

# 应用顶叶重复经颅磁刺激改善最小意识状态患者意识水平的一例报道

张晔<sup>1</sup> 万小萍<sup>1</sup> 王勇<sup>2</sup> 李小俚<sup>3</sup> 杜巨豹<sup>1</sup> 刘秀贞<sup>1</sup> 宋为群<sup>1</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学宣武医院康复医学科,北京 100053; <sup>2</sup>珠海澳大科技研究院,珠海 519031;

<sup>3</sup>北京师范大学认知神经与学习国家重点实验室,北京 100875

通信作者:宋为群,Email:songwq66@126.com

基金项目:科技创新 2030+2021ZD0204300;国家自然科学基金资助项目(82102658,81873723);

北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助(QML20230813)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2023.11.017

慢性意识障碍是指因严重脑损伤导致意识缺失大于 28 d 的病理状态<sup>[1]</sup>,目前尚无循证医学证据支持的促醒治疗手段。重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)具有无创等优势,逐渐被应用于多种神经系统疾病的治疗中<sup>[2]</sup>。大部分针对意识障碍患者的 rTMS 研究,均选取前额叶<sup>[3-5]</sup>或初级运动皮质<sup>[6-7]</sup>作为刺激靶点,结果发现 rTMS 可以改善部分最小意识状态(minimally conscious state, MCS)患者的意识水平。

后顶叶区域是意识网络的重要脑区,当大脑参与自我相关信息的调节时,该部分皮质的活动性较高<sup>[8]</sup>。有研究表明,刺激后顶叶皮质可能会影响皮质-皮质及皮质-丘脑的连接性,从而有助于患者意识水平的恢复<sup>[9]</sup>。目前,将后顶叶作为 rTMS 刺激靶点用以治疗意识障碍的研究较为鲜见。本研究利用 rTMS 刺激 1 例 MCS 患者后顶叶皮质,取得了较好的康复疗效,报道如下。

## 一、临床资料

患者男,32 岁,主因“外伤后意识不清 4 月余”入院。患者于 4 月余前骑电动车与轿车发生碰撞,左侧头部着地,出现意识不清,呼之不应,头颅 CT 示“蛛网膜下腔出血、硬膜下出血、脑疝、颅骨多发骨折”,急行“血肿清除术+去骨瓣减压术”。术后出现肺部感染,泌尿系感染,菌血症,阵发性肌张力增高,予以气管切开,呼吸机辅助呼吸,抗感染、营养支持、促醒、降低肌张力、预防癫痫等综合治疗,肱骨骨折、多发肋骨骨折予以保守治疗,左踝关节骨折予以切开复位内固定术,并于当地医院行康复治疗,意识情况无明显改善,有睡眠-觉醒周期,有听觉惊吓反应,偶有视觉追踪,疼痛刺激无肢体反应,无反射性口部运动。为求进一步促醒,来我院康复科。

## 二、治疗方案

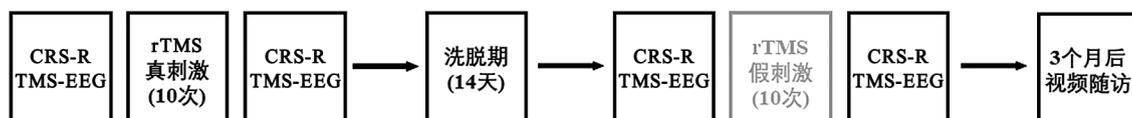
该患者首先接受连续 10 d 的 rTMS 真刺激治疗,中间间隔 14 d 的洗脱期后,再接受连续 10 d 的 rTMS 假刺激治疗(图 1)。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)脉冲强度参照

被试个体的静息运动阈值(resting motor threshold, RMT)设定,利用 Necolet Viking Quest 肌电诱发电位仪记录,表面电极置于对侧的拇短展肌肌腹,在 10 次中至少 5 次诱发肌电峰峰值高于 50  $\mu$ V 对应的最小磁刺激强度即为 RMT。真刺激中使用 10 Hz 频率的 rTMS,以 90%RMT 强度作用于患者后顶叶区域(国际 10-20 脑电系统的 Pz 位置),总共触发 1000 个脉冲,每 100 个脉冲为 1 组,每组脉冲中间间隔 30 s。假刺激作为对照刺激,使用相同的参数,以线圈与头皮垂直方向施加脉冲。TMS 设备选用英国 Magstim 公司生产的 Magstim Rapid<sup>2</sup> 刺激器,该刺激器配备半径 70 mm 的“8”字形线圈,可以产生脉冲宽度大约 0.1 ms 的双相脉冲。实验采取多项噪音防范措施,为了减少 TMS 脉冲噪声产生的听觉诱发电位,实验过程中患者佩戴入耳式耳塞,为了减少声音通过头骨传导,在线圈与患者头皮之间加一块薄海绵垫。在研究过程中,该患者还接受了基本的康复措施和药物治疗。患者家属签署了知情同意书,本研究获得了首都医科大学宣武医院伦理委员会批准,审批号:临研审[2022]022 号。

## 三、评估方法

1.行为学量表评估:患者入科 3~4 d 后,由两名对实验流程不了解、但有丰富经验的医师,对该患者进行刺激前后的行为学量表评估,并于治疗结束后 3 个月进行视频随访。行为学评估采用 CRS-R 进行,该量表包含 6 个分量表,从听觉、视觉、运动、口腔运动/言语、交流功能、唤醒程度 6 个方面进行综合评价<sup>[10]</sup>。

2.TMS-EEG 评估:在真刺激前后和刺激全部结束后,对该患者分别进行 TMS-EEG 评估,采取同上的 RMT 测量方法和噪音防范措施。在获取数据时,用 TMS 在左侧背外侧前额叶(国际 10-20 脑电系统的 F3 位置)触发 200 次脉冲,同时记录诱发 EEG 信号。脑电记录采用 TMS 兼容的 PN-NET-64 型脑电放大器(北京产),脑电帽包含 64 个银/氯化银电极,电极位置根据国际标准 10-10 布置,实验过程中每个电极的阻抗均低于



注:昏迷恢复量表修订版(coma recovery scale-revised, CRS-R);脑电图(electroencephalogram, EEG)

图 1 实验流程图

5 kΩ, 滤波器参数设定为带通滤波, 采样率 2500 Hz。数据采集过程中, 患者保持觉醒状态, 一旦出现睡眠特征, 立即中断数据采集, 并使用标准 CRS-R 规范觉醒患者。

四、TMS-EEG 数据处理

基于 MATLAB 环境下进行 TMS-EEG 的数据分析。首先导入原始数据, 配置电极位置, 检测并标记 TMS 脉冲, 提取 TMS 前后 EEG 数据 (-1000~1000 ms); 基线校正 (-500~-110 ms), 检测并剔除含有噪音、肌肉活动或眼球运动的片段; 对 TMS-EEG 数据进行降采样 (1000 Hz), 并进行带通滤波 (1~80 Hz)。然后利用独立成分分析, 剔除包含有大量残余 TMS 诱发的伪影, 以及与眼球运动、眨眼和肌肉活动相关伪影的独立分量。

绘制该患者全脑 TMS 诱发成分 (TMS-evoked potential, TEP) 的蝶形图, 计算全局平均场强度 (global mean field potential, GMFP) 和局部平均场强度 (local mean field potential, LMFP), 计算方法如下:

$$GMFP(t) = \sqrt{\left[ \frac{\sum_i^k (V_i(t) - V_{mean}(t))^2}{k} \right]}$$

其中  $k$  表示电极数,  $V_i$  表示电极  $i$  的电压,  $V_{mean}$  表示所有电极电压的平均值。将大脑分为 3 个脑区来计算 LMFP, 包括额叶 (F7、F5、F3、F1、Fz、F2、F4、F6、F8), 中央区 (T7、C5、C3、C1、Cz、C2、C4、C6、T8) 和顶叶 (P7、P5、P3、P1、Pz、P2、P4、P6、P8)。

此外, 本研究还计算了用于表征 TEP 时域复杂度的快速扰动复杂指数 (fast perturbational complexity index, PCIst), 即将主成分信号的量化值累加。TEP 单个主成分的量化值有主要转移矩阵复杂度 (principal transition complexity, PTC), 其中  $i$  表示转移矩阵的个数,  $j$  表示通道,  $k$  表示时间:

$$PTC_i = \frac{(\text{sum}[T_{j,k}(\text{后})] - \text{sum}[T_{j,k}(\text{前})])}{T_{\text{前}} * T_{\text{后}}}$$

五、统计学方法

本研究采用双样本 Kolmogorov-Smirnov 检验 (KS 检验), 比较真刺激与假刺激前后诱发局部电位的差异, 通过错误发现率 (false discovery rate, FDR) 调整多重测试, 以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

六、结果

1. 行为学变化: 真刺激治疗前, 该患者的 CRS-R 评分为 7

分, 诊断为 MCS-。经 10 次 rTMS 真刺激治疗后, 评分提升至 14 分。评分增加的原因是患者出现了听觉遵从反应、自发运动和口部反射运动, 诊断调整为 MCS+。间隔 14 d 的洗脱期后, 该患者 CRS-R 评分为 12 分。在 rTMS 假刺激后, 由于运动分量得分的增加, CRS-R 得分为 13 分, 诊断维持 MCS+。在 3 个月后的视频随访中, 该患者的 CRS-R 评分增加到 22 分, 能够产生可理解的语言, 并功能性地使用物体, 可以重复地按照命令出现遵从运动, 诊断调整为脱离最小意识状态 (emergence of the minimally conscious state, EMCS)。

2. 电生理变化: ①患者 rTMS 真刺激前后的 TEP 蝶形图, 详见图 2A、2B; rTMS 假刺激前后的 TEP 蝶形图, 详见图 3A、3B。结果显示 rTMS 真刺激后 TMS-EEG 与基线状态明显不同, 表现出多通道更为活跃的反应, 而 rTMS 假刺激后的结果与刺激前相似; ②患者 rTMS 真刺激和假刺激前后的 GMFP 情况, 详见图 2C、3C。结果发现 rTMS 真刺激后 (红色) 与刺激前 (蓝色) 相比, 患者的全脑反应增强, 但 rTMS 假刺激前后的结果基本类似; ③患者 rTMS 真刺激前后, 额叶、中央区、顶叶的 LMFP, 详见图 2D、2E、2F; rTMS 假刺激前后, 额叶、中央区、顶叶的 LMFP, 详见图 3D、3E、3F。结果表明在 rTMS 真刺激后 100~400 ms, 额叶、中央区和顶叶区域的 LMFP 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), rTMS 假刺激后未见有统计学差异的区域。患者接受 rTMS 真刺激前后不同脑区不同时间段的 TEP 结果, 详见表 1。

3. PCIst 变化: 该患者基线时 PCIst 为 20, 真刺激后为 30, 洗脱期后为 25, 假刺激后为 30。患者 PCIst 随时间变化的线形图, 与其 CRS-R 分值的变化趋势一致, 详见图 4。

七、讨论

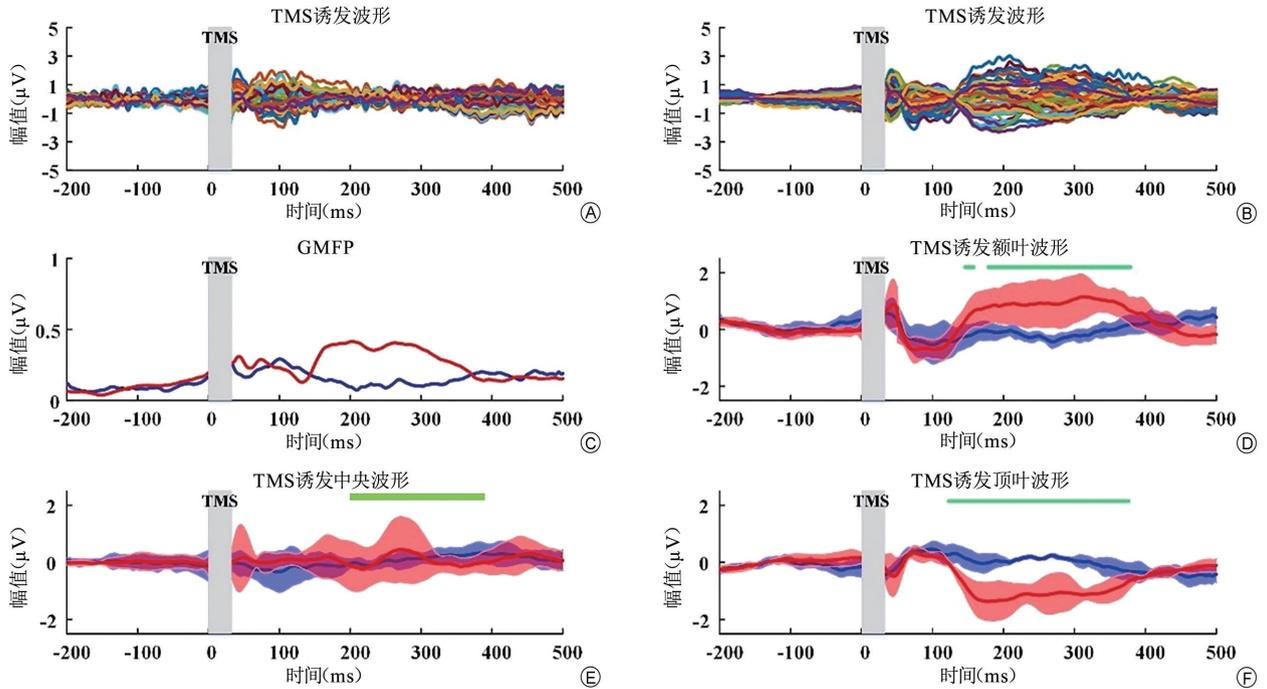
本研究将后顶叶作为 rTMS 刺激靶点治疗 1 例 MCS 患者, 观察其对患者意识水平的作用。选取 TMS-EEG 作为疗效评估手段, 结果发现 TMS 可引发多通道出现较为活跃的反应, 提示治疗后患者的皮质兴奋性和连接性增强, 后期的随访结果也在一定程度上证实了治疗的有效性。

网络靶向治疗逐渐成为无创脑调控领域的研究热点。在意识相关理论的基础上, M1 区、左右背外侧前额叶区是常选择的刺激部位。本研究选取后顶叶区域作为刺激靶点, 主要是依据整合信息理论中后部皮质对意识产生具有重要性这一论点,

表 1 患者接受 rTMS 真刺激前后不同脑区不同时间段的 TEP 结果

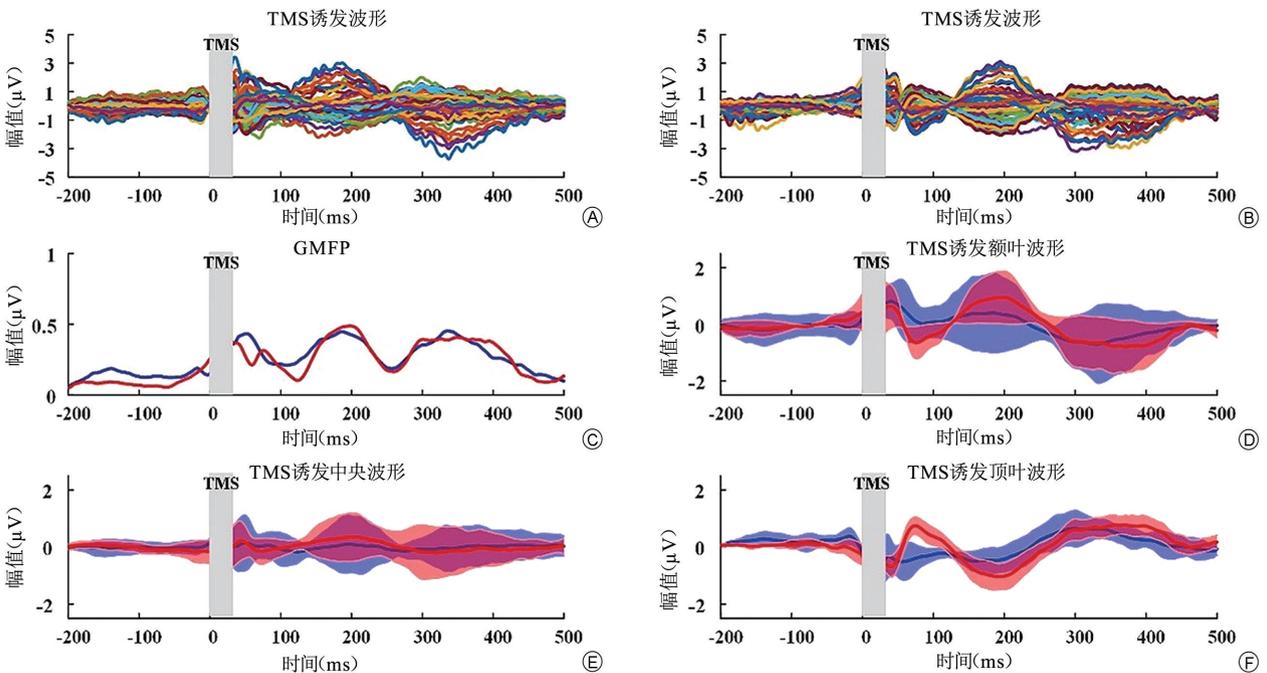
	真刺激								
	全部	基线	响应	1~100 ms	101~200 ms	201~300 ms	301~400 ms	401~500 ms	
TEP-额叶 (刺激前)	0.02±0.27	0.11±0.12	0.02±0.30	0.07±0.40	0.24±0.16	0.25±0.11	0.01±0.15	0.32±0.11	
TEP-额叶 (刺激后)	0.28±0.53	0.01±0.13	0.39±0.58	0.08±0.54	0.23±0.59	0.91±0.05 <sup>a</sup>	0.91±0.21 <sup>a</sup>	0.03±0.21	
TEP-中央区 (刺激前)	0.02±0.16	0.01±0.04	0.03±0.18	0.16±0.10	0.14±0.06	0.03±0.08	0.25±0.05	0.18±0.09	
TEP-中央区 (刺激后)	0.05±0.14	0.01±0.03	0.07±0.16	0.02±0.12	0.09±0.07	0.14±0.25 <sup>a</sup>	0.03±0.08 <sup>a</sup>	0.19±0.08	
TEP-顶叶 (刺激前)	0.06±0.24	0.09±0.11	0.05±0.27	0.03±0.31	0.15±0.15	0.13±0.06	0.17±0.14	0.41±0.06	
TEP-顶叶 (刺激后)	0.43±0.53 <sup>a</sup>	0.01±0.13	0.61±0.53 <sup>a</sup>	0.03±0.25	0.76±0.61 <sup>a</sup>	1.14±0.08	0.90±0.22 <sup>a</sup>	0.26±0.10 <sup>a</sup>	
	假刺激								
	全部	基线	响应	1~100 ms	101~200 ms	201~300 ms	301~400 ms	401~500 ms	
TEP-额叶 (刺激前)	0.04±0.35	0.09±0.07	0.03±0.41	0.44±0.29	0.29±0.11	0.16±0.32	0.55±0.12	0.13±0.09	
TEP-额叶 (刺激后)	0.04±0.48	0.03±0.15	0.05±0.57	0.10±0.53	0.45±0.46	0.19±0.50	0.71±0.06	0.27±0.23	
TEP-中央区 (刺激前)	0.01±0.08	0.02±0.03	0.01±0.10	0.11±0.11	0.04±0.09	0.04±0.08	0.01±0.05	0.05±0.02	
TEP-中央区 (刺激后)	0.01±0.14	0.03±0.09	0.01±0.16	0.06±0.13	0.18±0.12	0.11±0.17	0.12±0.05	0.05±0.04	
TEP-顶叶 (刺激前)	0.03±0.38	0.21±0.08	0.04±0.42	0.51±0.22	0.38±0.10	0.18±0.36	0.50±0.15	0.02±0.11	
TEP-顶叶 (刺激后)	0.04±0.49	0.04±0.08	0.04±0.58	0.03±0.53	0.51±0.49	1.19±0.51	0.71±0.06	0.256±0.24	

注: 与刺激前比较, <sup>a</sup> $P < 0.05$



注:患者接受 rTMS 真刺激前后的 TEP 蝶形图,详见图 2A、2B;患者接受 rTMS 真刺激前(蓝色)和真刺激后(红色)的 GMFP 情况,详见图 2C;患者接受 rTMS 真刺激前(蓝色)和真刺激后(红色),额叶、中央区、顶叶的 LMFP 情况,详见图 2D、2E、2F

图 2 患者接受 rTMS 真刺激前后的电生理变化



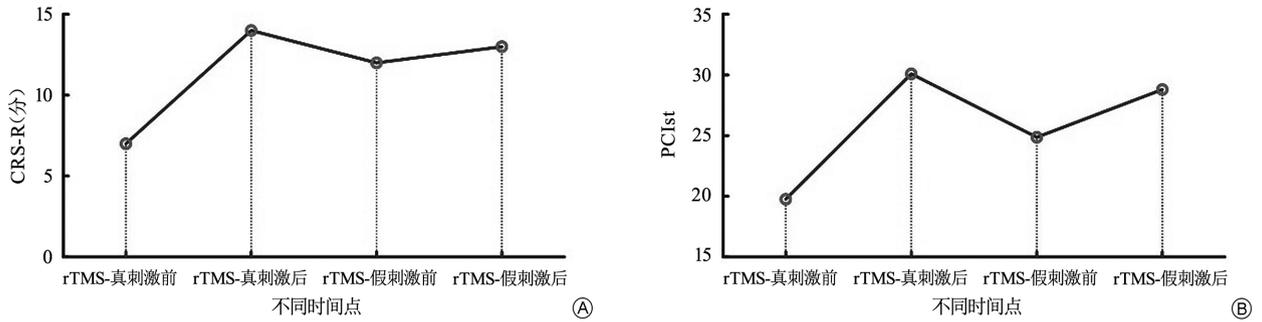
注:患者接受 rTMS 假刺激前后的 TEP 蝶形图,详见图 3A、3B;患者接受 rTMS 假刺激前(蓝色)和假刺激后(红色)的 GMFP 情况,详见图 3C;患者接受 rTMS 假刺激前(蓝色)和假刺激后(红色),额叶、中央区、顶叶的 LMFP 情况,详见图 3D、3E、3F

图 3 患者接受 rTMS 假刺激前后的电生理变化

其针对的是与意识密切相关的默认网络,反映的是意识的内在知觉部分<sup>[8]</sup>。有研究表明,顶叶皮质可以充当指导大脑区域神经活动扩展的角色<sup>[11]</sup>。本研究结果也支持顶叶可以作为潜在治疗靶点这一结论。考虑到意识障碍患者的脑损伤病因具有多样性,我们在相关重点意识理论基础上,进行了多靶点联合

刺激,从单靶点过渡到多靶点治疗,旨在以点带面提升整体脑区的兴奋性<sup>[12]</sup>。推测认为这可能会成为无创神经调控发展的重要趋势,但仍需大样本的临床研究加以验证。

研究表明,大脑的连接不仅仅局限于各个脑区之间的信号传递,在行为与认知的出现方面也有所体现,其在一定程度上



注: CRS-R 随时间变化的线形图, 详见图 4A; PCIst 随时间变化的线形图, 详见图 4B

图 4 患者不同时间点 CRS-R 和 PCIst 的变化

源自皮质区域之间的相互作用<sup>[13]</sup>。意识障碍的出现, 可以看作是患者皮质-皮质及皮质-丘脑之间的“失连接综合征”, 而 TMS-EEG 技术能够直接检测到大脑皮质的诱发活动, 具有揭示局部和全局脑网络变化的能力, 包括刺激区域大脑皮质的兴奋性和长距离皮质间的有效连接, 是测量皮质连接性的重要电生理学工具<sup>[14]</sup>, 在理解治疗潜在机制方面具有重要作用<sup>[15]</sup>。TEP 作为常用的 TMS-EEG 时域分析方法, 由一系列不同时延成分组成, 特定时延 TEP 的成分能够表示皮质的兴奋性或抑制性, 而整个 TEP 成分则能够表示皮质的兴奋性和抑制性平衡情况。TMS-EEG 的另一个主要指标为 PCI, 但由于计算方法复杂, 限制了其在临床的应用。本研究使用的 PCIst 指标在 PCI 的基础上进行了简化, 结果表明 PCIst 的变化趋势与 CRS-R 相一致, 进一步验证了 PCIst 在临床疗效评估中的可用性<sup>[16]</sup>。

综上所述, 在常规促醒康复治疗的同时, 采用顶叶 rTMS 治疗可有效改善 MCS 患者的意识水平与皮质兴奋性。今后本课题组将继续收集更多病例, 以期进一步验证该方案的有效性, 并探明其潜在的机制。

### 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. DOI: 10.1212/WNL.0000000000005928.

[2] Somaa FA, de Graaf TA, Sack AT. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of neurological diseases[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 793253. DOI: 10.3389/fneur.2022.793253.

[3] 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. DOI: 10.1016/j.brs.2021.02.014.

[4] Xia X, Wang Y, Li C, et al. Transcranial magnetic stimulation-evoked connectivity reveals modulation effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with disorders of consciousness[J]. *Neuroreport*, 2019, 30 (18): 1307-1315. DOI: 10.1097/WNR.0000000000001362.

[5] Xia X, Bai Y, Zhou Y, et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in disor-

ders of consciousness [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 182. DOI: 10.3389/fneur.2017.00182.

[6] Liu X, Meng F, 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. DOI: 10.3389/fneur.2018.00982.

[7] He F, Wu M, Meng F, 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. DOI: 10.1155/2018/5036184.

[8] Seth AK, Bayne T. Theories of consciousness [J]. *Nat Rev Neurosci*, 2022, 23 (7): 439-452. DOI: 10.1038/s41583-022-00587-4.

[9] Huang W, Wannez S, Fregni F, et al. Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: a sham-controlled randomized clinical trial [J]. *Brain Stimul*, 2017, 10 (3): 718-720. DOI: 10.1016/j.brs.2017.02.001.

[10] Kondziella D, Bender A, Diserens K, et al. European Academy of Neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness [J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27 (5): 741-756. DOI: 10.1111/ene.14151.

[11] Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation [J]. *Curr Biol*, 2017, 27 (18): R994-R996. DOI: 10.1016/j.cub.2017.07.060.

[12] Zhang Y, Chen W, Zhang T, et al. P300 correlates with tDCS response in minimally conscious state patients [J]. *Neurosci Lett*, 2022, 774: 136534. DOI: 10.1016/j.neulet.2022.136534.

[13] de Schotten MT, Forkel SJ. The emergent properties of the connected brain [J]. *Science*, 2022, 378 (6619): 505-510. DOI: 10.1126/science.abq2591.

[14] Bai Y, Lin Y, Ziemann U. Managing disorders of consciousness: the role of electroencephalography [J]. *J Neurol*, 2021, 268 (11): 4033-4065. DOI: 10.1007/s00415-020-10095-z.

[15] Bai Y, Xia X, Kang J, et al. Evaluating the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on disorders of consciousness by using TMS-EEG [J]. *Front Neurosci*, 2016, 10: 473. DOI: 10.3389/fnins.2016.00473.

[16] Wang Y, Niu Z, Xia X, et al. Application of fast perturbational complexity index to the diagnosis and prognosis for disorders of consciousness [J]. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2022, 30: 509-518. DOI: 10.1109/TNSRE.2022.3154772.

(修回日期: 2021-03-23)

(本文编辑: 凌 琛)