

改良经颅磁刺激治疗脊髓损伤1例报告*

毛也然^{1,2} 靳仲夏³ 许东升^{1,2,4}

脊髓损伤属于运动系统重大疾病,急性脊髓损伤主要采用外科修复、神经营养、高压氧治疗及早期康复干预等临床综合治疗,但致残率仍高,对于慢性期脊髓损伤,以上方式疗效甚少,且患者康复进展多处于瓶颈。近年来神经调控技术,如经颅磁刺激、经颅电刺激等已广泛运用于临床研究,对神经修复及神经网络的调节也逐步被证实,并在运动康复领域开始初步运用,但多为较为基础的重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)方案,且效果不一^[1]。对于不完全脊髓损伤,皮质脊髓束是主要的刺激目标,而有效的运动输出取决于皮质脊髓轴突与脊髓运动神经元之间的突触连接的功效^[2]。磁刺激的治疗目标是增强皮质脊髓束运动功能的主动输出。当脊髓损伤慢性期康复瓶颈期时,采用尖峰时间依赖可塑性(spike-time-dependent plasticity, STDP)方案,即经颅磁刺激的一种改良方案治疗脊髓损伤患者^[3]。我们对1例脊髓损伤后运动功能障碍的患者进行了追踪研究,试图探究脊髓皮质脊髓束康复的意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料

病例,男,43岁。患者6个月前在工地被重型机器压伤,当时即感全身疼痛,四肢运动障碍。急诊查MRI提示:“T12压缩性骨折;T11、T12、L1两侧横突骨折”。于2018年7月24日在全麻下行“胸椎后路减压植骨融合内固定+椎管扩大成形+神经根减压术”。给予手术、高压氧及康复治疗,患者平衡功能障碍、下肢运动功能障碍。现患者无法行走。辅助检查:MRI:T12椎体及其附件骨折,T11、12椎体骨挫伤伴脊髓水肿(图1a)。入院诊断:①脊髓损伤,截瘫,ASIA为C级,损伤平面T12,神经源性膀胱/直肠,运动功能障碍,平衡障碍;②多发肋骨骨折。患者入院前接受高压氧治疗,入院后给予传统康复训练及TMS(STDP)方案进行治疗。

1.2 评估方法

初次康复评定:治疗前经评估为脊髓损伤,ASIA C级。患者的运动平面为T12,感觉平面为T12,双侧L1以下感觉

减退,肛周区感觉减退,双上肢肌力正常,双下肢肌力总分LEMS为28分,有自主肛门括约肌收缩。康复评估:Berg平衡量表8分,无法完成无支持站立,需要一个人帮助下完成转移;SCIM脊髓损伤独立性评估为55分,室内室外活动均需要轮椅。双下肢肌张力Asworth屈髋屈膝1级,屈踝1级,其余无肌张力。双侧膝反射(++),踝反射(++),病理反射(+)

MEP评估:Magventure X100经颅磁刺激与肌电图进行连接,Keypoint软件完成数据分析。记录皮层MEP时,患者坐在可半躺且舒适的椅子或床上,并佩戴上经颅磁刺激的定位帽,将表面电极贴至需测试侧下肢的胫前肌表面。MEP的振幅,是指负波谷至正波峰之间的振幅。由TMS诱导的MEP,另一显著特征为潜伏期,则以毫秒为单位测量。记录值是取十个MEP的平均值^[4],首次评估MEP的振幅平均值为0.67mV(图2)。

STDP的计算公式:刺激部位、典型运动诱发电位和中枢潜伏期的计算。运动路径中不同点的刺激导致肌电信号,这些肌电信号的数据可以被用于计算皮质脊髓运动神经元的传导时间。胫前肌运动神经元突触,位于L3—L4水平。可以精准计算出皮层及根刺激的潜伏期。TMS在运动皮层激活后下传至锥体束,并导致肌肉中运动神经元和皮层诱发电位MEP的激活,产生肌肉非自主收缩。电刺激锥体束或神经髓质连接处的轴突导致CMEP。运动神经纤维轴突在腰根处受到刺激导致L_{root}。电刺激远端神经诱发最大复合肌肉动作电位为M_{max}。从运动皮层至突触的传导时间和胫前肌至突触的传导时间分别如下:至突触传导时间的计算:

$$\text{运动皮层至突触的传导时间} = \text{MEP} - (\text{L}_{\text{root}} + 1.5\text{ms});$$

$$\text{外周神经至突触的传导时间} = \text{L}_{\text{root}} - \text{M}_{\text{max}} + 0.5\text{ms}^{[7]};$$

1.3 治疗方法

患者入院后经过4周的STDP方案+常规康复治疗。尖峰时间依赖可塑性^[5]:实验前将经颅磁刺激与肌电图进行连接,Keypoint软件完成两者之间的数据分析,以及分别控制精准时间。治疗时选用Magventure经颅磁刺激型号X100,圆形线圈。每次治疗时圆形线圈中心位于下肢M1区进行皮

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.12.016

*基金项目:国家自然科学基金资助课题(81772453)

1 同济大学附属同济医院脊柱外科脊柱神经康复部,200065; 2 同济大学附属同济医院康复医学中心; 3 同济大学附属养志康复医院脊髓损伤科; 4 通讯作者

作者简介:毛也然,女,住院医师; 收稿日期:2019-08-15

层磁刺激,外周电刺激的选取腓骨小头处的腓总神经进行电刺激。Keypoint软件可调节磁刺激与电刺激之间的间隔,正负脉冲之间的间期被设计成经颅磁刺激早于外周运动神经逆向电刺激1—2ms到达皮质脊髓神经元的突触前角,并继续共同下传^[6]。180对TMS和PNS的配对脉冲以0.1Hz的频率应用

于脊髓L3、4神经平面的脊髓前角。每次30min,每周5次(图1b)。

康复训练:包括:平衡训练、下肢步态训练,肌肉牵伸等,每次30min,每周5次。

图1 患者手术前MRI T2像及STDP刺激模式示意图

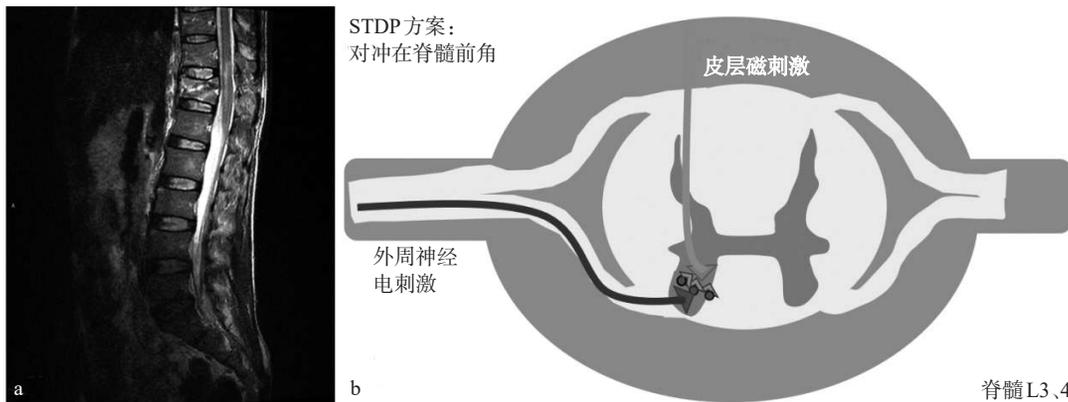


图1a为患者手术前的MRI T2像。图1b为STDP刺激模式示意图。图中所示对冲位于脊髓L3、4,而腰髓位于T10-12胸椎处,此处为该患者脊髓损伤处。

2 结果

2.1 MEP振幅改变

患者2周治疗后开始改善,治疗4周后MEP峰峰值增长112%,并达到最大值。MEP增长与临床康复评估改善相符合。患者2周后开始在助行器辅助下独立行走,4周时10m步行速度达到最快速度。停止密集磁刺激治疗后,随访3月时患者MEP峰峰值下降15%,但仍明显高于治疗前(图2)。

2.2 临床疗效

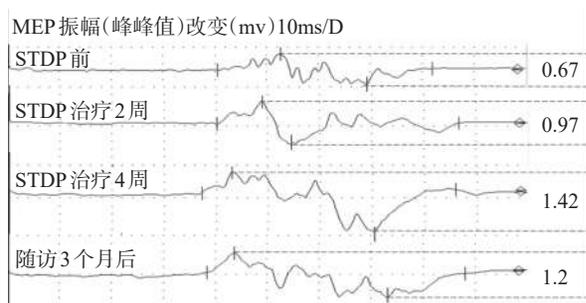
治疗后患者运动功能较前好转。①Berg平衡量表得分26分,其中无支持站立4分,转移4分。②LEMS下肢肌力总分36分,其中踝背伸肌群、踇长伸肌群、踝跖屈肌群可完成部分抗阻力主动运动。③SCIM-II脊髓损伤独立性评估得分

65分,可用助行器完成>100m的室外移动。通过磁刺激1周治疗后患者完成独立站立,站立平衡2级。2周后患者完成了在平行杠内走动,但需要2个人给予接触身体的帮助。并拔除了导尿管,实现了残余尿量<100ml,无漏尿,只需使用外部引流。从第3周开始完成了助行器辅助下步行,不需要支具,但需要一人轻微给予接触身体的帮助,助行器下10m步行速度为0.13m/s,且患者平衡能力得到了飞跃的进步。从第4周后10m步行速度为0.24m/s。完成TMS治疗后,对患者进行3个月的随访,患者运动功能未见退步,10m步行速度为0.32m/s。脊髓损伤患者在慢性期后,可以短时间恢复行走功能非常罕见。STDP治疗后患者运动功能逐渐改善。

3 讨论

经颅磁刺激可以非侵入性地透过颅骨刺激大脑运动皮层,通过神经传导束在不同肌肉群中记录到动作诱发电位。短时程的磁场刺激,在0.2ms后即会到达峰值,从而更易激活轴突,并在离开皮层表层后强度迅速下降,这种轴突电压的变化可刺激皮质神经元兴奋。尽管人们已经对如何刺激脊髓损伤后的残余皮质脊髓束连接有了深入的了解,但有效的通过这些连接促进运动恢复脊髓损伤仍然有限^[8]。STDP是指突触前、突触后棘突相关联后突触强度的变化过程。通过电脑精确计算皮层的磁刺激和神经根的电刺激分别在上行和下行纤维的传导时间,使其同时到达损伤区的脊髓前角产

图2 患者治疗前后及随访MEP振幅(峰峰值)改变的对比



生同步(1—2ms间隔)触发的对冲刺激(图1b)。刺激突触前膜并促进突触后膜放电的同时,增强突触活性,促进局部突触的可塑性改变^[9]。

Taylor和Martin^[7]首先在对照组中证明了脊髓中的STDP样变化。作者发现,当经颅刺激在肱二头肌的初级运动皮层区域引发的下行磁刺激比最大外周神经电刺激引起的运动神经元逆向刺激早几毫秒到达脊髓前角时,MEPS/CMEPS的波幅增加,而相反若晚到几毫秒则MEPS/CMEPS的减小^[10]。2012年Bunday和Perez^[11]应用了100对脉冲刺激治疗脊髓损伤的手功能,STDP促进了患者完成9孔钉板试验时手动灵巧度的改善,增加了手指的肌力。这一方法被认为是具有针对性的TMS治疗方案可以促进锥体束的可塑性,从而成为改善慢性期脊髓损伤患者运动功能的有效TMS方案。

本研究第一次^[1]在中国将STDP方案运用至脊髓损伤下肢运动功能障碍治疗,患者接受STDP治疗后,下肢肌力总分、平衡及独立性评估均得到了明显的改善。同时对此患者进行了追踪研究,试图探究通过脊髓皮质脊髓束康复的价值。有效的运动输出取决于皮质脊髓轴突与脊髓运动神经元之间的突触连接。目前肌电图可以实现精确计算前角神经元发放时间来调节磁电发放的时间差。通过非侵入性技术经颅磁刺激,未来可做到为每位患者精确定制方案,精确定时计算实现磁的下行网络刺激与外周上行电刺激达到精准刺激目标肌群的运动神经元突触的位置。通过STDP方案调节残留的运动神经元突触,增强皮质脊髓束运动功能的主动输出。

STDP方案为在脊髓前角突触处同步对冲刺激,导致突触连接性增加^[12]。由于长时程增强LTP与长时程抑制LDP都受NMDA受体的活性的影响,逆向电刺激移除了NMDA受体处的阻挡Ca²⁺内流的Mg²⁺离子。从而调节了突触后神经元内的Ca²⁺信号,继而影响突触后膜去极化和突触前谷氨酸的释放,导致细胞内钙的聚集,产生LTP及LTD样突触可塑性改变^[13-14]。而这种可塑性,在STDP方案后的持续效果可达80min,因此长期使用这一技术与其他康复治疗结合可能会增加康复治疗效果并可能提供一种技术,以提高脊髓损伤和其他皮质脊髓束受影响的运动障碍患者的主动性运动输出^[15]。经颅磁刺激STDP方案这一非侵入性技术具有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] 刘浩, 刘四文, 贾延兵, 等. 重复经颅磁刺激在不完全性脊髓损伤运动功能康复中的应用进展[J]. 中国康复医学杂志, 2017, 32(01): 121—124.
- [2] Rosenzweig ES, Courtine G, Jindrich DL, et al. Extensive spontaneous plasticity of corticospinal projections after primate spinal cord injury[J]. Nature neuroscience, 2010, 13(12): 1505—1510.
- [3] Brouwer B, Hopkins-Rosseel DH. Motor cortical mapping of proximal upper extremity muscles following spinal cord injury [J]. Spinal cord, 1997, 35(4): 205—212.
- [4] Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee [J]. Clinical Neurophysiology, 2008, 119(3): 504—532.
- [5] Bi GQ, Poo MM. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type [J]. The Journal of Neuroscience, 1998, 18(24): 10464—10472.
- [6] Christiansen L, Perez MA. Targeted-plasticity in the corticospinal tract after human spinal cord injury [J]. Neurotherapeutics, 2018, 15(3): 618—627.
- [7] Taylor JL, Martin PG. Voluntary motor output is altered by spike-timing-dependent changes in the human corticospinal pathway [J]. The Journal of Neuroscience, 2009, 29(37): 11708—11716.
- [8] Wolpaw JR, Tennissen AM. Activity-dependent spinal cord plasticity in health and disease [J]. Annual Review of Neuroscience, 2001, 24(undefined): 807—843.
- [9] Abbott LF, Nelson SB. Synaptic plasticity: taming the beast [J]. Nature neuroscience, 2000, null(undefined): 1178—1183.
- [10] Roger NL. Descending pathways in motor control [J]. Annual review of neuroscience, 2008, 31(undefined): 195—218.
- [11] Bunday KL, Perez MA. Motor recovery after spinal cord injury enhanced by strengthening corticospinal synaptic transmission [J]. Current biology, 2012, 22(24): 2355—2361.
- [12] Dongés SC, D'Amico JM, Butler JE, et al. Involvement of N-methyl-d-aspartate receptors in plasticity induced by paired corticospinal-motoneuronal stimulation in humans [J]. Journal of Neurophysiology, 2018, 119(2): 652—661.
- [13] Caporale N, Dan Y. Spike timing-dependent plasticity: a Hebbian learning rule [J]. Annual Review of Neuroscience, 2008, 31(undefined): 25—46.
- [14] Kampa BM, Clements J, Jonas P, et al. Kinetics of Mg²⁺ unblock of NMDA receptors: implications for spike-timing dependent synaptic plasticity [J]. The Journal of Physiology, 2004, 556(null): 337—345.
- [15] Alexeeva N, Broton JG, Calancie B. Latency of changes in spinal motoneuron excitability evoked by transcranial magnetic brain stimulation in spinal cord injured individuals [J]. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1998, 109(4): 297—303.