

· 综述 ·

经颅磁刺激治疗癫痫的应用进展

汪星 刘翌

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种将脉冲磁场作用于大脑皮质,从而产生感应电流并参与神经元电活动调节及代谢的脑刺激技术。1985 年, TMS 治疗仪被研制成功,经过 20 多年的发展,该项技术已经在临床上得到了普遍应用,在神经内科、康复科等相关疾病的诊疗中取得了优异成绩。本文对 TMS 的基本原理及其在癫痫诊治中的应用及安全性进行回顾与总结,旨在进一步加深对 TMS 的认识。

TMS 的基本原理

外接交变电流通过头颅表面的线圈后可形成时变磁场,该磁场以几乎无衰减的无创方式透过头颅并转换为电流脉冲,继而对皮质神经元的电活动形成影响。磁刺激产生的生物效应与线圈的种类与大小、刺激模式、刺激频率、刺激强度、刺激序列的持续时间及时间间隔密切相关。TMS 治疗仪的线圈形状有“8”字形、环形、双锥形等。“8”字形线圈主要刺激的是大脑皮质的浅表部分,刺激位点相对集中^[1]。与“8”字形线圈的作用位点比较,环形线圈的作用位点不够集中,其主要刺激的是大脑皮质的较深部位,刺激直径越长,作用的部位就越深。双锥形线圈是由 2 个较大的相邻环形圈以 95°角组成,与“8”字形线圈比较,双锥形线圈聚焦较差,但作用更强、刺激部位更深,主要用于对小脑及纵裂下肢运动区域等深部脑组织进行刺激^[2]。此外,还有“h”形线圈、拉伸“C”形铁芯线圈和圆冠形线圈等。TMS 有 3 种刺激模式:单脉冲 TMS (single TMS, sTMS)、双脉冲 TMS (paired TMS, pTMS)及重复 TMS (repetitive TMS, rTMS)。sTMS 是指每次只发放 1 个脉冲,多用于诱发电位;pTMS 指每次连续发放 2 个脉冲,时间间隔可变,主要用于评估大脑皮质的兴奋性,包括皮质内抑制、易化及皮质间的相互作用;rTMS 指以相等的时间间隔发放序列脉冲,最快可达到 100 次/s (100 Hz),可对大脑的皮质兴奋性造成一定影响。

癫痫概述

癫痫发作是指由大脑神经元高度同步化异常放电引起的不同组合形式的发作性、短暂性、刻板性临床症状和体征。反复癫痫发作的慢性脑部疾病即称为癫痫。癫痫是神经系统最常见的疾病之一,全球约 7000 万人患有该病。每年每 10 万人中将新增癫痫或癫痫发作病例 50.4 例。在治疗方面,大约有 20% ~ 30% 的癫痫患者利用抗癫痫药物治疗的效果不理想^[3,4]。长期服用抗癫痫药物引起的药物毒性及其它副反应限制了抗癫痫药物的临床应用范围,所以,寻求高效、副反应少的抗癫痫治疗手

段对癫痫患者的康复具有重要意义^[5]。

TMS 对大脑皮质兴奋性的评估作用

20 世纪 80 年代, Merton 等^[6]利用经颅电刺激(transcranial electrical stimulation, TES)刺激大脑运动皮质,将在对侧靶肌记录到的肌肉运动复合电位称为运动诱发电位(motor evoked potential, MEP), MEP 可用于神经传导通路完整性的评判、运动神经系统疾病的诊断及手术监测等。与 TES 比较, TMS 表现出患者耐受性强、不适感少、无创等优点。MEP 主要通过皮质的运动阈值(motor threshold, MT)、皮质静息期(cortical silent period, CSP)、中枢运动传导时间(central motor conduction time, CMCT)、皮质内抑制(intracortical inhibition, ICI)和易化(intracortical facilitation, ICF)等来反映运动皮质的兴奋性。MT 是指 TMS 作用于大脑皮质引起靶肌产生 50 μ V MEP 的最小刺激强度,其是评估皮质兴奋性最常用的参数之一, MT 反映的是神经元轴突的兴奋性,与离子通道导电性相关, MT 增高提示皮质兴奋性低,降低提示皮质兴奋性高^[7-8]。Badawy 等^[9]对 10 例青少年肌阵挛性癫痫(juvenile myoclonic epilepsy, JME)、8 例青少年失神性癫痫和 12 例全身强直-阵挛性癫痫患者的 MT 值进行观察后,发现所有患者的 MT 均显著降低,说明癫痫患者的皮质兴奋性普遍较高,其中, JME 患者较其它两种类型癫痫患者的 MT 值更低,并据此将 JME 与青少年失神癫痫、全身性强直-阵挛癫痫划分为不同亚类的癫痫。Badawy 等^[10]利用 MT 对 99 例(特发性全身性癫痫 55 例、局灶性癫痫 44 例)新确诊癫痫患者服用抗癫痫药物的治疗效果进行观察,发现经过 1 年的抗癫痫药物治疗后,有 43 例特发性全身性癫痫患者和 26 例局灶性癫痫患者再未出现癫痫发作,这部分患者在服药 4 ~ 16 周时 MT 值开始增高,提示抗癫痫药物可降低大脑皮质兴奋性,对于药物控制癫痫发作不理想的患者来说, MT 值未出现明显变化,由此推测,利用 MT 值可以早期预测何种药物可以有效抵抗癫痫,为治疗癫痫的用药选择提供明确的方向。CSP 是指当靶肌收缩时,给予对侧皮质大于 MT 的刺激后,靶肌肌电活动被短暂抑制的时间,其可反映皮质内抑制水平。Unverricht Lundborg 综合征属于遗传性特发性癫痫。Danner 等^[11]对 70 例基因诊断明确的 Unverricht Lundborg 型癫痫患者进行研究后,发现其 CSP 显著延长,说明这类患者的皮质内抑制水平较高,推测其可能是基于皮质兴奋性增高后的一种病理反馈。CMCT 是指经 TMS 产生 MEP 的潜伏期与经脊椎刺激脊髓产生 MEP 的潜伏期之差,痫样活动对运动神经传导具有易化作用,主要表现为 CMCT 的缩短。Puri 等^[12]对不同性别 JME 患者 1 日内的大脑皮质兴奋性变化进行了检测,发现女性患者上午的 CMCT 值显著低于健康者及男性患者,而男性患者与健康者之间无显著差异。此结论与 Camfield 等^[13]报道的“JME 好发于女性,且其癫痫发作的时间段以上午为主”的结论保持一致。ICI 是指在阈上刺激前 1 ~

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2015.04.024

作者单位:730050 兰州,兰州军区兰州总医院医学工程科(汪星);兰州军区兰州总医院神经内科(刘翌)

通信作者:刘翌, Email:mingkongmimi@163.com

6 ms 预先给予 1 个阈下刺激,该阈下刺激会抑制靶肌对阈上刺激的反应。ICF 是指阈上刺激前 10 ~ 15 ms 给予阈下刺激,该阈下刺激会增强靶肌对阈上刺激的反应。

TMS 的抗癫痫作用

rTMS 具有抗癫痫作用,这与其能够参与调控大脑皮质兴奋性有关。rTMS 能够诱导皮质产生长时程增强(long-term potentiation, LTP)和长时程抑制(long-term depression, LTD)效应,并能通过改变 MEP 的振幅使 TMS 作用时间发生改变。低频率 rTMS 能够抑制皮质兴奋性。Chen 等^[14]研究发现,0.9 Hz、115% MT 的 rTMS 作用 15 min 后,能够使 MEP 振幅下降 19.5%,且这一状态可维持 15 min。Touge 等^[15]研究发现,25 min 的 rTMS(1 Hz, 95% MT)会导致 MEP 降低 50%,30 min 后恢复至 TMS 前水平,适当延长 rTMS 时间,会产生更强的抑制作用,其作用时间亦会更长。高频率 rTMS 能够增强皮质兴奋性。Pascual-Leone 等^[16]将 20 Hz、150% MT 的 rTMS 作用于大脑皮质 M1 区,发现 MEP 振幅增加了 50%,且这一效应持续了 5 min 左右。

大量临床研究证实,低频率 rTMS 具有抗癫痫作用。Sun 等^[17]对 60 例难治性部分发作性癫痫患者行低频 rTMS,根据刺激强度随机分为两组,患者分别接受 90% MT、20% MT 的磁刺激,结果发现,对致痫灶行高强度的低频 rTMS 具有显著的抗癫痫作用,可减少发作间期癫痫样放电次数,改善患者的心理状态。Kimiskidis 等^[18]选取 3 例顽固性额叶癫痫患者,观察 rTMS 对其癫痫样放电的急性效应,结果发现,rTMS 能够控制致痫灶位于皮质凸出部分患者痫样放电的持续时间。一项回顾性研究认为低频 rTMS 具有良好的抗癫痫作用,尤其是对新皮质癫痫和脑皮质发育不良的癫痫患者^[19]。

TMS 在癫痫外科治疗术前定位中的应用

TMS 作为一种非侵入性的脑功能定位和导航手段,被越来越广泛地应用于颅脑手术的术前定位中。切除癫痫病灶是癫痫外科治疗的重要方法之一,但癫痫患者常常伴有皮质发育畸形、发育不良等,可能导致皮质功能区域分布异常,故术前对癫痫病灶的准确定位非常重要。Vitikainen 等^[20]利用脑磁图描记术和导航 TMS 对 2 例癫痫患者进行术前癫痫灶相关的感觉运动皮质定位,脑磁图描记术用于确定初级躯体感觉皮质的位置,导航 TMS 用于确定初级运动皮质的位置和范围,结果发现,脑磁图描记术、导航 TMS 定位与脑功能定位的“金标准”——脑皮质电刺激(electric cortical stimulation, ECS)的定位结果高度一致。除上述研究外,Vitikainen 等^[20]还选取了 13 例额叶癫痫患者,并以 ECS 的定位结果为标准,观察了导航 TMS 对上肢运动皮质功能区定位的可靠性,结果发现,导航 TMS 与 ECS 对手部运动皮质功能区定位的平均 3D 距离之差为(11 ± 4) mm,对手臂运动皮质功能区定位的平均 3D 距离之差为(16 ± 7) mm,所有患者导航 TMS 和 ECS 的功能区定位均在同一脑回,且这些患者发作间期的痫样活动均定位在皮质运动区。Säisänen 等^[22]利用导航 TMS 对 10 例难治性癫痫患者进行术前癫痫灶定位,其中脑皮质发育不良 6 例,神经胶质细胞瘤 2 例,多小脑回畸形 1 例,胚胎发育不良性神经上皮肿瘤 1 例,上述致痫灶均位于初级皮质运

动区,除 2 例年龄较小的患者(分别为 2 岁、5 岁)未能引出 MEP 外,剩余患者的导航 TMS 术前定位均取得了满意效果,与影像学提示的部位相一致。

TMS 的安全性评估

TMS 在应用过程中会遇到一些安全问题。对于颅脑内植有金属物(如电极、人工耳蜗)的人群来说,TMS 会导致脑组织温度升高,当超过 43 ℃ 时,将可能引起脑组织的不可逆损害,其温度升高的程度与植入金属的形状、大小、方向、导电性相关,同时也受 TMS 线圈类型、位置以及刺激参数的影响^[23]。此外,TMS 产生的磁场脉冲会对颅脑植入的铁磁性物体产生吸引力,改变其位置。为了避免磁场间的相互作用,进行 TMS 时应该尽量避免佩戴珠宝、眼镜、手表等具有潜在导电性或磁性的物体。

TMS 可能导致的副作用一直备受临床研究者的广泛关注,目前报道的有短暂的急性躁狂、晕厥、一过性头痛、牙痛、感觉错乱、听力变化、一过性认知障碍、头皮电极烧伤等^[20]。其中,最令人担心的是 TMS 具有引发癫痫的潜在风险。Rossi 等^[24]检索了 143 篇与癫痫发作相关的 TMS 论文,发现 rTMS 诱发癫痫发作的病例报道共 16 例,其中 7 例发生于 1998 年 rTMS 应用安全指南制订之前。该指南指出 TMS 诱发癫痫的风险与 rTMS 的刺激参数(如刺激强度、刺激频率、单次刺激序列的时程、刺激序列的时间间隔等)密切相关,并根据既往研究报道总结了相对安全(以不引起癫痫发作为标准)的刺激参数参考范围^[25]。此外,Rossi 等^[24]认为下述范围内的刺激参数也是相对安全的:频率为 10 Hz 时,5 ~ 6 个脉冲,时长为 400 ~ 500 ms,刺激序列的时间间隔为 3.2 s;频率为 20 ~ 25 Hz 时,10 ~ 11 个脉冲,时长为 400 ~ 500 ms,刺激序列的时间间隔为 17.1 s。综上所述,磁刺激频率越高、刺激序列的时间间隔越短,则越容易诱发癫痫。即便采用了“安全”的刺激参数,也仍有少数关于 rTMS 诱发癫痫的病例报道^[24]。rTMS 治疗安全指南仍需在长期、大量的研究基础上不断进行修订。目前,虽有一些关于 TMS 诱发癫痫的报道,但从既往大量关于 TMS 治疗作用的研究来看,TMS 诱发癫痫仅为个案,其诱发癫痫的总体风险水平较低,是一种安全的治疗、检测手段。

参 考 文 献

- [1] Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs[J]. Brain Stimul, 2013, 6(1):1-13.
- [2] Lontis ER, Voigt M, Struijk JJ. Focality assessment in transcranial magnetic stimulation with double and cone coils[J]. J Clin Neurophysiol, 2006, 23(5):462-471.
- [3] Ngugi AK, Kariuki SM, Bottomley C, et al. Incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis[J]. Neurology, 2011, 77(10):1005-1012.
- [4] Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach[J]. Epilepsia, 2010, 51(5):883-890.
- [5] Dalkara S, Karakurt A. Recent progress in anticonvulsant drug research: strategies for anticonvulsant drug development and applications of antiepileptic drugs for non-epileptic central nervous system disorders[J]. Curr Top Med Chem, 2012, 12(9):1033-1071.

- [6] Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject[J]. Nature, 1980, 285(5762):227.
- [7] Baykushev S, Struppler A, Gozmanov G, et al. Motor threshold as indicator of premotor and motor cortex excitability[J]. Electromyogr Clin Neurophysiol, 2008, 48(6):259-264.
- [8] Puri V, Sajan PM, Chowdhury V, et al. Cortical excitability in drug naive juvenile myoclonic epilepsy[J]. Seizure, 2013, 22(8):662-669.
- [9] Badawy RA, Vogrin SJ, Lai A, et al. Patterns of cortical hyperexcitability in adolescent/adult-onset generalized epilepsies[J]. Epilepsia, 2013, 54(5):871-878.
- [10] Badawy RA, Macdonell RA, Berkovic SF, et al. Predicting seizure control: cortical excitability and antiepileptic medication[J]. Ann Neurol, 2010, 67(1):64-73.
- [11] Danner N, Julkunen P, Hyppönen J, et al. Alterations of motor cortical excitability and anatomy in Unverricht-Lundborg disease[J]. Mov Disord, 2013, 28(13):1860-1867.
- [12] Puri V, Sajan PM, Chowdhury V, et al. Cortical excitability in drug naive juvenile myoclonic epilepsy[J]. Seizure, 2013, 22(8):662-669.
- [13] Camfield CS, Striano P, Camfield PR. Epidemiology of juvenile myoclonic epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2013, 28(1):15-17.
- [14] 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.
- [15] Touge T, Gerschlag W, Brown P, et al. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses[J]. Clin Neurophysiol, 2001, 112(11):2138-2145.
- [16] Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, et al. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation[J]. J Clin Neurophysiol, 1998, 15(4):333-343.
- [17] Sun W, Mao W, Meng X, 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.
- [18] Kimiskidis VK, Kugiumtzis D, Papagiannopoulos S, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) modulates epileptiform discharges in patients with frontal lobe epilepsy: a preliminary EEG-TMS study[J]. Int J Neural Syst, 2013, 23(1):35.
- [19] Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, et al. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis[J]. Epilepsy Res, 2011, 96(3):231-240.
- [20] Vitikainen AM, Lioumis P, Paetau R, et al. Combined use of non-invasive techniques for improved functional localization for a selected group of epilepsy surgery candidates[J]. Neuroimage, 2009, 45(2):342-8.
- [21] Vitikainen AM, Salli E, Lioumis P, et al. Applicability of nTMS in locating the motor cortical representation areas in patients with epilepsy[J]. Acta Neurochir (Wien), 2013, 155(3):507-518.
- [22] Säisänen L, Kõnönen M, Julkunen P, et al. Non-invasive preoperative localization of primary motor cortex in epilepsy surgery by navigated-transcranial magnetic stimulation[J]. Epilepsy Res, 2010, 92(2):134-144.
- [23] Matsumi N, Matsumoto K, Mishima N, et al. Thermal damage threshold of brain tissue-histological study of heated normal monkey brains[J]. Neurol Med Chir (Tokyo), 1994, 34(4):209-215.
- [24] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. Clin Neurophysiol, 2009, 120(12):2008-2039.
- [25] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1998, 108(1):1-16.

(修回日期:2015-01-30)

(本文编辑:凌 琛)

· 消息 ·

Alberta 婴儿运动量表及高危儿早期干预培训班 暨 Peabody 发育评估与干预方案培训班通知

内容:①Alberta 婴儿运动量表由加拿大 Alberta 大学 Martha Piper 和 Johanna Darrah 创制,是一个通过观察来评估 0~18 个月龄婴儿运动发育的工具,与以往经典的里程碑式的运动发育量表相比,它更注重对婴儿的运动质量的评估,因此可以较早地识别运动发育不成熟或运动模式异常的婴儿,适用于高危儿早期监测,并为干预方案的制定提供有价值的参考信息;②以多系统动态发育理论、发育生物力学、任务导向性训练和运动学习理论等为指导,讲授高危儿早期干预思路和技术要点;③通过案例分析讲授脑瘫早期诊断、鉴别诊断以及分型要点。培训班主讲教师黄真主任医师及李明副教授。培训班将紧密联系临床,强调实用性。授课内容不仅有助于治疗师学习规范的评定和治疗技术,更有助于提高康复医师临床思维能力和临床技能。时间和学费:Alberta 培训班 2015 年 5 月 14-16 日(13 日报到),紧接在往年 Peabody 培训班之后,学费 1200 元(含中文版量表图书和讲义);Peabody 培训班 2015 年 5 月 10-13 日(9 日报到),学费 1500 元,评估工具 1000 元(需预定)。参加两个培训班者获两个国家级继续教育学分证。食宿统一安排,费用自理。报名:请登录北医继教管理系统 <http://jjgl.bjmu.edu.cn> 点击“项目报名”进入网站报名项目列表;找到“脑性瘫痪康复治疗及早期诊断新进展”项目名称点击右侧“报名入口”;逐项填写完个人信息(带*为必填项),点击“保存”,系统左上角会提示保存成功;或电子邮件联系王翠:wanguibill@sina.com,也可电话联系:13811093176。

北京大学第一医院
2015 年 2 月