

高频重复经颅磁刺激对帕金森病患者情绪障碍及 P300 电位的影响

郑秀琴 于苏文 陈升东 蒋建波

【摘要】 研究背景 以往研究显示高频重复经颅磁刺激可以明显改善帕金森病患者运动功能,但帕金森病晚期非运动性症状给患者带来更为严重的影响,因此研究高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病患者情绪和认知功能障碍等非运动性症状的临床疗效具有重要意义。方法 共纳入 65 例诊断明确的帕金森病患者,根据统一帕金森病评价量表(UPDRS)、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)和 P300 波,评价高频重复经颅磁刺激对患者精神行为和情绪、日常生活活动能力及运动功能的改善作用。结果 与治疗前相比,帕金森病患者 UPDRS 总评分($t = 10.872, P = 0.000$)和 UPDRS I ($t = 4.538, P = 0.023$)、UPDRS II ($t = 8.846, P = 0.012$)、UPDRS III ($t = 9.114, P = 0.000$)评分降低。患者焦虑和抑郁发生率由治疗前的 52.46%(32/61)降至 29.51%(18/61),认知功能障碍发生率由治疗前的 42.62%(26/61)降至 32.79%(20/61),HAMA($t = 3.692, P = 0.000$)和 HAMD($t = 4.241, P = 0.000$)评分显著降低,但幻觉发生率由治疗前的 18.03%(11/61)升至 29.51%(18/61)。P300 波潜伏期($t = 5.924, P = 0.000$)和波幅($t = 8.512, P = 0.000$)与治疗前比较,差异均有统计学意义。结论 高频重复经颅磁刺激能够减轻帕金森病患者焦虑和抑郁状态,改善其认知功能。

【关键词】 帕金森病; 经颅磁刺激; 焦虑; 抑郁; 神经心理学测验

Effects of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on emotional disorders and P300 of patients with Parkinson's disease

ZHENG Xiu-qin, YU Su-wen, CHEN Sheng-dong, JIANG Jian-bo

Department of Neurology, PLA 102 Hospital, Changzhou 213003, Jiangsu, China

Corresponding author: YU Su-wen (Email: ysw102@sina.com)

【Abstract】 Background Previous studies revealed that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) can obviously improve the motor function of Parkinson's disease (PD) patients. Since the non-motor symptoms of late stage PD can induce worse impacts on patients, it is important to investigate the clinical effects of high frequency rTMS on non-motor symptoms including emotional and cognitive disorders of PD patients. Methods Sixty-five patients with PD received rTMS therapy. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS), Hamilton Anxiety Scale (HAMA), Hamilton Depression Scale (HAMD) and P300 before and after treatment were recorded to assess the effect of rTMS on patient's emotions, abilities of daily living and motor functions. Results After treatment, the total UPDRS ($t = 10.872, P = 0.000$), UPDRS I ($t = 4.538, P = 0.023$), UPDRS II ($t = 8.846, P = 0.012$) and UPDRS III scores ($t = 9.114, P = 0.000$) were all significantly decreased. The incidence rate of depression and anxiety was reduced from 52.46% (32/61) to 29.51% (18/61), and cognitive disorder from 42.62% (26/61) to 32.79% (20/61). HAMA ($t = 3.692, P = 0.000$) and HAMD ($t = 4.241, P = 0.000$) scores were significantly reduced, but hallucinogenesis was increased from 18.03% (11/61) to 29.51% (18/61). The incubation period of P300 was significantly reduced ($t = 5.924, P = 0.000$), but the amplitude was increased ($t = 8.512, P = 0.000$). Conclusion High frequency rTMS can reduce anxiety and depression, and improve cognition of PD patients.

【Key words】 Parkinson disease; Transcranial magnetic stimulation; Anxiety; Depression; Neuropsychological tests

帕金森病(PD)是以震颤、肌强直、运动迟缓和

姿势不稳等运动症状为主要临床表现的神经系统退行性疾病。随着对该病认识的提高,以及临床研究进展,业已发现帕金森病患者除了典型的运动症状之外,还伴有一些非运动性症状^[1],诸如精神行为

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.02.012

作者单位:213003 常州,解放军第102医院神经内科

通讯作者:于苏文(Email:ysw102@sina.com)

异常、睡眠障碍、认知功能障碍、感觉异常、自主神经功能障碍等。在疾病晚期,非运动性症状给患者带来更为严重的影响,加重其运动障碍,降低生活质量,缩短寿命。我们的早期研究发现,高频重复经颅磁刺激(rTMS)可调节运动皮质的兴奋性,从而明显改善帕金森病患者的运动功能^[2]。本研究是在早期研究的基础上通过观察对帕金森病患者进行高频重复经颅磁刺激治疗的效果,初步探讨该项治疗方法对帕金森病患者的非运动性症状中情绪和认知功能障碍的改善作用。

对象与方法

一、研究对象

1. 帕金森病诊断标准 (1)采用英国帕金森病协会(UKPD)制定的帕金森病诊断标准:①运动减少。②至少存在下列一项特征,即肌肉僵直、静止性震颤、姿势不稳(非原发性视觉、前庭功能、小脑及本体感觉障碍造成)。(2)支持标准:必须具备下列特征中的3项或3项以上,即单侧发病、静止性震颤、逐渐进展、发病后多为持续性不对称性受累、对左旋多巴治疗反应良好、左旋多巴导致的严重异动症、左旋多巴治疗效果持续5年或5年以上、临床病程10年或10年以上;不具备下列症状及体征,眼外肌麻痹(核上性眼肌麻痹)、核性构音障碍、体位性低血压、肌肉萎缩、锥体束征和小脑征,排除颅脑创伤、中枢神经系统肿瘤、脑炎、脑血管病及其他已知的神经系统疾病,以及由药物、化学毒物等引起的继发性帕金森综合征。

2. 纳入标准 (1)符合原发性帕金森病诊断标准。(2)年龄 ≥ 30 岁。(3)病程 ≤ 10 年。(4)Hoehn-Yahr分级 ≤ 4 级。(5)左旋多巴制剂正规治疗时间 > 2 个月且有效(剂量为0.25~1.00 g/d)。(6)受试者知情并签署知情同意书。

3. 排除标准 (1)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)和帕金森叠加综合征患者。(2)严重持续性静止性震颤的帕金森病患者。(3)既往有癫痫病史患者。(4)体内安装心脏起搏器等金属内植物者。(5)系统性疾病失代偿期患者。(6)头部CT或MRI检查显示纹状体钙化、纹状体腔隙性梗死、脑积水和脑白质异常病变患者。(7)入组前3个月内参与过其他临床药物试验者。

4. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,选择

2010年1月-2011年10月在解放军第102医院神经内科门诊就诊和住院治疗的帕金森病患者共65例,男性38例,女性27例;年龄38~75岁,平均 (62.32 ± 7.26) 岁;病程0.50~10.00年,平均 (5.65 ± 2.92) 年;平均Hoehn-Yahr分级为 (2.50 ± 0.90) 级;受教育程度1~13年,平均 (7.50 ± 3.20) 年。

二、研究方法

分别于首次高频重复经颅磁刺激治疗前24 h内和一个疗程最后一次磁刺激结束后24 h进行P300波检测,并进行神经心理学测验。所有检查项目均于上午进行,每次检查前12 h内暂停服用抗帕金森病药物。

1. 神经心理学测验 (1)帕金森病评分:根据统一帕金森病评价量表(UPDRS)分别记录总评分、精神行为和情绪(UPDRS I)、日常生活活动能力(ADL, UPDRS II)及运动功能(UPDRS III)评分。其中UPDRS I包括认知损害、思维混乱、抑郁、生活主动性降低,每项0~4分;UPDRS II包括言语、唾液分泌、吞咽、书写、餐具使用、穿衣、日常个人卫生、床上翻身、与僵直无关的跌倒、行走时僵直状态、行走、震颤、躯(肢)体肌肉疼痛,每项0~4分;UPDRS III包括言语、面部表情、静止性震颤、伴随手动作和姿势出现的震颤、僵直、对指运动、手的运动、手的轮替动作、脚的灵活性、坐立试验、姿势、步态、姿势的稳定性、运动缓慢和运动减少,每项评分0~4分;UPDRS总评分为各项分评分之和,临床症状越严重,评分越高。(2)焦虑评分:采用汉密尔顿焦虑量表(HAMA)和汉密尔顿抑郁量表(HAMD)对所有受试者进行情绪评价,所有项目均采用0~4分共计5级评分法。0分,无临床症状;1分,表现有轻度临床症状;2分,伴有中度临床症状;3分,出现重度临床症状;4分,表现有极重度临床症状。HAMA总评分 ≥ 29 分,可能为严重焦虑; ≥ 21 分,肯定有明显焦虑; ≥ 14 分,肯定有焦虑; > 7 分,可能有焦虑; ≤ 7 分,无焦虑症状。HAMD总评分 > 24 分为严重抑郁, > 17 分为轻度或中度抑郁, ≥ 7 分为可能抑郁, < 7 分为无抑郁症状。(3)其他观察项目:记录经颅磁刺激治疗前后其他非运动性症状(如自主神经症状、精神症状、感觉障碍及睡眠障碍)变化;观察治疗期间不良反应。治疗期间抗帕金森病药物维持原口服剂量,不添加多巴胺能受体激动药。

2. 高频重复经颅磁刺激 磁刺激器和线圈均购自丹麦Dantec Dynamics公司, Maglite Pro 30型磁刺

激器最大磁场强度为 2.50 T, MC-B70 Butterfly“8”字形线圈单侧内径 10 mm、外径 50 mm。患者处于安静无噪音环境, 坐于扶手椅, 全身保持放松状态, 线圈与其颅骨表面相切, 移动线圈寻找可诱发拇短展肌产生最大运动诱发电位(MEP)波幅的最佳位置, 即“运动热点(motor hot spot)”, 然后将线圈两圆相交处的中心固定于该点, 手柄垂直指向枕侧, 刺激过程中注意保持线圈位置固定。采用 5 Hz 高频经颅磁刺激刺激患者四肢运动区, 磁场强度为 110% 静息阈值, 每一序列共 20 次脉冲, 序列间隔时间为 10 s, 80 个序列/d, 共 1600 次脉冲/d(一次性连续给予), 2 次/周, 共治疗 4 周。

3. P300 波检测 (1)操作方法:患者于安静状态下, 采用丹麦 Dantec Dynamics 公司生产的 Keypoint 肌电诱发电位仪。按照国际 10/20 系统放置电极, 记录电极置于 Fz(额)、Cz(中央)、Pz(顶)点, 双耳 A1 + A2 为参考电极, FPz(额极)为接地电极, 电极与皮肤之间阻抗 < 5 kΩ。患者接受双耳听觉 Oddball 序列刺激, 刺激频率为 0.70 Hz, 带通低通滤波 1 Hz, 高频滤波 30 Hz, 分析时间 1 s, 刺激灵敏度 5 μV; 靶刺激发声频率 2000 Hz, 占 20%, 非靶刺激发声频率 1000 Hz, 占 80%, 叠加 200 次。分别记录 P300 波潜伏期和波幅。(2)判断标准:潜伏期和波幅以正常对照组均值 ± 2.50 倍标准差($\bar{x} \pm 2.50 s$)作为正常值范围。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 11.0 统计软件进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 治疗前后不同量表评分之间的比较行配对 *t* 检验。统计推断的检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

本组 65 例帕金森病患者中 61 例完成所有疗程及各项量表测验, 约占 93.85%, 治疗过程中无一例

发生与经颅磁刺激有关的严重不良事件, 仅 1 例治疗期间出现短暂性头痛, 发生于刺激强度较高时, 经调整刺激强度后症状消失。

高频重复经颅磁刺激治疗后 61 例患者的精神行为和情绪、日常生活活动能力及运动功能明显改善, UPDRS 总评分和 UPDRS I、II、III 评分均降低, 治疗前后差异具有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$, 表 1)。焦虑和抑郁情绪缓解, 患者焦虑和抑郁发生率由治疗前的 52.46%(32/61)降至 29.51%(18/61), 认知功能障碍发生率由治疗前的 42.62%(26/61)降至 32.79%(20/61)。HAMA 和 HAMD 评分降低, 差异具有统计学意义(均 $P < 0.01$); P300 波潜伏期较治疗前显著缩短, 接近正常值范围[(300 ± 10) ms], 波幅增高, 差异有统计学意义(均 $P < 0.01$, 表 2)。但是幻觉发生率由治疗前的 18.03%(11/61)升至 29.51%(18/61), 且与治疗前比较差异有统计学意义($\chi^2 = 4.236, P = 0.040$)。

讨 论

根据帕金森病非运动性症状表现的不同, 可将帕金森病非运动性症状分为三大类, 即自主神经功能异常、神经精神异常和感觉异常^[3-4]。帕金森病非运动性症状表现形式多种多样, 而且大多数症状发生机制不明, 给临床治疗带来较大困难。临床经验表明, 除与运动波动有关的症状外, 大多数非运动性症状应用多巴胺能药物治疗效果较差, 如便秘、认知功能障碍、自主神经功能障碍、嗅觉障碍等^[5]。秦朝晖等^[6]的研究显示, 早期帕金森病患者非运动性症状十分普遍, 抑郁、睡眠障碍和疲劳是导致患者健康相关生活质量恶化的主要原因, 其中, 抑郁是早期帕金森病患者健康相关生活质量恶化的最主要的预测因素。

我们的早期研究发现, 采用 5 Hz 高频重复经颅

表 1 高频重复经颅磁刺激前后 UPDRS 评分的比较($\bar{x} \pm s$, 评分)

Table 1. Comparison of UPDRS scores before and after high frequency rTMS treatment ($\bar{x} \pm s$)

Test item	N	pre-treatment	post-treatment	<i>t</i> value	<i>P</i> value
UPDRS	61	40.45 ± 8.15	35.23 ± 7.20	10.872	0.000
UPDRS I	61	2.29 ± 0.62	1.62 ± 0.58	4.538	0.023
UPDRS II	61	15.01 ± 3.25	13.12 ± 2.73	8.846	0.012
UPDRS III	61	23.56 ± 5.54	19.21 ± 6.76	9.114	0.000

表 2 高频重复经颅磁刺激前后神经心理学测验和 P300 波指标的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2. Comparison of HAMA, HAMD and P300 before and after high frequency rTMS treatment ($\bar{x} \pm s$)

Test item	N	pre-treatment	post-treatment	<i>t</i> value	<i>P</i> value
HAMA score	61	16.20 ± 2.85	10.25 ± 2.12	3.692	0.000
HAMD score	61	20.29 ± 2.62	16.93 ± 1.87	4.241	0.000
P300 latency (ms)	61	365.00 ± 28.50	318.00 ± 26.30	5.924	0.000
P300 amplitude (μV)	61	4.20 ± 2.10	7.80 ± 3.40	8.512	0.000

磁刺激方法刺激帕金森病患者四肢运动区, 2 次/周, 4 周为一疗程, 可调节运动皮质的兴奋性, 使帕金森病患者运动诱发电位的各项指标明显好转, 同时也可改善帕金森病伴抑郁症患者的认知功能^[2,7]。本项研究结果显示, 高频重复经颅磁刺激还可以改善帕金森病患者的运动障碍, 有利于患者运动功能的康复。与此同时, 高频重复经颅磁刺激对帕金森病伴发的情绪障碍亦有明显疗效, 其机制可能与磁刺激使帕金森病患者的皮质兴奋性改变有关。有文献报道, 高频重复经颅磁刺激治疗不但能够改变区域兴奋性和神经元活动, 同时还可通过皮质-皮质或皮质-皮质下连接兴奋性的跨突触传递, 对远距离皮质和皮质下区域如基底节产生可调制性效应^[8]。高频重复经颅磁刺激还可以改善帕金森病患者的运动诱发电位, 缩短潜伏期、增高波幅, 并使认知功能障碍发生率明显降低, 这可能与磁刺激引起如多巴胺、5-羟色胺(5-HT)、谷氨酸、脑源性神经营养因子(BDNF)等多种神经递质表达变化有关^[9]。Boggio 等^[10]发现, 高频重复经颅磁刺激具有氟西汀治疗作用, 能够改善帕金森病患者认知功能; 还可以通过增加脑血流量, 调节皮质兴奋性, 从而改善脑组织血液循环, 影响儿茶酚胺代谢, 促进内源性多巴胺释放, 使同侧尾状核周围多巴胺水平增加, 抑制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^[11]。高频重复经颅磁刺激对神经递质的影响与药物治疗帕金森病合并抑郁症所致的神经递质改变相似, 这可能即是高频重复经颅磁刺激对帕金森病合并抑郁症有效的可能机制之一^[12]。

总之, 高频重复经颅磁刺激作为一种能够有效改善帕金森病患者运动症状的治疗方法, 对帕金森病情绪及认知功能障碍等非运动性症状亦有较好的治疗作用。但磁刺激可能加重某些非运动性症状, 进一步研究其治疗特点, 对指导今后开展帕金森病患者个体化药物治疗具有重要意义。由于本研究样本例数相对较少, 未设立双盲对照组, 且随访观察时间较短, 因此有关高频重复经颅磁刺激对帕金森病患者非运动性症状的确切疗效, 尚待更大规模的临床对照试验加以证实。

参 考 文 献

[1] O'Sullivan SS, Williams DR, Gallagher DA, Massey LA, Silveira-Moriyama L, Lees AJ. Nonmotor symptoms as presenting

complaints in Parkinson's disease: a clinicopathological study. *Mov Disord*, 2008, 23:101-106.

- [2] Yu SW, Zheng XQ, Chen HX, Cui HX, Jiang JB. Clinical study of treating Parkinson's disease by repetitively transcranial magnetic stimulation. *Dong Nan Guo Fang Yi Yao*, 2010, 12: 109-111. [于苏文, 郑秀琴, 陈红霞, 崔红霞, 蒋建波. 高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病临床疗效观察. *东南国防医药*, 2010, 12:109-111.]
- [3] Bayulkem K, Lopez G. Nonmotor fluctuations in Parkinson's disease: clinical spectrum and classification. *J Neurol Sci*, 2010, 289:89-92.
- [4] Chen SD, Wang G. Devote much attention to the diagnosis and management of non-motor symptoms in Parkinson disease. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2007, 7:1-3. [陈生弟, 王刚. 应重视对帕金森病非运动性症状的诊断与治疗. *中国现代神经疾病杂志*, 2007, 7:1-3.]
- [5] Lima MS, Martins EF, Delattre AM, Proenca MB, Mori MA, Carabelli B, Ferraz AC. Motor and non-motor features of Parkinson's disease: a review of clinical and experimental studies. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2012, 11:439-449.
- [6] Qin ZH, Chen B, Zhang LY, Fan WH, Sun F, Liu HJ, Fang XH, Ding H, Meng C, Caroline Tanner. Study on non-motor symptoms impacting on health related quality of life early Parkinson disease: randomized controlled clinical trial. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2009, 9:246-251. [秦朝晖, 陈彪, 张丽燕, 樊文辉, 孙菲, 刘宏军, 方向华, 丁晖, 孟琛, Caroline Tanner. 早期帕金森病患者非运动性症状与健康相关生活质量的研究: 随机对照临床试验. *中国现代神经疾病杂志*, 2009, 9:246-251.]
- [7] Zheng XQ, Yu SW. The influence of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognitive function in depressed patients with Parkinson's disease. *Zhongguo Lao Nian Xue Za Zhi*, 2011, 31:1526-1528. [郑秀琴, 于苏文. 高频重复经颅磁刺激对帕金森病合并抑郁患者认知功能的影响. *中国老年学杂志*, 2011, 31:1526-1528.]
- [8] Ohnishi T, Hayashi T, Okaba S, Nonaka I, Matsuda H, Iida H, Imabayashi E, Watabe H, Miyake Y, Ogawa M, Teramoto N, Ohta Y, Ejima N, Sawada T, Ugawa Y. Endogenous dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary motor cortex: an [¹¹C] raclopride positron emission tomography study in anesthetized macaque monkeys. *Biol Psychiatry*, 2004, 55:484-489.
- [9] Wang HY, Crupi D, Liu J, Stucky A, Cruciata G, Di Rocco A, Friedman E, Quartarone A, Ghilardi MF. Repetitive transcranial magnetic stimulation enhances BDNF-TrkB signaling in both brain and lymphocyte. *J Neurosci*, 2011, 31:11044-11054.
- [10] Boggio PS, Fregni F, Berman F, Mansur CG, Rosa M, Rumi DO, Barbosa ER, Odebrecht Rosa M, Pascual-Leone A, Rigonatti SP, Marcolin MA, Araujo Silva MT. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord*, 2005, 20:1178-1184.
- [11] Fregni F, Ono CR, Santos CM, Berman F, Buchpiguel C, Barbosa ER, Marcolin MA, Pascual-Leone A, Valente KD. Effects of antidepressant treatment with rTMS and fluoxetine on brain perfusion in PD. *Neurology*, 2006, 66:1629-1637.
- [12] Cardoso EF, Fregni F, Martins Maia F, Boggio PS, Luis Myczkowski M, Coracini K, Lopes Vieira A, Melo LM, Sato JR, Antonio Marcolin M, Rigonatti SP, Cruz AC Jr, Reis Barbosa E, Amaro E Jr. rTMS treatment for depression in Parkinson's disease increases BOLD responses in the left prefrontal cortex. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2008, 11:173-183.

(收稿日期: 2012-11-22)