

睡眠纺锤波在植物状态病人预后判别中的价值研究*

景芸芸¹ 徐晓霞^{1,2} 康晓刚¹ 蒋斌¹ 江文^{1△}

(1 第四军医大学西京医院神经内科 陕西 西安 710032; 2 武警陕西省总队医院神经内科 陕西 西安 710032)

摘要 目的 探讨脑电图睡眠纺锤波在植物状态病人预后判别中的价值。方法 在长程脑电监测下观察植物状态病人的睡眠纺锤波,与其意识恢复进行相关性分析,并预测患者意识恢复的敏感性、特异性及准确性。结果 28 例患者中,12 例有纺锤波,其中 9 例意识恢复;16 例无纺锤波患者中,14 例未恢复意识。纺锤波的有无与患者意识恢复有相关性 P 值 <0.01 。脑电图睡眠纺锤波对植物状态患者意识恢复判断的敏感性(83.25%)、特异性(81.82%)、准确性(82.14%)。结论 脑电图睡眠纺锤波可较准确预测植物状态患者的意识恢复能力,可作为临床评估植物状态患者意识恢复能力的辅助方法。

关键词 脑电图睡眠纺锤波 植物状态 意识

中图分类号 R741 文献标识码 A 文章编号 1673-6273(2012)11-2077-03

Predict Recovery of Consciousness in Patients with Vegetative State:
the Role of Sleep Spindles of EEG*JING Yun-yun¹, XU Xiao-xia^{1,2}, KANG Xiao-gang¹, JIANG Bin¹, JIANG Wen^{1△}

(1 Department of Neurology, Xijing hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710032, China;

2 Shaanxi Province Corps Hospital of Chinese People's Armed Police Forces, 710032, China)

ABSTRACT Objective: The purpose of this study is to examine the predicting role of sleep spindles of EEG in the recovery of consciousness in patients with vegetative state. **Methods:** We observed the spindles of EEG under continuous electroencephalogram in 28 patients with vegetative state, respectively. Correlation between spindles of EEG and consciousness recovery was analyzed. And then, sensitivity, specificity and accuracy were calculated on the presence of spindles and recovery of consciousness. **Results:** Of 28 patients enrolled in the study, 11 of them recovered consciousness, and 17 of them did not recover consciousness. Spindles of EEG were observed in 12 patients and 9 of them recovered consciousness. While spindles of EEG did not observe in 16 patients and 10 of them not recovered consciousness. These data indicate that the presence of spindles of EEG was a strong positive prognostic factor for consciousness recovery. The sensitivity, specificity and accuracy of the presence of spindles of EEG were 83.25%, 81.82%, 82.14% respectively. **Conclusions:** The presence of spindles of EEG is a good positive factor for the prognosis of recovery of consciousness in vegetative state patients.

Key words: Spindles of EEG; Vegetative state; Consciousness

Chinese Library Classification(CLC): R741 Document code: A

Article ID:1673-6273(2012)11-2077-03

前言

随着现代诊疗技术及急救医学的飞速发展,植物状态(vegetative state, VS)患者日渐增多。科学准确的脑功能评估,对 VS 患者的预后判定及家属和医生对患者的医疗决策具有重要指导意义。目前尚缺乏效果肯定、简便实用、可准确反映患者脑功能的评估与预测方法。脑电图(electroencephalography, EEG)具有安全、简便、可连续床旁检测等优点^[1-3]。EEG 监测可提供脑功能的动态信息,在意识障碍患者的预后判断方面具有一定的参考价值^[4,5]。连续监测脑电睡眠纺锤波更能反映脑功能的损伤程度,对患者预后判别具有重要的价值^[6]。本实验对 VS 患者脑电睡眠纺锤波进行监测,探讨睡眠纺锤波在 VS 病人预后判别中的价值。

1 资料和方法

1.1 纳入标准

依照 Bernat JL 植物状态诊断标^[7] 对自身和周围环境无感知;不能与他人交流;对视觉、听觉、触觉或伤害性刺激无持续、可重复、有目的的自发行为反应;不能理解别人语言,无言语表达;对视觉惊吓无眨眼反应;有睡眠-觉醒周期;自主功能、下丘脑功能保留;脑干反射存在;大小便失禁。

1.2 排除标准

癫痫持续状态病理波持续发放患者;近 3 天使用影响脑功能判断的药物(镇静、麻醉药)。

1.3 临床资料

2010.01-2011.06 入住西京医院 N-ICU 的临床诊断为 VS 的患者。共收集 28 例,其中心肺复苏术后缺血缺氧性脑病 10 例,脑外伤 10 例,CO 中毒 5 例,脑干出血 1 例,溺水 2 例。男性 23 例,女性 5 例,年龄 17-69 岁,平均年龄 39.6 ± 2.86 岁,平均

* 基金项目 学科助推计划 重大项目 (xjzt09z07)

作者简介:景芸芸(1981-)女,硕士研究生,主要研究方向 重症监护和癫痫。电话:13227711939, E-mail: jingyunyun@163.com

△通讯作者:江文,博士生导师,教授,电话:(029)84773678, E-mail: jiangwen@fmmu.edu.cn

(收稿日期 2011-10-12 接受日期 2011-11-08)

患病天数 81.2 ± 7.74 天。

1.4 研究方法

在病人入院 24 小时内行 24 小时 EEG 监测,使用北京太阳电子有限公司生产的 SOLAR2000N 型神经中央监护系统。采用国际标准 10/20 系统安放盘状电极,导联系统放置头皮电极 Fp1、Fp2、F3、F4、C3、C4、P3、P4、O1、O2 及左右耳电极及中央参考电极,火棉胶固定于头皮。设定时间常数为 0.3S,低频滤波 0.03HZ,高频滤波 45HZ,记录期间尽量减少外界干扰。视频监测患者 EEG 并保存信息,次日通过回放患者 EEG 信息,观察其是否有睡眠纺锤波及睡眠分期的存在。持续 0.5-2s,出现于颅顶、中央或额区,频率为 10-14Hz,波幅缓慢增高又缓慢降低,呈梭形纺锤样为睡眠纺锤波^[8]。

1.5 意识判定标准

患者预后判断标准以患者诊断为 VS 后 3 个月为观察终点,按照 JFK 昏迷恢复量表(COMA RECOVERY SCALE-RE-

VISED, CRS-R)^[9]评定 VS 患者的疗效,从听觉、视觉、运动、语言表达、交流及觉醒功能六个方面对 VS 患者进行评估。最低意识状态(minimally conscious state, MCS)和恢复正常的患者为意识恢复,VS、昏迷和死亡的患者为意识未恢复。

1.6 统计学方法

两组数据采用 SPSS16.0 软件处理,进行相关性、检验(chi-square test)及回归分析, $P < 0.05$ 具有显著性意义。

2 结果

共 28 列 VS 患者中,意识恢复 11 例,未恢复 17 例。28 例患者均存在行为上的睡眠-觉醒周期,临床上表现为有周期性睁闭眼活动。脑电图上有睡眠纺锤波者 12 例,其中 9 例意识恢复;无纺锤波者 16 例,14 例未恢复意识。而共 3 例患者有 III 期睡眠,其中 2 例意识恢复。

2.1 脑电图睡眠纺锤波对 VS 患者意识恢复的预测作用

表 1 脑电图睡眠纺锤波与意识恢复的关系

Table 1 The relationship between sleep spindles of EEG and consciousness recovery

睡眠纺锤波 (Sleep spindles)	意识状态 (Conscious state)		合计 (Sum)	意识恢复率 (The rate of consciousness recovery)
	恢复 (Recovery)	未恢复 (No recovery)		
有纺锤波 (Spindle wave)	9	3	12	75.0%
无纺锤波 (No spindle wave)	2	14	16	14.3%
合计 (Sum)	11	17	28	

Fisher's exact test $\chi^2 = 11.23$ $P < 0.01$ ($P = 0.001$)

如上表所示有纺锤波 12 例,其中 9 例意识恢复。无纺锤波 16 例,2 例意识恢复。EEG 有纺锤波的患者意识恢复率高于无纺锤波者 $P < 0.01$,差异有统计学意义。

2.2 Logistic 回归分析

分别选择性别、年龄、病因、发病天数及纺锤波作自变量,预测意识恢复或未恢复。单因素分析显示性别、年龄、病因、发病天数与 VS 意识恢复状态没有显著相关性,只有纺锤波与患者意识恢复之间具有相关性,差异有统计学意义。应用 logistic 回归进一步分析,回归方程 P 值 0.003,有显著意义。

2.3 脑电图纺锤波判断 VS 患者的意识恢复作用

敏感性 = $[TP / (TP + FN)] \times 100\%$

特异性 = $[TN / (TN + FP)] \times 100\%$

准确性 = $(TN + TP) / (TN + TP + FN + FP) \times 100\%$

说明:真阴性(TN) EEG 有纺锤波且意识恢复的患者;假阴性(FN) EEG 有纺锤波意识未恢复的患者;真阳性(TP): EEG 无纺锤波意识未恢复的患者;假阳性(FP) EEG 无纺锤波而意识恢复的患者。

敏感性 = $[14 / (14 + 3)] \times 100\% = 82.35\%$

特异性 = $[9 / (9 + 2)] \times 100\% = 81.82\%$

准确性 = $(9 + 14) / (9 + 14 + 3 + 2) \times 100\% = 82.14\%$

结果表明,脑电图纺锤波判断患者意识恢复的敏感性为

82.35%、特异性 81.82%、准确性 82.14%。进一步通过相关分析表明,脑电图纺锤波与意识恢复间相关系数 $r = 0.633$ $P < 0.01$ ($P = 0.001$)。提示脑电图纺锤波对预测 VS 患者意识恢复能力有较高的敏感性、特异性和准确性。

3 讨论

VS 是一种特殊类型的意识障碍,患者貌似清醒,但缺乏意识内容,对自身及周围环境无法感知^[10,11],且其觉醒状态具有波动性。目前对 VS 患者的诊断、预后判定及其意识恢复的预测存在很大困难。临床征象是最常用的判定方法,但其对 VS 患者的误诊率高达 40%^[10]。近年来,功能磁共振(fMRI)在 VS 患者意识恢复的判断研究中得出了确切的结果。少数经临床征象确诊为 VS 的患者,通过 fMRI 检查证明存在一定的意识活动, fMRI 发现最低意识状态和 VS 患者之间具有一定差别^[12-14]。但是 fMRI 设备昂贵、操作复杂、无法床旁完成、容易受到干扰,使其应用受到极大限制。

EEG 因其安全、简便、可连续床旁检测等优点,被广泛应用于判定意识障碍患者脑功能状况。有关脑电图的研究集中在 EEG 反应性对意识障碍患者预后判断方面,而有关睡眠纺锤波的研究较少^[15,16]。而对所有动物一生而言,睡眠是一个普遍的现象^[17]。除了警觉行为的减少(临床上通过观察闭眼及肌肉不收

缩来判断),哺乳动物的睡眠有大量非常可靠的电生理学特征,比如慢波、纺锤波及快速眼动睡眠。研究报道,标准睡眠元素周期的存在同时反映了大脑功能的完整性,而在中风及阿尔茨海默病等病理状态下时标准睡眠周期发生了改变^[6]。在VS和MCS病人中观察到,睡眠电生理存在与行为觉醒变化之间有相互关系,而这一结果仍有争议^[4,18]。的确,觉醒行为波动典型地主要与脑干和基底前脑功能相联系,亦即与特定的上行网状激活系统活动有关系^[19]。因此,闭眼及不动并不一定是意味着丘脑-皮层功能的改变,尤其在存在广泛丘脑-皮层去联系的病人,可能更多的被可检测到的头皮脑电图的变化所反映^[20]。以往的研究表明,植物状态病人可能既保存行为睡眠又有电生理的睡眠^[21]。本研究通过长程视频脑电监测下观察VS患者的脑电睡眠周期,确定VS患者是否存在睡眠纺锤波及有无睡眠分期,在此基础上进一步预测其意识恢复。结果发现,入组的28例VS病人均有行为睡眠周期,有自发的睁闭眼活动,脑干反射多保留。16例无纺锤波的VS病人,14例无意识恢复,其中4例EEG为<5 μ V电静息波,一例最终死亡。余患者的波幅均较低,多数以低幅 δ 波为主,散在其他波。12例有纺锤波病人9例恢复意识。余3例有纺锤波但意识无恢复的患者,分别是外伤后、大面积烧伤导致心脏停跳、CO中毒各1例。分析回顾病历发现,3例患者影像学资料显示丘脑损伤均较小,而丘脑是产生睡眠节律中枢,因此患者可能保留着一定的丘脑功能,故脑电图上有睡眠纺锤波的存在。

在今后的研究中,需要纳入更多的病例来进一步观察患者脑电图睡眠纺锤波的存在与其预后之间的关系。通过本研究发现,睡眠纺锤波与患者意识恢复之间有一定的相关性,可较准确预测植物状态患者的意识恢复能力,可作为临床评估植物状态患者意识恢复能力的辅助方法,为VS患者的预后判别提供有益的指导。

参考文献(References)

- [1] Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit [J]. *Anesth Analg*, 2009, 109(2): 506-523
- [2] Guerit JM, Amantini A, Amodio P, Andersen KV, Butler S, de Weerd A, Facco E, Fischer C, Hantson P, Jantti V, et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG) [J]. *Neurophysiol Clin*, 2009, 39(2):71-83
- [3] Young GB. Continuous EEG monitoring in the ICU: Challenges and opportunities[J]. *Can J Neurol Sci*, 2009, 36 Suppl 2:S89-91
- [4] Cologan V, Schabus M, Ledoux D, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Sleep in disorders of consciousness [J]. *Sleep Med Rev*, 2010, 14(2): 97-105
- [5] Young GB. The EEG in coma [J]. *J Clin Neurophysiol*, 2000, 17(5): 473-485
- [6] Crowley K, Sullivan EV, Adalsteinsson E, Pfefferbaum A, Colrain IM. Differentiating pathologic delta from healthy physiologic delta in patients with Alzheimer disease[J]. *Sleep*, 2005, 28(7):865-870
- [7] Bernat JL. Current controversies in states of chronic unconsciousness [J]. *Neurology*, 2010, 75(18 Suppl 1):S33-338
- [8] De Gennaro L, Ferrara M. Sleep spindles: an overview [J]. *Sleep Med Rev*, 2003, 7(5):423-440
- [9] Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility [J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85(12):2020-2029
- [10] Monti MM, Laureys S, Owen AM. The vegetative state [J]. *Bmj*, 2010, 341:c3765
- [11] Staunton H. The vegetative state[J]. *Ir Med J*, 2009, 102(5):157-159
- [12] Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(9):537-546
- [13] Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, Owen AM, Laureys S. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(7): 579-589
- [14] Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state [J]. *Science*, 2006, 313 (5792):1402
- [15] Synek VM. Prognostically important EEG coma patterns in diffuse anoxic and traumatic encephalopathies in adults[J]. *J Clin Neurophysiol*, 1988, 5(2):161-174
- [16] Rossetti AO, Urbano LA, Delodder F, Kaplan PW, Oddo M. Prognostic value of continuous EEG monitoring during therapeutic hypothermia after cardiac arrest[J]. *Crit Care*, 2010, 14(5):R173
- [17] Cirelli C, Tononi G. Is sleep essential[J]? *PLoS Biol*, 2008, 6(8):e216
- [18] Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, Coleman MR, Manes FF. Circadian rhythms in the vegetative state [J]. *Brain Inj*, 2009, 23(11):915-919
- [19] Boly M, Phillips C, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Schabus M, Dang-Vu TT, Moonen G, Hustinx R, Maquet P, Laureys S. Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function [J]? *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1129: 119-129
- [20] Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, Soddu A, Perlberg V, Ledoux D, Brichant JF, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 1):161-171
- [21] Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki MM, Kamida T, Kobayashi H. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness[J]. *Brain Inj*, 2002, 16(8):705-712