

·述评·

经颅磁刺激在脑卒中康复中的应用*

吴毅¹



吴毅教授

脑卒中是一种严重危害人类健康的疾病,幸存患者常会遗留严重的运动、言语、认知等功能障碍,进而严重影响患者的生活质量,积极研究脑卒中后功能障碍的康复评定和治疗方法具有重要意义。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是1985年由Barker等首先创立的一种非侵入性调制脑功能方法之一,具有高频(>1Hz)兴奋和低频(≤1Hz)抑制的双向调制、无痛、无创及操作方便等优点^[1]。近年来既作为研究工具,又作为康复治疗方法广泛应用于脑卒中临床康复医疗中。具体如下:

1 TMS作为研究工具在脑卒中康复中的应用

1.1 脑卒中康复治疗方法的疗效研究

运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)是TMS刺激初级运动皮质诱导出的一种外周肌肉运动反应,除了作为一种客观评定皮质运动神经元细胞或皮质脊髓束损伤程度的方法,用于预判脑损伤或脊髓损伤后功能恢复的依据之外,尚可根据训练前、训练后运动诱发电位的幅度、运动阈值(motor threshold, MT)和中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)变化来判定训练的效果,用于研究各种脑卒中康复治疗方法(如运动想象、强制诱导运动训练等)的疗效^[2]。Ikeda K等^[3]观察10例健康志愿者在运动想象小指重复外展/内收期间,在观看手指运动的视频、听运动提示音、看手指运动视频联合听提示音、不接受外在信息的四种不同条件下,用TMS技术诱发研究支配小指外展肌的皮质脊髓束兴奋性,同时用视觉模拟评分测试四种条件下运动想象的真实度,结果表明:看手指运动视频联合听提示音时小指外展肌MEP幅度和运动想象真实度显著高于其他几种条件,提示在清晰的运动映像辅助下,进行运动想象训练更能增强初级运动皮质的兴奋性。

1.2 脑卒中康复相关机制的研究

1.2.1 大脑半球间跨胼胝体相互抑制机制的研究:越来越多的证据提示大脑半球间存在竞争模式。首先,是在健康志愿者中显示一侧初级运动皮质的兴奋性下降导致对侧初级运动皮质的兴奋性升高,并且是同侧手运动功能改善,由此提出双侧初级运动皮质半球间相互抑制的调制。其次,Mansur CG和 Takeuchi N^[4-5]分别在两个不同的双盲对照研究中证实,用低频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)刺激慢性期脑卒中患者的健侧初级运动皮质,结果均提示脑卒中患者偏瘫侧手功能得到明显改善,手部运动的反应时间和九孔板成绩得到明显提高。

1.2.2 大脑皮质功能重组机制的研究:大脑皮质功能重组是脑卒中后功能恢复的重要机制,用单脉冲TMS技术研究脑卒中后患侧肢体肌肉的皮质运动输出图在不同恢复时期的变化是一种常用的从神经电生理学角

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2016.02.001

*基金项目:上海市重要薄弱学科(康复医学)建设计划(2015ZB0401);上海市科委临床医学重大科技项目资助项目(13411951000)

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,20040

作者简介:吴毅,男,教授,博士生导师; 收稿日期:2015-01-26

度研究脑卒中后大脑功能重组的方法。Liepert等^[6]研究发现脑卒中患者在进行强制性诱导运动治疗后,患手运动输出图的面积发生明显增加,在康复治疗前患手的运动代表区明显小于健手,但在康复治疗后这种关系被逆转,另外康复治疗后患手运动输出图的中心也发生了迁移,这提示毗邻的脑区被募集。Cicinelli等^[7]用TMS技术观察脑卒中患者在亚急性期,运动想象对患侧小指外展肌(abductor digiti muscle,ADM)相应运动皮质分布面积变化的影响,结果发现运动想象可以引起患侧ADM的双侧皮质分布面积增大,并使静息时患侧和健侧非对称性异常运动输出改善。上述研究结果均提示在脑卒中的恢复过程中大脑皮质发生了功能重组。

1.2.3 大脑脑区神经功能的研究:脑组织病损归纳分析法和神经功能影像技术是研究不同脑区神经功能的重要方法,但均存在各自局限性,TMS的双向调制作用为研究脑功能提供了无创、实时的方法。Camus等^[8]用频率为1Hz的rTMS刺激健康右利手者右侧额叶背外侧(dorsolateral prefrontal cortex,DLPFC),结果发现能够使受试者食物选择的评定能力下降,从而意味着DLPFC可能在抉择的过程中发挥着重要的作用。另有研究显示,用高频TMS刺激左侧DLPFC,可以改善受试者的记忆功能,而Turriziani等^[9]用低频TMS刺激正常个体和轻度认知障碍患者右侧DLPFC,结果显示两组受试者的认知功能得到明显改善,提示大脑两侧半球DLPFC均参与认知功能,但彼此之间存在功能上不对称性。

2 TMS作为康复治疗方法在脑卒中康复中的应用

2.1 TMS治疗脑卒中后功能障碍谱的变化

从最初用于促进脑卒中后肢体运动功能恢复的研究开始,近年来TMS也被尝试用于脑卒中后失语症、记忆和注意力障碍、吞咽障碍、中枢性疼痛、外周肢体痉挛、情感障碍及意识障碍等多方面的康复治疗研究。Weiduschat等^[10]用1Hz rTMS刺激亚急性期脑卒中后失语症患者右侧额下回8—10次,每次20min,结果显示rTMS组较对照组获得显著性Aachen失语症测试总分的改善。Kim等^[11]研究rTMS刺激对18例有认知和情感障碍的脑卒中患者治疗效果,将患者随机分为1Hz rTMS组、10Hz rTMS组及假刺激组,分别刺激左侧额叶背外侧皮质,每次20min,每周5次,连续2周,结果显示10Hz rTMS组贝克抑郁自评问卷(Beck depression inventory, BDI)得分较治疗前、其他两组干预后得分有显著性下降,三组均未发现对认知功能有显著性影响。Goto等^[12]用10串10s5Hz rTMS刺激17例脑卒中后难治性中枢痛患者的初级运动前区,结果显示17例患者中有8例患者疼痛视觉模拟评分降低>30%,另有8例疼痛视觉模拟评分<30%,只有1例患者感觉到疼痛加重。

2.2 TMS治疗脑卒中后功能障碍的形式多样化

从最初单侧半球单纯低频和高频rTMS到低频rTMS刺激健侧半球联合高频rTMS刺激患侧半球,再到TMS联合传统康复治疗方法共同用于脑卒中后功能障碍的康复治疗,目前TMS治疗脑卒中后功能障碍表现出形式多样化。Sung等^[13]将44例脑卒中患者随机分为4组,分别是第一组:健侧半球M1区1Hz与病灶侧半球M1区间歇性θ簇rTMS联合刺激组;第二组:病灶侧半球M1区间歇性θ簇rTMS刺激组;第三组:健侧半球M1区1Hz rTMS刺激组;第四组:对照组,连续20d,结果提示联合刺激组较θ簇rTMS刺激组、1Hz rTMS刺激组获得更好上肢肌肉力量、上肢Fugl-Meyer评分、WOLF运动功能的改善,提示双侧半球联合刺激具有较好的治疗效果。Yamada等^[14]对8例发病平均84.3±87.2个月的脑卒中患者进行双侧大脑半球40min rTMS联合4h的强化作业治疗(2h的“一对一”作业治疗和2h的自我训练),连续10次,结果发现干预后8例患者偏瘫上肢Fugl-Meyer、WOLF等评定的运动功能明显改善,同时患侧上肢改良Ashworth痉挛评分也明显下降。

近年来,TMS在国内作为康复评定工具和治疗方法也广泛应用于脑卒中康复。本期中,傅彩峰等^[15]将120例脑卒中患者随机分为rTMS患侧刺激组、健侧刺激组和对照组,结果两磁刺激组的Fugl-Meyer评分、Barthel指数、MEP潜伏期、中枢运动传导时间均较对照组有明显改善,但两治疗组之间这些指标无明显差

别。这些研究表明国内康复医学专业人员也开始了将TMS应用于脑卒中康复治疗方面,代表了目前国内在TMS应用于脑卒中康复治疗方面的水平,尽管还缺乏深入的作用机制探讨,但是已经开启一个TMS应用新的研究领域,是一个很好的开端。

3 未来的发展方向

尽管近年来TMS在脑卒中康复领域的应用日趋广泛,但仍存在较多局限性。如:个体之间脑皮质功能图谱(brain mapping)差异较大,常导致依靠体表标志或脑电图系统电极放置位置来确定靶皮质时的偏移;另外TMS只能作用到浅表大脑皮质,对皮质下神经核团的刺激效应弱和定位性较差。鉴于上述缺陷,未来通过功能性神经影像学技术,如功能性磁共振(fMRI)或正电子发射型计算机断层显像(PET)等,在有导航指导下进行TMS研究和康复治疗必将成为趋势和方向^[6],直接作用于深部神经核团的TMS设备也有可能被进一步研发和应用。另外,目前关于TMS用于脑卒中康复干预的研究样本量普遍较小,有些研究结果并不一致,故将来还需要进行更多双盲、随机、样本量合理的TMS在脑卒中康复方面的研究来弥补这一缺陷。

参考文献

- [1] Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke[J]? Lancet Neurol, 2006,5: 708—712.
- [2] Cortes M, Black-Schaffer RM, Edwards DJ, et al. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: an overview for neurorehabilitation clinicians[J]. Neuromodulation,2012,15: 316—325.
- [3] Ikeda K, Higashib T, Sugawara K, et al. The effect of visual and auditory enhancements on excitability of the primary motor cortex during motor imagery: a pilot study[J]. Int J Rehabil Res, 2012,35:82—84.
- [4] Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. A sham stimulation controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients [J]. Neurology,2005,64: 1802—1804.
- [5] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke[J]. Stroke,2005,36: 2681—2686.
- [6] Liepert J, Bauder H, Miltner WHR, et al. Treatment-induced cortical reorganization after stroke in humans[J]. Stroke,2000,31:1210—1216.
- [7] Cicinelli P, Marconi B, Zaccagnini M, et al. Imagery-induced cortical excitability changes in stroke: a transcranial magnetic stimulation study[J]. Cerebral Cortex,2006,16:247—253.
- [8] Camus M, Halelamien N, Plassmann H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex decreases valuations during food choices[J]. Euro J Neurosci, 2009,30:1980—1988.
- [9] Turriziani P, Smimi D, Zappala G, et al. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with mild cognitive impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex[J]. Front Hum Neurosci,2012,6:62.
- [10] Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke a randomized controlled pilot study[J]. Stroke,2011,42:409—415.
- [11] Kim BR, Kim DY, Chun MH, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition and mood in stroke patients: A double-blind, sham-controlled trial[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2010,89:362—368.
- [12] Goto T, Saitoh Y, Hashimoto N, et al. Diffusion tensor fiber tracking in patients with central post-stroke pain, correlation with efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. Pain,2008,140: 509—518.
- [13] Sung WH, Wang CP, Chou CL, et al. Efficacy of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor recovery in hemiplegic stroke patients[J]. Stroke,2013,44:1375—1382.
- [14] Yamada N, Kakudab W, Kondo T, et al. Bihemispheric repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study[J]. Int J Rehabil Res, 2013,36(4):323—329.
- [15] 傅彩峰,高朝,苏天慧,等. 低频重复经颅磁刺激对脑梗死患者恢复期运动功能的影响[J]. 中国康复医学杂志, 2016,31(2):150—153.
- [16] Kim WJ, Min YS, Yang EJ, et al. Neuronavigated vs. conventional repetitive transcranial magnetic stimulation method for virtual lesioning on the Broca's area[J]. Neuromodulation,2014,17: 16—21.