

· 老年人帕金森病专栏 ·

不典型帕金森患者皮质脊髓束损害的电生理特点——三重刺激技术研究初探

王 含, 王 悦, 崔丽英*

(中国医学科学院北京协和医院神经内科, 北京 100730)

【摘要】目的 分析三重刺激技术(TST)对评价不典型帕金森患者皮质脊髓束损害的临床应用价值。**方法** 病例组为2009年7月在北京协和医院就诊的6例不典型帕金森患者(多系统萎缩5例, 进行性核上性麻痹1例), 对照组为12例年龄匹配的正常人或非神经系统疾病患者。对受试者进行右上肢小指展肌TST和传统运动诱发电位(MEP)测定, 分析TST波幅比($TST_{\text{测试}}/TST_{\text{对照}}$)、中枢运动传导时间(CMCT)、静息运动阈值(RMT)、MEP潜伏期特点。对上述电生理指标进行与病程和年龄的相关性分析。**结果** 与对照组相比, 不典型帕金森患者的TST波幅比明显降低[($40.7\% \pm 18.6\%$) vs ($96.8\% \pm 3.0\%$), $P = 0.001$], RMT明显升高[(63.3 ± 5.2) vs (48.6 ± 8.4), $P = 0.001$], MEP潜伏期和CMCT在两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。TST和传统MEP相关参数与病程或年龄之间均未见显著性相关, 但是TST波幅比与病程呈现负相关趋势。**结论** TST较传统MEP能更好地评价不典型帕金森患者的皮质脊髓束损害。

【关键词】 三重刺激技术; 不典型帕金森; 皮质脊髓束

【中图分类号】 R741.044

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.09.149

Electrophysiological characteristics of cortico-spinal tract impairment in patients with atypical parkinsonism: clinical value of triple stimulation technique

WANG Han, WANG Yue, CUI Li-Ying*

(Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China)

【Abstract】Objective To determine the clinical value of triple stimulation technique (TST) in the assessment of cortico-spinal tract impairment in patients with atypical parkinsonism. **Methods** Six patients with atypical parkinsonism (5 cases of parkinsonian variant of multiple system atrophy and 1 of progressive supranuclear palsy) admitted in our hospital in July 2009 were recruited in this study. Another 12 age-matched subjects (7 healthy volunteers and 5 non-central nervous system involvement patients) served as controls. All the subjects were examined with conventional motor evoked potential (MEP) test and TST at abductor digiti minimi. Resting motor threshold (RMT), central motor conduction time (CMCT), MEP latency and TST amplitude ratio ($TST_{\text{test}}/TST_{\text{control}}$) were assessed, and their correlation to the age and disease duration were analyzed. **Results** The TST amplitude ratio was significantly decreased [($40.7 \pm 18.6\%$) vs ($96.8 \pm 3.0\%$), $P = 0.001$] in atypical parkinsonism along with increased RMT [(63.3 ± 5.2) vs (48.6 ± 8.4), $P = 0.001$] when compared with controls. But there was no significant difference in CMCT and MEP latency between the 2 groups ($P > 0.05$). Neither conventional MEP nor TST showed significant correlation with age or disease duration, but TST amplitude ratio showed negative correlation trend with disease duration. **Conclusion** TST is superior to conventional MEP in the assessment of cortico-spinal tract impairment in atypical parkinsonism.

【Key words】 triple stimulation technique; atypical parkinsonism; cortico-spinal tract

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (30800352).

Corresponding author: CUI Li-Ying, E-mail: pumchcuily@sina.com

不典型帕金森主要包括多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA)、进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP)、皮质基底节变性 (corticobasal degeneration, CBD) 和路易

收稿日期: 2015-07-02; 修回日期: 2015-07-21

基金项目: 国家自然科学基金 (30800352)

通信作者: 崔丽英, E-mail: pumchcuily@sina.com

体痴呆 (dementia with Lewy bodies, DLB), 以MSA和PSP在临床上最为常见。皮质脊髓束的损害是这类疾病中常见的临床表现^[1-3], 但我们对它的病理生理特点了解甚少, 这主要是由于缺乏合适的评估手段。目前常用的评估方法仍然以腱反射亢进和病理反射为主, 头颅磁共振技术虽可发现锥体束变性的信号改变^[4,5], 但对仪器的要求高, 且敏感性低, 不适于临床常规应用。神经电生理的方法如经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS)-运动诱发电位 (motor evoked potential, MEP) 费用低廉、操作简便, 但稳定性和重复性差。

1998年, Magistris等^[6]发明了三重刺激技术 (triple stimulation technique, TST), 它利用TMS和外周电刺激的对冲技术, 理论上可以兴奋靶肌肉对应的全部或几乎全部脊髓运动神经元去极化, 从而测定中枢传导功能的完整性。TST波幅比 (TST_{测试}/TST_{对照}) 反映了脊髓运动神经元被激活的比值, 通常认为 $\geq 90\%$ 为正常^[3], 国内的正常值研究结果为 $\geq 85\%$ ^[7]。研究发现TST比传统的TMS-MEP敏感2.75倍^[8], 且不受年龄、性别、臂长、侧别的影响^[7], 因此逐渐被国内外用于评估肌萎缩侧索硬化^[8-10]、多发性硬化^[11-13]、脑梗死^[13,14]等疾病的锥体束损害。

关于TST用于帕金森病和不典型帕金森的报道, 国外鲜有^[9,10,15], 国内未见。本研究旨在了解不典型帕金森的TST特点, 并评估其临床应用价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

病例组为2009年7月在北京协和医院就诊的不典型帕金森患者6例, 经随诊证实5例为多系统萎缩帕金森型 (MSA-P), 1例为PSP。其中男性4例, 女性2例, 年龄44~67 (56.5 $\pm$ 9.8) 岁, 检查时病程4~48 (23.5 $\pm$ 18.8) 个月。入组标准: (1) 年龄 > 40 岁; (2) 符合MSA-P或PSP的诊断标准。排除标准: (1) 既往有其他中枢或周围神经系统疾病; (2) 安装有心脏起搏器、支架、人工耳蜗或其他金属或电子设备; (3) 头部外伤或头部手术史; (4) 严重的认知功能损害; (5) 不能签署知情同意书。

对照组为12例年龄匹配的正常人 (7例) 和非中枢神经系统疾病患者 (多发性肌炎、血管炎、重症肌无力、发热待查、视力减退各1例)。其中男性10例, 女性2例, 年龄45~70 (54.6 $\pm$ 9.6) 岁。入组标准:

(1) 年龄 > 40 岁; (2) 既往无中枢或周围神经系统疾病史; (3) 神经系统查体无上运动神经元损害体征。排除标准同病例组。

受试者均签署了由北京协和医院伦理委员会通过的知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 常规神经传导速度测定 采用丹麦Medtronic公司Keypoint肌电图仪, 选取右侧尺神经进行标准复合肌肉动作电位 (compound muscle action potential, CMAP) 测定。表面电极放置于右侧小指展肌远端肌腹和肌腱, 分别于腕部和Erb点刺激, 刺激强度为超强。

1.2.2 传统单脉冲TMS-MEP测定 使用Medtronic公司的MagPro磁刺激器, MC-B70八字形线圈。表面电极置于右侧小指展肌, 刺激线圈放置于左侧头皮运动皮质 (M1区) 相应靶肌肉的热点 (hot spot)。静息运动阈值 (resting motor threshold, RMT) 的测定方法同我院肌电图室既往研究^[16], 皮质刺激记录安静状态下的MEP。中枢运动传导时间 (central motor conduction time, CMCT) 的计算采用TMS-MEP潜伏期与Erb点超强电刺激所得CMAP的潜伏期相减。CMCT ($< 9.0\text{ms}$) 和MEP潜伏期 ($< 24.3\text{ms}$) 的正常值参考本实验室的既往研究结果^[16]。

1.2.3 TST测定 记录测试曲线时, 顺序给予大脑皮质运动区TMS-腕部超强电刺激-Erb点超强电刺激, 发生两次对冲。第一个时间间隔为MEP潜伏期和腕部CMAP潜伏期的差值 (约为17ms), 确保从腕部刺激逆行上传的动作电位与皮质兴奋下传的动作电位在腕部以上、Erb点以下对冲; 第二个时间间隔为Erb点CMAP潜伏期和腕部CMAP潜伏期的差值 (约为7ms), 确保从腕部刺激逆行上传的动作电位与Erb点刺激下传的动作电位在Erb点以下对冲。记录对照曲线时, 顺序给予Erb点超强电刺激-腕部超强电刺激-Erb点超强电刺激, 时间间隔为Erb点CMAP潜伏期和腕部CMAP潜伏期的差值 (约为7ms), 也发生两次对冲。记录电极均位于右手小指展肌。具体方法同我院肌电图室既往发表的研究^[16]。记录TST测试曲线 (图1A) 和TST对照曲线 (图1B), 比较第二个偏移的波幅得到波幅比, 波幅测量为基线到负波峰值的距离。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0统计软件包对数据进行统计分析。对符合正态分布的数据, 组间比较采用独立样本 t 检验, 非正态分布的数据采用非参数检验。各电

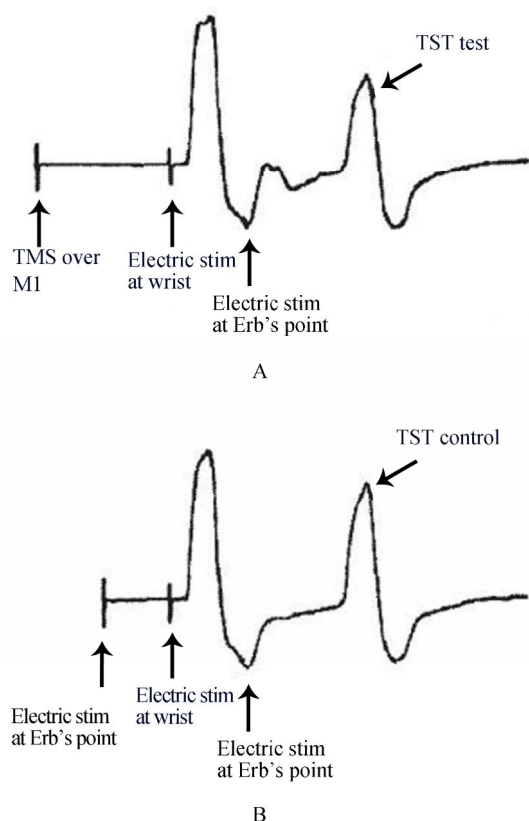


图1 TST原理模式图

Figure 1 Schematic showing the TST test and control curves
TMS: transportation management system; stim: stimulation; TST: triple stimulation technique; A: TST test curve; B: TST control curve

生理指标与年龄、病程的相关性分析采用非参数检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组临床表现和电生理指标的分析

病例组6例患者的临床表现和电生理特点见表1。TST波幅比全部异常(图2), CMCT有4例患者异常, MEP潜伏期均为正常范围。2例锥体束征阴性的患者(例2、例5), TST波幅比均明显降低, CMCT仅轻度延长。

2.2 两组传统磁刺激和TST磁刺激分析

与对照组比较, 病例组的传统磁刺激结果显示, RMT明显升高($P = 0.001$); 两组MEP潜伏期和CMCT差异无统计学意义($P > 0.05$)。TST磁刺激结果显示, 病例组波幅比值较对照组明显降低($P = 0.001$; 表2)。

2.3 电生理指标与年龄、病程的相关性分析

对照组与病例组的TST波幅比、RMT、CMCT、MEP潜伏期均与年龄无显著相关(相关系数分别为0.011, 0.151, -0.011, 0.174; -0.2, -0.334, 0.429, 0.638)。随病程延长, TST波幅比呈下降趋势(相关系数=-0.493, $P = 0.321$), 而RMT, CMCT和MEP潜伏期未见明显变化趋势(相关系数分别为-0.339, 0.232, -0.25)。

3 讨论

皮质脊髓束损害在MSA和PSP中非常常见。电生理研究显示, 近50%的PSP患者MEP表现为CMCT延长^[2], 但有学者对MSA、PSP、帕金森病和正常对照进行比较后发现, 传统的MEP检查并不能揭示组间的差异^[3]。本研究结果显示, 传统MEP测出的CMCT和MEP潜伏期与对照组间差异均无统计学意义, 提示传统方法对于不典型帕金森的诊断价值有限。

TST作为20世纪末的新技术, 在运动障碍病领域的研究有限。既往TST研究表明, MSA-P的TST比值明显低于帕金森病和PSP患者, 故而认为TST异常有助于提示不典型帕金森^[3]。但是该研究的结果无论是MSA-P组还是PSP组, TST波幅比都偏高, MSA平均86.6%(69.1%~100.0%), PSP平均93.3%(81.0%~98.8%), 与该研究正常对照组结果(平

表1 病例组的临床特征和电生理指标
Table 1 Characteristics of clinical manifestation and electrophysiology of case group

Case	Age/gender	Disease duration (month)	Clinical manifestation	Pyramidal sign	Diagnosis	TST amplitude ratio (%)	CMCT (ms)	RMT (%)	MEP latency (ms)
1	66/F	36	Balance disturbance, bradykinesia, rigidity	+	MSA-P	30.9	12.6	65	21.90
2	62/M	12	Dizziness, bradykinesia	-	MSA-P	28.3	11.0	65	23.90
3	44/F	5	Bradykinesia	+	MSA-P	69.1	8.1	70	18.30
4	52/M	36	Fatigue, rigidity	+	MSA-P	23.3	7.8	65	22.30
5	48/M	48	Dizziness, balance disturbance	-	MSA-P	33.7	10.1	55	21.90
6	67/M	4	Fatigue, bradykinesia	+	PSP	58.8	10.4	60	22.80

TST: triple stimulation technique; CMCT: central motor conduction time; RMT: resting motor threshold; MEP: motor evoked potential; MSA-P: multiple system atrophy-parkinsonism; PSP: progressive supranuclear palsy

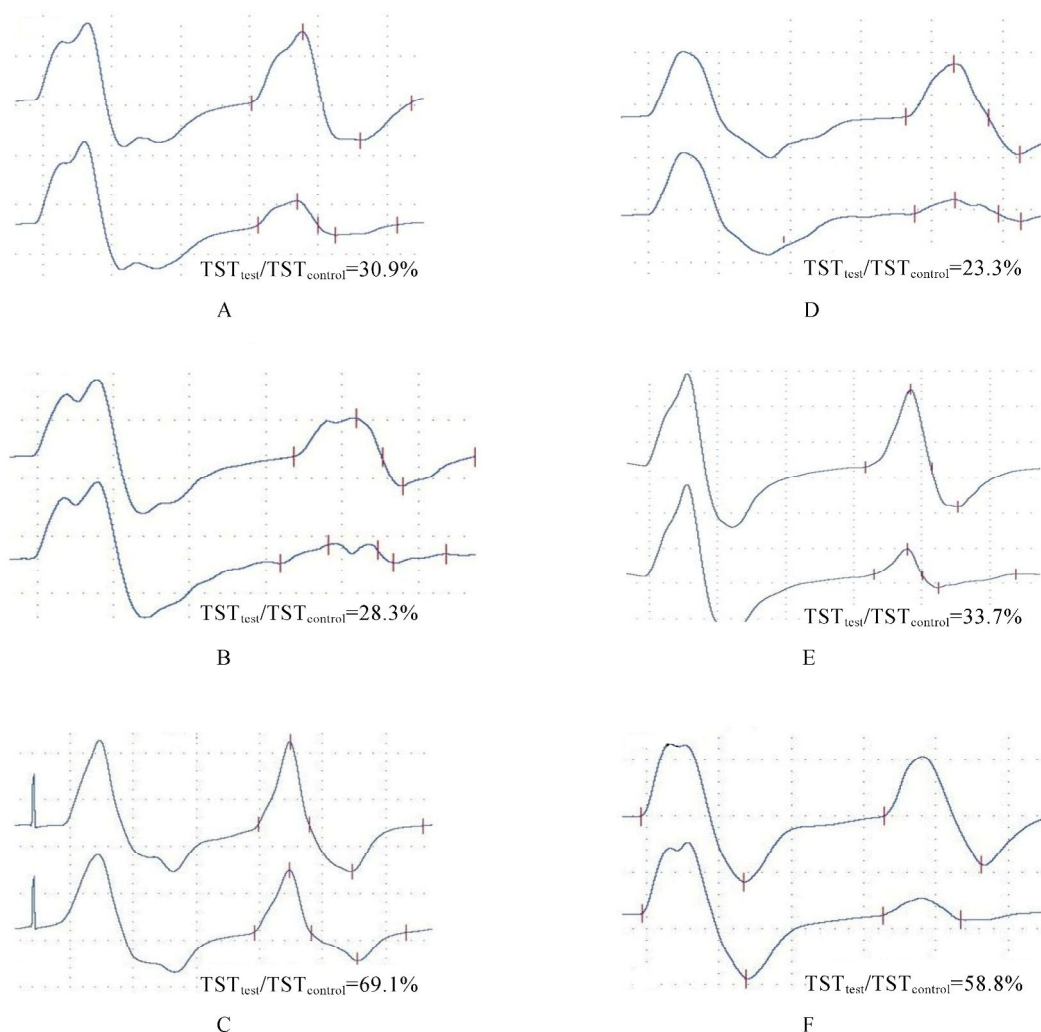


图2 病例组的TST结果

Figure 2 The TST results of the case group

A: case 1; B: case 2; C: case 3; D: case 4; E: case 5; F: case 6. TST: triple stimulation technique. The TST amplitude ratio is derived from the second deflection of the test trace (upper line of each picture) compared to that of the control trace (lower line of each picture)

表2 两组研究对象传统TMS和TST电生理指标比较

Table 2 Comparison of electrophysiology indices of traditional TMS and TST between two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	Traditional TMS			TST amplitude ratio (%)
	RMT (%)	CMCT (ms)	MEP latency (ms)	
Case	63.3 ± 5.2***	10.1 ± 1.8	21.9 ± 1.9	40.7 ± 18.6***
Control	48.6 ± 8.4	95.5 ± 2.0	21.5 ± 1.3	96.8 ± 13.0

TMS: transcranial magnetic stimulation; TST: triple stimulation technique; RMT: resting motor threshold; CMCT: central motor conduction time; MEP: motor evoked potential. Compared with control group, *** $P < 0.001$

均99.5%)相差并不悬殊,且MSA结果与通常<90%的异常判断标准接近。本研究中对照组的TST平均为96.8%,符合既往报道的正常值范围^[3,7,16],病例组TST波幅比平均40.7%(23.3%~69.1%),明显低于前述研究结果。由于类似报道不多,尚不好得出结论。分析原因有可能由于受试者的人种差异,也不排除本组病例数少、抽样误差所致。

组间比较发现,传统MEP测定得到的RMT也有助于发现患者组的皮质脊髓束损害,但是并未显示出与病程或年龄的相关性趋势。本组患者的TST比值显示,病程长(>1年)的患者比值远远低于病程

短(<1年)的患者,呈现了与病程的负相关趋势。这种表现在皮质脊髓束征阳性的患者中表现尤为明显。由于TST的检测原理是将传统的MEP经过对冲后转换为电信号,因此TST比值反映的是所有被激活的运动神经元占有所有运动神经元的比例。MSA和PSP都是进行性加重的神经系统变性病,受累的结构有可能随着病程的延长而被破坏得越发严重,皮质脊髓束的损害也在其中。因此,理论上TST既可以反映皮质脊髓束的损害,还有可能反映皮质脊髓束的损害程度,从而间接反映不典型帕金森患者的病情进展情况。最近有研究发现TST可用于监测血

管性帕金森的疾病进展^[15],为上述推测提供了佐证。遗憾的是由于病例数过少,相关性分析未能得出具有显著性的结果,这种推测有待于以后在扩大的样本量中加以观察和证实。

既往关于肌萎缩侧索硬化的TST研究发现,27.3%~35.7%无上运动神经元体征的患者TST异常,提示该技术有助于在临床发现锥体束损害^[8,16]。本组患者中有2例临床无锥体束征,但TST波幅比异常(分别为28.3%和33.7%),再次证实了上述观点。

本研究发现不典型帕金森患者存在TST的明显异常,不仅可见于临床上无锥体束损害表现的患者,且有与病程负相关的趋势,提示该方法可用于定性和(或)定量评价此类患者的皮质脊髓束的损害。本研究的不足之处在于病例数较少,今后的研究应扩大样本量并对不典型帕金森患者进行更细的分组观察。

【参考文献】

- [1] Tessitore A, Giordano A, Caiazzo G, *et al.* Clinical correlations of microstructural changes in progressive supranuclear palsy[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(10): 2404-2410.
- [2] Abbruzzese G, Tabaton M, Morena M, *et al.* Motor and sensory evoked potentials in progressive supranuclear palsy[J]. *Mov Disord*, 1991, 6(1): 49-54.
- [3] Eusebio A, Azulay JP, Witjas T, *et al.* Assessment of cortico-spinal tract impairment in multiple system atrophy using transcranial magnetic stimulation[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(4): 815-823.
- [4] Wang PS, Wu HM, Lin CP, *et al.* Use of diffusion tensor imaging to identify similarities and differences between cerebellar and parkinsonism forms of multiple system atrophy[J]. *Neuroradiology*, 2011, 53(7): 471-481.
- [5] Ito M, Watanabe H, Atsuta N, *et al.* Fractional anisotropy values detect pyramidal tract involvement in multiple system atrophy[J]. *J Neurol Sci*, 2008, 271(1-2): 40-46.
- [6] Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, *et al.* Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials[J]. *Brain*, 1998, 121 (Pt 3): 437-450.
- [7] Zheng JY, Xu YC, Fan DS. Triple stimulation technique: normative value of Chinese adults[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44(11): 739-741. [郑菊阳, 徐迎春, 樊东升. 三重刺激技术在中国汉族人群中的正常参考值[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(11): 739-741.]
- [8] Rosler KM, Truffert A, Hess CW, *et al.* Quantification of upper motor neuron loss in amyotrophic lateral sclerosis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(12): 2208-2218.
- [9] Kleine BU, Schelhaas HJ, van Elswijk G, *et al.* Prospective, blind study of the triple stimulation technique in the diagnosis of ALS[J]. *Amyotroph Lateral Scler*, 2010, 11(1-2): 67-75.
- [10] Grapperon AM, Verschueren A, Duclos Y, *et al.* Association between structural and functional corticospinal involvement in amyotrophic lateral sclerosis assessed by diffusion tensor MRI and triple stimulation technique[J]. *Muscle Nerve*, 2014, 49(4): 551-557.
- [11] Hofstadt-van Oy U, Keune PM, Muenssinger J, *et al.* Normative data and long-term test-retest reliability of the triple stimulation technique (TST) in multiple sclerosis[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(2): 356-364.
- [12] Magistris MR, Rosler KM, Truffert A, *et al.* A clinical study of motor evoked potentials using a triple stimulation technique[J]. *Brain*, 1999, 122(Pt 2): 265-279.
- [13] Groppa S, Oliviero A, Eisen A, *et al.* A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(5): 858-882.
- [14] Tan F, Wang X, Li HQ, *et al.* A randomized controlled pilot study of the triple stimulation technique in the assessment of electroacupuncture for motor function recovery in patients with acute ischemic stroke[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2013, 2013: 431986.
- [15] Jang W, Park J, Kim JS, *et al.* Triple stimulation technique findings in vascular parkinsonism and Parkinson's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(9): 1834-1839.
- [16] Wang Y, Cui LY, Wang H. Assessment of the upper motor neuron lesion in amyotrophic lateral sclerosis with the triple stimulation technique[J]. *Chin J Neurol*, 2010, 43(8): 562-567. [王悦, 崔丽英, 王含. 三重经颅磁刺激技术对肌萎缩侧索硬化上运动神经元损害的评估及其作用[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(8): 562-567.]

(编辑:周宇红)