

脑机接口在意识障碍中应用的研究进展

吕 威 虞容豪 谢秋幼

摘 要 脑机接口是一项不依赖于大脑常规信息输出通路(外周神经和肌肉组织)就可实现与外部环境进行交流的技术。随着脑机接口技术的发展,辅助诊断和辅助治疗的脑机接口系统已经在医学上越来越广泛地被应用。近年的研究发现,脑机接口可应用于脑损伤后意识障碍患者意识的检测及评估。本文就脑机接口在意识障碍中应用的进展进行综述。

关键词 脑机接口 意识障碍 脑损伤 应用

中图分类号 R49

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.03.004

现代急危重症救治技术的发展,使得更多重型脑损伤患者的生命得以挽救。但在度过早期昏迷阶段(2~4周)后,仍有许多患者的意识在相当长时间内未恢复,从而导致处于慢性意识障碍(disorder of consciousness, DOCs)的患者数量不断增加。据报道我国每年新增 DOCs 患者超过 10 万例,年累计开支达 300 亿~500 亿元人民币,而且 DOCs 患者的疗效不确切,预后难以判定,临床处理十分困难^[1]。脑机接口(brain-computer interface, BCI)作为一种新媒介,已经越来越广泛地被应用于康复医学领域,它能够帮助重型颅脑损伤患者克服运动、语言功能障碍,实现与外部环境的交流。本文回顾了 BCI 在意识障碍中应用的研究现状,希望能挖掘 BCI 在 DOCs 领域中的应用潜力进而为临床医生解决临床决策问题。

一、脑机接口概述

脑机接口是一项不依赖于大脑常规信息输出通路就可实现与外界环境交流的技术,通过该技术可在大脑与电子设备之间建立一种直接的联系,将大脑活动直接转化为计算机命令,使人不依赖正常的骨骼肌肉系统就可直接控制外部设备^[2]。BCI 作为信号转换系统,主要通过采集大脑信号,对信号进行特征提取,得到机体某一功能活动最具代表性的特征向量,然后通过特征转换算法将提取后的信号转换为控制外界设备的命令^[3]。

BCI 所采用的信号源可以是功能性磁共振成像

(functional magnetic resonance imaging, fMRI)、功能性近红外光谱(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)、脑电图(electroencephalography, EEG)等,但 fMRI 及 fNIRS 成本过高,实时性、便携性、稳定性差等特点限制了其在临床上的推广应用^[2]。目前应用最广泛的仍是基于 EEG 的 BCI 系统,EEG 相对来讲便宜、设备简单、采集方便、对室内环境要求低,不足之处是信号质量差。一般来说,基于 EEG 技术的 BCI 是通过利用脑电中的不同成分来实现的,例如事件相关电位 P300、大脑皮质运动感觉 μ/β 节律、稳态视觉诱发电位、慢皮质电位等不同的脑电信号。BCI 获取信号的方式分成侵入性和非侵入性两类,侵入性 BCI 需要外科医生通过外科手术将芯片置入大脑,存在侵入性损伤及机体异物排斥反应,不易让人接受,而非侵入性 BCI 仅需采集大脑皮质的表面信号,无创、安全、便捷让更多人接受^[4]。

信号处理是 BCI 的核心,将输入信号转化为控制信号,患者接受控制信号后得到反馈,检测者根据反馈实时调节脑信号。信号处理包括特征处理和特征转换算法,特征转换算法是通过线性或非线性转换函数来实现的,不同的 BCI 采用不同的特征转换算法。显示屏是 BCI 常用的输出设备,例如在屏幕呈现的信息中让受试者选择某张图片或数字或控制鼠标的移动等^[5]。

根据既往 BCI 研究,BCI 在临床康复中主要包括两个功能^[4]:(1)辅助性 BCI:旨在恢复丧失的功能,例如闭锁综合征的沟通功能和四肢瘫痪的运动功能,应用于患者的日常生活中,提高生活质量。(2)康复性 BCI:BCI 训练过程中实时反馈信息给患者,激活其大脑神经可塑性,提高康复疗效。

二、脑机接口在意识障碍中的应用

慢性意识障碍包括植物状态(vegetative state,

基金项目:广东省自然科学基金资助项目(2015A030313609);广州市科技计划项目(201508020253)

作者单位:510010 广州,中国人民解放军南部战区总医院神经康复一科

通讯作者:谢秋幼,副主任医师,硕士生导师,电子信箱:xqy7180@163.com

DOCs 患者能够进行数字处理、计算和命令跟踪,表明借助 BCI 技术可在 DOCs 患者身上进行认知交流检测。Wang 等^[20]对 7 例 DOCs 患者进行视听觉联合刺激,让患者按照指令选择相应的数字,通过分析脑电发现其中 5 例患者可以按照指令选择相应的数字。Byrne 等^[21]报道了 1 例 VS 患者在 BCI 系统协助下,能够正确回答出关于其家人名字的 5 个简单问题。然而 Lule 等^[22]对 18 例 DOCs 患者进行基于听觉 P300 的 BCI 测试,结果发现 1 例 LIS 患者取得 60% 准确率,另 1 例 LIS 患者仅取得 20% 的准确率,提示该实验范式不能用于 BCI 交流功能。在 DOCs 患者中应用 BCI 进行沟通交流仅仅是初步尝试,距真正能够应用于临床仍有较远距离。但这种辅助性的交流技术研发,对于慢性 DOCs 患者未来生存质量的改善有很大的意义。

4. 脑机接口在意识障碍患者康复治疗中的应用: VS/UWS 本质上是大脑各功能区的联系丧失,残存的脑功能区之间缺乏有效的连接或整合来支撑有效的意识,基于此理论相信意识的恢复一定程度上依赖中枢神经系统重塑。中枢神经能通过奖励、惩罚等信息反馈得到加强,BCI 利用患者中枢神经信息输出控制外周成分,将中枢神经系统与外周神经系统形成“闭合环路”,从而促进大脑功能重塑。有研究表明依托 BCI 反馈信息对大脑进行干预,可激活大脑神经可塑性,促进皮质重塑,改善神经功能。刘小燮等^[23]对 1 例脑卒中患者进行基于运动想象的 BCI - FES 训练,结果该患者大脑可塑性表现为病灶同侧大脑代偿功能逐渐恢复,对侧大脑泛化激活减少。陈树耿等^[24]对 6 例脑卒中患者进行基于运动想象的闭环式 BCI 康复训练,研究发现训练可促进大脑相应脑区的激活。Caria 等^[25]利用基于运动想象的 fMRI - BCI 同样证实了 BCI 一定程度上具有促进神经皮质重塑的作用。然而以上研究主要应用于脑卒中后运动障碍的患者,对于目标人群的选择有局限性,需要患者维持足够注意力及认知功能才能配合完成运动想象的任务。对于 DOCs 患者这类特殊人群,尚未研发出适合他们范式的 BCI 康复系统,由于大脑损伤后康复机制复杂,通过多模态 BCI 的训练后能否促进神经重塑更快恢复患者的意识,亟待进一步临床验证。

三、脑机接口在意识障碍患者中的应用挑战

虽然目前较多研究表明 BCI 已经成功应用于 DOCs 患者,但目前的 BCI 中较高的假阴性率不容忽视。慢性意识障碍患者经常出现觉醒波动、疲劳和注

意维持困难等,特别是 MCS 患者,因此应用 BCI 系统进行评估时,实验范式的复杂性(刺激、指令)、持续时间以及检测结果的重复性是需要考虑的重要因素。对于交流功能而言,BCI 评估应该采用更简单易懂的问题,严重脑损伤的患者要给出“是”或“否”问题的正确答案十分艰难。另外脑损伤常常造成患者感官功能障碍,如皮质性耳聋、失明、眼动障碍等,大部分 DOCs 患者无法长时间集中注意力,将会对 BCI 分类结果产生负面影响,因此在研发 BCI 系统时需要考虑更多的范式去适应各种感官缺陷和减少假阴性结果的数量。设计合理的实验范式尤为重要,而成功的实验范式完全依赖于患者想要完成任务的意愿,在失去动机或无动性缄默症的情况下,意愿也相应降低,所以必须谨慎考虑到以上因素,然而目前技术上暂时无法区分 DOCs 患者是缺乏动机完成任务还是根本无意识。此外,面对 BCI 的结果,即使是阴性的结果也应该谨慎解析,隐性意识的患者未被检测到的可能性在不同实验范式中存在显著差异,阴性结果并不代表患者真正没有意识,同时阳性检测结果也不应被视为意识存在的明确证据,而应该被当作讨论临床发现的机会^[5]。目前 BCI 应用于 DOCs 的研究是一个很有前景的方向,但问题还很多,未来仍需要更深入的研究解决当前的问题。

四、展 望

既往多个临床研究发现 BCI 技术可用于 DOCs 患者的意识检测和评定,并且为他们建立特殊的信息交流渠道,从而实现大脑与外界环境的信息交互。BCI 作为一种新兴媒介,将为康复医学带来新的进步,尤其在意识障碍领域,BCI 的应用将突破传统行为学量表检测手段的困境,使检测结果更精准,降低误诊率。BCI 的交互作用还可以对患者受损的中枢神经形成反馈,促进大脑的重塑和代偿,提高康复效果,相信未来将为 DOCs 患者促醒及康复治疗提供新手段。当今时代随着 VR 技术的兴起,VR 技术的应用或许让患者在更逼真的环境中产生更稳定准确的 EEG 信号,从而提高 BCI 的性能,这也许是未来发展的方向。但目前这些研究均存在样本量不足以及假阴性率高的问题,未来仍需要开展多中心、大样本、随机、对照研究来进一步探讨 BCI 的临床应用价值,克服限制 BCI 在 DOCs 中应用的挑战,从而为 DOCs 诊断与治疗提供更为可靠的工具。随着医学与工科的不断发展和融合,人工智能的崛起,在多学科人才(工程师、临床医生、康复治疗师)协同工作下,相信

未来 BCI 技术将向更高科学层次和更深技术内容的境界发展,并为更多 DOCs 患者带来新的希望。

参考文献

- 1 杨艺,王凯,周锋,等. 中国三个大城市意识障碍患者的治疗及陪护者现状的多中心调查[J]. 临床神经外科杂志,2017,14(2):102-106
- 2 Gibson RM, Owen AM, Cruse D. Brain-computer interfaces for patients with disorders of consciousness[J]. Prog Brain Res,2016,228:241-291
- 3 Soekadar SR, Birbaumer N, Slutzky MW, et al. Brain-machine interfaces in neurorehabilitation of stroke[J]. Neurobiol Dis,2015,83(1):172-179
- 4 Cervera MA, Soekadar SR, Ushiba J, et al. Brain-computer interfaces for post-stroke motor rehabilitation: a meta-analysis[J]. Ann Clin Transl Neurol,2018,5(5):651-663
- 5 李远清. 脑机接口技术在意识障碍领域应用的前景展望[J]. 中华神经创伤外科电子杂志,2015,1(2):60-61
- 6 Bernat JL. Chronic disorders of consciousness[J]. Lancet,2006,367(9517):1181-1192
- 7 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
- 8 赵磊. 皮层脑电分析方法及其在大脑意识活跃状态评价中的应用研究[D]. 杭州:杭州电子科技大学,2013
- 9 Pan J, Xie Q, He Y, et al. Detecting awareness in patients with disorders of consciousness using a hybrid brain-computer interface[J]. J Neural Eng,2014,11(5):056007
- 10 Xiao J, Pan J, He Y, et al. Visual fixation assessment in patients with disorders of consciousness based on brain-computer interface [J]. Neurosci Bull,2018,34(4):679-690
- 11 Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al. Detecting awareness in the vegetative state[J]. Science,2006,313(5792):130-138
- 12 Cruse D, Chennu S, Fernandez-Espejo D, et al. Detecting awareness in the vegetative state: electroencephalographic evidence for attempted movements to command [J]. PLoS One, 2012, 7(11):e49933
- 13 Estraneo A, Moretta P, Loreto V, et al. Predictors of recovery of responsiveness in prolonged anoxic vegetative state [J]. Neurology,

- 2013,80(5):464-470
- 14 林清. 基于面孔识别的脑机接口技术在意识障碍中的应用[D]. 广州:广州中医药大学,2017
- 15 何艳斌,林清,王斐,等. 行为量表联合电生理检查对颅脑损伤意识障碍患者预后的评估[J]. 临床神经外科杂志,2017,14(6):437-440
- 16 Schnakers C, Perrin F, Schabus M, et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness[J]. Neurology,2008,71(20):1614-1620
- 17 Carelli L, Solca F, Faini A, et al. Brain-computer interface for clinical purposes: cognitive assessment and rehabilitation[J]. Biomed Res Int,2017,2017(1):1-11
- 18 Nijboer F, Sellers EW, Mellinger J, et al. A P300-based brain-computer interface for people with amyotrophic lateral sclerosis[J]. Clin Neurophysiol,2008,119(8):1909-1916
- 19 Li Y, Pan J, He Y, et al. Detecting number processing and mental calculation in patients with disorders of consciousness using a hybrid brain-computer interface system[J]. BMC Neurol,2015,15(1):259
- 20 Wang F, He Y, Pan J, et al. Erratum: a novel audiovisual brain-computer interface and its application in awareness detection[J]. Sci Rep,2015,5:9962
- 21 Byrne S, Hardiman O. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness [J]. N Engl J Med,2010,362(20):1936-1938
- 22 Lule D, Noirhomme Q, Kleih SC, et al. Probing command following in patients with disorders of consciousness using a brain-computer interface[J]. Clin Neurophysiol,2013,124(1):101-106
- 23 刘小曼,毕胜,高小榕,等. 基于运动想象的脑机交互康复训练新技术对脑卒中大脑可塑性影响[J]. 中国康复医学杂志,2013,28(2):97-102
- 24 陈树耿,贾杰. 脑机接口在脑卒中手功能康复中的应用进展[J]. 中国康复理论与实践,2017,23(1):23-26
- 25 Caria A, Weber C, Brotz D, et al. Chronic stroke recovery after combined BCI training and physiotherapy: a case report[J]. Psychophysiology,2011,48(4):578-582

(收稿日期:2019-07-04)

(修回日期:2019-09-12)

(接第18页)

- 8 Miyamoto N, Maki T, Pham LD, et al. Oxidative stress interferes with white matter renewal after prolonged cerebral hypoperfusion in mice[J]. Stroke, 2013,44(12):3516-3521
- 9 Hayakawa K, Pham LD, Som AT, et al. Vascular endothelial growth factor regulates the migration of oligodendrocyte precursor cells[J]. J Neurosci, 2011,31(29):10666-10670
- 10 Ma J, Zhang J, Hou WW, et al. Early treatment of minocycline alleviates white matter and cognitive impairments after chronic cerebral hypoperfusion[J]. Sci Rep, 2015,5:12079
- 11 Zhou Y, Zhang J, Wang L, et al. Interleukin-1beta impedes oligodendrocyte progenitor cell recruitment and white matter repair following chronic cerebral hypoperfusion[J]. Brain Behav Immun, 2017, 60:93-105
- 12 Milner R, Anderson HJ, Rippon RF, et al. Contrasting effects of mi-

- togenic growth factors on oligodendrocyte precursor cell migration[J]. Glia, 1997,19(1):85-90
- 13 Cory G. Scratch-wound assay[J]. Methods Mol Biol, 2011,769:25-30
- 14 Syed YA, Baer AS, Lubec G, et al. Inhibition of oligodendrocyte precursor cell differentiation by myelin-associated proteins[J]. Neurosurg Focus, 2008,24(3-4):E5
- 15 Barateiro A, Miron VE, Santos SD, et al. Unconjugated bilirubin restricts oligodendrocyte differentiation and axonal myelination[J]. Mol Neurobiol, 2013,47(2):632-644
- 16 Laursen LS, Chan CW, Ffrench-Constant C. An integrin-contactin complex regulates CNS myelination by differential Fyn phosphorylation [J]. J Neurosci, 2009,29(29):9174-9185

(收稿日期:2019-08-22)

(修回日期:2019-09-13)