

经颅磁刺激对癫痫治疗作用机制的研究进展

冯方 段圆圆 王芙蓉

【中图分类号】 R742.1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2018)02-0239-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.033

经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)是一种非侵入性电生理技术,最早由 Baker 等人于 1985 年开始应用。经过 30 多年的研究与发展,经颅磁刺激在神经精神科的应用已取得了显著进展,为多种疾病的诊疗提供了新的手段^[1],如阿尔茨海默病、帕金森病、运动神经元病等神经系统退行性疾病;脑卒中后的运动及语言功能康复;神经病理性疼痛或者偏头痛以及抑郁、精神分裂等精神科疾病。目前加拿大、丹麦等国家已把经颅磁刺激作为抑郁症的常规治疗方法之一。

癫痫作为神经内科最常见的疾病之一,在人群中有着较高的发病率 0.6%~1.1%^[2],全球约有 7000 万癫痫患者。癫痫的高发病率及 20%~30% 难治性癫痫患者的存在,使得新药物及非药物治疗手段的研究成为神经内科的热点问题之一。目前传统的非药物治疗手段如手术治疗、深部脑刺激术及迷走神经刺激术等已经得到了一定程度的应用。近年来,经颅磁刺激对癫痫治疗的研究也日益获得关注。

1 经颅磁刺激的基本原理和参数

1.1 经颅磁刺激的基本原理

TMS 是基于法拉第电磁原理提出来的,即体外迅速变化的电流产生磁场而作用于颅内组织的电流,这一电流可改变脑细胞的代谢和神经电生理活动。TMS 之所以在一经发现就得以广泛的研究应用与它所具有的以下优势有关:①无创性。脑组织的刺激电流来自于颅外变化的电流产生的磁场;②穿透力强。磁场穿过高电阻的头部皮肤及颅骨时衰减很小;③操作简便。刺激过程中无需清洁皮肤、固定电极等,只需调整好刺激参数,将线圈平放于相应刺激部位即可。

通常,经颅磁刺激按照脉冲发放模式的不同分为单脉冲磁刺激(single pulse transcranial magnetic stimulation, sTMS)、双脉冲磁刺激(paired-pulse transcranial magnetic stimulation, ppTMS)和重复磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS),近年来又有 θ 波脉冲刺激(theta burst stimulation, TBS)模式的出现^[3]。sTMS 与 ppTMS 是在一定时间间隔内给予单次或双次刺激,通常用来检测皮质传导性和兴奋性等,而 rTMS 则是连续给予频率一定的刺

激,使刺激效应得以累积,与 sTMS 和 ppTMS 比较, rTMS 因为磁刺激效应的累加,多用于治疗作用。TBS 是在由 rTMS 演化而来,将高频重复磁刺激以 θ 脉冲的形式发放,如每个序列中包含 3 个以 50 Hz 的频率发放的脉冲,而各序列之间的间歇为 200 ms。

1.2 经颅磁刺激的参数

TMS 和治疗相关的参数有刺激频率、强度、刺激总脉冲数及间歇期等。①刺激频率:其被认为是最重要的参数,通常认为 LF-TMS(≤ 1 Hz)对皮层兴奋性起抑制作用而 HF-TMS(> 1 Hz)则起兴奋作用^[4];②刺激强度:是刺激线圈中变化的电流产生的磁场强度,通常可用受刺激者的静息运动阈值(rest motor threshold, rMT)或磁刺激仪最大输出强度(maximum output, MO)百分比来表示;③刺激总脉冲数与刺激间歇期:刺激总次数越长,效应累积越明显,而刺激序列之间是否有间歇期及间歇期的长短在不同研究中所产生的效果不同,也可能成为影响磁刺激的重要因素,例如研究发现持续 θ 波脉冲刺激(continuous TBS, cTBS)可抑制皮层兴奋性而间歇 θ 波脉冲刺激(intermittent TBS, iTBS)则起到兴奋作用^[5-6]。

2 经颅磁刺激对癫痫的作用机制

癫痫发病机制的复杂性是临床治疗癫痫的困难所在,但对癫痫发病机制的研究进展也为新的治疗药物或治疗手段提供了思路,经颅磁刺激便是其中之一。TMS 对癫痫治疗作用的研究虽取得了进展,但其作用的具体机制仍未有定论,可能通过以下方面起作用。

2.1 神经递质及受体的调节 神经递质失衡是癫痫发作的重要机制之一,目前已有较多的关于 TMS 对各种神经递质或其受体的调节研究。Michael 等^[13]对正常成人的左侧背外侧前额叶皮质进行了连续 5 d 的高频重复经颅磁刺激(20 Hz, 80% MT, 800 脉冲),之后利用质子磁共振波谱分析(proton magnetic resonance spectroscopy, ^1H MRS)发现刺激后脑组织谷氨酸水平较之前明显增高。Kim 等^[14]对慢性轻度不可预见应激抑郁模型大鼠进行 2 周 10 Hz 的 TMS,发现大鼠额叶及海马下降的 GABA 在 rTMS 后明显上升。上述为高频 rTMS 对抑郁治疗机制的研究,而低频经颅磁刺激对神经递质或受体的研究相对较少。Li 等^[15]人在试验中对正常大鼠进行了刺激参数为 0.5 Hz, 500 脉冲,共 15 d 的低频 rTMS,之后通过高效液相色谱法发现海马和纹状体的谷氨酸及 γ -氨基丁酸含量上升而下丘脑部位的含量则下降。

基金项目:国家自然科学基金面上项目(81371222)

作者单位:430000 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经内科[冯方(博士研究生) 段圆圆(硕士研究生) 王芙蓉(通信作者)]

各种研究可能由于选取的参数及模型的不同,结果也各异,但均提示了 rTMS 在神经递质及受体的调节水平发挥了作用,但以上的研究均未直接涉及到癫痫患者或癫痫模型中 TMS 对其作用的改变,

2.2 电生理作用 曾有学者质疑 TMS 尤其是发作间期的刺激对癫痫是否有效,因有实验表明 TMS 对神经细胞的作用效应短暂,甚至仅维持数分钟至数小时。也有大量的临床及动物实验证明了 rTMS 刺激效应可在刺激停止后持续长达数周^[16-17]。其他刺激参数不变的情况下往往给予的刺激时间越长则效应持续时间越长。短暂的 rTMS 亦可以影响皮层兴奋性的原因可能与磁刺激产生的电流直接对神经细胞的电生理活动如电信号在神经纤维上的传导或者通过影响动作电位有关。rTMS 通过对离子通道及突触可塑性的影响从而改变神经元兴奋性的研究也逐渐得到重视^[18]。Theodore 等^[19]发现 rTMS 可改变离子通道的基因表达以及钠离子、钙离子等的离子分布、离子流动速度,可能通过影响离子通道来改变神经元兴奋性。rTMS 可能通过突触可塑性的改变起到治疗作用。Chen 等^[20]认为低频磁刺激后皮层兴奋性的降低机制与长时程抑制(long term depression, LTD)类似。有研究支持低频经颅磁刺激产生 LTD 而高频经颅磁刺激产生长时程增强(long term potentiation, LTP)这一观点^[21]。

2.3 神经保护及抑制凋亡 癫痫发作尤其是癫痫持续状态(status epilepticus, SE)可损伤神经细胞,使神经元变性坏死,胶质细胞异常增殖分化,长时间的癫痫发作可使海马硬化,苔藓纤维发芽^[22]。rTMS 可能通过神经保护作用减轻癫痫发作造成的病理学损害。Muller 等^[23]对大鼠进行 rTMS (20 Hz, 150 脉冲/d,每周连续刺激 5 d 间歇 2 d,共 11 周),刺激完成后原位杂交的结果发现脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的 mRNA 水平在海马的 CA3 区、颗粒细胞层,顶叶及梨状皮层等部位明显升高,免疫组化证实了目的蛋白水平的增高;胆囊收缩素的表达也在脑内广泛增高,由此推测这是 rTMS 脑保护的机制。Hausmann 等^[24]对正常 SD 大鼠进行 14 d 的 rTMS (20 Hz, 75%最大输出强度),之后原位杂交及免疫组化均显示 BDNF 表达水平显著增高。上述研究刺激参数差别较大,但提示 rTMS 对 BDNF 等保护性因素的表达有促进作用。

rTMS 对癫痫的作用机制较复杂,上述解释并不能完全概括,例如 David 等^[25]分别将 1 Hz 与 10 Hz 经颅磁刺激作用后的抑郁症患者脑脊液注射于癫痫点燃大鼠侧脑中,发现 1 Hz 作用后的患者脑脊液注射后可降低癫痫发作而 10 Hz 的则可易化癫痫发作,由此推测磁刺激作用可通过脑内产生内源性物质而影响癫痫发作。

3 TMS 对癫痫治疗的研究现状

TMS 对癫痫的治疗作用的研究已经得到相当范围的开展,但无论临床试验还是动物研究,仍缺乏一定的统一。临床 Sun 等^[16]对 60 例难治性局灶性癫痫患者进行了为期 2 周的 rTMS,发现强度为 90%MT 的磁刺激显著降低了患者

的癫痫发作频率,且其效应持续达 2 月之久。Fregni 等^[17]采纳 21 位皮质发育不良的难治性癫痫患者进行了 5 d 的 rTMS,使得癫痫发作频率显著下降,且在第 8 周效果仍然存在。Theodore 等对 24 例患者进行的随机对照试验则表明对照组 1 周的 1 Hz 的刺激频率的使用在刺激完成 2 周后可降低患者的发作频率,但并不具有统计学意义,刺激完成后的第 8 周已经无发作频率的改变。绝大多数的研究以发作间期给予经颅磁刺激,也有部分研究者在癫痫发作期应用 rTMS,以探究发作期应用 rTMS 对癫痫的作用。Liu 等^[26]对 2 例重症监护室(Intensive Care Unit, ICU)的难治性癫痫持续状态患者使用了经颅磁刺激,证明其可在不干扰 ICU 设备的情况下减低癫痫发作频率,从而降低苯巴比妥等抗癫痫药物使用剂量。关于不同参数尤其是不同频率的经颅磁刺激对癫痫发作影响的研究也较多。Ching 等^[27]对青霉素致痫大鼠进行了 1、5 及 10 Hz 的刺激,共 3 组刺激,每串刺激持续 10 min,间歇 5 min,脑电图及行为学监测发现 1、5 Hz 对癫痫发作起抑制作用,10 Hz 起易化作用。与 Ching 等的结果不同的是 Rothkegel 等^[28]的试验则认为间断的 5 Hz 刺激对皮层有兴奋作用,而刺激无间歇的模式则起到了抑制作用,提出高频刺激是提高神经兴奋性的必要而非充分条件。癫痫病灶位置、发作类型、刺激参数等因素的不同均可能是这些实验结果差异的重要原因。目前经颅磁刺激对癫痫治疗的临床试验不足,尤其是随机对照试验数量少,样本量小,国内在该方面的研究尤其匮乏。

4 展望

经颅磁刺激对神经精神科及康复科多种疾病的治疗作用使其自发现以来便得到广泛关注,更因其非侵入性、无痛、无创、操作简便等特点而成为目前研究的热点。癫痫作为神经内科常见疾病,有 20%~30% 的患者药物治疗效果不佳, rTMS 的出现为癫痫领域提供了新的治疗技术手段,目前的临床实践已将其应用于皮层兴奋性的无创性检测、抗癫痫药物作用的研究、难治性癫痫的治疗以及非侵入性的定位癫痫病灶^[29]。虽已有相当数量的临床试验与动物模型研究,且取得了某些基本一致观点,但 rTMS 对癫痫治疗的具体机制尚未得到完全的研究与证实,且临床大样本随机双盲对照试验的不足使得 rTMS 的有效治疗参数的制定、适应症与禁忌症、疗效评估、安全性等问题仍存在争议,未来需要更多的相关临床试验支持。相信随着研究广度和深度的进一步推进, rTMS 将为包括难治性癫痫在内的多种疾病提供新型有效的临床治疗途径。

参考文献

- [1] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal AA, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clinical Neurophysiology, 2014, 125(11):2150-2206.
- [2] Brodie MJ. Road to refractory epilepsy: the Glasgow story[J]. Epilepsia, 2013, 54(Suppl 2):5-8.
- [3] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimula-

- tion of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201-206.
- [4] Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential [J]. *Neurology*, 2007, 68(7): 484-488.
- [5] Cheng CM, Juan CH, Chen MH, et al. Different forms of prefrontal theta burst stimulation for executive function of medication-resistant depression: Evidence from a randomized sham-controlled study[J]. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2016, 66: 35-40.
- [6] Harrington A, Hammond-Tooke GD. Theta burst stimulation of the cerebellum modifies the TMS-Evoked N100 potential, a marker of GABA inhibition [J]. *PLoS One*, 2015, 10(11): e141284.
- [7] Fukuma G, Oguni H, Shirasaka Y, et al. Mutations of neuronal voltage-gated Na⁺ Channel alpha 1 subunit gene SCN1A in core severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) and in borderline SMEI (SMEB) [J]. *Epilepsia*, 2004, 45(2): 140-148.
- [8] Steinlein OK, Noebels JL. Ion channels and epilepsy in man and mouse [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2000, 10(3): 286-291.
- [9] Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B [J]. *Nat Genet*, 1998, 19(4): 366-370.
- [10] 郝玲, 刘辉, 吴隽松. 癫痫发生与神经胶质细胞的关系研究进展 [J]. *中国老年保健医学*, 2011, 9(6): 59-60.
- [11] Vezzani A, Friedman A, Dingledine RJ. The role of inflammation in epileptogenesis [J]. *Neuropharmacology*, 2013, 69: 16-24.
- [12] Isaeva E, Isaev D, Holmes GL. Alteration of synaptic plasticity by neonatal seizures in rat somatosensory cortex [J]. *Epilepsy Res*, 2013, 106(1/2): 280-283.
- [13] Michael N, Gössling M, Reutemann M, et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain [J]. *Eur J Neurosci*, 2003, 17(11): 2462-2468.
- [14] Kim S, Lee D, Kim H, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances GABAergic and cholinergic metabolism in chronic unpredictable mild stress rat model: 1H-NMR spectroscopy study at 11.7T [J]. *Neurosci Lett*, 2014, 572: 32-37.
- [15] Yue L, Xiao-Lin H, Tao S. The effects of chronic repetitive transcranial magnetic stimulation on glutamate and gamma-aminobutyric acid in rat brain [J]. *Brain Res*, 2009, 1260: 94-99.
- [16] Sun W, Mao W, Meng XH, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: A controlled clinical study [J]. *Epilepsia*, 2012, 53(10): 1782-1789.
- [17] Fregni F, Otachi PT, Do Valle AA, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy [J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(4): 447-455.
- [18] Hoogendam JM, Ramakers GM, Di Lazzaro V. Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain [J]. *Brain Stimul*, 2010, 3(2): 95-118.
- [19] Theodore WH. Transcranial magnetic stimulation in epilepsy [J]. *Epilepsy Curr*, 2003, 3(6): 191-197.
- [20] Chen R, Classen J, Gerloff C, et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation [J]. *Neurology*, 1997, 48(5): 1398-1403.
- [21] Pilato F, Profice P, Ranieri F, et al. Synaptic plasticity in neurodegenerative diseases evaluated and modulated by in vivo neurophysiological techniques [J]. *Mol Neurobiol*, 2012, 46(3, SI): 563-571.
- [22] Fujikawa DG, Shinmei SS, Cai BY. Seizure-induced neuronal necrosis: Implications for programmed cell death mechanisms [J]. *Epilepsia*, 2000, 41(6): S9-S13.
- [23] Muller MB, Toschi N, Kresse AE, et al. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2000, 23(2): 205-215.
- [24] Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, et al. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus [J]. *Brain Res Mol Brain Res*, 2000, 76(2): 355-362.
- [25] Anschel DJ, Pascual-Leone A, Holmes GL. Anti-kindling effect of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in rats [J]. *Neurosci Lett*, 2003, 351(1): 9-12.
- [26] Liu AL, Pang T, Herman S, et al. Transcranial magnetic stimulation for refractory focal status epilepticus in the intensive care unit [J]. *Seizure - European Journal of Epilepsy*, 2013, 22(10): 893-896.
- [27] Lin C, Li K, Franic L, et al. Frequency-dependent effects of contralateral repetitive transcranial magnetic stimulation on penicillin-induced seizures [J]. *Brain Res*, 2014, 1581: 103-116.
- [28] Rothkegel H, Sommer M, Paulus W. Breaks during 5 Hz rTMS are essential for facilitatory after effects [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2010, 121(3): 426-430.
- [29] Kimiskidis VK, Valentin A, Kalviainen R. Transcranial magnetic stimulation for the diagnosis and treatment of epilepsy [J]. *Curr Opin Neurol*, 2014, 27(2): 236-241.

(2017-05-12 收稿)