

综 述

被动事件相关电位在脑功能康复中的应用

罗跃嘉 魏景汉

事件相关电位(event-related potentials, ERP)在国外已普遍用于临床,在国内也越来越广泛地用于临床对大脑功能损害的诊断和评定。众所周知,在测量ERP时一般需要病人主动配合进行辨认靶刺激等任务性操作反应,但对于许多脑损害严重、甚至失去意识的病人,或者尚无辨认能力的婴幼儿,要完成这些任务往往有很大的困难,甚至不可能。因此,病人对刺激信号不反应时能否记录到ERP,其研究进展如何,颇受临床与康复医生的关注。目前在ERP领域已积累了一些无需受试者(患者)反应,或无意识状态下的ERP研究成果,这种ERP称为“被动ERP”,兹予综述,供拓宽ERP临床与康复应用之参考。

被动状态下产生的ERP成分

刺激后10ms以内的早期ERP成分,如普通脑干听觉诱发电位(ABR)、视觉诱发电位(VEP)和体感诱发电位(SEP)都是在被动状态下记录的。但它们作为反映中枢神经系统感觉传导通路完整性的电生理学指标,早已在临床广泛使用,不属本文讨论范围。本文主要讨论反映大脑认知功能的长潜伏期成分。

P300已为越来越多的临床工作者所熟悉,但被动P300尚未引起足够的重视和应用。被动P300也主要采用oddball模式,即在一组重复出现的标准(大概率)刺激中随机插入刺激参数不同的偏差(小概率)刺激,令受试者阅读或注意其它感觉通道的信息而忽视听觉通道的刺激。正常人在此被动状态下能诱发出潜伏期为200~500ms,波幅最大在Cz、Fz的P3a,它可能反映了大脑上行网状激活系统对刺激的警戒性^[1],也有人认为P3a与刺激的新奇性有关。Polich^[2]曾将被动与主动oddball模式诱发出的P300进行比较,结果两者基本一致。他还在被动状态下比较受试者同时完成字迷作业(较高度的忽视)与简单忽视,结果完成字

迷作业时诱发的P300波幅小于简单忽视时的P300,而潜伏期无显著性差别。因此他认为被动P300可在不能完成主动辨认任务时提供一个可靠而有用的指标。

失匹配负波(mismatch negativity)简称MMN,由Naatanen等人于1978年首先报道^[3]。被动oddball模式、双耳分听模式都可产生MMN,前者是将被动oddball模式的偏差刺激ERP与标准刺激ERP相减产生的负成分。后者是给予两耳不同的oddball刺激,令受试者只注意某一耳的声音,并对该耳偏差刺激进行反应而忽视另一耳的声音。将此被忽视耳的偏差刺激ERP与标准刺激ERP相减,也可得到负成分MMN。它是一个内源性成分,潜伏期为120~160ms,头皮分布右半球MMN大于左半球,MMN主要来源于颞叶初级听觉皮质和颞叶次级听觉皮质。关于MMN的产生机制,较有说服力的为记忆痕迹假说。这种假说认为刺激的多次重复使其各物理特征均精确地留在脑内成为记忆痕迹或表征。每一个输入的听觉刺激都自动地与之比较,如果在记忆痕迹持续的时间内(5~15秒)出现偏差刺激,就会出现一个失匹配加工过程,即登记编码偏差的过程,并产生MMN^[3]。关于刺激概率、强度及刺激偏差等物理因素对MMN影响的研究表明,MMN只与偏差刺激与标准刺激的差异量有关,而与刺激物本身的绝对量无关,说明它不是脑的低级感觉功能的结果,而是较高级的认知分辨功能的产物。因为MMN可以由上述非注意的无意识刺激物的微小变化产生,因此MMN主要反映着不依赖于任务的自动加工过程^[3]。

年 龄

P300具有显著的年龄相关变化,在迄今32个听觉P300与年龄的研究中,结果均为P300潜伏期随年龄增加而延长,其延长速率0.8~1.5ms/年^[4]。测量被动状态下的138例20~82岁正常受试者,其频率变化(标准与偏差刺激分别为1000Hz、1100Hz)诱发的

本文为国家自然科学基金资助项目(39670258)

作者单位:100012 北京,中国科学院心理研究所

MMN 结果没有年龄效应^[5]。但 Woods^[6]在刺激时程改变的双听实验中观察到老年人(60~74岁)的 MMN 显著性小于中年人(26~53岁),在 Fz 点,中年人的 MMN 波幅为 $-2.45 \mu\text{V}$,而老年人为 $-0.73 \mu\text{V}$ 。或许 MMN 对于时程改变比音调频率改变的年龄效应更为敏感,这个问题值得进一步研究。

睡眠中记录到的 MMN

在 oddball 模式中采用 90% 的 1 000 Hz 标准刺激和 10% 的 1 050 Hz 的偏差刺激,刺激间隔为 510 ms,刺激强度为 75dB SPL。结果发现入睡后 N1 显著减小,在非快速眼动睡眠(non REM)的第一期 N1 消失;相反,P1 却增大。然而他们未记录到偏差刺激诱发的 MMN^[7]。但有人在实验中却发现在 non REM 第二期和快速眼动睡眠(REM)有一个很小、“常提前”的 MMN^[3]。Alho 等^[9]在睡眠中的新生儿也记录到与成人大致相同的 MMN(详见下文)。

对大脑功能成熟性的早期评定

Shucard 对婴儿进行听觉 ERP 测试,发现 1、3、6 月龄婴儿的 P300 潜伏期平均为 405.4 ms,比成人明显地长(326.6 ms);波幅逐渐增高,分别为 5.08、12.73、20.53 μV ^[8]。P300 是一种内源性成分,根据目前关于 P300 的理论,P300 潜伏期与认知加工过程中评估与分类的完成有关,其波幅则与工作记忆中表征的背景更新有关^[4]。婴儿的大脑认知功能发育尚不完善,完成认知所需的时间应该较长,相应地,其 P300 潜伏期较长。随着婴儿大脑的发育,不断构筑起新的功能回路,使大脑功能逐渐完善,认知加工过程逐渐复杂,可资更新的背景表征渐渐增加,导致 P300 波幅渐增。因此上述事实可以理解为 P300 反映了婴儿的大脑高级功能的发育过程。

Alho 等^[9]用 1 000 Hz 的标准刺激和 1 200 Hz 的偏差刺激测定出生后 1~4 天的新生儿慢波睡眠时的 MMN,在 Fz 其平均潜伏期为 $296 \pm 8 \text{ ms}$,在 Cz 处为 $270 \pm 6 \text{ ms}$ 。他们认为结果表明了 MMN 与脑的早期发展程度相关,进一步提出新生儿的 MMN 可作为听力和脑功能障碍的早期诊断的灵敏指标。在另一个用语音作刺激物的实验中,用“嗒”单音节作为偏差刺激,“他”单音节为标准刺激,二者可互换。结果,在新生儿和数月龄婴儿记录到一个颞部最大峰,潜伏期约 700~800 ms 的 MMN,他们称之为语音偏差的“听觉识别电位”,与成人的语音 MMN 相类似,并认为这个

MMN 可以预测高危婴儿的语言功能^[10]。

被动 P300 对昏迷预后的预测

Reuter 等^[11]最先在昏迷病人记录 P300,发现 31 例病人中有 13 例完全没有晚成分,11 例的晚成分与基线没有明显差别,3 例记录到晚期成分但不能肯定是 P300,仅 4 例为潜伏期显著延长的 P300,有的高达 800 ms。这 4 例病人虽不能唤醒,但对痛刺激有反应,昏迷程度较浅^[11]。Yingling 等^[12]测定 8 例深昏迷病人,6 例没有 P300,其中 4 例一周后死亡,另 2 例则维持植物人状态。记录到 P300(潜伏期分别为 430、325 ms)的 2 例病人都恢复了意识,他认为 P300 测定表示认知功能加工的大脑完整性,因而可预测昏迷患者的预后。最近,De Giorgio 等^[13]测定 20 例非创伤性昏迷患者,其中 6 例诱发出 P300 的病人中,有 5 例恢复意识;而缺乏 P300 的 14 例病人中,只有 4 例恢复意识,结果再次肯定了 P300 的出现可提示昏迷病人有较好的预后。对于这个问题也有人提出不同看法,O' Mahony 等^[14]认为即使在意识清楚的老人,也有多达 1/6 的人缺失 P300,据此认为被动 P300 不足以预测昏迷的预后。其实,少数老龄人的 P300 缺失并不妨碍非老龄人的 P300 的预测昏迷预后的功能。机体是极其复杂的,在生命科学中的个体差异是一种普遍的现象,即使已成熟应用的电生理指标,也很难做到 100% 有效。总的来看,上述这些实验观察结果已经表明,P300 对预测昏迷的命中率是较高的,值得进一步在临床上试用。目前尚未见昏迷病人的 MMN 报告。

MMN 对失语的诊断

MMN 可用于失语的诊断。当偏差刺激不能诱发 MMN 时,就可能有听觉皮层的相应的特征性功能障碍。当 MMN 被正常诱发出时,表示感觉的分析、贮存和比较(辨认)功能是完好的,失语的原因可能在更高级的中枢。Aaltonen 等^[13]研究了左半球前部与后部损害的失语病人,他们设计了语言刺激(复合元音)和非语言刺激(纯音)。结果表明,所有的失语病人都可产生对纯音的 MMN,而后部损害,即左颞顶叶损害的失语病人却不能诱发出元音 MMN^[15]。该结果提示语言与非语言刺激至少部分在不同的皮质区加工,后部损害病人的 MMN 消失,从解剖部位来看,问题似乎发生在语音刺激的感觉识别而非语义识别水平。

Parkinson 病

近年来对 Parkinson 病引起的认知功能损害已开

始重视, Tachibana 等^[16] 报告在有痴呆症状的 Parkinson 病人中, 主动辨别视觉刺激产生的 P3b 潜伏期比无痴呆症状的 Parkinson 病人及正常人均显著延长, 而被动状态下诱发的 P3a 则不延长。表明与 P3a 有关的自动加工阶段在 Parkinson 病人中损害较小。不过, Pekkonen 等^[17] 将 13 例 Parkinson 病患者(平均病程 3.5 年, 治疗时间 1.9 年)与 11 例年龄匹配的正常人相比较, 同时调查简易精神状态测验表(MMS), 虽然病人没有精神损害(MMN 平均为 28.2 ± 1.1 分, 满分 30 分)和日常生活能力的障碍, 但病人组的 MMN 波幅在中线 Fz、Cz、Pz 点均减小, MMN 面积也缩小, 提示他们可能有感觉记忆功能的损害。

综上所述, 在被动状态下记录的 P300 和 MMN, 并不是反映感觉功能的外源性成分, 而是反映大脑认知功能的内源性成分。当代新型“生物—心理—社会”医学模式的确立, 使医学对大脑认知功能障碍的诊断和评定的要求更为迫切了, 也已越来越引起临床的重视。被动 P300、MMN 的上述特性, 无疑对诊断认知障碍甚至常规检查难以配合的患者, 如严重痴呆、意识丧失、精神障碍、婴儿等的诊断, 提供了一个具有一定特异性的测量指标, 因而能够用于临床诊断与脑功能评定。被动 ERP 的研究和应用日益完善着 ERP 作为实时、客观、灵敏的大脑高级功能的电生理学指标的作用。随着对被动 ERP 研究的深入与其机制的探讨, 将对脑高级功能的诊治这一类进展较为缓慢的医学领域的进展起到推动作用。

参 考 文 献

- 1 Squires NK, Squires KC. Two varieties of long-latency positive wave evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1987, 67: 44.
- 2 Polich J. P300 from a passive auditory paradigm. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1989, 74: 312.
- 3 Naatanen R. Event-related potentials and automatic information processing. In: Naatanen R, Attention and brain function, Hillsdale, New Jersey, 1992: 102-210.
- 4 Polich J. Meta-analysis of P300 normative aging studies. *Psychophysiology*, 1995, 33: 334.
- 5 Naatanen R, Alho K. Mismatch negativity - a unique measure of sensory processing in audition. *Intern J Neuroscience*, 1995, 80: 317.
- 6 Woods DL. Auditory selective attention in middle-aged and elderly subjects: an event-related potential study. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1992, 84: 456.
- 7 Kutas M. Event-related brain potential studies of cognition during sleep. In: Bootzin RR, Kihlstrom JF, Schacter DL. Sleep and Cognition. Am Psychol Association, 1990: 43.
- 8 Shucard DW, et al. Auditory ERPs in waking infants and adults. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1987, 68: 303.
- 9 Alho K, Sainio K, Sajaniemi N, et al. Event-related potential of human newborns to pitch change of an acoustic stimulus. *Electroenceph clin Neurophysiol*, 1990, 77: 151.
- 10 Kurtzberg D. Cortical event-related potential assessment of auditory system function. *Seminars in Hearing*, 1989, 1: 107.
- 11 Reuter BM, Linke DB. P300 and coma. In: Mauter K, Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials. Berlin: Springer Verlag, 1989: 192-196.
- 12 Yingling CD, Hosobuchi Y, Harrington M. P300 as a predictor of recovery from coma. *Lancet*, 1990, 336: 873.
- 13 De Giorgio, Rabinowicz AL, Gott PS. Predictive value of P300 event-related potentials compared with EEG and somato-sensory evoked potentials in non-traumatic coma. *Acta Neurol Scand*. 1993, 87: 423.
- 14 O'Mahony D, Rowan M, Walsh JB, et al. P300 as a predictor of recovery from coma. *Lancet*, 1990, 336: 1265.
- 15 Aaltonen O, Tuomainen J, Laine M, et al. Cortical differences in tonal versus vowel processing as revealed by an ERP component called mismatch negativity(MMN). *Brain & Lang*, 1993, 44: 139.
- 16 Tachibana H, Toda K, Sugita M. Actively and passively evoked P3 latency of event-related potentials in Parkinson's disease. *J Neurological Sciences*, 1992, 111: 134.
- 17 Pekkonen E, Jousnaki V, Reinikainen K, et al. Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. *Electroenceph clin Neurophysiol*. 1995, 95: 47.

(收稿 1997-02-13 修回 1997-06-20)