

·综述·

电生理学评价方法对意识障碍患者结局预测价值的研究进展*

张 晔¹ 杜巨豹¹ 霍 速¹ 单桂香¹ 李 冉¹ 郝建会¹ 宋为群^{1,2}

20世纪60年代出现的心肺复苏术和重症监护医学技术的进步使得从严重脑损伤中存活的患者数量增多^[1],存活的患者大都存在不同水平的意识障碍,准确可靠的预后判断可为患者家属和临床医师制定合理有效的医疗决策提供有益的信息,因此对其准确的预后判定非常重要。目前对意识障碍(disorders of consciousness, DOC)患者意识水平程度及预后的判定手段主要依靠神经行为学,即昏迷量表及临床经验,具有主观性强及准确性差的特点。因此需建立更客观的预后评价方法,对有可能出现意识恢复的患者及时给予治疗,对意识恢复可能性小的患者给予相应处理,避免有限医疗资源的浪费。

1 意识障碍概述

完整的意识包括两个方面的内容:觉醒和觉知。觉醒指警觉程度,临床上通过患者睁眼现象进行诊断,觉知也称为意识内容,包括感觉、注意力、记忆力、执行功能等多种组成成分^[2]。觉醒的解剖学基础是上行网状激活系统,指从脑桥到中脑被盖,再通过丘脑向两侧大脑半球放射的一个神经网络。觉知与分布在整个大脑皮质的不同的神经网络有关,特别是额顶网络及其相关皮质^[3]。在生理状态下觉醒和觉知存在正相关性,例如睡眠时觉醒和觉知水平同时下降。但在某些生理或病理状态下两者也存在分离的现象,如在快动眼睡眠阶段,觉醒水平降低但觉知水平相对保存。

从严重脑损伤中存活的患者可能首先处于昏迷阶段,该状态由脑干网状系统的结构性或代谢性损伤及双侧大脑皮质广泛的损害造成,患者无睡眠—觉醒周期,且任何刺激均不能引出自发性行为学反应,呼吸、温度调节等自主功能下降,全脑代谢水平显著降低,昏迷状态存在时限性,通常最多持续几周的时间^[4],之后出现脑干功能永久性丧失的脑死亡,或意识水平逐渐恢复可转变为无反应性觉醒综合征(unresponsive wakefulness syndrome, UWS),以前称植物状态(vegetative state, VS)^[5]。UWS/VS指恢复一定程度的觉醒水平,但其行为学反应仍为反射性行为,对周围环境及自身

缺乏觉知,全脑代谢水平下降,皮层—丘脑—皮层环路损害,但脑干功能相对保留,主要的代谢障碍存在于额顶网络及丘脑^[6]。若意识水平进一步恢复可进入最小意识状态(minimally conscious state, MCS),患者出现波动的、可重复性的对口头或书写指令的反应、视觉追踪、痛觉定位、言语理解、意向性交流等,并可出现一定的情感反应^[7]。最近临床上又将MCS分为MCS+和MCS-^[8],MCS+患者对刺激可出现高级行为学反应,如对指令出现语言反应,MCS-指患者对刺激仅出现低水平非反射性反应,因此MCS+患者比MCS-患者保存有相对更完整的语言网络。MCS患者的全脑代谢水平下降但自主功能保存,皮质—丘脑—皮质连接部分恢复,主要的代谢障碍存在于一侧网络及丘脑。MCS患者意识水平进一步恢复,出现功能性交流及使用物体的能力则被称为脱离最小意识状态(emergence of the minimally conscious state, EMCS)^[7]。

2 电生理学评价方法对意识障碍患者结局预测的价值

2.1 脑电图

脑电图(electroencephalogram, EEG)可反映皮层椎体神经元突触后电位的时间同步性,是反映大脑功能状态客观的电生理指标,其研究可分为时域分析和频域分析,时域分析是直接提取随时间变化的波形特征,包括脑电波的波幅、斜率等,可对棘波、尖波等特殊波形进行识别,常用于癫痫诊断;频域分析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,可据此对意识障碍患者意识水平进行分析。

通常以脑电图的分级及分型判断意识障碍患者大脑功能障碍的程度,意识障碍患者的脑电图多以弥漫性 θ 及 δ 活动为主要表现,还有少数昏迷特殊的脑电图类型如 α 昏迷、 β 昏迷、纺锤昏迷、周期性复合波等。脑电图监测呈癫痫样活动、癫痫持续状态、低电压、电静息、全面抑制或爆发—抑制等模式的意识障碍患者预后较差,当脑电图模式结合脑电图反应性时预测价值更高。皮层的 α 节律与意识相关,在意识损害的患者中表现异常。有研究表明严重脑损伤后第1个月内

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.10.026

*基金项目:国家自然科学基金项目(30770714,81171024,81371194);北京市自然科学基金(7052030);北京市新世纪百万人才工程资助

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053; 2 通讯作者
作者简介:张晔,女,博士研究生;收稿日期:2016-03-28

安静状态下脑电图功率谱在一定程度上可预测 UWS/VS 和 MCS 患者 6 个月后存活或死亡的可能^[9]。普通脑电图只对脑电的频率及波形进行分析,采用脑电的线性分析方法,势必会丢失部分脑电信息,研究表明脑电信号是大量神经细胞的非线性耦合,是一个高度的非线性系统,脑电活动具有确定性混沌特性。Wu 等^[10]对 30 例意识障碍患者的脑电非线性分析参数进行研究,提出脑电非线性分析能够量化 DOC 患者大脑皮层受抑制的程度,通过检测脑电信号的熵指数可直接度量其大脑皮层受抑制的程度,可作为意识水平及预后判定的指标,该方法计算过程复杂,但可定量评价患者的意识水平并准确进行预后预测,具备一定的应用前景。

正常成人的睡眠是一个动态的过程,可分为非快动眼睡眠(non-rapid eye movements, NREM 期)与快动眼睡眠(rapid eye movements, REM 期),并交替出现,每个阶段的睡眠在睡眠脑电图监测中又可出现不同特征性波形。Valente 等^[11]的研究表明 REM 期在脑创伤后昏迷患者中有清醒预测的价值。Colgan 等^[12]研究了一组亚急性期 DOC 患者,发现大量纺锤波的出现可能和良性结局相关,但此研究并未将睡眠完整性同其他预测因素相比较。Urakami^[13]研究表明弥漫性轴索损伤患者在后急性期睡眠纺锤波的改变与意识及认知功能的恢复相关,睡眠纺锤波在后急性期的改善可作为弥漫性轴索损害患者意识恢复的指标。Kang 等^[14]近期提出一个亚急性 UWS 患者床旁预测意识恢复的量表系统,该量表包括睡眠纺锤波的出现与否,然而该量表并不适用于 MCS 患者。分析睡眠纺锤波可作为预测因素的原因可能是丘脑的局灶性损害会导致不同程度的意识障碍,而丘脑的中央内侧部分被认为是睡眠纺锤波的产生部位,因此脑损伤后无论是临床还是生理学方面的意识恢复均可能伴随有睡眠纺锤波的恢复。Arnaldi 等^[15]制定了一套睡眠结构量表以评价睡眠的完整性,其研究证明 27 例 DOC 患者亚急性期结构性睡眠的出现与良性结局相关,其预测价值优于年龄、临床症状的严重程度等。睡眠脑电图由于监测时耗时较长,且分析相对复杂,可能是限制推广的因素之一,但有规律睡眠模式的出现可反映残存的大脑功能,睡眠脑电图作为评价完整睡眠结构的手段显示出一定的预测价值,但仍需大样本随机对照实验的进一步验证。

2.2 诱发电位

诱发电位可用于检测 DOC 患者脑干及大脑通路的完整性,尽管并不能提供准确的脑干损伤的定位信息,但可提供 DOC 患者预后的相关信息。

体感诱发电位(somatosensory evoked potential, SEP)检测中 N20 成分反映刺激对侧正中神经后 30ms 内原始体感皮层处理信息的能力。一项 meta 分析^[16]表明 SEP 可反映皮层下体感通路及原始体感皮层的激活,对急性严重脑损伤患

者的预测价值高于瞳孔反射、运动反应、Glasgow 昏迷量表、EEG 及 CT。Estraneo 等^[17]研究了 43 例缺氧原因导致的慢性 UWS/VS 患者,在其发病后的 1—6 个月内收集患者病史信息、临床特征及神经生理学评价指标,并随访 24 个月,结果表明 N20 的出现及 CRS-R ≥ 6 是缺氧性慢性 UWS/VS 患者意识恢复的可靠预测因素。该实验的结果同之前一项对慢性缺氧性 UWS/VS 及 MCS 患者的研究结果相一致:发病后 55 个月的随访研究中,在 5/5 的 MCS 患者及 2/13 的 UWS/VS 患者中出现了 N20 成分^[18]。说明无论在急性期还是慢性期,N20 成分的出现均可作为 DOC 患者意识恢复的有效预测指标。此外,Zandbergen 等^[19]的研究表明在缺氧性昏迷第 1 周内 SEP 中双侧 N20 成分缺失是不良结局(永久性 VS 或死亡)的最主要预测因素,其特异性高达 100%,但在创伤性脑损伤患者中预测价值相对较低,说明双侧 N20 成分的缺失在缺氧性脑损伤昏迷的急性期对不良结局的预测价值更高。脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP)是由声刺激 10ms 内引起的神经冲动在脑干听觉传导通路上的电活动,在排除患者外周听觉损伤后,它的缺失可作为 DOC 患者不良结局的预测因素,但其出现并不能提示良性结局^[20]。中潜伏期听觉诱发电位(middle latency auditory evoked potentials,MLAEP)指刺激后 10—50ms 出现的电活动,可反映丘脑及原始听觉皮层的激活,其缺失被认为是缺氧性昏迷患者不良结局的有力预测指标^[21]。诱发电位已广泛应用于急性期 DOC 患者预后评价中,且阴性预测相对较高,其对非急性期 DOC 患者预后的判断价值仍需进一步探讨。

2.3 事件相关电位

事件相关电位(event-related potential,ERP)是通过平均叠加技术从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,可客观地对患者进行床旁感觉及认知功能的评价,具有诊断及评估预后的价值。听觉 ERP 分析的主要成分波有 N100、MMN、P300 和 N400。ERP 的内源性成分如 P300、N400 等,在刺激之后出现相对较晚,反映出大脑皮层更为复杂的认知处理过程,因此相对更具预测价值。

2.3.1 N100:是在听觉刺激后约 100ms 记录到的一个负向波,由任何听觉刺激均可引起,与初级听觉皮层的激活有关(可能也包括前额叶背外侧皮层)。在 DOC 患者中记录到 N100 反映这些患者初级听觉皮层是有功能的。有研究通过比较 12 例 UWS/VS 和 39 例 MCS 患者随访 5 年的结局^[22],表明 N100 的出现增加良性结局的可能,提示昏迷早期出现 N100 不仅表明患者处于正在觉醒的进程中,且表明其功能学的提升。

2.3.2 失匹配负波(mismatch negativity, 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。MMN 具有模式特异性,仅

听觉刺激可诱发,可由听觉刺激的任何偏差引起,反映的是听觉的感知能力及相关皮层的功能状态。有研究表明^[23],无论何种病因造成的昏迷,在其早期MMN的出现提示70%可能出现良性结局,其波幅与UWS/VS患者意识水平的恢复相关。Qin等^[24]的研究表明受试者姓名(subject's own name, SON)引起的MMN在慢性DOC患者意识恢复预测中显示一定的价值。一项基于MMN和头皮电压地形图的研究表明在缺氧性昏迷患者的早期,给予亚低温治疗时(24h以内),患者具备声音辨别的能力,但与其结局无关,即使是最终未清醒的昏迷患者对标准/偏差刺激其EEG反应也不同,但在昏迷早期声音辨别能力的提升对3个月后结局的预测有很高的价值,阳性预测值可达100%^[25]。MMN是对声音鉴别过程中一个注意之前、非意识的反应,它的出现与意识障碍的严重程度相关,多项研究结果表明其对DOC患者结局预测的价值,但MMN是否可代表残存意识的水平,它的存在是否与预后相关仍需进一步探讨。

2.3.3 P300:是偏差刺激刺激后300ms左右出现的正向波,由随机出现在标准刺激中的小概率差异刺激引出,表示大脑对差异刺激的探测过程。与MMN不同,P300并不依赖于某一单一感觉模式,它由警觉、注意等进行调控。P300可分为P3a和P3b两个成分,P3a与新异事件的发现及行为定位相关,而P3b代表了工作记忆更新及主动信息处理能力,与意识相关;P3a出现在刺激后250—350ms,倾向于额叶的分布,而P3b依据刺激复杂性不同出现于刺激后250—500ms,相对分布于顶叶。若在经典实验范式中加入一种小概率非预期的新异刺激,则新异刺激可诱发出一个正成分,即新异P3 (novelty P3, nP3)。

有研究将脑损伤后5—24个月的11例UWS/VS患者和5例MCS患者进行视觉ERP试验,分别给予靶图像(偏差刺激,与患者个人经历相关,带有患者情感因素)和非靶图像(标准刺激,没有情感因素的存在)刺激,并在3个月后重复进行该ERP试验,结果提示P300可作为DOC患者临床结局的阳性预测指标^[26]。在对健康清醒受试者进行试验过程中,嘱其观看无声电影,研究发现SON作为新异刺激比其他刺激可引出更大的持续时间更长的反应,相关功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究也发现在创伤性脑损伤UWS/VS患者中对SON可观察到更明显的脑反应,并显示一定的预测价值^[27],显示出SON作为听觉刺激的优势。Fischer等^[28]在病程<3个月的患者中应用纯音刺激和SON刺激,结果表明P300与最终清醒结局高度相关。Cavinato等^[29]研究表明在UWS/VS患者中P300的出现提示清醒可能性大,但该试验中并未包含MCS患者。Li等^[30]的研究将听觉刺激分为纯音—正名、反名—正名两种范式,在两种范式中分别将纯音和反名作为标准刺激,正名作为偏差

刺激,其结果表明在纯音—正名范式中P300的缺失提示不良结局,在两个范式中均出现P300的患者最终均清醒,其中1例MCS患者在反名—正名范式中出现了类似于正常健康受试者的双峰P300,最终在10天后苏醒。其研究表明仅仅单一范式SON刺激不能充分准确提示患者的预后,同时在纯音—正名、反名—正名两种范式中出现P300可提示患者意识恢复的结局,但其研究并未将患者进行病因的分类。在另一项研究中,对于预测昏迷患者3个月后意识恢复的结局,由SON引出的nP3比MMN显示出更大的预测价值,而同时结合MMN及nP3同nP3单独进行清醒预测相比并未显示出更为显著的效果。若按病因进行分类,nP3对于缺氧性脑损伤昏迷患者的阳性预测价值高于创伤性或脑卒中昏迷患者,MMN对缺氧性脑创伤昏迷患者预测价值较大。有研究将6例UWS/VS患者,11例MCS患者^[31],10例正常健康成人应用三种刺激复杂度逐步增加的听觉oddball范式:纯音—纯音,纯音—SON,SON—其他人名字,结果表明随复杂度增加,正常人和MCS患者P300潜伏期增加,但未见于UWS/VS患者中,提示随任务复杂性增加而出现对P300潜伏期的调节可能是一个大脑客观反映高级处理整合信息能力的指标,可以作为由UWS/VS向MCS转化的预测因素,而缺乏对P300潜伏期调节能力可能反映出UWS/VS患者语义处理、语言理解等高级认知能力的缺损,而此能力可能会在MCS患者中部分保存。相关研究已经证实P300的出现及其波幅、潜伏期等在预测DOC患者结局方面的巨大潜力,但由于各研究的实验范式并未统一,仍需大样本实验及随访的进一步验证。

2.3.4 N400:在句末出现音韵或语义不一致的词语后出现,用来评定患者语言理解能力,是评价大脑信息处理过程能力很重要的工具。Kotchoubey^[32]报道了在一组UWS/VS和MCS的受试者中,N400的出现与短期良性结局的出现高度相关,可预测意识恢复的可能。有研究^[33]表明具有完整颞叶皮层的昏迷患者,语义一致词语刺激出现的N400较语义不一致词语刺激时波幅显著下降,提示即使是昏迷患者也具有语义分析的能力,但这种N400效应并未出现在创伤性或血管性颞叶损伤的昏迷患者中,进一步证实了颞叶皮层在语义分析及语言理解过程中的作用,但此研究中由于样本量偏小,在颞叶损伤患者中,左侧和右侧损伤患者相比,其N400分布并未显示出明显一侧化的差异,但右半球损伤的患者N400波幅的下降提示左半球并非是唯一语义分析的区域。Steppacher等^[34]通过对92例DOC患者(包括53例UWS/VS和39例MCS患者)进行偏差刺激引出的P300及语义偏差引出的N400同随访2—14年后结局的关系,结果显示N400显示出显著的预测能力,而P300则未出现,说明N400可作为评定DOC患者信息处理能力的重要工具,可预测UWS/VS

或MCS患者意识恢复的可能。分析其原因可能是N400的出现依赖于多个脑区的同步活动,更能反映出大脑连接功能的完整性,患者具有完整颞叶—丘脑环路才能产生N400波形,N400的产生在结构和功能上较P300更接近于意识网络,因此具有部分语义处理能力的患者更能从周围环境中有意或无意的语言刺激中受益。

总之,一项meta分析^[35]结果显示N100、MMN、P300的出现是DOC结局预测很重要的指标,在脑卒中、脑出血、创伤性脑损伤、代谢性脑病引起的DOC患者中,P300和MMN比N100可显示出更准确的预测价值,但此结论并不适用于缺氧性脑病的患者。N100对不良结局的预测价值可能大于MMN及P300。目前根据ERP技术各种成分的出现或其波幅、潜伏期来预测DOC结局仍未得到相对一致的结果,仍需更大规模的试验来验证,且需要更多主动模式的实验范式来判断DOC患者残存的意识,但MMN、P300、N400等均在该领域显示出巨大的潜在价值。

2.4 TMS-EEG

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种用于刺激中枢神经系统的非侵入性方法,它通过在线圈中通入脉冲电流,以产生强脉冲磁场,在目标区感生出感应电场,刺激大脑细胞。TMS-EEG技术是TMS结合高密度EEG以及神经导航系统直接测量脑活动,以取代测量由TMS刺激诱发的肌肉活动及行为学反应。通过这种方式单脉冲经颅磁刺激诱发局部大脑皮质神经元放电,并同时用EEG记录刺激局部皮层及远隔部位的电位反应情况,分别反映出大脑皮层局部反应性及远程皮层有效连接情况^[36]。

TMS-EEG技术已在清醒、深睡眠及麻醉受试者中得到测试。在健康清醒的受试者中,TMS引起持续的EEG反应,并相继激活不同的脑区,影响大部分大脑皮层。相反在由全身麻醉引起的意识丧失受试者中,TMS仅引起简单的反应,且只能记录到刺激局部的电位反应,表明丘脑皮质有效连接的破坏。在慢波睡眠的早期也可观察到类似现象,但在对感觉刺激无反应但出现“做梦”现象的REM期,TMS引起的皮质反应复杂性与清醒患者相似^[37],说明TMS-EEG可在一定程度反映意识水平。

经颅磁刺激诱发电位(transcranial magnetic stimulation evoked potential, TEP)来源于TMS线圈刺激下的大脑皮层(局部激活),并通过特异性短程和长程半球内、以及跨胼胝体连接激活同侧及对侧半球,在大部分永久性VS/UWS患者其皮层局部激活及皮层连接严重损害,但在大部分MCS患者中会部分保留^[38]。有研究表明患者的临床诊断(UWS/VS或MCS状态)与TEP间存在一定关联:对侧TEP的缺失在UWS/VS和MCS间存在显著性差异,但同侧TEP出现/缺失在两组患者中未出现显著差异^[39]。有研究^[37]将脑

损伤后12—172天的17例患者(10例UWS/VS、5例MCS、2例闭锁综合征)纳入研究发现在UWS/VS患者中,TMS没有引出或仅引出一侧反应,在MCS患者中,TMS引出两侧反应,提示TMS-EEG可在个体水平鉴别UWS/VS和MCS。此外对UWS/VS患者的纵向研究中发现在由UWS/VS状态向MCS状态恢复的过程中,患者临床状态的恢复与双侧电位的出现有一定关联,表明UWS/VS患者大脑有效连接的破坏是可逆的,在意识恢复的早期阶段,大脑在维持内部沟通的能力得到大幅度改善,并先于患者行为学上交流沟通能力恢复前出现。

TMS-EEG一个很重要的优点是可以独立于运动功能测量大脑皮质的反应来反映意识情况,因此也适用于脑损伤后运动功能严重损伤的患者。但是TMS-EEG也存在技术上的限制,即需要特殊功能的放大器以克服由TMS产生的磁场在EEG中出现的伪迹^[40]。近些年TMS-EEG技术在VS/UWS和MCS鉴别诊断中应用相对较多,并在一定程度上优于传统电生理手段,但相关随访研究较少,以后可通过随访研究以确定此技术在DOC预后方面的价值。

3 小结

目前对DOC患者意识水平评定及预后判定主要依靠患者的临床表现及各种评定量表,具有主观性强、准确度低的特点,考虑到患者的预后与其临终决定及治疗方案的制定等相关,因此联合建立客观的预后评价方法很有必要。目前各种神经电生理学技术在该领域展现出巨大的应用价值,但仍未得到大规模临床试验的验证,且缺乏大规模随访研究,因此尚缺乏统一的结论。目前研究的趋势已从单一指标的预测过渡到多指标联合应用以进行DOC意识恢复结局预测的评价,通过与神经影像学等客观评定手段联合,以发现DOC患者残存的意识。如何通过多种联合客观测量手段发现并量化DOC患者大脑残存的意识,并探讨与预后的关系将成为未来研究的热点。

参考文献

- [1] Laureys S. Science and society: death, unconsciousness and the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6(11):899—909.
- [2] Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state[J]. *Trends Cogn Sci*, 2005, 9(12): 556—559.
- [3] Di Perri C, Stender J, Laureys S, et al. Functional neuroanatomy of disorders of consciousness[J]. *Epilepsy Behav*, 2014, (30):28—32.
- [4] Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(9):537—546.
- [5] Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive

- wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome[J]. BMC Med, 2010, (8):68.
- [6] Thibaut A, Bruno MA, Chatelle C, et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients[J]. J Rehabil Med, 2012, 44(6):487—494.
- [7] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. Neurology, 2002, 58(3):349—353.
- [8] Bruno MA, Majerus S, Boly M, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients[J]. J Neurol, 2012, 259(6):1087—1098.
- [9] Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S, et al. Life or death: prognostic value of a resting EEG with regards to survival in patients in vegetative and minimally conscious States[J]. PLoS One, 2011, 6(10):e25967.
- [10] 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 non-linear analysis[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(10):1956—1966.
- [11] Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, et al. Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma[J]. Clin Neurophysiol, 2002, 113(11):1798—1805.
- [12] Cologan V, Drouot X, Parapatics S, et al. Sleep in the unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state[J]. J Neurotrauma, 2013, 30(5):339—346.
- [13] Urakami Y. Relationship between, sleep spindles and clinical recovery in patients with traumatic brain injury: a simultaneous EEG and MEG study[J]. Clin EEG Neurosci, 2012, 43(1):39—47.
- [14] Kang XG, Li L, Wei D, et al. Development of a simple score to predict outcome for unresponsive wakefulness syndrome[J]. Crit Care, 2014, 18(1):R37.
- [15] Arnaldi D, Terzaghi M, Cremascoli R, et al. The prognostic value of sleep patterns in disorders of consciousness in the sub-acute phase[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(2):1445—1451.
- [16] Carter BG, Butt WA prospective study of outcome predictors after severe brain injury in children[J]. Intensive Care Med, 2005, 31(6):840—845.
- [17] Estraneo A, Moretta P, Loreto V, et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state [J]. Neurology, 2013, 80(5):464—470.
- [18] Fischer C, Luaute J, Morlet D.Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states[J]. Clin Neurophysiol, 2010, 121(7):1032—1042.
- [19] Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, et al. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma[J]. Lancet, 1998, 352(9143):1808—1812.
- [20] García-Larrea L, Artru F, Bertrand O, et al. The combined monitoring of brain stem auditory evoked potentials and intracranial pressure in coma. A study of 57 patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55(9):792—798.
- [21] Fischer C, Luauté J, Némóz C, et al. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5):1520—1524.
- [22] Luauté J, Maucourt-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states [J]. Neurology, 2010, 75(3):246—252.
- [23] Luauté J, Fischer C, Adeleine P, et al. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86(5):917—923.
- [24] Qin P, Di H, Yan X, et al. Mismatch negativity to the patient's own name in chronic disorders of consciousness[J]. Neurosci Lett, 2008, 448(1):24—28.
- [25] Tzovara A, Rossetti AO, Spierer L, et al. Progression of auditory discrimination based on neural decoding predicts awakening from coma[J]. Brain, 2013, 136(Pt 1):81—89.
- [26] De Salvo S, Caminiti F, Bonanno L, et al. Neurophysiological assessment for evaluating residual cognition in vegetative and minimally conscious state patients: a pilot study [J]. Funct Neurol, 2015, 30(4):237—244.
- [27] Wang F, Di H, Hu X, et al. Cerebral response to subject's own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state[J]. BMC Med, 2015, (13):83.
- [28] Fischer C, Dailler F, Morlet D.Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients[J]. Clin Neurophysiol, 2008, 119(10):2224—2230.
- [29] Cavinato M, Freo U, Ori C, et al. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state[J]. Brain Inj, 2009, 23(12):973—980.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] Kotchoubey B, Lang S, Mezger G, et al. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state[J]. Clin Neurophysiol, 2005, 116(10):2441—2453.
- [33] Rämä P, Relander-Syrjänen K, Ohman J, et al. Semantic processing in comatose patients with intact temporal lobes as reflected by the N400 event-related potential[J]. Neurosci Lett, 2010, 474(2):88—92.

(下转第 1206 页)