

· 综述 ·

经颅磁刺激评价脑卒中的研究进展

刘慧华¹ 燕铁斌^{1,2}

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS)是一种非侵入性大脑刺激,自1985年Barker^[1]采用经颅磁刺激运动中枢获得成功以来,关于磁刺激的研究越来越多。目前TMS用于检测脑卒中运动障碍患者皮质内及皮质间兴奋性,以及神经传导是其研究热点^[2]。本文仅对这方面的研究做一介绍。

1 检测脑卒中后皮质兴奋性改变及判断其预后

利用TMS研究皮质内兴奋性及兴奋抑制环路的变化对理解脑卒中后皮质功能变化及预测患者预后有很大帮助。目前公认的观点是脑卒中患者早期患侧如果能引出运动诱发电位(motor evoked potential,MEP)则预后良好^[3];MEP结合体感诱发电位(somatosensory evoked potential,SEP)及临床评估的预测价值更大^[4],尤其在脑卒中3个月内;中枢传导时间(central motor conduction time,CMCT)也是判断预后的重要指标之一^[5]。

1.1 MEP诊断价值

脑卒中急性期MEP对患者临床预后及运动功能恢复机制研究均有很大帮助。Trompetto等^[6]观察了21例急性脑卒中患者,健侧及患侧皮质均不能记录到MEP的患者(记录电极在患侧鱼际肌)功能恢复差(n=10),其功能恢复程度与健侧MEP波型大小有关;健侧皮质MEP波幅高于患侧皮质MEP(记录电极在患侧鱼际肌)的患者功能恢复良好(n=5),推测其恢复与同侧代偿有关;患侧MEP值波幅较健侧高,患侧肢体功能亦有一定程度恢复,推测其功能恢复与神经传入通路代偿有关。

Feys等^[4]观察了脑卒中早期SEP和MEP与上肢功能恢复的相关性。64例伴明显上肢功能障碍的急性脑卒中患者分别在入选试验时(脑卒中后2—5周)、脑卒中后2个月评定临床指标(运动功能、肌张力及其他功能障碍)并检测SEP和MEP,脑卒中6个月及12个月随访时再次进行临床评估。结果发现急性期单独用SEP或MEP分析对脑卒中预后判断价值不大,脑卒中2个月时SEP及MEP缺失提示预后不良,多重回归显示二者结合临床评估对脑卒中预后评估的价值高。研究还显示,脑卒中急性期SEP结合临床判断对预后的价值

大,脑卒中2个月后MEP结合临床评定预后的价值大。

1.2 兴奋、抑制环路研究

Wittenberg等^[9]采用成对脉冲TMS纵向观察27例存在手功能障碍的单侧脑梗死患者及9例年龄匹配的对照组健康受试者。分别在脑卒中10d内、1个月及6个月时接受皮质内抑制(intracortical inhibition,ICI)和皮质内易化(intracortical facilitation,ICF)检测。与对照组比较,皮质下梗死患者ICI明显增强,皮质梗死患者ICF明显增强;脑卒中部位影响抑制时程,皮质下梗死患者在卒中早期抑制性增强,且会随卒中时间延长减弱,皮质梗死患者则是直接且持续的影响易化过程。Renner等^[10]观察健康人(n=11)和脑卒中患者(n=16)手部活动对皮质的易化作用,分别做单侧手(10%、50%最大握力)及双侧手(10%、50%、100%最大握力)的等长握,检测MEP峰-峰值,结果显示单侧手活动可使对侧皮质产生易化改变;健康人单手或双手等长握对非优势半球兴奋性影响不大;脑卒中患者双手较单手等长握产生更明显的易化,MEP波幅升高更明显。

1.3 用于判断预后的其他方面

Pennisi等^[7]检测腔隙性梗死单纯运动障碍患者MEP。尽管临床评估显示患者运动功能几乎完全恢复,但仍可检测到MEP的改变。显示了TMS监测临床及亚临床皮质脊髓束损伤的敏感性。Stulin等^[8]观察CMCT与脑卒中急性期患者功能恢复之间的关系,研究显示CMCT延长程度与功能障碍严重程度正相关。

2 评定脑卒中患者康复治疗效果

TMS用于康复治疗效果的评定是其用于脑卒中评价的一个重要方面。随着康复医学的发展,脑卒中后运动功能康复治疗手段由早先的神经促进技术,物理因子治疗逐渐向多元化发展。近年来,运动想象疗法^[11](motor imagine),强制性使用^[12](constraint-induced movement therapy,CIMT),功能性电刺激^[13](functional electrical stimulation,FES),强化的作业性自主活动^[14]以及重复经颅磁刺激(rTMS)^[15]等均成为康复治疗的新手段,但是对其康复治疗的效果并没有统一的观点;目前公认的脑卒中后功能康复的机制是神经的可塑性机制,

1 中山大学孙逸仙纪念医院康复医学科,广州,510120; 2 通讯作者
作者简介:刘慧华,女,在读研究生; 收稿日期:2009-08-20

TMS 则是观察大脑可塑性变化的良好工具,因此,采用 TMS 检测康复治疗前后大脑可塑性变化,可以很好地评价其治疗效果。

2.1 评定运动想象的治疗效果

Cicinelli 等^[9]观察到运动想象对相应运动皮质分布面积变化的影响。采用 TMS 检测脑卒中亚急性期患者运动想象及自主收缩时患侧和健侧皮质变化,记录电极在小指外展肌(abductor digiti muscle,ADM)。结果显示运动想象可引起双侧 ADM 皮质分布面积增大,改善静息时患侧和健侧非对称性异常运动输出;自主收缩则可引起健侧最大程度的易化;自主收缩和运动想象可使患侧产生同样程度的易化。Stinear 等^[10]观察 12 例脑卒中患者(6 例左侧半球梗死,6 例右侧半球梗死)及 8 例年龄匹配的健康人运动想象单手或双手运动时相应皮质兴奋性变化,并与主动运动进行比较。研究发现健康受试者运动想象右手或双手活动时可对左侧大脑皮质产生易化,主动活动时皮质兴奋性更高;左半球梗死患者运动想象右手及双手活动可对右侧大脑皮质产生易化,右侧半球梗死患者则无类似改变。研究显示了运动想象在康复治疗中的重要作用,运动想象可以激活运动皮质主区(M1)并改善脑卒中后运动功能恢复,但其易化皮质运动输出的作用有限,尤其是右侧半球梗死患者。

2.2 评定强制性使用治疗效果

Liepert 等^[11]观察脑卒中恢复期患者强制性使用(CIMT)前后运动皮质兴奋性变化。12 例脑卒中慢性期患者(6 例皮质梗死,6 例皮质下梗死)进行 12d CIMT 训练,TMS 检测治疗前后 ICI、ICF、静息期(silent period,SP)、MEP 波幅及运动阈值(motor thresholds,MT),并进行临床评估(Motor Activity Log, Wolf 量表,改良 Ashworth 痉挛量表)。结果显示所有患者运动功能均有改善;同时发现 MEP 的波幅与 MT 负相关,二者共同反映了皮质脊髓束传导通路的状况;CIMT 治疗前,患侧运动皮质兴奋性异常增强,尤其是皮质受损者,且兴奋性增强范围与痉挛程度相关;CIMT 治疗后,患侧皮质 ICI 较健侧明显增强。

CIMT 治疗后患侧皮质通过上调或下调机制改变运动皮质兴奋性从而改善脑卒中预后。实验研究证明持续的环境及感觉运动刺激可引起大脑局部生理的显著改变,大脑重组的程度与真实环境中患侧肢体的使用有关^[12],这也进一步证实了 CIMT 的康复治疗价值,但是研究尚未证实这种可塑性改变更多的发生在患侧还是健侧。

2.3 评定自主活动及 rTMS 治疗效果

脑卒中后肢体主动活动是其功能康复的重要手段,Summers 等^[13]进行了脑卒中恢复期患者单侧及双侧上肢活动的 TMS 研究,12 例患者随机分为 2 组,分别进行患侧手及双侧手功能训练(6d),治疗前后进行运动功能评定并行双侧皮质检查,结果发现双侧活动训练较患侧活动训练患者运动完

成时间缩短,上肢运动功能改善更明显,并且患者肢体功能改善伴随目标肌群对应皮质兴奋性的改变。

Pomeroy 等^[14]观察肌肉自主收缩同时伴 TMS 刺激改善脑卒中预后的效果。27 例大脑中动脉梗死患者(平均 75 岁,病程 27d)随机分为 4 组(TMS+自主收缩,TMS+安慰自主收缩,TMS 安慰刺激+自主收缩,TMS 安慰刺激+安慰自主收缩),TMS 治疗参数:1Hz,120%静息运动阈值(resting motor threshold,RMT),刺激部位为患侧皮质,40 次/序列,5 序列/次,间隔时间 3min;TMS 安慰刺激使用无磁刺激输出的特制线圈;自主收缩指患侧肘关节持续屈伸 5min,安慰自主收缩组患者则给予 2 幅绘有双上肢的图画,指导患者描述自己看到的内容。共治疗 8d,治疗前及治疗开始后第 10d 给予评估,记录肱二头肌,肱三头肌对应皮质 MEP 出现频率,上肢动作研究量表(action research arm test, ARAT)评定上肢功能。结果显示 TMS+自主收缩对 MEP 出现频率有正性影响,该组患者肱二头肌 MEP 出现频率升高 12%,肱三头肌 MEP 出现频率升高 6%;TMS 安慰刺激+安慰自主收缩则对 MEP 出现频率有负性影响,该组肱二头肌 MEP 出现频率降低 12%,肱三头肌 MEP 出现频率降低 6%;其他 2 组改变居中。该试验显示肌肉自主收缩同时给予 TMS 刺激改善脑卒中预后作用更明显,可以作为新的康复治疗手段。

2.4 评定功能性电刺激的康复效果

FES 在脑卒中上肢功能康复方面的作用已经得到广泛认可,但是关于其神经电生理机制的研究报道较少。Barsi 等^[15]观察电刺激抓握功能训练对皮质兴奋性的改变。健康受试者 25 名分为 3 组,一组接受 FES 刺激指屈、指伸肌群,一组接受感觉刺激并自主活动,一组治疗性 FES 强化自主运动。治疗性 FES 强化自主运动组 MEP 波幅升高明显,提示治疗性 FES 伴自主活动可诱发运动皮质可塑性改变,显示了二者结合在脑卒中康复中的应用前景。国内研究者采用 TMS 检测 FES 治疗前后健康人及脑卒中患者 MEP 改变^[16-17],同样观察到 FES 治疗侧对应皮质兴奋性的增高。

3 结合 fMRI 对脑卒中进行研究

Nair 等^[18]观察 8 例右手瘫痪的脑卒中患者和 11 例年龄匹配的对照组受试者 fMRI 及 TMS 检测的皮质特点。fMRI 检测显示外展内收食指及屈伸腕关节时其功能恢复的皮质激活区不同,部分实验对象接受 TMS 检测(记录电极在双侧 FDI),尽管运动功能恢复良好,仍可检测到皮质内及大脑半球间兴奋抑制环路的变化。Ward 等^[19]利用 fMRI 及 TMS 研究皮质下脑卒中患者皮质脊髓束完整性对大脑兴奋性及抓握峰值的调节作用。结果发现运动前皮质在皮质脊髓束损伤严重的患者功能恢复中起到相当重要的作用。

Hamzei 等^[20]利用 TMS 结合 fMRI 观察 CIMT 对脑卒中恢复期患者大脑的重塑方式。双脉冲 TMS 检测皮质 ICI 与 ICF。

结果显示 CMT 治疗后患者运动功能均有改善,患侧皮质运动感觉主区(primary sensorimotor cortex, SMC)治疗后密度增高程度与皮质 ICI、ICF 改变程度相关性高(分别为 $r=0.93$, $r=0.76$)。患侧 SMC 像素变化和 ICI 改变相关性也很高($r=0.92$)。Hamzei 等^[21]采用 TMS 结合 fMRI 观察皮质脊髓束完整性对功能恢复的影响。给予患者改良 CMT(3h/d,共 4 周),结果发现康复训练对感觉运动皮质激活及兴奋性改变的不同效果与患者皮质脊髓束完整性有关。

4 用于评估脑卒中患者其他方面

TMS 用于脑卒中患者评估的范围十分广泛,除了评价运动功能恢复,同时也用于评价吞咽障碍恢复,脑卒中后癫痫,脑卒中后呼吸功能改变,同侧反应等。

4.1 评价吞咽障碍

Khedr 等^[22]利用 TMS 检测 45 例单侧急性脑卒中患者(26 例存在吞咽障碍)及 20 例健康受试者食管上括约肌皮质投射区,研究显示食管上括约肌皮质投射区存在于双侧皮质,更倾向右侧半球,吞咽障碍的患者更易检出波幅变矮,潜伏期延长的 MEP,皮质定位区变小,且多伴发其他功能障碍。

4.2 评价脑卒中后癫痫

Kim 等^[23]检测 18 例脑卒中患者及 18 例脑卒中后伴发癫痫患者(poststroke epilepsy, PSE)皮质功能,分别检测 2 组患者 RMT、MEP 波幅、SP、ICI、ICF、PSE 患侧皮质 MEP 波幅及 ICF(谷氨酸介导)明显增高;PSE 及非 PSE 患者患侧皮质均有 RMT 增高及 SP 延长。显示脑卒中后患侧皮质兴奋性增高可能和谷氨酸介导神经通路活性增高有关,亦是 PSE 发生的可能发生机制之一。

4.3 评价脑卒中后呼吸功能

Urban 等^[24]利用 TMS 检测 30 例健康人和 31 例脑卒中患者双侧运动皮质及颈、胸脊髓神经根 MEP,研究自主呼吸的皮质投射分布和传导。结果发现自主呼吸大部分由对侧运动皮质介导;呼吸运动下行传导位于锥体束;脑卒中急性期呼吸传导束经常受累,这也是急性期患者容易患肺炎的重要原因之一。

4.4 评价同侧反应

Misawa 等^[25]检测 40 例急性脑卒中患者双侧斜方肌及小指展肌对应皮质 MEP 值。轻微收缩相应肌肉下刺激患侧对应皮质功能区,73%患者同侧斜方肌可记录到 MEP,这种现象在健康受试者及小指展肌处却很少见,显示脑卒中后同侧皮质脊髓束易化对躯干和近端上肢恢复具有一定的作用,同时也可以部分解释脑卒中后为何手功能恢复最困难。

5 展望

TMS 作为脑科学研究领域的四大技术之一,因其无损无痛、非侵入性且高度敏感的优势正被越来越多的科学研究者

用于大脑领域的研究。国内研究者也越来越多的关注其研究价值^[16-17,26],尤其是用于评价治疗效果,这对于从宏观上揭示治疗机制具有重要作用。

参考文献

- [1] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. Lancet, 1985, 1(8437): 1106—1107.
- [2] Griskova I, Hoppner J, Ruksenas O, et al. Transcranial magnetic stimulation: the method and application [J]. Medicina (Kaunas), 2006, 42(10):798—804.
- [3] Trompetto C, Assini A, Buccolieri A, et al. Motor recovery following stroke: a transcranial magnetic stimulation study[J]. Clin Neurophysiol, 2000, 111(10):1860—1867.
- [4] Feys H, Van Hees J, Bruyninckx F, et al. Value of somatosensory and motor evoked potentials in predicting arm recovery after a stroke [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 68(3): 323—331.
- [5] Wittenberg GF, Bastings EP, Fowlkes AM, et al. Dynamic course of intracortical TMS paired-pulse responses during recovery of motor function after stroke [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2007, 21(6):568—573.
- [6] Renner CI, Woldag H, Atanasova R, et al. Change of facilitation during voluntary bilateral hand activation after stroke[J]. J Neurol Sci, 2005, 239(1):25—30.
- [7] Pennisi G, Alagona G, Rapisarda G, et al. Transcranial magnetic stimulation after pure motor stroke [J]. Clin Neurophysiol, 2002, 113(10):1536—1543.
- [8] Stulin ID, Savchenko AY, Smylovskii VE, et al. Use of transcranial magnetic stimulation with measurement of motor evoked potentials in the acute period of hemispheric ischemic stroke[J]. Neurosci Behav Physiol, 2003, 33(5):425—429.
- [9] Cicinelli P, Marconi B, Zaccagnini M, et al. Imagery-induced cortical excitability changes in stroke: a transcranial magnetic stimulation study[J]. Cereb Cortex, 2006, 16(2):247—253.
- [10] Stinear CM, Fleming MK, Barber PA, et al. Lateralization of motor imagery following stroke [J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(8):1794—1801.
- [11] Liepert J. Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy [J]. Cogn Behav Neurol, 2006, 19(1):41—47.
- [12] Mark VW, Taub E, Morris DM. Neuroplasticity and constraint-induced movement therapy[J]. Eur J Neurophysiol, 2006, 42(3):269—284.
- [13] Summers JJ, Kagerer FA, Garry MI, et al. Bilateral and unilateral movement training on upper limb function in chronic stroke patients: A TMS study [J]. J Neurol Sci, 2007, 252(1): 76—82.

- [14] Pomeroy VM, Cloud G, Tallis RC, et al. Transcranial magnetic stimulation and muscle contraction to enhance stroke recovery: a randomized proof-of-principle and feasibility investigation[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2007, 21(6): 509—517.
- [15] Barsi GI, Popovic DB, Tarkka IM, et al. Cortical excitability changes following grasping exercise augmented with electrical stimulation[J]. *Exp Brain Res*, 2008, 191(1): 57—66.
- [16] 刘非, 刘慧华, 燕铁斌, 等. 功能性电刺激对健康青年受试者体感及运动诱发电位影响的对照研究 [J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(9): 790—792.
- [17] 刘慧华, 燕铁斌, 刘非, 等. 功能性电刺激对脑卒中患者上肢体感及运动诱发电位的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(9): 793—796.
- [18] Nair DG, Hutchinson S, Fregni F, et al. Imaging correlates of motor recovery from cerebral infarction and their physiological significance in well-recovered patients [J]. *Neuroimage*, 2007, 34(1): 253—263.
- [19] Ward NS, Newton JM, Swayne OB, et al. The relationship between brain activity and peak grip force is modulated by corticospinal system integrity after subcortical stroke [J]. *Eur J Neurosci*, 2007, 25(6): 1865—1873.
- [20] Hamzei F, Liepert J, Dettmers C. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(2): 710—720.
- [21] Hamzei F, Dettmers C, Rijntjes M, et al. The effect of cortico-spinal tract damage on primary sensorimotor cortex activation after rehabilitation therapy [J]. *Exp Brain Res*, 2008, 190(3): 329—336.
- [22] Khedr EM, Abo-Elfetoh N, Ahmed MA, et al. Dysphagia and hemispheric stroke: a transcranial magnetic study [J]. *Neurophysiol Clin*, 2008, 38(4): 235—242.
- [23] Kim JH, Lee HW, Cohen LG, et al. Motor cortical excitability in patients with poststroke epilepsy [J]. *Epilepsia*, 2008, 49(1): 117—124.
- [24] Urban PP, Morgenstern M, Brause K, et al. Distribution and course of cortico-respiratory projections for voluntary activation in man. A transcranial magnetic stimulation study in healthy subjects and patients with cerebral ischemia [J]. *J Neurol*, 2002, 249(6): 735—744.
- [25] Misawa S, Kuwabara S, Matsuda S, et al. The ipsilateral cortico-spinal tract is activated after hemiparetic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2008, 15(7): 706—711.
- [26] 胡洁, 宋为群. 经颅磁刺激应用于运动功能障碍的研究进展 [J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(6): 570—572.

· 综述 ·

我国脑卒中社区康复治疗模式研究现状*

崔立军¹ 胡永善^{1,2,8} 沈国光³ 张安蒙³ 章亚萍⁴ 陈惠芳⁵ 沈炜珍⁶ 郑钢⁷ 于健君¹
徐一鸣¹ 陈颖¹ 吴毅¹

社区康复是在社区和家庭层面上,为残疾人提供的康复服务。其覆盖面广、经济有效、简便易行,有利于调动社区、家庭的力量和患者的积极性,能够使残疾人回归家庭和社会,使大多数的残疾人从中受益。近年来我国社区康复治疗发展较快,全国各地都相继开展了社区康复的相关研究,其中以脑卒中后社区康复的相关研究最多。事实上,目前我国各地的社区康复治疗模式各不相同,包括管理模式、服务模式、治疗团队人员的组成和康复治疗方法各不相同。本文就目前我

国各地社区康复治疗模式进行综述。

1 社区康复治疗的有效性研究

大量的研究均说明了社区康复治疗的有效性。有研究显示神经康复治疗在神经损伤后数年仍有益于患者的康复^[1],且长时间定期的社区康复治疗可维持甚至提高脑损伤患者的功能状态^[2]。

孙会芳^[3]等对 222 例社区脑卒中偏瘫患者进行了随机对

* 基金项目:上海市卫生局科研基金资助项目(2008 局级 85);上海市闸北区卫生局科研基金资助项目(2007 重点 16); 1 复旦大学附属华山医院康复医学科,复旦大学上海医学院康复医学系,上海市,200040; 2 复旦大学医学神经生物学国家重点实验室; 3 复旦大学附属华山医院永和分院; 4 闸北区临汾社区卫生服务中心; 5 闸北区彭浦镇社区卫生服务中心; 6 闸北区彭浦社区卫生服务中心; 7 闸北区残疾人联合会; 8 通讯作者

作者简介:崔立军,女,在读硕士生; 收稿日期:2009-08-11