

·综述·

诱发电位在昏迷评估中的应用研究进展

黄菲菲¹ 冯 珍^{1,2}

昏迷是脑干网状上行激动系统或大脑皮质神经元广泛受损引起的严重意识障碍。随着我国重症医学技术水平的不断提高,大部分的颅脑外伤、缺血缺氧性脑损伤,以及脑血管疾病的患者经过积极的抢救后生命体征平稳,却处于昏迷状态。对昏迷准确客观地评价在了解患者病情的严重程度及预后判断中具有十分重要的作用。目前昏迷的评估主要是根据临床表现和各种昏迷量表,但它们都不能客观地显示大脑功能的损害程度。临床诱发电位是检测神经系统的重要技术,具有客观性强、稳定性高、不良反应少、不易受干扰等优点,在昏迷的预后评估中具有一定的优势。本文就诱发电位在昏迷预后评估中的临床应用及其在康复医学科中的应用前景做一综述。

1 诱发电位的概述

诱发电位(evoked potentials, EPs)或称诱发反应,是指对神经系统某一特定部位(包括从感受器到大脑皮质)给予相应的刺激,或使大脑对刺激(正性或负性)的信息进行加工,在该系统和脑的相应部位产生可以检出的、与刺激有相对刺激间隔(锁时关系)和特定位相的生物电反应。诱发电位主要分为躯体感觉诱发电位(somatosensory evoked potentials, SEP)、听觉诱发电位(auditory evoked potentials, AEP)、视觉诱发电位(visual evoked potentials, VEP)、运动诱发电位(motor evoked potentials, MEP)和事件相关诱发电位(event-related potential, ERP)。目前诱发电位已广泛用于神经系统疾病诊断、预后评估及术中监护。用于评估昏迷的诱发电位主要包括体感诱发电位、脑干听觉诱发电位及事件相关诱发电位。

2 体感诱发电位

SEP是通过电刺激某些周围神经(通常是正中神经)行走区域的皮肤,记录其在大脑特定区域所产生的脑电活动。SEP能反映皮质和皮质下的感觉传导通路的完整性及其功能,并具有恒定的形式和一定的空间分布范围,与刺激有明显的锁时关系,且很少受意识状态、镇静药物、代谢紊乱^[1]和

低温^[2]的影响,是目前昏迷预后评估领域中研究最多的一种诱发电位。以往针对心肺复苏后昏迷、重症脑卒中、颅脑外伤等严重脑损伤患者预后的评估常常采用短潜伏期体感诱发电位(short latency somatosensory evoked potentials, SLSEP)。其N20波的消失能够准确地预测不良预后,但检出率很低^[3]。为了弥补这一缺陷,有学者探索中潜伏期体感诱发电位(middle latency somatosensory evoked potentials, MLSEP)对严重脑损伤及昏迷的预后评估的价值,目前这方面文献较少,仍处于研究阶段。

2.1 短潜伏期体感诱发电位

N20是最常用于评估昏迷预后的一种SLSEP,其起源于中央后回初级感觉皮质,是刺激正中神经从头皮上记录到躯体感觉皮质最早产生的电活动。一般认为成年昏迷患者如果双侧N20缺失,将很难从昏迷中苏醒过来。但对于不同病因的昏迷患者,N20的预测效能有所不同,例如对于缺血缺氧性脑病昏迷患者,Chae等^[3]发现双侧N20消失是预测不良反应的特异性和阳性预测值达到100%,而在外伤性脑损伤后昏迷患者中即使双侧SLSEP的N20消失,也有15%的患者恢复良好^[6]。在严重脑卒中患者中,N20的消失预测的不良预后的特异性也较高,达到了98.9%^[4]。这可能与脑卒中的病理反应有关,脑卒中后除了原发性损伤,还会引起继发性脑水肿、压迫、移位以及脑缺血,使损伤波及更广泛的脑组织,因此和缺血—缺氧引起的严重性、广泛性脑损伤相似。Bender报告了1例心脏停搏(cardiac arrest, CA)后昏迷患者,其双侧N20缺失,却从昏迷中苏醒过来,并回归家庭^[9]。这说明即使是缺血缺氧性昏迷患者,一次双侧N20的消失并不是预后不良的绝对指标。N20的消失只是代表大脑皮质功能严重受损,一种可能性是脑细胞的死亡,则其功能无法逆转,还有一种可能则是感觉皮质呈现抑制状态,则其功能是有可能恢复的。因此,双侧N20的消失并不能作为撤销昏迷患者继续生命维持治疗的充分条件。

N20的消失预测不良结局的敏感性只有42.0%—56.5%^[5,7-8]。这说明在N20存在的患者中也有大部分患者是不良结局,其预测不良结局的漏诊率较高。Chae等^[3]对41例

心肺复苏后昏迷患者进行了研究,其中31例行SEP,30例行弥散加权磁共振成像(diffusion weighted imaging, DWI),结果显示双侧N20消失预测不良预后的敏感性和阴性预测值分别为56.5%和44.4%,而大脑皮质弥散信号强度(signal intensity, SI)的异常预测不良预后的敏感性和阴性预测值分别为85.0%和76.9%,当联合两种手段时,则分别上升到92.3%和87.5%。这说明单独使用SLSEP预测昏迷不良结局的价值有限,可通过联合DWI来提高敏感性和阴性预测值。

2.2 中潜伏期体感诱发电位

目前在临床上用于预测昏迷预后的主要包括N20以后出现的N35、P45和N60。目前认为MLSEP起源于顶叶皮质的次级躯体感觉区(s II区)。MLSEP的异常或消失,提示大脑皮质之间或皮质与皮质下联络功能障碍。在严重脑卒中患者中,MLSEP异常首先出现在病灶侧,轻者各波峰潜伏期延长、波幅降低,重者波形缺失;如果病变波及对侧,则病灶对侧MLSEP会出现异常。与脑卒中不同的是,心肺复苏后昏迷患者的早期MLSEP表现为双侧波形较对称地消失^[11]。

N60的消失有助于不良预后的判断。Zhang等^[12]的研究发现,病灶侧N60的消失预测脑卒中患者的不良预后和死亡的敏感性分别为97.2%和100%,均高于N20,双侧N60的消失预测不良结局的特异性为100%,与N20一致,而预测死亡的特异性仅为89.8%,较N20(98%)低。因此,两者的结合将在预测昏迷患者不良结局中有更高的价值,不仅可以提高敏感性,也能保持较高的特异性。

N60对早期昏迷患者的良好结局也具有较高的预测价值。研究发现当N20和N60的同时出现(一侧或双侧)时,早期(发病7天内)严重缺血性脑损伤昏迷患者均具有良好的结局,敏感性高达100%,且双侧N60均正常时,预测良好结局的特异性为97.5%,均优于SLSEP的N20和脑干听觉诱发电位(brainstem auditory evoked potential, BAEP)的V波及中潜伏期听觉诱发电位(middle latency auditory evoked potentials, MLAEP)的Pa波^[13]。因此,与单独使用SLSEP的N20预测良好结局相比,联合MLSEP可以提高重型缺血性脑损伤患者结局的预测价值。

Cruse D等^[14]研究发现当双侧N35的平均峰值增加时,昏迷患者拥有良好预后几率也随之增加;而且,不良预后的昏迷患者,其N35的波幅异常的可能性也更高,而当N35的波幅有保留时,患者往往有较好的预后。可见,N35也可能有助于昏迷的预后的判断,但其预测价值有待进一步研究。N35的来源并不明确,作者猜测N35的波幅的相对保留,可能在一定程度上反映了内侧丘脑结构的相对保留。

3 脑干听觉诱发电位

BAEP是给予患者听觉刺激同时记录其在脑干产生的

电活动,反映脑干功能状态,尤其是脑干中的桥脑及中脑以下(包括外侧丘系至下丘脑部分)听觉通路功能。BAEPs是最早应用于临床上评估昏迷患者预后的诱发电位。BAEP评估昏迷预后主要测量参数包括I、Ⅲ和V波的峰潜伏期以及波间潜伏期。V波的持续缺失而同时I波存在,是昏迷患者预后不良的可靠指标。若BAEP各项指标尚在正常范围内,但动态监测出现I、Ⅲ和V波的峰潜伏期或峰间潜伏期进行性延长亦预示预后不良。研究表明,BAEP的异常(尤其是V波的消失)预示着脑桥功能障碍,超过90%的昏迷患者出现死亡或持续植物状态^[15]。

BAEP的预测价值也与昏迷病因有关。针对缺血缺氧性脑病,很少单独使用BAEP,因为该类患者的听神经很有可能已受损。此外,正常的BAEP并不能预测这类患者的良好预后,因为皮质神经元相对脑干对缺血缺氧性损害更敏感,其预后主要取决于脑皮质损伤程度,BAEP正常的这类患者,其皮质可能已经广泛受损^[16]。然而,BAEP的存在对脑外伤后昏迷的患者更有预测价值,其正常则预示着更好的预后,若SEP也是正常的,则大约90%可能会苏醒,75%—80%的可能会有良好的预后^[17]。这种预测价值上的差异与脑损伤的病理生理改变有关,缺血性脑损伤主要表现在弥漫性白质受损,而脑外伤则包含了局部和弥漫性损伤的复杂的病理改变,损伤可波及大脑皮质(局部挫伤或缺血)、半球白质(弥漫性轴索损伤)、脑干(主要是中脑、脑桥损伤,其次是小脑幕疝)。针对脑血管疾病引起的昏迷,BAEP也有较高的预测价值。BAEP的消失可以预测广泛幕上出血或梗死的不良预后,而且准确性高于SSEP^[4],原因是此时脑干很容易受临近脑组织和颅内压的压迫而受损。研究表明,BAEP预测严重脑卒中不良预后的敏感性为75.0%—87.5%;高于SSEP的37.5%,但特异性(82.6%—90.7%)比SLSEP(94.5%—98.9%)低。预测不良预后的准确性高达97.5%—98.7%,高于SLSEP。但预测良好结局的准确性仅有31.8%—50.0%,显著低于SLSEP的75%^[4]。可见,BAEP和SSEP的预测价值各有优劣,对于不同病因及损伤的严重程度和部位引起的昏迷,预测价值也有高低。

徐培坤等^[18]研究发现,单独使用BAEP评估重型颅脑损伤患者预后的敏感性、特异性、准确性分别为58.3%、94.7%、80.6%;单独使用SEP的敏感性、特异性、准确性分别为75.0%、84.2%、80.6%;而BAEP及SEP联合检查的敏感性、特异性、准确性分别为70%、100%、88%。Zhang等^[19]的研究发现SLSEP N20的消失联合BAEP V波的消失预测大面积脑梗死患者的不良预后的特异性和阳性预测值均为100%。因此,BAEP同时结合SEP对昏迷进行预后判断会更科学、更准确。

4 事件相关电位

事件相关电位是受试者接收特定刺激进行加工时,从头皮上记录到的特殊诱发电位,其反映皮质记忆、思维、认知等精神心理活动,并依赖皮质“传入”和“传出”功能完整良好。ERPs通常分为两类:一是短潜伏期或外源性ERPs,二是认知或内源性ERPs。认知ERPs是刺激呈现后100ms以后记录到的成分。刺激的形式包括听觉、视觉和躯体感觉,其中听觉刺激应用最广泛,因为听觉刺激易于接收,相比视觉刺激不受患者闭眼的限制。目前已报道用于评估意识障碍患者的认知ERPs包括:N100、失匹配负波(mismatch negativity potentials, MMN)、P300、N400和N600。其中N100、MMN、P300较为常用。

4.1 失匹配负波

失匹配负波是在刺激被注意时,大约100—250ms时出现的一个负波。一般采用听觉刺激组成OB刺激序列(odd-ball paradigm)。OB刺激序列是由两个或两个以上的刺激组成的序列,当刺激的频率、时程、强度、声源的空间位置等发生改变时均可引出MMN。MMN反映大脑对刺激的物理特征改变所作的认知加工。它是听觉皮质及皮质的听觉联合区对刺激的自动加工,不受注意的影响,在睡眠及昏迷状态下也可以引出。

MMN的存在提示昏迷患者有苏醒的可能。Fischer等^[22]检测346例各种病因导致的昏迷患者的MMN,发现MMN存在的患者中88.6%苏醒,且这些患者在后来都没有进展为持续植物状态(persistent vegetative state, PVS),这表明MMN的阳性预测值高达88.6%,且MMN的存在可能作为排除昏迷患者进入PVS的一个依据。随后,该作者又发现针对心肺复苏后缺氧性昏迷,MMN预测苏醒的阳性预测值高达100%^[23]。Rodriguez RA等^[20]的研究还发现相比BAEP、MLAEP和N100,MMN预测CA后缺氧性昏迷苏醒的价值最高。由此看来,MMN是预测缺氧性昏迷患者苏醒的较可靠的指标,MMN的存在可作为早期昏迷患者继续治疗的一个依据。

MMN的存在也有助于对昏迷患者良好的功能预后的判断。Luauté等^[24]记录了346例昏迷患者的BAEP、MLAEP、MMN和N100,并于病发1年后行格拉斯哥结局量表(Glasgow outcome scale, GOS)的评估,以GOS 4(中度残疾)到5级(恢复良好)作为良好功能预后的标准,发现MMN具有最高的阳性预测值(69.8%),最高的特异性(87.9%),但敏感性较低(32.0%)。

4.2 P300

P300或P3是当受试者在一连串的刺激中接收到偏差刺激后300ms左右出现的一个正波。P300可进一步分为早期的P300a和之后的P300b。P300b反映了意识参与的认知加工^[10]。若在经典的刺激序列中加入一个小概率的非预期的

新奇刺激(如,滴答声、简单的单词或患者自己的名字(SON)),可以诱发一个正波,称之为新奇P300(nP3)。在这些新奇刺激中,SON能够显著引起患者的注意,因而更容易引出P300。患者在主动和被动的情况下均能引出P300,主动模式的P300需要患者的主动参与,比如计数新奇刺激的次数,此时P300与额顶叶皮质网络的激活有关^[27]。但这些刺激都很难分化出P300a和P300b,因此有学者^[10]发明了一种新的刺激模式:局部—整体范式(local-global paradigm),局部由连续5个简短的声音组成,第5个声音可以与前面相同或者有偏差;整体上选取几个连续的相同的局部序列作为整体的标准刺激,其他的作为整体的偏差刺激,例如,80%为标准刺激,20%为偏差刺激。还有学者^[29]在姓名刺激的基础上发明了更为复杂的刺激范式(TO范式和DO范式),这两种范式包含三种刺激方式:①1000Hz纯音;②患者两个直系亲属或最好朋的名字(SON);③通过颠倒了SON的顺序派生出的名字(SDN)。前者以1000Hz纯音作为标准刺激,SON为新奇刺激;后者以SDN作为标准刺激和SON作为新奇刺激。这些复杂的刺激范式相对一般的刺激范式更难辨别,但能更精确地反映昏迷患者的残存的认知功能。

早期昏迷患者若3—4周后仍存活,常转变为植物状态(vegetative state, VS),植物状态患者进一步恢复则转为最小意识状态(minimally conscious state, MCS)。Risetti M等^[28]对11例康复阶段的意识障碍(disturbance of consciousness, DOC)患者(其中8例VS,3例MCS)进行了研究。运用了3个刺激(标准刺激、偏差刺激和SON)的OB范式,记录了患者被动和主动参与的nP3,临床表现用CRS-R量表进行评估。结果显示,仅在MCS患者中检测到主动模式下的nP3波幅明显增加,且此时nP3的波幅与CRS-R总得分明显正相关。对4例从VS转变为MCS患者进行再次行nP3检测时发现波幅明显上升。这些结果表明,主动nP3可以在MCS患者中引出,且与其临床表现相关。同时,nP3可能更加客观地监测DOC患者意识恢复的情况。总的说来,nP3对监测DOC患者残存的认知功能(意识或非意识参与)具有一定的价值。

Tzovara等^[25]用多变量分析30例CA后昏迷患者对偏差刺激反应的EEG,发现在24h内记录到听觉辨别能力绝大部分是正常的,且与最终的预后无关,然而两次监测中,听觉辨别力的改善预测苏醒和存活的阳性预测值高达100%,听觉辨别力恶化的患者则全部死亡。这表明听觉辨别能力的进展不但有助于预测昏迷患者的苏醒,也可在一定程度上反映其生存几率。随后该作者^[21]又用同样的方法分析了24例CA后昏迷患者的对新奇刺激反应的EEG,首次发现在局部—整体范式刺激下,临床上无反应的患者(10/24)也具有一定的声音辨别能力(能够检测到听觉ERPs)。然而,以前的研究

结果表明对整体的反应仅仅出现在有意识水平的患者(例如,14%的VS/无反应觉醒综合征^[31],31%的MCS和52%的意识恢复的患者^[32]中),因此作者猜测这种声音辨别能力只是反映了神经元特定的加工过程而不能反映意识的水平。为了验证这一假说,还需对这些能够引出听觉ERPs昏迷患者进一步的跟踪研究,系统地监测患者从昏迷的发生到慢性DOC阶段甚至是意识恢复阶段的听觉ERPs。

Li R等^[29]对P300在DOC患者中的诊断和预后评估作用进行了研究。作者采用了TO范式和DO范式,结果显示在健康对照组,相对TO范式,DO范式时P300潜伏期更长,波幅更小,且有两个波峰;TO范式刺激下所有的MCS患者都能引出P300,但DO范式刺激时只有大部分引出P300;而且大部分的VS患者都不能引出P300。这表明P300有助于区分在MCS和VS。大部分研究支持这种观点^[28,30],但也有文献表明,nP3在MCS和VS中没有区别^[26]。这种差异可能是由于DOC患者意识水平的差别导致的,还有可能是刺激的任务比较容易执行造成的。因此,需要更加复杂的刺激范式来提高P300诊断的准确性,仅仅根据TO范式刺激下的结果来评估意识的水平是远远不够的。相对TO范式,DO范式更复杂,因此在健康对照组和MCS患者中更难辨别,DO范式的结果可能更加准确地反映MCS和VS意识水平的差别。此外,作者还发现两种刺激范式下均能引出P300的患者同时意识状态的临床表现也更好;且具有两个波峰的P300患者在短时间内苏醒的概率更高。这表明DO范式下的P300,能够更加准确地评估DOC患者的意识状态,更有助于预后的评估;而且相比临床表现的分级能够更加客观和精确地反映DOC患者的意识状态。

4.3 N100

N100或N1是听觉刺激下100ms左右出现的一个负波,显示了听觉皮质的激活。昏迷患者N100的引出说明其初级听觉皮质的功能是保留的,也是功能恢复的一个标志。然而,N100预测不良预后不是一个非常好的指标,其预测价值不如MMN^[24-25]和P300^[33]。

5 展望

昏迷是脑外伤、脑血管疾病及缺血缺氧性脑病最严重的并发症,其在康复医学科比较常见。诱发电位作为一种神经电生理技术,相对临床表现及昏迷量表等的评估手段以及普通的影像学检查,能够更加准确、客观地判断昏迷患者的预后,尤其在判断昏迷患者预后不佳方面,EPs具有明显的优势;且简单易操作、安全无创、重复性好,不受睡眠、意识、镇静药物的影响。然而单独采用一种诱发电位或仅仅进行一次的检测对昏迷预后的检测都有一定的局限性,多种诱发电位的联合以及诱发电位与其他评估手段(如DWI等)将提高

预测的准确性。此外,动态监测也是非常重要的。然而诱发电位在慢性意识障碍的应用还需进一步深入研究,特别是听觉ERPs需结合空间分辨率高的磁共振及多变量EEG分析等技术结合,更加精确地分析大脑对刺激的反应,明确其与临床表现的关系。总之,诱发电位在康复医学科具有较大的应用前景,将在康复评定领域广泛使用,为临床上研究疗效评估、昏迷预后及DOC的诊断提供重要的依据。

参考文献

- [1] Cruccu G, Aminoff MJ, Curio G, et al. Recommendations for the clinical use of somatosensory-evoked potentials[J]. Clin Neurophysiol, 2008, 119(8):1705—1719.
- [2] Bouwes A, Binnekade JM, Kuiper MA, et al. Prognosis of coma after therapeutic hypothermia: a prospective cohort study[J]. Ann Neurol, 2012, 71(2):206—212.
- [3] Lee YC, Phan TG, Jolley DJ, et al. Accuracy of clinical signs, SEP, and EEG in predicting outcome of hypoxic coma: a meta-analysis[J]. Neurology, 2010, 74(7):572—580.
- [4] Su YY, Xiao SY, Haupt WF, et al. Parameters and grading of evoked potentials: prediction of unfavorable outcome in patients with severe stroke[J]. J Clin Neurophysiol, 2010, 27(1):25—29.
- [5] Sang-Hee Chae, Soo-Hyun Kim, Se-Min Choi, et al. Efficacies of somatosensory evoked potential and diffusion-weighted magnetic resonance imaging as predictors of prognosis for patients experiencing coma after cardiac arrest[J]. Korean Journal of Critical Care Medicine, 2013, 28(4):300—308.
- [6] Guérit JM. Evoked potentials in severe brain injury[J]. Prog Brain Res, 2005, 150(150):415—426.
- [7] van Putten MJ. The N20 in post-anoxic coma: are you listening?[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(7):1460—1464.
- [8] Kamps MJ, Horn J, Oddo M, et al. Prognostication of neurologic outcome in cardiac arrest patients after mild therapeutic hypothermia: a meta-analysis of the current literature[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(10):1671—1682.
- [9] Bender A, Howell K, Frey M, et al. Bilateral loss of cortical SSEP responses is compatible with good outcome after cardiac arrest[J]. J Neurol, 2012, 259(11):2481—2483.
- [10] Bekinschtein TA, Dehaene S, Rohaut B, et al. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(5):1672—1677.
- [11] Young GB, Doig G, Ragazzoni A. Anoxic-ischemic encephalopathy: clinical and electrophysiological associations with outcome[J]. Neurocrit Care, 2005, 2(2):159—164.
- [12] Zhang Y, Su YY, Ye H, et al. Predicting comatose patients with acute stroke outcome using middle-latency somatosensory evoked potentials[J]. Clin Neurophysiol, 2011,

- 122(8):1645—1649.
- [13] Zhang Y, Wang M, Su YY. The role of middle latency evoked potentials in early prediction of favorable outcomes among patients with severe ischemic brain injuries[J]. J Neurol Sci, 2014, 345(1—2):112—117.
- [14] Cruse D, Norton L, Gofton T, et al. Positive prognostication from median-nerve somatosensory evoked cortical potentials[J]. Neurocrit Care, 2014, 21(2):238—244.
- [15] Guérit JM, Amantini A, Amodio P, 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.
- [16] Sand T, Kvaløy MB, Wader T, et al. Evoked potential tests in clinical diagnosis[J]. Tidsskr Nor Laegeforen, 2013, 133(9):960—965.
- [17] Guérit JM. Neurophysiological testing in neurocritical care [J]. Curr Opin Crit Care, 2010, 16(2):98—104.
- [18] 徐培坤,吕红娟,肖瑾.脑干听觉诱发电位及体感诱发电位在重型颅脑损伤患者预后评估中的作用[J].临床神经外科杂志, 2011,8(2):65—67.
- [19] Zhang Y, Su YY, Haupt WF, et al. Application of electrophysiologic techniques in poor outcome prediction among patients with severe focal and diffuse ischemic brain injury [J]. J Clin Neurophysiol, 2011, 28(5):497—503.
- [20] Rodriguez RA, Bussi re M, Froeschl M, et al. Auditory-evoked potentials during coma: do they improve our prediction of awakening in comatose patients?[J]. J Crit Care, 2014, 29(1):93—100.
- [21] Tzovara A, Simonin A, Oddo M, et al. Neural detection of complex sound sequences in the absence of consciousness[J]. Brain, 2015, 138(Pt 5):1160—1166.
- [22] Fischer C, Lua t  J, Adeleine P, et al. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma[J]. Neurology, 2004, 63(4):669—673.
- [23] Fischer C, Lua t  J, N moz C, et al. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis[J]. Crit Care Med, 2006, 34(5):1520—1524.
- [24] Lua t  J, Fischer C, Adeleine P, et al. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2005, 86(5):917—923.
- [25] Tzovara A, Rossetti AO, Spierer L, et al. Progression of auditory discrimination based on neural decoding predicts awakening from coma[J]. Brain, 2013, 136(Pt 1):81—89.
- [26] Fischer C, Lua t  J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states[J]. Clin Neurophysiol, 2010, 121(7):1032—1042.
- [27] Pegado F, Bekinschtein T, Chausson N, et al. Probing the lifetimes of auditory novelty detection processes[J]. Neuropsychologia, 2010, 48(10):3145—3154.
- [28] Riseti M, Formisano R, Toppi J, et al. On ERPs detection in disorders of consciousness rehabilitation[J]. Front Hum Neurosci, 2013, 7(1):676.
- [29] Li R, Song WQ, Du JB, et al. Connecting the P300 to the diagnosis and prognosis of unconscious patients[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(3):473—480.
- [30] Cavinato M, Volpato C, Silvoni S, et al. Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(4):719—724.
- [31] Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome[J]. BMC Med, 2010, (8):68.
- [32] King JR, Faugeras F, Gramfort A, et al. Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness[J]. Neuroimage, 2013, 83(12):726—738.
- [33] 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]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(3):606—614.