

神经刺激和磁刺激在癫痫治疗中的生理相关性

研究

PHYSIOLOGICAL CORRELATES OF NEURO- AND MAGNETIC STIMULATION IN THERAPY OF EPILEPSY

文献回顾回顾了癫痫治疗的非药理学方法的研究，包括迷走神经和三叉神经的电刺激、磁场暴露和经颅磁刺激 (TMS)。电和磁刺激的有效性的相关性是电生理指标、临床数据以及对心理和认知功能的影响。除抗癫痫药物外，使用重复经颅磁刺激有其自身的合理性。根据目前的概念和实验结果，调节抑制变化的机理与重复 TMS 导致长期突触抑郁或长时增强的可能性相关联。这些长期存在的现象可能是低频磁刺激抗惊厥作用的基础。将生理学家和神经生理学家纳入研究工作将有助于解决诸如研究非药理学电磁效应对癫痫的有效性的生理机制这一重要任务。

关键词：迷走神经和三叉神经的电刺激；经颅磁刺激；磁场；癫痫。

In the literature survey, non-pharmaceutical methods of therapy of epilepsy are considered including electrostimulation of vagus nerve, exposure to magnetic field and transcranial magnetic stimulation (TMS). Correlates of the effectiveness of electro- and magnetic stimulation are electrophysiological parameters, clinical data and influence on the mental and cognitive functions. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in addition to antiepileptic drugs has a certain ground. According to modern understanding and the results of experimental studies, the mechanism of modulator inhibitory alterations is associated with a potential of TMS to cause long-term synaptic depression or long-term potentiation. These long-lasting phenomena probably underlie anticonvulsant effects of low frequency magnetic stimulation. Inclusion of physiologists and neurophysiologists into the research will permit to solve such an important problem as a study of physiological mechanisms of the effectiveness of non-pharmacological electro- and magnetic action in epilepsy.

Keywords: *vagus and trigeminal nerves stimulation; transcranial magnetic stimulation; magnetic field; epilepsy.*

药物对中枢神经系统功能、心理生理指标、精神领域、认知功能的影响，包括抗癫痫药物 (AEDs) 的负面影响，仍是一个亟待解决的问题。通常，由副作用引起的治疗的负面影响可能超过缓解发作的积极结果。因此，寻求非药物治疗硬体的应用仍是一项紧迫的任务。其中包括迷走神经刺激[1,2]和经颅磁刺激 (TMS) [3,4]。磁疗方法也是众所周知的：使用磁场的形式有永久的、可变的、脉冲的和其他类型的磁场[5,6]。

在交变磁场 (AMF) 中, 最常见的是正弦磁场, 它是由城市电网或特殊的正弦振荡发生器提供的电流驱动电感器而形成的。在现代磁疗中, 除了正弦磁场外, 其他形式的磁场也越来越多地被使用。为了增强磁场的治疗活性和磁疗的生物效应, 经常使用各种附加技术: 交变磁场与恒磁场或其他类型磁场的组合。另外, 磁场可以是脉冲的或连续的, 高频的和低频的。磁疗也可以是局部的和全身的。最常见的是局部暴露, 通常是连续暴露于几个区域[6]。

关于在癫痫患者中使用磁疗等方法的研究表明, 磁场可能对患者的病情产生积极的影响, 但这方面的研究很少。因此, C. Rivadulla (2018年) 的研究表明, 从马格尼特永久磁场在皮层区域 (0.3-0.5 T 范围) 通常, 它对动物和人类的癫痫发生具有抑制作用[7]。

基于磁场作用 (马格尼特) 的仪器有很多, 但在癫痫磁疗设备说明书中, 并没有相关的适应症或禁忌证。这意味着这种装置还没有在癫痫治疗中得到广泛的测试。

G. V. Selitsky 的研究中 (1996年), 在双盲研究中使用了局部交变磁场 (暴露于双手交替), 并记录了大脑的生物电活动参数。结果表明, 在健康和癫痫患者中, 交变磁场治疗剂量的改变了参数的生物电活动, 有一个在 α 和 θ 节律同步, 此外, 右脑的变化更为明显[5]。

通过大脑大血管的血流速度创造一个电场, 可以从头部表面记录下来[8]。外界磁场的影响分别改变了脑血流量、脑血供和脑细胞供氧的参数, 改变了脑的生物电活动特征, 因此该方法可用于磁场效应的诊断。

增加和减少的影响 (hypogeomagnetic field-HGMF) 影响脑电图 (EEG) 的生物电活动参数。关于HGMF对癫痫患者大脑生物电活动影响的研究表明, 在与癫痫相关的焦点的区域中, 生物电活性的同步增加和频谱功率的增加[9,10]。

除了磁场的影响外, 神经刺激的方法也得到了积极的应用。通过植入电极和电流发生器对周围和中枢神经系统进行电刺激 (ES)。在这一领域多年的研究已经证明了神经刺激的有效性。最有趣的因素是那些影响积极结果的稳定性的因素。据了解, 诊后病历的结果恶化是通向神经刺激方法更广泛推广的绊脚石之一[11]。

根据来自美国洛杉矶University of California分校的研究数据, 与University of Southern California合作, 对三叉神经的外部电刺激用于治疗成人和9岁以上儿童的药物依赖性癫痫, 以及通常伴随诊断的抑郁症[12]。

神经刺激主要用于治疗不是外科治疗癫痫的耐药性癫痫患者。迷走神经刺激是最广泛使用的方法, 在过去15年里, 全世界有7万多名患者采用了这种方法, 经证实, 半数以上的患者的惊厥准备程度持续降低了50%以上。另外, 约5%的患者达到了癫痫完全缓解。经皮刺激迷走神经和三叉神经的临床疗效已得到证实, 但这些方法在进一步的研究中仍需要理论证明 [13]。

经颅磁刺激 (Transcranial magnetic stimulation, TMS) 是一种神经刺激和神经调节的方法，其原理是利用电场的电磁感应作用，将定向狭窄的磁场作用于大脑的特定区域。TMS 最初由 A. T. Barker (1985 年) 提出，目前在全球范围内广泛使用[14]。

在过去的 10-20 年里，一种新的技术—重复经颅磁刺激 (rTMS) 已经进入了临床实践。RTMs 是一种 TMS，它可以一次产生一系列脉冲，频率从 1 到 100 赫兹不等。RTMs 有两种主要模式：低频和高频。低频磁刺激时，皮层神经元的兴奋性降低，而高频磁刺激时，皮层神经元的兴奋性增加[15]。

大脑刺激，在某些情况下可能引起惊厥发作，也可以是治疗癫痫的一种方法。首先，我们讨论的是药物耐受型癫痫，其中约 20% 为初级全身性癫痫，60% 为局灶性癫痫 [16]。

PubMed 数据库中包含大量关于 rTMs 治疗癫痫的出版物。除了那些可靠地证明了 rTMS 与安慰剂相比在降低癫痫发作频率方面的有效性之外[17,18]，许多研究结果相互矛盾。

在 2011 年的一项整合分析分析中，包括 11 个对照试验，共涉及 164 例患者[19]，得出的结论是癫痫发作频率显著减少与低频刺激的癫痫灶、新皮质性癫痫和皮质发育不良。

T.V. Dokunina 的研究中 (2018 年) 表明，在癫痫和伴随的精神疾病患者的复杂治疗中使用脉冲磁疗，可显著持续改善记忆力和注意力[20]。认知功能恢复到正常年龄，或者于 94% 的患者有明显改善，治疗方案包括与未接受磁疗的患者和接受模拟磁疗的患者比较的脉冲磁疗。最明显的改善表现在 1 个月和 1 年后的心理过程衰竭指标，以及 1 个月后的信息保留指标。这种效应是通过一个持续时间为 15 毫秒、脉冲重复频率为 10 赫兹的指数脉冲脉冲磁场来实现的。磁场感应为 50 公吨。工作表面为 20 平方厘米的电感器由位于患者耳部正上方的电感器支架双端固定。治疗是在一个躺着的姿势进行的。曝光时间为 15 分钟。疗程由 10 到 12 个治疗过程组成。在进行模拟磁疗时，设备关闭电源[20]。

某些 rTMS 模式 (如低频 < 1hz 的 rTMS，或 θ 波模式下的恒定 TMS) 可抑制皮层的兴奋，这可能是调节 GABA 活性和增加惊厥准备阈值的结果[21]。因此，有可能解释 rTMS 对快速停止发作的影响，例如，具有局灶性癫痫状态，具有永久性部分性癫痫[22]。在局部诱发的癫痫中，TMS 可直接作用于癫痫活动的皮层病灶，或作用于皮层下病灶，影响邻近的皮层区；在这种情况下，颞叶的内侧部分，例如，不能被刺激。许多 (但不是全部) 研究表明，暴露于 TMS 后，癫痫发作的频率降低，而且并非所有研究都是随机安慰剂对照研究[23,24]。在某些情况下，rTMS 的低有效性是由于进入致痫病灶的不准确性，因此现代导航系统可能会提高治疗的效果 [24]。

文献回顾[25]分析了 230 例癫痫患者的 7 项研究。作者表明，与背景相比，7 项研究中只有 2 项显示癫痫发作有统计学意义上的减少 (分别为 72 和 78.9%)。作者认为，由于无法比较研究方法、评估结果和报告结果的差异，因此不可能对该方法在减少 rTMS 癫痫发作数

量方面的有效性得出结论。该治疗过程的安全性和少数副作用的头痛，头晕和耳鸣的形式显示。

研究人员[26]对 19 例癫痫患者的临床、脑电图 (EEG) 和神经影像学研究结果进行了分析，这些患者在接受 rTMS 治疗同时还接受了亚治疗剂量的抗惊厥药物。结果发现，在上面颞叶部位大脑，rTMS 频率为 1Hz 的低强度与抗惊厥药的组合可以在此过程中每周为 91.9% 减少癫痫发作的数量，并在完成组合治疗一个月后为 75%。RTMs 的疗程使用减少了发作间放电的数量和发作间癫痫性 EEG 现象的患者数量，这不仅在刺激期间，而且在接下来的 4-12 周内都可以观察到。磁刺激可引起 EEG 模式的长期改变，提高阿尔法节律的指标值，改善其频率空间结构， θ 波指数和病理 β 波减少，减少 θ 波和 β 波焦点的数量和大小。在癫痫的复杂治疗中，使用低频率、低强度的 RTMs，配合亚治疗剂量的抗惊厥药，有助于避免副作用的发生，具有较高的抗惊厥效果。结果显示，在 RTMs 治疗期间，癫痫发作的频率降低了 91.9%，在接下来的 4 周内降低了 75%。

作者[27]提出了一个系统 46 篇文献的回顾，详细分析了 RTMs 对癫痫病程的影响。在研究的患者总数中，18.3% 的患者出现了副作用，其中 85% 是轻微的。8.9% 的患者出现头痛或头晕。2.9% 的患者有发病风险。与最初的研究背景相比，只有一名患者有非典型性癫痫发作。总的来说，作者得出的结论是，患者癫痫发作的风险很小，副作用与健康受试者相似。

选择人们参加 TMS 治疗需要使用一个特殊的问卷，包括 15 个问题，并允许实现筛选 [28]。这类接触的禁忌症是，特别是在磁性线圈附近存在金属物体 (听觉植入、水泵、植入电极)，病史中癫痫的存在 (如果这不是一个特殊癫痫的 TMS 治疗)，血管、创伤、肿瘤或感染大脑的损伤。如果患者有植入物，必须确定每个特定刺激方案的可能的加热或磁化程度以及使用的线圈类型。TMS 最常见的副作用是受影响区域的中度局部疼痛或不适 (高达 40%) 和头痛 (高达 30%)，这与三叉神经分支的刺激和肌肉痉挛有关。RTMS 期间的疼痛类似于对面部或头皮周围肌肉的反复刺激，这在一些人会导致由于肌肉紧张而引起的头痛此外，磁刺激会产生高频噪声，会引起听觉阈值的短期变化。文献描述了暴露于 TMS 后癫痫发作的个案：在服用抗抑郁药时感到抑郁，出现耳鸣。它们的发展风险很低，甚至在癫痫患者中仅占 1.4% [28]。

除了 AEDs 外，使用 rTMS 也有其自身的原理。根据目前的概念和实验结果，调节抑制变化的机制与 rTMS 引起长期突触抑制或长期增强的能力有关。这些长期存在的现象可能是低频磁刺激抗惊厥作用的基础 [29]。

RTMS 机制与它在兴奋性神经递质系统中引起长期突触后抑制效应，并通过失活电压依赖性通道来降低神经元的兴奋性 [30,31]。

重复 TMS 会导致大脑中控制昼夜生物节律的区域和负责成瘾行为的区域的细胞外多巴胺和谷氨酸浓度增加[32]。

在大鼠额叶上进行重复 TMS 后，在大鼠体内进行颅内微透析，显示增加的牛磺酸、门冬氨酸和血清素在下丘脑室旁核中的释放。在 rTMS 后的大鼠血液中，观察到了胆囊收缩素浓度升高，影响神经递质、多巴胺和具有抗抑郁作用的大脑神经营养因子的一种衍生物的交流。结果表明，rTMS 可影响大脑的 GABA 和谷氨酸能系统[33]。

使用高分辨率的脑电图 (EEG)，在刺激部位显示即时反应，随后 5-10 毫秒内兴奋扩散至同侧，而 20 毫秒内扩散至对侧运动区[34]。因此，必须考虑到影响的功能不对称因素。所获得的数据表明，低频 rTMS 后皮层兴奋性下降，这是使用磁刺激治疗局灶性肌张力障碍、癫痫和幻听患者的基础 [34]。

M. Kinoshita 使用频率为 0.9 Hz 的 rTMS 对 7 例具有药物耐药性的颞外癫痫患者进行了 5 天的治疗。所有发作的频率降低了 19.1%，其中简单部分性发作降低了 7.4%，复杂部分性发作降低了 35.9% [35]。

R.Cantello 使用频率为 0.3Hz 的 RTMs，其强度等于最大阈值的 100%，并且位于顶点的圆形电感，对 43 例局灶性新皮质癫痫综合征患者进行了为期 5 天的研究。与磁刺激前相比，发作次数减少，在 rTMS 治疗后第 3 周最为明显。在这项研究中，在 1/3 的患者中，EEG 上阵发性发作的数量和持续时间减少[36]。在一项对致痫区 (0.5 Hz, 120% MP) 进行较长时间 rTMS (2 周) 的研究中，在此期间，癫痫发作的频率显著降低了 71%，在接下来的两个月，癫痫发作的频率显著降低了 50%[37]。

Kisten O. V. 和 Evstigneev V.V. (2014 年) 显示了使用 RTMs AEDs 疗法相结合的有效性，这取决于很多因素，其中最有利的是缺乏复杂部分性发作，根据弥散张量磁共振成像 (MRI)，患者发病频率不超过 3 次/周，病程不超过 10 年，无明显结构损伤。这些预测因素的存在使得 rTMS 能够得到可靠的有效性结果。

目前公布的数据，考虑到所有的限制，允许欧洲专家组低频模式的刺激癫痫病灶 (位于大脑皮层右或左半球) 或大脑皮层发育不良的邻近区域指定类别 C 证据 (《可能有效》) [39]。

RTMS 暴露的不对称因素不仅对癫痫的治疗、减少癫痫发作次数有重要意义，而且对癫痫伴发情感性疾患的治疗也有重要意义。因此，研究者[40]研究了健康受试者和癫痫患者情绪信号半球间不对称的组织机制。这项研究分三组进行：1 组和 2 组为实际健康受试者，3 组为特发性癫痫患者。第 1 组和第 3 组暴露于经颅磁刺激的右额叶和左额叶。第 2 组为对照组 (假暴露)。结果表明，经颅磁刺激右额部会导致观看负面照片的时间明显增加，而观看正面照片的时间明显减少。健康受试者和癫痫患者的左额叶经颅磁刺激导致观看正面照片的

平均时间显著增加，而观看负面照片的平均时间显著减少。健康受试者和癫痫患者的右半球更多地与情绪的消极信号相关，而左半球则与情绪的积极信号相关。

结论

因此，在癫痫的设备非药物治疗中，迷走神经刺激和经颅磁刺激被广泛应用，而来自周边或中心磁疗设备的永久、可变、脉冲等磁场尚未得到充分的研究。从磁控器永久磁场在皮层区域 1 厘米 (0.3-0.5 T 范围) 对癫痫的发生有抑制作用，同时，外周效应的马格尼特增加了癫痫活动的同步化。如果神经刺激有着悠久的历史和证据基础，而迷走神经刺激目前多用于非侵入性 (经皮) 设备 [41] (这可以减少炎症反应和其他副作用的风险)，考虑到所有的限制，目前使用的重复经颅磁刺激除了抗癫痫药物允许欧洲专家小组将证据 C (《可能有效》) 类分配给位于皮层或皮层发育不良邻近的癫痫病灶的低频刺激模式。根据现代概念和实验结果，调制性抑制改变的机制与重复经颅磁刺激引起长期突触抑制或长期增强的可能性有关。这些长期存在的现象可能是低频磁刺激抗惊厥作用的基础。在使用重复经颅磁刺激的局部诱发癫痫中，可以直接作用于癫痫活动的皮层病灶，或者，在皮层下病灶的情况下，可以使用功能定位 (脑电图) 和癫痫病灶的有机成分 (磁共振成像、正电子发射断层扫描) 的数据直接影响邻近的皮层区域。