

经颅磁刺激 临床指南

**A Clinical Guide to
Transcranial Magnetic Stimulation**

主 编 Paul E. Holtzheimer
William M. McDonald

主 译 栗克清 张云淑

经颅磁刺激临床指南

A Clinical Guide to Transcranial Magnetic Stimulation

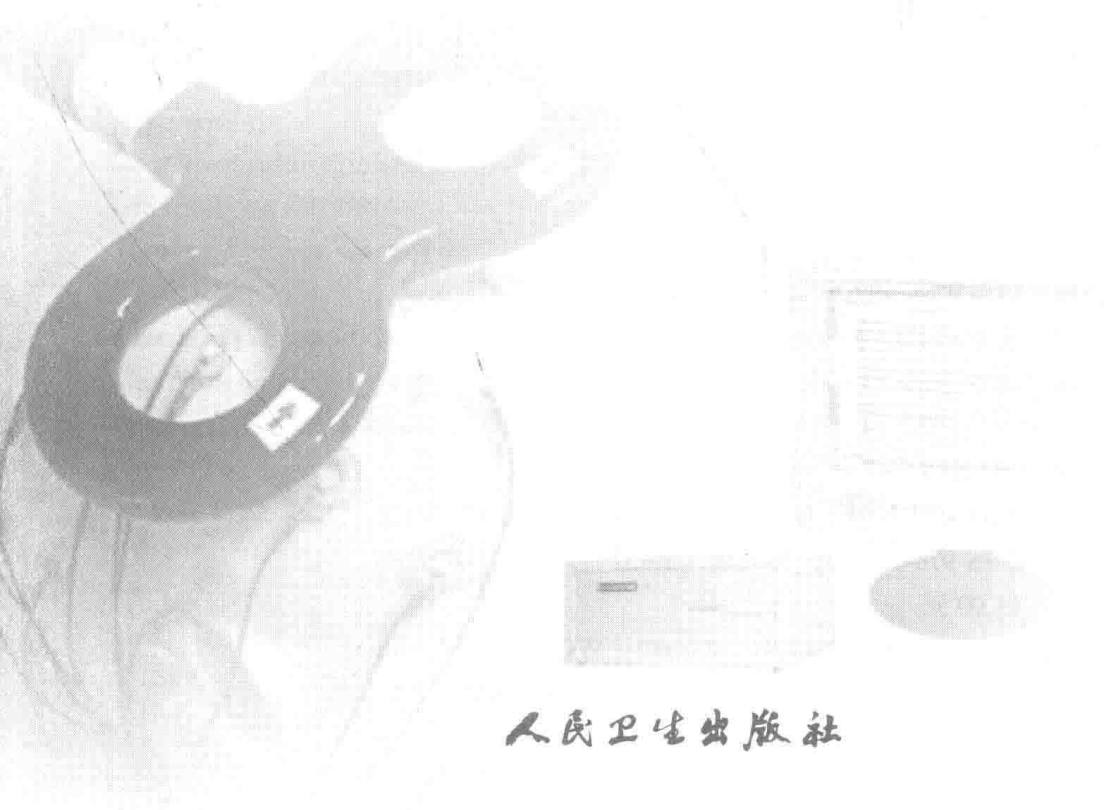
主 编 Paul E. Holtzheimer
William M. McDonald

主 译 栗克清 张云淑

副主译 贾海玲 李 冰 王 健

译 者 (按姓氏笔画排序)

王素娟 王 健 李 冰 张云淑
张旭静 张丽丽 张若冰 张 娟
张 萍 栗克清 贾海玲



人民卫生出版社

A Clinical Guide to Transcranial Magnetic Stimulation edited by Paul E. Holtzheimer and William M. McDonald, was originally published in English in 2014. This translation is published by arrangement with Oxford University Press.

图字:01-2017-2883

图书在版编目(CIP)数据

经颅磁刺激临床指南/(美)保罗·E.霍尔茨埃梅(Paul E. Holtzheimer)主编;栗克清,张云淑主译.—北京:

人民卫生出版社,2018

ISBN 978-7-117-26151-7

I. ①经… II. ①保… ②栗… ③张… III. ①电磁脉冲-物理治疗仪器-临床应用-指南 IV. ①R4-62

中国版本图书馆CIP数据核字(2018)第040333号

人卫智网	www.ipmph.com	医学教育、学术、考试、健康, 购书智慧智能综合服务平台
人卫官网	www.pmph.com	人卫官方资讯发布平台

版权所有,侵权必究!

经颅磁刺激临床指南

主 译:栗克清 张云淑

出版发行:人民卫生出版社(中继线 010-59780011)

地 址:北京市朝阳区潘家园南里19号

邮 编:100021

E-mail: pmph@pmph.com

购书热线:010-59787592 010-59787584 010-65264830

印 刷:北京人卫印刷厂

经 销:新华书店

开 本:787×1092 1/16 印张:10

字 数:231千字

版 次:2018年4月第1版 2018年4月第1版第1次印刷

标准书号:ISBN 978-7-117-26151-7/R·26152

定 价:49.00元

打击盗版举报电话:010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换)

作者名单

Scott Aaronson, MD

Sheppard and Enoch Pratt Hospital
Towson, Maryland

Daniel M. Blumberger, MD

Temerty Centre for Therapeutic Brain
Intervention
Centre for Addiction and Mental Health
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Mario A. Cristancho, MD

Neuromodulation Program, Department of
Psychiatry
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Zafiris J. Daskalakis, MD, PhD

Temerty Centre for Therapeutic Brain
Intervention
Centre for Addiction and Mental Health
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Charles M. Epstein, MD

Department of Neurology
Emory University School of Medicine
Atlanta, Georgia

Paul Fitzgerald, MD, PhD

Monash Alfred Psychiatry Research Centre
Melbourne, Australia

Mark S. George, MD

Stimulation Laboratory
SC Brain Imaging Center of Excellence
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Paul E. Holtzheimer, MD

Director, Mood Disorders Service, Geisel
School of Medicine at Dartmouth
Lebanon, NH

Jean-Pascal Lefaucheur, MD, PhD

Hôpital Henri Mondor
Department of Physiology
University of Paris
Paris, France

Sarah H. Lisanby, MD

Department of Psychiatry & Behavioral
Sciences
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

Colleen Loo, MD

School of Psychiatry
University of New South Wales
Sydney, Australia

Daniel F. Maixner, MD

Department of Psychiatry
University of Michigan
Ann Arbor, Michigan

W. Vaughn McCall, MD, MS

Department of Psychiatry and Health
Behavior
Medical College of Georgia—Georgia
Regents University
Augusta, Georgia

Shawn M. McClintock, PhD

Psychiatry and Behavioral Sciences
Duke University School of
Medicine
Durham, North Carolina

William M. McDonald, MD

J.B. Fuqua Chair for Late-Life Depression
Department of Psychiatry and Behavioral
Sciences
Emory University School of Medicine

Michelle L. Moyer, MD

Neuromodulation Program
Department of Psychiatry
Rowan University School of Osteopathic
Medicine
Stratford, New Jersey

John P. O'Reardon, MD

Neuromodulation Program
Department of Psychiatry
Rowan University School of Osteopathic
Medicine
Stratford, New Jersey

Guy Potter, PhD

Department of Psychiatry and Behavioral
Sciences
Duke University School of Medicine
Durham, North Carolina

Simone Rossi, MD, PhD

Azienda Ospedaliera-Universitaria Senese
Brain Investigation &
Neuromodulation Lab
Policlinico Le Scotte
Sienna, Italy

Peter B. Rosenquist, MD

Department of Psychiatry and Health
Behavior
Medical College of Georgia—Georgia
Regents University
Augusta, Georgia

Natasha Radhu

Temerty Centre for Therapeutic Brain
Intervention
Centre for Addiction and Mental Health
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Joseph J. Taylor, MD, PhD

Brain Stimulation Laboratory
SC Brain Imaging Center of Excellence
Medical University of South Carolina
Charleston, South Carolina

Anosha Zanjani

Temerty Centre for Therapeutic Brain
Intervention
Centre for Addiction and Mental Health
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

目 录

引文	1
1 经颅磁刺激的理论基础	5
2 经颅磁刺激技术的发展	11
3 经颅磁刺激在抑郁障碍中的临床疗效	18
4 经颅磁刺激的安全性	32
5 患者选择和管理	49
6 临床环境经颅磁刺激的实践管理	64
7 基于评估的经颅磁刺激治疗实践	75
8 与经颅磁刺激有关的神经生理学测量	88
9 经颅磁刺激在精神疾病和神经疾病中的应用	104
10 其他神经刺激干预技术的发展	120
11 经颅磁刺激的局限性和未来临床研究方向	134
索引	149

引 文

Paul E.Holtzheimer, William M.McDonald

经颅磁刺激

1985年,在英格兰谢菲尔德皇家荷兰夏医院 Anthony Barker 和他的同事们首次对经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)进行了研究。他们发现经颅磁刺激在应用于大脑皮层运动区时可以诱发手部的肌肉运动。早期的这些研究提供了一种可以局部刺激皮层下通路的无创性方法,同时也成为众多由皮层通路参与疾病发生的研究基础。Barker 最初的研究是基于单脉冲经颅磁刺激,即一个单一刺激传递到一个特定的大脑区域。由此拓展开来,该技术逐渐发展为允许设备在短时间内传递多个刺激,即重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)。研究证明, rTMS 对皮质的兴奋性有持久的作用,并且超过了实际刺激的传递量。这种刺激能够调节大脑皮层活动,并很快应用于可能改善神经精神疾病的领域,最早用于治疗抑郁症。此后,大量治疗抑郁症(和其他精神疾病)的 rTMS 临床试验涌现出来。

抑郁症的经颅磁刺激治疗现状

2008年10月,美国食品和药物管理局(FDA)批准 rTMS 应用于现阶段对至少一种抗抑郁剂无效的重性抑郁症治疗。然而,批准过程却并不容易。尽管对照试验表明,真刺激比伪刺激在治疗抑郁症中效果更好,但基于提交的临床数据, FDA 最初并不支持 rTMS 在难治性抑郁症中的应用。相反, FDA 之所以批准 rTMS, 是因为 rTMS 与目前已有设备非常相似,不需要获得上市前批准申请,并且根据联邦食品、药品和化妆品法案 510(k) 文件,可以用于“使用或超过最低有效剂量和疗程的抗抑郁药物后,缓解情况不满意的成年患者”。2013年,Brainsway 公司的 rTMS 获得食品和药物管理局(FDA)批准。目前其他公司也正在加紧研发及测试 rTMS 在难治性抑郁症和其他各种临床疾病的应用。

经颅磁刺激治疗抑郁症的理论基础

抑郁症是一种复杂的神经精神综合征,包括情绪、兴趣、睡眠、食欲精力、精神运动和认知异常。抑郁症患者常常过分自责并且存在自杀观念。在极端情况下,抑郁症患者可能合并精神病性症状、极度焦虑和/或自杀意念。抑郁症成本昂贵,伤残损失健康生命年、疾病负担及死亡率均逐年增加。标准的抑郁症治疗包括抗抑郁药物及心理治疗。对于严重及难治性抑郁症患者,也可选择电休克治疗(electroconvulsive therapy, ECT)。ECT 治疗由来已久,并且也是最有效的治疗手段之一。多达 33%的抑郁症患者经过一线治疗

可以缓解,约 2/3 的患者经过后续治疗也可缓解。尽管之前的治疗降低了患者的反应,但 80%~90% 的患者经 ECT 治疗也能达到缓解。抑郁症治疗中常见的问题是预防复发。尽管经过治疗能得到缓解,但很多患者在随后的 6~12 个月还有可能复发,之前的治疗抵抗可能增加复发率,并且会缩短复发间隔。因此,新的治疗手段则非常必要。

19 世纪后期的假说认为,参与调节情绪、思维及行为的脑区出现功能失调可导致严重的抑郁症。在过去几十年,随着更先进的结构和功能神经影像的出现,这个网络的特征也就更好理解了。一些最常涉及的脑区包括:背外侧前额叶皮质(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)、内侧前额叶皮质、眶额叶皮质、扣带回(包括背前区、膝前区、膝下区和后扣带回)、岛叶皮质、颞叶内侧区(海马、海马旁回和杏仁核)、顶叶皮质、丘脑、中脑的结构(包括背侧和腹侧纹状体、下丘脑)和脑干区域。研究发现,抑郁症患者与健康对照组在这些不同脑区存在差异。此外,特定脑区的变化与各种治疗方法的抗抑郁机制有关。相比对照组,抑郁症患者在背外侧前额叶皮质(DLPFC)存在活动异常(通常是降低)。这一发现有助于支持 rTMS 治疗抑郁症早期的一些研究,这些研究假设认为 rTMS 能直接扭转异常的 DLPFC 活动。除了治疗抑郁症的神经生物学机制比较特别,TMS 还具有潜在的优点,比如治疗期间不需麻醉,同时对认知功能损害较小。

随着该研究领域的进展,rTMS 对 DLPFC 的影响作用可能更复杂,并且可能涉及“下游”其他脑区的情绪调节回路。具体来说,在 DLPFC 进行 rTMS 可以直接刺激情绪调节网络中的关键节点使之产生变化来达到有效的抗抑郁效果。在情绪调节网络内,DLPFC 可以与其他脑区相连。一些影像学研究表明,针对 DLPFC 的 TMS 通过情绪调节网络的作用很可能普遍存在,并且与一些较远脑区的功能活动有关。因此,尽管 rTMS 是一个“焦点”神经刺激技术,但其机制可能为通过调整涉及情绪调节、抑郁症及抗抑郁反应的脑区活动而发挥作用。

本手册概述

本手册适用于使用 rTMS 治疗抑郁症的临床医生。George 和 Taylor 讨论“经颅磁刺激”的理论基础,描述了该干预手段对神经生理的影响及目前使用治疗参数的基本原理。Epstein 介绍了经颅磁刺激技术的发展,强调线圈设计的进步,使得临床上 TMS 系统得到有效应用。Moyer 等人的临床资料支持了 rTMS 治疗抑郁症的应用。这些内容包括了关键的临床试验数据以及源于“真实世界”临床设置的初步数据。接下来,Rossi 和 Lefaucheur 探讨 rTMS 的安全性及常见的不良事件。Rosenquist 和 McCall 阐述 rTMS 对抑郁症患者的选择及管理问题。Maixner 阐述了开展一个 rTMS 临床治疗服务时参与的实用元素。McClintock 和 Potter 讨论如何应用各种措施提高 rTMS 临床疗效。Radhu 等人描述了优化 rTMS 治疗抑郁症的当前和预期使用的神经生理学测量。Fitzgerald 提出更广泛的数据,包括新的参数设置以及抑郁症之外其他疾病的治疗。Loo 等人讨论 rTMS 之外的神经刺激技术的临床作用。最后,Lisanby 描绘了当前 TMS 治疗精神疾病的局限性及一些未来有前途的研究方向。

(栗克清 译)

参考文献

- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, *1*, 1106–1107.
- Baxter, L. R., Jr., Phelps, M. E., Mazziotta, J. C., Schwartz, J. M., Gerner, R. H., Selin, C. E., & Sumida, R. M. (1985). Cerebral metabolic rates for glucose in mood disorders. Studies with positron emission tomography and fluorodeoxyglucose F 18. *Archives General Psychiatry*, *42*(5), 441–447.
- Bench, C. J., Friston, K. J., Brown, R. G., Scott, L. C., Frackowiak, R. S., & Dolan, R. J. (1992). The anatomy of melancholia—focal abnormalities of cerebral blood flow in major depression. *Psychological Medicine*, *22*(3), 607–615.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, *48*(5), 1398–1403.
- Drevets, W. C., Price, J. L., & Furey, M. L. (2008). Brain structural and functional abnormalities in mood disorders: implications for neurocircuitry models of depression. *Brain Structure Function*, *213*(1-2), 93–118. doi:10.1007/s00429-008-0189-x
- Gallo, J. J., Morales, K. H., Bogner, H. R., Raue, P. J., Zee, J., Bruce, M. L., & Reynolds, C. F., 3rd. (2013). Long term effect of depression care management on mortality in older adults: follow-up of cluster randomized clinical trial in primary care. *British Medical Journal*, *346*, f2570. doi:10.1136/bmj.f2570
- George, M. S., & Wassermann, E. M. (1994). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation and ECT. *Convulsion Therapy*, *10*(4), 251–254; discussion 255–258.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., ... Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, *6*(14), 1853–1856.
- Hoflich, G., Kasper, S., Hufnagel, A., Ruhrmann, S., & Moller, HJ. (1993). Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression— A report of two cases. *Human Psychopharmacology*, *8*, 361–365.
- Holtzheimer, P. E., & Mayberg, H. S. (2011). Stuck in a rut: rethinking depression and its treatment. *Trends Neuroscience*, *34*(1), 1–9.
- Kellner, C. H., Knapp, R. G., Petrides, G., Rummans, T. A., Husain, M. M., Rasmussen, K., ... Fink, M. (2006). Continuation electroconvulsive therapy vs pharmacotherapy for relapse prevention in major depression: a multisite study from the Consortium for Research in Electroconvulsive Therapy (CORE). *Archives General Psychiatry*, *63*(12), 1337–1344.
- Kimbrell, T. A., Dunn, R. T., George, M. S., Danielson, A. L., Willis, M. W., Repella, J. D., ... Wassermann, E. M. (2002). Left prefrontal-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Research*, *115*(3), 101–113.
- Kimbrell, T. A., Little, J. T., Dunn, R. T., Frye, M. A., Greenberg, B. D., Wassermann, E. M., ... Post, R. M. (1999). Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biological Psychiatry*, *46*(12), 1603–1613.
- Kolbinger, H. M., Hoflich, G., Hufnagel, A., & et al. (1995). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression - a pilot study. *Human Psychopharmacology*, *10*, 305–310.
- Maeda, F., Keenan, J. P., Tormos, J. M., Topka, H., & Pascual-Leone, A. (2000). Modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, *111*(5), 800–805.
- Mayberg, H. S. (2009). Targeted electrode-based modulation of neural circuits for depression. *Journal Clinical Investigations*, *119*(0), 717–725. doi:38454 [pii]10.1172/JCI38454
- Paillete Martinot, M. L., Martinot, J. L., Ringuenet, D., Galinowski, A., Gallarda, T., Bellivier, F., ... Artiges, E. (2011). Baseline brain metabolism in resistant depression and response to transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychopharmacology*, *36*(13), 2710–2719. doi:10.1038/npp.2011.161

- Papez, J.W. (1937). A proposed mechanism of emotion. *Archives Neurology Psychiatry*, 38, 725-743.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., & Catala, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348(9022), 233-237.
- Paus, T., & Barrett, J. (2004). Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the human frontal cortex: implications for repetitive TMS treatment of depression. *Journal Psychiatry Neuroscience*, 29(4), 268-279.
- Prudic, J., Haskett, R. F., Mulsant, B., Malone, K. M., Pettinati, H. M., Stephens, S., ... Sackeim, H. A. (1996). Resistance to antidepressant medications and short-term clinical response to ECT. *American Journal Psychiatry*, 153(8), 985-992.
- Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., ... Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *American Journal Psychiatry*, 163(11), 1905-1917.
- Sackeim, H. A., Haskett, R. F., Mulsant, B. H., Thase, M. E., Mann, J. J., Pettinati, H. M., ... Prudic, J. (2001). Continuation pharmacotherapy in the prevention of relapse following electroconvulsive therapy: a randomized controlled trial. *Journal American Medical Association*, 285(10), 1299-1307.
- Speer, A. M., Willis, M. W., Herscovitch, P., Daube-Witherspoon, M., Shelton, J. R., Benson, B. E., ... Wassermann, E. M. (2003). Intensity-dependent regional cerebral blood flow during 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers studied with H215O positron emission tomography: II. Effects of prefrontal cortex rTMS. *Biological Psychiatry*, 54(8), 826-832.
- Strafella, A. P., Paus, T., Barrett, J., & Dagher, A. (2001). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *Journal Neuroscience*, 21(15), RC157.
- Videbeck, P. (2000). PET measurements of brain glucose metabolism and blood flow in major depressive disorder: a critical review. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 101(1), 11-20.
- WHO. (2008). The global burden of disease: 2004 update. Geneva.

1 经颅磁刺激的理论基础

Mark S. George, Joseph J. Taylor

概述:从精神到刺激

几个世纪以来,人类行为机制一直令医生、科学家和哲学家们感到好奇。早在公元前 250 年,有关“灵魂”或“动物本能”就成为解释神经系统功能的理论。古希腊医生盖伦(129—216)更是武断地认为中空的管道结构——神经是动物精神流动的渠道。通过 William Harvey(1578—1657)的实验和 René Descartes(1596—1650; Brain, 1959; Cobb, 2002)的哲学式思考,开始了精神与大脑联系的研究。某种程度上,René Descartes 是一个古代假设与开始于 17 世纪现代科学假说的奇怪的混合体。当 Jan Swammerdam(1637—1680)证明机械刺激神经可以使肌肉收缩时,科学界便开始寻找探索神经系统功能的新方法。

18 世纪重新发现电和磁后,电磁刺激便出现在大脑如何使身体运动的研究中。随着被称为莱顿瓶的第一个电容器出现,实验结果逐渐不再支持 Alessandro Volta(1745—1827)的双金属电或 Franz Mesmer(1734—1815)生物磁概念,转而开始支持 Luigi Galvani(1737—1798)生物电的概念。随着“电疗法”的流行,Galvani 少年老成的侄子 Giovanni Aldini(1762—1834)开始在意大利探索用电来斩杀牲畜和切割尸体的头颅。此后不久,受此试验的鼓舞,Aldini 开始应用电疗法改善住院患者“忧郁症状”。

除了可能是从 1818 年玛丽雪莱的小说《科学怪人》获取的灵感,Aldini 的可怕方法也是引发 19 世纪建立大脑刺激兴趣的关键。1864 年战争期间,Gustav Fritz(1838—1927)和他的同事 Eduard Hitzig(1838—1907)偶然通过直流电流发现了运动皮层。这个重要的发现使刚从爱丁堡大学医学院毕业的 David Ferrier(1843—1928)产生了灵感,他是一位在英格兰约克郡西区精神病院工作的新入职的医生。在那里 Ferrier 开展了对鸟类和哺乳动物的刺激性实验。

他改进了 Fritz 和 Hitzig 的技术,开始使用交流电刺激动物的大脑,与直流电相比,刺激控制更好和能够产生更多不连续的效果。在新式乙醚麻醉下行颅骨切开术后,Ferrier 使用这种技术来刺激运动相关的动物大脑区域。这种直接的大脑电刺激使 Ferrier 即便在受试者从麻醉中恢复过来之后也能够滴定和定位运动功能。Ferrier 也进行消融研究。完成这些革命性的实验后,Ferrier 在《西区精神病院报告》(*West Riding Lunatic Asylum Reports*)上发表了他的研究成果。他的结果在科学界很受欢迎。不久之后,Ferrier 从约克郡搬到伦敦并当选为英国皇家学会的成员。在伦敦,Ferrier 开始研究与人类相似的猕猴的大脑,并继续探索运动皮层,试图找到大脑调节视觉和听觉的中心。

David Ferrier 职业生涯的巅峰是 1876 年《大脑功能》(*Functions of the Brain*)一书的

出版,书稿中他总结了自己的工作以及可用的神经生理学知识。这本书是献给 Ferrier 在伦敦工作时的导师 Hughlings Jackson(1835—1911)的。此外,Ferrier 也是由《西区精神病院报告》演化而来的著名杂志《大脑》(*Brain*)(1878)的共同创始人之一。同年,他出版了第二部书籍《大脑疾病的定位》(*The Localisation of Cerebral Disease*)。这一次,Ferrier 把他的作品献给一位法国神经学家 Jean-Martin Charcot(1825—1893)。尽管大多数脑刺激的定位实验只作为一个临床研究性工具,但他们的工作为后人探索大脑刺激作为潜在的治疗手段带来了启发。

发现经颅磁刺激背后的重要概念

简史

到 1820 年,科学家知道了电流通过导线产生磁场。这一原理常在小学实验中演示,即学生使用一个钉子、一段电线和一节电池创建一个电磁场。1832 年,Michael Faraday(1791—1867)证实反之亦然。一个脉冲磁场(如磁铁通过一个金属线圈)会诱发电流。第一种非侵入性脑刺激的形式就是基于这些想法的。James Clerk Maxwell 以此为基础结合电和磁,于 1861 年发表了他的方程式,形成经典电动力学和电路学的基础。Maxwell 方程式用语言表达就是当电流流动时就会产生相应的磁场。

使用经颅磁刺激(TMS)或类似的东西来改变神经功能的想法出现在 19 世纪晚期。1896 年,据说 Jacques-Arsène d'Arsonval(1851—1940)用电磁线圈装置诱发了光幻视(刺激视觉皮层出现闪光感而实际上并没有外部光源存在)。1902 年,Adrian Pollacksek(1850—1921)和 Berthold Beer(1859—1922)为用于治疗抑郁症和神经症电磁设备申请了专利。具有讽刺意味的是,这两个精神科医生与在维也纳的 Sigmund Freud 只有数英里远。1910 年,使用经颅磁刺激诱导光幻视开展了一系列的工作。1959 年,电磁铁被用于刺激青蛙外周肌肉收缩,它与 1985 年 Anthony Barker 和他的同事们开发的一个刺激人类的运动皮层的现代经颅磁刺激线圈不同。1995 年,Mark George 和他的同事证明了经颅磁刺激在抑郁症的临床使用。起初是非盲试验,很快就设计出一个双盲研究,结果发现每天在左侧背外侧前额叶皮层(DLPFC)重复经颅磁刺激(rTMS)显著改善抑郁个体心情。甚至一个病人经历了三年来首次完全缓解。这项开创性研究引发了以后持续多年的研究,使 FDA 批准了 rTMS 经左侧前额叶皮层治疗难治性抑郁症。

现代 TMS 基础知识

现代经颅磁刺激线圈工作方式类似于 Barker 他们在 20 世纪 80 年代发明的线圈。经颅磁刺激是一种聚焦的、非侵入性的脑刺激形式,可以使人类大脑表层的皮质神经元去极化或超极化。实施经颅磁刺激通常涉及一个电磁线圈在头皮上的定位。这个线圈使用电流来创建强大(大约 1.5 特斯拉)而短暂(约微秒)的磁场,且不受皮肤、肌肉和骨骼等电阻的影响而穿透大脑。根据前面讨论的电磁学和由 James Clerk Maxwell(1831—1879)及 Michael Faraday 等人在 19 世纪进一步发展了脉冲磁场诱发神经元膜电流理论,经颅磁刺激线圈的电能为磁能而穿过头骨,磁场能量在脑内又被转换

为电能。

尽管它的即时效应是表浅、聚焦的,经颅磁刺激可以调节大脑皮层和皮层下结构这些相连接的受刺激的区域。被称为重复经颅磁刺激(rTMS)的连续脉冲串,可以增加局部和分散式单脉冲经颅磁刺激的影响。持续刺激模式结束后,这些断续的磁场有能力诱导神经生理学变化。正因如此,rTMS探索作为神经精神障碍的干预治疗,如难治性抑郁症和疼痛。

经颅磁刺激和神经可塑性

rTMS的基本原理之一是刺激模式结束后对行为有持续性影响。这一原理已经在所有TMS文献中进行了描述。例如,运动诱发电位的变化提示不同刺激频率的rTMS可以使大脑皮层兴奋性产生变化。高频刺激(如10Hz)使皮质兴奋性增加,低频刺激(如5Hz)使大脑皮层兴奋性降低。这些神经发生的机制尚不清楚,但有人推测rTMS诱发赫布(Hebbian)可塑性(突触可塑性),类似于长时程增强(long-term potentiation, LTP)或长时程抑制(long-term depression, LTD)。在实验动物身上,经颅磁刺激可以诱发体内和体外的LTP-样和LTD-样现象。这些生理变化与行为方式及第二信使系统的改变相一致,与神经可塑性有关。

rTMS诱发的可塑性的人体研究通常关注是这种可塑性的表现而不是背后的机制。分析rTMS诱发的可塑性的一个方法是离线刺激,然后使用功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)血氧等级相关信号变化诱发的行为任务的“功能读出”电极刺激诱发的可塑性。另外一种处理和理解rTMS对神经可塑性影响的手段,是使用诸如 θ 爆发式刺激之类的典型刺激模式,这在有关动物神经可塑性的文献中已有详细的描述。在研究中,rTMS θ 爆发式刺激既是一种可以影响行为结果的治疗工具,还可作为一个临床实验的工具用来进行神经生理学检查。

现存工具和方法相结合存在一定的局限性时,可以采用rTMS诱发神经可塑性的一些新型研究方法。使用TMS/功能磁共振成像来交叉测量由rTMS引起大脑非运动区兴奋性的变化是其中的一个例子。另一个例子是经颅磁刺激结合脑电图(EEG)。这种复杂的技术为了解临床疾病以及如短延迟传入抑制和两半球间的信号传播在内的神经生理学指标提供了支持。随着TMS-EEG数据的分析变得更加复杂化,也可能会弄明白rTMS如何影响局部和半球内神经生理学的活动。

总结

经颅磁刺激是基于电磁感应原理的一种聚焦的、非侵入性的脑刺激形式,已有近200年的时间。纵观历史,大脑刺激技术如经颅磁刺激已被证明是研究神经生理学、神经元回路映像和调节机制有力的工具。

(栗克清 译)

参考文献

- Ahmed, Z. & Wieraszko, A. (2006). Modulation of learning and hippocampal, neuronal plasticity by repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Bioelectromagnetics*, 27, 288–294.
- Ahmed, Z., & Wieraszko, A. (2008). The mechanism of magnetic field-induced increase of excitability in hippocampal neurons. *Brain Research*, 1221, 30–40.
- Aydin-Abidin, S., Trippe, J., Funke, K., Eysel, U. T., & Benali, A. (2008). High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates C-Fos and Zif268 protein expression in the rat brain. *Experimental Brain Research*, 188(2), 249–261.
- Barker, A. T., Jalinous, R. & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106–1107.
- Barr, M. S., Farzan, F., Davis, K. D., Fitzgerald, P. B. & Daskalakis, Z. J. (2012). Measuring GABAergic inhibitory activity with TMS-EEG and its potential clinical application for chronic pain. *Journal of Neuroimmune Pharmacology: the official journal of the Society on NeuroImmune Pharmacology*.
- Beer, B. (1902). Über das Auftreten einer objectiven Lichtempfindung in magnetischen Felde. *Klinische Wochenzeitschrift*, 15, 108–109.
- Benninger, D. H., Iseki, K., Kranick, S., Luckenbaugh, D. A., Houdayer, E. & Hallett, M. (2012). Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson disease. *Neurorehabilitation and Neural Repair*.
- Bijsterbosch, J. D., Barker, A. T., Lee, K. H. & Woodruff, P. W. (2012). Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 50, 671–681.
- Bohning, D. E. (2000). Introduction and overview of TMS physics. In M. S. George (Ed.) *Transcranial magnetic stimulation in neuropsychiatry*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Borckardt, J. J., Reeves, S. T., Weinstein, M., Smith, A. R., Shelley, N., Kozel, ... George, M. S. (2008). Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study. *Brain Stimulation*, 1, 122–127.
- Borckardt, J. J., Weinstein, M., Reeves, S. T., Kozel, F. A., Nahas, Z., Smith, A... George, M. S. (2006). Postoperative left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces patient-controlled analgesia use. *Anesthesiology*, 105, 557–562.
- Brain, R. (1959). William Harvey, neurologist. *British Medical Journal*, 2, 899–905.
- Carpenter, L. L., Janicak, P. G., Aaronson, S. T., Boyadjis, T., Brock, D. G., Cook, ... Demitrack, M. A. (2012). Transcranial magnetic stimulation (Tms) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of acute treatment outcomes in clinical practice. *Depression and Anxiety*, 29, 587–596.
- Chistyakov, A. V., Rubicsek, O., Kaplan, B., Zaaroor, M., & Klein, E. (2010). Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 13(03), 387.
- Cho, S. S., Pellecchia, G., Ko, J. H., Ray, N., Obeso, I., Houle, S. & Strafella, A. P. (2012). Effect of continuous theta burst stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex on cerebral blood flow changes during decision making. *Brain Stimulation*, 5, 116–123.
- Cobb, M. (2002). TIMELINE: exorcizing the animal spirits: Jan Swammerdam on nerve function. *Nature Reviews Neuroscience*, 3(5), 395–400.
- Daskalakis, Z. J., Farzan, F., Radhu, N. & Fitzgerald, P. B. (2012). Combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalography: its past, present and future. *Brain Research*, 1463, 93–107.
- Feng, S. F., Shi, T. Y., Fan, Y., Wang, W. N., Chen, Y. C. & Tan, Q. R. (2012). Long-lasting effects of chronic rTMS to treat chronic rodent model of depression. *Behavioural Brain Research*, 232, 245–251.
- Galea, J. M., Albert, N. B., Ditye, T., & Miall, R. C. (2010). Disruption of the dorsolateral prefrontal cortex facilitates the consolidation of procedural skills. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1158–1164.

- George, M. S. (2003). Stimulating the brain. *Scientific American*, 289, 66–73.
- George, M. S., & Aston-Jones, G. (2009). Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation (VNS), transcranial magnetic stimulation (TMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuropsychopharmacology*, 35, 301–316.
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., Durkalski, V., Pavlicova, M., ... Sackeim, H. A. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 67, 507–516.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., ... Post, R. M. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*, 6(14), 1853–1856.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Kimbrell, T. A., Little, J. T., Hallett, M. & Post, R. M. (1997). Mood improvements following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: A placebo-controlled crossover trial. *American Journal of Psychiatry*, 154, 1752–1756.
- Grossheinrich, N., Rau, A., Pogarell, O., Henning-Fast, K., Reinl, M., Karch, S., ... Padberg, F. (2009). Theta burst stimulation of the prefrontal cortex: safety and impact on cognition, mood, and resting electroencephalogram. *Biological Psychiatry*, 65, 778–784.
- Hadley, D., Anderson, B. S., Borckardt, J. J., Arana, A., Li, X., Nahas, Z., & George, M. S. (2011). Safety, tolerability, and effectiveness of high doses of adjunctive daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in a clinical setting. *The Journal of ECT*, 27(1), 18–25.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406, 147–150.
- Hernandez-Pavon, J. C., Metsomaa, J., Mutanen, T., Stenroos, M., Maki, H., Ilmoniemi, R. J. & Sarvas, J. (2012). Uncovering neural independent components from highly artifactual TMS-evoked EEG data. *Journal of Neuroscience Methods*.
- Higgins, E. S. & George, M. S. (2009). *Brain stimulation therapies for clinicians*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Horwitz, N. H. (1994). Historical perspective. David Ferrier (1843–1928). *Neurosurgery*, 35, 793–795.
- Huang, Y., Chen, R., Rothwell, J. C., & Wen, H. (2007). The after-effect of human theta burst stimulation is NMDA receptor dependent. *Clinical Neurophysiology*, 118(5), 1028–1032.
- Janicak, P. G., Nahas, Z., Lisanby, S. H., Solvason, H. B., Sampson, S. M., McDonald, W. M., ... Schatzberg, A. F. (2010). Durability of clinical benefit with transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of pharmacoresistant major depression: assessment of relapse during a 6-month, multisite, open-label study. *Brain Stimulation*, 3, 187–199.
- Johnson, K. A., Baig, M., Ramsey, D., Lisanby, S. H., Avery, D., McDonald, W. M., ... Nahas, Z. (2012). Prefrontal rTMS for treating depression: Location and intensity results from the OPT-TMS multi-site clinical trial. *Brain Stimulation*, 6(2), 108–117.
- Kim, E., Kim, W., Chi, S., Lee, K., Park, E., Chae, J., ... Choi, J. S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation protects hippocampal plasticity in an animal model of depression. *Neuroscience Letters*, 405(1–2), 79–83.
- Ko, J. H., Monchi, O., Prito, A., Bloomfield, P., Houle, S. & Strafella, A. P. (2008). Theta burst stimulation-induced inhibition of dorsolateral prefrontal cortex reveals hemispheric asymmetry in striatal dopamine release during a set-shifting task: a TMS-[(11)C]raclopride PET study. *European Journal of Neuroscience*, 28, 2147–2155.
- Kolin, A., Brill, N. Q. & Broberg, P. J. (1959). Stimulation of irritable tissues by means of an alternating magnetic field. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*, 102, 251–253.
- Mantovani, A., Pavlicova, M., Avery, D., Nahas, Z., McDonald, W. M., Wajdik, C. D., ... Lisanby, S. H. (2012). Long-term efficacy of repeated daily prefrontal transcranial magnetic stimulation (Tms) in treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*, 29, 883–890.
- Morabito, C. (1999). David Ferrier and Luigi Luciani on the localization of brain functions. *Physis; rivista internazionale di storia della scienza*, 36, 387–405.
- Mylius, V., Borckardt, J. J. & Lefaucheur, J. P. (2012). Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain*, 153, 1350–1363.
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., Sampson, S., Isenberg, K. E., Nahas, Z., ... Sackeim, H. A. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite

- randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62, 1208–1216.
- Ott, D. V., Ullsperger, M., Jocham, G., Neumann, J. & Klein, T. A. (2011). Continuous theta-burst stimulation (cTBS) over the lateral prefrontal cortex alters reinforcement learning bias. *Neuroimage*, 57, 617–623.
- Teo, J., Swayne, O., & Rothwell, J. (2007). Further evidence for NMDA-dependence of the after-effects of human theta burst stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 118(7), 1649–1651.
- Theodore, W. H. (2002). *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. A. Pascual-Leone, N. J. Davey, J. Rothwell, E. M. Wasserman, and B. K. Puri (Eds.). London: Arnold. *Epilepsy Behav*, 3, 404.
- Thompson, S. P. (1910). A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 82(557), 396–398.
- Tokay, T., Holl, N., Kirschstein, T., Zschorlich, V., & Köhling, R. (2009). High-frequency magnetic stimulation induces long-term potentiation in rat hippocampal slices. *Neuroscience Letters*, 461(2), 150–154.
- Tupak, S. V., Dresler, T., Badewien, M., Hahn, T., Ernst, L. H., Herrmann, M. J., ... Fallgatter, A. J. (2013). Inhibitory transcranial magnetic theta burst stimulation attenuates prefrontal cortex oxygenation. *Human Brain Mapping*, 34(1), 150–157. doi:10.1002/hbm.21421. Epub 2011 Oct 14.
- Verbruggen, F., Aron, A. R., Stevens, M. A., & Chambers, C. D. (2010). Theta burst stimulation dissociates attention and action updating in human inferior frontal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(31), 13966–13971.
- Wang, H., Wang, X., & Scheich, H. (1996). LTD and LTP induced by transcranial magnetic stimulation in auditory cortex. *Neuroreport*, 7(2), 521–525.
- Weaver, L., Rostain, A. L., Mace, W., Akhtar, U., Moss, E. & O'Reardon, J. P. (2012). Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. *The Journal of ECT*, 28, 98–103.

2 经颅磁刺激技术的发展

Charles M. Epstein

经颅磁刺激(TMS)的基本概念出现已有一个多世纪的历史了。19世纪60年代,詹姆斯·克拉克·麦克斯韦(James Clerk Maxwell)电磁定律出现以后,接下来的十年人们逐渐弄清了大脑电活动的性质。然而,因为需要反复以微秒的速度开关巨大的电流而使得非侵入式电磁脑刺激经过多年的尝试也未能获得成功。20世纪80年代,第一个成功的设备由Anthony Barker在谢菲尔德大学(University of Sheffield)建成,并被称为“磁”刺激用以区别于旧的方法包括直接电流接触,如电休克疗法。

在许多方面,刺激线圈是整个TMS系统的核心要素。作为最贴近患者的部分,它的设计和构造是保障患者安全的基础。线圈决定感应电流在大脑内的分布,是基础刺激电路的一个核心组件,也是总刺激效率最重要的决定因素。

经颅磁刺激的核心电路

目前的许多磁刺激器是基于电路1的(图2.1),包括以下组件:一个高压电源;一个接受电流并以电荷的形式储存能量的电容;一个电感线圈,电流在其中流动以产生磁场;一个电子开关,使得电流不断地出现快速浪涌。

工程师将电容器和线圈的组合称之为谐振电路,并且可以被认为是相当于一个钟摆的电当量(图2.1B)。存储在电容里的电荷具有电势能,就像钟摆摆到一侧后由于自身重量所产生的势能。当钟摆释放到垂直位置,所有的重力势能转化为动能。当钟摆完全摆动到另一边,动能又转化为势能。通过重量移动产生动能简单而直观,而电流通过线圈产生的动能则不太明显。不管怎样,像释放钟摆(图2.1B)一样反复关闭开关(图2.1A),即电流在电容器和线圈之间来回无限期地流动,直到通过摩擦力完全消耗掉能量(在电学上称之为“电阻”)。特定频率下谐振电路和钟摆摆动取决于它们的组件。然而,与钟摆不同,磁刺激器的电流只能在振荡终止之前进行一个周期(瞬间关停数千安培的电流是这种特殊设计中棘手的一部分,但在这里不讨论)。一个完整的电流周期的结果是一个经颅磁刺激脉冲,这样做的好处是大多数电流最终回到电容而不是变成热量散失掉。

电路2(图2.2)是早期经颅磁刺激更常用的线路。它看起来比电路1复杂,但实际上组建起来更容易也更便宜。它有一个二极管使电流从线圈流出的方向发生逆转,相当于使一个钟摆摆到另一个方向。然后电流在一个大的电阻器消散,相当于给钟摆安装了一个摆闸。这种类型的电路很浪费电。对单脉冲或简单串慢速的重复刺激,其能源成本是可以承受的。然而,产生快速、重复刺激的能源需求和产生的巨大热量,使得电路2不容易被接受。人们还发明过其他更复杂但更可调驱动力的电路,但也没有被广泛采用。