

·短篇论著·

经颅直流电刺激改善小脑卒中后共济失调的疗效观察*

袁 英¹ 吴东宇^{2,6} 汪 洁¹ 张大华¹ 王 伟³ 王庆武⁴ 柯蕴倩⁵

共济失调是小脑卒中后最常见的症状和体征,表现为动作笨拙而不协调,或姿势、步态异常,存在极高的跌倒风险;或不能灵活而准确地完成复杂而精细的动作,生活自理能力严重削弱,影响其活动能力和社会参与能力,给家庭和社会带来极大的负担。目前小脑卒中后共济失调常见的治疗方法包括药物、针灸和Frenkel训练。药物和针灸的疗效不肯定,机制也不明确;Frenkel训练法国外应用最多,虽然具有一定疗效,但是此方法仅侧重于加强感觉系统的反馈调节,并不能直接改善小脑及其联系纤维的损伤,因此,对于共济失调的疗效非常有限,疗程至少13周,这往往严重挫伤患者治疗的积极性。所以,探索一种新的治疗方法十分有意义。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是目前皮质电刺激方法之一,其利用微弱的直流电调节皮质神经元活动。已有研究显示,tDCS刺激相应的皮质感兴趣区能改善脑卒中后失语症^[1-2]、失写症^[3]、痉挛^[4]、吞咽障碍^[5]等,证实tDCS是一项能够诱导皮质功能可塑性的技术。因此,本研究利用tDCS技术,作用于小脑,研究其对卒中后小脑性共济失调的疗效。

1 资料与方法

1.1 一般资料

共选取2010年7月—2013年5月首都医科大学宣武医院康复科住院和门诊经头颅CT或MRI明确诊断伴有小脑性共济失调的脑卒中患者30例。纳入标准:①所有患者均符合1995年第四届全国脑血管病学术会议的诊断标准^[6];②首次发病;③病变累及小脑且无明显脑水肿;④病程≥2周,≤3个月;⑤四肢肌力≥4级;⑥均有不同程度的共济失调,表现为运动笨拙和不协调,可累及四肢、躯干及咽喉肌,引起姿势、步态或言语障碍。

排除标准:①多发脑卒中;②有明显意识障碍、认知障碍、失语症及严重并发症;③CT或MRI示脑水肿明显;④或

有严重视力或矫正视力异常,或有眩晕发作、听力障碍、中耳炎病史。所有患者试验前均签署知情同意书。利用随机数字表将患者随机分为tDCS组和对照组,各15例。两组患者年龄、性别、病程、病变性质差异无显著性($P>0.05$),具有可比性。见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	例数	年龄 (岁)	性别(例)		病程 (d)	病变性质(例)	
			男	女		脑出血	脑梗死
tDCS组	15	62.7±7.4	15	0	66.9±42.9	2	13
对照组	15	58.4±11.5	15	0	59.4±61.4	1	14

tDCS组与对照组比较 $P>0.05$

1.2 治疗方法

在常规治疗的基础上,tDCS组配合小脑tDCS治疗,而对照组配合小脑tDCS假刺激治疗。

常规治疗:Frenkel训练:①仰卧位练习:患者躺在表面光滑的床上或垫子上,足跟着床面,头部枕起,看到小腿与足。双下肢单独沿床面滑动做各式屈曲运动;双下肢交替沿床面滑动做各式屈曲运动;双下肢单独悬浮做各式屈曲运动;双下肢交替悬浮做各式屈曲运动;联合各种下肢运动,并使患者足跟随治疗师手指运动。②坐位练习:练习维持正确坐位姿势2min;正确坐位各向平衡训练;用粉笔在地下划两个“十”字标记,轮流使足顺所划的“十”字向前、后、左、右滑动;按治疗师的节奏,练习从不同高度椅子上起身和坐下。③站位练习:侧走:体质量在双足中轮流转移;在35cm宽的平行线之间向前走;向前走,进行1/4步、1/2步、3/4步及一整步的练习;转弯:向左右转弯行走。④上肢训练:指鼻训练,木插板训练,先单手,后双手做拣物训练。以上训练中,部分项目结合了负重训练。训练时间为30min/次,1次/d,共20次。针刺治疗:头针取平衡区、晕听区,体针取风池。行捻转手法。留针时间为30min/次,1次/d,共20次。

经颅直流电刺激:刺激部位:左/右小脑半球的体表投影

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.07.019

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171011, 81272173);首都临床特色应用研究(Z121107001012144);国家科技支撑计划(2013BAH14F03)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053;2 中日友好医院康复医学科;3 北京市房山区中医院康复医学科;4 广西中医药大学附属瑞康医院神经康复病区;5 贵州省贵阳市贵阳医学院附属医院神经电生理中心;6 通讯作者

作者简介:袁英,女,主治医师;收稿日期:2013-08-02

区。具体定位:枕骨粗隆是参考点,在枕骨粗隆下1cm向左/右旁开3cm^[7],以此作为tDCS阳极刺激部位(刺激电极的中心覆盖该刺激点)。

小脑tDCS治疗:经颅直流电刺激器采用IS200型智能刺激器(四川省智能电子实业公司,成都)。刺激电极采用5cm×5cm等渗盐水明胶海绵电极,阳极电极置于tDCS刺激部位,参考电极置于对侧肩部。直流电强度为1mA(即40μA/cm²),20min/次,左右侧交替,间歇30min。1次/d,共治疗20次。而小脑tDCS假刺激只是在最初5s内给予tDCS刺激,随后即停止电流。

1.3 疗效评定

治疗前后,所有患者均进行世界神经病联合会国际合作共济失调量表(international cooperative ataxia rating scale, ICARS)、Berg平衡量表(Berg balance scale, BBS)和日常生活能力评定量表Barthel指数(Barthel index, BI)评估。

ICARS量表包括步态、肢体共济失调、眼球运动和构音障碍。每项分数:姿势和步态障碍34分、肢体共济失调52分、构音障碍8分、眼球运动障碍6分,满分为100分,得分越

低,提示共济失调程度越轻。

BBS量表共包括站起、坐下、独立站立、闭眼站立、上臂前伸、转身、双足交替踏台阶、单腿站立等14个项目,每个项目分为0—4共5个等级,满分为56分,得分越高,提示平衡功能越好。

Barthel指数包括进食、个人卫生、步行、上下楼梯等10项内容,满分为100分,得分越高,提示日常生活自理能力越强。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计软件包进行数据处理。数据以均数±标准差表示。组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异具有显著性。

2 结果

治疗前,两组患者的ICARS、BBS和BI值的差异无显著性($P>0.05$)。治疗后,tDCS组和对对照组的ICARS、BBS和BI值均有显著改善($P<0.05$),而且tDCS组的各指标评分明显优于对照组($P<0.05$)。见表2。

表2 两组治疗前后ICARS、BBS和BI值的比较

($\bar{x}\pm s$)

组别	ICARS		BBS		BI	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
tDCS组	40.2±17.9	27.9±15.7 ^{①②}	24.9±16.2	36.7±15.8 ^{①②}	55.7±25	72±23.7 ^{①②}
对照组	44±25.4	41.5±25.1 ^①	17.2±18.1	20.3±19.2 ^①	39±20.1	43.3±20.9 ^①

①治疗前、后组内比较 $P<0.05$;②治疗后与对照组比较 $P<0.05$

3 讨论

卒中后病变累及小脑或其相关联系纤维,可出现小脑性共济失调,严重影响患者的平衡功能,降低其日常生活活动能力。在临床工作中,寻求有效、无创的治疗措施,以尽量缩短疗程、提高患者的生存质量、减少家庭及社会的长期投入,是康复工作者的努力方向。

3.1 小脑与共济失调

小脑是皮质下非常重要的运动调节中枢。小脑皮质的传出神经元浦肯野细胞发出抑制性纤维投射至小脑深部核团,再由深部核团发出兴奋性纤维出小脑,经丘脑腹外侧核到达大脑运动皮质,小脑通过抑制大脑运动皮质活动来调整随意运动的控制,这就是小脑-大脑皮质传导通路。此外,小脑与大脑非运动区域也存在广泛联系^[8],小脑病变不仅损害运动的协调性,而且损害许多知觉能力,如视觉运动辨别(visual motion discrimination)等。当抑制性经颅磁刺激作用于健康人的小脑,受试者执行感觉-运动任务(10孔钉板)的时间明显延长^[7],手指意向性运动出现方向偏移^[9],这提示:改变小脑兴奋性可以影响人体的运动调节功能。那么针对小脑受损所致的卒中后小脑性共济失调,我们是否可以通过提高小脑兴奋性来加以改善? tDCS正是一项能够直接诱导皮

质兴奋性改变的非侵入性脑刺激技术。

3.2 小脑tDCS的可能机制

tDCS的效应主要依赖于刺激部位、极性、电流强度等因素。当阳极靠近神经元胞体或树突时,神经元放电增加,而电场方向颠倒时,神经元放电减少,即阳极刺激可以引起兴奋性的增加,阴极刺激引起兴奋性的降低。

3.2.1 小脑tDCS影响小脑-大脑抑制:已有研究显示阳极tDCS导致小脑-大脑抑制(cerebello-brain inhibition, CBI)升高,小脑阴极tDCS导致CBI明显降低^[10]。有研究提示tDCS刺激颅骨后部产生的效应,是通过影响小脑来实现^[10-12]。但是否tDCS可能影响颅骨后部的其他临近结构,如脑干通路等,通过脑干相关联系纤维兴奋性的改变来调节丘脑和大脑皮质的功能?我们使用的tDCS刺激强度是40μA/cm²,由于颅骨的高阻性,大部分直流电通过头皮时被分流^[13]。随着远离电极刺激部位,电流强度快速衰减,不太可能有残留的电流作用于脑干。另外,有研究显示:小脑tDCS刺激后相关反映脑干兴奋性的检测,如脑干的运动诱发电位阈值和大小、瞬目反射、同侧身体运动诱发电位未被改变^[10]。这些都提示小脑tDCS影响脑干的可能性不大。

3.2.2 小脑tDCS改变运动学习能力:Galea等^[11]发现阳极小

脑tDCS可以增加视觉任务的调整速率。Jayaram等^[14]证实小脑阳极tDCS可以增加小脑依赖性运动学习的速率,阴极刺激会减缓学习速率。其可能机制:①可能拓宽了用于运动学习的浦肯野细胞的总数量;②可能增加了用于运动学习的浦肯野细胞的动态范围(dynamic range available to Purkinje cells);③也可能和tDCS的作用机制有关:动物实验中,阳极tDCS可以提高大脑初级运动皮质M1区脑源性神经生长因子的分泌、增加高亲和力的酪氨酸激酶受体B的激活^[15]。然而,是否小脑的tDCS刺激后也存在同样的机制尚未证实。

3.3 小脑tDCS的疗效分析

3.3.1 卒中后共济失调的量表评估:在选取最为常用的BBS量表评估平衡和BI指数评估ADL能力的同时,本研究选择ICARS量表对患者进行更为全面的临床评估。ICARS量表是目前被广泛使用和接受的评价共济失调严重程度的神经功能量表,其评估效力已被研究结果所证实,可以描述和半定量评估共济失调症状。

3.3.2 小脑tDCS的疗效:治疗20次后,tDCS组的ICARS、BBS和BI均明显优于对照组,这提示tDCS组可以更为明显地改善卒中患者的共济失调、平衡能力,并提高患者的日常生活能力,并且也提示小脑阳极tDCS可能激发共济失调患者更快的学习能力,减少其重新学习平衡、行走的时间,缩短疗程。

总之,利用tDCS配合常规治疗,可以更为明显地改善卒中患者的共济失调、平衡能力,并提高患者的ADL能力,为共济失调的治疗提供了新的手段。

参考文献

- [1] 汪洁,吴东宇,宋为群,等. 左外侧裂后部经颅直流电刺激对失语症动作图命名的作用[J]. 中国康复医学杂志,2013,28(2):119—123.
- [2] Wang J, Wu D, Chen Y, et al. Effect of transcranial direct current stimulation on language improvement and cortical activation in nonfluent variant primary progressive aphasia. *Neurosci Lett*. 2013 Aug 9; 549: 29-33. doi:10.1016/j.neulet.2013.06.019. Epub 2013 Jun 22.
- [3] 汪洁,陈滢,吴东宇,等. 经颅直流电刺激对失语症书写功能的影响[J]. 中国康复医学杂志,2011,26(12):1112—1116

- [4] Wu D, Qian L, Zorowitz RD, et al. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013, 94(1):1—8.
- [5] 袁英,汪洁,孙妍,等. 经颅直流电刺激对吞咽失用症及皮层兴奋性的作用[J]. 中国康复医学杂志,2012,27(6):497—503.
- [6] 全国第四届脑血管病学术会议. 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志,1996,29(6):381—383.
- [7] Miall RC, Christensen LO. The effect of rTMS over the cerebellum in normal volunteers on peg-board movement performance[J]. *Neurosci Lett*, 2004, 371(2-3):185—189.
- [8] Strick PL, Dum RP, Fiez JA. Cerebellum and nonmotor function[J]. *Annu Rev Neurosci*, 2009, 32:413—434.
- [9] Miall RC, Christensen LO, Cain O, et al. Disruption of state estimation in the human lateral cerebellum[J]. *PLoS Biol*, 2007, 5(11):e316.
- [10] 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.
- [11] Galea JM, Vazquez A, Pasricha N, et al. Dissociating the roles of the cerebellum and motor cortex during adaptive learning: the motor cortex retains what the cerebellum learns[J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(8):1761—1770.
- [12] Jayaram G, Galea JM, Bastian AJ, et al. Human locomotor adaptive learning is proportional to depression of cerebellar excitability[J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(8):1901—1909.
- [13] Miranda PC, Lomarev M, Hallett M. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2006, 117(7):1623—1629.
- [14] Jayaram G, Tang B, Pallegadda R, et al. Modulating Locomotor Adaptation with Cerebellar Stimulation[J]. *J Neurophysiol*, 2012, 107(11):2950—2957.
- [15] Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning[J]. *Neuron*, 2010, 66(2):198—204.