

经颅磁刺激在阿尔茨海默病和轻度认知障碍中的临床研究和应用进展*

阎澍好¹ 宋为群^{1,2,3}

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年痴呆最常见的类型,约占痴呆病因的50%—60%^[1]。AD发病前存在持续很长时间的临床前期,被称为轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI),是介于正常衰老和轻度痴呆间的过渡状态^[2]。

欧洲最新队列研究表明,MCI在65岁以上的老年人中每年发病率为95%^[2]。在美国,MCI每年发病率1%—6%,患病率为3%—22%^[3]。MCI有30%为遗忘型,每年以10%—15%的速率进展为AD,而正常老年人每年的AD转化率仅为1%—2%^[1]。Petersen等^[4]研究表明,对MCI患者进行积极干预治疗,可以降低其一年内向AD发展的概率。

目前为止,药物作为AD和MCI的主流治疗方法,其效果具有一定局限性,近年来非药物干预逐渐受到人们的关注。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)作为一种非药物、非侵入性的干预措施也越来越受到学者们的重视。

1 TMS在对AD和MCI评价中的应用:

到目前为止,神经心理学检查、影像学及脑脊液生物学指标作为研究较多的评价AD和MCI的方法,重点分别在于疾病的表现、结构、化验方面,而TMS作为一种新的研究手段则可以对疾病的病理生理、电生理、功能等改变进行评价及研究。

TMS可以作为一种评价功能联结的工具,并且可以作为一种非侵入性手段探索经胼胝体神经通路^[14]。AD的运动系统症状通常出现在中晚期,功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)显示即使在没有运动功能损害表现的AD患者中仍存在一些感觉运动区域的脑功能改变^[15]。多数研究通过对AD患者测量静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)来评价运动皮质环路的兴奋性。Pennisi等^[16]利用TMS发现在没有出现锥体束或锥体外系症

状的AD患者中RMT减低,运动皮质兴奋性增高。RMT降低可能反映运动皮质神经元损伤后大脑功能的代偿^[14]。

RMT是指利用TMS测量能够引起一定波幅(多数研究采用大于50 μ V)的运动诱发电位(Motor Evoked Potential, MEP)的最小磁刺激强度^[17]。RMT可以反映皮质脊髓束或投射到运动皮质的神经元细胞膜的兴奋性,并且可用于检测神经传导通路上的受损部位^[17-18],该兴奋性依赖于离子通道的通透性^[19]。影响RMT的因素包括皮质神经元轴突的兴奋性、直径、密度、轴突之间的连接数目及线圈到大脑皮质的距离^[20]。

与正常人相比,Sakuma等和Julkunen等^[21-22]发现MCI患者RMT无明显差异或升高;Nardone等和Olazaran等^[23-24]发现轻度AD患者RMT轻度降低或无明显差异;Martorana等^[25-26]发现中度AD患者RMT明显降低;Perretti等^[27]发现重度AD患者RMT升高。RMT变化反应皮质运动神经元的功能损伤情况,在AD进展期间RMT降低可能与大脑功能代偿相关,而重度AD患者RMT升高则可能与皮质出现结构性萎缩相关^[16]。

Niskanen等^[28]研究发现AD患者RMT较正常老年人低,即AD患者皮质脊髓束或运动皮质传出纤维兴奋性较高,其机制可能与胆碱能活动受损和N-甲基-D-天冬氨酸受体(NMDAR)即离子型谷氨酸受体的一个亚型缺乏相关^[29]。有研究发现AD患者的Meynert基底核(含有丰富的胆碱能神经元投射到新皮质^[30])在早期有退行性病变^[28,31-32]。

Wegrzyn等^[14]结合磁共振弥散张量成像和TMS研究了19例AD患者和19例正常人。结果发现AD患者较正常人RMT减低,展示了AD患者运动皮质兴奋性增高,经胼胝体功能联结减少的现象。作者提出有研究^[14]对正常人应用NMDA谷氨酸受体拮抗剂会增加体内非NMDA神经递质同时降低了RMT,由此考虑RMT减低可能与NMDA与非NMDA神经递质通路之间不平衡相关。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.01.020

*基金项目:国家自然科学基金(30770714、81171024、81371194);首都医学发展科研基金(2007-2068);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2009-3-62);高等学校博士学科点专项科研基金(20091107110004);北京市新世纪百万人才工程资助

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,100053; 2 教育部神经变性病重点实验室;认知功能障碍临床研究与康复基地; 3 通讯作者
作者简介:阎澍好,女,硕士研究生; 收稿日期:2013-12-02

利用TMS检测RMT,还可以了解药物对于神经通路的影响。利用成对脉冲TMS,可以了解皮质之间的调控现象^[37]。Di Lazzaro V等^[35]研究结果表明,使用乙酰胆碱酯酶抑制剂如卡巴拉汀不改变RMT、皮质内抑制或兴奋,即不影响运动皮质兴奋性,并发现运动阈值的改变可能与胆碱能相关的脑环路关系不大。多巴胺类的药物^[36]虽然对RMT没有明显影响,却对AD患者的皮质内抑制作用产生了显著改变,也因此发现在AD患者中多巴胺是通过皮质内抑制环路来影响皮质兴奋性的。

TMS除了可以通过测量RMT评价外,还可以结合电生理进行进一步研究。Julkunen等^[21]研究单脉冲TMS刺激运动皮质对脑电图的影响。结果发现AD患者与正常人及MCI患者相比,P30(TMS刺激后30—50ms诱发的正向波)显著减弱,尤其是在刺激侧顶叶及刺激对侧的额中央区。由此他们提出几种猜想:①AD患者较正常人大脑对刺激的反应性减弱;②AD患者较正常人脑区之间功能联结减弱;③AD患者较正常人大脑同步化减弱。该研究提供了应用电生理联合TMS探索AD患者病理生理改变的思路,同时也提供了进一步治疗的思路。

2 TMS在对AD和MCI治疗中的应用

对于AD及MCI的评价及相关研究引领了众多学者的治疗思路,目前为止,药物是AD和MCI的主要治疗手段,TMS作为一种新型的非侵入性、非药物手段已初步应用于AD和MCI的治疗。

TMS的原理是通过产生脉冲磁场,脉冲磁场作用于脑组织诱发一定强度的感应电流,使神经元去极化并产生一定的诱发电位^[18]。重复经颅磁刺激(repeated transcranial magnetic stimulation,rTMS)是在TMS基础上发展起来的,rTMS可以影响大脑皮质兴奋性且比TMS产生更持久的效应。低频rTMS($\leq 1\text{Hz}$)对皮质有抑制作用,高频rTMS($> 1\text{Hz}$)则产生兴奋作用^[37-39]。高频rTMS可以引起兴奋性突触后电位变化,产生长时程增强效应,θ节律串刺激(theta burst stimulation,TBS)刺激频率为50Hz,可用较低的刺激强度产生更安全有效的兴奋作用。与高频rTMS相反,低频rTMS可以引起抑制性突出后电位变化,产生长时程抑制效应^[40]。随着rTMS应用越来越广泛,人们试图通过rTMS改变皮质兴奋状态这一特性来促进脑部受损网络的重组或修复。

AD患者大脑对刺激的反应性可能减弱^[21]。Wang等^[10]发现早期AD患者右侧前额叶活动增强,其机制可能是患者认知功能减退后,大脑功能进行重组^[11]。Sperling等^[12]发现认知功能减退并发展为AD的患者,与认知功能相对处于稳定状态的老年人相比,在早期伴有显著的海马活动增强。并认为该现象可能是大脑在修复海马功能的衰退^[13]。总之,AD

患者可能通过大脑功能重组出现右侧前额叶及海马活动增强作为代偿。Bai等^[9]对遗忘型MCI患者进行研究,发现在进行情感图片再认任务时,患者fMRI显示海马与前额叶、内侧颞叶、顶叶及小脑的功能联结增多,且其增多程度与再认表现呈负相关。以上研究为众多学者进一步探讨治疗奠定了基础,学者们试图通过兴奋额叶来改善AD患者认知功能或抑制皮质兴奋来改善MCI患者认知功能,以此来探讨TMS可能的治疗效果。

2.1 TMS在AD患者中的治疗作用:

根据美国神经病学、语言障碍和卒中-老年痴呆和相关疾病学会工作组(NINCDS-ADRDA)制定的AD诊断标准^[5]可以看出,部分AD患者会出现一定的言语障碍。目前,TMS已初步应用于AD患者言语治疗的研究。

Cotelli等^[41]对15例AD患者进行研究,在被试者执行图片命名任务时对其双侧背外侧前额叶(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC)进行频率为20Hz、强度为90%运动阈值的rTMS刺激。结果发现真刺激组动词命名的成绩较假刺激组改善。该研究虽然展示了同时兴奋双侧DLPFC可以改善AD患者命名,但是并没有进行更深层次的剖析,如患者病情轻重、命名任务的内容等。

Cotelli等^[42]后来又研究24例AD患者,这次将患者通过简易智能状态检查量表(Mini-Mental State Examination, MMSE)评价分为轻度(MMSE $\geq 17/30$)及中重度(MMSE $< 17/30$)两组。在患者执行图片命名任务过程中进行参数与之前相同的rTMS刺激,每位患者接受以随机顺序出现的以下三种刺激:刺激部位在左侧DLPFC、右侧DLPFC、假刺激。命名内容包括名词和动词。结果发现对于轻度AD患者来说,动词命名的成绩真刺激组均较假刺激组有改善,而名词命名的成绩真假刺激组的成绩无显著性差异。对于中重度AD患者来说,动、名词命名成绩均有改善。作者通过TMS刺激有效这一现象分析AD患者命名障碍可能是语义相关的通路并非完全缺失所致。该研究不仅展示了应用高频rTMS可以改善AD患者命名任务的现象,还分析了AD患者命名障碍的可能的机制,而该机制可以指导下一步的研究及治疗,如:进一步求证AD患者确实存在语义通路不足或针对该机制探讨进行大脑功能重组的治疗方法。

Cotelli等^[43]将10例AD患者随机分为两组。一组接受20Hz的rTMS刺激左侧DLPFC,25min/d,每周5天,治疗4周。另一组接受2周假刺激后再接受2周参数同前一组的治疗。结果发现前组听理解较后组有改善,而此两组真刺激后较刺激前均有改善,但命名方面此两组患者没有改善。该研究向我们展示了在AD患者言语方面rTMS可以通过刺激皮质从而改善言语处理程序的可能性,并指导了在神经变性病患者康复中的新策略及新的研究。

2.2 TMS在MCI患者中的治疗作用:

MCI患者以记忆减退为主要表现。目前关于MCI患者记忆功能的TMS研究数量有限,但是对正常人记忆相关的TMS研究从某种意义上讲仍然对MCI治疗有指导意义。

在关于TMS与记忆相关的研究中发现,前额叶在认知中起到很重要作用,尤其是对工作记忆,即保存信息并指导任务执行的记忆有重要作用^[46]。

Sole-Padulle等^[45]研究了40例50岁以上的患者(均以记忆力差为主诉但是未达到痴呆诊断标准且排除了神经精神疾病),应用频率为5Hz强度为80%运动阈值的rTMS作用于前额叶(10串,共5min),以面孔命名记忆任务的准确率和任务下的fMRI作为评估。实验结果发现真刺激组准确率明显改善,并且伴随右侧额中回及额下回激活。实验结果表明rTMS可能能够短暂改善与年龄增加相关的记忆力下降。

Hong等^[46]发现高频rTMS(8Hz,80%运动阈值)作用在右侧大脑(脑电图国际10-10系统F8、T8、P4 3种部位)图片再认错误率升高,而左侧结果则没有显著性差异。由此推断右侧大脑半球在视工作记忆中起到更重要作用。Koch等^[47]用25Hz rTMS刺激右侧DLPFC(脑电图国际10-20系统F4)或右顶叶(脑电图国际10-20系统P6),发现作用在右侧DLPFC时再认的反应时间有所增加,准确率无显著性差异。以上两个研究均显示兴奋右侧前额叶会导致记忆表现下降^[23]。

Turiziani等^[48]发现用1Hz rTMS刺激右侧DLPFC时可以改善正常人的再认反应时和MCI患者的再认正确率,用iTBS(intermittent theta burst stimulation,间断θ节律串刺激,对皮质有兴奋作用)刺激右侧DLPFC则导致再认正确率下降,而刺激左侧DLPFC前后并无显著性差异。上文已经提到^[9],MCI患者与正常人相比,海马与前额叶、内侧颞叶、顶叶及小脑的功能联系增多,但其增多程度与再认表现呈负相关。Turiziani等提出上述现象也许与MCI及AD患者认知功能减退后大脑功能错误重组有关,而低频rTMS可以调节大脑功能错误重组并使大脑达到新的适应性平衡。Anderson等^[49]对正常人进行任务相关的fMRI研究:任务为学习一对词语后给出一个词语提示,一组人回忆,另一组不让回忆。结果发现后组DLPFC较前组激活,并且伴有海马活动减弱,由此猜想右侧DLPFC参与了认知抑制的过程,低频rTMS可能通过抑制该过程而改善记忆表现。Turiziani等^[48]的研究虽然病例数有限,但向我们展示了右侧DLPFC在记忆再认中的重要作用,并展示了rTMS在治疗MCI患者记忆损害的可观前景。

综上所述,TMS对于AD和MCI在评价、治疗中的应用方面有了一定进展。然而,目前研究仍存在一定问题需要进一步解决:①对于患者起病年龄、认知保留情况进行分组研究数目较少,TMS对于不同人群的作用不明,需要进一步研

究;②多数研究样本量较小,需进一步扩大样本量研究;③TMS与功能影像或者脑电图结合的研究数量有限,将功能研究及结构、电生理研究结合起来进一步研究有助于进一步探索AD和MCI的病理生理机制。

参考文献

- [1] Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H. Alzheimer's disease[J]. Lancet,2006,368(9533):387—403.
- [2] Ganguli M, Fu B, Snitz BE, et al. Mild cognitive impairment: Incidence and vascular risk factors in a population-based cohort[J]. Neurology,2013,80(23):2112—2120.
- [3] Geda YE. Mild cognitive impairment in older adults[J]. Curr Psychiatry Rep,2012,14(4):320—327.
- [4] Petersen RC, Thomas RG, Grundman M, et al. Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment[J]. N Engl J Med,2005,352(23):2379—2388.
- [5] 中国痴呆与认知障碍诊治指南(二):痴呆分型及诊断标准[J]. 中华医学杂志,2011,91(10):651—655.
- [6] Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. Lancet Neurol,2007,6:734—746.
- [7] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol,1999,56(3):303—308.
- [8] 中国阿尔茨海默病协会. 中国痴呆与认知障碍诊治指南:轻度认知障碍的诊断和治疗[J]. 中华医学杂志,2010,90(41):2887—2892.
- [9] Bai F, Zhang Z, Watson DR, et al. Abnormal functional connectivity of hippocampus during episodic memory retrieval processing network in amnesic mild cognitive impairment[J]. Biol Psychiatry,2009,65(11):951—958.
- [10] Wang L, Zang Y, He Y, et al. Changes in hippocampal connectivity in the early stages of Alzheimer's disease: evidence from resting state fMRI[J]. Neuroimage,2006,31(2):496—504.
- [11] Smith GE, Pankratz VS, Negash S, et al. A plateau in pre-Alzheimer memory decline: evidence for compensatory mechanisms[J]. Neurology,2007,69(2):133—139.
- [12] Sperling R, D'Brien J, Deluca A, et al. Longitudinal fMRI demonstrates loss of hippocampal activation over the course of MCI[J]. Neurology,2008,71(4):2—139.
- [13] Sperling RA, Dickerson BC, Pihlajamaki M, et al. Functional alterations in memory networks in early Alzheimer's disease[J]. Neuromolecular Med,2010,12(1):27—43.
- [14] Wegrzyn M, Teipel SJ, Oltmann I, et al. Structural and functional cortical disconnection in Alzheimer's disease: A combined study using diffusion tensor imaging and transcranial magnetic stimulation[J]. Psychiatry Research,2013,212(3):192—200.
- [15] Hoepfner J. Intra- and inter-cortical motor excitability in Alzheimer's disease[J]. J Neural Transm,2012,119:605—612.
- [16] Pennisi G. Transcranial magnetic stimulation in Alzheimer's disease: a neurophysiological marker of cortical hyperexcitability[J]. Neural Transm,2011,118(2011):587—598.
- [17] Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S, Sotirakoglou K, et al.

- The repeatability of corticomotor threshold measurements [J]. *Neurophysiol Clin*,2004,34(6):259—266.
- [18] Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology[J]. *Lancet Neurol*,2003,2(3):145—156.
- [19] Ziemann U, Steinhoff BJ, Tergau F, et al. Transcranial magnetic stimulation: its current role in epilepsy research [J]. *Epilepsy Res*,1998,30(1):11—30.
- [20] Klöppel S, Baumer T, Kroeger J, et al. The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter[J]. *Neuroimage*,2008,40(4):1782—1791.
- [21] Julkunen P, Jauhiainen AM, Westerén-Punnonen S, et al. Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a pilot study[J]. *J Neurosci Methods*,2008,172(2):270—276.
- [22] Sakuma K, Murakami T, Nakashima K. Short latency afferent inhibition is not impaired in mild cognitive impairment [J]. *Clin Neurophysiol*,2007,118(7):1460—1463.
- [23] Nardone R, Bergmann J, Kronbichler M, et al. Abnormal short latency afferent inhibition in early Alzheimer's disease: a transcranial magnetic demonstration[J]. *J Neural Transm*,2008,11(115):1557—1562.
- [24] Olazaran J, Prieto J, Cruz I, et al. Cortical excitability in very mild Alzheimer's disease: a long-term follow-up study [J]. *J Neurol*,2010,257(12):2078—2085.
- [25] Martorana A, Stefani A, Palmieri MG, et al. L-dopa modulates motor cortex excitability in Alzheimer's disease patients[J]. *Neural Transm*,2008,9(115):1313—1319.
- [26] Martorana A, Mori F, Esposito Z, et al. Dopamine modulates cholinergic cortical excitability in Alzheimer's disease patients[J]. *Neuropsychopharmacology*,2009,10(34):2323—2328.
- [27] Perretti A, Grossi D, Fragassi N, et al. Evaluation of the motor cortex by magnetic stimulation in patients with Alzheimer disease[J]. *J Neurol Sci*,1996,1(135):31—37.
- [28] Niskanen E, Könönen M, Määttä S, et al. New insights into Alzheimer's disease progression: a combined TMS and structural MRI study[J]. *PLoS One*,2011,6(10):e26113.
- [29] Battaglia F, Wang HY, Ghilardi MF, et al. Cortical Plasticity in Alzheimer's Disease in Humans and Rodents[J]. *Biol Psychiatry*,2007,62:1405—1412.
- [30] Gratwicke J, Kahan J, Zrinzo L, et al. The nucleus basalis of Meynert: A new target for deep brain stimulation in dementia[J]? *Neurosci. & Biobehavioral*, 2013, 7(10):2676—2688.
- [31] Ferreri F, Pasqualetti P, Maatta S, et al. Motor cortex excitability in Alzheimer's disease: a transcranial magnetic stimulation follow-up study[J]. *Neurosci Lett*,2011,492(2):94—98.
- [32] Arendt T, Bigl V, Arendt A, et al. Loss of neurons in the nucleus basalis of Meynert in Alzheimer's disease, paralysis agitans and Korsakoff's Disease[J]. *Acta Neuropathol*,1983,61(2):101—108.
- [33] 贾建平. 中国痴呆与认知障碍诊治指南(五):痴呆治疗[J]. *中华医学杂志*,2011,91(14):940—944.
- [34] Valzania F, Quatralo R, Strafella AP, et al. Pattern of motor evoked response to repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*,1994,93(4):312—317.
- [35] 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.
- [36] Martorana A, Stefani A, Palmieri MG, et al. L-dopa modulates motor cortex excitability in Alzheimer's disease patients[J]. *J Neural Transm*,2008,115(9):1313—1319.
- [37] Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, et al. Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review[J]. *Schizophr Res*,2004,71(1):1—16.
- [38] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*,2009,120(12):2008—2039.
- [39] Skrdlantova L, Horacek J, Dockery C, et al. The influence of low-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on memory for words but not for faces [J]. *Physiol Res*,2005,54(1):123—128.
- [40] Wassermann EM, Zimmermann T. Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps [J]. *Pharmacol Ther*,2012,133(1):98—107.
- [41] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Effect of transcranial magnetic stimulation on action naming in patients with Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*,2006,63(11):1602—1604.
- [42] Cotelli M, Manenti R, Cappa SF, et al. Transcranial magnetic stimulation improves naming in Alzheimer disease patients at different stages of cognitive decline[J]. *Eur J Neurol*,2008,15(12):1286—1292.
- [43] Cotelli M, Calabria M, Manenti R, et al. Improved language performance in Alzheimer disease following brain stimulation[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*,2011,82:794—797.
- [44] D'Ardenne K, Eshel N, Luka J, et al. Role of prefrontal cortex and the midbrain dopamine system in working memory updating[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*,2012,109(49):19900—19909.
- [45] Sole-Padulles C, Bartres-Faz D, Junque C, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation effects on brain function and cognition among elders with memory dysfunction. A randomized sham-controlled study[J]. *Cereb Cortex*,2006,16(10):1487—1493.
- [46] Hong KS, Lee SK, Kim JY, et al. Visual working memory revealed by repetitive transcranial magnetic stimulation[J]. *J Neurol Sci*,2000,181(1-2):50—55.
- [47] Koch G, Oliveri M, Torriero S, et al. rTMS evidence of different delay and decision processes in a fronto-parietal neuronal network activated during spatial working memory [J]. *Neuroimage*,2005,24(1):34—39.
- [48] Turriziani P, Smirni D, Zappalà G, et al. Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with Mild Cognitive Impairment: the role of the right dorsolateral prefrontal cortex[J]. *Front Hum Neurosci*,2012,6:62.
- [49] Anderson MC, Ochsner KN, Kuhl B, et al. Neural systems underlying the suppression of unwanted memories[J]. *Science*,2004,303(5655):232—235.