·名家论坛·

经颅磁刺激技术在脑卒中康复中的应用

吴 毅*

复旦大学附属华山医院,上海 200040

*通信作者: 吴毅, E-mail: wuyi4000@163.com

收稿日期:2020-08-20;接受日期:2020-09-25

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2001700);上海市科技创新行动计划长三角科技联合攻关项目(20412420200);

上海市临床重点专科项目(shslczdzk02702)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2020.06002

开放科学(资源服务)标识码(OSID);





吴毅:医学博士,主任医师,教授,博士生导师。现任复旦大学附属华山医院康复医学科主任,复旦大学上海医学院康复医学系主任,长三角智慧康复专科联盟会长,中国康复医学会常务理事,中国康复医学会脑功能检测与调控康复专委会候任主任委员,上海市医师协会康复医师分会会长,上海市医学会物理医学与康复学专科分会候任主任委员。曾任中华医学会第10届物理医学与康复学分会副主任委员兼秘书长,中国康复医学会第5届脑血管病专业委员会副主任委员。发表论文150余篇,其中SCI收录40余篇,获得授权发明专利和实用新型专利15项。获得中国康复医学会科技进步类一等奖、中华医学科技奖二等奖、教育部科技进步二等奖、上海市科技进步二等奖、上海市科技进步二等奖、上海市科技进步二等奖、上海市科技进步二等奖、上海下科技进步二等奖、上海下科技进步二等奖、上海下科技进步二等奖、上海医学科技奖二等奖、上海医学科技奖三等奖、

1项。担任《中华物理医学与康复杂志》副总编辑、《中国康复医学杂志》副主编、《康复学报》副主编等。主持国家和上海市临床重点专科项目各1项,国家自然科学基金项目8项,国家科技部(863计划)项目1项,国家科技部重点研发项目于课题1项,上海市科委课题5项,上海市重要薄弱学科(康复医学专业)建设项目1项和世界健康基金会(HOPE基金会)项目1项。曾获得国家卫生和计划生育委员会脑卒中防治工程委员会颁发的"突出贡献专家奖"、中国医师协会颁发的"优秀专业基地主任"及上海市"五一劳动奖章"等荣誉称号。

摘要 经颅磁刺激(TMS)作为非侵入性脑刺激技术,可利用时变的脉冲磁场作用于中枢神经系统,改变皮质神经细胞的膜电位使之产生感应电流,影响脑内代谢和神经电活动,产生一系列生理、生化反应。TMS 具有能够调控大脑可塑性的潜能,现已成为脑卒中精准康复治疗研究领域的一大热点。文章总结归纳了 TMS 技术治疗脑卒中后神经功能障碍的国内外研究现状,主要从单脉冲及成对脉冲 TMS、重复经颅磁刺激(rTMS)、 θ短阵脉冲刺激(TBS)等 TMS 技术的原理、方法及其在脑卒中后运动功能障碍、失语症、认知功能障碍、吞咽功能障碍中的应用情况等方面进行阐述。然而,目前 TMS 的作用机制和最佳刺激参数尚不明确,结合康复评定和生物标志物制定个体化 TMS 干预方案,并将 TMS 干预与其他康复治疗方法相结合将是未来精准神经调控的研究方向。

关键词 脑卒中:经颅磁刺激:功能障碍:康复:神经调控

脑卒中已成为成年人致残的主要原因之一[1], 有超过 60%患者遗留各种神经功能障碍,严重影响 其日常生活,并给其家庭和社会造成巨大负担^[2]。虽 然近年来神经康复治疗技术迅速发展,但是患者的功能往往无法完全恢复,尤其是脑损伤较为严重者,目前的康复治疗技术难以达到理想的疗效。因此,

引用格式:吴毅. 经颅磁刺激技术在脑卒中康复中的应用[J]. 康复学报,2020,30(6):414-420.

WU Y. Clinical application of transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation [J]. Rehabilitation Medicine, 2020, 30(6):414-420. DOI:10.3724/SP.J.1329.2020.06002

亟需发展新技术以促进脑卒中后功能障碍的康复。 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation,TMS) 作为一种新兴的无创性脑刺激技术和检测技术,近 年来已逐渐被应用于神经病学、康复医学和精神医 学等领域的临床诊断和康复治疗。本研究将介绍 TMS的原理、方法及其在脑卒中康复中的应用。

1 TMS 技术原理

TMS 技术是一种非侵入性脑部刺激技术,其利用时变的脉冲磁场作用于中枢神经系统,改变皮质神经细胞的膜电位,使之产生感应电流,影响脑内代谢和神经电活动,从而引起一系列生理、生化反应。1985年,英国 Sheffield 大学 BARKER 博士在《Lancet》上发表文章,报道 TMS 可以在颅骨外直接刺激到大脑初级运动皮质,引发该部分皮质所支配靶肌的运动,由此揭开了 TMS 应用的序幕^[3]。经过 30 余年的发展,现常用以下几种 TMS 模式。

1.1 单脉冲及成对脉冲 TMS

单脉冲 TMS(single-pulse TMS)及成对脉冲TMS (paired-pulse TMS,ppTMS)模式主要被用于皮质功 能的检测[4]。单脉冲 TMS 可检测包括运动阈值 (motor threshold, MT)、运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)、中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)和皮质静息期(cortical silent period, CSP)等反映皮质兴奋性和运动传导通路完 整性的指标。应用成对脉冲 TMS 可以检测皮质神经 元细胞间的兴奋和抑制环路。通过调整实验刺激 (testing stimulus, TS)、条件刺激(conditioning stimulus, CS) 和刺激间隔时间(inter-stimulus interval, ISI)3 个参数,可以产生皮质内抑制或易化的效果, 主要包括:短间隔皮质内抑制(short-interval intracortical inhibition, SICI)、长间隔皮质内抑制(longinterval intracortical inhibition,LICI)、短间隔皮质内 易化(short-interval intracortical facilitation, SICF)、 皮质内易化(intracortical facilitation, ICF)、半球间抑 制(interhemisphere inhibition,IHI)以及小脑大脑抑 制(cerebellar brain inhibition, CBI)等。已有研究表 明这些指标所反映的神经递质变化与脑卒中患者 的功能恢复相关[5],有助于研究 TMS 等神经调控技 术的作用效果和机制。

1.2 重复经颅磁刺激

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation,rTMS)是由单脉冲 TMS 发展而来,可以按不同形式提供反复、连续、大量的磁刺激脉冲,

通过产生长时程增强(long-term potentiation,LTP)或长时程抑制(long-term depression,LTD)作用调节 γ - 氨基丁酸(gamma-aminobutyric acid,GABA)受体的活性和突触传递,不仅能对靶皮质区产生相对的局灶性调控,还可对与靶皮质区有功能连接的其他脑区产生范围更广的弥散性调控 $^{[6]}$ 。低频(\leqslant 1 Hz)rTMS对皮质有抑制作用,高频(\geqslant 5 Hz)rTMS则产生兴奋作用。大量基础研究表明,rTMS可能通过改变刺激区域突触相关基因的表达、神经递质及受体功能,进而诱导突触可塑性、促进神经修复 $^{[7-9]}$ 。

1.3 θ短阵脉冲刺激

θ 短阵脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)是 一种常用的模式化重复经颅磁刺激(patterned repetitive TMS, prTMS), 由 HUANG 等[10]于 2005 年首次 提出,其模拟了人脑海马回的脉冲释放频率,具有 耗时短、强度低、效应强等特点。根据刺激与间歇时 间的不同,以及对于大脑皮层兴奋性的不同影响, 可分为引起兴奋效应的间歇性 TBS(intermittent TBS, iTBS)及产生抑制作用的连续性 TBS(continuous TBS, eTBS)。TBS 能够改变人运动皮层的兴奋性和可塑 性[11],目前认为 TBS 与 rTMS 的作用机制相似,可能 通过引起突触前钙离子的内流,产生易化或抑制作用, 从而导致 LTP 或 LTD 以及 GABA 的相关活动变化, 激活脑源性神经营养因子(brain derived neurotrophic factor, BDNF)/TrkB 信号通路,上调多种基因和相关 蛋白表达,进而促进突触的可塑性,并且还可能对与 刺激部位存在功能连接的远隔区域产生影响[12-13]。

2 TMS 技术方法

TMS 评定的准确性和治疗的有效性与刺激部位、参数等密切相关,需要操作者根据 TMS 实践操作指南实施干预^[4]。以初级运动皮质(primary motor cortex,M1)为靶点的 rTMS 干预为例,排除磁刺激相关禁忌证后,一般首先需根据导航或肌电图测得的MEP 波幅确定 M1 的运动热点(即在同样的刺激强度下能引出靶肌最大 MEP 波幅的位点);接着需要测定静息运动阈值(resting motor threshold,RMT),即在测试肌肉不进行随意收缩时刺激 10 次,刺激至少间隔 5 s,可引起至少 5 次波幅大于 50 μV 的最低强度,以磁刺激仪最大输出强度(maximal stimulator output,MSO)的百分比表示;最后根据TMS安全指南[[4-15]、干预目的(兴奋/抑制)等选择合适的参数并设定刺激方案,常用的频率包括:1、5、10、20 Hz,强度一般为 80%~120% RMT,总脉冲数为

1000~2000个。干预时需要将线圈与颅骨表面相切,同时使线圈场强最大处(需注意不同线圈的场强分布不同)置于 M1的运动热点。

3 TMS 在脑卒中后神经功能障碍康复中的 应用

对脑卒中患者应用 rTMS 等皮质刺激方法主要是为了纠正脑损伤后适应不良的可塑性或增强康复时适应性的可塑性,这一目标可以通过调节局部皮质兴奋性或改变神经网络的连接性而达到。根据目前的循证医学资料,rTMS治疗可能对脑卒中后运动功能障碍、失语症和偏侧忽略这 3 种功能障碍有较大的获益[16]。

3.1 TMS 在脑卒中后运动功能障碍中的应用

目前rTMS改善脑卒中后运动功能障碍的理论 基础大多基于"半球间竞争模型",这一模型认为神 经功能障碍与损伤后大脑两半球间皮层兴奋性的 失衡有关。脑卒中后损伤侧半球的兴奋性降低,经 胼胝体对健侧半球的抑制也减少,从而使健侧半球 的兴奋性增高,并且健侧半球对患侧半球的抑制也 相应增强,最终导致患侧半球兴奋性和可塑性进一 步降低。另有研究表明,健侧大脑半球的活动有助 于脑卒中后的功能恢复,这种功能重塑模式被称为 "代偿模型"。该模型认为, 残存未受损的脑网络替 代了受损部分网络的功能,且这种代偿可能是由健 侧半球来完成的。上述2种模型代表着不同的神经 调控策略:① 基于"半球间竞争模型"的磁刺激策 略:该策略认为纠正损伤后半球间兴奋性的不平衡 有利于脑功能的重塑,即通过抑制性的 cTBS/低频 rTMS 降低健侧运动皮层的兴奋性,或通过兴奋性 的 iTBS/高频 rTMS 上调患侧运动皮层的兴奋性[17]; ② 基于"代偿模型"的磁刺激策略:该策略则认为上 述调控策略将会影响健侧半球的代偿功能,进而得 到适得其反的效果。

近年来,有研究提示神经调控策略仅依赖于"半球间竞争模型"可能存在局限性,进而提出新的"双相平衡恢复模型"(the bimodal balance-recovery model)^[18]。这一模型融合了"半球间竞争模型"和"代偿模型"的理论,结合脑损伤后的结构保留程度,认为损伤较轻、患侧大脑结构保留多的患者往往有较好的功能恢复,对这部分患者来说,大脑两半球间的兴奋性越平衡,则越有利于恢复。而对于损伤较重、患侧大脑结构保留较少的患者,大脑两半球间兴奋性的不平衡反而能够促进健侧大脑的代偿,更

有利于功能的恢复。

另有研究认为与 M1 区比较,运动前区(premotor area, PMA)或背侧前运动皮质(dorsal premotor cortex, PMd)等高级运动区可能是结构损伤较严重 患者更优的神经调控靶点选择。由于 PMA 的血供 与 M1(大脑中动脉供血区)不同,在脑卒中后 PMA 较 M1 有更大的可能性存活,并且 PMA 在解剖及功 能上与 M1 有联系,因此 PMA 可能代偿 M1 的功能。 PLOW 等[19]认为:① PMA 广泛参与皮质脊髓束 (corticospinal tracts, CST)的组成, 脑损伤后这部分 CST可能通过神经调控手段或轴突萌芽的方式表 现出可塑性;② PMA 经过胼胝体与对侧半球的连 接较 M1 更广泛,并且康复训练可增强这些连接,表 现出适应性的可塑性;③ PMA 与同侧后顶叶皮质 及感觉皮质有功能和结构连接,并且与同侧和对侧 运动区都有较强的结构连接。因此,rTMS 刺激患侧 PMA 可以帮助招募更多相关脑区参与运动功能的 重塑。该团队还通过功能磁共振研究发现轻度损伤 的患者主要依赖患侧 M1 恢复运动功能,而损伤较 重的患者依赖健侧 PMd 的代偿,提出损伤较轻的患 者更适合传统的神经调控方案(兴奋患侧 M1),而 损伤较重的患者可能更适合兴奋健侧代偿区(如健 侧 PMd)的方案^[20],随后的小样本量研究初步证实 了这种方案的有效性[21]。

rTMS治疗脑卒中后运动功能障碍的临床研究较多,虽然样本量不大,但国内外各临床研究中心的结论基本一致。在2020年更新的欧洲 TMS 循证指南中,低频和高频 rTMS 对亚急性期脑卒中后运动功能障碍的疗效分别为 A和 B级推荐意见,而低频 rTMS治疗慢性期脑卒中后运动功能障碍则为 C级推荐意见[16]。然而,rTMS针对慢性期及严重运动功能障碍的临床研究仍较少,目前应用"双相平衡恢复模型"以及选择高级运动区作为靶点的研究仍为小样本量的探索性研究,对于其临床有效性以及区分"损伤严重程度"的具体指标尚未有定论。

3.2 TMS 在脑卒中后失语症中的应用

TMS 治疗失语症的策略与运动功能障碍有所不同,这与语言功能代表区重组的特点有关。推动这种功能性重组的神经可塑性变化在受损的左侧半球和未受损的右侧半球均可发生。有研究显示,左侧病灶周围区域的代偿与失语症一定程度的恢复有关^[22],而右侧半球区域在语言恢复中的角色则是多重的,某些区域的代偿不能促进语言网络有意义的重组,反而会形成阻碍^[23]。有研究发现,右侧额

下回(inferior frontal gyrus,IFG)的特定区域,即右侧额下回三角部(pars triangularis,PTr)在语言任务中激活,但可能是阻碍语言功能恢复的无效代偿。

基于该证据,有研究对卒中后非流利性失语症 患者采用低频 rTMS 抑制右侧 IFG 结合言语治疗的 方案,结果表明该方案可改善基本语言技能和交流 能力,且RMT较低的患者从rTMS中可能获益最 多[24]。2020 年更新的 TMS 循证指南[16]据此提出对 脑卒中后慢性阶段非流利性失语患者右侧 IFG 进 行低频 rTMS, 尤其是结合言语和语言治疗的方案 (B级证据,很可能的疗效)。相对于低频 rTMS,运用 高频 rTMS 治疗脑卒中后非流利性失语症的研究较 少,通常是在患侧 IFG 应用高频 rTMS,但这些研 究结果尚不足以推荐使用兴奋性增强方案(高频 rTMS或iTBS)。在双侧半球 rTMS应用方面,有研究 显示,对脑卒中后非流利性失语症患者采用双半球 rTMS 方案,在患者健侧 IFG 进行低频 rTMS 干预, 患侧予以高频 rTMS 治疗,随后进行言语训练,结果 发现各项语言能力均有提高。虽然相关研究尚少, 但这些结果表明,在失语症治疗中使用双半球刺激 方案可能有效。

与非流利性失语症比较,运用 rTMS 治疗脑卒中后流利性失语症研究不多,其主流观点是将 rTMS 靶区域定位于颞上回(superior temporal gyrus,STG),并应用低频 rTMS,但目前的研究结果尚不足以给出确切的建议方案。

此外,卒中后失语症神经可塑性变化的个体差 异较大,这些变化受到不同患者临床特点的高度影 响。有研究表明,包括但不限于卒中程度和部位、语 言障碍类型、卒中病程等多种因素均可能影响神经 可塑性的临床特点[25]。就卒中的病灶体积而言,卒 中体积较小时,恢复可能依赖于残留或病灶周边语 言中枢的募集:卒中体积为中等时,语言中枢部分 受到累及但关键区域未累及,恢复可能由半球内和 或半球间重组的结合来介导[25];而在大片左脑损伤 时,左脑残存的未累及的区域太少,则会有大片右 脑同源区域被选择性激活[26]。除了损伤体积会影响 失语的恢复,损伤部位和脑损伤所导致的语言障碍 的类型也能够影响不同患者的神经可塑性变化。还 有研究表明,所有的卒中后失语症最早均会发生双 侧激活,在自发恢复的过程中,患者大脑的激活模 式会发生变化,变化情况与不同语言障碍的类型有 关。卒中的病程也是影响卒中后失语症恢复过程中 神经可塑性事件的关键因素,神经激活模式会随着时间推移发生变化,从急性期观察到的优先右侧半球激活,到亚急性期和慢性期的左侧病灶周围/残留区域的激活^[27]。这些临床特点的个体差异及其神经可塑性变化的级联效应,与rTMS治疗卒中后失语症的临床疗效密切相关,因而在选择方案时要注意到这些不同的特点。

3.3 TMS 在脑卒中后认知功能障碍的应用

卒中后认知障碍是指在卒中这一临床事件后6个月内出现达到认知障碍诊断标准的一系列综合征,可涉及注意、记忆、计算、视空间、执行功能等一个或多个认知领域。其中TMS治疗脑卒中后偏侧忽略的证据较为充分。

视空间注意在大脑两半球间存在不对称性,并 且以右侧为优势,大约有30%卒中患者偏侧忽略发 生在右侧大脑中动脉供血区域,大多数情况下,右 侧后顶叶皮质(posterior parietal cortex, PPC)和颞上 回的损伤是偏侧忽略的起因[28],左半球卒中后偏侧 忽略的患者比例很低[29]。有研究显示,大多数脑卒 中患者病情可能会自发地得到一定程度的改善,但 约 1/3 患者在脑损伤 1 年后仍表现出慢性的偏侧 忽略[30]。有研究认为,右侧大脑半球损伤后的兴奋 性降低不仅会引起对左侧空间定向功能的减退,还 会造成右侧半球对左侧半球的抑制减少,致使左半 球对右侧空间的注意增加[31]。HE 等[32]发现 iTBS 刺 激左侧同源皮质后可以通过大脑半球间对空间定 向注意的竞争而引起右侧 PPC 的活动减少。因此 TMS 治疗偏侧忽略的策略大多基于提高右侧 PPC 的兴奋性或者抑制左侧 PPC 的兴奋性。虽然目前针 对偏侧忽略的治疗方案主要集中在左半球的低频 rTMS 以及 eTBS 上, 但是低频 rTMS 和高频 rTMS、 iTBS一样,在右侧后顶叶皮质损伤区域的应用尚未 得到广泛认可。由于多个独立的研究小组报告了在 卒中后应用 cTBS 治疗偏侧忽略的有益结论,且 eTBS 作用于健侧 PPC 对脑卒中后偏侧忽略患者的 临床研究结果较为一致,2020年更新的 TMS 循证 指南中维持了 C 级推荐(可能有效)[16]。有研究进一 步表明,患者对 eTBS 反应的差异性是由胼胝体(顶 顶联系)内半球间联系的完整性决定的。在对 eTBS 有反应的患者中,偏侧忽略的症状和整体功能得到 了明显改善,其胼胝体均完整,而对 eTBS 无反应者

除偏侧忽略以外,利用 TMS 技术治疗其他认知

功能障碍的研究也逐渐增多。有研究发现,rTMS能 提高健康人群的联想推理、记忆力及决策反应的能 力[33-35]。rTMS 促进认知功能重塑的机制可能包括[36]: ① 对特定的脑网络区域进行刺激,可能改变该网络 中不利于恢复的活动模式,从而促进突触的可塑性 及失活功能的恢复:② 征用代偿的网络或重建对称 网络的平衡关系;③ 能够提高 BDNF 在皮质的表 达,通过促进损伤神经元的再生或者部分失连接的 再续来达到功能的重塑: ④ rTMS 的节律性刺激能 够通过重建新的皮质振荡模式对认知功能产生正 面效果。已有一些临床试验表明 rTMS 可能对包括 脑卒中在内的脑损伤患者的记忆力、注意力和执行 功能有改善作用[37-39],常用的策略为:①直接调控 与任务相关的局部皮质或认知网络;② 抑制与任务 处理非相关区域的活动[40]。多数研究选择前额叶背 外侧皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)作为 干预靶点,此外,颞顶交界区(temporoparietal junction, TPJ)在认知过程中也有重要作用[41],eTBS 干预脑 卒中患者颞顶交界区可能通过调节脑注意网络功 能活动改善患者的注意功能[42]。除偏侧忽略外,利 用 TMS 治疗认知障碍的研究尚处于初步阶段,仍需 更深入研究,才能为治疗方案选择提供更强的循证 医学证据。

3.4 TMS 在脑卒中后吞咽功能障碍中的应用

吞咽功能障碍是脑卒中后常见的功能障碍之一。HAMDY等[43-46]通过一系列 TMS 试验探索了运动皮质在脑卒中后吞咽功能的作用,发现吞咽相关肌群由双侧半球运动及运动前皮质多区域支配,呈非对称性,优势半球对吞咽功能起主要作用,且增强的非优势侧或健侧半球咽部代表区的重组与吞咽功能的恢复相关。

TMS 治疗吞咽障碍的策略与运动障碍相似,有研究基于"半球间竞争模型"对健侧咽部运动皮质的抑制性刺激来减少健侧半球对患侧半球经胼胝体的抑制^[47];或对患侧咽部运动皮质进行兴奋性刺激,上调受累侧运动皮质的兴奋性来恢复吞咽功能^[48]。也有研究尝试使用高频 rTMS 刺激损伤对侧咽部运动皮质提高其兴奋性,旨在增强未受累半球咽部代表区的神经连接重组,促进吞咽功能的恢复^[49];高频 rTMS 同时刺激双侧大脑半球咽部运动皮质也可改善脑卒中患者的吞咽功能^[50-51]。应用 TMS 治疗脑卒中后吞咽功能障碍的相关研究较少,且异质性较大,因此目前的循证证据尚不充分,其机制及具体何种神经调控策略更有效还有待进一步研究确定。

4 小 结

TMS 是目前应用最广泛的无创神经调控技术之一,已有较多证据表明其能够改善包括运动、言语、认知、吞咽功能障碍等在内的脑卒中后多种神经功能障碍。为进一步优化治疗方案,目前亟待进一步研究,以解决以下问题:① 探索可能导致TMS疗效个体差异的因素(包括但不限于刺激参数、患者一般情况、脑损伤程度及部位、药物以及 BDNF 基因多态性等[52-53]),制定精准、个性化的治疗方案;② 进一步阐明 TMS 治疗脑卒中后神经功能障碍的神经可塑性机制,并探索预测疗效的可靠生物标志物;③ 探索 TMS 耦联运动训练、言语训练、认知训练的多模态综合神经调控/反馈技术,将无创性神经调控技术与功能训练进行有机结合,提高神经康复疗效。

综上,结合康复评定和生物标志物制定个性化 TMS干预方案,并将TMS干预与其他功能训练进行 有机结合,将是精准神经康复的大势所趋。

参考文献

- [1] HANKEY G J. Stroke [J]. Lancet, 2017, 389 (10069):641-654.
- [2] YANG G H, WANG Y, ZENG Y X, et al. Rapid health transition in China, 1990-2010; findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. Lancet, 2013, 381 (9882); 1987-2015.
- [3] BARKER A T, JALINOUS R, FREESTON I L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex [J]. Lancet, 1985, 325(8437):1106-1107.
- [4] ROSSINI P M, BURKE D, CHEN R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves; Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee [J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126(6); 1071–1107.
- [5] AGARWAL S, KOCH G, HILLIS A E, et al. Interrogating cortical function with transcranial magnetic stimulation; insights from neurodegenerative disease and stroke [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(1); 47–57.
- [6] HOOGENDAM J M, RAMAKERS G M, DI LAZZARO V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain [J]. Brain Stimul, 2010, 3(2):95–118.
- [7] AYDIN-ABIDIN S, TRIPPE J, FUNKE K, et al. High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain [J]. Exp Brain Res, 2008, 188(2):249-261.
- [8] LJUBISAVLJEVIC M R, JAVID A, OOMMEN J, et al. The effects of different repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protocols on cortical gene expression in a rat model of cerebral ischemic-reperfusion injury [J]. PLoS One, 2015, 10 (10);e139892.

- [9] LUO J, ZHENG H Q, ZHANG L Y, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves functional recovery by enhancing neurogenesis and activating BDNF/TrkB signaling in ischemic rats [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(2): 455.
- [10] 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.
- [11] CHUNG S W, HILL A T, ROGASCH N C, et al. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex; a systematic review and meta-analysis [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2016, 63; 43-64.
- [12] CARDENAS-MORALES L, NOWAK D A, KAMMER T, et al. Mechanisms and applications of theta-burst rTMS on the human motor cortex [J]. Brain Topogr, 2010, 22(4):294-306.
- [13] CHERVYAKOV A V, CHERNYAVSKY A Y, SINITSYN D O, et al. Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation [J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9:303.
- [14] ROSSI S, HALLETT M, ROSSINI P M, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research [J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12): 2008-2039.
- [15] OBERMAN L, EDWARDS D, ELDAIEF M, et al. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature [J]. J Clin Neurophysiol, 2011, 28(1):67-74.
- [16] 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.
- [17] AYACHE S S,FARHAT W H,ZOUARI H G,et al. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation; motor deficit [J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(8); 949–972.
- [18] DI PINO G, 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.
- [19] PLOW E B, CUNNINGHAM D A, VARNERIN N, et al. Rethinking stimulation of the brain in stroke rehabilitation; why higher motor areas might be better alternatives for patients with greater impairments [J]. The Neuroscientist, 2015, 21(3):225–240
- [20] PLOW E B,SANKARASUBRAMANIAN V,CUNNINGHAM D A, et al. Models to tailor brain stimulation therapies in stroke [J]. Neural Plast, 2016, 2016; 4071620.
- [21] HARRIS-LOVE M L, HARRINGTON R M. Non-invasive brain stimulation to enhance upper limb motor practice poststroke; a model for selection of cortical site [J]. Front Neurol, 2017, 8: 224.
- [22] CORNELISSEN K, LAINE M, TARKIAINEN A, et al. Adult brain plasticity elicited by anomia treatment [J]. J Cogn Neurosci, 2003, 15(3):444-461.
- [23] TURKELTAUB P E, MESSING S, NORISE C, et al. Are networks for residual language function and recovery consistent across

- aphasic patients? [J]. Neurology, 2011, 76(20): 1726-1734.
- [24] TSAI PY, WANG CP, KOJS, et al. The persistent and broadly modulating effect of inhibitory rTMS in nonfluent aphasic patients; a sham-controlled, double-blind study [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2014, 28(8): 779-787.
- [25] ANGLADE C, THIEL A, ANSALDO A I. The complementary role of the cerebral hemispheres in recovery from aphasia after stroke: a critical review of literature [J]. Brain Inj, 2014, 28(2): 138-145.
- [26] ROSEN H J, PETERSEN S E, LINENWEBER M R, et al. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex [J]. Neurology, 2000, 55(12):1883–1894.
- [27] 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.
- [28] ELLISON A. An exploration of the role of the superior temporal gyrus in visual search and spatial perception using TMS [J]. Brain, 2004, 127(10):2307–2315.
- [29] TIMPERT D C, WEISS P H, VOSSEL S, et al. Apraxia and spatial inattention dissociate in left hemisphere stroke [J]. Cortex, 2015,71:349-358.
- [30] KARNATH H O, RENNIG J, JOHANNSEN L, et al. The anatomy underlying acute versus chronic spatial neglect; a longitudinal study [J]. Brain, 2011, 134(3):903-912.
- [31] MYLIUS V, AYACHE S S, ZOUARI H G, et al. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation; hemispatial neglect [J]. Expert Rev Neurother, 2012, 12(8); 983-991.
- [32] HE X, LAN Y, XU G, et al. Frontoparietal regions may become hypoactive after intermittent theta burst stimulation over the contralateral homologous cortex in humans [J]. J Neurophysiol, 2013,110(12):2849-2856.
- [33] WANG J X, ROGERS L M, GROSS E Z, et al. Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory [J]. Science, 2014, 345 (6200):1054-1057.
- [34] SPARING R, MOTTAGHY F M. 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.
- [35] BRUNONI A R, VANDERHASSELT M A. Working memory improvement with non-invasive brain stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex: a systematic review and meta-analysis [J]. Brain Cogn, 2014, 86:1-9.
- [36] MINIUSSI C, ROSSINI P M. Transcranial magnetic stimulation in cognitive rehabilitation [J]. Neuropsychol Rehabil, 2011, 21 (5):579-601.
- [37] POPE P A, MIALL R C. Restoring cognitive functions using non-invasive brain stimulation techniques in patients with cerebellar disorders [J]. Front Psychiatry, 2014, 5:33.
- [38] MINIUSSI C, CAPPA S F, COHEN L G, et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neurorehabilitation [J]. Brain Stimul, 2008, 1(4):326-336.
- [39] HSU W Y, KU Y, ZANTO T P, et al. Effects of noninvasive

- brain stimulation on cognitive function in healthy aging and Alzheimer's disease; a systematic review and meta-analysis [J]. Neurobiol Aging, 2015, 36(8); 2348-2359.
- [40] LUBER B, LISANBY S H. Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS) [J]. Neuroimage, 2014, 85 (Pt 3):961-970.
- [41] DONALDSON P H, RINEHART N J, ENTICOTT P G. Noninvasive stimulation of the temporoparietal junction: a systematic review [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2015, 55:547–572.
- [42] FU W, CAO L, ZHANG Y, et al. Continuous theta-burst stimulation may improve visuospatial neglect via modulating the attention network; a randomized controlled study [J]. Top Stroke Rehabil, 2017, 24(4); 236–241.
- [43] HAMDY S, AZIZ Q, ROTHWELL J C, et al. The cortical topography of human swallowing musculature in health and disease [J]. Nat Med, 1996, 2(11):1217–1224.
- [44] HAMDY S, AZIZ Q, THOMPSON D G, et al. Physiology and pathophysiology of the swallowing area of human motor cortex [J]. Neural Plast, 2001, 8(1/2):91–97.
- [45] HAMDY S,AZIZ Q,ROTHWELL J C, et al. Explaining oropharyngeal dysphagia after unilateral hemispheric stroke [J]. Lancet, 1997,350(9079):686-692.
- [46] HAMDY S, AZIZ Q, ROTHWELL J C, et al. Recovery of swallowing after dysphagic stroke relates to functional reorganization in the intact motor cortex [J]. Gastroenterology, 1998, 115(5): 1104-1112.

- [47] LIM K B, LEE H J, YOO J, et al. Effect of low-frequency rTMS and NMES on subacute unilateral hemispheric stroke with dysphagia [J]. Ann Rehabil Med, 2014, 38(5):592.
- [48] KHEDR E M, ABO-ELFETOH N, ROTHWELL J C. Treatment of post-stroke dysphagia with repetitive transcranial magnetic stimulation [J]. Acta Neurologica Scandinavica, 2009, 119 (3): 155-161.
- [49] PARK J W, OH J C, LEE J W, et al. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia; a randomized controlled study [J]. Neurogastroenterol Motil, 2013, 25(4):324-e250.
- [50] KHEDR E M, ABO-ELFETOH N. Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(5):495-499.
- [51] PARK E, KIM M S, CHANG W H, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke dysphagia [J]. Brain Stimul, 2017, 10(1):75-82.
- [52] RIDDING M C, ZIEMANN U. Determinants of the induction of cortical plasticity by non-invasive brain stimulation in healthy subjects [J]. J Physiol, 2010, 588 (pt 13):2291-2304.
- [53] HINDER M R, GOSS E L, FUJIYAMA H, et al. Inter-and Intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation; implications for rehabilitation and recovery [J]. Brain Stimul, 2014, 7(3):365-371.

Clinical Application of Transcranial Magnetic Stimulation for Stroke Rehabilitation

WU Yi*

Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China *Correspondence: WU Yi, E-mail:wuyi4000@163.com

ABSTRACT As a non-invasive brain stimulation technique, transcranial magnetic stimulation (TMS) can change the membrane potential of neurocytes and generate induced current through time-varying pulse magnetic field acting on central nervous system, which can also affect metabolism and neuroelectric activity in the brain and lead to a series of physiological and biochemical reactions. TMS has shown its potential to modulate brain plasticity in humans, and has become a research focus of precision rehabilitation after stroke. In this paper, we would summarize the research status of TMS applications in rehabilitation after stroke, mainly elaborate the principles and methods of single pulse and paired pulse TMS, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS), and theta burst stimulation (TBS), as well as their applications in motor dysfunction, aphasia, cognitive dysfunction and swallowing dysfunction after stroke. However, the mechanisms and optimal stimulation parameters of TMS are still unclear. Developing individualized TMS intervention scheme with the combination of assessments and biomarkers, and combining TMS intervention with other functional training will be the research direction of precise neural modulation in the future.

KEY WORDS stroke; transcranial magnetic stimulation; dysfunction; rehabilitation; neural modulation **DOI**; 10.3724/SP.J.1329.2020.06002