

· 综述 ·

经颅磁刺激应用于运动功能障碍的研究进展*

胡 洁¹ 宋为群^{1,2,3,4}

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS)是一种非侵入性的新技术,它只对大脑皮质有作用,而对脑深部组织无影响。TMS对于有运动障碍的患者最普遍的应用是测试大脑皮质间和皮质内连接的兴奋性,通过这个测试可以提供相关病理生理信息。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可以使运动系统产生生长时的可塑性改变,这使得人们产生了将rTMS应用于临床治疗的想法。本综述将介绍TMS应用的理论背景,并探讨将TMS用于运动障碍的诊断和rTMS用于运动障碍治疗的可能性。

1 TMS的原理及类型

TMS是一种非侵入性的、安全的刺激皮质神经元的方法。它的原理是在放置于头部上方的线圈中通入脉冲电流,进而在该线圈周围产生脉冲磁场,由脉冲磁场在头部产生感应电流,从而刺激了相应的脑神经单元,达到刺激目的。其最终效应既可以引起暂时的大脑功能的兴奋或抑制,也可以引起长时程的皮质可塑性的调节。目前TMS共有三种主要的刺激模式:单脉冲TMS(single transcranial magnetic stimulation, sTMS)、双脉冲TMS(paired transcranial magnetic stimulation, pTMS)和rTMS。rTMS是在TMS基础上发展起来的,rTMS可以影响大脑皮质的兴奋性,低频rTMS对皮质有抑制作用,高频rTMS则产生兴奋作用。TMS目前已由神经科诊断发展到治疗和康复应用。

2 TMS用于运动功能障碍诊断

TMS已被用于研究运动障碍的病理生理机制,较常研究的有运动阈值、半球间抑制、静息期、短期颅内抑制和易化、输入-输出曲线等。TMS用于临床的最重要的作用就是帮助鉴别有相似运动障碍症状的患者的潜在机制是否相同。

2.1 帕金森病同其他疾病的鉴别

目前临床上对具有不同的帕金森症状的患者的鉴别还是一个难题。临床中帕金森病的诊断主要是依据病史和特殊的临床表现,而TMS作为一种客观的检测指标,其临床意义就显得极为重要。Kuhn等^[1]研究了15例帕金森病、13例多系统萎缩、18例进行性核上性麻痹和13例皮质基底节变性的患者对TMS的反应。结果发现上述患者都存在颅内抑制的异常;进行性核上性麻痹和多系统萎缩的患者比其他患者的输入-输出曲线更为陡峭;皮质基底节变性的患者的静息阈值较高、输入-输出曲线较为平缓、静息期较短并且经胼胝体的抑制较低,而进行性核上性麻痹和多系统萎缩的患者静息期则有所延长。Wolters等^[2]在多系统萎缩和帕金森病患者中未发现经胼胝体抑制的异常。

De RA等^[3]则用TMS研究由PARK2基因突变导致帕金森病的患者的运动系统生理学。与临床相关的主要发现是与

特发性帕金森病患者的中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)相比,PARK2基因突变的患者CMCT有所延迟。

Eusiebio等^[4]使用三重刺激技术(triple stimulation test, TST)研究了多系统萎缩患者皮质脊髓束的传导。TST在测量皮质脊髓传导情况方面比CMCT更为敏感^[5]。他们的TST测量结果发现,多系统萎缩的患者中皮质脊髓传导情况异常的比进行性核上性麻痹和帕金森病患者中异常的要多。

2.2 精神性和器质性肌张力障碍的鉴别

肌张力障碍是以持续的肌肉收缩,以致频繁地引起重复、扭动性的运动或者是异常姿势为特征的运动障碍。产生肌张力障碍的原因很多,临床上也有很多分型:如局灶性肌张力障碍;节段性肌张力障碍和全身性肌张力障碍等。

Espay等^[6]用TMS对精神性的肌张力障碍患者和器质性肌张力障碍患者进行了研究。结果发现精神性肌张力障碍患者和器质性肌张力障碍患者的静息期、颅内抑制和皮质内易化都有异常,这虽然还不能用于区分精神性肌张力障碍和器质性肌张力障碍,但是这至少为精神性肌张力障碍患者病理生理学的进一步研究提供了证据。

3 rTMS用于运动功能障碍的治疗

3.1 对帕金森病的治疗作用

在所有的关于运动功能障碍的疾病当中,关于帕金森病的rTMS的治疗研究最多。功能影像研究显示了帕金森病患者在运动过程中辅助运动区和前额叶皮质的低代谢状态^[7],这可能主要是由于基底节的功能障碍造成的。左旋多巴等治疗可以在一定程度上使这种改变逆转,而兴奋性的rTMS也有类似的作用,这为rTMS用于临床改善患者的症状提供了一定的依据。rTMS还可以诱导多巴胺从基底节的释放:在健康人,10Hz的rTMS作用于运动皮质或背侧前额叶皮质分别可以诱导同侧壳核和尾状核多巴胺的释放^[8-9]。rTMS作用于帕金森病患者的运动皮质后也会产生类似的效果^[10-11]。Pascual-Leone等^[12]用rTMS治疗了6例帕金森病患者,结果发现治疗后患者的动作反应速度和钉板槽试验都有了明显

* 基金项目:国家自然科学基金(30540058,30770714);北京市自然科学基金(7052030);北京市委组织部优秀人才基金;北京市科技计划项目(Z000518704019-1)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053

2 教育部神经变性病重点实验室

3 认知神经科学与学习国家重点实验室,认知功能障碍临床研究与康复基地

4 通讯作者

作者简介:胡洁,女,硕士研究生

收稿日期:2009-02-01

改善。Siebner等^[13]用5Hz的rTMS治疗了12例帕金森病患者,并以虚假刺激组作对照,结果发现rTMS治疗后,患者的临床症状和帕金森病联合评分(unified Parkinson disease rating scale,UPDRS)有显著改善。

虽然上述研究的刺激参数、疗效持续时间等还不明确,但是研究中治疗所取得的效果仍然激发了人们对帕金森病患者长期疗效进一步探索的兴趣。不同研究选择的刺激位点也不完全相同,最常用的刺激位点是初级运动皮质^[14],而且大多数病例的手和腿对应的双侧运动皮质在同一个序列中都得到了刺激。虽然在方法上有所不同,但是研究表明兴奋性的rTMS可以改善上肢的运动迟缓、步态速度和UPDRS中运动部分的评分。Mally等^[15]用1Hz的刺激频率、最大输出强度的15%、25%、35%作用于帕金森病患者,结果发现25%和35%组的患者症状显著改善,其疗效可以持续3个月。在一些病例当中,这些改善可以持续到刺激结束后1个月^[16]。

3.2 对肌张力障碍的治疗作用

目前局限性手部肌张力障碍的治疗还很困难,药物和注射肉毒毒素的疗效都不明显,因此急需一种新的方法来治疗这种类型的肌张力障碍。电生理研究探测到了肌张力障碍患者的大脑、脑干和脊髓束的抑制运动环路的广泛异常^[17]。功能影像也显示了一些脑区,包括前额叶、顶叶、辅助运动区、岛叶和小脑血流和葡萄糖代谢的增加^[18-19]。因此,可以利用抑制性rTMS降低皮质的异常兴奋性,从而改善症状。Siebner等^[20]和使用频率为1Hz的rTMS刺激局限性肌张力障碍患者的初级运动皮质,Murase等^[21]使用频率为0.2Hz的rTMS刺激局限性肌张力障碍患者的初级运动皮质、前运动皮质和辅助运动区,二者以虚假刺激作为对照。结果发现rTMS刺激运动皮质和前运动皮质一个序列后,患者书写能力有所改善,并且这种改善在大多数患者当中可以持续数小时。在接受虚假刺激的患者中没有发现这种改善。Tyvaert等^[22]也做了类似的研究,结果显示治疗后10min患者的书写能力有明显改善,治疗后40min患者完成相同书写任务所需的时间明显缩短。

还有两个研究也显示rTMS对肌张力障碍患者有积极的疗效,但遗憾的是没有对照组。Lefaucheur等^[23]用抑制性rTMS连续5天对3例患有严重的全身继发性肌张力障碍患者的前运动皮质进行了刺激,频率为1Hz,每次持续时间为20min。所有患者除了肌张力障碍还有痛性痉挛。在用rTMS治疗后,两例患者的肌张力障碍有所减轻,一例患者没有明显改善。并且有两位患者治疗后痛性痉挛的次数也有所减少,而且每次痉挛的疼痛程度也有所减轻。这个止痛作用仅仅会在rTMS后2—3天出现,但会持续3—8天。重要的是,虽然刺激仅在一侧进行,但是Lefaucheur等观察到了双侧的临床改善。Allam等^[24]用rTMS治疗了1例37岁颈部和右侧上肢节段性肌张力障碍的患者,治疗后4个月,这位患者的颈部肌张力障碍和运动功能有中度改善,右侧上肢的肌张力障碍没有明显改善。

3.3 对舞蹈病的治疗作用

目前有两个研究报道了rTMS对舞蹈病的治疗效果。Brusa等^[25]用1Hz、5Hz和虚假刺激连续3天对4例亨廷顿氏舞蹈病患者的辅助运动区予以刺激。结果发现用频率为1Hz

的rTMS刺激后15min,亨廷顿病统一评定量表(UHDRS)评分明显下降。而用5Hz或虚假刺激治疗后没有明显改善。Di Lazzaro等^[26]在对中风后偏侧舞蹈病患者的治疗中发现0脉冲对患者的异常运动有明显疗效,这个效果可以持续到刺激后24h,在虚假rTMS中未发现此疗效。

3.4 对抽动秽语综合征的治疗作用

电生理和影像研究均显示了抽动秽语综合征患者皮质的高兴奋性^[27-28]。这些研究结果为rTMS用于抽动秽语综合征的治疗提供了依据。Mantovani等^[29]用rTMS刺激抽动秽语综合征患者的辅助运动区,结果显示了患者症状有惊人的改善,其中有两位患者在治疗后两周抽搐完全缓解。

3.5 对左旋多巴引起的运动功能障碍的治疗作用

有很多证据表明,有些患者服用左旋多巴后会产生运动功能障碍。因此,很多学者^[30-31]致力于研究rTMS对这类患者的治疗作用。Koch等^[30]发现1Hz的rTMS刺激双侧辅助运动区可以改善左旋多巴引起的运动功能障碍,这个效应在刺激结束后可以持续半小时。虚假刺激后没有效果。用5Hz的频率刺激后运动功能障碍会加剧。

3.6 对迟发性运动障碍的治疗作用

Brambilla等^[32]对rTMS对迟发性运动障碍的疗效也进行了研究,他们用rTMS治疗了一例65岁抑郁综合征并迟发性运动障碍的患者,刺激部位为左侧背侧前额叶皮质,频率为17Hz,治疗3次后Simpson-Gardos评分显著下降,治疗5次后迟发性运动障碍消失,并发现rTMS对迟发性运动障碍的改善可以持续至rTMS结束后5天。

4 TMS安全性的评价

TMS从诞生到现在已有二十余年的历史,从目前的相关研究来看,TMS对人体产生的副作用很小,常见的有头痛、耳鸣、纯音听力障碍等。Pascual-Leone等^[33]认为TMS引发的头痛是一种紧张性头痛,与头皮和头部肌肉进展性收缩有关,休息或服用乙酰氨基酚后2h即可缓解;耳鸣和纯音听力障碍可以通过佩戴耳塞预防。Wassermann^[34]等用不同频率、不同强度的TMS作用于10例健康被试,发现未对认知功能、言语及脑电图产生明显影响。在有关TMS的不良反应中人们最为关注的是它能否引发癫痫发作。Rachid等^[35]总结了数千例应用rTMS治疗的病例,只有7例出现癫痫发作,而且TMS诱发的癫痫发作是自限的、暂时的、并无远期影响。

5 经颅磁刺激的应用前景

TMS是目前国际上较为先进的诊断及治疗技术之一,它无痛、无创且操作简单,不会造成交叉感染,使用安全,多项研究显示它对多种运动功能障碍的诊断和治疗有积极的作用,在临床应用方面有重要的价值。但是由于个体间较大的差异性,且最佳刺激参数和治疗效果可持续的时间尚不能确定,这可能与目前的研究样本较小,研究者对这项技术的生理作用机制认识还不够明确有关。无论如何,目前的研究结果仍然提示了TMS具有极高的研究价值,在运动功能障碍诊断和康复方面具有广阔的应用前景。

参考文献

- [1] Kuhn AA, Grosse P, Holtz K, et al. Patterns of abnormal motor cortex excitability in atypical parkinsonian syndromes [J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115: 1786—1795.
- [2] Wolters A, Classen J, Kunesch E, et al. Measurements of transcallosally mediated cortical inhibition for differentiating parkinsonian syndromes [J]. *Mov Disord*, 2004, 19: 518—528.
- [3] De RA, Volpe G, Marcantonio L, et al. Neurophysiological evidence of corticospinal tract abnormality in patients with parkin mutations [J]. *J Neurol*, 2006, 253: 275—279.
- [4] Eusebio A, Azulay JP, Witjas T, et al. Assessment of cortico-spinal tract impairment in multiple system atrophy using transcranial magnetic stimulation [J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118: 815—823.
- [5] Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, et al. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials [J]. *Brain*, 1998, 121: 437—450.
- [6] Espay AJ, Morgante F, Purzner J, et al. Cortical and spinal abnormalities in psychogenic dystonia [J]. *Ann Neurol*, 2006, 59: 825—834.
- [7] Jahanshahi M, Jenkins IH, Brown RG, et al. Self-initiated versus externally triggered movements. I. An investigation using measurement of regional cerebral blood flow with PET and movement-related potentials in normal and Parkinson's disease subjects [J]. *Brain*, 1995, 118: 913—933.
- [8] Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, et al. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex [J]. *Brain*, 2003, 126: 2609—2615.
- [9] Strafella AP, Paus T, Barrett J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus [J]. *J Neurosci*, 2001, 21: RC157.
- [10] Kim JY, Chung EJ, Lee WY, et al. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: analysis of [(11)C] raclopride PET study [J]. *Mov Disord*, 2008, 23: 207—211.
- [11] Strafella AP, Ko JH, Grant J, et al. Corticostriatal functional interactions in Parkinson's disease: a rTMS/[11C]raclopride PET study [J]. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(11): 2946—2952.
- [12] Pascual-Leone A, Valls-sole J, Brasil J P, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation [J]. *Neurology*, 1994, 44: 884—891.
- [13] Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, et al. Short-term motor improvement after sub-threshold 5Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2000, 178: 91—94.
- [14] Mark J Edwards, Penelope Talelli, John C Rothwell. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 827—840.
- [15] Mally J, Stone TW. Improvement in Parkinsonian symptoms after repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *J Neurol Sci*, 1999, 162: 179—184.
- [16] Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients [J]. *Eur J Neurol*, 2003, 10: 567—572.
- [17] Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, et al. The pathophysiology of primary dystonia [J]. *Brain*, 1998, 121: 1195—1112.
- [18] Eidelberg D, Moeller JR, Antonini A, et al. Functional brain networks in DYT1 dystonia [J]. *Ann Neurol*, 1998, 44: 303—312.
- [19] Ceballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, et al. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia [J]. *Ann Neurol*, 1995, 37: 363—372.
- [20] 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.
- [21] Murase N, Rothwell JC, Kaji R, et al. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp [J]. *Brain*, 2005, 128: 104—115.
- [22] Tyvaert L, Cassim C, Devanne H, et al. Subthreshold low-frequency rTMS over the premotor cortex and sensorimotor integration in patients with writer's cramp [J]. *Neurology*, 2006, 66: A179.
- [23] Lefaucheur JP, Fenelon G, Menard-Lefaucheur I, et al. Low-frequency repetitive TMS of premotor cortex can reduce painful axial spasms in generalized secondary dystonia: a pilot study of three patients [J]. *Neurophysiol Clin*, 2004, 34: 141—145.
- [24] Allam N, Brasil-Neto JP, Brandao P, et al. Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: case report [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2007, 65: 697—699.
- [25] Brusa L, Versace V, Koch G, et al. Improvement of choreic movements by 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in Huntington's disease patients [J]. *Ann Neurol*, 2005, 58: 655—656.
- [26] Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for hemichorea [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77: 1095—1097.
- [27] Orth M, Amann B, Robertson MM, et al. Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine [J]. *Brain*, 2005, 128: 1292—1300.
- [28] Bohlhalter S, Goldfine A, Matteson S, et al. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study [J]. *Brain*, 2006, 129: 2029—2037.
- [29] Mantovani A, Leckman JF, Grantz H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of Tourette syndrome: report of two cases [J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118: 2314—2315.
- [30] Koch G, Brusa L, Caltagirone C, et al. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2005, 65: 623—625.
- [31] Rektorova I, Sedlackova S, Telecka S, et al. Dorsolateral prefrontal cortex: a possible target for modulating dyskinesias in Parkinson's disease by repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Int J Biomed Imaging*, 2008, 2008: 372125.
- [32] Brambilla P, Perez J, Monchieri S, et al. Transient improvement of tardive dyskinesia induced with rTMS [J]. *Neurology*, 2003, 61: 1155.
- [33] Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993, 89: 120.
- [34] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 108: 1—16.
- [35] Rachid F, Bertschy G. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a critical appraisal of the last 10 years [J]. *Neurophysiol Clin*, 2006, 36(3): 157—183.