

· 综述 ·

经颅磁刺激对耳鸣神经调节性治疗的研究进展

张 带 马跃文

主观性耳鸣是一种无外界听觉刺激情况下产生的声音或噪声的感觉,常导致焦虑、失眠,甚至引发自杀倾向,严重影响患者生活质量。目前耳鸣的病理生理机制尚不明确。近年来,研究热点集中于皮质重组在耳鸣的产生和维持中的重要作用。大脑皮质声音投射区重组、振荡活动异常、听觉处理高级区域的异常兴奋都与耳鸣的产生密切相关。脑刺激技术已进入此领域,并已开启调制脑功能障碍性活动的新视角。本文就经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术对耳鸣神经调节性治疗方面的研究进展做一综述。

耳鸣的中枢病理生理学探究

传统观点认为,耳鸣为局限于耳的病变,而横断听神经后耳鸣仍持续存在证实耳鸣起源于中枢神经系统^[1]。应用正电子发射断层显像(positron emission tomography, PET)研究显示,与耳鸣相关的听觉结构血流量升高^[2]。功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)显示一侧耳鸣患者的对侧下丘对听觉刺激有反应,提示慢性耳鸣中皮质下听觉传导通路的活动异常^[3]。尽管神经成像结果使人们对耳鸣有深入的了解,但是这些发现是真的与耳鸣有关还是仅代表耳鸣易患体质,抑或这些神经结构和功能的改变代表一种与耳鸣无关的甚至有益的对听觉剥夺的代偿性机制,尚不清楚。因此,通过局部脑刺激调节听觉通路神经活动,将是研究此问题的很好方法。

TMS 调节听皮质活动

TMS 技术把一绝缘线圈放在头皮的特定部位,当线圈中有短暂强烈的脉冲电流通过时,就会有脉冲磁场产生,后者无衰减地透过头皮和颅骨,进入皮质表层下产生感应电流使神经细胞去极化。单次磁刺激作用短暂,而重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可诱导持久的神经兴奋性改变,包括与记忆和学习有关的长时程增强和长时程抑制。rTMS 也可以对刺激局部皮质造成短暂的假损伤,干扰局部神经活动,进而研究特定脑区是否参与特定行为的产生。研究时必须考虑的一点是磁刺激并不局限于刺激部位,也可以通过突触联系传递到功能相关的远处神经网络。近年来,越来越多的研究显示,rTMS 通过对听觉信息感觉和传递的颞顶区神经活动的短期干扰可以中断耳鸣的感受^[4],可以减轻耳鸣响度及烦恼程度,低频 rTMS 可降低局部过高的兴奋性而抑制耳鸣的作用有剂量依赖性。

一、单次 rTMS 可一过性抑制耳鸣

近年来,关于作用于颞叶或颞顶叶单次 rTMS 的研究报道较多,其中一项研究利用高频(10 Hz) rTMS 刺激大脑不同部位,

结果显示,刺激左侧颞顶叶皮质能有效地一过性抑制耳鸣,有效率达 57%^[5]。用 1~20 Hz 频率的 rTMS 刺激耳鸣对侧听皮质,发现高频刺激对新近发生的耳鸣效果较好,而低频刺激则对慢性耳鸣效果更佳^[6]。另一实验证明,1 Hz rTMS 较 10 Hz 治疗效果更明显^[7]。Plewnia 等^[8]将不同剂量 1 Hz 的 rTMS 作用于利多卡因注射后血流改变区,分别观察磁刺激 5、10 和 30 min 后的耳鸣减轻程度,结果发现 30 min 组获得最长的耳鸣抑制时间,说明刺激时间越长,所获得的耳鸣抑制的时间越长。

rTMS 有 2 种形式:强直性刺激(tonic stimulation)和爆发性刺激(burst stimulation)。单次持续 θ 波爆发刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)为丛内爆发刺激 50 Hz 3 次,丛外 5 Hz 即爆发刺激间隔 200 ms, 600 次,共 40 s,与强直性刺激相比,确实可暂时降低耳鸣响度^[9]。Ridder 等^[10]研究发现,对于纯音性耳鸣患者,强直性刺激和爆发性刺激效果相似,而对于噪音性耳鸣的患者爆发性刺激更有优势。据推测纯音性耳鸣可能由于经典声谱构成的听觉通路(丘系)上神经活动增加,而噪音性耳鸣可能是非经典非声谱构成的听觉通路(丘索外系)上神经活动的异常,其特点即为爆发式放电。

二、连续多次 rTMS 治疗

目前针对于多次作用于颞叶或颞顶叶的 rTMS 的研究已有 20 余项,超过 600 例患者参与。大多数实验应用低频长序列(1200~2000 次)磁刺激治疗 5~10 d 证明有效^[11],也有实验得到无明显差异的结果^[12]。所有相关实验均设假刺激作为对照,假刺激为在真刺激的同一部位将线圈与颅骨呈 90°角,这样既可以模仿 rTMS 的声音,又避免了生物活性剂量的磁场到达皮质神经,但无法模拟 rTMS 躯体感觉的刺激感受^[11]。Rossi 等^[13]的实验中,对照组在假刺激的基础上增加了连接于肌电图的表面电极刺激同侧面神经干(0.2 ms 脉冲方波,强度为 5~15 mA),从而更好地排除 rTMS 的声音伪迹和躯体感觉传入等非特异效应。尽管靶点在颞叶或颞顶叶,TMS 的作用深度很难达到位于大脑外侧裂的初级听皮质;但是根据电刺激耳鸣患者的次级听皮质进而调节初级听皮质的研究经验,推论 rTMS 可以通过刺激位置表浅的次级听皮质达到调节位置较深的初级听皮质活动的作用。

TMS 刺激部位的确定:有实验应用 TMS 专用 3D-MRI 定位系统^[14],但由于 TMS 作用范围在数十平方厘米,因此有学者提出,可应用国际脑电图 10-20 系统代替专用定位系统^[13]。

三、rTMS 治疗耳鸣的神经学基础

在磁刺激前后用神经学成像可以研究与耳鸣改善程度相关的神经学改变。May 等^[15]报道,利用基于体素的形态学及听觉诱发电位作为指标,评价 rTMS 刺激前后健康受试者听皮质的神经活动;他们发现 rTMS 刺激 1 周后 N2-P2 波幅较刺激前明显增加,颞叶及丘脑有暂时的结构变化,提示 rTMS 对丘脑皮质环路感觉信息处理的调节作用。Lefaucheur 等^[14]的 fMRI 结果显示,症状较轻患者的听皮质活动在磁刺激后较刺激前增加,而症

状严重的患者刺激后较刺激前降低,同时听觉诱发电位指标在 TMS 治疗后出现伴随耳鸣症状减轻的 N1 波幅降低现象,但 P2 波幅降低只出现在耳鸣症状较重且 TMS 治疗无效的患者。Langguth 等^[16]对健康受试者及耳鸣患者的电生理学检测显示,抑制性丘脑功能的指标——皮质静息期在磁刺激后明显延长,在耳鸣患者中还伴随症状的改善。

Marcondes 等^[17]用单光子发射计算机断层扫描(single photon emission computed tomography, SPECT)研究对耳鸣患者左颞顶叶低频(1 Hz) rTMS 刺激 5 次后的神经学改变。比较治疗前及磁刺激 2 周后的 SPECT 数据表明,在直接刺激部位无改变,而在双侧颞叶有神经活动减少,在右侧钩状回及扣带回有神经活动增加,假刺激组出现左颞叶、双侧扣带回及右侧岛叶的神经活动增加。Mennemeier 等^[11]对 5 次真假磁刺激前后 FDG-PET 结果进行分析,并未发现与临床症状相关的听皮质代谢活动的改变。因此, PET 可能不是定位作用靶点及神经学评价的敏感方法。

Lorenz 等^[18]对耳鸣患者在经过 5 种不同磁刺激方案,即 1 Hz、 α 频率、cTBS、间歇 θ 波爆发刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS)和假刺激,治疗前后用 MEG 记录听觉诱发电位,发现 1 Hz 方案减轻耳鸣的作用最可靠,但其它方案对个别患者更有效。最一致的电生理结果是, rTMS 治疗后刺激同侧的听皮质听觉稳态反应(auditory steady-state response, aSSR)明显下降,并与耳鸣响度下降显著相关。

以上研究表明, rTMS 可以调节丘脑皮质活动,神经学变化与 rTMS 的行为学效应有关,而与 rTMS 方案本身无关。如果 rTMS 能够诱发与耳鸣相关的特异性神经学改变,就可能会伴随耳鸣症状缓解。

非听觉脑区参与耳鸣的产生及 TMS 对非听觉脑区的调节

单纯听觉系统的激活并不足以产生听觉。当听觉系统的激活同时伴随由顶叶下皮质、背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、岛叶前部、前扣带回及后扣带回组成的大脑意识网络(awareness network)和突显网络(salience network)的大范围激活时,才可以产生听觉感受。在耳鸣产生过程中,初级听觉皮质仅对听觉输入产生差异性神经反应,而只有当听皮质与高级脑区相联系时才能产生耳鸣的感受。有关耳鸣的神经影像学文献也证明,听觉区和非听觉区都参与耳鸣的产生。耳鸣相关的神经网络与代表注意和处理正常声音的脑区以及与听觉记忆有关的脑区等都有重叠,耳鸣患者前扣带回、前额叶、杏仁核、岛叶等痛苦感神经网络的活性增加,可能与焦虑、抑郁等情感的产生有关。

一、单次 rTMS 作用于 DLPFC

DLPFC 对输入到初级听觉皮质的信息有早期的抑制性调节作用,并与听觉关注相关。最近一项研究中,24 例耳鸣患者右侧 DLPFC 接受 1 Hz 的 rTMS(200 次)刺激后耳鸣响度较假刺激组明显降低^[19],右侧 DLPFC 定位于矢状面右侧左手拇短展肌的最佳刺激部位前 5 cm 处。

二、连续多次 rTMS 联合刺激 DLPFC 和颞叶皮质

左侧 DLPFC 刺激后,追加听皮质的刺激与单独听皮质刺激比较,在 3 个月后才能更好地抑制耳鸣^[20]。Burger 等^[21]对 47 例接受联合方案及 188 例只刺激左颞叶皮质患者的回顾性分析

中,验证了联合方案的有效性。Kreuzer 等^[22]亦证实,右侧 DLPFC 低频联合左颞叶刺激较单纯左颞叶刺激效果好。

三、rTMS 刺激背内侧扣带回

静息期的 EEG 及 MEG 提示,背内侧扣带回既参与耳鸣的慢性化,也参与耳鸣相关的痛苦感形成。Vanneste 等^[23]对 78 例耳鸣受试者采用作用部位较深的双锥形线圈刺激额叶背侧部(鼻枕线 1/3 点前 1.5 cm),这样作用到其下的前背侧扣带回,研究发现,1 Hz 和 3 Hz 可减小耳鸣响度和痛苦感。这一结果充分证实,背内侧扣带回在相当一部分耳鸣患者中具有重要作用。

四、rTMS 作用于前额叶腹外侧

有学者假设耳鸣的产生是对耳蜗损伤后接收的声音与期望的声音发生矛盾的一种代偿机制,视觉不协调包含前额叶腹外侧皮质、前扣带回、运动辅助区和顶叶下区。Vanneste 等^[24]对 60 例患者进行左侧 VLPFC 部位的 1 Hz 或 10 Hz 磁刺激,证明 10 Hz 组对耳鸣症状缓解有效。

五、rTMS 刺激顶叶皮质

致残性耳鸣的极端情绪背景经常与对耳鸣的高选择性关注有关。听觉关注激活顶内沟(intraparietal sulcus, IPS),用 10 Hz 的 TMS 刺激 IPS 可以使人忽略明显令人分心的事物^[25]。因此,推测调节 IPS 可以影响耳鸣的感觉。Vanneste 等^[26]的研究表明,IPS 与耳鸣的产生有关,10 Hz TMS 刺激左侧 IPS 可获得较好的治疗效果。IPS 的定位方法为先定位运动阈值刺激部位,在此点后移 4 cm。

结 论

影像学研究显示耳鸣与大脑很多部位的结构和功能有关。经颅磁刺激作用于颞叶、颞顶叶、DLPFC 及前额叶腹外侧皮质、前扣带回使耳鸣响度或痛苦程度减轻。根据这些有限的研究结果可提出假设:耳鸣的不同症状,如感知(响度、纯音性或噪音性、偏侧)、注意力、突出性、痛苦感、情绪、记忆和时程等特点反映了特异性神经网络的参与。因此,有必要对大样本耳鸣患者应用可靠的评价指标和高分辨力高敏感度的成像技术及不同刺激方案进行研究。通过检测与耳鸣的减轻或加重有关的神经学改变可以得知哪些与耳鸣直接相关、哪些反映耳鸣的易患体质、哪些是代偿机制而哪些仅是附带症状;与其说脑活动与耳鸣有相关性,不如说有因果关系。因此,通过研究不同神经网络在耳鸣不同症状产生中的神经病理学机制,进而探索更好的磁刺激方案,还有待于今后进一步研究和探讨。

参 考 文 献

- [1] House JW, Brackmann DE. Tinnitus: surgical treatment. Ciba Found Symp, 1981, 85: 204-216.
- [2] Arnold W, Bartenstein P, Oestreicher E, et al. Focal metabolic activation in the predominant left auditory cortex in patients suffering from tinnitus: a PET study with [¹⁸F] deoxyglucose. ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec, 1996, 58: 195-199.
- [3] Smits M, Kovacs S, de RD, et al. Lateralization of functional magnetic resonance imaging (fMRI) activation in the auditory pathway of patients with lateralized tinnitus. Neuroradiology, 2007, 49: 669-679.
- [4] De Ridder D, van der Loo E, van der Kelen K, et al. Theta, alpha and beta burst transcranial magnetic stimulation: brain modulation in tinni-

- tus. *Int J Med Sci*, 2007, 4: 237-241.
- [5] Plewnia C, Bartels M, Gerloff C. Transient suppression of tinnitus by transcranial magnetic stimulation. *Ann Neurol*, 2003, 53: 263-266.
- [6] De Ridder D, Verstraeten E, van der Kelen K, et al. Transcranial magnetic stimulation for tinnitus; influence of tinnitus duration on stimulation parameter choice and maximal tinnitus suppression. *Otol Neurotol*, 2005, 26: 616-619.
- [7] Londero A, Lefaucheur JP, Malinvaud D, et al. Magnetic stimulation of the auditory cortex for disabling tinnitus: preliminary results. *Presse Med*, 2006, 35: 200-206.
- [8] Plewnia C, Reimold M, Najib A, et al. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp*, 2007, 28: 238-246.
- [9] Lorenz I, Muller N, Schlee W, et al. Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *J Neurophysiol*, 2010, 104: 1497-1505.
- [10] De Ridder D, van der Loo E, van der Kelen K, et al. Do tonic and burst TMS modulate the lemniscal and extralemniscal system differentially? *Int J Med Sci*, 2007, 4: 242-246.
- [11] Mennemeier M, Chelette KC, Allen S, et al. Variable changes in PET activity before and after rTMS treatment for tinnitus. *Laryngoscope*, 2011, 121: 815-822.
- [12] Piccirillo JF, Garcia KS, Nicklaus J, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the temporoparietal junction for tinnitus. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 2011, 137: 221-228.
- [13] Rossi S, De CA, Ulivelli M, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus: a randomised, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78: 857-863.
- [14] Lefaucheur JP, Brugières P, Guimont F, et al. Navigated rTMS for the treatment of tinnitus: a pilot study with assessment by fMRI and AEPs. *Neurophysiol Clin*, 2012, 42: 95-109.
- [15] May A, Hajak G, Ganssbauer S, et al. Structural brain alterations following 5 days of intervention: dynamic aspects of neuroplasticity. *Cereb Cortex*, 2007, 17: 205-210.
- [16] Langguth B, Kleinjung T, Frank E, et al. High-frequency priming stimulation does not enhance the effect of low-frequency rTMS in the treatment of tinnitus. *Exp Brain Res*, 2008, 184: 587-591.
- [17] Marcondes RA, Sanchez TG, Kii MA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *Eur J Neurol*, 2010, 17: 38-44.
- [18] Lorenz I, Muller N, Schlee W, et al. Short-term effects of single repetitive TMS sessions on auditory evoked activity in patients with chronic tinnitus. *J Neurophysiol*, 2010, 104: 1497-1505.
- [19] De Ridder D, Song JJ, Vanneste S. Frontal cortex TMS for tinnitus. *Brain Stimul*, 2013, 6: 355-362.
- [20] Kleinjung T, Eichhammer P, Landgrebe M, et al. Combined temporal and prefrontal transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment: a pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2008, 138: 497-501.
- [21] Burger J, Frank E, Kreuzer P, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: 4-year follow-up in treatment responders: a retrospective analysis. *Brain Stimul*, 2011, 4: 222-227.
- [22] Kreuzer PM, Landgrebe M, Schecklmann M, et al. Can temporal repetitive transcranial magnetic stimulation be enhanced by targeting affective components of tinnitus with frontal rTMS? A randomized controlled pilot trial. *Front Syst Neurosci*, 2011, 5: 88.
- [23] Vanneste S, Plazier M, van de Heyning P, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation frequency dependent tinnitus improvement by double cone coil prefrontal stimulation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 1160-1164.
- [24] Vanneste S, Ridder DD. The involvement of the left ventrolateral prefrontal cortex in tinnitus: a TMS study. *Exp Brain Res*, 2012, 221: 345-350.
- [25] Mevorach C, Hodsoll J, Allen H, et al. Ignoring the elephant in the room: a neural circuit to down-regulate salience. *J Neurosci*, 2010, 30: 6072-6079.
- [26] Vanneste S, van der Loo E, Plazier M, et al. Parietal double-cone coil stimulation in tinnitus. *Exp Brain Res*, 2012, 221: 337-343.

(修回日期: 2013-04-26)

(本文编辑: 汪 玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊对论文中实验动物描述的要求

根据国家科学技术部 1988 年颁布的《实验动物管理条例》和卫生部 1998 年颁布的《医学实验动物管理实施细则》,《中华物理医学与康复杂志》对论文中有关实验动物的描述,要求写清楚以下事项:①品种、品系及亚系的确切名称;②遗传背景或其来源;③微生物检测状况;④性别、年龄、体重;⑤质量等级及合格证书编号;⑥饲养环境和实验环境;⑦健康状况;⑧对实验动物的处理方式。

医学实验动物分为四级:一级为普通级;二级为清洁级;三级为无特定病原体 (SPF) 级;四级为无菌级。卫生部级课题及研究生毕业论文等科研实验必须应用二级以上的实验动物。