



电子、语音版

·论著·

重复经颅磁刺激对慢性意识障碍患者的促醒治疗研究

赵德泉¹, 郭永坤^{1,2}, 王新军^{1,2}, 刘婉清¹, 毛建超¹, 陈冠岐¹, 单峤^{1,2}

1. 郑州大学第五附属医院神经外科, 河南 郑州 450052

2. 河南省颅脑损伤防治工程研究中心, 河南 郑州 450052

摘要:目的 探讨重复经颅磁刺激(rTMS)调控楔前叶对慢性意识障碍患者意识恢复的影响。方法 选取郑州大学第五附属医院神经外科2020年6月—2021年5月收治的慢性意识障碍患者11例,在常规治疗基础上应用楔前叶10 Hz rTMS治疗,单次刺激时间为14 min,每日2次,持续14 d,共28次。记录rTMS治疗前(T0)、治疗后(T1)及治疗结束后1个月(T2)的昏迷恢复量表修订版(CRS-R)评分;同时记录T0及T1时静息态脑电,分别使用频谱分析及功能连接性分析方法提取不同脑区脑电不同频段的能量及相干性。结果 与T0时相比,CRS-R评分在T1、T2时均提高($P<0.05$);额区alpha频段和顶区beta频段的能量在T1时提高,差异有统计学意义($P<0.05$);额-中央-顶区alpha和beta频段的相干性在T1时增强,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 重复经颅磁刺激调控楔前叶能促进慢性意识障碍患者的意识恢复。重复经颅磁刺激调控楔前叶对慢性意识障碍患者静息态脑电产生的积极改变有助于解释意识恢复的神经机制。

[国际神经病学神经外科学杂志, 2022, 49(2): 54–60.]

关键词:慢性意识障碍;微意识状态;植物状态;重复经颅磁刺激;楔前叶;静息态脑电

中图分类号:R749.12

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2022.02.011

Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on consciousness recovery in patients with prolonged disorders of consciousness

ZHAO De-Xiao¹, GUO Yong-Kun^{1,2}, WANG Xin-Jun^{1,2}, LIU Wan-Qing¹, MAO Jian-Chao¹, CHEN Guan-Qi¹, SHAN Qiao^{1,2}

1. Department of Neurosurgery, the Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou, Henan 450052, China

2. Henan Engineering Research Center for Prevention and Treatment of Brain Injuries, Zhengzhou, Henan 450052, China

Corresponding author: SHAN Qiao, Email: shan_qiao@163.com

Abstract: **Objective** To investigate the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the precuneus on consciousness recovery in patients with prolonged disorders of consciousness (pDOC). **Methods** A total of 11 patients with pDOC who were admitted to Department of Neurosurgery, The Fifth Affiliated Hospital of Zhengzhou University, from June 2020 to May 2021 were enrolled, and in addition to conventional treatment, they were given 10 Hz rTMS over the precuneus for 14 minutes each time, twice a day for 14 days, with 28 sessions in total. Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) score was recorded before rTMS treatment (T0), after rTMS treatment (T1), and at 1 month after rTMS treatment (T2); meanwhile, resting-state electroencephalogram (EEG) was recorded at T0 and T1, and spectrum analysis and functional connectivity analysis were used to extract the power and coherence of different EEG bands in different brain regions. **Results** CRS-R score at T1 and T2 was significantly higher than that at T0 ($P<0.05$). There were significant increases in frontal alpha power and parietal beta power at T1 ($P<0.05$), and the frontal-central-parietal coherence in alpha and beta

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(82001112);河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20190409)。

收稿日期:2021-10-22;修回日期:2022-03-22

作者简介:赵德泉(1996—),男,硕士研究生在读,主要从事慢性意识障碍的临床研究。

通信作者:单峤(1969—),男,主任医师,硕士研究生导师,主要从事慢性意识障碍的诊断评估与治疗康复研究和癫痫定位及外科治疗研究。

Email:shan_qiao@163.com。

bands significantly enhanced at T1 ($P < 0.05$). **Conclusions** This study shows that rTMS over the precuneus can improve the recovery of consciousness in pDOC patients, and the positive changes of resting-state EEG induced by rTMS may help to explain the neural mechanism of consciousness recovery.

[Journal of International Neurology and Neurosurgery, 2022, 49(2): 54–60.]

Keywords: prolonged disorders of consciousness; minimally conscious state; vegetative state; repetitive transcranial magnetic stimulation; precuneus; resting-state electroencephalogram

严重颅脑损伤后慢性意识障碍(prolonged disorders of consciousness, pDOC)主要包括植物状态(vegetative state, VS)和微意识状态(minimally conscious state, MCS)^[1]。目前,针对此类患者的促醒治疗是临床神经相关学科所面临的巨大挑战,且尚无任何一种治疗有充分证据证明其对pDOC有效,仅金刚烷胺是唯一有循证医学证据支持的针对创伤性pDOC的治疗药物^[2]。从临床实践来看,传统促醒治疗如药物、高压氧和康复理疗的疗效均欠佳。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种安全、无痛、便于操纵的无创神经调控技术,可以在超过刺激时程以外的时间范围上和超过刺激部位以外的空间范围上调控皮质神经元的兴奋性^[3],并且已在治疗抑郁症、帕金森病、脑卒中、疼痛等神经精神疾病方面得到广泛应用,且取得一定的有效性支持^[4-6]。近年来国内外研究提示以rTMS为代表的无创神经调控治疗对pDOC患者具有促醒作用^[7-10],尤其是对意识障碍程度相对较轻的MCS患者的疗效更佳。虽然rTMS治疗pDOC目前已编入最新发表的《慢性意识障碍诊断和治疗中国专家共识》^[2],但关于rTMS治疗pDOC的参数设定尚无一致推荐。因此,目前应用rTMS对pDOC患者进行促醒治疗仍处于探索阶段。本研究对郑州大学第五附属医院神经外科收治的11例颅脑损伤后pDOC患者行楔前叶rTMS治疗,通过观察rTMS对pDOC患者的神经性行为和静息态脑电图(Electroencephalography, EEG)的影响,探讨其促醒疗效及意识恢复可能的神经机制。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 一般资料

前瞻性纳入2020年6月—2021年5月郑州大学第五附属医院神经外科住院治疗的pDOC患者11例。所有纳入者入院后均接受常规药物治疗和康复理疗,并接受昏迷恢复量表修订版(coma recovery scale-revised, CRS-R)评分对其意识状态持续监测2周。对于监测期内意识状态无改善者,与家属沟通后考虑进一步行rTMS治疗。所有患者开始纳入本研究时病程均超过3个月,并已通过连续3 d的CRS-R评分(根据最高分)诊断为VS或MCS。同时入选患者须满足下列条件:①年龄16~75岁;②实施神经性行为评估和采集静息态EEG前24 h内未使用明显影响意识状态的药物(如镇静催眠剂、神经-肌肉接头阻断

剂、抗癫痫药物等);③入院初始2周常规治疗期内意识状态无改善及恶化;④病情平稳,无重症感染、下肢深静脉血栓、休克等严重并发症;⑤既往无癫痫病史,无其他神经精神相关疾病史;⑥无颅骨修补材料、分流装置、动脉瘤夹、深部电极等植入型医疗设备;⑦入院后颅脑影像学检查(CT或MRI)提示中线结构居中,除原始责任病灶外无出血、梗死或软化等新发病灶,无脑积水、严重脑萎缩或严重脑干病变,无楔前叶损伤。所有同时满足上述条件的11例pDOC患者纳入本研究。其中,男性8例,女性3例;年龄31~72岁,平均 (48.4 ± 14.7) 岁;病程104~172 d,平均 (130.5 ± 22.5) d。一般临床资料及CRS-R评分结果见表1。研究方案获医院医学伦理委员会批准(Y2021008)。所有患者的法定监护人充分了解rTMS的安全性,愿意接受并积极配合治疗,均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

所有患者均接受rTMS治疗,每天2次(上午8:00—10:00;下午3:00—5:00),持续14 d,共28次。此外,所有患者还接受金刚烷胺(100 mg, 2次/d)、康复理疗等常规促醒治疗。rTMS使用的设备为YRD CCY-II型TMS治疗仪(武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司),该治疗仪配备70 mm“8”字形线圈,可以产生宽度为0.1 ms的双向脉冲。首次rTMS治疗前,测定患者的静息态运动阈值(resting motor threshold, RMT):患者仰卧或半坐位,双上肢置于胸前或躯干两侧,“8”字形线圈与中线呈45°角固定于患者左侧初级运动皮质区,TMS输出从能量40%开始,间隔5%开始上调,每个能量段使用单脉冲作用10次,同时观察右手拇指在放松状态下是否出现肉眼可见的肌肉收缩运动,直至诱发10次中出现至少5次肉眼可见的肌肉收缩运动,此时的TMS输出能量作为该患者的RMT。rTMS治疗强度为90%的个体静息态运动阈值。rTMS治疗时患者仰卧或半坐位。单次rTMS治疗分为12组共1 200个脉冲,一组为10 s共100个脉冲(10 Hz),组间间隔为60 s,总时长14 min。rTMS刺激靶点为楔前叶,通过国际脑电10/20系统定位法结合32导电极帽的Pz电极确定位置,见图1。“8”字形线圈与头皮相切放置。所有患者的rTMS治疗均由同一位接受过正规培训的治疗师操作。同时记录rTMS治疗过程中出现的所有不良事件。rTMS疗程结束后继续接受常规促醒治疗。

表1 一般临床资料及CRS-R评分													
病例	性别	病因	病程/d	年龄/岁	时刻	CRS-R/分							
						听觉	视觉	运动	口部运动	交流	觉醒	总分	意识状态
P1	男	缺血缺氧	136	35	T0	1	2	2	1	0	2	8	MCS
					T1	2	3	2	1	0	2	10	MCS
					T2	2	2	2	1	0	2	9	MCS
P2	男	脑外伤	124	44	T0	1	3	3	1	0	1	9	MCS
					T1	2	3	4	1	0	2	12	MCS
					T2	3	3	4	1	1	2	14	MCS
P3	男	脑外伤	111	33	T0	3	3	2	1	1	2	12	MCS
					T1	4	5	2	2	2	2	17	脱离MCS
					T2	4	5	5	2	2	2	20	脱离MCS
P4	男	脑外伤	156	31	T0	2	2	4	1	0	2	11	MCS
					T1	2	2	4	1	0	2	11	MCS
					T2	2	3	2	2	0	2	11	MCS
P5	男	脑出血	107	72	T0	1	0	2	1	0	1	5	VS
					T1	1	1	2	1	0	1	6	VS
					T2	2	2	2	1	0	2	9	MCS
P6	男	缺血缺氧	172	37	T0	1	0	2	1	0	2	6	VS
					T1	2	2	3	1	0	2	10	MCS
					T2	1	0	2	2	0	2	7	VS
P7	男	脑外伤	104	38	T0	1	3	2	1	0	1	8	MCS
					T1	2	2	4	2	0	2	12	MCS
					T2	2	3	3	1	0	2	11	MCS
P8	女	脑出血	111	58	T0	3	3	2	0	0	2	10	MCS
					T1	3	3	3	1	1	2	13	MCS
					T2	2	3	5	1	1	2	14	MCS
P9	女	脑外伤	135	61	T0	1	1	2	1	0	1	6	VS
					T1	1	1	2	1	0	1	6	VS
					T2	2	3	3	1	0	2	11	MCS
P10	男	脑出血	154	58	T0	1	0	2	1	0	0	4	VS
					T1	1	0	1	2	0	2	6	VS
					T2	1	1	2	1	0	2	7	VS
P11	女	脑外伤	125	65	T0	1	1	3	0	0	2	7	MCS
					T1	1	3	3	0	0	2	9	MCS
					T2	1	0	5	1	0	2	9	MCS

1.3 神经性行为评估

所有患者分别于rTMS治疗开始前(T0)和rTMS治疗结束后(T1)接受连续3 d的CRS-R评分,以最高分作为其CRS-R评分结果。rTMS治疗结束后1个月(T2)通过床旁评估(*n*=5)、门诊复查(*n*=1)和电话询问(*n*=5)随访,了解患者的治疗情况、意识恢复和并发症,并进行CRS-R评分。CRS-R评分由独立评分者(接受正规CRS-R量表培训的医师)完成。独立评分者对研究设计情况不知情。

1.4 脑电采集及预处理

记录患者T0和T1时各至少10 min的静息态EEG。脑电设备采用的是NicoletOne脑功能监护仪(美国尼高利公司),配以符合国际脑电10/20系统的32导电极帽,以CPz在线参考。放大器中设定了从DC到1 000 Hz的带通滤波器,采用2.5 kHz的采样率。开始采集静息态EEG

前,通过向每个通道注入导电膏,使所有头皮电极的阻抗降至10 kΩ以下,绝大多数电极的阻抗低于5 kΩ。在采集静息态EEG过程中,保持周围环境安静,患者安静卧床状态并保持觉醒(睁眼),一旦出现睡眠特征(如持续闭眼超过5 s或脑电信号中出现睡眠纺锤波或者K复杂波),立即中断信号采集,并给予标准CRS-R觉醒促进方案促使患者保持觉醒。

通过基于Matlab(version 2016b, Math Works Inc., Natick, Massachusetts, United States)环境下的EEGLAB 12.0.2.5b进行连续静息态EEG数据的预处理。使用滤波器滤除50 Hz工频干扰。静息态EEG信号将采样到500 Hz,使用1~45 Hz的带通滤波器提取。使用独立成分分析(independent component analysis, ICA)算法识别并去除噪声相关成分(如眼动、肌肉噪声相关成分等),舍去剔除

成分个数超过总个数10%的数据。数据平均参考,并分为10 s/段,50%的数据段重合。最后通过目视检查剔除含有残余噪声的数据段,对保留干净数据段进行分析。

1.5 脑电分析

EEG分为5个频段:delta(1~4 Hz),theta(4~8 Hz),alpha(8~13 Hz),beta(13~30 Hz)和gamma(30~45 Hz)。本研究感兴趣脑区包括额区(Fp1, Fp2, Fz, F3, F4, F7, F8, FC1, FC2, FC5和FC6)、中央区(Cz, C3, C4, CP1, CP2, CP5和CP6)和顶区(Pz, P3, P4, P7和P8),见图1。对预处理后的EEG数据进行频谱分析和功能连接性分析,分别提取不同脑区脑电不同频段的能量及相干性,用于进一步分析。

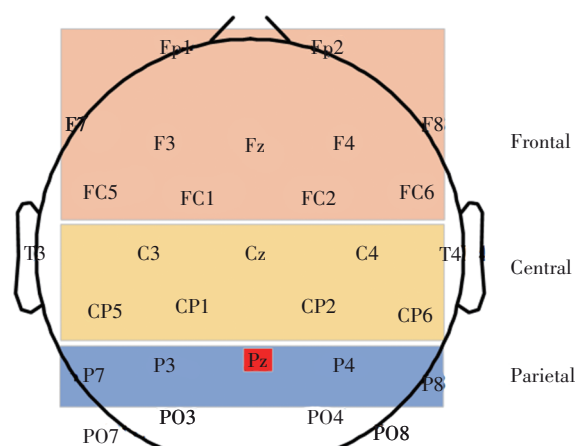


图1 感兴趣脑区的头皮电极分布

1.5.1 频谱分析 对预处理过的脑电数据段进行Welch功率谱(加权交叠平均法)估计。首先将每10 s的数据段记为 $x(n)$,然后将 $x(n)$ 再次分为 L 段,每段信号为 $x_i(n)$,长度 M ,然后计算每一段的功率谱,再将其平均从而得到:

$$\overline{p(f)} = \frac{1}{L} \sum_{i=1}^L \frac{1}{MU} \left| \sum_{n=0}^{M-1} x_{i(n)} d(n) e^{-i2\pi fn} \right|^2$$

式中, U 表示归一化因子, $d(n)$ 表示hanning窗函数。

计算出各频段的平均功率后,将各频段与总频段的功率比值作为该频段的相对功率,计算公式如下:

$$RP(f) = \frac{P(f)}{P(1,45)} \times 100\%$$

式中, $RP(\cdot)$ 表示相对频谱能量, $P(\cdot)$ 表示绝对频谱能量, f 表示频率, $P(1,45)$ 表示频率段1~45 Hz的频谱能量总和。

1.5.2 功能连接性分析 相干性从频域上量化两信号之间的相关性。计算公式如下:

$$C_{xy}(f) = \frac{|P_{xy}(f)|^2}{P_{xx}(f)P_{yy}(f)}$$

式中, $C_{xy}(f)$ 表示通道 x 和通道 y 的信号在频率 f 的相干性, $P_{xy}(f)$ 表示通道 x 和通道 y 的信号在频率 f 的交叉功率谱密度, $P_{xx}(f)$ 和 $P_{yy}(f)$ 分别表示通道 x 和通道 y 的信号在频率 f 上各自的功率谱密度。

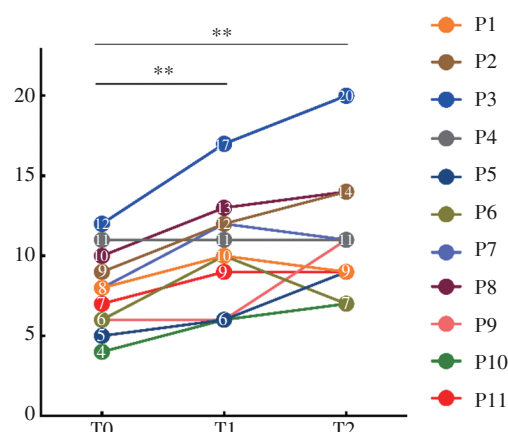
1.6 统计学方法

采用GraphPad Prism (Version 9.1.1, macOS)对数据进行处理与分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。对不同节点的CRS-R评分进行单因素重复测量方差分析及组间多重比较(Bonferroni校正)。对不同节点的静息态EEG特征(能量和相干性)进行配对样本 t 检验比较组间差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 rTMS对CRS-R评分的影响

11例pDOC患者(7例MCS,4例VS)完成了28次楔前叶10 Hz rTMS促醒治疗。在个体水平,与T0时比较,9例患者在T1时的CRS-R评分提高,其中1例从VS恢复到MCS(P6),1例从MCS恢复到脱离MCS(P3)。另外,结果还显示rTMS治疗可能具有后遗效应:与T1时比较,6例患者在T2时的CRS-R评分进一步提高,其中2例从VS恢复到MCS(P5, P9)。与T0时比较,10例患者在T2时的CRS-R评分提高,其中2例从VS恢复到MCS(P5, P9),1例从MCS恢复到脱离MCS(P3)。见表1。在群体水平,所有患者在T0时的CRS-R评分为(7.82 ± 2.52)分,经28次楔前叶10 Hz rTMS促醒治疗后,在T1时的CRS-R评分提高至(10.18 ± 3.40)分,在T2时的CRS-R评分进一步提升至(11.09 ± 3.78)分。对T0、T1及T2时的CRS-R评分进行单因素重复测量方差分析及组间多重比较。结果显示,T1和T2时的CRS-R评分与T0时比较,差异均具有统计学意义($T1, P = 0.002$; $T2, P = 0.002$),而T2时的CRS-R评分相较于T1时呈现小幅度提高,尽管差异不具有统计学意义($P = 0.633$)。见图2。



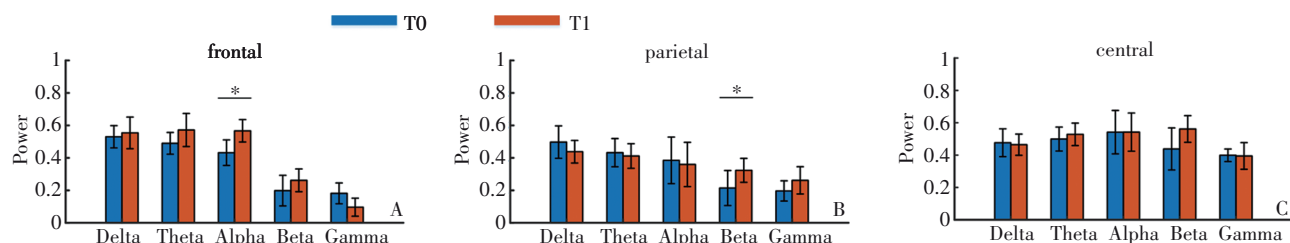
** : 两时间点CRS-R评分比较,差异有统计学意义($P < 0.01$)。

图2 不同时刻CRS-R评分的比较

2.2 rTMS对静息态脑电的影响

2.2.1 频谱分析 与T0时相比,额区alpha频段和顶区

beta频段的能量在T1时明显增高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。见图3。

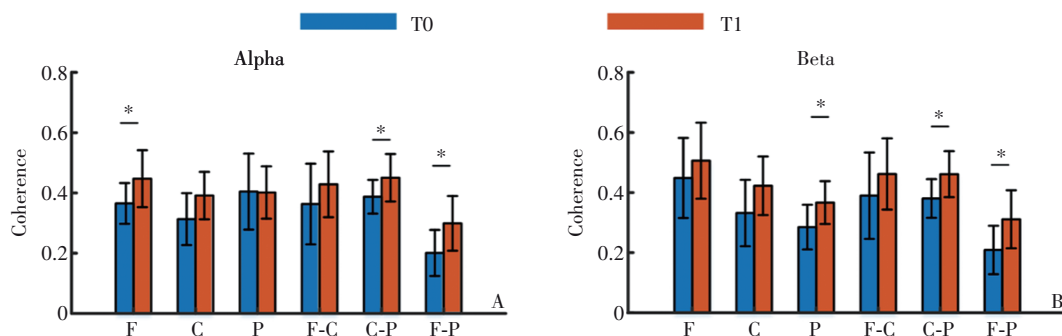


A: 额区alpha频段的能量明显增高; B: 顶区beta频段的能量明显增高; C: 中央区各频段的能量无明显增高。*: 两时间点间比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。

图3 rTMS治疗前后额区、顶区和中央区的相对频谱能量对比

2.2.2 功能连接性分析 基于前述脑电频谱分析的结果, 进一步分析了rTMS治疗前后感兴趣脑区(额区、中央区、顶区)在alpha和beta频段的脑电相干性变化。结果显示: 在alpha频段, 与T0时比较, 额区、中央-顶区和额-顶区在T1时的相干性增强, 差异均具有统计学意义($P<0.05$); 此外, 中央区和额-中央区的相干性在T1时也呈现

增强趋势, 但差异无统计学意义($P>0.05$)。在beta频段, T1时的额区、中央区、顶区、额-中央区、额-顶区及中央-顶区的相干性较T0时均增强, 其中T1时的顶区、中央-顶区及额-顶区的相干性与T0时比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。见图4。



A: 在alpha频段, 额区、中央-顶区和额-顶区的相干性明显增强; B: 在beta频段, 顶区, 中央-顶区和额-顶区的相干性明显增强。*: 两时间点间比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。

图4 rTMS治疗前后额区(F)、中央区(C)、顶区(P)在alpha和beta频段的相干性对比。

2.3 不良事件

所有患者从开始接受rTMS治疗至治疗结束后1个月期间均未出现头皮红肿、癫痫等治疗相关的不良事件。

3 讨论

本研究是首次关于rTMS调控楔前叶治疗pDOC患者前瞻性研究, 采用CRS-R评分评估神经性行为改变, 采用频谱能量和相干性评估EEG变化。结果显示, 楔前叶10 Hz rTMS具有改善pDOC患者神经性行为的作用, 且该作用可能具有后遗效应。同时, 楔前叶10 Hz rTMS可增强pDOC患者脑电高频段(alpha和beta)能量, 并改善大脑功能连接。

rTMS作为一种安全、无痛、便于操纵的无创神经调控技术, 是基于时变电场和时变磁场互相转化的基本原理在目标皮质产生一个空间受限的感应电场, 从而形成

感应电流, 刺激目标皮质的神经元集群兴奋产生动作电位^[11], 并直接传导或经神经突触传导至临近皮质或远隔脑区皮质, 改变不局限于目标皮质的大脑生理活动, 改善皮质代谢及脑血流, 同时影响大脑神经元可塑性及皮质重塑, 促进脑细胞功能恢复, 达到促醒治疗效果^[12-13]。

鉴于前期关于rTMS治疗pDOC患者的多项国内外研究所用的刺激靶点和刺激频率等参数设定以及刺激时程不完全相同, rTMS对pDOC患者的促醒疗效的相关研究所得的结论具有两面性^[14-16]。Cincotta等^[16]研究发现5次左侧初级运动皮质区20 Hz的rTMS对VS患者的行为和EEG没有明显改善。然而, Ge等^[15]研究报道, VS患者经20次右侧额叶背外侧区10 Hz的rTMS治疗后, CRS-R评分有显著提升。He等^[14]进行的一项非随机对照研究显示, 10次左侧额叶背外侧区10 Hz的rTMS也可以通

过提升 CRS-R 评分显示对 pDOC 患者的促醒疗效。因此, rTMS 的刺激靶点及刺激频率等不同参数设定以及不同刺激时程对研究结果的影响很大, 是 rTMS 调控治疗 pDOC 须重视的关键问题。本研究基于前期国内外文献报道, 选用的刺激靶点、刺激频率以及刺激时程均经过了谨慎的考虑。前期国内外研究报道所选用的刺激靶点主要是前额叶背外侧区和初级运动皮质区, 而本研究首次选用楔前叶作为刺激靶点, 理由如下: ①楔前叶区颅骨缺损的可能性较低。无论是在脑外伤还是脑出血术后, 额顶区颅骨是去骨瓣减压的常用部位, 因此完全有必要选择除前额叶背外侧区和初级运动皮质区之外的其他刺激靶点。②楔前叶与维持意识的高级功能密切相关^[17]。楔前叶是内部意识网络的主要功能区, 同样在意识中央环路理论中起着重要作用。③选用楔前叶作为经颅直流电刺激促醒治疗靶点的相关研究已经证实了楔前叶在 pDOC 患者恢复意识中的作用^[18-22]。rTMS 通过不同的刺激频率来调控皮质兴奋性, 低频 (<1 Hz) 主要是诱导神经突触长时程抑制 (long-term depression, LTD) 而抑制皮质兴奋, 而高频 (5~20 Hz) 则主要是诱导神经突触长时程增强 (long-term potentiation, LTP) 而易化皮质兴奋^[23-25]。虽然有低频 rTMS 促醒治疗的报道^[26], 但大量研究证实, 高频 rTMS 提升意识水平的疗效更明确, 其中以 10 和 20 Hz 的刺激频率最常用。鉴于已有 20 Hz rTMS 诱发癫痫的研究报道^[27], 本研究采用 10 Hz 的高频 rTMS。刺激时程同样是影响 rTMS 促醒疗效的关键因素之一。有研究表明, rTMS 的促醒疗效具有累积效应^[28], 目前倾向于使用长时程 rTMS, 然而最佳的刺激时程及充分延长时程所导致的安全性问题尚不清楚。本研究使用 10 Hz rTMS 持续治疗 14 d, 每日 2 次, 共计 28 次, 超过以往绝大多数国内外研究报道中使用的治疗次数, 结果显示 28 次长时程 rTMS 可明显提升 pDOC 患者的 CRS-R 评分, 改善意识状态, 且 1 个月后随访结果提示 28 次 rTMS 可能出现持续时间更长的后遗效应, 而且前期文献报道中也提示长时程 rTMS 具有持续 7 d 的后遗效应^[29-30]。此外, 本研究未出现头皮红肿、癫痫等治疗相关不良事件。因此, 未来有必要进行更长时程 rTMS 促醒治疗的研究。

pDOC 患者恢复意识的神经机制尚不清楚。为了理解 pDOC 患者意识恢复的神经机制, 笔者记录了 rTMS 治疗前后的静息态 EEG, 分别对 rTMS 治疗前后的静息态 EEG 进行频谱分析及连接性分析。频谱分析结果表明, rTMS 治疗后的高频段 (alpha 和 beta) 能量增高, 这与 Xia 等^[28]的研究结论相符, 但后者还发现 rTMS 治疗增高高频段能量的同时也减低了低频段 (delta 和 theta) 能量, 造成这种差别的原因可能与笔者选用的样本量、样本构成及静息态 EEG 数据处理方式不一致有关。高频段能量的增高与认知功能及意识水平的提升有关, 这一观点也可以

通过阿尔茨海默病和脑出血后患者高频段能量随着认知功能及意识水平的下降而减低来反向论证^[31-32]。根据意识理论假说—信息集合论, 大脑需要将高度分化的模块有效连接形成一个整合网络, 意识才能产生^[33]。因此, 脑连接性是评估意识状态的重要特征。本研究基于频谱分析结果, 进一步分析了不同脑区脑电在高频段的功能连接性。结果提示, 治疗后的额-中央-顶区在高频段的功能连接较治疗前明显增强, 提示神经元网络之间的功能交互作用增强, 而这可能是 pDOC 患者重新获得意识的潜在神经机制。

本研究也存在一些不足之处: ①样本量小, 需要后期开展多中心、大样本的研究来进一步证实 rTMS 的促醒疗效。②本研究尚不能消除自然病程恢复及常规促醒治疗对实验结果的影响, 但笔者选择的患者病程均超过 3 个月, 且 rTMS 治疗前接受持续 2 周的常规促醒治疗后意识状态无改变, 因此可以部分抵消自然病程恢复及常规促醒治疗对研究结果的影响, 后期需要进行随机对照试验来确定其临床疗效。③入选患者的意识障碍程度及病因缺乏一致性, 未来的临床试验应在更大的样本基础上根据意识障碍程度和病因设组。

综上所述, 本研究肯定了楔前叶 10 Hz rTMS 对 pDOC 患者的促醒疗效, 且参数设定以及治疗时程比较安全, 未观察到不良事件。楔前叶 10 Hz rTMS 调控楔前叶对静息态 EEG 产生的积极改变有助于解释意识恢复的神经机制。

参 考 文 献

- [1] GIACINO JT, KATZ DI, SCHIFF ND, et al. Comprehensive systematic review update summary: disorders of consciousness: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research[J]. *Neurology*, 2018, 91(10): 461-470.
- [2] 中国医师协会神经修复专业委员会意识障碍与促醒学组. 慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19(10): 977-982.
- [3] SIEBNER HR, ROTHWELL J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity[J]. *Exp Brain Res*, 2003, 148(1): 1-16.
- [4] 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.
- [5] 李琛, 段维维, 刘佳. 电刺激联合重复经颅磁刺激对脑卒中患者偏侧忽略的影响[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(2): 132-135.
- [6] 李二凤, 王雅敏, 刘凤荣, 等. 重复经颅磁刺激治疗帕金森病

- 2年随访[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2020, 47(3): 295-299.
- [7] BAI Y, XIA XY, KANG JN, et al. Evaluating the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness by using TMS-EEG[J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 473.
- [8] PISANI LR, NARO A, LEO A, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced slow wave activity modification: a possible role in disorder of consciousness differential diagnosis? [J]. *Conscious Cogn*, 2015, 38: 1-8.
- [9] NARO A, RUSSO M, LEO A, et al. A single session of repetitive transcranial magnetic stimulation over the dorsolateral prefrontal cortex in patients with unresponsive wakefulness syndrome: preliminary results[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2015, 29(7): 603-613.
- [10] MANGANOTTI P, FORMAGGIO E, STORTI SF, et al. Effect of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on brain excitability in severely brain-injured patients in minimally conscious or vegetative state[J]. *Brain Stimul*, 2013, 6(6): 913-921.
- [11] BARKER AT, JALINOU R, FREESTON IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 1 (8437): 1106-1107.
- [12] 夏小雨, 白洋, 杨艺, 等. 颅脑外伤后微意识状态重复经颅磁刺激促醒治疗的研究[J]. *临床神经外科杂志*, 2020, 17(1): 11-15.
- [13] BERGMANN TO, KARABANOV A, HARTWIGSEN G, et al. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: current approaches and future perspectives[J]. *Neuroimage*, 2016, 140: 4-19.
- [14] HE RH, WANG HJ, ZHOU Z, et al. The influence of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on endogenous estrogen in patients with disorders of consciousness[J]. *Brain Stimul*, 2021, 14(3): 461-466.
- [15] GE X, ZHANG Y, XIN T, et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in the vegetative state[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(3): 206.
- [16] CINCOTTA M, GIOVANNELLI F, CHIARAMONTI R, et al. No effects of 20 Hz-rTMS of the primary motor cortex in vegetative state: a randomised, sham-controlled study[J]. *Cortex*, 2015, 71: 368-376.
- [17] LAUREYS S, OWEN AM, SCHIFF ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3 (9): 537-546.
- [18] ZHANG R, ZHANG LP, GUO YK, et al. Effects of high-definition transcranial direct-current stimulation on resting-state functional connectivity in patients with disorders of consciousness[J]. *Front Hum Neurosci*, 2020, 14: 560586.
- [19] WANG XY, GUO YK, ZHANG YG, et al. Combined behavioral and mismatch negativity evidence for the effects of long-lasting high-definition tDCS in disorders of consciousness: a pilot study [J]. *Front Neurosci*, 2020, 14: 381.
- [20] GUO YK, BAI Y, XIA XY, et al. Effects of long-lasting high-definition transcranial direct current stimulation in chronic disorders of consciousness: a pilot study[J]. *Front Neurosci*, 2019, 13: 412.
- [21] CAI TT, XIA XY, ZHANG H, et al. High-definition transcranial direct current stimulation modulates neural activities in patients with prolonged disorders of consciousness[J]. *Brain Stimul*, 2019, 12(6): 1619-1621.
- [22] 郭永坤, 刘春颖, 杨艺, 等. 长时程重复高精度经颅直流电刺激对微意识状态患者意识恢复的影响[J]. *第三军医大学学报*, 2021, 43(15): 1454-1459.
- [23] CIRILLO G, DI PINO G, CAPONE F, et al. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation[J]. *Brain Stimul*, 2017, 10(1): 1-18.
- [24] HALLETT M. Transcranial magnetic stimulation: a primer[J]. *Neuron*, 2007, 55(2): 187-199.
- [25] HALLETT M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain[J]. *Nature*, 2000, 406(6792): 147-150.
- [26] 吕超, 费舟, 胡学安, 等. 低频重复经颅磁刺激对颅脑损伤后植物状态患者的促醒作用[J]. *中国医药导报*, 2016, 13(17): 69-72.
- [27] CAVINATO M, IAIA V, PICCIONE F. Repeated sessions of sub-threshold 20-Hz rTMS. Potential cumulative effects in a brain-injured patient[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(9): 1893-1895.
- [28] XIA XY, LIU Y, BAI Y, et al. Long-lasting repetitive transcranial magnetic stimulation modulates electroencephalography oscillation in patients with disorders of consciousness[J]. *Neuroreport*, 2017, 28(15): 1022-1029.
- [29] LIU XY, MENG FX, GAO J, et al. Behavioral and resting state functional connectivity effects of high frequency rTMS on disorders of consciousness: a sham-controlled study[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 982.
- [30] HE FP, WU M, MENG FX, et al. Effects of 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness: a resting-state electroencephalography study[J]. *Neural Plast*, 2018, 2018: 5036184.
- [31] KANDA PAM, TRAMBAIOLLI LR, LORENA AC, et al. Clinician's road map to wavelet EEG as an Alzheimer's disease biomarker[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2014, 45(2): 104-112.
- [32] ZENG K, WU XD, CAI HD, et al. Relationship between EEG beta power abnormality and early diagnosis of cognitive impairment post cerebral hemorrhage[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2013, 44 (3): 203-208.
- [33] TONONI G. An information integration theory of consciousness [J]. *BMC Neurosci*, 2004, 5: 42.

责任编辑:王荣兵