

植物状态的残存脑功能和意识研究*

狄海波¹, 翁旭初²

(1. 杭州师范大学基础医学部生理教研室, 浙江 杭州 310036;

2. 中国科学院心理研究所脑高级功能研究实验室, 北京 100101)

wengxc@psych.ac.cn

摘要: 综述了有关植物状态患者对外加刺激脑反应的功能成像研究文献, 着重讨论了研究发现的非典型激活的临床价值以及植物状态患者是否存在意识的功能脑成像证据。

关键词: 植物状态; 意识; 脑成像技术

中图分类号: R651.1+5

文献标识码: A

The Residual Brain Functions in Vegetative State and Implications on Consciousness

DI Hai-bo¹, WENG Xu-chu²

(1. Department of Physiology, Basic Medical College, Hangzhou Normal University, Hangzhou 310036, China;

2. Laboratory for Higher Brain Function, Institute of Psychology, The Chinese Academy of Sciences,

Beijing 100101, China)

Abstract: We review the literature on brain response to external stimuli in vegetative state (VS) using functional brain imaging techniques and discuss the clinical significance of atypical activation pattern revealed by these techniques. We further discuss on the existence of consciousness in VS patients based on these lines of brain imaging evidence.

Key words: vegetative state; consciousness; brain imaging technique

植物状态是指存在觉醒睡眠周期但不能觉知自身和环境的严重意识障碍状态, 其诊断关键是对患者觉知能力的准确判断。目前, 判定患者觉知能力的依据来自床边行为检查。但是, 觉知是指被观察者的

*基金项目: 国家自然科学基金项目 (30670674) 资助

主观体验,理论上这种主观体验不等同于被观察者的行为表现;而且,对于严重意识障碍患者而言,行为判断本身在操作上的准确性也不易保证,因为患者籍以交流的运动表达系统本身可能存在损伤,同时其觉醒水平极易波动。由于存在这些理论上和实际操作上的问题,植物状态患者的误诊率很高^[1-3],有报道高达43%^[2]。

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)和正电子断层发射成像(Positron Emission Tomography, PET)等活体人脑成像技术能够提供比行为测量更为客观和稳定的脑功能测量数据,因此越来越多的研究者开始尝试将功能脑成像技术应用于植物状态患者残存脑功能的检测,为临床诊断和预测寻求更好的手段。同时,植物状态患者是研究意识问题一个独特群体。由脑功能成像技术获得的植物状态病人的脑活动数据,对理解意识的神经基础乃至意识的本质具有一定的科学价值。本文对业已取得成果进行简要综述,并讨论了今后该领域的发展方向。

1 植物状态患者的残存脑激活

1.1 植物状态患者的典型激活模式:初级皮层激活

Laureys 等将能引发正常人明显痛觉反应的高强度方波电脉冲施加于15名VS患者腕部正中神经,用PET技术记录到了所有被试出现中脑、对侧丘脑和初级体感皮层的激活,并且,初级体感皮层都失去了来自更高层次痛觉联合皮层的联系;而在正常人,同样的刺激除了激活上述部位外,还引起次级体感皮层、岛叶、后顶叶和前扣带皮层的激活^[5]。该实验组还对15名植物状态患者呈现滴答声,PET记录到双侧初级听觉皮层的激活,而更高级的多模式联合皮层未被激活,也缺乏从初级听觉区域到多模式联合区的功能连接^[6-7]。同样,向5名植物状态患者(其中2名为外伤性患者)呈现视觉闪烁,PET成像观察到激活区只位于纹状皮层(Laureys 等 unpublished data, 2005)。Owen 等报道了2例植物状态患者,其中一例用移动色块刺激引起了V1区的激活,在另一例,噪声刺激引起了植物状态患者初级听觉区的激活^[8]。以上实验支持简单视听触觉通道的刺激仅引起VS患者初级感觉皮层的激活,而缺乏较高级联合皮层的激活。在植物状态患者观察到的典型激活模式印证了Crick等从视觉图象认知和初级视皮层激活相关性研究中推断出来的意识可以与初级感觉区不发生直接关系的假设^[9]。

1.2 植物状态患者的非典型激活模式:初级皮层之外的激活

1.2.1 未报告预后的非典型激活模式

1997年,de Jong 等进行了第一例针对植物状态患者外加刺激的功能脑成像研究。该研究用PET检测了一个交通事故所致的16岁VS患者听母亲讲故事时的脑激活。当将他听母亲讲故事和听无义词时的脑激活图相减时,竟出现了右侧颞中回、前扣带回头端和中央前回下部的激活^[10]。作者认为右侧颞叶和前扣带回的激活也许与母亲声音或故事内容中的情感成分的处理有关。Kassubek 等使用PET观察了处于植物状态平均1.6年的7名植物状态患者对疼痛刺激的脑反应^[11]。当用10Hz的方波电脉冲刺激左臂远端掌侧时,不同于Laureys报道的是,他们发现了患者的初级和次级体感皮层、对侧的外侧扣带回和同侧岛叶后部出现激活。联合使用fMRI和PET,在一个植物状态患者处于植物状态4月时,和随后的

13 个月后进行不同水平听刺激的脑功能检查^[12-13], 发现不同认知水平的听觉刺激引发了不同级别的脑区激活, 当将意思模棱两可的句子减去意思确切的句子时, 出现了左侧下颞叶后部的激活。对一例处于植物状态 10 个月的植物状态患者进行了唤名刺激的 fMRI 检测, 发现当将唤自己名字的刺激引发的脑激活减去唤他人名字的脑激活时, 出现了双侧 MPFC、左侧颞顶区和上额叶皮层的激活^[14]。在上述患者中, 这种由复杂刺激引发的脑反应是比前述“典型反应模式”所涉激活区更大的“非典型”反应。遗憾的是, 上述所有作者都未提供能反映患者意识预后的详尽行为数据。因此也难以判断上述这些“非典型反应”是在很多植物状态患者中长期稳定存在的^[12-13], 还是提示了患者的意识水平。Schiff 等发现^[15], 某些植物状态患者可长期存在某些孤立脑区的高代谢率和存在某些相应的固定行为片段。通过功能成像揭示的脑激活也许仅仅表示植物状态患者存在并不一定提示意识活动的“残存的能力”。

1.2.2 具有临床意义的非典型激活模式

我们的研究发现“非典型反应”见于随后出现好转的植物状态患者^[16]。我们用 fMRI 方法记录了熟悉声音唤名 (SON-FV) 引起的 7 名严格诊断的植物状态患者和 4 名 MCS 患者的脑反应。发现 7 名植物状态患者中的 5 名出现上述典型激活模式, 即仅见初级听皮层的激活。而在其他两名植物状态患者则出现了位于较高级听皮层的初级皮层外的“非典型”激活, 所有 4 名 MCS 患者也出现了同样的“非典型”激活。有意思的是, 随后的行为检测发现, 这两名患者在第三个月中出现了明显的行为改善。因此, 我们的数据提示, 植物状态患者存在的“非典型反应”并不仅仅表示某种“残存能力”, 它是患者良好预后的指标。我们进一步认为, 在 fMRI 扫描时, 虽然行为量表提示这两名患者处于植物状态, 实质上可能已经是最小意识患者。因此, fMRI 检查能比行为量表提早 3 个月检测到患者意识恢复的证据。

实际上, 有很多报告显示脑激活信号可伴随随后的行为好转。Menon 等在一个针对脑炎后四月的处于 VS 上限的患者的 PET 研究中, 比较了呈现亲人脸孔照片和无意义照片时的激活情况。把呈现亲人脸孔照片时的统计激活图减去无意义照片时的统计图, 出现右侧梭状回脸识别区域的激活。在 PET 扫描两个月后患者行为反应开始增强, 四月后能识别面孔, 用短语表达, 11 月后认知功能逐步恢复到正常范围。作者认为病后四月时发现的 PET 信号可能是其后意识部分恢复的指示^[8, 17]。Owen 等针对另一个外伤性植物状态患者的 PET 研究中, 将语音引发的脑激活减去物理量相当的噪声引发的脑激活时, 出现了双侧颞上回和左侧颞平面的激活。随后, 该患者也出现了行为的部分好转。Bekinschtein 等使用 fMRI 方法报告了一个植物状态患者在听单词时出现了左侧听皮层和视纹状皮层接近楔前叶处的激活。两个月后, 该患者转变为 MCS 患者, 再做听单词的脑功能检测, 发现激活扩大到更大的颞叶区以及顶叶和前额区^[18]。Owen 等对一个处于植物状态 6 个月的植物状态患者进行了听觉和想象的 fMRI 检查。对该患者第一阶段的研究发现, 听句子刺激减去物理量相当的噪音出现了颞上回和颞中回的激活。基于这样的发现, 进一步用语音提示患者执行运动和空间位置的想象任务, fMRI 揭示患者出现了类同于正常人的脑区激活。5 个月后, 患者出现了行为好转^[19]。以上实验结果显示, 由功能成像揭示的脑功能信号与植物状态患者随后出现行为好转相匹配。

2 植物状态患者的残留脑激活作为意识存在的证据

上述Owen 等人的研究中, 作者进一步认为脑激活为植物状态患者存在意识活动提供了证据。因为

在通过听通道呈现运动和空间位置的想象任务后,患者出现了类同于正常人执行相应想象任务的特征性脑区激活模式,这表明患者理解了指令并执行了任务,这也就意味着患者出现了我们一般理解上的意识活动。因此,对类似于相象的主动性任务的脑功能检测能够提供患者是否有意识的证据。

但对上述观点也有不同意见。早在1998年,在上述脑炎后四月处于PVS上限的患者的PET研究中,作者认为病后四月时发现的PET信号是其意识部分恢复的指示^[17]。但该观点引发了进一步的讨论,有人认为检测到联合皮层激活未必意味着发生了整合过程,因此PET信号不能作为患者存在意识的指针^[20]。而Owen等将患者出现特殊脑激活模式作为患者存在意识证据的观点也同样引起质疑。Nachev和Husain^[21]和Greenberg^[22]认为激活并不能作为患者有意识的证据。因为让患者执行想象任务的指导语是由听通道给予的,而以往的研究表明当单词或句子未被意识到时也可以引起被试产生脑激活,因此患者的脑激活也许是由最后的几个单词自动激活的,它并不一定表示患者已经有意识。因此Greenberg^[22]指出,除非作者能提供只要不出现意识行为就不会出现同样模式的激活的证据,否则,激活不能成为患者有意识的证据,并且进一步指出,由于并不能验证患者是否进行了选择,因此说患者具备意向性也是值得商榷的。

反对者的核心观点是“网球”和“房子”等单词能自动激发无意识患者辅助运动区(SMA),海马旁回(PPA),后顶叶(PPC)和外侧运动前区(PMC)等多区域的激活。Owen等对此的回应是^[23],出现无意识的脑激活的持续时间往往是很短暂的,而在他自己的实验中,患者任务的持续时间要长得多;另外,以往的研究报告也没有报道过无意识激活涉及SMA,PPA,PPC,和PMC等诸多区域;同时,他们还提供了非指导性词语不能激活上述脑区的实验证据。

尽管Owen等人的回应就事论事的确很有力,但是,真正可靠的意识存在的证据只能来自被试的主观报告。对于不能主观报告的、觉醒水平相对不稳定的VS病人而言,严格地讲,对脑激活是否表明患者存在意识这个问题只能靠大样本研究通过揭示出相对稳定的激活模式来回答。

总之,关于植物状态的脑功能研究,无论是针对其诊断和预后预测的临床研究还是以它为天然模型旨在探索人类意识神经相关物的基础研究,关键在于找到合适的刺激和反应组合。在所有针对植物状态患者的外加刺激的脑激活研究中,目前有两类刺激引起研究者的重视,一是被试的名字和脸孔;二是想象任务。前者跟自我意识有关,它们属于Zeman所提出的自我意识六层次中的第四项,即自我识别。许多研究认为它们更容易引起被试注意,因此是今后检测VS患者残存意识的优先选项。后者包含被试主动参与的过程。相对于被动的外加刺激呈现而言,想象任务引起可重复的特定部位的激活(如上述)是患者存在意识的更可靠的证据。

今后本领域的研究需要注意以下几方面问题:1)严格的行为诊断是进行植物状态患者脑功能研究的前提,多量表检测和最近推出的CRS-R量表是值得推荐的。2)对植物状态患者进行跟踪、反复的行为和脑功能检测能提高功能数据的说服力。3)需要采用统一刺激范式的(比如,患者名字或脸孔识别、想象任务等)、多中心协作的、大样本研究。

参考文献:

- [1] Childs N L, Mercer W N, Childs H W. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state[J]. *Neurology*, 1993, 43: 1465-1467.

- [2] Andrews K, Murphy L, Munday R, et al. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit[J]. *BMJ*, 1996, 313:13–16.
- [3] Schnakers C, Giacino J, Kalmar K, et al. Does the FOUR score correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states? [J]. *Ann Neurol*, 2006 ,60:744–745.
- [4] Laureys S. Science and society: death, unconsciousness and the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2005, 6 :899–909.
- [5] Laureys S, Faymonville M E, Peigneux P et al. Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state[J]. *Neuroimage* 2002,17:732–41.
- [6] Boly M, Faymonville M E, Peigneux P, et al. Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state[J]. *Arch Neurol*, 2004, 61:233–238.
- [7] Laureys S, Faymonville M E, Degueldre C, et al. Auditory processing in the vegetative state[J]. *Brain*, 2000,123,1589–1601.
- [8] Owen A M, Menon D K, Johnsrude I S, et al. Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state[J]. *Neurocase*, 2002, 8:394–403.
- [9] Crick F, Koch C. Consciousness and neuroscience[J]. *Cereb Cortex*, 1998, 8:97–107.
- [10] De Jong B, Willemsen A T, Paans A M. Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997,99:213–16.
- [11] Kassubek J, Juengling F D, Els T, et al. Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O-H2O PET study[J]. *J Neurol Sci* 212, 2003: 85–91.
- [12] Owen A M, Coleman M R, Menon D K, et al. Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state[J]. *Prog Brain Res*, 2005a ,150:457–471.
- [13] Owen A M, Coleman M R, Menon D K, et al. Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined pet and fmri study[J]. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2005b ,15 :290–306.
- [14] 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* 2006,77:1383–1384.
- [15] Schiff N D, Ribary U, Moreno D R, et al. Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain[J]. *Brain*, 2002,125:1210–1234.
- [16] Di H B, Yu S M, Weng X C, et al. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states[J]. *Neurology*, 2007,68:895–899.
- [17] Menon D K, Owen A M, Williams E J, et al. Cortical processing in persistent vegetative state[J]. *Lancet*, 1998,352:200.
- [18] Bekinschtein T, Tiberti C, Niklison J, et al. Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery[J]. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2005, 15 (3/4): 307–322.
- [19] Owen A M, Coleman M R, Boly M, et al. Detecting awareness in the vegetative state[J]. *Science*, 2006 ,313:1402.
- [20] Schiff N D, Plum F. Cortical function in the persistent vegetative state[J]. *Trends Cogn Sci*, 1999,32:43–44.
- [21] Nache P, Husain M. Comments on detecting awareness in the vegetative state[J]. *Science*, 2007 ,315:1221a.
- [22] Greenberg D L M. Comments on detecting awareness in the vegetative state[J]. *Science*, 2007 ,315:1221b.
- [23] Owen A M, Coleman M R, Boly M, et al. Response to comments on detecting awareness in the vegetative state[J]. *Science*, 2007 ,315:1221c.

作者简介:

狄海波: (1970-), 博士, 杭州师范大学基础医学部教师。研究方向: 严重脑损伤患者的功能脑成像
翁旭初: (1964-), 博士, 中国科学院心理研究所研究员, 博士生导师