

·临床研究·

重症脑损伤昏迷患者重复经颅磁刺激前后的局部脑电图变化*

何任红¹ 郑碧娥¹ 吴红璞¹ 范建中^{1,2}

摘要

目的:探讨重症昏迷脑损伤患者经重复经颅磁刺激(rTMS)干预后脑电图(EEG)的前后变化,以期了解rTMS是否可以作为一种促醒治疗方法。

方法:募集重症脑损伤患者10例,所有患者均处于昏迷状态(GCS<9),患者戴上TMS兼容电极帽,采用TMS兼容的EEG设备,在rTMS刺激前采集EEG20min;然后rTMS刺激左侧额叶背外侧区15min,刺激频率为15Hz,刺激强度80%运动阈值,未测出运动阈值者选择45%的最大输出强度;刺激结束后,继续采集EEG20min;观察rTMS刺激前后的EEG变化,分析Fp1、F3、C3、F7和T3总共5个通道的平均功率和慢波功率比在刺激前后间的差异。

结果:相比于干预前,rTMS干预后的EEG波形分化会变好,平均功率呈下降趋势,其中在F3和C3通道上的差异具有显著性。5个通道的慢波比均显著降低。

结论:rTMS刺激可以改善昏迷患者的EEG,也许可以作为脑损伤昏迷患者促醒的一种潜在治疗方法。

关键词 重复经颅磁刺激;脑电图;昏迷;促醒

中图分类号:R741,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2019)-12-1418-05

The local change of EEG in the severe brain injury patients after rTMS intervention/HE Renhong, ZHENG Bi'e, WU Hongying, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2019, 34(12): 1418—1422

Abstract

Objective: To explore the local change of EEG in the severe brain injury patients after the intervention of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and then investigating the possibility of rTMS to be an awakening up treatment.

Method: Ten coma patients after severe brain injury (GSC<9) were recruited to attend this study. EEG was gathered using TMS compatible EEG system before and after rTMS intervention. The procedure is as followings, the stimulating site is left dorsolateral frontal lobe, the frequency was 15Hz, the intensity was 80% motor threshold (if no motor threshold, 45% maximum intensity was chosen), the time of gathering EEG is no less than 20 min. The mean power and the rate of slow wave in Fp1、F3、C3、F7 and T3 channels were analyzed.

Result: The EEG will be better after rTMS intervention. The mean power in five channels has decreasing trend and the difference in F3 and C3 is significant. The DTR in most channels is obviously decreased.

Conclusion: rTMS can improve the EEG performance and may be a potential method to arouse awareness.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, Nanfang Hospital, Southern Medical University, 510515

Key word repetitive transcranial magnetic stimulation; electroencephalogram; coma; arousing awareness

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2019.12.005

*基金项目:广东省援疆科技项目专项基金(2017B020247001);南方医科大学南方医院院长基金(2015B014)

1 南方医科大学南方医院康复医学科,广州,510515; 2 通讯作者

作者简介:何任红,男,博士,主管治疗师; 收稿日期:2018-10-09

重型脑损伤的患者(比如重型脑外伤、大面积脑梗死、脑出血)在生命得到救治后大部分会处于昏迷状态,有相当一部分患者会处于持续植物状态,而一般认为昏迷的持续时间与患者功能预后呈负相关,因此针对昏迷患者的促醒康复治疗尤为重要^[1]。临床上促醒的康复治疗方法众多,然而仍缺乏具有确切临床疗效的治疗方法,重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)因瞬间高强度脉冲磁刺激能引起神经元电生理的改变,进而引起一系列生理生化变化,从而改善脑损伤患者的脑功能,已有文献报道rTMS可改善脑损伤后的认知功能^[2],脑卒中后的运动功能^[3],因此rTMS已成为脑损伤康复治疗常用方法。目前关于rTMS是否可用于昏迷患者促醒治疗的相关文献较少,并且结果也存在差异性,有研究报道rTMS刺激M1区^[4]和左额叶背外侧区^[5]可以改善昏迷患者意识状态,然而也有研究报道rTMS刺激左侧M1无益于改善昏迷患者的意识状态^[6]。因此本研究旨在探讨重症昏迷脑损伤患者在rTMS刺激前后的EEG即刻变化,以期进一步了解rTMS在促醒中的作用。

1 资料与方法

1.1 临床资料

募集2018年4—8月入住我科重症强化康复单元(IRCUCU)中的昏迷患者10例,均为昏迷状态(GCS均 <9 分, 4.8 ± 2.1),病程2—5个月,年龄 49.7 ± 11.58 岁。10例患者中男性4例,女性6例,脑外伤3例,大面积脑梗死3例,脑出血4例,有接受开颅手术5例,保守治疗5例。所有患者均无rTMS治疗禁忌证,患者家属均对本次实验知情同意。

1.2 实验方法

所有患者在测试前2h暂停所有康复治疗,除了一些基础用药(比如降血压、降血糖等药物),在测试前2h同时也暂停营养神经等药物治疗,并按如下实验步骤进行测试:①确定运动阈值(motor threshold, MT):酒精擦拭左右两侧拇短展肌,表面电极贴于肌腹处,电极间距不低于2cm,rTMS(武汉依瑞德科技有限公司)刺激位置选择双侧M1运动区,连续刺激10次有5次肌电值 $>50\mu\text{V}$ 时的刺激强度则为MT,实验中选用的强度为80%MT。如果患者未引

出相应运动电位,则选定45%最大输出强度作为实验刺激强度。②采集rTMS刺激前的脑电图(electroencephalogram, EEG):用酒精擦拭患者头部及双侧耳垂去脂降低阻抗,给患者戴上TMS兼容的特制电极帽,电极帽为19导,按照10%—20%系统导联的国际标准放置,本实验中使用耳垂电极作为EEG分析的参考电极;注入导电膏,测试阻抗,保证每导阻抗低于 $5\text{k}\Omega$,采用TMS兼容的EEG设备(NeuroOne, 芬兰)采集EEG,采集时间不低于20min,保证出现稳定EEG时间不少于10min,然后进行rTMS刺激,rTMS刺激过程中全程采集EEG。③进行rTMS刺激:所有患者均选择刺激左侧额叶背外侧区(F3位置),频率选择高频15Hz,刺激个数10个,间歇时间10s,总刺激时间15min。④采集rTMS刺激后的EEG:刺激结束后,关闭rTMS刺激仪,继续采集EEG时间不低于20min,同样保证出现稳定EEG时间不少于10min,然后结束本实验。

1.3 数据分析方法

①EEG数据导入基于Matlab的EEGLAB中,经电极定位、0.5—45Hz带通过率和A1A2重参考,然后自动和手动删除一些不良脑电信号,最后选择Fp1、F3、C3、F7和T3总共5个通道作为EEG局部变化。②截取稳定EEG中的5min片段作为本研究中的分析数据,2s作为一个计算单位,进行短时傅立叶转换(STFT),计算得出每个通道的平均功率与 α 、 β 、 δ 和 θ 四个频带的功率,并计算慢波比(DTR: $\delta + \theta / \alpha + \beta + \delta + \theta$)。③比较刺激前后5个通道的平均功率和DTR。

1.4 统计学分析

所有数据使用SPSS20.0进行分析,符合正态分布的计量数据,使用配对 t 检验统计分析。

2 结果

2.1 刺激前后EEG图形变化

10例昏迷患者中,其EEG均异常,有6例为中高幅慢波,4例为 θ 阵发型EEG。在整个实验过程中,所有患者均未有癫痫发作,EEG中未记录到尖波、棘波等癫痫波。单纯观察EEG图形可以发现大部分患者经rTMS刺激后,EEG波形分化会改善,慢波会减少,在一些导联中会引起高频振荡,见图1。

2.2 刺激前后平均功率比较

与刺激前相比,rTMS 刺激后平均功率总体呈下降趋势,其中只有 F3 和 C3 通道的平均功率具有显著差异,见表1。

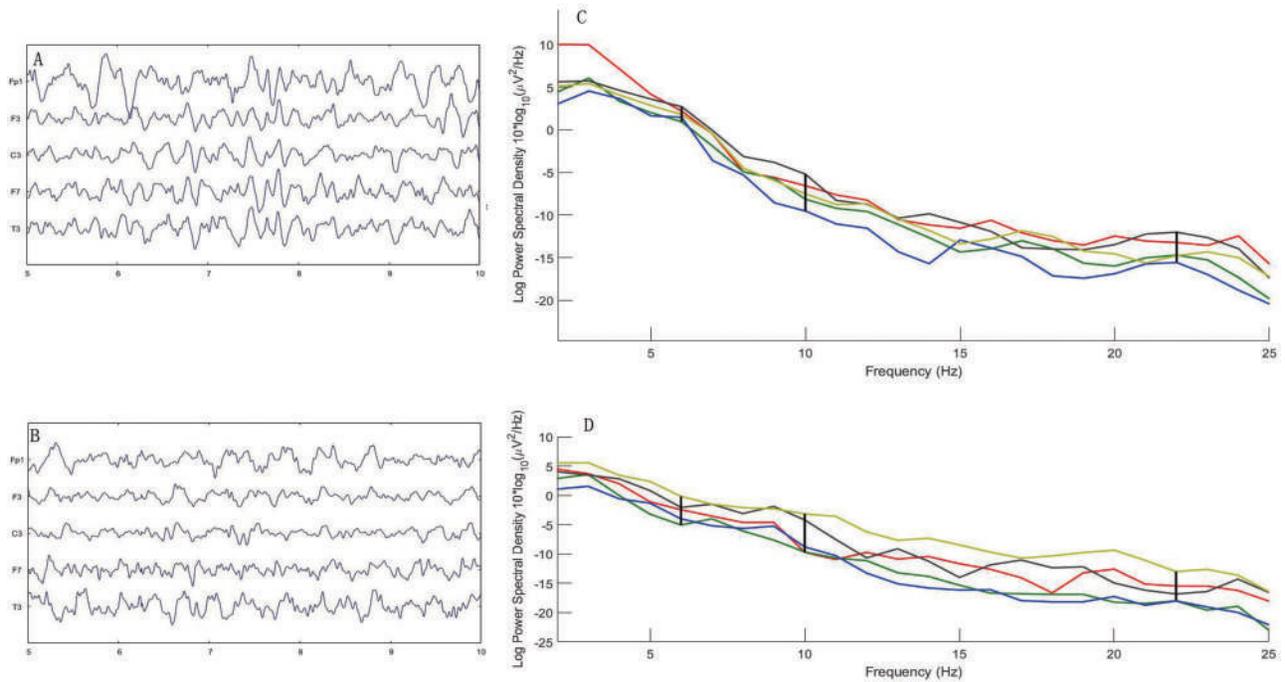
2.3 刺激前后 DTR 比较

与刺激前相比,所有通道的慢波比均下降,只有 C3 通道的慢波比差异不显著,见表2。

3 讨论

昏迷表现为大脑对外界的刺激丧失反应,是重型脑损伤的一个常见症状,属于严重的意识功能障碍,临床上评估昏迷的方法众多^[7],而 EEG 是其中一个重要方法,通过分析 EEG 可以大致辨别昏迷、最小意识状态、闭锁综合征等意识状态^[8]。昏迷患者的 EEG 常呈异常的表现,包括中高幅慢波型、发作波型、 α 昏迷、 β 昏迷、平坦型、爆发抑制型等类型,其

图1 EEG 图形和频谱图



A、B为刺激前后的EEG,可观察到图B明显慢波减少,波形较好;C、D为刺激后的频谱图,可观察到在高频部分明显升高。

表1 刺激前后平均功率的比较

($\bar{x}\pm s, \mu V^2/Hz$)

组别	Fp1	F3	C3	F7	T3
刺激前	115.79±144.46	75.24±70.61	65.45±51.23	77.80±78.85	79.14±74.35
刺激后	109.31±103.12	41.99±30.21	39.08±35.42	65.30±53.85	52.17±47.87
t,P	0.265,0.797	2.292,0.048	2.498,0.034	0.769,0.461	2.125,0.063

表2 刺激前后DTR的比较

($\bar{x}\pm s$)

组别	Fp1	F3	C3	F7	T3
刺激前	85.41±11.00	88.76±10.44	90.25±9.16	92.59±8.23	87.37±8.65
刺激后	78.63±12.02	82.21±12.52	77.37±16.25	83.48±8.65	76.69±9.46
t,P	4.979,0.002	5.017,0.002	2.191,0.065	5.411,0.001	4.276,0.004

中以中高幅慢波最为常见^[9],在本研究中的10例昏迷患者,其EEG均异常,有6例为中高幅慢波,4例为 θ 阵发型EEG,因此本研究中纳入的10例昏迷患者具有较好的代表性。EEG类型不同其预后也存在差异,在评估预后中观察EEG反应性是一个有效方法,有研究报道如果昏迷患者的EEG对疼痛刺激和声音刺激有反应,其远期预后相比于无反应者较好^[10];而在促醒治疗方法中,正中神经电刺激如能引出EEG锁时反应,其治疗效果也会更佳,因此EEG似乎也可以用于评价促醒方法的有效性^[11]。

不论是因车祸引起的脑外伤还是因脑血管意外引起的脑卒中等脑损伤疾病,其发病率在临床上均逐渐升高,随着重症医学救治水平的提高,临床上重症脑损伤昏迷患者越来越多,因此促醒是脑损伤昏迷患者康复治疗的首要任务。一般认为昏迷发生的常见原因包括大脑皮质的损伤引起意识内容的丧失和网状上行系统的损伤使大脑皮质不能与外界信息交流^[12],故临床上以重型脑外伤和脑干出血或梗死的患者最易出现昏迷状态,因此促醒的治疗方法也以改善脑皮质功能及恢复信息传导途径为目的^[13]。正中神经电刺激用于促醒的治疗,则可以促进信息传导通路的恢复^[14],而经颅直流电促醒的主要方法则是以改善脑皮质功能为主^[15]。而本研究使用的rTMS则被认为是刺激大脑皮质最有效和无创的方法之一。

rTMS作为一种磁刺激手段,广泛用于神经、精神、心理等领域,其主要作用原理是通过时变脉冲电流产生脉冲磁场,进而在受刺激的脑皮质内诱发感应电流,从而刺激神经元,产生诱发电位,进而改变大脑局部皮质的兴奋性。rTMS分高频刺激和低频刺激,一般认为高频刺激可以引起脑皮质的兴奋,而低频刺激则可起抑制作用。有文献报道TMS可以引起脑电活动的振荡,影响的脑电活动频率集中在 α 和 β 频段^[16],研究认为8—12Hz的 α 振荡反应的是大脑获取和处理信息的过程^[17],而在本研究中也有类似的发现,经过rTMS刺激后大部分昏迷患者EEG波形会改善,同时会存在高频振荡现象,因此似乎可以认为rTMS可以改善昏迷状态。

进一步分析rTMS刺激前后的绝对功率,我们发现所有通道的绝对功率均具有下降趋势,虽然只

有F3和C3两个通道的绝对功率在刺激前后具有显著性差异,但是分析刺激前后的慢波比,我们发现大部分通道的慢波比均显著下降,因此我们认为rTMS刺激可以降低局部EEG的绝对功率,减少EEG慢波成分,从而改善昏迷患者的EEG。由于F3和C3两个位置是rTMS刺激点附近位置,因此受rTMS影响较大,或者本研究的刺激时间较短,尚不能引起其他位置的EEG变化,但是总体而言我们认为rTMS可以改善昏迷患者的脑功能,达到促醒目的。这可能的机制是因为rTMS不仅可以直接激活受刺激的神经元,而且还可以改善脑功能网络,提高远隔脑区功能^[18],而昏迷的发生机制之一就是脑区间信息交流网络的破坏,从而使得患者不能与外界应答,因此我们推测rTMS通过改善脑功能网络也许是改善昏迷患者意识状态的机制之一,比如默认脑网络与意识障碍关系密切,而通过改善此脑网络可以达到促醒的目的^[19]。据文献报道TMS诱发的 α 振荡活动与大脑自发性的 α 波形成机制是一致的^[17],而 α 波段是清醒时的主要脑电活动,因此rRMS刺激也可能是通过增加 α 波段的电活动,进而达到促进神经元功能恢复。

总之,rTMS可以改变昏迷患者的异常EEG,使波形分化变好,慢波成分降低,因此rTMS可以改善昏迷患者的脑功能,进而达到促醒治疗的目的。然而本研究也存在一定的不足,首先是刺激部位均选择了左侧额叶背外侧区,可能同一刺激点并不适合所有的脑昏迷;其次是刺激频率均选择了15Hz,而频率是影响rTMS刺激效果的重要参数之一,不同临床情况也许需要选择不同的频率;最后是刺激强度,虽然有研究认为刺激强度不是脑电活动的关键因素^[20],但是昏迷时间的长短也许需要不同的刺激强度。最后是本研究纳入的样本量相对不足,虽然实验取得预期结果,但也有文献不支持此结论,因此有必要开展一个大样本量、多中心、随机对照的临床研究,才能指导临床应用;以上几点不足我们将在下一步的研究中去探讨,从而为rTMS用于昏迷患者的促醒治疗提供临床参考。

参考文献

- [1] Portaccio E, Morrocchesi A, Romoli AM, et al. Improve-

- ment on the coma recovery scale-revised during the first four weeks of hospital stay predicts outcome at discharge in intensive rehabilitation after severe brain injury[J]. Arch Phys Med Rehabil,2018,99(5):914—919.
- [2] Neville IS, Hayashi CY, El H S, et al. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the cognitive rehabilitation of traumatic brain injury (TBI) victims: study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials,2015,16:440.
- [3] Meng ZY, Song WQ. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves motor dysfunction after cerebral infarction[J]. Neural Regen Res,2017,12(4):610—613.
- [4] 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 plasticity,2018,2018:5036184—5036188.
- [5] Xia X, 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.
- [6] Cincotta M, Giovannelli F, Chiamonti 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.
- [7] Di Perri C, Thibaut A, Heine L, et al. Measuring consciousness in coma and related states[J]. 世界放射学杂志:英文版(电子版),2014,6(8):589—597.
- [8] Estraneo A, Loreto V, Guarino I, et al. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness[J]. Clinical Neurophysiology,2016,127(6):2379—2385.
- [9] 范秀玉,王琳娜,范博,等. 应用神经电生理监测重症脑损害的脑功能研究[J]. 中国现代医学杂志,2012,(10):97—99.
- [10] 张清华. 脑电图反应性联合中脑形态对重型颅脑损伤昏迷患者预后评估的临床研究[D]. 南方医科大学,2013.
- [11] Zanatta P, Linassi F, Mazzarolo AP, et al. Pain-related somato sensory evoked potentials: a potential new tool to improve the prognostic prediction of coma after cardiac arrest [J]. Crit Care,2015,19:403.
- [12] Vakil MT, Singh AK. A review of penetrating brain trauma: epidemiology, pathophysiology, imaging assessment, complications, and treatment[J]. Emerg Radiol,2017,24(3):301—309.
- [13] Elliott L, Walker L. Rehabilitation interventions for vegetative and minimally conscious patients[J]. Neuropsychol Rehabil,2005,15(3-4):480—493.
- [14] 杨初燕,王亮,冯珍,等. 正中神经电刺激对脑外伤后昏迷患者促醒作用的临床及机制研究[J]. 中国康复医学杂志,2016,(11):1195—1199.
- [15] Martens G, Lejeune N, O'Brien AT, et al. Randomized controlled trial of home-based 4-week tDCS in chronic minimally conscious state[J]. Brain Stimulation,2018,11(5):982—990.
- [16] Rosanova M, Casali A, Bellina V, et al. Natural frequencies of human corticothalamic circuits[J]. Journal of Neuroscience,2009,29(24):7679—7685.
- [17] Herring JD, Thut G, Jensen O, et al. Attention modulates TMS-locked alpha oscillations in the visual cortex[J]. Journal of Neuroscience,2015,35(43):14435—14447.
- [18] Nicolo P, Ptak R, Guggisberg AG. Variability of behavioural responses to transcranial magnetic stimulation: Origins and predictors[J]. Neuropsychologia,2015,74:137—144.
- [19] Threlkeld ZD, Bodien YG, Rosenthal ES, et al. Functional networks reemerge during recovery of consciousness after acute severe traumatic brain injury[J]. Cortex,2018,106:299—308.
- [20] Thut G, Pascual-Leone A. A Review of combined TMS-EEG studies to characterize lasting effects of repetitive TMS and assess their usefulness in cognitive and clinical neuroscience[J]. Brain Topography,2010,22(4):219—232.