

# 经颅直流电刺激对最小意识状态患者脑功能网络的即刻效应研究\*

赵敬璞<sup>1,2</sup> 倪莹莹<sup>3</sup> 林瀚波<sup>4</sup> 刘慧华<sup>1</sup> 吕 晓<sup>3</sup> 董军涛<sup>1</sup> 庄志强<sup>1</sup> 燕铁斌<sup>1,5,6</sup>

## 摘要

**目的:**探讨经颅直流电刺激(tDCS)对最小意识状态(MCS)患者静息态脑功能网络功能连接强度(FCS)的影响。

**方法:**纳入11例符合MCS诊断标准的患者,其中男9例,女2例;脑外伤10例,脑出血1例;平均年龄 $37.27 \pm 8.36$ 岁,平均病程 $3.36 \pm 0.12$ 个月。所有患者入组前均给予1次静息态功能性磁共振(rs-fMRI)扫描,随后固定tDCS的电极,阳极固定在左侧前额叶背外侧区,阴极固定在眶上区,并按照下列顺序进行研究。首先给予单次安慰tDCS刺激(20min),单次安慰刺激完成后进行第2次rs-fMRI扫描,然后给予单次真tDCS刺激(20min),单次真tDCS刺激结束后进行第3次rs-fMRI扫描,每次给予rs-fMRI评估同时应用昏迷恢复量表修订版(CRS-R)进行测评。

**结果:**与治疗前比较,单次安慰tDCS治疗后各静息态脑功能网络功能连接强度差异无显著性意义( $P > 0.05$ );单次真tDCS治疗后听觉网络(右侧颞下回)、额顶网络(左侧角回及颞叶后部)的功能连接强度(FCS)显著增强( $P < 0.05$ )。单次真tDCS与单次安慰tDCS比较,默认网络(右侧楔前叶)、额顶网络(右侧角回、右侧中央后回)、感觉运动网络(双侧辅助运动区)功能连接强度显著增强( $P < 0.05$ )。

**结论:**经颅直流电刺激对静息态脑功能连接产生显著影响,双侧大脑半球感觉运动网络、左侧额顶网络功能、意识水平相关的默认网络关键节点(右侧楔前叶)功能连接强度增强,可能是这种干预促进患者意识水平恢复的神经机制。

**关键词** 经颅直流电刺激;最小意识障碍;脑功能网络;功能连接

**中图分类号:** R743,R651,R493 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-1242(2018)-03-0259-05

A study on resting state fMRI of brain function network in patients with minimally conscious state by transcranial direct current stimulation/ZHAO Jingpu, NI Yingying, LIN Hanbo, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(3): 259—263

## Abstract

**Objective:** To investigate the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on the functional connectivity strength (FCS) of rest brain function network in patients with minimal conscious state (MCS) so as to explore the mechanism of this treatment.

**Method:** Eleven MCS-compliant patients were involved. Subjects were given an rs-fMRI assessment prior to the single tDCS treatment, followed by a 20-minute min single sham-tDCS treatment at a time. After single-sham stimulation, a second time rs-fMRI assessment test will be given to subjects, followed by a real-tDCS treatment for 20-minute min. Eventually, a third time rs-fMRI assessment test will be given to subjects.

**Result:** Before treatment and after single sham-tDCS, no significant statistical difference was shown ( $P > 0.05$ ). After single real-tDCS, FCS of auditory network (right inferior temporal gyrus) and the frontal-parietal network was significantly higher than that before treatment ( $P < 0.05$ ). After single real-tDCS, the default network (right

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.03.002

\*基金项目:国家自然科学基金项目(81772447);广州市科技局产学研协同创新重大专项(201704020140)

1 中山大学孙逸仙纪念医院康复医学科,广州,510120; 2 深圳市第二人民医院康复医学科; 3 广东三九脑科医院神经康复科; 4 广东三九脑科医院影像诊断中心; 5 广东省康复与养老工程技术研究中心; 6 通讯作者

作者简介:赵敬璞,男,博士,主治医师; 收稿日期:2017-11-25

precuneus), the frontal-parietal network (right angular gyrus and right postcentral gyrus central back), sensory motor network (bilateral supplementary motor area) FCS was significantly enhanced compared to that after single sham-tDCS ( $P<0.05$ ).

**Conclusion:** tDCS has a significant effect on MCS brain function network FCS by synchronous and non-synchronous regulatory effect (distant effect) to MCS brain function network. Single real-tDCS treatment can adjust the left side of the top of the network to enhance the FCS and can adjust key nodes of consciousness level related to the role in the recovery of consciousness.

**Author's address** Department of Rehabilitation Medicine, Sun Yat-sen Memorial Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou, 510120

**Key word** transcranial direct current stimulation; minimal conscious state; functional brain network; functional connectivity

急救医学和重症医学技术的发展使得严重颅脑外伤的存活率提高,死亡率明显下降,幸存的患者会留有不同程度的意识障碍(disorder of consciousness, DOC),其中一部分从重度昏迷转归到植物状态或最小意识状态(minimal conscious state, MCS)<sup>[1]</sup>。经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵入性脑刺激技术,能利用恒定、低强度直流电(1—2mA)作用于大脑皮质。目前tDCS对MCS促醒疗效的评估多以量表评估为主,偏向主观评价。静息态功能性磁共振(resting-state, functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是研究意识障碍患者大脑变化的客观评估方法,不需要患者进行特定任务即可对患者神经活动进行观察,是研究意识障碍患者大脑变化的客观方法,其中静息态脑功能网络成为研究意识障碍的热点<sup>[2]</sup>。基于此,本研究采用tDCS对MCS患者进行单次治疗,并采用rs-fMRI脑功能网络观察即刻治疗前后MCS患者功能连接强度(functional connectivity strength, FCS)变化,以进一步了解tDCS对MCS患者脑功能的影响机制。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

选择2016年7月—2017年1月在广东三九脑科医院神经康复医学科住院的MCS患者11例,其中男性9例,女性2例;脑外伤10例,脑出血1例;平均年龄 $37.27\pm 8.36$ 岁,平均病程 $3.36\pm 0.12$ 月。

纳入标准:根据Aspen神经行为协作组(Aspen Neurobehavioral Conference Workgroup, AN-CW)<sup>[3]</sup>,推荐的MCS诊断标准:①遵从简单的指令;

②不管正确性如何,可以用姿势或者语言来回答是或否;③有被理解的语言;④有目的性的行为,包括偶尔出现的与环境刺激有关的动作和情绪反应,而不是不自主动作;⑤无相关神经系统病史(伤前无脑梗死、脑肿瘤、严重白质脱髓鞘);⑥无药物和酒精成瘾史;⑦无镇静剂使用史;⑧无肝、肾功能衰竭病史;⑨无MRI检查禁忌史;⑩签署知情同意书。

排除标准:①有危及生命的重症损伤需要尽快处理;②合并内脏出血、休克、呼吸困难、多发骨折等;③因TIA、脑梗死、脑肿瘤等疾病急性发作或加重致摔伤所致;④有幽闭恐惧症,无法接受fMRI检查者;⑤依从性不好,不能完成基本疗程者。

### 1.2 tDCS治疗

采用美国Soterix公司生产的1X1tDCS设备,根据国际电信系统(72),阳极(提高皮质兴奋性)置于左侧前额叶背外侧区(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC),阴极(参考电极)置于右眶上区。真tDCS刺激(real tDCS)电流强度最大为2mA,持续20min。安慰tDCS(sham tDCS)治疗的电极摆放与真tDCS刺激(real tDCS)治疗相同,刺激环境相同,但电流只在刺激开始和结束时次序上升30s到2mA,中间20min刺激时间电流为0mA。安慰tDCS治疗及tDCS治疗均在磁共振室外进行,完成后立即进入磁共振室内进行扫描。

安全性方面,每次刺激后都观察记录刺激的副作用,如电极片下是否发红,患者是否表现为疼痛等不良反应。

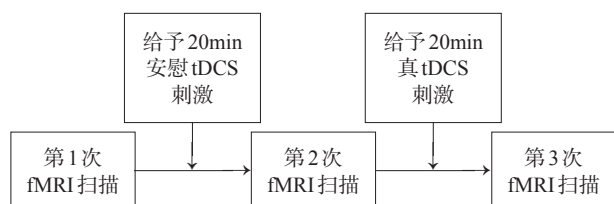
### 1.3 评定方法

**1.3.1 意识障碍量表评估:**采用昏迷恢复量表修订版(coma recovery scale-revised, CRS-R)评定<sup>[4]</sup>。

CRS-R量表包括6个子量表23个条目组成听觉功能量表(0—4分)、视觉功能量表(0—5分)、运动功能量表(0—5分)、口部运动/言语功能量表(0—3分)、交流评分量表(0—2分)、觉醒功能量表(0—3分),得分为0—23分。如CRS-R量表上到达以下内容之一者则考虑为MCS:①听觉功能子量表中4分(对指令有稳定反应);②听觉功能子量表中3分(可重复执行指令);③视觉功能子量表中5分(识别物体);④视觉功能子量表中4分(物体定位:够向物体);⑤视觉功能子量表中3分(眼球追踪);⑥视觉功能子量表中2分(视觉对象定位);⑦运动功能子量表中5分(自主性运动反应);⑧运动功能子量表中4分(能摆弄物体);⑨运动功能子量表中3分(对伤害性刺激定位);⑩口部运动/言语功能子量表3分(言语表达可理解);⑪交流评分量表1分(交流不完全准确)。

**1.3.2 功能影像学检查:**采用 GE 3.0T MRI 机器扫描,患者入组后分别给予基线水平、单次安慰 tDCS 治疗后、单次 tDCS 治疗后共3次静息态扫描(rs-fMRI),所有被试者进行常规头颅MRI序列扫描,剔除不符合要求的被试者数据。见图1。

图1 本研究流程图



T1 扫描参数为:回波时间=3.2ms,脉冲重复时间=8.2ms,转角=15°,翻转时间=450ms,视野=240mm×240mm,层厚=1mm,体素大小=(0.93×0.93×1)mm<sup>3</sup>,矩阵=256×256,层数=164。

T2 flair 扫描参数为:脉冲重复时间=8000ms,回波时间=165ms,视野=240mm,层厚=3mm,层间距=1.5,矩阵=288×224,重复次数=1。

静息态扫描参数为:受试者在安静状态下,安静平卧于检查床,采用GE3.0扫描。脉冲重复时间=2000ms,回波时间=30ms;转角=90°,层厚=3mm,体素大小=(3.75×3.75×1)mm<sup>3</sup>,矩阵=64×64,间隔=1mm,轴位=33层,视野(ROV)=240mm×240mm,重

复次数=240次。

#### 1.4 统计学分析

**1.4.1 图像处理步骤:**采用统计参数图软件(SPM8)及rs-fMRI图像处理,在MATLAB(R2013a)平台上运行DPARSE,依如下操作进行图像预处理和分析。①格式转化,将图像数据dicom文件格式转化为NIFTI格式;②为了排除磁场不均匀,受试者不适应对图像的影响,剔除图像数据的前10个时间点;③时间校正和头动校正的处理,排除头动在X、Y、Z轴上平动>2mm或旋转角>2°的受试者数据;④空间标准化,映射到标准脑;⑤平滑处理,用于减少因空间标准化后图像效果差产生的影响,并提高信噪比;⑥去线性漂移,除去机器温度、受试者适应性等产生的线性影响;⑦图像滤波,波段采用0.01-0.1Hz,去除高频信号;⑧回归协变量(头动、脑脊液、脑白质信号),去除协变量的影响。

**1.4.2 脑功能网络提取:**参照文献报道<sup>[2]</sup>,本研究主要提取六大功能网络,即:感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)、听觉网络(auditory network, AN)、凸显网络(salience network, SN)、额顶网络(fronto-parietal network, FPN)、默认网络(default mode network, DMN)、视觉网络(visual network, VN)。

**1.4.3 影像学指标:**本研究主要分析各个脑功能网络FCS。FCS是指每个体素与全脑所有其他体素功能连接的总和。FCS越大,表明与其他脑区的联系越多或越紧密,也越重要。

**1.4.4 统计方法:**本研究共采集了3次影像数据:分别为被试者入组后第1次扫描:单次 sham tDCS 后第2次扫描;单次 real tDCS 后第3次扫描。采用重复测量方差分析比较第1次、第2次和第3次扫描之间的差异,采用单因素方差分析进行两两比较。

## 2 结果

11人(符合MCS诊断的患者)刺激前、单次假刺激后、单次真刺激后CRS-R评估结果见表1。CRS-R的评分在单次治疗前后评分无变化

单次tDCS治疗对脑网络FCS的影响见图2,经过单次real-tDCS治疗后与基线水平FCS强度,左侧角回及颞中回[额顶网络]功能连接增强(红色);右侧颞下回[听觉网络]功能连接减弱(蓝色)( $P<0.05$ )

表1 患者基线资料及 CRS-R 评估结果

| 序号 | 性别 | 年龄 | 病因  | 病程<br>(月) | CRS-R 评分 |      |      |
|----|----|----|-----|-----------|----------|------|------|
|    |    |    |     |           | 治疗前      | 假刺激后 | 真刺激后 |
| 1  | 男  | 19 | 脑外伤 | 1         | 10       | 10   | 10   |
| 2  | 男  | 35 | 脑外伤 | 3         | 9        | 9    | 9    |
| 3  | 男  | 37 | 脑外伤 | 3         | 12       | 12   | 12   |
| 4  | 男  | 40 | 脑外伤 | 2         | 14       | 14   | 14   |
| 5  | 男  | 55 | 脑外伤 | 4         | 13       | 13   | 13   |
| 6  | 女  | 62 | 脑外伤 | 3         | 15       | 15   | 15   |
| 7  | 男  | 31 | 脑外伤 | 5         | 10       | 10   | 10   |
| 8  | 男  | 37 | 脑卒中 | 3         | 9        | 9    | 9    |
| 9  | 男  | 44 | 脑外伤 | 3         | 13       | 13   | 13   |
| 10 | 男  | 51 | 脑外伤 | 4         | 13       | 13   | 13   |
| 11 | 女  | 62 | 脑外伤 | 6         | 14       | 14   | 14   |

(FDR 校正); 经过单次 real-tDCS 治疗后与单次 sham-tDCS 治疗后 FCS 比较, 右侧楔前叶[默认网络]、右侧角回[额顶网络]、右侧中央后回[感觉运动网络]、双边辅助运动区[感觉运动网络]功能连接增强(红色)( $P<0.05$ )(FDR 校正)。见图3。

单次 tDCS 治疗后与基线水平相比较, 右侧颞下回(AN)、左侧角回及颞叶后部(FPN)较治疗前有显著性增强( $P<0.05$ ), 见表2。

单次 real-tDCS 治疗与单次 sham-tDCS 治疗比较: DMN(右侧楔前叶)、FPN(右侧角回, 右侧中央后回)、SMN(双侧辅助运动区) FCS 显著增强( $P<0.05$ ), 见表3。

3 讨论

tDCS 作为一种非侵入性脑刺激手段, 阳极刺激使大脑皮质的兴奋性增加, 阴极刺激降低神经的兴

表2 单次real-tDCS治疗与基线功能连接强度显著变化区域

| 序号 | 比较                           | 脑区           | 所属<br>脑网络 | 坐标  |     |   | 体素<br>数目 | t值    |
|----|------------------------------|--------------|-----------|-----|-----|---|----------|-------|
|    |                              |              |           | X   | Y   | Z |          |       |
| 1  | 单次<br>real-tDCS<br>><br>基线水平 | 左侧角回及<br>颞中回 | AN        | -57 | -57 | 6 | 155      | -4.93 |

注:  $P<0.05$ (FDR 校正)

表3 单次real-tDCS与单次sham-tDCS治疗比较, 功能连接强度显著变化区域

| 序号 | 比较        | 脑区     | 所属<br>脑网络 | 坐标  |     |    | 体素<br>数目 | t值   |
|----|-----------|--------|-----------|-----|-----|----|----------|------|
|    |           |        |           | X   | Y   | Z  |          |      |
| 1  | 单次        | 右侧楔前叶  | DMN       | 12  | -51 | 9  | 58       | 5.23 |
| 2  | real-tDCS | 右侧角回   | FPN       | 51  | -66 | 36 | 136      | 4.87 |
| 3  | >         | 左侧中央后回 | SMN       | -60 | -6  | 15 | 54       | 5.35 |
| 4  | 单次        | 右侧辅助运动 | SMN       | 3   | -36 | 48 | 149      | 5.22 |
| 5  | sham-tDCS | 左侧辅助运动 | SMN       | -6  | -3  | 48 | 66       | 3.83 |

注:  $P<0.05$ (FDR 校正)

图2 单次real-tDCS与基线水平功能连接强度比较

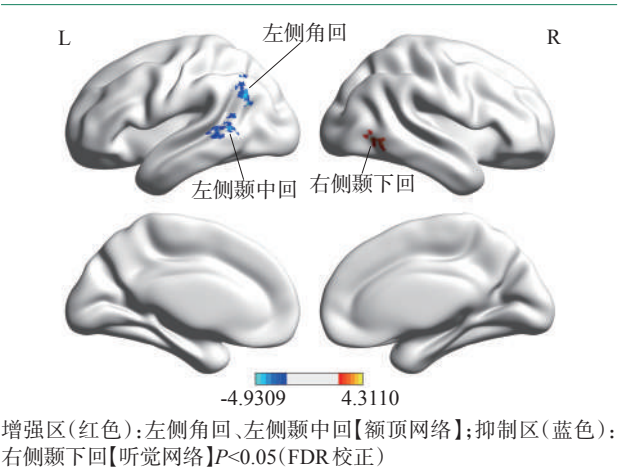
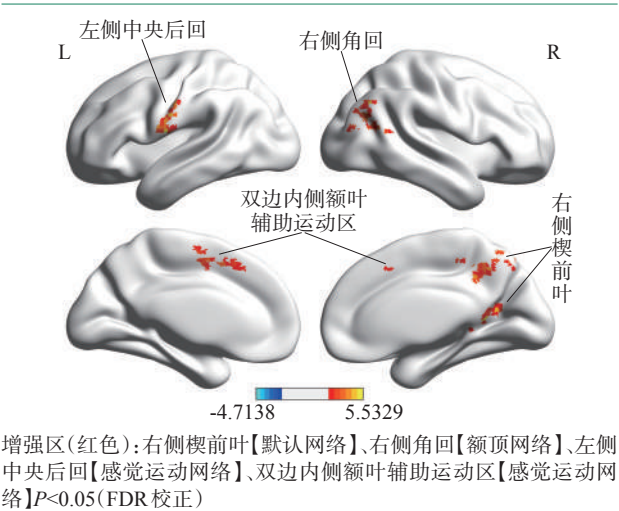


图3 单次real-tDCS与单次sham-tDCS功能连接强度比较



奋性。刺激后皮质兴奋性改变可持续 1h<sup>[5]</sup>, tDCS 刺激的后续效应取决于刺激部位、时间、强度。Thibaut 近年来<sup>[6-7]</sup>应用 tDCS(2mA, 刺激前额叶背外侧区, 刺激时间 20min)进行意识障碍的促醒治疗, 结果显示 tDCS 治疗可以提高 MCS 患者的 CRS 评分, 但 CRS-R 量表的评估仅仅是根据意识障碍患者对外界刺激行为反应的主观评价, 不能说明这种变化的可能机制。

近年来, 静息态脑功能网络(rs-fMRI)被认为是评价意识障碍脑功能变化的客观工具。静息态脑功能网络是指在执行一项任务时, 不同脑功能区域相互作用、相互协调, 共同构成一个脑网络来发挥其功能。目前发现与意识相关的脑网络包括 SMN、AN、

SN、FPN、DMN<sup>[8-9]</sup>。脑功能网络已被应用于意识障碍的鉴别诊断中,既往研究中所收集的3个临床中心73个MCS、植物状态、昏迷的病人中,使用多种子相关分析对SMN、AN、SN、FPN、DMN、VN与意识水平的相关性进行研究,发现上述功能网络对意识障碍具有较高的区分能力<sup>[10]</sup>,MCS患者表现出较高的FCS。

本研究采用tDCS阳极刺激MCS患者左侧DLPFC,DLPFC区是连接不同皮质和亚皮质之间的区域,包括前眶皮质,额叶及顶叶相关皮质。这些区域涉及功能性外部控制网络也就是个体外部意识相关的网络<sup>[11-12]</sup>。研究表明调节觉知相关的脑活动与额顶相关区域相关,如DLPFC区<sup>[13-14]</sup>。tDCS可通过刺激皮质增强脑干上行网状功能完整的MCS患者的觉知功能,促进意识水平的提高。

本研究通过检测单次治疗前后rs-fMRI,观察单次tDCS对脑损伤后MCS患者脑功能网络的影响及影响靶点部位。既往功能神经影像研究显示,慢性意识障碍患者常表现为脑网络连接结构的功能失常,包括大范围额-顶叶脑网络内部的连接丧失,如岛叶和脑干腹侧被盖区等区域的连接增加。Angelakis等应用tDCS治疗植物状态和MCS患者,先给予患者sham-tDCS刺激,20min,1次/d,共治疗5天;后给予real-tDCS刺激,20min,1次/d,2周共10次。结果显示:MCS患者在治疗结束后表现出意识水平的提高<sup>[15]</sup>。

本研究发现单次real-tDCS治疗与单sham-tDCS治疗前后比较,FCS变化有显著性差异( $P<0.05$ )的区域主要在SMN的双侧辅助运动区、右侧中央后回;FPN的右侧角回。既往有研究发现<sup>[16]</sup>,在意识障碍变化的不同程度中,意识水平彼此之间有差异的网络包括DMN、FPN及SN,同时这几个功能网络FC强度的改变与意识状态的预后有较强的相关性。单次real-tDCS治疗与基线水平全脑FCS相比较,属于AN的右侧颞下回处FCS有显著性增强,推测可能是预测意识水平改变的功能网络;至于单次real-tDCS治疗FPN左侧角回及颞叶后部出现抑制的机制,需要进一步治疗效应来观察。单次sham-tDCS刺激后FCS变化差异性不显著,与我们前期的预期结果基本相符合。

本研究发现单次治疗前后CRS-R量表分数虽然没有明显增加,但tDCS阳极刺激患者意识相关关键大脑皮质,可增加大脑皮质兴奋范围,增强大脑皮质残余功能之间的相互联系。本研究的局限性主要是样本量偏小。后续研究要扩大样本量,并加强对患者的随访评估。

## 参考文献

- [1] Bernat JL. Chronic disorders of consciousness[J]. Lancet, 2006, 367: 1181—1192.
- [2] Demertzi A, Antonopoulos G, Heine L, et al. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients[J]. Brain, 2015, 138(9): 2619—2631.
- [3] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. Neurology, 2002, 58(3): 349—353.
- [4] Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale- Revised: measurement characteristics and diagnostic utility[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2004, 85(12): 2020—2029.
- [5] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. J Physiol, 2000, 527 Pt 3: 633—639.
- [6] 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 Stimulation, 2015, 8: 1116—1123.
- [7] Thibaut A, Bruno MA, Ledoux D, et al. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double study[J]. Neurology, 2014, 82(13): 1112—1118.
- [8] Demertzi A, Soddu A, Laureys S. Consciousness supporting networks[J]. Curr Opin Neurobiol, 2013, 23(2): 239—244.
- [9] Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging[J]. Neuroimage, 2012, 61(2): 478—491.
- [10] Baken C, Brunelin J, Duprat R, et al. The application of tDCS in psychiatric disorders: brain imaging view[J]. Socio-affect Neurosci Psychol, 2016, 17: 29588—29598.
- [11] D'Esposito M, Ballard D, Aguirre GK, et al. Human prefrontal cortex is not specific for working memory: a functional MRI study[J]. Neuroimage, 1998, 8(3): 274—282.
- [12] Lieberman MD. Social cognitive neuroscience: a review of core processes[J]. Annu Rev Psychol, 2007, 58: 259—289.
- [13] Tian L, Jiang T, Liu Y, et al. The relationship within and between the extrinsic and intrinsic systems indicated by resting state correlational patterns of sensory cortices[J]. Neuroimage, 2007, 36(3): 684—690.
- [14] Boly M, Baeteau E, Schnakers C, et al. Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104(29): 12187—12192.
- [15] 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.
- [16] Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Detecting awareness in the vegetative state[J]. Science, 2006, 313(5792): 1402.