

# 神经电生理监测技术在慢性意识障碍中的应用

庄禹童 陈凯天 杨艺 何江弘

**【摘要】** 准确评估慢性意识障碍患者的意识水平是制定诊疗策略的基础,仅依据床旁神经系统查体难以精准判定,误诊率极高。辅助神经影像学 and 神经电生理监测技术可以显著提高隐匿意识的检出率和预测预后的准确性。基于脑电图的神经电生理监测技术具有高性价比、高时域分辨率和长时程记录等优点,本文综述神经电生理监测技术在慢性意识障碍中的临床应用现状和进展,以为临床和科研提供参考。

**【关键词】** 意识障碍; 神经电生理监测; 综述

## Application of neuroelectrophysiological monitoring technology in prolonged disorders of consciousness

ZHUANG Yu-tong<sup>1</sup>, CHEN Kai-tian<sup>2</sup>, YANG Yi<sup>3</sup>, HE Jiang-hong<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Department of Neurosurgery, The Second School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

<sup>2</sup>Grade 2019, The First School of Clinical Medicine, Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

<sup>3</sup>Department of Neurosurgery, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: HE Jiang-hong (Email: he\_jianghong@sina.cn)

**【Abstract】** Accurate assessment of the level of consciousness of patients with prolonged disorders of consciousness is the basis for making appropriate diagnosis and treatment strategies. It is difficult to make an accurate evaluation only based on the physical examination of nervous system on bedside, and the rate of misdiagnosis is extremely high. With the help of neuroimaging and neuroelectrophysiological monitoring technology, the detection rate of potential consciousness and accuracy of prognosis prediction can be significantly improved. The neuroelectrophysiology technology based on electroencephalography has many advantages such as high cost performance, high temporal resolution, long recording time and so on. This article summarizes the clinical application status and progress of neuroelectrophysiological monitoring technology to provide reference for clinical and scientific research in prolonged disorders of consciousness.

**【Key words】** Consciousness disorders; Neurophysiological monitoring; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81771128), Beijing Science and Technology Nova (No. Z181100006218050), and Key Research and Development Program of Guangdong Province, China (No. 2018B030339001).

**Conflicts of interest:** none declared

慢性意识障碍(pDOC)系指各种严重颅脑创伤(TBI)后觉醒而未清醒并超过28天的状态,包括植

物状态(VS)和微意识状态(MCS)两个意识层次,其中,微意识状态又进一步分为MCS-和MCS+,MCS-系指临床出现视物追踪、痛觉定位、方向性自主运动,但无法完成遵嘱活动;MCS+系指临床出现眼动、睁闭眼或肢体稳定的遵嘱活动,但仍无法完成与外界的功能性交流或无法有目的地使用物品<sup>[1]</sup>。精准评估意识状态和准确预测预后对诊疗策略的制定至关重要。尽管临床已广泛采用昏迷恢复量表-修订版(CRS-R)进行规范评估,但受患者意识波动、运动障碍和评估者经验的影响,误诊率高达40%。

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2020.11.002

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81771128);北京市科技新星计划项目(项目编号:Z181100006218050);广东省重点领域研发计划项目(项目编号:2018B030339001)

作者单位:510515 广州,南方医科大学第二临床医学院神经外科(庄禹童);510515 广州,南方医科大学第一临床医学院2019级(陈凯天);100070 首都医科大学附属北京天坛医院神经外科(杨艺,何江弘)

通讯作者:何江弘,Email:he\_jianghong@sina.cn

fMRI 研究显示,意识障碍患者存在不同程度的隐匿意识,并可根据 fMRI 进行意识水平分级<sup>[2]</sup>,但由于个体间的高度异质性,基于 fMRI 的个体化诊断的临床转化尚存一定问题。fMRI 因检测时间长、价格昂贵、无法长程采集等缺陷,给意识评估带来一定困难。而神经电生理监测技术具有成本低、无创性、可反复性、可连续监测和评估意识波动等优点。近年来,经颅磁刺激联合脑电图(TMS-EEG)、诱发电位(EPs)等在检测技术和分析算法上均有长足进步,为揭示意识障碍患者意识活动、提高诊断准确性提供了有力帮助。本文拟就神经电生理监测技术在慢性意识障碍中的应用现状和进展进行综述。

### 一、脑电图

1. 常规脑电图 脑电图以节律波的形式记录脑电活动,其波形、频率和波幅随意识状态而变化,广泛应用于意识障碍的诊断,可作为行为学量表证据不充分时的辅助诊断工具。(1)觉醒状态下脑电图: Estraneo 等<sup>[3]</sup>发现,慢性意识障碍患者均表现出异常脑电活动,脑电图低电压的阳性检出率较高,其诊断植物状态的灵敏度达 100%、特异度仅 38%。脑电活动特征同时也是可靠的预后预测指标, Hofmeijer 等<sup>[4]</sup>的研究显示,意识障碍患者心肺复苏后 24 小时的脑电图呈现等电位、低电压或具有相同爆发波的爆发性抑制是预后不良的可靠预测因素,特异度达 100%;而心肺复苏后 12 小时脑电图表现为弥散性慢波或正常脑电图则提示预后良好,特异度为 95%。脑电图可见痫样放电亦是病情严重和预后不良的特征性表现,但 Pascarella 等<sup>[5]</sup>认为其对植物状态与微意识状态无鉴别诊断价值,且与远期不良预后和病死率无关联性。脑电图分级可以更精准地辨别患者是否存有意识,目前临床常用的脑电图分级标准有 Synek 和 Young 分级。Ross Sebastiano 等<sup>[6]</sup>的研究显示,植物状态与微意识状态患者 Synek 分级评分有显著差异,提示 Synek 分级对意识障碍患者的意识水平分级具有较高价值, Synek 分级 4 级[爆发性抑制、 $\alpha$ 昏迷、 $\theta$ 昏迷、低电压( $< 20 \mu V$ )]诊断植物状态的灵敏度为 41.2%、特异度为 91.2%,但该分级标准无法预测预后。Cavinato 等<sup>[7]</sup>和 Estraneo 等<sup>[8]</sup>均认为,常规脑电图 Synek 分级对意识恢复和良好预后并无预测价值。1997 年,Young 等<sup>[9]</sup>在常规脑电图 Synek 分级的基础上进一步改进,提出一种新的分级标准——Young 分级。但这两种分级标准并不能对临床有重要意义的慢波进行系统区分,

故无法有效评估意识障碍。而且,2018 和 2020 年发布的美国 and 欧洲意识障碍指南均未采用这两项分级标准<sup>[2,10]</sup>。2014 年,Forgacs 等<sup>[11]</sup>提出脑电图 4 级分级法,即正常、轻度、中度和重度异常脑电图,并发现觉醒状态下背景节律正常或仅轻度异常,其诊断微意识状态的灵敏度为 67%、特异度为 75%;重度异常脑电图对应极低的 CRS-R 评分和脑代谢水平,提示存在高级认知功能障碍。Casarotto 等<sup>[12]</sup>的研究显示,微意识状态患者均存在异常脑电活动,重度占 18.4%、中度占 44.7%、轻度占 36.9%,其中重度异常脑电图诊断植物状态的灵敏度为 60%、特异度为 82%。(2)睡眠脑电图:脑电图睡眠样活动提示意识障碍患者可能残留较高的意识水平。Forgacs 等<sup>[11]</sup>发现,睡眠状态下脑电图呈现顶尖波或睡眠纺锤波的意识障碍患者 CRS-R 评分较高,表明睡眠纺锤波的存在提示意识障碍患者残留较高的意识水平,可能是由于睡眠纺锤波的产生依赖于维持意识的丘脑网状上行激活系统或丘脑皮质环路功能和结构的完整性。Malinowska 等<sup>[13]</sup>认为,与植物状态患者相比,微意识状态或闭锁综合征患者更易出现脑电图睡眠样活动,如睡眠纺锤波( $P = 0.01$ )、 $\delta$ 慢波活动( $P = 0.035$ )、睡眠-觉醒周期中浅睡眠与深睡眠交替出现( $P < 0.001$ )。因此,脑电图睡眠样活动可资鉴别微意识状态与植物状态。Wielek 等<sup>[14]</sup>的研究显示,微意识状态患者脑电活动存在系统性昼夜变化;而植物状态患者日间与夜间平均信号复杂度仅有很小的差异,提示其脑电活动的系统性昼夜变化严重损害。因此,脑电图系统性昼夜变化也可提示意识水平。由此可见,脑电图在觉醒或睡眠状态下呈现的特征性表现对微意识状态与植物状态有鉴别诊断意义;此外,脑电图还是一项预后预测指标,其异常活动常与不良预后相关。但是其诊断和预后预测价值受低敏感性、低空间分辨力、易受干扰等缺点所限制。

2. 脑电反应性 脑电图观察到的脑对外界刺激的反应,称为脑电反应性。Estraneo 等<sup>[3]</sup>的研究显示,植物状态与 MCS-患者对睁闭眼、听觉和间歇光刺激的脑电反应性存在显著差异,对 1 种刺激有反应,其诊断 MCS-的灵敏度高达 91%、特异度仅 51%;对 3 种刺激均有反应,其诊断 MCS-的灵敏度为 45%、特异度增至 92%。因此建议,临床鉴别诊断微意识状态与植物状态时,先采用高敏感性的单一刺激,再采用高特异性的联合刺激。异常脑电图联

合脑电反应性缺失鉴别诊断微意识状态与植物状态较单一异常脑电图或脑电反应性缺失具有更高的阳性检出率和更低的误诊率。脑电反应性不仅在意识评估方面具有重要作用,同样对预后预测极具价值。2020 年欧洲神经病学学会(EAN)公布的《昏迷及其他意识障碍诊断指南》<sup>[10]</sup>肯定了对外界刺激的脑电反应性的诊断与预后预测价值,提出清醒状态下存在反应性的枕叶来源的 $\alpha$ 节律最可能排除植物状态和微意识状态,并提示预后良好。Rossetti 等<sup>[15]</sup>的研究显示,早期脑电图反应性缺失是心脏骤停患者低温治疗后预后不良的可靠预测指标。由此可见,脑电反应性不仅可以提示意识残留,而且还可以联合异常脑电图更准确地鉴别诊断微意识状态与植物状态,同时脑电图反应性还是一项可靠的预后预测指标。

3. 任务范式脑电图 Cruse 等<sup>[16]</sup>报告 1 例无明显主动行为且经重复评估仍诊断为植物状态的颅脑创伤患者,脑电图出现对外界指令可靠的遵嘱反应,这种现象被称为认知-运动分离(CMD)。Kondziella 等<sup>[17]</sup>通过多个主动任务范式试验发现,慢性意识障碍患者认知-运动分离发生率约为 14%。Claassen 等<sup>[18]</sup>的研究显示,约 15%临床判定为无反应的慢性意识障碍患者存在与语言命令在时间上一致的大脑激活。由此可见,任务范式脑电图较行为学检查能够更灵敏地发现细微的隐匿意识。Edlow 等<sup>[19]</sup>的任务范式脑电图研究显示,急性颅脑创伤后意识障碍患者对语言或音乐刺激的反应分别为 80%和 66.7%,而对任务命令仅为 33.3%,但任务命令的特异度高达 100%。因此建议,临床先采用敏感性较高的语言刺激筛选意识水平较高的患者,再采用特异性较高的运动想象范式加以确诊。在预测预后方面,Edlow 等<sup>[19]</sup>的对比研究显示,早期对运动命令无脑电图反应的慢性意识障碍患者与对运动命令有脑电图反应的患者随访 6 个月时扩展 Glasgow 预后分级(GOS-E)评分无明显差异。Claassen 等<sup>[18]</sup>观察 104 例意识障碍患者运动想象任务后的脑部激活情况(4 例失访),发现 7/16 例早期能够完成任务想象的患者随访 12 个月时 GOS-E 评分  $\geq 4$  分( $OR = 5.4, 95\% CI: 1.2 \sim 26$ ),仅 14.29%(12/84)的无脑部激活患者达到以上状态。Spataro 等<sup>[20]</sup>对植物状态患者行基于触觉刺激诱发 P300 的脑机接口检验,结果显示,患者对刺激的判别准确度(正确识别目标刺激的次数/目标刺激总数比值)与随访

6 个月时 CRS-R 评分呈正相关关系( $r = 0.81, P = 0.002$ )。由此可见,出现遵嘱的脑电反应可提示预后良好。总之,与任务范式 fMRI 相比,主动任务范式脑电图更适用于意识障碍患者的意识评估<sup>[15]</sup>;此外,主动任务范式脑电图还与远期良好预后相关,有助于意识障碍患者长期治疗策略的制定。但是由于检测条件或实验命令设计的缺陷,任务范式脑电图的阳性检出率仍较低。

4. 定量脑电图 定量脑电图(qEEG)通过统计和分析精确、客观量化脑电活动,主要包括对时域和频域的线性分析以及对不规则、复杂的自发性脑电活动的非线性分析,提炼出常规脑电图无法获得的重要信息,可作为慢性意识障碍患者意识评估的有效指标,同时也是可靠的预后预测指标。枕叶来源的 $\alpha$ 功率和 $\alpha$ 频段的脑网络连接性与意识水平密切相关, $\alpha$ 功率既可鉴别诊断微意识状态与植物状态,亦可预测意识恢复。Lehembre 等<sup>[21]</sup>的研究显示,与植物状态患者相比,微意识状态患者的 $\delta$ 功率更小、 $\alpha$ 功率更大,表明微意识状态患者存在更显著的高频脑电活动;他们还通过相干性虚部(IC)和相位延迟指数(PLI)检测不同脑区之间的功能连接,结果显示,与植物状态患者相比,微意识状态患者 $\alpha$ 频段的双侧大脑半球之间连接性和 $\theta$ 频段的额枕叶之间连接性更强( $P < 0.05$ )。Babiloni 等<sup>[22]</sup>采用低分辨率脑电磁断层成像(LORETA)联合脑电图分析植物状态患者各脑叶各频段振幅,发现 $\alpha$ 节律功率越大、意识恢复的机会越大,是预测随访 3 个月时意识恢复的主要指标。Sarà 等<sup>[23]</sup>采用非线性指标——近似熵(ApEn)诊断植物状态,其诊断灵敏度为 94.7%、特异度达 100%,同时还发现  $ApEn \geq 0.8$  提示易恢复意识,因此,近似熵高敏感性、高特异性的诊断能力以及较强的预后预测能力使其成为可靠的量化指标。Gosseries 等<sup>[24]</sup>提出“时频均衡谱熵(TBSE)”的概念,并认为该项指标在急性期无意识患者(昏迷或植物状态)与有意识患者(微意识状态)之间存在显著差异,时频均衡谱熵的截断值为 52,其区分无意识与有意识患者的灵敏度为 89%、特异度为 90%,受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)为 0.9(95%CI: 0.8 ~ 1.0);但是该项指标在慢性意识障碍患者中无显著差异;这种诊断价值的差异性可能是由于脑皮质功能重组,也可能是由于随着时间的推移,肌肉痉挛程度增加致肌电图出现伪影。脑电双频指数(BIS)常用于评估麻醉程度,亦可用于评估

意识水平。Schnakers 等<sup>[25]</sup>的研究显示,脑电双频指数鉴别诊断植物状态与微意识状态的灵敏度和特异度均为 75%,同时还发现发病 1 年后意识恢复的患者脑电双频指数较高,因此认为,脑电双频指数是一项可靠的诊断与预后预测指标。尽管其诊断准确性低于熵<sup>[24]</sup>,但其作为快速、简便的检测方法,可用于快速、重复的临床评估。由此可见,定量脑电图可以结合影像学,建立脑模型,定量分析不同来源的脑电信号,克服脑电图自身低空间分辨力的缺点,提取更多的信息以增强脑电图的诊断与预后预测能力,但是该方法分析复杂、需专门分析技术的缺点也限制了其临床应用。

## 二、诱发电位

1. 外源性诱发电位 (1) 体感诱发电位(SEP):系临床最常应用的诱发电位之一,通过刺激上肢正中神经诱发脑电活动。Hofmeijer 等<sup>[4]</sup>对心肺复苏后意识障碍患者随访 6 个月,发现发病后 72 小时体感诱发电位缺失是预后不良的早期预测指标,特异度为 100%、阴性预测值为 39%。Zheng 等<sup>[26]</sup>通过对颅脑创伤后慢性意识障碍患者进行随访观察,发现体感诱发电位缺乏预测不良预后的准确度为 100%,即所有早期体感诱发电位缺失的患者均预后不良[Glasgow 预后分级(GOS)评分 1~3 分]。由此可见,双侧体感诱发电位缺失可以反映出丘脑-皮质感觉投射系统障碍,是远期预后不良的强有力预测因素,具有高特异性的特点。Estraneo 等<sup>[8]</sup>对 43 例发病 1 个月的缺氧后植物状态患者进行为期 2 年的随访,结果显示,体感诱发电位的存在预测良好预后的灵敏度为 100%、特异度为 79%,阳性预测值为 56%、阴性预测值为 100%,表明体感诱发电位的存在是其预后良好的预测因素。亦有研究呈相反结论,Cavinato 等<sup>[7]</sup>对 34 例颅脑创伤后植物状态患者的 1 年随访资料进行回顾分析,发现体感诱发电位并不能预测意识恢复,尚待进一步研究。(2) 脑干听觉诱发电位(BAEP):通过外界声刺激反映听神经和脑干听觉传导通路的状态。Fischer 等<sup>[27]</sup>的观点是,脑干听觉诱发电位无法鉴别诊断植物状态与微意识状态。预测预后方面,Cavinato 等<sup>[7]</sup>认为脑干听觉诱发电位对颅脑创伤后植物状态患者的意识恢复无预测价值。Luauté 等<sup>[28]</sup>的研究也证实这一结论。由此可见,脑干听觉诱发电位作为一种外源性刺激相关电位,反映的是脑干听觉传导通路功能而非皮质功能,病变较局限、未累及该传导通路时通

常表现正常,故脑干听觉诱发电位的临床应用较局限。(3) 中潜伏期听觉诱发电位(MLAEP):系指患者受声音刺激 10~100 毫秒内出现的脑电反应。该项指标在微意识状态与植物状态患者之间存在显著差异,敏感性和特异性均较高,可辅助影像学和行为学量表进行分类诊断。中潜伏期听觉诱发电位缺失是预后不良的可靠预测因素。Fischer 等<sup>[27]</sup>的前瞻性队列研究纳入 27 例意识障碍患者,发现有 12/17 例缺氧后意识障碍患者中潜伏期听觉诱发电位缺失,发生率高于其他病因,持续性植物状态(PVS)患者中潜伏期听觉诱发电位缺失率明显高于微意识状态患者(灵敏度 73%、特异度 80%; $P=0.03$ )。Luauté 等<sup>[28]</sup>发现,中潜伏期听觉诱发电位皮质成分缺失与意识恶化有关( $OR=5.84$ , 95% CI: 1.75~19.44; $P<0.004$ )。(4) 激光诱发电位(LEP):系通过激光刺激产生疼痛的方式诱发神经系统反应,以研究中枢神经系统对痛觉的反应。Naro 等<sup>[29]</sup>的研究显示,微意识状态患者和正常对照者均存在 C 纤维激光诱发电位(C-LEP)的 N2P2 成分和 A $\delta$  纤维激光诱发电位(A $\delta$ -LEP)的 N2P2 成分,仅部分植物状态患者只存在 C 纤维激光诱发电位的 N2P2 成分;尽管植物状态患者伤害性昏迷量表修订版(NCS-R)评分与微意识状态患者和正常对照者相似,但激光诱发试验显示,植物状态患者存在痛觉反应缺失和潜伏期明显延长,故对鉴别诊断植物状态与微意识状态有一定价值。

2. 事件相关电位 (1) N100:系患者受听觉刺激 100 毫秒内记录到的首个脑电负向波,无需患者主动注意,可用于检验听觉传导通路的完整性。N100 缺失可能与神经网络的严重破坏相关。Fischer 等<sup>[27]</sup>纳入 27 例意识障碍患者,有 12/16 例植物状态患者 N100 缺失,3/11 例微意识状态患者 N100 缺失,组间差异无统计学意义;同时发现 N100 缺失在缺氧病因中更常见。Risetti 等<sup>[30]</sup>在 8 例植物状态和 3 例微意识状态患者中均观察到 N100 的存在,组间差异无统计学意义。Luauté 等<sup>[28]</sup>探讨 N100 对意识障碍患者预后的预测作用,对随访 12 个月时仍处于植物状态和微意识状态者再进行为期 5 年的随访,结果显示,N100 与意识改善无关联性。由此可见,N100 仅为外源性刺激相关电位,可反映听觉传导通路的完整性和初级听觉皮质的残留功能,而无法反映高级认知功能,因此对意识障碍的诊断和预后预测价值较低。(2) 失匹配负波(MMN):系脑接

受偏差刺激后 100 ~ 250 毫秒诱发的波幅为 0.50 ~ 5.00  $\mu\text{V}$  的负向波,通常由 Oddball 刺激序列获得。Oddball 刺激序列包含反复出现的标准刺激和小概率随机出现的偏差刺激,该刺激序列诱发的失匹配负波反映出脑对偏差刺激的自动化处理,无需患者主动参与。Risetti 等<sup>[30]</sup>在意识障碍患者中观察到失匹配负波,且植物状态患者与微意识状态患者潜伏期和振幅均无明显差异。Fischer 等<sup>[27]</sup>也得出相似结论。预测预后方面,Kotchoubey 等<sup>[31]</sup>研究发现,随访 6 个月时早期存在失匹配负波的意识障碍患者中约 59% 意识改善,不存在失匹配负波的患者中仅 22% 意识改善( $P = 0.044$ ),表明失匹配负波的存在与随访 6 个月时良好预后(意识恢复)相关,可作为一项有效的预后预测指标。由此可见,失匹配负波与 N100 一样不适合单独作为意识障碍的分类诊断指标,但可以反映脑对偏差信息自动加工的高级功能,较 N100 具有更佳的预后预测价值。(3)P300:系患者受到少量、非期望富含情感的刺激后于 300 毫秒附近产生的脑电正向波,主要包含 P3a 和 P3b,其中,P3a 是 220 ~ 280 毫秒出现的正相电位,P3b 是 310 ~ 380 毫秒出现的正相电位,是一项反映脑对刺激信号的认知和加工能力即高级认知功能的指标。Li 等<sup>[32]</sup>采用熟悉声音唤名刺激(SON-FV)将声音组成顺序颠倒后合成新的声音刺激(SDN),并设计 TO 和 DO 范式,TO 范式以 1000 Hz 音调作为标准刺激、熟悉声音唤名刺激作为偏差刺激,DO 范式以新的声音刺激作为标准刺激、熟悉声音唤名刺激作为偏差刺激。结果显示,在 TO 和 DO 范式下均出现 P300 的患者可恢复意识:DO 范式下出现 P300 双峰的患者发病后 10 ~ 50 天即恢复意识,1 例 P300 仅一个峰值的植物状态患者发病后 15 个月恢复意识;而仅在 TO 或 DO 范式下出现 P300 无法判断是否恢复意识。Fischer 等<sup>[27]</sup>同样采用熟悉声音唤名刺激,但发现意识障碍早期 P300 阳性率在植物状态与微意识状态患者之间无显著差异;缺氧缺血性脑病(HIE)患者很少出现 P300,可能是由于维持意识与注意力的额顶叶和颞叶网络广泛破坏,各脑区之间的功能连接性下降所致。Risetti 等<sup>[30]</sup>的研究显示,植物状态患者在被动倾听时出现明显的 P300 延迟,微意识状态患者在主动倾听时 P300 波幅显著升高,表明 P300 鉴别诊断植物状态与微意识状态仍存争议。预测预后方面,P300 的存在与良好预后显著相关,是敏感性和特异性均较高的可靠指标。Cavinato

等<sup>[7]</sup>纳入 34 例颅脑创伤后植物状态患者,26 例意识恢复患者中 23 例(88.46%)早期即存在 P300,8 例未恢复意识患者中仅 3 例(3/8)早期存在 P300;他们还发现,创伤后 2 ~ 3 个月出现 P300 是意识恢复的影响因素( $OR = 2.62, 95\% CI: 2.620 \sim 5.714; P < 0.01$ )。(4)N400:系患者阅读语句时发现语义不匹配,经过约 400 毫秒引出的脑电负向波,可以在一定程度上反应脑处理语义的能力。虽然语言加工网络并不完全等同于意识形成网络,但 N400 的存在依赖于多个脑区的同步活动,反映出脑连接功能和结构的完整性。Beukema 等<sup>[33]</sup>对 16 例意识障碍患者实施经典 N400 诱发范式试验,发现仅 1 例微意识状态患者出现明显的 N400,且 N400 阳性率在植物状态与微意识状态患者之间无明显差异。由此可见,N400 低敏感性缺点可能影响其诊断价值。Steppacher 等<sup>[34]</sup>采用一种客观的 t 连续小波变换(tCWT)算法检测 N400,显著提高植物状态和微意识状态患者的 N400 阳性率,但在预测预后方面劣于传统目视方法。随后他们进一步联合应用多种听觉诱发电位预测预后,发现早期同时存在 N400 和 P300 的患者中约 97% 的微意识状态患者和 92% 的植物状态患者恢复交流能力,N400 和 P300 均缺失患者中仅 10% 的植物状态患者恢复交流能力,提示 N400 与 P300 联合应用有良好的预后预测能力<sup>[35]</sup>。由此可见,N400 的存在提示意识网络损伤较轻,早期即存在 N400 的意识障碍患者可能存在较高的意识水平,从而预测远期康复的可能性较大,但是由于诱发 N400 需患者意识水平较高且总体阳性率较低,故无法有效鉴别诊断微意识状态与植物状态,尚待进一步完善相应的检测方法。

### 三、经颅磁刺激联合脑电图

经颅磁刺激联合脑电图(TMS-EEG)系指通过线圈予以强且短暂的磁脉冲,透过颅骨激活皮质神经网络,并用磁兼容的脑电电极和放大器记录脑电反应的技术,可检测受刺激脑区的特异性脑电反应及其与未受刺激脑区之间的相互作用。TMS-EEG 较常规脑电图具有更高的敏感性和特异性以及更丰富的即时脑电信息。白洋等<sup>[36]</sup>的研究显示,重复经颅磁刺激(rTMS)可显著增加微意识状态患者的  $\gamma$  活动并增强  $\gamma$  频段的前额叶-中央区以及前额叶-顶叶之间的连接性,但对植物状态患者的  $\gamma$  活动和各脑区之间的功能连接无影响,因此认为,经颅磁刺激后出现脑电反应可资鉴别诊断二者。Ragazzoni

等<sup>[37]</sup>发现,微意识状态患者经颅磁刺激后可出现对侧诱发电位(TEPs),而植物状态患者缺失,其鉴别诊断二者的准确率为92%。Casali等<sup>[38]</sup>采用扰动复杂性指数(PCI)量化评估意识水平,扰动复杂性指数越高、经颅磁刺激诱发的脑电活动越复杂、意识水平越高。Casarotto等<sup>[12]</sup>的研究显示,扰动复杂性指数最大值(PCI<sub>max</sub>)>0.31诊断微意识状态的准确率为94.7%,还发现大部分PCI<sub>max</sub>>0.31的植物状态患者随访6个月时意识改善为微意识状态,提示此类患者可能有意识迹象,进而推断扰动复杂性指数的最佳截断值为0.31。总之,TMS-EEG具有在意识障碍患者微弱的脑电活动中探查隐匿意识的能力,扰动复杂性指数等量化指标不仅可以鉴别诊断植物状态与微意识状态,而且可以对植物状态患者的意识水平进行分层细化,因此认为,TMS-EEG作为一种新的检测技术将发挥越来越重要的作用。

#### 四、肌电图

肌电图(EMG)是误诊率较低的电生理学指标,可辅助行为学量表发现细微的肌肉活动。Habbal等<sup>[39]</sup>将“动手”、“动腿”和“咬牙”3个运动命令以及“今天是晴天”的对照命令组成范式,并通过肌电图检测意识障碍患者对命令的响应能力,发现仅1例植物状态患者和3例MCS+患者至少对1项运动命令有响应;值得注意的是,尽管植物状态患者临床未见运动迹象,但肌电图显示的命令响应与微意识状态患者相似,表明肌电图可以更敏感地发现微弱的肌肉活动,发现意识障碍患者的隐匿意识。Lesenfants等<sup>[40]</sup>根据对运动命令和对照命令的响应次数计算得出肌电图分数,采用留一法交叉验证,从而确定命令的响应阈值为1.50,>1.50定义为对命令有响应;并发现所有MCS+(14/14)、脱离微意识状态(3/3)和闭锁综合征患者(2/2)以及2例(2/8)MCS-患者对命令有响应,而15例植物状态患者均无响应;他们还发现,肌电图评分随意识水平的提高而线性增加,因此认为该方法可以有效检测出残留的意识。Schnakers等<sup>[25]</sup>以70~110 Hz刺激意识障碍患者额叶,记录额叶肌电图并定量分析,结果显示,其与CRS-R评分、Glasgow昏迷量表(GCS)评分呈正相关,但在微意识状态与植物状态患者之间无显著差异。Lehembre等<sup>[21]</sup>认为, $\alpha$ 、 $\delta$ 、 $\theta$ 频段的下颌肌电功率无法鉴别诊断微意识状态与植物状

态;同时由于受意识波动、痉挛、运动障碍和听理解障碍的影响,限制了其临床应用。

#### 五、小结与展望

意识障碍患者意识隐秘且不稳定,临床误诊率较高,须依靠辅助诊断技术。神经影像学的相关研究较多,但存在技术缺陷;神经电生理学监测技术对个体化诊断更具优势,简便实用,易于长程记录,但是技术仍不够成熟,目前尚无一种独立的技术在诊断和预测预后方面的作用是确定的。随着样本量的扩大、证据的积累以及机器学习(ML)、人工智能(AI)等多模态评估手段的应用,神经电生理监测技术必将在慢性意识障碍的临床检测和评估中发挥越来越重要的作用。

利益冲突 无

#### 参 考 文 献

- [1] Group of Disorders of Consciousness and Conscious-promotion, Professional Committee of Neurorepair, Chinese Medical Doctor Association. Diagnoses and treatments of prolonged disorders of consciousness: an experts consensus [J]. Zhonghua Shen Jing Yi Xue Za Zhi, 2020, 19:977-982.[中国医师协会神经修复专业委员会意识障碍与促醒学组.慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识[J].中华神经医学杂志, 2020, 19:977-982.]
- [2] Giacino JT, Katz DI, Schiff ND, Whyte J, Ashman EJ, Ashwal S, Barbano R, Hammond FM, Laureys S, Ling GS, Nakase-Richardson R, Seel RT, Yablon S, Getchius TS, Gronseth GS, Armstrong MJ. Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness. Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the American Academy of Neurology; the American Congress of Rehabilitation Medicine; and the National Institute on Disability, Independent Living, and Rehabilitation Research [J]. Neurology, 2018, 91:450-460.
- [3] Estraneo A, Loreto V, Guarino I, Boemia V, Paone G, Moretta P, Trojano L. Standard EEG in diagnostic process of prolonged disorders of consciousness [J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127: 2379-2385.
- [4] Hofmeijer J, Beernink TM, Bosch FH, Beishuizen A, Tjepkema-Cloostermans MC, van Putten MJ. Early EEG contributes to multimodal outcome prediction of postanoxic coma [J]. Neurology, 2015, 85:137-143.
- [5] Pascarella A, Trojano L, Loreto V, Bilo L, Moretta P, Estraneo A. Long-term outcome of patients with disorders of consciousness with and without epileptiform activity and seizures: a prospective single centre cohort study [J]. J Neurol, 2016, 263:2048-2056.
- [6] Rossi Sebastiano D, Panzica F, Visani E, Rotondi F, Scaioli V, Leonardi M, Sattin D, D'Incerti L, Parati E, Ferini Strambi L, Franceschetti S. Significance of multiple neurophysiological measures in patients with chronic disorders of consciousness [J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126:558-564.
- [7] Cavinato M, Freo U, Ori C, Zorzi M, Tonin P, Piccione F, Merico A. Post-acute P300 predicts recovery of consciousness from traumatic vegetative state [J]. Brain Inj, 2009, 23:973-980.
- [8] Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Cozzolino A, Saltalamacchia A, Lullo F, Santoro L, Trojano L. Predictors of

- recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state [J]. *Neurology*, 2013, 80:464-470.
- [9] Young GB, McLachlan RS, Kreeft JH, Demelo JD. An electroencephalographic classification for coma [J]. *Can J Neurol Sci*, 1997, 24:320-325.
- [10] Kondziella D, Bender A, Diserens K, van Erp W, Estraneo A, Formisano R, Laureys S, Naccache L, Ozturk S, Rohaut B, Sitt JD, Stender J, Tiainen M, Rossetti AO, Gosseries O, Chatelle C; EAN Panel on Coma, Disorders of Consciousness. European academy of neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness[J]. *Eur J Neurol*, 2020, 27:741-756.
- [11] Forgaes PB, Conte MM, Fridman EA, Voss HU, Victor JD, Schiff ND. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging - based evidence of command-following[J]. *Ann Neurol*, 2014, 76:869-879.
- [12] Casarotto S, Comanducci A, Rosanova M, Sarasso S, Vecchio M, Napolitani M, Pigorini A, G Casali A, Trimarchi PD, Boly M, Gosseries O, Bodart O, Curto F, Landi C, Mariotti M, Devalle G, Laureys S, Tononi G, Massimini M. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80:718-729.
- [13] Malinowska U, Chatelle C, Bruno MA, Noirhomme Q, Laureys S, Durka PJ. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness[J]. *Biomed Eng Online*, 2013, 12: 109.
- [14] Wielek T, Lechinger J, Wislowska M, Blume C, Ott P, Wegenkittl S, Del Giudice R, Heib DP, Mayer HA, Laureys S, Pichler G, Schabus M. Sleep in patients with disorders of consciousness characterized by means of machine learning[J]. *PLoS One*, 2018, 13:e0190458.
- [15] Rossetti AO, Carrera E, Oddo M. Early EEG correlates of neuronal injury after brain anoxia[J]. *Neurology*, 2012, 78:796-802.
- [16] Cruse D, Chennu S, Fernández-Espejo D, Payne WL, Young GB, Owen AM. Detecting awareness in the vegetative state: electroencephalographic evidence for attempted movements to command[J]. *PLoS One*, 2012, 7:e49933.
- [17] Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, Fabricius M, Møller K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta - analysis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87:485-492.
- [18] Claassen J, Doyle K, Matory A, Couch C, Burger KM, Velazquez A, Okonkwo JU, King JR, Park S, Agarwal S, Roh D, Meghani M, Eliseyev A, Connolly ES, Rohaut B. Detection of brain activation in unresponsive patients with acute brain injury [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380:2497-2505.
- [19] Edlow BL, Chatelle C, Spencer CA, Chu CJ, Bodien YG, O'Connor KL, Hirschberg RE, Hochberg LR, Giacino JT, Rosenthal ES, Wu O. Early detection of consciousness in patients with acute severe traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2017, 140:2399-2414.
- [20] Spataro R, Heilinger A, Allison B, Cicco D, Marchese S, Gregoret C, La Bella V, Guger C. Preserved somatosensory discrimination predicts consciousness recovery in unresponsive wakefulness syndrome[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129:1130-1136.
- [21] Lehembre R, Marie-Aurélien B, Vanhaudenhuyse A, Chatelle C, Cologan V, Leclercq Y, Soddu A, Macq B, Laureys S, Noirhomme Q. Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states [J]. *Funct Neurol*, 2012, 27:41-47.
- [22] Babiloni C, Sarù M, Vecchio F, Pistoia F, Sebastiano F, Onorati P, Albertini G, Pasqualetti P, Cibelli G, Buffo P, Rossini PM. Cortical sources of resting-state alpha rhythms are abnormal in persistent vegetative state patients[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120:719-729.
- [23] Sarù M, Pistoia F, Pasqualetti P, Sebastiano F, Onorati P, Rossini PM. Functional isolation within the cerebral cortex in the vegetative state: a nonlinear method to predict clinical outcomes[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2011, 25:35-42.
- [24] Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, Demertzi A, Noirhomme Q, Lehembre R, Damas P, Goldman S, Peeters E, Moonen G, Laureys S. Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state[J]. *Funct Neurol*, 2011, 26:25-30.
- [25] Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Damas F, Lambermont B, Lamy M, Boly M, Vanhaudenhuyse A, Moonen G, Laureys S. Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders [J]. *Brain Inj*, 2008, 22:926-931.
- [26] Zheng X, Chen M, Li J, Cao F. Prognosis in prolonged coma patients with diffuse axonal injury assessed by somatosensory evoked potentials[J]. *Neural Regen Res*, 2013, 8:948-954.
- [27] Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states[J]. *Clin Neurophysiol*, 2010, 121:1032-1042.
- [28] Luauté J, Maucort-Boulch D, Tell L, Quelard F, Sarraf T, Iwaz J, Boisson D, Fischer C. Long - term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states [J]. *Neurology*, 2010, 75:246-252.
- [29] Naro A, Russo M, Leo A, Rifici C, Pollicino P, Bramanti P, Calabrò RS. Cortical responsiveness to nociceptive stimuli in patients with chronic disorders of consciousness: do C - fiber laser evoked potentials have a role [J]? *PLoS One*, 2015, 10: e0144713.
- [30] Risetti M, Formisano R, Toppi J, Quitadamo LR, Bianchi L, Astolfi L, Cincotti F, Mattia D. On ERPs detection in disorders of consciousness rehabilitation [J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7:775.
- [31] Kotchoubey B, Lang S, Mezger G, Schmalohr D, Schneck M, Semmler A, Bostanov V, Birbaumer N. Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state [J]. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116: 2441-2453.
- [32] Li R, Song WQ, Du JB, Huo S, Shan GX. Connecting the P300 to the diagnosis and prognosis of unconscious patients [J]. *Neural Regen Res*, 2015, 10:473-480.
- [33] Beukema S, Gonzalez-Lara LE, Finoia E, Allanson J, Chennu S, Gibson RM, Pickard JD, Owen AM, Cruse D. A hierarchy of event - related potential markers of auditory processing in disorders of consciousness [J]. *Neuroimage Clin*, 2016, 12:359-371.
- [34] Steppacher I, Eickhoff S, Jordanov T, Kaps M, Witzke W, Kissler J. N400 predicts recovery from disorders of consciousness [J]. *Ann Neurol*, 2013, 73:594-602.
- [35] Steppacher I, Fuchs P, Kaps M, Nussbeck FW, Kissler J. A tree of life? Multivariate logistic outcome-prediction in disorders of consciousness [J]. *Brain Inj*, 2020, 34:399-406.
- [36] Bai Y, Xia XY, Wang Y, He JH, Li XL. Assessment effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with disorders of consciousness by EEG [J]. *Zhongguo Sheng Wu Yi Xue Gong Cheng Xue Bao*, 2019, 38:687-694. [白洋, 夏小雨, 王勇, 何江弘, 李小隼. 基于脑电的意识障碍重复经颅磁刺激

- 调控评估[J]. 中国生物医学工程学报, 2019, 38:687-694.]
- [37] Ragazzoni A, Pirulli C, Veniero D, Feurra M, Cincotta M, Giovannelli F, Chiaramonti R, Lino M, Rossi S, Miniussi C. Vegetative versus minimally conscious states: a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials[J]. PLoS One, 2013, 8:e57069.
- [38] Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, Sarasso S, Casali KR, Casarotto S, Bruno MA, Laureys S, Tononi G, Massimini M. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior[J]. Sci Transl Med, 2013, 5: 198ra105.
- [39] Habbal D, Gosseries O, Noirhomme Q, Renaux J, Lesenfants D, Bekinschtein TA, Majerus S, Laureys S, Schnakers C. Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness[J]. Brain Inj, 2014, 28:1171-1179.
- [40] Lesenfants D, Habbal D, Chatelle C, Schnakers C, Laureys S, Noirhomme Q. Electromyographic decoding of response to command in disorders of consciousness[J]. Neurology, 2016, 87: 2099-2107.

(收稿日期:2020-11-19)

(本文编辑:彭一帆)

## · 小词典 ·

## 中英文对照名词词汇(一)

- 靶控输注 target-controlled infusion(TCI)
- 苍白球内侧部 globus pallidus internus(GPi)
- 苍白球外侧部 globus pallidus externus(GPe)
- 侧方扩散反应 lateral spread response(LSR)
- 持续性植物状态 persistent vegetative state(PVS)
- 重复经颅磁刺激  
repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS)
- 重复神经电刺激 repetitive nerve stimulation(RNS)
- 重复时间 repetition time(TR)
- 抽动秽语综合征 Tourette's syndrome(TS)
- 抽动障碍 tic disorders(TD)
- 触发肌电图 triggered electromyography(TrEMG)
- 词语流畅性测验 Verbal Fluency Test(VFT)
- 单纯自主神经功能衰竭 pure autonomic failure(PAF)
- 导航经颅磁刺激  
navigated transcranial magnetic stimulation(nTMS)
- 低波幅快活动 low-voltage fast activity(LVF)
- 低分辨率脑电磁断层成像  
low resolution brain electromagnetic tomography(LORETA)
- 癫痫持续状态 status epilepticus(SE)
- 定量脑电图 quantitative electroencephalography(qEEG)
- 动脉压力感受性反射 arterial baroreflex(ABR)
- 多巴胺转运体 dopamine transporter(DAT)
- 多模态脑功能监测 multimodality monitoring(MMM)
- 多系统萎缩 multiple system atrophy(MSA)
- 耳蜗电图 electrocochleography(EcochG)
- 非快速眼动睡眠期 non-rapid eye movement(NREM)
- 非甾体抗炎药 non-steroid anti-inflammatory drug(NSAID)
- 复合动作电位 compound action potential(CAP)
- 复合肌肉动作电位  
compound muscle action potential(CMAP)
- 回波时间 echo time(TE)
- 昏迷恢复量表-修订版  
Coma Recovery Scale-Revised(CRS-R)
- Glasgow 昏迷量表 Glasgow Coma Scale(GCS)
- 机器学习 machine learning(ML)
- 肌电图 electromyography(EMG)
- 肌肉运动诱发电位 muscle motor-evoked potential(mMEP)
- 激光诱发电位 laser-evoked potential(LEP)
- 激励次数 number of excitation(NEX)
- 脊髓诱发电位 spinal cord-evoked potential(SCEP)
- 近似熵 approximate entropy(ApEn)
- 经颅磁刺激 transcranial magnetic stimulation(TMS)
- 经颅磁刺激诱发电位  
transcranial magnetic stimulation evoked potential(TEP)
- 经颅磁刺激运动诱发电位  
transcranial magnetic stimulation motor-evoked potential(TMS-MEP)
- 经颅电刺激 transcranial electrical stimulation(TES)
- 经颅电刺激运动诱发电位  
transcranial electrical motor-evoked potential(TceMEP)
- 经颅运动诱发电位  
transcranial motor-evoked potential(TcMEP)
- 经颅直流电刺激  
transcranial direct current stimulation(tDCS)
- 颈动脉内膜切除术 carotid endarterectomy(CEA)
- 静息运动阈值 resting motor threshold(RMT)
- 局灶性进展为双侧强直-阵挛发作  
focal to bilateral tonic-clonic seizure(FBTCS)
- 局灶性皮质发育不良 focal cortical dysplasia(FCD)
- 扩散张量成像 diffusion tensor imaging(DTI)
- t连续小波变换 t-continuous wavelet transform(tCWT)
- 慢皮质电位 slow cortical potential(SCP)
- 慢性意识障碍 prolonged disorders of consciousness(pDOC)
- 美国精神障碍诊断与统计手册第4版  
Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders  
Fourth Edition(DSM-IV)
- 美国神经科学学会  
American Society for Neuroscience(ASN)