

## · 研究简报 ·

## 经颅磁刺激在阿尔茨海默病与额颞叶痴呆鉴别诊断中的应用

韩璐 李攀 张惠红 王艳 张雪青 周玉颖

**【摘要】 目的** 探讨经颅磁刺激(TMS)在阿尔茨海默病(AD)与额颞叶痴呆(FTD)鉴别诊断中的应用价值。**方法** 共选取符合入组标准的AD患者70例(纳入AD组)及FTD患者50例(纳入FTD组),收集记录其一般资料情况。采用TMS检查2组患者静息运动阈值、易化运动阈值及皮质静息期,并对其结果进行比较、分析。**结果** 2组患者在年龄、性别、受教育年限等方面组间差异均无统计学意义( $P>0.05$ )。经TMS检查发现,AD组患者静息运动阈值[(44.21±7.770)%]、易化运动阈值[(31.81±5.947)%]均较FTD组[分别为(47.84±9.671)%和(34.75±6.751)%]明显降低,组间差异均具有统计学意义( $P<0.05$ );AD组患者皮质静息期[(151.5±31.0)ms]较FTD组皮质静息期[(159.8±29.53)ms]有缩短趋势,但组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 通过TMS检查发现,AD患者运动皮质兴奋性较FTD患者明显增强,提示TMS检查可作为鉴别诊断AD与FTD患者的有效辅助手段。

**【关键词】** 阿尔茨海默病; 额颞叶痴呆; 经颅磁刺激; 运动阈值; 皮质静息期

痴呆患者脑皮质功能通常存在不同程度改变,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)可评价神经变性病患者的运动皮质兴奋性改变<sup>[1]</sup>,使其成为鉴别诊断痴呆的电生理手段之一。在痴呆患者中,阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)和额颞叶痴呆(frontotemporal dementia, FTD)是两种最常见痴呆类型,本研究拟通过TMS观察AD及FTD患者运动皮质兴奋性改变,从而探讨鉴别诊断AD及FTD的客观指标。

## 对象与方法

## 一、研究对象

共选取2012年10月至2014年1月期间在天津市环湖医院痴呆诊疗中心就诊的痴呆患者120例,患者剔除标准包括:伴有意识障碍、严重失语,无法完成神经心理学量表评价;患者症状由其他系统疾病或神经系统非退行性疾病(如血管性病变等)引起;患有其他神经系统疾病(如脑卒中、癫痫、脑肿瘤、脑外伤、有一氧化碳中毒史、长期嗜酒史等);由于手术等原因颅内永久性金属夹子;安装心脏起搏器等。所有患者均至少经2名有经验神经内科医师详细询问病史及查体,所有患者均经颅脑MRI检查,部分患者经<sup>18</sup>F-脱氧葡萄糖-正电子发射计算机断层扫描技术和匹兹堡复合B-正电子发射计算机断层扫描术检查,根据其检查结果并参考美国国立神经病学、语言障碍和卒中研究所-阿尔茨海默病及相关疾病协会(NINCDS-ADRDA)制订的AD诊断标准对患者进行筛选<sup>[2]</sup>,共有70例患者符合AD诊断标准并纳入AD组;余50例患者均符合1998年Neary标准<sup>[3]</sup>及2011年修订的额颞叶痴呆行为障碍诊断指南中FTD诊断标准<sup>[4]</sup>,并将其纳入FTD组。

2组患者入组2周前均未服用影响脑皮质或脊髓兴奋性的药物。所有患者均有可靠照料者陪伴,患者及其家属对本研究

均知情同意并签署相关文件,本研究同时得到天津市环湖医院伦理委员会批准。

## 二、一般资料采集

采用病例对照试验设计,所有患者入组时均详细记录其年龄、性别、身高、体重、受教育程度、痴呆家族史以及是否伴有高血压、糖尿病、心脏病(如心房颤动、心肌梗死、心绞痛和心力衰竭等)、卒中和(或)短暂性脑缺血发作病史;是否伴有甲状腺功能低下,是否有脑外伤、脑肿瘤、血液病、中毒史、吸烟史、饮酒史等。

## 三、TMS检查

所有患者均由经过正规培训、经验丰富的神经电生理医师进行TMS检查,检查设备选用Mag Pro30型磁刺激器(美国Dantec公司产)及MC-B70蝶形线圈(线圈内径10 mm,外径50 mm,高度6 mm,质量900 g),最大输出磁场强度为2.5 T,肌电记录装置选用V2.1.2型Keypoint 4C型肌电/诱发电位仪。TMS检查在安静隔音环境中进行,患者坐在有扶手椅子上,全身处于放松状态,将表面电极置于一侧手拇短展肌肌腹部位,参考电极置于肌腱处,地线置于腕部。磁刺激点为对侧第一躯体运动区(即手代表区),相当于国际10~20系统C3、C4点附近。将TMS线圈贴近患者头皮表面,使两线圈磁力线交汇点位于刺激点中心,手柄垂直指向患者枕侧,分别检测2组患者静息运动阈值、易化运动阈值及皮质静息期。

静息运动阈值检测时要求患者保持放松状态,通过TMS刺激患者拇短展肌代表区,如10次刺激中有5次可以使静息状态下拇短展肌产生波幅>50 μV运动诱发电位的最小磁刺激强度即为静息运动阈值。易化运动阈值检测时要求患者拇短展肌保持最大收缩状态,在静息运动阈值水平上降低磁刺激强度,继续刺激拇短展肌代表区,如10次刺激中有5次可以使收缩状态下拇短展肌产生波幅>50 μV运动诱发电位的最小磁刺激强度即为易化运动阈值。皮质静息期定义为肌电活动被抑制的时期,即从肌电消失至重新出现肉眼可见肌电活动的时间,检测时要求患者拇短展肌保持最大收缩状态,此时会记录到肌电信号,以140%静息运动阈值刺激皮质第一躯体运动区(即手代表区),测量肌电信号从消失至肌电信号再次出现的时间,共检

测 10 次,计算其平均值并作为皮质静息期持续时间实测值。本研究每位患者静息运动阈值、易化运动阈值及皮质静息期均进行双侧检测。

#### 四、统计学分析

本研究所得计量数据以( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 SPSS 15.0 版统计学软件包进行数据分析,计数资料比较采用 $\chi^2$ 检验,计量资料组内比较采用配对样本 $t$ 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

### 结 果

#### 一、2 组患者一般资料情况比较

AD 组患者共有男 33 例,女 37 例,年龄( $69.3 \pm 9.5$ )岁;FTD 组患者共有男 24 例,女 26 例,年龄( $68.0 \pm 7.7$ )岁。2 组患者年龄、性别、病程以及高血压、糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、吸烟史、饮酒史、受教育年限、痴呆家族史等情况详见表 1,表中数据经统计学比较,发现组间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

#### 二、2 组患者 TMS 检查结果比较

2 组患者静息运动阈值、易化运动阈值双侧间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),AD 组静息运动阈值、易化运动阈值均较 FTD 组降低,组间差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ );AD 组皮质静息期较 FTD 组有缩短趋势,但组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具体数据见表 2。

### 讨 论

阿尔茨海默病(AD)以进行性智能减退、记忆障碍等认知功能异常为主要表现,患者病灶通常以颞叶和顶叶受损为主。额颞叶痴呆(FTD)患者以社会行为、人格改变及语言功能障碍为主要特点,其病灶通常以额叶和(或)颞叶萎缩为主。AD 和 FTD 是目前主要引起认知功能障碍的两种神经变性疾病,虽然两者临床特征不同,但不典型的 AD 和 FTD 患者其病情互有重叠表现,使二者的诊断及鉴别诊断十分困难,如临床上有很多 FTD 患者被误诊为 AD,甚至精神疾患,造成治疗延误<sup>[5]</sup>。目前临床针对 AD 和 FTD 的鉴别诊断主要依赖于临床表现并结合

影像学特征<sup>[6]</sup>,缺乏敏感度和特异度高的客观指标。

经颅磁刺激(TMS)是 Barker 等学者于 1985 年创立的一种脑皮质刺激方法,通过利用时变磁场作用于大脑皮质诱发感应电流并影响皮质神经细胞动作电位,从而调整脑内代谢及神经电活动,具有无痛、无创、操作简便、安全可靠等优点,很适合临床及实验室进行脑功能研究<sup>[7]</sup>。采用不同参数的 TMS 可易化或抑制机体运动诱发电位,从而记录到两类反映大脑皮质兴奋性的客观指标,一类是皮质兴奋性指标,另一类则是皮质抑制性指标。皮质兴奋性指标主要包括静息运动阈值、易化运动阈值和皮质内易化效应;皮质抑制性指标则主要包括皮质静息期、短间隔皮质抑制、长间隔皮质内抑制和半球间抑制等<sup>[8]</sup>,相关研究指出,皮质静息期抑制效应反映了 $\gamma$ -氨基丁酸受体介导的抑制性中间神经元的兴奋性<sup>[9]</sup>,可见通过 TMS 检测受试者初级运动皮质区功能,可了解其运动皮质兴奋性变化。

胆碱能递质系统受损是引起运动皮质兴奋性增高的主要原因之一<sup>[10]</sup>。AD 发病机制包括胆碱能递质系统受损,从病理生理学角度分析,AD 为胆碱能递质受损性痴呆,而 FTD 为非胆碱能递质受损性痴呆<sup>[11]</sup>。有研究表明 AD 患者运动皮质兴奋性增高,如较低强度的磁刺激即可诱发运动电位<sup>[11]</sup>。这种脑皮质兴奋性增高可能与机体胆碱能活性受损和 N-甲基-D-天(门)冬氨酸(NMDA)递质功能异常有关<sup>[12-13]</sup>;另外有学者指出 AD 患者运动皮质兴奋性增高还可能与弥补 AD 患者感觉运动皮质神经元缺失后平衡失调有关,即皮质高兴奋性可能是机体的一种补偿机制<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,AD 组患者静息运动阈值及易化运动阈值均较 FTD 组患者降低,亦表明 AD 患者运动皮质兴奋性显著高于 FTD 患者。

皮质静息期是反映脑皮质抑制功能的客观指标,皮质静息期缩短提示脑皮质兴奋性缺乏抑制控制,造成脑皮质-神经元过度兴奋<sup>[15]</sup>。有研究表明,机体皮质静息期变化与通过 GABA-b 受体介导的皮质抑制环路功能有关<sup>[16]</sup>。本研究中 AD 组患者皮质静息期较 FTD 组有缩短趋势,提示其 GABA-b 环路抑制可增强谷氨酸受体活性,即 AD 患者可能存在早期无临床症状的氨基丁酸及胆碱能系统改变,而这些改变在 FTD 患者中则不存在<sup>[17]</sup>。

表 1 2 组患者基本临床资料比较

| 组别    | 例数 | 性别(例)     |          | 年龄<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 发病年龄<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | 病程<br>[M(P25, P75), 岁]    | 高血压病史<br>[n(%)] |
|-------|----|-----------|----------|-----------------------------|-------------------------------|---------------------------|-----------------|
|       |    | 男         | 女        |                             |                               |                           |                 |
| AD 组  | 70 | 33        | 37       | $69.34 \pm 9.53$            | $67.83 \pm 8.25$              | 3(2.5, 4.00)              | 16(22.85)       |
| FTD 组 | 50 | 24        | 26       | $68.00 \pm 7.65$            | $65.31 \pm 6.12$              | 2.00(1.00, 2.25)          | 12(24.00)       |
| 组别    | 例数 | 糖尿病史      |          | 吸烟史                         | 饮酒史                           | 受教育年限<br>[M(P25, P75), 年] | 痴呆家族史<br>[n(%)] |
|       |    | [n(%)]    | [n(%)]   |                             |                               |                           |                 |
| AD 组  | 70 | 10(14.29) | 5(7.15)  | 12(17.15)                   | 7(10.00)                      | 12(6.00, 15.00)           | 13(18.58)       |
| FTD 组 | 50 | 8(16.00)  | 7(14.00) | 15(30.00)                   | 9(18.00)                      | 12(9.00, 15.00)           | 6(12.00)        |

表 2 2 组患者 TMS 检查结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别    | 例数 | 静息运动阈值(%)           |                     |                     | 易化运动阈值(%)           |                     |                     | 皮质静息期(ms)         |                   |                   |
|-------|----|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|       |    | 左侧                  | 右侧                  | 平均                  | 左侧                  | 右侧                  | 平均                  | 左侧                | 右侧                | 平均                |
| AD 组  | 70 | $43.75 \pm 6.870^a$ | $44.33 \pm 8.530^a$ | $44.21 \pm 7.770^a$ | $31.74 \pm 6.047^a$ | $32.68 \pm 5.862^a$ | $31.81 \pm 5.947^a$ | $150.9 \pm 31.5$  | $151.6 \pm 29.5$  | $151.5 \pm 31.0$  |
| FTD 组 | 50 | $48.34 \pm 8.624$   | $46.45 \pm 7.911$   | $47.84 \pm 9.671$   | $34.55 \pm 6.831$   | $35.24 \pm 4.756$   | $34.75 \pm 6.751$   | $158.6 \pm 30.23$ | $160.5 \pm 29.44$ | $159.8 \pm 29.53$ |

注:与 FTD 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

综上所述,本研究 TMS 检查结果显示,AD 组患者静息运动阈值、易化运动阈值均较 FTD 组患者明显降低( $P < 0.05$ ),表明 AD 患者运动皮质兴奋性较 FTD 患者明显增高,提示 TMS 检查可作为鉴别诊断 AD 及 FTD 患者的有效辅助手段。需要指出是,神经电生理检查仅只能作为痴呆评价和鉴别诊断的辅助工具,在实际临床工作中仍须结合患者症状、病程经过、神经心理学量表数据、影像学特征等进行综合分析,从而使患者得到早期诊断及系统治疗。

### 参 考 文 献

- [1] Nardone R, Golaszewski S, Ladurner G, et al. A review of transcranial magnetic stimulation in the in vivo functional evaluation of central cholinergic circuits in dementia[J]. Dement Geriatr Cogn Disord, 2011, 32(1):18-25.
- [2] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease[J]. Neurology, 1984, 34(7):939-944.
- [3] Neary D, Snowden JS, Gustafson L, et al. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria[J]. Neurology, 1998, 51(6):1546-1554.
- [4] Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia [J]. Brain, 2011, 134(9):2456-2477.
- [5] 骆雄,唐牟尼,郁俊昌,等. 额颞叶痴呆患者的临床特征与早期诊断[J]. 临床精神医学杂志, 2013, 23(1):39-41.
- [6] 周爱红,魏翠柏,张亚旭,等. 语义性痴呆患者的临床、影像及神经心理学特点[J]. 中华神经科杂志, 2012, 45(2):84-89.
- [7] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. Neuron, 2007, 55(2):187-199.
- [8] 李支援,吴宗耀. 磁刺激运动诱发电位有关参数及其生理评价研究现况[J]. 国外医学物理医学与康复分册, 2003, 23(4):164-166.
- [9] Railhu N, Ravindran LN, Levinson AJ, et al. Inhibition of the cortex using transcranial magnetic stimulation in psychiatric populations: current and future directions[J]. J Psychiatry Neurosci, 2012, 37(6):369-378.
- [10] Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, et al. Motor cortex hyperexcitability to transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(4):555-559.
- [11] Ferreri F, Pauri F, Pasqualetti P, et al. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation study[J]. Ann Neurol, 2003, 53(1):102-108.
- [12] Alberici A, Bonato C, Calabria M, et al. The contribution of TMS to frontotemporal dementia variants[J]. Acta Neurol Scand, 2008, 118(4):275-280.
- [13] Battaglia F, Wang HY, Ghilardi MF, et al. Cortical plasticity in Alzheimer's disease in humans and rodents [J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(12):1405-1412.
- [14] Pennisi G, Ferri R, Lanza G, et al. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: a neurophysiological marker of cortical hyperexcitability[J]. J Neural Transm, 2011, 118(4):587-598.
- [15] Inghilleri M, Conte A, Frasca V, et al. Altered response to rTMS in patients with Alzheimer's disease[J]. Clin Neurophysiol, 2006, 117(1):103-109.
- [16] Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, et al. Differential effects on motor cortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans [J]. J Physiol, 1999, 517(2):591-597.
- [17] Issac TG, Chandra SR, Nagaraju BC. Transcranial magnetic stimulation in patients with early cortical dementia: A pilot study[J]. Ann Indian Acad Neurol, 2013, 16(4):619-622.

(修回日期:2015-03-20)

(本文编辑:易 浩)

### · 消息 ·

## 第十一届“脑卒中患者运动再学习方案”学习班(国家级继续教育项目)通知

北京大学第一医院康复医学科自 1999 年将澳大利亚悉尼大学 Carr JH 和 R Shepherd 教授编著的《A Motor Relearning Programme for Stroke》一书翻译成中文版《中风病人的运动再学习方案》并发行后,已连续举办十届全国学习班。2007 年又将 JH Carr 和 R Shepherd 教授编著的《Stroke Rehabilitation: Guidelines for Exercise and Training to Optimize Motor Skill》一书翻译成中文版《脑卒中康复:优化运动技能的练习与训练指南》,成为运动再学习方案的升级版。该书介绍了大量相关研究新成果,为运动再学习方案提供了更加深入的科学依据。第七~十届全国学习班以新的升级版作为讲义,得到学员高度赞扬。今年将在以往内容基础上增加一些以运动再学习理念为核心的新技术,如机器人辅助训练、功能性电刺激等。学习班采用理论解析与实践操作相结合方式,授课内容强调理论循证性与临床技能实用性。授课时间为 2015 年 10 月 14-19 日(14 日全天报到),学费 2000 元(含书和讲义);食宿统一安排,费用自理。考试合格者授予国家级继续教育学分 10 分。学员请于 9 月 30 日前将报名材料寄到:100034 北京大学第一医院康复医学科 罗春收或 e-mail: luochun226@sina.com,电话联系 010-83575162 或 010-83572455。名额 50 人。若无第二轮通知,请按时到北京市西城区西什库大街 7 号,北京大学第一医院(北大医院)第二住院部一层 A 区康复医学科报到。

北京大学第一医院康复医学科

2015 年 7 月