

小脑无创脑刺激对皮质脊髓兴奋性的影响及其应用进展

廖伶艺¹ 彭秋怡¹ 徐沛东² 高长越¹

¹陆军军医大学大坪医院康复理疗科,重庆 400042; ²陆军特色医学中心医疗保障中心,重庆 400042

通信作者:高长越,Email:1435849215@qq.com

【摘要】 无创脑刺激(NIBS)是近年来广泛应用于临床的一种新型康复治疗技术,已被证实对多种疾病导致的功能障碍具有治疗作用。当前针对 NIBS 的应用研究主要集中在大脑皮质方面,而小脑作为 NIBS 技术新兴的刺激靶点,研究者对其了解仍然有限。近年来有越来越多的研究表明小脑 NIBS 不仅可调节小脑皮质功能,还能调控大脑远隔初级运动皮质区及相关脑区功能,从而影响皮质脊髓兴奋性。本文将对小脑 NIBS 调控皮质脊髓兴奋性的潜在作用机制、相关临床应用及存在的问题等方面进行综述,以期小脑 NIBS 的临床应用及后续深入研究提供参考资料。

【关键词】 小脑; 无创脑刺激; 皮质脊髓兴奋性; 经颅直流电; 经颅磁刺激

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2021.11.021

小脑体积约占全脑体积的 10%,但拥有超过 50%的脑神经元细胞,在运动、认知、手眼协调、平衡等多个方面发挥重要作用^[1]。小脑无创脑刺激(non-invasive brain stimulation, NIBS)技术可调节小脑皮质兴奋性,并通过小脑-丘脑-皮质通路影响皮质脊髓兴奋性,该技术的有效性安全性已在健康成人研究中得到证实,并被广泛应用于特发性震颤、帕金森病、脑卒中等神经系统疾病的临床治疗中^[2]。然而由于 NIBS 技术参数复杂,目前尚无统一的标准化评估、治疗方案。既往研究表明,皮质脊髓兴奋性是评估脑卒中等神经系统疾病患者运动功能预后及疗效的潜在指标,在制订康复目标、计划及评估康复干预疗效方面具有重要意义。本文就小脑 NIBS 对皮质脊髓兴奋性的影响及其应用进展进行综述,以期小脑 NIBS 的临床应用及后续研究提供参考资料。

小脑 NIBS 的理论基础

小脑与大脑皮质及其他皮质下结构协同,在自适应学习和随意运动的启动中发挥重要作用^[3-4]。小脑神经网络十分复杂,在皮质运动区及非运动区均有投射^[5]。当小脑发生损伤后,损伤同侧的肢体会出现运动控制障碍,患者虽能继续运动,但会失去精度,产生不稳定、不协调或时序错误的运动,可见小脑的基本功能是校准运动细节,而不是启动运动。此外小脑在

运动学习中也发挥至关重要的作用,可对动作的执行方式进行微调^[6-7]。

小脑 NIBS 与皮质脊髓兴奋性

小脑在自主运动的协调及控制中发挥重要作用^[8],可通过小脑-初级运动区(primary motor area, M1)回路(图 1)与 M1 区产生紧密解剖及功能连接^[9],发挥持续性信息共享等作用。该通路由小脑浦肯野细胞(Purkinje cell, PCs)发出,经由齿状核、腹侧丘脑到达 M1 区,PCs 可影响齿状核中的齿状细胞,抑制其向腹侧丘脑及 M1 区发送兴奋性刺激(图 2A)。小脑与 M1 间的功能连接性可使用 NIBS 进行评估^[2]。

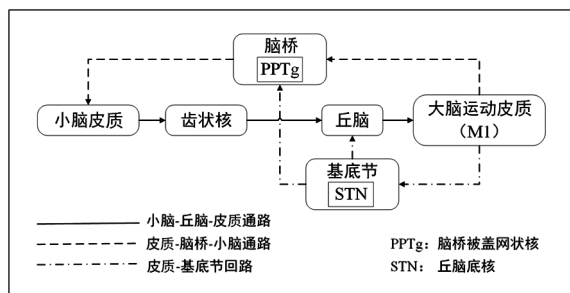


图 1 小脑-M1 的传入/传出通路简图

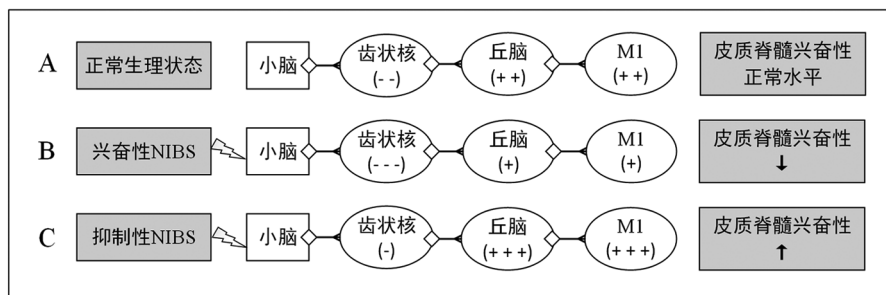


图 2 小脑 NIBS 对健康个体皮质脊髓兴奋性的预期影响

NIBS 可分为经颅电刺激和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)两大类,包括经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)、经颅交流电刺激(transcranial alternating current stimulation, tACS)、重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)、成对关联刺激(paired associative stimulation, PAS)和 theta 节律刺激(theta burst stimulation, TBS)等。尽管有大量证据表明,小脑 NIBS 干预可能会提高或降低皮质脊髓兴奋性,但目前尚不清楚兴奋性/抑制性 NIBS 干预对小脑皮质的确切作用^[2]。根据小脑-丘脑-皮质通路的神经突触性质,依循既往研究推测,对 M1 区具有兴奋作用的 NIBS 技术,如阳极 tDCS、间歇性 TBS(intermittent theta burst stimulation, iTBS)、高频 rTMS(频率>5 Hz)、间隔 25 ms 的 PAS(PAS 25)和间隔 21.5 ms 的 PAS(PAS 21.5)等,将其应用于小脑时会降低皮质脊髓兴奋性(图 2B)。而对 M1 区具有抑制性作用的 NIBS 技术,如阴极 tDCS、连续性 TBS(continuous theta burst stimulation, cTBS)、低频 rTMS(频率<5 Hz)和 PAS(延迟<10 ms)等,将其应用于小脑时可提高皮质脊髓兴奋性(图 2C)。

小脑 NIBS 在皮质脊髓兴奋性研究中的应用

一、小脑抑制的评估

小脑对机体运动皮质具有抑制作用,称为小脑抑制(cerebellar brain inhibition, CBI)。有证据表明 CBI 变化与机体运动学习功能密切相关^[10],现就 CBI 的评估原理及具体方案综述如下。

1. CBI 评估原理:将电(磁)刺激施加于枕骨粗隆部位诱发小脑皮质活动 5 ms 后,对 M1 区进行磁刺激并记录参考肌肉的运动诱发电位(motor-evoked potential, MEP)^[11];小脑经刺激后,发现小脑皮质中 PCs 激活,MEP 波幅显著降低,提示 PCs 活性增强能抑制小脑核兴奋性输出,进一步减弱从丘脑腹外侧核传递至皮质神经元的兴奋性信号^[12]。这些神经元可与锥体束神经元、中间神经元和下丘神经元连接并介导皮质输出,从而诱发 CBI 中的 MEP 抑制效应^[13]。

2. 评估指标:进行 CBI 评估时施加于小脑部位的刺激称为条件刺激,施加于 M1 区的刺激称为测试刺激。通常将施加条件刺激后,再施加测试刺激诱发出的 MEP 与单独施加测试刺激引出的 MEP 比值作为 CBI 的评估指标,如比值低于 1.0 则认为大脑皮质功能受到抑制^[14]。

3. 参考肌肉的选择:进行 CBI 评估时常用的参考肌肉包括第一背侧骨间肌(first dorsal interosseus, FDI)、拇短展肌(abductor pollicis brevis, APB)、指总伸肌和胫前肌等,但由于支配下肢肌肉的脑区分布较局限且难以定位,较少有研究将下肢肌肉作为参考肌肉^[2]。

4. 刺激强度:①条件刺激强度——因采用高强度脉冲刺激枕骨粗隆时人体产生不适感,故临床多选择 85%~95%活动运动阈值(active motor threshold, AMT)水平作为条件刺激强度^[15]。②测试刺激强度——常以能引起 0.5~1.0 mV MEP 的最小刺激强度作为测试刺激强度^[16],且使用较小强度(诱发较低 MEP 波幅)测试刺激引发的 CBI 效应更显著。

5. 刺激部位及线圈方向:①刺激部位——小脑-M1 连接在小脑后上方的小叶 V、VI 和 V III 中较突出^[17],因此小脑条件刺激线圈通常定位于外耳道水平枕骨粗隆向外侧偏移 3 cm 处或

再向下方移动 1 cm 以刺激小叶 V、V III,测试刺激线圈则应用于另一侧 M1 区。②线圈方向——早期研究表明,只有当线圈方向满足线圈结点处电流向下流动时才会产生 MEP 抑制作用^[18]。与 NIBS 的常规刺激区域(如运动皮质)比较,小脑皮质结构更复杂,PCs 轴突方向高度不规则,不同方向的电流最终对小脑皮质 PCs 的激活作用几乎无差异,所以进行小脑刺激时推荐线圈方向尚未达成共识。

6. 间隔时间:刺激间隔(interstimulus interval, ISI)是指条件刺激间隔的时间^[18],最常用的间隔时间是 5 ms^[19],间隔时间过长可能会导致周围神经纤维功能受到抑制,间隔时间过短则不能产生显著的抑制作用^[20]。

7. 线圈类型:TMS 线圈的大小、数量和角度决定磁刺激的作用深度及聚焦范围。常用于 CBI 检测分析的线圈包括双锥(double cone, DC)线圈和“8”字型线圈,DC 线圈作用深度较深,而“8”字型线圈聚焦功能较强。大多数研究使用直径 110 mm 的 DC 线圈进行条件刺激,使用单圈直径 70 mm 的“8”字型线圈进行测试刺激^[21]。

二、小脑 tDCS 的应用

小脑 tDCS 是一种非侵入性刺激技术,可调节健康人小脑的运动及非运动功能,也可作为治疗小脑疾病的重要手段。

1. 作用机制:小脑 tDCS 通过头皮表面电极对小脑进行微弱(1~2 mA)直流电刺激,可诱导小脑与大脑相互作用,影响健康成人平衡^[22]、步态适应过程^[23]及运动学习能力^[24]。

2. 电极:小脑 tDCS 常使用海绵状电极。当刺激单侧小脑时常选用 5 cm×5 cm 电极,将刺激电极放置在小脑半球投影区(即枕骨粗隆下方 1~2 cm,向外侧旁开 3~4 cm 处)^[25];当刺激整个小脑时常选用 7 cm×5 cm 电极,将刺激电极放置在枕骨粗隆下方 2 cm,距乳突内侧 1 cm 处^[26]。参考电极可根据治疗需要放置在腹部肌肉、颊肌或右肩部。

3. 刺激强度及持续时间:治疗时将电极与标准 tDCS 刺激器相连,电流强度 1.0~2.0 mA,电刺激时间 15~25 min(约 0.9~2.4 C 电荷量),与基础研究中影响实验动物小脑神经元活动的刺激强度基本一致^[27]。Summers 等^[26]报道,采用 2 mA 的阳极 tDCS 刺激双侧小脑半球可降低健康成人皮质脊髓兴奋性;Galea 等^[28]发现 2 mA 的阴极 tDCS 刺激右侧小脑可降低健康成人皮质脊髓兴奋性;但也有 Meta 分析结果提示阳极和阴极 tDCS 刺激对机体皮质脊髓兴奋性均无显著影响作用^[2]。因此 tDCS 对皮质脊髓兴奋性的影响及作用机制仍待进一步探讨。

4. 极性:通常阳极 tDCS 刺激小脑可使小脑皮质兴奋性增强,降低诱导 CBI 的阈值,而阴极 tDCS 刺激则会产生相反的作用^[28]。阳极 tDCS 刺激可使健康受试者的非运动功能(如内隐学习、失匹配负波等)、运动功能(如步行、视觉运动学习、运动自适应、眨眼条件反射等)及共济失调患者的震颤、辨距不良症状得到改善。相反,阴极 tDCS 刺激能使健康受试者记忆力、配对联想刺激和眨眼条件反射功能变差。但在一些研究中发现,两种极性 tDCS 刺激均能产生类似的效果^[28]。

三、小脑 TMS 的应用

TMS 是另一种常用的 NIBS 技术。到目前为止,关于小脑 TMS 的研究大部分集中在使用双线圈模式评估小脑外侧刺激对小脑-M1 连通性(即测量 CBI)的影响,但也有研究将其应用于治疗部分神经系统疾病导致的协调、运动或认知功能障碍等

方面^[19]。

1.作用机制:小脑 TMS 常选用 rTMS 或 TBS 模式。低频 rTMS 和 cTBS 对小脑 PCs 具有抑制作用,能减轻其对小脑深核的抑制效应,促进小脑-丘脑-皮质通路的兴奋性传递,从而提高皮质脊髓兴奋性^[19,29];而高频 rTMS 和 iTBS 对小脑 PCs 具有兴奋作用,能降低皮质脊髓兴奋性^[29]。

2.线圈:为达到治疗深度的要求,小脑 TMS 刺激常选用“8”字型线圈(直径 70~90 mm)或 DC 线圈(直径 110~120 mm),手柄与中线呈 45°角^[19]。

3.刺激频率及强度:抑制性小脑 NIBS 常使用 1 Hz 低频 rTMS,刺激强度常设定为 90% 静息运动阈值(resting motor threshold,RMT)水平;也可采用 cTBS,丛内频率 50 Hz,丛间频率 5 Hz,刺激强度为 80% AMT。兴奋性小脑 NIBS 多采用 10 Hz 高频 rTMS,刺激强度为 90% RMT;也可采用 iTBS,丛内频率 50 Hz,丛间频率 5 Hz,刺激强度为 80% AMT。

4.刺激部位及参考肌肉:根据研究目的不同,所选用的刺激靶点也各异,在进行小脑内侧刺激时常将线圈中心对准枕骨粗隆下方 0.5~2.0 cm 处,而在进行小脑外侧(如皮质小脑)刺激时则将线圈中心对准枕骨粗隆下方 1 cm、向外侧旁开 3 cm 处^[19]。进行 MEP 检测时,参考肌肉多选择与小脑刺激同侧的上肢远端肌肉(如 FDI、APB 等)。但近期有 Meta 分析表明,选择不同参考肌肉对最终结果无显著影响^[19]。

小脑 NIBS 的安全性及不良反应

一、电刺激

大多数受试者在进行小脑 tDCS 刺激时无明显感觉,少数情况下受试者会闻到金属味,有时会感觉参考电极部位(如右肩处)下方有瘙痒和刺痛感^[30]。如治疗过程中受试者提出 tDCS 电极下方有持续疼痛或灼热感,应立即停止电刺激并检查电极下方皮肤;如无发红或明显病变,可增加电极下方的导电凝胶或盐水含量并继续刺激。

二、磁刺激

相关临床研究发现,使用 TMS 刺激小脑、皮质脊髓束(corticospinal tract,CST)时受试者会有不适或疼痛感^[17]。有研究报道磁刺激小脑会引起受试者面部及颈部肌肉收缩,但并未报道其不适程度^[31]。尽管未发现小脑 NIBS 有明显副作用,但 Kassavetis 等^[32]报道 16 例参与者中有 7 例因小脑刺激产生不适感而无法完成试验。Hardwick 等^[17]指出 14 例受试者中有 4 例当刺激强度超过 110% RMT 时不能耐受条件刺激。此外 Schlerf 等^[15]发现,试验过程中为保证参与者舒适性,CBI 试验中使用磁刺激的次数少于预期设定值。因此后续研究可在正式刺激前,先给予患者耐受性保护措施并减少不必要的肌肉收缩,从而减轻患者不适感。

结论与展望

皮质脊髓兴奋性与人体正常运动密切相关,深入探讨促进性或抑制性小脑 NIBS 产生的生物学效应有助于临床正确使用 NIBS 技术。现有研究表明,不同 NIBS 技术会对机体皮质脊髓兴奋性产生不同影响,抑制性小脑 NIBS 刺激会提高其兴奋性,而兴奋性小脑 NIBS 刺激会降低其兴奋性。但由于相关研究样

本量不足且异质性较高,上述结论还存在一定争议,仍需大样本、高质量研究对其短期及长期疗效进行评估;此外,探索 NIBS 应用模式及不同 NIBS 技术组合对皮质脊髓兴奋性的影响也是未来重要研究方向之一。不同参数(如强度、作用时间、频率等)NIBS 干预对皮质脊髓兴奋性的影响作用各异,后续研究需进一步探索其标准刺激方案,促其更好地应用于临床治疗。

参考文献

- [1] Sargent OJ, Dadalco OI, Pickett KA, et al. Balance and the brain: a review of structural correlates of postural balance and balance training in humans[J]. *Gait Posture*, 2019, 71(5): 245-252. DOI: 10.1016/j.gaitpost.2019.05.011.
- [2] Behrangrad S, Zoghi M, Kidgell D, et al. Does cerebellar non-invasive brain stimulation affect corticospinal excitability in healthy individuals? a systematic review of literature and meta-analysis[J]. *Neurosci Lett*, 2019, 706(5): 128-139. DOI: 10.1016/j.neulet.2019.05.025.
- [3] Wagner MJ, Kim TH, Kadmon J, et al. Shared cortex-cerebellum dynamics in the execution and learning of a motor task[J]. *Cell*, 2019, 177(3): 669-682. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.019.
- [4] Gallimore AR, Kim T, Tanaka-Yamamoto K, et al. Switching on depression and potentiation in the cerebellum[J]. *Cell Rep*, 2018, 22(3): 722-733. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.12.084.
- [5] Shakkottai VG, Batla A, Bhatia K, et al. Current opinions and areas of consensus on the role of the cerebellum in dystonia[J]. *Cerebellum*, 2017, 16(2): 577-594. DOI: 10.1007/s12311-016-0825-6.
- [6] Spampinato D, Celnik P. Temporal dynamics of cerebellar and motor cortex physiological processes during motor skill learning[J]. *Sci Rep*, 2017, 7: 40715. DOI: 10.1038/srep40715.
- [7] Koch G, Esposito R, Motta C, et al. Improving visuo-motor learning with cerebellar theta burst stimulation: behavioral and neurophysiological evidence[J]. *Neuroimage*, 2020, 208: 116424. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116424.
- [8] Craig CE, Doumas M. Anodal transcranial direct current stimulation shows minimal, measure-specific effects on dynamic postural control in young and older adults: a double blind, sham-controlled study[J]. *PLoS One*, 2017, 12(1): e0170331. DOI: 10.1371/journal.pone.0170331.
- [9] Brissenden JA, Levin EJ, Osher DE, et al. Functional evidence for a cerebellar node of the dorsal attention network[J]. *J Neurosci*, 2016, 36(22): 6083-6096. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0344-16.2016.
- [10] Weightman M, Brittain JS, Miall RC, et al. Direct and indirect effects of cathodal cerebellar TDCS on visuomotor adaptation of hand and arm movements[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 4464. DOI: 10.1038/s41598-021-83656-5.
- [11] Ugawa Y, Day BL, Rothwell JC, et al. Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man[J]. *J Physiol*, 1991, 441: 57-72. DOI: 10.1113/jphysiol.1991.sp018738.
- [12] Sathyanesan A, Zhou J, Scafidi J, et al. Emerging connections between cerebellar development, behaviour and complex brain disorders[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2019, 20(5): 298-313. DOI: 10.1038/s41583-019-0152-2.
- [13] Benussi A, Dell'Era V, Cantoni V, et al. Stimulation over the cerebellum with a regular figure-of-eight coil induces reduced motor cortex inhibition in patients with progressive supranuclear palsy[J]. *Brain*

- Stimul, 2019, 12(5): 1290-1297. DOI: 10.1016/j.brs.2019.05.017.
- [14] Fernandez L, Major BP, Teo WP, et al. Assessing cerebellar brain inhibition (CBI) via transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 86: 176-206. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2017.11.018.
- [15] Schlerf JE, Galea JM, Spampinato D, et al. Laterality differences in cerebellar-motor cortex connectivity [J]. *Cereb Cortex*, 2015, 25(7): 1827-1834. DOI: 10.1093/cercor/bht422.
- [16] Panyakaew P, Cho HJ, Srivanitchapoom P, et al. Cerebellar brain inhibition in the target and surround muscles during voluntary tonic activation [J]. *Eur J Neurosci*, 2016, 43(8): 1075-1081. DOI: 10.1111/ejn.13211.
- [17] Hardwick RM, Lesage E, Miall RC. Cerebellar transcranial magnetic stimulation: the role of coil geometry and tissue depth [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(5): 643-649. DOI: 10.1016/j.brs.2014.04.009.
- [18] Ugawa Y, Uesaka Y, Terao Y, et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans [J]. *Ann Neurol*, 1995, 37(6): 703-713. DOI: 10.1002/ana.410370603.
- [19] Fernandez L, Rogasch NC, Do M, et al. Cerebral cortical activity following non-invasive cerebellar stimulation-a systematic review of combined TMS and EEG studies [J]. *Cerebellum*, 2020, 19(2): 309-335. DOI: 10.1007/s12311-019-01093-7.
- [20] Torriero S, Oliveri M, Koch G, et al. Changes in cerebello-motor connectivity during procedural learning by actual execution and observation [J]. *J Cogn Neurosci*, 2011, 23(2): 338-348. DOI: 10.1162/jocn.2010.21471.
- [21] Spampinato D, Ibanez J, Spanoudakis M, et al. Cerebellar transcranial magnetic stimulation: the role of coil type from distinct manufacturers [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(1): 153-156. DOI: 10.1016/j.brs.2019.09.005.
- [22] Emadi AM, Villa-Sanchez B, Raneri F, et al. Cathodal cerebellar tDCS combined with visual feedback improves balance control [J]. *Cerebellum*, 2020, 19(6): 812-823. DOI: 10.1007/s12311-020-01172-0.
- [23] Zandvliet SB, Meskers CGM, Kwakkel G, et al. Short-term effects of cerebellar tDCS on standing balance performance in patients with chronic stroke and healthy age-matched elderly [J]. *Cerebellum*, 2018, 17(5): 575-589. DOI: 10.1007/s12311-018-0939-0.
- [24] Oldrati V, Schutter D. Targeting the human cerebellum with transcranial direct current stimulation to modulate behavior: a Meta-analysis [J]. *Cerebellum*, 2018, 17(2): 228-236. DOI: 10.1007/s12311-017-0877-2.
- [25] Ferrucci R, Cortese F, Priori A. Cerebellar tDCS: how to do it [J]. *Cerebellum*, 2015, 14(1): 27-30. DOI: 10.1007/s12311-014-0599-7.
- [26] Summers RL, Chen M, Hatch A, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation modulates corticospinal excitability during motor training [J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12: 118. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00118.
- [27] Parazzini M, Rossi E, Ferrucci R, et al. Modelling the electric field and the current density generated by cerebellar transcranial DC stimulation in humans [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(3): 577-584. DOI: 10.1016/j.clinph.2013.09.039.
- [28] Galea JM, Jayaram G, Ajagbe L, et al. Modulation of cerebellar excitability by polarity-specific noninvasive direct current stimulation [J]. *J Neurosci*, 2009, 29(28): 9115-9122. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2184-09.2009.
- [29] Koch G, Mori F, Marconi B, et al. Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum [J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(11): 2559-2569. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.08.008.
- [30] Mehrabyan A, Guest S, Essick G, et al. Tactile and thermal detection thresholds of the scalp skin [J]. *Somatosens Mot Res*, 2011, 28(3-4): 31-47. DOI: 10.3109/08990220.2011.602764.
- [31] Taylor JL, Gandevia SC. Noninvasive stimulation of the human corticospinal tract [J]. *J Appl Physiol*, 2004, 96(4): 1496-1503. DOI: 10.1152/japplphysiol.01116.2003.
- [32] Kassavetis P, Hoffland BS, Saifee TA, et al. Cerebellar brain inhibition is decreased in active and surround muscles at the onset of voluntary movement [J]. *Exp Brain Res*, 2011, 209(3): 437-442. DOI: 10.1007/s00221-011-2575-5.

(修回日期: 2021-03-25)

(本文编辑: 易 浩)