doi:10.11659/jjssx.07E024149

·临床报道·

多靶点高频重复经颅磁刺激治疗帕金森病冻结步态的效果

陈 珍,张 慧,巩尊科,赵 辉,李晨旭 (徐州市中心医院神经内科,江苏 徐州 221000)

[摘 要] **目的** 观察多靶点重复经颅磁刺激对帕金森病冻结步态的临床疗效。**方法** 选择2023年1月至2024年1月于我院就诊的45例帕金森病冻结步态患者,根据随机数字表法将其分为初级运动皮层(M1)治疗组(M1组)、背外侧前额叶皮层(DLPFC)组(D组)和M1+DLPFC组(MD组),每组15例。M1组患者刺激部位为双侧M1区下肢支配区,D组患者刺激部位为双侧DLPFC,MD组患者为左侧M1区和DLPFC区隔日轮流刺激。比较各组患者帕金森病冻结步态的疗效及情绪评分变化。**结果** D组和MD组各有1例患者失访,最终纳入43例患者。各组患者治疗后的冻结步态量表(FOGQ)评分、"起立-行走"测试(TUGT)总时间、"站立-起始180°转身"测试(SS-180)时间、统一帕金森病运动部分评定量表(UPDRS Ⅲ)评分、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分、汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分均较治疗前改善(P<0.05),且MD组患者改善效果显著优于M1组和D组(P<0.05)。**结论** 双侧M1区和DLPFC区高频重复经颅磁刺激可改善帕金森病患者冻结步态、行走能力和运动功能,缓解抑郁焦虑症状。

[关键词] 帕金森病;冻结步态;重复经颅磁刺激;初级运动皮层;背外侧前额叶层;运动症状
[中图分类号] R742.5 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-07-29

Effect of multi-target high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease

CHEN Zhen, ZHANG Hui, GONG Zun-ke, ZHAO Hui, LI Chen-xu (Department of Neurology, Xuzhou Central Hospital, Xuzhou Jiangsu 221000, China)

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy of multi-target repetitive transcranial magnetic stimulation on freezing of gait in Parkinson's disease. **Methods** A total of 45 Parkinson's disease patients with freezing of gait in our hospital from January 2023 to January 2024 were selected and randomly divided into primary motor cortex (M1) treatment group (M1 group), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) group (D group), and M1+DLPFC group (MD group), with 15 cases in each group. The stimulation site of patients in M1 group was bilateral M1 region lower limb innervation region, the stimulation site of patients in D group was bilateral DLPFC, and the left M1 region and DLPFC region of patients in MD group were stimulated on alternate days. The efficacy of Parkinson's disease patients with freezing of gait and the changes of mood scores were compared among the groups. **Results** One patient in D group and one in MD group were lost to follow-up, and 43 patients were eventually included. The freezing of gait questionnaire (FOGQ) scores, timed up and go test (TUGT) total time, modified standing-start 180° turn test (SS-180) time, unified Parkinson's disease rating scale part Ⅲ (UPDRS Ⅲ) scores, Hamilton depression scale (HAMD) scores and Hamilton anxiety scale (HAMA) scores of patients after treatment were improved compared with those before treatment in all three groups (P<0.05), and the improvement effect of MD group was significantly better than those of M1 group and D group (P<0.05). **Conclusion** High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation targeting bilateral M1 region and DLPFC region can improve freezing of gait, walking ability, and motor function, and alleviate symptoms of depression and anxiety of Parkinson's disease patients.

Keywords: Parkinson's disease; freezing of gait; repetitive transcranial magnetic stimulation; primary motor cortex; dorsolateral prefrontal cortex; motor symptoms

帕金森病是常见的中老年神经系统变性疾病之一,临床表现为运动缓慢和步态异常等,严重影响患者身心健康[1-3]。冻结步态主要表现为起步犹豫,患者常感觉脚被粘在地面上,通常持续数秒,严重时可导致完全无法行走[4-6]。经颅磁刺激是通过脉冲磁场诱导脑皮质形成感应电流并产生动作电位,进而影响脑内代谢和相关电生理活动[7]。重复经颅磁刺激通过在特定皮质区域产生规律连续的脉冲磁场,可对局部大脑皮质产生长时间的兴奋或抑制作用。不同的刺激频率具有不同的效应,高频(>1 Hz)刺激可增加皮质兴奋性和脑血流量,而低频(≤1 Hz)刺激则可降低皮质兴奋性和脑血流量[8]。有研究发现,通过经颅磁刺激初级运动皮层(primary motor cortex,M1)、辅助运动区可有效改善帕金森病患者运动能力[9]。背外侧前额叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex,DLPFC)是临床改善抑郁、认知障碍的治疗靶点,但临床尚无明确的刺激模式。基于此,本研究探讨双侧M1区高频重复经颅磁

[基金项目] 徐州市卫生健康委科技项目(XWKYHT20220163)
[通信作者] 张 慧,E-mail:13282629@qq.com

刺激和左侧DLPFC区高频重复经颅磁刺激以及两点联合重复经颅磁刺激治疗帕金森病冻结步态的临床疗效,观察其对帕金森病患者行走能力、整体运动功能、认知、焦虑、非运动症状的影响,以期为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2023年1月至2024年1月于我院就诊的45例帕金森病冻结步态患者,根据随机数字表法将其分为M1组、DLPFC组(D组)和M1+DLPFC组(MD组),每组15例。各组患者在年龄、性别、病程、Hoehn-Yahr(H-Y)分期方面比较,差异无统计学意义(P>0.05)。患者分组情况仅操作重复经颅磁刺激的技师知晓,其余人员均不知情。纳入标准:年龄45~80岁;符合2015年MDS版帕金森病诊断标准[2],经3名资深帕金森病专家确诊;H-Y分期2~4期;简易精神状态检查量表(mini-mental state examination,MMSE)评分≥24分;稳定服用药物2周以上,且在研究期间不改变药物治疗;能配合完成重复经颅磁刺激治疗、症状评估及头颅磁共振检查。排除标准:帕金森叠加综合征或继发性帕金森综合征;存在经颅磁刺激治疗禁忌证;既往脑部手术史;既往脑部存在占位或脑卒中等中枢神经系统疾病;既往接受过经颅磁刺激或经颅直流电刺激治疗;严重的肢体震颤;不耐受重复经颅磁刺激治疗;患有其他系统严重疾病。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准号:2023-SY-01-003)。

1.2 方法

所有患者每天基本在同一时间的药物作用期接受重复经颅磁刺激治疗,经颅磁刺激仪为英国Magstim Rapid2,线圈为带有动态空气冷设备的8字线圈。患者在重复经颅磁刺激治疗前均需测定静息运动阈值,取坐位,放松上肢,头顶最佳运动控制区放置刺激线圈,调节刺激强度,直至10次试验中有5次产生大于50 V振幅所需的最小刺激强度,即静息运动阈值。

M1组患者刺激部位为双侧M1区下肢支配区,在脑电10/20系统中,M1区下肢支配区的头皮定位点如下:首先定位顶骨中央的Cz点,即Nasion(Nz)至Inion(Iz)连线的中点;然后,从Cz点向一侧移动0.5 cm,再向前2 cm,找到对应M1区下肢支配区的头皮位置。治疗时8字线圈的中心与双侧M1区下肢支配区定位点重合,且紧贴头皮。刺激频率为10 Hz,刺激强度为80%静息运动阈值,串刺激时间1 s,串间歇时间11 s,脉冲总数1 000,先刺激左侧脑区,再刺激右侧脑区,同点隔日刺激,每天1次,共治疗10 d。

D组患者取仰卧位,头部固定,放置耳塞。将蝶形8字线圈连接到经颅磁刺激仪,依据脑电10/20系统,选择双侧DLPFC作为刺激靶点(F3和F4点)。刺激强度、频率、时间、脉冲数量及治疗次数和时间同M1组。

MD组患者采用左侧M1区和DLPFC区隔日轮流刺激的方式,电极位置、刺激强度和脉冲、治疗次数和时间同M1组。

1.3 观察指标

所有患者治疗后30 d回院随访,对于行动不便者上门随访。评估重复经颅磁刺激治疗前及治疗后30 d的临床症状,所有评估均在药物作用期,且尽量保证在同一时间段内进行。基于既往相关研究,将国际通用的冻结步态量表(freezing of gait questionnaire, FOGQ)评分作为主要疗效指标[10],将"起立-行走"测试(timed up and go test, TUGT)及改良"站立-起始180°转身"测试(modified standing-start 180° turn test, SS-180)时间作为次要疗效指标[11]。采用统一帕金森病运动部分评定量表(unified Parkinson′s disease rating scale part Ⅲ, UPDRS Ⅲ)评估重复经颅磁刺激对整体运动功能的影响,采用MMSE、蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)、额叶功能评定(frontal assessment battery, FAB)评估患者的认知功能,采用汉密尔顿抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD)、汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)评估患者抑郁、焦虑情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0统计学软件分析数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用*Tukey*法,组内比较采用配对样本t检验;计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者FOGQ评分

治疗后D组和MD组各失访1例,其余患者均完成随访。各组患者治疗前FOGQ评分比较差异无统计学意义(P>0.05);与治疗前比较,各组患者治疗后FOGQ评分均明显下降(P<0.05);MD组患者治疗后FOGQ评分低于M1组和D组,差异有统计学意义(P<0.05),见表1。

2.2 患者TUGT总时间和SS-180时间比较

各组患者治疗后的TUGT总时间和SS-180时间均短于治疗前(P<0.05);MD组患者治疗后的TUGT总时间和SS-180时间均显著短于M1组和D组(P<0.05),见表2。

表1 各组患者FOGQ评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	治疗前	治疗后	t	P
M1组	15	14.35±5.42	11.55±4.85*	32.524	<0.001
D组	14	13.55±4.42	11.67±4.16*	26.535	<0.001
MD组	14	13.41±5.11	9.15±4.36	26.834	<0.001
F		0.152	33.434		
P		0.763	<0.001		

*:与MD组比较,P<0.05

2.3 非运动症状指标

各组患者治疗前后的MMSE、MoCA、FAB评分比较,差异无统计学意义(P>0.05);各组患者治疗后的HAMD、HAMA、UPDRS Ⅲ评分均明显低于治疗前(P<0.05)。MD组患者治疗后HAMD、HAMA、UPDRS Ⅲ评分均明显低于M1组和D组(P<0.05),见表3~4。

表2 各组患者治疗前后的TUGT总时间和SS-180时间比较($\bar{x}\pm s$,s)

组别	n	TUGT总时间		t	P	SS-180时间		t	P
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
M1组	15	27.36±5.24	21.04±5.04*	34.734	<0.001	6.19±2.00	5.24±1.67*	25.543	<0.001
D组	14	27.03±5.15	20.52±4.98*	25.535	<0.001	6.25±1.98	5.46±1.59*	25.574	<0.001
MD组	14	27.27±4.99	14.63±5.63	36.653	<0.001	6.35±1.93	4.04±1.14	28.468	<0.001
F		0.146	26.252			0.263	33.631		
P		0.768	<0.001			0.698	<0.001		

*:与MD组比较,P<0.05

表3 各组患者治疗前后MMSE、MoCA、FAB评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	MMSE评分		MoCA评分		FAB评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
M1组	15	24.63±1.67	23.64±1.73	19.35±2.48	18.89±2.63	12.59±2.78	12.03±1.74
D组	14	25.91±1.41	24.63±1.52	20.36±3.98	19.98±3.24	11.59±2.61	10.95±1.68
MD组	14	26.45±1.71	25.62±1.53	21.09±4.23	20.78±3.84	11.45±2.60	11.62±1.53
F		0.305	0.362	0.252	0.284	0.425	0.253
P		0.679	0.665	0.704	0.688	0.632	0.703

表4 各组患者治疗前后HAMD、HAMA、UPDRS Ⅲ评分比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	n	HAMD评分		HAMA评分		UPDRS Ⅲ评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
M1组	15	12.98±6.73	10.02±2.73*#	11.62±4.79	8.62±4.79*#	46.13±11.43	40.43±2.14*#
D组	14	13.18±6.21	10.63±2.73*#	11.82±4.91	8.94±3.79*#	43.23±10.73	39.32±2.43*#
MD组	14	14.82±6.61	7.35±2.04*	12.32±4.36	7.74±3.79*	41.68±12.96	33.35±1.43*
F		0.356	32.533	2.036	33.364	2.035	36.543
P		0.658	<0.001	0.389	<0.001	0.389	<0.001

*:与治疗前比较,P<0.05;#:与MD组比较,P<0.05

3 讨论

冻结步态作为帕金森病常见的临床表现,多在起步、转弯、狭窄空间、接近目标时发生,而环境、情绪、认知等因素对冻结步态的影响较大[12-13]。冻结步态发生率随帕金森病病程的增加而升高,增加了患者跌倒和骨折的风险,进而导致患者的焦虑、抑郁等不良心理问题,严重影响其生活质量[14-15]。

辅助运动区位于大脑半球的内侧面及M1区下肢支配区的前方,主要参与运动程序的预先制定,并且与M1区紧密协作,确保运动程序能够顺利执行[16]。研究显示,M1区高频重复经颅磁刺激可使辅助运动区血氧水平依赖性信号增加,即间接激活辅助运动区的神经活动[17]。最新重复经颅磁刺激临床治疗指南推荐应用双侧M1重复经颅磁刺激可改善帕金森病患者运动功能(B级推荐)[18]。Kostic等[19]发现,与帕金森病非冻结步态患者相比,帕金森病冻结步态患者左侧M1区、额下回和顶下小叶的灰质萎缩更明显,且冻结步态的严重程度与双侧额顶叶皮质的体积相关。冻结步态患者由于介导的预期性姿势调整障碍,无法有效地与M1区介导的行走启动整合,导致起步困难或者冻结步态的发生。本研究结果显示,MD组患者治疗后的FOGQ评分低于M1组和D组,提示M1区联合DLPFC区高频重复经颅磁刺激可以改善帕金森病患者冻结步态;MD组患者治疗后的TUGT总时间、SS-180时间均短于M1组和D组,提示高频刺激M1区联合DLPFC区能显著改善帕金森病冻结步态患者的转身及整体行走能力。另外,本研究发现,MD组患者治疗后的UPDRS Ⅲ评分低于M1组和D组,提示M1区联合DLPFC区高频重复经颅磁刺激可改善帕金森病患者的整体运动功能。本研究结果显示,各组患者的MMSE、MoCA、FAB评分治疗前后均无统计学意义,而

各组患者治疗后HAMD、HAMA评分均低于治疗前,且MD组患者低于M1组和D组,提示M1区和DLPFC区高频重复经颅磁刺激虽不能改善帕金森病冻结步态患者的认知功能,但可有效改善帕金森病冻结步态患者相关的不良情绪。重复经颅磁刺激治疗帕金森病的原理主要基于其对大脑皮质神经细胞兴奋性的影响。高频重复经颅磁刺激能够增加局部神经元活动,提高皮质兴奋性。这种刺激可能通过改变神经元的兴奋性,影响神经递质、激素、脑源性神经营养因子、血流量及代谢,进而调节大脑功能。对于帕金森病冻结步态患者,高频重复经颅磁刺激M1区和DLPFC区可能促进前额叶多巴胺的释放,改善运动能力[20]。同时,刺激DLPFC区能增强视觉处理能力,进一步改善运动功能[21]。

情绪障碍在帕金森病中是一种常见的非运动症状,其发生与前额叶皮层的功能密切相关。前额叶皮层,特别是DLPFC,在情绪调节和认知控制中具有重要作用。本研究结果证实,高频重复经颅磁刺激M1区联合DLPFC区不仅能有效改善帕金森病患者的冻结步态症状,同时也对患者的抑郁和焦虑症状有改善作用。M1区、前运动皮层和前额叶区域通过前纵束系统相互连接,神经网络可能在整合不同额叶局部网络的活动、调节运动控制以及情绪加工中发挥作用。前纵束是大脑中连接额叶、顶叶和颞叶的神经纤维束,其在传递运动和认知信息方面起着关键作用。通过重复经颅磁刺激这些区域,可以增强神经网络的活性,从而可能对帕金森病患者的运动功能和情绪状态产生积极影响[22]。

综上所述,高频刺激M1区联合DLPFC区可改善帕金森病患者的冻结步态症状及情绪障碍。重复经颅磁刺激对冻结步态症状的改善可减轻帕金森病患者的抑郁、焦虑情绪,从而减少冻结步态的发生和持续时间。

[参考文献]

[1] Jankovic J, Tan EK. Parkinson's disease: etiopathogenesis and treatment[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2020, 91(8):795-808. doi: 10.1136/jnnp-2019-322338.

[2] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30(12):1591-1601. doi:10.1002/mds.26424.

[3] Erro R, Stamelou M. The motor syndrome of Parkinson's disease[J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 132:25-32. doi:10.1002/mds.26424.

[4] Gao C, Liu J, Tan Y, et al. Freezing of gait in Parkinson's disease: pathophysiology, risk factors and treatments[J]. Transl Neurodegener, 2020, 9:12. doi:10.1186/s40035-020-00156-5.

[5] Weiss D, Schoellmann A, Fox MD, et al. Freezing of gait: understanding the complexity of an enigmatic phenomenon[J]. Brain, 2020, 143(1): 14-30. doi:10.1093/brain/awz350.

[6] Gilat M, Ginis P, Zoetewei D, et al. A systematic review on exercise and training-based interventions for freezing of gait in Parkinson's disease [J]. NPJ Parkinson's Dis, 2021, 7(1): 81. doi: 10.1038/s41531-021-00220-5.

[7] Ehgoetz Martens KA, Peterson DS, Almeida QJ, et al. Behavioural manifestations and associated non-motor features of freezing of gait: a narrative review and theoretical framework[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2020, 116:350-364. doi:10.1016/j.neubiorev.2020.06.026.

[8] Okuma Y, Silva De Lima AL, Fukae J, et al. A prospective study of falls in relation to freezing of gait and response fluctuations in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 46:30-35. doi:10.1016/j.parkreldis.2017.10.012.

[9] Bekkers EMJ, Dijkstra BW, Dockx K, et al. Clinical balance scales indicate worse postural control in people with Parkinson's disease who exhibit freezing of gait compared to those who do not: a meta-analysis[J]. Gait Posture, 2017, 56:134-140. doi:10.1016/j.gaitpost.2017.05.009.

[10] Hariz GM, Wictorin K, Miller M, et al. Development and testing of a self-administered version of the Freezing of Gait Questionnaire[J]. BMC Neurol, 2010, 10:85. doi: 10.1186/1471-2377-10-85.

[11] Podsiadlo D, Richardson S. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons[J]. J Am Geriatr Society, 1991, 39(2):142-148. doi:10.1111/j.1532-5415.1991.tb01616.x.

[12] Witt I, Ganjavi H, Macdonald P. Relationship between freezing of gait and anxiety in Parkinson's disease patients: a systemic literature review[J]. Parkinsons Dis, 2019, 2019:6836082. doi:10.1155/2019/6836082.

[13] Nieuwboer A, Giladi N. Characterizing freezing of gait in Parkinson's disease: models of an episodic phenomenon[J]. Mov Disord, 2013, 28(11):1509-1519. doi:10.1002/mds.25683.

[14] Vandenbossche J, Deroost N, Soetens E, et al. Freezing of gait in Parkinson disease is associated with impaired conflict resolution[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2011, 25(8):765-773. doi:10.1177/1545968311399747.

[15] Jacobs JV, Lou JS, Kraakevik JA, et al. The supplementary motor area contributes to the timing of the anticipatory postural adjustment during step initiation in participants with and without Parkinson's disease[J]. Neuroscience, 2009, 164(2):877-885. doi:10.1016/j.neuroscience.2009.08.002.

[16] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2):474-528. doi:10.1016/j.clinph.2019.11.002.

[17] Lyu J, Zhu L, Wang X, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) protects against ischemic stroke by inhibiting M1 microglia polarization through let-7b-5p/HMGA2/NF-κB signaling pathway[J]. BMC Neurosci, 2022, 23(1):49. doi:10.1186/s12868-022-00735-7.

[18] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病重复经颅磁刺激治疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2021, 54(10): 1002-1011. doi: 10.3969/j.issn.1002-0152.2021.010.001.