

· 综述 ·

意识障碍患者的神经功能成像——评价，预后和局限性

北京大学深圳医院医学影像科 (广东 深圳 518036)

戴 懿 朱 熠 汪 兵 利玉林 成官迅

【关键词】意识障碍；功能磁共振成像；正电子发射断层扫描；植物状态；最小意识状态

【中图分类号】R338.6

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-3257.2016.02.023

1 简介

尽管许多心理学家、科学家及医生反复研究了几个世纪，“意识”总被认为是迷惑或是不可思议的。时至今日，意识的准确定义、内容以及基本形态仍不清楚。意识障碍(DOC)患者的诊疗依旧是临床及伦理研究中最困难棘手的问题之一。意识是由觉醒及知觉两个主要部分构成^[1]。人们能睁开自己的眼睛并且对一定程度的刺激有反应，称为觉醒。而拥有感觉、思想、情感的人群，被称为有知觉^[2]。现今，临床将DOC患者分为昏迷(Coma)、植物状态(Vegetative State, VS)、最小意识状态(Minimal Conscious State, MCS)及闭锁综合征(Locked-in Syndrome, LIS)四个意识级别^[3]。昏迷患者完全丧失了被唤醒及运动的功能，即无觉醒能力及知觉^[4]。“持续性植物状态”是Jennett和Plum两位学者于1972年提出的^[5]。最近，为了避免将“持续性”理解为“永久性”，“植物状态”这个术语取代了“持续性植物状态”，被更多学者推荐使用^[6]。植物状态患者处于觉醒但无知觉反应的状态，拥有睡眠-觉醒的周期，但是对于自身及周围环境是无知觉的。最小意识状态，是Giacino及其研究团队于2002年提出并用于描述DOC患者的^[7]。最小意识状态的患者是拥有意识并且觉醒的，相较于植物状态患者，最小意识状态患者表现出不稳定但是可被察觉的知觉反应^[2]。闭锁综合征用于描述四肢瘫痪并且无法说话的患者，该类患者拥有瞬目反射并且眼球可以垂直运动。该类患者的意识状态非常接近于健康人，因此他们可以感知周围环境的变化，但缺少与其互动的能力^[8]。造成DOC的原因有很

多，例如缺氧、缺血性脑卒中或者严重脑外伤。随着此类患者的增多，近年来，研究及理解残余脑功能方面有了许多重大发现和突破。本综述的目的在于回顾近年有关使用神经功能成像对于不同意识级别DOC患者的研究应用文献，并且简要的总结这些研究所面临的研究难点、局限性及潜在临床应用价值。

2 行为诊断研究

现今，临床上仅凭运动功能及觉醒状态很难准确地区分不同级别意识状态患者^[9]。曾有研究显示，区分植物状态及最小意识状态患者的误诊率高达40%^[10]。造成如此高误诊率的原因，有分析指出在于以下几个方面：第一，DOC患者无稳定一致的行为表现，常常是细微的、隐匿的、节段性的，这给临床工作者的评估带来巨大困难；第二，意识状态评估需要专业的人员于数周内每日不断重复进行测评，从而得出相对可靠的结果，许多细微的运动和举止容易被缺乏经验的人士遗漏而造成误判^[11]；第三，选择合适且具有一定敏感性的评价量表对于准确诊断亦十分重要^[12]，研究表明，由于《JFK昏迷恢复量表-修订版》^[13]可以鉴别最小意识状态患者与植物状态患者，因此被广泛用作诊断最小意识状态患者的标准。

3 神经功能成像的应用能有效改善临床对于DOC患者的评估

即使有众多客观因素限制了应用行为诊断测评来给DOC患者进行分级，但其仍是诊断及评估患者意识

状态的金标准^[14]。然而,即便是最可靠的床边检查仍不能准确评价DOC患者。因此,寻找其它更为客观准确的诊断工具作为行为评估的补充及完善是相当必要的。除了脑电图(EEG),越来越多的学者将注意力转向神经功能成像。功能磁共振成像(fMRI)及正电子发射断层扫描(PET)是两种主要的神经功能成像方式,能检测并测量大脑局灶的代谢、血流及化学物质吸收情况。然而,与常规测试静态的血流及脑部葡萄糖代谢不同,这两种成像方式是通过激活或任务等方式去评估患者的残余神经元活动及认知功能^[15]。

Menon等通过运用视觉刺激,主要是面部识别的方式去研究植物状态患者隐匿的认知过程^[16]。该研究通过静脉注射H2150示踪剂并用PET测量局部脑血流(rCBF)的方式进行。通过特殊屏幕放映的方式,向受试者展示多幅人脸图像,可以观察到右侧梭状回的显著激活。令人不适的躯体感觉或是触觉刺激亦用于测量潜在的残余脑功能。通过痛觉刺激,Laureys发现其实验组中每位植物状态患者的中脑、丘脑及初级感觉皮层均有显著激活,然而,却未在次级感觉皮层观察到任何激活^[17]。因此他认为初级感觉皮层可能相对孤立,与感觉相关的更高级别皮层相分离。此外,许多研究团队应用听觉刺激进行试验。de Jong首先报道了运用H2150的PET成功监测到一个植物状态患者的皮层活动,该活动是由患者母亲通过语音讲述故事诱发的^[18]。另一个听觉刺激研究显示,通过进行语言理解任务,植物状态患者保留了部分语言理解能力^[19]。

最近一些fMRI研究亦指出植物状态患者保留了部分意识知觉。Owen通过一个fMRI研究结果指出,植物状态患者保留了部分“岛状或碎片化”的脑功能^[20]。Owen设立了一个两阶段的实验,首先,他运用口述带或不带有引起歧义词语的句子去评估患者语言理解能力,然后,再在扫描过程中设立两个场景想象的任务(打网球,在自家房间内走动)。fMRI扫描发现,患者在完成任务时可以观察到相应区域皮层显著而持续的激活,这种激活与正常志愿者是相似但具有一定差异的。Di的研究团队在更为近期的研究中发现,通过播放由患者朋友录制的呼喊患者姓名的声音,实验组中部分植物状态患者及全部最小意识状态患者均在fMRI扫描观察到颞叶更高级别中枢的激活^[21]。同样,另一组由Schiff带领的团队亦通过语言及触觉刺激,利用fMRI发现最小意识状态患者存在皮层激活^[22]。

4 预后价值

在近期的一些研究中,功能及结构MR成像已被用作评估DOC患者预后的工具。Coleman的研究团队通过fMRI发现,DOC患者的对听觉刺激的反应与该患者的预后有明显相关性,这个发现提示神经功能成像给临床综合评价提供了有价值的预后信息^[23]。这个研究中最重要发现在于DOC患者剩余的语言处理能力越强,6个月后恢复情况更为良好。Di及其同事亦有类似发现,在他的研究中,两名患者通过床边临床评估被诊断为植物状态,3个月后通过fMRI的评估,已恢复为最小意识状态,他认为相较于床边的其它临床评估,fMRI对于患者的意识状态评估具有更高的敏感性^[21]。Di亦根据已发表的fMRI及PET研究成果综合性的回顾并总结,神经功能成像通过检测植物状态患者的高级皮层激活,其预测意识恢复的特异性及敏感性分别达到93%及69%^[24]。此外,通过fMRI获得的检测结果对于患者家人或者照顾者而言是一个巨大的鼓舞,同样一定程度有助于改善患者的预后。上述研究成果表明,神经功能成像的检测结果与患者的预后具有相关性,但该结论仍需要更大样本量的实验或增加其它相关评估方式去证实。

5 神经功能成像的挑战及局限性

即使上述来自不同研究机构的许多研究成果具有相当的临床价值,但是在真正应用到临床之前,我们依旧面临许多方面的问题。

其中一个遗留问题在于通过不同方式刺激DOC患者从而获取的皮层活动激活是否真正代表患者的意识状态。通过施加包括视觉、听觉及痛觉等不同种类的刺激,即便在严重脑功能受损的病人身上亦可引出相关的自主反射,也就意味着不同实验的结果并非像结论描述中乐观^[15]。此外,近期在一个研究关于正常志愿者对于语言的感知及理解的实验中,实验者利用丙泊酚麻醉剂人工构建三个不同级别意识状态,他们发现,由于使用了麻醉剂,受试者认知功能均明显下降,即便如此,语言的感知能力仍然存在^[25]。这个发现提示,人类大脑某些部分的功能与意识状态无关,因此一些研究结果发现DOC患者“正常脑部活动”的叙述应做相应修改,因为这些诱发的激活并不能作为其意识状态评估的参考。

神经功能成像至今仍无法作为常规应用于临床的重要原因在于它检测结果的不稳定性。随着设备的发展与进步,即使到了现在,功能成像的可靠性仍然比

不上常规结构成像。另一个问题在于DOC患者本身的觉醒及意识状态亦存在一定波动性, Coleman在研究中发现, 即便在同一天不同时段对于同一个患者进行评估, 所获得的fMRI评测结果均不尽相同^[26]。与此相仿, 需要强调的是神经功能成像的阴性结果不能证明无相应的心理及大脑活动, 可通过重复测量与试验去解决该问题, 但随着病人数量的增多及扫描耗时的增加, 收集及分析每个患者的fMRI数据变得相当困难^[27]。一些学者建议动态监测患者行为及其它床旁评估结果, 例如EEG的结果, 一旦发现阴性结果, 我们可以综合其它结果来判断以减少误差。

另一个重要的挑战在于根据神经功能成像结果所做出的预后无法量化, 有时结果也与当初预测不一致。在de Jong的实验中, 对一名16岁的植物状态患者施加听觉刺激, 通过fMRI检测到扣带回前部及右侧颞叶中部区域的明显激活, 作者根据此前类似的研究结果给出了乐观的预后判断, 然而不幸的是, 该名患者最终于3个月后死亡^[18]。另一个由Staffen带领的团队报道了一名由于缺氧造成植物状态的患者在进行fMRI实验中, 通过反复播放患者自己姓名这种方式进行听觉刺激, 双侧听觉皮层的激活显著, 虽然如此, 该患者的植物状态持续, 意识状态并未得到改善, 并于1年后死亡^[28]。上述结果提示, 即使多个研究成果对于神经功能成像的预后能力是肯定的, 但仍需更大样本量的实验去发现存在预测不一致的原因。

6 总 结

近期在神经功能成像上的创新及发展显著提高了我们对于脑功能潜在复杂系统的认知。与不同种类的临床床边测试相比, 神经功能成像可被用作客观评价无“觉醒及知觉”状态的患者。它不仅可以检测到高级皮层的激活, 也可帮助我们区分DOC患者的意识级别以及做出相应预后判断。此外, 神经功能成像亦克服了临床检查的一些主观因素, 如检查者因经验不足忽视了一些隐匿征象等。因此, 神经功能成像可全面诊断及评估DOC患者, 应被临床推荐使用。但它仍存在一定局限性, 第一, 波动性及不稳定性限制了其推广; 第二, 即便fMRI的研究有许多阳性发现, 但数据的解读与分析仍不可靠, 因此, 行为评估依旧是评价DOC患者的金标准, 所以, 结合临床床边评估、神经功能成像以及EEG等, 能更为全面而准确的评价DOC患者的意识状态。综上所述, 虽然神经功能成像的应

用依旧存在理论性、实践性等种种问题, 但是它的前景仍是光明的。

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] Soros, P. The neural correlates of consciousness: Electrophysiological and neuroimaging evidence for conscious processing in vegetative state[J]. Clinical Neurophysiology, 2011, 122(4): 641-642.
- [3] Gawryluk, J. R., R. C. N. D'Arcy, et al. Improving the clinical assessment of consciousness with advances in electrophysiological and neuroimaging techniques[J]. BMC Neurology, 2010, 10(1): 11.
- [4] Monti, M. M., M. R. Coleman, et al. Neuroimaging and the Vegetative State[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2009, 1157(1): 81-89.
- [5] Jennett, B. and F. Plum. Persistent Vegetative State After Brain Damage. A Syndrome in Search of a Name[J]. Lancet, 1972, (1): 734-737.
- [6] Jennett, B. The vegetative state[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 73: 355-357.
- [7] Giacino, J. T., S. Ashwal, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria[J]. Neurology, 2002, 58: 349-353.
- [8] Patterson, J. R. and M. Grabis. Locked-in syndrome: a review of 139 cases[J]. Stroke, 1986, 17(4): 758-764.
- [9] Majerus, S., H. Gillthwaites, et al. Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage[J]. Progress in Brain Research, 2005, 150: 397-413.
- [10] Schnakers, C., A. Vanhaudenhuyse, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment[J]. BMC Neurology, 2009, 9(1): 35.
- [11] Fins, J. J., M. G. Master, et al. The Minimally Conscious State: A Diagnosis in Search of An Epidemiology[J]. Archives of Neurology, 2007, 64(10): 1400-1405.
- [12] Seel, R. T., M. Sherer, et al. Assessment Scales for Disorders of Consciousness: Evidence-Based Recommendations for Clinical Practice and Research[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2010, 91(12): 1795-1813.
- [13] Giacino, J. T., K. Kalmar, et al. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2004, 85(12): 2020-2029.
- [14] Boly, M. Measuring the fading consciousness in the human brain[J]. Current Opinion in Neurology, 2011, 24(4): 394-400.
- [15] Owen, A. M. and M. R. Coleman. Detecting Awareness in the Vegetative State[J]. Annals of the New York Academy of Sciences, 2008, 1129(1): 130-138.
- [16] Menon, D. K., A. M. Owen, et al. Cortical processing in persistent vegetative state[J]. The Lancet, 1998, 352(9123): 200.

- [17]Laureys, S., M. E. Faymonville, et al. Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State[J]. *NeuroImage*, 2002, 17(2): 732-741.
- [18]DeJong, B. M., A. T. M. Willemsen, et al. Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state[J]. *Clinical Neurology and Neurosurgery*, 1997, 99: 213-216.
- [19]Owen, A., M. Coleman, et al. Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined pet and fmri study[J]. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2005, 15(3-4): 290-306.
- [20]Owen, A. M. Detecting Awareness in the Vegetative State[J]. *Science*, 2006, 313(5792): 1402-1402.
- [21]Di, H. B., S. M. Yu, et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states[J]. *Neurology*, 2007, 68: 895-899.
- [22]Schiff, N. D., D. Rodriguez-Moreno, et al. fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients[J]. *NEUROLOGY*, 2005, 64: 514-523.
- [23]Coleman, M. R., J. M. Rodd, et al. Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI[J]. *Brain*, 2007, 130(10): 2494-2507.
- [24]Coleman, M. R., M. H. Davis, et al. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness[J]. *Brain*, 2009, 132(9): 2541-2552.
- [25]Di, H., M. Boly, et al. Neuroimaging activation studies in the vegetative state: predictors of recovery[J]. *Clinical Medicine*, 2008, 8(5): 502-507.
- [26]Davis, M. H., M. R. Coleman, et al. Dissociating speech perception and comprehension at reduced levels of awareness[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2007, 104(41): 16032-16037.
- [27]Giacino, J. T., J. Hirsch, et al. Functional Neuroimaging Applications for Assessment and Rehabilitation Planning in Patients With Disorders of Consciousness[J]. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2006, 87(12): 67-76.
- [28]Staffen, W., M. Kronbichler, 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.

【收稿日期】2016-04-07

(上接第 60 页)

参考文献

- [1] Dorfman HD, Czerniak B. Bone tumors [M]. New York: Mosby Publisher, 1998: 253-440.
- [2] Jaffe HL, Lichtenstein L. Solitary benign enchondroma of a bone [J]. *Arch Surg*, 1943, 46(3):480-493.
- [3] 陈炽贤, 主编. 实用放射学. 第二版. 北京: 人民卫生出版社, 1998: 946.
- [4] 汤成华, 陆云发, 储凤梧. 老年骨肿瘤学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1996: 220-223.
- [5] Cohen EK, Kressel HY, Frank TS, et al. Hyaline cartilage-origin bone and soft tissue neoplasms: MR appearance and histologic correlation [J]. *Radiology*, 1988, 167(2): 477-481.
- [6] Murphey MD, Flemming DJ, Boyea SR, et al. Enchondroma versus chondrosarcoma in the appendicular skeleton: differentiating features[J]. *Radiographics*, 1998, 18(5): 1213-1237.
- [7] Aoki J, Sone S, Fujioka F, et al. MR of enchondroma and chondrosarcoma: rings and arcs of Gd-DTPA enhancement[J]. *Comput Assist Tomogr*, 1991, 15(6):1011-1016.
- [8] Geirnaerdt MJ, Hogendoorn PC, Bloem JL, et al. Cartilaginous tumors: fast contrast-enhanced MR imaging[J]. *Radiology*, 2000, 214(2):539-546.

【收稿日期】2016-01-15