

功能磁共振成像技术在神经心理疾病研究中的应用

狄海波 单春雷 秦鹏民 翁旭初

Ogawa 等^[1]于 1990 年首次在活体大鼠显示了血氧浓度对脑血管显影的影响,奠定了功能磁共振成像(fMRI)的实验基础。1991 年 Kwong 小组^[2]和 Ogawa 小组^[3]分别在美国哈佛大学麻省总医院和明尼苏达大学独立完成了世界上第一批人脑 fMRI 实验,从而揭开了脑功能研究历史的崭新一页。该项技术以脱氧血红蛋白为内源性对比剂,是一种完全不需要放射性核素和其他对比剂的非侵入性体层扫描成像技术,并具有较高的空间分辨力和可在同一个体反复测量的特点,从而大大提高了定位的准确性。目前相关研究已经成为神经科学、心理科学和认知神经科学领域最为活跃的研究方向。而随着数据采集和分析技术的发展以及基础研究的积累,fMRI 近年来也开始逐渐应用于临床神经科学的研究,并取得了令人瞩目的成就,该项技术正逐渐从基础研究走向临床应用^[4]。

由于 fMRI 具有较为精确的定位能力,很早即应用于神经外科手术患者重要功能区的定位,辅助神经外科医师制定手术计划以减轻甚至避免手术引起的并发症。fMRI 还被广泛应用于脑卒中、癫痫、帕金森病和阿尔茨海默病等中枢神经系统疾病,以及抑郁症、精神分裂症等精神疾病的临床应用研究,也被应用于高血压、慢性肝病、甲状腺疾病等外周疾病对中枢神经系统影响的研究。

fMRI 应用于临床主要有两个目的。其一,是直接用于临床诊断和治疗的探索,例如手术前的功能定位和癫痫病灶的定位;其二,以患者为研究对象,探讨某种认知过程的神经机制,如通过失语症患者的 fMRI 研究,考察语言功能的神经基础。基于作者的工作基础和所熟悉的研究领域,本文选择性地讨论严重意识障碍和单纯失读症两种疾病的 fMRI 研

究,前者着重探讨临床应用潜力,后者主要研究阅读功能的神经基础。

一、严重意识障碍的研究

严重意识障碍状态包括植物状态生存(vegetative state, VS)和最小意识状态(minimally conscious state, MCS)。对二者的鉴别诊断是临床实践中迫切需要解决的难题之一。植物状态生存患者有睡眠-觉醒周期,但缺乏对自身和环境的觉知;有少数但确定的行为证据显示,最小意识状态患者具备对自身或环境的觉知^[5]。确定患者是否存在觉知是诊断的关键。觉知系指被观察者的主观体验,行为表现仅是它的外在表达。目前临床主要依据患者的床旁行为测验,而这仅是检测者根据测验当时所观察到的行为反应的主观推论。另外,对于严重意识障碍患者(尤其是外伤所致意识障碍患者),其运动表达系统常不稳定且十分局限,行为判断本身的准确性亦难以保证。据文献报道,常规行为诊断方法的误诊率可高达 43%^[6]。由于认识到行为测验存在不可克服的严重缺陷,近年来人们开始寻求功能影像学等更为客观和内在的检测手段。

1. 对功能影像学研究的回顾 Laureys 及其研究团队^[7-9]应用功能影像技术系统地观察了植物状态生存患者对视觉闪烁、滴答声以及能引发正常人明显痛觉反应的高强度方波电脉冲等相对简单的视觉、听觉和躯体感觉通道刺激的脑反应模式,发现简单刺激仅引起植物状态生存患者初级感觉皮质功能的激活,缺乏较高级联合皮质功能的激活,这种仅有初级感觉皮质功能激活的模式称为植物状态生存患者的“典型激活模式”。而更值得重视的是一些能够引起高级联合皮质功能激活的研究工作。例如 de Jong 等^[10]应用正电子发射体层摄影术(PET)对 1 例 16 岁外伤性植物状态生存患者在听母亲讲故事时的脑激活情况进行检测,将其听母亲讲故事与听无意义词语时的脑激活图像相减时,出现了右侧颞中回、前扣带回头端和中央前回下部的

作者单位:310036 杭州师范大学基础医学部生理教研室(狄海波);中国科学院心理研究所脑高级功能研究实验室(单春雷,秦鹏民,翁旭初)

通讯作者:翁旭初

激活。Owen 等^[11]联合使用 fMRI 和 PET,发现不同认知水平的听觉刺激可引发不同级别的脑区激活。Staffen 等^[12]的研究结果显示,将呼唤患者自己名字与呼唤他人名字的脑活动相减时,出现双侧前额叶皮质区(MPFC)、左侧颞顶叶皮质区和上额叶皮质区的激活。这些个案提示,部分植物状态生存患者存在由复杂刺激引发的比前述“典型激活模式”所涉及激活区更大的“非典型”脑反应。

那么,这些激活是否具有临床价值呢?1 例脑炎后处于植物状态生存的患者,发病后 4 个月行 PET 检查,结果发现熟悉面孔的刺激可以激活梭状回面孔识别区域及其周围的视联合皮质;2 个月后,患者部分意识恢复^[13]。Owen 等^[14]对 1 例外伤性植物状态生存患者行 PET 检查,当言语引发的脑激活减去物理量相当的噪声引发的脑激活时,患者双侧颞上回和左侧颞平面被激活;随后,部分行为功能好转。Bekinschtein 等^[15]应用 fMRI 对 1 例植物状态生存患者进行检测,结果显示听单词时患者左侧听皮质和纹状区视皮质接近楔前叶处被激活;2 个月后,该患者转变为最小意识状态。这些个案报道均强烈提示,早期高级皮质的选择性激活与患者日后的意识恢复之间存在可能的相关性。

2. 唤名刺激的 fMRI 研究 复杂刺激引起的植物状态生存患者初级感觉皮质以外功能的激活与患者意识恢复之间的关系,是一值得深入研究的问题。关键是如何选择适宜的刺激,其中熟悉声音唤名(SON-FV)可能是较好的选择,理由是:(1)受试者本人名字刺激产生的“鸡尾酒会”效应提示该刺激能够优先进入意识^[16]。(2)有研究指出,与其他情绪刺激相比,复杂刺激中的唤名刺激能使最小意识状态患者产生更大的脑激活^[17]。(3)最近的事件相关电位(ERP)观察数据显示,熟悉声音唤名比非熟悉声音唤名所引起的 P300 的幅度更大^[18]。(4)熟悉声音唤名是植物状态生存患者护理中最常采用的方法。因此,我们应用 fMRI 观察了一组临床诊断明确的严重意识障碍患者(7 例植物状态生存和 5 例最小意识状态)对熟悉声音唤名刺激的皮质反应^[19],研究结果显示(图 1):(1)熟悉声音唤名引起 5 例植物状态生存患者出现初级听皮质功能激活(“典型激活模式”),于个体水平印证了以往认为的植物状态生存患者保存孤立初级感觉皮质功能的结论。(2)熟悉声音唤名引起 2 例植物状态生存患者和 5 例最小意识状态患者高级听联合皮质功能的激活(“非

典型激活模式”),3 个月后的行为测验显示这 2 例植物状态生存患者已转变为最小意识状态。上述结果提示,熟悉声音唤名引起的“非典型激活模式”可将自发转归的植物状态生存患者从永久性植物状态生存患者中区分出来,因此该激活模式可能具有预测价值。与此同时,我们的数据还显示,一些向最小意识状态转变的植物状态生存患者,通过 fMRI 检测出的认知水平的改善可能比目前认为最好的行为测验量表所显示的床旁行为改善还要早几个月,故熟悉声音唤名引起的“非典型激活模式”也许具有诊断价值。其结论是,应用 fMRI 检测患者对熟悉声音唤名的脑反应,有望成为将来预测和诊断患者植物状态生存的重要辅助手段。

3. 事件相关电位研究 事件相关电位是另一可以客观检测意识状态的脑功能检测技术。相对于 fMRI,事件相关电位更灵活、简便,能够在床旁进行检测,并容易控制患者的状态(在实验过程中可观察到其是否睁眼)。在事件相关电位波形中,N1 和 P2 反映对外界刺激的基本感觉过程;失匹配负波(MMN)反映对外界刺激的自动区分过程;P300 所呈现的是更深层次的刺激区分过程;P600 和 N400 则反映语义加工过程。通过这些不同的波形可以全面了解植物状态生存患者残存脑功能的状态^[20]。现已发现事件相关电位与 fMRI 有相似的功能,反映初级感觉皮质及更低级的脑功能的波形,如 N100 更易在植物状态生存患者中出现^[21,22];MMN 和 P300 是另外两种常用来对严重意识障碍患者残存脑功能进行研究的波形。MMN 对植物状态生存患者的意识恢复具有一定的预测作用^[20,21,23],但由于其出现率较低,不是一项预测意识恢复的敏感指标^[24-26]。关于 P300 的预测作用尚存有争议,有些学者认为 P300 对意识的恢复具有较好的预测作用^[21,27],但近期对 P300 采用严格统计检验的研究持不同观点^[20,28]。Schoenle 等^[29]采用语义不通的句子对植物状态生存患者的语义理解能力进行检测,结果发现 12%植物状态生存患者显示出清晰的 N400;Kotchoubey 等^[20]也发现 N400 对患者的意识恢复具有预测作用。N400 的缺点在于振幅较小,波形难以辨认。已有报道证明,复杂刺激比简单刺激更易诱发脑活动^[30,31]。

针对以上各种波形的优缺点,我们应用唤名刺激,观察由唤名诱发的失匹配负波(NAME-MMN)和 P300 对意识恢复的预测作用。共纳入 12 例患者,其中 6 例呈植物状态生存、4 例昏迷、2 例呈最小意识

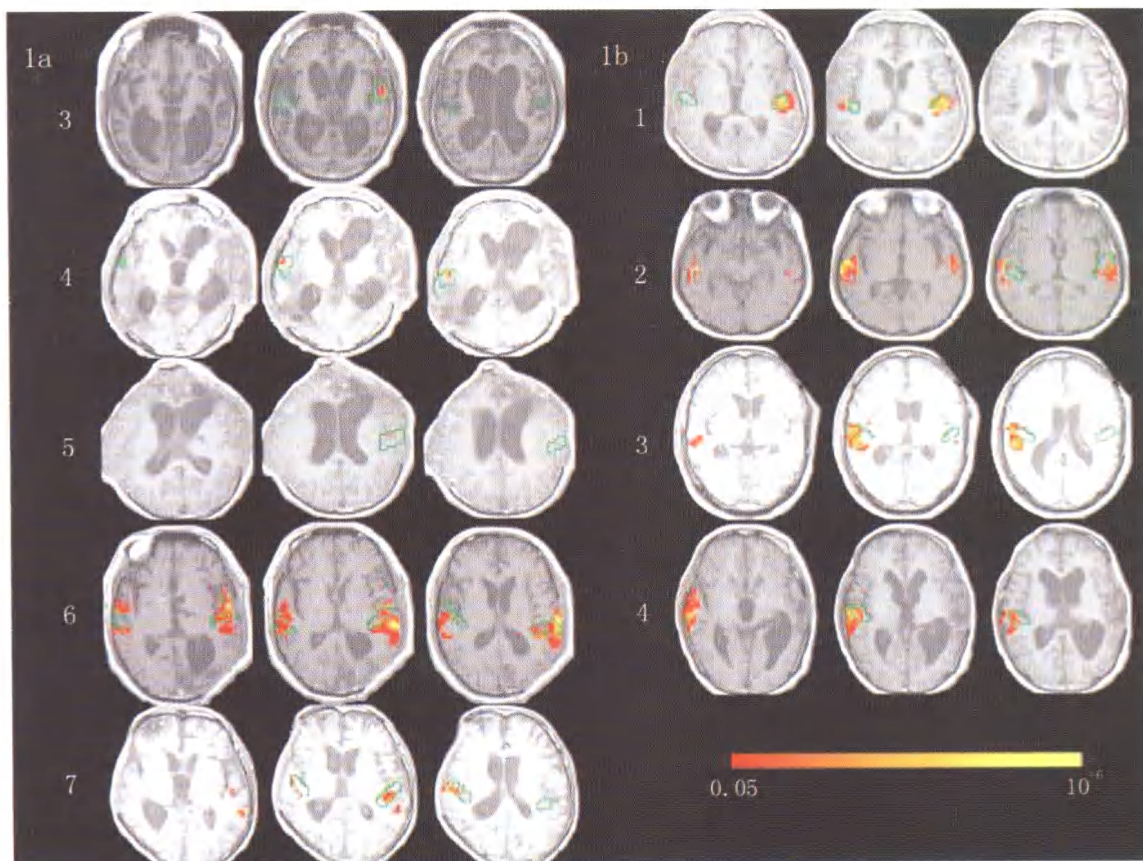


图1 植物状态生存患者和最小意识状态患者听觉皮质对熟悉声音唤名刺激的反应
1a 植物状态生存患者 1b 最小意识状态患者

状态,采用由唤名和两种纯音组成的被动 oddball 范式,通过该范式获得 NAME-MMN,由纯音诱发的失匹配负波(TONE-MMN)以及由唤名诱发的 P300(通过被动 oddball 范式,唤名可以诱发出 P300)^[18,32],采用视觉观察和统计检验相结合的方法来判断所出现的波形。结果显示,NAME-MMN 对无意识患者(植物状态生存和昏迷)的意识恢复具有较好的预测作用,10 例中 5 例出现 NAME-MMN,其中 4 例患者 3 个月后转归为最小意识状态,1 例为植物状态生存;1 例昏迷患者出现 TONE-MMN 且未恢复意识;余 4 例无意识患者出现 P300,仅 1 例意识恢复。同时,在脑损伤后的 6 个月内,最小意识状态的诊断与 NAME-MMN 呈显著相关($P < 0.05$),其他波形均未呈现这种相关性。由此可见,只要采用适宜的刺激和合理的标准,事件相关电位可以成为预测植物状态生存患者意识恢复或者对植物状态生存患者鉴别诊断的重要辅助手段,与 fMRI 联合应用可以提高诊断的灵敏性和可靠性。

4. 讨论 目前利用功能影像学技术研究严重意

识障碍尚处于起步阶段,若要获得确定的结论,还需经过大样本临床试验加以证实。但是,影响此类患者行为测验结果的因素包括,患者在扫描过程中觉醒水平的波动和难以控制的头部活动,以及所存在的一些病理因素,这些影响因素均会增加试验的假阴性^[33]。如果这些因素不加以有效控制,就会影响刺激模式在大样本中的检测结果。目前提出的解决方案包括在扫描的同时记录脑电活动、对患者进行病因分类、选择敏感性较高的刺激等。但对患者是否存在意识的最终认定还是离不开行为证据。幸运的是,行为测验量表的工作已经取得了可喜的进步,如最近提出的 JFK 医学中心附属 Johnson 康复研究院和新泽西州神经科学研究院的昏迷恢复量表(修订版)(the Johnson Rehabilitation Institute and New Jersey Neuroscience Institute, JFK Medical Center Coma Recovery Scale-Revised) 和 FOUR 量表(Full Outline of Unresponsiveness Scale)都是值得推荐的量表。另外,由于植物状态生存患者的分布十分分散,应该呼吁多中心的合作研究,共享刺激模

式和数据资源。

二、fMRI 在单纯失读研究中的应用

单纯失读系指左侧枕颞区损伤导致的阅读能力突然丧失,但语言理解、表达以及词语拼写能力仍然保留^[34,35]。单纯失读被认为是正常人视觉词形加工过程中出现的障碍^[36,37],因此,单纯失读研究对于揭示正常视觉词形加工机制具有重要意义。临床上单纯失读研究的关键问题即是确定导致单纯失读的关键损伤脑区,尽管多数学者认为左侧枕颞区是单纯失读的多发区^[37,38],但其中最为核心的区域是何部位?仅以神经心理学的损伤-功能异常模式不能得到合理解释。一方面由于脑损伤往往面积较大,可能包含其他非关键脑区的损害;另一方面,可能损伤神经通路,而非视觉词形加工中枢。对于阅读拼音文字的单纯失读症患者,往往于发病后可借助逐个字母阅读(letter-by-letter, LBL)的代偿策略达到部分阅读功能,且随着时间的推移,阅读功能大部分可以恢复^[39,40]。单纯失读症患者早期逐个字母阅读的代偿功能,以及后期阅读功能恢复的神经机制,仅通过神经心理学研究是无法完全揭示的。

1. fMRI 对单纯失读机制的研究

fMRI 作为一种无创性脑功能检测手段,无疑对单纯失读的研究有很大的促进和补充作用。尤其是 fMRI 和神经心理学研究相结合,能够很好地回答上面提出的、仅通过神经心理学模式无法完全解答的问题,即单纯失读的关键损伤脑区、早期阅读功能代偿以及后期阅读功能恢复的神经机制是什么?

fMRI 与神经心理学相结合,可以明确引起单纯失读的核心损害部位。左侧颞枕区损伤导致单纯失读,说明该损伤区内存在引起单纯失读的关键部位,但仅依靠损伤-功能异常模式无法明确部位。来自正常人的 fMRI 研究表明,单词刺激与无刺激、低级视觉刺激或面孔、物体等高级视觉刺激相比,均可见左侧梭状回中部区域的显著激活^[37,41-43],且具有字体、大小写、尺寸和左右视野知觉的恒常性^[44],这一区域被称为“视觉词形区 (visual word form area, VWFA)”,是视觉词形加工的重要脑区^[42,45-47]。但该区是否为引起单纯失读的关键脑区呢?Cohen 等^[45]的研究发现,单纯失读的损伤多发区与视觉词形区较为一致,支持该区是引起单纯失读关键脑区的理论。Gaillard 等^[43]对 1 例癫痫患者的 fMRI 研究进一步提示,视觉词形区是引起单纯失读症的关键脑区。他们发现,手术切除癫痫灶之前患者对文字、面

孔、建筑物和工具的识别均与正常人无异,fMRI 检查显示其视觉词形区存在文字特异性激活;当病灶切除后患者出现单纯失读症状,fMRI 检查显示其文字特异性激活亦随之消失,但对面孔、工具和建筑物的识别以及对这些刺激的特异性反应均未改变(图 2)。提示,左侧梭状回后外侧为文字加工的特异性脑区,该区损伤是导致单纯失读的直接原因。此项研究被认为是阅读神经基础研究的突破性进展,《Science》专门对其进行了评论^[48]。

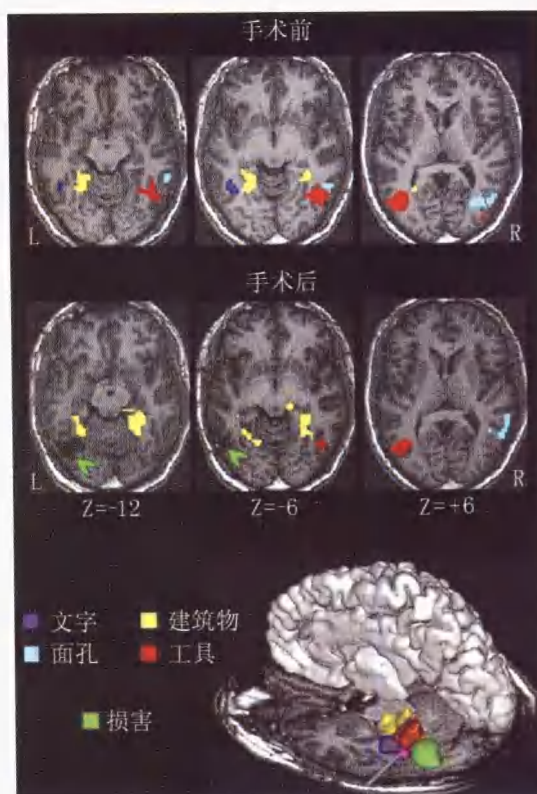


图 2 单纯失读症患者手术前后 fMRI 结果的比较。
蓝色表示文字刺激所激活的部位,手术后消失

我们近期对 1 例胼胝体压部和左侧枕颞腹侧脑梗死导致的左侧视野单纯失读症患者进行了神经心理学和 fMRI 相结合的研究,结果显示,患者对呈现于左侧视野的汉字和中央视野速示复合汉字的左半部件均有明显错读(左半球错读)^[49]。但仅依据损伤和功能异常的相关性分析仍无法确定左半球错读的关键机制,进一步应用 fMRI 检查发现,呈现于右侧视野的汉字可引起左侧梭状回后外侧颞枕沟邻近皮质的激活,而左侧视野汉字刺激不引起该区的激活。这与左侧视野单纯失读的异常行为相呼应,表明左侧梭状回后外侧激活区对汉字识别的

关键作用,并提示该患者的失读症是由于左侧视野的文字视觉信息无法通过损伤的胼胝体压部传至左侧梭状回后外侧汉字视觉词形区进行加工,而左侧颞枕腹侧梗死灶不是引起单纯失读的关键部位。

2. 阅读功能代偿及恢复机制 fMRI 还可以较好地揭示单纯失读症患者代偿性阅读策略的神经机制。例如,对左侧颞枕区损伤导致单纯失读症患者的逐个字母阅读机制的研究发现^[47],未受累的并与视觉词形区对称的右侧大脑半球皮质显示出视觉词形区特有的激活模式,即对字母串的激活强于棋盘格;而且,与语言工作记忆有关的左侧额顶叶皮质出现异常的激活增强。这一激活模式说明,在逐个字母阅读模式中字母信息可被右侧梭状回加工,并通过代偿记忆于左侧大脑半球。由此可见,fMRI 能够提供神经心理学无法提供的单纯失读阅读功能代偿的机制信息。fMRI 对纵向揭示单纯失读症患者阅读功能恢复机制亦有较大帮助。例如,马林等^[50]利用 fMRI 对左侧颞顶叶损伤导致单纯失读的恢复机制进行探讨,发现在单纯失读 45 d 时,文字刺激可引起 Broca 区、Wernicke 区和右侧纹外区的激活,但无左侧纹外区的激活,提示这些脑区在单纯失读的恢复过程中发挥重要作用;发病 130 d 后,上述激活区域仍然存在,还出现左侧纹外区的激活,而且此时高频汉字阅读的正确率较 45 d 时显著提高。由此推测,左侧纹外区与单纯失读患者阅读功能的恢复更为相关,可见对于阅读功能的恢复,损伤病灶的对侧和病灶同侧的周围区均发挥作用,只是在发病早期和后期的作用有所不同。

3. 讨论 以上研究清楚地显示了 fMRI 对单纯失读临床研究的重要性,但仍有一些重要的问题尚未完全得到解决,例如单纯失读损伤文字加工的哪一层次,是正字法词典之前还是词典本身,或是正字法词典向语音和语义词典投射的通路出现问题?为何单纯失读症患者保留了隐性的词语加工作用,如可以较好地完成语义判断、词语判断任务,是否与右侧大脑半球有关?这些问题同样仅依靠神经心理学研究方法无法获得明确的答案,唯有将 fMRI 或其他功能影像技术与神经心理学相结合,才能弥补各自的不足,从而更好地回答单纯失读尚未解决的临床问题。

综上所述,功能影像技术尤其是 fMRI 已经成为神经病学临床和基础研究的重要工具。但这项技术尚不完善,直接应用于临床还有许多问题有待解

决。首先,由于激活的判断基于一系列假设(如线形时不变、噪音符合高斯分布等),而实际数据仅近似符合这些假设,加上患者生理噪音和头部活动伪影等因素,常造成功能影像技术检查结果的假阳性或假阴性。因此,如何提高功能影像技术检查的可靠性、敏感性是目前该领域研究迫切需要解决的问题。另一方面,为了提高检出率,现有的功能影像学研究方法多依赖群组分析结果,而群组分析结果尽管对研究本身具有重要意义,但此种水平的检测结果显然无法直接应用于临床。因此,如何在个体水平上获得可靠的结果是该领域今后必须要加以解决的另一重要问题。

参 考 文 献

- Ogawa S, Lee TM, Kay AR, *et al.* Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87:9868-9872.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, *et al.* Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89:5675-5679.
- Ogawa S, Tank DW, Menon R, *et al.* Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89:5951-5955.
- 马林,翁旭初. 功能磁共振成像正从基础研究走向临床应用. *中华放射学杂志*, 2002, 36:197.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, *et al.* The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 2002, 58:349-353.
- Andrews K, Murphy L, Munday R, *et al.* Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ*, 1996, 313:13-16.
- Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, *et al.* Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage*, 2002, 17:732-741.
- Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, *et al.* Auditory processing in the vegetative state. *Brain*, 2000, 123(Pt 8):1589-1601.
- Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, *et al.* Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch Neurol*, 2004, 61:233-238.
- de Jong BM, Willemsen AT, Paans AM. Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997, 99:213-216.
- Owen AM, Coleman MR, Menon DK, *et al.* Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state. *Prog Brain Res*, 2005, 150:457-471.
- Staffen W, Kronbichler M, Aichhorn M, *et al.* Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77:1383-1384.

- 13 Menon DK, Owen AM, Williams EJ, *et al.* Cortical processing in persistent vegetative state. Wolfson Brain Imaging Centre Team. *Lancet*, 1998, 352:200.
- 14 Owen AM, Coleman MR, Menon DK, *et al.* Residual auditory function in persistent vegetative state: a combined PET and fMRI study. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15:290-306.
- 15 Bekinschtein T, Tiberti C, Niklison J, *et al.* Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15:307-322.
- 16 Mack A, Pappas Z, Silverman M, *et al.* What we see: inattention and the capture of attention by meaning. *Conscious Cogn*, 2002, 11:488-506.
- 17 Laureys S, Perrin F, Faymonville ME, *et al.* Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*, 2004, 63:916-918.
- 18 Holeckova I, Fischer C, Giard MH, *et al.* Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice. *Brain Res*, 2006, 1082: 142-152.
- 19 Di HB, Yu SM, Weng XC, *et al.* Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*, 2007, 68:895-899.
- 20 Kotchoubey B, Lang S, Mezger G, *et al.* Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin Neurophysiol*, 2005, 116:2441-2453.
- 21 Daltrozo J, Wioland N, Mutschler V, *et al.* Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118:606-614.
- 22 Kotchoubey B, Lang S, Bostanov V, *et al.* Is there a mind? Electrophysiology of unconscious patients. *News Physiol Sci*, 2002, 17:38-42.
- 23 Zarza-Lucianez D, Arce-Arce S, Bhathal H, *et al.* Mismatch negativity and conscience level in severe traumatic brain injury. *Rev Neurol*, 2007, 44:465-468.
- 24 Fischer C, Luaute J. Evoked potentials for the prediction of vegetative state in the acute stage of coma. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, 15:372-380.
- 25 Fischer C, Luaute J, Adeleine P, *et al.* Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*, 2004, 63:669-673.
- 26 Fischer C, Morlet D, Bouchet P, *et al.* Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol*, 1999, 110:1601-1610.
- 27 Faran S, Vatine JJ, Lazary A, *et al.* Late recovery from permanent traumatic vegetative state heralded by event-related potentials. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77:998-1000.
- 28 Perrin F, Schnakers C, Schabus M, *et al.* Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol*, 2006, 63:562-569.
- 29 Schoenle PW, Witzke W. How vegetative is the vegetative state? Preserved semantic processing in VS patients: evidence from N 400 event-related potentials. *NeuroRehabilitation*, 2004, 19:329-334.
- 30 Kotchoubey B, Lang S, Baales R, *et al.* Brain potentials in human patients with extremely severe diffuse brain damage. *Neurosci Lett*, 2001, 301:37-40.
- 31 Kotchoubey B, Lang S, Herb E, *et al.* Stimulus complexity enhances auditory discrimination in patients with extremely severe brain injuries. *Neurosci Lett*, 2003, 352:129-132.
- 32 Folmer RL, Yingling CD. Auditory P3 responses to name stimuli. *Brain Lang*, 1997, 56:306-311.
- 33 Coleman MR, Rodd JM, Davis MH, *et al.* Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. *Brain*, 2007, 130(Pt 10):2494-2507.
- 34 Damasio AR, Damasio H. The anatomic basis of pure alexia. *Neurology*, 1983, 33:1573-1583.
- 35 Binder JR, Mohr JP. The topography of callosal reading pathways: a case-control analysis. *Brain*, 1992, 115(Pt 6):1807-1826.
- 36 Warrington EK, Shallice T. Word-form dyslexia. *Brain*, 1980, 103: 99-112.
- 37 Cohen L, Martinaud O, Lemer C, *et al.* Visual word recognition in the left and right hemispheres: anatomical and functional correlates of peripheral alexias. *Cereb Cortex*, 2003, 13:1313-1333.
- 38 Beversdorf DQ, Ratcliffe NR, Rhodes CH, *et al.* Pure alexia: clinical-pathologic evidence for a lateralized visual language association cortex. *Clin Neuropathol*, 1997, 16:328-331.
- 39 Behrmann M, Plaut DC, Nelson J. A literature review and new data supporting an interactive account of letter-by-letter reading. *Cogn Neuropsychol*, 1998, 15:7-51.
- 40 Montant M, Behrmann M. Pure alexia. *Neurocase*, 2000, 6:265-294.
- 41 Cohen L, Dehaene S, Naccache L, *et al.* The visual word form area: spatial and temporal characterization of an initial stage of reading in normal subjects and posterior split-brain patients. *Brain*, 2000, 123 (Pt 2):291-307.
- 42 Cohen L, Lehericy S, Chochon F, *et al.* Language-specific tuning of visual cortex? Functional properties of the Visual Word Form Area. *Brain*, 2002, 125(Pt 5):1054-1069.
- 43 Gaillard R, Naccache L, Pinel P, *et al.* Direct intracranial, fMRI, and lesion evidence for the causal role of left inferotemporal cortex in reading. *Neuron*, 2006, 50:191-204.
- 44 Dehaene S, Cohen L, Sigman M, *et al.* The neural code for written words: a proposal. *Trends Cogn Sci*, 2005, 9:335-341.
- 45 Cohen L, Dehaene S, Chochon F, *et al.* Language and calculation within the parietal lobe: a combined cognitive, anatomical and fMRI study. *Neuropsychologia*, 2000, 38:1426-1440.
- 46 McCandliss BD, Cohen L, Dehaene S. The visual word form area: expertise for reading in the fusiform gyrus. *Trends Cogn Sci*, 2003, 7: 293-299.
- 47 Cohen L, Henry C, Dehaene S, *et al.* The pathophysiology of letter-by-letter reading. *Neuropsychologia*, 2004, 42:1768-1780.
- 48 Holden C. Dedicated to the word. *Science*, 2006, 312:507.
- 49 Binder JR, Lazar RM, Tatemichi TK, *et al.* Left hemiparalexia. *Neurology*, 1992, 42(3 Pt 1):562-569.
- 50 马林, 翁旭初, 孙伟建, 等. 纯失读症患者阅读功能恢复机制的功能 MRI 初步研究. *中华放射学杂志*, 2004, 38:410-414.