

网络出版时间: 2017-10-16 9:20 网络出版地址: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20171016.0920.030.html>

早期帕金森病患者肌强直增强现象的 TMS-MEP 研究

侯鹏飞 蒋曼丽 任粹萍 冯爱君 许友清 陈先文

摘要 运用经颅磁刺激(TMS)研究早期帕金森病(PD)患者肌强直增强现象相关的运动诱发电位(MEP)幅度变化,探讨其可能机制。研究对象为偏侧(右侧)肢体运动障碍为主的早期PD患者(PD组)10例,健康志愿者(对照组)10例。与对侧肢体静止状态下比较,对侧肢体用力握拳时两组拇指短展肌MEP波幅均增大,且其增幅随着握拳力量增大而增大。TMS阈强度刺激,在20%、40%、60%左手最大握力(MVC)握拳时PD组对侧肢体用力握拳时MEP幅度/静止状态下MEP幅度(AMPa/AMPr)显著低于对照组($P < 0.05$)。提示早期PD患者肌强直增强现象可能与相应运动皮层兴奋性变化有关。

关键词 帕金森病;肌强直;增强现象;运动诱发电位;经颅磁刺激

中图分类号 R 742.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2017)12-1883-04
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2017.12.030

早期帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者的诊断主要依照临床医师的经验,缺乏有效的辅助手段。肌强直是PD主要运动症状之一,有些早期PD患者肌强直症状非常轻微,常规检查不易确定。肌强直增强现象是指用力收缩对侧肢体可使患侧肌张力升高,通过增强实验有助于检测出早期PD患者肌张力的变化。肌强直增强现象发生机制尚未明了,从运动现象看类似于镜像运动(mirror movement, MM),即当一侧肢体做自主运动时,对侧肢体同源性肌肉同时出现非自主控制的动作。国外学者认为经胼胝体抑制减弱和运动皮层内部抑制环路活动减弱与镜像运动发生机制有关^[1]。目前对肌强直增强现象下经颅磁刺激运动诱发电位(transcranial magnetic stimulation-motor evoked potentials, TMS-MEP)变化尚未见报道。该研究利用TMS-MEP技术对肌强直增强现象发生机制进行探讨,通过观察

2017-05-17 接收

基金项目:安徽省自然科学基金(编号:1608085MH170);安徽高校省级自然科学研究项目(编号:KJ2015A138)

作者单位:安徽医科大学第一附属医院神经内科,合肥 230022

作者简介:侯鹏飞,男,硕士研究生;

陈先文,男,博士,教授,主任医师,硕士生导师,责任作者,
E-mail:chxwmail@aliyun.com

早期PD患者对侧肢体用力收缩对患侧拇指短展肌TMS-MEP的变化,分析运动皮层兴奋性变化是否参与肌强直增强现象。

1 材料与方法

1.1 病例资料 本研究设PD组和对照组。PD组来自2016年1月~12月在安徽医科大学第一附属医院神经内科门诊就诊的PD患者,纳入早期PD患者10例,男6例,女4例。纳入标准:(1)符合英国脑库PD诊断标准,PD体征和症状典型的患者;(2)年龄在30~65岁,发病2年以内;(3)H&Y(Hoehn & Yahr)分级<2.0,右侧肢体起病,偏侧症状,对侧肢体肌张力正常;(4)征得患者及家属同意。排除标准:(1)合并严重持续性静止性震颤;(2)继发性帕金森综合征;(3)有心脏安装起搏器等禁忌证;(4)有脑部手术、脑卒中或癫痫病史等其他神经系统疾病;(5)高龄体弱不能配合。

对照组为10例与PD患者性别、年龄相匹配的健康志愿者,男6例,女4例。无神经精神疾病病史,头颅CT或MRI无脑部器质性病变。

1.2 仪器及材料 丹麦MagPro R30磁刺激仪配合MCF-B65 8字蝶形线圈(单个线圈内径为7.5 cm,磁刺激峰值强度为3 T),Keypoint肌电图仪,电子握力计以及用于标记刺激点的橡胶帽、盘状电极。

1.3 研究方法

1.3.1 背景测试 PD组进行统一PD评定量表运动部分(UPDRS-III)、H&Y分级量表及MMSE评估。测试前嘱PD患者停药24 h,以避免相关药物影响。采用电子握力计进行握力检测,测量其最大握力(maximum voluntary contraction, MVC),为避免肌疲劳影响实验,正式研究时受试者握力输出设定4个水平:0、20% MVC、40% MVC、60% MVC。对所有研究对象进行肌强直增强现象检查,嘱咐患者对侧上肢以20% MVC、40% MVC、60% MVC用力握拳和100% MVC握拳,放松受检侧上肢,被动运动肘腕关节,感受肘腕关节屈伸及腕关节旋前旋后肌张力变化,同时通过表面电极记录观察大鱼际肌肌电活动。对侧肢体用力握拳时上肢肌张力增高及肌

电活动增强者视为增强阳性。

1.3.2 经颅磁刺激运动诱发电位记录 经颅磁刺激线圈置于记录肢体对侧大脑皮层手运动区颅骨表面。实验过程中受试者戴着有弹性、能紧贴头部的橡胶帽，以颅顶中央点为起始点，在头皮上向外侧缓慢移动线圈，直至找到能诱发波幅最大且稳定性好的最佳刺激点，将该位点在定位帽上加以标记，整个实验过程刺激线圈置于相同刺激靶点。采用氯化银材质盘状记录电极置于大鱼际肌的皮肤表面，参考电极置于远心端，地线接腕部，记录拇指短展肌运动诱发电位。

1.3.3 MEP 静止运动阈值、阈刺激 MEP 潜伏期及波幅 调整刺激输出强度，连续 10 次刺激中，有 5 次以上的刺激诱发出的 MEP 波幅 $> 50 \mu\text{V}$ 的最小刺激强度为静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT)，以最大刺激强度的百分比表示。潜伏期 (latency period, LAT) 是指在肌肉静息状态下，阈值刺激强度下刺激运动皮质手运动区拇指短展肌代表区，磁刺激与在拇指短展肌记录到 MEP 起点之间的时间差。阈刺激 MEP 波幅 (amplitude, AMP) 为 MEP 峰谷差值。

1.3.4 对侧上肢用力握拳对 MEP 幅度的影响 刺激强度设置为 4 个量级：A-100% RMT、B-110% RMT、C-120% RMT、D-130% RMT。每个刺激强度下记录对侧上肢处于松弛和 3 种不同收缩状态下的拇指短展肌 MEP 3 种收缩状态分别是以 20% MVC、40% MVC、60% MVC 握拳。每一刺激强度下，分别记录对侧肢体处于不同收缩强度时拇指短展肌 MEP，作为一次试验。休息 2 min 后，再重复试验。每次试验不同肌收缩状态记录次序随机进行。保证每一刺激强度不同收缩状态下 MEP 重复测量 10 次，MEP 幅度取均值。最终数据以对侧肢体用力握拳时的 MEP 幅度 (AMPa) 与静止状态下 MEP 幅度 (AMP_r) 比值 (AMPa/AMP_r) 表示。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行统计分析，研究数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。PD 组和对照组组间

采用 *t* 检验，组内不同握力或不同刺激强度之间比较采用方差分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 背景测试 PD 组 UPDRS-III 评分 (14.4 ± 2.0) 分，Hoehn-Yahr 分级 (1.20 ± 0.26) 级，MMSE 评分 (29.0 ± 1.1) 分。PD 组 10 例早期 PD 患者均存在右侧肢体肌张力轻度增高 (单肢 UPDRS-III 肌强直评分 1 分)，左侧肢体以 20% MVC、40% MVC、60% MVC、100% MVC 握拳时右侧肢体分别有 4、7、9、9 例肌强直增强试验阳性，右侧上肢以相同力量握拳未发现左侧肢体肌强直增强现象。

2.2 MEP 静止运动阈值、阈刺激 MEP 潜伏期及不同强度刺激 MEP AMP PD 组右侧拇指短展肌的 MEP 静止运动阈值、阈刺激 MEP 潜伏期及 AMP 与对照组相比差异无统计学意义。110% RMT、120% RMT、130% RMT 刺激时 PD 组 MEP AMP 低于对照组，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

2.3 对侧上肢用力握拳对 MEP 幅度的影响 对侧上肢用力握拳对右侧拇指短展肌 MEP 幅度的影响。阈强度 (100% RMT) 刺激下，与对侧肢体静止状态下比较，对侧上肢以 20%、40%、60% MVC 握拳时两组右侧拇指短展肌 MEP AMP 均显著增高 ($P < 0.05$)；总体上随着握力增大，MEP 幅度也随之增大，除对照组 AMPa/AMP_r 60% MVC 握拳时与 40% MVC 用力握拳比较差异无统计学意义，对侧上肢以较高收缩力握拳时 AMPa/AMP_r 值显著高于较低收缩力握拳时的 AMPa/AMP_r 值 ($P < 0.05$)。TMS 阈强度刺激下，对侧以三种强度力量握拳时，PD 组 AMPa/AMP_r 均显著低于对照组 ($P < 0.05$)。更高强度刺激 (110% RMT、120% RMT、130% RMT) 虽然对侧握拳活动时 MEP 幅度也有所增加，但与静止状态比较差异无统计学意义，对侧上肢不同收缩力量对 MEP 幅度影响差异也无统计学意义，见表 2、3。

表 1 右侧拇指短展肌 MEP 的 RMT、LAT、AMP 比较 ($n = 10 \bar{x} \pm s$)

项目	RMT (%)	LAT (ms)	AMP (mV)			
			100% RMT	110% RMT	120% RMT	130% RMT
PD 组	50.5 ± 7.8	22.83 ± 0.72	0.117 ± 0.080	0.22 ± 0.13	0.29 ± 0.16	0.43 ± 0.19
对照组	48.3 ± 6.3	22.93 ± 0.76	0.106 ± 0.043	0.57 ± 0.44	0.92 ± 0.71	1.28 ± 0.93
<i>t</i> 值	0.694	-0.302	0.382	-2.657	-2.723	-2.720
<i>P</i> 值	0.497	0.766	0.707	0.026	0.024	0.024

表2 100% RMT 刺激下对侧上肢肌收缩活动时

右侧拇指短展肌 MEP 幅度 ($n = 10 \bar{x} \pm s$)

项目	AMP(mV)			
	静止	20% MVC	40% MVC	60% MVC
PD 组	0.117 ± 0.080	0.16 ± 0.04	0.18 ± 0.03	0.21 ± 0.05
对照组	0.106 ± 0.043	0.22 ± 0.09	0.24 ± 0.09	0.31 ± 0.14
t 值	0.382	-2.493	-2.894	-2.580
P 值	0.707	0.022	0.009	0.018

3 讨论

本研究结果显示早期偏侧 PD 患者患侧拇指短展肌 MEP 的 RMT 及 LAT 与正常组比较差异无统计学意义。静止运动阈值强度 TMS 诱发的 MEP 幅度与正常组比较差异无统计学意义,但阈上刺激(110% RMT、120% RMT、130% RMT)时 PD 组 MEP AMP 低于对照组,提示早期 PD 患者运动皮层的兴奋性有一定改变,运动传导通路未受影响。研究^[2]报道早期 PD 患者 RMT 降低、静息 MEP 幅度增加,但也有无变化的报道^[3-4]。TMS、功能神经影像及电生理研究^[5]显示早期 PD 患者主要运动区(M1)及前运动皮层(PMC)兴奋性增高,而辅助运动区(SMA)和背外侧前额叶(DL-PFC)兴奋性降低,M1 及 PMC 兴奋性增高可能是对基底节-丘脑-皮层环路对运动皮层易化效应减弱的一种代偿性反应,多巴胺能药物治疗可使上述运动皮层兴奋抑制紊乱得到纠正^[6]。本研究结果提示 M1 区运动神经元兴奋性变化不大,可能与病情较轻、M1 兴奋代偿不足有关。阈上刺激 PD 组 MEP 幅度低于对照组提示周边兴奋性较低的运动神经元兴奋性降低,也可能与运动皮层内部兴奋性突触连接活动减弱或抑制突触活动增强有关。

PD 肌强直增强现象是发现早期轻症患者肌张力增高的一项临床检查技术,其发生机制尚未见研究报道。本研究结果显示与对侧肢体静止状态下比

较,100% RMT 强度下对侧肢体用力握拳时 PD 组和对照组拇指短展肌 MEP AMP 均增大,且其增幅随着握拳力量增大而增大,提示对侧握拳对 MEP 幅度具有易化效应。对侧肢体收缩易化同侧运动皮层兴奋性的机制尚不清楚,从现象上看类似于镜像运动。目前认为先天性的镜像运动可能源于锥体束异常的同侧支配^[7],而后天疾病所致的镜像运动与镜像运动对侧大脑半球运动皮层抑制兴奋网络活动紊乱及跨半球抑制活动减弱有关^[8]。Li et al^[9]对有镜像运动的 PD 患者研究结果显示 PD 患者的镜像运动可能与经胼胝体的抑制减弱,对侧运动皮层的过度激活有关。Sharples et al^[10]通过配对 TMS 刺激显示有亚临床镜像激活现象的 PD 患者运动皮层兴奋性增高,半球间的抑制并不是导致 PD 患者镜像运动的唯一因素,还可能与运动皮质兴奋性的增强相关。Poisson et al^[11]通过功能磁共振成像研究认为 PD 患者的镜像运动归因于:①非镜像抑制网络的失活;②促运动区的过度激活;主动抑制网络伴随的过度激活可以反映出镜像运动的补偿抑制。本研究表明对侧肢体收缩对 PD 患者和正常老年人 MEP 幅度均有易化作用,其机制也可能与跨半球激活或皮层同时激活有关,但症状学上只有 PD 患者有增强现象而正常对照并无增强现象,显然对侧握拳对 MEP 幅度的易化效应并非增强现象的直接原因。

进一步分析表明 RMT 强度刺激下 PD 组 MEP 增幅不如对照组显著,三种强度用力握拳时 PD 组 AMPa/AMPr 均显著低于对照组,提示对侧上肢用力收缩对 PD 组 MEP 幅度易化效应减弱可能与肌强直增强现象有关。以往研究^[12]显示肌肉收缩状态对 PD 患者 TMS-MEP 幅度易化效应不如正常人,提示肌收缩活动时 PD 运动皮层的兴奋动员能力不足,其机制可能与基底节-丘脑-皮层通路易化性输入减弱有关,也可能源自 SMA 及 DL-PFC 对主要

表3 TMS 阈刺激及阈上刺激下对侧上肢肌收缩活动对右侧拇指短展肌 MEP 幅度的影响 ($\bar{x} \pm s$)

对侧握力输出	组别	不同 TMS 刺激强度 AMPa/AMPr			
		100% RMT	110% RMT	120% RMT	130% RMT
20% MVC	PD	1.49 ± 0.48*	1.01 ± 0.29	1.26 ± 0.47	1.45 ± 0.62
	对照	2.07 ± 0.63	1.11 ± 0.56	1.23 ± 0.94	1.35 ± 0.53
40% MVC	PD	1.64 ± 0.47* #	1.13 ± 0.30	1.65 ± 0.78	1.81 ± 0.70
	对照	2.65 ± 0.68	1.49 ± 0.70	1.87 ± 1.50	1.68 ± 0.80
60% MVC	PD	2.10 ± 0.37* #△	1.41 ± 0.35	2.34 ± 0.91	2.12 ± 0.74
	对照	2.75 ± 0.43	2.04 ± 1.18	2.16 ± 1.58	2.04 ± 0.73

与对照组 AMPa/AMPr 比较:^{*} P < 0.05; 与 20% MVC 握拳 AMPa/AMPr 比较:[#] P < 0.05; 与 40% 握拳 AMPa/AMPr 比较:[△] P < 0.05; 与 20% MVC 握拳 AMPa/AMPr 比较: P < 0.05

运动区的易化输入减弱有关。另一值得关注的现象是阈上刺激对侧肢体收缩对右侧上肢以不同力量握拳时PD组AMPa/AMPr与对照组相比差异无统计学意义。可能的原因是高强度刺激激活了主要运动区周边的阈值较高的皮层内兴奋或抑制环路，掩盖了对侧肢体用力收缩的易化作用。由于样本量等的限制，未观察药物干预等因素的影响，这都有待于在以后的工作中进一步探讨。

参考文献

- [1] Chatterjee P ,Banerjee R ,Choudhury S ,et al. Mirror movements in Parkinson's disease: an under-appreciated clinical sign [J]. *J Neurol Sci* 2016 ,366:171–6.
- [2] Park J ,Chang W H ,Cho J W ,et al. Usefulness of transcranial magnetic stimulation to assess motor function in patients with parkinsonism [J]. *Ann Rehabil Med* 2016 ,40(1):81–7.
- [3] Kojovic M ,Bologna M ,Kassavetis P ,et al. Functional reorganization of sensorimotor cortex in early Parkinson disease [J]. *Neurology* 2012 ,78(18):1441–8.
- [4] Vacherot F ,Attarian S ,Eusebio A ,et al. Excitability of the lower-limb area of the motor cortex in Parkinson's disease [J]. *Neurophysiol Clin* 2010 ,40(4):201–8.
- [5] Lindenbach D ,Bishop C. Critical involvement of the motor cortex in the pathophysiology and treatment of Parkinson's disease [J]. *Neurosci Biobehav Rev* 2013 ,37(10 Pt 2):2737–50.
- [6] Spagnolo F ,Coppi E ,chieffo R ,et al. Interhemispheric balance in Parkinson's disease: a transcranial magnetic stimulation study [J]. *Brain Stimul* 2013 ,6(6):892–7.
- [7] Gallea C ,Popa T ,Meunier S ,et al. Reply: congenital mirror movements: lack of decussation of pyramids mirror movement: from physiopathology to treatment perspectives [J]. *Brain* 2014 ,137(Pt 8):e293.
- [8] Hübers A ,Orekohov Y ,Ziemann U. Interhemispheric motor inhibition: its role in controlling electromyographic mirror activity [J]. *Eur J Neurosci* 2008 ,28(2):364–71.
- [9] Li J Y ,Espay A J ,Gunraj C A ,et al. Interhemispheric and ipsilateral connections in Parkinson's disease: relation to mirror movements [J]. *Mov Disord* 2007 ,22(6):813–21.
- [10] Sharples S A ,Almeida Q J ,Kalmar J M. Cortical mechanisms of mirror activation during maximal and submaximal finger contractions in Parkinson's disease [J]. *J Parkinsons Dis* ,2014 ,4(3):437–52.
- [11] Poisson A ,Ballanger B ,Metereau E ,et al. A functional magnetic resonance imaging study of pathophysiological changes responsible for mirror movements in Parkinson's disease [J]. *PLoS One* 2013 ,8(6):e66910.
- [12] Tremblay F ,Tremblay L E. Cortico-motor excitability of the lower limb motor representation: a comparative study in Parkinson's disease and healthy controls [J]. *Clin Neurophysiol* 2002 ,113(12):2006–12.

Study on muscle rigidity enhancement phenomenon by TMS-MEP in patients with early Parkinson's disease

Hou Pengfei Jiang Manli Ren Cuiping et al

(Dept of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract To investigate the alteration of motor evoked potentials related to the phenomenon of rigidity enhancement in Parkinson's disease by transcranial magnetic stimulation, and to explore its possible mechanism. 10 patients with early Parkinson's disease (PD group) with unilateral rigidity and 10 healthy volunteers (control group) were enrolled in this study. The MEP amplitudes of right abductor pollicis brevis in both groups were increased during active contraction of contralateral hand (clenching fists) in comparison to resting state under serial TMS intensities. The MEP amplitudes increased with the escalation of contraction forces of contralateral hand. Under threshold intensity stimulation of TMS, the ratio of amplitude of MEP under contraction (AMPa) to that under relaxation (AMPr) (AMPa/AMPr) were significantly lower in the PD group than that of control group while the contralateral hand maintained contraction with 20%, 40%, 60% MVC ($P < 0.05$ at all force levels). The phenomenon of rigidity enhancement may be related to the alterations of excitability of motor cortex.

Key words Parkinson's disease; muscle rigidity; enhancement phenomenon; motor evoked potentials; transcranial magnetic stimulation