

·临床研究·

P300在经颅直流电刺激对最小意识状态患者疗效评估中的应用:随机对照双盲研究*

张 晔¹ 杜巨豹¹ 李 冉¹ 吴佼佼¹ 宋为群^{1,2}

摘要

目的:利用P300评价经颅直流电刺激(tDCS)对最小意识状态(MCS)患者的疗效及可能的作用机制。

方法:采用随机对照双盲的试验设计,将18例MCS患者随机分到真刺激组或假刺激组,真刺激组患者在连续10个工作日内接受20次左侧前额叶背外侧(DLPFC)区域tDCS刺激,假刺激组接受20次假刺激。在刺激前和20次刺激后两个时间点分别对患者进行改良昏迷恢复量表(CRS-R)行为学和事件相关电位(ERP)电生理学评估。

结果:行为学结果表明,真刺激组MCS患者治疗后CRS-R总得分显著提高($P<0.05$);ERP结果表明,真刺激组MCS患者治疗后P300波幅显著增加($P<0.05$),而P300潜伏期未见明显变化($P>0.05$)。

结论:对MCS患者左侧DLPFC区域的重复tDCS刺激可改善其行为学表现,猜测可能是通过对关键脑区的刺激,加强了“自上而下”对“自下而上”注意过程的调控作用,从而增强了患者注意及以上认知资源的分配水平。

关键词 经颅直流电刺激;改良昏迷恢复量表;事件相关电位;P300;最小意识状态

中图分类号:R454.1,R651,R49 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2020)-01-0022-07

The application of P300 in evaluating therapeutic efficacy of transcranial direct current stimulation in patients with minimally conscious state/ZHANG Ye, DU Jubao, LI Ran, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2020, 35(1): 22—28

Abstract

Objective: To assess the effects and potential mechanism of transcranial direct current stimulation (tDCS) in patients with minimally conscious state (MCS) by P300.

Method: Using a sham-controlled randomized double-blind design, eighteen patients with MCS were randomly assigned to either real or sham stimulation group. The patients in the real stimulation group underwent 20 anodal tDCS sessions of the left dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) over 10 consecutive working days. The coma recovery scale-revised (CRS-R) score and event-related potential (ERP) were recorded to evaluate the consciousness level before tDCS and after the 20 sessions.

Result: The CRS-R analysis revealed a clinically significant improvement in the MCS patients in the real stimulation group ($P<0.05$). The ERP analysis revealed a significant increase in P300 amplitude after tDCS in the MCS patients in the real stimulation group ($P<0.05$), but there was no significant increase in P300 latency ($P>0.05$).

Conclusion: The repeated anodal tDCS of the left DLPFC could produce clinically significant improvements in conscious state in MCS patients. The observed tDCS-related consciousness improvements might be related to enhancement in regulation of “top-down” to “bottom-up” attention process, and improvements in attention and cognitive resource allocation.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.01.005

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81371194,81873723)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京市,100053; 2 通讯作者

第一作者简介:张晔,女,博士,医师; 收稿日期:2018-06-26

Author's address Xuan Wu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053

Key word transcranial direct current stimulation; coma recovery scale-revised; event-related potential; P300; minimally conscious state

随着急救技术和重症监护医学技术的进步,严重脑损伤后存活的慢性意识障碍(disorders of consciousness, DOC)患者数量逐年增加,主要包括植物状态(vegetative state, VS)^[1]和最小意识状态(minimally conscious state, MCS)^[2],目前尚无循证医学证据支持的治疗措施。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种新兴的非侵入性脑刺激技术,可利用微弱的直流电来调节大脑皮层的兴奋性。有研究发现对左侧前额叶背外侧(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)区域的单次或多次tDCS治疗可短暂改善MCS患者的行为学表现^[3-5]。近期一项研究利用经颅磁刺激结合脑电图技术发现,对DOC患者左侧DLPFC区单次tDCS刺激可调节患者大脑皮层的兴奋性^[6]。但在意识障碍领域,对患者多次tDCS刺激累积的电生理学效应的研究为数尚少。

目前临床上对DOC患者意识水平评估应用最广泛的仍是行为学量表,主观性强,误诊率高^[7]。事件相关电位(event-related potential, ERP)的P300成分与注意力、意识及知觉相关^[8-9]。研究发现熟悉的声音唤名(subject's own name, SON)较其他非自我相关的非情感刺激在DOC患者中可引发更强的认知反应,并激活更广泛的皮层区域^[10-11]。我们的前期研究利用SON作为偏差刺激,1000Hz纯音及反名(subject's derived name, SDN)分别作为标准刺激,创立了两组加工深度递阶式增加的听觉oddball范式,并在DOC患者的鉴别诊断和预后预测中显示了一定的应用价值^[11-12]。

基于ERP在意识障碍患者意识恢复过程中对电生理变化的评估价值,本研究利用P300成分探讨tDCS对MCS患者的疗效及其可能的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取首都医科大学宣武医院康复医学科2016年5月至2018年5月的住院患者,采用随机对照双

盲的试验设计,将所有入组患者随机分到真刺激组或假刺激组。其中真刺激组包括9例MCS患者,假刺激组包括9例MCS患者,所有患者均为右利手。患者一般情况见表1。真刺激组的2例患者(MCS1, MCS2)和假刺激组的2例患者(MCS1, MCS2)入院前曾行左侧去骨瓣减压术。所有患者试验期间均同时进行基本的康复治疗,如床旁康复及基本的药物治疗。

纳入标准:①脑干听觉诱发电位正常或轻度异常;②昏迷前无神经或精神疾病病史;③病程大于1个月;④经临床CRS-R反复评估诊断为MCS;⑤右利手;⑥患者家属签署知情同意书。

排除标准:①生命体征不平稳;②颅内神经刺激器、动脉夹等金属植入物,行颅骨修补术;③在试验期间服用镇静药物、抗癫痫药物等任何影响皮层兴奋性的药物。

1.2 tDCS

tDCS刺激仪采用德国产刺激器(neuroConn GmbH, 德国),刺激电极采用5×7cm等渗盐水明胶海绵电极,阳极电极置于左侧DLPFC(国际脑电图10—20系统电极放置法F3),参考电极置于右侧眶上(大致为Fp2)。刺激参数根据既往文献做了稍许调整^[4-5,13]。真刺激组患者在连续10个工作日内(周一至周五)接受20次tDCS刺激,电流强度采用2mA,每次20min,每天2次,共10天。假刺激组参数同真刺激组,刺激时间为30s。对颅骨缺损的患者将电流调整到1mA。

1.3 行为学评估

患者入住病房后,利用3—4天的时间让患者熟悉病房环境,调整自身状态。患者的诊断由我科有经验并对试验分组不知情的医师在患者入科后连续观察3天依据CRS-R量表得出。本研究中,同一例患者治疗前和20次tDCS治疗后的行为学评估均由相同的医师进行评价。为保证患者状态的一致性,每例患者的行为学评估均在早晨常规护理结束后在床旁进行。

1.4 ERP评估

1.4.1 程序:本研究采用两组加工深度递阶式增加的听觉oddball试验范式^[1]:第一组为纯音—正名组(TO组),1000Hz纯音作为标准刺激,正名作为偏差刺激;第二组为反名—正名组(DO组),反名作为标准刺激,正名作为偏差刺激。所有的SON均为两个字,SDN由组成SON的两个字前后位置互换而成,均由他们的配偶或最好的朋友录音。刺激材料产生采用Adobe Audition 3.0软件,听觉刺激编程采用E-prime 2.0软件。纯音的持续时间为100ms,真刺激组和假刺激组的SON和SDN的平均持续时间无明显差异,刺激强度为90dB。

ERP记录开始前,患者均被告知即将通过耳机播放声音,声音播放的同时只需要听。每组共包括500个刺激,偏差刺激出现的概率为20%,每组范式中标准刺激和偏差刺激随机播放,声音的间隔为0.8—1.2s。每组患者纯音—正名和反名—正名呈现的顺序相平衡。两组范式共持续约30min。

1.4.2 ERP记录:若患者病情允许,ERP记录在ERP实验室进行,若患者情况不允许则在患者床旁进行。数据采集之前所有患者洗头,去除头皮油脂以降低电阻。ERP试验仪器为Neuro Scan ERP工作站。根据国际通用的10—20系统,用64导电极帽持续记录脑电图,参考电极放于鼻尖,前额正中央放置接地电极,垂直眼电和水平眼电用两对电极记录,垂直眼电两个电极分别放于左眼的上方和下方,水平眼电放于双眼外眦外侧10mm。电极阻抗 $<5k\Omega$,滤波带通为0.1—100Hz。所有患者的ERP均在患者清醒状态(即保持睁眼状态)下记录,并保证周围环境安静。为确保ERP数据记录的稳定性并降低试验的假阴性率^[9],若ERP数据质量较低,会在短期内重新采集ERP数据。

1.4.3 ERP分析:眼电伪迹采用Semlitsch等的方法去除^[14]。脑电图分析时程为800ms,包括刺激前基线100ms及刺激后700ms。峰峰波幅大于 $\pm 100\mu V$ 时将被自动剔除。偏差刺激和标准刺激分别进行叠加平均。偏差刺激较标准刺激在300ms左右诱发的正向波即为P300。P300波形的识别由我科有经验且对试验分组不知情的医师进行,P300波幅及潜伏期通过波峰识别软件自动计算得出。

1.5 统计学分析

数据分析采用SPSS 19.0统计软件。行为学数据即CRS-R总得分比较采用刺激(真刺激组和假刺激组) $\times$ 时间(治疗前和治疗后)双因素重复测量方差分析,治疗前及治疗后两组患者CRS-R总得分比较采用独立样本 t 检验,以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。ERP数据即P300波幅和潜伏期比较采用刺激(真刺激组和假刺激组) $\times$ 范式(TO和DO) $\times$ 时间(治疗前和治疗后)三因素重复测量方差分析,若 $P<0.05$ 则进行两两比较,多重比较采用Bonferroni法校正 P 值,治疗前两组患者P300出现率比较采用Fisher确切概率法,以 $P<0.05$ 为差异有显著性意义。

2 结果

2.1 患者基线资料

见表1。真刺激组和假刺激组患者年龄分别为53—85岁(平均 66.8 ± 9.9 岁)和38—71岁(平均 57.0 ± 13.5 岁);病程分别为1.0—9.7月(平均 4.2 ± 3.0 月)和1.4—6.4月(平均 4.1 ± 1.9 月)。真刺激组和假刺激组患者在年龄,病因组成,病程等方面无显著性差异($P>0.05$),试验过程中未发现与tDCS相关的副作用出现。

表1 入组患者基线资料

患者	性别	年龄	病程(月)	病因	CT/MRI
真刺激组					
MCS1	男	67	2.0	脑外伤	双侧额叶病灶
MCS2	女	74	7.3	脑外伤	左侧额叶及颞叶病灶
MCS3	女	56	9.7	脑外伤	弥漫性白质变性
MCS4	女	72	4.8	脑外伤	左侧额叶病灶
MCS5	男	85	1.0	脑出血	左侧额叶和顶叶病灶,弥漫性皮层萎缩
MCS6	男	60	1.0	脑出血	右侧顶叶和枕叶病灶
MCS7	男	53	2.3	脑出血	右侧基底节区病灶
MCS8	女	64	4.3	脑梗死	右侧丘脑、桥脑和左侧中脑病灶
MCS9	男	70	5.4	脑出血	右侧额叶和颞叶病灶
假刺激组					
MCS1	男	66	1.6	脑外伤	双侧额叶病灶
MCS2	女	71	3.2	脑外伤	左侧顶叶病灶
MCS3	男	69	5.0	脑出血	右侧额叶和颞叶病灶
MCS4	女	54	6.3	脑出血	左侧额叶、颞叶和顶叶
MCS5	男	69	3.1	脑外伤	左侧额叶病灶
MCS6	男	40	6.4	脑外伤	右侧额叶和颞叶
MCS7	男	38	5.2	脑出血	右侧基底节区病灶
MCS8	男	63	1.4	脑出血	右侧额叶和颞叶病灶
MCS9	男	43	5.1	脑出血	右侧桥脑病灶

MCS: 最小意识状态

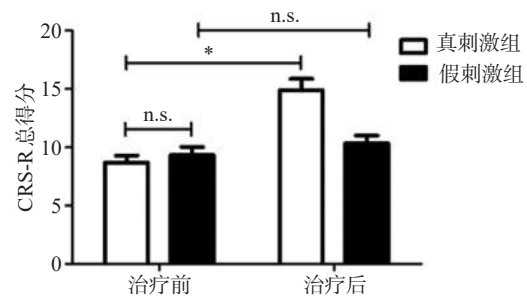
2.2 CRS-R 结果

对于 CRS-R 总得分,刺激(真刺激组和假刺激组)×时间(治疗前和治疗后)双因素重复测量方差分析结果显示时间的主效应显著 $[F(1, 16) = 34.280, P < 0.0005]$,组别的主效应显著 $[F(1, 16) = 4.856, P = 0.043]$,时间与组别的交互作用显著 $[F(1, 16) = 17.923, P = 0.001]$ 。简单效应分析结果显示,真刺激组 MCS 患者在 tDCS 治疗后 CRS-R 总得分出现显著的改善 $[F(1, 16) = 50.89, P < 0.0005]$,但假刺激组的 MCS 患者并未出现 CRS-R 总得分的显著变化 $[F(1, 16) = 1.31, P = 0.268]$ 。治疗前 t 检验结果显示两组 MCS 患者的 CRS-R 评分未见明显差异($P = 0.496$)。治疗后两组 MCS 患者的 CRS-R 评分可见显著性差异($P = 0.001$),结果见表 2 和图 1。

2.3 ERP 结果

对于 P300 波幅,刺激(真刺激组和假刺激组)×范式(TO 和 DO)×时间(治疗前和治疗后)三因素重复测量方差分析结果显示时间的主效应显著 $[F(1, 24) = 8.204, P = 0.009]$,刺激的主效应显著 $[F(1, 24) = 4.416, P = 0.046]$,时间和刺激的交互作用不显著($F < 1$),时间和范式的交互作用不显著($F < 1$),时间、刺激和范式三者的三重交互作用也不显著($F < 1$),表

图 1 真刺激组和假刺激组 MCS 患者治疗前后 CRS-R 得分变化



* $P < 0.05$, n.s.: 无显著性差异

明真刺激组 MCS 患者治疗后 P300 波幅较治疗前有显著改善,假刺激组患者则未出现。对于 P300 潜伏期,三因素重复测量方差分析结果显示时间的主效应不显著 $[F(1, 24) = 2.768, P = 0.109]$,刺激的主效应不显著 $[F(1, 24) = 3.569, P = 0.071]$,范式的主效应不显著($F < 1$),且二者间的双重交互作用和三者间三重交互效应不显著。Fisher 确切概率法结果表明治疗前无论 TO 范式或 DO 范式,真刺激组和假刺激组患者 P300 出现率未见差异($P > 0.05$)。结果见图 2,表 3—4。

3 讨论

近些年已有相关研究报道了单次或多次 tDCS 对 DOC 患者意识水平的改善作用^[3-4,15],但此项治疗手段仍未常规应用于临床实践。因此,有必要继续深入探讨 tDCS 对意识障碍患者的疗效,且疗效评估工具应有助于深入了解其治疗机制。P300 成分已经广泛应用于探索认知功能相关的电生理学机制,并可潜在地反映 DOC 患者残存的意识水平^[16]。我们之前的研究已表明,TO 和 DO 范式中 P300 波形的出现率差异可作为 VS 和 MCS 患者鉴别诊断的依据之一,支持这两组加工深度逐渐增加的范式中 P300 可以准确反映意识障碍患者残存意识水平的观点。但是目前的结果仅基于组水平而非个体水平,因此对个体水平的研究并同时结合行为学评估及电生理学评估会提供更准确的诊断及预后方面的信息。

用电生理学方法检测 DOC 患者隐藏的认知能力需要特殊的刺激以确定诱发 P300 的可能性。正

表 2 真刺激组和假刺激组 MCS 患者治疗前和治疗后 CRS-R 总得分和分项得分

	治疗前	治疗后
真刺激组		
MCS1	7(1—2—2—0—0—2)	16(3—4—4—1—1—3)
MCS2	11(2—3—3—0—0—3)	15(3—3—4—1—1—3)
MCS3	10(2—3—2—0—0—3)	12(2—3—3—1—0—3)
MCS4	9(2—3—2—0—0—2)	14(2—3—3—1—0—3)
MCS5	7(1—2—2—0—0—2)	17(3—4—3—3—1—3)
MCS6	6(1—2—2—0—0—1)	18(3—5—3—3—1—3)
MCS7	11(2—2—2—1—1—3)	19(4—5—3—3—1—3)
MCS8	10(2—3—3—0—0—2)	13(3—3—3—1—0—3)
MCS9	7(1—2—2—0—0—2)	10(2—2—2—1—0—3)
假刺激组		
MCS1	9(1—2—3—1—0—2)	10(1—3—3—1—0—2)
MCS2	9(2—2—3—0—0—2)	12(2—3—3—1—0—3)
MCS3	7(1—2—2—0—0—2)	8(2—2—2—0—0—2)
MCS4	11(2—3—3—0—0—3)	12(3—3—3—0—0—3)
MCS5	10(2—3—3—0—0—2)	10(2—3—3—0—0—2)
MCS6	13(2—3—3—2—0—3)	13(2—3—3—2—0—3)
MCS7	7(1—2—2—0—0—2)	8(2—2—2—0—0—2)
MCS8	11(3—3—2—0—1—2)	12(3—3—3—0—1—2)
MCS9	7(1—2—2—0—0—2)	8(1—2—2—0—0—2)

MCS: 最小意识状态; CRS-R: 改良昏迷恢复量表

图2 真刺激组和假刺激组MCS患者治疗前后P300组平均图

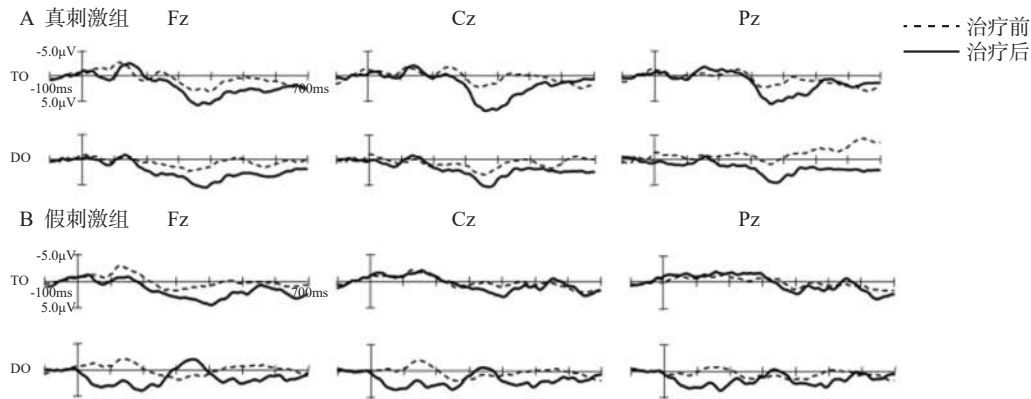


表3 治疗前和20次tDCS治疗后真刺激组和假刺激组MCS患者TO及DO范式中P300波幅 (μV)

	TO 范式 P300 波幅						DO 范式 P300 波幅					
	治疗前			治疗后			治疗前			治疗后		
	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
真刺激组												
MCS1	5.11	5.82	2.58	11.47	12.46	6.95	5.93	5.83	0.34	4.64	5.71	3.76
MCS2	11.42	6.12	2.33	2.14	3.05	2.66	2.11	3.59	0.85	4.41	7.41	5.82
MCS3	8.00	7.10	6.13	5.86	8.13	12.01	6.13	6.67	4.58	10.77	10.91	9.52
MCS4	6.53	0.37	0	19.90	19.11	3.07	5.96	3.32	1.59	22.45	10.20	5.31
MCS5	-	-	-	4.21	2.25	1.80	1.32	3.67	4.70	7.03	5.24	4.84
MCS6	0	0.08	5.43	6.54	7.99	12.36	0.66	4.18	5.27	4.38	5.95	7.31
MCS7	10.73	11.32	19.62	4.75	5.26	4.06	-	-	-	4.21	4.31	4.91
MCS8	5.91	11.59	15.06	9.87	17.98	20.29	1.14	5.30	7.53	3.85	6.44	8.75
MCS9	9.51	16.00	15.86	5.88	4.98	5.63	6.12	7.69	5.83	5.42	8.33	8.59
假刺激组												
MCS1	2.21	5.17	4.85	5.58	9.81	8.96	1.92	3.34	3.64	3.35	1.86	0.26
MCS2	8.45	2.75	1.14	10.45	4.62	1.70	3.90	3.59	0	8.11	4.10	1.05
MCS3	0	0	2.43	5.84	4.98	5.68	3.60	2.04	2.52	5.43	8.34	8.59
MCS4	8.55	10.41	11.66	0	0	0.309	-	-	-	7.31	7.12	7.37
MCS5	7.33	5.62	4.01	10.01	10.02	10.06	10.09	7.91	7.62	4.11	10.01	11.40
MCS6	0	0	0.41	2.17	3.12	3.42	-	-	-	0.89	2.48	2.26
MCS7	0	2.32	0	15.41	6.02	16.03	2.66	3.55	0.41	11.23	10.91	13.75
MCS8	8.68	10.61	10.44	0.83	6.56	2.70	3.45	5.85	4.90	2.19	7.13	9.04
MCS9	5.08	2.96	1.65	1.53	1.10	1.85	2.23	3.64	5.53	4.92	4.03	2.27

MCS:最小意识状态; TO:纯音—正名; DO:反名—正名

如“鸡尾酒会”现象一样,SON 常常被用来吸引注意力并可引发强烈的情感反应^[17]。本研究中采用“被动”的试验范式,与“主动”范式相比可避免诸如患者误解指令等导致的局限性。对于严重脑损伤患者,ERP 任务制定的最终目标不仅是引出患者残存认知功能可调节的反应,其难度的制定也不应超越患者的认知功能。在任务执行过程中,命令患者听语调变化或计数某靶刺激的数量等“主动”范式会对患者的认知功能提出更高的要求,不仅要求其在任务过程中保持清醒的状态,更要求患者理解指令,能够在工作记忆中保持知觉表达并完成任务^[8]。尽管有

研究表明 SON 在患者睡眠过程中也可引发反应^[18],但我们仍可以借助 P300 来了解由于治疗导致的患者脑活动的变化情况,以助于我们深入了解 tDCS 引发的潜在电生理学机制。

DLPFC 区域在运动控制 and 行为方面起到核心整合的作用,同时也是决策网络的重要组成部分^[19]。研究表明 DLPFC 区域是大脑通过“自上而下”对“自下而上”过程控制的关键脑区之一^[20],随着复杂度和整合要求的增加,DLPFC 区域也随之增加“自上而下”的认知控制作用^[21]。P300 的波幅主要取决于刺激物的显著性,同时也依赖于参与者的注

表4 治疗前和20次tDCS治疗后真刺激组和假刺激组MCS患者TO及DO范式中P300潜伏期 (ms)

	TO 范式 P300 潜伏期						DO 范式 P300 潜伏期					
	治疗前			治疗后			治疗前			治疗后		
	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz	Fz	Cz	Pz
真刺激组												
MCS1	407	369	367	368	365	365	385	383	382	411	376	376
MCS2	464	505	484	500	493	490	570	543	546	539	562	563
MCS3	369	367	346	412	363	361	578	574	530	373	372	371
MCS4	346	343	350	357	376	355	376	344	344	366	359	357
MCS5	-	-	-	564	564	515	388	400	433	463	454	446
MCS6	500	545	545	477	475	474	554	556	559	349	372	388
MCS7	582	527	528	552	552	500	-	-	-	630	629	627
MCS8	406	418	421	412	409	424	466	463	462	429	432	434
MCS9	649	649	649	684	684	686	585	593	599	555	555	554
假刺激组												
MCS1	366	370	393	373	373	372	305	383	381	402	400	357
MCS2	585	597	599	400	399	419	523	529	542	539	561	540
MCS3	561	562	569	681	684	686	698	688	690	555	555	553
MCS4	669	673	675	387	387	387	-	-	-	554	593	594
MCS5	699	699	667	501	521	553	656	654	613	625	630	630
MCS6	570	572	571	663	664	634	-	-	-	650	650	650
MCS7	647	657	662	450	483	484	416	424	431	495	494	492
MCS8	680	662	655	658	685	659	699	620	641	699	699	699
MCS9	395	395	396	400	405	552	381	415	415	423	426	422

MCS:最小意识状态; TO:纯音—正名; DO:反名—正名

意力等认知能力^[22]。有研究发现根据对不同刺激物认知资源分配数量不同,P300的波幅是可被调节的。有研究发现P300的波幅可根据受试者对不同刺激物认知资源分配数量的不同而被调节。根据左侧DLPFC区域的重要作用及P300波幅的意义,可推测tDCS相关的意识水平改善(即CRS-R得分的变化)可能是由于刺激通过加强大脑“自上向下”对“自下向上”过程控制,从而导致注意等认知资源的分配改善(P300波幅的增加)。相反若缺乏对P300波幅的调节能力可能反映出需要更高注意力的处理过程的损害。相反若受试者需要更高注意力的处理过程受损,则P300的波幅的变化不显著。而P300的潜伏期可客观反映对刺激物评估处理的时间,与任务的难度相关,因此一个相对复杂的刺激物可导致对新刺激物注意及参与的延迟^[23]。在我们的研究中,随着任务难度的增加,MCS患者的P300潜伏期有增加的趋势,但仍未产生显著性差异。Cavinato等^[23]的研究表明在MCS患者中,P300的潜伏期可随任务复杂度而变化。上述研究结果的差别可能是纳入患者的临床特征异质性及样本量差异所致。

近期的很多研究都报道了非侵入性脑刺激技术(包括TMS和tDCS)对意识障碍患者意识水平改善的作用^[3-5,24-25]。在临床实践中,tDCS比TMS不仅

更便捷且价格低廉,而且相对安全,可用于患者早期康复阶段。客观的疗效评估工具应包括电生理评估和功能神经影像学评估。尽管诸如脑磁图,PET,tMRI等可提供重要脑功能的相关信息,但这些设备仍未能应用于床旁检测,在这种情况下,tDCS的应用则更为合适。

本研究的局限性:本研究样本量偏小,缺乏长时程随访研究;目前的结果均基于组水平而非个体水平。因此后续研究应在大样本的研究中继续探讨tDCS最佳参数,并进行随访研究以了解tDCS的长时程疗效。其次本研究方法学方面的局限性在于未利用MRI等对刺激部位进行精确定位。严重脑损伤患者脑部严重的结构损害可影响tDCS的疗效^[26]。最近有研究表明,MCS患者对tDCS的反应有赖于包括左侧DLPFC区在内的多个脑区残存的代谢活动^[27]及相关脑区的高连接性^[28],因此后续研究应当基于不同患者的脑结构给予个体化治疗。再次,基于安全性考虑,我们对左侧颅骨缺损的患者将电流调整至1mA,此参数的差异有可能对结果产生部分影响,因此后续研究会进一步探讨该参数对结果的影响程度。最后,由于电生理学方法和神经影像学方法可探索脑不同方面的信息,因此后续研究应当同时结合两种手段深入探讨tDCS对DOC患者的作用机制。

4 结论

本研究同时提供了tDCS对DOC患者的行为学及电生理学的疗效证据,结果表明,对MCS患者左侧DLPFC区域的重复tDCS刺激可改善其行为学表现,ERP结果证实tDCS对P300波幅有调节作用,猜测tDCS对患者的作用可能是由于对关键脑区的刺激加强了“自上而下”对“自下而上”注意过程的调控作用,从而增强了患者的注意力等认知资源分配水平。结果支持ERP可作为床旁可靠的疗效评估工具,并支持tDCS的临床推广应用。

参考文献

- [1] The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state[J]. N Engl J Med,1994, 330 (21):1499—1508.
- [2] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. Neurology, 2002, 58(3):349—53.
- [3] Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, et al. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness [J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95(2):283—289.
- [4] Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, et al. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study[J]. Neurology, 2014, 82(13):1112—1118.
- [5] Thibaut A, Wannez S, Donneau AF, et al. Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state[J]. Brain Inj, 2017, 31(4):466—474.
- [6] Bai Y, Xia X, Kang J, et al. TDCS modulates cortical excitability in patients with disorders of consciousness[J]. Neuroimage Clin, 2017, 15:702—709.
- [7] Andrews K, Murphy L, Munday R, et al. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit[J]. BMJ, 1996,313(7048):13—16.
- [8] Hauger SL, Schnakers C, Andersson S, et al. Neurophysiological indicators of residual cognitive capacity in the minimally conscious state[J]. Behav Neurol, 2015, 2015:145913. doi: 10.1155/2015/145913. Epub 2015 Oct 4.
- [9] Schnakers C, Giacino JT, Lovstad M, et al. Preserved covert cognition in noncommunicative patients with severe brain injury[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2015, 29(4): 308—317.
- [10] Holeckova I, Fischer C, Giard MH, et al. Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice[J]. Brain Res, 2006, 1082(1):142—152.
- [11] Li R, Song WQ, Du JB, et al. Connecting the P300 to the diagnosis and prognosis of unconscious patients[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(3):473—480.
- [12] Zhang Y, Li R, Du J, et al. Coherence in P300 as a predictor for the recovery from disorders of consciousness[J]. Neurosci Lett, 2017, 653:332—336.
- [13] Estraneo A, Pascarella A, Moretta P, et al. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: A double-blind cross-over study[J]. J Neurol Sci, 2017, 375:464—470.
- [14] Semlitsch HV, Anderer P, Schuster P, et al. A solution for reliable and valid reduction of ocular artifacts, applied to the P300 ERP[J]. Psychophysiology, 1986, 23(6):695—703.
- [15] Zhang Y, Song W. Transcranial direct current stimulation in disorders of consciousness: a review[J]. Int J Neurosci, 2018, 128(3):225—261.
- [16] Ragazzoni A, Cincotta M, Giovannelli F, et al. Clinical neurophysiology of prolonged disorders of consciousness: From diagnostic stimulation to therapeutic neuromodulation[J]. Clin Neurophysiol, 2017, 128(9):1629—1646.
- [17] Perrin F, Castro M, Tillmann B, et al. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness[J]. Front Psychol, 2015, 6:1102.
- [18] Perrin F, Garcia-Larrea L, Mauguier F, et al. A differential brain response to the subject's own name persists during sleep[J]. Clin Neurophysiol, 1999,110(12):2153—2164.
- [19] Metuki N, Sela T, Lavidor M, et al. Enhancing cognitive control components of insight problems solving by anodal tDCS of the left dorsolateral prefrontal cortex[J]. Brain Stimul, 2012, 5(2):110—115.
- [20] Lafontaine MP, Theoret H, Gosselin F, et al. Transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex modulates repetition suppression to unfamiliar faces: an ERP study[J]. PLoS One, 2013, 8(12):e81721.
- [21] Faber M, Vanneste S, Fregni F, et al. Top down prefrontal affective modulation of tinnitus with multiple sessions of tDCS of dorsolateral prefrontal cortex[J]. Brain Stimul, 2012, 5(4):492—498.
- [22] Johnson RJ. A triarchic model of P300 amplitude[J]. Psychophysiology, 1986, 23(4):367—84.
- [23] Cavinato M, Volpato C, Silvoni S, et al. Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(4):719—724.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Minjoli S, Saturnino GB, Blicher JU, et al. The impact of large structural brain changes in chronic stroke patients on the electric field caused by transcranial brain stimulation[J]. Neuroimage Clin, 2017, 15:106—117.
- [27] Thibaut A, Di Perri C, Chatelle C, et al. Clinical response to tDCS depends on residual brain metabolism and grey matter integrity in patients with minimally conscious state [J]. Brain Stimul, 2015, 8(6):1116—1123.
- [28] Cavaliere C, Aiello M, Di Perri C, et al. Functional connectivity substrates for tDCS response in minimally conscious state patients[J]. Front Cell Neurosci, 2016, 10:257.