

眶上经皮神经刺激对健康实验对象的镇静作用研究

Maxime Piquet*, Costantino Balestra, Simona L Sava and Jean E Schoenen

*通讯作者：Maxime Piquet，邮箱：pimax45@hotmail.fr

摘要

研究背景

经皮神经刺激（TNS）疗法可在颅外区域对头痛症状进行治疗，这种非介入式的头痛治疗方法目前被广泛应用。如今，随着近年来科学技术手段的进步，使用 Cefaly® 头痛治疗仪能够实现眶上区域的经皮神经刺激治疗。在临床观察研究中发现：一些患者在接受眶上区域经皮神经刺激治疗的过程中，会产生警觉性降低的现象，甚至会产生睡意。因此，为了更加深入地研究眶上区域经皮神经刺激治疗过程中潜在的镇静效果，本实验对健康志愿者进行标准化的精神物理学测试。

研究方法

本实验对 30 个健康对象进行交叉、双盲、模拟对照研究。实验中对他们进行一系列警觉性测试，其中包括四种精神物理学测试内容（精神运动警觉性测试、临界闪光融合频率测试、视觉疲劳的数值测试、d2 测试）。每个研究对象经历四组不同实验条件的测试：不使用神经刺激设备、模拟眶上经皮神经刺激、低频眶上经皮神经刺激和高频眶上经皮神经刺激。

研究结果

通过对三项测试结果的统计发现（精神运动警觉性测试、临界闪光融合频率测试、视觉疲劳的数值测试）：受试者接受高频眶上经皮神经刺激后，警觉性和注意力大大降低（ $p < 0.001$ ），而在其它的测试条件下没有任何变化。同样地，对高频眶上经皮神经刺激组的实验对象进行 d2 测试后显示：其相关警觉性反应也被弱化了，但是并不具有显著的统计学意义。

总结

健康志愿者使用 Cefaly® 头痛治疗仪接受高频眶上经皮神经刺激后，警觉性显著降低。因此，我们需要进行更深入的研究，从而确定这种作用的持续时间长短、潜在工作机制及其与刺激参数的关系。同时，这种作用为其它疾病的治疗提供了新的思路，比如：治疗精神亢奋、失眠等。

研究背景

神经刺激是一种利用电脉冲对神经纤维的去极化作用产生动作电位的治疗方法，其中电脉冲由被称为神经刺激器的电流发生器产生。这种治疗方法可由以下两种方式实施：使用植入式的神经刺激器和置于脊髓神经或者末梢神经上的电极实施周围神经电刺激，或者通过皮肤表面电极和外置式的神经刺激器实施经皮神经电刺激。

对脊髓神经的周围神经刺激（PNS）是一种在过去十年中发展起来的疼痛治疗技术，用于治疗顽固性疼痛[1,2]，但是也用于治疗其它的神经系统疾病，例如痉挛[3]、帕金森病震颤[4]或癫痫[5]。最近，周围神经刺激（PNS）被用来治疗顽固性头痛[6-11]。

作为一种经典的治疗技术，经皮神经刺激（TNS）在治疗疼痛方面显示了其特有疗效[12,13]，如今该技术在疼痛治疗诊所和理疗中心被广泛使用。相对于周围神经刺激（PNS）需

要通过介入式手术植入电极和神经刺激器，经皮神经刺激（TNS）的优点是非侵入式的、安全可靠，并且几乎没有副作用。

在头部进行经皮神经刺激（TNS）治疗有一定的技术困难，并且患者在治疗过程中通常感到相当疼痛。最近，STX-Med 公司研发了一种适用于滑车上神经和眶上神经的经皮神经刺激（TNS）头戴式治疗仪。其中，滑车上神经和眶上神经为三叉神经(V1)眼神经的两个分支。使用 Cefaly® 头痛治疗仪，能够使在头部的经皮神经刺激（TNS）治疗过程变得便捷舒适 [14]。使用经皮神经刺激（TNS）技术预防和治疗头痛、偏头痛，人们对其已经做了相应研究[15]；多个临床试验也正在进行中。参加这些实验的受试者多次指出：眶上经皮神经刺激有可能影响其警觉性，降低注意力，在刺激治疗过程中可能会导致受试者有入睡倾向。

头部电刺激技术多年前就已经被用于诱导睡眠或减轻焦虑感。该方法被称为“头部电刺激疗法（CES）”，也称为经颅

或经脑电刺激（区别于经皮神经刺激），作用原理是在脑部生成不同类型的电流；而经皮神经刺激是特异性地刺激脑神经。为了实现治疗目的，头部电刺激法（CES）使用一个置于额头或下巴位置的前电极，和一个放置在耳后乳突区的后电极[16、17]。据报道，头部电刺激法（CES）对于焦虑、抑郁和失眠有一定的治疗效果[18-20]。

考虑到经皮神经刺激（TNS）诱导使用者产生镇静效果的轶闻（该内容并不来自于迄今相关的文献报道），以及头部电刺激法（CES）产生的心理效应，我们决定研究眶上神经刺激对使用者警觉性的影响。本实验采用 STX-Med 公司研发的头戴式治疗仪对健康受试者进行交叉、双盲对照研究。

研究方法

本实验对 30 个健康对象进行交叉、双盲、模拟对照研究，评估使用不同实验方法进行眶上神经刺激对研究对象警觉性的影响效果。每个研究对象经历四组不同实验条件的测试：不使用神经刺激设备（空白对照：BC）、模拟神经刺激（模拟对照：SC）、低频神经刺激（LFN）和低频神经刺激（LFN）。本研究方案经由当地伦理委员会批准（CE B200-2010-074-2010-05-03）。

研究对象

本实验包括 30 名健康研究对象：15 名男性，15 名女性，年龄在 19~29 岁之间（平均年龄 = 23.9 +/- 2.4 岁）。所有研究对象都是右利手，每天饮用不超过一杯茶或咖啡，每周饮用不超过 2 瓶含酒精饮品。本研究不包括有外科重大手术病史、内科疾病、精神性疾病、吸烟以及长期药物摄入的受试者。实验前获得了所有研究对象的知情同意。

神经刺激

眶上神经刺激通过粘于前额皮肤上的电极进行传导（如图 1 所示）。双极性电极经过特殊结构设计，能够覆盖面部两侧的滑车上神经和眶上神经。电极规格为 30mm×94 mm。

本实验中采用的神经刺激器是 Cefaly® 头痛治疗仪（STX 医疗公司，列日，比利时）。该治疗仪为直流信号发生器，适用的皮肤最大阻抗为 2.2 KΩ，能够产生两相方波脉冲，脉冲电流平均值等于零。电脉冲具备以下参数：脉宽 250 μs，最大强度 14 mA。低频神经刺激（LFN）频率为 2.5 Hz，高频神经刺激（HFN）频率为 120 Hz，治疗持续时间都是 20 分钟。对于低频神经刺激（LFN）组及高频神经刺激（HFN）组而言，治疗强度都超过了人体的神经感觉阈值；因此，在

实验过程中，每名实验对象都觉得电极下的皮肤有异常感觉和麻刺感。对于模拟神经刺激（SC）组，我们使用 Cefaly® 头痛治疗仪进行低电流强度治疗（电流强度为 1 mA），其强度低于人体神经感知阈值，因此受试者不会产生异样感。

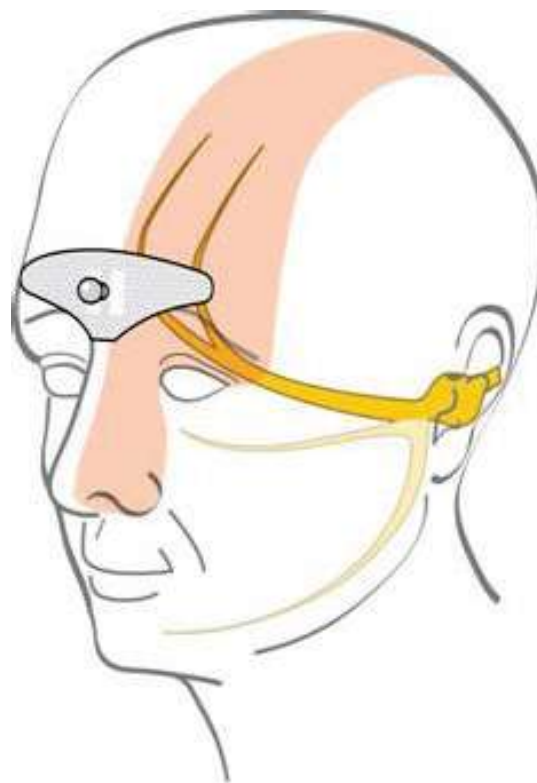


图 1. 刺激电极置于前额，覆盖滑车上神经和眶上神经。

精神物理学测试

本实验选择以下 4 种精神物理学测试方法鉴定镇静效果。

1) **精神运动警觉性测试（PVT）** [21]，用于评估人体在精神疲劳时的表现。它被誉为评估嗜睡度的黄金标准。我们采用 PEBL 系统 [22] 对研究对象实施精神运动警觉性测试（PVT）。简单地说，受试者坐在黑色的电脑屏幕前，屏幕上一出现红点，受试者就敲击电脑键盘上的空格键。反应时间以毫秒记录下来。每次精神运动警觉性测试（PVT）一共测试 12 次反应时间，测试过程随机间隔 2~12 秒不等。最终结果取 12 次反应时间的平均值。

2) **临界闪光融合频率（CFFF）测试** 被定义为“对于特定频率调制（按百分比调制）的闪光，能够被识别的最高或最低时间频率值” [23]，例如：受试者能够区别闪光和连续光的极限频率。随着疲劳度的增加，临界闪光融合频率（CFFF）测试值会降低。该项测试使用便携式的闪光发生仪，该闪光发生仪由 9V 的电池驱动、由蓝色 LED 灯发出闪光；测试过程中以 0.5Hz 的步幅增量对闪光频率进行调节。发光仪开始时发出连续光，并逐渐降低闪光频率直到受试者报告发现光

在闪烁。此时的发光频率即为实验中获得的临界闪光融合频率 (CFFF)。

3) **d2 测试**针对于测试受试者的注意力及集中力[24]，用于评估其视觉注意力和专注于一项任务的集中力。测试过程中，使用 14 行包括字母“d”和“p”的测试图，其中字母上方或下方有 1 到 4 个破折号。实验目标是使受试者在 20 秒钟内标记出一行字母中包含两个破折号的字母“d”。最终统计出 3 项指标：GZ ("Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen") 是标记出的字母总数；KL ("Konzentrationsleistungswert")是标记正确的字母数与标记错误的字母数之差；F% ("Fehlerprozentwert")表示标记出字母总数 (GZ) 的误差百分比。由于受试者对于此项测试有一定的学习适应效果，导致实验结果有一定的倾向性，因此在整个实验过程中本测试只进行一次，并且不记录基础参照值。

4) 本实验中采用**视觉疲劳数值评价量表 (FVNS)**——斯坦福患者教育研究中心[25]，进行对疲劳的主观评价。本测试过程通过视觉评价量表对研究对象的疲劳度进行评分，疲劳程度从 0 分（一点也不疲劳）到 10 分（非常疲劳）划分。

测试步骤

实验流程如表 1 所述，其中两组包括 8 名受试者，另两组包括 6 名受试者。每一项测试结束至少 6 小时后才进行下一项测试，以保证上一项测试的刺激条件对下一项的实验结果没有任何残留影响。

在第一个实验周期中，实验对象被随机分配接受 4 种实验条件的测试：

- LFN, 实验对象接受低频神经刺激
- HFN, 实验对象接受高频神经刺激
- SC, 实验对象接受模拟神经刺激（模拟对照组）
- BC, 实验对象不使用神经刺激设备（空白对照组）

每种条件的测试项目分别由两名实验对象参与。在第二个实验周期中，实验对象依次接受其它刺激条件的实验项目，从而使得在 4 个实验周期之后，每名实验对象都完整经历过每个测试条件。

实验对象舒服地坐在朝着墙的椅子上，以避免任何干扰。实验周期开始后，每名实验对象先填写视觉疲劳数值评价量表 (FVNS)，然后接受临界闪光融合频率测试 (CFFF)，随后接受精神运动警觉性测试 (PPVT)。以上基础测试结束之后，每名实验对象（空白对照组除外）开始被分配接受不同频率的神经刺激，包括低频神经刺激 (LFN)、高频神经刺激 (HFN) 以及模拟神经刺激 (SC)，空白对照组 (BC) 实验对象不接受神经刺激。接受 10 分钟的低频神经刺激 (LFN)、高频神经刺激 (HFN) 或者模拟神经刺激 (SC) 治疗之后，或者空白对照 (BC) 组经过 10 分钟的等待之后，每个对象接受持续 280 秒的 d2 测试。其后，每名实验对象再填写一次视觉疲劳数值评价量表 (FVNS)，重新接受精神运动警觉性测试 (PPVT)，最后再做一次临界闪光融合频率测试 (CFFF)。每个实验条件测试环节中，精神物理学测试都依照上述的顺序进行。

这意味着在对实验对象进行神经刺激之前，我们就获得了一系列关于视觉疲劳数值评价量表 (FVNS)、精神运动警觉性测试 (PPVT) 和临界闪光融合频率测试 (CFFF) 的实验结果。在神经刺激结束大约 15 分钟后我们再获取第二批精神物理学测试结果。以上实验结果可以与神经刺激之前的基础参照值做百分数比较。

统计学分析

我们对 4 种实验条件测试（低频神经刺激 (LFN)、高频神经刺激 (HFN)、模拟神经刺激 (SC) 和空白对照组 (BC)) 下的精神物理学测试结果进行比较。对于视觉疲劳数值评价量表 (FVNS)、精神运动警觉性测试 (PPVT) 和临界闪光融合频率测试 (CFFF)，我们使用神经刺激前后数值百分比论证 4 种实验测试条件的效果。由于实验结果不符合正态分布，我们使用 Wilcoxon 秩和检验评价各组变量的统计学意义。对于 d2 测试，我们对 4 种不同实验条件测试下各组标记出的字母总数 (GZ)，标记正确的字母数与标记错误的字母数之差 (KL) 以及标记出字母总数的误差百分比 F% 进行比较（由于各组没有与实验结果相对比的基础参照值）。我们使用 Mann-Whitney 方差分析评价各组结果的统计学意义。

表 1. 各组实验测试时间安排

	第一项实验	第二项实验	第三项实验	第四项实验
组 I	周二上午 8 点	周二下午 2 点	周四上午 8 点	周四下午 2 点
组 II	周二上午 9 点	周二下午 3 点	周四上午 9 点	周四下午 3 点
组 III	周二上午 10 点	周二下午 4 点	周四上午 10 点	周四下午 4 点
组 IV	周二上午 11 点	周二下午 5 点	周四上午 11 点	周四下午 5 点

实验结果

精神运动警觉性测试 (PPVT)

实验测试前的精神运动警觉性测试 (PPVT) (N=30) 中, 低频神经刺激 (LFN) 组的平均反应时间 (RT) 为 $339 \text{ ms} \pm 176$, 高频神经刺激 (HFN) 组为 $304 \text{ ms} \pm 37$, 模拟神经刺激 (SC) 组为 $294 \text{ ms} \pm 44$, 空白对照组 (BC) 组为 $306 \text{ ms} \pm 46$ 。高频神经刺激 (HFN) 组的反应时间明显高于其他各组, 低频神经刺激 (LFN) 组、模拟神经刺激 (SC) 组和空白对照 (BC) 组的统计数据基本不变 (如图 2 所示)。

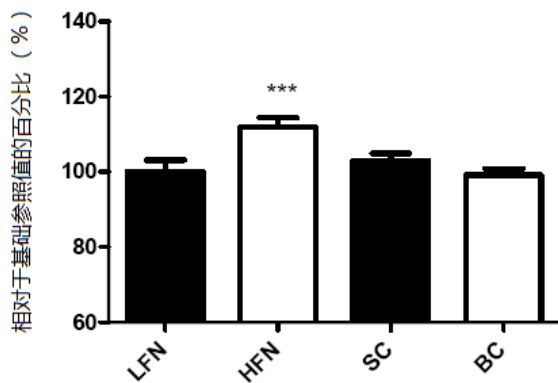


图 2. 各组实验对象的精神运动警觉性测试 (PPVT) 平均反应时间与基础参照值百分比 (***) = $p < 0.001$ (均值 $\pm$ 标准差)。

如实验方法中所述, 视觉疲劳数值评价量表 (FVNS)、精神运动警觉性测试 (PPVT) 和临界闪光融合频率测试 (CFFF) 的统计学分析数据为: 每名实验对象试验后的反应时间与实验前基础参照值的比值 (百分比)。反应时间百分比仅在高频神经刺激 (HFN) 组中显著增高, 并有统计学意义 ($p = 0.0002$)。

临界闪光融合频率测试 (CFFF)

实验测试前的临界闪光融合频率测试 (CFFF) (N=30) 中, 低频神经刺激 (LFN) 组的平均频率为 $38.2 \text{ Hz} \pm 2.5$, 高频神经刺激 (HFN) 组为 $39.7 \text{ Hz} \pm 2.7$, 模拟神经刺激 (SC) 组为 $39.9 \text{ Hz} \pm 3.3$, 空白对照组 (BC) 为 $38.2 \text{ Hz} \pm 2.2$ 。对于临界闪光融合频率测试 (CFFF), 高频神经刺激 (HFN) 组实验对象的测试频率显著降低 ($p < 0.0001$), 低频神经刺激 (LFN) 组实验对象的测试频率显著增加 (如图 3 所示)。

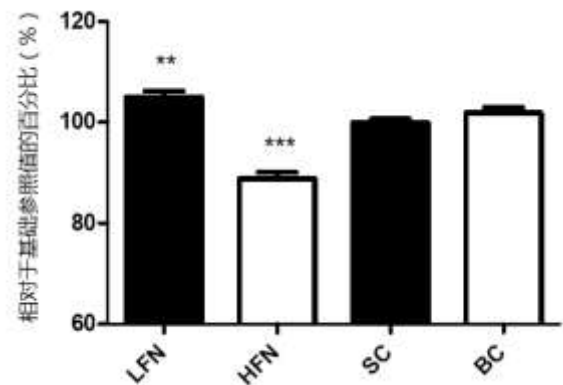


图 3. 各组实验对象的临界闪光融合频率测试 (CFFF) 频率与基础参照值百分比 (** = $p < 0.01$; *** = $p < 0.001$) (均值 $\pm$ 标准差)。

d2 测试

d2 测试结果如表 2 所示。各组标记出的字母总数 (GZ), 标记正确的字母数与标记错误的字母数之差 (KL) 在高频神经刺激 (HFN) 组中最低, 标记字母总数的误差百分比 F% 在高频神经刺激 (HFN) 组中最高, 但是高频神经刺激 (HFN) 组与其他组差别并无显著的统计学意义。

视觉疲劳数值评价量表

视觉疲劳数值评价量表 (FVNS) 的得分在四组中都有所增加。然而, 统计学分析结果显示: 实验对象个体的测量值增加仅在高频神经刺激 (HFN) 组中有统计学意义 (如图 4 所示)。

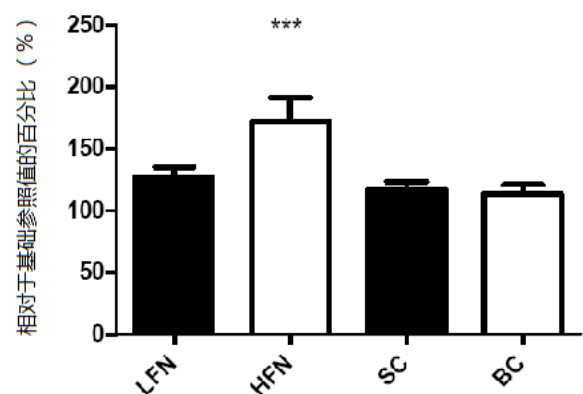


图 4. 各组实验对象的视觉疲劳数值评价量表 (FVNS) 得分变化与基础参照值百分比 (***) = $p < 0.001$ (均值 $\pm$ 标准差)。

表 2. d2 测试结果

N=30	低频神经刺激 (LFN)	高频神经刺激 (HFN)	模拟神经刺激 (SC)	空白对照组 (BC)
GZ 均值	560 ± 77	544 ± 80	587 ± 57	562 ± 70
KL 均值	215 ± 40	214 ± 50	229 ± 42	217 ± 43
F%均值	6.95% ± 6.81	8.37% ± 8.38	6.02% ± 5.98	6.72% ± 6.16

讨论

综上所述，我们的研究结果显示：使用 Cefaly® 头痛治疗仪进行的眶上神经刺激过程会降低人的警觉性，并且使人产生疲劳感。就现阶段的研究结果来说，这种效应不能从诱导睡眠和缩短入睡时间的角度被认为是一种催眠效应，而应该从降低警戒性和警觉性的角度上看作是一种镇静效应。有趣的是，这种镇静效应只会发生在高频神经刺激作用下（120 赫兹的高频神经刺激（HFN）），而不会发生在低频神经刺激作用下（2.5 赫兹的低频神经刺激（LFN））。在低频率神经刺激（LFN）作用下，其中一项精神物理学测试（临界闪光融合频率测试）中甚至产生了相反的作用效果。下文中我们将进一步详细探究这些研究结果，同时推测分析其作用机制。精神运动警觉性测试过程测量受试者的反应时间（RT），这种方法被认为是评估嗜睡度的黄金标准[21]。这种方法有良好的可重复性，空白对照（BC）组的实验结果显示与基准值的偏差小于 1.5%。模拟对照（SC）组的测试和低频神经刺激（LFN）不会使反应时间（RT）产生较明显的增大（反应时间分别为 8.9 毫秒和 8.6 毫秒）。与之相比，高频神经刺激（HFN）使得平均反应时间（RT）增大了 36.7 毫秒，即反应时间增大超过 10%。

临界闪光融合频率会随着疲劳度的增加而降低。在模拟对照（SC）实验中，临界闪光融合频率保持不变，在空白对照（BC）实验中增大了很小的值（增大 0.9 赫兹），在低频神经刺激（LFN）实验中临界闪光融合频率增大（增大 1.9 赫兹），这或许反映了警觉性稍微的提高。

高频神经刺激（HFN）实验与其它实验项目结果形成明显对比，其中临界闪光融合频率（CFFF）明显降低（降低 4.6 赫兹），这表示该实验中受试者清醒度的降低。该实验结果与视觉疲劳数值测试（FVNS）中对受试者疲劳度评价结果相一致。所有实验项目测得的受试者疲劳值都高于基准值，但是差值不是很明显，这可能与测试过程中的精神压力有关，或者与使用数值度量表时产生的学习作用相关。但是，在高频神经刺激（HFN）中测得的视觉疲劳值（FVNS）增大量是其它实验的三倍（增大 72.1%）。

我们的研究中包括一个测试注意力和精神集中度的 d2 测试，这是唯一在高频神经刺激（HFN）测试中没有产生明显

作用的实验项目。但是，高频神经刺激（HFN）测试中的数值变化与其它结果相一致，实验中标记的字母数量较少，正确标记出来的字母数量也较少，同时错误标记的字母数量较多。其作用效果不具备统计学意义，至少可以通过两个方面进行解释。首先，在整个测试过程中相对于其它测试项目（15 分钟以后），d2 测试进行的时间节点比较早（在第 10 分钟和第 15 分钟之间）。高频神经刺激（HFN）的时间长度可能不够长，从而不能在 d2 测试中产生明显的变化效果。其次，为了避免学习效应的影响，该实验过程只进行了一次，因此测试条件的预对比和逐个对比被测试条件之间的横向对比所替代，从而使得测试过程对于变化值的敏感度降低。

据目前我们所知，本实验关于经皮神经刺激对人体产生的唤醒和疲劳作用是相关领域的首次研究，同时也没有对动物做过类似研究。高频神经刺激（HFN）诱导镇静作用的神经生物学机制也仅仅是推测性的。尽管如此，相关经皮神经刺激在治疗老年痴呆症患者上的研究、以及在动物身上进行的关于中枢神经系统对于电针刺激的反应研究也能给我们一些启示。

一个荷兰研究团队在一系列的研究成果发表中报道：经皮电刺激能够提高记忆力和警觉性[26、27]，以及改善老年痴呆症患者的休息活动规律[28]。这种效果是由于激活了海马体和视交叉上核，其机理是直接作用于脊髓神经[29]和影响中缝背核和蓝斑核[30、31]。虽然在这些研究中没有特别针对警觉性进行评价，但是所观察到的认知和行为作用表明了清醒度和警觉性的提高，而不是像我们实验中产生的镇静作用。这种相反的实验结果可以由采取了不同的刺激方式来解释。

首先，对老年痴呆症患者脊柱旁肌肉实施经皮神经刺激，治疗频率为每天治疗 6 小时[26]或者 3 小时[27、28]，持续治疗 6 周，而我们研究中每次的眶上经皮神经刺激只持续 20 分钟。在最近的一个随机模拟控制试验中，Scherder 等人[32]发现右正中神经刺激对老年痴呆症患者的记忆力没有明显作用，该研究组也报道了低频电刺激[33]或者高频电刺激[34]对老年痴呆症患者的休息活动规律没有任何效果。更加值得注意的是，我们发现高频神经刺激（120 赫兹）会产生一个催眠作用；然而治疗老年痴呆症使用的是一种多脉冲刺激（160 赫兹下产生 9 个脉冲），脉冲施加的频率是 2

赫兹的低频,在我们的研究中该频率的刺激使临界闪光融合频率增大。或许有人认为高频和低频神经刺激会对中枢神经系统产生不同的作用效果,进而影响人的清醒度,但是这项假设需要更多的研究去验证。

在特定的条件下,经颅直流电刺激(tDCS)能够对特定脑部区域调节皮层活动。然而,本研究使用的眶上神经刺激不可能直接影响深层的脑部结构,即额叶,相关解释包括两方面的原因。第一,本实验采用的电极表面较小(7平方厘米),以及两个电极之间的距离较近(5毫米),限制了皮肤表面受到电流影响,同时也限制了电流深入到更深层人体组织并对其产生影响。第二,经皮神经刺激(TNS)施加的电流为两相方波脉冲,平均电流为零,经颅直流电刺激(tDCS)使用的是直流电。三叉神经的经皮神经刺激(TNS)和经颅直流电刺激(tDCS)使用电流特性的不同导致其作用机制的区别。此外,在最近的一篇研究报道中[35],当电流强度较弱时,作用于健康受试者前额叶皮层的经颅直流电(DC)或者交流电(AC)对情绪和脑电波(EEG)没有任何影响。令人感兴趣的是,在真实刺激实验组和模拟刺激实验对照组中,瞌睡现象都很少发生,发生率分别为0.11%和0.08%。

人们关于电针刺激治疗疼痛的作用机制所进行的一些研究,也与本讨论内容相关。因为许多中枢神经系统结构被电针刺激作用时,会对人体警觉性产生影响,例如单胺能脑干核、下丘脑弧形核、或者导水管周围脑灰质[36、37、38、39]。对于本研究中发现的镇静效应的一个直接简单的解释就是:经皮神经电刺激作用于单胺能脑干核,并使其接收到一个直接作用的刺激信号,例如对蓝斑核的作用[40]。对眼神经的高频经皮神经电刺激作用下,蓝斑核同时被认为能够产生治疗癫痫的作用[41]。

但是,在动物实验中发现:高频电针刺激能够提高脑干核神经元的活性[36],特别是对中缝背核的作用[37]。这些脑部核团活性的增高,相当于神经系统被激活程度的提升,而这又与人警觉性和警戒性的提高紧密相关。动物实验中,对末梢神经的电针刺作用也能够刺激下丘脑弧形核[39]。

弧形核在电针刺诱导的心血管抑制效应中起一个关键作用[39],但同时也在镇静效应中起关键作用:通过与包含促食欲的下丘脑侧神经元和腹外侧中脑导水管周围灰质的相互作用产生[38、42]。在眶上神经刺激过程中,促食欲-弧形核-中脑导水管周围灰质回路的活性水平会产生变化,这也可能解释了实验对象警觉性降低的原因。

通过将功能性脑成像和眶上神经刺激结合起来,更进一步的研究将能够验证上述假设。同时,也需要进一步的研究对本文的精神物理学测试中产生高频神经刺激(HFN)的镇静效果进行验证,研究其与脑电图信号的关系;同时也进一步研

究其是否会产生催眠效果,例如缩短入眠时间。

总结

总而言之,在对健康志愿者的多个精神物理学测试中,通过Cefaly®头痛治疗仪实施的眶上高频神经电刺激,降低了受试者的警觉性和清醒度;同时,模拟刺激对照组没有产生任何效果;而低频神经电刺激更有可能提高了受试者的清醒度。

高频神经刺激(HFN)对中枢神经系统(CNS)中的唤醒神经系统的准确作用机制还不明确,并且也需要进一步的研究。同时,通过Cefaly®头痛治疗仪实施的眶上高频神经刺激(HFN)也为我们提供了一个零副作用治疗的新思路,比如:治疗精神亢奋、睡眠障碍等。

声明

本研究由STX-Med(列日,比利时)公司赞助。

作者贡献

本文作者Maxime Piquet参与了本研究的设计、实验操作,也进行了实验结果的整理归纳。Costantino Balestra参与了本研究的设计和对实验结果的数据分析。Simona L Sava做了文献检索的工作。Jean E Schoenen根据现有的文献数据对本研究的结果做了解释分析,同时是本文稿的撰写者。所有的作者都阅读了最终文稿并予以授权。

参考文献

1. Richardson RR, Siqueira EB, Cerullo LJ: Spinal epidural neurostimulation for treatment of acute and chronic intractable pain: initial and long term results. *Neurosurgery* 1979, 5(3):344-8.
2. Kapural L, Narouze S, Janicki T, Mekhail N: Spinal cord stimulation is an effective treatment for the chronic intractable visceral pelvic pain. *Pain Med* 2006, 7(5):440-3.
3. Richardson RR, McLone DG: Percutaneous epidural neurostimulation for paraplegic spasticity. *Surg Neurol* 1978, 9(3):153-5.
4. Alesch F, Pinter MM, Hellscher RJ, Fertl L, Benabid AL, Koos WT: Stimulation of the ventral intermediate thalamic nucleus in tremor dominated Parkinson's disease and essential tremor. *Acta Neurochir (Wien)* 1995,

- 136(1-2):75-81.
5. Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES, et al.: Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998, 51(1):48-55.
6. Ahmed HE, White PF, Craig WF, Hamza MA, Ghoname ES, Gajraj NM: Use of percutaneous electrical nerve stimulation (PENS) in the short-term management of headache. *Headache* 2000, 40(4):311-5.
7. Magis D, Allena M, Bolla M, De Pasqua V, Remacle JM, Schoenen J: Occipital nerve stimulation for drug-resistant chronic cluster headache: a prospective pilot study. *Lancet Neurol* 2007, 6(4):314-21.
8. Magis D, Schoenen J: Neurostimulation in chronic cluster headache. *Curr Pain Headache Rep* 2008, 12(2):145-53.
9. Schwedt TJ: Occipital nerve stimulation for medically intractable headache. *Curr Pain Headache Rep* 2008, 12(1):62-6.
10. Bartsch T, Paemeleire K, Goadsby PJ: Neurostimulation approaches to primary headache disorders. *Curr Opin Neurol* 2009, 22(3):262-8.
11. Reed KL, Black SB, Banta CJ, Will KR: Combined occipital and supraorbital neurostimulation for the treatment of chronic migraine headaches: initial experience. *Cephalalgia* 2010, 30(3):260-71.
12. Wall PD, Sweet WH: Temporary abolition of pain in man. *Science* 1967, 155(758):108-9.
13. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al.: EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol* 2007, 14(9):952-70.
14. Muller P, Rigaux P: Medical and technical Cefaly dossier (Annexe x of 93/42 CEE directive). STX-Med scientific file. 2007.
15. G rardy PY, Fabry D, Fumal A, Schoenen J: A pilot study on supra-orbital surface electrotherapy in migraine. *Cephalalgia* 2009, 29:
16. Schmitt R, Capo T, Frazier H, Boren D: Cranial electrotherapy stimulation treatment of cognitive brain dysfunction in chemical dependence. *J Clin Psychiatry* 1984, 45(2):60-1, 2-3.
17. Mignon A, Laudonbach V, Guisard F, Limoge A, Desmonts JM, Mantz J: Transcutaneous cranial electrical stimulation (Limoge's currents) decreases early buprenorphine analgesic requirements after abdominal surgery. *Anesth Analg* 1996, 83(4):771-5.
18. Ryan JJ, Souheaver GT: Effects of transcranial electrotherapy (electrosleep) on state anxiety according to suggestibility levels. *Biol Psychiatry* 1976, 11(2):233-7.
19. McKenzie RE, Costello RM: Electrosleep (Electrical Transcranial Stimulation) in the Treatment of Anxiety, Depression and Sleep Disturbance in Chronic Alcoholics. *J Altered States of Consciousness* 1975, 2(2):11.
20. Bystritsky A, Kerwin L, Feusner J: A pilot study of cranial electrotherapy stimulation for generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 2008, 69(3):412-7.
21. Wilkinson RT, Houghton D: Field test of arousal: a portable reaction timer with data storage. *Hum Factors* 1982, 24(4):487-93.
22. PEBL: PEBL: The Psychology Experiment Building Language. PEBL 2010.
23. Schneider C, Fulda S, Schulz H: Daytime variation in performance and tiredness/sleepiness ratings in patients with insomnia, narcolepsy, sleep apnea and normal controls. *J Sleep Res* 2004, 13(4):373-83.
24. Brickenkamp R: D2 test d'Attention Concentr e. 2007.
25. Fatigue Visual Numeric Scale [http://patienteducation.stanford.edu/research/vnsfatigue.html]
26. Scherder EJA, Bouma A, Steen AM: Influence of transcutaneous electrical nerve stimulation on memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *J. Clin. Exp. Neuropsychol* 1992, 14(6):951-960.
27. Scherder EJ, Bouma A, Steen AM: Effects of short-term transcutaneous electrical nerve stimulation on memory and affective behaviour in patients with probable Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 1995, 67(2):211-9.
28. Van Dijk KR, Luijpen MW, Van Someren EJ, Sergeant JA, Scheltens P, Scherder EJ: Peripheral electrical nerve stimulation and rest-activity rhythm in Alzheimer's disease. *J Sleep Res* 2006, 15(4):415-23.
29. Cliffer KD, Burstein R, Giesler GJ: Distributions of spinothalamic, spinohypothalamic, and spinotelencephalic fibers revealed by anterograde transport of Pha-I in rats. *J. Neurosci* 1991, 11:852-868.
30. Hay-Schmidt A, Vrang N, Larsen PJ, Mikkelsen JD: Projections from the raphe nuclei to the suprachiasmatic nucleus of the rat. *J. Chem. Neuroanat* 2003, 25:293-310.

31. Scherder EJ, Luijpen MW, van Dijk KR: Activation of the dorsal raphe nucleus and locus coeruleus by transcutaneous electrical nerve stimulation in Alzheimer's disease: a reconsideration of stimulation-parameters derived from animal studies. *Chin J Physiol* 2003, 46(4):143-50.
32. Scherder EJ, Vuijk PJ, Swaab DF, van Someren EJ: Estimating the effects of right median nerve stimulation on memory in Alzheimer's disease: a randomized controlled pilot study. *Exp Aging Res* 2007, 33(2):177-86.
33. Scherder E, Knol D, van Someren E, Deijen JB, Binnekade R, Tilders F, Sergeant J: Effects of low-frequency cranial electrostimulation on the rest-activity rhythm and salivary cortisol in Alzheimer's disease. *Neurorehabil Neural Repair* 2003, 17(2):101-8.
34. Scherder E, Knol D, van Tol MJ, van Someren E, Deijen JB, Swaab D, Scheltens P: Effects of high-frequency cranial electrostimulation on the rest-activity rhythm and salivary cortisol in Alzheimer's disease: a pilot study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2006, 22(4):267-72.
35. Tadini L, El-Nazer R, Brunoni AR, Williams J, Carvas M, Boggio P, Priori A, Pascual-Leone A, Fregni F: Cognitive, mood, and electroencephalographic effects of noninvasive cortical stimulation with weak electrical currents. *J ECT* 2011, 27(2):134-40.
36. Lee JH, Beitz AJ: The distribution of brain-stem and spinal cord nuclei associated with different frequencies of electroacupuncture analgesia. *Pain* 1993, 52(1):11-28.
37. Kwon Y, Kang M, Ahn C, Han H, Ahn B, Lee J: Effect of high or low frequency electroacupuncture on the cellular activity of catecholaminergic neurons in the brain stem. *Acupunct Electrother Res* 2000, 25(1):27-36.
38. Fort P, Bassetti CL, Luppi PH: Alternating vigilance states: new insights regarding neuronal networks and mechanisms. *Eur J Neurosci* 2009, 29(9):1741-53.
39. Li P, Tjen-A-Looi SC, Guo ZL, Longhurst JC: An arcuate-ventrolateral periaqueductal gray reciprocal circuit participates in electroacupuncture cardiovascular inhibition. *Auton Neurosci* 2010, 158(1-2):13-23.
40. Craig AD: Spinal and trigeminal lamina I input to the locus coeruleus anterogradely labeled with Phaseolus vulgaris leucoagglutinin (PHA-L) in the cat and the monkey. *Brain Res* 1992, 584(1-2):325-8.
41. DeGiorgio CM, Murray D, Markovic D, Whitehurst T: Trigeminal nerve stimulation for epilepsy: long-term feasibility and efficacy. *Neurology* 2009, 72:936.
42. Tsujino N, Sakurai T: Orexin/hypocretin: a neuropeptide at the interface of sleep, energy homeostasis, and reward system. *Pharmacol Rev* 2009, 61(2):162-76.