

重复经颅磁刺激的抗抑郁和抗焦虑效应

汪春运

【中图分类号】 R749.4⁺1

【文献标识码】 A

【文章编号】 1007-3256 (2013) 01-0054-04

经颅磁刺激是一种非侵入性局部技术,能直接刺激皮质神经元^[1]。现综述经颅磁刺激的作用原理、不良反应、治疗抑郁症和焦虑障碍的效应。

1 作用原理

1.1 物理特征 按照法拉第法则,电场改变引起磁场改变,磁场改变引起附近导体产生电流^[2]。经颅磁刺激是在头皮上放一小型绝缘电线圈,一组电容器向该线圈间歇性快速放电,线圈中电流转化为脉冲性磁场,磁场强度约为 1.5 特斯拉达数毫秒(相当于一次标准的核磁共振),磁场能穿透线圈下 3 厘米。因头皮和颅骨基本是非导体,故磁场穿透这些组织而不被衰减^[2],引起皮质神经元去极化、作用电位和电流,刺激和破坏脑活动^[3]。

1.2 激活范围 8 字形电线圈比其他电线圈引起更大的局部磁场,故一般都用 8 字形电线圈^[3]。8 字形线圈是扁平的,在头皮上有支点,与中线位置呈 45 度角,与中央沟垂直,引起皮质电流从后往前流动。小型 8 字形线圈能刺激皮质广度 3 平方厘米,深度 2 厘米。

1.3 兴奋和抑制机制 rTMS 能激活中间神经元,当激活兴奋性中间神经元(如谷氨酸神经元)时,引起皮质兴奋;当激活抑制性中间神经元(如 γ -氨基丁酸神经元)时,引起皮质抑制^[2]。

1.4 脉冲种类 脉冲性磁场包括单脉冲、双脉冲或系列脉冲,单脉冲(<1 赫兹)与双脉冲常用于神经科诊断,而系列脉冲亦称重复经颅磁刺激

(repeated Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)^[4],对抑郁症和焦虑障碍有治疗作用。

1.5 参数 rTMS 有 3 个磁场参数:一是强度,当 rTMS 运动皮质的脉冲逐步增至对侧拇指出现抽搐时,作为激动个体运动区的最小磁量,定为运动阈值,用运动阈值磁量百分率表示磁场强度,百分率越大,强度越高。磁场强度过高能增加不良反应率(如头痛、头皮痛),磁场泛化,可能影响不相关的脑区^[5],而磁场强度过低则疗效不足^[2],磁场强度应根据线圈到皮质的距离而调整,目的是使疗效最大化和不良反应最小化^[2];二是频率,>1 赫兹为高频,高频 rTMS 能增加局部脑代谢,有激动效应,用于治疗抑郁症和创伤后应激障碍^[6], ≤ 1 赫兹为低频,低频 rTMS 能降低局部脑代谢^[1,5],有抑制效应,用于治疗惊恐障碍和广泛性焦虑症;三是脉冲数,每次治疗达 1200~3000 个脉冲数。

1.6 作用部位和疗程 线圈安放的位置不同,激活的神经细胞群也不同,在运动皮质,从矢状旁侧水平将线圈前移 5 厘米,就到了前额皮质^[4],刺激前额皮质能治疗抑郁症和焦虑障碍。rTMS 急性期治疗为每周 5 次,共 6 周(计 30 次),疗程不足则倾向疗效较差。

2 不良反应

rTMS 可见 5 种不良反应。

2.1 癫痫发作 高频 rTMS 能兴奋大脑皮质,诱发癫痫。在预先神经科筛查和控制赫兹频度后,可降低癫痫发作率,发作率不到 1/10000,类似抗抑郁药所引起的癫痫发作率。

2.2 头痛 rTMS 可增加 5-羟色胺(5-HT)能,

像服选择性 5-HT 回收抑制剂一样引起头痛,头痛率 10%,一般为轻度,持续几小时,服扑热息痛有效。

2.3 头皮痛 rTMS 刺激头皮肌肉,引起头皮肌肉抽搐,表现头皮痛,程度轻,限于治疗开始时。

2.4 噪音 rTMS 每次发出磁脉冲时有咔嚓声,为避免噪音,病人做 rTMS 时戴上耳塞或耳机。

2.5 诱发躁狂 高频 rTMS 增加多巴胺能,可诱发躁狂,已有 rTMS 诱发躁狂的报告^[4]。

Lam 等(2008)再分析了 1092 例病人, rTMS 比假装治疗的不良反应撤药率略有增加(2%:1.5%)^[7],说明该治疗总体安全,耐受良好。

3 抗抑郁

3.1 机制和疗效

3.1.1 发生机制 重性抑郁症的左前额皮质兴奋不足,右前额皮质兴奋过强,证据是在左脑卒中病人比普通人的抑郁症率高得多,右脑卒中病人比普通人的躁狂症率高得多。影像研究证明,重性抑郁症的左前额皮质背外侧部活性较低,右前额皮质背外侧部活性较高^[2]。

3.1.2 治疗机制 高频(10 赫兹) rTMS 左前额皮质背外侧部和低频(1 赫兹) rTMS 右前额皮质背外侧部能抗抑郁,重性抑郁症经 rTMS 后,兴奋性过低的左前额皮质和兴奋性过高的右半球正常化^[2]。最后,当 10 赫兹 rTMS 右前额皮质背外侧部时,增加右前额皮质兴奋性,出现心绪不良^[2]。

3.1.3 增加有效率和缓解率 由企业发起的一项大型、多中心、双盲、单一治疗研究,搜集 325 例不用药的中度难治性重性抑郁症病人,随机分配用 rTMS 或假装治疗,使用运动阈值磁量的 120%,频率 10 赫兹,每次 3000 个脉冲,每周 5 次,共 6 周,可估价病人 301 例,结果显著改善 24 项汉密尔顿抑郁量表(HAMD-24)分,增加 Montgomery-Asberg 抑郁量表[MADRS]和 HAMD-24 评定的有效率和缓解率^[4]。

3.1.4 对中度难治性抑郁有效 164 例既往用 1 种抗抑郁药无效的病人,用 rTMS 的效量为 0.83,但 137 例用 2~4 种药物无效的病人再用 rTMS,则

很少有效,故美国食品药品监督管理局(FDA)批准神经之星 rTMS 仪治疗 1 种抗抑郁药无效的重性抑郁症成人。

3.1.5 低频 rTMS 右前额皮质 Klein 等(1999)给 70 例抑郁症病人双盲随机分配用 1 赫兹 rTMS 右前额皮质或假装治疗,治疗 2 周发现, rTMS 组比假装治疗组有效(定义为 HAMD 分值下降 50% 以上)率高(49%:25%)^[2]。

3.2 影响疗效的因素

3.2.1 疗程不足则疗效较差 Lam 等(2008)再分析至少一种抗抑郁药难治的抑郁症病人,共 24 篇随机对照研究(1092 例病人),多数研究只治疗 1~2 周,仅 5 篇研究治疗 3 周以上,结果 rTMS 比假装治疗中度增加有效率(25%:9%)和缓解率(17%:6%),效量 0.48,接近 0.5 的中度效量,效量较低可能与疗程不足有关。Fitzgerald 等和 O'Reardon 等报告, rTMS 治疗 4~6 周以上优于治疗 2~4 周的疗效,当 rTMS 治疗延长至 12 周时,有效率再增加 20%^[2]。一项再分析比较了近年和早年 rTMS 前额区治疗抑郁症的研究,发现近年比早年的研究使用的 rTMS 次数多(≥ 20 次:10 次),抗抑郁疗效好^[8]。

3.2.2 磁量不影响效量 Schutter 等(2009)再分析了 30 篇随机对照研究,1164 例重性抑郁症病人,平均 49 岁, rTMS 组难治性抑郁症率为 74%,假装治疗组该率为 72%,结果发现,运动阈值磁量 <100% 与 100%~120% 的效量无显著差异^[9]。

3.2.3 疗效预测 Daskalakis 对 60 例难治性抑郁症病人(54 例重性抑郁症,6 例双相抑郁症)用单脉冲 rTMS 估价皮质兴奋性,结果发现,右半球兴奋性与症状严重程度(由 Beck 抑郁自评问卷和简明精神病量表评定)呈正相关,左运动皮质兴奋不足预示 rTMS 疗效较差,特别是忧郁症状突出的病人^[2]。

3.3 比较

3.3.1 比抗抑郁药 Demitrack 和 Thase 最近综述发现, rTMS 治疗难治性抑郁症类似抗抑郁药和不典型抗精神病药强化的疗效^[4]。美国 FDA 最

近表明,针对标准抗抑郁药治疗无效、不能耐受或除电抽搐治疗就没什么办法的难治性抑郁症,rTMS是一种可选疗法。目前,加拿大和以色列也接受 rTMS 为难治性抑郁症的标准疗法^[1]。

3.3.2 比电抽搐治疗 Grunhaus 等(2000)在 40 例重症抑郁症病人中比较了 rTMS 和电抽搐治疗,发现纯抑郁症病人用 rTMS 与电抽搐治疗效果相似^[2],而精神病性抑郁症病人用 rTMS 比电抽搐治疗的效果差。

3.3.3 左侧高频与右侧低频 Fitzgerald 等(2003)给 60 例难治性抑郁症病人双盲随机分配用高频(10 赫兹) rTMS 左前额皮质背外侧部、低频(1 赫兹) rTMS 右前额皮质背外侧部或假装治疗,每组 20 例,这些病人对多种抗抑郁药(5.7 ± 3.4)无效,治疗 4 周,两个活性组的 MADRS 分比较前改善(48.0 ± 17.9)%,比假装治疗组为优^[2]。

4 抗焦虑障碍

Berkowitz 等(2007)提出,惊恐障碍、创伤后应激障碍(PTSD)和恐怖症的右前额皮质活性低下,杏仁核/边缘系统活性亢进,理论上讲,高频 rTMS 右前额皮质增加其代谢,对惊恐障碍、PTSD 和恐怖症有效。相反,广泛性焦虑症和强迫症的右前额皮质功能亢进,低频 rTMS 右前额皮质抑制其代谢,对广泛性焦虑症和强迫症有效^[1]。

4.1 惊恐障碍

4.1.1 惊恐发作机制 Le Doux 等(1988)和 Davis(1992)用以杏仁核为核心的神经环路解释“内在的害怕反应”。具体是输入的感觉刺激经丘脑前额传至杏仁核外侧核,由杏仁核外侧核传至杏仁核中央核,中央核刺激下丘脑外侧部,激活交感神经系统;刺激室旁核,激活下丘脑-垂体-肾上腺轴;刺激中脑导水管周围灰质,引起极冷感;刺激蓝斑,提高学习能力、血压和心率;刺激旁臂核,引起呼吸困难;刺激桥体尾部网状核,提高躯体反射^[1]。

惊恐障碍病人的杏仁核把增加二氧化碳和乳酸看作窒息的征兆,引起过度通气,过度通气引起低碳酸血症,低碳酸血症增加外周感觉和运动神

经元的兴奋性,抑制中枢的 γ -氨基丁酸神经元,引起皮质脱抑制^[1],增加 Na^+ 通道的传导,增加皮质兴奋性。

4.1.2 期待性焦虑机制 惊恐发作的体验在海马留下记忆,当后来回到惊恐发作场景或跑步后心率加快时,会联想到上次的惊恐发作,或仅仅是回想起上次的惊恐发作,就能刺激杏仁核,引发期待性焦虑,杏仁核的激动能抑制前额皮质内侧部/眶部,引起病人恐怖性回避相应环境或活动^[1]。

4.1.3 低频 rTMS 有效 Mantovani 等(2007)尝试性研究报告,6 例惊恐障碍共患抑郁症的病人用 1 赫兹 rTMS 右前皮质背外侧部,治疗 2 周,5 例惊恐症状改善,这种改善持续 6 个月^[1]。

4.1.4 难治性病人无效 Prasko 等(2007)给 15 例 5-HT 回收抑制剂难治性惊恐障碍病人添加 1 赫兹 rTMS 或假装治疗,使用运动阈值磁量的 110%,治疗 10 周,两组疗效无显著差异^[1]。

理论上讲,是高频 rTMS 右前额皮质治疗惊恐障碍,而实际上,用的是低频 rTMS 右前额皮质治疗惊恐发作,理论与实践不一致。有可能是低频 rTMS 的磁量较大,泛化抑制了右前额皮质后下方的杏仁核,从而改善惊恐发作。

4.2 PTSD

4.2.1 神经成像 Freeman 等(1998)用质子核磁共振谱调查表明,PTSD 病人的右半球 N-乙酰-L-天门冬氨酸比肌酸酐的比率比左半球低,比对照组也低^[1];正电子发射扫描和功能核磁共振研究提示,PTSD 病人的杏仁核功能亢进。

4.2.2 病理生理 前额皮质内侧(特别是扣带皮质前部)经 γ -氨基丁酸中间神经元抑制杏仁核活性,促进害怕消退。当前额皮质内侧或 γ -氨基丁酸中间神经元功能减退时,杏仁核谷氨酸神经元脱抑制性兴奋,引起自律性唤醒,夸大焦虑反应,谷氨酸的兴奋性中毒导致长期作用电位,创伤性回忆久久不能消退^[1]。

4.2.3 高频刺激 Cohen 等(2004)最近做了一项双盲随机、假装治疗对照研究,给 24 例 PTSD 病人用 1 赫兹、10 赫兹 rTMS 右前额皮质背外侧部或假装治疗,每天 1 次,2 周 10 次,结果发现,10

赫兹比 1 赫兹 rTMS 或假装治疗明显改善 PTSD 核心症状(反复体验、回避)^[1]。

4.3 社交恐怖症 新颖性探索与皮质静止期持续时间(皮质抑制的指标)呈正相关,社交恐怖症病人的新颖性探索比正常对照者低,提示其皮质抑制功能低,兴奋性高。理论上讲,低频 rTMS 抑制皮质兴奋,治疗社交恐怖症有效,但实际缺乏相应资料。

4.4 广泛性焦虑症 功能性核磁共振对广泛性焦虑症的研究指出,对不确定性有重度焦虑反应的病人激活额叶或边缘区,而仅有轻度焦虑反应的病人失活额叶和边缘区。一个开放标签初步研究给 10 例广泛性焦虑症病人用低频 rTMS 前额皮质,使用运动阈值磁量的 90%,显著改善焦虑症状^[1]。

4.5 抗强迫

4.5.1 δ 暴发性经颅磁刺激 最近,Huang 等开发了一种 50 赫兹低强度的 δ 暴发性经颅磁刺激。当持续性 δ 暴发性刺激时,抑制运动皮质兴奋;当间歇性 δ 暴发性刺激时,提高运动皮质兴奋。

4.5.2 治疗机制 强迫症的右前额皮质功能亢进,持续性 δ 暴发性刺激抑制右前额皮质,改善强迫;抑郁症的左前额皮质功能低下,间歇性 δ 暴发性刺激激动左前额皮质,改善抑郁^[10]。

4.5.3 病例报告 Wu 等报告 1 例难治性强迫症共患重性抑郁症的病人,用 δ 暴发性刺激强化治疗有戏剧性改善。

参 考 文 献

1 Pallanti S, Bernardi S. Neurobiology of repeated transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxiety: a critical review [J]. International Clinical Psychopharmacology, 2009, 24(1): 163 ~ 173.

2 Yip AG, Carpenter LL. Transcranial magnetic stimulation for medication-resistant depression [J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(4): 502 ~ 503.

3 Mobascher A, Arends M, Eschweiler GW, et al. Biological correlated of prefrontal activating and temporoparietal inhibiting treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. Fortschr Neurol Psychiatr, 2009, 77(8): 432 ~ 443.

4 Lam RW, Chan P, Wilkins-Ho M, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and metaanalysis [J]. Can J Psychiatry, 2008, 53(5): 621 ~ 631.

5 Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis [J]. Psychol Med, 2009, 39(1): 65 ~ 75.

6 Dlabac-de Lange JJ, Kneegting R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia, review and meta-analysis [J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(4): 411 ~ 418.

7 Subramanian P, Burhan A. Worsening of "passivity" symptoms with low-frequency bilateral temporo-parietal repetitive transcranial magnetic stimulation used to treat refractory auditory hallucinations: a case report [J]. Schizophr Res, 2010, 116(2~3): 291 ~ 292.

8 Slotema CW, Blom JD, de Weijer AD, et al. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation really relieve medication-resistant auditory verbal hallucinations? Negative results from a large randomized controlled trial [J]. Biol Psychiatry, 2011, 69(5): 450 ~ 456.

9 Loo CK, Sainsbury K, Mitchell P, et al. A sham-controlled trial of left and right temporal rTMS for the treatment of auditory hallucinations [J]. Psychol Med, 2010, 40(4): 541 ~ 546.

10 Wu CC, Tsai CH, Lu MK, et al. Theta-Burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder with concomitant depression [J]. J Clin Psychiatry, 2010, 71(4): 504 ~ 506.

(收稿: 2011-12-21)

更 正

本刊 2012 年第 4 期 193 页“难治性抑郁症患者血清胰岛素和神经内分泌激素的对照研究”一文,作者单位误为安徽省淮南市第三人民医院,应更正为江苏省淮南市第

三人民医院,第二作者陈桂兵为通讯作者,并向作者致歉。

四川精神卫生杂志编辑部