

[文章编号]1674-8972(2019)-02-114-05 [文献标识码] A [中图分类号] R741.044;R746.4

· 综述 ·

肌萎缩侧索硬化疾病上运动神经元损害的神经电生理评估进展

张高嘉¹综述;郭怡菁²,袁宝玉²审校

[关键词] 肌萎缩侧索硬化症(ALS);上运动神经元损害;神经电生理技术;经颅磁刺激术(TMS)

肌萎缩侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是一种主要累及大脑皮质、脑干和脊髓运动神经元的神经系统退行性疾病,临床主要表现为四肢及躯干肌肉萎缩,导致运动功能严重障碍甚至呼吸肌麻痹,患者多在3~5年内死亡。ALS发病率为1~3/10万,患病率约4~8/10万,5%~10%为家族性ALS(family ALS, fALS),其余90%以上为散发性ALS(sporadic ALS, sALS)^[1]。除利鲁唑可延长半年左右生存期外,目前尚无其他被证实治疗有效的药物^[2]。

近期EMPOWER研究^[3]和LiCALS研究^[3-4]认为失败可能与疾病本身异质性、试验药物选择的合理性和试验方法学等因素有关,但不可忽视的原因是干预时间的延迟^[5]。据统计,ALS平均诊断延误时间为12个月,而从诊断到治疗的耽搁时间约为17个月,当临床检测到肌无力时,许多运动神经元功能已经丧失^[5]。

自从Awaji标准更新以来,肌电图作为下运动神经元(lower motor neurons, LMN)早期评估手段使ALS的诊断提前,但作为诊断ALS必备条件的上运动神经元(upper motor neuron, UMN)损害仍然以临床评估为主。然而,临床发现ALS患者UMN损害的敏感性较低^[6],且UMN受损的临床症状常常不易发现,尤其是在ALS的早期阶

段^[7-8]。在LMN损害较重的ALS患者中^[9],有时会被严重的LMN症状掩盖^[10]。另外,7%~10%的运动神经元病患者缺少UMN损害的临床证据^[11],使临床发现UMN损害的难度加大。重复经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非创伤性刺激技术,通过线圈内电流的瞬变从而形成高强度的交变磁场,可以穿透颅骨改变大脑局部皮质兴奋性,用于评估UMN的功能。本文重点综述TMS在ALS的UMN评估中的进展,以期选择合理的方法对ALS患者的UMN功能进行评估。

1. 单脉冲TMS(single-pulse TMS, sTMS)对ALS UMN的评估

sTMS由手动控制无节律脉冲输出,也可以激发多个刺激,但是刺激间隔较长,是常规神经电生理检查手段,可进行运动阈值、中枢运动传导时间和皮层刺激静息期的评估,是UMN评估最早也是最成熟的技术^[12-17]。

1.1 运动阈值(motor thresholds, MT)

MT是能在靶肌肉诱发出运动诱发电位(MEP)的最小刺激强度,可以产生肌肉在休息(resting motor threshold, RMT)或收缩(active motor threshold, AMT)时的运动输出,是评估皮质脊髓束兴奋性的一个指标。既往研究发现,ALS患者双侧大脑MT显著增加^[12],且MT增加与ALS患者大脑皮层运动神经元死亡以及皮质脊髓兴奋性下降有关^[18-19],但也有报道称两者之间无差异^[25]。虽然MT与ALS患者首发部位无明显相关性,但较下肢或延髓首发ALS患者,上肢首发

基金项目:江苏省卫计委科研面上项目(NO:H2017007)

收稿日期:2018-11-27

作者单位:211200,江苏南京,1.南京市溧水区人民医院神经内科;

2.东南大学附属中大医院神经内科 通信作者:袁宝玉

E-mail:yuanby1978@163.com

• 114 •

ALS患者MT往往会更高^[12]。RMT与ALS病程相关^[19], ALS早期,RMT值降低,但随着疾病的进展,RMT增加^[12,20-21]。研究发现RMT受谷氨酸能神经递质的影响,并受Na⁺通道阻滞剂调节,过量的谷氨酸表达会降低MT^[22],因此推测早期RMT值降低与谷氨酸兴奋增加和(或) γ -氨基丁酸(GABA)抑制减少有关^[22]。RMT和(或)AMT与总ALSFRS-R评分(ALS Functional Rating Scale)及ALSSS评分(ALS Severity Score)呈负相关,评分越低,受损程度越高^[12,18]。因此MT目前可作为评估ALS疾病严重程度的一个指标^[12]。

1.2 MEP

MEP是用电或磁刺激大脑皮层运动区或其传出通路,在刺激点下方的传出通路及相应肌肉记录到的电反应。在无明显周围神经损伤情况下,MEP波幅反映皮质脊髓束的完整性及运动皮层和 α 前角运动神经元的兴奋性^[13],MEP潜伏期为兴奋冲动从皮质神经元经脊髓前角 α 神经元到靶肌肉的最短时间,反映中枢运动传导通路功能^[13,20]。ALS患者UMN受损时,可出现MEP潜伏期延长、MEP波幅降低或消失,MEP波幅随病程进展而变化,而MEP潜伏期随疾病进展变化不显著^[12,23]。MEP潜伏期延长可能与皮层神经元兴奋性损害或皮质脊髓束快传导纤维的丢失有关^[13]。MEP在早期发现ALS患者UMN损害较难,随着ALS诊断级别增加,MEP异常率增加^[24]。同时MEP波幅大小和形态受不同个体及不同刺激的影响^[15]。MEP gain(MEP area/background electromyographic activity)即MEP波幅与TMS刺激前背景肌电信号平均波幅的比值,可提高发现ALS患者UMN损害的敏感度,随病程进展,MEP gain值减低^[17],在发现ALS患者UMN受损方面与三脉冲经颅磁刺激技术相当,优于弥散张量成像(DTI)^[17],但MEP gain只适用于能被TMS诱发出MEP的患者^[17]。

1.3 中枢运动传导时间(central motor conduction time,CMCT)

从TMS-MEP的起始潜伏期中减去周围神经和神经-肌接头的传导时间即为CMCT。CMCT计算方法包括:神经根刺激法^[25]和F波法^[26]。CMCT受多因素影响,包括皮质锥体细胞激活时

间、皮质脊髓中下行传导时间以及突触传递和脊髓运动神经元激活时间^[27]。CMCT延长提示存在UMN损害^[28],与MEP一样,CMCT延长是由于快传导皮质脊髓神经纤维轴索变性或由于皮质脊髓纤维和前角细胞数量减少所致^[22,27,29]。CMCT在诊断UMN损伤方面具有较高的敏感性(96%)和特异性(97%)^[30],在临床无UMN受损体征的ALS患者中,出现CMCT异常的敏感性为50%~71%^[14],其敏感性与检查肌肉数量有关^[13,16,28],当检查肌肉在3~6块时,敏感性较高^[28]。结合CMCT、MEP并增加检查肌肉数量可提高UMN功能障碍的敏感性^[16,28]。选择无力侧和远端肌肉,并进行双侧CMCT值对比,可进一步提高诊断UMN损害的敏感性^[28]。

1.4 皮层刺激静息期(cortical stimulation silent period,CSP)

散发性和家族性MND/ALS患者的CSP持续时间可出现减少或缺失,尤其在疾病早期,减少程度最为突出^[14]。CSP持续时间减少可能是由于抑制性中间神经元变性或 γ -氨基丁酸受体介导的抑制功能障碍所致^[27]。在TMS发现UMN损害过程中,选择皮质延髓束支配肌肉较皮质脊髓束支配肌肉敏感,同时选择多个部位肌肉,UMN受损的诊断的敏感性可提高到76%^[10]。

2 双脉冲经颅磁刺激(paired-pulse TMS,pTMS)

pTMS以极短的时间间隔在同一个刺激部位连续给予两个不同强度的刺激^[31],可有效评估皮质兴奋性^[32]。根据刺激间隔(interstimulus interval,ISI)的不同,分别出现抑制或易化现象。当ISI为2~5 ms或100~200 ms时,分别表现出短间隔皮层内抑制(short interval intracortical inhibition,SICI)或长间隔皮层内抑制(long intracortical inhibition,LICI),由皮层内抑制性 γ -氨基丁酸(GABA)能中间神经元介导^[33],当ISI为25 ms时,出现皮层易化(intracortical facilitation,ICF),反映兴奋性谷氨酸能中间神经元功能^[34]。MND/ALS可出现SICI降低或缺失,为散发性MND/ALS的早期特征^[27,35]。SICI降低提示皮质的过度兴奋,其中尤以肢体首发MND患者SICI下降最为明显,而以延髓首发MND患者却不明显^[36]。

但也有报道称 ALS 患者双侧大脑半球、轻度及明显 UMN 受损及不同首发部位患者之间 SIC 降低程度无差异^[8,21,36-37]。SICI 降低是因皮质内 GABA 能抑制性中间神经元特定亚群丢失所致^[38]。此外,对于使用谷氨酸拮抗剂利鲁唑治疗 MND/ALS 患者,部分 SICI 恢复提示谷氨酸介导的兴奋毒性机制也参与了 SICI 的下调^[39]。皮质兴奋性检测可揭示 MND/ALS 患者 UMN 是否受累,特别对于临床下未发现 UMN 受累的 ALS 患者^[40]。对 ALS 患者分别使用 sTMS 和 pTMS 检测,发现 SICI 和 LICI 值减小甚至抑制作用消失,而 ICF 和 RMT 没有受到影响^[38],但也有报道称 MND/ALS 患者 ICF 显著增加^[21,27]。使用阈值追踪 TMS 技术发现 SICI 异常的敏感性为 73.21%,特异性为 80.88%^[41],该技术可使 88% Awaji 可能的 ALS 患者被重新分类为 Awaji 很可能/确定^[8]。阈值追踪 TMS 技术发现 SICI 异常似乎是 MND/ALS 患者 UMN 受损最可靠的诊断变量^[8,41]。

3 三脉冲经颅磁刺激技术 (Triple stimulation technique, TST)

传统 TMS 检查虽然可用于发现 UMN 损害证据,但 CMCT 在发现 ALS 患者 UMN 受损时并不敏感^[16],CSP 持续时间减少^[16],RMT 延长^[20]似乎是诊断 ALS 的敏感变量,但这些 TMS 参数都无法对 UMN 的损害进行量化评估。TST 可克服这一缺点,且在发现 ALS 患者 UMN 损害过程中,TST 更敏感、有效,其灵敏度是传统 TMS 的 1.5~2.75 倍^[42-44]。

TST 是一种利用 TMS 和外周电刺激的对冲技术,测定 TMS 兴奋的脊髓运动神经元百分比,从而定量评价中枢传导功能的完整性^[45]。在 MND/ALS 中,TST 对检测临床下 UMN 受损很敏感,对疑似或可能 MND 患者敏感性甚至可达到 100%^[42],提示 TST 可用于发现疾病早期临床下 UMN 受损^[46],同时结合 CMCT、MT 或增加检测肌肉数量,可进一步提高 ALS 患者 UMN 诊断的灵敏度^[47]。ALS 患者肌力下降(以握力的形式量化)和中枢传导通路损害(以 TST 波幅比进行量化)之间存在相关性,即 UMN 受损会进一步加重肌无力^[15]。TST 波幅比可用于监测 ALS 患者 UMN 功能障碍的进展^[15]。在评估 ALS 患者

UMN 损害过程中,使用 TST 面积相比 TST 波幅比更敏感^[42]。TST 虽然可以提高发现 UMN 受损的敏感性,但因其应用困难,目前还不能常规使用^[14],且对于 LMN 损害严重患者,TST 检查受到限制^[44]。

4 TMS 与其他影像学技术的结合

通过传统 TMS 及 TST 检查,仍有约 21% 的 ALS 患者没有发现异常^[15]。导航经颅磁刺激 (navigated transcranial magnetic stimulation, nTMS) 是一种 TMS 辅助下的功能性脑成像技术,即将 TMS 与 MRI 结合,用以评估 ALS 患者 UMN 功能状态。研究者使用 nTMS 刺激 ALS 患者运动皮层,发现平均可产生 MEP 的大脑皮层运动区面积减少,同时也发现面积显著增大的患者,但面积增大的个体仅出现在新近发生的 ALS 或相对良性的疾病病程中,推测减少是由于皮质运动神经元丢失,增大是由于神经可塑性^[12]。提示运动区域地图可作为评估 ALS 患者 UMN 是否受损的一个指标^[12]。也有研究者将 TMS 与 MRS 结合,发现可提高 ALS 患者 UMN 损害的诊断率^[48]。

总之,TMS 在协助诊断 ALS 过程中,尤其是在评估 UMN 功能过程中发挥着越来越重要的作用。单脉冲 TMS、成对脉冲 TMS 及 TST 在评估 ALS 患者 UMN 损害过程中,各有利弊,前两种方法可定性评估 UMN 是否受损,而 TST 可定量对 UMN 进行评估,临床工作中可根据各自实际情况选择不同的检测方法。同时如果条件允许,可结合特殊影像学检查,以期更早识别诊断 ALS,进而缩短延迟诊断时间,达到早期干预,延长患者生存期的目的。

5 参考文献

- [1] Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis[J]. Lancet, 2011, 377: 942-955.
- [2] Miller RG, Mitchell JD, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (als)/motor neuron disease (mnd) [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 3: CD001447.
- [3] Morrison KE, Dhariwal S, Hornabrook R, et al. Lithium in patients with amyotrophic lateral sclerosis (licals): A phase 3 multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Lancet Neurol, 2013, 12: 339-345.
- [4] Cudkovic ME, van den Berg LH, Shefner JM, et al. Dexamipexole versus placebo for patients with amyotrophic lat-

- eral sclerosis(empower): A randomised, double-blind, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12:1059-1067.
- [5] Mitsumoto H, Brooks BR, Silani V. Clinical trials in amyotrophic lateral sclerosis: Why so many negative trials and how can trials be improved? [J]. *The Lancet Neurol*, 2014, 13: 1127-1138.
- [6] Ince PG, Evans J, Knopp M, et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of als[J]. *Neurology*, 2003, 60:1252-1258.
- [7] Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? [J]. *J Neurol Neurosurg Ps*, 2012, 83:659-662.
- [8] Geevasinga N, Menon P, Yiannikas C, et al. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21:1451-1457.
- [9] Kaufmann P, Pullman SL, Shungu DC, et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis(als)[J]. *Neurology*, 2004, 62:1753-1757.
- [10] Urban PP, Wicht S, Hopf HC. Sensitivity of transcranial magnetic stimulation of cortico-bulbar vs. Cortico-spinal tract involvement in amyotrophic lateral sclerosis(als)[J]. *J Neurology*, 2001, 248:850-855.
- [11] Rocha AJ, Maia Junior AC. Is magnetic resonance imaging a plausible biomarker for upper motor neuron degeneration in amyotrophic lateral sclerosis/primary lateral sclerosis or merely a useful paraclinical tool to exclude mimic syndromes? A critical review of imaging applicability in clinical routine [J]. *Arquivos De Neuro-psiquiatria*, 2012, 70: 532-539
- [12] Chervyakov AV, Bakulin IS, Savitskaya NG, et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2015, 51:125-131.
- [13] de Carvalho M, Turkman A, Swash M. Motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation and peripheral nerve stimulation in the ulnar innervation in amyotrophic lateral sclerosis: The effect of upper and lower motor neuron lesion[J]. *J Neurol Sci*, 2003, 210:83-90.
- [14] Huynh W, Simon NG, Grosskreutz J, et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clini Neurophysiol*, 2016, 127:2643-2660.
- [15] Attarian S, Verschuere A, Pouget J. Magnetic stimulation including the triple-stimulation technique in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Muscle Nerve*, 2007, 36:55-61.
- [16] Pouget J, Trefouret S, Attarian S. Transcranial magnetic stimulation(tms): Compared sensitivity of different motor response parameters in als[J]. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000, 1(Suppl 2):S45-S49.
- [17] Duclos Y, Grapperon AM, Jouve E, et al. Motor-evoked potential gain is a helpful test for the detection of corticospinal tract dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clini Neurophysiol: official J of the International Federation of Clini Neurophysiol*, 2017, 128:357-364.
- [18] Khedr EM, Ahmed MA, Hamdy A, et al. Cortical excitability of amyotrophic lateral sclerosis: Transcranial magnetic stimulation study[J]. *Neurophysiologie clinique = Clinical Neurophysiol*, 2011, 41:73-79.
- [19] Eisen A, Pant B, Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: A clue to pathogenesis[J]. *Can J Neurol Sci*, 1993, 20:11-16.
- [20] Triggs WJ, Menkes D, Onorato J, et al. Transcranial magnetic stimulation identifies upper motor neuron involvement in motor neuron disease[J]. *Neurology*, 1999, 53:605-611.
- [21] Grieve SM, Menon P, Korgaonkar MS, et al. Potential structural and functional biomarkers of upper motor neuron dysfunction in als[J]. *Amyotrophic Lateral Sclerosis & Frontotemporal Degeneration*, 2015, 17:85-92.
- [22] Vucic S, Ziemann U, Eisen A, et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: Pathophysiological insights[J]. *J Neurol, Neurosurg Psychiatry*, 2013, 84:1161-1170.
- [23] Weber M. Emergent measure for clinical trials; Tms - con. Amyotrophic lateral sclerosis and other motor neuron disorders, official publication of the World Federation of Neurology, Research Group on Motor Neuron Diseases[J]. *Motor Neuron Disord*, 2002, 3(Suppl 1):S113-S116.
- [24] 翦凡, 崔丽英, 刘明生, 等. 肌萎缩侧索硬化症的经颅磁刺激运动诱发电位研究[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2006, 14(5): 345-349.
- [25] Chokroverty S, Picone MA, Chokroverty M. Percutaneous magnetic coil stimulation of human cervical vertebral column; Site of stimulation and clinical application[J]. *Electroencephalogr Clini Neurophysiol*, 1991, 81:359-365.
- [26] Samii A, Luciano CA, Dambrosia JM, et al. Central motor conduction time; Reproducibility and discomfort of different methods[J]. *Muscle Nerve*, 1998, 21:1445-1450.
- [27] Vucic S, Kiernan MC. Utility of transcranial magnetic stimulation in delineating amyotrophic lateral sclerosis pathophysiology[J]. *Handbook of clinical Neurol*, 2013, 116:561-575.
- [28] Osei-Lah AD, Mills KR. Optimising the detection of upper motor neuron function dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis-a transcranial magnetic stimulation study [J]. *J Neurol*, 2004, 251:1364-1369.
- [29] Mills KR, Nithi KA. Peripheral and central motor conduction in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurological Sci*, 1998, 159:82-87.
- [30] Truffert A, Alisauskienė M, Vaiciene N, et al. A clinical study of corticospinal and peripheral conduction to proximal lower limb muscles[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118: 1824-1834.

- [31] Edwards MJ, Talelli P, Rothwell JC. Clinical applications of transcranial magnetic stimulation in patients with movement disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 827-840.
- [32] Kiers L, Cros D, Chiappa KH, et al. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1993, 89: 415-423.
- [33] Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, et al. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: A transcranial magnetic stimulation study[J]. *Ann Neurol*, 1996, 40: 367-378.
- [34] Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, et al. The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation [J]. *J Neural Transmission*, 1997, 104: 1207-1214.
- [35] Geevasinga N, Menon P, Nicholson GA, et al. Cortical function in asymptomatic carriers and patients with c9orf72 amyotrophic lateral sclerosis[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72: 1268-1274.
- [36] Vucic S, Kiernan MC. Novel threshold tracking techniques suggest that cortical hyperexcitability is an early feature of motor neuron disease [J]. *Brain; J Neurol*, 2006, 129: 2436-2446.
- [37] Turner MR, Kiernan MC, Leigh PN, et al. Biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 94-109.
- [38] Zanette G, Tamburin S, Manganotti P, et al. Changes in motor cortex inhibition over time in patients with amyotrophic lateral sclerosis[J]. *J Neurol*, 2002, 249: 1723-1728.
- [39] Vucic S, Lin CS, Cheah BC, et al. Riluzole exerts central and peripheral modulating effects in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Brain; J Neurol*, 2013, 136: 1361-1370.
- [40] Vucic S, Kiernan MC. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 849-852.
- [41] Menon P, Geevasinga N, Yiannikas C, et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: A prospective study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 478-484.
- [42] Komissarow L, Rollnik JD, Bogdanova D, et al. Triple stimulation technique (tst) in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clin Neurophysiol; Off J Int Federat Clin Neurophysiol*, 2004, 115: 356-360.
- [43] Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, et al. A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique[J]. *Brain; J Neurol*, 1999, 122(Pt 2): 265-279.
- [44] Rosler KM, Truffert A, Hess CW, et al. Quantification of upper motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Clin Neurophysiol; off J Int Federat Clin Neurophysiol*, 2000, 111: 2208-2218.
- [45] Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, et al. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials[J]. *Brain; J Neurol*, 1998, 121: 437-450.
- [46] Furtula J, Johnsen B, Frandsen J, et al. Upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis evaluated by triple stimulation technique and diffusion tensor mri[J]. *J Neurol*, 2013, 260: 1535-1544.
- [47] Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an ifcn committee[J]. *Clin Neurophysiol*, 2008, 119: 504-532.
- [48] Kaufmann P, Pullman SL, Shungu DC, et al. Objective tests for upper motor neuron involvement in amyotrophic lateral sclerosis(als)[J]. *Neurology*, 2004, 62: 1753-1757.