

Stroke, 2002, 33(12): 2950-2956.

- [32] Sugawara T, Ayer R, Jadhav V, et al. Simvastatin Attenuation of Cerebral Vasospasm After Subarachnoid Hemorrhage in Rats Via Increased Phosphorylation of Akt and Endothelial Nitric Oxide Synthase [J]. J Neurosci Res, 2008, 86(16): 3635-3643.
- [33] Li Q, Chen Y, Zhang X, et al. Scutellarin attenuates vasospasm through the Erk5-KLF2-eNOS pathway after subarachnoid hemorrhage in rats [J]. J Clin Neurosci, 2016, 34:

264-270.

- [34] Sabri M, Ai J, Lass E, et al. Genetic elimination of eNOS reduces secondary complications of experimental subarachnoid hemorrhage [J]. Cereb Blood Flow Metab, 2013, 33(7): 1008-1014.
- [35] Huang CY, Wang LC, Shan YS, et al. Memantine Attenuates Delayed Vasospasm after Experimental Subarachnoid Hemorrhage via Modulating Endothelial Nitric Oxide Synthase International [J]. J Mol Sci, 2015, 16(6): 14171-14180.

## 经颅磁刺激在共济失调中的研究进展

陈国杰<sup>1</sup>, 陈国英<sup>2</sup> 综述 石小毛<sup>2</sup>, 周琳<sup>3</sup> 审校

1. 郑州大学第一附属医院, 河南省郑州市 450052

2. 湖南省人民医院老年医学部, 湖南省长沙市 410005

3. 中南大学湘雅医院老年病科神经内科, 湖南省长沙市 410008

**摘要:**经颅磁刺激(TMS)是一种研究神经功能的非侵入式技术,其具有精准的定位能力和高组织穿透能力。而共济失调是一大类病因复杂的疾病,TMS在共济失调研究中具有独特优势。本文就TMS的原理,以及其在共济失调诊断、发病机制和治疗等方面的应用作一综述。

**关键词:**经颅磁刺激;共济失调

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.04.022

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种新的研究神经功能的无创技术,目前主要应用在耳鸣,癫痫,脑卒中,抑郁症,精神分裂症疾病的研究中,其安全性和有效性已初步得到了临床验证<sup>[1,2]</sup>。

共济失调是一种表现为小脑受累和精细运动受损的运动功能缺陷性疾病。近年来,多项应用TMS在研究共济失调的发病机制、不同类型共济失调的TMS参数、以及共济失调的诊疗等方面都取得了一定进展<sup>[3,4]</sup>。

### 1 TMS的原理

TMS是由Barker等<sup>[5]</sup>于1985年发明的一种研究神经生理的非侵入式刺激的方法。与传统的电刺激不同,磁场分布不受组织电阻率影响,且高频

变化磁场不受组织深度影响,当变化的电流通过线圈时,变化的磁场在组织中产生感应电流。肌肉骨骼电阻大,产生的感应电流微弱;神经组织电阻小,当感应电流的强度超过神经组织兴奋的阈值时,神经元去极化,进而影响神经细胞代谢。

TMS由最初的单脉冲TMS(single TMS, sTMS)和双脉冲TMS(paired TMS, pTMS)发展出重复性TMS(repeated TMS, rTMS)<sup>[6]</sup>。在刺激时程上,rTMS相当于sTMS的简单叠加;在刺激频率上,rTMS可分为高频rTMS和低频rTMS两种,高频rTMS刺激(5~25 Hz)能提高神经细胞兴奋性,提高皮质的兴奋性和增强皮质的功能;而低频rTMS刺激(<1 Hz)则降低神经细胞兴奋性,抑制皮质的活动<sup>[7]</sup>。在刺激间隔上,rTMS可以分为短刺激间隔rTMS和长刺

**基金项目:**湖南省科技厅重点研发计划-应用基础研究重点项目(2016JC2060)

**收稿日期:**2018-01-08;**修回日期:**2018-04-15

**作者简介:**陈国杰(1985-),男,医学博士,主要从事染色体结构和胃肠道神经系统研究。

**通信作者:**周琳(1970-),女,医学博士,副教授,硕士生导师,主要从事阿尔兹海默病等神经退行性疾病研究。E-mail:zhoulin90117@sina.com。

激间隔 rTMS, rTMS 在神经细胞不应期也可以对神经元进行刺激, 兴奋更多的中间神经元<sup>[6,8]</sup>。

相比直流电刺激, TMS 对神经系统疾病的刺激效果明显<sup>[6]</sup>, 但高频刺激可对神经元产生持续抑制作用, 导致皮质的兴奋 - 抑制失衡, 诱发癫痫的发生<sup>[9-11]</sup>, 因此, TMS 参数对 TMS 的临床应用具有重要意义。可通过改变线圈形状和调节磁场的刺激频率、方向、强度、间歇时间和持续时间等参数, TMS 能调节神经元的兴奋程度。相比 sTMS 和 pTMS, rTMS 能刺激神经元产生更大的电位变化, “开”与“关”大脑皮质兴奋或抑制状态, 调节兴奋或抑制的强度和持续时间等<sup>[7,12]</sup>。

TMS 常用技术参数有运动阈值 (motor threshold, MT)、皮质静息期 (cortical silent period, CSP)、皮质内抑制 (intracortical inhibition, ICI)、皮质内易化 (intracortical facilitation, ICF)、运动诱发电位 (motor evoke potential, MEP)、静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT) 和中枢传导时间 (central motor conduction time, CMCT) 等。

## 2 TMS 用于共济失调的诊断

当线圈材料和目标区域固定时, 磁场和感应电场的分布范围仅受线圈形状的影响。可根据研究目的改变线圈形状, 实现选择性地控制刺激磁场分布范围、变化频率、刺激间隔、刺激时间和强度, 实现特定神经束的精确空间定位<sup>[13]</sup>。Min 等<sup>[14]</sup>应用 TMS 成功确诊 1 例皮质脊髓束脱髓鞘病变患者, 该患者在磁共振 (MRI) 和弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 检测后, 仅发现皮质脊髓束和脑桥小脑纤维病变, 但 TMS 发现胫骨背部肌肉的 CMCT 延长, 将病变定性为皮质脊髓束的脱髓鞘病变。

TMS 可用于小脑传出功能的研究。Kurokawa-Kuroda 等<sup>[15]</sup>用 TMS 刺激人腿部对应的运动区, 引出了潜伏期长的比目鱼肌原始反应 (soleus primary response, SPR) 和比目鱼肌迟发反应 (soleus late response, SLR)。在共济失调患者中, SPR 明显延长, SLR 缩短, 但胫前肌原始反射正常。SLR 和 SPR 的改变是由大脑主要运动皮质与小脑之间联系紊乱所致, SLR 和 SPR 两个参数可以用于反应小脑功能。

TMS 可用于传输通路上引起共济失调的病灶的定位<sup>[4]</sup>。额叶 - 脑桥 - 小脑 - 丘脑 - 皮质环路中任何一环节的病灶, 均可引起共济失调, 不同脊髓小脑共济失调 (spinocerebellar ataxias, SCA) 对 TMS 刺激的反应不同, 小脑抑制效应可消失或减弱

或正常引出。根据环路的输入路径 (皮质 - 脑桥 - 小脑) 和输出路径 (小脑 - 丘脑 - 皮质), TMS 研究者通常将共济失调分为输入型共济失调和输出型共济失调。Kikuchi 等<sup>[4]</sup>在共济失调患者的小脑区域加一个小脑条件刺激 (conditioning cerebellar stimulus, CCS), 同时在皮质运动区加一个测试刺激 (test stimulus, TS), 在非共济失调肢体端, 小脑刺激信号能够抑制皮质的诱发电位; 当病灶位于内囊后肢和丘脑时, CCS 不能引出患侧肢体的小脑抑制效应; 当病灶位于皮质运动区时, CCS 可引出患侧肢体的小脑抑制效应。由于内囊后肢和丘脑处的病灶与小脑 - 丘脑 - 皮质通路有关, 病灶减弱了小脑的抑制效应, 而大脑中央前回和后回的病灶影响了皮质 - 脑桥 - 小脑通路, 并未涉及患者缺失的小脑 - 丘脑 - 皮质通路。因此, rTMS 可以区分共济失调患者的病灶是位于传入神经还是传出神经, 用于共济失调的定位诊断和分型。

## 3 TMS 与共济失调的发病机制

目前发现 SCA 的种类多达 20 余种, 不同类型的共济失调对 TMS 刺激的反应各不相同, 可能与神经通路中不同部位或不同类型的中间神经元有关, 但缺乏分子机制的理论支持。

小脑皮质内的 Purkinje 细胞抑制齿状核 - 丘脑 - 皮质通路的双突触易化联系的现象, 称为小脑抑制<sup>[16]</sup>。小脑抑制现象从侧面反映了皮质运动区的兴奋性, 即 MEP。正常情况下, 在小脑区施加 5 ~ 7 ms 的条件 TMS 刺激后, 对侧皮质主要运动区 (即 M1 区) 的 MEP 减弱。

rTMS 反应参数的差异可以用于区分不同类型的 SCA。Schwenkreis 等<sup>[17]</sup>检测了 SCA1、SCA2 和 SCA3 患者的 TMS 刺激后参数, SCA2 和 SCA3 患者 ICF 明显减弱, SCA1 患者 MT 明显增加, 但 CSP 和 ICI 在各类型患者中并无显著性差异, 作者推测 TMS 参数与 CAG 和 GAA 重复序列的差异有关。Restivo 等<sup>[18]</sup>认为 SCA2 的 TMS 参数与患者的 CAG 重复序列无关。故 SCA 类型与 GAA 重复序列的相关性还有待实验研究。

Oechsner 等<sup>[19]</sup>对 5 名 SCA 患者进行 TMS 刺激后, CSP 明显延长和 MT 明显增加。Restivo<sup>[18]</sup>等在 18 名 SCA2 患者中观察到相同现象, 20 名健康对照中并没有发现 CSP 和 MT 的改变。Wessel 等<sup>[20]</sup>对 24 名 SCA2 患者施加 TMS 刺激后, 仅有 10 名患者出现 CSP 延长, 有 2 名出现了不应期, 其余患者

的 CSP 未发生改变。Trompetto 等<sup>[21]</sup>研究了 SCA 患者不同病灶的 CSP 特点,病灶位于壳核或尾状核的患者组,其双侧 CSP 明显缩短;病灶位于丘脑核团、丘脑下部、苍白球或黑质的患者以及正常人的 CSP 无明显改变。Schwenkreis 等<sup>[17]</sup>未发现各类型 SCA 患者的 CSP 存在显著性差异。不同 SCA 患者的 CSP 特点各异,可能是神经传输通路中不同的抑制性神经元对缺氧和易损伤的耐受性不同。壳核或尾状核区域的病灶可兴奋皮质脊髓细胞,同时伴随皮质抑制神经元的兴奋性增加,出现 CSP 缩短,当病灶出现在其他部位时,可出现 CSP 延长,但具体的机制还有待实验研究。

Civardi 等<sup>[22]</sup>的研究发现,在壳核或尾状核有病灶的 SCA 患者中,给予 rTMS 刺激后,MEP 振幅增大,可能是皮质脊髓束细胞的兴奋性增加和皮质内抑制环路的兴奋性降低使 MEP 振幅增大。另外,有研究发现<sup>[21]</sup>,共济失调组在长刺激间隔 rTMS 后,MEP 的振幅减小,但正常对照组也出现了小脑易化效应,故 MEP 振幅减少不能作为 SCA2 的特征性参数。

#### 4 TMS 与 SCA 治疗

由于在共济失调患者体内,缺少小脑易化效应对运动系统的影响,TMS 刺激小脑皮质,活化 Purkinje 细胞,实现对 M1 区的抑制,或 TMS 的刺激弥补了 Purkinje 细胞缺失或功能受损所致的小脑核团抑制效应的不足,皮质抑制性中间神经元出现短暂易化,随之皮质运动区的兴奋性降低,表现出 MT 和 CSP 的延长,进而达到调控和治疗运动功能的目的<sup>[4,18]</sup>。rTMS 刺激后,局部血流量和神经细胞的代谢活动改变,影响抑制性和兴奋性神经递质的质量和数量,从而改善患者的步态等症状。rTMS 可以产生较长的后续效应,可在帕金森病、抑郁症和共济失调等神经系统复杂疾病的治疗中保持长效的作用<sup>[23,24]</sup>。

TMS 刺激后,神经中枢的局部血流量发生改变,需要更多的实验证明脑血流量的改变是由 TMS 直接导致。Shiga 等<sup>[25]</sup>和 Shimizu 等<sup>[26]</sup>研究发现,患者接受 TMS 治疗后,其脑桥和小脑的血流量增加,运动量增加,步态明显好转。Farzan 等<sup>[27]</sup>认为临床症状好转与 TMS 刺激后小脑向皮质运动区和非运动区的投射增加密切相关,而与局部血流量的增加无因果关系。

TMS 治疗共济失调等神经系统疾病的分子机

制尚不清楚,研究观点认为 TMS 改变神经递质和调控神经元基因的表达,影响神经元的代谢活动。用 25 Hz rTMS 持续刺激老年小鼠 14 d,小鼠前额叶神经细胞的  $\gamma$ -氨基丁酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid, GABA), N-乙酰天冬氨酸 (N-acetylaspartate, NAA) 和胆固醇的分泌量增加,接近于幼年小鼠水平<sup>[28]</sup>。Gao 等<sup>[29]</sup>研究发现,TMS 刺激后,健康志愿者大脑 M1 区的谷氨酸与谷氨酰胺复合物 (glutamate/glutamine, Glx) 浓度与 TMS 诱导的静息期时间长短正相关,而与 GABA 浓度变化无相关性。有研究发现,TMS 刺激后的中枢神经系统病灶部位的 GABA 受体表达可上调或下调,表明 TMS 刺激并未直接调控 GABA 的表达,TMS 可能通过调控神经细胞其他的表达而实现对中枢皮质的兴奋或抑制效应<sup>[29-32]</sup>。

#### 5 总结

共济失调是一大类病因复杂的疾病,TMS 以精准的定位能力和高组织穿透能力,使其在共济失调研究中具有独特优势,但目前应用经颅磁刺激技术对共济失调的研究还较少,参数调节等技术瓶颈也阻碍了该技术在共济失调研究中的应用,故还有待更多进一步的研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Chang MC, Kim DY, Park DH. Enhancement of Cortical Excitability and Lower Limb Motor Function in Patients With Stroke by Transcranial Direct Current Stimulation [J]. *Brain Stimulat*, 2015, 8 (3): 561-566.
- [2] Taylor JL, Gandevia SC. Transcranial magnetic stimulation and human muscle fatigue [J]. *Muscle Nerve*, 2001, 24 (1): 18-29.
- [3] Groiss SJ, Ugawa Y. Cerebellar stimulation in ataxia [J]. *Cerebellum Lond Engl*, 2012, 11 (2): 440-442.
- [4] Kikuchi S, Mochizuki H, Moriya A, et al. Ataxic hemiparesis: neurophysiological analysis by cerebellar transcranial magnetic stimulation [J]. *Cerebellum Lond Engl*, 2012, 11 (1): 259-263.
- [5] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. *Lancet Lond Engl*, 1985, 1 (8437): 1106-1107.
- [6] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex [J]. *Neuron*, 2005, 45 (2): 201-206.
- [7] Tremblay S, Beaulé V, Proulx S, et al. Relationship between transcranial magnetic stimulation measures of intracortical inhibition and spectroscopy measures of GABA and glutamate [J]. *Cerebellum Lond Engl*, 2012, 11 (1): 259-263.

- mate + glutamine [ J ]. J Neurophysiol , 2013 , 109 ( 5 ) : 1343-1349.
- [ 8 ] Machado S , Arias-Carrión O , Paes F , et al . Repetitive transcranial magnetic stimulation for clinical applications in neurological and psychiatric disorders : an overview [ J ]. Eur asian J Med , 2013 , 45 ( 3 ) : 191-206.
- [ 9 ] Kammer T , Vorweg M , Herrnberger B . Anisotropy in the visual cortex investigated by neuronavigated transcranial magnetic stimulation [ J ]. NeuroImage , 2007 , 36 ( 2 ) : 313-321.
- [ 10 ] Pascual-Leone A , Tormos-Muñoz JM . Transcranial magnetic stimulation : the foundation and potential of modulating specific neuronal networks [ J ]. Rev Neurol , 2008 , 46 ( Suppl 1 ) : S3-S10.
- [ 11 ] Rothkegel H , Sommer M , Paulus W . Breaks during 5 Hz rTMS are essential for facilitatory after effects [ J ]. Clin Neurophysiol , 2010 , 121 ( 3 ) : 426-430.
- [ 12 ] Deng ZD , Lisanby SH , Peterchev AV . Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation : simulation comparison of 50 coil designs [ J ]. Brain Stimulat , 2013 , 6 ( 1 ) : 1-13.
- [ 13 ] Hallett M . Transcranial magnetic stimulation and the human brain [ J ]. Nature , 2000 , 406 ( 6792 ) : 147-150.
- [ 14 ] Min Y , Park SH , Hwang SB . Corticospinal tract and pontocerebellar fiber of central pontine myelinolysis [ J ]. Ann Rehabil Med , 2012 , 36 ( 6 ) : 887-892.
- [ 15 ] Kurokawa-Kuroda T , Ogata K , Suga R , et al . Altered soleus responses to magnetic stimulation in pure cerebellar ataxia [ J ]. Clin Neurophysiol , 2007 , 118 ( 6 ) : 1198-1203.
- [ 16 ] Najac M , Raman IM . Integration of Purkinje cell inhibition by cerebellar nucleo-olivary neurons [ J ]. J Neurosci , 2015 , 35 ( 2 ) : 544-549.
- [ 17 ] Schwenkreis P , Tegenthoff M , Witscher K , et al . Motor cortex activation by transcranial magnetic stimulation in ataxia patients depends on the genetic defect [ J ]. Brain J Neurol , 2002 , 125 ( Pt 2 ) : 301-309.
- [ 18 ] Restivo DA , Lanza S , Saponara R , et al . Changes of cortical excitability of human motor cortex in spinocerebellar ataxia type 2 . A study with paired transcranial magnetic stimulation [ J ]. J Neurol Sci , 2002 , 198 ( 1-2 ) : 87-92.
- [ 19 ] Oechsner M , Zangemeister WH . Prolonged postexcitatory inhibition after transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with cerebellar ataxia [ J ]. J Neurol Sci , 1999 , 168 ( 2 ) : 107-111.
- [ 20 ] Wessel K , Tegenthoff M , Vorgerd M , et al . Enhancement of inhibitory mechanisms in the motor cortex of patients with cerebellar degeneration : a study with transcranial magnetic brain stimulation [ J ]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol , 1996 , 101 ( 4 ) : 273-280.
- [ 21 ] Trompetto C , Avanzino L , Marinelli L , et al . Corticospinal excitability in patients with secondary dystonia due to focal lesions of the basal ganglia and thalamus [ J ]. Clin Neurophysiol , 2012 , 123 ( 4 ) : 808-814.
- [ 22 ] Civardi C , Pisano F , Delconte C , et al . Effects of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with corticobasal syndrome [ J ]. Neurol Sci , 2015 , 36 ( 6 ) : 1007-1009.
- [ 23 ] Ku Y , Zhao D , Hao N , et al . Sequential roles of primary somatosensory cortex and posterior parietal cortex in tactile-visual cross-modal working memory : a single-pulse transcranial magnetic stimulation ( spTMS ) study [ J ]. Brain Stimulat , 2015 , 8 ( 1 ) : 88-91.
- [ 24 ] Liu X , Ramirez S , Pang PT , et al . Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall [ J ]. Nature , 2012 , 484 ( 7394 ) : 381-385.
- [ 25 ] Shiga Y , Tsuda T , Itoyama Y , et al . Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration [ J ]. J Neurol Neurosurg Psychiatry , 2002 , 72 ( 1 ) : 124-126.
- [ 26 ] Shimizu H , Tsuda T , Shiga Y , et al . Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration [ J ]. Tohoku J Exp Med , 1999 , 189 ( 3 ) : 203-211.
- [ 27 ] Farzan F , Wu Y , Manor B , et al . Cerebellar TMS in treatment of a patient with cerebellar ataxia : evidence from clinical , biomechanics and neurophysiological assessments [ J ]. Cerebellum Lond Engl , 2013 , 12 ( 5 ) : 707-712.
- [ 28 ] Wang H , Geng Y , Han B , et al . Repetitive transcranial magnetic stimulation applications normalized prefrontal dysfunctions and cognitive-related metabolic profiling in aged mice [ J ]. PloS One , 2013 , 8 ( 11 ) : e81482.
- [ 29 ] Gao W , Yu L , Liu Y , et al . Mechanism of GABA receptors involved in spasticity inhibition induced by transcranial magnetic stimulation following spinal cord injury [ J ]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci , 2015 , 35 ( 2 ) : 241-247.
- [ 30 ] Dyke K , Pépés SE , Chen C , et al . Comparing GABA-dependent physiological measures of inhibition with proton magnetic resonance spectroscopy measurement of GABA using ultra-high-field MRI [ J ]. Neuroimage , 2017 , 152 : 360-370.
- [ 31 ] Di Lazzaro V , Pellegrino G , Ranieri F , et al . Effects of repetitive TMS of the motor cortex on disease progression and on glutamate and GABA levels in ALS : A proof of principle study [ J ]. Brain Stimulat , 2017 , 10 ( 5 ) : 1003-1005.
- [ 32 ] Nowak M , Hinson E , van Ede F , et al . Driving Human Motor Cortical Oscillations Leads to Behaviorally Relevant Changes in Local GABA Inhibition : A tACS-TMS Study [ J ]. J Neurosci , 2017 , 37 ( 17 ) : 4481-4492.