

功能磁共振分析rTMS对卒中后认知功能障碍的治疗效果

李娟¹, 董建华², 张坤³

1. 呼和浩特市第一医院康复医学科, 内蒙古 呼和浩特 010000; 2. 呼和浩特市第一医院重症医学科, 内蒙古 呼和浩特 010000; 3. 呼和浩特市第一医院医学影像科, 内蒙古 呼和浩特 010000

【摘要】目的:基于功能磁共振分析重复经颅磁刺激(rTMS)对卒中后认知功能障碍的治疗效果。**方法:**选取86例卒中后认知障碍患者纳入研究,对患者进行rTMS连续治疗,分别于治疗前及治疗4周后对患者进行功能磁共振检查,比较患者治疗前后在不同部位的局部一致性(ReHo)值变化,并对患者治疗前后的低频振荡振幅(ALFF)进行比较;采用蒙特利尔认知评估量表(MOCA)对患者的认知能力进行评价,并以Barthel指数评估日常生活能力。**结果:**治疗后与治疗前比较,患者左侧额上回、右侧脑叶、右侧缘上回、左侧额中回、右侧额下回等区域ReHo值显著降低,患者左侧额中回、右侧额下回、左侧额上回、右侧小脑半球等区域的ReHo值显著升高。患者右中央前回脑区在经典频段下和Slow-4频段下与治疗前比较,ALFF减弱;患者右小脑Crus2区在Slow-4频段下与治疗前比较,ALFF增强;左顶下叶角回脑区在Slow-5频段下与治疗前比较,ALFF增强。经过治疗,患者的认知能力及日常生活能力得到改善,MOCA评分及Barthel指数均升高($P<0.05$)。**结论:**对卒中后认知功能障碍患者采用rTMS治疗可以通过调控脑区自发神经元活动,改善患者的认知能力及日常生活能力,具有临床应用潜力。

【关键词】卒中;功能磁共振;重复经颅磁刺激;认知功能障碍;局部一致性;低频振荡振幅

【中图分类号】R49;R816.1

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2023)07-0872-04

Therapeutic effect of rTMS on post-stroke cognitive dysfunction: an analysis using functional MRI

LI Juan¹, DONG Jianhua², ZHANG Kun³

1. Department of Rehabilitation Medicine, Hohhot First Hospital, Hohhot 010000, China; 2. Intensive Care Unit, Hohhot First Hospital, Hohhot 010000, China; 3. Department of Medical Imaging, Hohhot First Hospital, Hohhot 010000, China

Abstract: Objective To analyze the therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) on post-stroke cognitive dysfunction using functional magnetic resonance imaging (fMRI). **Methods** The 86 enrolled patients with post-stroke cognitive dysfunction underwent rTMS and fMRI examination before and 4 weeks after treatment. The regional homogeneity (ReHo) and amplitude of low frequency fluctuation (ALFF) were compared before and after treatment; Montreal cognitive assessment scale (MOCA) was used to evaluate the cognitive ability, and Barthel index to assess the activity of daily living. **Results** The treatment significantly reduced ReHo values in left superior frontal gyrus, right lobe, right supramarginal gyrus, left middle frontal gyrus, and right inferior frontal gyrus, but increased ReHo values in left middle temporal gyrus, right inferior temporal gyrus, left superior temporal gyrus, and right cerebellar hemisphere. Compared with that before treatment, ALFF was reduced at the right precentral gyrus in the classical and Slow-4 bands, but enhanced at the right cerebellar Crus 2 in the Slow-4 band and at left parietal-inferior margin gyrus in the Slow-5 band. After treatment, the patient's cognition and activity of daily living improved, and MOCA score and Barthel index increased ($P<0.05$). **Conclusion** rTMS for patients with post-stroke cognitive dysfunction can improve their cognitive ability and activity of daily living by regulating the spontaneous neuronal activity in the brain areas, with the potential for clinical application.

Keywords: stroke; functional magnetic resonance; repeated transcranial magnetic stimulation; cognitive dysfunction; regional homogeneity; amplitude of low frequency fluctuation

前言

脑卒中是因短暂或持久性局灶性脑缺血引发的脑功能损害,患者多表现为肢体运动和感觉功能障碍,部分患者会出现不同程度的认知功能障碍^[1]。对脑卒中患者进行有效的康复治疗是改善患者预后的

【收稿日期】2023-01-05

【基金项目】内蒙古自治区自然科学基金(2023JQ19)

【作者简介】李娟,硕士,副主任医师,研究方向:各种功能障碍的康复基础与临床,E-mail: lijuan19801223@163.com

重点^[2-3]。重复经颅磁刺激(rTMS)是一种神经电生理刺激技术,其可干预或调控局部或远隔的中枢神经区域,发挥兴奋大脑皮质区及改善神经系统功能的作用^[4-5]。已有研究证实rTMS对卒中后认知功能障碍、抑郁、失语、运动功能障碍等有一定的疗效^[6]。功能磁共振(fMRI)因其无创性、无需试验任务等优势,在反映脑功能变化方面发挥重要作用^[7-9]。近年来有研究报道fMRI用于监测rTMs的治疗效果^[10]。基于上述研究背景,本研究利用fMRI分析rTMs对自发神经元活动的改善情况,以期临床提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取呼和浩特市第一医院2017年7月至2022年7月间收治的86例卒中后认知障碍患者纳入研究,对所有患者进行rTMS连续治疗。患者中男性46例,女性40例,年龄51~66岁,平均(58.46±5.98)岁,平均受教育年限(8.05±3.89)年,其中合并高血压30例,糖尿病16例,高脂血症12例,有吸烟史者14例,饮酒史者13例,患者HAMD-17评分为9.78±4.03,42例患者病灶位于左侧,44例位于右侧。本研究经过医院伦理委员会批准,患者及家属均知情同意。

纳入标准:①临床诊断为卒中合并认知障碍,均经过头颅CT及MRI检查证实,且认知障碍诊断符合卒中后认知功能障碍专家共识^[11];②均为首次发病,单侧单一发病;③具有进行磁共振灌注检查的指征;④神志清醒,配合度较高,能完成全程测试和检查。排除标准:①不能配合完成测试及中途退出者;②入组前3个月内服用过成瘾药物患者;③患有严重的躯体疾病及器质性精神疾病患者;④体内有金属异物不能进行磁共振检查者。

1.2 方法

首先给予患者脑组织保护、改善脑代谢、营养脑细胞和清除脑氧自由基等常规治疗。然后实施rTMS治疗:所用仪器为国产NTK-TMS-II200经颅磁刺激器,选择直径70 mm的“8”字形刺激线圈。患者呈半卧位,处于完全放松状态,尽量不要活动头部。将线圈放置于F3点,刺激左侧额前叶区域。治疗参数:磁场强度80%运动阈值,频率5 Hz,连续刺激20 min,每次予以6000个脉冲刺激,1次/d,每周5 d,共治疗4周。

fMRI数据采集:所用仪器为美国Optima MR360(156479WH8)磁共振机和20通道正交线圈。患者仰卧,在平静状态下接受检查,尽量不要进行思维活动。扫描序列包括常规序列、静息态fMRI、高分辨解剖像等。静息态功能扫描参数:层厚3 mm,无层间距,回波时间30 ms,重复时间2 510 ms,反转角90°,

扫描视野:240 mm×240 mm,矩阵:80×80。高分辨解剖像序列参数:层厚1 mm,层间距0.5 mm,扫描视野:256 mm×256 mm,矩阵:256×256,重复时间2 300 ms,反转时间900 ms,回波时间3.17 ms,反转角8°。感兴趣区(ROI)为顶叶、颞叶、枕叶双侧额叶、基底节区和小脑。治疗前后各进行1次检查。采用DPABI进行低频振荡振幅(ALFF)处理。利用REST软件进行局部一致性(ReHo)分析。全脑每个体素的ReHo信号值除以全脑所有体素ReHo信号值的均值,得到个体标准化的ReHo。

1.3 观察指标

治疗前及治疗4周后对患者进行fMRI分析,比较患者治疗前后在不同部位的ReHo值变化,并对患者治疗前后的ALFF进行比较;采用蒙特利尔认知评估量表(MOCA)对患者的认知能力进行评价,并以Barthel指数评估日常生活能力,评分越高患者的认知能力及日常生活能力越好^[12-13]。

1.4 统计学方法

采用SPSS23.0软件对数据进行处理。符合正态分布的各项计量资料如患者的抑郁评分、认知能力评分及日常生活能力等进行t检验,以均数±标准差表示;患者治疗前后各脑区ReHo值变化及ALFF变化行Z检验。

2 结果

2.1 患者治疗后与治疗前各脑区ReHo值比较

治疗后与治疗前相比,患者左侧额上回、右侧脑叶、右侧缘上回、左侧额中回、右侧额下回等区域ReHo值显著性降低,患者左侧颞中回、右侧颞下回、左侧颞上回、右侧小脑半球等区域ReHo值显著性升高,见表1、2。

表1 治疗后与治疗前相比ReHo值显著性降低的区域
Table 1 Brain areas where ReHo values decreased significantly after treatment compared with those before treatment

脑区	MNI坐标			体素数量	Z值
	X	Y	Z		
左侧额上回	-12	-48	-9	78	-3.781
右侧脑叶	33	-12	9	116	-3.451
右侧缘上回	51	-33	30	125	-4.687
左侧额中回	-30	24	42	65	-3.645
右侧额下回	18	33	48	108	-4.239

2.2 治疗前后患者ALFF变化比较

患者右中央前回脑区在经典频段下和Slow-4频

段下与治疗前相比,ALFF 减弱;患者右小脑 Crus2 区在 Slow-4 频段下与治疗前相比,ALFF 增强;左顶下叶角回脑区在 Slow-5 频段下与治疗前相比,ALFF 增强。见表 3、4。

表 2 治疗后与治疗前相比 ReHo 值显著性升高的区域
Table 2 Brain areas where ReHo values raised significantly after treatment compared with those before treatment

脑区	MNI 坐标			体素数量	Z 值
	X	Y	Z		
左侧颞中回	-54	-12	-15	67	4.515
右侧颞下回	57	-63	-12	56	5.264
左侧颞上回	-66	-15	12	78	3.987
右侧小脑半球	24	-69	-57	111	3.264

表 3 治疗后患者 ALFF 减弱脑区
Table 3 Brain regions with reduced ALFF after treatment

频段	脑区	MNI 坐标			Z 值	集群
		X	Y	Z		
经典	右中央前回	21	-42	66	4.854	95
Slow-4	右中央前回	21	-42	66	4.846	87

表 4 治疗后患者 ALFF 增强脑区
Table 4 Brain regions with enhanced ALFF after treatment

频段	脑区	MNI 坐标			Z 值	集群
		X	Y	Z		
Slow-4	右小脑 Crus2 区	30	-87	-36	-4.954	124
Slow-5	左顶下叶角回	-42	-60	51	-4.368	67

2.3 治疗前后 MOCA 及 Barthel 指数比较

与治疗前相比,患者的认知能力及日常生活能力均得到改善,MOCA 评分及 Barthel 指数均升高($P<0.05$),见表 5。

表 5 治疗前后 MOCA 及 Barthel 指数比较($\bar{x} \pm s$)
Table 5 Comparison of MOCA score and Barthel index before and after treatment (Mean±SD)

治疗节点	MOCA	Barthel 指数
治疗前	16.08±1.56	38.67±1.32
治疗后	21.78±2.89	49.65±2.45
t 值	16.095	36.588
P 值	<0.001	<0.001

3 讨论

rTMS 具有无创、无痛的优点,成为治疗认知功能障碍的主要方法,该技术能够有效调节突触可塑性,改善大脑皮质兴奋性,进而发挥改善中枢神经功能的作用^[14]。近年来,fMRI 技术逐渐成为精神、神经相关疾病的主要检查方法^[15]。本研究利用 fMRI 分析 rTMS 对脑卒中后合并认知障碍患者的治疗效果。

以往研究利用影像学检查方式发现,左前额叶病变会增加认知功能障碍的发生风险。大脑前额区域是人类情绪、认知及行为过程的实现区域,临床已经将左侧前额叶区域作为 rTMS 治疗脑卒中的靶位^[16]。fMRI 分析中的 ReHo 值可用于评估大脑局部区域功能,将神经元活动(单一体素及其毗邻数个体素间)同步性体现出来,该参数稳定性较强^[17]。本研究分析了该值在 rTMS 治疗中的改善情况。结果提示 rTMS 治疗可以调控卒中后认知功能障碍患者自发神经元活动。rTMS 线圈发出的感应磁场透过颅骨后,于大脑皮质上产生动作电位,进而引发基础神经元出现去极化,调控引发认知功能障碍的神经回路。

ALFF 能体现神经元活动脑区神经元自行活动^[18]。与 rTMS 治疗前比较,患者右小脑 Crus2 区、左顶下叶角回脑区分别在 Slow-4、Slow-5 频段的脑区 ALFF 得以提升;而右中央前回脑区在经典频段下和 Slow-4 频段的脑区 ALFF 值显著降低。本研究发现 fMRI 为 rTMS 治疗脑卒中后认知功能障碍的效果提供了定量有效信息。总体来看,rTMS 既能通过刺激大脑皮层及较远脑区神经元改善神经功能、活动与代谢,也有利于神经再生、轴突形成。试验结果证实,脑区自发活动(局部)及脑区神经元活动的改善是患者认知功能得以改善的重要基础,认知障碍病人相关脑区 ReHo、ALFF 值会在 rTMS 治疗后发生显著改变。

本研究结果显示治疗后患者的认知能力及日常生活能力得到改善,MOCA 评分及 Barthel 指数均升高,提示对卒中后认知功能障碍患者采用 rTMS 治疗可以改善患者的认知能力及日常生活能力。以往研究证实 rTMS 可改善大脑中动脉的平均血流量,引起大脑皮质区域脑葡萄糖的代谢率,改善患者认知能力^[19-20]。结合本研究结果进行分析,rTMS 通过有效刺激梗死侧运动皮质,增大皮质区血流量,从而促进功能重组,改善运动功能及日常生活能力。此外,rTMS 还可以增加脑源性神经营养因子 mRNA 及蛋白表达水平,增强神经保护作用,从而改善患者预后。

综上所述,对卒中后认知功能障碍患者采用rTMS治疗可以通过调控脑区自发神经元活动,改善患者的认知能力及日常生活能力,具有临床应用潜力。

【参考文献】

- [1] Gong L, Wang H, Zhu X, et al. Nomogram to predict cognitive dysfunction after a minor ischemic stroke in hospitalized-population [J]. *Front Aging Neurosci*, 2021, 13(8): 135-137.
- [2] Yan W, Fan J, Zhang X, et al. Decreased neuronal synaptosome associated protein 29 contributes to poststroke cognitive impairment by disrupting presynaptic maintenance[J]. *Theranostics*, 2021, 11(10): 4616-4636.
- [3] Fatemeh G. Correction to: Cholinergic neurotransmitter system: a potential marker for post-stroke cognitive recovery[J]. *Brain*, 2022, 145(9): e81.
- [4] Stolwyk RJ, Mihaljcic T, Wong DK, et al. Poststroke cognitive impairment negatively impacts activity and participation outcomes: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2021, 52(2): 748-760.
- [5] Sullivan MJ, Oestreich LK, Paul W, et al. Cholinergic and hippocampal systems facilitate cross-domain cognitive recovery after stroke[J]. *Brain*, 2022, 145(5): 1698-1710.
- [6] Geranmayeh F. Cholinergic neurotransmitter system: a potential marker for post-stroke cognitive recovery[J]. *Brain*, 2022, 145(5): 1576-1578.
- [7] Yin M, Liu Y, Zhang L, et al. Effects of rTMS treatment on cognitive impairment and resting-state brain activity in stroke patients: a randomized clinical trial [J]. *Front Neural Circuits*, 2020, 14(8): e563777.
- [8] Li H, Ma J, Zhang J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates thyroid hormones level and cognition in the recovery stage of stroke patients with cognitive dysfunction[J]. *Med Sci Monit*, 2021, 27(8): e931914.
- [9] 吴汶,陆悦,谷正盛,等. 抑郁症合并认知障碍的静息态功能磁共振成像研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2022, 31(1): 61-65.
Wu W, Lu Y, Gu ZS, et al. Resting state functional magnetic imaging resonance research in depression combined with cognitive impairment [J]. *Chinese Journal of Behavioral Medicine and Brain Science*, 2022, 31(1): 61-65.
- [10] 安兴伟,周宇涛,狄洋,等. 功能性磁共振成像在轻度认知障碍检测诊断的研究综述[J]. *中国生物医学工程学报*, 2022, 41(1): 100-107.
An XW, Zhou YT, Di Y, et al. Functional magnetic resonance imaging in diagnosis of mild cognitive impairment: review [J]. *Chinese Journal of Biomedical Engineering*, 2022, 41(1): 100-107.
- [11] 中国卒中学会卒中后认知障碍管理专家委员会. 卒中后认知障碍管理专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2017, 12(6): 519-531.
- [12] Chen G, Wu M, Lin T, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on sequelae in patients with chronic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Neurosci*, 2022, 16(8): e3820.
- [13] 肖瑞珠,左丽君,周怡君,等. 轻型缺血性卒中后认知障碍与脑动态功能连接状态改变的功能磁共振成像研究[J]. *中国卒中杂志*, 2021, 16(10): 996-1005.
Xiao RZ, Zuo LJ, Zhou YJ, et al. Functional magnetic resonance imaging study on the changes of dynamic brain functional connectivity states in patients with cognitive impairment after mild ischemic stroke [J]. *Chinese Journal of Stroke*, 2021, 16(10): 996-1005.
- [14] Chu M, Zhang Y, Chen J, et al. Efficacy of intermittent theta-burst stimulation and transcranial direct current stimulation in treatment of post-stroke cognitive impairment[J]. *J Integr Neurosci*, 2022, 21(5): 130-132.
- [15] Liu M, Bao G, Bai L, et al. The role of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of cognitive impairment in stroke patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Prog*, 2021, 104(2): e266.
- [16] Li KP, Sun J, Wu CQ, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on post-stroke patients with cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis[J]. *Behav Brain Res*, 2022, 439(8): e114229.
- [17] Yu H, Liu S, Dai P, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on gait and postural control ability of patients with executive dysfunction after stroke[J]. *Brain Sci*, 2022, 12(9): 1185-1190.
- [18] 刘伟,胡鹏,霍明轩,等. 高频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后认知功能障碍疗效的Meta分析[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2021, 43(11): 1021-1025.
Liu W, Hu P, Huo MX, et al. Meta analysis of the efficacy of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of cognitive impairment after stroke[J]. *Chinese Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2021, 43(11): 1021-1025.
- [19] 包元飞,杜朝品,顾玉玲,等. 基于任务态fMRI的rTMS促进脑卒中伴运动功能障碍患者运动功能恢复及其机制的研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(9): 23-29.
Bao YF, Du CP, Gu YL, et al. rTMS based on fMRI in task state promotes the recovery of motor function in stroke patients with dyskinesia and its mechanism[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2021, 31(9): 23-29.
- [20] 李沁,肖端,徐亚林. 脑卒中后认知障碍的静息态功能磁共振成像研究进展[J]. *中国康复医学杂志*, 2022, 37(6): 850-854.
Li Q, Xiao D, Xu YL. Research progress of resting state fMRI functional magnetic resonance imaging in cognitive impairment after stroke[J]. *Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2022, 37(6): 850-854.

(编辑:黄开颜)