

·临床研究·

唤名相关P300在非急性期意识障碍评估及预后预测中的临床价值*

李冉¹ 杜巨豹¹ 张晔¹ 郝建会¹ 宋为群^{1,2}

摘要

目的:探讨唤名相关的P300在非急性期意识障碍残余意识评估及预后预测中的临床价值。

方法:对9例植物状态(VS)患者及7例最小意识状态(MCS)患者进行事件相关电位(ERP)研究,使用了两组不同难度的Oddball程序:第一组(正名组)使用纯音和受试者本人名字(正名)做标准刺激和偏差刺激,第二组(正反名组)使用受试者本人的衍生名字(反名)和受试者本人名字(正名)做标准刺激和偏差刺激,比较两组刺激诱发的P300在意识障碍患者中的出现率及其与预后之间的关系。

结果:①MCS较VS患者两组同时出现P300的可能性较大($P<0.05$);②两组同时出现P300者在随访期间均恢复意识,反之恢复意识的可能性较小。

结论:与既往研究仅使用正名组刺激或使用其他刺激相比,本研究中正名组联合正反名组诱发的P300可有效识别意识障碍患者的残余意识,并与预后相关。

关键词 意识障碍;最小意识状态;植物状态;P300;受试者名字

中图分类号:R743,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2018)-03-0292-05

Clinical assessment and prognosis prediction of chronic unconscious patients with P300 elicited by the names/LI Ran, DU Jubao, ZHANG Ye, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2018, 33(3): 292—296

Abstract

Objective:To investigate the clinical value of P300 elicited by the names in the assessment and prognosis prediction of chronic disorders of consciousness patients.

Method: Event-related potential were studied in nine vegetative state patients and seven minimally conscious state patients, using two Oddball paradigms: the first one used the tone and subject's own name as the standard and deviant stimuli, the second one used subject's derived name and subject's own name as the standard and deviant stimuli. We compared the occurrence rate of P300 in vegetative state and minimally conscious state patients and the relationship between P300 and prognosis.

Result:①P300 was more likely to appear in MCS than VS patients ($P<0.05$). ②Patients who have P300 in these two groups regained consciousness during the follow-up period, on the contrary, it was difficult to be conscious.

Conclusion:Compared with previous studies with the first Oddball paradigm only or other stimuli, we might evaluate the residual conscious and predict their prognosis effectively together with the second one.

Author's address Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing,100053

Key word disorders of consciousness; minimally conscious state; vegetative state; P300; subject's own name

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.03.008

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81371194,30770714);首都医学发展科研基金资助项目(2007-2008);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划资助项目(2009-3-62)

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:李冉,女,博士生; 收稿日期:2017-06-27

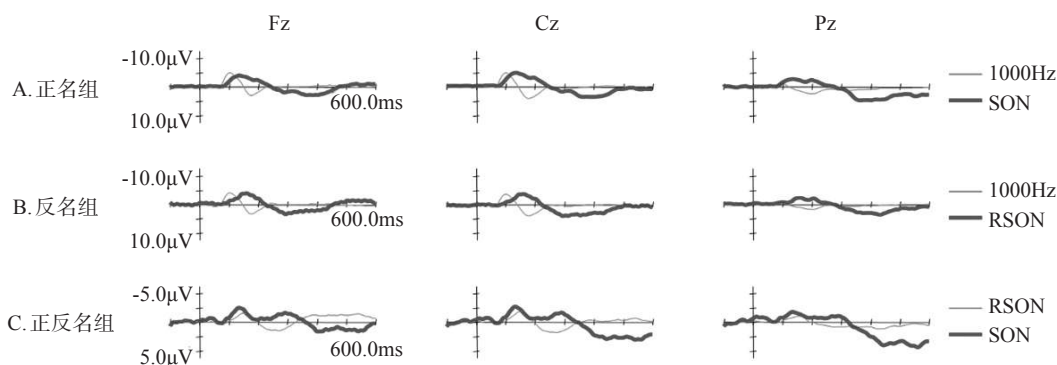
非急性期意识障碍的清醒预测目前是临床难题,常用的依靠定义和量表、通过观察其行为学表现来评价的方法,主观性强,误诊率高达35%—43%^[1-6],难以有效指导后续治疗。

事件相关脑电位技术(event-related brain potential, ERP)通过对反复同一刺激诱发的脑电信号平均叠加得到,客观、便携又无创^[7],适于残余意识评估的研究,其中P300受到学者的广泛关注。在刺激选择上,受试者本人名字易引起本人注意^[8-9],结合意识障碍患者不能很好地服从指令,所以使其被动听取自己名字的研究较多。多项研究采用1000Hz纯音作为标准刺激、受试者本人名字作为偏差刺激,结果出现P300者可能为植物状态(vegetative state, VS),也可能为最小意识状态(minimally conscious state, MCS)^[10-12]。Perrin等^[13]采用7个不同的其他人名字作为标准刺激,受试者本人名字作为偏差刺激,消除了概率影响后仍不能有效区分

MCS组和VS组。在预后预测方面,Cavinato等^[14]用1000Hz纯音作为标准刺激,用受试者本人名字作为偏差刺激,随访1年后,23例出现P300者最终转为清醒,但3例未出现者也转为清醒。国内秦鹏民等^[15]的研究在VS中记录到了P300而MCS中未记录到,且认为其和预后无关。

我们结合衍生假词(由两个汉字前后颠倒形成,如单位-位单)的概念^[16],试图颠倒受试者本人名字(即正名)前后两个汉字的位置作为“受试者本人的衍生名字”(即反名)来进行研究。保证了反名熟悉性和高反应性的同时,增加了与正名相鉴别的难度,我组前期在16例正常受试者中的研究也证明了这一点^[17],见图1。故本研究将使用两组难度不同的Oddball刺激,从易到难分别为:1000Hz纯音和正名作为标准刺激和偏差刺激;反名和正名作为标准刺激和偏差刺激,观察P300在意识障碍患者中的出现率,并随访患者的预后情况。

图1 正名组、反名组、正反名组P300平均图



1 对象与方法

1.1 对象

选取首都医科大学宣武医院康复医学科2013.6—2015.5之间收住院的意识障碍患者,共16例(10男6女),年龄在16—80岁,平均年龄 43.5 ± 13.8 岁,病因、ERP记录时间、诊断等临床资料见表1,两组患者一般情况差异无显著性,具有可比性。

纳入标准:①符合Multi-Society Task Force在1994年制定的VS国际诊断标准;或符合Giacino在2002年制定的MCS国际诊断标准;②改良昏迷恢复量表(CRS-R)评定结果为VS,或改良昏迷恢复量表

(CRS-R)评定结果为MCS;③病程1个月及以上;④BAEP正常或接近正常;⑤右利手;⑥患者家属签署知情同意书,配合试验。

排除标准:①既往神经或精神疾病史;②生命体征不平稳;③在ERP采集前24h患者服用镇静药(其中使用抗癫痫药无法撤药者可保证抗癫痫药使用的为最小剂量^[18]);④患者家属不签署知情同意书。

1.2 刺激和程序

本研究共有三种刺激:1000Hz纯音持续100ms,正名,反名。所有正名均为两个汉字,由他们的配偶或最好的朋友呼唤。反名,由组成正名的两个

表1 16例意识障碍患者临床资料

患者	性别	年龄	病因	ERP时间 (月)	诊断
1	男	54	脑出血	2.9	VS
2	男	40	脑外伤	2.6	VS
3	女	43	缺血缺氧性脑病	2.8	VS
4	女	16	脑外伤	1.6	VS
5	女	30	脑外伤	5.4	VS
6	男	49	脑出血	9.2	VS
7	男	34	脑外伤	10.1	VS
8	男	52	缺血缺氧性脑病	10.4	VS
9	男	43	脑出血	1.5	VS
10	女	38	脑外伤	10.9	MCS
11	男	40	脑出血	4.6	MCS
12	男	35	脑外伤	21.0	MCS
13	男	52	脑外伤	7.5	MCS
14	男	39	脑出血	1.6	MCS
15	女	52	脑出血	5.8	MCS
16	男	80	脑外伤	3.8	MCS

汉字前后位置互换而成。正名、反名的平均持续时间分别为588±25ms、597±8ms,刺激强度为90dB。

我们将这三种刺激以Oddball刺激模式编入两组程序,从易到难分别为:1000 Hz纯音和正名作为标准刺激和偏差刺激称为正名组;反名和正名作为标准刺激和偏差刺激称为正反名组。刺激程序编制在E-prime 2.0软件中完成。每组程序有800个刺激,其中偏差刺激120个。两组程序的出现顺序随机。患者平卧于病床,在睁眼状态下接受听觉刺激。

1.3 脑电图记录和分析

脑电记录采用NeuroScan ERP工作站: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在眼睛上方和下方,水平眼电放于眼外眦外侧10mm。电极阻抗<5kΩ,滤波带通为0.1—100Hz。

眼电伪迹用Semlitsch等的方法去除。脑电图分析时程为700ms,包括刺激前基线100ms及刺激后600ms。峰波幅大于±100μV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P300,以Pz点展示。由于意识障碍组意识水平较低,P300潜伏期延长,在300—600ms之间提取。

1.4 预后

在患者接受ERP试验后的2月、6月、12月后分别对出院患者进行床旁或电话随访,确定患者的意识状态;在意识水平变化时随时进行量表评估,记录

患者意识变化。

1.5 统计学分析

在SPSS 22.0统计软件中,采用Fischer确切概率法比较VS组、MCS组中P300的出现率。

2 结果

2.1 残余意识评价

16例意识障碍患者的P300结果及预后情况见表2,其中1/9例VS患者在正名组、正反名组同时出现了P300,8/9例VS患者未能在正名组、正反名组同时出现P300;在MCS组,5/7例患者在正名组、正反名组同时出现了P300,2/7例患者未能在正名组、正反名组同时出现P300;P300出现率在VS、MCS组之间差异显著($P=0.035$),表3。图2选取了3例患者的ERP图作为代表,分别为正名组、正反名组无P300,正名组、正反名组有P300,正名组、正反名组有P300复合波。

2.2 预后预测

对16例意识障碍患者进行随访发现,在正名组、正反名组同时出现P300者均恢复意识达到清醒状态,其中患者14出现了与正常健康人相似的P300复合波,10天后即达到清醒状态;而未能在正名组、正反名组同时出现P300者均未能达到清醒。

表2 16例意识障碍患者P300结果及预后随访

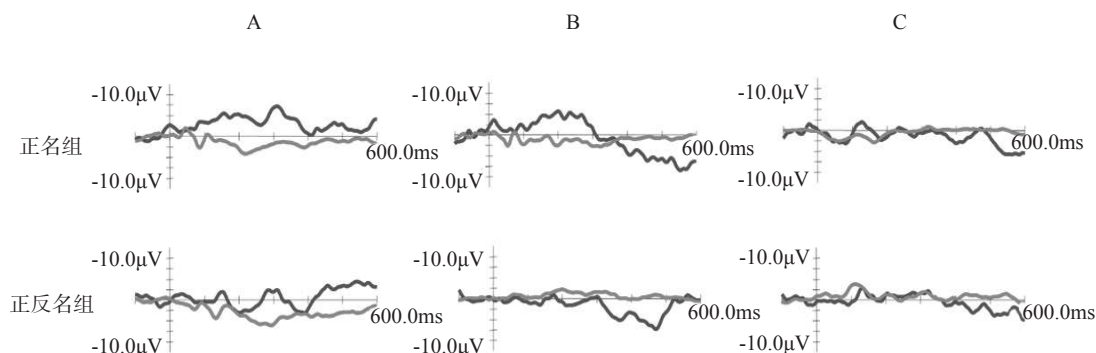
患者	诊断	P300 正名组	P300 正反名组	2月	6月	12月
1	VS	-	-	VS	VS	VS
2	VS	-	-	VS	VS	VS
3	VS	-	-	VS	VS	VS
4	VS	-	+	VS	VS	VS
5	VS	+	-	VS	VS	MCS
6	VS	-	-	VS	VS	VS
7	VS	+	+	VS	MCS	清醒
8	VS	-	-	VS	VS	VS
9	VS	-	+	VS	MCS	MCS
10	MCS	+	-	MCS	MCS	MCS
11	MCS	+	-	MCS	MCS	MCS
12	MCS	+	+	清醒		
13	MCS	+	+	清醒		
14	MCS	+	+复合波	清醒		
15	MCS	+	+	清醒		
16	MCS	+	+	清醒		

表3 正名组、正反名组P300同时出现的比率

	出现	未出现
VS ^①	1	8
MCS	5	2

注:①与MCS组相比,具有显著性差异, $P=0.035$

图2 部分意识障碍患者的P300波形



图A可见正名组、正反名组均无P300,图B可见正名组、正反名组有P300,图C可见正名组、正反名组有P300且为与正常健康者相似的复合波。

3 讨论

本研究发现,MCS较VS患者在正名组及正反名组同时出现P300的可能性较大,这在一定程度上可区分VS和MCS组;两组同时出现P300者在随访期间均恢复意识,反之恢复意识的可能性较小,这将有利于我们在以后的临床工作中进行预后预测。

意识障碍评定及预后预测的客观评价方法包括神经电生理及影像学两种,其中神经影像学方法包括功能核磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和正电子发射型计算机断层显像(positron emission computed tomography, PET)等。PET由于价格昂贵、需要注射对比剂、有创而应用受限。Staffen等^[19]采用fMRI对1例VS患者和10例正常健康者进行研究,他们发现,与听到他人名字相比,VS患者听到自己名字时双侧正中前额叶皮质激活,而正常人则仅限于一侧,但该研究未纳入MCS患者。Di等^[20]让VS和MCS患者听取受试者本人名字进行fMRI扫描,结果发现2/7例VS未有听觉皮质激活,3/7例VS初级听觉皮质激活,2/7例VS和4/4例MCS初级听觉皮质和相关颞区均有激活,3个月后,此2/7例VS患者转为MCS,而MCS患者临床无明显改善,故不同意识障碍类型对受试者本人名字的脑反应有一定不同。结合Raettig等^[21]的研究,真词和假词有相似的加工脑区,这进一步证实了我们的设想:反名和正名相似,鉴别两者需要更高级的脑功能。我们之前利用事件相关电位在正常健康者中的研究也证明了这一点,本研究将此在意识

障碍患者中进行深入研究。

之前有研究者认为P300不可进行意识评定,如Fischer等^[11]用受试者本人名字作为新异刺激在VS和MCS患者中来诱发nP3,结果发现P300出现率与患者处于VS还是MCS无关,而是与病因相关,无法进行意识评定。这可能是由于nP3的注意朝向无需太多注意,是一个对新异刺激的自动朝向;也有研究者认为P300可区分VS和MCS患者,如Schnakers等^[22]认为同时给VS和MCS患者听取受试者本人名字及其他人名字后,要求患者先进行被动听取,而后对受试者本人名字进行主动计数,结果表明MCS患者在主、被动模式下的P300波幅有差异,而VS患者无差异,由此可区分VS和MCS患者,但由于该主动模式需要受试者具有一定的言语理解能力,故如果受试者无反应,并不能区分是意识水平低还是主动任务的听指令未理解,而且他们未进行预后随访,不明确主被动模式下P300波幅有差异和无差异组预后是否不同。故之前的研究虽然对不同水平意识具有一定的区分度,但存在ERP成分选取不当、任务设计不合理等不足。本研究综合前期研究,选取P300进行研究,在使用正名组的基础上,增加了正反名组,MCS患者远远大于VS患者在正名组及正反名组同时出现P300的可能性,从而可区分二者,进行残余意识评估。

前人研究对于P300可否进行清醒预测也持不同观点。Perrin等^[13]使用受试者本人名字做偏差刺激,等概率的其他人名字做标准刺激,结果表明3/5VS患

者出现了P300,但无一人清醒,6/6MCS患者出现了P300,但仅1/6MCS患者1年后恢复良好,故作者认为P300出现与预后并无明显相关。Faugeras等^[7]采用纯音组成的复杂听觉刺激在VS患者中进行预后预测,标准和偏差刺激皆由五个纯音刺激组成,这五个纯音内部亦存在标准和偏差刺激,需要较高级的意识水平参与,结果表明2例P300出现者3—4天进入了MCS,但6个月后1例死亡,1例仍为MCS,无法进行清醒预测,而且未出现P300的2例VS患者在一周以内也进入了MCS,其中1例6个月后恢复清醒,故该研究中的P300进行清醒预测不可靠。不过,Daltrozzo等^[23]的荟萃分析研究结果显示,P300若存在,可很好地进行清醒预测。Cavinato等^[14]以纯音做标准刺激以受试者本人名字做偏差刺激在VS患者中进行研究,结果表明P300是唯一可预测意识恢复的指标,但该研究未涉及MCS患者。本研究针对VS和MCS患者发现了可进行预后预测的指标——正名组P300、正反名组P300同时出现,如果正反名组P300为复合波更是预示患者会在短时间内清醒。

综上,本研究在之前正名组研究的基础上,结合衍生假词的概念,创新性地加入了正反名组,两组P300同时出现的患者诊断MCS的可能性大且预后较好。在意识障碍发病率增高的今天,早期准确诊断将有利于抢救性康复的进行,改善意识障碍患者的预后。

参考文献

- [1] Laureys S. The neural correlate of (un) awareness: lessons from the vegetative state[J]. Trends in cognitive sciences, 2005,9(12):556—559.
- [2] Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, et al. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage[J]. Progress in brain research, 2005, 150: 397—413.
- [3] Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment[J]. BMC Neurol, 2009, 9: 35.
- [4] Cologan V, Schabus M, Ledoux D, et al. Sleep in disorders of consciousness[J]. Sleep Medicine Reviews, 2010,14(2): 97—105.
- [5] He JH, Yang Y, Zhang Y, et al. Hyperactive external awareness against hypoactive internal awareness in disorders of consciousness using resting-state functional MRI: highlighting the involvement of visuo-motor modulation[J]. NMR in Biomedicine, 2014, 27(8): 880—886.
- [6] Odinak M, Zhivolupov S, Panomarev V, et al. Recovery of Consciousness as Manifestation of Neuroplasticity. 2014.
- [7] 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.
- [8] Moray N. Attention in dichotic listening: Affective cues and the influence of instructions[J]. Quarterly journal of experimental psychology, 1959, 11(1): 56—60.
- [9] Kurtz D, Trapp C, Kieny MT, et al. Study of recovery and the post-anaesthetic period (author's transl)[J]. Revue D'electroencephalographie et de Neurophysiologie Clinique, 1976, 7(1): 62—69.
- [10] Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients[J]. Clinical Neurophysiology, 2008, 119(10): 2224—2230.
- [11] 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.
- [12] Cavinato M, Volpato C, Silvoni S, et al. Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage[J]. Clinical Neurophysiology, 2011,122(4): 719—724.
- [13] 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.
- [14] Cavinato M, Freo U, Ori C, et al. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state[J]. Brain Injury, 2009, 23(12): 973—980.
- [15] Qin PM, Di HB, Yan XD, et al. Mismatch negativity to the patient's own name in chronic disorders of consciousness[J]. Neuroscience Letters, 2008, 448(1):24.
- [16] Wang Q, Huang H, Mao L. N400 repetition effect in unidentifiable Chinese characters: evidence for automatic process[J]. Neuroreport, 2009, 20(7): 723—728.
- [17] Li R, Song WQ, Du JB, et al. Electrophysiological correlates of processing subject's own name[J]. NeuroReport, 2015,26(16): 937—944.
- [18] Ragazzoni A, Pirulli C, Veniero D, et al. Vegetative versus minimally conscious states: a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials[J]. PLoS One, 2013,8(2): e57069.
- [19] Staffen W, Kronbichler M, Aichhorn M, et al. Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state[J]. Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry, 2006,77(12): 1383—1384.
- [20] 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, 69(7): 895—899.
- [21] Raettig T, Kotz SA. Auditory processing of different types of pseudo-words: An event-related fMRI study[J]. Neuroimage, 2008, 39(3): 1420—1428.
- [22] Schnakers C, Perrin F, Schabus M, et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness[J]. Neurology, 2008, 71(20): 1614—1620.
- [23] Daltrozzo J, Wioland N, Mutschler V, et al. Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis[J]. Clinical Neurophysiology, 2007, 118(3): 606—614.