

经颅磁刺激在脑损伤后意识障碍中临床应用的研究进展*

曹悦¹ 吴毅^{1,2}

随着医疗水平的发展,创伤性颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)患者的死亡率得以大幅下降,但也使得患者幸存之下却遗留有不同程度的意识障碍,表现为无反应觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS)或微意识状态(minimally conscious state, MCS)。严重影响了患者的预后和生存质量。常规治疗方法效果并不理想,采取尽早、精准的康复治疗是促醒治疗的理念核心。然而,目前不同意识障碍之间的鉴别诊断方法尚需进一步研究,针对这类患者并无临床治疗标准。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)技术最早于1985年由Barker等^[1]提出应用,该技术的根本原理是电磁感应。放置在头颅表面的磁刺激线圈最终可在刺激点对应的邻近神经组织中产生继发感应电流,从而改变其神经电生理活动。重复经颅磁刺激(repetitive TMS, rTMS)是TMS主要治疗模式之一,且已在抑郁症、强迫症、脑卒中后运动障碍等神经精神疾病的临床研究中得到了一定的有效性支持^[2]。相较于传统意识障碍的康复治疗,这种直接改变神经电生理活动的干预手段,恰好符合对于精准促醒治疗的要求。本文将着重于介绍TMS对意识障碍诊断、治疗的作用及治疗的临床研究进展,并探讨其日后可能的发展及潜力。

1 经颅磁刺激在意识障碍临床评定中的应用

临床表现仍然是诊断意识障碍的金标准。JFK昏迷恢复量表(修订版)(coma recovery scale-revised, CRS-R)评价意识状态、病情变化及预后^[3]。该量表各项目与UWS、MCS的诊断及鉴别诊断标准有很好的契合度,评估难度相对较适宜^[4],但是却不够客观。基于此,18F-FDG PET/CT扫描或fMRI成像、DTI^[5-6]已在研究中应用于意识障碍的评定。而TMS-EEG技术相较这些技术而言具有更高时间分辨率,使得其在意识障碍的诊断及鉴别诊断应用中备受关注。

比较意识障碍患者的磁刺激诱发电位(TMS evoked potentials, TEPs)结果发现,UWS患者表现为短时的、局限于

刺激位点的漫波,而MCS患者则表现为以刺激位点为起点向四周快速同步传播的复合波。临床研究发现,TEP鉴别意识状态与CRS-R量表评定结果具有一致性^[7-8]。

TMS-EEG的另一项指标——PCI值(perturbational complexity index)可以反映大脑受到干扰后维持复杂功能网络稳定的能力,能反映大脑整体功能连接性和多样性。现有研究认为,PCI值越高,患者意识恢复情况越好,在一项研究中,UWS患者PCI值在0.19—0.31的范围内,而MCS患者PCI值则在0.32—0.49的范围内^[9]。而且,该指标还具有良好的敏感性^[10]和特异性^[11]。在另一项实验中,研究者进一步探究了全脑FA值和PCI值之间的关联,结果表明独立于其他因素(如,年龄、性别、病程、量表评分),两者具有相关性($r=0.86, P < 0.0001$)^[12]。

这是TMS作为评定工具在意识障碍患者的临床应用中的新进展,是对现有技术的补充,具有一定的研究前景。

2 经颅磁刺激在意识障碍中的治疗研究

TBI后意识障碍患者病理改变主要表现为弥漫轴索损伤或广泛神经细胞坏死。正常生理状态下的意识(consciousness)由正常的觉醒(arousal)以及对周围环境和自身的正确察觉(awareness)两部分决定。觉醒由脑干上行网状激动系统来维持,而察觉则被认为依赖于大脑皮质功能网络以及皮质与皮质下神经网络连接的功能与结构完整。当这样的完整性受到严重的关键性损伤时,便会导致意识障碍。

现有研究提示,rTMS的作用机制与诱导神经突触可塑性有关,从而使得rTMS能改变大脑功能及结构连接性。这样的机制恰好可有针对性地改善TBI后意识障碍患者的神经功能及结构的病理性改变。

2.1 前额叶背外侧皮质

目前,国内外关于rTMS在TBI后意识障碍的临床研究仍尚显不足。Louise-Bender PT等^[13]发表了一份单病例报告,他们首次将rTMS应用于1例26岁TBI后意识障碍

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2021.04.019

*基金项目:国家重点研发计划资助(2018YFC2001700);国家自然科学基金资助(81672242);上海市科学技术委员会项目资助(17411953900, 16411955400);上海市卫计委重要薄弱学科建设项目资助(2015ZB0401)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海,200040; 2 通讯作者
第一作者简介:曹悦,女,博士研究生,住院医师; 收稿日期:2019-08-03

(PVS)患者,患者干预前的病程已经长达287天。干预方案为,110%静息运动阈值的刺激强度、高频刺激(10Hz)、刺激点位于右侧前额叶背外侧皮质,持续6周,每周5天,每天1次,共30次。作为开拓性研究,研究者将安全性作为主要观察结局,而将提示疗效的DOCs量表(disorders of consciousness scale)评分和神经电生理评定结果作为次要结局。从研究价值及意义来说,首先,其为rTMS应用于TBI后意识障碍患者的促醒治疗提供了安全性证据;其次,从疗效上来看,干预后患者表现为神经兴奋性明显提高,并逐渐恢复意识,在第15次干预后,患者意识状态由原先的UWS转变为MCS,并且意识恢复情况持续到25次干预后。DOCs量表评分结果说明,相比治疗前,治疗后该患者的发病1年意识恢复概率大幅提高。尽管6周后DOCs量表随访评分降低,但在持续1年的随访中,结果均好于该患者的基线水平。这项病例报告具有开拓性的意义。在此之后,Naro A等^[14]的临床对照试验(10例健康受试者、10例UWS患者)则提示,右侧DLPFC的高频(10Hz)、强度达90%静息运动阈值的rTMS干预方案可能有助于TBI后意识障碍患者产生意识恢复的趋势。Cavinato M等^[15]尝试采用20Hz磁刺激一例患者左侧DLPFC区,在第4次rTMS刺激后数小时,该患者发生一次癫痫事件。而另一组研究者Xia X等^[16]将刺激频率调整至10Hz,同样作用于左侧DLPFC,提示该干预具有改善意识障碍患者神经行为学的作用。

2.2 初级运动皮质

部分临床研究选择刺激初级运动皮质区(M1区),探究该位点对于TBI后意识障碍患者的促醒作用^[17-19]。

Piccione F等^[17]及Manganotti P等^[18]的病例报告提示在左侧M1区的20Hz高频rTMS刺激对TBI后意识障碍患者可有促醒作用;然而在一项随机对照试验中,Cincotta M等^[19]采取同样的方案,干预5次后,并未发现显著差异。在Liu P等^[20]的一项双盲随机对照试验中,以20Hz的rTMS刺激M1区后大脑血流速度改善,但是没有表现出临床表现的变化。另有研究者尝试5Hz的rTMS刺激方案,共持续7min,结果显示相比于UWS患者,MCS患者表现出明显的漫波,研究者认为这提示其存在对于睡眠觉醒周期的正向作用^[21]。

2.3 其他位点

由于经颅磁刺激技术的局限性,常规线圈及治疗方案能穿透的皮质深度有限,仅有Legostaeva等^[22]进行了除上述刺激位点以外的非常规位点的探索。研究者选取左侧角回进行了尝试,入组了颅脑外伤后或缺血缺氧脑损伤后确诊为意识障碍的患者共38例,其中VS患者23例,MCS患者22例。实验采用了20Hz的rTMS方案,刺激强度为被试各自静息运动阈值的80%,每次刺激20min(3200个脉冲)。共刺激10次为一个完整的rTMS干预方案。在干预前及所有干预结束2

天后分别对每位被试进行了CRS-R量表评定。结果发现MCS患者的CRS-R量表评分改善,前后差异具有显著性意义,而在VS患者中则无显著性意义。量表分数在MCS患者中平均升高了2.1分,其中视觉反应分数提高幅度最大,而听觉及言语部分的增幅紧随其后。

这项研究为角回rTMS治疗的安全性提供了支持,开拓性地探索了意识障碍的TMS治疗新位点。

3 问题与对国内未来临床研究的启发

TMS-EEG技术为现有意识障碍患者的诊断以及各型的鉴别提供了更为客观的手段,其具有良好的敏感性及特异性,高时间分辨率及无创性是其优势。与现有量表、影像学等诊断技术相结合,或许可以使得意识障碍的临床诊断更精准,对于损伤部位也可以有更深一步的个体化了解,为康复方案制定提供了基础。

同时,rTMS应用于TBI后意识障碍患者的康复治疗也具有相当可观的前景,现有的研究也提供了一些可喜的证据。然而,从其中也不难发现,治疗方案无法达到统一,尤其是对于刺激位点、刺激参数的多样性使得该方面的研究尚处探索阶段。不过,我们从这些有限的研究之中,还是可以总结出以下一些十分有启发性的意义。

上述临床研究提示,相较于UWS患者,MCS患者更能得益于rTMS治疗^[18,20-22]。这说明rTMS的疗效与患者意识障碍的程度有关。这也意味着需针对不同损伤程度、性质及部位进行分型,展开更有效而深入的机制研究。另外,研究人员提出,在进行rTMS治疗后2—3周患者可首次出现显著的意识障碍改善,而在此之后一直到随访期结束,无论从相关临床量表,或是神经电生理检查,都未出现更为明显的提高^[13,16]。这一现象十分有趣,对于思考合适的治疗周期及方案提供了一些启示。

除此之外,不同病因的疗效对比也提供了一些参考价值。Pistoia F等^[23]设计了一项交叉对照试验,招募6例诊断为UWS的受试者。分别在静息状态下、运动指令下、模仿简单手部动作这三种情况下同时给予受试者初级运动皮质的rTMS干预,结果显示TBI后意识障碍患者比缺血缺氧性脑病后意识障碍患者的预后更好。

回顾发展历程,Louise-Bender PT等首次将rTMS运用于意识障碍患者促醒研究。自此,研究者们在该领域展开了一系列的研究。依文前所述,可以发现,不少研究结果支持rTMS对于脑损伤后意识障碍患者促醒的价值。一方面,这些成果令人欣喜,而另一方面,这些研究的细节表明,在保障安全性的基础上,对于TMS促醒治疗的研究方向也应该转向对最有效的皮质刺激位点的寻求上,需针对不同损伤程度、性质及部位进行细分,同时进行深入的机制研究和疗效

评定。

而对于深部皮质的研究相对于表面皮质便显得十分匮乏,Legostaeva等^[22]着眼于意识障碍的深层网络模型,为探索不同刺激位点提供了新思路。

综上所述,rTMS作为TBI后意识障碍患者的康复治疗是有应用前景的,虽然现在尚处研究起步阶段。仍然需要更多样本、随机对照试验,从而进一步探究不同损伤程度、性质、病损脑区下的疗效差异及敏感性。从机制入手逐步探究有效的刺激位点、刺激模式及方案。现有安全事件报道不多,不过,在指南安全范围下的rTMS模式应用于促醒治疗的安全性尚需谨慎观察。无论如何,rTMS技术为TBI后意识障碍的康复治疗提供了新的方向,其相关研究具有深远的临床价值和社会意义。

参考文献

- [1] Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex[J]. *Lancet*, 1985, 1(8437): 1106—1107.
- [2] Lefaucheur JP, Andre-Obadia N, Antal A, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) [J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(11): 2150—2206.
- [3] Gerrard P, Zafonte R, Giacino JT. Coma recovery scale-revised: evidentiary support for hierarchical grading of level of consciousness[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2014, 95(12): 2335—2341.
- [4] American Congress of Rehabilitation Medicine Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group Disorders of Consciousness Task Force, Seel RT, Sherer M, et al. Assessment scales for disorders of consciousness: evidence-based recommendations for clinical practice and research[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2010, 91(12): 1795—1813.
- [5] Lant ND, Gonzalez-Lara L E, Owen AM, et al. Relationship between the anterior forebrain mesocircuit and the default mode network in the structural bases of disorders of consciousness[J]. *Neuroimage Clinical*, 2016, 10: 27.
- [6] Zheng ZS, Reggente N, Lutkenhoff E, et al. Disentangling disorders of consciousness: Insights from diffusion tensor imaging and machine learning[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(1): 431—443.
- [7] Napolitani M, Bodart O, Canali P, et al. Transcranial magnetic stimulation combined with high-density EEG in altered states of consciousness[J]. *Brain Inj*, 2014, 28(9): 1180—1189.
- [8] Varotto G, Fazio P, Rossi Sebastiano D, et al. Altered resting state effective connectivity in long-standing vegetative state patients: an EEG study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2014, 125(1): 63—68.
- [9] Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior[J]. *Sci Transl Med*, 2013, 5(198): 198ra105.
- [10] Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, et al. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(5): 718—729.
- [11] Bodart O, Gosseries O, Wannez S, et al. Measures of metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness[J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 14: 354—362.
- [12] Bodart O, Amico E, Gomez F, et al. Global structural integrity and effective connectivity in patients with disorders of consciousness[J]. *Brain Stimul*, 2018, 11(2): 358—365.
- [13] Louise-Bender PT, Rosenow J, Lewis G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery[J]. *Brain Stimulation*, 2009, 2(1): 22—35.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Xia X, Bai Y, Zhou Y, et al. Effects of 10 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the left dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 182.
- [17] Piccione F, Cavinato M, Manganotti P, et al. Behavioral and neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the minimally conscious state: a case study[J]. *Neurorehabilitation and Neural Repair*, 2011, 25(1): 1068—1076.
- [18] 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 Stimulation*, 2013, 6(6): 913—921.
- [19] 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.
- [20] Liu P, Gao J, Pan S, et al. Effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cerebral hemodynamics in patients with disorders of consciousness: a sham-controlled study[J]. *Eur Neurol*, 2016, 76(1—2): 1—7.
- [21] 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.
- [22] Legostaeva L, Poydasheva A, Iazeva E, et al. Stimulation of the angular gyrus improves the level of consciousness [J]. *Brain Sci*, 2019, 9(5): 103.
- [23] Pistoia F, Sacco S, Carolei A, et al. Corticomotor facilitation in vegetative state: results of a pilot study[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(8): 1599—1606.