

经颅磁刺激在孤独症谱系障碍患者中的应用进展

樊越波

【关键词】 经颅磁刺激;孤独症;皮层兴奋性;皮层可塑性

【中图分类号】 R49;R749.94 【DOI】 10.3870/zgkf.2015.03.006

孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorders, ASD),简称孤独症,作为一种广泛性发育障碍,是异常神经发育的结果,但是病因仍然不明。最近,有研究者开始关注异常的皮层兴奋性和可塑性在孤独症病因学中的重要意义。研究发现孤独症与大脑微型柱的异常有关^[1],孤独症个体大脑微型柱更窄,数量更多,这样可能会导致微型柱神经环路的过度兴奋,破坏了皮层兴奋和抑制的平衡,影响微型柱活动的功能特异性。这个发现可以解释孤独症的一些症状,例如癫痫发病率的增加和听觉-触觉的过度敏感^[1]。通过尸体解剖研究发现,孤独症大脑微型柱异常表现最明显的就是在前额叶区域^[2]。微型柱异常可以解释现有的一些孤独症理论模型,特别是孤独症大脑神经连接性异常模型的一些观点,该模型认为孤独症的某些症状可以用大脑神经网络结构和功能的异常来解释。目前的研究发现,孤独症患者的大脑局部皮层的连接性较高,皮层间的连接性较低这两种情况同时存在,大脑对信息的选择性降低。此外,由于对输入的有用信息和干扰信息不能区分,又使得孤独症患者在结构和功能连接性方面的异常强化。而大量较小的微型柱将结合成协调兴奋性活动的分散的、独立的岛,这些岛将成为潜在的病灶,促使大脑聚焦于局部细节而不是关注整体^[3]。

随着微型柱理论在孤独症病理学研究中越来越受重视,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术开始成为研究者探索的重要工具。它的理论基础是法拉第电磁感应原理,装置包括两个主要部分:作为能源的储存电荷的电容器和用于传递能量的位于刺激线圈中的感应器。利用通电线圈产生变化的磁场,经颅磁刺激可以以非侵入的方式无衰减地透过头皮、颅骨和脑组织,并在脑内产生反向感生电流,从而刺激皮层神经元和皮层联络细胞,改变皮层电活动进而影响神经或精神活动,它可以无创伤地在皮层产

生可传导性电流,从而对刺激位点或有突触联系的远处皮层兴奋性产生抑制或易化。但是,产生何种影响取决于多种因素,例如线圈的形状,方向,神经元的密度以及神经轴突、树突的方向。其最终效应既可以引起暂时的大脑功能的兴奋或抑制,也可以引起长时程的皮层可塑性的调节^[4]。TMS在孤独症研究中应用从简单的测量孤独症的皮层兴奋性,到利用TMS进行孤独症症状的干预探索,取得了一些开拓性的成果。但是当前的研究尚处于较初级的阶段,还存在着许多问题,阻碍了经颅磁刺激技术潜能的发挥。本文将先综述以往研究的成果,在此基础上分析研究中存在的不足,并思考未来研究的发展方向。

1 基础研究

作用于初级运动皮层的TMS能够在对侧肌肉产生肌电反应,利用肌电图仪(electromyography, EMG)可以测量到相应的运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)。利用这个原理,通过单脉冲刺激(single TMS)和成对脉冲刺激(paired TMS)的模式,运用单一或者成对出现的脉冲刺激,测量运动诱发电位、运动阈值和两次刺激后运动诱发电位的变化,研究者可以比较孤独症与典型发育个体在皮层兴奋性和可塑性上的差异。

1.1 皮层兴奋性的研究 研究表明孤独症的运动阈值、皮层兴奋性与典型发育个体没有显著差异,显示出正常的模式,仅有两个研究报告了不一致的结果。Enticott等^[5]发现高功能孤独症的运动阈值显著高于典型发育个体,在短时程皮层内抑制条件下发现运动诱发电位显著高于阿斯伯格综合征和典型发育个体,皮层抑制功能存在异常,而Oberman等^[6]的研究中发现,孤独症被试中,只有两名被试在不同的条件下显示出异常的反应,表现为运动诱发电位的变化小于对照组,表明孤独症皮层兴奋性异常确实存在,但并不是一个广泛性的损伤。Enticott等^[7]发现,孤独症与典型发育个体在皮层兴奋性上没有显著的差异,但是语言发展迟缓的孤独症个体的运动诱发电位的变化小于语

基金项目:广东省科技计划项目(2012B031800005)

收稿日期:2015-03-04

作者单位:广州儿童孤独症康复研究中心,广州 510540

作者简介:樊越波(1963-),女,副主任医师,主要从事孤独症谱系障碍方面的研究。

言正常的孤独症个体,皮层抑制性存在显著异常,研究者推测孤独症皮层兴奋性与语言发展有关,但是2组被试间语言能力的差异并不显著,因此仍然需要更多的研究支持。

1.2 皮层可塑性的研究 皮层的可塑性是神经元改变、重组它们在结构和功能上的连接,以反馈环境输入的能力,对于保持正常的生理兴奋性水平至关重要^[8]。Oberman等^[6,9]的两个研究利用短阵快速脉冲刺激(Theta Burst Stimulation, TBS)模式,发现孤独症个体在接受刺激后,运动诱发电位的变化幅度更大,持续时间更长,显示出可塑性的异常,表现为皮层的超塑性。Oberman^[9]在研究中希望以此作为孤独症诊断的一个指标,发现具有较高的敏感性,但是由于未考虑其它的精神疾病,还需更多研究的支持。而Jung^[10]采用了另外一种TMS研究模式-配对联合刺激(paired associative stimulation, PAS),发现了相反的结果,孤独症被试没有表现出与对照组类似的运动诱发电位的显著提高,也没有在孤独症被试中发现病理性体感诱发电位,研究者推论孤独症被试的皮层可塑性受到损伤。

1.3 镜像系统的研究 研究者认为镜像系统的损伤,导致孤独症个体不能理解他人的心理状态,因而导致社交缺陷等核心症状的出现,研究中让孤独症观看手和物体互动或者手部疼痛的视频^[11-13],运用TMS比较运动诱发电位的变化。三篇研究首先都发现,孤独症个体基线水平的运动诱发电位没有显著的异常,但在观看视频过程中,相比典型发育个体,孤独症个体运动诱发电位显著降低,这种降低与孤独症的社交缺陷成正比。Minio^[13]发现孤独症个体对他人疼痛的反应只与自我唤醒水平相关,证明了孤独症中存在非广泛性的镜像系统损伤。Rubenstein等^[14]指出,微型柱所导致的皮层兴奋性和可塑性的异常只出现在某些孤独症中,这可以较好的解释现有研究中出现的异质性结果。由于孤独症是一种谱系障碍,个体之间的差异很大,很难获得一致的结果。但是根据TMS的现有研究证明孤独症个体确实存在局部的皮层兴奋性和可塑性的异常。因此之后的研究应该明确皮层兴奋性和可塑性的生理基础,关注哪些因素会影响孤独症皮层兴奋性,希望能够了解部分孤独症个体的病理学机制。

2 临床应用

重复TMS(repeated TMS, rTMS)可以诱发皮层兴奋性的长时程的调整,改变特定神经环路的兴奋性,提供了用于治疗孤独症的可能性。虽然现在对孤独症的生理病理学机制尚未完全清楚,但是已有研究者开展利用重复TMS开展孤独症治疗的探索性研究。当

前重复TMS在孤独症治疗上的运用主要借鉴抑郁症的治疗,通过重复TMS刺激背外侧前额叶(Dorsolateral Prefrontal Cortex, DLPFC),来改善孤独症的症状^[15]。

2.1 背外侧前额叶区域的研究 多个研究发现^[16-20],相比典型发育儿童,孤独症个体在错觉图形测验中,非目标刺激诱发的事件相关电位(Event related potential, ERP)成分和Gamma节律能量比目标刺激的更高,显示出孤独症个体不能选择和维持对目标信息的注意,错误率显著高于典型发育个体,经过重复TMS治疗之后,孤独症儿童对非目标刺激的ERP成分和Gamma节律能量降低,显示出正常化的大脑活动,同时问题行为和重复刻板行为显著降低,但是社交行为没有明显的变化。利用同样的范式,研究者发现孤独症个体的ERP指标和错误监测、选择性任务的准确性都有显著的提高^[20]。

2.2 运动皮层的研究 Enticott^[21]通过低频重复TMS(1Hz)刺激初级运动皮层和辅助运动皮层,并利用脑电图(electroencephalogram, EEG)测量运动相关皮层电位(Movement Related Cortical Potentials, MCRPs)在干预前后的变化,发现刺激辅助运动皮层后, MCRPs的早期成分增加,表明运动准备的能力提高,但是缺乏明显的行为变化。Panerai^[22]通过4个探索性的研究,比较了高频重复TMS(5Hz)、传统训练和两者的结合对孤独症完成手眼协调任务的影响,研究发现左侧前运动皮层的高频刺激能够有效提高孤独症手眼协调任务,在刺激结束后效果持续1h左右。

2.3 语言区的研究 Fecteau^[23]运用低频rTMS(1Hz)刺激孤独症个体的左右三角部和岛盖部(两个部分共同组成Broca区),发现刺激左三角部能够提高孤独症的命名能力,而刺激左岛盖部则会损伤命名能力。

2.4 深度TMS的探索性研究 当前的另一个趋势是深度TMS,普通的TMS只能穿透颅骨2~3cm,而深度TMS采用H形线圈,最大能够穿透颅骨下6cm,可以有效的刺激许多皮层下的结构。目前,有3个研究在孤独症群体中使用了深度TMS技术。有2篇研究运用高频深度TMS(5Hz)刺激双侧背内侧前额叶,发现刺激结束一个月后,自我报告社交相关症状的改善边缘显著,在社交情绪下,焦虑有所减少^[24-25]。另一个个案研究采用高频rTMS(5Hz)刺激一个20岁阿斯伯格综合征女性的双侧内侧前额叶皮层,被试自我报告社交变得更为自然,共情能力和观点采择能力有所提高,这种变化得到了家人的认可^[26]。

3 总结

从现有的研究来看,并没有发现孤独症谱系内广泛性的皮层兴奋性和可塑性的损伤,由于孤独症作为一个谱系障碍,行为症状、生理病理学机制和基因等都有较大的差异,目前的研究尚未有定论,因此要解释起来存在较大的困难。2014年5月,国际性“孤独症TMS治疗共识会议”,讨论了从TMS的基本机制、临床安全、孤独症的病理生理学、TMS在孤独症研究和临床上的应用等问题,Wassermann^[27]指出,尽管TMS技术会导致一些副作用,表现为暂时的头痛、听阈提高等,严重的出现癫痫,但是目前暂未发现TMS会导致孤独症特异性的副作用,大部分研究并未报告副作用。TMS在孤独症临床应用中的几个关键要素:包括识别有效和可靠的结束点;双盲评估,可靠的控制条件,有效的刺激参数;与功能改变相关的脑电的改变;寻找合适的生物标记分组被试,减少异质性等。现有研究的水平还不是很高,主要是缺乏高质量的大样本随机对照双盲研究。到目前为止,大部分研究的被试样本都较少(20例以下),许多为个案研究,因此研究结果也存在很大的差异。考虑到安全因素,以及TMS对幼儿大脑的影响^[28],因此被试年龄较大,基础研究的被试年龄甚至都在15岁以上,对孤独症皮层兴奋性的发展缺乏必要的研究。而治疗研究的被试年龄也在10岁左右,并不符合公认的“早发现,早干预”的原则。现有TMS研究已经可以应用于2岁左右的儿童,重复TMS的应用还未有定论,如何能够有效安全的应用于孤独症儿童,还需要研究者更多的努力^[29]。

目前已经发表研究都采用相似的实验模式,尤其是治疗研究基本上借鉴了抑郁症的治疗模式,但是核心的社交障碍没有显著提高,一个原因可能是干预的时间较短,干预的效果尚未明显的表现在行为上,Enticott^[24-25]的两个研究都发现,被试在接受重复TMS干预后,行为并没有立刻改变,在两周/一个月后社交行为才有所提高,这是研究者需要注意的。另一个改善的方向是尝试不同的刺激参数。当前的治疗研究以背外侧前额叶为关注焦点,而对于大脑其他区域却没有相应的研究。研究发现重复TMS显著降低了眼睛区域的注视点数量^[25]。考虑到颞上回对社会认知过程的重要意义,以及孤独症个体颞上回的异常,颞上回区域的重复TMS将具有治疗的潜能。新的刺激范式如今越来越多的重视,如前面已经提及的短阵快速脉冲刺激范式,可用于测量皮层可塑性^[30],也有研究者将其用于抑郁^[31]、运动障碍等疾病的干预的研究,取得了一定的成果,可以成为孤独症干预未来探索的一

个方向。除了实验设计方面存在的不足之外,现有研究中的因变量指标比较简单。当前的基础研究,主要的方法是利用TMS作用于运动皮层,以手部肌肉测量到的运动诱发电位作为指标,来反映大脑皮层的兴奋性和可塑性,忽略了对大脑皮层变化的直接测量,尤其是大脑未直接刺激的部位也会受到影响,产生的效应就无法有效的测量了。而在临床干预研究中,主要依靠问卷、量表、自我报告和访谈,缺乏实证客观的数据。现在一部分研究者同时使用TMS和脑电图,以获取TMS刺激后,大脑皮层变化的实时数据,取得了一定的成果^[32]。同时充分利用事件相关点位、眼动等仪器,设计相关的实验任务,综合被试的行为表现、大脑激活模式和眼动模式,可以为研究提供更多的数据。

总而言之,TMS在孤独症的研究中具有很大的潜力,但是当前的研究中,不同的TMS范式对于不同孤独症个体产生的效果差异较大,因此还需要更多大样本的随机对照组研究,为孤独症的基础研究和临床干预提供更多的信息。

【参考文献】

- [1] Hutsler JJ, Casanova MF. Cortical Construction in Autism Spectrum Disorder: Columns, Connectivity and the Subplate[J]. Neuropathology and applied neurobiology, 2015, 8(1): 52-59.
- [2] Casanova MF. Minicolumnar abnormalities in autism[J]. Acta Neuropathologica, 2006, 112(3): 287-303.
- [3] Badawy RA. Cortical excitability and neurology: insights into the pathophysiology [J]. Functional neurology, 2012, 27(3): 131-139.
- [4] Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain[J]. Nature, 2000, 406(6792): 147-150.
- [5] Enticott PG. A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder[J]. Developmental Medicine & Child Neurology, 2010, 52(8): 179-183.
- [6] Oberman. Transcranial magnetic stimulation provides means to assess cortical plasticity and excitability in humans with fragile x syndrome and autism spectrum disorder. Frontiers in Synaptic[J]. Neuroscience, 2010, 15(3): 156-166.
- [7] Enticott PG. Aergic activity in autism spectrum disorders: an investigation of cortical inhibition via transcranial magnetic stimulation[J]. Neuropsychopharmacology, 2013, 68(5): 202-209.
- [8] Desarkar P. Transcranial Magnetic Stimulation, Neuroplasticity and Autism Spectrum Disorder[J]. Austin J Psychiatry Behav Sci, 2014, 1(3): 1011-1020.

- [9] Oberman L. Abnormal modulation of corticospinal excitability in adults with Asperger's syndrome[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2012, 36(6): 2782-2788.
- [10] Jung NH. Impaired induction of long-term potentiation-like plasticity in patients with high-functioning autism and Asperger syndrome[J]. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2013, 55(1): 83-89.
- [11] Enticott PG. Motor corticospinal excitability during the observation of interactive hand gestures[J]. *Brain research bulletin*, 2011, 85(3): 89-95.
- [12] Théoret H. Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder[J]. *Current Biology*, 2005, 15(3): R84-R85.
- [13] Minio PL. Absence of embodied empathy during pain observation in Asperger syndrome[J]. *Biological psychiatry*, 2009, 65(1): 55-62.
- [14] Rubenstein J, Merzenich M. Model of autism; increased ratio of excitation/inhibition in key neural systems[J]. *Genes Brain Behavior*, 2003, 2(5): 255-267.
- [15] Dell'Osso B. Meta-review of metanalytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression[J]. *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH*, 2011, 7(2): 167-167.
- [16] Sokhadze E. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Affects Event-Related Potential Measures of Novelty Processing in Autism[J]. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*, 2009, 35(2): 147-161.
- [17] Sokhadze E. Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorders. *Transcranial magnetic stimulation: Methods*[J]. *Clinical Brain*, 2013, 11(2): 226-232.
- [18] Sokhadze EM. rTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism[J]. *Neuroscience*, 2014, 8(1): 62-68.
- [19] Baruth JM. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder. *Journal of Neurotherapy: Investigations in Neuromodulation* [J]. *Neurofeedback Applied Neuroscience*, 2010, 14(3): 179-194.
- [20] Casanova MF. Repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) modulates event-related potential (ERP) indices of attention in autism[J]. *Translational Neuroscience*, 2012, 3(2): 170-180.
- [21] Enticott PG. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves movement-related cortical potentials in autism spectrum disorders[J]. *Brain Stimulation*, 2012, 5(1): 30-37.
- [22] Panerai S. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in performing eye-hand integration tasks: Four preliminary studies with children showing low-functioning autism [J]. *Autism*, 2013, 18(6): 638-650.
- [23] Fecteau S. Brain stimulation over Broca's area differentially modulates naming skills in neurotypical adults and individuals with Asperger's syndrome[J]. *European Journal of Neuroscience*, 2011, 34(1): 158-164.
- [24] Enticott PG. A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder[J]. *Brain Stimulation*, 2014, 7(2): 206-211.
- [25] Enticott PG. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) to bilateral dorsomedial prefrontal cortex in autism spectrum disorder[J]. *Research in Neuromodulation*, 2015, 8(2): 335-340.
- [26] Enticott PG. Deep repetitive transcranial magnetic stimulation associated with improved social functioning in a young woman with an autism spectrum disorder[J]. *J ECT*, 2011, 27(1): 41-43.
- [27] Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation [J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1998, 108(1): 1-16.
- [28] Ross I. Safety ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(12): 2008-2039.
- [29] Croarkin PE, Wall CA, Lee J. Applications of transcranial magnetic stimulation (TMS) in child and adolescent psychiatry[J]. *International Review of Psychiatry*, 2011, 23(5): 445-453.
- [30] Huang YZ. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2): 201-206.
- [31] Li CT. Efficacy of prefrontal theta-burst stimulation in refractory depression: a randomized sham-controlled study[J]. *Brain*, 2014, 137(7): 2088-2098.
- [32] Pascual LA. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI[J]. *Brain topography*, 2011, 24(3-4): 302-315.