

事件相关电位技术在轻型颅脑损伤病人认知功能障碍评估中的研究进展

张志浩 卢锦江 马生辉 管江衡 综述 徐国政 宋 健 审校

【关键词】轻型颅脑损伤 ; 事件相关电位技术 ; ERP ; 认知功能
【文章编号】1009-153X(2020)08-0565-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1*5

据统计,全世界每年有超过 1 000 万人遭受颅脑损伤,其中轻型颅脑损伤占 70%~90%^[1]。传统观点认为,轻型颅脑损伤一般预后较好。但是,近年来,体育相关(橄榄球、篮球等)和军事作业相关轻型颅脑损伤造成的认知功能障碍和远期影响越来越受到关注。研究证实,轻型颅脑损伤不仅会引起病人脑组织的神经病理改变,而且对病人认知功能也有长期的影响^[2],包括注意力不集中、记忆力下降和信息处理速度降低^[3]。传统的神经心理评估量表对轻型颅脑损伤认知功能障碍的评估和监测主观波动性大、稳定性差;而且,轻型颅脑损伤症状轻微,常规神经影像学技术如 CT、MRI 对轻型颅脑损伤颅内异常的敏感性较低^[4]。事件相关电位(event related potentials, ERP)技术能够对特定认知过程相关的神经反应机制进行实时测量,重复性好。近年来,采用 ERP 技术评估脑震荡运动员的认知功能有较大的进展^[5]。本文就 ERP 技术在轻型颅脑损伤病人认知功能障碍评估中的研究进展进行综述。

1 轻型颅脑损伤

轻型颅脑损伤同义的术语有轻度颅脑损伤、轻微颅脑创伤和脑震荡。迄今为止,在神经病学、神经外科学、精神病学、物理医学、康复医学以及神经心理学等学科中,轻型颅脑损伤还没有一个统一的定义。轻型颅脑损伤的诊断主要根据损伤特征。神经影像学检查阴性或者神经心理学测试阳性都不能作为轻型颅脑损伤初步诊断的基础,必须根据意识丧

失、创伤后失忆、定向障碍和思维混乱或神经症状来确定。目前,基本形成共识的轻型颅脑损伤诊断须包含下列内容之一^[6]:意识丧失时间<30 min;伤后 30 min 第一次 GCS 评分为 13~15 分;创伤后失忆<24 h;伤时精神状态的改变;有或无局灶性神经症状。

2 ERP 技术

ERP 技术是在脑电的基础上对特定事件提取的脑电信号,一般是指针对感觉系统或脑的某一部位施加某一种特定的刺激,当给予刺激或撤消刺激时,在脑区所引起的特定变化^[7]。ERP 技术的一大优势在于能够无创性连续记录脑内电位活动,而且可以达到毫秒级的时间分辨率,这对于研究认知功能障碍及其机制具有重要意义。目前,ERP 技术已被应用于注意、记忆、情绪等脑高级功能研究,并得到了 MMN、N170、P3、LPP 等富含心理学意义的特征成分,同时也形成一些成熟的实验范式。ERP 成分根据其波峰(P 表示波峰为正向,N 表示波峰为负向)和潜伏期来区分,例如:P300(P3)表示刺激或撤消刺激后在大约 300 ms 出现的正向波幅^[8]。下面就不同 ERP 成分的意义及其在轻型颅脑损伤认知障碍评估中的应用逐一介绍。

2.1 Oddball 范式 Oddball 范式包括视觉和听觉两种诱发类型,不同类型的范式包括标准刺激和偏差刺激。使用经典 Oddball 范式研究脑震荡对认知功能的影响主要是监测和分析 P300 成分的变化,它与注意力集中、大脑处理刺激时所投入的注意资源有关。Ruiter 等^[9]使用听觉 Oddball 范式对 12 例已经退役的运动相关脑震荡运动员认知功能进行研究,结果发现这些运动员仍然存在认知功能缺陷,具体表现为在所有刺激类型条件下退役运动相关脑震荡运动员组的 P300 振幅(P3a 和 P3b)降低了约 50%,与正常对照组相比,退役运动相关脑震荡运动员组的 P3a

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.08.024
基金项目:军队科技创新项目(CLB18J042)
作者单位:515510 广州,南方医科大学第一临床医学院(张志浩、卢锦江);430065 武汉,武汉科技大学医学院(马生辉);430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院神经外科(管江衡、徐国政、宋 健)
通讯作者:宋 健,E-mail:docsongjian@gmail.com

振幅明显降低,P3b潜伏期明显延长。另一项研究发现30多年前遭受过脑震荡的前大学运动员的P3a和P3b反应延迟和减弱^[10]。这说明脑震荡会对注意和信息处理能力造成长期性的损害。Kaipio等^[11]认为P300反应延迟是运动相关脑震荡病人大脑对注意资源的分配处理困难所致。因此,分析P300水平注意的异常可进一步完善对脑震荡后认知功能影响的理解,同时,这些反映注意和前注意等神经心理学的ERP成分(如P3a、P3b)能够为评估脑震荡后存在的长期认知功能障碍提供客观的指标。

也有研究认为标准Oddball范式下引出的N2或者P3等ERP成分对轻型颅脑损伤的检测并不敏感,难以发现轻型颅脑损伤后细微的认知功能的改变^[12]。最近一项研究表明,与健康对照组相比,青少年轻型颅脑损伤病人在Oddball范式下表现出N2潜伏期延长和P3振幅降低,分别反映了执行控制和注意能力的下降^[13]。这说明青少年脑震荡病人存在认知功能的缺陷。Kiefe等^[14]纵向研究轻型颅脑损伤病人恢复情况与ERP的一致性,结果发现,与正常人相比,轻型颅脑损伤病人前额区域出现显著的PN振幅增加,而在受伤后4个月恢复过程中,PN振幅逐渐下降。这说明ERP与轻型颅脑损伤认知恢复水平具有一致性,并可以作为其恢复情况的预测指标。另一项研究发现在轻型颅脑损伤病人随访期间,健康对照组PN振幅显著降低,但轻型颅脑损伤病人PN振幅降低不明显,这表明轻型颅脑损伤可能破坏了大脑的正常神经可塑性过程^[15]。

Oddball范式应用于轻型颅脑损伤病人认知功能的评估结果证实轻型颅脑损伤病人存在认知功能缺陷,特别是注意功能,显著减退。Oddball范式的相关独立ERP成分对于认知功能障碍的评估具有指示意义,可以作为轻型颅脑损伤病人认知水平的评估及恢复的预测指标,为指导临床尽早采取措施干预提供客观、及时的评价和诊断基础。

2.2 GO/NOGO 范式 GO/NOGO范式反应认知控制和行为抑制过程。GO/NOGO范式由两部分试验刺激组成,GO试验刺激和NOGO试验刺激。实验时要求被试者在GO试验刺激出现时做出响应,而在NOGO试验刺激出现时则不做响应(图1)。GO/NOGO任务下引出N2和P3成分,N2被用作认知控制的指标,P3被用作注意资源分配的指标。研究发现,与中性刺激相比,轻型颅脑损伤病人在与威胁相关刺激下表现N2~P3振幅增加,这说明轻型颅脑损伤病人在威胁相关刺激下可能投入了更多的注意和执行资源,

也提示与威胁相关的情绪刺激引起注意力捕获的增强可能反映了自上而下无法有效控制自下而上的情绪影响,并可能导致轻型颅脑损伤病人的情感症状^[16]。Candrian等^[17]使用GO/NOGO范式研究包括53例轻型颅脑损伤病人和53例年龄相匹配的健康对照者,分别记录轻型颅脑损伤组受伤后1周、3个月及1年时P3波幅的变化,结果显示,与健康对照组相比,有症状的轻型颅脑损伤病人在受伤后1周的NOGO-P3振幅明显降低,而在受伤后3个月到1年NOGO-P3振幅无明显差异。这表明轻型颅脑损伤急性期的特定认知过程中,即在用替代反应取代优势反应的执行过程中,出现了损伤,这一过程被认为是通过激发注意功能来促进^[18],注意功能激活不足与额叶的病变有关^[19],这也说明轻型颅脑损伤导致大脑结构发生了改变。Messé等^[20]利用弥散张量成像技术对上述同一批轻型颅脑损伤病人进行研究发现额叶连接强度降低,有症状轻型颅脑损伤病人急性期具有明显的认知功能障碍,随着伤后时间的推移,认知功能障碍能够基本恢复至正常水平。然而,症状的严重程度可能与认知功能恢复水平相关。研究发现,与症状轻微的轻型颅脑损伤病人相比,具有严重和持续症状的病人在损伤后1年NOGO-P3振幅明显降低^[17],这也进一步说明,具有严重和持续症状的轻型颅脑损伤病人某些认知缺陷可能会持续存在。另一项研究也发现轻型颅脑损伤病人的NOGO-P3振幅降低,并认为这是启动反应模式时投入注意能力不足所致^[21]。

GO/NOGO范式及其相关独立的ERP成分是一种简单和有效的认知评估方法,可发现轻型颅脑损伤的细微认知功能缺陷。GO/NOGO作为ERP的成

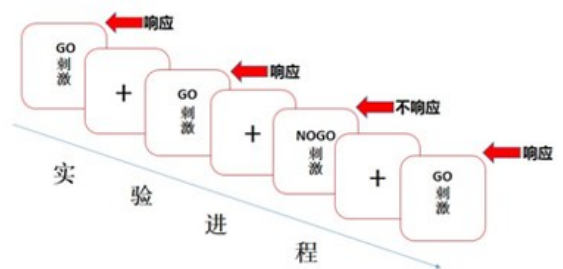


图1 经典的GO/NOGO范式模式图

由两部分试验刺激组成,GO试验刺激和NOGO试验刺激。实验时要求被试者在GO试验刺激出现时做出响应,而在NOGO试验刺激出现时则不做响应,试验刺激部分每个刺激时间相同,刺激与刺激之间的间隔时间也相同

熟范式,其引出的ERP成分评估轻型颅脑损伤的特征性认知功能受损的有效性已经得到公认,作为认知功能的敏感测量工具,可以在轻型颅脑损伤后急性期、亚急性期、慢性期各个时期进行评估,并可以作为评估轻型颅脑损伤临床症状存在的客观依据。

2.3 情绪面孔表情(emotional facial expressions, EFE) 范式 EFE被认为是人类情绪信息处理的直接刺激物,对人类的刺激特别显著^[23]。因此,当给被试者呈现出情绪丰富的人类面孔表情时,通过测量ERP成分就可以对EFE感知过程中发生的实时神经认知过程进行研究。Léveillé等^[23]使用EFE范式研究脑震荡病人对EFE信息加工的反应;EFE刺激为包括不同性别的愤怒、中性和快乐三种情绪表情的面孔图片;研究结果显示,脑震荡病人右侧大脑半球P1振幅显著降低,而左侧大脑半球的P1振幅未发现明显改变。这表明,脑震荡改变了优势大脑半球对早期EFE信息加工的反应^[24],右侧大脑半球在EFE信息加工早期的优势抑制可能有助于脑震荡病人识别和辨别情绪能力的调控^[25]。Hughes等^[26]研究发现右侧大脑半球损伤病人具有严重的面孔表情识别障碍,而左侧大脑半球损伤病人未见明显的面孔表情识别障碍,这也进一步支持了右侧大脑半球优势抑制假说。有研究认为脑震荡病人在快乐和愤怒面孔表情刺激下产生的N170潜伏期较中性面孔表情面孔更短与脑震荡病人大脑对EFE比中性面孔表情信息加工反应可能具有更快的结构编码有关,这说明脑震荡病人EFE信息加工能力的变化可能与大脑结构和功能紊乱有关^[27]。军事作业相关轻型颅脑损伤病人对EFE处理也出现异常,表现为所有情绪面孔表情刺激下N170振幅均降低^[28]。Drapeau等^[29]研究表明轻型颅脑损伤病人对所有EFE刺激的处理均减少是大脑早期选择性注意加工减少的结果,而轻型颅脑损伤对知觉和更高层次的认知加工阶段没有影响。

轻型颅脑损伤病人存在辨别面部情绪能力的下降,而这种认知障碍很难通过常规检测来发现,更难做到早期发现,从而很难早期干预或者保护治疗避免进一步损害,特别是儿童,轻型颅脑损伤后所致的认知功能障碍往往比较隐匿。N170振幅的降低或者潜伏期的延长均表明EFE处理障碍,而这种辨别面部情绪的能力下降可能会使颅脑损伤病人面临进一步的创伤暴露风险。P1、N170等ERP成分在EFE范式中均表现出具有统计学意义的变化,客观真实地反映了轻型颅脑损伤认知功能的改变,也给轻型颅脑损伤认知功能的早期监测、评估和对其及时干

预提供了客观的指标,并为进一步揭示认知功能障碍神经机制打下坚实的基础。

3 总结与展望

目前,轻型颅脑损伤临床症状的诊断主要依赖病人主观感受和自我描述,病人可能隐瞒、夸大或者无法注意到自身的问题,因此,不能真实反映客观存在的症状,包括细微的认知功能障碍。传统神经心理测试评估认知状态和认知恢复的敏感性和有效性都很低,常规CT、MRI等影像学技术因低时间分辨率的限制还不能发现细微的颅脑变化或者异常。ERP技术具有高时间分辨率,能够很好地捕捉颅脑的细微变化,可以客观准确地评估轻型颅脑损伤的认知功能,并为其诊断提供依据。随着ERP技术对轻型颅脑损伤认知功能研究的深入,未来将会更加趋向于对神经机制、功能连接等方面的探索。除了本文介绍的三个经典范式外,还有包括Working-Memory、ANT、MMN等众多范式可以对认知功能障碍进行更加全面的研究。但是ERP技术存在着低空间分辨率的缺点,通过与功能磁共振等高空间分辨率技术的结合,可以为研究轻型颅脑损伤认知功能障碍提供更加详实的时空信息。随着ERP技术的不断发展及应用于轻型颅脑损伤的研究,未来对轻型颅脑损伤将会有更加客观、系统、全面的认识。

【参考文献】

[1] Cassidy JD, Carroll LJ, Peloso PM, *et al.* Incidence, risk factors and prevention of mild traumatic brain injury: results of the WHO collaborating centre task force on mild traumatic brain injury [J]. J Rehabil Med, 2004, 43 Suppl: 28-60.

[2] Manley G, Gardner AJ, Schneider KJ, *et al.* A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion [J]. Br J Sports Med, 2017,12: 969-977.

[3] McCrory P, Meeuwisse WH, Aubry M, *et al.* Consensus statement on concussion in sport: the 4th international conference on concussion in sport held in Zurich, November 2012 [J]. J Am Coll Surg, 2013, 5: e55-e71.

[4] Williams WH, Potter S, Ryland H. Mild traumatic brain injury and postconcussion syndrome: a neuropsychological perspective [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2010, 10: 1116-1122.

[5] Washnik NJ, Anjum J, Lundgren K, *et al.* A review of the

- role of auditory evoked potentials in mild traumatic brain injury assessment [J]. Trends Hear, 2019, 23: 2331216519840094.
- [6] Kay T, Harrington DE, Adams R, *et al.* Definition of mild traumatic brain injury [J]. Neurosurg Focus, 1993, 3: 86-87.
- [7] 曹成龙, 宋健, 杜浩, 等. 基于事件相关电位技术的情绪能力障碍研究进展[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(4): 276-278.
- [8] Hajcak G, MacNamara A, Olvet DM. Event-related potentials, emotion, and emotion regulation: an integrative review [J]. Dev Neuropsychol, 2010, 2: 129-155.
- [9] Ruiter KI, Boshra R, Doughty M, *et al.* Disruption of function: neurophysiological markers of cognitive deficits in retired football players [J]. Clin Neurophysiol, 2019, 1: 111-121.
- [10] De Beaumont L, Théoret H, Mongeon D, *et al.* Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood [J]. Brain, 2009, Pt 3: 695-708.
- [11] Kaipio ML, Novitski N, Tervaniemi M, *et al.* Fast vigilance decrement in closed head injury patients as reflected by the mismatch negativity (MMN) [J]. Neuroreport, 2001, 7: 1517-1522.
- [12] Parks AC, Moore RD, Wu CT, *et al.* The association between a history of concussion and variability in behavioral and neuroelectric indices of cognition [J]. Int J Psychophysiol, 2015, 3 Pt 1: 426-434.
- [13] Ruiter KI, Boshra R, DeMatteo C, *et al.* Neurophysiological markers of cognitive deficits and recovery in concussed adolescents [J]. Brain Res, 2020, 1746: 146998.
- [14] Kiefer AW, Barber FK, Reches A, *et al.* Brain network activation as a novel biomarker for the return-to-play pathway following sport-related brain injury [J]. Front Neurol, 2015, 6: 243.
- [15] Laufer O, Geva A, Ellis JD, *et al.* Prospective longitudinal investigation shows correlation of event-related potential to mild traumatic brain injury in adolescents [J]. Brain Inj, 2020, 7: 871-880.
- [16] Mäki-Marttunen V, Kuusinen V, Brause M, *et al.* Enhanced attention capture by emotional stimuli in mild traumatic brain injury [J]. J Neurotrauma, 2015, 4: 272-279.
- [17] Candrian G, Müller A, Dall'Acqua P, *et al.* Longitudinal study of a NoGo-P3 event-related potential component following mild traumatic brain injury in adults [J]. Ann Phys Rehabil Med, 2018, 1: 18-26.
- [18] Stuss DT, Alexander MP. Is there a dysexecutive syndrome [J]? Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2007, 1481: 901-915.
- [19] Dall'Acqua P, Johannes S, Mica L, *et al.* Connectomic and surface-based morphometric correlates of acute mild traumatic brain injury [J]. Front Hum Neurosci, 2016, 10: 127.
- [20] Messé A, Caplain S, Péligrini-Issac M, *et al.* Specific and evolving resting-state network alterations in post-concussion syndrome following mild traumatic brain injury [J]. PLoS One, 2013, 6: e65470.
- [21] Müller A, Candrian G, Dall'Acqua P, *et al.* Altered cognitive processes in the acute phase of mTBI: an analysis of independent components of event-related potentials [J]. Neuroreport, 2015, 16: 952-957.
- [22] Eimer M, Holmes A. Event-related brain potential correlates of emotional face processing [J]. Neuropsychologia, 2007, 1: 15-31.
- [23] Léveillé E, Guay S, Blais C, *et al.* Sex-related differences in emotion recognition in multi-concussed athletes [J]. J Int Neuropsychol Soc, 2017, 1: 65-77.
- [24] D'Hondt F, Lassonde M, Thebault-Dagher F, *et al.* Electrophysiological correlates of emotional face processing after mild traumatic brain injury in preschool children [J]. Cogn Affect Behav Neurosci, 2017, 1: 124-142.
- [25] Adolphs R, Damasio H, Tranel D, *et al.* Cortical systems for the recognition of emotion in facial expressions [J]. J Neurosci, 1996, 23: 7678-7687.
- [26] Hughes DG, Jackson A, Mason DL, *et al.* Abnormalities on magnetic resonance imaging seen acutely following mild traumatic brain injury: correlation with neuropsychological tests and delayed recovery [J]. Neuroradiology, 2004, 7: 550-558.
- [27] Aasen IE, Brunner JF. Modulation of ERP components by task instructions in a cued Go/No-Go task [J]. Psychophysiology, 2016, 2: 171-185.
- [28] Zuj DV, Felmingham KL, Palmer MA, *et al.* Neural activity and emotional processing following military deployment: effects of mild traumatic brain injury and posttraumatic stress disorder [J]. Brain Cogn, 2017, 118: 19-26.
- [29] Drapeau J, Gosselin N, Peretz I, *et al.* Electrophysiological responses to emotional facial expressions following a mild traumatic brain injury [J]. Brain Sci, 2019, 9(6): 142.