd 刺激可能成为 rTMS 治疗肌张力障碍的重点。

由以上研究可见, M1 区或者 PMd 区低频 rTMS 可能通过调节皮质异常网络模式或正常化皮层的兴奋性来改善肌张力障碍患者症状, 但这些研究均缺乏一致性的评估标准^[18]。

近期的两个研究显示^[25-26], 单序列的 tDCS 刺激治疗对音乐家手痉挛和重复的多序列 tDCS 刺激对书写痉挛患者手的肌张力障碍没有改善。故目前两种刺激方式在调节皮层兴奋性和其与肌张力障碍之间关系尚需进一步的研究。

3.2 癫痫

3.2.1 TMS 早期开放性研究中, Tergau 等对 9 名顽固性部分性癫痫患者头顶部采用 0.3 Hz 无聚焦环形线圈 rTMS 治疗, 结果发现 3 例发作频率减少超过 50%, 且效果在刺激结束后持续时间达 4 周之久^[27]。Fregni 等采用“8”字线圈高强度 rTMS 对致痫灶部位行 1 Hz 的刺激, 减少了局灶性癫痫患者的癫痫发作频率和放电^[28]。Cantello 等在对局灶性和全身性癫痫治疗中发现 0.3 Hz、100%MT 的环形线圈 rTMS 会使癫痫样放电减少^[29]。总体来说, 有效的开放性研究表明, 低于 1 Hz (0.3~0.9 Hz) 的 rTMS 多可以减少局灶性癫痫患者发作频率和癫痫放电, 但没有特异性^[30]。局灶性癫痫的致痫灶定位刺激较头顶部刺激更容易改善发作^[31]。但关于线圈形状的效果比较尚缺乏有效的依据, 可能环形无聚焦线圈更有效。有效的刺激强度多为 90%~120% 刺激阈值, 而脉冲多为 100~1000 次范围。相比较而言, 刺激强度和刺激时间的增加和延长更能有效的降低癫痫发作。而从癫痫发作的病理生理研究来看, 皮层起源的局灶性癫痫较皮层下起源的全身性癫痫对 rTMS 更敏感, 且更容易产生明显的治疗效果。

3.2.2 tDCS Fregni 进行的临床随机对照研究中, 19 例因脑皮质畸形导致的难治性局灶性癫痫患者分为阴极 tDCS 刺激组 (10 例)、伪刺激组 (9 例), 所有患者在继续服用抗癫痫药物的情况下, tDCS 刺激组, 刺激电流为 1 mA, 部位为致痫灶, 刺激时

间 20 min, 分别于刺激前、刺激后即刻、15 d、30 d 后与伪刺激组比较两组脑电图上癫痫样放电的数目和临床观察癫痫发作的频率, 结果治疗组癫痫样放电的数目和发作频率明显改善, 且该效应持续至刺激后 1 个月^[32]。阴极 tDCS 刺激不会引起癫痫患者症状发作, 并有可能起到抗癫痫的作用。

显然, tDCS 在局灶性癫痫治疗中是一项非常有效的无创性方法, 但其最佳刺激时长、刺激强度、刺激部位等都有待进一步研究。

3.3 疼痛

3.3.1 rTMS 研究发现, rTMS 刺激部位集中(如“8”字线圈优于环形线圈)、刺激频率高(大于 5 Hz)、刺激脉冲大(至少 1000 次)、刺激次数多, 是非常有效改善疼痛的方法^[33]; 且临近疼痛代表区的 M1 区刺激能产生更强的止痛作用^[34]。影像学指导的定位刺激也能促进效果的优化^[35]。大量研究发现运动皮层外的多种相关区域的刺激能改善某些特殊类型的疼痛。

3.3.2 tDCS tDCS 治疗疼痛的研究较少。Felipe 等将 32 例纤维肌痛患者随机分为治疗组和对照组, 治疗部位为 M1 或 DLPFC, 刺激参数 2 mA, 20 min, 5 d, 结果发现与对照组和 DLPFC 组相比, M1 区阳极 tDCS 组疼痛明显改善($P < 0.0001$)^[36]。且该效果持续达 3 周左右。一项双盲、单中心随机对照研究采用同上参数发现 tDCS 可以明显改善外伤性脊髓损伤患者的疼痛, 考虑该机制可能与丘脑核活动的二次调节有关^[37]。

总体而言, 以上两种刺激均为有效缓解疼痛的无创性治疗方法^[38]。近年来, tDCS 在慢性疼痛治疗中因其更小的副作用和有效性更加受到关注。但两者均存在一定的局限性, 即直接的刺激效果只能达皮层。尽管感觉运动皮层是治疗疼痛的最常见的靶区, 但另外的疼痛相关区域, 如辅助运动区、前额叶内侧、岛叶、扣带回等部位不能再进一步触及。因此相关研究需要进一步深入。

3.4 脊髓损伤

3.4.1 TMS Smith 等利用 sTMS 和 EMG, 在不完全性脊髓损伤后 1 个月即观察到运动皮层抑制功能下调。这些研究提示皮层抑制功能的降低可能与脊髓损伤的自然恢复有关, 调节皮层抑制功能可能是促进脊髓损伤运动功能恢复的机制之一^[39]。Belci 对 4 例稳定期颈脊髓不完全损伤患者 M1 区采用 10 Hz、90% MT rTMS 刺激, 每天 1 h, 连续 5 d, 结果 3 周后运动诱发电位潜伏期、EMG 等多项指标与治疗前比较均有显著性差异, rTMS 可能通过改善大脑运动皮质兴奋性而促进神经功能恢复^[40]。动物研究发现, rTMS 对运动功能的影响可能与脊髓损伤部位有关^[41]。

3.4.2 tDCS 关于 tDCS 与脊髓损伤的研究较少, 目前广为关注的是 tDCS 对与脊髓损伤后的中枢性镇痛作用及其机制研究。见前面疼痛阐述。

3.5 脑卒中

3.5.1 运动功能

3.5.1.1 TMS Kim 等研究发现, M1 区的 10 Hz rTMS 可以明显改善慢性卒中患者的 MEP 幅度, 该幅度与提高手指完成序列运动的精确度有关^[42]。另外一项对亚急性卒中患者损伤侧 M1 区采用 3 Hz rTMS 联合常规康复治疗发现患者功能有明显恢复, 其效果在刺激结束后持续达 10 d^[43]。损伤对侧的 rTMS 治疗也能明显改善卒中后运动功能和失语^[44]。

3.5.1.2 tDCS 在第一个双盲、随机对照研究中^[45], 6 例慢性单一皮层下梗死患者的损伤侧皮层的 M1 区阳极 tDCS 刺激发现, 与对照组相比, 所有试验组患者在第 1 阶段训练后 Jebsen-Taylor 手功能测试(Jebsen-Taylor Hand Function Test, JTT)完成时间均减少 10%, 且该效果持续至实验结束后 30 min^[46]。考虑与运动皮层兴奋性增加和皮层内抑制下降有关, 同时也证明该 tDCS 对慢性卒中患者痉挛手的一系列日常生活活动有益。对

卒中患者的研究中发现, 非损伤侧 M1 区的阴极 tDCS 可以改善痉挛手的功能^[47], 考虑与卒中患者双侧半球间抑制失衡得到调节有关。

总体而言, 与 TMS 不同的是, tDCS 并不能直接诱导神经元去极化, 而通过调节钠离子、钙离子通道或 NMDA 活性来产生长时程增强或长时程抑制样的改变。

3.5.2 认知功能

3.5.2.1 TMS Fierro 等对正常人应用 TMS 的干预实验验证对右后顶叶皮层的破坏是空间忽略的主要病理机制^[48-49]。Oliver 等研究发现对右脑损伤的患者在左额叶进行 TMS 干预显著减少了对消率, 而对左脑损伤的患者在右侧应用 TMS 并没有显著改变对对侧空间刺激物的识别, 提示右脑损害产生的对消可能与半球竞争平衡被打破有关^[50]。宋为群等采用低频 rTMS 对视觉空间忽略患者健侧顶叶后部进行治疗, 明显改善了患者的视觉空间忽略, 考虑与 TMS 对健侧顶叶皮层兴奋性抑制, 使双侧皮层联系重新达到平衡有关^[51]。

3.5.2.2 tDCS 健康人群 M1 区阳极 tDCS 可以改善其内在的学习能力^[52]和工作记忆^[53]; DLPFC 部位的刺激可能提高分类学习能力。脑卒中患者尚无详细的研究报道。

3.5.3 语言功能

3.5.3.1 TMS Martin 报道, 对病史 5~11 年的 4 名左脑卒中致非流畅性失语患者行右侧大脑 Broca 区 1 Hz-TMS, 经过 10 次治疗后, 患者的看图识物命名能力显著提高^[54]。另外有 4 位卒中后运动性失语患者采用 fMRI 定位, 分别接受了 10 次左右额叶的低频 rTMS, 结果语言功能均有所改善^[55]。

3.5.3.2 tDCS Baker 等发现, 左额叶皮层的阳极 tDCS 可以改善失语患者的命名准确性^[56]。Fridriksson 等采用双盲对照研究发现, 阳极 tDCS 可以改善失语患者的图片命名反应时间^[57]。Monti 等对 8 例慢性非流畅性脑卒中后失语患者采用左额颞皮层区的阴极 tDCS 研究发现, 2 mA、10 min 的刺激也可以明显提高患者对图片命名任务完成的精确度^[58]。

3.6 抑郁症

3.6.1 TMS 目前关于 TMS 抗抑郁的治疗效果是比较明确的。Herrmann 等对应用 rTMS 治疗抑郁症(包括 33 组共 877 例患者)相关论文分析发现, 与伪刺激对照相比, rTMS 是一种非常有效的治疗方法, 效应值可达 0.71, 这与一些 meta 分析结果一致, 但与其他部分研究结果相反, Herrmann 等认为 rTMS 治疗抑郁症有效率为 33.6%^[59]。

一个 TMS 设备制造商最近组织了一项包括 301 例未服药的抑郁症患者的双盲、多点研究, TMS 每周 5 次, 刺激量为 120%MT, 持续 4~6 周, 结果显示, rTMS 组的反应率和缓解率均有显著增高且不良反应小^[60]。该实验已成为 FDA 批准该技术的基础, 并且与 FDA 认可的抗抑郁药物有相似的治疗效果。

3.6.2 tDCS 目前关于 tDCS 抗抑郁治疗的研究较少。3 个小样本随机对照试验均从一定程度证明左侧前额叶背外侧阳极刺激治疗对重度抑郁和重度耐药性抑郁的有效性^[61-63], 且也有 tDCS 联合抗抑郁药物氟西汀治疗的有效性研究^[64], 但目前尚缺乏更多的证据。

4 小结

经过 20 多年的研究, TMS 和 tDCS 已成为神经科学领域的一种非侵入性的有效研究和诊治工具。TMS 具有的检测和调节大脑皮质活性作用, 对中枢神经系统疾病的诊断、评价和监测有重要意义, 还可提供疾病病理生理机制方面的重要信息。而 tDCS 更是一种安全、经济、无痛苦、无侵害性、简便易行的技术, 较 rTMS 有廉价的设备支持及有效刺激参数, 且目前尚未发现诱发癫痫发作的报道, 但其相关研究仍较少, 多集中在临床治疗范围。但这两种刺激技术也存在一定的局限性, 即直接的刺激效果只能达皮层, 而一些功能网络所涉及到的深部

脑区,如前额叶内侧、岛叶、扣带回等部位却不能再进一步触及。因此相关研究需要进一步深入。

目前,随着神经生理学研究的深入,tDCS和TMS常常和功能神经影像学手段结合起来,成为研究大脑神经可塑性和功能重组的有力手段。今后还有必要深入探索两种技术独特的作用机制,针对不同疾病的适宜刺激方式及参数,为临床应用提供理论依据。而这也有赖于tDCS和TMS技术本身的深化和完善。tDCS和TMS技术在神经及精神疾病机制研究和治疗方面有着美好的前景。

[参考文献]

- [1] Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2002, 19(4): 322-343.
- [2] Wagner T, Fregni F, Fecteau S, et al. Transcranial direct current stimulation: a computer-based human model study [J]. *Neuroimage*, 2007, 35(3): 1113-1124.
- [3] Tehovnik EJ. Electrical stimulation of neural tissue to evoke behavioral responses [J]. *J Neurosci Methods*, 1996, 65(1): 1-17.
- [4] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996 [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 108(1): 1-16.
- [5] Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review [J]. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112(8): 1367-1377.
- [6] Anand S, Hotson J. Transcranial magnetic stimulation: neurophysiological applications and safety [J]. *Brain Cogn*, 2002, 50(3): 366-386.
- [7] Lisanby SH, Kinnunen LH, Crupain MJ. Applications of TMS to therapy in psychiatry [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2002, 19(4): 344-360.
- [8] Nitsche MA, Niehaus L, Hoffmann KT, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex [J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(10): 2419-2423.
- [9] Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans [J]. *Neurology*, 2001, 57(10): 1899-1901.
- [10] Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, et al. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex [J]. *J Physiol*, 1992, 453: 525-546.
- [11] Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(11): 2530-2541.
- [12] Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(12): 2201-2205.
- [13] Epstein CM, Evatt ML, Funk A, et al. An open study of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression with Parkinson's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(10): 2189-2194.
- [14] Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(8): 1171-1174.
- [15] Cardoso EF, Fregni F, Martins MF, et al. rTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(2): 173-183.
- [16] Fregni F, Boggio PS, Santos MC, et al. Noninvasive cortical stimulation with transcranial direct current stimulation in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2006, 21(10): 1693-1702.
- [17] Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2006, 249(1): 31-38.
- [18] Wu AD, Fregni F, Simon DK, et al. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia [J]. *Neurotherapeutics*, 2008, 5(2): 345-361.
- [19] Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, et al. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp [J]. *Neurology*, 1999, 52: 529-537.
- [20] Siebner HR, Auer C, Conrad B. Abnormal increase in the corticospinal output to the affected hand during repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with writer's cramp [J]. *Neurosci Lett*, 1999, 262: 133-136.
- [21] Stinear CM, Byblow WD. Impaired modulation of corticospinal excitability following subthreshold rTMS in focal hand dystonia [J]. *Hum Mov Sci*, 2004, 23: 527-538.
- [22] Gerschlagner W, Siebner HR, Rothwell JC. Decreased corticospinal excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex [J]. *Neurology*, 2001, 57: 449-455.
- [23] Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, et al. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex [J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 12): 2710-2725.
- [24] Huang YZ, Edwards MJ, Bhatia KP, et al. One-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex alters reciprocal inhibition in DYT1 dystonia Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex [J]. *Mov Disord*, 2004, 19(1): 54-59.
- [25] Buttkus F, Baur V, Jabusch HC, et al. Single-session tDCS-supported retraining does not improve fine motor control in musician's dystonia [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2011, 29(2): 85-90.
- [26] Benninger DH, Lomarev M, Grisel L, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of focal hand dystonia [J]. *Mov Disord*, 2011, 26(9): 1698-1702.
- [27] Tergau F, Naumann U, Paulus W, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy [J]. *Lancet*, 1999, 353(9171): 2209.
- [28] Fregni F, Otachi PT, Do VA, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(4): 447-455.
- [29] Cantello R, Rossi S, Varrasi C, et al. Slow repetitive TMS for drug-resistant epilepsy: clinical and EEG findings of a placebo-controlled trial [J]. *Epilepsia*, 2007, 48(2): 366-374.
- [30] Nitsche MA, Paulus W. Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives [J]. *Neurotherapeutics*, 2009, 6(2): 244-250.
- [31] Daniele O, Brighina F, Piazza A, et al. Low-frequency tran-

- cranial magnetic stimulation in patients with cortical dysplasia - a preliminary study [J]. *J Neurol*, 2003, 250(6): 761-762.
- [32] Fregni F, Thome-Souza S, Nitsche MA, et al. A controlled clinical trial of cathodal DC polarization in patients with refractory epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2006, 47(2): 335-342.
- [33] Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain [J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14(9): 952-970.
- [34] Lefaucheur JP, Hattem S, Nineb A, et al. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain [J]. *Neurology*, 2006, 67(11): 1998-2004.
- [35] Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex [J]. *Pain*, 2006, 122(1-2): 22-27.
- [36] Fregni F, Gimenes R, Valle AC, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia [J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(12): 3988-3998.
- [37] Fregni F, Boggio PS, Lima MC, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury [J]. *Pain*, 2006, 122(1-2): 197-209.
- [38] Rosen AC, Ramkumar M, Nguyen T, et al. Noninvasive transcranial brain stimulation and pain [J]. *Curr Pain Headache Rep*, 2009, 13(1): 12-17.
- [39] Smith HC, Savic G, Frankel HL, et al. Corticospinal function studied over time following incomplete spinal cord injury [J]. *Spinal Cord*, 2000, 38(5): 292-300.
- [40] 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.
- [41] 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.
- [42] Kim YH, You SH, Ko MH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1471-1476.
- [43] Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, et al. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2005, 65(3): 466-468.
- [44] Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient-case report [J]. *Neurocase*, 2005, 11(3): 182-193.
- [45] Hummel F, Celnik P, Giraux P, et al. Effects of non-invasive cortical stimulation on skilled motor function in chronic stroke [J]. *Brain*, 2005, 128(Pt 3): 490-499.
- [46] Jebsen RH, Taylor N, Trieschmann RB, et al. An objective and standardized test of hand function [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 1969, 50(6): 311-319.
- [47] Fregni F, Boggio PS, Mansur CG, et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients [J]. *Neuroreport*, 2005, 16(14): 1551-1555.
- [48] Fierro B, Brighina F, Oliveri M, et al. Contralateral neglect induced by right posterior parietal rTMS in healthy subjects [J]. *Neuroreport*, 2000, 11(7): 1519-1521.
- [49] Fierro B, Brighina F, Piazza A, et al. Timing of right parietal and frontal cortex activity in visuo-spatial perception: a TMS study in normal individuals [J]. *Neuroreport*, 2001, 12(11): 2605-2607.
- [50] Oliveri M, Rossini PM, Traversa R, et al. Left frontal transcranial magnetic stimulation reduces contralesional extinction in patients with unilateral right brain damage [J]. *Brain*, 1999, 122 (Pt 9): 1731-1739.
- [51] 宋为群, 李永忠, 杜博琪, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗视觉空间忽略的临床研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(6): 483-486.
- [52] Nitsche MA, Schauenburg A, Lang N, et al. Facilitation of implicit motor learning by weak transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex in the human [J]. *J Cogn Neurosci*, 2003, 15(4): 619-626.
- [53] Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory [J]. *Exp Brain Res*, 2005, 166(1): 23-30.
- [54] Martin PI, Naeser MA, Theoret H, et al. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia [J]. *Semin Speech Lang*, 2004, 25(2): 181-191.
- [55] Kakuda W, Abo M, Kaito N, et al. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study [J]. *Int J Neurosci*, 2010, 120(1): 60-66.
- [56] Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia [J]. *Stroke*, 2010, 41(6): 1229-1236.
- [57] Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, et al. Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study [J]. *Stroke*, 2011, 42(3): 819-821.
- [58] Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4): 451-453.
- [59] Herrmann LL, Ebmeier KP. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review [J]. *J Clin Psychiatry*, 2006, 67(12): 1870-1876.
- [60] O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial [J]. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(11): 1208-1216.
- [61] Boggio PS, Rigonatti SP, Ribeiro RB, et al. A randomized, double-blind clinical trial on the efficacy of cortical direct current stimulation for the treatment of major depression [J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11(2): 249-254.
- [62] Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, et al. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation [J]. *Bipolar Disord*, 2006, 8(2): 203-204.
- [63] Ferrucci R, Bortolomasi M, Vergari M, et al. Transcranial direct current stimulation in severe, drug-resistant major depression [J]. *J Affect Disord*, 2009, 118(1-3): 215-219.
- [64] Rigonatti SP, Boggio PS, Myczkowski ML, et al. Transcranial direct stimulation and fluoxetine for the treatment of depression [J]. *Eur Psychiatry*, 2008, 23(1): 74-76.

(收稿日期: 2011-07-06 修回日期: 2011-08-08)