

L1713 Paradoxical lucidity (Dementia) (2019)

(2024.09.28)

Alzheimers Dement.2019 Aug;15(8):1107-1114.
doi: 10.1016/j.jalz.2019.04.002.Epub 2019 Jun 19.

Paradoxical lucidity: A potential paradigm shift for the neurobiology and treatment of severe dementias 矛盾的清醒 性：神經生物學和嚴重失智治療的潛在範式轉變

[George A Mashour¹](#), [Lori Frank²](#), [Alexander Batthyany³](#), [Ann Marie Kolanowski⁴](#), [Michael Nahm⁵](#), [Dena Schulman-Green⁶](#), [Bruce Greyson²](#), [Serguei Pakhomov³](#), [Jason Karlawish⁹](#), [Raj C Shah¹⁰](#)

Free article

Abstract

Unexpected cognitive lucidity and communication in patients with severe dementias, especially around the time of death, have been observed and reported anecdotally. Here, we review what is known about this phenomenon, related phenomena that provide insight into potential mechanisms, ethical implications, and methodologic considerations for systematic investigation. We conclude that paradoxical lucidity, if systematically confirmed, challenges current assumptions and highlights the possibility of network-level return of cognitive function in cases of severe dementias, which can provide insight into both underlying neurobiology and future therapeutic possibilities.

已經觀察到嚴重失智患者意想不到的認知清醒和溝通，尤其是在死亡前後，已經被觀察到並進行了軼事報導。在這裡，我們回顧了對這種現象的已知內容，這些

現象為系統調查的潛在機制、倫理影響和方法論考慮提供了見解。我們得出的結論是，如果系統地證實了悖論的清醒性，則挑戰了當前的假設，並強調了在嚴重失智症的情況下認知功能網路水平恢復的可能性，這可以深入瞭解潛在的神經生物學和未來的治療可能性。

Full text

1. 引言

在過去的兩個世紀里，據報導，長期失智患者在死亡前的幾天和幾周內精神上出乎意料或自相矛盾的精神清醒，但科學調查很少。就本文而言，矛盾清醒（PL）是指由於進行性和病理生理學的失智過程，假定已永久失去連貫語言或行為互動能力的患者發生意外的、自發的、有意義且相關的交流或聯繫。在這裡，我們關注失智患者背景下的 PL，當觀察者（家庭成員、護理人員、衛生專業人員和/或其他人）記錄連貫的語言或行為交互能力喪失時。我們將所有具有推測或確診神經退行性病因的進行性失智納入此考慮範圍。如果在神經退行性變引起的失智患者中系統地檢查和確認 PL 的這種現象，我們的假設是，必須修改當前失智作為結構神經病理學不可阻擋和不可逆過程的框架，以包括病理生理學的可逆和功能方面，即使在後期也是如此。為了探索這種可能性，美國國家老齡化研究所於 2018 年 6 月召開了一次研討會，以審查支持和反對 PL 存在的證據，並就研究議程徵求意見。研討會上代表了具有 PL、失智、神經病學、老年病學、精神病學、護理學、神經生物學、意識、倫理學、語言學和臨床研究方法學專業知識的研究人員。在這裡，我們介紹了證據的現狀，回顧了關於 PL 現象及其生物學合理性的相關研究，在證據基礎中建立聯繫以開始制定機制模型，討論相關的倫理問題，併為未來的研究議程提供建議。這一研究路線的最終含義涉及對神經生物學和失智患者護理的根本重新考慮。

2. 關於 PL 的瞭解

已經觀察到並記錄了失智患者的認知波動，但通常在疾病早期或中度階段的患者中[1].Nahm 等人。[2],[3],[4]收集了文獻報告，巴蒂亞尼[5]從醫生、護士和護理提供者中為期 12 個月的回顧性調查中收集報告，通常基於患者死亡前不久時間。由於這些研究集中在死亡前後的時間，因此在這種情況下的現象有時被稱為終末清醒[2],[3],[4]，但在這裡，我們將保留 PL 的名稱。在似乎與死亡無關的嚴重神經退行性疾病中，認知能力劇烈波動的軼事報告可以在非學術來源中找到；一項針對嚴重失智患者清醒發作的人群研究也沒有提到似乎與患者死亡特別相關的發作[6].PL 也見於腫瘤、腦膿腫、卒中和腦膜炎患者[3],[4]以及在死亡

前不久醒來的昏迷患者[7],[8].然而,我們在這裡的重點是涉及嚴重失智的病例,包括以下與時間和持續時間相關的考慮因素。

在 49 例病例的樣本中,許多病例患有失智症,43% 的 PL 發作發生在生命的最後一天,41% 發生在死亡前 2-7 天內,10% 發生在死亡前 8-30 天內[2].

在 Nahm 的增強案例集中[3],失智患者的 PL 似乎主要發生在死亡前 1-2 天內。這與巴蒂亞尼的研究一致[9]的失智患者。在 38 個病例描述中,44% 發生在死亡前 1 天內,31%發生在死亡前 2-3 天內,6%發生在死亡前 4-7 天內。同樣,在一項關於臨終經歷的研究中,一家療養院的護理人員中有十分之七報告說,他們觀察到失智和意識模糊的患者在過去五年中在死亡前幾天變得清醒[10].

在 Batthyany 收集的 38 個案例中[5],3% 的清醒發作持續不到 10 分鐘,16% 持續 10-30 分鐘,24% 持續 30-60 分鐘,29% 持續數小時,11% 持續一天,5% 持續數天。然而,PL 的發作也可能很短暫,只持續幾秒鐘,患者可能只說幾句話,表達與特定情況相關的有意義的事情。因此,PL 顯示出相當大的程度和多樣性。在死亡前不久發生的清醒發作可能伴有所謂的臨終幻覺,例如,已故親人的幻覺[11].

缺乏系統的研究來評估嚴重失智患者清醒間期的神經學基礎以及流行病學和現象學特徵 [12].同樣,儘管存在評估失智患者認知能力波動的工具[13],目前尚無描述疾病進展晚期發生的清醒發作的程度和定性方面的特定量表。

3. 相關現象

有許多與失智中的 PL 相關的現象已經得到了更廣泛的研究,可能提供機制見解,並可能證明生物學的合理性。瀕死體驗 (NDE) 和意外的喚醒現象具有 PL 表面上自相矛盾的性質,但通常有系統神經科學的解釋。在本節中,我們將考慮瀕死體驗和其他意外行為恢復或體驗的現象。

自古以來,瀕死體驗就存在於各種文化中,可以說是與失智中的 PL 最密切相關的現象,特別是當後者發生在死亡前時。瀕死體驗代表了在臨床死亡或大腦功能減退的情況下豐富的現象學經驗[14],[15],[16].與失智的 PL 類似,直到 2000 年代初,瀕死體驗主要以軼事、回顧性或案例研究的形式報導。2001 年,兩項針對心臟驟停患者佇列的前瞻性流行病學研究顯示,該人群中瀕死體驗的發生率可能高達 18%[17],[18],這比僅從病例報告預測的要常見得多。關於瀕死體驗的生理學病因,有許多一般的假設,包括快速的眼動睡眠樣狀態[19]或內源性釋放致幻劑[20].

據報導,在重症監護或手術環境中的垂死患者在額葉蒙太奇腦電圖中可表現出電活動激增[21],[22],[23]。然而,這種電湧與瀕死體驗現象學的相關性尚不清楚,因為這種電湧只反映了一種非特異性放電,這歸因於神經元放電在與缺氧和膜完整性喪失相關的興奮性毒性級聯反應中的不協調活動。心臟和呼吸停止的啮齒動物模型中的實驗複製了額葉電活動的激增,但進一步證明瞭額葉和後皮層之間的

功能和方向連接增加，這類似於在人類中發現的意識的神經相關性 [24]。對啮齒動物的後續研究證實了心臟驟停后這種大規模皮質通訊的激增，並詳細描述了相關的神經化學激增[25]。瀕死體驗調查從軼事到病例報告到流行病學再到機械調查的進展可能為未來失智 PL 的研究計劃提供資訊。

認知功能或喚醒還有其他形式的反常改善可能與 PL 相關。例如，促進睡眠的藥物唑吡坦已被證明可以增強植物人狀態患者的覺醒和行為恢復 [26]。唑吡坦似乎會引起所謂的反常代謝和血管變化[27],[28]。然而，這種變化已經在意識障礙的中迴路模型的背景下進行了解釋[29]。同樣，已發現自閉症兒童在發燒的情況下在多個領域都表現出康復跡象[30]。這兩種情況（植物人狀態下的唑吡坦和自閉症時的發熱）具有無序神經網路的共同特徵，該神經網路在擾動后恢復功能，這通常會在正常大腦中產生抑鬱或雜亂無章的效果。

最近在麻醉劑誘導的無意識方面的工作報告了一種被稱為反常出現的現象。在用異氟醚麻醉的動物中，添加靜脈麻醉劑氯胺酮會誘導更深的無意識狀態（如爆發抑制的出現所示） [31]。然而，儘管麻醉狀態較深，但用氯胺酮治療的動物從昏迷中恢復的速度比對照組快 44%。這個表面上的悖論，即一種更深刻地使大腦癱瘓但使其能夠更快地恢復功能的干預，與前額葉皮層中增強的膽鹼能張力有關。一項後續研究表明，儘管持續使用吸入全身麻醉劑，但前額葉皮層中痛苦的乙醯膽鹼受體實際上可以逆轉麻醉狀態 [32]。在大腦全身麻醉劑的臨床水準下，這種功能的恢復也可以通過中迴路模型來解釋，突出涉及基底前腦的膽鹼能系統 [33]。

同樣重要的是要注意，有證據表明，在表面上具有破壞性的結構性腦損傷的情況下，意識和自我得以保留。例如，被診斷為植物人狀態的患者表現出這種隱蔽的意識，失去了與世界行為互動的能力，但能夠通過大腦活動表現出意志，這是通過功能性磁成像識別的 [34]。因此可以想像，在某些情況下，失智患者可能具有保留的自我，除了 PL 等零星病例外，無法進行行為參與。

總之，有些現象類似於失智中的 PL，代表神經功能的意外或表面上自相矛盾的恢復，並帶有系統神經科學的解釋。在下一節中，我們推測這些相關現象的神經生物學如何被更廣泛地研究，可能為嚴重失智中 PL 的機制理解提供資訊。

4. PL 的可能機制

幾種形式的失智，包括阿爾茨海默氏症失智，在很大程度上與大腦皮層和海馬體的不可逆退化有關，導致混亂、定向障礙和記憶喪失等癥狀 [35],[36]。因為 PL 的發作發生得相當突然，所以神經元的再生不太可能解釋它們。這種波動可能反映了信號級聯、突觸修飾、神經元網路相互作用的複雜調整，並且可能反映了神經毒性蛋白引起的慢性功能抑制的暫時逆轉或補償[37]。我們承認，不同類型的失智存在不同的認知波動模式[38],[39]，例如路易體失智。如介紹，我們的重點是

在神經退行性變的功能後果被認為是不可逆的時戲劇性的行為恢復，儘管缺乏對一系列失智症在整個病程中的認知波動機制的更全面理解。

還沒有關於 PL 的神經科學研究，因此，任何機制框架都必須被認為是推測性的。然而，前面描述的相關現象說明瞭 PL 的生物學可能性，併為潛在機制提供了一些見解。因為 PL 的發作通常發生在死亡前，所以與瀕死體驗相關的新出現的神經生物學數據是相關的。如前所述，在重症監護或手術護理環境中，已在人類死亡前觀察到神經生理學活動的激增[21],[22],[23]以及心臟或呼吸停止後的實驗性啮齒動物模型[24]。因此可以想像，一些患有嚴重失智的患者在死亡前也可能經歷神經生理活動的激增，這表現為清醒發作。此外，從大鼠窒息兩分鐘後評估神經化學的研究推斷[25]，隨著氧氣和葡萄糖水準的下降或波動，神經遞質水準可能會激增，從而導致大腦的短暫或亞穩啟動。然而，這種電活動或神經遞質釋放的激增並不能解釋如何增強整個大腦的同步或通信，這已經在垂死的大鼠中觀察到，這可能解釋了嚴重失智患者強制性行為的自發恢復。可能需要網路級別的解釋。

複雜網路的動力學與神經功能相關，並且在物理學領域已經被研究了很長時間。在一段時間不活動或損傷後，非生物網路會自發恢復，這是有先例的[40]。事實上，與「振幅死亡」和「振蕩死亡」相關的網路概念可能適用於在死亡前後大腦功能網路崩潰之前觀察到的神經生理學相乾性激增。使用 Stuart-Landau 模型，一項研究描述了這種振蕩如何自發地“復活”的動力學。[41]而另一項研究描述了這種振蕩的復興如何伴隨著整個網路的節奏性和動態活動[42]。這些概念也在神經元模型中被實例化，得出的結論是，在稀疏連接的網路中神經元抑制的某個點上，神經元活動存在違反直覺的“重生”[43]這在整個網路中都有所體現。此外，當大腦網路中樞受到抑制時，快速和非線性同步（有時稱為“爆炸性同步”）的條件與覺醒有關[44]，與失智一樣[45]。

因此，儘管 PL 的機制尚不清楚，但有證據表明，垂死或缺氧的大腦會產生神經化學和神經電湧，這可能與複雜系統的網路動力學有關，並可能產生表現為清醒行為的自發網路整合。我們強調這是推測性的，但可以調查已應用於阿爾茨海默病的大規模大腦網路的計算建模研究，以建立嚴重失智患者中這種網路現象的基礎可信度。還必須注意的是，PL 可能沒有一種獨特的機制僅限於死亡前幾天，而是在疾病較輕的階段的認知波動中常見的機制[12],[13]。此外，系統因素的變化，而不是內在的神經動力學，可能驅動導致清醒發作的因果機制。例如，帕金森病失智患者的一個病例報告能夠將認知波動與陣發性低血壓發作相關聯[46]。因此，在 PL 的機制中還必須考慮全身生理因素。

5. 道德考慮

除了重要的神經生物學意義外，PL 還具有重要的倫理意義。嚴重失智症患者是脆弱的，這個術語描述了絕對或相對沒有能力保護自己的權益的狀態。脆弱性的

一個原因是缺乏足夠的決策能力。表達語言的障礙可能會阻礙患者陳述選擇的能力，而記憶和執行功能的障礙可能會導致理解或欣賞不足[47]。因此，該人可能無法提供參與與 PL 相關的研究的知情同意書。脆弱性的另一個原因是居住在長期護理機構中。從某種意義上說，這個人受到了限制，因此受到了管理機構的人的意願的不當影響。大量的倫理學研究已經找到了解決這些脆弱性原因的方法[40],[48]。它們包括允許的研究風險閾值（稱為最小風險）、代理知情同意的標準，以及涉及在長期護理機構生活或工作的人員的研究的審查和批准程式。科學家和機構審查委員會還可以借鑒先前對嚴重失智患者的研究作為先例，以評估專注於 PL 的研究的風險和益處，包括對接近生命末期的嚴重失智患者的神經影像學[49]或測試藥物以改變行為[50],[51]。

與 PL 相關的研究和臨床轉化應借鑒道德框架。對嚴重失智症患者的大部分護理倫理都體現在一個框架中，該框架認識到需要尊重這個人的“過去”和“現在”自我[52]。“然後的自我”描述了這個人在失智之前或疾病早期階段的價值觀和偏好。有些人將這些偏好記錄在生前遺囑等檔中。“現在的自己”描述了患有更晚期失智症的人，他們的價值觀和偏好與沒有致殘性認知障礙時明顯不同或無法表達它們。PL 可以說彌合了這種緊張關係。“當時的自我”的一個方面是由“現在的自己”呈現的。未來的研究人員將必須更好地瞭解 PL 的觀察如何影響照顧失智患者的人的社會和情緒反應，從而影響他們照顧患者的方式。隨著我們深入瞭解 PL 的藥理學和神經生物學，渴望帶出“當時的自我”的善意家庭、研究人員和臨床醫生可能會熱衷於嘗試干預措施，以促進其發生的頻率和強度。這種態度可能會扭曲對收益的期望，以至於他們誤解或未能認識到干預的負擔、風險和不確定性。

6. 制定研究計劃

目前對 PL 現象的理解僅限於軼事和案例研究，並且受到選擇偏倚和回憶偏倚的影響。為了使 PL 代表挑戰當前失智範式的關鍵反實例，必須進行系統的研究。迄今為止，關於 PL 或相關形式的清醒的研究很少[1],[6]，並且目前的文獻存在局限性。當清醒發生時，驗證家人和員工的清醒體驗是一個理想的實踐目標，但需要明確定義 PL 現象，以區分家庭和工作人員可能稱之為“好日子”，因為認知能力顯著和意外地改善，與“好日子”是由於情緒和行為改善[53],[54],[55]。同樣，需要區分與某些類型的失智（例如路易體失智）相關的清醒和認知波動，這些波動可能與注意力和警覺性提高有關[12]或譫妄消退[56]，但這並不一定反映出意想不到的認知功能水準，對當前的失智概念構成挑戰。

鑒於缺乏關於失智 PL 的文獻，其系統研究圍繞使用定量和定性方法帶來了許多挑戰和機遇，這些方法可以描述這種現象及其神經生物學，確定潛在的研究參與者和環境，並開發有效的工具和技術用於數據捕獲。

6.1. 描述現象的方法

在測量或評估失智的 PL 之前，必須定義要測量的內容。考慮哪些測量策略可能適用於定義當前已知的特徵不佳的現象也很重要。兩種不同但相關的方法與失智 PL 的測量相關：氣候測量法和心理測量法[50],[57]。臨床計量學是一門使用專家判斷來測量臨床現象的科學，用於構建具有表面效度的簡短而有用的臨床指標（一組異質指標）。這種方法的一個例子是開發用於評估新生兒的 Apgar 評分。測斜方法雖然對研究人員不太熟悉，但可以推動一個領域的發展，尤其是在測量開發的早期階段。心理測量開發是更傳統的方法，涉及以理論和臨床洞察力為指導的統計方法（即因數分析、潛在類別分析）。這些測量經過嚴格定義、設計，並用於開發理論概念的結構有效性的證據。

除了使用的測量策略外，幾種定性研究方法也可用於描述失智本身的 PL 以及患者、家庭和臨床醫生如何體驗這種現象。德爾菲法提供了一種系統的方法，用於確定對沒有太多可用數據和/或不適合實驗方法的現象的專家共識[58]。Delphi 方法探索失智 PL 的潛在用途包括（1）將其定義為一個基本概念，例如，我們應該如何定義 PL？（2）根據不完整的證據進行估計，例如，可能的全球患病率是多少？（3）進行預測，例如，什麼會增加個體在失智症中患 PL 的機會？（4）確定集體價值觀，例如，失智 PL 的哪些方面應該優先進行研究？這種方法的一個優點是，專家可以利用現有證據以及他們的專業和個人經驗來為共同定義做出貢獻[58]。

6.2. 解釋現象的方法

像 PL 這樣不完全表徵的現象需要定性和定量的探索。除了描述清醒體驗及其表達範圍外，研究議程還應包括（1）建立患病率估計；（2）確定設置和資訊來源；（3）確定將觀察數據與成像、病理學和神經生物學數據相結合的方法；（4）確定最終用戶參與調查的最佳方法；（5）使用適當的數據捕獲方法。由於大多數病例是在生命末期報告的，因此長期護理機構是其研究的合理背景[4]。確定患病率的研究可能從工作人員根據療養院、臨終關懷機構（基於設施和家庭）和“家庭醫院”計劃的預定抽樣框架進行估計開始[59]。例如，在美國，大約有 15,640 家療養院照顧 140 萬人，其中 65% 患有失智症[60]。此外，70% 的失智患者在這些療養院死亡[61]。在更高品質的環境中，一致地分配療養院工作人員是最佳實踐，因為它讓工作人員有機會在較長時間內熟悉住戶。因此，在遵循這種做法的這些環境中可能更容易觀察到清醒的實例[62],[63]。

研究失智 PL 的另一個潛在機會是將研究問題與神經退行性疾病研究網路聯繫起來，例如 27 個國家老齡化研究所資助的阿爾茨海默病中心 [64]或德國神經退行性疾病中心[65]。這些相互關聯的中心通過系統地跟蹤特徵明確的失智患者

群體，成倍地增加了我們對神經退行性疾病的理解。它們是豐富的縱向數據（臨床和生物標誌物）存儲庫，可以與觀察數據相結合並探索潛在的因果機制。

6.3. 捕獲數據的方法

技術可用於支援縱向監測，並有可能捕獲和分析事件。音訊和視頻錄製技術都可用於創建這些事件的客觀記錄，並將補充定性方法。由於這些罕見事件中的大多數預計發生在生命的末期，因此專注於在長期護理機構中捕獲數據可能最有成效。然而，在長期護理機構中使用音訊和視頻錄製技術會帶來一些技術和後勤挑戰。技術挑戰包括選擇和定位設備，以最大限度地提高數據品質並最大限度地減少對被監控個人（例如護理人員、室友、工作人員和訪客）的干擾。已經研究了社交輔助機器人設備在家庭、長期護理機構和日托機構中用於各種失智嚴重程度[66],[67],[68]。除了預期的治療目的外，這些設備還可以重新用作環境聲音和視頻的無源記錄器。鑒於監測清醒事件可能需要很長時間，應探索自動語音辨識和音訊和視頻事件檢測，以便從記錄數據中索引和檢索資訊。鑒於預期的低發作頻率，評估索引系統的重點應放在最大限度地提高其敏感性上。

7. 研究和政策的下一步

系統描述 PL 的下一步可以從資助者支持監控技術的發展開始，如前所述。資助者還可以促進大規模觀察數據收集，以標準化疑似 PL 事件的報告，從而通過新創建的登記處和/或現有研究網路推進描述和定義。

阿爾茨海默病中心[58]、阿爾茨海默病神經影像學計劃[69]、腦健康登記處（<https://www.brainhealthregistry.org/>）和其他大型失智綜合數據收集工作可以添加 PL 監測模組。通過這些來源獲得的縱向臨床、遺傳和生物標誌物數據將極大地受益於因果、允許和/或抑制機制的識別。認知波動的測量[17]可以包含在正在進行的縱向研究中，有助於確定先前認知波動的頻率或品質是否與 PL 有任何關係。這種心理測量也可以作為進一步量表開發的基礎，以便能夠從提供者和家庭收集有關 PL 的系統數據。收集失智相關和潛在 PL 相關數據，例如，與認知波動相關的心血管不穩定[46]，將擴大對這種現象的理解，同時也增加了對臨床失智綜合症的瞭解。如前所述，計算建模研究，特別是通過更廣泛的結構和功能神經影像學數據收集，可以促進對這一現象的理解。

下一步還包括利用公民科學鼓勵個人制定有關 PL 監測的預先護理說明。例如，可以在預先護理計劃檔中規定「清醒觀察」，因為個人可能希望捕捉和優化有意義的臨終事件的可能性，並有可能與與親人在病前互動的可能性聯繫起來。患者宣導組織和資助者可以為這些策略提供資訊。

後續步驟也可以擴展到審查臨終關懷指南。如果確定了 PL 與特定臨床和藥物干預之間的聯繫，則需要重新考慮生命末期疼痛和激越的管理，並有可能修改護理質量指標。

8. 總結

意外的清醒發作發生在失智患者中，對於他們觀察到的連貫溝通能力喪失和相關的行為後遺症被認為是不可逆的。如果得到系統驗證，神經生物學的意義是大腦 - 即使在嚴重失智的情況下 - 也能夠訪問功能網路，以產生有意義的通信和與世界的互動。這將促使人們重新考慮當前的失智範式，在系統神經科學方法中尋找新的治療干預途徑。我們提供了支援清醒的悖論表現的生物學可能性的例子，以及未來研究的系統和倫理方法。失智症給患者、護理人員、臨床醫生和社會帶來了沉重的負擔。鑒於對神經退行性疾病的性質有獨特見解的潛力，以及可能導致新干預措施的機制解釋的潛力，有必要對 PL 的潛在機制進行進一步研究。

情境研究

- 1.
系統評價：一個多學科專家小組評價了與嚴重失智患者意外或矛盾的認知清醒相關的病例報告和科學研究。
- 2.
解釋：儘管似乎存在不可逆轉的功能限制，但矛盾的清醒似乎發生了，並且可能由系統神經科學和網路科學來解釋。
- 3.
未來方向：矛盾的清醒性挑戰了嚴重失智的某些概念;矛盾的清醒的發生率、機制和倫理影響值得進一步研究。