

·短篇论著·

## 应用重复经颅磁刺激治疗阿尔茨海默病患者精神行为症状的临床研究

吴越<sup>1</sup> 顾君<sup>1</sup> 冷文娟<sup>1</sup> 王梅<sup>1</sup>

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的核心症状是认知功能损害,并且在不同的病期50%—90%的患者会出现精神和行为症状<sup>[1]</sup>,是造成痴呆患者家庭经济负担和家属负性心理的重要因素,同时对社会和患者本人都极可能带来危害,也是痴呆患者住院治疗的主要原因。目前国内对痴呆行为和和心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia, BPSD)的治疗主要是抗精神病药物,但不良反应较多<sup>[2]</sup>。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种用于研究和治疗大脑功能失调的无创性技术,并且在神经精神领域中较多应用,安全有效<sup>[3]</sup>。因此,我们将TMS技术引用于BPSD患者,探索并开辟临床治疗BPSD的新途径。

### 1 资料与方法

#### 1.1 临床资料

所选病例为2010年1月—2010年6月在我院老年精神科住院的患者,共32例。纳入标准:①符合《中国精神障碍分类与诊断标准第3版(CCMD-3)》阿尔茨海默病诊断标准;②痴呆病理行为评定量表(BEHAVE-AD)总分 $\geq 8$ 分,有明显的知觉、思维内容、心境或行为障碍;③简易智能状态量表评分 $< 17$ 分;④入组前1周末使用过任何抗精神病药物或苯二氮卓类药,无年龄限制。

排除标准:①1个月内有新发脑缺血、脑出血或脑外伤等;②有新发现肿瘤、肿瘤进展期或晚期;③有严重心脏病及植入心脏起搏器者;④有血液病、活动性肺结核;⑤过敏反应严重者。

32例患者男20例,女12例,平均年龄(72.3 $\pm$ 6.4)岁,平均病程(4.6 $\pm$ 2.3)年。

#### 1.2 方法

对所有患者进行精神科常规护理,系统心理治疗和行为指导,对症处理躯体情况,保证营养和水电解质摄入平衡,常规使用吡乙酰胺(脑复康),严重兴奋激越时临时服用劳拉西泮0.5mg。

经颅磁刺激治疗:使用丹麦Medtronic公司生产的经颅磁刺激仪,型号Magpro X100,“ $\infty$ ”字型线圈,患者采取舒适体

位,治疗部位选择左侧额前叶,治疗时线圈置于距刺激区域1cm处,治疗频率10Hz,110MT(强度为运动阈值的110%),每日治疗约20min,刺激25个序列,持续时间2s,每个序列之间休息1min,每周连续5d,共2周。

#### 1.3 观察项目及疗效评定

治疗开始前和治疗2周末、治疗后1个月由本科室未直接参与治疗的副主任医师负责:BEHAVE-AD、Cohen-Mansfield激越问卷(CMAI)评定症状和疗效,疗后减分率 $> 30\%$ 为有效, $> 60\%$ 为显效<sup>[4]</sup>。简易智力状态检查量表(mini-Mental state examination, MMSE)评定认知功能、Barthel指数量表(BI)评定日常生活活动功能。

治疗前、治疗2周末、治疗后1月做血常规、尿常规、生化常规、心电图、脑电图检查。每次治疗前及治疗结束时测心率、血压。

#### 1.4 统计学分析

测定数据以均数 $\pm$ 标准差表示,采用SPSS 13.0统计软件进行 $t$ 、 $\chi^2$ 检验。

### 2 结果

治疗后BEHAVE-AD、CMAI评分明显下降,差异具有显著性意义,随访1月评分未有变化,MMSE、BI较前无明显变化,说明经颅磁刺激能缓解痴呆患者的精神行为症状,近期疗效肯定,但对患者的认知和生活功能近期效果不明显。见表1。治疗2周后有效率为81.2%,显效率为59.2%。

表1 治疗前后BEHAVE-AD、CMAI、MMSE和BI评分比较

	BEHAVE-AD	CMAI	MMSE	BI
治疗前	17.7 $\pm$ 7.2	51.4 $\pm$ 11.9	12.6 $\pm$ 5.6	46.6 $\pm$ 10.1
治疗2周末	9.3 $\pm$ 5.6 <sup>①</sup>	40.1 $\pm$ 9.1 <sup>①</sup>	10.5 $\pm$ 6.7 <sup>②</sup>	46.8 $\pm$ 11.4 <sup>②</sup>
治疗后1个月	8.6 $\pm$ 4.7 <sup>①</sup>	38.5 $\pm$ 8.4 <sup>①</sup>	9.8 $\pm$ 6.2 <sup>②</sup>	45.5 $\pm$ 8.9 <sup>②</sup>

治疗前后比较:① $P < 0.01$ ;② $P > 0.05$

### 3 讨论

目前重复经颅磁刺激(repetitive TMS, rTMS)在精神科

的研究性治疗主要见于分裂症、躁郁症,在神经科多用于帕金森病及脑卒中患者的功能康复。多篇文献报道<sup>[5-7]</sup>,rTMS对顽固性幻听、兴奋、抑郁、焦虑有明显效果,对于脑卒中及帕金森病患者,不仅能促进躯体功能康复,而且对卒中后抑郁也有一定疗效,迄今为止,未发现有严重不良反应报道。但研究者对治疗参数的设定还不统一,各研究报道中有关rTMS的刺激部位、频率、强度存在差异。结合以往文献经验,本研究将rTMS应用于BPSD的治疗,结果发现rTMS确实对BPSD有一定疗效。

BPSD主要分为精神病性症状、情感障碍、激越三大症状群。精神病性症状常见的为幻觉、妄想,情感障碍主要为抑郁,激越主要为攻击行为、发脾气、徘徊、重复言语等<sup>[8]</sup>。三大症状群是患者就医的主要因素,也是对其自身伤害的重要因素。功能影像学研究发现,AD的精神行为症状不只是大脑弥散性损伤的结果,还与其特定脑区的功能障碍有关,尤其是前额叶、顶枕叶交界处和颞叶下回的脑葡萄糖代谢降低程度较重且左侧明显大于右侧<sup>[9]</sup>。在神经生化方面,Forstl等着重研究了中枢神经递质与AD患者精神病性症状的关系,结果发现AD患者存在多种神经递质功能异常,其5-羟色胺(5-HT)、乙酰胆碱(Ach)、 $\gamma$ -氨基丁酸(GABA)功能下降,去甲肾上腺素(NA)递质功能异常,这些中枢神经递质功能异常可能与AD患者攻击行为及情绪障碍有关<sup>[10]</sup>。

经颅磁刺激技术由Barker等于1985年创立,近十几年来在神经精神疾病的治疗中已成熟应用,具有无痛无创,操作方便安全可靠的特点。TMS作用于神经细胞的基础是其产生的感应电流,该电流可以干扰或促进神经细胞的功能。rTMS是在TMS基础上发展起来的新的神经电生理技术,他的优点是在神经元不应期也能够进行刺激,从而加强治疗的效率,另外其不同的频率刺激可能对皮质代谢及脑血流有不同影响,高频刺激可能导致局部代谢水平及脑血流的升高,而低频刺激则相反。此外,rTMS对脑内神经递质及其传递包括5-HT、DA、NMDA等受体及调解神经元兴奋性的基因表达有明显影响,并可持续一段时间,这些也可能是rTMS调节脑功能状态的机制之一<sup>[11-12]</sup>。也有研究发现其机制可能与电抽搐治疗(electroconvulsive therapy, ECT)一样与脑单胺类神经递质水平的改变相关<sup>[13]</sup>。

额叶功能与人的情感及精神活动密切相关,高之旭等认为<sup>[10]</sup>,AD患者额叶低代谢与BPSD密切相关,会引起激越、抑郁、焦虑、妄想等。本研究予高频高强度刺激患者左前额叶,治疗2周后效果显著,有效率和显效率分别为81.2%和59.2%,BEHAVE-AD、CMAI评分较治疗前差异有显著性意义( $P < 0.01$ ),随访1个月,疗效稳定。MMSE、BI疗后较前无明显变化( $P > 0.05$ ),说明rTMS对患者的认知功能及生活功能短期内无明显改善,长期影响如何还需进一步研究。

有关TMS副反应常见报道有头痛、头部不适、耳鸣、纯音

听力障碍、癫痫。头痛、头部不适可能与头皮肌肉紧张性收缩有关,停止治疗可以自行缓解。耳鸣、纯音听力影响可以通过佩戴耳塞预防。国内外研究者在数千样本中只有7例出现癫痫,而且其诱发的癫痫是自限性的、短暂的,并无远期影响<sup>[14]</sup>。

本组患者在治疗过程及疗后随访中未发现有癫痫发生,疗后脑电图较治疗前无明显变化。每次治疗前后心率和血压等都无明显差异。无头痛等不适,这可能与患者认知受损,主诉能力受限也有关系。

综上所述,本研究证明rTMS对AD患者的BPSD症状近期疗效显著,本研究未见不良反应。因研究时间只有6周,故远期效果不能肯定。另外,本研究是实验性研究,没有设立伪刺激对照组,在治疗的过程中部分患者临时应用了小剂量安定类药,故本研究的阳性发现证据级别不高。在临床上还需收集更多样本资料,开展随机对照研究,延长随访跟踪时间,并将rTMS与功能影像学相结合,针对不同的靶症状,进一步精细、精确化地选择特定脑区治疗,为rTMS治疗BPSD的临床应用提供充分的可靠性依据。

#### 参考文献

- [1] Schreiner AS, Eiko Y, Hisako S. Agitated behavior in elderly nursing home residents with dementia in Japan[J]. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci, 2000, 55(3):180.
- [2] 张少靓,高之旭.非典型抗精神病药在老年精神病患者中的应用[J].山东精神医学,2004,17(3):184—186.
- [3] 王伟.rTMS技术在精神和神经科临床应用[J].神经疾病与精神卫生,2007,7(3):233—236.
- [4] 孙新宇,高之旭,冯锋,等.氟哌啶醇与利培酮治疗痴呆患者精神行为症状的随机双盲对照研究[J].中华精神科杂志,2004,37(3):156—159.
- [5] 程良.经颅磁刺激在精神科的应用[J].国外医学·精神病学分册,2003,30(1):8—10.
- [6] 严婷婷,顾正英.重复经颅磁刺激与脑卒中后抑郁的研究进展[J].中国康复医学杂志,2009,24(10):957—959.
- [7] 胡洁,宋为群.经颅磁刺激运用于运动功能障碍的研究进展[J].中国康复医学杂志,2009,24(6):957—959.
- [8] 盛建华,高之旭,陆光华,等.Alzheimer病患者行为和精神症状的调查[J].中国神经精神疾病杂志,2000,26(1):23—25.
- [9] 曹秋云,江开达,单保慈,等.有无精神行为症状的阿尔茨海默病PET分析方法的初步研究[J].中国神经精神疾病杂志,2006,32(2):181—182.
- [10] 高之旭,盛建华.痴呆病人的行为和精神症状及治疗进展[J].中国神经精神疾病杂志,2000,26(6):382—383.
- [11] 王晓明,周树舜.重复经颅磁刺激技术及其治疗性应用进展[J].神经疾病与精神卫生,2003,3(5):402—403.
- [12] 黄国付,黄晓琳,郭铁成,等.电针结合经颅磁刺激对局灶性脑缺血大鼠P-CREB表达的影响[J].中国康复医学杂志,2009,24(4):289—292.
- [13] 崔雪莲,张理义.经颅磁刺激在心理疾病中的应用进展[J].国外医学·精神病学分册,2007,34(3):184—186.
- [14] Hausmann A, Pascual-lenone A, Kemmler G, et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial[J]. J Clin Psychiatry, 2004, 65(6):772—782.