

低频重复经颅磁刺激治疗帕金森病焦虑失眠的疗效分析

陈宇¹, 赵静¹, 万志荣¹, 缪国专²

摘要 目的:观察低频重复经颅磁刺激(rTMS)治疗帕金森病(PD)合并焦虑、失眠患者的疗效。方法:将PD合并焦虑、失眠患者64例随机分成观察组和对照组,每组32例。观察组在常规PD药物治疗基础上接受右侧前额叶背外侧区1 Hz的低频rTMS治疗;对照组接受常规PD药物治疗基础上接受右侧前额叶背外侧区假性磁刺激治疗;均治疗4周。比较治疗前、后2组患者的运动功能、焦虑状态及失眠情况的变化。结果:治疗前,2组的运动障碍疾病协会修订统一帕金森病评定量表(MDS-UPDRS-Ⅲ)评分、Hoehn-Yahr评分、焦虑自评量表(SAS)评分、匹兹堡睡眠质量指数(PSQI)评分差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,对照组的上述量表评分与治疗前差异无统计学意义($P>0.05$);观察组的上述量表评分均低于同组治疗前,且低于对照组治疗后(均 $P<0.05$)。结论:低频rTMS治疗可能有助于改善PD合并焦虑、失眠患者的运动功能和焦虑状态,提高其睡眠质量。

关键词 帕金森病;焦虑;失眠;低频重复经颅磁刺激

中图分类号 R741;R741.05;R742;R493 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20211034

本文引用格式:陈宇, 赵静, 万志荣, 缪国专. 低频重复经颅磁刺激治疗帕金森病焦虑失眠的疗效分析[J]. 神经损伤与功能重建, 2022, 17(8): 449-451, 475.

作者单位

1. 航天中心医院神经内科

北京 100049

2. 解放军总医院海南医院神经外科

海南 三亚 572013

收稿日期

2021-12-06

通讯作者

缪国专

miaogzh@sina.com

The Effect of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Anxiety and Insomnia in Patients with Parkinson's Disease CHEN Yu¹, ZHAO Jing¹, WAN Zhi-rong¹, MIAO Guo-zhuan². 1. Department of Neurology, Aero Space Center Hospital, Beijing 100049, China; 2. Department of Neurosurgery, Hainan Hospital of PLA General Hospital, Hainan Sanya 572013, China

Abstract Objective: To evaluate the efficacy of low frequency-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on anxiety and insomnia in patients with Parkinson's disease (PD). **Methods:** 64 patients with PD combined with anxiety and insomnia were enrolled and randomly divided into treatment group and control group, 32 cases in each group. In addition to the conventional PD medication, patients in the treatment group received 1 Hz rTMS in the right dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), and patients in the control group received pseudo-magnetic stimulation in the same area. All the patients were treated for four weeks. The changes of motor function, anxiety state and insomnia before and after treatment were compared between the two groups. **Results:** There were no significant differences in the motor function PD-UPDRS-Ⅲ score, Hoehn-Yahr score, anxiety SAS score, sleep PSQI score between the two groups before treatment ($P>0.05$). After treatment, the above scale scores in the control group were not significantly different from those before treatment ($P>0.05$). The above scale scores in the treatment group were lower than those in the same group before treatment, and were lower than those in the control group after treatment ($P<0.05$). **Conclusion:** Low-frequency rTMS may help to improve the motor function and anxiety state of patients with PD complicated with anxiety and insomnia, and improve their sleep quality.

Key words Parkinson's disease; anxiety; insomnia; low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的神经系统变性病。临床上除表现为震颤、肌张力增高、行动迟缓等运动症状外,还常伴有情绪、认知、睡眠障碍等非运动症状,约25%~40%的PD患者伴焦虑、失眠^[1,2]。PD单纯采用药物治疗很难得到满意疗效。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)治疗具有操作简便、无痛、安全、损伤小等优点,已被广泛用于神经系统变性病的治疗^[3,4],尤其在PD

合并抑郁障碍的治疗方面得到广泛应用且疗效肯定^[5-7],但在PD合并焦虑、失眠方面研究相对较少。本研究旨在观察低频rTMS在PD合并焦虑、失眠方面的疗效,为临床应用提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

连续收集我院2018年3月至2020年5月PD专病门诊及住院部收治的PD合并

焦虑、失眠患者 64 例,随机分为观察组和对照组,各 32 例。观察组男 19 例,女 13 例;平均年龄(65.21±5.32)岁;患病时间 1~6 年,平均(2.59±0.61)年。对照组男 18 例,女 14 例;平均年龄(65.32±5.24)岁;患病时间 1~7 年,平均(2.65±0.63)年。2 组的性别、年龄、病程等差异无统计学意义。本研究经我院伦理委员会通过;全部患者均自愿参加并签署知情同意书。

本研究纳入标准:①符合 2015 年运动障碍协会(Movement Disorder Society,MDS)制定的原发性 PD 的诊断标准^[8]并符合《中国精神疾病分类与诊断标准》中焦虑症诊断标准。②有失眠。③可独立完成问卷。

本研究排除标准:①并发持续性静止性震颤者。②由痴呆、卒中、神经肌肉疾病、多发性硬化等引起运动障碍者。③既往有脑部手术史,或安装心脏起搏器不能耐受治疗者。④Hoehn-Yahn 评分>Ⅲ级,或各种原因导致交流和沟通障碍不能坚持完成 4 周治疗者。⑤既往有精神性疾病或癫痫病者。⑥准备接受焦虑、失眠药物治疗者或病情有变化需要增加此类药物剂量者。

1.2 方法

观察组:在原有 PD 治疗基础上接受低频 rTMS 治疗。采用 MagPro X-100 经颅磁刺激仪(丹麦 Mag Venture);线圈直径 12 cm,刺激频率 1 Hz,峰值刺激强度 1.2 T,T 脉冲时限 100 μs;刺激部位:右侧前额叶背外侧区,刺激 10 s,间歇 5 s,20 min/次,1 次/d,5 次/周,连续 4 周。对照组:在常规治疗基础上接受与观察组部位、强度相同的假性磁刺激。

观察指标:采取与患者面对面访谈的形式进行调查,由神经专科医生进行临床资料收集。①运动障碍疾病协会修订统一帕金森病评定量表(MSD-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale,MDS-UPDRS)-Ⅲ评分:运动功能 3 个维度,单项为 4 级评分制,以 0~4 分为评估范围,分值高者症状重。②Hoehn-Yahn 评分:分值高者病情重。③焦虑评分:采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale,SAS) 20 条目 4 级评分法,得分 50~59 分为轻度焦虑,60~69 分为中度焦虑,70 分以上为重度焦虑,分值越高病情越严重。④睡眠质量评估:采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep quality index,PSQI)评估睡眠质量,分值越高,睡眠质量越差。

1.3 统计学处理

采取 SPSS 26.0 软件分析研究数据。符合正态分布以及方差齐性的计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用独立样本均数 *t* 检验;计数资料以率表示,组间比较

采用 χ^2 检验;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PD 患者运动症状改善情况

治疗前,2 组的运动功能 Hoehn-Yahr 评分和 UPDRS-Ⅲ 评分差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,对照组的 Hoehn-Yahr 评分和 UPDRS-Ⅲ 评分与治疗前差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组的 Hoehn-Yahr 评分和 UPDRS-Ⅲ 评分低于同组治疗前,且低于对照组治疗后(均 *P*<0.05),见表 1。

表 1 2 组治疗前后 PD 运动功能评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	Hoehn-Yahr 评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后		
对照组	32	2.19±0.52	2.16±0.52	1.161	0.255
观察组	32	2.16±0.50	1.83±0.45	4.981	0.000
<i>t</i> 值		-2.450	-2.430		
<i>P</i> 值		0.807	0.018		

组别	例数	UPDRS-Ⅲ 评分		<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
		治疗前	治疗后		
对照组	32	34.28±11.14	34.06±10.25	0.337	0.738
观察组	32	32.06±11.89	26.75±8.85	6.849	0.000
<i>t</i> 值		-0.770	-3.054		
<i>P</i> 值		0.444	0.003		

2.2 PD 患者焦虑状况改善

治疗前,2 组的 SAS 评分差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,对照组的 SAS 评分与治疗前差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组的 SAS 评分低于同组治疗前,且低于对照组治疗后(均 *P*<0.05),见表 2。

表 2 2 组治疗前后 SAS 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
对照组	32	58.81±5.31	58.47±6.09	0.429	0.671
观察组	32	57.59±5.14	48.94±6.45	9.779	0.000
<i>t</i> 值		-0.934	-6.077		
<i>P</i> 值		0.354	0.000		

2.3 PD 患者睡眠质量改善

治疗前,2 组的 PSQI 量表的睡眠效率、睡眠障碍、日间功能障碍和睡眠时间评分差异无统计学意义(*P*>0.05)。治疗后,对照组的 PSQI 量表的睡眠效率、睡眠障碍、日间功能障碍和睡眠时间评分与治疗前差异无统计学意义(*P*>0.05);观察组的 PSQI 量表的睡眠效率、睡眠障碍、日间功能障碍和睡眠时间评分低于同组治疗前,且低于对照组治疗后(均 *P*<0.05),见表 3。

2.4 不良反应发生状况

表3 2组治疗前后PSQI评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	睡眠效率		t值	P值	睡眠障碍		t值	P值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	32	2.41±0.76	2.28±0.81	2.104	0.440	2.25±0.53	2.13±0.71	2.104	0.440
观察组	32	2.44±0.67	1.84±0.72	6.731	0.000	2.38±0.71	1.69±0.53	6.035	0.000
t值		0.175	−2.275			0.701	−2.422		
P值		0.862	0.026			0.486	0.018		

组别	日间功能障碍		t值	P值	睡眠时间		t值	P值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	2.31±0.69	2.22±0.75	0.902	0.375	2.09±0.82	2.00±0.92	1.000	0.325
观察组	2.34±0.75	1.66±0.70	6.566	0.000	2.06±0.92	1.34±0.48	6.411	0.000
t值	0.174	−3.099			−0.172	−3.586		
P值	0.863	0.003			0.864	0.001		

本研究除1例患者出现肩痛外,其余患者均未发现头痛、颈背痛、耳鸣 恶心、癫痫等不良反应。

3 讨论

PD是好发于中老年人的神经系统变性病,以黑质多巴胺能神经元的渐进性缺失,纹状体多巴胺水平降低为主要特征。起病于延髓和嗅球,逐渐波及蓝斑和中缝核,向上发展至桥脑、中脑黑质,最终达到脑皮质。在疾病的演变过程中,除运动症状外还会出现嗅觉减退、失眠、情感障碍及自主神经功能紊乱等非运动症状。当联合胆碱酯酶抑制剂、5-羟色胺再摄取抑制剂控制非运动症状时,部分患者会出现原有PD运动症状的不耐受或加重^[9,10],给治疗带来困难。Pascual等^[11]1994年首次将TMS用于治疗PD。TMS主要包括3种刺激模式:单脉冲(single-pulse transcranial magnetic stimulation, sTMS)、双脉冲TMS (paired transcranial magnetic stimulation, pTMS)及重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。其中rTMS是运用磁场脉冲,以固定频率和强度连续作用于大脑皮质特定部位,调节大脑皮质的兴奋性。PD是由于基底神经节和皮质区(包括初级运动皮质、M1、运动前皮质、辅助运动区)异常的神经元活动所引起^[12],因此在上述区域给与相应磁刺激可改变皮质的兴奋性。其机制可能包括:①抑制大脑皮质兴奋性,改善局部血流,调整神经网络功能异常状态;②激活中脑纹状体多巴胺能通路,改变单胺神经递质紊乱状态;③促进脑源性神经营养因子的合成。

rTMS在PD临床应用及研究的治疗靶点主要选择M1、辅助运动区和右侧前额叶背外侧区。高频可增强皮质兴奋性,低频则起抑制作用。本研究应用1 Hz低频rTMS刺激PD患者右侧前额叶背外侧区,刺激

16000次,结果表明PD患者的运动功能UPDRS评分及Hoehn-Yahr评分得到改善,这与大多数报道低频rTMS可显著改善PD患者(UPDRS-Ⅲ)评分^[13-15]一致。近年来发现焦虑、抑郁症状常出现在PD运动症状之前^[16]。Khedr等^[5]发现rTMS可明显改善PD患者的非运动障碍及焦虑状态,且对运动僵硬的改善优于震颤。Lu RL等^[17]报道,应用rTMS对广泛性焦虑障碍患者右侧背外侧前额皮质进行低频刺激,后在左侧背外侧前额皮质进行高频刺激,患者焦虑得到明显改善。Huang ZY^[18]利用低频rTMS作用于右后顶叶有助于抗焦虑。Rogasch NC^[19]针对右侧背外侧前额皮质进行rTMS具有缓解焦虑的作用。本研究早期阶段发现,PD合并焦虑的发生率是24.7%^[20],应用1 Hz的rTMS治疗PD合并焦虑患者的SAS评分明显减低,与上述报道一致。睡眠障碍亦是PD患者早期常见的非运动症状,尤以快动眼睡眠行为障碍常见。PD早期中缝核和蓝斑核团的变性,改变了快动眼睡眠及非快动眼睡眠的正常结构,影响到丘脑皮质觉醒及睡眠-觉醒周期,造成失眠、异态睡眠及幻觉等^[21]。本研究采用1 Hz的rTMS刺激PD患者右侧背外侧前额皮质区,结果显示患者的失眠症状显著改善,这可能因为刺激的右侧背外侧前额皮质区与额叶多巴胺能神经元及5-羟色胺能神经元位置接近,且能通过远隔效应影响去甲肾上腺能神经元的功能。本研究除1例患者出现肩部疼痛外,其他均未出现不良反应,说明rTMS是安全、便捷、有效的辅助治疗手段,低频刺激右侧背外侧前额皮质区对PD焦虑、失眠有效。本研究的不足之处在于,研究对象样本量较小;未对PD震颤、强直症状进行分层分类;对患者症状的评价采用量表形式,难免受评估者主观因素影响等。后续将在更大范围内扩大样本量研究,进一步探索rTMS对PD伴随非运动症状的治疗效果。

DSA并不少见。本组18例患者中,有4例(22%)首次DSA检查呈现假阴性的结果;3例患者在第2次DSA复查后才发现瘘口;1例患者连续2次DSA检查结果阴性,但结合MRI及CTA检查结果,仍不能排除SDAVF的可能,征得患者家属的同意后行手术探查,最终在胸段发现SDAVF瘘口。所以对于最初的脊髓DSA为阴性,但临床强烈怀疑SDAVF的患者,建议随访脊髓DSA检查^[4]。

总之,要提高SDAVF的早期诊断率需要做到:①提高临床医生对SDAVF认识,对于以肌力下降、感觉障碍、括约肌功能障碍为表现的脊髓损害的患者,当其他疾病不能解释时,警惕到此病的可能;②对于诊断SAH但没有明确原因的患者,应该警惕胸部、背部疼痛和脊髓征象,可能是脊髓SAH的重要突破^[10];③SDAVF首选MRI检查,警惕MRI的间接征象,CTA可以作为SDAVF初筛及术后复查;④对于首次脊髓DSA为阴性,但结合临床不能排除SDAVF的患者,建议随访脊髓DSA检查。

参考文献

[1] Maimon S, Luckman Y, Strauss I. Spinal Dural Arteriovenous Fistula:

A Review[J]. Adv Tech Stand Neurosurg, 2016, 43: 111-137.
[2] Koch C. Spinal dural arteriovenous fistula[J]. Curr Opin Neurol, 2006, 19: 69-75.
[3] Atkinson JL, Miller GM, Krauss WE, et al. Clinical and radiographic features of dural arteriovenous fistula, a treatable cause of myelopathy[J]. Mayo Clin Proc, 2001, 76: 1120-1130.
[4] Ronald AA, Yao B, Winkelman RD, et al. Spinal Dural Arteriovenous Fistula: Diagnosis, Outcomes, and Prognostic Factors[J]. World Neurosurg, 2020, 144: e306-e315.
[5] Flores BC, Klinger DR, White JA, et al. Spinal vascular malformations: treatment strategies and outcome[J]. Neurosurg Rev, 2017, 40: 15-28.
[6] Kralik SF, Murph D, Mehta P, et al. Diagnosis of spinal dural arteriovenous fistula using 3D T2-weighted imaging[J]. Neuroradiology, 2017, 59: 997-1002.
[7] Hunt R, Roberts RM, Mortimer AM. Spinal dural arteriovenous fistula: delay to radiological diagnosis and sources of radiological error[J]. Clin Radiol, 2018, 73: 835.
[8] 杨志勇, 安庆祝, 万海涛, 等. 20例硬脊膜动静脉瘘患者临床特征及影像学特点分析[J]. 中国临床神经科学, 2018, 26: 552-554.
[9] 程少容, 雷继晓, 王鹰, 等. 320排动态容积CT血管造影对硬脊膜动静脉瘘的诊断价值[J]. 介入放射学杂志, 2016, 25: 573-576.
[10] Han J, Cao D, Wang H, et al. Spinal dural arteriovenous fistula presenting with subarachnoid hemorrhage: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97: e0513.

(本文编辑:唐颖馨)

(上接第451页)

参考文献

[1] Prediger RD, Matheus FC, Schwarzbald ML, et al. Anxiety in Parkinson's disease: a critical review of experimental and clinical studies [J]. Neuropsychopharmacology, 2012, 62: 115-124.
[2] Pfeiffer I. Parkinson's disease and nonmotor dysfunction[M]. 2nd ed. New York: Humana Press, 2013: 17-29.
[3] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. Neuron, 2007, 55: 187-199.
[4] Ridding MC, Rothwell JC. Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation[J]? Nat Rev Neurosci, 2007, 8: 559-567.
[5] Khedr EM, Al-Fawal B, Abdel Wraith A, et al. The Effect of 20 Hz versus 1 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Dysfunction in Parkinson's Disease: Which Is More Beneficial[J]? J Parkinsons Dis, 2019, 9: 379-387.
[6] Khedr EM, Mohamed KO, Soliman RK, et al. The effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on advancing Parkinson's disease with dysphagia: double blind randomized clinical trial [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2019, 33: 442-452
[7] Zhou L, Guo Z, Xing G, et al. Antidepressant effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over prefrontal cortex of Parkinson's disease patients with depression: a meta-analysis[J]. Front Psychiatry, 2019, 9: 769.
[8] Postuma RB, Berg D, Stern M, et al. MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2015, 30: 1591-1601.
[9] Nardone R, Brigo F, Versace V, et al. Cortical afferent inhibition abnormalities reveal cholinergic dysfunction in Parkinson's disease: a reappraisal[J]. J Neural Transm, 2017, 124: 1417-1429.
[10] Takahashi M, Tabu H, Ozaki A, et al. Antidepressants for depression, apathy, and gait instability in Parkinson's disease: a multicenter randomized study[J]. Intern Med, 2019, 58: 361-368.
[11] Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Brasil-Neto JP, et al. Akinesia in Parkinson's disease. II. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation[J]. Neurology, 1994, 44: 892-898.
[12] Chou YH, Hickey PT, Sundman M, et al. Effects of repetitive

transcranial magnetic stimulation on motor symptoms in Parkinson disease: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Neurology, 2015, 72: 432-440.
[13] Hamada M, Ugawa Y, Tsuji S, et al. High-frequency rTMS over the supplementary motor area improves bradykinesia in Parkinson's disease: sub-analysis of double-blind sham-controlled study[J] J Neurol Sci, 2009, 287: 143-146.
[14] Shirota Y, Ohtsu H, Hamada M, et al. Supplementary motor area stimulation for Parkinson disease: a randomized controlled study[J]. Neurology, 2013, 80: 1400-1405.
[15] 王丽敏, 王丽娟, 黄巧, 等. 低频重复经颅磁刺激对不同亚型帕金森病运动症状的疗效观察[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17: 841-843.
[16] Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease[J]. Neurobiol Aging, 2003, 24: 197-211.
[17] Lu R, Zhang C, Liu Y, et al. The effect of bilateral low-frequency rTMS over dorsolateral prefrontal cortex on serum brain-derived neurotrophic factor and serotonin in patients with generalized anxiety disorder[J]. Neurosci Lett, 2018, 684: 67-71.
[18] Huang Z, Li Y, Bianchi MT, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right parietal cortex for comorbid generalized anxiety disorder and insomnia: A randomized, double-blind, sham-controlled pilot study[J]. Brain Stimul, 2018, 11: 1103-1109.
[19] Rogasch NC, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Cortical inhibition of distinct mechanisms in the dorsolateral prefrontal cortex is related to working memory performance: a TMS-EEG study[J]. Cortex, 2015, 64: 68-77.
[20] 万志荣, 王桂华, 陈宇, 等. 帕金森病焦虑患者的临床特征研究[J]. 神经损伤与功能重建, 2020, 15: 14-16.
[21] Chahine LM, Amara AW, Videnovic A. A systematic review of the literature on disorders of sleep and wakefulness in Parkinson's disease from 2005 to 2015[J]. Sleep Med Rev, 2017, 35: 33-50.

(本文编辑:唐颖馨)