

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激辅助运动区对帕金森病患者运动皮质兴奋性的影响

赵澎 程焱 崔林阳 陶华英 武士京

【摘要】目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)辅助运动区对帕金森病(PD)患者运动皮质兴奋性的影响。**方法** 选择 16 例 PD 患者,重复经颅磁刺激其辅助运动区,频率为 5 Hz,共 1200 次脉冲,磁刺激强度为 100% 静息阈值(RMT)。于干预前 30 min 及干预后不同时间点分别检测其运动诱发电位及体感诱发电位成分 N30 等指标。**结果** 重复经颅磁刺激后 10 min, P20 ~ N30 波幅较刺激前显著增高($P < 0.05$),同时 P/F 指数显著减低($P < 0.05$);运动诱发电位(MEP120)波幅显著增高,且在刺激后 10 min 达到峰值。**结论** 频率为 5 Hz 的重复经颅磁刺激辅助运动区,不仅可暂时改善辅助运动区局部的兴奋性,还可影响与之存在纤维联系的第一躯体运动区的兴奋性。

【关键词】 重复经颅磁刺激; 帕金森病; 辅助运动区; 运动诱发电位; 体感诱发电位

The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area on the excitability of motor cortex in patients with Parkinson's disease ZHAO Peng*, CHENG Yan, CUI Lin-yang, TAO Hua-ying, WU Shi-jing. * Department of Neurology, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China

Corresponding author: CHENG Yan, Email: cylfl@sohu.com

【Abstract】 Objective To study the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the supplementary motor area (SMA) on the cortical excitability in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods** Sixteen patients with PD were included in this study. The motor evoked potentials (MEP) and the N30 component of somatosensory evoked potentials (SEP) were assessed for each patient before and after 1200 pulses of rTMS of the SMA at 5 Hz and an intensity of 100% of relaxed motor threshold (RMT) for the abductor pollicis brevis. **Results** Ten minutes after the rTMS intervention, the peak-to-peak amplitude of the SEP component P20-N30 increased significantly ($P < 0.05$), with the P/F index decreased simultaneously ($P < 0.05$). The MEP amplitude increased significantly, and reached the highest value at 10min after the rTMS intervention. **Conclusion** 5 Hz rTMS of the SMA can improve the excitability of the SMA itself temporarily. Meanwhile, it can induce a short-lasting facilitation of the excitability of M1 connected with SMA.

【Key words】 Repetitive transcranial magnetic stimulation; Parkinson's disease; Supplementary motor area; Motor evoked potentials; Somatosensory evoked potentials

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可调节运动皮质的兴奋性,其低频刺激(≤ 1 Hz)有抑制作用,高频刺激则有易化作用^[1,2]。功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究证实,帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者第一躯体运动区(M1)及运动前区兴奋性增加,而辅助运动区(supplementary motor area, SMA)前部兴奋性降低^[3]。低频 rTMS 作用于 M1 区可改善 PD 患者临床运动功能及神经电生理学指标,已为多数学者认同,国内亦有相关报道^[4]。但有关 SMA 的 rTMS 干预研究较少,国内鲜见此类报道。

Livia 等^[5]报道,晚期 PD 患者因左旋多巴诱导的运动障碍(L-DOPA-induced dyskinesia)与 SMA 过度兴奋有关,低频 rTMS 作用于 SMA 可减少 PD 患者不自主运动,从而改善症状。由此我们推测,高频 rTMS 作用于 SMA 能改善 PD 患者运动皮质的兴奋性。本研究选用“8”字形线圈,以频率为 5 Hz 的 rTMS 作用于 PD 患者 SMA,通过对体感诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEP)成分 N30 及运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)各项指标的检测,探讨其对 SMA 局部以及 M1 区兴奋性的影响。

资料与方法

一、研究对象

16 例 PD 患者均来自本科门诊,符合全国神经科

作者单位:300052 天津,天津医科大学总医院神经内科(赵澎、程焱、崔林阳、陶华英、武士京);天津市儿童医院神经内科(赵澎)

通讯作者:程焱,Email: cylfl@sohu.com

第 1 届锥体外系疾病会议制定的 PD 诊断标准^[6]。其中男 10 例,女 6 例;年龄 45 ~ 72 岁,平均 (58.4 ± 8.2) 岁;均为右利手;病程 (4.3 ± 2.9) 年;统一帕金森病评定量表 (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)^[7] 运动检查部分为 (28.1 ± 7.2) 分;Hoehn-Yahr 分期^[8] 为 1 期者 6 例,2 期者 6 例,3 期者 3 例,4 期者 1 例。入组前均征得患者同意,并签署知情同意书。

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 (因其无法保证手部肌肉的完全放松,不能确定可靠的静息阈值);既往有癫痫病史者;安装有心脏起搏器等金属内置物者;患有其他系统严重疾病者。

二、研究方案

每位入组者给予 rTMS 干预 2 次,分别在 2 d 中进行。(1)rTMS 干预前 30 min 以及干预后即刻、10 min 和 20 min 分别记录各项 MEP 指标;(2)rTMS 干预前 30 min 以及干预后 10 min 和 60 min 分别记录 SEP 的 N30 指标。入组者 2 次干预的先后顺序随机,干预方法完全相同,其间隔时间为 1 个月,以尽量消除前次干预的影响。所有检查均在上午进行,嘱入组者于每次检查前 12 h 内暂停服抗 PD 药物。

三、rTMS 方法

Maglite Pro 30 磁刺激器和 MC-B70 Butterfly“8”字形线圈均为 Medtronic 公司产品。磁刺激器最大磁场强度为 2.5 T,线圈单侧内径为 10 mm,外径为 50 mm。

被检测者坐在扶手椅上,保持放松状态,给予频率为 5 Hz 的 rTMS 作用于 SMA,磁场强度为 100% 静息阈值,每序列 20 次脉冲,序列间隔 2 s,60 个序列,共 1200 次脉冲,一次性连续刺激。SMA 刺激点的体表定位依据国际 10-20 系统法^[9],位于 Cz 前方 3 cm 处。线圈与被检测者颅骨表面相切,将线圈两圆相交处的中心固定于该点,手柄垂直指向枕侧。在磁刺激过程中,注意线圈位置保持固定。

四、MEP 的测定

检查在安静隔音环境中进行,被检测者坐在扶手椅上,检查中尽量保持放松状态。应用 Dantec Keypoint 4c 肌电/诱发电位仪,在患者主要受累肢体侧的拇短展肌记录 MEP,将表面电极以肌腹-肌腱方式置于被测肌肉,记录电极置于肌腹,参考电极置于肌腱处,地线接于腕部。记录以下指标^[10]:(1)静息阈值 (relaxed motor threshold, RMT),在放松状态下刺激拇短展肌代表区,10 次刺激中 5 次可使静息状态下的拇短展肌产生波幅 50 μ V 以上 MEP 的最小磁刺

激强度。(2)MEP120,给予 120% RMT 刺激 5 次,所得 MEP 峰-峰波幅的平均值。(3)皮质潜伏期 (cortical latency, CL),给予 150% RMT 阈上刺激,在肌肉静息状态下测定。(4)皮质静止期 (cortical silent period, CSP),嘱被测试者拇短展肌持续收缩,给予 140% RMT 阈上刺激,记录 MEP 从负向波峰至恢复的时间。测试 5 次,计算平均值。

五、SEP 成分 N30 指标的测定

患者取半卧位,嘱其闭眼,尽量保持全身处于放松状态。用 Dantec Keypoint 4c 肌电/诱发电位仪,以方波电脉冲刺激患者主要受累肢体侧正中神经,引起拇指无痛性收缩,刺激频率为 3 Hz,时程为 0.2 ms。选用 Ag/AgCl 圆盘电极,参照 Bostantjopoulou 等^[11]报道的方法,将记录电极分别置于对侧的额叶及顶叶。其中额叶电极依据国际 10-20 系统法置于 Cz 前方 5 cm、旁开 5 cm 处;顶叶电极则置于 Cz 后方 2 cm、旁开 7 cm 处。参考电极置于对侧耳垂,地线接于 FPz。电极与皮肤间阻抗 $< 5 \text{ k}\Omega$,带通滤波 1 ~ 1000 Hz,分析时间 50 ms,叠加 500 次,每次检查均重复 2 次。记录以下指标:额叶 N30、顶叶 N20 峰潜伏期,顶叶 P14 ~ N20、额叶 P20 ~ N30 峰-峰波幅,以及顶叶 P14 ~ N20 与额叶 P20 ~ N30 的波幅之比 (即 P/F 指数)。

六、统计学分析

数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,应用 SPSS 13.0 版统计软件分析。rTMS 干预前、后不同时间点 MEP 及 SEP 成分 N30 的比较采用单样本重复测量数据的方差分析;然后对数据进行 Mauchly 球形检验,如为非球形数据则进一步行 Greenhouse-Geisser 校正,当检验结果显示 F 值具有统计学意义时,应用配对 t 检验对干预后不同时间点与干预前指标进行两两比较, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

结 果

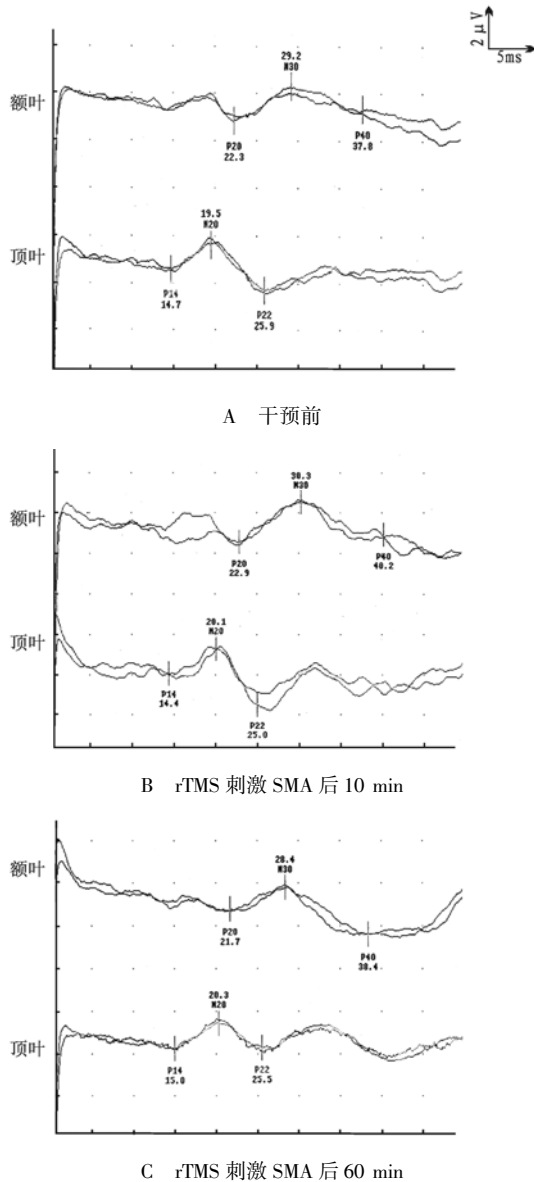
一、rTMS 作用 SMA 对 SEP 成分 N30 的影响

rTMS 干预前、后,额叶 P20 ~ N30 峰-峰波幅及 P/F 指数比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。配对 t 检验显示,rTMS 干预后 10 min,额叶 P20 ~ N30 峰-峰波幅较干预前显著增高 ($P < 0.05$),同时 P/F 指数显著减低 ($P < 0.05$);而在干预后 60 min,上述指标恢复到干预前基础水平 (图 1)。其他指标,如额叶 N30、顶叶 N20 峰潜伏期以及顶叶 P14 ~ N20 峰-峰波幅干预前、后比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果见表 1。

二、rTMS 干预 SMA 对 MEP 指标的影响

rTMS 干预前、后比较,在拇短展肌记录的 MEP

峰-峰波幅差异有统计学意义($P < 0.05$)。配对 t 检验显示, rTMS 干预后, MEP120 波幅显著增高, 且在干预后 10 min 达到峰值, 干预后 20 min 时恢复到干预前基础水平。其他指标, 如 RMT、CL 及 CSP 干预前、后比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果见表 2。



注: SEP 成分 N30 指标采集自同一位单侧受累 PD 患者的患肢

图 1 5 Hz 的 rTMS 作用于 SMA 对 PD 患者 SEP 成分 N30 的影响

表 1 rTMS 干预前、后 SEP 成分 N30 指标的比较
($n = 18, \bar{x} \pm s$)

检测时间	额叶 N30 峰潜伏期 (ms)	顶叶 N20 峰潜伏期 (ms)	顶叶 P14 ~ N20 峰-峰 波幅(μV)	额叶 P20 ~ N30 峰-峰 波幅(μV)	P/F 指数
干预前	28.4 $\pm$ 1.0	19.7 $\pm$ 0.6	1.69 $\pm$ 0.33	1.49 $\pm$ 0.21	1.13 $\pm$ 0.15
干预后 10 min	28.6 $\pm$ 1.2	19.7 $\pm$ 0.4	1.69 $\pm$ 0.32	2.14 $\pm$ 0.55 ^a	0.82 $\pm$ 0.16 ^a
干预后 60 min	28.2 $\pm$ 1.5	19.6 $\pm$ 0.6	1.68 $\pm$ 0.33	1.57 $\pm$ 0.28	1.07 $\pm$ 0.11

注: 与干预前比较, ^a $P < 0.05$

表 2 rTMS 干预前、后 MEP 各项指标的比较
($n = 18, \bar{x} \pm s$)

检测时间	RMT (%)	MEP120 (μV)	CL(ms)	CSP(ms)
干预前	44.9 $\pm$ 4.5	0.95 $\pm$ 0.18	21.1 $\pm$ 1.2	98.7 $\pm$ 11.7
干预后即刻	44.7 $\pm$ 4.5	1.05 $\pm$ 0.17 ^a	21.0 $\pm$ 1.2	99.1 $\pm$ 12.6
干预后 10 min	45.0 $\pm$ 4.4	1.15 $\pm$ 0.15 ^a	21.0 $\pm$ 1.2	100.1 $\pm$ 11.7
干预后 20 min	45.0 $\pm$ 4.5	0.99 $\pm$ 0.20	21.0 $\pm$ 1.3	97.9 $\pm$ 12.7

注: 与干预前比较, ^a $P < 0.05$

讨 论

SMA 位于大脑半球内侧面的 6 区, 即旁中央小叶前方, 系半球背外侧面运动前区在半球内侧面的延伸。人脑 SMA 兴奋可引起对侧上肢上举、头和眼的协同转动, 以及两侧躯干肌和下肢肌的协同收缩。该区具有躯体性和内脏性运动功能, 对肌肉的控制主要表现在对姿势的调节上。SMA 是基底核输出的最终靶点之一, 涉及运动准备和执行, 以及复杂动作的完成。近年的功能影像学研究证实, PD 患者 SMA 兴奋性受损, 可能与运动迟缓的产生机制有关^[12]。

关于 SEP 顶、中央前成分的神经起源目前尚无定论, 主要有以下几种假说。多数学者认为, SEP 顶和中央前成分神经起源不同, 中央前成分 P22 ~ N30 起源于前中央区域, 主要来自 SMA, 顶成分 N20 ~ P22 则源于中央后回^[13, 14]。亦有学者认为, SEP 顶、中央前成分可能共同源于顶叶中央后回单一的矢状位电偶极子, 而与运动区病变无关^[11]。虽然有关 SEP 成分 N30 的起源存在争议, 但众多临床研究证实, 额叶及前中央区病损者出现选择性 N30 波幅减低。P20 ~ N30 波幅及 P/F 指数可间接体现前中央区的兴奋性水平, 其中包括 SMA。多种运动障碍性疾病均可出现 N30 异常, 如 PD、肌紧张不全及舞蹈病等。Rossini 等^[14]证实, PD 患者有选择性额叶 N30 波幅降低。Bostantjopoulou 等^[11]报道, PD 患者 SEP 成分 N30 潜伏期与正常对照组比较, 差异无统计学意义, 而 P20 ~ N30 波幅明显减低, P/F 指数明显增高。SEP 成分 N30 亦可作为 PD 疗效评价的指标。多巴胺受体激动剂——阿朴吗啡及深部脑刺激均可使 PD 患者额叶 P20 ~ N30 波幅暂时增高, 同时伴有 UPDRS 评分的降低^[13]。

本研究应用频率为 5 Hz 的 rTMS 作用于 PD 患者 SMA 后, 发现 SEP 的 P20 ~ N30 峰-峰波幅增高, P/F 指数减低, 差异有统计学意义; 还发现其影响具有时间依赖性, 在干预后 10 min 达峰值。该结果表明, 频率为 5 Hz 的 rTMS 干预可暂时恢复 PD 患者 SMA 兴奋性, 通过 SMA 与 M1 的皮质间联系增加皮质脊髓束输出, 有助于临床运动迟缓及姿势异常等

症状的改善。同时,本研究也为 SEP 成分 N30 起源于 SMA 的假说提供了支持依据。

Kaoru 等^[15]应用频率为 5 Hz 的 rTMS 干预健康人 SMA(强度为 110% 活化运动阈值,连续 750 次脉冲)后,第一骨间肌记录的静息及易化 MEP 波幅均有增高,MEP 波幅在干预后 5~8 min 达高峰,其作用至少可持续 20 min。我们应用相同频率的 rTMS 对 PD 患者 SMA 干预后亦发现,拇短展肌记录的 MEP 波幅暂时增高,其作用至少可持续 10 min。上述研究提示,rTMS 可能通过 SMA 与 M1 间的纤维联系使皮质脊髓束输出增加,从而有助于改善 PD 患者运动迟缓症状。至于其具体作用过程是 rTMS 激活 M1 与 SMA 之间的皮质-皮质投射,继而使 M1 输出改变;还是 rTMS 干预使 SMA 局部兴奋性改变,引起 SMA 对 M1 输出的改变,尚不明确,有待进一步研究。MEP 波幅的增高并非在 rTMS 干预后即刻达峰值,而是在干预后 10 min,提示运动皮质回路对 rTMS 的反应是一个相对缓慢的过程。

Boylan 等^[16]曾报道,高频 rTMS(10 Hz,110% RMT,2000 次脉冲)干预 PD 患者 SMA 可引起不良反应。其中,2 例因紧张而不愿接受 rTMS 干预,另有 3 例在干预中出现头皮不适。分析其产生不良反应的原因可能与受试者依从性差及 rTMS 参数的选择有关。刺激频率过高,刺激强度过大,以及总刺激脉冲数过多均可能是引起受试者不适的原因。其他有关 SMA 磁刺激的研究均未见不良反应报道^[5,9]。本研究所有入组者依从性均较好,完成整个干预过程,其间未见不良反应。

运动皮质兴奋性的改变是 PD 发生机制中的重要环节,而 rTMS 为研究 PD 的机制提供了新思路,并为改善 PD 患者临床运动功能引入了新方法。本研究以频率为 5 Hz 的 rTMS 对 PD 患者 SMA 进行干预后发现,rTMS 可影响刺激位点局部的神经元功能,改善 SMA 的兴奋性,并通过皮质间纤维联系影响 M1 区的兴奋性。PD 患者 SMA 兴奋性的情况比较复杂,易受 PD 患者临床类型、病程阶段以及服药情况等因素的影响。鉴于对 SMA 区磁刺激处于尝试阶段,本研究仅对神经电生理学指标进行了监测,尚未涉及临床评分层面。有关 rTMS 干预 SMA 的作用机制及最佳干预方案的确定,尚有待系统干预以及与功能影像学技术相结合进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann E, et al. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 1994, 117: 847-858.
- [2] Sackeim H. Repetitive transcranial magnetic stimulation: what are the next steps? *Biol Psychiatry*, 2000, 48: 959-961.
- [3] Haslinger B, Erhard P, Kampfe N, et al. Event-related functional magnetic resonance imaging in Parkinson's disease before and after levodopa. *Brain*, 2001, 124: 558-570.
- [4] 高峻岭, 梅元武, 张振建, 等. 低频重复经颅磁刺激在帕金森病中的康复治疗作用. *中华物理医学与康复杂志*, 2003, 25: 672-674.
- [5] Livia B, Viviana V, Giacomo K, et al. Low frequency rTMS of the SMA transiently ameliorates peak-dose LID in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117: 1917-1921.
- [6] 王新德. 帕金森病和帕金森综合征的诊断标准和鉴别诊断. *中华神经精神科杂志*, 1985, 18: 255-256.
- [7] Fahn S, Elton R. Unified Parkinson's disease rating scale//Fahn S, Marsden C, Goldstein M, eds. *Recent development in Parkinson's disease*. New Jersey: Macmillan, 1987: 153-163.
- [8] Hoehn M, Yahr M. Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 1967, 17: 427-442.
- [9] Koch G, Brusa L, Caltagirone C, et al. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease. *Neurology*, 2005, 65: 623-625.
- [10] Lefaucheur JP, Drouot X, Von RF, et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2004, 15: 2530-2541.
- [11] Bostantjopoulou S, Katsarouli Z, Zafiriou D, et al. Abnormality of N30 somatosensory evoked potentials in Parkinson's disease: a multidisciplinary approach. *Neurophysiol Clin*, 2000, 30: 368-376.
- [12] Lefaucheur JP. Motor cortex dysfunction revealed by cortical excitability studies in Parkinson's disease: influence of antiparkinsonian treatment and cortical stimulation. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116: 244-253.
- [13] Pierantozzi M, Mazzone P, Bassi A, et al. The effect of deep brain stimulation on the frontal N30 component of somatosensory evoked potentials in advanced Parkinson's disease patients. *Clin Neurophysiol*, 1999, 110: 1700-1707.
- [14] Rossini PM, Babiloni F, Babiloni C, et al. Topography of spatially enhanced human short-latency somatosensory evoked potentials. *Neuro report*, 1997, 8: 991-994.
- [15] Kaoru M, Atsuo M, Toshiyuki F, et al. Increased corticospinal excitability after 5Hz rTMS over the human supplementary motor area. *J Physiol*, 2005, 562: 295-306.
- [16] Boylan L, Pullman S, Lisanby S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*, 2001, 112: 259-264.

(收稿日期: 2007-08-27)

(本文编辑: 吴倩)

[1] Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wassermann E, et al. Responses to rap-