

磁共振成像在精神分裂症重复经颅磁刺激中的研究进展

刘晓帆, 闫天才, 雒凌华, 孙晓龙, 武文珺, 郭钊, 印弘, 崔龙彪

【摘要】 重复经颅磁刺激(rTMS)作为一种治疗精神分裂症(SZ)的方法,已被越来越多地应用于精神分裂症的病理生理机制及局部神经调节的研究之中。rTMS 对治疗 SZ 的阳性症状(包括幻觉、妄想等)具有较好的疗效,而且对 SZ 的阴性症状也有一定改善作用。然而,如何精确定位和刺激强度的选择以及哪些 SZ 患者最适合 rTMS 治疗等问题尚未明确。运用 MRI 等影像学方法,从脑结构、功能和代谢等角度去探究 rTMS 的治疗作用机制及疗效预测,对于 rTMS 定位和评估治疗结果等具有重要价值。本文复习国内外相关文献,旨在就 SZ 患者进行 rTMS 治疗前后的头颅 MRI 研究进展进行综述,并阐述了 rTMS 的潜在作用机制、疗效预测手段和神经导航定位等方面的最新发现,主要进展有额叶皮层厚度的改变、左半球颞顶皮层及背外侧前额叶皮层的功能障碍与精神分裂症 rTMS 治疗的作用机制及疗效有关,基于 MRI 的神经导航定位有利于提高疗效。

【关键词】 精神分裂症;重复经颅磁刺激;磁共振成像;神经导航定位

【中图分类号】 R445.2;R749.3;R749.05 **【文献标志码】** A

【文章编号】 1000-0313(2021)12-1592-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.12.025

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



精神分裂症(schizophrenia, SZ)是一种严重致残的精神障碍性疾病,其特征是一系列不同的阳性症状(幻觉、妄想和思维障碍等)、阴性症状(社交、情感缺陷)和认知症状(注意力、工作记忆和执行功能障碍)等^[1]。目前,抗精神病药物是治疗 SZ 的主要方法,在改善阳性症状方面相对有效,但在治疗阴性症状和认知症状方面效果并不明确^[2-3];SZ 的药物治疗还有很高的不耐受率、代谢副作用和过早停药等问题^[4]。此外,难治性 SZ 患者只有几种选择,其中包括电抽搐治疗和氯氮平。然而,电抽搐治疗与记忆损伤有关^[5],氯氮平与高脂血症、糖尿病、癫痫发作和心肌病有关^[6]。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是一种基于神经网络调节的治疗难治性神经精神疾病的潜在方法^[7],在 SZ 相关指南中推荐将其用于幻听和阴性症状的治疗,2020 年 rTMS 循证指南更新版(2014—2018)对 rTMS 治疗 SZ 的推荐是左侧颞顶皮层(temporoparietal cortex, TPC)低频刺激治疗幻听(C 级推荐),左侧背外侧前额

叶皮层(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)高频刺激治疗阴性症状(C 级推荐)^[8]。rTMS 是一种非侵入性脑刺激技术,可以安全的调节特定脑区的神经活动,从而引起皮层功能和行为的改变^[9]。rTMS 利用刺激线圈中强大瞬变的电流产生的磁场穿透颅骨,作用于大脑皮层产生感应电场,电场调节穿过神经元细胞膜的电子流,从而改变神经元的极化,最终使刺激区域的神经元活动发生改变。rTMS 的效果取决于许多参数,如刺激频率、刺激量、刺激强度、刺激位置等。rTMS 可用作低频(≤ 1.0 Hz)刺激或高频(≥ 5.0 Hz)刺激,一般来说,低频是减少了目标皮层区域的兴奋性,高频是增强了目标皮层的兴奋性。

MRI 作为一种非侵入性、无电离辐射和对人体无损伤的检查技术,具有空间分辨率高、可从任意方向对全脑进行扫描及定位准确等优点。MRI 在揭示 SZ 患者的大脑结构、功能和代谢信息,进而进行神经精神疾病的临床评估和预后预测过程中具有重要作用^[10]。采用 MRI 技术有助于我们对 SZ 患者的大脑进行系统研究,为 SZ 的早期识别、鉴别诊断和有效治疗进行系统研究。目前关于 MRI 技术在 rTMS 治疗 SZ 的研究尚处于起步阶段,其揭示潜在作用机制、预测疗效及神经导航定位仍不十分清楚。本文从脑结构、脑功能以及脑代谢改变的角度,对 rTMS 治疗 SZ 患者的 MRI 的研究进展进行综述,为探究以上临床问题提供新的思路。

作者单位: 712046 陕西,陕西中医药大学医学技术学院(刘晓帆,印弘);157011 黑龙江,牡丹江医学院医学影像学院(闫天才);710032 西安,第四军医大学临床心理学教研室(雒凌华,崔龙彪),西京医院康复科(孙晓龙),西京医院心身科(武文珺),放射科(郭钊,印弘);100853 北京,解放军总医院第二医学中心放射科(崔龙彪)

作者简介: 刘晓帆(1998—),女,陕西渭南人,硕士研究生,主要从事精神影像学的临床及基础研究。

通讯作者: 印弘, E-mail: yinhong@fmmu.edu.cn; 崔龙彪, E-mail: lbcui@fmmu.edu.cn

基金项目: 中国博士后科学基金资助项目(2020M683739);空军军医大学人才扶持“凌云工程”雏鹰计划(2019CYJH)

基于 MRI 发现的 rTMS 治疗作用机制

MRI 研究为 rTMS 治疗 SZ 的作用机制提供了证据。

1. 脑结构

大量的 SZ 患者脑结构磁共振成像 (structural magnetic resonance imaging, sMRI) 均发现 SZ 患者存在广泛的脑结构异常。在 Hasan 等^[11]的研究中, MRI 结果显示, 采用 10 Hz rTMS 应用于左侧 DLPFC 诱导左侧海马、海马旁回和楔前叶体积增加, 这些变化可能源于神经可塑性。此外, 在 Koutsouleris 等^[12]的研究中, 经过 rTMS 治疗后, SZ 无应答者与有应答者相比灰质密度明显降低, 主要覆盖小脑皮层以及内侧和外侧前额叶皮层脑区。此外, 在子样本中, 研究者们观察到 DLPFC 应用 rTMS 后引起边缘系统的纵向脑变化, 即受试者左海马体积的增加。相反, 也有未见皮层改变的 sMRI 研究。在近期的研究中, Francis 等^[13]考察了高频 rTMS 对早期 SZ 患者认知功能的影响。受试者接受了 10 次针对 DLPFC 的高频双侧 rTMS 治疗, sMRI 结果显示, 基线和治疗后两个半球的吻侧或尾侧前额皮层厚度没有显著变化。

2. 脑功能

功能磁共振成像 (functional MRI, fMRI) 检测被试脑部基于血氧饱和度的信号变化, 观察活体脑内神经元的活动状态, 用于中枢功能区的定位及其他脑功能的深入研究, 早期 fMRI 一般采用任务态, 被试接受某一特定任务刺激或被要求执行某项任务, 研究者通过观察被试各脑区信号判断哪些脑区参与了活动, 从而研究脑功能活动。除了任务态 fMRI, 静息态 fMRI 常常作为其对比。1995 年 Biswal 等^[14]关于静息状态下 fMRI 的研究开辟了此领域。在随后的 20 多年里, 很多研究者开始研究静息态 fMRI, 相较于任务态 fMRI, 静息态 fMRI 的实验简单, 易于控制, 广泛应用于临床研究。fMRI 对于客观评估 SZ 治疗效果有一定作用^[9]。此外, fMRI 还可以用于确定头皮表面最常用于 rTMS 的大脑区域, 从而根据不同病例制订治疗参数^[15]。rTMS 能够调节目标皮层部位及相关网络的活动, 在调节 SZ 患者的大脑连接改变方面显示出很高的潜力。

rTMS 治疗阳性症状: 幻听是 SZ 的主要症状之一, 高达 60%~90% 的患者伴有幻听症状, 幻听目前已被认为是 SZ 的核心临床症状^[16]。言语性幻听 (auditory verbal hallucinations, AVH) 可能与额叶、颞叶、顶叶和皮层下网络中涉及语言和听觉功能的结构和功能连接障碍有关^[15]。在 Bais 等^[17]的研究中, 通过内部言语任务, 使用任务态 fMRI 评估左侧和双侧

TPC 1.0 Hz rTMS 治疗 AVH 对脑功能的潜在影响, 受试者连续 6 个工作日 (周末除外) 接受 rTMS 治疗。结果显示, 左侧和双侧 rTMS 治疗后, 左侧缘上回对双侧额颞网络的贡献减少; 左侧 rTMS 治疗后, 右侧颞上回对听觉-感觉运动网络的贡献增加, 右侧额下回对左侧额顶叶网络的贡献增加, 左侧额中回对默认网络的贡献增加; 相反, 在双侧 rTMS 治疗后, 这 3 个区域对各自网络的贡献均减少。但是, 只有接受左侧 rTMS 的治疗组显示出幻觉严重程度降低的趋势。在国际临床神经生理学联盟先后发表的两版 rTMS 治疗指南中, 低频刺激左侧 TPC 治疗 SZ 的幻听症状得到 C 级 (可能有效) 推荐^[8,18]。因此, 低频 rTMS 治疗 SZ 幻听症状的机制可能涉及额顶网络、听觉网络和感觉运动网络。

rTMS 治疗阴性症状: SZ 的阴性症状 (如快感消退、运动迟缓和表达障碍) 对目前的药物疗效欠佳, 是导致 SZ 患者残疾的主要原因之一。多项研究证明, 作用于前额叶皮层的高频 rTMS 对 SZ 的阴性症状有效。Brady 等^[19]的研究中结合静息态 fMRI 和多变量数据分析表明右侧 DLPFC 到小脑网络的连接中断直接对应于阴性症状的严重程度, 纠正这种障碍可以改善阴性症状的严重程度。rTMS 恢复网络连接对应于阴性症状的改善。然而这项实验的样本量较小, 关于小脑在阴性症状中的作用仍需深入研究。

rTMS 治疗认知症状: 认知缺陷在 SZ 中十分重要, 因为其与不良的预后密切相关。SZ 患者的认知障碍与前额叶的结构和功能异常有关^[20]。核心认知缺陷之一是工作记忆受损, 表明 DLPFC 功能障碍。高频 rTMS 针对左前额叶皮层可改善 SZ 的认知功能, 尤其是工作记忆^[21]。在 Guse 等^[22]早期一些研究中, 发现对左侧 DLPFC 进行 10~20 Hz rTMS 治疗、连续 10~15 次的刺激方案最有可能导致认知功能的改善。然而, 在后期的的研究中, 采用 10 Hz rTMS 对 SZ 患者左侧 DLPFC 进行刺激, 旨在探讨其对认知功能、尤其是对工作记忆的影响, 使用任务态 fMRI 来比较治疗前和治疗 3 周后工作记忆 (字母 2-Back 任务) 中的激活模式。结果显示, 工作记忆网络的活动没有随着时间的推移而发生显著变化^[23]。因此, 暂时无法明确高频 rTMS 对工作记忆相关脑网络的影响。

3. 脑代谢

质子磁共振波谱 (proton magnetic resonance spectroscopy, ¹H-MRS) 可以量化不同脑组织中 N-乙酰天门冬氨酸 (NAA)、胆碱 (Cho)、谷氨酸 (Glu) 和谷氨酰胺 (Glx) 等代谢产物的水平, 对 SZ 患者大脑进行神经化学分析。几项研究发现, SZ 的阴性症状与前额叶皮层缺乏多巴胺和前额叶功能障碍有关^[24], 而高频

rTMS 能够增加皮层兴奋性和调节多巴胺释放^[25]。因此在前额叶应用高频 rTMS 可能是有效治疗阴性症状的手段。此外,有研究发现额叶皮层 NAA 浓度降低与阴性症状严重程度之间的关系,即较低的前额叶 NAA 预示着 SZ 患者更严重的阴性症状。谷氨酸能功能障碍也被认为与阴性症状有关^[26-27]。Dlabac de Lange 等^[28]研究了 10 Hz rTMS 治疗对 SZ 患者大脑前额叶区代谢物浓度的影响,¹H-MRS 结果显示,高频双侧前额叶 rTMS 可影响 SZ 患者前额叶皮层 Glx 浓度,导致 Glx 浓度增加,然而未发现 NAA 变化与治疗条件之间的显著关联。治疗组 Glx 浓度的增加,是支持前额叶高频 rTMS 治疗阴性症状的理由,即它增强了前额叶代谢。目前关于 MRI 检测 rTMS 对 SZ 患者脑代谢影响的研究还较少,未来需要更多的研究,以进一步研究 rTMS 治疗 SZ 患者的潜在神经机制。

MRI 预测 rTMS 治疗疗效

SZ 患者的 rTMS 疗效预测并不完善,已有研究利用 MRI 来识别 SZ 患者对 rTMS 的阴性症状和认知反应的生物标记物。前文述及的左侧海马及楔前叶体积增加能够预测 10 Hz rTMS 引起的阴性症状改善^[11],而采用灰质密度构建的分类器预测 SZ 患者 rTMS 阴性症状应答的符合率为 84.8%^[12]。此外,早期 SZ 患者是一个需要研究的人群,如果 rTMS 对早期 SZ 患者有效,它将减轻与认知功能障碍相关的社会 and 职业损害的进展。左侧额叶皮层的基线厚度与认知改善具有相关性,可以预测治疗反应^[13]。换言之,基线时较厚的左侧前额叶皮层厚度预示着 rTMS 治疗结束后 2 周的整体认知功能改善较好。

基于 MRI 的 rTMS 神经导航

MRI 在 rTMS 治疗 SZ 患者的研究还包括神经导航。基于 MRI 的神经导航系统用于 rTMS 治疗中的精确定位和监测,解决受试者之间广泛的解剖学变异。目前,神经导航技术采用实时无框架立体定向系统,通过重建 MRI 结构像,将线圈定位在确定的皮层刺激靶点上^[29],将解剖结构数据与已知刺激模式结合,为进一步探索刺激部位及疗效提供基础。以 DLPFC 为例,传统定位按照运动阈值测定 M1 脑区贴合头部向前增加 5 cm 作为 DLPFC,精度只能达到厘米水平,而神经导航技术可以确保瞄准精度达到毫米级水平^[30]。使用神经导航结合形态学或功能成像数据来定位刺激靶点,从而提高 rTMS 的准确性。以前的研究已经发现 DLPFC 与认知功能有关,然而 DLPFC 的区域相对较大,并且大多数研究可能没有准确的针对 DLPFC,采用神经导航系统可以进行精确的目标定位。通过高

频(20 Hz)刺激左侧 DLPFC,神经导航 rTMS 治疗 8 周后,慢性患者记忆功能改善^[31]。在 Xiu 等^[32]的研究中,比较了 10 和 20 Hz 频率的 rTMS 联合神经导航系统治疗慢性 SZ 患者认知功能障碍的疗效,采用无框架立体定向法将受试者和受试者头部的 MRI 图像配准来评估受试者的头部位置,研究结果表明高频 rTMS 精准定位左侧 DLPFC 对于 SZ 认知损害的治疗价值具有重要的临床意义。

另外,在 Dollfus 等^[33]的研究中,通过联合 fMRI 和神经导航系统进行靶点定位,表明了左侧 TPC 为 rTMS 对 AVH 产生影响最显著的部位。研究结果证实了神经导航 rTMS 应用于左侧 TPC 治疗 AVH 的价值。

总结和展望

目前,虽然相关实验研究已经证明 rTMS 在 SZ 患者幻听症状、阴性症状,以及认知功能中具有潜在作用及价值,MRI 在 rTMS 治疗 SZ 患者中的应用研究还处于初步阶段。MRI 研究提示,低频 rTMS 刺激左半球 TPC 可能改善 SZ 的幻听症状,涉及额顶网络、听觉网络。恢复右侧 DLPFC 到小脑网络的连接可能改善阴性症状。在 SZ 认知功能改善方面,额叶皮层厚度可能预测对该治疗的反应。同时,MRI 为 rTMS 神经导航定位提供了较为有效的手段。

但是,在 MRI 探究 rTMS 对于 SZ 的作用机制的研究中,普遍存在以下几种局限性:首先,关于患者的特征,如发病年龄、用药状态和治疗持续时间等都有很大不同,增加了异质性来源。其次,大部分研究随访时间较短,仅评估了 rTMS 治疗的即时效应,治疗的长期效果尚未深入探讨,难以为 MRI 预测 rTMS 的长期治疗效果提供充分的依据。不同研究中 rTMS 治疗过程并不统一,研究所采用的刺激参数(刺激部位、刺激频率和刺激强度等)不一致,导致不同研究之间的可比性降低。未来需要更多高质量的随机对照试验进一步验证,更加深入地对接受 rTMS 治疗的 SZ 患者的 MRI 数据进行分析 and 研究。

参考文献:

- [1] Bowie CR, Depp C, McGrath JA, et al. Prediction of real-world functional disability in chronic mental disorders: a comparison of schizophrenia and bipolar disorder[J]. Am J Psychiatry, 2010, 167(9): 1116-1124.
- [2] Chue P, Lalonde JK. Addressing the unmet needs of patients with persistent negative symptoms of schizophrenia: emerging pharmacological treatment options[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2014, 10(2014): 777-789.
- [3] Carter CS. Applying new approaches from cognitive neuroscience to enhance drug development for the treatment of impaired cogni-

- tion in schizophrenia[J].Schizophr Bull,2005,31(4):810-815.
- [4] Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia[J]. N Engl J Med, 2005, 353(12):1209-1223.
 - [5] Weiner RD, Reti IM. Key updates in the clinical application of electroconvulsive therapy[J]. Int Rev Psychiatry, 2017, 29(2):54-62.
 - [6] Iqbal MM, Rahman A, Husain Z, et al. Clozapine: a clinical review of adverse effects and management [J]. Ann Clin Psychiatry, 2003, 15(1):33-48.
 - [7] Demirtas-Tatlidede A, Freitas C, Cromer JR, et al. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2010, 124(1-3):91-100.
 - [8] Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018)[J]. Clin Neurophysiol, 2020, 131(2):474-528.
 - [9] Hauer L, Scarano GI, Brigo F, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on nicotine consumption and craving: A systematic review[J/OL]. Psychiatry Res, 2019, 281: e112562.
 - [10] 付宇斐, 吴旭莎, 武文珺, 等. 精神分裂症疗效预测的神经影像学标记物研究进展[J]. 放射学实践, 2021, 36(4):556-559.
 - [11] Hasan A, Wobrock T, Guse B, et al. Structural brain changes are associated with response of negative symptoms to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2017, 22(6):857-864.
 - [12] Koutsouleris N, Wobrock T, Guse B, et al. Predicting response to repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with schizophrenia using structural magnetic resonance imaging: a multisite machine learning analysis[J]. Schizophr Bull, 2018, 44(5):1021-1034.
 - [13] Francis MM, Hummer TA, Vohs JL, et al. Cognitive effects of bilateral high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in early phase psychosis: a pilot study[J]. Brain Imaging Behav, 2019, 13(3):852-861.
 - [14] Biswal B, Yetkin FZ, Houghton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. Magn Reson Med, 1995, 34(4):537-541.
 - [15] Thomas F, Moulier V, Valero-Cabre A, et al. Brain connectivity and auditory hallucinations: in search of novel noninvasive brain stimulation therapeutic approaches for schizophrenia [J]. Rev Neurol (Paris), 2016, 172(11):653-679.
 - [16] 姜金波, 吴迪, 刘文明, 等. 精神分裂症幻听神经机制的磁共振成像研究进展[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(4):507-510, 513.
 - [17] Bais L, Liemburg E, Vercammen A, et al. Effects of low frequency rTMS treatment on brain networks for inner speech in patients with schizophrenia and auditory verbal hallucinations[J]. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2017, 78:105-113.
 - [18] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)[J]. Clin Neurophysiol, 2014, 125(11):2150-2206.
 - [19] Brady RO, Gonsalvez I, Lee I, et al. Cerebellar-prefrontal network connectivity and negative symptoms in schizophrenia[J]. Am J Psychiatry, 2019, 176(7):512-520.
 - [20] Bonilha L, Molnar C, Horner MD, et al. Neurocognitive deficits and prefrontal cortical atrophy in patients with schizophrenia[J]. Schizophr Res, 2008, 101(1-3):142-151.
 - [21] Jiang Y, Guo Z, Xing G, et al. Effects of high-frequency transcranial magnetic stimulation for cognitive deficit in schizophrenia: a meta-analysis[J]. Front Psychiatry, 2019, 10:135-145.
 - [22] 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.
 - [23] Guse B, Falkai P, Gruber O, et al. The effect of long-term high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on working memory in schizophrenia and healthy controls—a randomized placebo-controlled, double-blind fMRI study[J]. Behav Brain Res, 2013, 237:300-307.
 - [24] Hill K, Mann L, Laws KR, et al. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies[J]. Acta Psychiatr Scand, 2004, 110(4):243-256.
 - [25] Pell GS, Roth Y, Zangen A. Modulation of cortical excitability induced by repetitive transcranial magnetic stimulation: influence of timing and geometrical parameters and underlying mechanisms[J]. Prog Neurobiol, 2011, 93(1):59-98.
 - [26] Tanaka Y, Obata T, Sassa T, et al. Quantitative magnetic resonance spectroscopy of schizophrenia: relationship between decreased N-acetylaspartate and frontal lobe dysfunction[J]. Psychiatry Clin Neurosci, 2006, 60(3):365-372.
 - [27] Sigmundsson T, Maier M, Toone BK, et al. Frontal lobe N-acetylaspartate correlates with psychopathology in schizophrenia: a proton magnetic resonance spectroscopy study [J]. Schizophr Res, 2003, 64(1):63-71.
 - [28] Dlabac-de Lange JJ, Liemburg EJ, Bais L, et al. Effect of bilateral prefrontal rTMS on left prefrontal NAA and Glx levels in schizophrenia patients with predominant negative symptoms: an exploratory study[J]. Brain Stimul, 2017, 10(1):59-64.
 - [29] Lefaucheur JP. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation[J]. Neurophysiol Clin, 2010, 40(1):1-5.
 - [30] Lefaucheur JP. Transcranial magnetic stimulation[J]. Handb Clin Neurol, 2019, 160:559-580.
 - [31] Guan HY, Zhao JM, Wang KQ, et al. High-frequency neuronavigated rTMS effect on clinical symptoms and cognitive dysfunction: a pilot double-blind, randomized controlled study in veterans with schizophrenia[J]. Transl Psychiatry, 2020, 10(1):79-84.
 - [32] Xiu MH, Guan HY, Zhao JM, et al. Cognitive enhancing effect of high-frequency neuronavigated rTMS in chronic schizophrenia patients with predominant negative symptoms: a double-blind controlled 32-week follow-up study [J]. Schizophr Bull, 2020, 46(5):1219-1230.
 - [33] Dollfus S, Jaafari N, Guillain O, et al. High-frequency neuronavigated rTMS in auditory verbal hallucinations: a pilot double-blind controlled study in patients with schizophrenia [J]. Schizophr Bull, 2018, 44(3):505-514.

(收稿日期:2021-01-20 修回日期:2021-04-30)