

重复经颅磁刺激在认知功能障碍康复中的作用

宋桂芹^a, 王茂斌^b

【关键词】 重复经颅磁刺激; 认知障碍; 认知康复

【中图分类号】 R49; R743.32 【DOI】 10.3870/zgkf.2014.01.020

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是Barker于1985年创立的运动诱发电位的检测方法,重复经颅磁刺激(repetitive TMS, rTMS)是1992年在TMS基础上发展起来的新的神经电生理技术,能影响局部和远隔皮层功能,实现皮层功能区域性重建,影响多种神经递质和基因表达水平等;目前正逐渐用于治疗方面的研究,已证明对重症抑郁和运动功能障碍等有确切疗效^[1-2]。rTMS治疗作为一种无创性的治疗方法,对患者的认知功能的改善有促进作用,尤其对注意、学习记忆、空间忽略、语言、执行功能有提高的作用。rTMS对患者认知功能的治疗作用及其机制,是目前研究的热点并已显示出rTMS对认知功能障碍的防治具有良好的应用前景。本文对近几年本领域的国内外研究进展作一综述。

1 rTMS作用原理及刺激模式

1.1 rTMS作用原理、机制 TMS是一种非侵入性、安全的刺激皮层神经元的方法。它的原理是在放置于头部上方的线圈中通入脉冲电流,进而在线圈周围产生脉冲磁场,脉冲磁场在脑实质内产生感应电流,从而刺激相应的脑神经元,由于刺激参数的不同,其最终效应既可以引起暂时的大脑功能的兴奋也可以引起抑制,从而达到长时程的皮质可塑性的调节。rTMS是在TMS的基础上发展起来的,rTMS可以影响大脑皮质的兴奋性,如低频rTMS对皮质有抑制作用,高频rTMS则产生兴奋作用。竞争假说认为,两半球处于相互抑制的平衡状态,受损半球对未受损半球的抑制的缺失导致未受损半球的兴奋性相对增高,对受损半球的抑制加重。抑制未受损半球的兴奋性可以改变这种状况。研究证实

rTMS可调整刺激区域和相互作用脑区的脑血流量^[3],葡萄糖代谢和神经元兴奋性。大量的研究表明通过刺激皮层,引起皮层的相互作用可影响认知功能障碍患者的认知行为。机制可能与激活旁路或抑制错误适应性反应有关,即通过促进局部活动或抑制脑其他区域活动而辅助再学习。近来的研究表明高频磁刺激可引起类似正常学习结构的变化,正是与功能相对应的强化功能训练的结构可塑性的例证。脑损伤后行为的变化正是未损伤脑适应损伤而维持功能的证据。这种适应性变化限制了不当改变。进一步的研究应包括遗传学、实验神经生理学和脑功能影像,以探索与刺激相关的脑功能的变化。

1.2 rTMS治疗认知功能障碍的刺激模式 rTMS刺激模式包括刺激部位、刺激强度、刺激频率、刺激串间隔和刺激总数等参数。大量的研究显示^[4],认知功能障碍(注意、记忆、语言、执行功能等)的有效刺激部位多在左侧前额叶、左侧前额叶背外侧或右侧前额叶、右侧前额叶背外侧;单侧忽略的刺激部位多在右侧顶叶P3、P5点(EEG 10-20标准)。左侧前额叶、左侧前额叶背外侧的刺激频率为5、10、15、20Hz不等,多在10~20Hz之间;右侧前额叶、右侧前额叶背外侧多为1Hz。运动阈值在80~100%之间;刺激时间1、2、3、4、5、8、9、10s等,以2s、5s居多;间隔时间从5~24s及28s,60~90s不等,以24~28s居多;每日刺激脉冲总量,250~3000次不等,以1000~2000次为多,大多在1500次左右;疗程多2~4周,约10~20次。在众多的研究中,采用不同的刺激模式得到的结果也有差异。

2 rTMS对认知功能障碍的治疗作用

认知功能是大脑高级功能之一,从广义上是指人脑反映分析和认识客观事物的特点与联系,并揭示事物对人的意义与作用的心理活动。包括注意、记忆、感知觉、思维和语言等心理过程。rTMS治疗作为一种无创性的治疗方法,对患者的认知功能的改善有促进作用。

基金项目:首都医学科研发展基金资助(2009-3170)

收稿日期:2013-08-20

作者单位:首都医科大学 a.北京电力教学医院康复科,北京 100073; b. 附属宣武医院康复科,北京 100053

作者简介:宋桂芹(1966-),女,主任医师,博士后,主要从事神经康复的临床研究。

rTMS对患者认知功能的治疗作用及其机制,是目前研究的热点。

2.1 rTMS对记忆功能的改善 记忆是指能记住经历过的事物,并能在以后再现实或回忆,或在它重新呈现时能再认识;或记住将来要实现的活动或意图。从信息加工的角度来说,记忆是信息的输入、加工、储存和提取的过程。国外研究发现 rTMS 可提高健康受试者完成记忆任务^[5-7],高频 rTMS 对工作记忆及短暂记忆有促进作用。Fabre 等^[8]临床研究发现 rTMS 有助于促进脑梗死后学习记忆功能的恢复。Cotelli 等^[9]研究发现刺激左顶叶提高联想记忆任务的准确性,刺激 24 周后仍有提高,这些发现提示 rTMS 作用左顶叶可提高轻度认知功能障碍的记忆力。

Wang 等^[10]研究 rTMS 治疗血管性痴呆大鼠认知能力的恢复和海马(hippocampus, CA)CA1 区突触可塑性的作用,监测大鼠的空间结构和记忆,突触电镜超微结构的变化,通过实时 PCR、免疫印迹和免疫组化检测海马 CA1 区脑源性神经生长因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF), N-甲基-D-天门冬氨酸受体 1(N-methyl-D-aspartate receptor 1, NMDAR1), 突触体素(synaptophysin, SYN)的 mRNA 和蛋白表达。结果发现 rTMS 治疗后痴呆大鼠的学习和记忆能力提高明显,低频和高频治疗组海马 CA1 区突触超微结构改善。rTMS 治疗血管性痴呆的作用,可能与 rTMS 增强 BDNF、NMDAR1、SYN 的 mRNA 和蛋白表达的机制相关,影响了海马 CA1 区突触的可塑性。Bentwich 等^[11]双盲研究 rTMS 与认知功能训练治疗痴呆的作用,给予口服胆碱酯酶抑制剂, rTMS 与认知功能训练。磁共振成像(Magnetic resonance imaging, MRI)定位下刺激 6 个脑区,发现这些脑区认知功能提高,表明 rTMS 与认知功能训练是治疗阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)的具有广阔前景安全、有效的方法。Ahmed 等^[12]研究发现高频 rTMS 作用于左侧背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC),然后右侧 DLPFC 可提高轻到中度痴呆患者的认知功能,并持续 3 个月。黄居科等^[13]研究表明,低频 rTMS 对脑外伤患者前瞻性记忆功能的恢复有明显促进作用;在记忆提取问题上有研究证实,前瞻性记忆比回顾性记忆更依赖于自发性记忆的提取,认为注意与前瞻性记忆的提取有关^[14]。

2.2 rTMS对注意、执行功能的作用 注意力是指不被其他的内部刺激和外部刺激所干扰,而对特异性刺激产生注意的能力。注意的基本特征包括注意广度、注意维持和警觉、注意选择、注意转移、注意分配等。注意的选择和分配与执行功能密切相关。执行功能是

人独立完成有目的、自我控制的行为所必需的一组技能。包括计划、判断、决策、不适当反应的抑制、启动与控制有目的的行为、反应转移、动作行为的序列分析等,是高级认知功能过程。刘锐等^[15]研究表明低频 rTMS 治疗对精神分裂症患者的注意和执行功能有改善作用。在 rTMS 对患者的认知功能影响方面, Mogg 等^[16]进行的双盲对照研究发现,在磁刺激治疗结束后 2 周的随访中,治疗组的 Stroop 测验中执行功能显著进步。另外,李斌彬等^[17]的研究显示 20Hz 的磁刺激对健康被试者的注意定向有提高作用。rTMS 的生物学效应较为复杂,涉及到对多种神经递质的影响,对局部脑血流和代谢的影响,以及对早期即刻基因表达的影响等方面。另外,各个实验中治疗参数的不同,如刺激频率、刺激强度和治疗部位等差异,也会使磁刺激产生不同的效应及治疗效果。

2.3 rTMS对视觉空间忽略的作用 视觉空间忽略是对病灶对侧视觉空间的事物或刺激不能指向或集中。这种障碍的产生不是由于基本的感觉系统或运动系统的损伤造成。右侧皮层的破坏,不仅会减弱对左侧信息的定向能力,同样会失去对左侧半球的抑制作用,从而导致向右侧空间注意的倾向。Shindo 等^[18]小样本未设对照观察了低频 rTMS 刺激健侧顶后叶皮质对脑梗死后单侧空间忽略病人的远期效应。对 2 例慢性期脑梗死后单侧空间忽略患者 2 周内给予 P5 部位共 6 次低频 rTMS 刺激(0.9Hz, 95%运动阈值,每次 900 脉冲),之后每隔 2 周进行行为不集中测试,结果发现行为不集中测试分数显著改善,在刺激后 2~4 周尤其明显,第 6 周仍保持高于刺激前水平。因此,认为低频 rTMS 刺激健侧顶后叶皮质可减轻单侧空间忽略至少 6 周。宋为群等^[19]采用低频 rTMS 对视觉空间忽略的患者进行治疗,通过行为学方法观察其治疗前后忽略的变化并探讨其脑机制。14 例脑血管意外后伴视觉空间忽略 2 周后无自然恢复的患者,分为治疗组和对照组各 7 例,治疗组采用 rTMS 进行治疗,刺激强度为运动阈值的 90%,频率 0.5Hz,刺激位点位于患者健侧大脑的顶叶后部(EEG10-20 标准的 P3 点)。每次治疗 15min,每天 2 次,连续治疗 2 周。结果显示经过 rTMS 对左侧大脑的顶叶后部进行连续刺激 2 周后,患者的视觉空间忽略状况明显改善。其中线段划消及直线二等分测试均表现为治疗前后有明显的差异。表明 rTMS 治疗作为一种无创性的治疗方法,对视觉空间忽略有效。

2.4 rTMS对脑卒中后失语的作用 研究发现 rTMS 能提高健康受试者图片命名和其他语言相关的任务^[20-21]。AD 患者前额叶 rTMS 治疗,同样观察到图

片命名能力的改善。脑功能显像显示非流利失语患者右侧半球同种语言皮层功能激活(或许过度激活),这种激活可能是一种错误适应从而干扰失语恢复而不是促进失语恢复。低频 rTMS 减低皮层兴奋性,抑制过度激活从而调整语言神经网络的分布^[22]。研究表明进展性失语的患者右侧半球的兴奋性增加。对于语言功能,脑部病变的类型决定了右侧大脑半球活性代偿的程度^[22]。神经影像学检查证实脑卒中后失语患者的语言区皮质血流降低,而右侧半球相应语言区活性异常增加;因此, Martin 等^[23]选取 4 例非流利失语患者(左侧大脑半球卒中后 5~6 年)给予右侧 Broca's 区低频(1Hz)rTMS 刺激,10 次 rTMS 刺激治疗后发现患者图片命名能力显著改善。高频 rTMS 应用于原发进展性失语患者的左侧半球前额叶,诱导语言区的恢复,5d 后患者的语言功能有所改善^[24]。因而认为 rTMS 可作为失语治疗新的辅助方法。Cotelli^[25]给予 AD 患者左侧 DLPFC,20Hz 的 rTMS 刺激。认知测试结果表现在 rTMS 治疗 2 周和 4 周后及治疗结束后 8 周随访,比较听理解句子正确反应的比例,较治疗前差异显著。表现出治疗结束后 8 周的持久改善,表明 rTMS 是治疗 AD 患者语言障碍一种新方法。

2.5 其他治疗作用 TMS 作为一种有效的手段,可以用来检测一般神经精神障碍患者的神经皮层功能,还可用于精神分裂症的治疗,以认知神经科学的治疗方法改善精神分裂症患者的主动认知^[26]。Farzan 等^[27]使用 TMS-EEG 治疗精神分裂症患者 DLPFC 选择性 γ 抑制缺陷,结果表明 rTMS 作用于 DLPFC 可使 γ 共振正常化,提示恢复 DLPFC 区 γ 损伤,是提高精神分裂症患者认知功能的潜在方法。另外, Mayer 等^[28]初步研究表明, rTMS 治疗青少年难治性抑郁症,不仅可以使临床症状的得以改善和保持,而且不会引起长期的认知损伤。

3 结语与展望

rTMS 作为非侵入性技术已广泛应用于研究各种脑功能。高频 rTMS 线圈刺激可引起神经元去极化,产生持续效应,而非直接影响与情感和行为相关的相连区域。高频特异性作用于左侧前额叶背外侧,10~20Hz,连续 10~15 个序列,运动阈值在 80~110%,可引起显著认知功能的提高。显示对认知功能障碍治疗的积极作用,在临床应用方面有重要的价值。但由于个体差异较大,且最佳的刺激参数和治疗效果及其持续时间尚不明确,故仍需进一步研究。

近 10 年来, rTMS 的大量研究促进了对皮层兴奋性、脑内效应、作用机制及产生的生理学效应的了解;

采用脑电图/脑磁图 (Electroencephalogram/Magnetoencephalograph, EEG/MEG) 皮层映像和正电子发射断层成像/功能磁共振 (Positron emission tomography/Functional magnetic resonance imaging, PET/fMRI) 脑成像的研究方法将获得对大脑皮层功能的更全面的了解。新一代的无框架立体定位式 TMS 可以与 fMRI 的整合,将极大地提高 TMS 刺激部位的准确性,并精确控制刺激大脑的深度,从而可以准确地调节刺激的参数,提高神经系统疾病康复的潜能。因此, rTMS 在认知功能障碍方面的研究有广阔的前景。

【参考文献】

- [1] Fitzgerald PB, Benitez J, Castella A, et al. A randomized controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression[J]. *Am J Psychiatry*, 2006, 163(1):88-94.
- [2] 胡洁,宋为群. 经颅磁刺激应用于运动功能障碍的研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2009, 24(6):570-572.
- [3] Guse B, Falkai P, Wobrock T, et al. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation; a systematic review[J]. *J Neural Transm*, 2010, 117(1):105-122.
- [4] Carlo M, Stefano F, Leonardo G, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation [J]. *Brain Stimulation*, 2008, 29(1): 326-336.
- [5] Floel A, Cohen LG. Contribution of noninvasive cortical stimulation to the study of memory functions[J]. *Brain Res Rev*, 2007, 53(2): 250-259.
- [6] Sparing R, Mottaghy FM. Noninvasive brain stimulation with transcranial magnetic or direct current stimulation (TMS/tDCS)-From insights into human memory to therapy of its dysfunction[J]. *Methods*, 2008, 44(4):329-337.
- [7] Luber B, Kinnunen LH, Rakitin BC, et al. Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency and time-dependent effects[J]. *Brain Res*, 2007, 1128(1):120-129.
- [8] Fabre I, Galinowski A, Oppenheim C, et al. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2004, 19(9):833-842.
- [9] Cotelli M, Calabria M, Manenti R, et al. Brain stimulation improves associative memory in an individual with amnesic mild cognitive impairment[J]. *Neurocase*, 2012, 18(3):217-223.
- [10] Wang F, Geng X, Tao HY, et al. The restoration after repetitive transcranial magnetic stimulation treatment on

- cognitive ability of vascular dementia rats and its impacts on synaptic plasticity in hippocampal CA1 area[J]. *J Mol Neurosci*, 2010, 41(1): 145-155.
- [11] Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, et al. Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: a proof of concept study[J]. *J Neural Transm*. 2011, 118(3): 463-471.
- [12] Ahmed MA, Darwish ES, Khedr EM, et al. Effects of low versus high frequencies of repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function and cortical excitability in Alzheimer's dementia[J]. *J Neurol*. 2012, 259(1): 83-92.
- [13] 黄居科, 麦荣康, 陈尚杰. 低频重复经颅磁刺激对脑外伤患者前瞻性记忆功能的影响[J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2008, 11(6): 56-58.
- [14] Knight RG, Titov, Crawford M. The effects of distraction on prospective remembering following traumatic brain injury assessed in a stimulated naturalistic environment[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2006, 12(1): 8-16.
- [15] 刘锐, 王继军, 柳颢, 等. 重复经颅磁刺激治疗对精神分裂症认知功能影响的对照研究[J]. *上海精神医学*, 2008, 20(5): 257-260.
- [16] Mogg A, Purvis P, Eranti S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia a randomized controlled pilot study[J]. *Schizophr Res*, 2007, 93(1-3): 221-228.
- [17] 李斌彬, 周东丰, 管振全, 等. 高频重复经颅磁刺激对健康被试者情绪词注意的影响[J]. *中国临床康复*, 2006, 10(18): 1-3.
- [18] Shindo K, Sugiyama K, Huabao L, et al. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect [J]. *J Rehabil Med*, 2006, 38(1): 65-67.
- [19] 宋为群, 李永忠, 杜博琪, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗视觉空间忽略的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 22(6): 483-486.
- [20] Andoh J, Artiges E, Pallier C, et al. Modulation of language areas with functional MR image-guided magnetic stimulation[J]. *Neuroimag*, 2006, 29(2): 619-627.
- [21] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*, 2006, 63(11): 1602-1604.
- [22] Thiel A, Habedank B, Herholz K, et al. From the left to the right: How the brain compensates progressive loss of language function[J]. *Brain Lang*, 2006, 98(1): 57-65.
- [23] Martin PI, Naeser MA, Theoret H, et al. transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia[J]. *Sem in Speech Lang*. 2004, 25(2): 181-191.
- [24] Finocchiaro C, Maimone M, Brighina F, et al. A case study of Primary Progressive Aphasia: improvement on verbs after rTMS treatment [J]. *Neurocase*, 2006, 12(6): 317-321.
- [25] Calabria M, Manenti R, Rosini S, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82(7): 794-797.
- [26] Clintoek SM, Freitas C, Oberman L, et al. Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation: a neuroscientific probe of cortical function in schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2011; 70(1): 19-27.
- [27] Farzan F, Barr MS, Sun Y, et al. Transcranial magnetic stimulation on the modulation of gamma oscillations in schizophrenia[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2012, 1265(1): 25-35.
- [28] Mayer G, Aviram S, Walter G, et al. Long-term follow-up of adolescents with resistant depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *J ECT*, 2012, 28(2): 84-86.

欢 迎 投 稿