

# 经颅磁刺激在儿童神经康复中的应用进展\*

严晓华<sup>1</sup> 徐开寿<sup>1,2</sup>

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是利用时变磁场诱发出感应电场,即快速电流脉冲通过刺激线圈,产生瞬间磁场在脑组织里诱导产生平行于线圈的电流,进而对相关区域发挥影响作用<sup>[1]</sup>。该技术已广泛应用于成人脑卒中、帕金森病和抑郁症等疾病。近几年来TMS开始应用于儿童神经系统疾病,由于其在评估及治疗方面的应用潜力,TMS有望成为非常有利的儿童神经康复技术,并且关于这方面的报道也日益增多。因此,本文拟对TMS在儿童脑性瘫痪、儿童脑卒中等神经系统疾病中的评估、治疗及其安全性做简要综述,以期对临床实践和将来进一步的研究提供参考。

## 1 TMS简介

TMS是一种无创、无痛的非侵入性技术,其在临床中的应用疗效主要取决于刺激频率、刺激强度及线圈类型等;临床上主要有单脉冲TMS、成对脉冲TMS及重复TMS(repetitive TMS, rTMS)三种刺激方式,不同的刺激方式产生效应各不相同。

单脉冲TMS主要用来研究皮质脊髓束的神经生理学特性,一般多用于常规的电生理检测。通过单脉冲TMS可获得重要的生理参数,如:运动阈值(motor threshold)、运动诱发电位(motor evoked potentials)、静息期(silent period)及中枢运动传导时间(central motor conduction time)等<sup>[2,5]</sup>,这些参数可反映整个皮质脊髓系统的兴奋性与皮质可塑性的状况。成对脉冲TMS是在极短间隔内对同一个部位连续给予2个不同强度的刺激,多用于研究皮质间或双侧大脑半球间的易化和抑制作用,以获得皮质兴奋-抑制的恢复曲线,成对脉冲与单脉冲TMS之间运动诱发电位振幅的相对差值,可为检测皮质抑制-兴奋性的平衡提供方法<sup>[3]</sup>。rTMS是指在同一次刺激部位发送相同强度的系列磁脉冲刺激大脑,与单脉冲和双脉冲TMS不同的是,rTMS在神经不应期也能够进行刺激,其重复、连续有规律的刺激可产生累积效应,能兴奋更多水平方向的神经元,调节皮质兴奋性,实现皮质功能区

域性重建。目前普遍认为皮质兴奋性的易化或抑制作用主要取决于刺激频率,并随之而变化,一般低频rTMS( $\leq 1\text{Hz}$ )可降低运动皮质兴奋性,而高频rTMS( $> 1\text{Hz}$ )则可以增加运动皮质兴奋性<sup>[3-5]</sup>。

## 2 TMS应用的安全性

TMS在神经生物学方面的应用安全性一直是人们关注的问题。回顾TMS的应用研究表明单脉冲与双脉冲TMS对儿童大脑组织损害的可能性是极小的,其产生的磁场强度峰值是1.5—2T,比MRI扫描仪产生的磁场强度( $>3\text{T}$ )低,远远低于脑损伤发生所需强度,另TMS的磁场体积很小,并随距离(cm)呈指数衰减,线圈以外的脑组织区域不会受到影响,因此不会对大脑组织产生伤害<sup>[5-6]</sup>。TMS作为一种新型、非侵入性、非药物的诊断和治疗工具在成人临床研究已经表明其在各种神经系统疾病应用有良好的安全性及前景<sup>[4]</sup>,依此类推,多年来TMS在小儿应用研究的累积人数亦可以认为TMS在儿童应用是安全且能耐受良好的<sup>[3,5-6]</sup>。

据研究报道TMS治疗后的副作用主要有听力损伤、晕厥、头痛等等,最严重是有可能诱发抽搐(seizure)<sup>[6-9]</sup>。回顾人类及动物实验的研究报道没有直接证据表明TMS会对听力造成损伤,但是2岁以下的儿童由于外耳道短小,容易与刺激线圈发出的高频声产生共振,有潜在的听觉损伤风险,因此,在应用TMS时需要有专门的听力保护装置<sup>[6-7]</sup>。

Kirton<sup>[10-11]</sup>曾报道过2例个案(16岁、14岁)在应用rTMS时发生神经源性晕厥,但神经源性晕厥在儿童脑卒中研究中已经被证实,在排除相关诱发因素(如饥饿等)后是可预防的。Wu等<sup>[12]</sup>在16例抽动秽语综合征(tourette syndrome)患儿与24例发育正常的儿童应用TBS(theta-burst stimulation, 一种低强度、高频rTMS),所有受试者均能较好接受,仅5例儿童诉有轻微的头痛、颈部僵硬等,并很快自我缓解,研究过程中没有其他严重的副作用,如抽搐等发生。虽然曾有关于低频rTMS诱发抽搐的个案报道<sup>[13]</sup>,但是在18岁以下的儿童没有此类报道。2008年的意大利TMS临床应用安全指南的

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.10.026

\*基金项目:广州市科技计划项目;广东省医学科研基金立项课题(A2013514)

1 广州市妇女儿童医疗中心神经康复科,广州,510120; 2 通讯作者

作者简介:严晓华,女,硕士研究生; 收稿日期:2013-10-20

共识会议亦指出抽搐(TMS相关的最严重的副作用)发生是极其罕见的<sup>[7]</sup>。TMS的副作用一般都是轻微的、短暂的、有疾病自限性的,无需药物治疗<sup>[5]</sup>。综上所述,TMS非侵入性、无痛及可耐受性在儿童方面应用有着较好的前景,但是仍需对儿童长期应用的安全性做进一步研究。

### 3 TMS在儿童脑性瘫痪中的应用

脑性瘫痪是一种表现为中枢性运动和姿势发育障碍的综合征,是导致儿童肢体残疾的最常见原因,给家庭和社会带来沉重的负担。目前其应用的评估和治疗方法存在各自的局限,因此很多学者都在寻求更加安全有效的新技术。TMS为评估和治疗脑性瘫痪,改善其功能提供了一种新途径。

#### 3.1 评定应用

康复评定是儿童脑性瘫痪康复的重要组成部分,可对患儿功能状况和潜在能力进行判断,目前脑性瘫痪的评定主要以量表评定为主<sup>[14]</sup>。单脉冲与双脉冲TMS已用来研究神经系统疾病所致的异常神经生理,进而评估大脑运动皮质区域状况。运动诱发电位及中枢运动传导时间是反映运动神经通路完整性的重要参数,而静息期可反映中枢抑制情况。Vry等<sup>[15]</sup>使用TMS研究15例脑室周围白质软化的脑性瘫痪患儿的皮质脊髓束完整性及皮质抑制功能,发现所有受试者的兴奋后静息期(postexcitatory silent period)明显缩短,而中枢运动传导时间仅较对照组稍长,组间比较无显著性意义。据此,脑白质软化导致的皮质中间神经元损伤可使兴奋后静息期缩短,这意味着皮质抑制功能下降,进而引起皮质运动功能紊乱。杨丽萍<sup>[16-17]</sup>对不同年龄儿童运动诱发电位与年龄相关的发育特征进行探讨,发现运动诱发电位能较好反映儿童皮质脊髓运动传导通路的生长发育情况和传导功能,其利用TMS进一步研究获得17例脑性瘫痪患儿上下肢的同、对侧运动诱发电位,发现脑性瘫痪患儿的同侧运动诱发电位的出现率与对照组之间的差异有显著性意义,且随着功能障碍程度加重,患儿出现同侧反应的肢体数亦相应增加。因此该学者认为同侧反应与脑性瘫痪的功能障碍程度相关,同侧运动传导通路可在脑性瘫痪中建立,并以同侧皮质脊髓传导通路发育为主。据此,TMS为评估脑性瘫痪患儿的皮质脊髓束完整性及判断功能障碍程度提供了一种新途径。

#### 3.2 治疗应用

成人神经系统损伤的相关研究已证实rTMS可以缓解肢体痉挛,诱导肢体运动<sup>[18-20]</sup>。在脑性瘫痪患儿中,痉挛型最为常见,约占70%,主要问题是由感觉障碍、肌张力增高及肌力下降所致的运动功能障碍,进而影响其ADL能力<sup>[21]</sup>。Benini等<sup>[22]</sup>综合分析了目前用于治疗脑性瘫痪患儿肢体痉挛的

方法,认为rTMS可以缓解肢体痉挛,改善脑性瘫痪患儿的运动功能。Valle等<sup>[23]</sup>应用rTMS对17例痉挛型四肢瘫的患儿进行双盲随机对照研究(分为1Hz、5Hz、伪刺激组)结果发现5Hz rTMS组的上肢痉挛明显缓解,并推测其机制可能为皮质磁刺激可增强皮质脊髓束的兴奋性,从而抑制 $\gamma$ 和 $\alpha$ 神经元的过度活动,进而缓解痉挛。该结果为rTMS缓解脑性瘫痪患儿肢体痉挛,改善运动功能提供了初步依据。国内有学者在综合康复训练基础上联合应用F1—F6自动循环变频的rTMS治疗痉挛型脑性瘫痪患儿,发现rTMS可明显改善患儿的粗大运动功能<sup>[24]</sup>。然而,国内也有学者使用超低频TMS( $<0.2\text{Hz}$ )对痉挛型脑性瘫痪患儿运动功能障碍进行治疗,结果发现TMS组患儿的粗大运动及精细运动均有改善<sup>[25]</sup>。据此可知,高低频rTMS均可不同程度改善脑性瘫痪患儿运动功能,但其相关机制尚不清楚,还需进一步研究。

### 4 TMS在儿童脑卒中治疗中的应用

TMS可改变运动皮质兴奋性,增加大脑神经可塑性,该方法已用于改善成人脑卒中所致的运动功能障碍,并有一定程度的疗效。在成人脑卒中中研究认为,高频、低频rTMS均可缓解肢体痉挛,诱导肢体活动,改善运动功能,一般认为健侧大脑半球应用低频rTMS刺激的疗效比患侧大脑半球应用高频rTMS刺激的疗效好且较为安全<sup>[18,26]</sup>。在正常机体,大脑两侧半球是由半球间抑制(interhemispheric inhibition, IHI)维持兴奋与抑制之间的平衡,IHI分为短潜伏期IHI(short latency IHI)和长潜伏期IHI(long latency IHI)。每侧半球初级运动皮质(M1区)通过胼胝体纤维,再由抑制性 $\gamma$ 氨基丁酸中间神经元来调节皮质脊髓束,发挥半球间抑制作用,当儿童发生动脉缺血性脑卒中后,经由胼胝体介导的抑制异常使健侧对患侧大脑半球的IHI增强,患侧反之,引起IHI失衡,进而引起运动功能障碍<sup>[27]</sup>。TMS能调节皮质兴奋性,产生兴奋或抑制效应,使IHI失衡恢复,从而促进运动功能恢复。Manuel<sup>[28]</sup>等在成人脑卒中健侧大脑半球的M1区应用抑制性1Hz rTMS,发现患手的灵活性明显提高。依此类推,在儿童中也可通过抑制健侧大脑半球增强的IHI来改善患侧肢体的运动功能。Kirton<sup>[10]</sup>将10例儿童动脉缺血性卒中的患儿随机分为rTMS组、伪刺激组,连续8天对患儿健侧大脑使用频率为1Hz、强度为100%静息运动阈的rTMS,结果显示rTMS组的偏瘫手的抓握能力改善。在此研究基础上,Kirton<sup>[27]</sup>进一步对低频rTMS是否可纠正儿童动脉缺血性卒中患儿的IHI失衡机制进行探讨,发现伪刺激组治疗前后的双向的短潜伏期IHI与长潜伏期IHI均无明显改变,而在健侧大脑半球应用低频rTMS治疗后,发现患侧对健侧大脑半球的长潜伏期IHI增加。该研究为支持rTMS纠正小儿慢性皮质下脑卒中的IHI失衡提供了初步证据。据此推测,rTMS可降低健

侧大脑半球兴奋性或增强患侧大脑半球兴奋性,纠正半球间抑制失衡,进而改善手运动功能。

## 5 TMS在注意力缺陷多动障碍治疗中的应用

注意力缺陷多动障碍(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)是儿童时期最常见的一种行为抑制缺失的行为障碍。最近研究表明ADHD的行为抑制的缺失主要与皮质内抑制性的神经递质γ-氨基丁酸(GABA)缺失相关,ADHD患儿的γ-氨基丁酸浓度比正常儿童低<sup>[29]</sup>。Gilbert等<sup>[30]</sup>使用TMS探测发现学龄期ADHD患儿的优势大脑M1区的短间隔皮质间抑制(short interval intracortical inhibition—运动皮质内的一种由γ-氨基丁酸介导的抑制措施)减少了40%,而且短间隔皮质间抑制越少,ADHD越严重,运动发育情况越差。据此,γ-氨基丁酸浓度水平和TMS诱导的短间隔皮质间抑制可对ADHD严重程度及其运动发育等情况进行有效的预测。另有研究对ADHD患儿的胼胝体介导的运动抑制紊乱进行了评估,发现其TMS诱发的同侧静息期(ipsilateral silent period)潜伏期的持续时间缩短,并表现出锥体束间的抑制与兴奋性失衡<sup>[31]</sup>。TMS有望成为诊断ADHD及判断患儿运动发育情况的一个有效的工具。

ADHD被认为是由脑前额叶的遗传性的多巴胺新陈代谢失常引致,而rTMS可影响前额叶区多巴胺的分泌。Bloch等<sup>[31]</sup>对13例ADHD成人的右前额叶使用高频rTMS,治疗10min后,所有受试者的注意力明显改善,据此推测高频rTMS可能可以调节ADHD患者右前额叶多巴胺的新陈代谢,并有望成为治疗ADHD的一种方法。然而Weaver等<sup>[32]</sup>对ADHD青少年应用高频rTMS后的神经心理学测试结果与伪刺激组无明显差异,但所有受试者均能很好接受并完成治疗,无明显副作用发生。rTMS在成人与小儿应用疗效的结果有所不同,加之样本量小,rTMS在ADHD中的疗效及治疗价值仍需要作进一步研究。

## 6 TMS与其他神经影像学技术联合应用

TMS与其他临床影像学技术(如MRI、fMRI等)联合使用,有助于了解大脑神经生物学与运动功能之间关联。Holmstrom<sup>[33]</sup>利用MRI与TMS对17例偏瘫患儿的脑损伤类型、手功能与皮质运动投射之间的关系进行了探讨;其利用MRI来明确大脑损伤的位置、范围及类型,而单脉冲TMS则补充提供对皮质运动组织投射的相关信息,结果发现脑性瘫痪患儿轻微脑白质缺失及存在对侧运动投射的手功能最好,而同侧投射的手功能最差;这展示了不同运动投射模式的手功能之间的差异。MRI结合TMS可为手运动功能的预后提供一种途径。

TMS可对患侧半球的交叉皮质脊髓投射功能的完整性

进行检查,fMRI可以研究患手在主动运动时,运动皮质相应区域的激活状态<sup>[34]</sup>。Walther等<sup>[35]</sup>使用单脉冲TMS与fMRI来探测围产期缺血性脑卒中儿童在进行强制性使用运动疗法前后大脑运动皮质区域可塑性的变化情况;该研究显示行强制性使用运动疗法后,单脉冲TMS在患侧大脑半球记录到偏瘫手进行主动运动时,运动诱发电位的振幅明显增加;而fMRI则探测到偏瘫手在主动运动时,患侧大脑皮质运动相关区域(包括M1区)明显激活。单脉冲TMS与fMRI联合使用不仅可以检测到强制性使用运动疗法后大脑运动皮质的兴奋性增加,而且可以很直观地看到任务相关皮质的激活区域。TMS与fMRI联用可以让我们更深入地了解早期大脑损伤后不同的运动系统重建模式,fMRI与TMS的影像融合技术为今后研究大脑可塑性提供一条新途径。

## 7 小结

综上所述,TMS作为一种非侵入性、无痛且相对安全的治疗技术,为儿童神经系统疾病的评定与治疗提供了一种新的技术手段,目前的临床研究提示TMS可缓解脑性瘫痪患儿上肢痉挛,提高脑卒中患儿的手抓握能力,改善ADHD患儿的注意力,但其相关作用机制不清,并且在病例选择、刺激靶区域、刺激参数、应用时机、作用持续时间等方面差异性亦较大。虽然成人脑卒中相关研究证实,rTMS可通过调节大脑皮质兴奋性、脑血流量、脑损伤体积等以改善运动功能,然而儿童不是成人的缩影,如偏瘫型脑性瘫痪的手功能障碍类似于脑卒中患者,但偏瘫型脑性瘫痪的致病因素更多变,包括先天脑发育畸形、感染、缺血等,并且损伤时机及其继之的脑异常发育或病理损害过程,发生在生命非常早期的阶段,以及还需考虑到患儿生长发育的因素。因此,TMS应用于儿童神经疾病的治疗效应及可能机制还需进一步研究。

## 参考文献

- [1] Barker AT, Jalious R, Freston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. Lancet, 1985, 8437: 1106—1107.
- [2] Lin KL, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation and its applications in children[J]. Chang Gung Med, 2002, 25: 424—436.
- [3] Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, et al. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions[J]. Child Neurol, 2008, 23: 79—96.
- [4] Corti M, Patten C, Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 91: 254—270.
- [5] Rajapakse T, Kirton A. Non-invasive brain stimulation in children: applications and future directions[J]. Transl Neurosci, 2013,4(2). doi: 10.2478/s13380-013-0116-3.



- [6] Gilbert DL, Garvey MA, Bansal AS, et al. Should transcranial magnetic stimulation research in children be considered minimal risk[J]? Clin Neurophysiol, 2004, 115: 1730—1739.
- [7] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120: 2008—2039.
- [8] D'Agati D, Bloch Y, Levkovitz Y, et al. rTMS for adolescents: Safety and efficacy considerations[J]. Psychiatry Res, 2010, 177: 280—285.
- [9] Lee M, Kim SE, Kim WS, et al. Cortico-cortical modulation induced by 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the temporal cortex[J]. J Clin Neurol, 2013, 9: 75—82.
- [10] Kirton A, Chen R, Friefeld S, et al. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial[J]. Lancet Neurol, 2008, 7: 507—513.
- [11] Kirton A, Deveber G, Gunraj C, et al. Neurocardiogenic syncope complicating pediatric transcranial magnetic stimulation[J]. Pediatr Neurol, 2008, 39: 196—197.
- [12] Wu SW, Shahana N, Huddleston DA, et al. Safety and tolerability of theta-burst transcranial magnetic stimulation in children[J]. Dev Med Child Neurol, 2012, 54: 636—639.
- [13] Nowak DA, Hoffmann U, Connemann BJ, et al. Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117: 1631—1633.
- [14] 徐开寿, 麦坚凝. 脑性瘫痪的诊断、评价与治疗[J]. 实用儿科临床杂志, 2010, 25: 950—952.
- [15] Vry J, Linder-Lucht M, Berweck S, et al. Altered cortical inhibitory function in children with spastic diplegia: a TMS study[J]. Exp Brain Res, 2008, 186: 611—618.
- [16] 杨林萍, 蔡方成. 儿童中枢性磁运动诱发电位的研究[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2001, 23: 166—169.
- [17] 杨林萍. 经颅磁刺激脑性瘫痪中枢运动重构的机制研究[J]. 中国临床康复, 2003, 13: 1938—1939.
- [18] Mally J, Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Brain Res Bull, 2008, 76: 388—395.
- [19] Kumru H, Murillo N, Samso JV, et al. Reduction of spasticity with repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with spinal cord injury[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2010, 24: 435—441.
- [20] Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, et al. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis[J]. Brain Inj, 2011, 25: 496—502.
- [21] 徐开寿, 何璐, 麦坚凝, 等. 痉挛型脑瘫患儿的社会生活能力特征及其相关性研究[J]. 中国康复医学杂志, 2011, 26: 308—312.
- [22] Benini R, Shevell MI. Updates in the treatment of spasticity associated with cerebral palsy[J]. Curr Treat Options Neurol, 2012, 14: 650—659.
- [23] Valle AC, Dionisio K, Pitskel NB, et al. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity[J]. Dev Med Child Neurol, 2007, 49: 534—538.
- [24] 张玉琼, 丁建英. 经颅磁刺激对脑性瘫痪患儿粗大运动功能的影响[J]. 中国康复理论与实践, 2012, 18: 515—517.
- [25] 冯俊燕, 贾飞勇, 姜桂铁, 等. 超低频经颅磁刺激对痉挛型脑瘫患儿运动功能的影响[J]. 中国当代儿科杂志, 2013, 15: 187—191.
- [26] Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis[J]. Stroke, 2012, 43: 1849—1857.
- [27] Kirton A, Deveber G, Gunraj C, et al. Cortical excitability and interhemispheric inhibition after subcortical pediatric stroke: plastic organization and effects of rTMS[J]. Clin Neurophysiol, 2010, 121: 1922—1929.
- [28] Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff SB, et al. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke[J]. Exp Neurol, 2008, 211: 407—412.
- [29] Edden RA, Crocetti D, Zhu H, et al. Reduced GABA concentration in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Arch Gen Psychiatry, 2012, 69: 750—753.
- [30] Gilbert DL, Isaacs KM, Augusta M, et al. Motor cortex inhibition: a marker of ADHD behavior and motor development in children[J]. Neurology, 2011, 76: 615—621.
- [31] Bloch Y, Harel EV, Aviram S, et al. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study[J]. World J Biol Psychiatry, 2010, 11: 755—758.
- [32] Weaver L, Rostain AL, Mace W, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study[J]. J ECT, 2012, 28: 98—103.
- [33] Holmstrom L, Vollmer B, Tedroff K, et al. Hand function in relation to brain lesions and corticomotor-projection pattern in children with unilateral cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52: 145—152.
- [34] Staudt M, Grodd W, Gerloff C, et al. Two types of ipsilateral reorganization in congenital hemiparesis: A TMS and fMRI study[J]. Brain, 2002, 125: 2222—2237.
- [35] Walther M, Juenger H, Kuhnke N, et al. Motor cortex plasticity in ischemic perinatal stroke: a transcranial magnetic stimulation and functional MRI study[J]. Pediatr Neurol, 2009, 41: 171—178.