《原 著》

皮膚電気刺激および経頭蓋磁気刺激による大脳運動野の
興奮性に関する研究

都 丸 哲 也*

Effects of Cutaneous Digital Nerve Electrical Stimulation and
Transcranial Magnetic Stimulation on the Excitability
of the Motor Cortex in Humans

Tetsuya TOMARU*

Abstract: The time course of changes in motor evoked potentials (MEPs) from the right first dorsal interosseous muscles (FDI) elicited by transcranial magnetic stimulation (TMS) influenced by cutaneous digital nerve electrical stimulation in the right index finger was investigated. Eight subjects from a total of eighteen normal subjects enrolled in the study volunteered for the experiments. The electrical stimulation was delivered at twice the sensory threshold. TMS was delivered at 1/7 Hz and adjusted to a stimulator output of between 5% and 20% above the resting motor threshold of the right FDI so that the amplitudes of unconditioned MEPs without digital nerve stimulation were less than 1 mV. Significant facilitation of the conditioned MEP size was observed at the mean values of 20 ms and 50-80 ms. Subsequently, using repetitive dual stimulation consisting of digital nerve stimulation and TMS with 70 ms delay, the long lasting excitability of corticospinal tracts was also investigated. Twelve subjects from the total eighteen normal subjects enrolled in the study volunteered for the experiments. Following 30 min of 0.1 Hz dual stimulation, MEPs were significantly increased in amplitude, silent periods were significantly prolonged, but F-waves were not increased in amplitude. In conclusion, the immediate effects observed around 50-80 ms after peripheral sensory input and the long lasting effects after prolonged dual stimulation appeared to be transcortical. (*Jpn J Rehabil Med* 2003; 40: 757-765)

要 旨: 18名の健常被験者のうち8名を対象に右示指への電気刺激による感覚入力が右第一背側骨間筋を標的筋とした経頭蓋磁気刺激 (TMS) による運動誘発電位 (MEP) に与える影響を調べた。その結果、示指刺激後 20 ms, 50~80 ms で MEP が有意に促進された。次に 12 名を対象に電気刺激と磁気刺激の刺激間隔を最も促進の大きい 70 ms に固定したペア刺激を 0.1 Hz の頻度で 30 分間行い、その前後での大脳皮質の興奮性を MEP 振幅および silent period で評価した。ペア刺激直後に MEP 振幅は有意に増大し、時間経過とともに刺激前のレベルに戻る傾向を示した。また、silent period は有意に延長し、同時に記録した F 波では有意な変化を認めなかった。以上より示指刺激から 50~80 ms 後の MEP 振幅の増大とペア刺激後の MEP 振幅の増大の持続は大脳皮質由来によることが示唆された。(リハ医学 2003; 40: 757-765)

Key words: 皮膚電気刺激 (cutaneous electrical stimulation), 経頭蓋磁気刺激 (transcranial magnetic stimulation), 運動誘発電位 (motor evoked potential), 静止期 (silent period), 大脳皮質の可塑性 (cortical plasticity)

2003 年 7 月 16 日受付, 2003 年 10 月 8 日受理

* 慶應義塾大学医学部リハビリテーション医学教室/〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35
Department of Rehabilitation Medicine, Keio University School of Medicine

はじめに

1972年にAsanumaらは^{1,2)}サルの手指の運動野が個々の手指筋に対応するefferent zoneから成り立っており、個々のefferent zoneを微小電極で刺激すると手指の運動を誘発できることを示した。さらに、このefferent zoneに刺入した微小電極によりニューロンの活動を記録し、運動の誘発された筋の近傍の皮膚を刺激すると、それらの活動が上昇することを報告した。このような現象はリハビリテーション（以下、リハ）医学での運動療法で神経筋促通手技として臨床的に用いられてきた。

一方、1985年にBakerら³⁾により経頭蓋磁気刺激(transcranial magnetic stimulation: 以下TMS)が可能となり、ヒトにおいても種々の感覚入力による大脳皮質の興奮性の変化が調べられるようになった。1991年、Dayら⁴⁾やDeuschlら⁵⁾は筋の伸張や混合神経刺激等により大脳皮質の興奮性が増大することを示した。しかしながら、皮膚電気刺激の大脳皮質に対する影響についての報告は見解の一致をみていない^{6~11)}。

今回、皮膚への電気刺激が運動誘発電位(motor evoked potential: 以下MEP)に与える即時的な効

果に関してそのタイミングによる変化を検索した。また、この即時的効果が認められたタイミングで皮膚電気刺激とTMSを行うペア刺激を用いて大脳運動野の興奮性の変化も検討したので報告する。

対 象

対象は健康者18名(男性16名、女性2名)で、平均年齢は32.1歳(22~44歳)、全員右利きであった。1番目の実験では8名の被験者、2番目の実験では1番目の実験の被験者2名を含む12名を、3番目の実験では2番目の実験の被験者の内5名を対象とした。本実験を開始するにあたり痙攣の既往など中枢神経系の異常のないことを確認した上で、被験者全員から書面によるインフォームドコンセントを得た。

実験方法(図1)

1. 皮膚電気刺激によるMEP振幅の変化

皮膚電気刺激の大脳運動野興奮性に及ぼす影響を、特に時系列の観点から検討を加えた。条件刺激として右示指遠位橈側を電気刺激した後、右第一背側骨間筋(first dorsal interosseus: 以下FDI)を標的筋としてTMSによるMEPを記録した。TMSの頻度は7秒

図1 実験装置

感覚入力は筋電計を用い右示指を感覚閾値の2倍で電気刺激し、その後右第一背側骨間筋(FDI)を標的筋として円形コイルを用いて経頭蓋磁気刺激(TMS)を行った。FDIからの運動誘発電位(MEP)はNeuropack 8をととしてコンピュータにより解析した。

間に1回と設定し、先行する電気刺激とTMSの刺激間隔を10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100 msからランダムに選択できるように乱数表を用いて設定し、各条件の刺激を4回ずつ施行した。MEP振幅はpeak to peakで計測し、各条件4回分の平均値を計算し、コントロールの平均値を100%として標準化した。

皮膚電気刺激は筋電計Neuropack 8™（日本光電社製）を用い、右示指遠位橈側を感覚閾値の2倍で電気刺激した。また、電気刺激は持続時間0.2 msの矩形波で電極間距離が2.5 cmのフェルト刺激電極を用い、陰極を近位にした。

TMSは磁気刺激装置MagStim 200™（MagStim社製）を用いた。その強度は安静時MEP閾値の1.05倍から1.2倍で、MEP振幅が1 mVを越えず安定して記録できる強度とした。安静時に頭皮上で閾値の最も低い点と刺激方向を検索し、右FDIに50 μ V以上のMEPが10回中5回以上誘発される刺激強度を安静時MEP閾値とした。

刺激コイルは内径5 cm、外径13.5 cmの円形コイルを用い、験者の両手により被験者の頭皮上に密着させ脳内の誘導電流が後方より前方に流れるようにした。記録電極は直径9 mmのAg-AgCl皿電極を用い、FDIの筋腹中央（G1）と遠位の腱上（G2）に置いた。また、筋電図記録のための周波数帯は20 Hzから1 kHzとした。

2. ペア刺激による大脳運動野の興奮性変化

皮膚への電気刺激とその70 ms後のTMSからなるペア刺激を0.1 Hzの頻度で180回（30分間）行い、その前後での大脳皮質の興奮性の変化を調べた。電気刺激とTMSの間隔である70 msは実験（1）で最も大きな促進が認められ、大脳皮質が関与していると考えられる潜時として選択した。電気刺激の強度は前の実験と同様感覚閾値の2倍とし、またTMSの強度は安静時MEP閾値とした。

大脳皮質の興奮性は安静時MEP閾値の1.05倍刺激によるMEP振幅で評価し、180回のペア刺激前と刺激直後、10分後、20分後および30分後の4回行った。ペア刺激前と刺激直後、30分後に関してはさらに大脳皮質の興奮性の評価である静止期（以下silent period）と脊髄の興奮性の評価であるF波の測定も行った。

Silent periodの評価では随意収縮は最大随意収縮

の30%とし、TMSの強度を安静時MEP閾値の1.3倍とした。筋力のモニターにはFDIの積分筋電図を用いた。ただし、silent periodはTMSを行った時点から随意収縮が再び出現するまでの潜時とした。

F波は右FDIを標的筋として右尺骨神経を手関節部でM波の最大上刺激で16回刺激・記録し、その平均振幅を評価した。平均振幅は同時に記録したM波に対する%比で表した。なお誘発されない時の振幅は0とした。

3. 逆ペア刺激による大脳運動野の興奮性に与える影響

刺激のタイミングの重要性を検証するため、実験（2）とペア刺激の刺激方法を逆、つまりTMSの70 ms後に皮膚への電気刺激を行うという逆ペア刺激の

図2 皮膚電気刺激によるMEP振幅の変化（被験者8）

(a)は電気刺激のないコントロールのMEP。(b),(c)はそれぞれTMSの20 msおよび70 ms前に条件刺激として電気刺激を行った時のMEP。コントロールと比較して振幅が増大している。

検討を行った。大脳皮質の興奮性の評価として MEP および silent period は実験(2)と同様の方法で測定した。

なお、被験者はすべての実験を通して特別に作製された実験用椅子に安静座位をとり、両側上肢は中間位かつ、肘関節 90° で椅子にとりつけられたテーブル上に置かれた。

統計処理

各被験者内での比較には unpaired-t test を用い、被験者全体の平均の比較には one factor ANOVA または paired-t test を用い、 $p < 0.05$ を有意とした。

結 果

1. 皮膚電気刺激による MEP 振幅の変化

TMS による MEP 振幅はコントロールでは平均 $336.4 \mu V$ ($146.48 \sim 969.4 \mu V$) で、潜時は 22.0 ms ($21.6 \sim 22.8 \text{ ms}$) であった。電気刺激と TMS の刺激間隔が 20 ms , 50 ms , 60 ms , 70 ms , 80 ms , 100 ms において有意な (one factor ANOVA) 促進を認め (図 2), コントロールの MEP 振幅の平均値を 100% とした場合 MEP 振幅の平均値 $\pm$ 標準誤差はそれぞれ $184.6 \pm 14.5\%$, $163.7 \pm 26.5\%$, $176.9 \pm 24.5\%$, $219.1 \pm 26.5\%$, $177.4 \pm 15.9\%$, $213.4 \pm 22.9\%$ となり、 70 ms で最大の促進現象がみられた (図 3)。

図3 皮膚電気刺激による MEP 振幅の変化

(a) 8名の各被験者のグラフである。(b) 8名の被験者の平均値 ($\pm$ 標準誤差) を示している。コントロールを100%としたとき、皮膚電気刺激と経頭蓋磁気刺激の間隔が 20 ms , 50 ms , 60 ms , 70 ms , 80 ms , 100 ms において有意な MEP 振幅の増大を認めた。

2. ペア刺激による大脳運動野の興奮性変化

実験(1)で皮膚への電気刺激と TMS の刺激時間間隔 70 ms が最も大きな促通を認めたため、ここではこの時間間隔を用いて 30 分間のペア刺激を行った。ペア刺激直後に MEP 振幅は著明に増大した(図 4)。

しかしながら振幅は時間経過とともに刺激前のレベルに戻る傾向を示した。ペア刺激前の MEP 振幅の平均値を 100%とした場合のペア刺激直後、10 分後、20 分後および 30 分後の 12 名全体の MEP 振幅の平均値±標準誤差はそれぞれ $413.1 \pm 61.2\%$, $234.3 \pm 31.4\%$, $194.1 \pm 29.8\%$, $202.3 \pm 40.9\%$ であった(図 5)。この MEP 振幅の増大はペア刺激 10 分後においても有意であった(one factor ANOVA)(図 5-b)。

Silent period の持続時間に関してはペア刺激前の平均値を 100%とした場合のペア刺激直後および 30

分後の被験者 10 名の平均値±標準誤差はそれぞれ $121.1 \pm 3.3\%$, $117.4 \pm 4.2\%$ と有意な延長が 30 分後まで持続していた(図 6, 図 7)。

一方、F 波の振幅に関してはペア刺激前の平均値を 100%とした場合のペア刺激直後および 30 分後の 5 名全体の平均値±標準誤差はそれぞれ $79.6 \pm 8.3\%$, $74.7 \pm 13.0\%$ で、ペア刺激前後で有意な変化を認めなかった。

3. 逆ペア刺激による大脳運動野の興奮性に与える影響

逆ペア刺激前の MEP 振幅の平均値を 100%とした場合の逆ペア刺激直後の被験者 5 名の平均値±標準誤差は $89.7 \pm 6.2\%$ となり、逆ペア刺激後の MEP 振幅に有意な増大は認めなかった。また、silent period に関しても逆ペア刺激前の平均値を 100%とした場合の逆ペア刺激直後の 5 名全体の平均値±標準誤差は $108.7 \pm 3.3\%$ で、有意な延長は認めなかった。

考 察

1. 皮膚電気刺激による MEP 振幅の変化

皮膚刺激による MEP 振幅の変化に関しては影響を与えないとするもの⁶⁾、抑制的な影響を与えるとするもの^{7,8)}、および促通的な影響を与えるとするもの⁹⁻¹¹⁾とに分かれているが、今回の実験では皮膚電気刺激から 20 ms および 50~80 ms 後に MEP 振幅が増大するという結果を得た。

1982 年 Jenner ら¹²⁾ は、表面筋電図を用いて示指における皮膚筋反射を電気生理学的に検討した。彼らは感覚閾値の 2 倍で示指を電気刺激し、最大随意収縮の 20%で同側 FDI を持続収縮させ表面筋電図を記録し、その筋電波形を整流した上で、電気刺激時を 0 点として加算平均を行った。この実験により皮膚筋反射は約 40 ms をピークとする促通、さらに約 50 ms をピークとする抑制および約 70 ms をピークとする促通の三相性となることを報告し、初めの促通および抑制は脊髄由来であり、2 番目の促通は脊髄より上位、大脳皮質由来であると考察している。今回の実験における電気刺激と TMS の刺激間隔(図 3)は、Jenner らの実験における潜時(電気刺激を 0 点として促通や抑制などの反応が出現するまでの時間)から MEP の潜時(平均 22.0 ms)を引いたものに相当すると考えられる。Jenner らが報告している皮膚筋反射の抑制は認めなかったが、今回の実験結果の皮膚電気刺激後 20

図 4 ペア刺激前後の MEP 振幅の変化(被験者 3) ペア刺激前(a)およびペア刺激直後(b)の安静時 MEP の 10 回分の波形。ペア刺激後に安静時の MEP 振幅は増大している。

図5 ペア刺激前後での MEP 振幅の変化

(a) MEP 振幅に関して各被験者それぞれ 10 回分の平均を示している。30 分間のペア刺激後に MEP 振幅の増大を認め、時間経過とともに刺激前のレベルに戻る傾向を示した。(b) 12 名全体の平均 (±標準誤差) を示している。ペア刺激直後および 10 分後において有意な促進を認めた。

ms および 50 ms から 80 ms の 2 つの促進現象はそれぞれ彼らが報告している促進に相当するものと考えられた。

一方, Tokimura ら⁸⁾ によると示指への電気刺激が対側的大脑皮質運動野へ影響を及ぼすには最低 22 ms の時間が必要であり, 潜時 20 ms の促進は皮質下由来であると考えられ, 皮膚筋反射の脊髄由来とされる初めの促進に相当するものと思われた。さらに, 1994 年に, Ohki ら⁹⁾, Terao ら¹⁰⁾ も TMS を用いて皮膚筋反射の 2 番目の促進に相当する潜時で促進があることを報告しており, これらの報告は今回の研究結果と一致するものであった。

2. ペア刺激による大脳運動野の興奮性変化

30 分間のペア刺激によりペア刺激 10 分後まで有意

な MEP 振幅の増大を認め, 皮質レベルの興奮性の評価として同時に行った silent period は有意に延長し, さらに脊髄レベルの興奮性の評価として行った F 波は振幅に変化を認めなかったことから, ペア刺激後の MEP 振幅の増大が脊髄より上位, つまり大脳皮質由来の変化であることが示唆された。このように皮膚筋反射の 2 番目の促進の時間間隔でのペア刺激を用いて大脳皮質の興奮性の増大を検討した報告は本研究が初めてといえる。

一方, 2000 年, Ridding ら¹³⁾ は長時間の混合神経への電気刺激により大脳皮質に数十分程度の持続する興奮が惹起されると発表し, 2001 年には運動点刺激 (motor point stimulation) から 25 ms 後に TMS を行ったペア刺激の実験で同様な効果が生ずることを報

図6 ペア刺激前後の silent period の変化
(被験者 3)

ペア刺激前(a)およびペア刺激直後(b)の silent period の3回分の波形。ペア刺激後に silent period の潜時は延長している。

告をしている¹⁴⁾。さらに、2002年 Tsuji ら¹⁵⁾は運動点刺激と TMS を組み合わせた実験において、これらの興奮性の増大が運動野だけで起こるのでなく、むしろ体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential: SEP) の P 25 や後期成分が変化したことより、感覚野から運動野へ感覚情報を処理する過程を担っている大脳皮質の興奮性が変化したのではないかと考察している。

2000年 Stefan ら¹⁶⁾は混合神経や皮膚刺激への電気刺激から 25 ms 後に TMS を行うというペア刺激により MEP 振幅が増大し、かつ silent period が延長したと報告しており、この現象は大脳皮質における変化であると結論している。今回の実験では皮膚への電気

刺激と TMS の刺激間隔を実験(1)に基づき Stefan らと異なる 70 ms に設定したが、結果は彼らと同様で、大脳皮質における変化である促進現象がとらえられた。

MEP 振幅の増大は大脳皮質の興奮性の指標であり、また silent period の延長は大脳皮質の抑制性の指標となるので、本研究でペア刺激後に MEP 振幅が増大し、かつ silent period が延長したことは一見矛盾した結果のようであった。しかし、MEP 振幅が安静時から筋収縮が出現するまでの過程、あるいはその起こり易さを評価しているのに対して、silent period は随意収縮時の評価で、先行する随意収縮を抑制する過程、あるいはその抑制の強さを評価していると考えられる。すなわち、ペア刺激後に安静時での右 FDI の運動野の興奮性が増大しているため、安静時での筋収縮は起こりやすくなっているが、随意的に筋収縮を行った場合にはそれに対する抑制系も増大していると考えられる。さらに、silent period がペア刺激終了 30 分経過しても有意に延長しているのに対して、MEP 振幅の増大はペア刺激 10 分後しか持続しないという現象は MEP 振幅の増大と silent period の延長は大脳皮質内で異なる過程を経ることを示唆していると思われる。

3. 逆ペア刺激による大脳運動野の興奮性を与える影響

この実験では刺激のタイミングの重要性を検証するため先行する TMS の 70 ms 後に皮膚への電気刺激を与えるという逆ペア刺激を行ったが、MEP 振幅および silent period には有意な変化を認めなかった。この逆ペア刺激では TMS と電気刺激が互いに影響を及ぼすことは考えにくいため、それぞれの刺激を単独で 30 分施行した場合と同様な結果が予測された。

1997年 Chen ら¹⁷⁾は MEP 振幅を用いた評価で 1 Hz の低頻度 TMS は大脳皮質の興奮性を低下させるが、そのコントロールとして用いた 0.1 Hz の TMS では大脳皮質の興奮性に影響を与えないと報告している。また、2000年 Ridding ら¹³⁾は混合神経への電気刺激だけで大脳皮質の興奮性を増大させるためには 1 Hz で最低 1 時間半の刺激が必要であり、短時間の皮膚への電気刺激では大脳皮質の興奮性は増大しないと報告している。すなわち、今回逆ペア刺激として用いた TMS および皮膚刺激単独では大脳皮質の興奮性を変化させないという、予期された結果であった。

図7 ペア刺激前後での silent period の変化

- (a) Silent period に関して各被験者それぞれ 10 回分の平均を示している。
 (b) ペア刺激前の silent period を 100% として 10 名全体の平均 (±標準誤差) を示している。ペア刺激直後および 30 分後ともに silent period の有意な延長を認めた。

結 語

リハビリ治療手技として皮膚刺激、振動刺激、筋伸張など様々な感覚入力を利用し、麻痺筋への促通等を行っているが、その多くが経験に基づくもので科学的根拠を欠いているものも少なくない。今回の研究で皮膚刺激による運動の促通に関して電気生理学的な検討を行ったことはリハビリ医学の観点からもその意義が大きい。さらに、末梢の電気刺激と TMS を刺激強度、刺激のタイミング、刺激回数などを調節し上手く組み合わせることで、錐体細胞でのシナプス効率 (synaptic efficacy) を変化させ、大脳皮質の可塑性も惹起することも推察され、運動麻痺の治療手段として今後の検索が待たれる。

稿を終えるにあたり、ご校閲を賜りました慶應義塾大学

医学部リハビリテーション医学教室千野直一教授に深甚なる謝意を表しますとともに、直接の指導をいただきました正門由久助教授、辻哲也博士に深謝いたします。

本稿の一部は第 30 回日本臨床神経生理学会学術集会 (2000, 京都), 第 38 回日本リハビリテーション医学会学術集会 (2001, 横浜), 第 31 回日本臨床神経生理学会学術集会 (2001, 東京), 第 39 回日本リハビリテーション医学会学術集会 (2002, 東京), 第 40 回日本リハビリテーション医学会学術集会 (2003, 札幌) において発表した。

文 献

- 1) Rosen I, Asanuma H: Peripheral afferents inputs to the forelimb area of the monkey motor cortex: input-output relations. Brain Res 1972; 14: 257-273
- 2) Asanuma H, Rosen I: Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. Exp Brain Res 1972; 14: 243-256
- 3) Baker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation in human motor cortex. Lan-

- cet 1985; **i**: 1106-1107
- 4) Day BL, Rieschler H, Struppler A, Rothwell JC, Marsden CD: Changes in the responses to magnetic and electrical stimulation of the motor cortex following muscle stretch in man. *J Physiol (London)* 1991; **433**: 41-57
- 5) Deuschl M, Michelis R, Berardelli A, Schenck E, Inghilleri M, Lucking CH: Effects of electric and magnetic transcranial stimulation on long latency reflexes. *Exp Brain Res* 1991; **83**: 403-410
- 6) Komori T, Watson BV, Brown WF: Influence of peripheral afference on cortical and spinal motoneuron excitability. *Muscle Nerve* 1992; **15**: 48-51
- 7) Manganotti P, Zanette G, Bonato C, Tinazzi M, Polo A, Fiaschi A: Crossed and direct effects of digital nerves stimulation on motor evoked potential: a study with magnetic brain stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997; **105**: 280-289
- 8) Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, Rothwell JC: Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol (London)* 2000; **523.2**: 503-513
- 9) Ohki Y, Suzuki T, Ugawa Y, Uesaka Y, Sakai K, Kanazawa I: Excitation of the motor cortex associated with the E2 phase of cutaneous reflexes in man. *Brain Res* 1994; **633**: 343-347
- 10) Terao Y, Ugawa Y, Uesaka Y, Hanajima R, Shimizu KG, Ohki Y, Kanazawa I: Input-output organization in the hand area of the human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; **97**: 375-381
- 11) Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R, Furubayashi T, Machii K, Enomoto H, Shio Y, Mochizuki H, Uesugi H, Uesaka Y, Kanazawa I: Air-puff-induced facilitation of motor cortical excitability studied in patients with discrete brain lesions. *Brain* 1999; **122**: 2259-2277
- 12) Jenner JR, Stephens JA: Cutaneous reflex responses and their central nervous pathways studied in man. *J Physiol (London)* 1982; **333**: 405-419
- 13) Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, Pitcher JB, Thompson PD: Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 2000; **131**: 135-143
- 14) Ridding MC, Taylor J: Mechanisms of motor-evoked potential facilitation following prolonged dual peripheral and central stimulation in humans. *J Physiol* 2001; **537**: 623-632
- 15) Tsuji T, Rothwell JC: Long lasting effects of rTMS and associated peripheral sensory input on MEPs, SEPs and transcortical reflex excitability in humans. *J Physiol (London)* 2002; **540**: 367-376
- 16) Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J: Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; **123**: 572-584
- 17) Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG: Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; **48**: 1398-1403