

## Pathophysiology of Dystonia

Rou-Shyan Chen

---

**Abstract-** Dystonia is a diverse movement disorder characterized by involuntary muscle co-contraction of the agonist and antagonist, which may cause twisting and repetitive movements or abnormal posture. Dystonia is the least understood movement disorder associated with the basal ganglia dysfunction. While dysfunction of cortico-striatal-thalamo-cortical motor circuits is likely to play a fundamental role in the pathophysiology of dystonia, the disorder does not easily fit into the hypokinetic or the hyperkinetic category of basal ganglion diseases. There was evidence of widespread impairment of the inhibition involving multiple levels of the nervous system. There was also significant data to support the notion that the sensory function and sensorymotor integration were debilitated in patients with dystonia. The reciprocal inhibition curves between the forearm muscles were abnormal at the spinal cord level, as well as the blink reflex recovery curves at the brain stem level. The motor cortex excitability was enhanced while the transcranial magnetic stimulation. The dystonia showed decreased inhibition of the intracortical inhibition and facilitation and short cortical silent period. The pre-movement gating of the somatosensory evoked potentials and the somatosensory homunculus were abnormal in dystonia. This review provides an overview of the recent studies of the pathophysiology of dystonia, with an emphasis on the cortical plasticity. The possible beneficial effects of the transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) with new paradigm are also discussed.

**Key Words:** Dystonia, Electrophysiology, Transcranial magnetic stimulation, Cortical excitability.

---

Movement Disorders Section, Department of Neurology,  
Chang Gung Memorial Hospital, Taipei, Taiwan.  
Received December 29, 2004. Revised January 10, 2005.  
Accepted May 9, 2005.

Reprint requests and correspondence to: Rou-Shyan Chen, MD,  
Movement Disorders Section, Department of Neurology,  
Chang Gung Memorial Hospital, No. 199, Tun-Hwa North  
Road, Taipei, Taiwan.  
E-mail: cerebrum@ms13.hinet.net

# 肌張力不全症之病理生理機轉

陳柔賢

## 摘要

肌張力不全症於神經科學的領域中是一種複雜的症候群。關於肌張力不全症的病理生理機轉，主要聚焦在於“抑制功能”不良：於脊髓區段，交互拮抗抑制曲線 (reciprocal inhibition curve) 是不正常的；於腦幹區段，眨眼反射回歸曲線 (blinking reflex recovery curve) 是不正常的；於大腦皮質區段，動作皮質區 (motor cortex) 的皮質內交互抑制曲線 (intracortical inhibition and facilitation curve) 與受激化活性 (motor cortex excitability) 是不正常的；而且磁刺激後的皮質靜止期是縮短的 (decreased duration of silent period)。肌張力不全症患者對感覺輸入的訊息處理能力不同於正常人 (abnormal pre-movement gating of somatosensory input)，感覺皮質區對應於末梢刺激的腦像圖也異於健康對照組 (abnormal somatosensory homunculus in dystonia)；許多的文獻指出肌張力不全症的患者大腦感覺區與動作區之間的整合功率是缺損的，甚至有臨床上可以偵測到的感覺異常。晚近利用經顱磁刺激 (transcranial magnetic stimulation) 的技術，在特殊的刺激模組下，許多文獻指出可以成功的改變大腦皮質的可塑性，或許能提供治療肌張力不全症的另一種研究方向。

**關鍵字：**肌張力不全症，電氣生理學，磁刺激

*Acta Neurol Taiwan 2005;14:84-93*

## 前言

肌張力不全症 (dystonia) 是一種以肌肉不自主的過度收縮為主要徵狀的臨床症候群。這些不自主收縮的肌肉群組，經常會引起或導致關節的扭曲 (twisting)；重複性的反覆動作 (repetitive

movement)；或是不正常的姿勢與體態 (abnormal posture)<sup>(1)</sup>，肌電圖 (electromyogram) 的研究顯示，這些過度收縮的肌肉群組，主要的現象是，當執行一個動作時，共軛肌肉群與拮抗肌肉群會不平均的同時收縮，因而導致此一組肌肉群之間交互拮抗抑制的生理現象喪失<sup>(2,3)</sup>，“肌張力不全症”在臨床使用

長庚紀念醫院神經內科系動作障礙科  
受文日期：2004 年 12 月 29 日。  
修改日期：2005 年 1 月 10 日。  
接受日期：2005 年 5 月 9 日。

通訊作者：陳柔賢醫師。長庚紀念醫院神經內科系動作障礙科，台北市敦化北路199號。  
E-mail: cerebrum@ms13.hinet.net

上，有時候是用來描述一種動作障礙的現象，有時候是用來描述一種疾病的診斷。比如，我們會診斷一位病患罹患的是「全身性肌張力不全症 (generalized dystonia)」，而他的主要症狀是全身性的肌張力不全。

肌張力不全症的分類，較早期時大致有三種指標：(1) 根據發病的年齡；(2) 根據症狀展現的部位；(3) 根據可能的發病原因 (表一)<sup>(4)</sup>；而晚近較為大多數研究者所接受的分類方法，則是根據病因與基礎分子生物學上的基因變異所分類的方法：(1) primary dystonia; (2) dystonia-plus syndrome; (3) hereditary dystonia; (4) secondary dystonia。

從現象學而言，肌張力不全症的動作障礙具有一些特徵：(1) 許多肌張力不全的症狀會因為執行動作而加重 (action dystonia)；(2) 有些肌張力不全的動作，只有在執行特定的動作時才會出現 (task-specific

表一. 肌張力不全症的分類

I. 根據發病的年齡	
a.	早發性：較常見是從腳或是手等四肢開始，常會漸進性的擴展到軀幹或全身。
b.	晚發性：較常見是從頸部與頭部肌肉群，或是手部等部位發生症狀，經常侷限在原先發病的部位，或是只局部性的擴展到鄰近的肌肉群而已。
II. 根據症狀展現的部位：	
a.	局部型：如：寫字型痙攣症、眼瞼肌肉痙攣症、斜頸症、僵直型發聲障礙。
b.	體節型：兩個相連接的身體局部區域出現症狀 如：1 顱顏區—顱部和頸部同時侵犯 2 軀幹區—頸部和身體同時侵犯 3 上肢體區—(i) 一上肢和身體部位 (ii) 二上肢 (iii) 二上肢加上頸部 (iv) 二上肢加上軀幹 4 下肢體區—(i) 一下肢加上軀幹 (ii) 二下肢
c.	全身型：一個下肢體區再加上任何一個體節
d.	多處局部性：二個或以上不相連的身體部位
e.	半側肌張力不全症
III. 根據病因：	
a.	原發型：指肌張力不全是惟一的症狀，而且並無任何足以引起此症狀的任何可能因素或家族可找到成因的遺傳性疾病
b.	續發型： (1) 伴隨其他遺傳型之代謝異常 (2) 可知的病因導致

dystonia)；(3) 當肌張力不全的症狀出現時；有時某些遠端的肌肉群會同時過度收縮(overflow phenomenon)；(4) 局部型的肌張力不全症，如寫字痙攣症，當患側做寫字的動作時，健側有時也會出現類似或等同動作(mirror movement)<sup>(5)</sup>；(5) 許多肌張力不全症的病患，經常能因為碰觸身體的特殊部分而獲得症狀的稍微緩解(sensory trick)，例如斜頸症的病人，有時用吊巾或手腹部去輕輕壓碰頸部，能使歪斜的頸項變得較正直，但手一放開就又开始歪斜了<sup>(6)</sup>；(6) 根據許多年來肉毒桿菌素 (Botulinum toxin-A) 治療斜頸症的經驗顯示，如果多次重複注射原本過度收縮的胸鎖乳突肌 (sternocleidomastoid muscle; SCM) 時，過一段時間之後，病患可能引起另外一種肌肉群，如前斜方肌 (anterior trapezius)，的過度收縮而使得病患的頭部姿勢改變；或是屈縮型 (flexor type) 的寫字痙攣症經過肉毒桿菌素注射之後轉而變成伸張型 (extensor type)。綜合以上的觀察，我們可以合理的推測，肌張力不全症的症狀中，過度收縮的肌肉群，並不是單一的事件，而是整個中樞神經系統“動作程式”異常的局部表現，或是系列表現的開端而已<sup>(7)</sup>。接續的問題是：這些“動作程式”的異常是先天存在的嗎？許多的肌張力不全症，發病的年齡都在青少年而不是出生就發病，那麼誘發這些症狀的啟動的因素有哪一些呢？既然有的病人，可以利用感覺訊號的輸入來改善症狀，那麼感覺神經系統的異常傳入訊號在啟動肌張力不全症的過程中扮演什麼角色呢<sup>(8)</sup>？多次而反覆性的動作 (repetitive movement) 又扮演什麼角色呢？有某些肌張力不全症的病患，雖帶有致病的基因，如 DYT1 gene，但卻沒有發病，在發病與不發病的轉折之中，有什麼樣的機轉在運作呢<sup>(9)</sup>？Kaji R 等研究者於 1995 年曾發表重要的論文，提及利用高頻率的強直型震盪器刺激末梢的 Ia 輸入纖維，可以在寫字痙攣症病人的手部誘發如同寫字才會引起的肌張力不全的動作與姿勢，而這種不正常的動作與姿勢，可以再藉著稀釋過的 lidocaine 阻斷感覺傳入纖維的訊號，而使它們消失<sup>(9)</sup>。Kaji 教授將感覺神經系統和運動神經系統作了成功的聯結。這後迭有論者，認為肌張力不全症其實不是一個動作障礙疾病，而是一種感覺障礙疾病<sup>(10)</sup>。

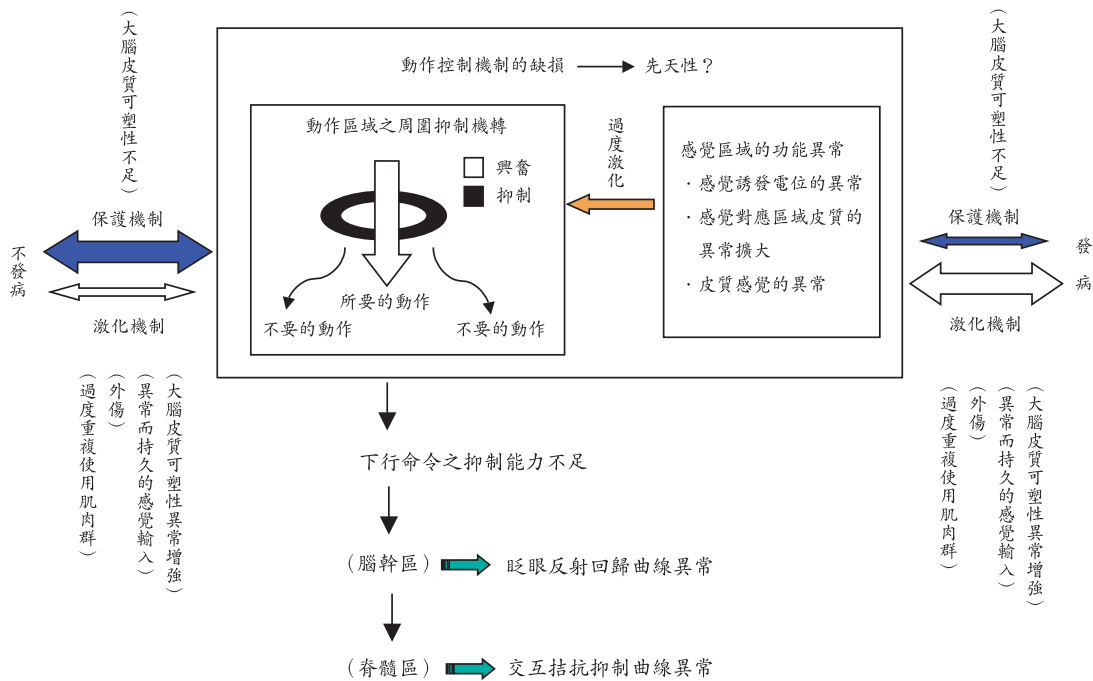
關於感覺系統和肌張力不全症狀有密切關係的另外一個重要論述觀點，來自於 Byl NN 等學者於 1996 年所發表的關於手部型肌張力不全症的重要動物模型<sup>(1)</sup>：他們要求靈長類的猴子，重複而精確的作出設定好的手部動作，一段時間之後，這些猴子會出現類似肌張力不全的症狀，而這些猴子的各個手指所對應於大腦感覺皮質區的腦像圖也因之改變了。

除了大腦皮質中，感覺皮質區與動作皮質區相互運作的異常情況之外，肌張力不全症的致病病理機轉中，整個動作控制體系的抑制效能減低絕對扮演著重要的角色<sup>(12-14)</sup>，在動作產生與執行的觀念中，有一個重要的部分是“建構所要的動作模組”，另一個重要的部分是“抑制掉所不要的動作模組”<sup>(15)</sup>，這樣的觀念就是所謂的“中央興奮-周圍抑制機制”(center-surround inhibition)，而 surround-inhibition 的運作系統牽涉到大腦皮質與基底核之間的複雜而交錯的機轉(圖一)。這篇文章中，我們將就三個部分稍作進一步的說明：(A) 肌張力不全症的周圍抑制機制缺損；(B) 肌張力不全症的感覺神經系統的異常現

象與症狀之間的意義；(C) 利用重複性磁振刺激來改變大腦可塑性，並藉之以改善臨床症狀的可能。

(A) 肌張力不全症的抑制減弱現象 (Decreased inhibition in dystonia)

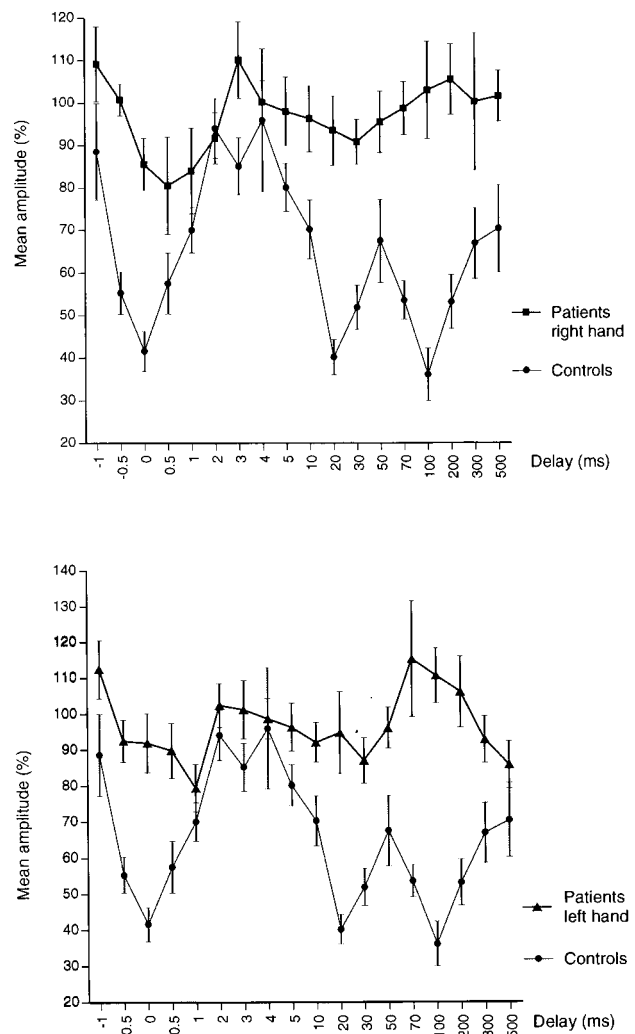
肌張力不全症中的抑制減弱現象，最具有特色的是 Rothwell 教授等人所首先發表的“前臂屈伸肌之間，交互拮抗抑制曲線(reciprocal inhibition curve)”<sup>(16)</sup>。這種交互拮抗抑制曲線，經常被用來作為評量肌張力不全症的指標。在局部型肌張力不全症；如寫字型痙攣症(writer’s cramp)，痙攣型發聲障礙(spasmodic dysphonia)，斜頸症(spasmodic torticollis)，與眼瞼肌肉痙攣症(blepharospasm)等疾病<sup>(17-20)</sup>，交互拮抗抑制曲線都被報告是不正常的。而這種拮抗抑制曲線異常的情形，甚至會出現在沒有症狀的肢體部位，例如寫字型痙攣症沒有臨床症狀的左手(圖二)<sup>(19)</sup>；或是眼瞼肌肉痙攣的病患完全沒有症狀的前臂。檢測下行性抑制功能缺損的另一種方法是眨眼反射回歸曲線(Blinking reflex recovery curve)，這種利用成對刺激模組評量眨眼反射徑路的



圖一. 肌張力不全症電氣生理學異常之概念示意圖。

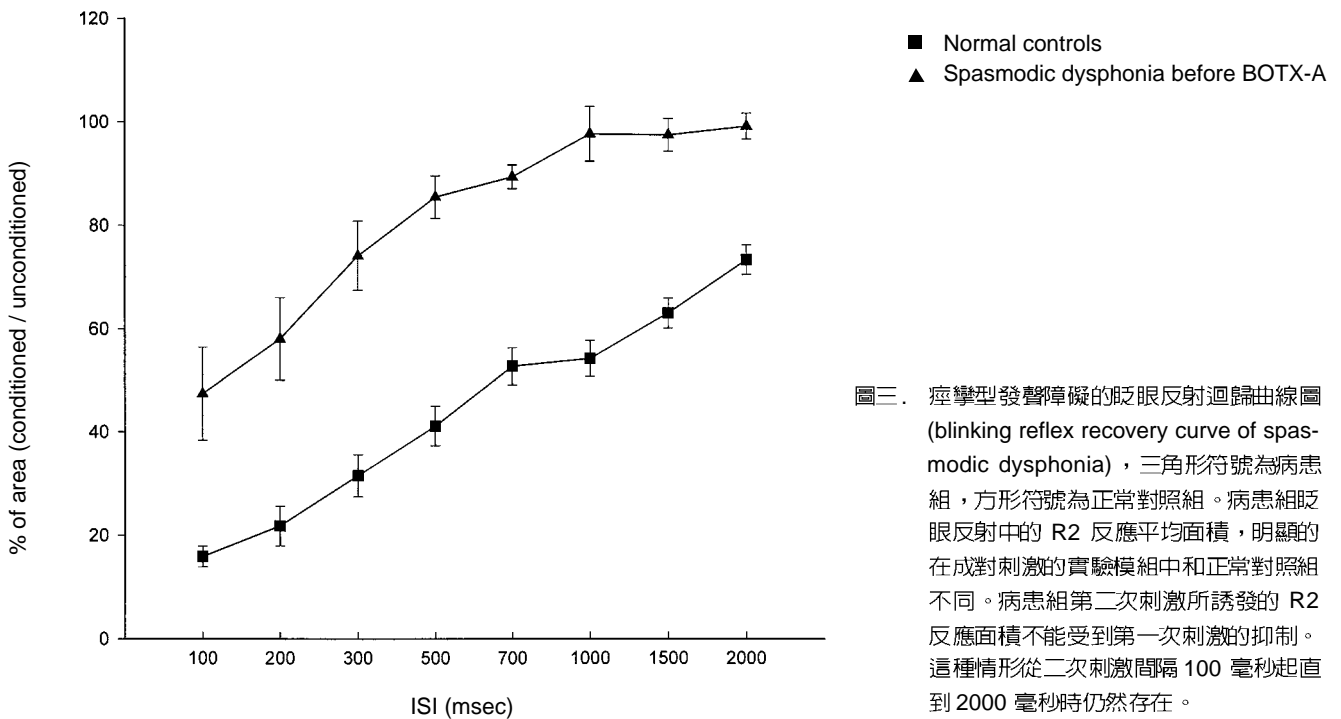
方法，是一種腦幹中介神經元抑制活性 (interneuronal inhibition) 的指標，眨眼反射回歸曲線的異常，首先在眼瞼肌肉痙攣的病患被報告出來；此外如痙攣型發聲障礙 (圖三) 也有類似的報告<sup>(21)</sup>。同樣地；痙攣型發聲障礙的臨床症狀並沒有侵犯到眼瞼肌肉區，而和眼瞼肌肉息息相關的眨眼反射回歸曲線卻是不正常的，這種現象再一次說明了：即使是局部的肌張力不全症，仍然只是中樞神經系統內，一套錯誤的動作控制模組的部分表現而已。關於中樞神經系統活性受抑制情形不良的另一個證據，來自於動作大腦皮質 (motor cortex) 的受激活性太強 (enhanced motor cortex excitability)。在關於動作誘發電位 (motor evoked potential) 的研究中，局部肌張力不全症的病人，如果接受成對刺激模組的實驗方式，在短時間差 (約 1ms 到 5ms) 的時候，第二次磁刺激所誘發的動作電位強度，比較不會受到第一次磁刺激的干擾與壓抑；也就是說寫字痙攣症的病人，接受短時間差的成對刺激，第二次磁刺激所誘發的反應比正常對照組來的大 (圖四)。Robert Chen 等人也發現，肌張力不全症患者的“動作誘發電位後靜止期” (silent period) 比正常人更短<sup>(13,14,22)</sup>。

進一步闡釋 center-surround inhibition 機轉的研究，來自於 Leocani 等人 2000 年發表的文獻<sup>(23)</sup>。他們指示受測者聽到不同的聲響指示時作出“動右手大拇指”，“動左手大拇指”，或是“不要動”三種不同的動作模式，在此同時他們持續的評估受測者於“作出動作前”與“作出動作後”，不同時間差的磁刺激誘發電位強度。Leocani 等人發現，當受測者動右手時，在動作起始之前約 80 到 120 毫秒，受測者的大腦動作皮質受激活性在左側大腦有變強的現象，而右側大腦則有減弱的現象；而當受測者聽到聲音的指示為“不要動”時，則兩側的大腦動作皮質，對磁刺激的受激活性均有減弱的現象。這一個研究顯示了一個重要的意含：大腦動作皮質的興奮與抑制是一個主動的過程而不是被動的反應；也就是說，中樞神經系統可能不是只興奮需要使用的動作控制程式，而是“同時”抑制了不可以興奮的動作控制程式，所以如果不可以興奮的動作控制程式不能被抑制掉，那麼就可能足以干擾正確的動作



圖二. 寫字型痙攣症病患的交互拮抗抑制曲線 (reciprocal inhibition curve)，可以明顯看出在正常對照組所出現的三波段的抑制性波谷 (0 毫秒、20 毫秒、與 100 毫秒左右)，並沒有在病患組出現。上圖為寫字型痙攣症的右手，下圖為寫字型痙攣症的左手，二手的反應並沒有不同。

控制程式的執行，而產生不正常的 co-contraction 而引起肌張力不全的症狀。這種 center-surround inhibition mechanism (圖一) 牽涉到大腦皮質與基底核系統 (basal ganglion) 的複雜路徑，在神經影像學的研究報告中，某些文獻指出基底核殼腦區 (putamen) 的 D2 接受器是有減少或是功能不良的可能<sup>(24)</sup>。這或許間接代表著“大腦皮質-基底核-丘腦-大腦皮質”這一個



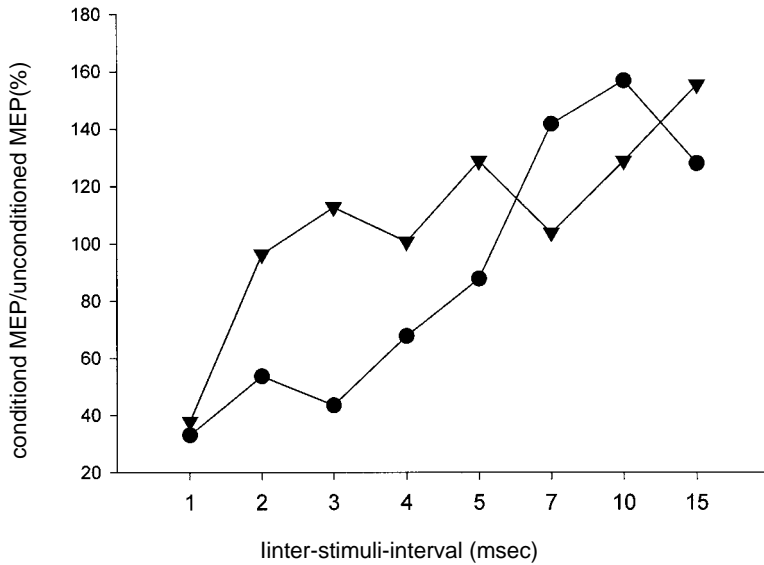
圖三. 痙攣型發聲障礙的眨眼反射迴歸曲線圖 (blinking reflex recovery curve of spasmodic dysphonia), 三角形符號為病患組, 方形符號為正常對照組。病患組眨眼反射中的 R2 反應平均面積, 明顯的在成對刺激的實驗模組中和正常對照組不同。病患組第二次刺激所誘發的 R2 反應面積不能受到第一次刺激的抑制。這種情形從二次刺激間隔 100 毫秒起直到 2000 毫秒時仍然存在。

迴路系統中的“間接徑路”(indirect pathway)是有缺損的<sup>(25)</sup>。筆者想指出 Liepert 教授等人於 1998 年發表的一篇有趣而重要的論文, 他們利用磁刺激的動作誘發電位, 明顯的展現了大腦皮質與大腦皮質相互“之間”與“之內”的互相興奮與抑制的過程<sup>(26)</sup>。

#### (B) 感覺系統異常與肌張力不全症的關聯性與意義

如前言提及, 肌張力不全症患者, 可能都有過利用不同的感覺刺激來緩解症狀的經驗。許多的研究者嘗試評量肌張力不全症患者的大腦感覺皮質區的功能; Bara-Jimenez W 等人利用“訊號來源導向分析”(source localization) 的技術, 提出了一些關於寫字型痙攣症的感覺誘發電位異常的報告 (somatosensory evoked potential; SSEP), 他們指出, 在手部型的局部肌張力不全症, 手指刺激之後所對應的感覺皮質區的“範圍”與“向量”, 和正常組是有明顯差異的<sup>(27,28)</sup>, Abbruzzese G 等學者更發現, 如果利用 PAS (paired associated stimulation) 的觀念, 來評估手部肌張力不全症的動作誘發電位強度 (amplitude of motor evoked potential), 患者並不會如同正常對照組一樣: 他們的動作電位強度明顯受到 200 毫秒前的

感覺刺激所壓抑, 相反地, 其動作電位反應強度反而明顯的大於基準值 (base line)<sup>(29)</sup>。臨床的研究, 甚至進一步的顯示, 肌張力不全症的病患, 可能有臨床上可以偵測到的感覺異常, 如二點間距感覺與空間定位感覺等<sup>(27-31)</sup>。Kaji R, Murase N, Nakamarak, Urushihara R, Asanuma K 等所組成的研究團隊, 發表了系列的研究成果, 持續地對感覺系統與動作系統的交互整合作用提出重要的觀察。蠻值得一提的是, 他們發現在寫字型痙攣症的病患, 有著明顯的“動作前感覺誘發電位異常”(abnormal pre-movement gating of somatosensory input)。他們告訴受測者, 當聽到一個指示的單聲響時, 一秒之後, 他們的手腕處正中神經便會接受到一個直流電的短刺激, 他們要求受測者, 當感受到電刺激時, 必須快速的伸展手腕 (brisk wrist extension)。由於電刺激之後, 大約 50 毫秒之內, 重要的感覺誘發電位波形便已完成, 而人接受到刺激再作動作的反應時間大約都在 100 毫秒以上。所以這樣的實驗設計, 得以同步的評估感覺皮質在動作起始之前的變化。他們發現, 寫字型痙攣症的患者, SEP 的 N30 波以及 P22 波, 並不能如同正常對照組般的受到抑制。如果在正常的情



圖四. 一位寫字型痙攣症病患的大腦皮質內交互抑制曲線 (intracortical short latency inhibition and facilitation curve), 三角形符號為病患組, 圓形符號為正常對照組。寫字型痙攣症於短時間差的成對刺激的實驗模組刺激中 (1, 2, 3, 4 毫秒時), 第二次磁刺激所產生的誘發電位強度 (amplitude of the motor evoked potentials) 有意義的比對照組大。

況之下, 產生 N30 波以及 P22 波的 SEP 產生中樞 (SEP generator), 在動作產生之前, 必須忙於處理或準備處理許多傳入的感覺訊息, 那麼它們就不足以協同 (synchronized) 一致的產生足夠的 SEP 波形強度; 這種“門檻漏斗現象” (gating phenomenon) 在感覺系統整合動作命令輸出上扮演著一定的重要角色。肌張力不全症, 無庸置疑的是一種“大腦皮質—基底核—丘腦—大腦皮質”通道上的疾病。動物實驗也顯示出, 基底核於感覺傳入系統的“門檻現象”有一定的重要性<sup>(32)</sup>, 某些研究報告也指出, 當學習或學會一個動作時, 基底核中的蒼白球 (pallidum) 有明顯被活化的現象<sup>(33)</sup>, 因此我們可以有一個假設的推論: 基底核或許是一個調控感覺輸入強度與完整性的可變性通道, 這一個通道確保著適當的動作程式被選擇執行, 也壓抑掉了不必要的動作程式; 如果這一個通道有問題, 那麼感覺的輸入便會在感覺皮質造成異常的誘發電位與反應區域 (abnormal pre-movement gating of sensory input), 因此進一步的干擾到動作的正確執行, 而形成肌張力不全的症狀。

### (C) 調控大腦皮質激化活性 (cortical excitability) 與可塑性 (cortical plasticity)

既然肌張力不全症的病理生理機轉, 終究必須經過大腦的動作皮質來運作, 那麼如果可以調控皮

質的受激化活性與可塑性, 或許就能調整肌張力不全症的症狀。基於這樣的想法, 許多研究者將注意力聚焦在“經顱磁刺激術”上面 (transcranial magnetic stimulation; TMS)。經顱磁刺激術 (以下的文字均將簡稱為 TMS), 是一種非侵入性而安全的技術, 它利用磁場的作用, 使大腦皮質的神經元產生電場的反應, 而引起神經元動作電位的去極化現象, 進一步的誘發肌肉的收縮, 產生肌肉的複合性動作電位; 或是進一步改變皮質區的“突觸後反應電位”, 而改變了大腦皮質的可塑性 (cortical plasticity)。當今學界的問題是: (1) TMS 確實可以在電氣生理學的檢測上, 觀察到正向或負向的變化, 但這種變化的強度似乎不夠強大, 也不能持久; 而且似乎沒有足夠的證據, 證明 TMS 可以在臨床上改善病人的症狀; (2) 肌張力不全症的致病生理病理機轉, 既然是“大腦皮質—基底核—丘腦—大腦皮質”整個徑路的“動作程式”異常, 那麼就算是 TMS 有效, 應該將 TMS 施治於大腦皮質的那一個區域才是最有效的呢? 在過去 10 年之間, 功能性神經影像學的發展, 可能對第 2 個問題, 提供了一個進一步試探研究的方向。

功能性神經影像學的研究有二種方向: 其一為靜態型的研究; 其一為動態性的活化研究 (activation functional neuroimage)。在靜態型的研究中主要是以

氟 18 同位素的正子光子掃描影像為主 (positron emission tomography (PET) of 18-fluorodeoxyglucose (FDG))。雖然在較早期的研究中, FDG-PET 並沒有能在肌張力不全症的病人組發現明顯的異常, 但晚近 Eidelberg 教授等人, 利用特殊的方法, 顯示肌張力不全症的大腦前動作皮質區 (premotor cortex) 以及大腦輔助動作皮質區 (supplementary motor area) 具有過強的代謝活性<sup>(34,35)</sup>。而在利用氧 15 同位素標記的水分子正子光子掃描 (H215O PET) 實驗中, Ceballos-Baumann 等學者, 發覺在動作執行過程中, 屬於額葉關聯的區域 (frontal association projection area); 特別是 pre-motor cortex (PMC) 以及 dorso-lateral prefrontal cortex (DLPFC) 這二個區域, 細胞的活性, 有明顯上升的現象<sup>(36,37)</sup>。

儘管 PMC 以及 DLPFC 這二個區域的過度活化, 是肌張力不全的原因之一呢?, 還是結果之一呢?, 仍有許多不同的爭論, 許多學者已經積極的尋找各種可能有效的方法, 來嘗試改變大腦皮質的活性, 經顱磁刺激 (transcranial magnetic stimulation; TMS) 與重複型的 TMS (repetitive TMS; rTMS), 正是近期被積極討論的對象<sup>(38-42)</sup>; 較低頻率的 r TMS (刺激頻率小於 1Hz) 持續給予約 5 分鐘以上, 將會對皮質活性有抑制的作用<sup>(40)</sup>, 而較高頻率的 r TMS (刺激頻率大於 5Hz) 則會對皮質活性有增強作用<sup>(41,42)</sup>。在一些強迫症與憂鬱症的研究報告中 rTMS 的效果, 甚至可以在刺激療程停止後, 持續有數個星期之久<sup>(38,43,44)</sup>。Murase 等學者於是開始嘗試使用 85% 靜止動作誘發電位閾值的強度, 在 0.2Hz 頻率下於大腦皮質的許多區域, 重複的刺激 250 次, 他們發現 PMC (pre-motor cortex) 的刺激, 最能達到改善症狀的效果<sup>(45)</sup>。他們更進一步的發現, 如果以如此的刺激強度、刺激頻率, 與刺激位置, 每週施行 2 次刺激療程持續 10 個月的話, 將可能可以有更持續的效果<sup>(45)</sup>。

最近最令人覺得有趣的發展是 YZ Huang 與 Rothwell JC 教授等人所發展出的一套新的 r TMS 刺激模組<sup>(46)</sup>: 間斷型 rTMS。他們利用 50Hz 的超高頻率 rTMS, 每間隔 200 毫秒的頻率就給予三下 50Hz 頻率的刺激, 如此重複 10 秒到 20 秒; YZ Huang 等

人將此種刺激方式命名為 Theta burst stimulation (TBS), 他們成功的證實了這一種方法, 此過去所有的 rTMS 刺激模組, 更能夠有效的改變皮質細胞的突觸電位反應情況 (long-term potentiation 或是 long-term depression), 也更可以有效的改變大腦皮質的可塑性 (cortical plasticity), 相信這一種新的 TBS rTMS 刺激模組, 對於肌張力不全症的生理學了解與治療可能性, 開創了一個更寬闊的研究平台。

## 結語

肌張力不全的電氣生理研究, 多年以來對疾病的致病機轉提供了寬廣的視野。目前已知因為“大腦皮質—基底核—丘腦—大腦皮質”回饋徑路的異常, 導至中樞神經系統內的“抑制機轉”不正常; 此抑制機轉涵蓋了“皮質—皮質之間與之內的相互抑制”, “皮質與基底核之間的周圍抑制機轉”, 這些抑制機轉的失控, 或許可能直接引致大腦動作皮質在動作誘發電位反應中的過度易於激化, 也間接的導致中樞神經系統下行抑制能力不足, 誘發腦幹區與脊髓區一些“動作神經元反射徑路”的過度活化與不受抑制。透過近期快速發展的磁刺激技術 (TMS) 與新發展出來的高頻率重複磁振刺激技術 (TBS), 調控腦皮質活性與可塑性的機會似乎透出一線曙光, 或許我們可能可以在不久的將來發展出更有效的肌張力不全症的治療方法。

## 參考文獻

1. Fahn S, Bressman SB, Marsden CD. Classification of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:1-10.
2. Cohen LG, Hallett M. Hand cramp: clinical features and electromyographic patterns in a focal dystonia. *Neurology* 1998;38:1005-12.
3. Rothwell JC, Obeso JA, Day BL, et al. Pathophysiology of dystonias. *Adv Neurol* 1983;39:851-63.
4. Fahn S, Marsden CD, Calne DB. Classification and investigation of dystonia. *Movement Disorder* 2. In: Marsden CD, Fahn S, eds. London: Butterworths, 1987:332-58.
5. Sheehy MP, Marsden CD. Writer's cramp: a focal dystonia.



- Brain 1982;105:461-80.
6. Destarac. Torticolis spasmodique et spasmes fonctionels. *Rev Neurol* 1901;9:591-7.
  7. Hallett M. Physiology of dystonia. *Adv Neurol* 1998;78:11-8.
  8. Rothwell JC, Edwards M, Huang YZ, et al. Physiological studies in carriers of the DYT1 gene mutation. *Rev Neurol (Paris)* 2003;159:880-4.
  9. Kaji R, Rothwell JC, Katayama M, et al. Tonic vibration reflex and muscle afferent block in writer's cramp. *Ann Neurol* 1995;38:155-62.
  10. Hallett M. Is dystonia a sensory disorder? *Ann Neurol* 1995;38:139-40.
  11. Byl NN, Merzenich MM, Jenkins WM. A primate genesis model of focal dystonia and repetitive strain injury: I. Learning-induced dedifferentiation of the representation of the hand in the primary somatosensory cortex in adult monkeys. *Neurology* 1996;47:508-20.
  12. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, et al. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurosurg Psychiatry* 1995;59:493-8.
  13. Chen R, Wassermann E, Canos M, et al. Impaired inhibition in writer's cramp during voluntary muscle activation. *Neurology* 1997;49:1054-9.
  14. Filipovic SR, Ljubisavljevic M, Svetel M, et al. Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1997;222:167-70.
  15. Hallett M, Khoshbin S. A physiological mechanism of bradykinesia. *Brain* 1980;103:301-14.
  16. Day BL, Marsden CD, Obeso JA, et al. Reciprocal inhibition between the muscles of the human forearm. *J Physiol (Lond)* 1984;349:519-34.
  17. Nakashima K, Rothwell JC, Day BL, et al. Reciprocal inhibition between forearm muscles in patients with writer's cramp and other occupational cramps, symptomatic hemidystonia and hemiparesis due to stroke. *Brain* 1989;112:681-97.
  18. Panizza M, Lelli S, Nilsson J, et al. H-reflex recovery curve and reciprocal inhibition of H-reflex in different kinds of dystonia. *Neurology* 1990;40:824-8.
  19. Chen RS, Tsai CH, Lu CS. Reciprocal inhibition in writer's cramp. *Mov Disord* 1995;10:556-61.
  20. Deuschl G, Seifert G, Heinen F, et al. Reciprocal inhibition of forearm flexor muscles in spasmodic torticollis. *J Neurol Sci* 1992;113:85-90.
  21. Cohen LG, Ludlow CL, Warden M, et al. Blink reflex excitability recovery curves in patients with spasmodic dysphonia. *Neurology* 1989;39:572-7.
  22. Ikoma K, Samii A, Mercuri B, et al. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. *Neurology* 1996;46:1371-6.
  23. Leocani L, Cohen LG, Wassermann EM, et al. Human corticospinal excitability evaluated with transcranial magnetic stimulation during different reaction time paradigms. *Brain* 2000;123:1161-73.
  24. Naumann M, Pirker W, Reiners K, et al. Imaging the pre- and postsynaptic side of striatal dopaminergic synapses in idiopathic cervical dystonia: a SPECT study using [123I] epidepride and [123I] beta-CIT. *Mov Disord* 1998;13:319-23.
  25. Tinazzi M, Prior A, Bertolasi L, et al. Abnormal central integration of a dual somatosensory input in dystonia. Evidence for sensory overflow. *Brain* 2000;123:42-50.
  26. Liepert J, Classen J, Cohen LG, et al. Task-dependent changes of intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 1998;118:421-6.
  27. Bara-Jimenez W, Shelton P, Hallett M. Spatial discrimination is abnormal in focal hand dystonia. *Neurology* 2000;55:1869-73.
  28. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, et al. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. *Ann Neurol* 1998;44:828-31.
  29. Abbruzzese G, Marchese R, Buccolieri A, et al. Abnormalities of sensorimotor integration in focal dystonia. *Brain* 2001;124:537-45.
  30. Grunewald RA, Yoneda Y, Shipman JM, et al. Idiopathic focal dystonia: a disorder of muscle spindle afferent processing? *Brain* 1997;120:2179-85.
  31. Sanger TD, Tarsy D, Pascual-Leone A. Abnormalities of spatial and temporal sensory discrimination in writer's cramp. *Mov Disord* 2001;16:94-9.
  32. Murase N, Kaji R, Shimazu H, et al. Abnormal pre-movement gating of somatosensory input in writer's cramp. *Brain* 2000;123:1813-29.
  33. Lidsky TI, Manetto C, Schneider JS. A consideration of

- sensory factors involved in motor functions of the basal ganglia. *Brain Res* 1985;356:133-46.
34. Pmartin WRW, Stoessl AJ, Palmer A, et al. PET scanning in dystonia. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, eds. *Dystonia 2. Advances in Neurology*. Vol 50. New York: Raven Press, 1988:223-9.
  35. Eidelberg D, Moeller JR, Ishikawa T, et al. The metabolic topography of idiopathic torsion dystonia. *Brain* 1995;118:1473-84.
  36. Galardi G, Perani D, Grassi F, et al. Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. *Acta Neurol Scand* 1996;94:172-6
  37. Cereballos-Baumann AO, Passingham RE, Warner T, et al. Overactive prefrontal and underactive motor cortical areas in idiopathic dystonia. *Ann Neurol* 1995;37:363-72.
  38. Siebner HR, Peller M, Willoch F, et al. Lasting cortical activation after repetitive TMS of the motor cortex: a glucose metabolic study. *Neurology* 2000;54:956-63.
  39. Maeda G, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2000;111:800-5.
  40. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, et al. Effects of low-frequency transcranial magnetic stimulation on motor excitability and basic motor behaviour. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1002-7.
  41. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability by the transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1998;15:333-43.
  42. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann EM, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-58.
  43. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1367-77.
  44. George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation. Applications in neuropsychiatry. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:300-11.
  45. Murase N, Rothwell JC, Kaji R, et al. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 2005;128:104-115.
  46. Huang YZ, Edwards, MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201-6.