

磁抽搐治疗的基础及临床研究进展

陈智民 蒋江灵 贾玉萍 王继军 李春波*

(上海市精神卫生中心 上海 200030)

* 通信作者: 李春波, E-mail: lich@smhc.org.cn)

【摘要】 磁抽搐治疗(MST)是一种新型的精神障碍物理治疗手段,利用重复经颅磁刺激(rTMS)设备诱发类似于电抽搐治疗(ECT)的抽搐发作而达到治疗目的。初步的动物和人体研究表明MST与ECT疗效相当,且MST产生的认知功能副作用较少。本文对MST的刺激模式、机制、疗效及副作用等方面进行综述。

【关键词】 磁抽搐治疗; 经颅磁刺激; 精神障碍

中图分类号: R454.1

文献标识码: A

doi: 10.11886/j.issn.1007-3256.2016.05.022

Basic and clinical research development of Magnetic Seizure Therapy

CHEN Zhi-min, JIANG Jiang-ling, JIA Yu-ping, WANG Ji-jun, LI Chun-bo*

(Shanghai Mental Health Center, Shanghai 200030, China)

* Corresponding author: LI Chun-bo, E-mail: lich@smhc.org.cn)

【Abstract】 Magnetic Seizure Therapy (MST) is a new type of physical therapy for mental disorders, using repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) device to induce seizures similar to Electroconvulsive Therapy (ECT) dose. Preliminary studies in animal and human have shown that MST has similar efficacy and less cognitive side effects when compared with ECT. In this article, the related progress in the stimulation mode, mechanism, efficacy and side effects of MST are reviewed.

【Key words】 Magnetic seizure therapy; Transcranial magnetic stimulation; Mental disorders

磁抽搐治疗(Magnetic Seizure Therapy, MST)自2002年被报道以来^[1],已成为难治性精神障碍物理治疗的热点,它一方面与电抽搐治疗(Electroconvulsive Therapy, ECT)相似,诱发脑区产生癫痫样脑电,另一方面又具有磁刺激作用范围较局限的特点。本文对近年来MST在刺激模式、机制、疗效及副作用等方面的相关研究进展进行综述。

1 MST的装置及刺激模式

MST设备是经过改造的可输出较大功率的重复经颅磁刺激(repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)设备。其主要原理是电流通过线圈时产生的快速变化高强度磁场穿过颅骨作用于脑组织,在脑组织中产生的电流可以诱发大脑自发放电,产生类似ECT的强直性阵挛发作^[1]。

研究者根据MST的不同线圈配置以及临床效应,探索和调整最佳的刺激模式。Deng等^[2]比较了ECT和三种MST线圈(环状、杯状和双核)效应的区别,发现双核所能引起的最大电场在三种MST线圈中是最高的,与ECT相近,而环状最小;就电场分布

集中度而言,ECT与MST各个线圈均较接近,其中双核最为集中。三种MST线圈中,双核的电场强度最强、最集中,刺激深度比其他两种略深;环状的电场强度最弱、最表浅,范围最小;杯状所刺激的脑容量最大、集中性最差。三者因为线圈类型不同,致抽搐情况也不同,其中双核最强、环状最弱。目前MST三种配置刺激模式对应的疗效及副作用区别尚缺乏临床证据^[2]。

MST在第一次治疗时需要用滴定法寻找抽搐阈值。MST仪器输出频率固定,刺激阈值的脉冲数以刺激时程来代表。有研究在第一序列给予2s刺激时程,第二序列增加2s直到引起抽搐,这就是该患者的抽搐阈值。后续治疗时程比抽搐阈值多4s。如果某次患者抽搐少于15s,则在下次治疗中增加2s刺激时程^[3]。也有研究在滴定过程中以1s为单位递增,序列之间间隔30s,在后续治疗中给予6倍于刺激阈值的刺激量或机器的最大输出脉冲(100Hz,持续10s)^[4]。有研究认为基于运动阈值(Motor Threshold, MT)的滴定能够帮助确定一个振幅(Amplitude)较小的抽搐阈值,MT滴定过程不会引起抽搐,而且较低振幅安全性更高^[5]。

早期MST机器频率较低,随后出现高刺激量MST(High-dose MST, HD-MST),即在100%最大输出时维持100Hz刺激。研究发现与中等刺激量

项目基金: 上海申康医院发展中心(SHDC12014111); 上海市科委医学引导类项目(14411961400); 上海市重性精神病重点实验室(13dz2260500); 上海市卫生系统优秀学科带头人培养计划(XBR2011005)

(50 Hz) 相比,两者在定向力恢复时间上无差别,提示高刺激量可能并不加重认知功能损害^[6]。另一研究方向是探索个体化治疗参数,在疗效和副作用之间获得最佳平衡。与 ECT 不同, MST 不受头皮和颅骨导电性影响,而受到头颅直径和皮质-刺激线圈间距影响,有助于根据个体差异较便捷地调整治疗参数^[7]。作为一种新兴物理治疗手段, MST 在仪器频率、线圈形状和放置位置等都有较多的改进空间。

2 MST 的作用机制

与之前的神经解剖学研究结论一致^[8], ECT 和 MST 都不会引起神经病理学损伤。对猕猴进行每周 4 次、共 6 周的 MST, 进行最后 1 周的治疗前间隔 5 周, 在最后 1 周治疗后进行解剖, 观察两种治疗对大脑的长期和短期影响。ECT 组和 MST 组治疗后, 整个额叶以及额叶与海马各个亚区的脑容量、神经元和胶质细胞密度及总数均与单纯麻醉对照组无差别^[9]。对曾多次接受 ECT 的患者进行尸检, 未发现神经病理学改变^[10]。

MST 电生理研究发现电场从白质表面向脑深部的衰减速度, MST 三种线圈均比 ECT 快, 在脑深部即衰减为零, 在白质或灰质界面未出现不连续; 就直接激活脑容量占全脑比值而言, ECT 全部激活, 而 MST 三种线圈均处于低水平 (<20%)^[2]。另一研究利用磁共振成像计算不同电极和线圈影响下的大脑电场分布, 以实际电场/引起抽搐所需电场 (E/E_{th}) 表示, 发现环形 MST 线圈对脑组织的影响比 ECT 各类电极更表浅和局限。计算发现环形 MST 线圈直接激活脑容量占全脑的比值为 21%^[11]。总之, MST 刺激较为表浅且强度更低, 对中颞叶结构影响较小, 这可能是 MST 对认知功能损害较小的原因之一。

有研究发现进行 MST 和 ECT 时的脑电图波形大体一致, MST 引发抽搐较晚, 肌肉抽搐时间和脑电图记录的抽搐发作时间均较短, 可能是由于抽搐引发部位和继发的泛化范围比较局限^[12]。另外有研究显示, 与 ECT 相比, MST 组患者有更低的波幅、更少的同步化运动和发作后抑制^[13]。但在 Kayser 等^[4]进行的交叉试验中 7 例接受 12 次 MST 未达临床痊愈的难治性抑郁症 (Treatment Resistant Depression, TRD) 患者又接受了 12 次的 ECT, 通过视觉测量和比较量化脑电图模式 (脑电图发作时程、波幅、模式、节律和发作后抑制), 发现 MST 和 ECT 在脑电图上的发作活动、发作后抑制及其他发作特征上无明显差异, 认为与高刺激量 MST 运用及线圈放在顶部更靠近运动区有关。一项运用静息态地形学脑电

图的研究发现单次抽搐治疗后, 在 β 频段脑电图电极间相位同步性降低, 这与轻度认知损害有关, 但该研究并未发现 MST 与 ECT 的差别^[14]。一项纳入 27 例 TRD 患者的临床试验显示, MST 能明显减少患者的自杀意念, 并且与皮质抑制相关的电位 (N100 和 LIC1) 能有效预测疗效^[15]。目前 MST 脑电图研究较少, 缺乏一致的结论。

MST 选择性地刺激某些脑区, 达到与 ECT 相似的疗效, 这为抑郁症发病机制研究提供了“探针”。有研究在 MST 后平均 3.8 d 时进行正电子发射计算机断层显像 (Positron Emission Computed Tomography, PET) 检验, 发现代谢增高的区域包括基底神经节、眶额叶皮质、中额叶皮质和背外侧额叶皮质, 这些区域大多位于左脑, 并未发现有活动降低的区域。对 4 例治疗有效和 3 例治疗无效的抑郁症患者比较发现, 治疗无效患者的基底神经节和中额叶皮质活性增高尤其明显, 治疗有效患者的大脑腹内侧前扣带回活性增高幅度偏低。研究者推测 MST 通过增加额叶-边缘叶代谢活性而发挥作用, 其疗效与腹内侧前扣带回和边缘区的代谢降低相关^[16]。另一篇纳入 12 例 TRD 患者的 PET 研究发现, 经 MST 后双侧额叶代谢增高、左纹状体 (包括尾状核和壳核) 的代谢减低^[17]。这与抑郁症的边缘-皮质代谢紊乱模型一致。

3 MST 的临床疗效

3.1 总体疗效

一项纳入 20 例 TRD 患者的随机对照试验 (Randomized Controlled Trial, RCT) 发现 ECT 和 MST 可明显改善抑郁症状, MST 的蒙哥马利抑郁量表 (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, MADRS) 评分减分率比 ECT 明显, 但两者差异无统计学意义^[12]。Fitzgerald 等^[3]对 13 例抑郁症患者进行 MST 发现, 治疗后患者的抑郁症状改善有统计学意义。Kayser 等^[17]发现 26 例患者在接受 MST 后有效 18 例, 缓解 12 例。MST 的疗效有待大样本 RCT 进一步说明。

3.2 MST 对认知功能的影响

对猕猴 ($n=3$) 进行 ECT、MST 和单纯麻醉的交叉试验, 发现高刺激量 MST 组及麻醉对照组与基线期比较在大多数认知任务上差异无统计学意义; 而 ECT 组在多项任务完成时间和准确性表现方面较差^[6]。既往研究显示 MST 对认知功能影响较

小^[18]最近一些样本量较大、方法较严谨的研究对此进行了验证。Kayser 等^[12]在治疗中和治疗后对认知功能进行测评,发现 MST 无认知功能方面的副作用。有研究对比 13 例抑郁症患者 MST 前后多项认知功能量表评分,发现患者无主观记忆损害和定向力减弱^[3]。一项由 3 例受试者组成的交叉对照试验中发现 MST 未对空间工作记忆(Spatial Working Memory)造成损害^[19]。Polster 等^[20]运用一个复杂的学习模型来检测两种治疗方法对患者近期记忆力的影响,20 例 TRD 患者被随机分配到 MST 组和 ECT 组,每周 2 次治疗,共治疗 10 次。在治疗日和非治疗日分别进行单词学习,4 h 后对单词进行延迟回忆,继而进行线索提示下的回忆任务。结果显示非治疗日 ECT 组和 MST 组延迟回忆差异无统计学意义,而治疗日 ECT 组则表现下降。在线索回忆方面,治疗日 ECT 组同样表现较差,但组间差异无统计学意义。MST 在机制上与 rTMS 相近,而 rTMS 可改善认知功能^[21],最优化 MST 设置可能有助于改善认知功能。

苏醒时间和定向力恢复时间是预测患者认知功能损伤的指标,因为定向力可看成短期的逆行性记忆,苏醒时间代表刺激对大脑的影响程度。这方面 MST 有明显优势。有研究发现与 ECT 组相比,MST 组苏醒和恢复定向力的时间更短,分别缩短了 2 min 21 s 和 6 min 5 s^[12],其他研究也有类似结果^[4]。双频指数(Bispectral Index, BIS)来源于脑电记录,用来指示麻醉深度。从睁眼时间和恢复自主呼吸来看,MST 组从抽搐开始到恢复的过程较 ECT 组更快。有研究发现 MST 组在给予麻醉药后 BIS 下降,在抽搐引发后的 3 min、6 min、10 min 及麻醉恢复后, BIS 逐渐回升且快于 ECT 组,提示在 MST 过程中麻醉后恢复亦较快^[22]。

3.3 MST 的安全性

ECT 对心血管系统影响较大,在老年人群和心血管疾病患者中运用受限, MST 则较安全。在对猕猴的研究中, MST 并未出现即时刺激后的心率过缓,而 ECT 则很明显;抽搐时 ECT 组与麻醉对照组相比心率明显较快, MST 组与对照组差异无统计学意义;抽搐后 MST 组出现心率加快,而 ECT 组心率加快更为明显。MST 引起的交感和副交感反应比 ECT 小,原因可能是 MST 刺激比较表浅,不会影响控制心率的深部脑组织^[23]。MST 似乎在治疗后躯体不适方面也具有优势,研究报道 ECT 治疗后出现的头痛、恶心、肌肉痛等副反应在 MST 组并未出

现^[12]。有研究报道了 2 例双相障碍患者经 MST 后诱发了躁狂发作^[24]。有待在长期随访的大样本临床研究中进一步验证 MST 的安全性。

目前 MST 主要用于抑郁症治疗,理论上 ECT 有效的疾病也可进行 MST,包括精神分裂症、躁狂发作和强迫症等。MST 对认知功能和自主神经影响较小的特点,使得适用人群较 ECT 更广,如老年人和心血管疾病患者也可使用。MST 的治疗方法目前仍是参照 ECT,隔日治疗,每周 3 次。根据 MST 对认知功能影响较小的特点,将来可以探索更灵活的治疗时间安排,比如对急性期患者给予密集的短时程治疗,对难治性或反复发作的患者给予低频中时程治疗。ECT 因其存在认知功能副作用而治疗次数受限, MST 对认知功能影响较轻,可以尝试长期维持治疗(每 1~2 周 1 次)以起到防止复发的效果。也可尝试联用不同的物理治疗方法,如对 MST 治疗有效的患者给予长程维持 rTMS 治疗^[25]。

4 展 望

作为一种新型、有效的治疗方法, MST 在具体刺激参数上有待继续优化,包括线圈类型、刺激量、最佳刺激位置、刺激时程、抽搐阈值、治疗频率和麻醉剂使用等。MST 刺激范围较为表浅局限的特点,有助于对治疗机制开展更深入的研究。无论是机制还是临床疗效及相关因素,均需要更大样本、更严谨的方法、更长随访时间的临床研究进行更深入的探索。

参考文献

- [1] Lisanby SH. Update on magnetic seizure therapy: a novel form of convulsive therapy[J]. J ECT, 2002, 18(4): 182-188.
- [2] Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field strength and locality in electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy: a finite element simulation study[J]. J Neural Eng, 2011, 8(1): 016007.
- [3] Fitzgerald PB, Hoy KE, Herring SE, et al. Pilot study of the clinical and cognitive effects of high-frequency magnetic seizure therapy in major depressive disorder[J]. Depress Anxiety, 2013, 30(2): 129-136.
- [4] Kayser S, Bewernick BH, Hurlmann R, et al. Comparable seizure characteristics in magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy for major depression[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2013, 23(11): 1541-1550.
- [5] Peterchev AV, Krystal AD, Rosa MA, et al. Individualized low-amplitude seizure therapy: minimizing current for electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy[J]. Neuropsychopharmacology, 2015, 40(9): 2076-2084.
- [6] Spellman T, McClintock SM, Terrace H, et al. Differential effects of high-dose magnetic seizure therapy and electroconvulsive shock

- on cognitive function[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(12): 1163 - 1170.
- [7] Deng ZD, Lisanby SH, Peterchev AV. Effect of anatomical variability on electric field characteristics of electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy: a parametric modeling study[J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2015, 23(1): 22 - 31.
- [8] Dwork AJ, Arango V, Underwood M, et al. Absence of histological lesions in primate models of ECT and magnetic seizure therapy[J]. *Am J Psychiatry*, 2004, 161(3): 576 - 578.
- [9] Dwork AJ, Christensen JR, Larsen KB, et al. Unaltered neuronal and glial counts in animal models of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy[J]. *Neuroscience*, 2009, 164(4): 1557 - 1564.
- [10] Scalia J, Lisanby SH, Dwork AJ, et al. Neuropathologic examination after 91 ECT treatments in a 92 - year - old woman with late - onset depression[J]. *J ECT*, 2007, 23(2): 96 - 98.
- [11] Lee WH, Lisanby SH, Laine AF, et al. Stimulation strength and focality of electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy in a realistic head model[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2014: 410 - 413.
- [12] Kayser S, Bewernick BH, Grubert C, et al. Antidepressant effects, of magnetic seizure therapy and electroconvulsive therapy, in treatment - resistant depression[J]. *J Psychiatr Res*, 2011, 45(5): 569 - 576.
- [13] Cycowicz YM, Luber B, Spellman T, et al. Differential neurophysiological effects of magnetic seizure therapy (MST) and electroconvulsive shock (ECS) in non - human primates[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2008, 39(3): 144 - 149.
- [14] Deng ZD, McClintock SM, Lisanby SH. Brain network properties in depressed patients receiving seizure therapy: a graph theoretical analysis of peri - treatment resting EEG[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015: 2203 - 2206.
- [15] Sun Y, Farzan F, Mulsant BH, et al. Indicators for remission of suicidal ideation following magnetic seizure therapy in patients with treatment - resistant depression[J]. *JAMA Psychiatry*, 2016, 73(4): 337 - 345.
- [16] Hoy KE, Thomson RH, Cherk M, et al. Effect of magnetic seizure therapy on regional brain glucose metabolism in major depression[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 211(2): 169 - 175.
- [17] Kayser S, Bewernick BH, Matusch A, et al. Magnetic seizure therapy in treatment - resistant depression: clinical, neuropsychological and metabolic effects[J]. *Psychol Med*, 2015, 45(5): 1073 - 1092.
- [18] Kosel M, Frick C, Lisanby SH, et al. Magnetic seizure therapy improves mood in refractory major depression[J]. *Neuropsychopharmacology*, 2003, 28(11): 2045 - 2048.
- [19] McClintock SM, DeWind NK, Husain MM, et al. Disruption of component processes of spatial working memory by electroconvulsive shock but not magnetic seizure therapy[J]. *Int J Neuropsychopharmacol*, 2013, 16(1): 177 - 187.
- [20] Polster JD, Kayser S, Bewernick BH, et al. Effects of electroconvulsive therapy and magnetic seizure therapy on acute memory retrieval[J]. *J ECT*, 2015, 31(1): 13 - 19.
- [21] Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high - frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2010, 117(1): 105 - 122.
- [22] Soehle M, Kayser S, Ellerkmann RK, et al. Bilateral bispectral index monitoring during and after electroconvulsive therapy compared with magnetic seizure therapy for treatment - resistant depression[J]. *Br J Anaesth*, 2014, 112(4): 695 - 702.
- [23] Rowny SB, Cycowicz YM, McClintock SM, et al. Differential heart rate response to magnetic seizure therapy (MST) relative to electroconvulsive therapy: a nonhuman primate model[J]. *Neuroimage*, 2009, 47(3): 1086 - 1091.
- [24] Noda Y, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB, et al. Magnetic seizure therapy - induced mania: a report of 2 cases[J]. *J ECT*, 2015, 31(1): e4 - e6.
- [25] Hoy KE, Fitzgerald PB. Magnetic seizure therapy for treatment - resistant depression[J]. *Expert Rev Med Devices*, 2011, 8(6): 723 - 732.

(收稿日期: 2016 - 09 - 16)

(本文编辑: 唐雪莉)