

· 综 述 ·

重复经颅磁刺激提高脑卒中后上肢功能靶点选择和定位的应用进展

刘灿欢^{1,2}, 沈 滢^{1,2}, 戴文骏¹, 郭 川¹, 程怡慧¹, 朱 奕¹, 王 彤^{1*}

1 南京医科大学第一附属医院, 江苏 南京 210029;

2 南京医科大学康复医学院, 江苏 南京 210029

* 通信作者: 王彤, E-mail: wangtong60621@163.com

收稿日期: 2024-03-20; 接受日期: 2024-04-25

基金项目: 国家重点研发计划项目(2022YFC2009700); 江苏省重点研发计划产业前瞻与关键核心技术竞争项目(BE2023034)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.03012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 脑卒中是一种常见的脑血管疾病, 具有高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率等特点, 给我国的社会经济带来了严重负担。脑卒中后约 30%~60% 的患者遗留有不同程度的上肢运动功能障碍。目前国内外改善脑卒中后上肢运动功能的康复技术主要为运动功能训练, 而重复经颅磁刺激(rTMS)因为能够通过调节皮层兴奋性和诱导神经可塑性来促进脑卒中患者的上肢运动功能恢复, 在脑卒中康复中的应用逐渐增多, 已被指南列入 A 级推荐。但是相关临床研究还存在较大异质性, 治疗效果受到靶点选择不同以及靶点定位准确性等因素影响。近年来关于新的刺激靶点及不同定位方法的研究逐渐增加, 本文对 rTMS 作用于初级运动皮层(M1 区)、前运动皮层(PMC)等脑区的 rTMS 方案、疗效、作用机制及刺激靶点的定位方法进行综述, 旨在为 rTMS 在脑卒中后上肢运动功能康复的临床应用提供指导。

关键词 脑卒中; 经颅磁刺激; 刺激靶点; 上肢运动功能; 康复

脑卒中是一种常见的脑血管疾病, 它具有高发病率、高死亡率、高致残率、高复发率等特点, 柳叶刀联合世界卒中组织发布的报告指出, 根据流行病学分析预测, 脑卒中死亡人数将从 2020 年的 660 万增至 2050 年的 970 万; 经济学分析表明, 脑卒中的治疗和康复费用以及间接成本可能会增加一倍以上^[1]。上肢运动功能损害是脑卒中后最常见的致残缺陷^[2], 约 30%~60% 的脑卒中患者遗留不同程度的上肢运动功能障碍^[3], 而上肢运动功能又与自我照顾能力和社会活动参与能力密切相关^[4]。因此, 促进脑卒中患者上肢运动功能恢复意义重大。近年来, 重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)在脑卒中后运动功能康复中受到越来越多的关注, rTMS 可通过调节皮层兴奋性

和诱导神经可塑性来促进脑卒中患者功能恢复^[5]。2020 年最新的 rTMS 治疗循证指南将健侧初级运动皮层(primary motor cortex, M1 区)的低频 rTMS 改善脑卒中患者上肢功能列入 A 级推荐, 但指南明确提出作用于健侧 M1 区的低频 rTMS 对脑卒中后上肢运动功能的恢复是有限的, 且存在异质性, 未来需探索基于脑卒中患者恢复阶段及个体特征的个体化 rTMS 方案, 所以了解靶向分层的生物标志物将有助于 rTMS 精准调控; 此外, 大多数 rTMS 的随机对照试验的样本量都较小, 缺乏更大规模、多中心的随机对照试验; 同时新靶点如前运动皮层(premotor cortex, PMC)和小脑的有效性都需要进一步研究^[6]。rTMS 治疗的有效性受到靶点定位准确性、刺激参数的不同等因素影响^[7], 其中最常见的原因是由于定

引用格式: 刘灿欢, 沈滢, 戴文骏, 等. 重复经颅磁刺激提高脑卒中后上肢功能靶点选择和定位的应用进展[J]. 康复学报, 2024, 34(3): 294-303.

LIU C H, SHEN Y, DAI W J, et al. Progress in the target selection and localization of repetitive transcranial magnetic stimulation to improve upper limb function after stroke [J]. Rehabil Med, 2024, 34(3): 294-303.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2024.03012

©《康复学报》编辑部, 开放获取 CC BY-NC-ND 4.0 协议

© Rehabilitation Medicine, OA under the CC BY-NC-ND 4.0

位问题导致的目标靶点与实际刺激靶点之间的差异^[8],所以不同的靶点定位方式也会影响rTMS治疗结果。

本文就rTMS在脑卒中上肢运动功能康复中的靶点选择及定位方法进行综述,以期对rTMS在上肢运动功能康复中的临床决策提供参考。

1 经颅磁刺激概述

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是基于电磁感应原理的无创脑刺激技术。通过位于头部表面的线圈产生高强度脉冲磁场,作用于中枢神经系统,调节脑内代谢和神经电生理活动^[9]。常用的刺激模式主要有:rTMS、 θ 爆发式刺激(theta burst stimulation, TBS)、成对关联刺激(paired associative stimulation, PAS)等^[10]。

rTMS是最常用的一种刺激模式,是改善脑卒中患者上肢运动功能的有效方法^[11-12]。根据频率将rTMS分为低频rTMS和高频rTMS,频率 ≤ 1 Hz的rTMS为低频rTMS,可以使刺激区域皮质的兴奋性降低,产生长时程抑制(long-term depression, LTD)效应;而频率 > 1 Hz的rTMS为高频rTMS,可以使刺激区域皮质的兴奋性增高,产生长时程增强(long-term potentiation, LTP)效应^[11]。TBS是一种特殊模式的rTMS,在rTMS的基础上加入了丛状节律式刺激,TBS一般分为间歇性爆发式刺激(intermittent TBS, iTBS)和连续性爆发式刺激(continuous TBS, cTBS)2种,iTBS可使刺激区域皮质的兴奋性增高,cTBS可使刺激区域皮质的兴奋性降低^[13-15]。

2 rTMS促进脑卒中后上肢运动功能康复的作用机制

2.1 突触可塑性增强

神经可塑性最基本、最重要的就是突触可塑性。rTMS通过调节神经元分子和形态学的变化,增强突触可塑性,即引起突触结构和功能上的改变。在脑卒中康复过程中,这种可塑性允许大脑重新组织和重组其神经通路。rTMS能够促进LTP和LTD,这2种机制对于新的神经连接形成和加固至关重要^[16-18]。梅元武等^[19]发现低频rTMS刺激后大鼠健侧运动皮层的总树突长度、分支数、树突棘突密度、突触后致密物质和突触界面曲率显著增加,而突触间隙显著变窄。THOMSON等^[20]对体外培养的神经元细胞进行iTBS刺激发现,相对于假刺激,iTBS刺

激组细胞通过BDNF-TrkB通路增加可塑性基因NTRK2和MAPK9的表达。ZHAI等^[21]对小鼠进行高频rTMS刺激发现,相对于假刺激,刺激组小鼠的D-甲基-D-天冬氨酸受体和突触后密度蛋白95的表达,上调了BDNF/TrkB信号转导。

2.2 神经递质、神经营养因子和炎症因子的调节

rTMS可以改变神经元中神经递质的释放和表达,如多巴胺、谷氨酸和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid, GABA),这些物质在神经元间的信号传递中起重要作用。rTMS可以促进多巴胺的释放^[22],也可以通过抑制谷氨酸的释放和增强谷氨酸的吸收,来降低神经系统中谷氨酸的浓度^[23]。LENZ等^[24]对体外培养的海马细胞进行高频重复磁刺激发现,高频重复磁刺激会降低抑制性突触即GABA能突触的传递效率。

同时,rTMS还能促进神经营养因子,如脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophin factor, BDNF)相关基因的表达^[22],BDNF在调节突触可塑性和神经细胞存活中发挥重要作用,其表达的增加有助于支持受损神经网络的修复和重建^[18]。GER-SNER等^[25]利用高频rTMS作用在清醒小鼠上,发现在海马、前额叶皮层区域BDNF水平显著增加。

rTMS还可以通过免疫细胞和炎症因子来调节神经免疫反应来减少神经炎症,抑制神经元凋亡,可以促进星形胶质细胞的表型由神经毒性A1型向神经保护A2型转变,肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)水平下调和抗炎因子IL-10水平上调^[18,26]。iTBS可以通过抑制TLR4/NF κ B/NLRP3信号通路调节微胶质细胞表型,通过抗炎促进脑缺血小鼠运动功能恢复,保护脑缺血引起的神经元损伤^[27]。

2.3 对运动相关脑区的重塑

与运动功能直接相关的脑区有M1区、PMC、辅助运动皮层(supplementary motor area, SMA)。rTMS可能通过对运动相关脑区的重塑提高脑卒中患者的上肢功能。

在正常情况下,健康人的两侧大脑半球通过胼胝体相互抑制,表现为一侧半球M1区对另一侧半球M1区的抑制^[28]。脑卒中导致一侧大脑半球的损伤,影响了正常的半球间抑制平衡^[29]。脑卒中后患侧半球皮层兴奋性下降,这种下降不仅是由于病灶损害引起,而且与健侧半球通过胼胝体进一步过度

抑制患侧半球,且患侧半球对健侧半球抑制作用减弱,导致健侧半球皮层兴奋性增高有关^[30]。健侧M1区会抑制患侧M1区,并且患者的运动功能损伤程度越严重,健侧M1区对患侧M1区的抑制作用就越大,随着运动功能的康复,患侧M1区重新建立了对健侧M1区的抑制,恢复趋于正常的连接模式^[31]。既然两侧大脑半球兴奋性不平衡阻碍了功能恢复^[32]。因此,半球间抑制(interhemispheric inhibition, IHI)模型认为需要重新平衡两侧大脑半球之间的兴奋性失衡,即降低健侧半球兴奋性以减少对患侧半球的过度抑制,或提高患侧半球兴奋性^[32-33]。有研究利用功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)观察到在健侧半球行低频rTMS治疗后,患侧病灶周围脑区及患侧M1区与PMC、SMA等脑区之间的功能连接增强^[34]。

PMC由背外侧运动前皮层(dorsal premotor cortex, PMd)和腹侧前运动皮层(ventral premotor cortex, PMv)组成。PMd主要参与运动的规划,安排动作的时序和节奏,确保运动顺利和协调地进行^[35]。双侧PMC间通过胼胝体的连接比例高于双侧M1区间的连接,这为PMC的IHI提供了结构基础^[36]。在脑卒中恢复中,双侧PMC间的这种相互作用对于运动功能恢复尤为重要^[37]。同时PMC和SMA起源的皮质脊髓束(corticospinal tract, CST)占额叶皮层投射到脊髓的60%以上^[38]。一项研究对12名轻至重度上肢运动功能损害的脑卒中患者进行了2个试验;第1个试验在健侧PMd区和患侧M1区进行双线圈成对刺激,以评估健侧PMd区对患侧M1区皮质兴奋性的影响,研究发现在上肢运动功能损害严重的患者中,健侧PMd区对于患侧M1区表现出促进作用,而对于损害较轻的患者,PMd区则抑制患侧M1区;第2个试验是在健侧PMd区进行一次高频rTMS, rTMS作用的同时扫描fMRI,随着上肢运动功能损害程度的增加,健侧PMd刺激后患侧感觉运动皮层区域血氧依赖水平(blood oxygenation level dependent, BOLD)信号的幅度增大^[39]。另一项研究将20名上肢运动功能损害的脑卒中患者分成轻度损害和重度损害2组,在试验中患者被要求看到信号后患侧执行伸手动作,整个过程中会有10次信号,其中6次信号中会使用低频rTMS对健侧PMd区或M1区进行干预,记录每一次信号后患侧伸手的时间。研究结果显示,在重度损害组中PMd区刺激对

运动时间的影响大于轻度损害组,而在M1区刺激中并未观察到此影响^[40]。因此,使用高频rTMS兴奋健侧PMd区可能对重度脑卒中患者上肢运动功能的恢复起到积极作用。

3 rTMS在脑卒中后上肢运动功能康复中的临床应用

3.1 rTMS作用于M1区促进脑卒中上肢运动功能康复

3.1.1 单侧M1区的rTMS治疗 基于IHI模型,对于脑卒中后上肢运动功能障碍,使用2种标准的方案来调节两侧半球的兴奋性失衡:①低频rTMS作用于健侧M1区,降低健侧M1区的兴奋性;②高频rTMS作用于患侧M1区,提高患侧M1区的兴奋性。在rTMS治疗循证指南中^[41],对于急性期后上肢运动功能受损的脑卒中患者,健侧M1区的低频rTMS为A级推荐,患侧M1区高频rTMS为B级推荐。荟萃分析表明,低频rTMS作用于健侧M1区对轻中度卒中患者上肢运动功能障碍具有显著的治疗效果,尤其是手运动功能恢复^[42]。高频rTMS与假刺激相比更有利于脑卒中患者上肢运动功能的恢复^[43]。

而近年来,有研究发现IHI模型并不适用于所有脑卒中患者,尤其是不适用于脑卒中后出现重度上肢运动功能损伤的患者,可能是由于患侧半球皮质脊髓束和神经通路受损严重,导致患侧半球缺乏进行功能代偿的神经通路^[44],仅仅抑制健侧M1区难以重新平衡两侧半球的兴奋性^[31]。此外,还有荟萃分析表明,亚急性期和慢性期脑卒中患者的健侧半球皮层未有过度兴奋表现^[45],所以IHI模型并不适用于所有脑卒中患者^[44]。因此,PINO等^[46]提出了双相平衡恢复模型,引入了结构保留度的概念,结构保留度主要指运动皮层和CST损伤的严重度、完整性。若患侧半球运动皮层及CST受损严重,脑卒中后上肢运动功能的恢复将主要依赖于健侧半球运动相关脑区的代偿作用。WANG等^[47]的研究探讨了CST完整性对脑卒中患者上肢运动功能恢复的影响,研究者将60例脑卒中患者随机分为3组,分别在健侧半球M1区接受高频rTMS、低频rTMS或假rTMS治疗,基于CST完整性又分为高CST完整性和低CST完整性2个亚组,结果发现CST完整性较高的患者,健侧M1区低频rTMS组在Fugl-Meyer上肢运动功能评分(Fugl-Meyer assessment for upper extremity, FMA-UE)、Wolf运动功能评分(Wolf motor function test, WMFT)、改良Barthel指数(modified Bar-

thel index, MBI)上的改善程度均高于其他2组。相反,对于CST完整性较低的患者,仅有健侧M1区高频rTMS组的FMA-UE和WMFT评分显著改善。对于CST完整性低的脑卒中患者,健侧高频rTMS更有利于上肢运动功能的恢复。WANG等^[48]将45例重度运动功能损害的脑卒中患者随机分到健侧M1区高

频rTMS组、健侧M1区低频rTMS组和假刺激组,结果发现,健侧M1区高频rTMS组的脑卒中患者在Fugl-Meyer运动功能评分(Fugl-Meyer assessment, FMA)、Barthel指数(Barthel index, BI)方面有更显著的改善,健侧M1区低频rTMS组与假刺激组相比在FMA、BI上差异无统计学意义。总结见表1。

表1 单侧M1区rTMS刺激在脑卒中后上肢运动功能康复中的临床应用
Table 1 Clinical application of unilateral M1 rTMS stimulation in the rehabilitation of upper limb motor function after stroke

研究	样本量	干预方案	干预时长	主要结局指标
WANG, et al.(2022)	试验组 A	20	健侧M1区、1 Hz、90%RMT	FMA-UE
	试验组 B	20	健侧M1区、5 Hz、90%RMT	
	试验组 C	20	假刺激	
WANG, et al.(2020)	试验组 A	15	健侧M1区、1 Hz、100%RMT	FMA
	试验组 B	15	健侧M1区、10 Hz、100%RMT	
	试验组 C	15	假刺激	

注:RMT=静息运动阈值。

Note: RMT=resting motor threshold.

在rTMS改善脑卒中后上肢运动功能应用中, IHI模型仍占主导地位,近期大多数研究并未应用双相平衡恢复模型^[49],但IHI模型并不适用于所有脑卒中患者。基于IHI模型和双相平衡恢复模型,对于轻度运动功能损害的脑卒中患者,更倾向于健侧低频rTMS刺激,而重度上肢运动功能损害的脑卒中患者,目前更倾向于健侧高频rTMS刺激。未来对脑卒中患者进行rTMS治疗时需要进行个体化评估,来选择不同的rTMS刺激方案。

3.1.2 双侧M1区的多靶点rTMS治疗 近年来,多靶点rTMS刺激在脑卒中上肢运动功能康复中的应用逐渐增多,常用的多靶点rTMS刺激方案是在健侧M1区低频rTMS结合患侧M1区高频rTMS,旨在更好地恢复双侧半球的兴奋性失衡。LONG等^[50]将62例亚急性脑卒中患者随机分为健侧低频rTMS(1 Hz)联合患侧高频rTMS(10 Hz)组、健侧低频rTMS(1 Hz)组和假刺激组,3组rTMS治疗靶点均在M1区,结果发现联合组在改善上肢运动水平方面比健侧低频rTMS组更有效。CHEN等^[51]的研究也证实了这一点,将100例急性皮质下梗死的患者随机分配到健侧低频rTMS(1 Hz)联合患侧高频rTMS(10 Hz)组、健侧假刺激联合患侧高频rTMS(10 Hz)组、健侧低频rTMS(1 Hz)联合患侧假刺激组、双侧假刺激组,结果证实健侧低频rTMS联合患侧高频

rTMS在改善上肢运动水平方面优于其他组。SUNG等^[52]将54例慢性脑卒中患者分为健侧低频rTMS(1 Hz)联合患侧iTBS组、健侧假刺激联合患侧iTBS组、健侧低频rTMS(1 Hz)治疗联合患侧假刺激组、双侧假刺激组,结果证实健侧低频rTMS联合患侧iTBS在提高上肢运动功能方面疗效最好。MENG等^[53]的研究也证实了这一点,他们将28名亚急性期脑卒中患者随机分配到3组,分别为健侧低频rTMS(1 Hz)刺激联合患侧iTBS刺激组、健侧低频rTMS(1 Hz)和患侧假刺激组、双侧假刺激组,3组治疗靶点均在M1区,结果发现双侧联合刺激比单侧刺激更有利于亚急性脑卒中患者的上肢运动功能恢复。总结见表2。

综上,无论亚急性期还是慢性期的脑卒中患者,双侧M1区的联合刺激比单侧刺激对脑卒中后上肢运动功能的恢复更有效。然而,CHEN等^[54]的荟萃分析发现,这一观点仅在脑卒中急性期得到支持,在亚急性期和慢性期,单侧M1区rTMS刺激优于双侧M1区刺激。但由于双侧M1区刺激的随机对照试验较少,不同试验中刺激频率和次数有所不同,所以荟萃分析结论异质性较大,未来需要更大规模的多中心随机对照试验来验证双侧刺激的有效性。

表 2 双侧 M1 区 rTMS 刺激在脑卒中后上肢运动功能康复中的临床应用
Table 2 Clinical application of bilateral M1 rTMS stimulation in the rehabilitation
of upper limb motor function after stroke

研究	样本量	干预方案	干预时长	主要结局指标
LONG, et al. (2018)	试验组 A	21 健侧 M1 区、1 Hz、90%RMT 联合患侧 M1、10 Hz、90%RMT	共 12 次	FMA-UE
	试验组 B	21 健侧 M1 区、1 Hz、90%RMT		
	试验组 C	20 假刺激		
CHEN, et al. (2021)	试验组 A	25 健侧 M1 区、1 Hz、90%RMT 联合患侧 M1、10 Hz、90%RMT	共 20 次	FMA
	试验组 B	25 健侧 M1 区、1 Hz、90%RMT		
	试验组 C	25 患侧 M1 区、10 Hz、90%RMT		
	试验组 D	25 假刺激		
SUNG, et al. (2013)	试验组 A	16 健侧 M1 区、1 Hz、90%RMT 联合患侧 M1 区、iTBS、80%AMT	共 20 次	FMA-UE
	试验组 B	13 患侧 M1 区、iTBS、80%AMT		
	试验组 C	14 健侧 M1 区、1 Hz、90%RMT		
	试验组 D	15 假刺激		
MENG, et al. (2020)	试验组 A	10 健侧 M1 区、1 Hz、100%RMT 联合患侧 M1、iTBS、60%~80%RMT	共 10 次	FMA-UE
	试验组 B	10 健侧 M1 区、1 Hz、100%RMT		
	试验组 C	8 假刺激		

3.2 rTMS 作用于 PMd 区促进脑卒中上肢运动功能康复

LÜDEMANN-PODUBECKÁ 等^[55]对 10 例亚急性期轻度至中度上肢运动功能受损的脑卒中患者进行双盲随机交叉试验,试验组在健侧 PMd 区进行 1 Hz 的 rTMS,对照组接受 PMd 区的假刺激,研究表明在健侧 PMd 上的 1 Hz rTMS 可提高轻度至中度运动障碍的亚急性卒中患者的 Jebsen-Taylor 手功能测试评分 (Jebsen-Taylor hand function test, JTHF),即改善手运动功能。将 44 例中度运动障碍的慢性卒中患者随机分到健侧 M1 区 1 Hz rTMS 组、健侧 PMd 区 1 Hz rTMS 组、假刺激组,研究结果表明,与假刺激相比,健侧 M1 区组和健侧 PMd 组脑卒中患

者的肌力、FMA-UE、WMFT 评分均提高,但健侧 PMd 区组上肢运动功能改善效果不如健侧 M1 区组^[56]。这 2 项研究表明,基于 IHI 模型,降低健侧 PMd 区兴奋性对脑卒中后运动恢复也有一定积极作用。

对于脑卒中后重度上肢运动功能损害的患者,健侧 PMd 区在运动功能的恢复中可能会起到较强的代偿作用^[44],因此,在健侧 PMd 区使用高频 rTMS 可能可以更好地促进上肢运动功能的恢复。陈松美等^[57]发现健侧 PMd 高频 rTMS 组 FMA-UE 评分的提高优于健侧 M1 区低频 rTMS 组,这一研究支持对于重度上肢运动功能受损的脑卒中患者,需强调健侧 PMd 区的代偿作用。总结见表 3。

表 3 PMd 区 rTMS 刺激在脑卒中后上肢运动功能康复中的临床应用
Table 3 Clinical application of rTMS stimulation in PMd in the rehabilitation of upper limb motor function after stroke

研究	样本量	干预方案	干预时长	主要结局指标
LÜDEMANN-PODUBECKÁ, et al.(2016)	试验组 A	10 健侧 PMd、1 Hz、110%RMT	共 1 次	JTHF
	试验组 B	10 假刺激		
WANG, et al.(2014)	试验组 A	16 健侧 M1 区、1 Hz、90%RMT	共 10 次	WMFT
	试验组 B	14 健侧 PMd、1 Hz、90%RMT		
	试验组 C	14 假刺激		
陈松美,等(2023)	试验组 A	10 健侧 PMd、5 Hz、90%RMT	共 20 次	FMA-UE
	试验组 B	10 健侧 M1 区、1 Hz、90%RMT		

综上,针对脑卒中后上肢运动功能恢复的治疗,需要根据患者的脑损伤或功能障碍程度制定个体化rTMS方案。对于轻至中度上肢运动功能受损的脑卒中患者,健侧M1区和PMd区的低频rTMS治疗均可改善上肢运动功能;而对于重度上肢运动功能受损的脑卒中患者,健侧PMd区的高频rTMS可能更有利于上肢运动功能的恢复。

3.3 M1区和PMd区靶点定位方法

3.3.1 M1区靶点定位方法 在脑卒中后上肢运动功能康复的rTMS治疗中,常用靶点为手部M1区,在解剖学上即为“hand knob”(HK)。最早定位HK的方法是使用正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET),当手运动时区域脑血流和信号强度变化最大位置即为HK,是一个形似倒置的 Ω 形或水平 ε 形的区域^[58]。另一传统的定位方法是根据国际脑电图10-20系统,在头皮表面确定两条线,分别是鼻根至枕骨粗隆的前后连线和双耳前凹之间的左右连线,两条线的交点为中央中线(Cz),Cz向左或右耳前凹的20%处为C₃或C₄,即双侧手部M1区。此定位方法因简单易操作在临床上广泛应用,但是忽略了不同个体脑解剖位置的差异。基于此,研究者开始使用神经导航技术来确定个体的手部M1区,将被试个体的结构相磁共振导入导航系统,利用光学导航系统采集解剖标志点,实时显示TMS线圈的位置,在被试个体的图像上找到HK,使线圈刺激焦点与HK重合,即完成定位^[59]。

功能上手部M1区即手部活动热点(hand motor hotspot, hMHS),其最常用的定位方法是利用单脉冲TMS作用在一侧大脑半球的HK附近,寻找引发对侧第一背侧骨间肌或拇短展肌产生最大运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅的位置^[60]。但由于脑卒中后患侧半球皮质脊髓束通路被破坏,难以用TMS寻找到患侧半球的hMHS,常用做法是使用健侧hMHS的镜像位置。随着医学技术的进步,有越来越多的功能性神经影像学技术可以来辅助定位hMHS,如fMRI和功能性近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)。CHANG等^[7]发现利用nTMS无法在脑卒中患侧定位hMHS的患者,使用fNIRS可以定位患侧hMHS。此研究让脑卒中患者患侧上肢进行交替握紧和放松拳头20 s,然后休息20 s,重复进行5个周期,同时记录fNIRS信号,若患者无法完成握拳动作则进行拿杯子喝水或者梳头发的想象任务,在任务过程中氧合血红蛋白浓度变化最大的部位即为fNIRS定位的hMHS。

既往有学者认为HK和hMHS重合^[61-62],但是有学者发现二者并不一定重合,AHDAB等^[63]发现hMHS大部分与HK重合,但有些健康人的hMHS不与HK重合,通常与PMC重合。另一项研究结论也与之相仿,对10名健康人分别利用结构相磁共振和nTMS寻找HK和hMHS,发现二者坐标没有重合,并存在统计学差异,且大多数hMHS位于HK的前方^[64]。而KALLIONIEMI等^[60]对10名右利手健康人使用任务态fMRI和TMS分别寻找hMHS,task-fMRI中的任务为手的伸展和抓握,发现两者之间的位置差异无统计学意义。但WANG等^[65]比较了右利手健康人使用手指敲击任务态fMRI定位hMHS和nTMS定位hMHS的差异,结果发现fMRI定位的hMHS与PMC、基底节等运动相关脑区的功能连接更强。然而,使用任务态fMRI定位hMHS也存在一些问题,如任务动作的范式、执行任务过程中视觉的参与程度等。

已经有学者开始探索使用以上不同方式定位hMHS进行rTMS的疗效差异。KIM等^[64]利用结构相磁共振寻找HK和nTMS寻找hMHS,对10名右利手健康人进行交叉试验,分别在左半球HK、hMHS进行低频rTMS刺激或假刺激,研究发现hMHS刺激组比HK刺激组的左手手指灵活性有明显提高。另一项研究则利用fNIRS比较rTMS作用在左侧半球的HK或hMHS上右侧半球皮层的血流动力学变化,将10名右利手健康人进行交叉试验,分别在左侧半球HK、hMHS上行低频rTMS刺激、假刺激,测量刺激前后右侧半球的氧合血红蛋白(HbO₂)的浓度变化,发现仅有hMHS组右侧半球运动皮层区域的氧合血红蛋白浓度显著增加。综上所述,hMHS比HK可能是更好的刺激靶点^[66]。此外,CHANG等^[7]的研究比较在脑卒中患者中使用不同方式定位的hMHS上行rTMS对上肢运动功能的作用,该研究纳入了51例脑卒中患者,并随机分配到fNIRS定位的hMHS、TMS定位的hMHS组和TMS定位的假刺激组,研究结果显示与假刺激组相比,2种干预方法均促进了FMA、WMFT评分及握力的改善,且在肘部运动功能的恢复方面,fNIRS定位的hMHS组疗效显著优于TMS定位组。总结见表4。

综上所述,精确定位手部M1区对于提高rTMS治疗脑卒中后上肢运动功能的效果至关重要。随着神经导航和功能性神经影像学技术的发展,为个体化精准定位的rTMS治疗提供更多选择。

表 4 M1 区和 PMd 区的不同定位方式
Table 4 Different targeting methods for M1 and PMd

定位方式	具体操作
国际脑电图 10-20 系统	定位 M1 区:脑电帽的 C3 或 C4 位置。
磁共振成像导航系统定位	结构相磁共振定位 M1 区:将被试个体的结构相磁共振导入导航系统,利用光学导航系统采集解剖标志点,实时显示 TMS 线圈的位置,在被试个体的图像上找到 HK,使线圈刺激焦点与 HK 重合。
	结构相磁共振定位 PMd:利用被试个体的结构相磁共振重建头部的三维模型,再用光学导航系统采集被试个体头部解剖标志点,实时跟踪 TMS 线圈的位置,在神经导航系统中输入 PMd 点坐标,使线圈与坐标点重合。
运动诱发电位定位	任务态功能磁共振定位 M1:让健康人进行手的伸展和抓握或者手指敲击动作,同步进行功能磁共振扫描,运动区激活最大的位置。
	定位 M1 区:利用单脉冲 TMS 作用在一侧大脑半球的 HK 附近,寻找引发对侧第一背侧骨间肌或拇短展肌产生最大 MEP 波幅的位置。
功能性近红外光谱定位	定位 PMd:先利用单脉冲 TMS 寻找到 M1,在 M1 点前方约 2.5 cm 处为 PMd 区。
	定位 M1 区:让脑卒中患者患侧上肢进行交替握紧和放松拳头 20 s,然后休息 20 s,重复进行 5 个周期,同时记录 fNIRS 信号,若患者无法完成握拳动作则进行拿杯子喝水或者梳头发的想象任务。在任务过程中氧合血红蛋白浓度变化最大的部位。

3.3.2 PMd 区靶点定位方法 PMd 在解剖学上位于 M1 区的前方,所以常用的定位方式为通过定位 M1 区来定位 PMd 区,即先利用单脉冲 TMS 寻找到 hMHS,在 hMHS 点前方约 2.5 cm 处为 PMd 区^[57,67-68]。此定位方法简单操作易行,但在实际操作中可能因为不同个体脑解剖差异、rTMS 刺激时间过长、靶点之间距离较短等因素导致 TMS 刺激线圈不一定总是作用在 PMd 区。另一种更加精准的定位方法是利用神经导航技术定位 PMd 区,与定位 M1 区相同的是利用被试个体的结构相磁共振重建头部的三维模型,再用光学导航系统采集被试个体头部解剖标志点,实时跟踪 TMS 线圈的位置,在神经导航系统中输入 PMd 点坐标,使线圈与坐标点重合即完成定位^[69]。

4 小 结

rTMS 是用于改善脑卒中患者上肢运动功能的无创神经调控技术,具有独特的优势。针对脑卒中患者的上肢运动功能的 rTMS 干预方案应该是个体化的,为不同损伤部位和损伤程度的脑卒中患者选择适合的靶点、合理的刺激方案来最大限度地实现 rTMS 治疗效果。M1 区是常见的 rTMS 刺激靶点,既可以单侧刺激,也可以双侧刺激。PMd 区是新的研究靶点,其在脑卒中后上肢运动功能受损严重患者康复中的代偿作用有待进一步探索。未来的研究需进一步探索 rTMS 在脑卒中康复中的最佳应用时

机、刺激靶点、参数组合以及个体化治疗方案,以优化治疗效果。

参考文献

[1] FEIGIN V L, OWOLABI M O, World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission Stroke Collaboration Group. Pragmatic solutions to reduce the global burden of stroke: a World Stroke Organization-Lancet Neurology Commission [J]. Lancet Neurol, 2023, 22(12): 1160-1206.

[2] FARIA-FORTINI I, MICHAELSEN S M, CASSIANO J G, et al. Upper extremity function in stroke subjects: relationships between the international classification of functioning, disability, and health domains [J]. J Hand Ther, 2011, 24(3): 257-265.

[3] KWAKKEL G, KOLLEN B J, WAGENAAR R C. Therapy impact on functional recovery in stroke rehabilitation [J]. Physiotherapy, 1999, 85(7): 377-391.

[4] SVEEN U, BAUTZ-HOLTER E, SØDRING K M, et al. Association between impairments, self-care ability and social activities 1 year after stroke [J]. Disabil Rehabil, 1999, 21(8): 372-377.

[5] ZIEMANN U. TMS induced plasticity in human cortex [J]. Rev Neurosci, 2004, 15(4): 253-266.

[6] LEFAUCHEUR J P, 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.

[7] CHANG P W, LU C F, CHANG S T, et al. Functional near-infrared spectroscopy as a target navigator for rTMS modulation in patients with hemiplegia: a randomized control study [J]. Neurol Ther, 2022, 11(1): 103-121.

[8] 周天鹏, 张广浩, 吴昌哲, 等. 经颅磁刺激定位方法的研究进展

- [J]. 中国生物医学工程学报, 2017, 36(6): 741-748.
- ZHOU T P, ZHANG G H, WU C Z, et al. Research progress of positioning method of transcranial magnetic stimulation [J]. Chin J Biomed Eng, 2017, 36(6): 741-748.
- [9] KORZHOVA J, SINITSYN D, CHERVYAKOV A, et al. Transcranial and spinal cord magnetic stimulation in treatment of spasticity: a literature review and meta-analysis [J]. Eur J Phys Rehabil Med, 2018, 54(1): 75-84.
- [10] 朱萍, 钟燕彪, 徐曙天, 等. 不同范式重复性经颅磁刺激的作用机制及改善脑卒中后运动功能的研究进展[J]. 中国康复, 2019, 34(11): 605-609.
- ZHU P, ZHONG Y B, XU S T, et al. Research progress on the mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation with different paradigms and the improvement of motor function after stroke [J]. Chin J Rehabil, 2019, 34(11): 605-609.
- [11] FISICARO F, LANZA G, GRASSO A A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation: review of the current evidence and pitfalls [J]. Ther Adv Neurol Disord, 2019, 12: 175628641987831.
- [12] CAI M, ZHANG J L, WANG X J, et al. Clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation in improving functional impairments post-stroke: review of the current evidence and potential challenges [J]. Neurol Sci, 2024, 45(4): 1419-1428.
- [13] HUANG Y Z, EDWARDS M J, ROUNIS E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex [J]. Neuron, 2005, 45(2): 201-206.
- [14] KHAN F, CHEVIDIKUNNAN F. Theta burst stimulation a new paradigm of non-invasive brain stimulation for post-stroke upper limb motor rehabilitation [J]. Turk J Phys Med Rehabil, 2017, 63(2): 193-196.
- [15] OZDEMIR R A, BOUCHER P, FRIED P J, et al. Reproducibility of cortical response modulation induced by intermittent and continuous theta-burst stimulation of the human motor cortex [J]. Brain Stimul, 2021, 14(4): 949-964.
- [16] SCHAMBRA H M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for upper extremity motor recovery: does it help? [J]. Curr Neurol Neurosci Rep, 2018, 18(12): 97.
- [17] FERRO M, LAMANNA J, SPADINI S, et al. Synaptic plasticity mechanisms behind TMS efficacy: insights from its application to animal models [J]. J Neural Transm, 2022, 129(1): 25-36.
- [18] XING Y, ZHANG Y Q, LI C Q, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the brain after ischemic stroke: mechanisms from animal models [J]. Cell Mol Neurobiol, 2023, 43(4): 1487-1497.
- [19] 梅元武, 刘传玉, 张小乔. 经颅磁刺激治疗对脑梗死大鼠健侧感觉运动皮质锥体细胞树突和突触结构的影响[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(37): 2639-2642.
- MEI Y W, LIU C Y, ZHANG X Q. Effects of transcranial magnetic stimulation on recovery of neural functions and changes of synaptic interface and dendritic structure in the contralateral brain area after cerebral infarction: experiment with rats [J]. Natl Med J China, 2006, 86(37): 2639-2642.
- [20] THOMSON A C, KENIS G, TIELENS S, et al. Transcranial magnetic stimulation-induced plasticity mechanisms: TMS-related gene expression and morphology changes in a human neuron-like cell model [J]. Front Mol Neurosci, 2020, 13: 528396.
- [21] ZHAI B H, FU J X, XIANG S T, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation ameliorates recognition memory impairment induced by hindlimb unloading in mice associated with BDNF/TrkB signaling [J]. Neurosci Res, 2020, 153: 40-47.
- [22] CABALLERO-VILLARRASO J, MEDINA F J, ESCRIBANO B M, et al. Mechanisms involved in neuroprotective effects of transcranial magnetic stimulation [J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2022, 21(7): 557-573.
- [23] ZHOU L, JIN Y J, WU D L, et al. Current evidence, clinical applications, and future directions of transcranial magnetic stimulation as a treatment for ischemic stroke [J]. Front Neurosci, 2023, 17: 1177283.
- [24] LENZ M, GALANIS C, MÜLLER-DAHLHAUS F, et al. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10020.
- [25] GERSNER R, KRAVETZ E, FEIL J, et al. Long-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on markers for neuroplasticity: differential outcomes in anesthetized and awake animals [J]. J Neurosci, 2011, 31(20): 7521-7526.
- [26] SHENG R J, CHEN C C, CHEN H, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation: insights into the molecular and cellular mechanisms of neuroinflammation [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1197422.
- [27] LUO L, LIU M X, FAN Y H, et al. Intermittent theta-burst stimulation improves motor function by inhibiting neuronal pyroptosis and regulating microglial polarization via TLR4/NFκB/NLRP3 signaling pathway in cerebral ischemic mice [J]. J Neuroinflammation, 2022, 19(1): 141.
- [28] 沈滢, 单春雷, 殷稚飞, 等. 重复经颅磁刺激在脑卒中后运动功能康复中的应用[J]. 中国康复医学杂志, 2012, 27(12): 1162-1166.
- SHEN Y, SHAN C L, YIN Z F, et al. Application of repetitive transcranial magnetic stimulation in motor function rehabilitation after stroke [J]. Chin J Rehabil Med, 2012, 27(12): 1162-1166.
- [29] TAZOE T, SASADA S, SAKAMOTO M, et al. Modulation of interhemispheric interactions across symmetric and asymmetric bimanual force regulations [J]. Eur J Neurosci, 2013, 37(1): 96-104.
- [30] CORTI M, PATTEN C, TRIGGS W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2012, 91(3): 254-270.
- [31] GREFKES C, FINK G R. Connectivity-based approaches in stroke and recovery of function [J]. Lancet Neurol, 2014, 13(2): 206-216.
- [32] YUAN X X, YANG Y, CAO N, et al. Promotion of poststroke motor-function recovery with repetitive transcranial magnetic stimulation by regulating the interhemispheric imbalance [J]. Brain Sci, 2020, 10(9): 648.
- [33] BODDINGTON L J, REYNOLDS J N J. Targeting interhemispheric inhibition with neuromodulation to enhance stroke rehabilitation [J]. Brain Stimul, 2017, 10(2): 214-222.
- [34] AURIAT A M, NEVA J L, PETERS S, et al. A review of transcranial

- nial magnetic stimulation and multimodal neuroimaging to characterize post-stroke neuroplasticity [J]. *Front Neurol*, 2015, 6:226.
- [35] DENYER R, GREENHOUSE I, BOYD L A. PMd and action preparation: bridging insights between TMS and single neuron research [J]. *Trends Cogn Sci*, 2023, 27(8):759-772.
- [36] FANG P C, STEPNIEWSKA I, KAAS J H. Corpus callosum connections of subdivisions of motor and premotor cortex, and frontal eye field in a prosimian primate, *Otolemur garnetti* [J]. *J Comp Neurol*, 2008, 508(4):565-578.
- [37] LI J L, WANG H W, YUAN Y J, et al. Effects of high frequency rTMS of contralesional dorsal premotor cortex in severe subcortical chronic stroke: protocol of a randomized controlled trial with multimodal neuroimaging assessments [J]. *BMC Neurol*, 2022, 22(1):125.
- [38] DUM R P, STRICK P L. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe [J]. *J Neurosci*, 1991, 11(3):667-689.
- [39] BESTMANN S, SWAYNE O, BLANKENBURG F, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI [J]. *J Neurosci*, 2010, 30(36):11926-11937.
- [40] HARRINGTON R M, CHAN E, ROUNDS A K, et al. Roles of lesioned and nonlesioned hemispheres in reaching performance poststroke [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(1):61-71.
- [41] LEFAUCHEUR J P, ANDRÉ-OBADIA N, ANTAL A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11):2150-2206.
- [42] ZHANG L, XING G Q, SHUAI S Q, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke-induced upper limb motor deficit: a meta-analysis [J]. *Neural Plast*, 2017, 2017:2758097.
- [43] 王珍玉, 夏渊, 卢悦, 等. 高频重复经颅磁刺激对脑卒中患者上肢运动功能及日常活动能力的影响:网状Meta分析[J]. *中国康复*, 2022, 37(9):549-557.
WANG Z Y, XIA Y, LU Y, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function and activities of daily living of upper limbs in stroke patients: a reticular meta-analysis [J]. *Chin J Rehabil*, 2022, 37(9):549-557
- [44] PLOW E B, SANKARASUBRAMANIAN V, CUNNINGHAM D A, et al. Models to tailor brain stimulation therapies in stroke [J]. *Neural Plast*, 2016, 2016:4071620.
- [45] MCDONNELL M N, STINEAR C M. TMS measures of motor cortex function after stroke: a meta-analysis [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(4):721-734.
- [46] PINO G D, PELLEGRINO G, ASSENZA G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(10):597-608.
- [47] WANG L, ZHU Q X, ZHONG M H, et al. Effects of corticospinal tract integrity on upper limb motor function recovery in stroke patients treated with repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(2):50.
- [48] WANG Q, ZHANG D, ZHAO Y Y, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex on motor recovery in severe hemiplegic stroke: a randomized clinical trial [J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(4):979-986.
- [49] SAFDAR A, SMITH M C, BYBLOW W D, et al. Applications of repetitive transcranial magnetic stimulation to improve upper limb motor performance after stroke: a systematic review [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2023, 37(11/12):837-849.
- [50] LONG H, WANG H B, ZHAO C G, et al. Effects of combining high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on upper limb hemiparesis in the early phase of stroke [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018, 36(1):21-30.
- [51] CHEN Q M, SHEN D, SUN H W, et al. Effects of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery in patients following acute cerebral infarction [J]. *NeuroRehabilitation*, 2021, 48(1):83-96.
- [52] SUNG W H, WANG C P, CHOU C L, et al. Efficacy of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor recovery in hemiplegic stroke patients [J]. *Stroke*, 2013, 44(5):1375-1382.
- [53] MENG Y, ZHANG D, HAI H, et al. Efficacy of coupling intermittent theta-burst stimulation and 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance upper limb motor recovery in subacute stroke patients: a randomized controlled trial [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2020, 38(1):109-118.
- [54] CHEN G B, LIN T, WU M F, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on upper-limb and finger function in stroke patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:940467.
- [55] LÜDEMANN-PODUBECKÁ J, BÖSL K, NOWAK D A. Inhibition of the contralesional dorsal premotor cortex improves motor function of the affected hand following stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(4):823-830.
- [56] WANG C C, WANG C P, TSAI P Y, et al. Inhibitory repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralesional premotor and primary motor cortices facilitate poststroke motor recovery [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2014, 32(6):825-835.
- [57] 陈松美, 周芷晴, 徐曙天, 等. 非受累侧半球高频经颅磁刺激改善脑卒中后中重度上肢偏瘫的作用及运动皮质重组特征分析[J]. *中国康复医学杂志*, 2023, 38(2):167-173.
CHEN S M, ZHOU Z Q, XU S T, et al. Effects of high frequency transcranial magnetic stimulation to contralesional hemisphere on moderate-severe upper limb hemiplegia after stroke and analysis of motor cortex reorganization characteristics [J]. *Chin J Rehabil Med*, 2023, 38(2):167-173.
- [58] YOUSRY T A, SCHMID U D, ALKADHI H, et al. Localization of the motor hand area to a knob on the precentral gyrus. A new landmark [J]. *Brain*, 1997, 120(Pt 1):141-157.
- [59] 王辉. 经颅磁刺激线圈定位方法研究[J]. *集成技术*, 2013, 2(4):49-55.
WANG H. A study of transcranial magnetic stimulation coil positioning [J]. *J Integr Technol*, 2013, 2(4):49-55.
- [60] KALLIONIEMI E, PITKÄNEN M, KÖNÖNEN M, et al. Localization of cortical primary motor area of the hand using navigated

- transcranial magnetic stimulation, BOLD and arterial spin labeling fMRI [J]. *J Neurosci Methods*, 2016, 273: 138–148.
- [61] CLASSEN J, KNORR U, WERHAHN K J, et al. Multimodal output mapping of human central motor representation on different spatial scales [J]. *J Physiol*, 1998, 512(Pt 1): 163–179.
- [62] TERA0 Y, UGAWA Y, SAKAI K, et al. Localizing the site of magnetic brain stimulation by functional MRI [J]. *Exp Brain Res*, 1998, 121(2): 145–152.
- [63] AHDAB R, AYACHE S S, BRUGIÈRES P, et al. The hand motor hotspot is not always located in the hand knob: a neuronavigated transcranial magnetic stimulation study [J]. *Brain Topogr*, 2016, 29(4): 590–597.
- [64] KIM H, KIM J, LEE H J, et al. Optimal stimulation site for rTMS to improve motor function: anatomical hand knob *vs.* hand motor hotspot [J]. *Neurosci Lett*, 2021, 740: 135424.
- [65] WANG J, MENG H J, JI G J, et al. Finger tapping task activation *vs.* TMS hotspot: different locations and networks [J]. *Brain Topogr*, 2020, 33(1): 123–134.
- [66] KIM J, KIM H, LEE J, et al. Comparison of hemodynamic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation over the anatomical hand knob and hand motor hotspot: a functional near-infrared spectroscopy study [J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2020, 38(6): 407–417.
- [67] SANKARASUBRAMANIAN V, MACHADO A G, CONFORTO A B, et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: deriving a model to tailor brain stimulation [J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(6): 892–902.
- [68] ŞENGÜL İ, AŞKIN A, ALTUN A, et al. Anti-spastic effect of contralesional dorsal premotor cortex stimulation in stroke patients with moderate-to-severe spastic paresis: a randomized, controlled pilot trial [J]. *Acta Neurol Belg*, 2023, 123(4): 1345–1354.
- [69] BESTMANN S, SWAYNE O, BLANKENBURG F, et al. Dorsal premotor cortex exerts state-dependent causal influences on activity in contralateral primary motor and dorsal premotor cortex [J]. *Cereb Cortex*, 2008, 18(6): 1281–1291.

Progress of the Target Selection and Localization of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Improve Upper Limb Function after Stroke

LIU Canhuan^{1,2}, SHEN Ying^{1,2}, DAI Wenjun¹, GUO Chuan¹, CHENG Yihui¹, ZHU Yi¹, WANG Tong^{1*}

¹ The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China;

² School of Rehabilitation Medicine, Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

*Correspondence: WANG Tong, E-mail: wangtong60621@163.com

ABSTRACT Stroke is a common cerebrovascular disease with high morbidity, mortality, disability, and recurrence imposing significant social and economic burdens. Following a stroke, approximately 30%-60% of patients experience varying degrees of upper limb motor dysfunction. Currently, rehabilitation techniques for improving post-stroke upper limb motor function, both domestically and internationally, primarily involve motor function training. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), because it can enhance upper limb motor function recovery by modulating cortical excitability and promoting neuroplasticity, has been increasingly used in stroke rehabilitation and has been included in the guideline as a grade A recommendation. However, there is still large heterogeneity in the relevant clinical studies, and the therapeutic effect is affected by factors such as different target selection and target localization accuracy. In recent years, the number of studies on new stimulation targets and different localization methods has been increasing. In this paper, we review the protocols, efficacy, mechanism of action, and localization of stimulation targets of rTMS in the primary motor cortex (MI), premotor cortex (PMC), and other brain regions, aiming to provide guidance for the clinical application of rTMS in the rehabilitation of upper limb motor function after stroke.

KEY WORDS stroke; transcranial magnetic stimulation; stimulation target; upper limb motor function; rehabilitation

DOI:10.3724/SP.J.1329.2024.03012