



## 脑电标志物在意识障碍评估中的应用\*

王仲朋<sup>1,2)</sup> 刘佳<sup>1,2)</sup> 陈龙<sup>1,2)\*\*</sup> 许敏鹏<sup>1,2)</sup> 明东<sup>1,2)</sup>

(<sup>1)</sup> 天津大学医学工程与转化医学研究院, 天津 300072; (<sup>2)</sup> 天津大学脑机交互与人机共融海河实验室, 天津 300072)

**摘要** 意识障碍 (DOC) 的传统评估方式主要为行为学量表, 存在主观性强、误诊率高等问题, 发展客观高效的评价方法成为当前研究的重点。脑电图 (EEG) 作为一种非侵入性、高时间分辨率的神经电生理监测工具, 逐渐成为评估意识水平的关键手段。本文围绕现有的评估意识水平的脑电标志物, 包括静息态、任务态脑电特征以及基于经颅磁刺激-脑电图的特征, 探讨了各类脑电标志物的特点、有效性、局限性与发展前景。研究表明, 静息态、任务态及经颅磁刺激 (TMS)-EEG 脑电标志物已被证明能够区分不同意识水平并预测患者临床结局, 具有重要的临床应用潜力。尽管这些标志物展示出独特优势, 但仍缺乏具有高鲁棒性和广泛泛化能力的标准化脑电标志物。本文旨在为未来挖掘更精确和广泛适用的脑电标志物提供参考, 使脑电标志物在 DOC 患者的诊断与预后上有新的突破。

**关键词** 意识障碍, 脑电图, 脑电标志物, 诊断评估

中图分类号 R318, R741

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0415

CSTR: 32369.14.pibb.20240415

意识障碍 (disorders of consciousness, DOC) 是一种由于脑组织受到外伤性或非外伤性损害, 出现脑功能极度抑制、意识持续中断或丧失的病理过程。据相关流行病学调查统计, 中国每年新增 DOC 患者超过 10 万例, 年累计医疗开支大约 300~500 亿人民币<sup>[1]</sup>, 给患者家庭及社会带来严重负担。临床上根据患者意识认知水平的不同, 将 DOC 分为昏迷状态 (coma)、植物状态 (vegetative state, VS)/无反应觉醒综合征 (unresponsive wakefulness syndrome, UWS)、最小意识状态 (minimally conscious state, MCS)、脱离最小意识状态 (emergence from MCS, eMCS)、意识模糊状态 (confusional state, CS) 和意识完全恢复状态等多个阶段。其中, UWS 患者保持觉醒, 但丧失对自身与环境的觉知能力, 仅保留部分反射行为, MCS 患者残留明确但不稳定的意识迹象, 临床上二者行为表现差异极其细微, 准确诊断评估 DOC 是精准治疗的前提和关键。临床上对意识等级的评定基于行为学量表, 如修订版昏迷恢复量表 (the coma recovery scale-revised, CRS-R)<sup>[2]</sup>、格拉斯哥量表 (Glasgow coma scale, GCS)<sup>[3]</sup> 和全面无反应性量表 (full outline of unresponsiveness scale, FOUR)<sup>[4]</sup> 等, 量表评分越高代表患者认知水平越

高。然而基于行为学量表的评定容易因医师诊断的主观性、患者个体间差异性、患者群体的特殊性 (警觉水平波动、运动和语言功能障碍等) 而产生误差, 特别是在鉴别 UWS 与 MCS 两类患者群体时, 其细微的行为差异导致临床评估存在挑战, 有报道称, 单纯基于量表判断患者意识水平的误诊率高达 40% 以上<sup>[5]</sup>。因此, 更加客观有效的 DOC 评估标志物亟待开发。

近年来, 随着神经影像学 and 神经电生理技术的发展成果及其应用, 其在 DOC 评估方面的价值日益凸显。经典神经影像学方法包括功能核磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI)、正电子发射计算机断层成像 (positron emission computed tomography, PET) 等, 其空间精度高, 但操作繁琐、使用成本高, 不便于临床使用。以脑电图 (electroencephalography, EEG) 技术为主的神经电生理技术因其使用成本低、简单便携、检测神经活动的时间分辨率高等优点, 是颇具前景的意

\* 国家重点研发计划 (2022YFF1202304), 国家自然科学基金 (62376190) 和天津市科技计划 (22JCYBJC01430) 资助项目。

\*\* 通讯联系人。

Tel: 022-83612122, E-mail: cagor@tju.edu.cn

收稿日期: 2024-09-20, 接受日期: 2024-12-30

识评估工具。因此,本文依据实验条件和脑电信号的触发方式将脑电标志物分为了静息态、任务态脑电特征以及基于经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)-EEG的3种类型(图1),对各类脑电标志物的特点、有效性、局限性与发展前景进行了探讨,为脑电标志物在DOC患者的诊断与预后上的新突破提供参考。

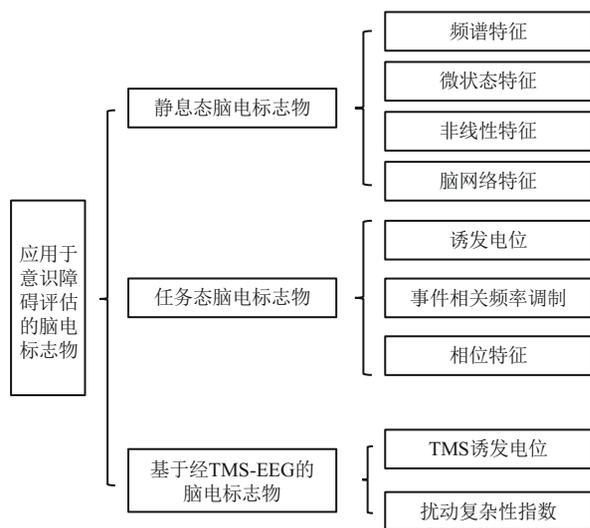


Fig. 1 Illustration of various EEG biomarkers

图1 各类脑电标志物示意图

TMS: 经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation)。

## 1 静息态脑电标志物

静息态脑电是指人在清醒休息状态下,在头皮表面记录到的有节律的、自发的神经电活动,反映大脑内在的活动特性和连接模式,它不依赖患者行为反应也无需患者完成主动任务,因此在评估DOC患者时具有一定的优势,是一种便捷、高效、安全的评估方法。其常用标志物包括频谱特征、基于微状态的特征、非线性动力学特征、功能连接特征等。表1汇总了不同类型特征的相关研究。

### 1.1 频谱特征

DOC患者脑电主导低频慢波振荡( $\delta$ 、 $\theta$ ),而高频快波振荡( $\alpha$ 、 $\beta$ )受到抑制,与MCS相比,UWS患者 $\delta$ 频段功率增加, $\alpha$ 频段功率降低<sup>[6]</sup>。不同病因DOC患者的脑电频谱表现出不同特点,研究发现缺氧型DOC患者脑电 $\alpha$ 频段功率出现抑制,提示患者出现弥漫性皮质损伤<sup>[7]</sup>,创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)患者主导频率显著低于非TBI患者<sup>[8]</sup>,TBI后DOC急性期患者4 Hz以

上神经振荡的恢复与其行为反应与意识恢复密切相关<sup>[9]</sup>。在不同频段功率的比值方面,DOC患者 $\delta$ 频段功率与全频段功率的比值以及 $\delta+\theta/\alpha+\beta$ 值显著高于健康对照组(healthy controls, HC)<sup>[10]</sup>,UWS患者 $\alpha/\theta$ 值显著低于MCS患者,且与CRS-R评分有较强相关性<sup>[11]</sup>。此外,唑吡坦诱导 $\beta$ 频段功率上升可以准确预测患者6个月后意识状态<sup>[12]</sup>。

DOC患者频谱的空间分布发生变化,其功率主要集中于枕区,而额区、中央区、顶区与颞区的功率占比均低于HC<sup>[10]</sup>。脑电的空间-频谱梯度可以表征特定频段脑电活动在不同脑区间的变化,Colombo等<sup>[7]</sup>通过计算发现非缺氧型DOC患者的脑电节律活动减缓,且 $\alpha$ 频段振荡发生前向转移,频谱-空间梯度特征结合回归模型能够准确区分不同意识水平(UWS<sub>0</sub><sup>PCl</sup>/UWS<sub>Lo</sub><sup>PCl</sup>/UWS<sub>Hi</sub><sup>PCl</sup>/MCS-/MCS+)。此外,基于瞬态分析的功率谱密度(power spectral density, PSD)分布特征结合时间、连通性特征,能够准确评估不同意识水平。Bai等<sup>[13]</sup>将静息脑电分为4种瞬时状态(前部状态、后部状态、感觉运动状态与视觉状态),并提取4种瞬时状态下的时间特征(状态占比、持续时间与间隔时间)、激活脑区的平均功率与不同脑区间相干性作为分类特征,可以准确区别MCS与UWS患者,其准确率达82%。

脑电功率谱峰频率ABCD模型是Edlow等<sup>[14]</sup>基于特定皮层振荡反映不同程度的丘脑皮质完整性的假设提出的神经振荡模型。A型脑电无或仅有低频振荡(<4 Hz),提示患者丘脑皮质完全损害,处于植物状态;B型脑电以4~8 Hz振荡为主,提示丘脑皮质严重损害,患者处于微意识状态;C型脑电以13~24 Hz振荡为主,反映丘脑核团爆发式放电,提示患者脱离微意识状态;D型脑电以8~13 Hz振荡为主,提示丘脑皮质功能正常,患者意识通达。在TBI后急性期DOC患者中,B/C/D型脑电与高GCS评分存在相关性<sup>[9]</sup>,服用唑吡坦后出现C/D型脑电模式可预测患者6个月后意识改善,其特异性达92.3%<sup>[12]</sup>。而依据传统ABCD模型诊断通常存在患者脑电分型偏差严重的弊端,为此,Frohlich等<sup>[9]</sup>通过分析功率谱中的 $\theta\alpha$ 峰,将患者脑电分为 $\theta\alpha+$ 与 $\theta\alpha-$ 型,并发现具有 $\theta\alpha$ 峰的通道比例与丘脑-前额的功能连通性存在相关性,提示丘脑驱动神经振荡与中央环路的恢复有关, $\theta\alpha+$ / $\theta\alpha-$ 型脑电在GCS评分方面具有显著预测能力,能够弥补传统模型的不足,作为DOC诊断的脑电标

志物。

大脑在处于有序与混沌之间的临界状态时, 其神经群体表现出最佳的编码和信息传输能力。随着DOC患者意识的恢复, 其低频皮质动力学会返回临界点附近, 皮层慢波振荡的电动力学与混沌边缘临界点的接近程度可以反映意识状态<sup>[15]</sup>。神经振荡的长时程相关性(long-range temporal correlations, LRTC)可以表征大脑神经系统临界状态, Wei等<sup>[16]</sup>基于去趋势分析(detrended fluctuation analysis, DFA)方法探讨了DOC患者神经振荡在长时间尺度下时间结构的变化, 发现相较于MCS患者, UWS患者中央脑区 $\alpha$ 与 $\beta$ 频段的DFA指数显著降低, 且与CRS-R评分显著相关, 反映LRTC降低, 大脑背离临界状态, 趋向于低复杂性与高随机性。神经电生理活动可分为周期性振荡成分与非周期性成分, 二者来源于不同的生理基础。Maschke等<sup>[17]</sup>在一项异丙酚麻醉研究中发现, DOC患者基线状态的功率谱斜率与其CRS-R评分显著相关, 麻醉状态下1~45 Hz谱斜率结合级联Lempel-Ziv复杂度(Lempel-Ziv complexity, LZC)则可以准确预后。Colombo等<sup>[7]</sup>发现, 非缺氧型DOC患者的功率谱斜率与其扰动复杂性指数(perturbational complexity index, PCI)呈显著正相关。作为功率谱的非周期性成分, 谱斜率反映大脑作为一个网络激活与抑制之间的平衡, 斜率越高反映抑制性越强、脑网络偏离动态平衡的程度越大、信号复杂度越低, 是衡量DOC患者大脑网络对外界扰动抵御能力的关键指标。

综合上述研究可以发现, 基于频谱的特征能够直观地反映DOC患者脑电频谱的变化规律, 但仍存在一定局限, 例如: 频段划分粗略, 难以揭示复杂脑电活动的细节, 可能忽略频段间的微小差异; 无法揭示脑电频谱随时间的变化规律; 传统频谱特征难以分离和量化周期性成分与非周期性成分; 标准功率谱特征仅能描述DOC患者整体的特征, 而无法进行患者群体内多层次意识状态的分类等。未来研究可从以下方面考虑: 引入更高分辨率的频段划分方法, 并探索自适应频段划分方法, 结合个体化特征调整分析参数, 提高频谱特征的精确性; 开发结合时域与频域的动态分析方法, 探索脑电频谱在不同时间尺度上的变化规律; 探索非周期性成分为脑电的频谱分析提供了新的研究视角; 将频谱特征与其他特征(时域特征、非线性特征、功能连接特征等)相结合, 构建多维度特征融合模型, 有助

于提升对患者群体内不同意识水平的分类能力。

## 1.2 微状态特征

微状态分析是一种定量脑电图分析方法, 通过计算全局场功率(global field power, GFP), 并使用聚类分析定义稳定的拓扑模式, 能够在毫秒级时间尺度捕捉不同脑区活动的时空演变。以60~120 ms的时间间隔在不同模式间不断转换, 其时间动态特征反映大脑动力学的快速变化, 揭示大脑认知功能、信息处理和神经调节之间的相互联系。通常将脑电聚类为4种微状态模式: 微状态A由双侧颞上与颞中回的血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)激活引起, 与听觉网络与感觉运动密切相关; 微状态B与双侧纹外视觉皮层BOLD激活有关; 微状态C与双侧额下回、背侧前扣带回、右侧岛叶正性BOLD激活相关, 与显著性网络相关; 微状态D与额叶与顶叶的右背侧和腹侧区域负性BOLD激活有关, 与注意力网络密切相关。

研究发现, 在DOC患者中观察到微状态的时间特征(平均持续时间、发生率、覆盖率)发生异常改变, 与HC相比, DOC患者的微状态A发生率、覆盖率降低<sup>[18-20]</sup>, 微状态B发生率升高<sup>[20]</sup>, 微状态C发生率、覆盖率升高<sup>[19-22]</sup>, 微状态D平均持续时间降低<sup>[21-22]</sup>。除上述特征外, 关于其他参数变化的研究结果并不一致, Wang等<sup>[20]</sup>提出微状态A、B、C的平均持续时间与意识水平呈正相关, 与先前发现DOC患者微状态A、B、C状态平均持续时间降低的研究结果相矛盾。有研究强调, 将微状态D时间参数的变化作为临床表征评估病情的重要性<sup>[19]</sup>。Chen等<sup>[23]</sup>发现, 在经颅直流电刺激(transcranial direct-current stimulation, tDCS)反应组患者中, 微状态D的发生率与覆盖率随意识水平的恢复逐渐升高, 而Liu等<sup>[22]</sup>的结果则显示DOC患者微状态D的覆盖率相较于HC显著升高。当前文献中存在的方法学差异可能是导致结果不一致的关键因素, 未来研究应着重于建立一致的实验设计和分析方法以提高结果的可比性与可靠性。

除时间特征外, 微状态序列的动态特征也能有效反映DOC患者的意识水平。相较于HC, DOC患者的脑状态动态转移模式在全脑尺度上发生显著变化。在微状态间的转换规律方面, HC主要表现为其他状态向微状态D的转移, 而DOC患者则倾向于向微状态B的转移<sup>[19]</sup>。在微状态的空间分布方面, DOC患者微状态C的空间拓扑模式与觉醒

对照组存在显著差异<sup>[21-22]</sup>，微状态C多被认为与意识的维持密切相关，其反映了大脑默认模式网络(default mode network, DMN)的激活<sup>[24-25]</sup>。相较于UWS患者，MCS患者在微状态的源空间分布上主导前向过渡，这种从左右分布到前后分布的过渡可以作为意识恢复的预测标志，反映内侧前额叶在意识恢复过程中的关键作用<sup>[25]</sup>。

结合微状态特征与其他模态特征作为分类特征，可以有效提高对DOC的预测能力，有研究结合微状态时间特征、功率谱 $\delta/\alpha$ 值与基于微状态序列的LZC特征作为融合特征，精确识别卒中后缺血性DOC患者，其准确率、灵敏度、特异性均达89%以上<sup>[21]</sup>。

综上所述，微状态分析能够捕捉大脑活动在时间尺度上的瞬态变化，具有较高的时空分辨率，其时间特性和动态特性与不同认知状态的关联性正逐步得到研究证实，具有用于临床评估的研究价值。而目前对微状态特征的研究仍处于初级阶段，现有方法在一致性、标准化和普适性等方面存在局限。微状态特征作为表征脑区活动时空演变的重要指标，具有广阔的研究前景。未来研究可聚焦于特定脑电微状态，深入挖掘不同层面(如频谱特征、复杂度特征等)的复杂特征，关注源空间特征挖掘，同时通过建立标准化的研究方法体系来增强结果的可比性和一致性。

### 1.3 非线性特征

皮层活动具有复杂的非线性特性，非线性动力学分析为评估DOC患者意识水平提供了可靠的理论指导，常用指标包括熵度量与复杂性度量。

熵度量通过统计信号的状态分布概率，基于信息论公式量化系统的不确定性或复杂性，用以评估信号的动态特性和信息处理能力。其值越高代表信息处理越丰富、神经活动模式越复杂。近似熵(approximate entropy, ApEn)与样本熵(sample entropy, SampEn)检测时间序列中新的子序列产生的概率，值越低，序列的自我相似性越高。研究发现，ApEn与SampEn在脑外伤DOC患者意识恢复的过程中表现出全局的非单调变化趋势，在患者从UWS恢复至MCS时，其曲线出现拐点，且受伤半球与未受伤半球的变化趋势不同，反映意识恢复在时空维度上是非单调且不相似的，上述指标有利于深度挖掘意识恢复的机制<sup>[26]</sup>。排列熵(permutation entropy, PE)反映神经时间序列的延迟，DOC患者的PE显著高于HC，提示DOC患者

大脑信息处理的时间动态特征发生改变<sup>[27]</sup>。相转移熵(phase transfer entropy, PTE)能反映神经信号之间的因果关系和信息流动，通过评估一个信号的当前状态对另一个信号未来状态的贡献，揭示信号之间的方向性动态关系，DOC患者各频段的PTE均低于HC，反映其大脑功能网络复杂性和信息流动性降低<sup>[10]</sup>。幅度联合熵(amplitude coalition entropy, ACE)反映不同脑区的振幅在特定频段随时间变化的状态分布，描述振幅变化的组织程度和动态特性，同步联合熵(synchrony coalition entropy, SCE)用于评估不同脑区之间同步性模式的复杂性，反映脑区之间在特定频段上的相互协调和信息传递能力，研究表明MCS患者 $\theta$ 与 $\alpha$ 频段的ACE与SCE显著高于UWS患者，且两指标与CRS-R评分呈正相关<sup>[28]</sup>。

复杂度表征非平稳脑电信号一段时间内出现新模式的速率，研究表明LZC与排列Lempel-Ziv复杂度(permutation Lempel-Ziv complexity, PLZC)能够区分DOC患者与HC，特别是前部脑区和后部脑区的PLZC值与CRS-R量表评分间存在显著相关性，进一步分析发现，MCS和UWS患者双侧额叶和右半球脑区的PLZC值存在显著差异，PLZC能够更精确地捕捉神经活动的复杂性与局部信息处理特征，是反映患者意识状态的脑电标志<sup>[29]</sup>。除此之外，分形维数特征也被用于分析DOC患者脑电信号的复杂性，研究发现，DOC患者脑电的Higuchi分形维数(Higuchi's fractal dimension, HFD)可以区分UWS与MCS患者，分类准确率达88.6%，其稳健性是传统基于快速傅里叶变换(fast Fourier transform, FFT)方法的15倍，是传统熵方法的32倍<sup>[30]</sup>。

非线性动力学特征能够捕捉到传统线性分析无法检测到的复杂动态变化，并能量化神经系统的复杂性，对意识水平的细微变化较为敏感，其值多与DOC患者的认知水平呈正相关关系。但非线性特征的提取和分析过程计算量较大，需要较高的计算资源，同时，基于其复杂的数学模型，非线性特征的生理学意义不够明确，其理论依据尚不充足，难以从生理学层面进行直观解释，并在临床应用中与患者的行为或神经状态直接关联。未来的发展方向可以聚焦于开发高效的特征提取算法或优化现有算法，降低计算复杂度，提高非线性特征实时分析的能力，同时结合多模态神经影像技术，与非线性特征进行关联性研究，从生理学层面揭示其潜在意义。

#### 1.4 脑网络特征

信息的交互和整合是意识的重要特征, 大脑的功能网络量化了大脑不同神经元之间的信息交互能力, DOC患者在低频振荡基础上表现出不同程度的脑功能连接损伤, 尤其是在全局信息交互(整合)方面, 而涉及高频振荡的局部信息处理(分离)功能则得到保留, 这种整合和分离之间的不平衡改变了网络组织结构, 影响意识的产生和维持<sup>[31]</sup>。

多项研究探讨了不同的功能连接度量在临床诊断与预后中的有效性。功能连接度量(如加权相位滞后指数、部分相干性、互信息等)结合频域信息能够有效预测不同病因DOC患者的临床结局。部分相干性特征与脑电主导频率结合能够有效预测创伤性脑损伤患者临床结局, 而部分相干性特征与互信息特征结合则能预测非创伤性脑损伤患者临床结局<sup>[8]</sup>。基于微状态的功能连接度量同样可以准确区分不同意识水平, Li等<sup>[32]</sup>构建了基于微状态的互信息连通性矩阵, 并通过特征选择获得最优特征子集, 结果显示最优特征子集的分类准确率高达96.2%, 能够准确区分UWS与MCS患者。此外, 改进现有特征并结合机器学习模型可以进一步提高意识水平的分类准确率。Wang等<sup>[33]</sup>提出使用功率谱密度差(power spectral density difference, PSDD)计算脑中不同区域的功率差异, 并引入递归余弦函数降噪处理, 获得一种新的功能连接度量——递归余弦函数修正PSDD(PSDD used with recursive cosine function, CPSDD), 结合机器学习模型EoXgboost进行分类, 对TBI后DOC预测准确率达98.21%, 此后, 他们分别对锁相值(phase locking value, PLV)、皮尔逊相关系数(Pearson correlation coefficient, PCC)、相干性(coherence, COH)进行相同的处理, 获得新度量——递归余弦函数修正PLV(PLV with the recursive cosine function, C-PLV)、递归余弦函数修正PCC(PCC with the recursive cosine function, C-PCC)与递归余弦函数修正COH(COH with the recursive cosine function, C-COH), 结合机器学习模型, 6个特征的预测TBI后DOC准确率达99.07%<sup>[34]</sup>, 表明所提出的新度量方法在预测TBI患者意识状态的方面具有显著优势。

对于功能网络拓扑特征的研究揭示了DOC患者功能网络的差异, 与MCS患者相比, UWS患者的功能网络的特征路径长度显著升高, 介数中心

性、聚类系数显著降低, 反映其功能整合降低, 功能分离增强, 在较大的时间尺度上, UWS患者的功能网络表现出更高的分离和整合变异性, 与意识损伤程度显著相关<sup>[35]</sup>。有研究发现, 在UWS患者群体中,  $\theta$ 与 $\alpha$ 频段的网络参数与其整体皮质反应性值(global cortical reactivity values, GCRV)显著相关, 平均路径长度更短、聚类系数更高、小世界属性更强的个体具有更高的GCRV, 同时, 与GCRV显著相关的功能连接集中于额叶区域, 凸显了额叶在对意识维持的重要作用<sup>[36]</sup>。网络参数还包含预后信息, Kustermann等<sup>[37]</sup>发现预后良好的患者功能网络的聚类系数较低、模块度较高、特征路径长度随时间变化的方差较大, 结合机器学习模型分类发现, 特征路径长度方差特征在预测积极结果时具有最佳阳性预测值, 对不良结果的预测具有最佳特异性, 提示该指标在预后方面的潜在价值。

近年来, 研究逐渐揭示功能网络的复杂性与意识状态之间的关系。传统脑网络分析方法在捕捉到大脑动力学细微变化方面存在局限, 新的方法和理论应运而生, 旨在挖掘不同意识水平下复杂脑网络的多层次、跨频段和模块化特征。Cai等<sup>[38]</sup>提出多路复用网络, 旨在表征静息态脑网络的跨频耦合动态, 使用多路复用聚类系数(multiplex clustering coefficient, MCC)与多路复用参与系数(multiplex participation coefficient, MPC)来评估脑网络的功能分离和整合。研究发现, DOC患者的MCC显著降低, MPC显著升高, 反映出多重脑网络的功能分离降低、功能整合增强, 并与CRS-R评分显著相关, 可以作为评估意识水平的潜在复杂网络标志物。在另一项研究中, 他们探讨了大脑在不同时间尺度下的社区结构变化, 利用网络灵活度表征社区分配的动态转换。研究表明,  $\alpha$ 频段下的网络灵活度在短时间尺度下负相关于意识水平(UWS/MCS/HC), 这表明在意识水平较低的情况下, 大脑的连接模式缺乏稳定性, 网络动态约束较弱, 而在长时间尺度上则表现出相反的趋势, 提示低意识状态患者大脑的功能交互能力受损, 这一指标丰富了对DOC患者脑电活动的表征手段<sup>[39]</sup>。Naro等<sup>[31]</sup>则使用基于多路复用网络的高阶拓扑特征量化DOC患者大脑功能, 发现在额叶和中央顶叶区域的拓扑特征能够有效区分MCS与UWS患者, 并与行为特征密切相关。多路复用网络的高阶拓扑特征可以作为传统脑网络评估意识水平的替代标志物。Wei等<sup>[40]</sup>将复杂网络模块化结构分析应

用于DOC患者的脑网络分析中,评估了多种拓扑参数(模块内和模块间连接性)、空间结构参数(社区平均空间距离、社区空间直径)及动态网络参数(网络灵活度)在不同群体之间的差异。研究发现,不同意识水平受试者(HC/MCS/UWS)的参数在多个频段上均存在显著差异,特别是 $\alpha$ 频段的模块内连通性能够有效区分MCS患者与UWS患者,强调了复杂网络的模块化结构参数评估意识水平的潜在价值。

功能连接特征根据不同脑区的同步化程度,精确地阐述各个脑区之间的协同关系,高效地反映脑电的全局特征,提供对脑区间信息传递和整合的深入理解。基于EEG的功能连接分析与复杂网络理论相结合,有利于从复杂网络的角度研究DOC患者的脑网络结构,更客观地对DOC患者的意识水平进行分级<sup>[41]</sup>。目前已有越来越多的学者转向对多层复杂脑网络的研究,从频率、时间、空间等多个不同角度对DOC患者的异常脑网络进行研究,

将时空及节律信息融合到网络分析之中,这将是未来脑网络分析的大势所趋。未来的研究可以进一步对意识障碍群体进行细分,考虑病因、病程等因素对网络特征的影响,并融合脑网络指标与其他类型特征,建立泛化模型进行精确评估。

静息态脑电标志物因其无需依赖外部任务或刺激,对患者状态的评估更为简便和普适,特别适用于无法配合任务执行的DOC患者。这类标志物通过对自发神经活动特征的提取与分析,可反映大脑功能的基础状态,广泛用于意识状态的评估。然而,由于其未涉及特定任务,难以直接对应具体的脑功能或认知过程,且对瞬态事件的敏感性较低。未来,通过结合解剖学研究,探索静息态脑电信号特征与大脑功能及结构的联系,并加强与意识相关网络(如默认模式网络、上行激活系统等)的对应关系研究,有望为意识障碍的生理和病理机制提供更直接的证据,为诊断、治疗和预后评估提供坚实的理论基础。

Table 1 Summary of EEG biomarkers based on resting state

表1 静息态脑电标志物汇总

| 标志物类型 | 指标   | 主要结论   | 优劣评价  |
|-------|--|--|---|
| 频谱特征  | PSD  | 与MCS相比, UWS患者 $\beta$ 频段功率增加, $\alpha$ 频段功率降低 <sup>[6]</sup> ; 缺氧型DOC患者 $\alpha$ 功率抑制 <sup>[7]</sup> , TBI患者主导频率低于非TBI患者 <sup>[8]</sup>                      | 可以直观反映脑电信号的频率成分。但传统频谱分析频段划分粗略, 易忽略频段内微小差异, 缺乏时间分辨率, 标准功率谱难以分离周期性与非周期性成分, 且对于多层次意识状态分类效果有限 |
|       | 功率谱比值  | 相较于HC, DOC患者 $\delta+\theta/\alpha+\beta$ 值、 $\delta$ 频段功率与全频段功率比值显著升高 <sup>[10]</sup> ; UWS患者 $\alpha/\theta$ 值显著低于MCS患者 <sup>[11]</sup>                    |   |
|       | 空间分布   | DOC患者功率集中在枕区, 额区、中央区、顶区与颞区功率占比低于HC <sup>[10]</sup> ; 脑电空间-频谱梯度特征可用于非缺氧型DOC患者的意识水平分类 <sup>[7]</sup> ; 瞬态PSD分布特征结合时间、连通性特征, 区分UWS与MCS患者准确率达82% <sup>[13]</sup> |   |
|       | 功率谱“ABCD”模式  | TBI后急性期患者B/C/D型脑电与高GCS评分相关 <sup>[9]</sup> ; 服用唑吡坦后出现C/D型脑电预测意识改善特异性达92.3% <sup>[12]</sup>  |   |
|       | 功率谱 $\theta\alpha$ 峰   | $\theta\alpha+\theta\alpha$ -型脑电对GCS评分具有显著预测能力 <sup>[9]</sup>  |   |
|       | DFA指数  | 相较于MCS患者, UWS患者中央脑区 $\alpha$ 与 $\beta$ 频段的DFA指数显著降低, 且与CRS-R评分显著相关 <sup>[16]</sup>   |   |
| 功率谱斜率 | DOC患者基线状态谱斜率与CRS-R评分相关, 麻醉状态下1-45 Hz谱斜率与级联LZC可以准确预后 <sup>[17]</sup> ; 非缺氧型DOC患者谱斜率与PCI正相关 <sup>[7]</sup> |  |   |
| 微状态特征 | 时间特征   | DOC患者的微状态A发生率、覆盖率降低 <sup>[18-20]</sup> , 微状态B发生率升高 <sup>[20]</sup> , 微状态C发生率、覆盖率升高 <sup>[19-22]</sup> , 微状态D平均持续时间降低 <sup>[21-22]</sup> , 其他参数尚未得出一致性研究结果    | 能够捕捉大脑活动在时间尺度上的瞬态变化, 时空分辨率高, 具有临床应用价值。但目前研究仍处于初级阶段, 方法存在一致性、标准化和普适性等局限                    |

续表1

| 标志物类型 | 指标      | 主要结论  | 优劣评价  |
|-------|---------|---|---|
|       | 转移概率    | DOC患者微状态动态转移模式显著不同, HC倾向向微状态D转移, 而DOC患者倾向向微状态B转移 <sup>[19]</sup>  |   |
|       | 空间分布    | DOC患者微状态C的空间分布模式与HC存在显著差异 <sup>[22]</sup> ; 相较于UWS患者, MCS患者微状态在源空间分布上主导前向过渡, 反映意识恢复过程 <sup>[25]</sup>   |   |
|       | 联合特征    | 融合微状态时间特征、功率谱 $\delta/\alpha$ 值与基于LZC的特征, 能够实现对卒中后缺血DOC患者的精确识别, 准确率达91.07% <sup>[21]</sup>  |   |
| 非线性特征 | 熵度量     | ApEn、SampEn在时间和空间维度上的变化呈跨意识水平(从UWS至MCS)的非单调性趋势 <sup>[26]</sup> ; DOC患者PE显著高于HC <sup>[27]</sup> ; 各频段PTE均低于HC <sup>[10]</sup> ; $\theta$ 与 $\alpha$ 频段的ACE与SCE能够有效区分MCS与UWS患者, 并与CRS-R评分正相关 <sup>[28]</sup>                                  | 能够捕捉到传统线性分析无法检测到的复杂动态变化, 并能量化神经系统的复杂性。但提取特征的计算过程复杂, 所需计算资源大, 其生理学意义不明确, 缺乏解释的理论依据, 难以关联患者的临床行为                        |
|       | 复杂性度量   | LZC与PLZC可以区分DOC患者与HC, 进一步发现MCS与UWS患者双侧额叶与右半球脑区的PLZC值存在显著差异 <sup>[29]</sup> ; HFD可以准确区分UWS与MCS, 准确率达88.6%, 稳健性高于传统FFT与熵特征 <sup>[30]</sup>  |   |
| 脑网络特征 | 功能连接度量  | 部分相干性度量结合脑电主导频率、互信息度量能够分别预测TBI患者、非TBI患者的临床结局 <sup>[8]</sup> ; 基于微状态的互信息连通性矩阵的最优特征子集区分UWS与MCS患者准确率达96.2% <sup>[32]</sup> ; CPSDD对TBI后DOC预测准确率达98.21% <sup>[33]</sup> ; PLV、PCC、COH结合改进度量C-PLV、C-PCC、C-COH识别TBI后DOC准确率达99.07% <sup>[34]</sup> | 能够根据不同脑区的同步化程度, 精确地阐述各个脑区之间的协同关系, 高效地反映脑电的全局特征, 功能连接分析结合复杂网络理论是未来的发展方向; 未来需考虑病因、病程等因素对网络特征的影响, 并结合多模态特征, 建立泛化模型进行精确评估 |
|       | 脑功能网络参数 | 与MCS患者相比, UWS患者的功能网络的特征路径长度显著升高, 介数中心性、聚类系数显著降低 <sup>[35]</sup> ; 在UWS患者群体中, $\theta$ 与 $\alpha$ 频段的PLV与网络参数与其GCRV显著相关 <sup>[36]</sup> ; 功能网络的聚类系数, 网络模块度, 特征路径长度随时间变化的方差包含预后信息 <sup>[37]</sup>   |   |
|       | 多层复杂脑网络 | 多路复用网络的MPC与MCC与DOC患者的CRS-R评分显著相关 <sup>[38]</sup> ; $\alpha$ 频段下的网络灵活度在短时间尺度下负相关于意识水平, 在长时间尺度下成相反趋势 <sup>[39]</sup> ; 多路复用网络与多层网络提供互补信息, 可以准确区分UWS与MCS患者 <sup>[31]</sup> ; $\alpha$ 频段的模块内连通性能够有效区分HC、MCS患者与UWS患者 <sup>[40]</sup>            |   |

PSD: 功率谱密度 (power spectral density); DOC: 意识障碍 (disorders of consciousness); MCS: 最小意识状态 (minimally conscious state); UWS: 无反应觉醒综合征 (unresponsive wakefulness syndrome); HC: 健康对照组 (healthy controls); TBI: 创伤性脑损伤 (traumatic brain injury); GCS: 格拉斯哥量表 (Glasgow coma scale); CRS-R: 修订版昏迷恢复量表 (the coma recovery scale-revised); DFA: 去趋势分析 (detrended fluctuation analysis); LZC: Lempel-Ziv 复杂度 (Lempel-Ziv complexity); PCI: 扰动复杂性指数 (perturbational complexity index); ApEn: 近似熵 (approximate entropy); SampEn: 样本熵 (sample entropy); PE: 排列熵 (permutation entropy); PTE: 相转移熵 (phase transfer entropy); ACE: 幅度联合熵 (amplitude coalition entropy); SCE: 同步联合熵 (synchrony coalition entropy); PLZC: 排列 Lempel-Ziv 复杂度 (permutation Lempel-Ziv complexity); HFD: Higuchi 分形维数 (Higuchi's fractal dimension); FFT: 快速傅里叶变换 (fast Fourier transform); CPSDD: 递归余弦函数修正功率谱密度差 (power spectral density difference used with recursive cosine function); PLV: 锁相值 (phase locking value); PCC: 皮尔逊相关系数 (Pearson correlation coefficient); COH: 相干性 (coherence); C-PLV: 递归余弦函数修正 PLV (PLV with the recursive cosine function); C-PCC: 递归余弦函数修正 PCC (PCC with the recursive cosine function); C-COH: 递归余弦函数修正 COH (COH with the recursive cosine function); GCRV: 整体皮质反应性值 (global cortical reactivity values); MCC: 多路复用聚类系数 (multiplex clustering coefficient); MPC: 多路复用参与系数 (multiplex participation coefficient)。

## 2 任务态脑电标志物

与静息态脑电不同,任务态脑电一般为记录一段认知任务过程中的脑电。它反映了人脑在认知过程中的神经电生理变化,用于探讨个体认知功能(如注意、记忆、决策等)的特点及动态过程<sup>[42]</sup>,其依赖于受试者的任务参与度。任务态脑电标志物主要包括事件相关电位(event-related potential, ERP)、事件相关频率调制、相位特征。表2总结了相关脑电标志物。

### 2.1 事件相关电位

ERP揭示大脑处理信息的时间过程,按照潜伏期长短可分为短潜伏期ERP、中潜伏期ERP和长潜伏期ERP。短/中潜伏期ERP包括N100、N200、失匹配负波(mismatch negative, MMN)等,不依赖于注意力分配,是反映感觉信息处理的外源性成分;长潜伏期ERP与包括注意分配、刺激辨别、语义加工等高阶认知活动相关,反映自上而下的信息加工处理,是一种内源性成分,包括P300、N400等。

目前的研究中多使用Oddball范式诱发特征脑电响应以评估患者认知能力及预后。MCS患者与UWS患者均保留早期感觉加工成分N1<sup>[43]</sup>,在儿童脑损伤患者中,不同认知水平(DOC/CS/认知障碍/典型发育)对早期感觉成分的波幅存在主效应<sup>[44]</sup>。MMN是由偏差刺激波形与标准刺激波形做差得到的负性波形成分,在偏差刺激后100~150 ms达到峰值,反映大脑对新异刺激的自动加工以及偏差刺激与感觉记忆痕迹之间的失配过程。已有研究表明,MCS与UWS患者的MMN振幅可作为其生存预后(存活/死亡)的有效预测指标,存活患者基线MMN振幅显著低于死亡患者,基线MMN潜伏期与存活患者的1年后GCS评分变化显著相关<sup>[45]</sup>。微状态是通过多通道电极阵列在头皮上记录的电位拓扑图,在约60~120 ms内保持相对稳定,然后迅速转变为不同的微状态,能够反映全局脑功能状态。基于微状态分析的MMN表征可以作为区分不同意识状态的潜在标志物,有研究发现,UWS患者在特定微状态下的MMN平均波幅显著高于MCS,基于特定微状态的幅度表征与该状态下额叶功能连接的加强相关,能够精准区分MCS与UWS患者<sup>[46]</sup>。P300响应与患者的认知功能存在关联性,是评估患者觉醒状态的重要预测指标。触/听/视觉刺激<sup>[44, 47-49]</sup>、情绪刺激<sup>[43]</sup>、受试自

己的名字(subject's own name, SON)<sup>[50]</sup>等均可诱发患者对范式的P300响应,反映其对外界刺激进行加工的内隐过程,是衡量大脑认知处理能力和注意力反应的重要指标。Murovec等<sup>[47]</sup>使用触觉Oddball范式对DOC患者进行连续10 d的重复评估,发现P300指标能有效识别DOC患者的指令遵循能力,其准确率达88%。此后,Spataro等<sup>[48]</sup>使用相同的范式对16名DOC患者进行评估发现,其中4名临床评分较低的患者在P300评估中表现出指令遵循的能力,证明P300在识别患者隐蔽功能方面的有效性。一项对儿童脑损伤患者的研究发现不同认知水平(DOC/CS/认知障碍/典型发育)对P300波幅存在主效应,认知水平越高,P300波幅越大<sup>[44]</sup>。P3a是P300的一个亚成分,反映由新奇刺激产生的自下而上的大脑反应,可以有效反映受试者的认知水平。在一项关于情感认知的研究中,观察到MCS患者的额区出现与情绪加工相关的P3a成分,在脑网络层面发现其在情绪加工的中后期表现出自上而下的连接增强,而UWS患者P3a成分缺失,伴随额顶功能连接受损,反映其中晚期高级认知功能受损。此外,不同病因的患者的P3a反应也不同,与TBI患者相比,非TBI患者额叶的P3a幅值更高<sup>[43]</sup>,结合动态脑网络特征,能够区分病因相同的MCS与UWS患者。“SON”效应是指当DOC患者听到自己的名字与不熟悉的名字时,对自己名字产生的P300响应的现象,反映在无法检测到认知加工的情况下,患者进行自我意识识别的过程。Ferré等<sup>[50]</sup>研究表明,75%诱发“SON”效应的患者的意识水平最终恢复至eMCS,证明了“SON”效应在DOC患者预后评估中的重要价值。脑电的局部效应(local effect, LE)和全局效应(global effect, GE)是大脑检测到局部-全局Oddball范式不同层次时间规律性的违反而诱发的电位变化。其中LE是大脑对试次内规律性违反的早期自动反应,表现为ERP中的一个正性成分,其显著性反应的时间窗从第一个刺激呈现后的100 ms开始,持续到试次结束;而GE则是大脑对跨越多个试次的规律性违反的晚期、广泛分布的反应,同样表现为ERP中的正性成分,其显著性反应时间窗位于第一个刺激开始后的200 ms至试次结束,研究发现GE可以作为反映DOC患者意识加工存在的可靠指征,同时对6个月意识恢复具有预测作用<sup>[51]</sup>。

虽然ERP能够直观地反映患者大脑对外部刺

激的响应,但对于脑电信息的挖掘能力有限,响应波形对任务与范式的设计存在较大依赖性,眼电、肌电等易对波形造成干扰,准确分析波形特征需要大量专业知识与临床经验,此外,不同病因、病程DOC患者的波形通常存在较大的个体差异,难以构建统一分析模板。因此,单纯基于时域波形判断DOC患者的认知状态通常存在较高的误检率,未来研究应考虑联合其他特征提高评估准确率。

## 2.2 事件相关频率调制

感觉刺激或认知事件能够引发脑电功率谱的瞬时调节,具体表现为特定频段的频谱功率发生变化:当事件导致某些频段的功率减少时,称之为事件相关去同步化(event-related desynchronization, ERD);而当事件引发这些频段的功率增加时,称为事件相关同步化(event-related synchronization, ERS)。这些频谱变化反映了大脑在认知任务或感官刺激下的动态调节,尤其在评估DOC患者时,ERD和ERS的特征变化可作为揭示其当前认知状态的重要生理指标。事件相关频率调制从频率角度反映大脑对外部刺激的频率调节过程,与各个脑区的同步性、网络活动、认知负荷和注意力分配等因素相关。运动想象/运动执行范式易于诱发相应脑电特征,在评估患者指令遵循与运动功能方面受到广泛研究<sup>[52]</sup>。除此之外,对局部-全局Oddball范式的额叶早期 $\delta$ 频段调制能够识别保留指令遵循能力的DOC患者,刺激期间额叶 $\alpha$ 频段调制与晚期顶叶 $\theta$ 频段调制则是区分HC与DOC患者的重要判别指标,其准确率达82%<sup>[53]</sup>。使用基于频率调制的脑网络拓扑参数评估患者运动功能同样具有潜在价值,Zhang等<sup>[54]</sup>发现,MCS组患者在线索引导运动执行任务过程中 $\theta$ 与 $\alpha$ 频段频谱相干性网络的节点度以及 $\theta$ 频段去偏加权相位滞后指数(debiased weighted phase lag index, dwPLI)网络的全局效率显著高于UWS患者组,并与CRS-R的运动功能评分呈较强相关性。另有研究分析DOC患者对嗅觉刺激的脑电调制与意识水平之间的关系,发现对愉快型嗅觉刺激有反应的患者(the presence of olfactory response, ORES)的 $\theta$ 频段功能连接强度显著低于无反应患者(the absence of olfactory response, N-ORES),N-ORES组患者的 $\alpha$ 和 $\beta$ 频段相对功率低于HC,利用嗅觉脑电调制预测患者意识恢复的真阳性率达到62.5%,相对功率的变化以及 $\theta$ 频段功能连通性的改变与意识的改善存在潜在关联<sup>[55]</sup>。

事件相关频率调制通过分析大脑对刺激或任务的频率调制,揭示了与DOC患者认知状态的关联。尽管与ERP的分析方法不同,但两者都反映大脑对外部刺激的反应机制,通过不同的分析维度共同揭示大脑的认知处理过程。在一些认知任务中,ERP与低频频谱调制涉及类似的神经生理过程,但事件相关频率调制提供的稳定频谱变化为理解ERP中的瞬时反应提供了更深层次的神经生理学解释。而此类特征的局限性在于,其时间分辨率较低,在捕捉快速、瞬时的大脑活动时,其敏感性弱于传统ERP,同时,部分研究的预测效果有限,如前文所述,其真阳性率在60%左右,尚未达到临床应用所需的精度。

## 2.3 相位特征

近年来,任务态脑电标志物在DOC患者的诊断与预后评估的应用中不断深化。大脑对刺激的同步性反应已被提出作为DOC评估的潜在标志物之一。脑电响应与刺激之间的同步性是指大脑活动与外部刺激之间的时间和频率上的一致性或协调性,响应和刺激通常具有相位锁定关系,常通过一些特殊变换将幅值与相位区分开来,挖掘相位中蕴藏的信息,反映大脑对外部刺激的感知、处理和反应能力。多项研究表明,听觉刺激引起的大脑皮层同步响应不仅能反映患者当前的意识状态,还与预后密切相关。Xu等<sup>[56]</sup>分析DOC患者对41 Hz、2 Hz调制音和自然语音的脑电响应与刺激间的同步性,并使用相位一致性进行量化,发现预后良好的患者在41 Hz调制音刺激下的脑电响应相位一致性显著高于预后不良者,并与CRS-R评分显著正相关。此外,高频响应相位一致性区分UWS与MCS患者的准确率达87.08%,预后(良好或不良)准确率达83.4%,结合低频与 $\delta$ 和 $\theta$ 频段的自然语音响应的相位一致性区分UWS与MCS患者的准确率达81.25,预后准确率达81.79%,并具有高敏感性与特异性。此后他们通过计算HC与MCS患者对多音节词语刺激的响应的试次间相位一致性(inter-trial phase-locking, ITPC)发现,MCS患者保留对多音节词语刺激统计学特征的同步神经响应,反映MCS患者在没有注意力调节的情况下自动学习刺激统计学特征的过程,该自动过程与患者的神经可塑性存在的潜在关联需进一步研究验证<sup>[57]</sup>。

除同步性以外,基于全局时频表征(global field time-frequency representation, GFTFR)的相似性指数(similarity index, SI)从相位与功率角

度量化DOC患者与HC间脑电响应的相似性,提供DOC患者的诊断信息。GFTFR描述了大脑在不同时间和频率范围内的全局活动模式,结合了时间和频率两个维度的信息,旨在捕捉大脑在不同任务条件或刺激下的时频特征,当刺激和事件相关脑电响应较为复杂时,可以提供更全面的视角。而SI则利用响应的功率和相位信息计算DOC患者与HC大脑全局活动模式的相似性,提供对DOC患者认知状态的有力评估。Wang等<sup>[58]</sup>计算DOC患者在听觉Oddball范式下的GFTFR,进一步计算了DOC患者与HC间基于GFTFR的SI,发现SI能够有效区分MCS与UWS患者,其机器学习的最高准确率达77%。

相位可以反映神经元群体电活动的时序关系。相较于ERP与事件相关频率调制聚焦于波形幅值或功率谱幅值的平均反应,相位信息更能反映响应与刺激之间的同步性,对弱信号和个体差异的敏感性较高。未来,通过多模态特征、机器学习和个性

化医疗的深度融合,相位特征有望成为揭示神经活动的重要工具,并在DOC患者临床诊断、评估和预后中发挥更大的作用。

任务态脑电能够直接反映与特定认知、感知或行为任务相关的神经电生理变化。但其响应对任务设计的依赖性较强,同时由于个体对任务的理解或执行能力各不相同,标志物之间的跨个体可比性较低,且患者的觉醒水平、疲劳程度也会对其响应产生影响,此外,部分认知能力严重受损的患者缺乏自主执行任务的能力,难以诱发相应特征。未来,通过静息态EEG与任务态EEG的联合分析,有助于揭示大脑在不同状态下的功能机制。同时,设计更多易于诱发特定脑电特征的实验范式,或开发能够同时诱发多种关键特征的复合型范式,从而更有效地捕捉DOC患者大脑活动特征,为临床应用提供更多支持。此外,依托人工智能和大数据分析,将推动DOC诊断向智能化、自动化发展,从而为患者提供个性化评估诊疗方案。

Table 2 Summary of task-related EEG biomarkers

表2 任务态脑电标志物汇总

| 标志物类型     | 指标             | 实验范式/任务设计   | 主要结论  | 优劣评价   |
|-----------|----------------|---|---|--|
| 诱发电位      | ERP早期成分        | 经典Oddball范式   | MCS与UWS患者均保留早期感觉加工成分N1 <sup>[43]</sup>  | 能够直观反映大脑对外部刺激响应;但响应波形受任务与范式设计的影响,且易受干扰,个体差异较大,准确分析评估依赖于大量专业知识与经验,单独使用诱发电位作为评估工具存在一定局限性 |
|           |                | 新异Oddball范式   | 儿童脑损伤患者的认知水平(DOC/CS/认知障碍/典型发育)对AEPs幅度存在主效应,认知水平越高,幅度越高 <sup>[44]</sup>  |  |
|           | MMN            | 经典Oddball范式   | 存活患者基线MMN振幅显著低于死亡患者,基线MMN潜伏期与存活患者的1年后GCS评分变化显著相关 <sup>[45]</sup> ;UWS患者基于特定微状态的MMN波幅显著高于MCS患者 <sup>[46]</sup>                   |  |
|           | P300           | 经典Oddball范式   | 部分保留指令遵循能力的UWS与MCS患者可诱发P300 <sup>[47-48]</sup> ;MCS患者额区可见晚期认知成分P3a,UWS患者P3a缺失,伴随额顶功能连接受损;非TBI患者额叶P3a幅值显著高于TBI患者 <sup>[43]</sup> |  |
|           |                | 新异Oddball范式   | 儿童脑损伤患者的认知水平(DOC/CS/认知障碍/典型发育)对P300波幅存在主效应,认知水平越高,P300波幅越大 <sup>[44]</sup>  |  |
|           |                | “SON”范式   | 75%诱发“SON”效应的患者的意识水平最终恢复至eMCS <sup>[50]</sup>   |  |
| 局部效应、全局效应 | 局部-全局Oddball范式 | 局部效应反映无意识听觉早期加工,全局效应可以确定意识加工的存在,并能预测意识水平的恢复 <sup>[51]</sup> |   |  |

续表2

| 标志物类型    | 指标      | 实验范式/任务设计            | 主要结论  | 优劣评价  |  |
|----------|---------|----------------------|---|---|--|
| 事件相关频率调制 | ERD/ERS | 视觉引导运动想象任务           | 检测DOC患者隐蔽意识的准确率达60%~80%, 优于传统运动想象任务 <sup>[52]</sup>   | 能够揭示大脑在特定任务下的频率调节模式, 为ERP提供更深层次的神经生理学解释; 而其捕捉快速、瞬时的                                       |  |
|          |         | 局部-全局Oddball范式       | 早期 $\delta$ 频段调制能检测患者指令遵循能力, HC与DOC患者刺激期间额叶 $\alpha$ 频段调制与晚期顶叶 $\theta$ 频段调制存在显著差异 <sup>[53]</sup>  | 大脑活动的敏感性弱于ERP, 同时部分研究的预测结果有限, 尚未达到临床应用所需精度  |  |
|          |         | 基于频率调制的脑网络属性         | 线索引导运动执行任务<br>MCS患者 $\theta$ 、 $\alpha$ 频段频谱相干性网络的节点度, $\theta$ 频段dwPLI网络的全局效率显著高于UWS患者 <sup>[54]</sup><br>嗅觉刺激<br>ORES患者wPLI网络连接强度显著低于N-ORES患者 <sup>[55]</sup> |   |  |
| 相位特征     | 相位一致性   | 41 Hz、2 Hz调制音及自然语音刺激 | 预后良好的患者的高频响应相位一致性显著高于预后不良患者, 高频相位一致性/低频结合自然语音相位一致性特征的诊断与预后准确率均达80%以上 <sup>[56]</sup>  | 更能反映响应与刺激之间的同步性, 对弱信号和个体差异的敏感性较高; 通过多模态特征、机器学习和个性化医疗的深度融合, 相位特征有望在DOC患者临床诊断、评估和预后中发挥更大的作用 |  |
|          |         | ITPC                 | 多音节词语刺激   | MCS患者保留对多音节词语刺激统计学特征的同步神经响应, 反映MCS患者在没有注意力调节的情况下自动学习刺激统计学特征的过程 <sup>[57]</sup>            |  |
|          |         | 基于GFTFR的SI           | 经典Oddball范式   | 基于GFTFR的SI可以区分UWS与MCS患者, 准确率达77% <sup>[58]</sup>  |  |

DOC: 意识障碍 (disorders of consciousness); MCS: 最小意识状态 (minimally conscious state); eMCS: 脱离最小意识状态 (emergence from MCS); UWS: 无反应觉醒综合征 (unresponsive wakefulness syndrome); CS: 意识模糊状态 (confusional state); HC: 健康对照组 (healthy controls); ERP: 事件相关电位 (event-related potential); AEPs: 听觉诱发电位 (auditory evoked potentials); GCS: 格拉斯哥量表 (Glasgow coma scale); MMN: 失匹配负波 (mismatch negative); TBI: 创伤性脑损伤 (traumatic brain injury); SON: 受试自己的名字 (subject's own name); ERD: 事件相关去同步化 (event-related desynchronization); ERS: 事件相关同步化 (event-related synchronization); dwPLI: 去偏加权相位滞后指数 (debiased weighted phase lag index); wPLI: 加权相位滞后指数 (weighted phase lag index); ORES: 嗅觉刺激反应者 (the presence of olfactory response); N-ORES: 嗅觉刺激无反应者 (the absence of olfactory response); ITPC: 试次间相位一致性 (inter-trial phase-locking); GFTFR: 全局时频表征 (global field time-frequency representation); SI: 相似性指数 (similarity index)。

### 3 基于经颅磁刺激-脑电图的脑电标志物

由TMS直接引发皮层扰动是一种不涉及感官、运动和认知功能的情况下探测丘脑皮层网络内神经动力学的方法, 通过放置在头皮的通电线圈产生的脉冲磁场刺激特定脑区, 直接测量皮质的兴奋性与抑制性, 精准评估局部皮质功能。与任务态脑电相比, TMS-EEG不依赖于患者对任务的主动参与, 且独立于感觉运动通路的完整性, 能够更客观地评价大脑的活动状态, 在检测脑损伤患者的残余意识能力方面显示出高敏感性。其诱发的脑电反应称为

TMS诱发电位 (TMS-evoked potentials, TEPs), 能够从因果角度评估脑内神经网络整合与分化的程度。这种整合与分化共存所产生的复杂性被认为是意识的潜在标志, 使用PCI进行量化。UWS患者表现出典型的缓慢TMS-EEG反应, 伴随低PCI, 而较高PCI则暗示隐蔽意识的存在<sup>[59]</sup>。PCI可以有效弥补传统脑电特征在意识评估中的不足, 研究表明MCS患者的脑电振荡节律存在显著的跨受试者差异, 而通过TMS引起的复杂脑电反应则表现出较为一致的结果<sup>[60]</sup>。此外, 基于PCI的衍生指标也显示出良好的诊断与预后能力。快速扰动复杂指

数 (fast perturbational complexity index, PCIst) 和基于 LZC 的扰动复杂指数 (PCI based on the Lempel-Ziv algorithm, PCI-lz) 能够区分不同意识水平的患者, 特别是 20 Hz 以下频段的 PCIst 可有效区分预后良好与预后不良的患者, 且患者 1 年后 CRS-R 评分与 PCI-lz 及 1~4 Hz、5~8 Hz、9~12 Hz 和 1~45 Hz 频段的 PCIst 存在显著相关性<sup>[61]</sup>。

TMS-EEG 能够捕获皮层内的信息处理和流动, Bai 等<sup>[62]</sup> 的研究表明, TMS 诱导的有效信息流在 DOC 患者中明显减弱, 前额叶、运动皮层和顶叶皮层的双向定向信息流在 DOC 患者中丧失, 此外, VS/UWS 患者的感兴趣区域 (region of interest, ROI) 间交互率显著低于 MCS 患者, 并与临床意识水平相关, 提示有效皮层信息流的中断可以作为意识的关键标志。在另一项研究中, 他们探讨了 TMS 诱发振荡的全局传播与意识之间的关系, 发现 DOC 患者的振荡持续时间显著低于 HC, 且振荡在全脑的传播范围也大幅缩减, 这种时空层面的振荡反应性抑制, 可能反映了 DOC 患者振荡有效网络的破坏。此外, 额区 TMS 诱发的皮层  $\theta$  反应性能够有效区分 UWS 与 MCS 患者, 并与 CRS-R 评分显著相关<sup>[63]</sup>。

TMS-EEG 技术相较于传统 EEG 方法具有高敏感性与客观性, 并能从因果角度评估神经网络的整合与分化等特性, 这些在传统 EEG 方法中较难实现, 可减少误诊风险, 具有广阔的应用前景。但该技术仍然面临诸多技术挑战。首先, TMS 强磁场引起的感应电流会在 EEG 信号中引入大量伪迹。其次, TMS 还可能引发生理学伪迹, 如眨眼伪迹、头皮肌肉收缩伪迹等, 如何干净高效地去除上述伪迹干扰仍是学术界的研究重点。此外, TMS 操作复杂, 刺激参数、靶点因人而异, 难以在常规临床应用中普及。未来, TMS-EEG 的研究应向简化和标准化实验参数设置、自动化分析等方向发展, 进一步提升其对 DOC 病理生理学机制的研究潜力, 从而在 DOC 患者的诊断、预后评估中实现更广泛的应用。

#### 4 总结与展望

脑电标志物在 DOC 患者的诊断与预后中具有重要的临床应用价值。随着技术的发展, 静息态、任务态与基于 TMS-EEG 的多种脑电标志物已经被证明具有区分不同意识水平和预测患者临床结局的潜力。这些发现不仅增强了对 DOC 机制的理解,

还为临床意识水平评估提供了新的量化指标和分析方法。虽然各种脑电标志物都有其独特优势, 能够在一定程度上对 DOC 患者进行诊断和评估, 但目前仍缺乏公认的具有高鲁棒性和广泛泛化能力的脑电标志物。这一现状主要归因于以下几个因素。首先, 不同研究中使用的分析方法、参数设置和实验条件各异, 导致结果的可比性和可复现性较低, 此外, 标志物的性能在不同患者群体或不同研究中心间可能存在差异, 进一步限制了标志物的鲁棒性。其次, DOC 病因的异质性和脑残存功能的复杂性导致患者功能状态的多样性, 且同一患者脑功能随时间的变化 (如日间波动或药物影响), 也可能导致标志物的评估效果不稳定, 同时, UWS 与 MCS 之间的区别并非“全或无”的状态, 而是一个连续体<sup>[64]</sup>, 将不同类型的特征 (如功率、复杂度、网络指标等) 相互融合, 构建高鲁棒性、高泛化能力的意识障碍检测模型是未来的大势所趋。此外, 相较于 fMRI 和 PET, 头皮脑电的空间分辨率较低, 其信号易受容积传导效应的影响。对于浅表皮层活动的研究, EEG 的空间精度通常能够满足需求, 但对于涉及深层脑区或高空间定位的任务, 其应用存在一定的局限性。因此, 建议结合其他具有更高空间分辨率的技术, 或通过源定位算法与优化 EEG 信号处理, 以提高其精准定位能力。未来的研究应着力于以下发展方向: 脑电标志物的标准化研究, 建立统一的分析方法及参数; 结合多模态数据的整合分析能够提供更全面的意识状态评估, 例如将功能性近红外光谱数据与脑电数据相结合, 可能揭示神经活动与血管活动之间的互补信息<sup>[65]</sup>; 随着机器学习和人工智能技术的进步, 结合不同机器学习算法, 开发智能诊断工具, 将有助于实时监测和预测 DOC 患者意识状态的变化, 加速客观脑电指标在 DOC 领域的推广和应用。

#### 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. 临床神经外科杂志, 2017, **14**(2): 102-106, 111  
Yang Y, Wang K, Zhou F, *et al.* J Clin Neurosurg, 2017, **14**(2): 102-106, 111
- [2] Giacino J T, Kalmar K, Whyte J. The JFK coma recovery scale-revised: measurement characteristics and diagnostic utility. Arch Phys Med Rehabil, 2004, **85**(12): 2020-2029
- [3] Reith F C, van den Brande R, Synnot A, *et al.* The reliability of the Glasgow coma scale: a systematic review. Intensive Care Med, 2016, **42**(1): 3-15

- [4] Handschu R, Haslbeck M, Hartmann A, *et al.* Mortality prediction in critical care for acute stroke: severity of illness-score or coma-scale?. *J Neurol*, 2005, **252**(10): 1249-1254
- [5] Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, *et al.* Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*, 2009, **9**: 35
- [6] Cacciola A, Naro A, Milardi D, *et al.* Functional brain network topology discriminates between patients with minimally conscious state and unresponsive wakefulness syndrome. *J Clin Med*, 2019, **8**(3): 306
- [7] Colombo M A, Comanducci A, Casarotto S, *et al.* Beyond alpha power: EEG spatial and spectral gradients robustly stratify disorders of consciousness. *Cereb Cortex*, 2023, **33**(11): 7193-7210
- [8] Di Gregorio F, Porta F L, Petrone V, *et al.* Accuracy of EEG biomarkers in the detection of clinical outcome in disorders of consciousness after severe acquired brain injury: preliminary results of a pilot study using a machine learning approach. *Biomedicines*, 2022, **10**(8): 1897
- [9] Frohlich J, Crone J S, Johnson M A, *et al.* Neural oscillations track recovery of consciousness in acute traumatic brain injury patients. *Hum Brain Mapp*, 2022, **43**(6): 1804-1820
- [10] Wu Y, Li Z, Qu R, *et al.* Electroencephalogram-based brain connectivity analysis in prolonged disorders of consciousness. *Neural Plast*, 2023, **2023**: 4142053
- [11] Riganello F, Vatrano M, Carozzo S, *et al.* The timecourse of electrophysiological brain-heart interaction in DoC patients. *Brain Sci*, 2021, **11**(6): 750
- [12] Gao Q, Hao J, Kang X, *et al.* EEG dynamics induced by zolpidem forecast consciousness evolution in prolonged disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*, 2023, **153**: 46-56
- [13] Bai Y, He J, Xia X, *et al.* Spontaneous transient brain states in EEG source space in disorders of consciousness. *Neuroimage*, 2021, **240**: 118407
- [14] Edlow B L, Claassen J, Schiff N D, *et al.* Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies. *Nat Rev Neurol*, 2021, **17**(3): 135-156
- [15] Toker D, Pappas I, Lendner J D, *et al.* Consciousness is supported by near-critical slow cortical electro-dynamics. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2022, **119**(7): e2024455119
- [16] Wei X, Yan Z, Cai L, *et al.* Aberrant temporal correlations of ongoing oscillations in disorders of consciousness on multiple time scales. *Cogn Neurodyn*, 2023, **17**(3): 633-645
- [17] Maschke C, Duclos C, Owen A M, *et al.* Aperiodic brain activity and response to anesthesia vary in disorders of consciousness. *Neuroimage*, 2023, **275**: 120154
- [18] Hao Z, Xia X, Bai Y, *et al.* EEG evidence reveals zolpidem-related alterations and prognostic value in disorders of consciousness. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 863016
- [19] Toplutaş E, Aydın F, Hanoğlu L. EEG microstate analysis in patients with disorders of consciousness and its clinical significance. *Brain Topogr*, 2024, **37**(3): 377-387
- [20] Wang F, Yang X, Zhang X, *et al.* Monitoring the after-effects of ischemic stroke through EEG microstates. *PLoS One*, 2024, **19**(3): e0300806
- [21] Yu F, Gao Y, Li F, *et al.* Resting-state EEG microstates as electrophysiological biomarkers in post-stroke disorder of consciousness. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1257511
- [22] Liu C, Liu S, Chu C, *et al.* Spatiotemporal electroencephalography microstate analysis in disorders of consciousness//IEEE. 2022 41st Chinese Control Conference (CCC). Hefei, China: IEEE, 2022: 3008-3013
- [23] Chen C, Han J, Zheng S, *et al.* Dynamic changes of brain activity in different responsive groups of patients with prolonged disorders of consciousness. *Brain Sci*, 2022, **13**(1): 5
- [24] Liuzzi P, Mannini A, Hakiki B, *et al.* Brain microstate spatio-temporal dynamics as a candidate endotype of consciousness. *Neuroimage Clin*, 2024, **41**: 103540
- [25] Zhang C, Yang Y, Han S, *et al.* The temporal dynamics of large-scale brain network changes in disorders of consciousness: a microstate-based study. *CNS Neurosci Ther*, 2023, **29**(1): 296-305
- [26] Lei L, Liu K, Yang Y, *et al.* Spatio-temporal analysis of EEG features during consciousness recovery in patients with disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol*, 2022, **133**: 135-144
- [27] Buccellato A, Çatal Y, Bisiacchi P, *et al.* Probing intrinsic neural timescales in EEG with an information-theory inspired approach: permutation entropy time delay estimation (PE-TD). *Entropy (Basel)*, 2023, **25**(7): 1086
- [28] Visani E, Luria G, Sattin D, *et al.* Entropy metrics correlating with higher residual functioning in patients with chronic disorders of consciousness. *Brain Sci*, 2022, **12**(3): 332
- [29] Liu Y, Zeng W, Pan N, *et al.* EEG complexity correlates with residual consciousness level of disorders of consciousness. *BMC Neurol*, 2023, **23**(1): 140
- [30] Porcaro C, Marino M, Carozzo S, *et al.* Fractal dimension feature as a signature of severity in disorders of consciousness: an EEG study. *Int J Neural Syst*, 2022, **32**(7): 2250031
- [31] Naro A, Maggio M G, Leo A, *et al.* Multiplex and multilayer network EEG analyses: a novel strategy in the differential diagnosis of patients with chronic disorders of consciousness. *Int J Neural Syst*, 2021, **31**(2): 2050052
- [32] Li Y, Gao J, Yang Y, *et al.* Temporal and spatial variability of dynamic microstate brain network in disorders of consciousness. *CNS Neurosci Ther*, 2024, **30**(2): e14641
- [33] Wang F, Tian Y C, Zhang X, *et al.* Detecting disorders of consciousness in brain injuries from EEG connectivity through machine learning. *IEEE Trans Emerg Top Comput Intell*, 2022, **6**(1): 113-123
- [34] Wang F, Tian Y C, Zhang X, *et al.* An ensemble of Xgboost models for detecting disorders of consciousness in brain injuries through EEG connectivity. *Expert Syst Appl*, 2022, **198**: 116778
- [35] Gong A, Wang Q, Guo Q, *et al.* Variability of large timescale functional networks in patients with disorders of consciousness. *Front Neurol*, 2024, **15**: 1283140
- [36] Li C, Wang Y, Li W, *et al.* Measure functional network and cortical

- excitability in post-anoxic patients with unresponsive wakefulness syndrome diagnosed by behavioral scales. *Front Neurosci*, 2023, **16**: 1071594
- [37] Kustermann T, Ata Nguenjo Nguissi N, Pfeiffer C, *et al.* Brain functional connectivity during the first day of coma reflects long-term outcome. *Neuroimage Clin*, 2020, **27**: 102295
- [38] Cai L, Wang J, Guo Y, *et al.* Altered inter-frequency dynamics of brain networks in disorder of consciousness. *J Neural Eng*, 2020, **17**(3): 036006
- [39] Cai L, Wei X, Wang J, *et al.* Characterization of network switching in disorder of consciousness at multiple time scales. *J Neural Eng*, 2020, **17**(2): 026024
- [40] Wei X, Lin D, Cai L, *et al.* Characterization of spatial temporal dynamic of brain network in disorder of consciousness via community analysis//IEEE. 2020 39th Chinese Control Conference (CCC). Shenyang, China: IEEE, 2020: 3168-3173
- [41] 尹宁, 杨帆, 李中振, 等. 基于听觉刺激的意识障碍患者脑功能连通性研究. *生物化学与生物物理进展*, 2024, **51**(6): 1434-1444
- Yin N, Yang F, Li Z Z, *et al.* *Prog Biochem Biophys*, 2024, **51**(6): 1434-1444
- [42] Lugo Z R, Pokorny C, Pellas F, *et al.* Mental imagery for brain-computer interface control and communication in non-responsive individuals. *Ann Phys Rehabil Med*, 2020, **63**(1): 21-27
- [43] Wu M, Li F, Wu Y, *et al.* Impaired frontoparietal connectivity in traumatic individuals with disorders of consciousness: a dynamic brain network analysis. *Aging Dis*, 2020, **11**(2): 301-314
- [44] Kim N, Watson W, Caliendo E, *et al.* Objective neurophysiologic markers of cognition after pediatric brain injury. *Neurol Clin Pract*, 2022, **12**(5): 352-364
- [45] Meiron O, Barron J, David J, *et al.* Neural reactivity parameters of awareness predetermine one-year survival in patients with disorders of consciousness. *Brain Inj*, 2021, **35**(4): 453-459
- [46] Zhang K, Li K, Zhang C, *et al.* The accuracy of different mismatch negativity amplitude representations in predicting the levels of consciousness in patients with disorders of consciousness. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1293798
- [47] Murovec N, Heilinger A, Xu R, *et al.* Effects of a vibro-tactile P300 based brain-computer interface on the coma recovery scale-revised in patients with disorders of consciousness. *Front Neurosci*, 2020, **14**: 294
- [48] Spataro R, Xu Y, Xu R, *et al.* How brain-computer interface technology may improve the diagnosis of the disorders of consciousness: a comparative study. *Front Neurosci*, 2022, **16**: 959339
- [49] Dovgialo M, Chabuda A, Duszyk A, *et al.* Assessment of statistically significant command-following in pediatric patients with disorders of consciousness, based on visual, auditory and tactile event-related potentials. *Int J Neural Syst*, 2019, **29**(3): 1850048
- [50] Ferré F, Heine L, Naboulsi E, *et al.* Self-processing in coma, unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Front Hum Neurosci*, 2023, **17**: 1145253
- [51] Perez P, Valente M, Hermann B, *et al.* Auditory event-related “global effect” predicts recovery of overt consciousness. *Front Neurol*, 2021, **11**: 588233
- [52] Naro A, Calabrò R S. Towards new diagnostic approaches in disorders of consciousness: a proof of concept study on the promising use of imagery visuomotor task. *Brain Sci*, 2020, **10**(10): 746
- [53] Rivera-Lillo G, Stamatakis EA, Bekinschtein TA, *et al.* Delta band activity contributes to the identification of command following in disorder of consciousness. *Sci Rep*, 2021, **11**(1): 16267
- [54] Zhang L, Zhang R, Guo Y, *et al.* Assessing residual motor function in patients with disorders of consciousness by brain network properties of task-state EEG. *Cogn Neurodyn*, 2022, **16**(3): 609-620
- [55] Wu W, Xu C, Liang Q, *et al.* Olfactory response is a potential sign of consciousness: electroencephalogram findings. *Front Neurosci*, 2023, **17**: 1187471
- [56] Xu C, Zou J, He F, *et al.* Neural tracking of sound rhythms correlates with diagnosis, severity, and prognosis of disorders of consciousness. *Front Neurosci*, 2021, **15**: 646543
- [57] Xu C, Li H, Gao J, *et al.* Statistical learning in patients in the minimally conscious state. *Cereb Cortex*, 2023, **33**(6): 2507-2516
- [58] Wang X, Yang Y, Laforge G, *et al.* Global field time-frequency representation-based discriminative similarity analysis of passive auditory ERPs for diagnosis of disorders of consciousness. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2024, **71**(6): 1820-1830
- [59] Sinitzyn D O, Poydasheva A G, Bakulin I S, *et al.* Detecting the potential for consciousness in unresponsive patients using the perturbational complexity index. *Brain Sci*, 2020, **10**(12): 917
- [60] Casarotto S, Hassan G, Rosanova M, *et al.* Dissociations between spontaneous electroencephalographic features and the perturbational complexity index in the minimally conscious state. *Eur J Neurosci*, 2024, **59**(5): 934-947
- [61] Wang Y, Niu Z, Xia X, *et al.* Application of fast perturbational complexity index to the diagnosis and prognosis for disorders of consciousness. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*, 2022, **30**: 509-518
- [62] Bai Y, Yang L, Meng X, *et al.* Breakdown of effective information flow in disorders of consciousness: insights from TMS-EEG. *Brain Stimul*, 2024, **17**(3): 533-542
- [63] Bai Y, Gong A, Wang Q, *et al.* Breakdown of oscillatory effective networks in disorders of consciousness. *CNS Neurosci Ther*, 2024, **30**(3): e14469
- [64] 张春云, 杨艺, 别黎, 等. 失匹配负波在慢性意识障碍中的应用现状及进展. *临床神经外科杂志*, 2023, **20**(1): 117-120
- Zhang C Y, Yang Y, Bie L, *et al.* *J Clin Neurosurg*, 2023, **20**(1): 117-120
- [65] Othman M H, Bhattacharya M, Møller K, *et al.* Resting-state NIRS-EEG in unresponsive patients with acute brain injury: a proof-of-concept study. *Neurocrit Care*, 2021, **34**(1): 31-44

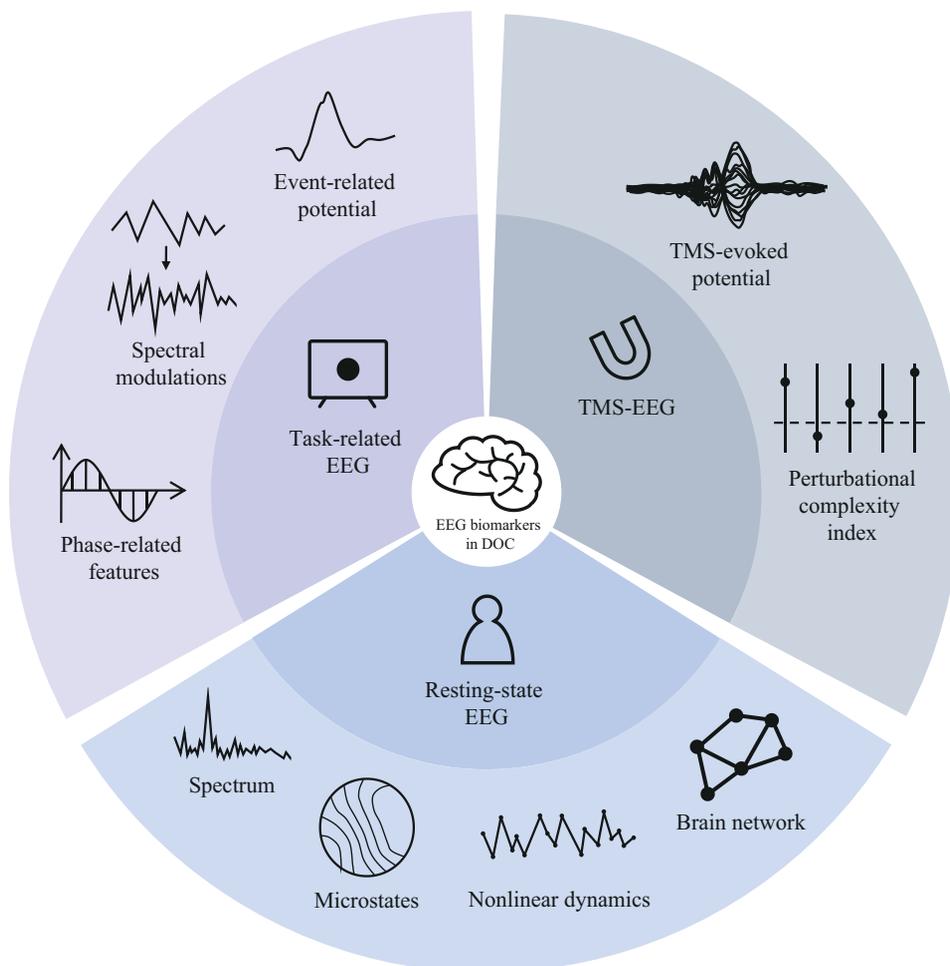
## Applications of EEG Biomarkers in The Assessment of Disorders of Consciousness\*

WANG Zhong-Peng<sup>1,2)</sup>, LIU Jia<sup>1,2)</sup>, CHEN Long<sup>1,2)\*\*</sup>, XU Min-Peng<sup>1,2)</sup>, MING Dong<sup>1,2)</sup>

<sup>(1)</sup>Academy of Medical Engineering and Translational Medicine, Tianjin University, Tianjin 300072, China;

<sup>(2)</sup>Haihe Laboratory of Brain-computer Interaction and Human-machine Integration, Tianjin University, Tianjin 300072, China)

### Graphical abstract



**Abstract** Disorders of consciousness (DOC) are pathological conditions characterized by severely suppressed brain function and the persistent interruption or loss of consciousness. Accurate diagnosis and evaluation of DOC

\* This work was supported by grants from the National Key Research and Development Program of China (2022YFF1202304), The National Natural Science Foundation of China (62376190), and Tianjin Sci-Tech Project (22JCYBJC01430).

\*\* Corresponding author.

Tel: 86-22-83612122, E-mail: cagor@tju.edu.cn

Received: September 20, 2024 Accepted: December 30, 2024

are prerequisites for precise treatment. Traditional assessment methods are primarily based on behavioral scales, which are inherently subjective and rely on observable behaviors. Moreover, traditional methods have a high misdiagnosis rate, particularly in distinguishing minimally conscious state (MCS) from vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome (VS/UWS). This diagnostic uncertainty has driven the exploration of objective, reliable, and efficient assessment tools. Among these tools, electroencephalography (EEG) has garnered significant attention for its non-invasive nature, portability, and ability to capture real-time neurodynamics. This paper systematically reviews the application of EEG biomarkers in DOC assessment. These biomarkers are categorized into 3 main types: resting-state EEG features, task-related EEG features, and features derived from transcranial magnetic stimulation-EEG (TMS-EEG). Resting-state EEG biomarkers include features based on spectrum, microstates, nonlinear dynamics, and brain network metrics. These biomarkers provide baseline representations of brain activity in DOC patients. Studies have shown their ability to distinguish different levels of consciousness and predict clinical outcomes. However, because they are not task-specific, they are challenging to directly associate with specific brain functions or cognitive processes. Strengthening the correlation between resting-state EEG features and consciousness-related networks could offer more direct evidence for the pathophysiological mechanisms of DOC. Task-related EEG features include event-related potentials, event-related spectral modulations, and phase-related features. These features reveal the brain's responses to external stimuli and provide dynamic information about residual cognitive functions, reflecting neurophysiological changes associated with specific cognitive, sensory, or behavioral tasks. Although these biomarkers demonstrate substantial value, their effectiveness rely on patient cooperation and task design. Developing experimental paradigms that are more effective at eliciting specific EEG features or creating composite paradigms capable of simultaneously inducing multiple features may more effectively capture the brain activity characteristics of DOC patients, thereby supporting clinical applications. TMS-EEG is a technique for probing the neurodynamics within thalamocortical networks without involving sensory, motor, or cognitive functions. Parameters such as the perturbational complexity index (PCI) have been proposed as reliable indicators of consciousness, providing objective quantification of cortical dynamics. However, despite its high sensitivity and objectivity compared to traditional EEG methods, TMS-EEG is constrained by physiological artifacts, operational complexity, and variability in stimulation parameters and targets across individuals. Future research should aim to standardize experimental protocols, optimize stimulation parameters, and develop automated analysis techniques to improve the feasibility of TMS-EEG in clinical applications. Our analysis suggests that no single EEG biomarker currently achieves an ideal balance between accuracy, robustness, and generalizability. Progress is constrained by inconsistencies in analysis methods, parameter settings, and experimental conditions. Additionally, the heterogeneity of DOC etiologies and dynamic changes in brain function add to the complexity of assessment. Future research should focus on the standardization of EEG biomarker research, integrating features from resting-state, task-related, and TMS-EEG paradigms to construct multimodal diagnostic models that enhance evaluation efficiency and accuracy. Multimodal data integration (*e. g.*, combining EEG with functional near-infrared spectroscopy) and advancements in source localization algorithms can further improve the spatial precision of biomarkers. Leveraging machine learning and artificial intelligence technologies to develop intelligent diagnostic tools will accelerate the clinical adoption of EEG biomarkers in DOC diagnosis and prognosis, allowing for more precise evaluations of consciousness states and personalized treatment strategies.

**Key words** disorders of consciousness, electroencephalography, EEG biomarkers, diagnosis and evaluation

**DOI:** 10.16476/j.pibb.2024.0415

**CSTR:** 32369.14.pibb.20240415