·综述·

经颅磁刺激在多发性硬化中应用的研究进展

刘旭佳[1,2]　朱璐[1,2]　徐阳[1,2]　张志强[1,2]

[1]中国医科大学附属盛京医院康复医学中心,沈阳　110134; [2]中国医科大学第二临床医学院,沈阳　110117

通信作者:张志强;Email:zhangzq@ sj-hospital.org

【摘要】 多发性硬化(MS)的临床表现包括痉挛、运动障碍、膀胱功能障碍、认知障碍、抑郁、疲劳等。药物治疗对改善其症状和延缓进展的效果有限,非药物治疗特别是非侵入性治疗成为当前研究的主要方向。经颅磁刺激(TMS)作为一种非侵入性治疗手段,越来越广泛地被应用于中枢神经系统损伤后多种功能障碍的康复。本文对 TMS 在 MS 中的应用作一综述,挖掘其在临床评估和治疗中的价值。

【关键词】 多发性硬化; 经颅磁刺激; 康复治疗; 康复评定; 物理治疗

基金项目:国家自然科学基金(82001485)

Funding: National Natural Science Foundation of China (82001485)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.03.018

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种基于神经保护和神经调控作用的非侵入性治疗手段,具有治疗神经和精神疾病的潜力[1]。近年来,TMS 被推荐为多种神经系统慢性疾病的治疗方法[2]。

多发性硬化(multiple sclerosis,MS)是一种以中枢神经系统炎性脱髓鞘病变为主要特点的免疫介导性疾病,其临床分型包括复发缓解型、继发进展型、原发进展型等[3]。主要症状包括痉挛、运动障碍、膀胱功能障碍、认知障碍、抑郁、疲劳等,症状可以以不同的组合形式出现,且症状之间存在相互影响[4]。MS 诊断推荐使用 2017 年 McDonald 标准[5],治疗以减轻症状和减缓疾病进展为主,目前药物对其的治疗效果有限。

TMS 在 MS 的评估和治疗中具有潜在作用。TMS 模式包括单脉冲刺激、成对脉冲刺激、重复脉冲刺激、θ 短阵脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)。TBS 包括连续性 θ 短阵脉冲刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)和间歇性 θ 短阵脉冲刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)[1]。单脉冲刺激和成对脉冲刺激在临床评估中应用较多,重复脉冲刺激和 iTBS则主要发挥治疗作用。

TMS 除被用于神经系统疾病的诊断和预后评估外,还在 MS 的治疗中发挥着重要作用,其对 MS 多种症状影响的相关研究已取得一定成果,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)指南[2]中也涉及关于 MS 的治疗。

TMS 评估 MS 的应用现状

单脉冲和成对脉冲刺激能够无创评估神经传导通路的功能完整性,提供皮质兴奋性和可塑性、皮质-脊髓和皮质-皮质投射,半球内和半球间相互作用的信息。而 MS 的特征性神经脱髓鞘病变会导致神经元通信障碍,故单脉冲和成对脉冲刺激在判断 MS 疾病转归、评价状态和治疗效果等方面具有一定的应用价值。

TMS 可为早期判断患者是否会发展为 MS 提供参考依据。临床孤立综合征被认为是 MS 的前驱期,Pallix-Guyot 等[6]在对临床孤立综合征患者 2 年内转化为 MS 的风险预测研究中,发现单脉冲刺激后对侧皮质静默期延长,阳性预测值为 75%。

除可用于早期预测外,TMS 的价值还体现在评估疾病状态。具体如下:①TMS 指标可用于反映 MS 发病的不同时期。Caramia 等[7]研究报道,由于复发期患者的皮质静默期持续时间较短,故采用成对脉冲刺激评估其皮质兴奋性变化,结果显示与健康对照者和缓解期患者相比,复发期患者的静息运动阈值明显增加,皮质静默期持续时间缩短,皮质内抑制减少;②TMS 指标与疾病的临床分型相关。Conte 等[8]在研究中采用单脉冲刺激诱发运动阈值和运动诱发电位,用成对脉冲刺激诱发皮质内抑制,结果显示继发进展型患者的运动阈值显著高于复发缓解型患者和对照组,运动诱发电位和皮质内抑制显著低于复发缓解型患者和对照组;另一项研究获得了相似的结果,采用成对脉冲刺激诱发短间隔皮质内抑制和皮质内易化,与复发缓解型患者和对照组相比,继发进展型患者的短间隔皮质内抑制和运动诱发电位显著降低,皮质内易化和静息运动阈值显著增加,短间隔皮质内抑制反映了 γ 受体介导的皮质内抑制机制,表明皮质内抑制减弱[9];近期的一项研究显示,成对脉冲刺激诱发的短间隔皮质内抑制和体感时间分辨阈值,可用于区分复发缓解型患者和继发进展型患者;短间隔皮质内抑制和体感时间分辨阈值异常,可用于反映神经退行性变过程[10];③TMS 指标可反映患者的功能障碍严重程度。临床扩展致残量表评分常用于评价 MS 患者的功能障碍程度,在 Caramia 等[7]和 Conte 等[8]的研究中,均发现临床扩展致残量表评分与 TMS 指标存在相关性;Neva 等[11]研究也得出了类似结论,神经传导受累越严重,功能障碍程度越严重。

TMS 在评估治疗效果方面也有一定意义。Ayache 等[12]将进展型 MS 患者分为疾病组和对照组,结果提示对照组患者的静息运动阈值增加,成对脉冲刺激诱发的短间隔皮质内抑制降低,临床扩展致残量表评分恶化。新近的一项研究采用 TMS 评估间充质干细胞治疗 MS 的效果,注射后未检测到明显的皮质兴奋性、半球内或半球间抑制变化,而运动诱发电位潜伏期和

运动传导时间有所延长[13]。

目前,TMS 是否具有诊断潜力还需深入探讨。若能够明确 TMS 评估与疾病亚型、分期或不同症状的关系,对于检测 MS 患者疾病状态或许是一个有价值的指标,在症状出现之前即可发现神经传导缺陷,以便及时治疗干预,同并给予疗效评价。

TMS 对 MS 患者痉挛症状的影响

痉挛是 MS 患者的常见症状。rTMS 循证治疗指南中[2]明确了 iTBS 可用于缓解 MS 患者的下肢痉挛,推荐强度为 B 级。在有关 iTBS 能有效改善痉挛的临床试验中,结果的不一致主要集中在治疗效果持续性方面,Boutiere 等[14]在研究中未见持续性效果,而 Mori 等[15]在刺激结束两周后仍可见持续性效果。Mori 团队在研究中将 iTBS 和运动疗法联合应用于下肢痉挛的 MS 患者,结果显示 iTBS 联合运动疗法和单独 iTBS 均能改善痉挛症状[16]。另一项研究对复发缓解型患者皮质区行iTBS治疗,结果虽未见痉挛症状改善,但可以观察到明确的神经电生理指标变化,包括 H/M 振幅比降低、皮质静默期延长[17]。

除 iTBS 以外,rTMS 也可以改善痉挛症状。有研究选取了 19 例下肢痉挛的复发缓解型患者,对其予以不同频率的 rTMS,结果发现 5 Hz、2 周的高频 rTMS 可以显著改善下肢痉挛症状,且效果持续到治疗结束后 7 d[18]。San 等[19]予以患者 MC 区 5 Hz的高频 rTMS 刺激,结果显示与假刺激组相比,rTMS 组的痉挛症状显著改善,且效果可持续到刺激后 1 个月。Kateva 等[20]对 65 例 MS 患者的 MC 区行高频 rTMS,结果发现患者的痉挛情况有所改善。两项荟萃分析结果亦表明高频 rTMS 可以显著改善 MS 相关的痉挛症状[21-22]。

在 iTBS 和 rTMS 两种方式的有效性方面,Korzhova 等[23]将 22 例继发进展型患者分为 10 Hz 高频 rTMS 组和 iTBS 组,结果发现两组患者的痉挛均明显改善,且组间差异无统计学意义。该团队的另 1 项研究对 iTBS、20 Hz 高频 rTMS、假刺激对痉挛的改善效果和长期效应进行了研究,结果发现 iTBS、20 Hz 高频 rTMS 均能显著改善痉挛,且 iTBS 表现出了更好的长期效应,效果持续了 12 周[24]。

TMS 可能通过多种不同的机制改变神经元活动,包括调节神经网络兴奋性、改变活动依赖的突触可塑性、激活反馈回路等。改善痉挛的机制可能是通过调节皮质脊髓束,进而改善其神经可塑性。胼胝体的参与亦可能是重要成分,TMS 诱导的信号可以从一侧半球传递至另一侧半球。iTBS 可能在启动运动皮质的神经元活动中发挥作用。目前有关痉挛的研究大多集中于下肢,且样本量较小,未来可考虑在大样本量患者群体中,增加上肢痉挛情况的疗效观察。

TMS 对 MS 患者运动功能的影响

在 MS 患者中大约有 30%~40%以运动障碍为首发症状,大多数患者在其病程中都会出现运动障碍,大约 70%的患者会出现脑干和小脑的症状,影响运动协调性和灵活性。

目前 TMS 对 MS 患者运动功能影响的研究主要集中在手功能方面。Koch 等[25]研究结果显示,rTMS 改善了患者的手部灵巧性。Elzamarany 等[26]得出了类似的结论,其将 24 例患者(复发缓解型/继发进展型)按照随机数字表法分为 A 组和 B 组,分别接受 rTMS 和 rTMS+假刺激,结果显示 A 组完成九孔钉板任务所需的时间显著减少,且复发缓解型患者的表现优于继发进展型患者。Azin 等[27]将 36 例复发缓解型患者分为 iTBS 组和假刺激组,结果显示 iTBS 组患者的手部灵活性提高。

步态异常和平衡功能障碍也是 MS 患者常见的活动受限原因,多由小脑回路受累所致。一项随机双盲对照试验显示,小脑部位 iTBS 联合前庭康复训练可改善 MS 患者的步态和平衡功能[28]。此外,Burhan 等[29]研究报道,1 例复发缓解型患者在接受左前额叶 6 Hz 的高频 rTMS 治疗后,行走时间、步速和步频改善。

TMS 对 MS 患者膀胱功能的影响

MS 患者常会出现尿失禁或排尿困难等症状,严重影响患者的生活质量。多数与 MS 相关的研究将膀胱功能作为次要指标。Centonze 等[18]和 Kateva 等[20]研究报道,在 MC 区予以高频 rTMS 刺激后,患者的排尿功能显著改善。San 等[19]给予患者高频 rTMS 刺激 1 周和 1 个月,结果发现患者的漏尿量显著下降。Korzhova 等[23]比较了高频 rTMS 和 iTBS 方案对继发进展型患者排尿功能的影响,结果显示两种方案均可改善排尿功能。上述结果表明,通过刺激皮质区,可以增加皮质脊髓兴奋性,在改善痉挛的同时,缓解膀胱肌肉失调,促使尿道外括约肌松弛,一定程度上改善逼尿肌的收缩功能。

TMS 对 MS 患者认知功能的影响

约 40%~70%的 MS 患者存在认知功能障碍[30]。MS 早期阶段,患者在执行认知相关任务时,由于存在功能代偿,症状通常较为轻微。MS 患者的认知功能与皮质可塑性显著相关,可在一定程度上弥补其结构损伤[31]。Hulst 等[32]选取了 17 例 MS 患者和 11 例健康对照者进行认知功能的相关研究,结果发现基线水平下,MS 患者显示出更高的任务相关额叶激活,这种激活在 rTMS 作用后消失;对患者行 10 Hz 的 rTMS 刺激后,N-back任务的准确性提高,提示其工作记忆能力改善;与假刺激组相比,rTMS 组患者右侧前额叶背外侧区(dorsolateral prefrontal cortex,DLPFC)、右侧尾状核、双侧扣带回之间的任务相关功能连接增加。上述结果提示,rTMS 影响认知功能的机制可能基于其诱导的神经网络改变。

TMS 对 MS 患者抑郁状态的影响

抑郁是 MS 患者较为常见的精神障碍,约 50%的患者在发病后表现出明显的抑郁状态[33]。Gaede 等[34]研究显示,对患者 MC 区予以 5 Hz 的 rTMS 治疗后,抑郁相关评分显著下降,6 周随访时效果仍然持续。Kateva 等[20]的研究结果也提示高频 rTMS可以改善 MS 患者的情绪障碍。抑郁与 MS 之间的关系较为复杂,社会心理因素和疾病本身均可能是抑郁出现的诱因。未来需要更多的研究来明确抑郁症与 MS 之间的关系,阐明 rTMS对于 MS 的治疗价值,并确定最佳治疗方案。

TMS 对 MS 患者疲劳症状的影响

疲劳是大多数 MS 患者会出现的症状,也是导致其生活质量低下的主要原因。这一症状的产生,与临床、神经心理学、神

经解剖学、神经免疫和神经生理学等多维度相关。在上肢的持续低强度运动任务中,MS 患者表现出更高的疲劳度,且由 TMS 诱发皮质运动的驱动力显著增加[35]。疲劳的治疗区域为前额叶区和 MC 区,相比于前额叶区,刺激 MC 区对缓解患者的疲劳症状更为有效。Gaede 等[34]对患者的 MC 区予以 5 Hz 的 rTMS 治疗,探讨其对 MS 患者疲劳水平的影响,结果发现患者的疲劳症状改善,且随访 6 周时疗效仍然持续。Korzhova 等[19]和 San 等[24]在研究中提到,对 MC 区予以高频 rTMS 治疗后,患者的疲劳症状得到改善。Gaede 团队在进一步研究中,将 33 例 MS 患者随机分为前额叶区组、MC 组和假刺激组,结果显示真刺激组疲劳症状明显改善,其中 MC 组改善更为明显[36]。

MS 患者产生疲劳的机制尚不明确。基于功能性磁共振的研究结果显示,存在疲劳症状的 MS 患者,其前额叶区与腹侧纹状体的功能连接受损[37]。

小结

MS 的疾病亚型、发病症状、预后和治疗反应等都存在明显的异质性,其病理生理机制尚未完全阐明,除脱髓鞘外,轴突变性、血脑屏障破坏、皮质萎缩、炎症激活等都可能是发病的原因。TMS 评估指标有潜力成为 MS 的生物标志物之一。TMS 可作为 MS 隐匿症状出现及进展的评估工具,对表现出疾病进展迹象的患者进行早期干预,避免残疾程度加重。

关于 TMS 在 MS 患者治疗中的应用,大多数研究结果显示 TMS 能够在一定程度上缓解症状、改善预后。除痉挛外,运动障碍、膀胱功能障碍、认知功能障碍、抑郁、疲劳等症状在经过 TMS 治疗后,均有不同程度改善。关于刺激参数的选择,MC 区高频刺激是多数研究选择的方案。

有关 TMS 在 MS 中的应用,现有的研究存在一定的异质性,即使针对同一症状,TMS 应用的类型、靶向区域、治疗持续时间、治疗效果评价等也有很大不同。近年来,TMS 在 MS 中应用的相关研究愈发广泛且深入,随着技术的不断发展及进步,明确的靶向区域和更深的作用部位亦或可能实现。未来还需要开展更多高质量、多中心的大样本量研究,指制订合理的治疗方案,以明确 TMS 对 MS 患者的价值,使更多患者受益。

参 考 文 献

[1] Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallee A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation(TMS) and repetitive TMS(rTMS)[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2015, 58(4): 208-213. DOI: 10.1016/j.rehab.2015.05.005.

[2] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2): 474-528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002.

[3] Yamout B, Sahraian M, Bohlega S, et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of multiplesclerosis: 2019 revisions to the MENACTRIMS guidelines[J]. Mult Scler Relat Disord, 2020, 37: 101459. DOI: 10.1016/j.msard.2019.101459.

[4] Fernández O, Costa-Frossard L, Martínez-Ginés M, et al. The broad concept of "spasticity-plus syndrome" in multiple sclerosis: a possible new concept in the management of multiple sclerosis symptoms[J]. Front Neurol, 2020, 11: 152. DOI: 10.3389/fneur.2020.00152.

[5] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(2): 162-173. DOI: 10.1016/S1474-4422(17)30470-2.

[6] Pallix-Guyot M, Guennoc AM, Blasco H, et al. Predictive value of motor evoked potentials in clinically isolated syndrome[J]. Acta Neurol Scand, 2011, 124(6): 410-416. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2011.01498.x.

[7] Caramia M, Palmieri M, Desiato M, et al. Brain excitability changes in the relapsing and remitting phases of multiple sclerosis: a study with transcranial magnetic stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2004, 115(4): 956-965. DOI: 10.1016/j.clinph.2003.11.024.

[8] Conte A, Lenzi D, Frasca V, et al. Intracortical excitability in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2009, 256(6): 933-938. DOI: 10.1007/s00415-009-5047-0.

[9] Vucic S, Burke T, Lenton K, et al. Cortical dysfunction underlies disability in multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2012, 18(4): 425-432. DOI: 10.1177/1352458511424308.

[10] Daniele B, Matteo T, Giovanna B, et al. Are neurophysiological biomarkers able to discriminate multiple sclerosis clinical subtypes[J]. Biomedicines, 2022, 10(2): 231. DOI: 10.3390/biomedicines10020231.

[11] Neva JL, Lakhani B, Brown KE, et al. Multiple measures of corticospinal excitability are associated with clinical features of multiple sclerosis[J]. Behav Brain Res, 2016, 297: 187-195. DOI: 10.1016/j.bbr.2015.10.015.

[12] Ayache SS, Creange A, Farhat WH, et al. Cortical excitability changes over time in progressive multiple sclerosis[J]. Funct Neurol, 2015, 30(4): 257-263. DOI: 10.11138/fneur/2015.30.4.257.

[13] Francois T, Yekta A, Anthony R, et al. Neurophysiological outcomes following mesenchymal stem cell therapy in multiple sclerosis[J]. Clin Neurophysiol, 2022, 136: 69-81. DOI: 10.1016/j.clinph.2022.01.125.

[14] Boutiere C, Rey C, Zaaraoui W, et al. Improvement of spasticity following intermittent theta burst stimulation in multiple sclerosis is associated with modulation of resting-state functional connectivity of the primary motor cortices[J]. Mult Scler, 2017, 23(6): 855-863. DOI: 10.1177/1352458516661640.

[15] Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis[J]. Eur J Neurol, 2010, 17(2): 295-300. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2009.02806.x.

[16] Mori F, Ljoka C, Magni E, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis[J]. J Neurol, 2011, 258(7): 1281-1287. DOI: 10.1007/s00415-011-5924-1.

[17] Dieguez-Varela C, Lion-Vazquez S, Fraga-Bau A, et al. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity in patients with recurring multiple sclerosis: the results of a double-blind randomised clinical trial[J]. Rev Neurol, 2019, 69(2): 45-52. DOI: 10.33588/rn.6902.2018275.

[18] Centonze D, Koch G, Versace V, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis[J]. Neurology, 2007, 68(13): 1045-1050. DOI: 10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62.

[19] San AU, Yilmaz B, Kesikburun S. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis[J]. J Clin Neurol, 2019, 15(4): 461-467. DOI: 10.3988/jcn.2019.15.

4.461.

[20] Kateva V, Kmetska K, Milushev E, et al. Muscle spasticity and the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with multiple sclerosis[J].J Neurol Neurosci,2018,9:39. DOI:10.21767/2171-6625-C1-008.

[21] Kan RL,Xu GX,Shu KT,et al.Effects of non-invasive brain stimulation in multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2022, 13: 20406223211069198. DOI: 10. 1177/20406223211069198.

[22] Chen X,Yin L,An Y,et al.Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in multiple sclerosis:a systematic review and meta-analysis [J].Mult Scler Relat Disord,2022,59:103564.DOI:10.1016/j.msard.2022.103564.

[23] Korzhova J, Chervyakov A, Poydasheva A, et al. The application of highfrequency and iTBS transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity in the patients presenting with secondary progressive multiple sclerosis[J].Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult,2016,93(5):8-13.DOI:10.17116/kurort201658-13.

[24] Korzhova J,Bakulin I,Sinitsyn D,et al.High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis [J].Eur J Neurol,2019,26(4):680.DOI:10.1111/ene.13877.

[25] Koch G,Rossi S,Prosperetti C,et al.Improvement of hand dexterity following motor cortex rTMS in multiple sclerosis patients with cerebellar impairment[J]. Mult Scler, 2008, 14(7): 995-998. DOI: 10. 1177/1352458508088710.

[26] Elzamarany E, Afifi L, El-Fayoumy N, et al. Motor cortex rTMS improves dexterity in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis[J].Acta Neurol Belg,2016,116(2):145-150.DOI:10.1007/s13760-015-0540-y.

[27] Azin M,Zangiabadi N,Iranmanesh F,et al.Effects of intermittent theta burst stimulation on manual dexterity and motor imagery in patients with multiple sclerosis: a quasi-experimental controlled study[J].Iran Red Crescent Med J, 2016, 18(10): e27056. DOI: 10. 5812/ircmj.27056.

[28] Marco T, Maria GG, Silvia S, et al. Cerebellar intermittent theta-burst stimulation combined with vestibular rehabilitation improves gait and balance in patients with multiple sclerosis: a preliminary double-blind randomized controlled trial[J]. Cerebellum, 2020, 19(6): 897-901. DOI:10.1007/s12311-020-01166-y.

[29] Burhan A,Subramanian P,Pallaveshi L,et al.Modulation of the left prefrontal cortex with high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation facilitates gait in multiple sclerosis[J].Case Rep Neurol Med,2015,2015:251829.DOI:10.1155/2015/251829.

[30] Chiaravalloti ND, Deluca J.Cognitive impairment in multiple sclerosis [J].Lancet Neurol,2008,7(12):1139-1151.DOI:10.1016/S1474-4422(08)70259-X.

[31] Carolin B,Iris-Katharina P,Meng M,et al.The degree of cortical plasticity correlates with cognitive performance in patients with multiple sclerosis[J]. Brain Stimul, 2022, 15(2): 403-413. DOI: 10.1016/j.brs.2022.02.007.

[32] Hulst HE, Goldschmidt T, Nitsche MA, et al. rTMS affects working memory performance, brain activation and functional connectivity in patients with multiple sclerosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2017,88(5):386-394.DOI:10.1136/jnnp-2016-314224.

[33] Paparrigopoulos T, Ferentinos P, Kouzoupis A,et al.The neuropsychiatry of multiple sclerosis: focus on disorders of mood, affect and behaviour[J]. Int Rev Psychiatry, 2010, 22(1): 14-21. DOI: 10.3109/09540261003589323.

[34] Gaede G,Tiede M,Lorenz I,et al.1799-deep transcranial magnet stimulation improves depression and fatigue in multiple sclerosis[J].Eur Psychiatry,2013, 28:1.DOI:10.1016/S0924-9338(13)76769-5.

[35] Brotherton EJ,Sabapathy S, Mckeown DJ,et al.People with multiple sclerosis have reduced TMS-evoked motor cortical output compared with healthy individuals during fatiguing submaximal contractions[J].J Neurophysiol,2022,128(1):105-117. DOI: 10.1152/jn.00514.2021.

[36] Gaede G,Tiede M,Lorenz I,et al.Safety and preliminary effificacy of deep transcranial magnetic stimulation in MS-related fatigue[J].Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm, 2017, 5(1): 423. DOI: 10. 1212/NXI.0000000000000423.

[37] Jaeger S,Paul F,Scheel M,et al.Multiple sclerosis-related fatigue: altered resting-state functional connectivity of the ventral striatum and dorsolateral prefrontal cortex[J]. Mult Scler, 2019, 25(4): 554-564. DOI:10.1177/1352458518758911.

(修回日期:2023-01-21)
(本文编辑:凌　琛)