

# 失匹配负波的临床应用前景

罗跃嘉 魏景汉

事件相关电位(ERP)已越来越广泛地用于临床的大脑功能损害的诊断和评定。特别是 P<sub>300</sub>, 在国外几乎已成为精神科、神经科、脑外科、康复科的常规检查项目, 在国内的一些大中医院也已应用于临床。在测量 P<sub>300</sub>时需要病人主动辨认靶刺激, 这对于许多大脑功能损害的病人或尚无辨认能力的婴幼儿往往有很大的困难和甚至不可能。而使用失匹配负波(mismatch negativity, 简称MMN), 因为不需要病人的主动辨认而避免了上述问题。MMN 由Naaanen 等于 1978 年首先报道<sup>[1]</sup>, 主要反映着不依赖于任务的自动加工过程, 因此是一个大脑感觉信息加工的电生理测量指标。目前, 国外对于MMN 的研究一方面集中在注意的机制等基础方面, 另一方面则是在临床应用方面, 并显示出广阔的应用前景。国内仅见个别关于MMN 的基础研究报道<sup>[2]</sup>。现就国外近年来有关MMN 的临床应用前景以及试验模式、基本特点和影响因素等综述于下, 供临床研究及应用时参考。

## 一、MMN 的基本性质

1. MMN 的产生条件: (1)Oddball 试验模式。MMN 的最早试验模式跟 P<sub>300</sub> 一样, 也主要是用 oddball 模式, 分为主动和被动两种。主动 oddball 模式是在一组重复出现的标准刺激(大概率)中随机插入刺激参数不同的偏差刺激(小概率), 让被试者辨认偏差刺激; 被动 oddball 模式则是使被试者不注意所有刺激信号<sup>[3]</sup>。提取MMN 的方法是从偏差刺激 ERP 中减去标准刺激 ERP。(3)双耳分听试验模式。在Naaanen<sup>[1]</sup>设计的经典双耳分听试验模式中也运用 oddball 模式, 给予左右耳分别不同的标准刺激和偏差刺激。让被试者只注意某一耳的偏差刺激, 指定耳可互换, 也可让被试者阅读而忽视听觉刺激。

2. MMN 的基本性质: (1)感觉通道。目前多数试验室的MMN 是在听觉通道获得的, 尚未在视觉与体感通道发现典型的MMN<sup>[1]</sup>。因此这里所论述的MMN 仅限于听觉MMN。(2)波形与测量指标。在非注意状态下的MMN 通常与 N<sub>1</sub>-P<sub>2</sub> 波重叠在一起; 在注意状态下, MMN 常与 N<sub>2b</sub> 部分重叠而形成双峰波。MMN 的

测量指标为潜伏期和波幅。潜伏期通常测 100~ 200 毫秒范围内的最大峰, 波幅测基线-波峰值。(3)头皮分布与起源。MMN 的头皮分布为右半球MMN 大于左半球, 在听觉皮质及其邻近部位和额叶。在中线位置, 其大小依次为 F<sub>Z</sub> Cz 和 P<sub>Z</sub><sup>[1]</sup>。已基本证明MMN 的来源有两处, 分别为颞叶初级听觉皮质和额叶次级听觉皮质。(4)产生机制。关于MMN 的产生机制, 目前倾向于Naaanen<sup>[1]</sup>的记忆痕迹假说, 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, 就会出现一个神经失匹配加工过程, 即登记编码偏差的过程, 并产生MMN。

3. MMN 的影响因素: (1)刺激偏差的大小。偏差刺激较标准刺激的频率偏差程度增大, MMN 波幅增大, 潜伏期缩短, 持续时程加长<sup>[4]</sup>。(2)刺激强度。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。(3)刺激概率。2% 的偏差刺激比 10% 的偏差刺激产生的MMN 要大得多, 但 Sam s 等报道了同等概率的MMN, 因此一个低概率的偏差刺激并不是MMN 所必需的<sup>[1]</sup>。(4)刺激间隔(ISI)。当 ISI 固定为 1、2 秒时, 可产生一个清楚的MMN, ISI 为 4、8 秒时却没有MMN 产生<sup>[5]</sup>; 但采用 1、6、10 秒随机排列的 ISI, 结果表明即使 6、10 秒的 ISI 也可产生MMN<sup>[1]</sup>。在 ISI 对MMN 的影响中, 标准刺激和偏差刺激的呈现速度可能是重要的。(5)可预见性。在 Scherg 等的试验中, 其规律模式为偏差刺激总是在 4 个标准刺激之后, 此时可预见偏差刺激何时呈现。而在不规则模式中, 偏差刺激则以相同的平均速度随机呈现, 被试者的任务是阅读, 结果没有发现可预见性对MMN 有显著影响<sup>[6]</sup>。(6)刺激含义。试验结果表明刺激含义对MMN 没有影响<sup>[1]</sup>。

## 二、MMN 的临床应用

1. 年龄: P<sub>300</sub> 具有显著的年龄相关变化, 但 Lang 测量被动状态下的 138 例 20~ 82 岁正常被试者, 其频率变化(标准与偏差刺激分别为 1 000、1 100Hz)诱发的MMN 结果没有年龄效应<sup>[7]</sup>。Woods<sup>[8]</sup>在刺激时程改变的双听试验中观察到老年人(60~ 74 岁)的MMN

作者单位: 100012 北京, 中国科学院心理研究所

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。

2. 睡眠效应: Paavilainen等未能在成人睡眠中记录到频率差异的MMN,但在Campbell等的试验中却发现第2期和快速眼动睡眠(REM)有一个很小的、“常提前”的MMN。A Iho等<sup>[9]</sup>在睡眠中的新生儿也记录到与成人大致相同的MMN。

3. 药物效应: 激活中枢神经系统的药物能增大MMN波幅,抑制中枢神经系统的药物则减小MMN波幅。Born等发现一种血管加压素(lysine-vasopressin)可增大频率偏差MMN的波幅,这是一种能增加皮层觉醒的垂体-下丘激素;他们还发现氢化可的松可减低MMN波幅,同时N1波幅也下降。肾上腺皮质激素不影响MMN波幅,但显著降低某些注意相关波<sup>[11]</sup>。Duncan等发现降压药可乐亨对MMN虽无影响,对P<sub>300</sub>却有影响。

4. 对听力和中枢神经系统成熟性的早期诊断: A Iho等用1000Hz的标准刺激和1200Hz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点其平均潜伏期为 $296 \pm 28\text{ms}$ ,在Cz处为 $270 \pm 26\text{ms}$ 。他们认为这表明了MMN与脑的早期发展程度相关,进而提出新生儿MMN可作为听力和脑功能障碍的早期诊断的灵敏指标<sup>[9]</sup>。在另一个用语音作刺激物的试验中,也在新生儿和数月龄婴儿记录到一个最大峰位于额部,潜伏期约700~800ms的MMN,称之为语音偏差的“听觉识别电位”,与成人的语音MMN相类似,并认为这个成分可以预测高危婴儿的语言功能<sup>[10]</sup>。

5. 失语: MMN可用于失语的诊断。如果偏差刺激不能诱发MMN,就可能有听觉皮层的相应特征性功能的障碍。如果MMN正常,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<sup>[11]</sup>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,即左颞叶损害的失语病人却不能诱发出元音MMN。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,其问题似乎在语音刺激的感觉识别水平。

6. 额叶损害: A Iho等<sup>[12]</sup>报道了10例一侧额叶损害病人比13名正常对照者的MMN波幅降低(Fz:  $2.2$

$\mu\text{V}$   $1.3\mu\text{V}$ )。这可能是由于损害影响MMN的额叶成分源所致。额叶损害常与注意障碍有关,因此MMN测定也可用于注意功能损害的评定,并有助于弄清额叶损害怎样和为什么引起注意损害。

7. 精神分裂症: Shelly等<sup>[13]</sup>报道,采用时程分别为50、100ms的两组声音刺激,测定年龄匹配(平均29岁)的精神分裂症病人与正常对照者各11例,结果发现100ms时程的声音诱发的MMN在病人组比对照组波幅显著性下降( $4.4 \pm 2.0\mu\text{V}$ ),而时程较短的声音产生的MMN波幅在两组之间无显著性差异( $2.8 \pm 2.1\mu\text{V}$ )。Javitt等<sup>[14]</sup>报道14例慢性精神分裂症病人,与年龄(病人组 $36.5 \pm 2.4$ 岁;对照组 $38.3 \pm 2.8$ 岁)、智力(Q:  $99.4 \pm 5.4$ 分,  $111.3 \pm 2.6$ 分)、利手匹配的12名正常相对照,精神分裂病人的MMN波幅下降60%,MMN波幅与年龄、智商均无显著性相关。精神分裂症病人的MMN波幅降低,提示他们在听觉皮质水平上的信息加工有损害。

8. Parkinson病: Pekkonen等<sup>[15]</sup>将13例Parkinson病人(平均病程3.5年,治疗时间1.9年)与11名年龄匹配的正常人相比较,同时测查简易精神状态测验表(MMS),虽然病人没有精神损害(MMS平均为 $28.2 \pm 1.1$ 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点均减少,MMN面积也缩小,提示病人可能有感觉记忆功能的损害。

9. 痴呆: 有人报道检查9例Alzheimer型痴呆患者(平均65.4岁)与10名年龄匹配的正常对照者,两组的MMS分别为20.8与28.8分。当ISI由1秒增加为3秒时,正常对照组的MMN面积轻度缩小( $-240.2 \pm 197.8\mu\text{V} \times \text{ms}$ ),而痴呆组的面积缩小相当显著( $-228.1 \pm 16.2\mu\text{V} \times \text{ms}$ )<sup>[16]</sup>。痴呆病人的MMN随ISI延长而减小的结果表明他们的记忆痕迹比正常人衰减更快。

10. 盲人的神经可塑性: A Iho等<sup>[17]</sup>对一组2岁以前失明的被试(20~29岁)测量非注意条件下的听觉MMN,发现他们MMN比正常对照组的MMN分布更靠后,其最大波幅位于枕部(Oz: 盲人组为 $-1.3\mu\text{V}$ ,正常组为 $-0.6\mu\text{V}$ ),即视觉皮质区域。结果提示,盲人的枕叶皮质参与了对听觉刺激的自动加工。

上述研究结果表明,能够诱发MMN的不是刺激本身,而是刺激物的差异。这说明它不是脑的低级感觉功能的产物,而是较高级的认知分辨功能的产物。MMN能够在非注意无意识状态下产生,说明它反映着脑内不随人的主观意志转移的自动加工过程。医学

已进入生物-心理-社会学模式的新时代,这给医学带来了诊断认知障碍的新课题。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病人,如严重痴呆、意识丧失、精神障碍及婴儿等的诊断,提供了一个鉴别脑的感觉分析、储存和辨认的,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,并正在日益完善 ERP 作为现实、客观、灵敏的大脑高级功能的电生理学指标的作用。随着对其研究的深入,还将可能对精神神经科等方面的研究起到推动作用。

参 考 文 献

1 Naatanen R. Attention and brain function. New Jersey: Hillsdale, 1992. 102~ 210.

2 傅世敏,魏景汉. 听觉失匹配负波反映自动加工. 心理学报, 1996, 28: 89.

3 Naatanen R. Attention and mismatch negativity. Psychophysiology, 1993, 30: 436

4 Woods D, A l h o K, A l g a z i A. Intemodal selective attention: effects on event-related potentials to lateralized auditory and visual stimuli. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1992, 82: 341.

5 Novak J, Ritter W, Vaughan HG, et al. Differentiation of negative event-related potentials in an auditory discrimination task. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1990, 75: 255

6 Scherg M, Vajsar J, Picton TW. A source analysis of the late human auditory evoked potential. J Cognitive Neuroscience, 1989, 1: 336

7 Naatanen R, A l h o K. Mismatch negativity—a unique measure of sensory processing in audition. Intern J Neuroscience, 1995, 80: 317.

8 Woods DL. Auditory selective attention in middle-aged and elderly subjects: an event-related potential study. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1992, 84: 456

9 A l h o K, S a i n i o K, S a j a n i e m i 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. Sem in Hearing, 1989, 1: 107.

11 Aaltonen O, Tuomainen J, Laine M, et al. Cortical differences in tonal versus vowel processing as revealed by an ERP component called mismatch negativity. Brain Lang, 1993, 44: 139

12 A l h o K, W o o d s D L, A l g a z i A, et al. Lesions of frontal cortex diminish the auditory mismatch negativity. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1994, 91: 353

13 Shelly AM, Ward PB, Catts SV, et al. Mismatch negativity: an index of a preattentive processing deficit in schizophrenia. Biol Psychia, 1991, 30: 1059

14 Javitt DC, Doneshka P, Zylberman I, et al. Impairment of early cortical processing in schizophrenia: an event-related potential confirmation study. Biol Psychia, 1993, 33: 513

15 Pekkonen E, Jousmaki V, Reinikainen K, et al. Automatic auditory discrimination is impaired in Parkinson's disease. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1995, 95: 47.

16 Pekkonen E, Jousmaki V, Kononen M, et al. Auditory sensory memory impairment in Alzheimer's disease: an event-related potential study. Neuro Report, 1994, 5: 2537.

17 A l h o K, K u j a l a T, P a a v i l a i n e n P, et al. Auditory processing in visual brain areas of the early blind: evidence from event-related potentials. Electroenceph Clin Neurophysiol, 1993, 86: 418

(收稿: 1995-11-01 修回: 1996-06-21)

(本文编辑: 杨小昕)

关于论文中数值有效位数的确定及书写

在一组中的平均值 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ), 应考虑到个体的变异, 一般以标准差的三分之一来定位数, 例如  $3.6 \pm 0.42\text{kg}$ , 标准差的三分之一为 0.14, 标准差波动在小数点后第一位, 故应写小数点后第一位, 即  $3.6 \pm 0.4\text{kg}$ , 过多的位数并无意义。又如  $8.6 \pm 0.27\text{cm}$ , 它的  $s/3 = 0.09\text{cm}$ , 达小数点后第二位, 故标准差也应取小数点后第二位。但是在一系列数值并列时, 小数点后的位数应一致, 有第二位者则均取两位数。整个表各栏数值的小数点后位数不要统一。有效位数以后的数字是无效的, 应该舍去, 抹尾数: 有效位数后第一数值小于 5 则舍, 大于 5 则进; 如恰等于 5 (5 后各位均为 0), 则 5 前一位数逢奇则进, 逢偶 (包括“0”) 则舍。百分数的有效位数根据分母来决定: 分母 < 10, 不用百分数表示, 宜用分数表示 (如  $x/x$ ); 分母 10~ 99, 百分数到个位; 分母 100~ 999, 百分数到小数点后 1 位; 余类推。

本刊编辑部

