

- neuronal damage and HSP70 expression in MF1 strain mice following bilateral common carotid artery occlusion [J]. Brain Res, 2001, 914(1—2): 185—195.
- [37] Aggarwal A, Gaur V, Kumar A. Nitric oxide mechanism in the protective effect of naringin against post-stroke depression (PSD) in mice[J]. Life Sci, 2010, 86(25—26): 928—935.
- [38] Nabavi SF, Habtemariam S, Di Lorenzo A, et al. Post-stroke depression modulation and in vivo antioxidant activity of gallic acid and its synthetic derivatives in a murine model system[J]. Nutrients, 2016, 8(5). pii: E248.
- [39] Caso JR, Pradillo JM, Hurtado O, et al. Toll-like receptor 4 is involved in subacute stress-induced neuroinflammation and in the worsening of experimental stroke[J]. Stroke, 2008, 39(4): 1314—1320.
- [40] 唐启盛, 裴清华, 侯秀娟, 等. 脑卒中后抑郁状态动物模型的建立[J]. 北京中医药大学学报, 2004, 27(3): 33—36.
- [41] Nemeth CL, Shurte MS, McTigue DM, et al. Microembolism infarcts lead to delayed changes in affective-like behaviors followed by spatial memory impairment[J]. Behav Brain Res, 2012, 234(2): 259—266.
- [42] Liu MY, Yin CY, Zhu LJ, et al. Sucrose preference test for measurement of stress-induced anhedonia in mice[J]. Nat Protoc, 2018, 13(7): 1686—1698.
- [43] File SE, Hyde JR. Can social interaction be used to measure anxiety[J]. Br J Pharmacol, 1978, 62(1): 19—24.
- [44] Li Y, Cheng KC, Liu KF, et al. Telmisartan activates PPAR δ to improve symptoms of unpredictable chronic mild stress-induced depression in mice [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 14021.

· 综述 ·

半球内成对经颅磁刺激技术的评定机制及临床应用*

贾晋瑄¹ 吴毅^{1,2}

自1985年经颅磁刺激技术(transcranial magnetic stimulation, TMS)由Baker等^[1]发明后,此技术被广泛地应用于神经精神相关疾病的诊断、评估及治疗。应用半球内成对经颅磁刺激评定技术可以无创并实时地获取大脑皮层兴奋性,以及神经递质受体活性的变化。主要包括四个分别反映大脑皮层主要抑制性及兴奋性神经递质受体的指标:短时程皮质内抑制、长时程皮质内抑制、短时程皮质内易化、皮质内易化等。然而目前对于其机制的探讨及临床应用并未有一致的结论。本文主要探讨各项指标的具体参数及机制,以及其在康复医学科常见疾病中所反映的病理生理现象。

1 半球内成对经颅磁刺激技术的评定机制

1.1 经颅磁刺激技术的基本原理

TMS是由变化的电流在线圈位置产生磁场,磁场穿过颅骨在神经元细胞产生电流,而造成神经元细胞膜的去极

化^[2]。TMS的评定技术用表面肌电图记录TMS刺激大脑初级运动皮层所引起的手部肌肉肌电活动,检测皮质脊髓束的兴奋性,目前较常用的记录部位是第一背侧骨间肌^[3]。于大脑初级运动皮层进行阈上TMS刺激,在表面肌电图上可记录到一运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)。MEP的组成可由记录硬膜外电活动以及针极肌电图测得,最早由Amassian等^[4]检测,发现MEP包括短潜伏期的D波以及长潜伏期的I波。D波是直接兴奋快速传导锥体束神经元(pyramidal tract neurons, PTN)的轴突,潜伏期最短并且一直持续到皮质消融为止;I波则需要大脑皮层灰质整合,才得以跨突触的间接兴奋PTNs^[5]。由于对引起电活动刺激的敏感性不同,I波可分为I₁波及晚期I波^[6]。

至今普遍为科学家们所接受解释TMS刺激导致皮质脊髓束下行冲动释放的来源及性质是由Esser等^[7]提出,Esser等结合M1区的解剖结构,认为I波是源于神经内部震荡作

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.10.025

*基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2001700);上海市科学技术委员会项目资助(20412420200);上海市临床重点专科项目资助(shslczdk02702)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200041; 2 通讯作者

第一作者简介:贾晋瑄,女,博士,住院医师;收稿日期:2018-11-09

用结合抑制性以及兴奋性中间神经元交互作用所产生的电活动。基于此解释,Di Lazzaro等^[6]结合Douglas等^[8]提出大脑皮质的基本微环路模型,建立了TMS刺激后产生电活动的基本结构模型。这个模型包含三类神经元:①位于大脑皮质Ⅱ—Ⅲ层的兴奋性锥体神经元;②位于大脑皮质V层的大PTNs;③抑制性GABA能细胞。当给予一个强度最小的阳极电刺激时,会在颈髓上段记录到一个潜伏期约2—2.6ms的下行冲动,这个潜伏期是一个直接兴奋位于大脑皮质V层的PTNs所引起的波,即D波;当给予一个强度更小的磁刺激时,会记录到一个比D波潜伏期长1.0—1.4ms的波,即I₁波,由于兴奋性锥体神经元位于皮层较表浅的位置,普遍认为兴奋性锥体神经元更容易兴奋,并且它与PTNs之间具有单突触连接。综合以上原因,I₁波可能是源于直接兴奋的兴奋性锥体神经元而导致的PTNs单突触激活效应,而比D波长的潜伏期即是源于突触前兴奋所致的PTNs单突触兴奋所需的时间^[9];当刺激强度增加,在I₁波后会检测到数个下行冲动,即晚期I波,PTNs与兴奋性锥体神经元及抑制性GABA能细胞皆有兴奋性单突触交互连接,因此在PTNs兴奋后会激活这两类细胞,使PTNs再激活,而刺激强度的增加会使晚期I波的数量以及波幅相应增加。

1.2 成对经颅磁刺激评定大脑半球内的抑制效果

1.2.1 短时程皮质内抑制:短时程皮质内抑制(short interval intracortical inhibition, SICI)是在阈上实验刺激(test stimuli, TS)之前给予一阈下条件刺激(conditioning stimuli, CS),刺激间隔(interstimulus intervals, ISI)为5ms以内^[10],所测得的MEP波幅较单一CS刺激所产生的MEP波幅小。SICI的引发是由于CS激活低阈值的抑制性通路,此通路产生的超极化抑制性突触后电位(inhibitory postsynaptic potentials, IPSPs)会抑制TS所引起的皮质输出^[11]。从硬膜外电极可以观察到SICI模式下的神经电活动,之前的阈下CS会对后面阈上TS所诱发的晚期I波造成抑制效果,但不影响I₁波,由于I₁波是由兴奋性锥体神经元所介导,因此SICI的阈下CS对PTNs的影响较可能是由GABA能细胞所介导^[12-13]。

1.2.2 长时程皮质内抑制:相较于SICI,关于长时程皮质内抑制(long interval intracortical inhibition, LICI)的研究较少,LICI是在阈上TS之前给予阈上CS,ISI介于50—200ms之间^[14],在肌电记录上会显示两个波,而后面的波幅会明显小于前面的波。在皮质脊髓记录到的LICI冲动与SICI类似:晚期I波波幅下降而I₁波不变^[15],因此也可以推论PTNs亦受到GABA能细胞的影响。因为其ISI较长,Douglas等^[16]认为LICI的抑制效果是由GABA β 受体所介导的慢IPSPs产生,后续的研究发现巴氯芬(GABA β 受体激动剂)可以增加LICI的抑制程度,从而使这个推论得到了进一步的论

证^[17-18]。

1.3 成对经颅磁刺激评定大脑半球内的易化效果

1.3.1 半球内易化:半球内易化(intracortical facilitation, ICF)是在阈上TS之前给予阈下CS,ISI在6—25ms之间^[10],最早阐述其易化现象的研究者认为这仅仅是源自SICI的一个反弹现象,并非稳定存在的。后续的研究逐渐推翻此说法,认为SICI及ICF是由不同神经介导的抑制及易化作用。对于ICF的来源,由于在硬膜外电极记录ICF的下行冲动与单个TS刺激所记录到冲动的数量及波幅并无明显不同,因此目前认为CS在皮质脊髓束上产生的是一个暂时性的弥散放电,并不会改变整体I波的形态^[19]。虽然目前普遍认为ICF是大脑皮质来源但尚未有实质证据,经过数个药物实验,认为ICF的易化作用是通过NMDA受体介导的谷氨酸兴奋性中间神经元介导,GABA α 受体也对ICF有一定程度的影响^[20-21]。

1.3.2 短时程半球内易化:短时程半球内易化(short interval intracortical facilitation, SICF),亦称I波易化,是在阈上TS之后给予阈下CS,ISI为1.1—1.5ms、2.3—2.9ms以及4.1—4.4ms这些范围内^[22]。这些ISI的范围对应的是I₁波和其他I波的时间间隔。根据前述的TMS刺激后产生电活动的基本结构模型理论,SICF的易化机制是由于I波具有同向性,并且在TS后面CS的刺激时间恰好为激活TS可能性增加的时间;此外,TS以及CS的联合效应会使神经元产生反复的兴奋性作用,即当TS的I波以及后面CS的I波同相,会增强皮质环路的同步化,使其活化时间延长并且产生额外的I波^[5]。

2 半球内成对经颅磁刺激评定技术的临床应用

2.1 应用成对经颅磁刺激技术评定脑卒中的研究进展

根据流行病学统计,全球范围内,脑卒中在致死因素中排名第二,致残因素中排名第三^[23]。脑卒中后多数患者伴有后遗症,常见症状包括运动功能障碍、言语障碍、意识障碍等,若这些并发症没有得到妥善的预防及治疗,其将成为脑卒中患者致死以及致伤的主要原因^[24],因此脑卒中是康复医学学科最常见的疾病之一。

根据Traversa等^[25]提出的理论,脑卒中患者在发病后2—4个月会表现出两种神经生理重建的模式:①若患者的患侧大脑半球兴奋性增高,其健侧大脑半球表现为兴奋性下降;②若患者的患侧大脑半球MEP无法测得,其健侧大脑半球则表现兴奋性增高。根据第一种模式,增高患侧兴奋性以及降低健侧兴奋性是促进脑卒中后恢复的方式。后续的许多神经电生理方式,如TMS以及经颅电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等治疗脑卒中的研究便是基于大脑半球间平衡模式所探索出的半球间抑制(interhemi-

spheric inhibition, IHI) 理论。然而, Klomjai 等^[26]统计 1988—2012 年研究 TMS 及 tDCS 治疗脑卒中后运动障碍的研究,发现统计结果不支持这些治疗的有效性。可能是由于目前 TMS 及 tDCS 的治疗模式尚未达到共识,因此各种模式的样本量过小;也可能是由于 IHI 的理论所得出的抑制健侧兴奋性间接使患侧兴奋性升高的治疗方式并不适用于所有的脑卒中后患者;有研究指出,部分患侧损伤严重的患者可能是借由同侧支配来代偿^[27],若抑制健侧可能会使此代偿机制的发展被阻断而使治疗得到反效果。因此,为了在进行神经调节的治疗前了解脑卒中患者大脑两半球的神经兴奋性, TMS 评定技术检测脑卒中后大脑皮质功能状态成为目前急需大样本研究的议题。

McDonnell 等^[28]对 TMS 评定技术检测脑卒中后患者的研究进行荟萃分析(meta-analysis),最终纳入 112 篇研究, TMS 评定指标包括运动阈值、MEP、静息期、同侧静息期、中枢传导时间、SICI、ICF 及 IHI,结果显示:①无论在急性期或慢性期,脑卒中患者患侧大脑半球的 M1 区兴奋性都低于健侧大脑半球和对照健康人群;②脑卒中患者的健侧的指标与健康人群没有差异;③在急性期,脑卒中患者患侧 SICI 低于健侧大脑半球和对照健康人群。研究者指出这些结果与先前的大脑半球间平衡模式相冲突,并且也无法解释同侧代偿的理论,可能是由于并没有对患者按照 Traversa 等^[25]提出的两种恢复模式预先进行分类,导致结果与理论的冲突;此外,由于评定指标的参数在各个研究间并不统一而且每个研究的样本量小,可能导致一些指标的结果无法显示出大脑半球检测在脑卒中患者和健康对照人群之间的差异性。而在一些研究之间参数相对一致的 TMS 评定指标,如 SICI 以及 MEP 波幅等就能在脑卒中患者以及健康人群之间显示出差异,因此脑卒中后 TMS 评定技术还有待进行大样本量的研究。

2.2 应用成对经颅磁刺激技术评定脊髓损伤的研究进展

根据世界卫生组织 2013 年流行病学统计^[29],每年全球约有 50 万人发生脊髓损伤(spinal cord injury, SCI),其中 90% 为外伤性,并且常见于青年期,因此 SCI 常对患者的生活造成长期的影响。SCI 患者常见症状包括运动障碍、神经痛以及痉挛^[30]。

SCI 后皮质脊髓束有重构的现象。SCI 动物模型发现皮质脊髓束轴突会出现渐进分裂和瓦勒变性伴随轴突出芽^[31]。SCI 后皮质脊髓束对非侵入性皮质刺激有潜伏期延迟以及阈值增高的现象^[32]。Cirillo 等^[33]检测 SCI 患者不同 ISI 下的 SICF,发现所有的 ISI 下 SCI 患者的 SICF 明显低于健康对照,在 2.3—2.9ms 及 4.1—4.4ms 这两个时间段 SICF 的峰值有延后的现象,并且认为晚期 I 波在 SCI 后期主要起募集脊髓运动神经的作用。

2.3 应用成对经颅磁刺激技术评定神经退行性疾病的研究进展

神经退行性疾病是指特定的神经逐渐丧失功能及原本的结构导致的疾病,常见的神经退行性疾病包括帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)、肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)及亨廷顿舞蹈病(Huntington's disease, HD)等^[34]。由于人类寿命的增加,罹患神经退行性疾病,尤其是 PD 及 AD 的人数不断增加。但是由于对其发病机制尚未有了解透彻,目前神经退行性疾病还没有很好的治疗方法。而 TMS 评定技术可以借由单次及成对刺激,无创性地检测皮质脊髓神经元以及皮质内抑制及易化的神经环路状态,有助于我们进一步了解神经退行性疾病的病理生理机制。

2.3.1 帕金森病:PD 的运动症状主要包括运动迟缓、肌肉强直、静止性震颤以及姿势和步行障碍等,主要是由于黑质致密部内多巴胺能神经元的退化所致^[35]。过去,由于病理上的发现,普遍认为是路易士小体(Lewy bodies)的堆积导致 PD 的发生;然而,近年的研究认为 PD 的病理生理机制不仅仅是路易士小体所致。目前认为 α -突触核蛋白聚集形成不同的聚集形式并且堆积于突触前^[36-37]与 PD 的发生有关, Braak 等^[38]认为 PD 疾病的进展与神经突触间的传递相关。而 TMS 评定技术恰好为我们提供一种无创性探索神经突触变化的方式。

早在 1994 年, Valls-Sole 等^[39]即应用单次 TMS 评定探索 PD 患者的神经兴奋性,并且认为 PD 患者 MEP 波幅的增加可能与神经通路去抑制机制的失衡有关。而关于 PD 患者的成对 TMS 评定的研究发现,PD 患者的 SICI 抑制效果降低^[40],也有研究发现 SICI 中不同的一些 ISI 下转变为易化效果^[41],但是在服用左旋多巴后这种抑制缺失可以被纠正^[40],此外 PD 患者在累及较小的半球侧所测得的 SICI 与健康对照人群无显著性差异^[42];PD 患者的 SICF 也较健康对照人群明显增高^[41];LICI 在 PD 患者中也得到抑制效果减少的结论,并且多巴胺能药物无法纠正^[43]。总结成对 TMS 检测结果,发现 PD 患者表现出 GABA 能介导的突触前抑制效果下降,而多巴胺能药物仅能纠正 GABA α 所介导的抑制缺失;因此, TMS 成对检测或许可以为 PD 患者用药提供指导。

2.3.2 阿尔兹海默症:AD 是导致痴呆的主要原因^[44]。据统计,在美国境内约有 530 万名 AD 患者,并且因老龄化 AD 有不断增加的趋势^[45]。过去数十年,研究者提出数个 AD 发病的假说,包括神经内钙离子内稳态失衡、异常折叠的 A β 蛋白以及 tau 蛋白堆积形成淀粉样斑块、神经纤维缠结堆积以及神经突触减少等^[46-48]。Schiel 等^[49]认为 AD 的发生是由于脑室体积异常地迅速增大导致跨突触蛋白的分离,进而中断突触间的信号传导。

TMS检测发现AD患者的MT下降^[50],并且下降程度与疾病的严重程度呈现正相关^[51],这可能是一种代偿机制。由于AD患者的神经突触减少,因此功能完整的神经元兴奋性下降,代偿缺失神经的功能。MEP波幅在早期AD患者中显示正常但在疾病晚期升高,而在TMS定位研究中发现虽然早期AD患者MEP的“热点”位置不变但是方向改变,提示AD早期皮质重组^[52]。在成对TMS的研究中,SICI的抑制程度下降并且与疾病的严重程度有关^[53],但是也有研究得到AD患者的SICI并无明显变化的结论^[50]。

3 小结

TMS评定技术具有无创性、实时性等特点,因此可以作为我们探索大脑皮层兴奋性以及其神经递质变化的一种工具,然而应用其作为评定疾病状况的相关研究大多为小样本量研究,并且这些研究所定的半球内成对TMS评定的各指标参数并不统一,因此尚未能有统一的定论;此外,虽然TMS评定的敏感性高是它的优点之一,但TMS的不稳定性一直是其缺点^[54],研究显示其不稳定性可能与大脑震荡有关^[55],然而关于其与TMS评定变异程度的关系还有待进一步的研究。因此,各种神经精神疾病的大样本量TMS评定,以及TMS技术稳定性研究是未来的研究方向。

参考文献

- [1] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985,1:1106—1107.
- [2] Kobayashi M, Leone AP. Transcranial magnetic stimulation in neurology[J]. *Lancet Neurol*, 2003,2:145—156.
- [3] Rossini PM, Burke D, Chen R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2015,126(6):1071—1107.
- [4] Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee P. Focal stimulation of human cerebral cortex with the magnetic coil: a comparison with electrical stimulation[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1989,74:401—416.
- [5] Di Lazzaro V, Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex[J]. *Frontiers in Neural Circuits*, 2013,7(18):1—9.
- [6] Di Lazzaro V, Profice P, Ranieri F, et al. I-wave origin and modulation[J]. *Brain Stimul*, 2012,5:512—525.
- [7] Esser S K, Hill S L, Tononi G. Modeling the effects of transcranial magnetic stimulation on cortical circuits[J]. *Neurophysiology*, 2005,94:622—639.
- [8] Douglas RJ, Martin K AC, Whitteridge D. A canonical mi-

- cro-circuit for neocortex[J]. *Neural Comput*, 1989,1:480—488.
- [9] Anderson CT, Sheets PL, Kiritani T, et al. Sublayer-specific microcircuits of corticospinal and corticostriatal neurons in motor cortex[J]. *Nat Neurosci*, 2010,13:739—744.
- [10] Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex[J]. *Physiol*, 1993,471:501—519.
- [11] Ilic TV, Meintzschel F, Cleff U, et al. Short-interval paired-pulse inhibition and facilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity[J]. *Physiol*, 2002,545(Pt 1):153—167.
- [12] Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control[J]. *The Journal of Physiology*, 2008,586(2):325—351.
- [13] Hasenstaub A, Shu Y, Haider B, et al. Inhibitory postsynaptic potentials carry synchronized frequency information in active cortical networks[J]. *Neuron*, 2005,47:423—435.
- [14] Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, et al. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1992,85:355—364.
- [15] Chen R, Lozano AM, Ashby P. Mechanism of the silent period following transcranial magnetic stimulation. Evidence from epidural recordings[J]. *Exp Brain Res*, 1999,128:539—542.
- [16] Douglas RJ, Martin KA. A functional microcircuit for cat visual cortex[J]. *J Physiol*, 1991,440:735—769.
- [17] McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex[J]. *Exp Brain Res*, 2006,173:86—93.
- [18] Müller-Dahlhaus FJ, Liu Y, Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex a pharmacological TMS study[J]. *Physiol*, 2008,586:495—514.
- [19] Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, et al. Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans[J]. *J Neurophysiol*, 2006,96:1765—1771.
- [20] UZ. TMS and drugs[J]. *Clin Neurophysiol*, 2004,115:1717—1729.
- [21] Mori F, Ribolsi M, Kusayanagi H, et al. Genetic variants of the NMDA receptor influence cortical excitability and plasticity in humans[J]. *J Neurophysiol*, 2011,106:1637—1643.
- [22] Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM, et al. Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation[J]. *J Physiol*, 1998,511:181—190.
- [23] Geneva. Global Health Estimates.[EB/OL]. [2018.02.26].

- http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/.
- [24] Hankey GJ. Stroke[J]. *Lancet*, 2017,389:641—654.
 - [25] Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, et al. Follow-up of interhemispheric differences of motor evoked potentials from the 'affected' and 'unaffected' hemispheres in human stroke[J]. *Brain Res*, 1998,803:1—8.
 - [26] Klomjai W, Lackmy-Valle A, Roche N, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct current stimulation in motor rehabilitation after stroke: An update[J]. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 2015,58:220—224.
 - [27] Bradnam LV, Stinear CM, Barber PA, et al. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke[J]. *Cereb Cortex*, 2012,22:2271—2662.
 - [28] Michelle N McDonnell, Cathy M Stinear. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis[J]. *Brain Stimul*, 2017,10:721—734.
 - [29] Sminkey L. spinal cord injury[EB/OL]. (2018-02-26)[2018/02/26]. www.who.int/mediacentre/news/releases/2013/spinal-cord-injury-20131202/en/.
 - [30] Tazoe T, Perez MA. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of function after spinal cord injury[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2015,96(4):S145—S155.
 - [31] Oudega M, Perez MA. Corticospinal reorganization after spinal cord injury[J]. *J Physiol*, 2012,590:3647—3663.
 - [32] Ellaway PH, Catley M, Davey NJ, et al. Review of physiological motor outcome measures in spinal cord injury using transcranial magnetic stimulation and spinal reflexes[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2007,44:69—76.
 - [33] Cirillo J, Calabro FJ, Perez MA. Impaired organization of paired-pulse TMS-induced I-waves after human spinal cord injury[J]. *Cerebral Cortex*, 2016,26(5):2167—2177.
 - [34] Zhen Ni, Robert Chen. Transcranial magnetic stimulation to understand pathophysiology and as potential treatment for neurodegenerative diseases[J]. *Translational Neurodegeneration*, 2015,4:1—12.
 - [35] Lorraine V Kalia, Anthony E Lang. Parkinson's disease[J]. *Lancet*, 2015,386:896—912.
 - [36] Kovacs GG, Wagner U, Dumont B. An antibody with high reactivity for disease-associated α -synuclein reveals extensive brain pathology[J]. *Acta Neuropathol*, 2012,124:37—50.
 - [37] Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain[J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2003,62:644—654.
 - [38] Braak H, Del Tredici K, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003,24:197—211.
 - [39] Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Brasil-Neto JP, et al. Abnormal facilitation of the response to transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurology*, 1994,44:735—741.
 - [40] Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease[J]. *Ann Neurol*, 1995,37:181—188.
 - [41] Ni Z, Bahl N, Gunraj C, et al. Increased motor cortical facilitation and decreased inhibition in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2013,80:1746—1753.
 - [42] Kojovic M, Bologna M, Kassavitis P, et al. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2012,78:1441—1448.
 - [43] Chu J, Wagle-Shukla A, Gunraj C, et al. Impaired presynaptic inhibition in the motor cortex in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2009,72:842—849.
 - [44] Philip Scheltens, Kaj Blennow, Monique MB Breteler, et al. Alzheimer's disease[J]. *Lancet*, 2016,388:505—517.
 - [45] Alzheimers Association. 2015 Alzheimer's disease facts and figures[J]. *Alzheimer's & Dementia*, 2015,11:332—384.
 - [46] Karran E, Mercken M, De Strooper B. The amyloid cascade hypothesis for Alzheimer's disease: an appraisal for the development of therapeutics[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2011,10:698—712.
 - [47] Coleman PD, Yao PJ. Synaptic slaughter in Alzheimer's disease[J]. *Neurobiol Aging*, 2003,24:1023—1027.
 - [48] ZS K. Calcium hypothesis of Alzheimer's disease and brain aging[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1994,747:1—11.
 - [49] Schiel KA. A new etiologic model for Alzheimer's Disease[J]. *Medical Hypotheses*, 2018,111:27—35.
 - [50] Di Lazzaro V, Oliviero A, Tonali PA, et al. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation[J]. *Neurology*, 2002,59:392—397.
 - [51] Sakuma K, Murakami T, Nakashima K. Short latency afferent inhibition is not impaired in mild cognitive impairment[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007,118:1460—1463.
 - [52] Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, et al. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study[J]. *Ann Neurol*, 2003,53:102—108.
 - [53] Liepert J, Bar KJ, Meske U, et al. Motor cortex disinhibition in Alzheimer's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2001,112:1436—1441.
 - [54] Berger B, Minarik T, Liuzzi G, et al. EEG oscillatory phase-dependent markers of corticospinal excitability in the resting brain[J]. *Biomed Res Int*, 2014:936096.
 - [55] Takemi M, Masakado Y, Liu M, et al. Event-related desynchronization reflects down regulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex[J]. *J Neurophysiol*, 2013,110:1158—1166.