

· 综 述 ·

不同刺激靶点在经颅直流电刺激介导的帕金森病康复中的应用

朱玉连*, 习 冲

复旦大学附属华山医院, 上海 200040

* 通信作者: 朱玉连, E-mail: hsykfkzyl@163.com

收稿日期: 2022-10-21; 接受日期: 2022-12-25

基金项目: 国家临床重点专科建设项目 (Pro20211231084249000238)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2023.02014

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 帕金森病(PD)是临床常见的神经退行性疾病,主要以大量的运动症状和非运动症状为特征。经颅直流电刺激(tDCS)是一种无创性神经调控技术,在改善PD运动迟缓、平衡功能、步态和认知功能等研究中显示出一定的疗效,被认为是一种较有潜力的治疗方式。由于PD症状的多样性及其病理、生理机制的复杂性,可以通过调节多个大脑区域来促进功能恢复,tDCS在PD康复中的应用有多种方案,且目前尚无统一标准。本研究对tDCS在PD康复所使用的刺激靶点进行综述,主要包括M1区、背外侧前额叶区(DLPFC)、小脑和辅助运动皮层区(SMA)等刺激靶点在PD康复中的应用。M1区及左侧DLPFC区是常见的tDCS阳极兴奋性刺激靶点,tDCS治疗时期为开期,刺激强度 >1 mA,持续20 min效果较好。tDCS在治疗时既可以单独使用,也可以和康复治疗同时进行。相关研究以单次刺激较多,缺乏多次重复刺激的效应,研究结果差异较大。各研究tDCS参数(靶点、强度、持续时间、次数等)不一致,下一步还需开展针对PD不同症状的标准化tDCS方案研究。

关键词 帕金森病;经颅直流电刺激;刺激靶点;运动症状;非运动症状

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见渐进发展的神经退行性疾病^[1]。PD的主要病理特征为中脑黑质-纹状体通路多巴胺能神经元进行性丢失,但是PD具体发病原因仍不明确^[2]。PD主要临床症状包括运动症状和非运动症状,其中运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势步态异常是PD相关运动症状的4大主症;非运动症状主要包括睡眠障碍、认知障碍、抑郁和焦虑、PD相关疼痛和疲乏等^[3]。随着疾病进展,PD相关症状会逐渐加重,严重影响患者的日常生活,降低患者的生活质量^[4]。

PD的临床症状复杂多样,缓解其症状往往需要多学科的综合治疗方案。目前药物治疗是主要的治疗方式,康复治疗也可以改善PD患者多种功能障碍,甚至延缓疾病的发展^[5]。近年来,经颅直流电

刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等无创性神经调控技术在PD康复治疗中越来越受到关注。tDCS作为非侵入性大脑刺激技术,主要用于调节皮层的兴奋性^[6-7]。tDCS已被证实对PD患者的运动症状和非运动症状均有积极作用^[8-9]。但如何选择有效的刺激靶点目前尚未形成统一共识。本研究就tDCS在PD康复相关刺激靶点进行综述,以为tDCS在PD康复中的应用提供参考。

1 tDCS概述

tDCS是一种在头皮表面施加低强度直流电来调节大脑皮层兴奋性的技术^[10-11]。tDCS不会产生动作电位,其主要作用是通过神经元细胞膜的静息电位去极化或超极化(取决于电流相对于轴突的方

引用格式: 朱玉连, 习冲. 不同刺激靶点在经颅直流电刺激介导的帕金森病康复中的应用[J]. 康复学报, 2023, 33(2): 180-185.

ZHU Y L, XI C. Application of different stimulation targets in the rehabilitation of Parkinson's disease mediated by transcranial direct current stimulation [J]. Rehabil Med, 2023, 33(2): 180-185.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2023.02014

向)而实现的^[6]。在tDCS治疗过程中,电极片阴阳两极通电后,阴极和阳极电极片之间有微弱的直流电流动,电流和神经组织之间的相互作用引起细胞膜兴奋性的变化。一般来说,阴极下神经组织膜发生超极化起抑制性作用,阳极下神经组织细胞膜发生去极化起兴奋作用^[12]。

tDCS刺激可以调节皮层兴奋性,可产生即刻效应和后效应^[13]。tDCS产生的恒定弱电流可以通过诱导皮层和皮层下组织神经元静息膜电位的改变来调节兴奋性。研究发现,阳极tDCS刺激即刻增加了被刺激神经组织的兴奋性,表现为运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)波幅明显增加,而阴极tDCS MEP波幅明显下降,在刺激结束后,这种兴奋性改变可维持近1 h^[13-14]。几分钟的刺激会产生神经可塑性的后效应,这种影响可能归因于神经突触的连接增强,发生可塑性的改变。此作用可能与长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)有一些共同的特征,包括突触后钙离子水平依赖性和N-甲基-D天冬氨酸(N-Methyl-D-aspartic acid, NMDA)受体以及代谢性谷氨酸受体的参与^[15]。研究发现,多种神经递质诱导的突触效能动态调节也参与了tDCS诱导的后续效应,其中谷氨酸系统最为突出,当介导突触可塑性变化的突触NMDA受体被拮抗剂阻断后,tDCS后效应消失^[14]。此外,有动物实验研究显示tDCS刺激产生的有益效果可能是提高了细胞外纹状体多巴胺水平^[16]。

2 tDCS不同刺激靶点在PD康复中的应用

tDCS是基于大脑不同区域的局部兴奋性变化影响各种病理条件下神经元异常活动模式,通过启动神经可塑性和代偿机制来实现治疗作用的^[7]。由于PD症状的多样性和病理生理机制的复杂性,可以通过调节多个大脑区域来促进功能恢复,因此tDCS的应用可以有多种方案^[17]。tDCS在PD康复中的刺激靶点主要包括M1区、背外侧前额叶区(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)、小脑和辅助运动皮层区(supplementary motor area, SMA)等。

2.1 M1区刺激靶点在PD患者康复中的应用

M1区是tDCS用于改善运动功能常用的刺激靶点。研究表明,原发性PD患者M1区兴奋性会发生改变,基底节区处于低多巴胺能状态可能会促进皮层兴奋性的有益增加,以代偿苍白球-丘脑-皮层的激活不足。tDCS可以通过兴奋皮层进一步增强这

种代偿机制,从而改善运动功能^[18]。tDCS在M1区的应用可以提高PD患者的运动表现,通过对皮层区域的调节可以诱导皮层下通路的改变,从而纠正基底节区的功能障碍,减轻PD运动症状^[19-20]。YOTNUENGKIT等^[21]将60名PD患者分为3组,分别接受tDCS阳极刺激、tDCS阳极刺激与物理治疗、阳极tDCS假刺激与物理治疗,阳极刺激靶点定位于下肢运动皮层区的体表定位点,阴极电极片置于前额眶上缘,电流强度2 mA,刺激时间30 min,每周治疗3次,共2周,3组治疗后步行速度、步长均明显提高;随访8周后,以上效果仍然存在,但研究并未证实联合治疗对PD患者步态的改善具有更好的疗效。由于皮层-基底节神经通路的损害,PD患者在应对外界干扰时,姿势反应受损,跌倒风险增加。为探究tDCS是否有利于PD患者姿势控制,BERETTA等^[22]对24名PD患者M1区进行阳极tDCS刺激,分别给予3种刺激方案:1、2 mA和假刺激,共接受3次治疗,每次间隔2周,研究结果显示,与假刺激比较,M1区阳极tDCS可改善PD患者对外界干扰的姿势反应,且2 mA反应优于1 mA。

有随机交叉对照研究初步探索tDCS对PD患者上肢重复运动功能的影响,将10名PD患者和10名年龄匹配的健康人分别接受2次书写任务,同时给予tDCS阳极刺激左侧M1区,强度2 mA,治疗时间20 min,研究结果显示,与假刺激比较,PD患者在阳极刺激tDCS中表现出明显的上肢冻结发作减少,这提示tDCS对上肢冻结发作的患者有益处,并为未来开发改善冻结相关运动障碍的辅助治疗提供依据^[23]。基于PD不对称症状可能与半球间失衡的假设^[24-25],为探究通过阳极tDCS增加受累较大M1区皮层兴奋性或通过阴极tDCS降低受累较小M1区皮层兴奋性是否可以改善PD患者症状,1项试验探究在2个M1区随机应用了阴极、阳极和假刺激,结果表明当阳极tDCS应用于受影响较大M1区和阴极tDCS应用于受影响较小M1区时,上肢运动功能均有所提高^[26]。以上研究表明,tDCS刺激M1区可改善PD患者的步态、姿势控制和上肢运动功能,多次重复应用双侧M1区刺激并联合康复治疗可能会对PD患者运动症状有更好的疗效。

2.2 DLPFC刺激靶点在PD患者康复中的应用

2.2.1 tDCS刺激DLPFC有助于改善PD患者非运动功能

认知功能障碍是PD最常见的非运动症状之一^[27]。认知功能下降是PD患者生活质量下降和发生早期残疾最常见的原因之一^[28]。PD患者发生认

知功能障碍的原因可能是由于多巴胺浓度的下降导致前额叶皮层神经元的激活减少。DLPFC被认为是人类执行功能的中心区域,PD患者工作记忆损害主要与执行功能受损有关^[17,29]。因此,tDCS刺激DLPFC可能对PD患者工作记忆损害有积极作用。BOGGIO等^[30]对18例PD患者进行DLPFC区tDCS刺激、M1区tDCS刺激或安慰tDCS刺激,证实阳极tDCS对PD患者工作记忆有积极影响。此外,PD患者还接受了1、2 mA 2种不同强度的刺激,结果显示对DLPFC进行2 mA阳极tDCS后,PD患者工作记忆能力显著改善,其他刺激条件均未产生明显差异。有研究评估了多次重复tDCS刺激对PD患者的长期效果。LAWRENCE等^[31]对PD患者进行认知训练结合tDCS,受试者的刺激靶点为左侧DLPFC,电流强度1.5 mA,45 min/次,3次/周,研究结果显示阳极刺激组在执行功能、注意力、工作记忆、言语、日常生活和生活质量方面都有显著改善。MANENTI等^[32]在1项安慰剂对照研究中将22例PD患者分2组,分别接受tDCS刺激联合计算机认知训练和假tDCS刺激联合计算机认知训练,tDCS刺激方案为阳极刺激左侧DLPFC,电流强度2 mA,持续25 min/次,每周连续干预5 d,共持续干预2周,研究结果表明,tDCS刺激联合计算机认知训练可提高PD患者认知能力、语言流畅性,且这种效果持续了3个月。因此,阳极tDCS刺激DLPFC可能是改善PD患者认知功能的新策略。

2.2.2 tDCS刺激DLPFC有助于改善PD患者运动功能除了观察tDCS刺激DLPFC对PD非运动症状影响,DLPFC区也常被应用观察对PD运动症状的影响^[33]。有研究显示,非运动症状会影响运动症状,执行运动任务时需要认知功能,并且部分由DLPFC调节^[34-35]。LATTARI等^[36]在1项随机、双盲、交叉、安慰对照研究中,对17例PD患者进行tDCS刺激,阳极置于左侧DLPFC区,阴极置于对侧前额眶上缘,分为刺激强度2 mA和假刺激强度2种,治疗时间20 min,2次干预间隔48 h作为洗脱期,治疗1次后即刻评估,结果显示,与安慰治疗比较,阳极刺激组动态步态指数、Berg平衡量表和计时行走测试评分均明显改善。PUTZOLU等^[37]对21名PD患者进行随机、双盲、组间对照试验,分为真刺激组和假刺激组,阳极刺激左侧DLPFC区,强度1.5 mA,治疗时间20 min,研究结果发现,真刺激组可以改善冻结步态PD患者的跨越障碍物表现,这提示tDCS可以作为提高双任务步行的一种辅助疗法。MISHRA等^[38]

对20名49~77岁PD患者应用tDCS进行随机双盲安慰对照研究,阳极置于左侧DLPFC,电流强度为2 mA或安慰电流,治疗时间30 min,研究表明阳极tDCS应用于左侧DLPFC时,可以改善PD患者双任务步态和认知任务表现,且tDCS效应在刺激停止15 min后达到峰值,表明双任务步态的改善可能是由于阳极tDCS对认知功能的促进作用。以上研究结果提示tDCS刺激左侧DLPFC可以改善PD患者步态,尤其是双任务步态的表现。

2.3 小脑刺激靶点在PD患者康复中的应用

有研究显示,阳极tDCS刺激小脑可以改善健康年轻人和老年人的运动能力。基于PD病理生理中小脑的受累,阳极tDCS可能也具有改善PD患者运动功能的潜力^[39]。WORKMAN等^[40]报道2、4 mA阳极tDCS刺激小脑,刺激时间20 min,结果显示2 mA单次刺激并没有改善PD患者的步态,而4 mA tDCS干预后即刻改善了PD患者平衡功能。LIMA DE ALBUQUERQUE等^[41]进行了1项随机、双盲、安慰刺激对照研究,22例PD患者被分配到小脑tDCS组和安慰电流刺激组,小脑tDCS组接受1次电流强度2 mA,持续时间25 min的刺激,结果表明小脑tDCS即刻效应并不能提高PD患者的手功能和上肢运动功能。其可能原因是在PD患者中连接小脑、M1区和基底神经节的所有运动环路存在广泛的功能障碍,单次刺激不足以引起运动表现变化^[42]。虽然,目前tDCS刺激小脑改善PD的运动症状研究较少,但随着小脑在神经调控领域的重要性日益增长,小脑可能会是改善PD患者某些特定症状的有效靶点。

2.4 SMA刺激靶点在PD患者康复中的应用

运动迟缓通常被定义为运动缓慢,与自主运动减少有关,常以反应时间增加和运动幅度减小来衡量这一特征^[43]。运动迟缓被认为是由基底神经节的多巴胺能功能障碍引起的,会导致大脑皮层中央区的M1区和SMA区慢性抑制或激活不足,SMA皮层神经元兴奋性降低与运动迟缓症状的进展有关^[44]。SADLER等^[45]在1项随机、双盲、交叉、安慰对照研究中,对13例PD患者进行tDCS刺激,阳极置于SMA区,分为刺激强度1 mA和假刺激强度2种,治疗时间10 min,2次干预间隔7 d作为洗脱期,治疗1次后即刻评估,结果表明阳极tDCS的应用可提高PD患者上肢运动的执行速度。此外,有研究发现SMA的激活程度下降与PD患者冻结步态的发病机制有关^[46]。SMA被认为在准备和启动非提示下的运动中发挥关键作用。在PD患者中,SMA和负

责控制姿势及步态的中脑运动区域之间的功能连接是异常的,阳极tDCS有可能促进SMA的功能,从而促进步态功能启动^[47]。LU等^[47]应用SMA阳极tDCS并没有改善PD患者的冻结步态,tDCS没有显示出效应可能与该研究仅采用1 mA电流强度刺激10 min,并且是在患者停药的状态下测量相关结局指标有关。

2.5 多靶点联合刺激在PD患者康复中的应用

PD患者因为长期服用左旋多巴类药物,后期常会出现异动症等运动并发症^[48]。FERRUCCI等^[49]在1项随机交叉安慰对照试验中对9例PD患者进行阳极tDCS刺激或安慰电流刺激,将阳极电极片分别置于患者的小脑和M1区,电流强度为2.0 mA,刺激20 min,连续刺激5 d,2种不同治疗间洗脱期为1个月,结果显示阳极tDCS可显著改善PD患者统一帕金森病评定量表第4部分(unified-Parkinson's disease rating scale-IV,UPDRS-IV)得分,尽管此研究样本量较小,但初步结果显示在小脑和M1区同时连续应用5 d阳极tDCS刺激能较好地改善PD患者因左旋多巴引起的异动症。研究表明,将阳极tDCS放置在颅骨顶点是有效改善PD步态的方法,用面积较大的电极片刺激这一区域,可以同时刺激双侧M1和SMA区。控制步态的皮层区域是双侧的,因此可能需要双侧刺激来调节皮层兴奋性和改善步态^[50]。DA SILVA等^[51]利用电流强度2 mA,持续时间15 min tDCS同时干预PD患者SMA和M1区,结果显示,单次tDCS后可以改善PD患者步频。有研究对20例PD伴有冻结步态患者采用多通道tDCS,同时进行M1和DLPFC双靶点刺激,研究结果发现单次刺激后,显著降低了冻结步态的严重程度,且效果优于单一部位刺激^[52]。基于这一初步证据,MANOR等^[53]进行了1项双盲随机对照试验,将77名伴有冻结步态PD患者随机分为tDCS组和安慰对照组,进行为期2周的10次治疗,结局指标为冻结步态诱发测试和冻结步态严重程度自我报告,研究结果提示在轻度至中度冻结步态的PD患者中,tDCS可以改善PD患者的冻结步态严重程度,这提示多靶点、多次tDCS可能改善PD患者冻结步态。

3 小 结

tDCS是可用于改善PD患者运动症状和非运动症状的无创大脑刺激技术,具有其独特的优势。M1区及左侧DLPFC区是常见的tDCS阳极兴奋性刺激靶点,tDCS治疗时期为开期,刺激强度>1 mA,持

续20 min效果较好。tDCS在治疗时既可以单独使用,也可以和康复治疗同时进行。但目前只有少数的交叉或随机对照研究,且大部分研究为初步探索研究,单次刺激较多,缺乏多次重复刺激的效应,研究结果差异较大。此外,各研究tDCS参数(靶点、强度、持续时间、次数等)不一致是引起研究间结果不一致的重要原因。未来针对PD不同症状的标准化tDCS方案仍需要进一步研究。

参考文献

- [1] BERG D, POSTUMA R B, BLOEM B, et al. Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(4): 454-462.
- [2] GOEDERT M, SPILLANTINI M G, DEL TREDICI K, et al. 100 years of Lewy pathology [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(1): 13-24.
- [3] SVEINBJORNSDOTTIR S. The clinical symptoms of Parkinson's disease [J]. *J Neurochem*, 2016, 139(Suppl 1): 318-324.
- [4] GBD NEUROLOGY COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 [J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(5): 459-480.
- [5] 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中国微循环学会神经变性病专业委员会康复学组, 中国康复医学会帕金森病与运动障碍康复专业委员会, 等. 帕金森病康复中国专家共识[J]. *中国康复理论与实践*, 2018, 24(7): 745-752.
- Neurorehabilitation Group of the Neurology Branch of the Chinese Medical Association, Rehabilitation Group of the Neurodegenerative Disease Professional Committee of the Chinese Society of Microcirculation, Rehabilitation Professional Committee of Parkinson's Disease and Movement Disorder of the Chinese Rehabilitation Medical Association, etc. Rehabilitation for Parkinson's disease: Chinese expert consensus [J]. *Chin J Rehabil Theory Pract*, 2018, 24(7): 745-752.
- [6] PRIORI A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability [J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(4): 589-595.
- [7] FERRUCCI R, MRAKIC-SPOSTA S, GARDINI S, et al. Behavioral and neurophysiological effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) in *Fronto-temporal dementia* [J]. *Front Behav Neurosci*, 2018, 12: 235.
- [8] CUCCA A, SHARMA K, AGARWAL S, et al. Tele-monitored tDCS rehabilitation: feasibility, challenges and future perspectives in Parkinson's disease [J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2019, 16(1): 20.
- [9] LIU X, LIU H Y, LIU Z C, et al. Transcranial direct current stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13: 746797.
- [10] NITSCHKE M A, PAULUS W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation [J]. *J Physiol*, 2000, 527(3): 633-639.
- [11] NITSCHKE M A, SEEGER A, FROMMANN K, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct

- current stimulation of the human motor cortex [J]. *J Physiol*, 2005, 568(Pt 1):291–303.
- [12] PRIORI A, BERARDELLI A, RONA S, et al. Polarization of the human motor cortex through the scalp [J]. *Neuroreport*, 1998, 9(10):2257–2260.
- [13] KIDGELL D J, DALY R M, YOUNG K, et al. Different current intensities of anodal transcranial direct current stimulation do not differentially modulate motor cortex plasticity [J]. *Neural Plast*, 2013, 2013:603502.
- [14] NITSCHKE M A, PAULUS W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans [J]. *Neurology*, 2001, 57(10):1899–1901.
- [15] BRUNONI A R, NITSCHKE M A, BOLOGNINI N, et al. Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions [J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3):175–195.
- [16] POL F, SALEHINEJAD M A, BAHARLOUEI H, et al. The effects of transcranial direct current stimulation on gait in patients with Parkinson's disease: a systematic review [J]. *Transl Neurodegener*, 2021, 10(1):22.
- [17] DE OLIVEIRA P C A, DE ARAÚJO T A B, MACHADO D G D S, et al. Transcranial direct current stimulation on Parkinson's disease: systematic review and meta-analysis [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:794784.
- [18] GANGULY J, MURGAJ A, SHARMA S, et al. Non-invasive transcranial electrical stimulation in movement disorders [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:522.
- [19] CHEN K S, CHEN R. Invasive and noninvasive brain stimulation in Parkinson's disease: clinical effects and future perspectives [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2019, 106(4):763–775.
- [20] VALENTINO F, COSENTINO G, BRIGHINA F, et al. Transcranial direct current stimulation for treatment of freezing of gait: a crossover study [J]. *Mov Disord*, 2014, 29(8):1064–1069.
- [21] YOTNUENGKIT P, BHIDAYASIRI R, DONKHAN R, et al. Effects of transcranial direct current stimulation plus physical therapy on gait in patients with Parkinson disease: a randomized controlled trial [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 2018, 97(1):7–15.
- [22] BERETTA V S, VITÓRIO R, NÓBREGA-SOUSA P, et al. Effect of different intensities of transcranial direct current stimulation on postural response to external perturbation in patients with Parkinson's disease [J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2020, 34(11):1009–1019.
- [23] BROEDER S, HEREMANS E, PINTO PEREIRA M, et al. Does transcranial direct current stimulation during writing alleviate upper limb freezing in people with Parkinson's disease? A pilot study [J]. *Hum Mov Sci*, 2019, 65(17):142–153.
- [24] SABATINI U, BOULANOUAR K, FABRE N, et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease: a functional MRI study [J]. *Brain*, 2000, 123(Pt 2):394–403.
- [25] WU A D, PETZINGER G M, LIN C H, et al. Asymmetric corticomotor excitability correlations in early Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(11):1587–1593.
- [26] COSENTINO G, VALENTINO F, TODISCO M, et al. Effects of more-affected vs. less-affected motor cortex tDCS in Parkinson's disease [J]. *Front Hum Neurosci*, 2017, 11:309.
- [27] RUSSILLO M C, ANDREOZZI V, ERRO R, et al. Sex differences in Parkinson's disease: from bench to bedside [J]. *Brain Sci*, 2022, 12(7):917.
- [28] AARSLAND D, CREESE B, POLITIS M, et al. Cognitive decline in Parkinson disease [J]. *Nat Rev Neurol*, 2017, 13(4):217–231.
- [29] HAMACHER D, HEROLD F, WIEGEL P, et al. Brain activity during walking: a systematic review [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2015, 57:310–327.
- [30] BOGGIO P S, FERRUCCI R, RIGONATTI S P, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2006, 249(1):31–38.
- [31] LAWRENCE B J, GASSON N, JOHNSON A R, et al. Cognitive training and transcranial direct current stimulation for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: a randomized controlled trial [J]. *Parkinsons Dis*, 2018, 2018:4318475.
- [32] MANENTI R, COTELLI M S, COBELLI C, et al. Transcranial direct current stimulation combined with cognitive training for the treatment of Parkinson disease: a randomized, placebo-controlled study [J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(6):1251–1262.
- [33] MANENTI R, BRAMBILLA M, ROSINI S, et al. Time up and go task performance improves after transcranial direct current stimulation in patient affected by Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 580:74–77.
- [34] BUENO M E B, DO NASCIMENTO NETO L I, TERRA M B, et al. Effectiveness of acute transcranial direct current stimulation on non-motor and motor symptoms in Parkinson's disease [J]. *Neurosci Lett*, 2019, 696:46–51.
- [35] MAO Y R, CHEN P M, LI L, et al. Virtual reality training improves balance function [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(17):1628–1634.
- [36] LATTARI E, COSTA S S, CAMPOS C, et al. Can transcranial direct current stimulation on the dorsolateral prefrontal cortex improves balance and functional mobility in Parkinson's disease? [J]. *Neurosci Lett*, 2017, 636:165–169.
- [37] PUTZOLU M, OGLIASTRO C, LAGRAVINESE G, et al. Investigating the effects of transcranial direct current stimulation on obstacle negotiation performance in Parkinson disease with freezing of gait: a pilot study [J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(6):1583–1585.
- [38] MISHRA R K, THRASHER A T. Transcranial direct current stimulation of dorsolateral prefrontal cortex improves dual-task gait performance in patients with Parkinson's disease: a double blind, sham-controlled study [J]. *Gait Posture*, 2021, 84:11–16.
- [39] NI Z, PINTO A D, LANG A E, et al. Involvement of the cerebello-thalamocortical pathway in Parkinson disease [J]. *Ann Neurol*, 2010, 68(6):816–824.
- [40] WORKMAN C D, FIETSAM A C, UC E Y, et al. Cerebellar transcranial direct current stimulation in people with Parkinson's disease: a pilot study [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(2):96.
- [41] LIMA DE ALBUQUERQUE L, PANTOVIC M, CLINGO M, et al. An acute application of cerebellar transcranial direct current

- stimulation does not improve motor performance in Parkinson's disease [J]. *Brain Sci*, 2020, 10(10):735.
- [42] SPAMPINATO D A, CELNIK P A, ROTHWELL J C. Cerebellar-motor cortex connectivity: one or two different networks? [J]. *J Neurosci*, 2020, 40(21):4230–4239.
- [43] BOLOGNA M, GUERRA A, PAPARELLA G, et al. Neurophysiological correlates of bradykinesia in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 2018, 141(8):2432–2444.
- [44] BURCIU R, VAILLANCOURT D. Imaging of motor cortex physiology in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33: 1688–1699.
- [45] SADLER C M, KAMI A T, NANTEL J, et al. Transcranial direct current stimulation of supplementary motor area improves upper limb kinematics in Parkinson's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132(11):2907–2915.
- [46] RASCOL O, SABATINI U, CHOLLET F, et al. Supplementary and primary sensory motor area activity in Parkinson's disease. Regional cerebral blood flow changes during finger movements and effects of apomorphine [J]. *Arch Neurol*, 1992, 49(2):144–148.
- [47] LU C, AMUNDSEN HUFFMASTER S L, TUIE P J, et al. The effects of anodal tDCS over the supplementary motor area on gait initiation in Parkinson's disease with freezing of gait: a pilot study [J]. *J Neurol*, 2018, 265(9):2023–2032.
- [48] HEUMANN R, MORATAALLA R, HERRERO M T, et al. Dyskinesia in Parkinson's disease: mechanisms and current non-pharmacological interventions [J]. *J Neurochem*, 2014, 130(4):472–489.
- [49] FERRUCCI R, CORTESE F, BIANCHI M, et al. Cerebellar and motor cortical transcranial stimulation decrease levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease [J]. *Cerebellum*, 2016, 15(1):43–47.
- [50] HADOUSH H, AL-JARRAH M, KHALIL H, et al. Bilateral anodal transcranial direct current stimulation effect on balance and fearing of fall in patient with Parkinson's disease [J]. *Neuro-Rehabilitation*, 2018, 42(1):63–68.
- [51] DA SILVA D C L, LEMOS T, DE SÁ FERREIRA A, et al. Effects of acute transcranial direct current stimulation on gait kinematics of individuals with Parkinson disease [J]. *Top Geriatr Rehabil*, 2018, 34(4):262–268.
- [52] DAGAN M, HERMAN T, HARRISON R, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2018, 33(4):642–646.
- [53] MANOR B, DAGAN M, HERMAN T, et al. Multitarget transcranial electrical stimulation for freezing of gait: a randomized controlled trial [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(11):2693–2698.

Application of Different Stimulation Targets in the Rehabilitation of Parkinson's Disease Mediated by Transcranial Direct Current Stimulation

ZHU Yulian*, XI Chong

Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China

*Correspondence: ZHU Yulian, E-mail: hsykfkzyl@163.com

ABSTRACT Parkinson's disease (PD) is a common clinical neurodegenerative disease with characteristics of numerous motor and non-motor symptoms. Transcranial direct current stimulation (tDCS) is a non-invasive brain stimulation method which is considered as a promising treatment method and has shown clinical efficacies in improving bradykinesia, balance function, gait and cognitive function of PD patients. Functional recovery can be promoted by modulating multiple brain regions due to the diversity of PD symptoms and complexity of its pathophysiological mechanisms. Although there are lots of tDCS treatment protocols, a uniform standard is undefined. In this review, we summarized the stimulation targets used by tDCS in PD rehabilitation, which include primary motor cortex (M1), dorsal lateral prefrontal cortex (DLPFC), cerebellum and supplementary motor area (SMA). The M1 region and the left DLPFC region are common targets of anodic excitatory stimulation of tDCS. PD patients could benefit a lot when tDCS treatment was applied at "on" period with a stimulation intensity >1 mA, lasting for 20 min. It can be used alone or in combination with other rehabilitation methods. The research results differed because most studies explored single stimulation effect and there were lack of studies on the effects of repeated stimulation. Moreover, the parameters (targeting area, intensity, duration, frequency, etc.) of tDCS are inconsistent. Future studies on standardized tDCS protocols in treating different symptoms of PD are necessary.

KEY WORDS Parkinson's disease; transcranial direct current stimulation; stimulation target; motor symptoms; non-motor symptoms

DOI:10.3724/SP.J.1329.2023.02014