

单周期低频重复经颅磁刺激对帕金森病的短时程疗效

冯涛,王拥军,李伟

[摘要] 目的 观察单周期、低频重复经颅磁刺激(rTMS)对原发性帕金森运动障碍的作用强度和时程。方法 应用两阶段交叉设计。24 例原发性帕金森病患者随机分为两组。第一组先接受初级运动皮质的 rTMS,1 周后再接受枕叶皮质的 rTMS;第二组先接受枕叶皮质的 rTMS,1 周后接受初级运动皮质的 rTMS。刺激强度为 80%运动诱发电位阈值,频率为 0.5 Hz。初级运动皮质的刺激靶点中心在手部运动皮质区,每个靶点刺激脉冲数 1 000 个。刺激后测评统一帕金森病评分量表(UPDRS)运动分量表评分以及自评量表评分。结果 两组患者治疗性 rTMS 后的 UPDRS 运动评分最大改善率分别为(34.2±7.5)%和(36.5±8.7)%,疗效时程分别为(39±12)min 和(35±11)min,均分别高于对照性 rTMS 后的最大改善率(7.2±3.1%、7.4±3.8%)以及疗效时程,差异有统计学意义($P < 0.01$),治疗顺序对疗效的作用无统计学意义($P > 0.05$)。结论 单周期、低频、80%运动诱发电位阈值强度的 rTMS 可以在治疗帕金森病后短时程改善运动障碍。

[关键词] 重复经颅磁刺激;帕金森病;疗效

Effect of Single session Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Function in Parkinson's Disease FENG Tao, WANG Yong-jun, LI Wei. The Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China

Abstract: **Objective** To evaluate the therapeutic effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on motor function in Parkinson's disease (PD). **Methods** Twenty-four PD patients were enrolled into this two-stage study with cross-over design and divided into two groups randomly. The subjects of first group underwent therapeutic rTMS (0.5 Hz, 80% of resting motor threshold, 1 000 pulses \times 2, single-session) on primary motor cortex and underwent controlled rTMS with same stimulation parameters on occipital cortex seven days later. The subjects of second group underwent controlled two sessions of rTMS in reverse sequence. The motor function was assessed by Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and Visual Analogy Scales. **Results** The UPDRS improvement (34.2 \pm 7.5%, 36.5 \pm 8.7%) of subjects after therapeutic rTMS on primary motor cortex was significant higher than that (7.2 \pm 3.1%, 7.4 \pm 3.8%) after controlled rTMS on occipital cortex ($P < 0.01$). The duration of therapeutic effect (39 \pm 12 minutes, 35 \pm 11 minutes) was significant higher than that of controlled rTMS. **Conclusion** The single-session rTMS has therapeutic effect of short duration on motor performance in PD.

Key words: repetitive transcranial magnetic stimulation; Parkinson's disease; therapeutic effect

[中图分类号] R742.5 [文献标识码] A [文章编号] 1006-9771(2008)10-0927-03

[本文著录格式] 冯涛,王拥军,李伟. 单周期低频重复经颅磁刺激对帕金森病的短时程疗效[J]. 中国康复理论与实践, 2008, 14(10):927-929.

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种无创性神经调节(neuromodulation)技术,能够在刺激线圈下的靶点皮质产生神经兴奋性和活性改变的局部效应,也在与靶点区皮质功能连结的皮质或者皮质下区域产生远隔效应。因为帕金森病(Parkinson's disease, PD)的临床表现与基底节和皮质区(包括初级运动皮质、运动前皮质和前额叶皮质等)神经元活性的异常有关,一些研究已经使用 rTMS 改善 PD 患者的脑功能,从而改善 PD 的症状。以往应用 rTMS 治疗 PD 的研究中所应用的刺激参数有较大差异,相应的疗效也有不同^[1]。本研究应用两阶段交叉设计、安慰刺激对照研究,评价单周期、低频 rTMS 对原发性 PD 运动障碍的疗效。

1 资料与方法

1.1 临床资料

2007 年 1~12 月在本院神经内科住院的原发性 PD 患者。作者单位:首都医科大学附属北京天坛医院神经内科,北京市 100050。作者简介:冯涛(1968-),男,上海市人,副主任医师,博士,主要研究方向:帕金森病、痴呆和脑血管病。

性 PD 患者。入选者均符合下列入选标准:①符合英国帕金森病协会脑库 PD 诊断标准^[2];②无癫痫病史,脑电图和脑电地形图检查正常;③头颅 CT 和 MRI 检查无脑梗死、脑出血、占位性病变、脑积水、脑萎缩等;④无长期头痛史,无精神疾病史;⑤体内无起搏器等植入装置;⑥认知状态正常;⑦无严重心、肺、肝、肾、血液系统等疾病史。

共 24 例受试者符合上述入选标准进入本研究,其中男性 15 例、女性 9 例,平均年龄(61.7 \pm 12.8)岁,平均病程(4.7 \pm 3.2)年,平均 Hoehn-Yahr 分级为(2.16 \pm 1.43),未服药的“关期”统一帕金森病评分量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)运动分量表^[3]平均评分(32.6 \pm 13.7);服用药物情况:服用复方多巴 19 例、多巴胺受体激动剂 13 例、安坦 15 例、金刚烷胺 8 例,17 例出现剂末效应,11 例出现异动症,15 例出现“晨僵”现象。

1.2 辅助检查 所有受试者接受血常规、生化、脑电图和脑电地形图、头颅 CT 和 MRI、心电图、简易精神智能评测(Mini-Mental State Examination, MMSE)、焦虑抑郁量表评测等检查,

有可疑周围神经病变者进行肌电图检查和周围神经传导测定。

1.3 rTMS 治疗方法 应用两阶段交叉设计(cross-over design)。24 例患者随机分为两组。第一组先接受初级运动皮质的单周期 rTMS(作为试验性治疗),1 周后再接受枕叶皮质的单周期 rTMS(作为对照性治疗);第二组先接受枕叶皮质的单周期 rTMS(作为对照性治疗),1 周后接受初级运动皮质的单周期 rTMS(作为试验性治疗)。

治疗前停用抗 PD 药物 12 h。治疗日早晨不服用抗 PD 药物。治疗在早餐后 2 h 开始。患者在仰卧位接受单周期 rTMS 治疗,耳道内置耳塞。刺激线圈为圆形线圈(型号 MCF-125,外径 125 mm),连接 rTMS 刺激器(型号 MagPro 100 磁刺激器, Dantec)。刺激线圈中心垂直置于刺激靶点正上方。试验性治疗时以初级运动皮质区(MI 区)为靶点(靶点中心为手部运动皮质区),先通过颅骨表面标志初步标示,然后在测定静态运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)阈值时进行校正。治疗前用单脉冲 TMS 测量静态 MEP,在测量过程确定最佳刺激靶点。静态 MEP 定义为能在 50% 的刺激脉冲中诱发出 MEP(通常为 50 μ V)的最低单脉冲 TMS 强度。治疗时刺激强度为 80% 静态 MEP 阈值,刺激频率为 0.5 Hz,刺激脉冲为双相,有效脉冲宽度 280 ms。左右两侧 MI 区靶点分别给予 1 000 个脉冲的刺激。对照性治疗时以单侧枕叶为靶点,两侧分别给予 1 000 个刺激脉冲,其余刺激参数与试验性治疗一致。

1.4 运动障碍改善程度和时程的评测 在 rTMS 治疗前,采用 UPDRS 运动分量表评分测定运动状态的基线。在 rTMS 治疗后立即连续重复进行上述评测,间隔 15 min 评测 1 次,2 h 后每间隔 30 min 评测 1 次,恢复至基线水平后 1 h 终止评测。UPDRS 运动评分最大改善率 = (基线值 - 治疗后最低值) \div 基线值 \times 100%。以每组患者单周期 rTMS 后的平均 UPDRS 评分最大改善率作为改善程度的指标。

应用 Nyholm 等的 PD 症状直观类比自评量表(Visual Analogy Scales, VAS)^[4]记录运动症状改善的程度,每 3 min 患者自评 1 次,比基线症状评分改善 ≥ 2 分作为有效,记录有效的时间。以每组患者经过单周期 rTMS 后的有效时程平均值作为该组患者 rTMS 治疗后的疗效时程。

评测运动状态时同时记录不良反应。

1.5 统计学处理 应用 SPSS 11.5 统计软件进行统计分析。量表评分、有效时程等观测指标以($\bar{x} \pm s$)表示。以两阶段交叉设计资料的方差分析(ANOVA)比较试验性治疗和对照性治疗对于运动症状改善的作用。非参数检验用 Mann-Whitney 检验法。

2 结果

2.1 运动障碍改善程度的比较 在第一阶段及第二阶段进行单周期试验性 rTMS 治疗后,运动障碍的改善程度以 UPDRS 运动评分平均最大改善率表示分别为(34.2 \pm 7.5)%和(36.5 \pm 8.7)%;在第一阶段及第二阶段进行单周期对照性 rTMS 后,运动障碍的改善程度分别为(7.2 \pm 3.1)%和(7.4 \pm 3.8)%。试验性 rTMS 治疗与对照性 rTMS 后 UPDRS 运动评分最大改善率比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两阶段间 UPDRS 运动评分最大改善率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 两阶段两种方式 rTMS 的 UPDRS 运动评分改善程度比较(% , $\bar{x} \pm s$)

治疗方法	第一阶段	第二阶段
试验性 rTMS(MI 区)	34.2 \pm 7.5	7.4 \pm 3.8
对照性 rTMS(枕叶皮质)	7.2 \pm 3.1	36.5 \pm 8.7

注:试验性 rTMS 与对照性 rTMS 比较, $P < 0.01$;两阶段比较, $P > 0.05$ 。

2.2 运动障碍改善时程比较 24 例 PD 患者在第一阶段及第二阶段进行单周期试验性 rTMS 治疗后,VAS 量表均显示治疗结束后有两个或两个以上连续时间点的评分比基线改善 ≥ 2 分,改善时程为(39 \pm 12) min 和(35 \pm 11) min。这些患者在第一阶段或者第二阶段进行单周期对照性 rTMS 后,VAS 量表均显示治疗结束后无两个以上连续时间点的评分比基线改善 ≥ 2 分。试验性 rTMS 治疗与对照性 rTMS 后运动障碍改善时程比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。两阶段间运动障碍改善时程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 不良反应 24 例患者共 48 个周期 rTMS 后未见癫痫发作;3 例次出现靶点侧头痛,1 例恶心无呕吐,rTMS 结束后均自愈;无其他明确不良反应。24 例受试者全部完成本研究。

3 讨论

rTMS 可快速改变脑磁场,磁场继而产生电场,导致抑制性和兴奋性皮质神经元的激动。该技术的主要优势之一是可以减少对头皮疼痛受体的刺激而直接通过颅骨作用于靶点区的皮质,并可能产生远隔效应^[1,5]。在 20 世纪 90 年代,美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)的研究者首次报道,对初级运动皮质的 rTMS 能够产生频率依赖的皮质脊髓兴奋性的持续增加或者下降^[6]。此后大量研究显示,rTMS 通过非创伤性的方法改变了神经元的兴奋性和活性,不仅在刺激线圈的下面,而且在功能相联系的皮质、皮质下区和基底节区等。这些研究已经使 rTMS 成为皮质特定环路兴奋性测量和调节的首选无创伤技术。为了发展一种治疗神经精神疾病的无创伤的、不需要药物的疗法,研究者开始探讨 rTMS 对某些神经疾病的疗效^[1]。1994 年,首次将 rTMS 用于 PD 治疗并取得一定疗效,在单周期 5 Hz 的 rTMS 后,PD 患者的运动反应时间和运动速度都有一定程度的改善^[5]。本研究的结果也进一步提示,低频、单周期的 rTMS 对 PD 患者的运动症状有即刻的短期改善。

已经有大量的研究报道了 rTMS 对 PD 的疗效和作用机制,但这些研究中 rTMS 的刺激参数常存在一定程度的差异。rTMS 的刺激参数较多,包括刺激靶点、刺激脉冲强度、频率和波形、刺激脉冲数量、脉冲连续性、成组脉冲间隔、脉冲周期是否重复(单周期或者多周期)等^[1]。本研究采用低频率、单周期、低于 MEP 阈值的强度,以初级运动皮质的 MI 区为刺激靶点中心,进行 rTMS 治疗,结果显示,rTMS 后可以产生短时程的 PD 运动症状改善,在第一阶段、第二阶段试验性 rTMS 治疗后运动障碍的改善程度以 UPDRS 运动评分最大改善率表示分别为(34.2 \pm 7.5)%和(36.5 \pm 8.7)%;运动有效改善的时程分别为(39 \pm 12) min 和(35 \pm 11) min,与对照性治疗比较差异有统计学意义。本研究结果与以往对 PD 患者的研究显示的单周期 rTMS 能够短期(30 ~ 60 min)改善部分或者全部运动症状相

符^[1]。

由于本研究属于探索性研究,病例数较少,因此采用了两阶段的交叉设计,每个阶段进行 1 个周期的 rTMS。为避免两个 rTMS 周期的先后顺序对研究结果的影响,本研究在两个 rTMS 周期间增加了 1 周的治疗“洗脱期”。多个研究报道单周期的 rTMS 对 PD 运动障碍症状的疗效一般不超过 1 h,提示本研究两个阶段的交叉设计中第一阶段的 rTMS 对第二阶段 rTMS 的影响是可以忽略的。本研究结果的统计学分析也表明,两个阶段的次序对 rTMS 疗效的作用无统计学意义。因此,虽然参与本研究的受试者数量较少,但本设计可以提高研究效率。

本研究中 rTMS 的刺激频率为 0.5 Hz,属低频刺激。以往研究中用于 PD 治疗的 rTMS 的频率范围较大(0.2 ~ 20 Hz)^[1]。以往的研究提示,<1 Hz 的低频 rTMS 是安全的,而 >1 Hz 的 rTMS 有一系列潜在的副作用风险,其中诱发癫痫的风险与刺激的高频率有较高的相关性^[7]。关于刺激强度,以往的研究中也存在较大差异,范围从 20 %静态 MEP 到 120 %静态 MEP,以及 80 %动态 MEP 到 110 %动态 MEP。研究显示,超过 100 % MEP 强度的刺激容易诱发局部头痛、癫痫等,而 20 % MEP 强度的刺激对于 PD 运动和精神症状无显著疗效。因此,本研究选择 80 %静态 MEP 的刺激强度^[1]。以往研究报道的刺激靶点包括初级运动皮质、前额叶区或者辅助运动区等。综合分析显示,对初级运动皮质 M1 区单周期的 rTMS 能够改善 PD 的运动症状^[8,9],而对辅助运动区、前额叶、额叶背外侧皮质的单周期 rTMS 则无明显疗效^[1]。因此,本研究以两侧初级运动皮质的 M1 区为刺激的中心靶点。对于有效的刺激脉冲数量,尚无统一的结论,介于 30 ~ 2 000 个刺激脉冲之间,一般认为单周期少于 100 个脉冲可能无效^[1]。本研究仿照 Khedr 等的治疗方案,单周期内每侧靶点的刺激脉冲数为 1 000 个刺激脉冲^[5,10,11]。

本研究虽然显示低频单周期、以初级运动皮质为靶点的 rTMS 可以改善 PD 的运动症状,但症状的有效期较短。研究结果提示,这种刺激模式可能能够暂时调节 PD 患者的运动皮质,继而调控皮质-基底节-丘脑-皮质环路的功能异常而改善 PD 症状,但是单周期的 rTMS 对于 PD 运动症状的改善可能较短,需要延长这种改善才能提高 rTMS 治疗 PD 的实用性。已有研究显示,多周期的 rTMS 可对 PD 产生累积和较持续的改善作用^[10-13]。因此,将现有的单周期 rTMS 治疗延长为多周期 rTMS 治疗可能是进一步研究的方向。

[参考文献]

[1] Helmich RC, Siebner HR, Bakker M, et al. Repetitive transcranial

magnetic stimulation to improve mood and motor function in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2006, 248: 84—96.

[2] Gibb WR, Lees AJ. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51: 745—752.

[3] Fahn S, Elton RL, and members of the UPDRS development committee. Unified Parkinson's disease rating scale[M]// Fahn S, Marsden M, Goldstein M, et al. Recent Developments in Parkinson's Disease, New York: Macmillan Healthcare Information, 1987: 153—163.

[4] Nyholm D, Lennernäs H, Gomes-Trolin C, et al. Levodopa pharmacokinetics and motor performance during activities of daily living in patients with Parkinson's disease on individual drug combinations[J]. Clin Neuropharmacol, 2002, 25(2): 89—96.

[5] Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2006, 21(12): 2001—2006.

[6] Ahmed MA, Hamdy A. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex[J]. Brain, 1994, 117(4): 847—858.

[7] Shimamoto H, Takasaki K, Shigemori M, et al. Therapeutic effect and mechanism of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease[J]. J Neurol, 2001, 248(S3): 48—52.

[8] Bornke C, Schulte T, Przuntek H, et al. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease[J]. J Neural Transm Suppl, 2004: 61—67.

[9] Siebner HR, Rossmeier C, Mentschel C, et al. Short-term motor improvement after sub-threshold 5-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor hand area in Parkinson's disease[J]. J Neurol Sci, 2000, 178: 91—94.

[10] Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients[J]. Eur J Neurol, 2003, 10: 567—572.

[11] Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, et al. Dopamine levels after repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex in patients with Parkinson's disease: Preliminary results[J]. Mov Disord, 2007, 22(7): 1046—1050.

[12] Mallya J, Farkasb R, Tothfalusic L, et al. Long-term follow-up study with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in Parkinson's disease[J]. Brain Res Bull, 2004, 64: 259—263.

[13] Benninger D. Safety study of 50 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease[J]. Brain Stimulation, 2008, 1(3): 296—297.

(收稿日期: 2008-09-16)