

· 临床研究 ·

重复经颅磁刺激治疗耳鸣的安全性研究

王 慧, 冯艳梅*

(上海交通大学附属第六人民医院耳鼻咽喉头颈外科, 上海交通大学耳鼻喉科研究所, 上海 200233)

【摘要】目的 评估经颅磁刺激(TMS)治疗慢性顽固性耳鸣的安全性。**方法** 选取2014年12月至2015年1月来上海交通大学附属第六人民医院就诊的慢性顽固性耳鸣患者52例, 将其随机分为A、B、C、D四组, 分别接受不同刺激方案的TMS治疗。5次/周, 2周为1个疗程。A组: 治疗频率1Hz, 1000次脉冲刺激; B组: 治疗频率1Hz, 2000次脉冲刺激; C组: 治疗频率5Hz, 500次脉冲刺激; D组: 治疗频率5Hz, 1000次脉冲刺激。治疗前后行纯音听阈、运动皮质阈值测定。**结果** 4组患者经不同频率、不同治疗时间治疗后的纯音测听结果显示, 治疗前后各频率的纯音听阈阈值相比, 差异无统计学意义; 运动皮质阈值较治疗前略降低, 差异无统计学意义; 1例患者出现头晕, 停止治疗后次日消失; 1例出现头痛, 停止治疗后次日消失; 耳鸣加重1例, 停止治疗后次日改善。所有患者未出现与电极接触处头皮灼伤及诱发癫痫发作。**结论** 重复TMS治疗耳鸣安全可靠, 可在临床上广泛应用。

【关键词】 物理刺激; 耳鸣; 安全

【中图分类号】 R363.12; R764.45

【文献标识码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2015.07.121

Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in suppression of intractable tinnitus: report of 52 cases

WANG Hui, FENG Yan-Mei*

(Department of Otolaryngology, Head and Neck Surgery, the Sixth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200233, China)

【Abstract】 Objective To determine the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic intractable tinnitus. **Methods** A total of 52 patients diagnosed as chronic intractable tinnitus in our hospital from December 2014 to January 2015 were perspective enrolled in this study. They were randomly divided into 4 groups, named as groups A to D ($n = 13$ for each group). They respectively received a 2-week course of active 1Hz rTMS (1000 or 2000 pulses), 5 Hz rTMS (500 or 1000 pulses) to the left temporoparietal cortex region, 5 times/week. The measurements of pure tone auditory and motor cortex evoked potential were taken before and immediately after the end of the interventions. **Results** There was no significant difference in pure tone audiometry threshold in the 4 groups before and after the interventions. A slight decrease was seen in the motor cortex threshold, but with no significant difference. One patient was attacked with dizziness, one case experienced headache, and one patient had aggravated tinnitus, but which all disappeared or was alleviated at the next day after stopping treatment. No injury at the site of stimulation or epileptic seizure was seen in the whole course of treatment. **Conclusion** rTMS is safe and reliable in the suppression of tinnitus, and could be widely applied in clinical practice.

【Key words】 physical stimulation; tinnitus; safety

Corresponding author: FENG Yan-Mei, E-mail: feng.yanmei@126.com

耳鸣是指外界无相应声源或刺激存在, 而患者主观上感觉耳内或颅内有声[¹]。流行病学资料显示, 10%~15%的人群有过耳鸣的经历, 耳鸣人群中的20%由于耳鸣严重地影响生活质量而寻求医疗帮助[^{2,3}]。耳鸣的病因复杂, 治疗方法较多, 但

尚缺乏特效的治疗药物和治疗方法。近年兴起的经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)治疗技术可影响脑内代谢和神经电活动, 已被广泛用于神经科学研究的不同领域[^{4,5}]。近几年, 应用TMS治疗耳鸣的研究报道不断增多, 不同频率、不

同治疗时间的TMS对治疗效果有一定的影响^[6],也影响其安全性,本文从临床应用的角度对此问题进行了探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年12月至2015年1月在上海市第六人民医院耳鼻咽喉科接受治疗的慢性顽固性耳鸣患者52例,将其随机分为A、B、C、D四组,每组13例,分别接受不同刺激方案的TMS。A组:男4例,女9例,年龄28~65(55.1 ± 15.2)岁,治疗频率1Hz,1000次脉冲刺激;B组:男3例,女10例,年龄33~61(57.1 ± 8.3)岁,治疗频率1Hz,2000次脉冲刺激;C组:男5例,女8例,年龄36~63(58.4 ± 7.6)岁,治疗频率5Hz,500次脉冲刺激;D组:男3例,女10例,年龄34~70(59.5 ± 10.5)岁,治疗频率5Hz,1000次脉冲刺激。四组耳鸣患者的病程为6个月~20年,其一般临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。排除标准:(1)患者脑内靠近刺激线圈处有金属材料;(2)心脏内有金属支架或导线、心脏起搏器安装者;(3)有癫痫发作风险,如脑器质性疾病史、脑部外伤史、头部手术史、特发性癫痫、近期服用三环类等降低痫性发作阈值药物、严重酗酒及使用神经兴奋性药物者、颅内压增高者;(4)耳内助听器佩戴者、人工耳蜗植入患者;(5)癫痫家族史、癫痫发作史;(6)电抽搐治疗史;(7)近期有头晕发作的病史;(8)患者及家属对治疗效果有过高的期望值。

1.2 方法

所有患者采用重复TMS治疗。方法:患者处于安静无噪声环境,坐于扶手椅,全身保持放松状态,于右手鱼际处贴附电极,按照中央前回的大脑定位图测量运动皮质阈值。在头部运动区手指部位给一个脉冲的刺激,确保诱发出20 μ V左右运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)的最小头部磁刺激强度阈值(连续10次刺激运动皮质,至少5次引起目标肌肉收缩的最小输出强度)。治疗时磁场强度为阈值的1.1倍,采用1Hz低频脉冲或5Hz高频脉冲刺激患者左侧颞顶部,每次共500/1000/2000次脉冲刺激(一次性连续给予),脉冲间隔时间为10s,5次/周,2周为1个疗程。

1.3 安全性评估标准

4组患者治疗前后行纯音听阈测定,记录患者有无头晕、头痛、恶心、嗜睡等不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS16.0统计学软件对数据进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用t检验。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 4组患者经不同频率、不同治疗时间治疗后的纯音测听

4组患者纯音听阈测试结果显示,治疗前后各频率的阈值差异无统计学意义(图1)。运动皮质阈值较治疗前略降低,差异无统计学意义(表1)。

2.2 4组患者的不良反应发生情况

4组患者经治疗后,B组患者出现头晕1例,占7.69%,停止治疗加对症处理后次日消失;C组患者出现头痛1例,占7.69%,停止治疗后次日消失;D组患者出现耳鸣加重1例,占7.69%,停止治疗后次日消失。所有患者未出现与电极接触处头皮灼伤及诱发癫痫发作。

3 讨论

TMS是在经颅电刺激基础上发展起来的新的神经电生理技术,工作原理是把一绝缘线圈放在头颅的特定部位,当线圈中有强烈的电流通过时,就会有磁场产生,并可透过头皮和颅骨,进入皮质表层下产生感应电流来调节神经细胞的功能^[7-10]。随着其在实验室和临床领域的广泛应用,治疗安全性越来越引起人们的关注,并成为应用这门技术时要考虑的主要问题之一。

TMS共有3种刺激模式:单脉冲TMS、双脉冲TMS及重复TMS(repeated TMS, rTMS)。当重复给予刺激时,即称为rTMS^[11,12]。研究发现,不同频率的rTMS可能对皮质代谢和脑血流有不同影响。高频rTMS($\geq 5\text{Hz}$)可能诱导长期突触强化,增加大脑皮质的兴奋性;而低频rTMS(1Hz)可能诱导长期突触抑制,降低大脑皮质的兴奋性^[9]。rTMS的安全性问题一直备受诸多学者的关注。

在我们的研究中发现,rTMS治疗前后,对患者的纯音听阈及运动皮质阈值并未产生影响,这和以往的报道是一致的^[13]。在低频治疗组中出现1例眩晕发作,追问病史,该患者治疗前曾有反复旋转性眩晕发作,听力图为双耳低频下降型感音神经性聋,经鼓室内注射钆造影剂,24h后行内耳三维快速液体衰减反转恢复核磁共振扫描,发现明

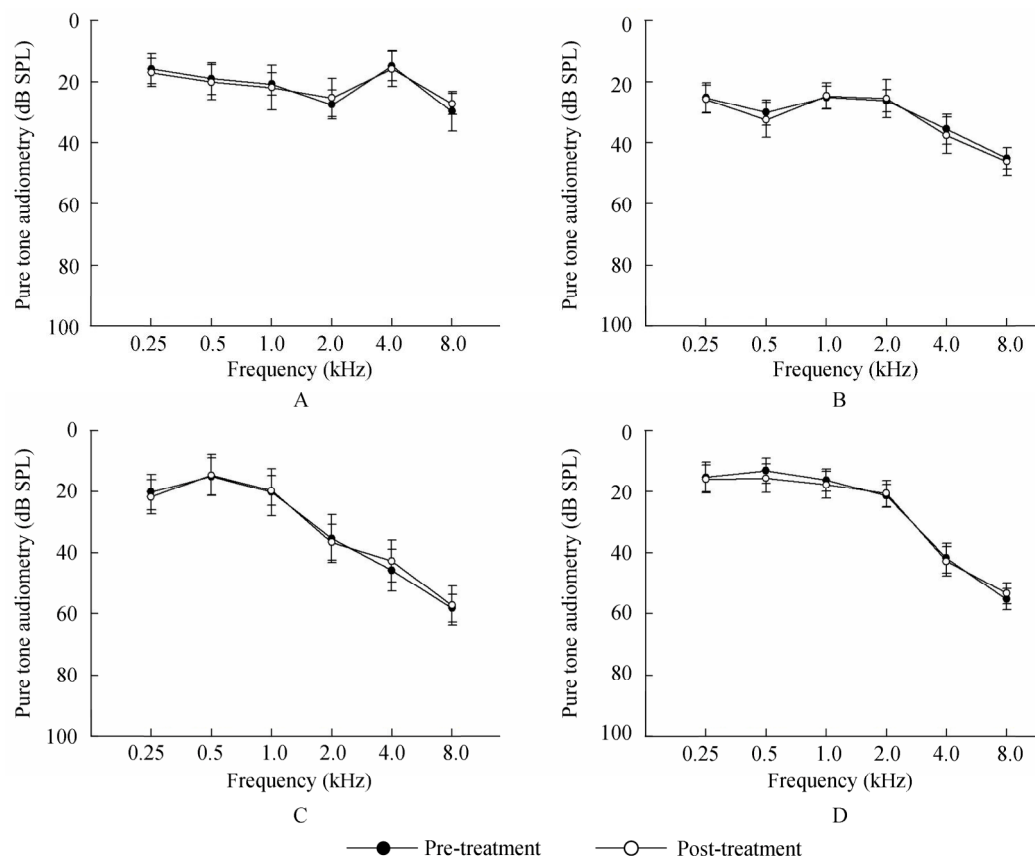


图1 采用不同治疗频率、不同脉冲刺激连续治疗2周前后的纯音听阈测试结果
Figure 1 Changes in pure tone auditory threshold after a 2-week course of stimulation with different frequencies and pulses
A: 1Hz rTMS (1000 pulses); B: 1Hz rTMS (2000 pulses); C: 5Hz rTMS (500 pulses); D: 5Hz rTMS (1000 pulses)

表1 4组患者治疗前后运动皮质阈值变化
Table 1 Changes in motor cortex threshold after the stimulation in tinnitus patients ($n = 13, \bar{x} \pm s$)

Group	Pre-treatment	Post-treatment
A	54.1 ± 4.56	53.2 ± 5.67
B	48.7 ± 7.89	46.8 ± 6.54
C	49.12 ± 8.96	48.24 ± 7.46
D	52.43 ± 4.32	52.14 ± 3.67

Group A: 1Hz rTMS (1000 pulses); group B: 1Hz rTMS (2000 pulses); group C: 5Hz rTMS (500 pulses); group D: 5Hz rTMS (1000 pulses)

显的双耳内淋巴积水, 诊断为梅尼埃病^[14], 采取进一步的治疗措施后眩晕缓解。在高频治疗组中出现1例头痛及1例耳鸣加重, 终止治疗后次日缓解, 由于耳鸣的主观性原因, 治疗后发生的头痛、耳鸣加重是否与高频刺激增加大脑皮质的兴奋性有关尚不能定论。

用rTMS治疗耳鸣的方法目前在国际上尚处于起步阶段^[15], 只要严格掌握其禁忌证, 遵循一定的刺激参数, 就不会对大脑组织产生损伤。但是rTMS对耳鸣的远期影响尚需要对大量受试人群在安全性、临床疗效方面进行长期的随访观察和评估。

【参考文献】

[1] Tunkel DE, Bauer CA, Sun GH, *et al.* Clinical practice

guideline: tinnitus[J]. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2014, 151(2 Suppl): S1-S40.

- [2] Lanting CP, de Kleine E, van Dijk P. Neural activity underlying tinnitus generation: results from PET and fMRI[J]. *Hear Res*, 2009, 255(1-2): 1-13.
- [3] Heller AJ. Classification and epidemiology of tinnitus[J]. *Otolaryngol Clin North Am*, 2003, 36(2): 239-248.
- [4] Roth Y, Levkovitz Y, Pell GS, *et al.* Safety and characterization of a novel multi-channel TMS stimulator[J]. *Brain Stimul*, 2014, 7(2): 194-205.
- [5] Janicak PG, Dunner DL, Aaronson ST, *et al.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: a multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice[J]. *CNS Spectr*, 2013, 18(6): 322-332.
- [6] Lehner A, Schecklmann M, Poepl TB, *et al.* Multisite rTMS for the treatment of chronic tinnitus: stimulation of the cortical tinnitus network—a pilot study[J]. *Brain Topogr*, 2013, 26(3): 501-510.
- [7] Eichhammer P, Kleinjung T, Landgrebe M, *et al.* TMS for treatment of chronic tinnitus: neurobiological effects[J]. *Prog Brain Res*, 2007, 166: 369-375.
- [8] Vanneste S, De Ridder D. The involvement of the left ventrolateral prefrontal cortex in tinnitus: a TMS study[J]. *Exp Brain Res*, 2012, 221(3): 345-350.

- [9] Meeus OM, De Ridder D, Van de Heyning PH, *et al.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) in tinnitus patients[J]. B-ENT, 2009, 5(2): 89-100.
- [10] De Ridder D, Song JJ, Vanneste S. Frontal cortex TMS for tinnitus[J]. Brain Stimul, 2013, 6(3): 355-362.
- [11] Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research[J]. Rev Neurol (Paris), 2011, 167(4): 291-316.
- [12] Vanneste S, De Ridder D. Differences between a single session and repeated sessions of 1Hz TMS by double-cone coil prefrontal stimulation for the improvement of tinnitus[J]. Brain Stimul, 2013, 6(2): 155-159.
- [13] Lee M, Kim SE, Kim WS, *et al.* Cortico-cortical modulation induced by 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the temporal cortex[J]. J Clin Neurol, 2013, 9(2): 75-82.
- [14] Liu F, Huang W, Meng X, *et al.* Comparison of noninvasive evaluation of endolymphatic hydrops in Meniere's disease and endolymphatic space in healthy volunteers using magnetic resonance imaging[J]. Acta Otolaryngol, 2012, 132(3): 234-240.
- [15] Plewnia C. Brain stimulation: new vistas for the exploration and treatment of tinnitus[J]. CNS Neurosci Ther, 2011, 17(5): 449-461.

(编辑: 李菁竹)

· 消 息 ·

《中华老年多器官疾病杂志》关于录用稿件优先数字出版的启事

为缩短学术论文发表周期,提高学术成果的传播和利用价值,争取科研成果的首发权,《中华老年多器官疾病杂志》已于2015年6月正式启用优先数字出版(online first)平台。

编辑部会将已被录用并完成排版校对的论文先于印刷版在杂志网站优先数字出版。同时,印刷版一经确定卷、期、页码,将上传至网络出版平台并取代优先出版的数字版。若有作者参阅本刊优先数字出版文献并引为参考文献的,请务必在其引用格式中标注数字出版的时间和网址,以确认该文的首发权。若有不同意优先数字出版的作者,请投稿时特别说明。

地址: 100853 北京市复兴路28号,《中华老年多器官疾病杂志》编辑部

电话: 010-66936756

网址: <http://www.mode301.cn>

E-mail: zhlnmqg@mode301.cn