·综述·

对非急性期意识障碍客观评定的研究进展*

李 冉[1] 杜巨豹[1] 霍 速[1] 阎澍妤[1] 单桂香[1] 宋为群[1,2,3,4]

近年来,随着医疗水平的提高,许多严重脑外伤、脑卒中、心跳呼吸骤停等患者得以存活,但均留有不同程度的意识障碍。根据其觉醒和意识内容的程度不同,意识障碍可分为昏迷、植物状态、持续植物状态、最小意识状态等多个水平[1]。虽然意识障碍的分级明确,但植物状态的误诊率依然很高,Childs、Andrews、Laureys等[2—4]分别发现植物状态误诊率为37%、43%、35%。因此,我们需要建立更客观的评定方法来准确评定患者的意识状态,一方面,对患者的治疗方法及预后起指导作用,对有可能转为清醒的患者及时给予治疗;另一方面,对不可能清醒的患者,给予相应处理,避免有限医疗资源的浪费。

1 意识障碍的定义

各种脑损伤导致脑功能严重受损均会导致意识障碍。在发病急性期,患者通常处于昏迷状态;若患者出现睡眠—觉醒周期但意识内容丧失,此时称为植物状态[5];受伤后1个月患者仍然处于植物状态则称为持续植物状态[6]。1994年,多学会工作组(multi-society task force)提出:植物状态患者保留睡眠—觉醒周期,完全或部分保留下丘脑和脑干的自主神经功能,但对自身和外界环境完全不能知晓[7]。创伤性脑外伤后超过一年或非创伤性脑外伤后超过三个月则称为永久性植物状态[6]。1996年,伦敦皇家学院(the royal colleges of physicians)通过了以上标准并沿用至今。若患者不仅出现睡眠—觉醒周期,而且意识内容部分恢复则称为最小意识状态。2002年,Giacino等[8]提出:最小意识状态患者对自身或外界环境有最小的但是非常确切的反应。最小意识状态和植物状态的区别在于最小意识状态存在由意识支配的行为反应,这种行为反应尽管不是每次刺激都能引出,但却是可重复的,持续的时间足够长以便和反射性的行为反应区分。行为的可重复性和行为反应的复杂性相关。我们需要多次评估以区分一个简单的反应(如手指运动和眨眼)是偶然出现的还是一个遵嘱运动。最小意识状态进一步恢复则可转为清醒状态。

2 意识障碍评定现状

2.1 量表评定

关于意识障碍评定的量表很多,包括格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)、Rappaport昏迷量表、CRS-R、WHIM、JFK等。这些量表评定费用低且简便快捷,但由于量表的分级较粗糙,不利于评定意识状态的微小变化;而且这些量表评定往往要靠评定人主观观察患者的临床表现来评定,操作起来有很大的主观性。因此,我们需要寻找其他更精确的方法来鉴别各种意识障碍。

2.2 电生理学评定

电生理学是研究生物电现象的生理学,临床应用的脑电图、心电图、肌电图、视网膜电图等,都是电生理学研究的成果。用依赖于脑电图的电生理学方法来检测患者意识状态的改变有几大优点:①时间分辨率高——毫秒级;②费用低;③非侵入性;④可以在床旁进行检查[9]。但它也有自己的缺点,即特异性差,如弥漫性慢波在各种类型的脑病中均可见到;空间分辨率低,而且很难用于深部脑结构的检查;意识障碍患者常见的眼动和肌电伪迹会污染脑电节律背景,需应用复杂的校正方法[1]。

2.2.1 脑电图评定:脑电图研究主要分为时域分析和频域分析,时域分析主要是直接提取随时间变化的波形特征,包括脑电波的波幅、斜率、上升和下降时间等,可对棘波、尖波等特殊波形识别,多用于癫痫诊断;频域分析不能反映波形特征,主要分析脑电信号的频率特征,是目前定量脑电图的常用方法,可据此对非急性期意识障碍患者意识水平进行评定。

Landsness等[10]分别记录了患者睁眼(觉醒)和闭眼(睡眠)时的普通脑电图,发现最小意识状态患者的睡眠脑电图成分完整,包括慢波睡眠期和快速眼动睡眠期,而植物状态患者在睁眼和闭眼状态下的脑电图无明显变化,我们可由此

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.02.025

*基金项目:国家自然科学基金(81371194,30770714,81171024);首都医学发展科研基金(2007—2068);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2009-3-62);高等学校博士学科点专项科研基金(20091107110004);北京市新世纪百千万人才工程资助

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053; 2 教育部神经变性病重点实验室; 3 认知功能障碍临床研究与康复基地;
4 通讯作者
作者简介:李冉,女,在读博士研究生; 收稿日期:2013-12-03

来评价意识水平，但此方法耗时长，不便推广应用。Kotchoubey等[11]做了大量非急性期意识障碍患者的脑电图研究，最终将脑电图与事件相关电位结合起来总结为：脑电图分化良好但节律较慢者的事件相关电位反应与最小意识状态者的反应及恢复清醒的机会类似，但脑电图显示为δ波或平坦脑电图者对刺激几乎没有反应，临床恢复的可能性不大，这和之前的基础研究结果相一致，即良好脑电图表明皮质—皮质下—丘脑环路部分功能保留，不良脑电图则与该环路严重受损相关。但Rosanova等[12]认为普通脑电图仅可以区分从最小意识状态到苏醒的过程，而从植物状态到最小意识状态时普通脑电图显示没有变化。Michael等[13]也认为仅凭脑电节律变化远不能正确反映患者的预后，也不能对意识状态进行评定。故吴东宇等[14—15]对普通脑电图进行非线性定量分析，结果表明：最小意识状态患者在听刺激和痛刺激下的脑电信号的非线性指数明显高于植物状态患者，最小意识状态患者局部和远隔皮质网络间的相互联系均优于持续植物状态患者，其中痛刺激后脑电非线性指数高者预后较好，该方法计算过程复杂，但应用前景较好，如可与功能影像学结合，将可能定量评价患者的意识水平并准确进行预后预测。

2.2.2 事件相关电位评定：20世纪60年代，Sutton通过平均叠加技术从头颅表面记录脑诱发电位来反映认知过程中大脑的神经电生理改变，即事件相关电位。经典的事件相关电位成分包括P1、N1、P2、N2、P3（P300），其中P1、N1、P2为事件相关电位的外源性（生理性）成分，受刺激物理特性影响；N2、P3为事件相关电位的内源性（心理性）成分，不受刺激物理特性的影响，与被试的精神状态和注意力有关。P300可分为P3a和P3b两个成分，若在经典实验范式中再加入一种小概率的非预期的新异刺激，则新异刺激可以诱发出一个正成分，这就是P3a，诱发P3b和被试者的注意状态密切相关，被试者必须注意靶刺激信号（如靶信号出现后即计数或按键）才会出现P3b。广义上讲，事件相关电位尚包括N4（N400）、失匹配负波（mismatch negativity, MMN）、伴随负反应（contingent negative variation, CNV）等。在非急性期意识障碍的评定中，P300和MMN最常用。

P300是偏差刺激出现后300ms左右引出的正向波。Perrin等[16]使用非受试者名字作为标准刺激，受试者名字作为偏差刺激，结果发现部分植物状态和全部最小意识状态、闭锁综合征患者出现了P300，而且最小意识状态组和部分植物状态组的潜伏期要明显长于闭锁综合征组，这提示我们P300可部分代表意识，植物状态和最小意识状态患者的意识水平明显低于闭锁综合征组。Schnaker等[17]用同样的刺激进行实验，但结果表明，5/14的最小意识状态患者在自己名字刺激时会出现更大的P300，4/14的最小意识状态患者在他人名字刺激时会出现更大的P300，5/14的最小意识状态患者不出现任务相关的P300改变，而所有的植物状态患者均未出现任务相关的P300改变，其结果与Perrin的略有不同，但同样也说明了最小意识状态整体意识水平好于植物状态组。部分临床被诊断为植物状态的患者进行ERP测试显示有P3b，患者在进行完ERP之后3—4天即转为最小意识状态，说明P3b阳性的患者虽然无行为反应，我们还是不应该诊断为植物状态，而应该认为患者存在意识[9]。虽然有很多学者认为P300与意识相关，但Fischer等[18]的研究中发现，在27例永久性植物状态或最小意识状态患者中，有7例可记录到P3a。作者解释为临床表现与电生理学表现不符，能记录到P3a表示患者尚有部分大脑高级功能残留，其意义如何尚待进一步研究。MMN是听觉刺激后100—250ms的一个负向波，反映了大脑对实际刺激与预期刺激不同的自动鉴别过程[19]。Boly等[20]用MMN来检测患者各脑区之间的有效连接，研究表明植物状态及最小意识状态患者脑中均存在前馈连接，但反馈连接仅存在于最小意识状态患者脑中。Wijnen等[21]对10例植物状态和最小意识状态患者通过量表评定来判断患者的意识状态，研究发现随着治疗的进行，MMN波幅升高，量表评分显示患者的意识水平也提高，并且当患者不恒定地出现按指令运动时，可见MMN波幅较前明显升高。但Fischer等[18]发现植物状态患者可以出现MMN、P3a，最小意识状态患者也可以不出现MMN、P3a，即MMN、P3a不能作为认知指标来反映患者的残余认知活动。故虽然事件相关电位的研究很多，但P300、MMN是否能代表意识存在，它们的存在是否与预后相关尚需要进一步研究。

2.3 影像学评定

2.3.1 正电子发射计算机断层扫描（positron emission computed tomography, PET）评定：利用放射性核素示踪剂，揭示细胞水平的代谢，可观察脑区是否有代谢活动，而不像功能磁共振仅观察脑局部血流变化。

Laureys等[22]用PET研究了60例非急性期意识障碍患者，其中有7例患者恢复清醒，前后对比发现楔前叶代谢在植物状态患者中明显下降，意识恢复后其代谢接近正常，由此可区分不同意识水平的患者。Boly等[23]则通过观察痛刺激后的脑区激活范围来鉴别植物状态和最小意识状态，PET结果表明，最小意识状态患者与正常人的痛觉处理激活区域相似，但比植物状态患者的激活区域广泛。此外，Laureys还更精确地评价了最小意识状态患者，他们发现一些最小意识状态患者仅有视觉、听觉追踪及痛觉定位，而另外一些最小意识状态患者除了这些还可进行遵嘱活动，PET结果表明：可行遵嘱动作的患者左侧的语言区、运动前区、辅助运动区等的脑代谢明显高[24]。尽管以上研究表明了PET在意识评价中的作用，也有人对研究结果提出质疑，Rees等[25]认为Bo-

ly的实验结果并不能肯定地证明最小意识状态患者存在痛觉。正如单侧忽略患者在相应视觉区域有反应,但患者本身并不能感知视觉刺激,所以我们不能说最小意识状态患者脑中相应区域被激活,患者就能感知到疼痛,除非我们能证明当痛觉存在时,相应脑区被激活,除去痛觉刺激时,相应脑区不再激活。综上,用PET进行意识障碍的评定结果直观明了,可直接观察到相应脑区的脑代谢,但不同脑区代谢代表的不同意义仍需谨慎考虑,不可妄下结论。

2.3.2 功能磁共振评定:功能磁共振有很多成像方法,包括弥散成像、灌注成像以及目前最为常用的血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)技术[26]。BOLD技术利用氧合血红蛋白和去氧血红蛋白对磁场的不同影响来成像,神经兴奋时,兴奋区域去氧血红蛋白含量增加,成像增强,所以功能磁共振可直接反应脑内神经的兴奋情况,可对活动的大脑皮质区域进行准确、可靠的定位,空间分辨率达2mm。

近来研究认为,在静息状态下,大脑仍会存在一些活化区域,称为默认网络。Vanhaudenhuyse等研究了正常健康人、最小意识状态、植物状态和昏迷患者的默认网络,发现随意识程度降低,默认网络之间的连接逐渐减少[27]。在实际应用中,静息态功能磁共振仅要求患者不进行特定思考,不进入睡眠,不完成任务,所以对于不能配合完成任务的非急性期意识障碍患者,静息态功能磁共振有其优势性[28],但若给予受试者一定的实验任务,我们即可更特异地观察该任务与脑区活动的关系,此时称为任务态功能磁共振[26]。在任务设计上,熟悉人呼唤的患者名字熟悉度较高,较陌生人呼唤的患者名字、他人名字均易引起患者的反应[29]。Staffen等[30]研究了1例植物状态患者,发现与唤他人名字相比,唤患者名字会激活前额叶内侧区域,但之后患者未出现任何意识改变,1年后死亡,本文作者研究例数太少,而且没有植物状态和最小意识状态的对比;Di等则研究了正常健康者、植物状态、最小意识状态患者对自己名字的反应,结果发现大部分植物状态患者仅有初级听觉皮质激活,正常健康者、最小意识状态患者、两个植物状态患者初级及次级听觉皮质均有激活,且此两个植物状态患者3个月后进展为最小意识状态[31],这在一定程度上可以定量评价非急性期意识障碍患者,但仍未能直接证明意识的存在;2010年,Monti等[32]在54例非急性期意识障碍患者身上进行了深入研究,他们发现让患者想象打台球时,辅助运动区激活,想象自己在屋子里走路时海马旁回、后顶叶和外侧运动皮质被激活,进一步研究表明,当对患者进行提问时,答案是"是"时,运动想象区激活,当答案是"否"时,空间想象区激活,至此,他们提出可以利用功能磁共振来与植物状态患者进行交流。但也有人对他们的实验提出了质疑,认为可能是对句子最后的词语有反应而不一定真的理解了句子[33]。

3 小结

综上,仅靠行为学方法来评价意识障碍患者非常困难,应用神经电生理法、功能影像学方法量化意识水平非常必要。与患者自身相关的刺激——患者的名字更易引起其有目的的反应,目前的事件相关电位和功能磁共振试验多用此刺激,对区分植物状态和最小意识状态有一定作用,但我们仍未能肯定这些反应与意识之间的相关性。尽管意识障碍患者不能对我们的刺激做出明显的反应,在今后的研究中,我们还是需要更多地使用主动模式的研究方法,让患者主动对刺激做出反应,以明确这些反应与意识之间的相关性。临床评价联合电生理学和功能影像学等无创手段,是未来意识障碍评价及预后预测的一个趋势。

参考文献

[1] Cologan V, Schabus M, Ledoux D, et al. Sleep in disorders of consciousness[J]. Sleep Medcine Reviews, 2010,14(2):97—105.

[2] Childs NL, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state[J]. Neurology, 1993, 43(8): 1465—1467.

[3] 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.

[4] Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, et al. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage[J]. Prog Brain Res, 2005, (150):397—413.

[5] Jennett B, Plum F. Persistent vegetative state after brain damage: a syndrome in search of a name[J]. Lancet, 1972, 1 (7753):734—737.

[6] von Wild K, Laureys ST, Gerstenbrand F, et al. The vegetative state-a syndrome in search of a name[J]. Journal of Medicine and Life, 2012, 5(1):3—15.

[7] Ashwal S, Cranford R, Bernat J, et al. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS[J]. New England Journal of Medicine, 1994, 330(21):1499—1508.

[8] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. Neurology, 2002, 58(3):349—353.

[9] Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, et al. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state[J]. Neurology, 2011, 77(3):264—268.

[10] Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in

vegetative state and minimally conscious state[J]. Brain, 2011, 134(Pt 8):2222—2232.

[11] Kotchoubey B, Veser S, Real R, et al. Towards a more precise neurophysiological assessment of cognitive functions in patients with disorders of consciousness[J]. Restorative Neurology and Neuroscience, 2013, 31(4):473—485.

[12] Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients[J]. Brain, 2012, 135(Pt 4):1308—1320.

[13] Rafii MS, Brewer JB. Functional brain imaging in the clinical assessment of consciousness[J]. PLoS Biology, 2010, 8 (11):e1000548.

[14] Wu DY, Cai G, Yuan Y, et al. Application of nonlinear dynamics analysis in assessing unconsciousness: a preliminary study[J]. Clinical Neurophysiology, 2011, 122(3):490—498.

[15] Wu DY, Cai G, Zorowitz RD, et al. Measuring interconnection of the residual cortical functional islands in persistent vegetative state and minimal conscious state with EEG nonlinear analysis[J]. Clinical Neurophysiology, 2011, 122(10): 1956—1966.

[16] Perrin F, Schnakers C, Schabus M, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked- in syndrome[J]. Archives of Neurology, 2006, 63(4):562—569.

[17] Schnakers C, Perrin F, Schabus M, et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness[J]. Neurology, 2008, 71(20):1614—1620.

[18] Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event- related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states[J]. Clinical Neurophysiology, 2010, 121 (7):1032—1042.

[19] Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, et al. Event-related potentials in clinical research: guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400 [J]. Clinical Neurophysiology, 2009, 120(11):1883—1908.

[20] Boly M, Garrido MI, Gosseries O, et al. Preserved feedforward but impaired top- down processes in the vegetative state[J]. Science, 2011, 332(6031):858—862.

[21] Wijnen VJ, van Boxtel GJ, Eilander HJ, et al. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state[J]. Clinical Neurophysiology, 2007, 118(3):597—605.

[22] Laureys S, Boly M, Maquet P. Tracking the recovery of consciousness from coma[J]. Journal of Clinical Investigation, 2006, 116(7):1823—1825.

[23] Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, et al. Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study[J]. Lancet Neurology, 2008, 7 (11):1013—1020.

[24] Bruno MA, Majerus S, Boly M, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients[J]. Journal of Neurology, 2012, 259(6):1087—1098.

[25] Rees G, Edwards S. Is pain in the brain[J]? Nature Clinical Practice Neurology，2009，5:76—77.

[26] 田雨,马聪,肖恩华,等.脑功能磁共振伦理学问题初探[J].医学与哲学(临床决策论坛版),2011,(32):69—70.

[27] Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non- communicative brain- damaged patients[J]. Brain, 2010, 133(Pt 1):161—171.

[28] 邱天明,吴劲松,庄冬晓,等.静态功能磁共振分析方法在脑胶质瘤术前语言皮质定位中的初步应用[J].中华神经外科杂志, 2012,(28):1196—1200.

[29] Holeckova I, Fischer C, Morlet D, et al. Subject's own name as a novel in a MMN design: a combined ERP and PET study[J]. Brain Research, 2008, (1189):152—165.

[30] Staffen W, Kronbichler M, Aichhorn M, et al. Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2006, 77(12):1383—1384.

[31] Di HB, Yu SM, Weng XC, et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states[J]. Neurology, 2007, 68(12):895—899.

[32] Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness[J]. New England Journal of Medicine,2010, 362(7): 579—589.

[33] Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Response to Comments on “Detecting awareness in the vegetative state” [J]. Science，2007，315:1221c—1221c.