

- graph theory for identifying connectivity patterns in human brain networks: a systematic review[J]. *Frontiers in Neuroscience*, 2019, 13:585.
- [34] Muldoon SF, Pasqualetti F, Gu S, et al. Stimulation-based control of dynamic brain networks[J]. *PLoS Computational Biology*, 2016, 12(9):e1005076.
- [35] Polania R, Nitsche MA, Ruff CC. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation[J]. *Nature Neuroscience*, 2018, 21(2):174—187.
- [36] Medaglia JD, Pasqualetti F, Hamilton RH, et al. Brain and cognitive reserve: translation via network control theory [J]. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2017, 75: 53—64.
- [37] Bassett DS, Khambhati AN, Grafton ST. Emerging frontiers of neuroengineering: a network science of brain connectivity[J]. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 2017, 19:327—352.
- [38] López ME, Aurenietxe S, Pereda E, et al. Cognitive reserve is associated with the functional organization of the brain in healthy aging: a MEG study[J]. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2014, 6:125.
- [39] Norise C, Hamilton RH. Non-invasive brain stimulation in the treatment of post-stroke and neurodegenerative aphasia: parallels, differences, and lessons learned[J]. *Frontiers in Human Neuroscience*, 2017, 10:675.
- [40] Gu S, Pasqualetti F, Cieslak M, et al. Controllability of structural brain networks[J]. *Nature Communications*, 2015, 6(1):8414.
- [41] Dannhauer M, Gonsalvez I, Horn P, et al. Cortical network targets of cerebellar transcranial magnetic stimulation [J]. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, 2017, 10(4):e29—e30.
- [42] Pasqualetti F, Zampieri S, Bullo F. Controllability metrics, limitations and algorithms for complex networks[J]. *IEEE Transactions on Control of Network Systems*, 2014, 1(1):40—52.

·综述·

经颅磁刺激刺激小脑在帕金森病运动功能障碍中的应用研究进展*

习 冲^{1,2} 潘 力¹ 郭慧敏¹ 俞风云¹ 王卫宁¹ 朱玉连^{1,3}

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的第二大神经退行性疾病,主要的临床表现为运动迟缓、静止性震颤、肌强直、步态姿势障碍等运动功能障碍^[1]。该病的患病人数逐渐增加,预计在2030年达到500万,对家庭及社会将带来极大的负担^[2]。目前除运动训练外,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)也开始尝试用于PD的治疗^[3]。小脑与皮质和皮质下结构存在着广泛联系,通过对小脑的神经调控可以影响这些远隔区域的活动^[4]。对PD的治疗途径如果只集中在基底神经节,这种单一的观点会忽略基底神经节与小脑相关的运动环路,从而限制治疗方法的探索与拓展^[5]。本综述的目的在于回顾TMS刺激小脑对PD运动症状及运动并发症的疗效进展。

1 TMS刺激小脑的机制

1.1 TMS原理

经颅磁刺激是目前研究和临床实践中广泛使用的技术,利用这种无创的神经调控技术通过调节皮质兴奋性来改善或恢复大脑功能是神经科学中一个极具应用前景的新领域^[6]。TMS作为一种无创神经调节技术,可以通过调节特定脑区的兴奋性来调控高级脑功能,TMS通过线圈通电产生脉冲磁场,在大脑内部诱导电场(涡流),当感应涡流强度超过阈值时,被刺激的神经元产生动作电位^[7]。除了直接影响受刺激部位的皮质兴奋性外,TMS还可能通过皮质-纹状体-丘脑-皮质环路影响与受刺激部位相关的其他大脑区域的兴奋性^[8-9]。

1.2 TMS对小脑活动的调节

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.01.027

*基金项目:上海市科学技术委员会资助项目(18411962300)

1 复旦大学附属华山医院,上海,200400; 2 上海体育学院; 3 通讯作者

第一作者简介:习冲,男,硕士研究生; 收稿日期:2020-12-21

TMS对小脑功能的调节,小脑可通过齿状核-丘脑-大脑皮质通路向M1区投射兴奋性刺激,当该输入减少时,大脑皮质的兴奋性将会降低^[6,10]。当这条神经通路损伤时会降低对侧大脑皮质的兴奋性,而齿状核的兴奋刺激会增加皮质的兴奋性,从而促进了运动的发生^[10]。因此,小脑神经调控技术可以调节大脑皮质的兴奋性^[6,11]。

神经影像学研究发现PD患者在运动执行、运动学习和休息时,PD患者小脑的活动会发生改变,小脑活动的改变可能是一种依赖于症状的病理生理和代偿机制^[12]。Bologna等^[13]观察到,13例PD患者和10例健康对照者在进行1次连续θ爆发式刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)刺激小脑后,对侧大脑皮质兴奋性降低。除影响皮质兴奋性外,小脑神经调节还可以影响脑区代谢的变化,对PD患者连续进行5次cTBS刺激小脑后,通过正电子发射断层成像(positron emission computed tomography, PET)发现小脑的代谢降低^[14]。已有多项研究证实以小脑为靶点的TMS治疗方案可以缓解PD患者的某些运动症状与运动并发症,如异动症^[14-16]、震颤^[13,17-18]、步态障碍^[19]等。

2 TMS刺激小脑的临床应用

2.1 TMS刺激小脑对PD患者异动症的影响

PD患者进行长期的左旋多巴治疗通常会因运动症状波动的发展而复杂化,伴有左旋多巴诱导的异动症,异动症被认为是纹状体-丘脑-皮质环路活动模式的异常,这种失衡会导致丘脑皮质神经元过度去抑制,皮质运动区和前运动区的过度激活^[20]。关于左旋多巴引起的异动症的确切发病机制或潜在的神经关联仍不明确,研究发现在PD异动症的病例中,小脑-丘脑-大脑皮质网络中M1可塑性发生了变化,抑制小脑可能是一种恢复PD伴有异动症的感觉运动可塑性缺陷的策略^[16]。通过TMS刺激小脑对小脑-丘脑-皮质通路的调节在缓解左旋多巴引起的异动方面显示了良好的效果,Koch G等^[15]将20例晚期PD患者随机分成真刺激组和假刺激组,经过2周的治疗后,发现与假刺激组相比,cTBS刺激双侧小脑,治疗组帕金森病综合评分量表第三部分(unified parkinson's disease rating scale III, UPDRS III)评分下降,异动症状改善,而且4周后疗效仍存在。TMS刺激小脑可以有效减轻PD患者左旋多巴诱导的异动症状,这种抗异动作用可能是由于调节了小脑-丘脑-皮质通路。Livia等^[14]发现5天强度为80%AMT,600串脉冲的CTBS刺激双侧小脑对减少左旋多巴引起的运动障碍是有效的,而且临床变化与小脑18氟脱氧葡萄糖(18F-fluorodeoxyglucose, 18F-FDG)代谢降低是平行的,PET成像显示,双侧小脑半球的整体代谢减少,双侧齿状核对应的18F-FDG摄取显著减少。研究证明了在长期左旋多巴治疗后小脑和左额下回之间的连接异常增加

可能会影响早期异动症的发展,结合其研究结果,抑制性的小脑刺激可降低PD患者增强的前额-小脑连通性并调节运动并发症,在异动症的初期阶段如果进行TMS刺激小脑,可以延缓异动症的发展^[21]。最新的研究证实了CTBS刺激小脑对改善PD患者异动症的疗效,并表明了临床疗效同时伴有血清中BDNF水平的降低,这一发现揭示了BDNF在TMS治疗异动症患者中的作用机制中的贡献^[22]。小脑在左旋多巴诱导的运动并发症的作用得到了TMS刺激小脑研究的有力支持,在缓解异动症带来的运动功能障碍显示了积极的效果。

2.2 TMS刺激小脑对PD患者静止性震颤的影响

PD典型的震颤是静止性震颤,但其病理生理机制尚不清楚^[23]。基底神经节区有神经元能产生与震颤相同节律的爆发式活动(震荡),基底节这种自身的活动变化会导致抑制性递质增多,诱发震颤^[24]。然而,最近的证据指出,PD静止性震颤可能是涉及丘脑、大脑皮质运动区和小脑的更广泛神经网络异常的结果,是基底神经节与小脑-丘脑-皮质通路之间的病理交互作用引起的^[5]。Helmich等^[25]提出了PD静止性震颤的系统层面解释,称为“调光开关(dimmer switch)”假说:基底神经节的工作类似于在小脑-丘脑-M1环路中触发与震颤相关反应的“电灯开关”,小脑-丘脑-M1环路控制震颤的幅度。由于震颤对多巴胺药物治疗的反应不如运动迟缓和僵直好^[26],新的大脑神经调控技术开始尝试用于探究和治疗PD的震颤症状,例如TMS技术用于研究PD震颤的病理机制^[27]。Ni等^[18]通过对PD患者M1进行单脉冲刺激发现会重新诱发出静止性震颤,但对小脑的单脉冲刺激则不会诱发出,对M1和小脑进行单脉冲刺激都会重新诱发出姿势性震颤,表明静止性震颤和姿势性震颤是由不同的神经环路介导的,只有姿势性震颤利用了小脑-丘脑皮质网络。Bologna等^[13]为探究cTBS刺激小脑对PD患者静止性震颤的影响,强度为80%AMT,cTBS刺激作用于震颤侧的同侧小脑(枕骨粗隆下方1cm,外侧3cm),单次干预结果发现尽管M1兴奋性显著降低,但是PD患者的静止性震颤没有得到改善,表明小脑-丘脑-皮质通路并不是PD静止性震颤产生的主要参与因素,与之前Ni等人的研究结果一致。Lefaivre等^[17]将50例以震颤症状为主的PD患者分为外侧小脑组(20例)、内侧小脑刺激组(20例)和假刺激组(10例),接受1次低频rTMS治疗,刺激方案为1Hz,120% RMT的强度,一共刺激900脉冲。使用无线传感运动设备对每只手的静止性震颤和姿势性震颤进行定量评估,以及UPDRS-III量表评估运动表现,结果表明无论对小脑进行外侧还是内侧刺激,静止性震颤的严重程度都降低了,但这一效应仅适用于以震颤为主的PD患者。

PD静止性震颤的产生与小脑相关,通过抑制小脑活动的方法已经提供了证据来改善以震颤症状为主的PD患者的运动障碍,单次的TMS抑制治疗对于震颤症状有改善,表明

抑制方案的长期应用,包括多次重复 TMS,可能会产生更持久的益处^[17]。TMS技术的应用揭示了小脑在PD中病理生理学的潜在机制,也有望成为治疗静止性震颤的新的治疗方法。

2.3 TMS刺激小脑对PD患者步行功能的影响

步行功能障碍是一种进展性的损害,在疾病的发展过程中可以出现不同的步态障碍模式,早期典型的帕金森步态特征为步态拖曳、步长步幅减小、双臂摆动速度和幅度减少,甚至不摆动,晚期更常见冻结步态,主要出现于步行启动(启动犹豫)、转身、通过狭窄空间、双任务执行等情况下,在开阔空间行走减轻或消失^[28]。冻结步态是PD中最常见的致残症状之一,是跌倒的主要危险因素,并极大地影响患者的独立能力和生存质量^[29]。目前冻结步态发生的病理生理机制尚不清楚,其发生可能涉及多个脑区复杂的神经环路的功能障碍^[28]。以往的研究已经证明与健康受试者相比,PD患者的小脑活动增加,这种改变被认为是代偿性的^[5]。Janssen等^[19]学者分别用间歇θ爆发式刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)和cTBS刺激17例步态冻结的PD患者,刺激小脑(定位为枕骨粗隆下1cm,外3cm),以70%的静息运动阈值的强度进行,cTBS的刺激周期为40s, iTBS的刺激周期为192s,2次小脑刺激的间隔时间为1周。研究发现两种干预均可增加PD患者小步幅步态的步行速度,降低正常步幅步态的步行速度,但对PD患者冻结步态无明显改善作用,虽然关于小脑代偿性活动预防PD冻结步态的假设未得到证实,但步态步速的变化确实表明TBS刺激小脑后步态可得到改善。TBS刺激小脑不能改善冻结步态的一个原因可能是刺激小脑不能充分改善与冻结步态发生有关的复杂神经网络。例如脑干运动区域也与冻结步态的发生有关^[30],此外,研究报道脑桥核的DBS可以减少冻结发生的次数^[31]。虽然研究并没有证实TBS刺激小脑可以改善冻结步态,但结果确实为之后的研究提供了线索。

3 小结与展望

目前小脑神经调控在改善PD的运动症状和运动并发症方面研究资料有限,大多数研究的样本量较少且缺乏对照组,研究的结果和症状的亚型有很大的差异^[32]。虽然存在研究方法上的缺陷,但是研究表明TMS刺激小脑的确可以减轻某些特定的运动症状和运动并发症,可能在PD的治疗中起到辅助作用,同时患者症状的亚型、药物的使用、疾病的分期和TMS干预的方案等因素都会影响结果^[27,33]。小脑影响了PD的异动症、静止性震颤和步行功能障碍的产生,迄今为止,大部分的研究表明通过抑制小脑活动的方法可以改善PD患者的异动症和静止性震颤,但是TMS刺激小脑的治疗疗效的确切机制还未知,需要进一步的探索。关于对改善步

行功能障碍的作用,因为研究只采用了一次TBS刺激小脑,只能表明小脑在步态中发挥一定的作用,多次的治疗可能会增加和延长刺激的效果^[19]。未来的研究还可以结合fMRI和PET进行研究,这将有助于确定小脑及其相连的神经环路的活动如何受到TMS的影响,以及受影响的程度^[14]。另外也需要进行大样本随机安慰剂对照试验,评估小脑刺激对PD患者运动功能的影响,以确定TMS刺激小脑对PD患者的短期和长期益处^[33]。

综上所述,小脑神经调节是一种有应用价值的治疗方法,但还需要更多的研究来确定其改善PD运动症状及运动并发症的作用。

参考文献

- [1] Poewe W, Seppi K, Tanner CM, et al. Parkinson disease [J]. *Nature Reviews Disease Primers*, 2017, 3(1): 17013
- [2] Calabrese V. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030[J]. *Neurology*, 2007, 69(2): 223—224; author reply 4.
- [3] Chou YH, Hickey PT, Sundman M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(4): 432—440.
- [4] Mitterko LN, Baker KB, Beckinghausen J, et al. Consensus paper: experimental neurostimulation of the cerebellum [J]. *Cerebellum*, 2019, 18(6): 1064—1097.
- [5] Caligiore D, Helmich RC, Hallett M, et al. Parkinson's disease as a system-level disorder[J]. *NPJ Parkinsons Dis*, 2016, 2:16025.
- [6] Van Dun K, Bodranghien F, Manto M, et al. Targeting the cerebellum by noninvasive neurostimulation: a review [J]. *Cerebellum*, 2017, 16(3): 695—741.
- [7] Barker AT, Jalinous RI, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 325 (8437):1106—1107.
- [8] González-García N, Armony J, Soto J, et al. Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study[J]. *Journal of Neurology*, 2011, 258(7): 1268—1280.
- [9] Yang C, Guo Z, Peng H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for motor recovery in Parkinson's disease: a meta-analysis[J]. *Brain Behav*, 2018, 8 (11): e01132.
- [10] Huynh W, Krishnan A, Vucic S, et al. Motor cortex excitability in acute cerebellar infarct[J]. *Cerebellum (London, England)*, 2013, 12(6): 826—834.
- [11] Ito M. Control of mental activities by internal models in the cerebellum[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2008, 9(4): 304—313.

- [12] Wu T, Hallett M. The cerebellum in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 3): 696—709.
- [13] Bologna M, Di Biasio F, Conte A, et al. Effects of cerebellar continuous theta burst stimulation on resting tremor in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(9): 1061—1066.
- [14] Brusa L, Ceravolo R, Kiferle L, et al. Metabolic changes induced by theta burst stimulation of the cerebellum in dyskinetic Parkinson's disease patients[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(1): 59—62.
- [15] Koch G, Brusa L, Carrillo F, et al. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2009, 73(2): 113—119.
- [16] Ferrucci R, Cortese F, Bianchi M, et al. Cerebellar and motor cortical transcranial stimulation decrease levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease[J]. *Cerebellum*, 2016, 15(1): 43—47.
- [17] Lefaivre SC, Brown MJ, Almeida QJ. Cerebellar involvement in Parkinson's disease resting tremor[J]. *Cerebellum Ataxias*, 2016, 3:13.
- [18] Ni Z, Pinto AD, Lang AE, et al. Involvement of the cerebellothalamocortical pathway in Parkinson disease[J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(6): 816—824.
- [19] Janssen AM, Munneke MAM, Nonnekes J, et al. Cerebellar theta burst stimulation does not improve freezing of gait in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2017, 264(5): 963—972.
- [20] Voon V, Napier TC, Frank MJ, et al. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update[J]. *The Lancet Neurology*, 2017, 16(3): 238—250.
- [21] Yoo HS, Choi YH, Chung SJ, et al. Cerebellar connectivity in Parkinson's disease with levodopa-induced dyskinesia[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6(11): 2251—2260.
- [22] Sanna A, Follesa P, Puligheddu M, et al. Cerebellar continuous theta burst stimulation reduces levodopa-induced dyskinesias and decreases serum BDNF levels[J]. *Neurosci Lett*, 2020, 716:134653.
- [23] Hallett M. Parkinson's disease tremor: pathophysiology[J]. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2012, 18:S85—S86.
- [24] Helmich RC, Hallett M, Deuschl G, et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits?[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 11): 3206—3226.
- [25] Helmich R, Janssen M, Oyen W, et al. Pallidal dysfunction drives a cerebellothalamic circuit into Parkinson tremor[J]. *Annals of Neurology*, 2011, 69(2): 269—281.
- [26] Fishman PS. Paradoxical aspects of parkinsonian tremor[J]. *Mov Disord*, 2008, 23(2): 168—173.
- [27] Chen KS, Chen R. Invasive and noninvasive brain stimulation in Parkinson's disease: clinical effects and future perspectives[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(4): 763—775.
- [28] Mirelman A, Bonato P, Camicioli R, et al. Gait impairments in Parkinson's disease[J]. *The Lancet Neurology*, 2019, 18(7): 697—708.
- [29] Debu B, De Oliveira Godeiro C, Lino JC, et al. Managing gait, balance, and posture in Parkinson's disease[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2018, 18(5): 23.
- [30] Shine JM, Matar E, Ward PB, et al. Exploring the cortical and subcortical functional magnetic resonance imaging changes associated with freezing in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 4): 1204—1215.
- [31] Thevathasan W, Cole MH, Graepel CL, et al. A spatio-temporal analysis of gait freezing and the impact of pedunculopontine nucleus stimulation[J]. *Brain*, 2012, 135(Pt 5): 1446—1454.
- [32] Franca C, De Andrade DC, Teixeira MJ, et al. Effects of cerebellar neuromodulation in movement disorders: a systematic review[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 249—260.
- [33] Latorre A, Rocchi L, Berardelli A, et al. The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: a critical review[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(6): 769—782.