

· 论 著 ·

高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病 临床疗效观察

于苏文, 郑秀琴, 陈红霞, 崔红霞, 蒋建波

[摘要] 目的 分析高频重复经颅磁刺激(rTMS)对帕金森病(PD)的治疗作用及机理。方法 35 例 PD 患者接受 rTMS 治疗,采用帕金森病统一评分量表(UPDRS)评分、运动诱发电位(MEP)检查等评价疗效。结果 治疗结束后 UPDRS 总分及 I、II 和 III 分较治疗前均显著降低(均 $P < 0.01$),1 分钟平均运动次数显著增加($P < 0.01$),行走速度显著增快($P < 0.01$),运动诱发电位静息阈值增高、潜伏期及皮质静息期延长($P < 0.01$)。1 个月随访时仍较治疗前有统计学意义($P < 0.01$)。结论 高频 rTMS 可以改善近期 PD 患者的临床症状,提高患者生活质量。

[关键词] 帕金森病;重复经颅磁刺激;运动诱发电位

中图分类号: R742.5 文献标志码: A 文章编号: 1672-271X(2010)02-0109-03

Clinical study of treating Parkinson's disease by repetitively transcranial magnetic stimulation

YU Su-wen, ZHENG Xiu-qin, CHEN Hong-xia, CUI Hong-xia, JIANG Jian-bo. Department of Neurology, 102 Hospital of PLA, Changzhou, Jiangsu 213003, China

[Abstract] **Objective** To study the efficacy and safety of treating Parkinson's disease (PD) by high frequency repetitively transcranial magnetic stimulation (rTMS). **Methods** 35 patients with PD received rTMS therapy. The efficacy was assessed by UPDRS score and motion evoked potentials (MEP). **Results** In rTMS treatment group, the UPDRS total scores, UPDRS I, II and III were significantly decreased after treatment comparing with that of pre-treatment (all $P < 0.01$). The mean motion numbers of timed motion test were significantly increased ($P < 0.01$). MEP relaxed motion threshold was elevated, cortical latency and cortical silent period were prolonged ($P < 0.01$). There was significant differences after 1 months when follow-up ($P < 0.01$). **Conclusion** High frequency rTMS may improve the symptoms of the patients with PD and raise their quality of life.

[Key words] Parkinson's disease; repetitively transcranial magnetic stimulation; motion evoked potentials

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是中枢神经系统常见的变性疾病,其药物治疗疗效有限,且随着病程进展逐渐衰退,部分患者对多巴胺治疗不能耐受^[1]。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)方法是近来用于神经康复治疗的一种技术,不仅可以检测 PD 患者运动皮层兴奋性,而且重复经颅磁刺激(repetitive TMS, rTMS)可调节运动皮层的兴奋性,从而改善 PD 患者的运动功能^[2]。本研究初步观察了 5 Hz 高频 rTMS 治疗 35 例 PD 患者的近期和远期疗效,并试图对其安全性进行评价。

1 资料与方法

1.1 一般资料 35 例 PD 患者均来自本院 2008 年 3 月至 2009 年 1 月神经科门诊和住院患者,符合原发性 PD 临床诊断标准。其中男 24 例,女 11 例;平均年龄(62.32 ± 7.26)岁,平均病程(5.65 ± 2.92)年;H-Y 分期:1 期 3 例,1.5 期 8 例,2 期 10 例,2.5 期 5 例,3 期 5 例,4 期 4 例。纳入者均签署知情同意书。排除标准:帕金森综合征(包括外伤性、肿瘤性、药源性、中毒性、血管性及脑积水等)及帕金森叠加综合征;严重持续性静止性震颤的 PD 患者;既往有癫痫病史者;安装有心脏起搏器等金属内置物者;系统性疾病失代偿期患者;CT 或 MRI 显示纹状

作者简介: 于苏文(1957-),男,江苏常州人,本科,主任医师,主要从事神经系统疾病的研究工作

作者单位: 213003 江苏常州,解放军 102 医院神经内科

体钙化、纹状体腔隙性梗死、脑积水和脑白质异常者。

1.2 研究方法 首次 TMS 治疗前、1 疗程末、治疗后 1 个月和 3 个月分别行帕金森病统一评分量表 (UPDRS) 评分、临床运动功能及运动诱发电位 (MEP) 检查评价。在干预期间,患者维持抗 PD 药物原剂量口服。所有检查均在上午进行,嘱患者于每次检查前 12 h 内暂停服抗 PD 药物。

1.2.1 治疗方法 予 5 Hz 高频 rTMS 刺激入选者四肢运动区,磁场强度为 110% 静息阈值,每序列 20 次脉冲,每天 80 个序列,序列间隔 10 s,每周 2 次,共 4 周。

1.2.2 评价方法 ①UPDRS 评分:采用统一印制的正规的 UPDRS 评分量表,分别记录总分、精神行为情绪 (UPDRS I)、日常生活活动 (UPDRS II)、运动功能检查 (UPDRS III) 的评分。②计时运动试验:令患者用食指以最快速度往复敲击桌面上相距 24 cm 的两固定点,记录 1 分钟所按下的次数,右手和左手分别进行,试验重复 2 次,取其平均值。③10 米折返运动试验:记录患者从起身、行走、转身到重新坐下所用的时间。④MEP:检查其主要受累侧肢体拇短展肌,记录 MEP 各项指标:静息阈值 (relaxed motor threshold, RMT)、潜伏期 (cortical latency, CL)、皮质静息期 (cortical silent period, CSP),以上指标均测量 5 次,计算平均值。

1.3 统计学处理 应用 SPSS 11.0 统计软件数据处理,数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,治疗前后两组比较用配对 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 治疗效果 UPDRS 总分、UPDRS I、UPDRS II、UPDRS III 在一疗程末明显降低 ($P < 0.01$),并且延续到治疗后 1 个月,至第 3 个月时 UPDRS I、UPDRS III 回复至治疗前 ($P > 0.05$),但 UPDRS II 仍低于治疗前 ($P < 0.01$),见表 1。

一疗程末,患者计时运动试验显示右手和左手 1 分钟平均运动次数明显增加 ($P < 0.01$),10 米折返运动平均用时明显减少 ($P < 0.01$),此效应延续到治疗后 1 个月,随访 3 个月无统计学意义 ($P > 0.05$),见表 2。

一疗程末,静息阈值 (RMT) 较治疗前明显增高 ($P < 0.01$)、潜伏期 (CL) 及皮质静息期 (CSP) 较治疗前明显延长 ($P < 0.01$),治疗后 1 个月较治疗前仍有差别 ($P < 0.01$),随访至第 3 个月各项指标恢复至治疗前水平,见表 3。

表 1 rTMS 治疗前后 UPDRS 得分结果比较 ($\bar{x} \pm s$, 分)

观察时间	UPDRS 总分	UPDRS I	UPDRS II	UPDRS III
治疗前	40.20 \pm 7.85	2.17 \pm 0.98	14.91 \pm 2.62	23.11 \pm 4.79
治疗后	34.29 \pm 6.62 *	1.60 \pm 0.77 *	12.57 \pm 2.43 *	20.11 \pm 4.56 *
治疗后 1 月	32.40 \pm 5.88 *	1.34 \pm 0.54 *	11.66 \pm 2.25 *	19.40 \pm 4.47 *
治疗后 3 月	39.86 \pm 7.17	2.14 \pm 0.97	13.37 \pm 2.61 *	23.03 \pm 4.50

注:与治疗前比较, * $P < 0.01$

表 2 rTMS 治疗前后运动功能试验结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察时间	计时运动 (次)		折返运动 (s)
	右手	左手	
治疗前	35.80 \pm 9.11	33.11 \pm 9.12	35.76 \pm 19.74
治疗后	45.57 \pm 8.41 *	42.71 \pm 8.63 *	29.36 \pm 18.45 *
治疗后 1 月	41.37 \pm 8.41 *	40.91 \pm 7.69 *	33.17 \pm 18.47 *
治疗后 3 月	36.11 \pm 8.54	33.80 \pm 8.20	35.11 \pm 19.62

注:与治疗前比较, * $P < 0.01$

表 3 rTMS 治疗前后 MEP 结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

观察时间	RMT (%)	CL (ms)	CSP (ms)
治疗前	36.30 \pm 5.00	19.57 \pm 1.93	91.17 \pm 20.81
治疗后	40.70 \pm 4.50 *	21.17 \pm 1.46 *	111.09 \pm 15.48 *
治疗后 1 月	37.70 \pm 4.40 *	20.27 \pm 1.46 *	99.85 \pm 17.57 *
治疗后 3 月	36.50 \pm 4.70	19.71 \pm 1.64	92.02 \pm 19.21

注:与治疗前比较, * $P < 0.01$

2.2 安全性 所有患者治疗过程中未出现严重的不良事件,1 例患者出现一过性头痛,发生在刺激强度较高时,调整刺激强度后症状自然消失。

3 讨论

经颅磁刺激技术的出现为在人类中直接进行 PD 发病机制和治疗作用的研究提供了有效的工具^[3]。rTMS 治疗 PD 的可能机制有:调节皮层的兴奋性,改善脑血液循环,影响脑内儿茶酚胺的代谢,促进内源性多巴胺释放,使同侧尾状核周围多巴胺增多,抑制大脑内神经系统多巴胺的分解,调节患侧纹状体苍白球直接环路和间接环路的兴奋性,改善运动障碍等临床症状。

大量 TMS 研究^[4]均发现患者运动区皮质的兴奋性增高,静息阈值减低。低频 rTMS (≤ 1 Hz) 对皮质运动区兴奋性有抑制作用,而高频则有易化作用。本组资料显示:PD 患者经高频 rTMS 治疗后,其 MEP 的静息阈值较治疗前明显升高,潜伏期及皮质静息期也较治疗前明显延长,此效应与运动功能评分一样持续到治疗后 1 个月,到第 3 个月回复到治疗前水平,提示高频 rTMS 较低频更能显著提高 PD 患者皮质兴奋性,改善其运动功能。这与国外的研究一致^[5,6]。

在 UPDRS 评分上,我们发现 1 个疗程结束后患者 UPDRS 总分、UPDRS I、UPDRS II 和 UPDRS III 均明显降低。治疗后 1 个月随访,其评分仍明显低于治疗前,大多数患者在治疗 4~6 次后开始显示出效果,且不同症状的 PD 患者相比,以强直和运动减少症状为主者,其疗效优于以震颤症状为主者。然而,至第 3 个月随访时,UPDRS 总分、UPDRS I 及 UPDRS III 评分均回复到治疗前水平,而 UPDRS II 评分虽然有所增高,但仍然低于治疗前水平。我们分析,UPDRS 评分是评估 PD 患者病情严重程度以及治疗效果的经典指标,其中 UPDRS II 是由患者自己主观评分,经过 rTMS 治疗并且产生效果的患者,对其具有良好的心理暗示作用,这种作用可以持续到治疗后 3 个月。

在安全性上,个别患者在刺激强度高时会出现一过性的头痛,调整治疗强度后即好转。Boylan 等^[7]采用 10 Hz 的高频刺激对 PD 患者非但没有产生明显的治疗作用,甚至引起了某些不良后果。而 Benninger 等^[8]报道,在调整刺激强度及间隔时间,50 Hz rTMS 治疗 PD 患者也是相对安全的。因此关于高频 rTMS 治疗的安全性,还需进一步更细致的研究。

总之,本研究结果表明,5 Hz rTMS 治疗可显著改善 PD 患者的 UPDRS 评分,提高其生活质量,且能够持续到治疗结束后一段时间,这为 PD 患者提供了一种非药物治疗方法。但是,本研究病例数尚少,也没有对强直型和震颤型 PD 进行分类对比研究,这就要求今后仍要进行随机、双盲、大样本的研究,更科学合

理地制订治疗方案,使更多的 PD 患者受益。

【参考文献】

- [1] Yasuda T, Mochizuki H. Recent advances in cell and gene therapies for Parkinson's disease[J]. Nippon Rinsho, 2009, 67(7): 1429-1438.
- [2] Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—systematic review of controlled clinical trials[J]. Mov Disord, 2009, 24(3): 357-363.
- [3] Lou JS. Physical and mental fatigue in Parkinson's disease: epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. Drugs Aging, 2009, 26(3):195-208.
- [4] Lefauheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease;influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation[J]. Clin Neurophysiol, 2005, 116(2):244-253.
- [5] Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area for treatment of Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2008, 23(11): 1524-1531.
- [6] 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(5): 567-572.
- [7] Boylan LS, Pulhnan SI, Lisanby SH, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease[J]. Clin Neurophysiol, 2001, 112(2): 259-264.
- [8] Benninger DH, Lomarev M, Wassermann EM, et al. Safety study of 50 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with Parkinson's disease[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(4): 809-815.

(收稿日期:2009-08-10;修回日期:2009-10-14)

(本文编辑:潘雪飞; 英文编辑:王建东)

(上接第 108 页)

- [3] 朱晓枫,范 军,马冬春,等. 电视胸腔镜手术治疗自发性气胸(附 126 例报告)[J]. 中国微创外科杂志,2008,8(7):611-612.
- [4] Margolis M, Gharagozloo F, Tempesta B, et al. Video-assisted thoracic surgical treatment of initial spontaneous pneumothorax in young patient[J]. Ann Thorac Surg, 2003, 76(5): 1661-1663.
- [5] 缪 军,于 奇,韩继彪,等. 电视胸腔镜治疗自发性气胸 50 例分析[J]. 东南国防医药,2007,9(4):256.
- [6] Hatz RA, Kaps MF, Meimarakis G, et al. Long-term results after video-assisted thoracoscopic surgery for first-time and recurrent spontaneous pneumothorax[J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69(1): 253-257.
- [7] Luh SP, Tsai TP, Chou MC, et al. Video-assisted thoracic surgery

for spontaneous pneumothorax: outcome of 189 cases [J]. Int Surg, 2004, 89(4):185-189.

- [8] Kim ES, Kang JY, Pyo CH, et al. 12-year experience of spontaneous hemopneumothorax [J]. Ann Thorac Cardiovasc Surg, 2008, 14(3): 149-153.
- [9] Cardillo G, Facciolo F, Giunti R, et al. Videothoracoscopic treatment of primary spontaneous pneumothorax: a 6-year experience [J]. Ann Thorac Surg, 2000, 69(2): 357-362.
- [10] Bialas RC, Weiner TM, Phillips JD. Video-assisted thoracic surgery for primary spontaneous pneumothorax in children: is there an optimal technique? [J]. J Pediatr Surg, 2008, 43(12): 2151-2155.

(收稿日期:2009-09-01;修回日期:2009-10-09)

(本文编辑:黄攸生; 英文编辑:王建东)