

多靶点交替经颅直流电刺激联合康复训练治疗青年型帕金森病:1例报告*

习冲^{1,2} 白晓晨¹ 田闪¹ 朱玉连^{1,3}

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是第二大常见的神经退行性疾病,其临床特征表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势不稳^[1]。PD患者的发病年龄在21—40岁称为青年型帕金森病(young-onset PD, YOPD)^[2],这一类患者由于发病时处于壮年时期,疾病的持续时间更长,运动并发症也更多,会带来更大的生理、心理和经济的压力^[3]。此外,与晚发型患者相比,YOPD患者往往还有工作的需求及更多的社会角色。基于这些差异,YOPD患者成为了一个独特的群体,同时治疗上也需要更个性化的方法。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种利用恒定、低强度直流电调节大脑皮层神经元活动的技术,可诱导特定皮层的极性依赖变化^[4]。一些研究已经证实tDCS对减轻PD患者的症状有积极作用。近期国外的一项研究表明,与tDCS单独靶向M1相比,tDCS同时靶向M1和左侧DLPFC对步态和相关结果有更大的益处^[5]。作为一种新兴的PD治疗方法,我们假设使用一种新的治疗方案,交替刺激M1和左侧DLPFC,并结合康复训练,以产生更好和更持久的临床效果。

1 临床资料

1.1 发病情况

患者为31岁的女性,3年前被诊断为原发性帕金森病。既往病史显示除PD外无其他疾病。目前主要的症状为左侧手的静止性震颤及手部灵巧性下降,步行时左侧足部拖地并伴随内翻,尤其是在执行双任务步态和疲劳时,她的步态障碍更为严重,甚至出现步态不稳而跌倒。上述这些症状严重地影响了她的生活和工作,一开始她前往神经内科进行了药物的调整,但是效果不理想,所以她来到康复科寻求进一步治疗。目前她的服药情况为L-DOPA 200mg,每日3次,并且过去两个月的抗帕金森病药物没有变化。统一帕金森病评分量表(unified-Parkinson disease rating scale, UPDRS)运动部分的评分为7分。根据改良Hoehn & Yahr残疾量表,

她目前处于第2期。

1.2 行为学量表评估

采用简易上肢功能评定(simple test for evaluating hand function, STEF)评价上肢协调能力和手部灵巧性。采用伯格平衡量表(Berg balance scale, BBS)评定平衡。采用5次坐立测试(five times sit to stand performance, FTSTS)评估下肢肌肉力量、平衡和活动能力。采用6min步行试验(6min walk test, 6MWT)评估患者心肺功能。

采用认知双重任务起立行走测试[(timed up and go test, TUG)-cognitive]评估平衡能力和步行能力。测试前受试者坐在椅子上,集中注意力,由一名医生随机从55—99中选取一个数字,当发出“开始”指令后,大声喊出该数字,受试者立即从椅子上站起,要求受试者对该数字做连续减3的减法运算,并报出正确答案,同时尽可能快地向前走3m到达标记处,然后转身并坐到椅子上,如果回答错误则重新进行该测试,记录从开始到臀部再次接触椅面的时间,测试3次,平均值为测试结果^[6]。

1.3 步态分析

采用三维步态分析系统进行步态评估,定量记录步态的时空参数。具体变量包括:时空参数-步频(步/min)、步长(m)、步幅(m)、行走速度(m/s)。跌倒风险也被同时记录。

1.4 大脑皮层兴奋性评估

为了探讨tDCS对运动诱发电位(motor evoked potential, MEP)特征的影响,采用经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)评估静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)和MEP的变化^[7]。

1.5 tDCS治疗流程

本实验采用国产多通道经颅直流电刺激仪对受试者进行干预,电极片尺寸为4cm×4cm,电流强度调节范围为0—2mA。根据10—20国际脑电图系统,交替地将阳极电极置于右侧M1(C4区)或左侧DLPFC(F3区),阴极电极置于对侧眼眶上区。新方案阳极交替刺激M1和左DLPFC,过程描

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2023.09.021

*基金项目:2021年度国家临床重点专科建设项目(Pro20211231084249000238)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海,200040; 2 上海体育学院运动科学学院; 3 通讯作者

第一作者简介:习冲,男,初级治疗师; 收稿日期:2021-12-24

述如图1所示。在进行康复训练前,给予1.5mA的电流刺激20min。患者在复旦大学华山医院康复医学科接受阳极tDCS和康复治疗同时进行10次,每次60min(每天1次,连续5天,周末休息,共2周)。

图1 交替刺激方案



第1天将阳极放置在右侧M1,第2天阳极放置在左侧DLPFC,第3天阳极再次放置在右M1,如此交替进行,在第6—7天,患者休息。

1.6 康复训练方案

康复训练的设计由专业的康复治疗师按照患者的评估结果,根据个体化原则,循序渐进的理念,考虑到患者手部灵活性下降,步态障碍等运动障碍,采用不同的训练组合,每天1次,每次40min,每周5次,连续进行2周。①牵伸训练:主要针对下肢肌肉进行牵伸放松,尤其是小腿肌肉,主动牵伸5min,被动斜板牵伸5min,牵伸同时配合腹式呼吸放松全身。②手功能训练:主要包括手指的关节活动度训练,钉板训练,串珠训练,打鼓训练等,配合着节拍做节律性的运动,共15min。③步态训练:纠正患者错误的行走模式,按照正确的步行模式,尽可能迈大步子练习向前走,向后走以及侧着走,共15min。

2 结果

没有发生与tDCS治疗相关的不良事件。与基线值相比,疗程结束之后,运动功能的几个方面有轻到中度的改善。

2.1 行为学评估的变化

见表1。治疗后STEF测试有明显改善,左手STEF评分增加到99分,说明左手的灵活性得到较大的改善,达到正常水平。双任务TUG显示出了轻度的改善,完成测试的速度快了11%。BBS、FTSTS和6WMT无显著临床差异。

2.2 步态参数的变化

步态得到轻度改善,行走速度增快了11%。患者的步长和步幅比基线评估的有所增加。跌倒风险从2.4%下降到1.3%。在步频的变化上,前后无明显差异,见表2。

2.3 运动皮层兴奋性的变化

治疗2周后,患者的RMT从30%MSO降低到21%MSO。MEP振幅增加了212%,达到1.42mV。MEP的增加与临床行为评估的改善相一致。

3 讨论

本研究的结果表明,多靶点交替tDCS方案结合康复训练对YOPD患者是安全、可行、耐受性良好和有效的。

表1 行为学评估指标结果比较

临床测试	基线测试	10次治疗后
STEF(左/右)	95/100	99/100
BBS	55	56
FTSTS(s)	10.9	10.1
双任务TUG(s)	7.3	6.5
6-Minute Walk Test(m)	475	492

STEF: Simple Test for Evaluating Hand Function; BBS: Berg Balance Scale; FTSTS: Five Times Sit to Stand Performance; TUGT: Timed Up and Go Test

表2 步态参数前后对比

步态参数	基线测试	10次治疗后
步频(步/min)	91.25	95.24
步行速度(m/s)	0.97	1.06
步长(m)	0.63	0.66
步幅(m)	1.25	1.31
跌倒风险	2.4%	1.3%

YOPD患者运动功能改善,第二次评估中TUG、三维步态分析、STEF测试的表现均优于基线评估,结果与既往研究一致^[8]。患者还自诉左手静止性震颤的症状得到改善,震颤的幅度变小。

YOPD的治疗具有独特的挑战,因为青年患者往往有更多的社交、工作和家庭需求。为应对这种挑战,需要更多的相关专业人员参与,为患者制定综合的治疗方案,目标是让患者积极参与家庭生活和尽可能长时间地就业,以维持最佳的生活质量^[9]。本例患者患病3年多,此前未接受过康复治疗,目前因药物效果欠佳来寻求康复。基于对运动功能的评估和该疾病临床特点,我们为患制定了一套个性化的治疗方案,在康复训练的基础上加上了阳极的tDCS干预,以期增强康复训练的效果,更好地改善患者的症状。

既往研究证实了运动训练和长期tDCS刺激均能改善PD患者的运动功能^[10]。阳极tDCS刺激可以使大脑内的运动神经元变得更加活跃,从而产生更好的神经调节效应与可塑性改变^[11]。运动训练可以引起PD患者运动皮层的生理变化,可以使运动皮层的兴奋性正常化^[12],在运动训练前进行tDCS刺激,可以降低这种改变的发生阈值,所以运动训练结合tDCS刺激将会产生更好的治疗效果^[13]。另外,本研究中的多靶点刺激方案是基于患者的症状制定的,评估结果显示患者的认知双重任务TUG表现下降。我们以DLPFC为靶点是因为已有研究证实了前额叶区域在运动过程中的作用,一方面,tDCS可能会调节前额叶多巴胺的释放,从而影响运动表现,另一方面,tDCS刺激DLPFC可通过调节执行功能来提高运动能力^[14]。Moria Dagan等^[5]的研究表明,PD患者接受阳极tDCS同时刺激M1和左侧DLPFC,与单独刺激M1和假刺激相比,冻结步态量表得分显著减少,同时执行功能和

行动能力也得到改善,证实了前额叶区和M1区及其相关脑网络在步态中的重要性。由此我们假设同时兴奋患者的M1区和左侧DLPFC区,可以同时改善运动功能和执行能力,从而更好地改善患者的症状。在我们的研究方案中,使用了改良的多靶点方案交替刺激M1和左侧DLPFC 2周,减轻了YOPD患者运动症状的严重程度。该方案对于早期YOPD患者的治疗提示了积极的意义,但其推广仍需要未来大样本研究进一步证实。

YOPD和晚发型PD区组水平有一些表现差异,YOPD的疾病进展相对缓慢,病程很长,在疾病早期,肌张力障碍和左旋多巴引起的副作用在YOPD中更常见^[15]。另外,YOPD患者的症状改善不明显,抗帕金森病药物疗效减退也很常见,在这个时期,患者的症状不能靠药物很好地控制,同时,早期很多患者并不符合深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)手术的条件,而且DBS手术费用昂贵,这会给患者带来巨大的经济压力,此时患者对疾病的治疗是非常沮丧的。鉴于以上种种的挑战,康复治疗是一种适当的辅助治疗,无论是常规的运动疗法还是非侵入性大脑刺激技术,都能为PD患者带来益处。在运动治疗的基础上加上tDCS刺激可以更好地改善患者的症状,提高患者的生活质量,为患者提供一个新的治疗选择。

4 结论

多靶点交替tDCS刺激结合康复训练能够改善YOPD患者的运动功能,本研究的意义在于为YOPD患者提供了一个可能有效的治疗方案,该tDCS方案对YOPD患者的疗效未来需要大样本研究进行验证。

参考文献

- [1] Poewe W, Seppi K, Tanner C M, et al. Parkinson disease [J]. Nat Rev Dis Primers, 2017, 3: 17013.
- [2] Schrag A, Ben-Shlomo Y, Brown R, et al. Young-onset Parkinson's disease revisited: clinical features, natural history, and mortality[J]. Movement Disorders, 1998, 13(6): 885.
- [3] Mehanna R, Jankovic J. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2019, 65: 39—48.
- [4] Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability[J]. Clinical Neurophysiology, 2003, 114(4): 589—595.
- [5] Dagan M, Herman T, Harrison R, et al. Multitarget transcranial direct current stimulation for freezing of gait in Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2018, 33(4): 642—646.
- [6] Muhaidat J, Kerr A, Evans JJ, et al. Validity of simple gait-related dual-task tests in predicting falls in community-dwelling older adults[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(1): 58—64.
- [7] Agarwal S, Koch G, Hillis AE, et al. Interrogating cortical function with transcranial magnetic stimulation: insights from neurodegenerative disease and stroke[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(1): 47—57.
- [8] Manenti R, Brambilla M, Rosini S, et al. Time up and go task performance improves after transcranial direct current stimulation in patient affected by Parkinson's disease [J]. Neurosci Lett, 2014, 580: 74—77.
- [9] Rm A, Jj BJP, Disorders R. Young-onset Parkinson's disease: Its unique features and their impact on quality of life [J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2019, 65: 39—48.
- [10] Benninger DH, Lomarev M, Lopez G, et al. Transcranial direct current stimulation for the treatment of Parkinson's disease[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 81(10): 1105—1111.
- [11] Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using non-invasive brain stimulation to augment motor training-induced plasticity[J]. Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation, 2009, 6(1, article 8):8.
- [12] Fisher BE, Wu AD, Salem GJ, et al. The effect of exercise training in improving motor performance and corticomotor excitability in people with early Parkinson's disease [J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2008, 89(7):1221—1229.
- [13] Yotnuengnit P, Bhidayasiri R, Donkhan R, et al. Effects of transcranial direct current stimulation plus physical therapy on gait in patients with Parkinson disease: A randomized controlled trial[J]. American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation, 2017, 97(1):7—15.
- [14] Malouin F, Richards CL, Jackson PL, et al. Brain activations during motor imagery of locomotor-related tasks: a PET study[J]. Human Brain Mapping, 2003, 19(1):47—62.
- [15] Wickremaratchi MM, Knipe M, Sastry B, et al. The motor phenotype of Parkinson's disease in relation to age at onset[J]. Movement Disorders, 2011, 26(3):457—463.