

·综述·

小脑在肌张力障碍治疗中的作用及小脑经颅磁刺激调控的应用

翁雅婧¹, 吴毅^{2*}, 刘罡², 程会兰¹, 谢鸿宇², 田闪²

1 昆山市康复医院, 江苏 昆山 215300;

2 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: 2021-12-27; 接受日期: 2022-02-21

基金项目: 上海市科学技术委员会项目(20412420200); 上海市临床重点专科项目(shslczdzk702);

昆山市科技局卫生专项(KSZ2133)

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2022.03012

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



摘要 肌张力障碍是一种特定类型的异常运动,其特征是由于持续或间歇的肌肉收缩而导致不自主运动、姿势异常,或两者兼具,目前主要采用对症治疗,包括心理和康复治疗、口服药物、肉毒毒素注射和脑深部刺激手术等综合措施。已有的动物实验数据显示小脑至少通过3个机制影响肌张力障碍的发病:①小脑传出信号模式异常;②小脑和基底节核团之间的联系出现异常;③小脑细胞形态或结构出现异常。人类研究主要从临床及病理、神经电生理学、神经影像学3个方面探索小脑在肌张力障碍发病中的具体作用。以往观点认为小脑主要功能是维持躯体平衡及协调运动,而肌张力障碍主要是基底神经节区的一种功能紊乱。近年来随着“小脑-丘脑-大脑皮质”环路的提出,小脑被认为是与肌张力障碍有关的一个新的节点。随着小脑在肌张力障碍中的作用越来越受重视,以及非侵入性脑刺激技术发展,针对小脑的重复经颅磁刺激(rTMS)治疗也逐渐展开。经颅磁刺激(TMS)是人类研究中应用最广泛的神经生理学技术之一。利用强度不断变化的磁场作用于中枢神经,从而脑皮质层产生局部电流。rTMS是TMS的传统刺激模式。低频磁刺激(≤ 1 Hz)抑制刺激区大脑皮质兴奋性,高频刺激(> 1 Hz)提高刺激区大脑皮质兴奋性。 θ 节律爆发刺激(TBS)是一种新型的rTMS方式。间歇性TBS(iTBS)提高刺激区大脑皮质兴奋性,连续性TBS(cTBS)抑制刺激区大脑皮质兴奋性。基于“小脑-大脑抑制”理论发现,TMS可以通过调节“小脑-大脑抑制”改善症状。iTBS对小脑皮层的兴奋抑制了运动皮层随后的联合可塑性的发展,而cTBS对小脑皮层的抑制则增强了运动皮层随后的可塑性。因此小脑已逐渐成为一个新的高级脑功能刺激调控靶点。

关键词 肌张力障碍;小脑;经颅磁刺激;小脑-大脑抑制; θ 节律爆发刺激;间歇性TBS;连续性TBS

1 肌张力障碍概述

肌张力障碍是一种特定类型的异常运动,其特征是由于持续或间歇的肌肉收缩而导致不自主运动、姿势异常,或两者兼具^[1]。“肌张力障碍”既可用于描述一种具有独特表现的不自主运动,也可用于命名一种独立的疾病或综合征。肌张力障碍根据

病因学和临床特征2条主线进行分类^[1],根据病因可分为原发性、获得性、特发性,根据临床特征分类主要依据发病年龄、临床症状及时间模式。不同类型的肌张力障碍可能涉及多条病理生理通路,调控可能涉及基底节区、皮质感觉运动区、小脑区等多个区域^[2]。

引用格式:翁雅婧,吴毅,刘罡,等.小脑在肌张力障碍治疗中的作用及小脑经颅磁刺激调控的应用[J].康复学报,2022,32(3):279-284.

WENG Y J, WU Y, LIU G, et al. Role of cerebellum in the treatment of dystonia and application of cerebellum transcranial magnetic stimulation [J]. Rehabilitation Medicine, 2022, 32(3): 279-284.

DOI: 10.3724/SP.J.1329.2022.03012

2 肌张力障碍治疗

由于肌张力障碍病因复杂,临床尚无有效的病因学治疗方法,目前主要采用对症治疗,包括心理和康复治疗、口服药物、肉毒毒素注射和脑深部刺激手术等综合措施。

2.1 心理和康复治疗

由于肌张力障碍障碍尚无有效的病因学治疗方法,因此心理疏导尤为重要,避免患者过度紧张。同样值得注意的是,肌张力障碍中有很高的精神共病率,包括抑郁、焦虑和社交退缩^[3]。

2.2 口服药物

2.2.1 抗胆碱能药物 苯海索、苯扎托品等,这些药物通过阻断基底节区的毒蕈碱型乙酰胆碱受体而起作用。此类药物典型的毒副作用包括记忆丧失、意识混乱、烦躁不安、抑郁、口干、便秘、尿潴留、视力模糊或窄角青光眼恶化。

2.2.2 γ -氨基丁酸(GABA)相关药物 一种常用的药物是苯二氮草类药物,如阿普唑仑、氯硝西洋和地西洋,均通过激动GABA-A受体而起作用的,常见的毒副作用包括镇静、精神状态和协调能力受损以及抑郁,同时也存在快速耐药和依赖的风险^[4],因此应避免突然停用或突然大幅减少剂量。巴氯芬是一种GABA-B受体激动剂,也常用于肌张力障碍。

2.2.3 抗癫痫药 包括苯妥英钠、卡马西平等,主要对发作性运动性肌张力障碍有效。

2.2.4 多巴胺能药物 增强或抑制基底神经节多巴胺能传递的药物可能对肌张力障碍的特定人群非常有效。此类药物不良反应有急性张力失调、迟发性运动障碍综合征和药物诱导的帕金森综合征。

2.2.5 肌松剂 这是一个广泛的药物类别,具有不同的作用机制,包括上述的巴氯芬和苯二氮草类药物。但缺乏足够的循证医学证据^[5]。

2.3 肉毒毒素注射

肉毒毒素来自细菌的肉毒梭菌产生的神经毒素蛋白。这种细菌毒素会引起一种被称为肉毒杆菌中毒的麻痹性疾病,因此局部肌肉注射可以抑制肌张力障碍时过度活跃的肌肉。肉毒素有A~G 7种不同的血清型,A型和B型的安全性和有效性已经得到证实^[6],毒副作用包括疲劳、流感样症状、口干、头晕、注射部位皮疹、血肿以及局部疼痛等^[7]。

2.4 手术治疗

对于口服药物和肉毒杆菌毒素无效的肌张力障碍患者,可选择手术治疗。主要包括脑深部电刺

激术(deep brain stimulation, DBS);外周去神经支配;鞘内注射巴氯芬。

DBS是治疗原发性全身性和节段型肌张力障碍的有效选择,目前公认的肌张力障碍DBS的靶点是内部苍白球(globus pallidus interna, GPi)^[8]。DBS的禁忌证包括存在精神疾病、认知障碍、吞咽困难或可能不配合手术后设备编程和维护的患者。已知的手术并发症包括术中出血或局部缺血、围手术期感染、延长线移位或断裂^[9]。

对于口服药物和肉毒杆菌毒素无效的颈肌张力障碍患者,可选择外周去神经支配治疗。该手术涉及到特定肌肉的脊髓外神经切断,因此对于肌肉数量有限的患者(如纯斜颈或纯侧弯)效果最好。毒副作用可能包括颈部孤立区域永久性躯体感觉丧失或感觉异常,瘢痕或肌肉萎缩,肌肉无力和吞咽困难。异常运动可能在数周或数年后再次出现^[10]。

鞘内巴氯芬泵(intrathecal baclofen therapy, ITB)用于治疗全身性肌张力障碍,潜在的毒副作用包括嗜睡、头部和躯干控制减弱以及便秘^[11]。

3 肌张力障碍中小脑的作用研究

3.1 小脑和基底节核团在运动传导中联系

哺乳动物的运动是神经系统多个区域协调活动的结果,最终汇聚在脊髓和脑干运动神经元控制下的肌肉上。虽然所有这些系统都是相互联系的,但神经系统不同节点或解剖区域的异常可能导致不同的运动障碍,如肌张力障碍。以往观点认为肌张力障碍病因是基底神经节区的一种功能紊乱,基底节区的损伤或药物抑制均可以导致肌张力障碍,但最近的研究表明运动网络中的其他节点也可能导致肌张力障碍^[12]。这些结果提示肌张力障碍可能是由运动神经网络中其他类型缺陷引起的猜测,它可能是由网络中单个节点功能失常、多个节点同时功能失常或节点之间通信异常引起的。

最近小脑被认为是与肌张力障碍有关的一个新节点。小脑和基底神经节向大脑皮层的输出通过单独的丘脑核传递。HOSHI利用狂犬病病毒的跨神经元传递,发现了“小脑-丘脑-大脑皮层”的新通路,即小脑齿状核投射纤维通过丘脑髓板内侧核团到达纹状体,然后到苍白球外侧部(external globus pallidus, GPe)。而丘脑底核投射纤维可以经由脑干到达小脑皮质,投射起源于齿状核的运动和非运动区,并可能影响基底神经节的运动和非运动功能。到达GPe的齿状神经元的数量与到达大脑皮层

区域的齿状神经元的数量相当^[13],这说明小脑和基底神经节区对于皮质运动区的调控不能截然分开。

3.2 动物实验中小脑与肌张力障碍发生机制研究

由于人脑实验手段存在局限性,导致即使发现了患者神经系统某些区域或核团的异常,还是难以确定其与疾病发病的关系。而在动物实验中更能获取证据显示小脑在肌张力发病中的作用^[14]。目前研究肌张力障碍的模型常用Dyt1基因敲除小鼠种系,或是药物诱导的后天发病小鼠,如向小鼠小脑细胞注入AMPA受体激动剂或Na⁺/K⁺离子泵抑制剂,从而诱发全身的肌张力障碍。已有的动物实验数据提示小脑至少通过3个机制影响肌张力障碍的发病:小脑传出信号模式异常;小脑和基底节核团之间的联系出现异常;小脑细胞形态或结构出现异常^[15]。

在正常小鼠中,局部注射海藻酸对小脑皮质的药理学兴奋可引起躯干和四肢的肌张力异常姿势。肌张力障碍的严重程度通常随海藻酸盐剂量的增加而增加。相反,海藻酸盐诱导的肌张力障碍可被谷氨酸拮抗剂逆转或减轻。此外,在缺乏浦肯野细胞的转基因小鼠中,注射海藻酸诱导肌张力障碍程度显著降低,从而表明小脑的主要输出细胞在产生肌张力障碍运动中发挥作用^[16]。另一种肌张力障碍动物模型是蹒跚鼠,由于遗传缺陷影响钙通道而表现出阵发性肌张力障碍。手术切除小脑可消除蹒跚小鼠模型中的肌张力障碍发作。通过遗传条件操作来局部控制小脑功能障碍,观察到小脑功能障碍的程度决定了异常运动的严重程度。整个小脑的功能障碍导致许多身体部位的异常姿势,类似于全发性肌张力障碍,局部的小脑功能障碍区域产生孤立的异常运动,类似于局灶性肌张力障碍^[16]。

3.3 人类小脑与肌张力障碍发生机制研究

在患者中,医学试验主要从临床及病理观察、神经电生理学、神经影像学3个方面探索小脑在肌张力障碍发病中的具体作用。

3.3.1 临床及病理观察 HAKKOTTAI等^[17]回顾了一系列颈椎节段性肌张力障碍患者,相当比例的患者在神经影像学上表现为小脑萎缩或其他异常,包括低级别肿瘤、小脑梗死囊肿、白质高强度异位。LE BER等^[18]描述了来自8个家庭的12例异常肌张力障碍患者,其特征为局灶性或多灶性肌张力障碍,伴有罕见的临床小脑体征,但在大多数患者的神经影像学上有明显的小脑萎缩。

3.3.2 神经生理学研究 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)可用于刺激小脑系统,并在生理和病理条件下研究各种生理机制,包括小脑-丘脑-皮层通路的连通性测量和可塑性^[19]。通过对侧初级运动皮层M1区进行特定锁时的TMS刺激,可以研究小脑与M1区之间的连续性。利用重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作用于小脑,可以诱导对侧M1区MEP波幅的改变,而这种变化可能提示小脑-丘脑-皮层通路中神经可塑性的改变,包括长时程增强和长时程抑制^[19]。

3.3.3 神经影像学研究 无论基于体素的形态学分析(voxel-based morphometry, VBM)和弥散成像(diffusion tensor image, DTI),还是基于功能的功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和正电子发射断层成像(positron emission tomography, PET),都多次报道了人类原发性肌张力障碍中小脑存在异常的证据^[20]。

大脑内部的结构变化存在于感觉运动网络的不同层次。利用结构神经成像技术,如VBM和DTI,观察到原发性肌张力障碍患者感觉运动皮层、运动前皮层、顶叶皮层、基底节区、丘脑和小脑的灰质增加或减少和白质改变^[21]。在局灶性肌张力障碍病例中,VBM的研究显示,上肢肌张力障碍颈部肌张力障碍和眼睑痉挛患者小脑存在结构灰质异常^[22]。在原发性全身性肌张力障碍病例中,DTI已被用于研究通过分数各向异性推导出的微观结构变化。通过功能磁共振成像显示,肌张力障碍患者小脑区域活性异常^[20]。GALLEA等^[23]报道在局灶性手肌张力障碍患者中,纹状体-皮质和小脑-皮质网络之间的相互作用减少,纹状体和小脑之间的交流减少。PET显像可以较为粗略地反应局部脑组织代谢活跃程度。有研究发现通过PET在DYT11突变的肌张力障碍患者中发现了小脑区域代谢活性上升^[20]。

4 小脑经颅磁刺激调控在肌张力障碍患者中研究

4.1 经颅磁刺激概论

TMS是人类研究中应用最广泛的神经生理学技术之一。原理是利用强度不断变化的磁场作用于中枢神经,从而使得脑皮质刺激区产生感应电流。通过改变线圈放至的位置,线圈形状、电流强度,可以对中枢神经系统的不同区域造成一系列生

理、生化反映^[24]。rTMS是TMS的传统刺激模式。低频磁刺激(≤ 1 Hz)抑制刺激区大脑皮质兴奋性,高频磁刺激(> 1 Hz)提高刺激区大脑皮质兴奋性^[25]。 θ 节律爆发刺激(theta burst stimulation, TBS)是一种新型的rTMS方式。间歇性TBS(intermittent TBS, iTBS)提高刺激区大脑皮质兴奋性,连续性TBS(continuous TBS, cTBS)抑制刺激区大脑皮质兴奋性^[26]。

4.2 经颅磁刺激与神经可塑性调节

rTMS是一种非侵入性脑刺激技术,它通过突触强度的变化来改变皮质兴奋性,并在大脑中产生神经可塑性^[27]。神经可塑性是指大脑适应环境变化而进行自我重组的能力,涉及一个复杂的多层次过程,包括分子、突触、电生理和结构组织^[28]。自20世纪80年代早期TMS发展以来,rTMS被广泛用于研究大脑与行为的关系。还被用于诱导结构和功能神经可塑性,作为抑郁症、精神分裂症、痴呆和中风的潜在治疗工具^[29]。作为一种新的rTMS方案,TBS在短时间内(< 5 min)调节皮质兴奋性。TBS已被越来越多成功地用于探索人类皮质功能可塑性^[30]。动物研究表明,TBS可以诱导即时和长期的功能和结构可塑性^[31],TBS调节GABA合成酶、突触前GABA转运蛋白和皮质抑制中间神经元。具体而言,cTBS可减少钙结合蛋白的中间神经元的数量,iTBS则使之增长^[32]。

4.3 肌张力障碍患者小脑的经颅磁刺激研究

随着小脑在肌张力障碍中的作用越来越受重视,针对小脑的TMS治疗也逐渐展开。临床试验主要分为cTBS和iTBS 2种方案。

4.3.1 小脑-大脑抑制 IWATA和UGAWA^[33]在健康受试者研究中发现,TMS先刺激一侧小脑后部,5~7 ms刺激对侧大脑皮质,对侧初级运动皮层(M1)所诱发的MEP幅度会减少,这被称为“小脑-大脑抑制”(cerebellar-brain-inhibition, CBI)。小脑TMS可能会激活浦肯野细胞,从而抑制齿状核,抑制兴奋性的齿状核-丘脑-皮质通路。与健康志愿者相比,局灶性手肌张力障碍患者患侧和健侧CBI均降低^[34]。尽管只有患侧有症状,但双侧CBI均降低提示双侧小脑皮质和/或小脑传出通路受累,这可能是疾病的一种内表型。

4.3.2 小脑对M1区可塑性调节 小脑对M1区具有可塑性的调节,在健康受试者中,iTBS对小脑皮层的兴奋抑制了运动皮层随后的联合可塑性的发展,而连续的cTBS对小脑皮层的抑制则增强了运动皮层随后的可塑性^[35]。

成对TMS技术以不同的刺激间隔作用在小脑,通过对侧M1上的刺激,可用于研究小脑M1之间的连通性^[36]。在小脑上施加1 Hz rTMS对相互连接的运动区域具有调节作用并增加MEP振幅,从而表明浦肯野向齿状核的输出减少,这反过来又会伴随齿状皮质驱动去抑制。与1 Hz rTMS不同,小脑iTBS或cTBS的影响很可能作用于小脑皮层的表层(抑制浦肯野细胞活性)。因此,小脑iTBS或cTBS抑制或促进浦肯野细胞(抑制性输出)和齿状丘脑皮质通路^[37]。

总的来说,对肌张力障碍患者的TMS研究结果表明,小脑可能以各种方式影响不同形式的局灶性肌张力障碍患者的M1区。

KOCH等^[38]对20例颈肌张力障碍患者进行了时长2周的小脑cTBS治疗,发现患者多伦多西部痉挛性斜颈评定量表评分得到改善,且改善程度和患者M1区可塑性恢复正常的程度相关。BRADNAM等^[39]对16例书写障碍患者给予小脑cTBS干预联合运动控制训练10 d后发现患者症状评分、上肢运动控制能力等均得到明显改善。BOLOGNA等^[40]研究发现小脑cTBS干预能降低颈肌痉挛患者和健康人磁刺激对侧M1区皮质兴奋性,但是对手肌痉挛患者M1区皮质兴奋性无明显影响,可能与支配手部的神经更为丰富有关。

以上数据显示小脑调节可能改善肌张力障碍症状,为这些患者的治疗提出了一种可能的新方法。

5 总结与展望

肌张力障碍是一种特定类型的异常运动,其特征是由于持续或间歇的肌肉收缩而导致不自主运动、姿势异常,或两者兼具。由于肌张力障碍病因复杂,临床尚无有效的病因学治疗方法,目前主要采用对症治疗。包括心理和康复治疗、口服药物、肉毒毒素注射和脑深部刺激手术等综合措施。

以往认为肌张力障碍病因是基底神经节区功能的一种功能紊乱,基底节区的损伤或药物抑制均可以导致肌张力障碍,随着“小脑-丘脑-大脑皮质”环路的提出,发现小脑是与肌张力障碍有关的一个新的节点。小脑及其所在的运动控制环路在肌张力障碍发病过程中扮演着重要角色,但其机制复杂,需要进一步实验探明。

人类大脑存在“小脑-大脑抑制”(CBI)现象,TMS可以通过调节CBI来改善症状。iTBS对小脑皮层的兴奋抑制了运动皮层随后的联合可塑性的发

展,而cTBS对小脑皮层的抑制则增强了运动皮层后的可塑性。小脑cTBS干预并不能使所有类型的肌张力障碍患者肌张力得到改善,但为这些患者的治疗提出了一种可能的新方法,今后继续探索小脑在肌张力障碍中的作用至关重要。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.肌张力障碍诊断中国专家共识[J].中华神经科杂志,2020,53(1):8-12.
Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders. Chinese expert consensus on diagnosis of dystonia [J]. Chin J Neurol, 2020, 53(1): 8-12.
- [2] Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries [J]. J Neurol, 2000, 247(10): 787-792.
- [3] ROSSI M, FARCY N, STARKSTEIN S E, et al. nosology and phenomenology of psychosis in movement disorders [J]. Mov Disord Clin Pract, 2020, 7(2): 140-153.
- [4] FEHLINGS D, BROWN L, HARVEY A, et al. Pharmacological and neurosurgical interventions for managing dystonia in cerebral palsy: a systematic review [J]. Dev Med Child Neurol, 2018, 60(4): 356-366.
- [5] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组,中华医学会神经外科学分会功能神经外科学组,中国神经科学学会神经毒素分会,等.肌张力障碍治疗中国专家共识[J].中华神经科杂志,2020,53(11):868-874.
Chinese Society of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Chinese Society of Functional Neurosurgery, The Neurotoxin Branch of Chinese Neuroscience Society, et al. Chinese expert consensus on the treatment of dystonia [J]. Chin J Neurol, 2020, 53(11): 868-874.
- [6] SPIEGEL L L, OSTREM J L, BLEDSOE I O. FDA Approvals and consensus guidelines for botulinum toxins in the treatment of dystonia [J]. Toxins (Basel), 2020, 12(5): 332.
- [7] KRISHNAN S, PRASAD S, PISHARADY K K, et al. The decade after subthalamic stimulation in advanced Parkinson's disease: a balancing act [J]. Neurol India, 2016, 64: 81-89.
- [8] AU K L K, WONG J K, TSUBOI T, et al. Globus pallidus internus (GPI) deep brain stimulation for Parkinson's disease: expert review and commentary [J]. Neurol Ther, 2021, 10(1): 7-30.
- [9] MANJUNATH M, YADAV R, DWARAKANATH S, et al. Experience of pallidal deep brain stimulation in dystonia at a tertiary care centre in India; an initial experience [J]. Neurol India, 2017, 65(6): 1322-1329.
- [10] BATLA A. Dystonia: a review [J]. Neurol India, 2018, 66(Supplement): S48-S58.
- [11] PUCKS-FAES E, HITZENBERGER G, MATZAK H, et al. Eleven years' experience with Intrathecal Baclofen — Complications, risk factors [J]. Brain Behav, 2018, 8(5): e00965.
- [12] PRUDENTE C N, HESS E J, JINNAH H A. Dystonia as a network disorder: what is the role of the cerebellum? [J]. Neuroscience, 2014, 260: 23-35.
- [13] HOSHI E, TREMBLAY L, FÉGER J, et al. The cerebellum communicates with the basal ganglia [J]. Nat Neurosci, 2005, 8(11): 1491-1493.
- [14] WILKES B J, DESIMONE J C, LIU Y, et al. Cell-specific effects of Dyt1 knock-out on sensory processing, network-level connectivity, and motor deficits [J]. Exp Neurol, 2021, 343: 113783.
- [15] MILARDI D, QUARTARONE A, BRAMANTI A, et al. The cortico-basal ganglia-cerebellar network: past, present and future perspectives [J]. Front Syst Neurosci, 2019, 13: 61.
- [16] BOLOGNA M, BERARDELLI A. Cerebellum: an explanation for dystonia? [J]. Cerebellum Ataxias, 2017, 4: 6.
- [17] HAKKOTTAI V G, 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.
- [18] LE BER I, CLOT F, VERCUEIL L, et al. Predominant dystonia with marked cerebellar atrophy: a rare phenotype in familial dystonia [J]. Neurology, 2016, 67(10): 1769-1773.
- [19] VAN DUN K, BODRANGHIEN F, MANTO M, et al. Targeting the cerebellum by noninvasive Neurostimulation: a review [J]. Cerebellum, 2017, 16(3): 695-741.
- [20] SIMONYAN K. Neuroimaging applications in dystonia [J]. Int Rev Neurobiol, 2018, 143: 1-30.
- [21] MCCLINTOCK S M, RETI I M, CARPENTER L L, et al. Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression [J]. J Clin Psychiatry, 2018, 79(1): 16cs10905.
- [22] MANTEL T, DRESEL C, ALTENMÜLLER E, et al. Activity and topographic changes in the somatosensory system in embouchure dystonia [J]. Mov Disord, 2016, 31: 1640-1648.
- [23] GALLEA C, BALAS M, BERTASI E, et al. Increased cortico-striatal connectivity during motor practice contributes to the consolidation of motor memory in writer's cramp patients [J]. Neuroimage Clin, 2015, 8: 180-192.
- [24] 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]. Rehabil Med, 2020, 30(6): 414-420.
- [25] MASSIE C L, WHITE C, PRUIT K, et al. Influence of motor cortex stimulation during motor training on neuroplasticity as a potential therapeutic intervention [J]. J Mot Behav, 2017, 49(1): 111-116.
- [26] PLEWNIA C, BRENDDEL B, SCHWIPPEL T, et al. Treatment of major depressive disorder with bilateral theta burst stimulation: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial (TBS-D) [J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2021, 271(7): 1231-1243.
- [27] LENZ M, GALANIS C, MULLER-DAHLHAUS F, et al. Repetitive magnetic stimulation induces plasticity of inhibitory synapses [J]. Nat Commun, 2016, 7: 10020.
- [28] MEYERS E C, KASLIWAL N, SOLORZANO B R, et al. Enhancing plasticity in central networks improves motor and sensory recovery after nerve damage [J]. Nat Commun, 2019, 10: 5782.
- [29] ONTARIO HEALTH (Quality). Repetitive transcranial magnetic stimulation for people with treatment-resistant depression: a health

- technology assessment [J]. *Ont Health Technol Assess Ser*, 2021, 21(4):1-232.
- [30] AGNEW Z K, BANISSY M J, MCGETTIGAN C, et al. Investigating the neural basis of theta burst stimulation to premotor cortex on emotional vocalization perception: a combined TMS-fMRI study [J]. *Front Hum Neurosci*, 2018, 12:150.
- [31] KORAI S A, RANIERI F, DI LAZZARO V, et al. Neurobiological after-effects of low intensity transcranial electric stimulation of the human nervous system: from basic mechanisms to metaplasticity [J]. *Front Neurol*, 2021, 12:587771.
- [32] CHUNG S W, SULLIVAN C M, ROGASCH N C, et al. The effects of individualised intermittent theta burst stimulation in the prefrontal cortex: A TMS-EEG study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2019, 40(2):608-627.
- [33] IWATA N K, UGAWA Y. The effects of cerebellar stimulation on the motor cortical excitability in neurological disorders: a review [J]. *Cerebellum*, 2005, 4(4):218-223.
- [34] BRIGHINA F, ROMANO M, GIGLIA G, et al. Effects of cerebellar TMS on motor cortex of patients with focal dystonia: a preliminary report [J]. *Exp Brain Res*, 2009, 192(4):651-656.
- [35] POPA T, VELAYUDHAN B, HUBSCH C, et al. Cerebellar processing of sensory inputs primes motor cortex plasticity [J]. *Cereb Cortex*, 2013, 23(2):305-314.
- [36] TREMBLAY S, AUSTIN D, HANNAH R, et al. Non-invasive brain stimulation as a tool to study cerebellar-M1 interactions in humans [J]. *Cerebellum Ataxias*, 2016, 3:19.
- [37] HARRINGTON A, HAMMOND-TOOKE G D. Theta burst stimulation of the cerebellum modifies the TMS-evoked N100 potential, a marker of GABA inhibition [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11):e0141284.
- [38] KOCH G, PORCACCHIA P, PONZO V, et al. Effects of two weeks of cerebellar theta burst stimulation in cervical dystonia patients [J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(4):564-572.
- [39] BRADNAM L V, MCDONNELL M N, RIDDING M C. Cerebellar intermittent theta-burst stimulation and motor control training in individuals with cervical dystonia [J]. *Brain Sci*, 2016, 6(4):56.
- [40] BOLOGNA M, PAPARELLA G, FABBRINI A, et al. Effects of cerebellar theta-burst stimulation on arm and neck movement kinematics in patients with focal dystonia [J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(11):3472-3479.

Role of Cerebellum in the Treatment of Dystonia and Application of Cerebellum Transcranial Magnetic Stimulation

WENG Yajing¹, WU Yi^{2*}, LIU Gang², CHENG Huilan¹, XIE Hongyu², TIAN Shan²

¹ *Kunshan Rehabilitation Hospital, Kunshan, Jiangsu 215300, China;*

² *Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200040, China*

*Correspondence: WU Yi, E-mail: wuyi4000@163.com

ABSTRACT Dystonia is a specific type of abnormal movement characterized by involuntary movement, abnormal posture, or both due to persistent or intermittent muscle contractions. At present, symptomatic treatment is mainly used including a combination of psychological and rehabilitation treatments, oral medications, botulinum toxin injections and deep brain stimulation surgery. Existing animal studies suggested that the cerebellum affects dystonia through at least three mechanisms: 1) abnormal cerebellar efferent signal patterns; 2) abnormal connections between the cerebellum and basal ganglia nuclei; 3) abnormalities in the shape or structure of cerebellar cells. The specific role of cerebellum in dystonia has been explored from clinical and pathological observations, neuro-electrophysiology and neuroimaging. In the past, the main function of cerebellum was to maintain body balance and coordinate movement, while dystonia was mainly a disorder of basal ganglia. In recent years, with the development of the "cerebellum-thalamus-cerebral cortex" circuit, the cerebellum has been considered as a new node related to dystonia. As the role of cerebellum in dystonia becomes more and more important and non-invasive brain stimulation techniques have been developed, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for cerebellum is gradually being used. Transcranial magnetic stimulation (TMS) is one of the most widely used neurophysiological techniques in human research. A magnetic field of varying intensity is applied to the central nervous system to generate local currents in the cerebral cortex. rTMS is the traditional mode of stimulation for TMS. Low frequency magnetic stimulation (≤ 1 Hz) inhibits cortical excitability in the stimulating region, while high frequency stimulation (> 1 Hz) increases the excitability of cortical area of stimulation. Theta rhythm burst stimulation (θ rhythm burst stimulation, TBS) is a new type of rTMS. Intermittent TBS (iTBS) can increase excitability of the cortical area, while continuous TBS (cTBS) can inhibit activation of the cerebral cortex. Based on the theory of cerebellar-brain inhibition, TMS can improve symptoms by modulating cerebellar-brain inhibition. Stimulation of the cerebellar cortex by iTBS can inhibit the development of subsequent associative plasticity in the motor cortex, whereas inhibition of the cerebellar cortex by cTBS can enhance subsequent plasticity in the motor cortex. Therefore, cerebellum has gradually become a new regulatory target of higher brain functional stimulation.

KEY WORDS dystonia; cerebellum; transcranial magnetic stimulation; cerebellar-cerebral inhibition; theta rhythm burst stimulation; intermittent TBS; continuous TBS

DOI:10.3724/SP.J.1329.2022.03012