

·临床研究·

# 听觉事件相关电位技术在皮质下缺血性血管病变患者认知功能评估中的价值\*

戴洁<sup>1,2</sup> 胡洁<sup>1</sup> 张冉<sup>1</sup> 宋为群<sup>1,3,4,5</sup>

## 摘要

**目的:**观察皮质下缺血性血管病变(SIVD)中老年患者的事件相关电位(ERP)波形变化特点,探讨ERP技术对SIVD中老年患者认知功能的临床评估价值。

**方法:**选取8例临床明确诊断为SIVD的卒中患者为SIVD组,记录其完成主动性听觉Oddball范式任务时的ERP波形,并行简易精神状态评估量表(MMSE)及蒙特利尔认知评估量表(MoCA)评估;选取8例性别年龄相匹配的健康被试为对照组,进行统计学分析。

**结果:**与对照组相比,SIVD组额区导联N2复合波及N2b潜伏期明显延长,差异有显著性意义( $P<0.05$ );MMSE及MoCA分值减低,但差异无显著性意义( $P>0.05$ )。

**结论:**SIVD损伤可能主要影响N2复合波的波形变化,故在评估此类患者的认知功能时,可以将N2复合波及N2b的潜伏期作为一种客观的观察指标。

**关键词:** 认知功能;皮质下缺血性血管病变;事件相关电位

**中图分类号:**R743.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2011)-01-0020-05

**The value of auditory event-related potentials in the assessment of cognitive function of patients with subcortical ischemic vascular disease/ DAI Jie, HU Jie, ZHANG Ran, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2011, 26(1): 20-24**

## Abstract

**Objective:** To observe the abnormality of the long latency components and the subcomponents of N2 complex of auditory event-related potentials(ERPs) in the aged patients with subcortical ischemic vascular disease (SIVD), and evaluate their values in assessing the cognitive function of SIVD.

**Method:** The SIVD group included 8 patients clinically diagnosed with SIVD, and the control group included 8 healthy subjects whose sex and age matched with those in SIVD group. Their ERPs were recorded during an active auditory discrimination task of classic oddball paradigm. And then they were assessed by neuropsychological tests including minimal status examination(MMSE) and the Montreal cognitive assessment (MoCA).

**Result:** Compared with the controls, the latencies of N2 complex and N2b at FZ site were significantly longer in SIVD group ( $P<0.05$ ), the scores of MMSE and MoCA slightly decreased but without significance.

**Conclusion:** It's possibly seemed that the injury of SIVD mainly reduced the latency of N2 complex. So the latency of N2 complex and N2b might be chosen as an objective measurement in assessing the cognitive function of aged patients with SIVD.

**Author's address** Dept. of Rehabilitation Medicine, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing,

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.01.005

\* 基金项目:国家自然科学基金(30540058, 30770714);首都医学发展科研基金;博士学位点基金

1 首都医科大学宣武医院康复医学科, 100053; 2 浙江大学医学院附属邵逸夫医院康复医学科; 3 教育部神经变性病重点实验室;

4 认知神经科学与学习国家重点实验室, 认知功能障碍临床研究与康复基地; 5 通讯作者

作者简介:戴洁,女,住院医师; 收稿日期:2010-06-07

100053

**Key word** cognitive function; subcortical ischemic vascular disease; event-related potential

血管性病变引起的血管性认知功能障碍是中老年人群认知功能障碍的第二大类型,也是脑卒中的常见并发症之一。据统计,老年人群出现认知功能障碍的比率约为5%—10%,而卒中后认知功能障碍的发病率则高达12%—56%<sup>[1]</sup>。皮质下缺血性血管病变(subcortical ischemic vascular disease, SIVD)是导致卒中后认知功能障碍的常见因素之一,其在65岁以上人群中的发病率约为20%<sup>[2]</sup>,故具有较好的研究价值。

但是目前临床上常用的神经心理学量表主观性强,缺乏特异性和敏感性,所以不能作为此类患者认知功能发生改变的特异性早期指标,也不适用于康复效果的评估<sup>[3]</sup>。而听觉事件相关电位(event-related potentials, ERP)技术是评估患者认知加工速度和水平的敏感工具,能有效反映认知功能受损患者的认知功能水平。

本文的目的就是通过观察SIVD中老年患者的ERP晚成分及N2复合波亚成分的变化特点,研究SIVD对中老年患者认知功能的影响,初步探讨ERP技术对SIVD中老年患者认知功能的临床评估价值。

## 1 资料与方法

### 1.1 临床资料

**SIVD组:**选择首都医科大学宣武医院康复科2009年5月—2010年4月住院缺血性脑梗死患者8例,男4例,女4例,平均(53.50±14.02)岁,受教育年限为(11.56±3.89)年。诊断符合1995年全国第四次卒中会议修订的诊断标准<sup>[4]</sup>,头颅CT或MRI证实存在单侧或双侧皮质下脑梗死(6例右侧肢体偏瘫,2例左侧肢体偏瘫),病程1个月及以上。不符合NINDS-AIREN血管性痴呆诊断标准,发病前无明显认知缺损,无精神及情绪异常,无严重的视力、听力障碍,无严重的失语或双侧肢体力弱,能配合检查。

**对照组:**来自首都医科大学职工及住院患者的家属共8人,平均(51.62±11.14)岁,受教育年限为(9.63±3.54)年。无明显的脑血管病变及其他神经系

统或精神系统疾病及病史,无智能障碍。

所有被试的一般情况(表1),其中SIVD组与对照组被试的年龄、性别及受教育程度相匹配( $P>0.05$ ),具有可比性。

表1 SIVD组及对照组被试的一般情况 ( $\bar{x}\pm s$ )

	SIVD组	对照组
年龄(岁)	54.50±13.72	51.62±11.14 <sup>①</sup>
性别(男/女)	4/4	4/4 <sup>①</sup>
受教育年限(年)	10.75±3.81	9.63±3.54 <sup>①</sup>

<sup>①</sup>与SIVD组相比 $P>0.05$

### 1.2 实验方法

所有被试均接受MMSE和MoCA量表测评。脑电采集采用Neuroscan公司新型64导生理放大器SynAmps 2,电极分布参照Neuroscan公司QUICK-CAPT64导电电极帽,记录电极置于FZ、CZ、PZ点,参考电极置于M1,脑电处理时转化为M1+M2,地线置于FPZ和FZ之间,水平眼电记录电极置于双眼外眦的外侧,垂直眼电记录电极置于左眼上下,所有电极间阻抗 $<5\text{ k}\Omega$ 。脑电记录采用Scan 4.3软件,带通0.05—30Hz。试验范式采用经典听觉Oddball范式,声强70 dB,刺激持续时间30 ms,刺激间歇1500—2000ms。靶刺激为1200 Hz高频短音,以20%的概率随机出现,要求被试听到声音后快速作出按键反应。SIVD组被试按键手均为健侧手(6例左手按键,2例右手按键),对照组按键手与SIVD组相匹配(6例左手按键,2例右手按键),靶刺激连续呈现 $\leq 2$ 次;非靶刺激为800Hz低频短音,以80%的概率随机出现。总刺激数400个。

记录环境为安静、没有明显声音干扰的房间,记录时间选择为午餐后(1—3 PM)及晚餐后(6—7 PM),室温20—25℃。要求被试放松地坐在轮椅或靠背椅上,注意力集中。首先向受试者说明实验目的及要求,进行一轮预测试,待其掌握要领后进行正式测试。

正常听觉ERP波形(图1),其中靶刺激呈现后260—450ms时出现的正向波为P3。靶刺激呈现后180—280ms出现的负向波为N2复合波。将靶刺激与非靶刺激的ERP波形相减获得差异波(图2)。差异波中在刺激呈现后50—160ms和160—280ms各

出现一个负向波,为 N2a 和 N2b,由于本实验采用主动性 Oddball 范式,故 N2b 较 N2a 更明显,部分被试出现 N2a 缺失。潜伏期测量从刺激呈现到波峰最高点之间的时间。

### 1.3 统计学分析

所有数据采用 SPSS 16.0 软件进行统计处理,应用单向方差分析评估两组间中线导联(FZ、CZ、PZ)N2、P3、N2a、N2b 的潜伏期差异;应用独立样本 *t* 检验比较两组间 MMSE、MoCA 分值差异。

## 2 结果

### 2.1 ERP 晚成分及 N2 复合波亚成分的潜伏期组间比较

SIVD 组与对照组 ERP 晚成分组间比较 (表 2, 图 3),与对照组相比,SIVD 组 FZ 导联 N2 潜伏期明显延长 ( $P<0.05$ )。

SIVD 组与对照组 ERP 差异波组间比较 (表 3, 图 4),与对照组相比,SIVD 组 FZ 导联 N2b 潜伏期明显延长 ( $P<0.05$ )。

### 2.2 两组间神经心理学量表分值比较

与对照组相比,SIVD 组 MMSE 及 MoCA 分值降低(表 4),但差异无显著性意义 ( $P>0.05$ )。

表 2 两组间 ERP 晚成分的潜伏期比较 ( $\bar{x}\pm s, ms$ )

	对照组	SIVD 组
<b>FZ</b>		
N2 潜伏期	252.75±14.20	277.12±24.57 <sup>①</sup>
P3 潜伏期	366.37±24.52	377.25±21.47
<b>CZ</b>		
N2 潜伏期	256.25±23.47	271.50±19.19
P3 潜伏期	378.50±27.48	377.50±18.59
<b>PZ</b>		
N2 潜伏期	249.37±35.04	260.12±24.35
P3 潜伏期	378.00±24.91	380.50±17.25

①与对照组相比  $P<0.05$

表 3 两组间 ERP 差异波成分的潜伏期比较 ( $\bar{x}\pm s, ms$ )

	对照组	SIVD 组
<b>FZ</b>		
N2a 潜伏期	125.50±13.83	132.50±22.21
N2b 潜伏期	245.50±17.01	266.12±23.68 <sup>①</sup>
<b>CZ</b>		
N2a 潜伏期	130.00±23.21	131.62±22.18
N2b 潜伏期	248.25±20.58	262.62±28.18
<b>PZ</b>		
N2a 潜伏期	128.00±10.84	137.25±17.74
N2b 潜伏期	252.12±24.61	261.87±29.60

①与对照组相比  $P<0.05$

表 4 SIVD 组与对照组 MMSE 及 MoCA 分值比较 ( $\bar{x}\pm s$ )

神经心理学量表	SIVD 组	对照组
MMSE	26.75±3.50	29.29±0.76 <sup>①</sup>
MoCA	21.87±5.08	26.00±2.16 <sup>①</sup>

①与 SIVD 组相比  $P>0.05$

图 1 CZ 导联听觉 ERP 的平均波形

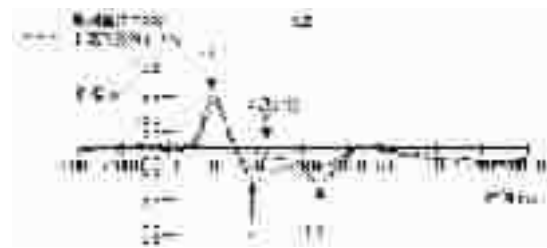


图 2 CZ 导联听觉 ERP 差异波的平均波形



图 3 SIVD 组及对照组 FZ、CZ、PZ 导联靶刺激平均波形比较

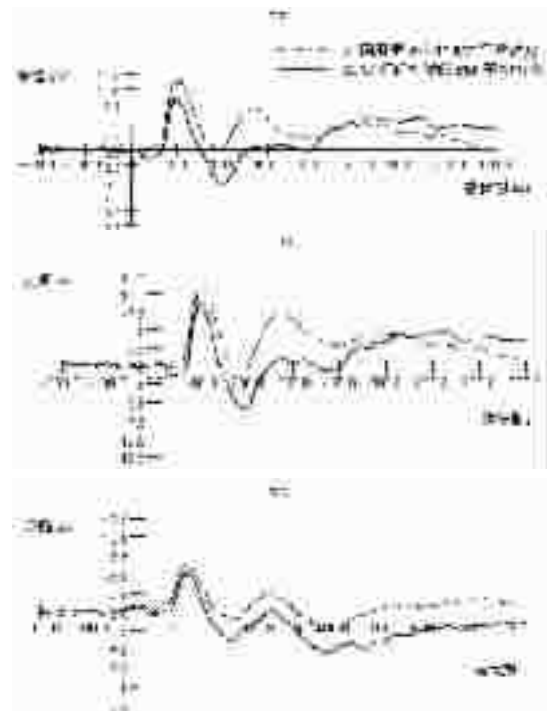
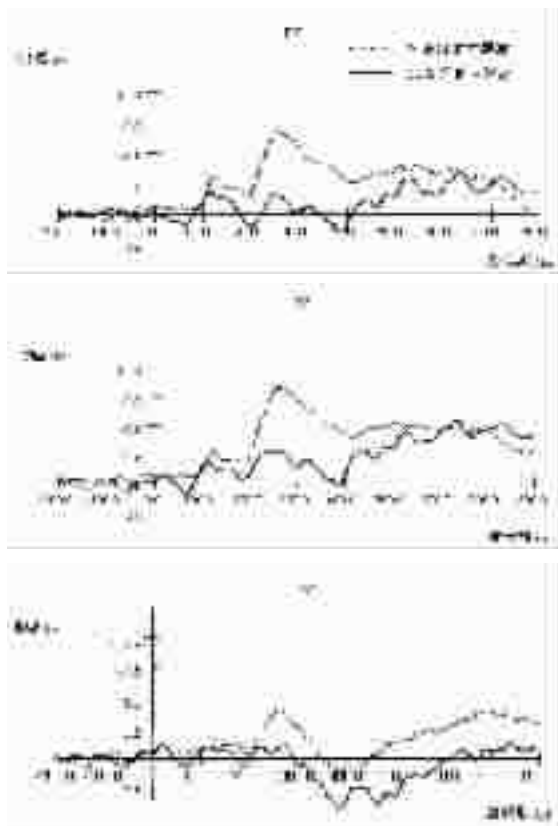


图4 SIVD组及对照组 FZ、CZ、PZ 导联差异波平均波形比较



### 3 讨论

ERP 晚成分是评估患者信息加工处理能力的敏感工具。其中 N2 复合波是 ERP 的一个重要成分波,主要表示感觉识别任务中行为反应控制的决定过程。研究发现帕金森病(Parkinson's disease, PD)、阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)及抑郁症患者均会出现 N2 复合波潜伏期的延长,进而证明其与患者的认知功能相关<sup>[5-6]</sup>。但是关于 N2 在轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)评估中的作用目前还存在争议。Golob 等人发现 MCI 患者与正常对照组的 N2 复合波无差别<sup>[7]</sup>。然而,也有学者认为 N2 复合波的变化在评估 MCI 方面比 P3 具有更高的敏感性和特异性。Van Harten 等人对 38 例轻度血管性认知功能障碍的 SIVD 患者进行 ERP 研究后发现,与正常对照相比,SIVD 患者的 N2 复合波潜伏期延长,P3、N1 的潜伏期无差别。故作者认为对于 SIVD 导致的血管性认知功能障碍,N2 复

合波潜伏期可能是比 P3 更加敏感的检测指标<sup>[8]</sup>。但是该实验组并没有对实验结果进行进一步的验证。N2 复合波的主要亚成分包括两个负波,N2a 和 N2b,N2a 具有额叶分布的特定,反映的是对刺激改变的自动探查或记录过程。它在被动的范式任务中最容易获得,也有人认为其就是失匹配负波。N2b 主要分布于额中央区,潜伏期约 200ms,反映的是变化刺激的受控探查。当出现标准刺激的模板失匹配或是标准刺激的心理表征发生偏移时,可以诱发此波,故在经典的主动性 Oddball 范式中较为常见<sup>[9]</sup>。由于这两个亚成分常常与外源性 P2 成分部分重叠,所以在普通的听觉 ERP 波形中并不容易区分。为了排除重叠的干扰,可以通过靶刺激与非靶刺激的 ERP 波形相减获得差异波的方法来区分这两个亚成分,从而更好地观察 N2 复合波的变化<sup>[10]</sup>。但是目前关于卒中后认知功能障碍患者的 N2a、N2b 波形特点的研究还很少。

本研究发现,与年龄相匹配的对照组相比,FZ 导联 N2 复合波及 N2b 潜伏期明显延长,这说明单纯的 SIVD 更容易导致额区 N2 复合波,尤其是其亚成分 N2b 的波形异常。SIVD 主要损害的是皮质下结构,包括白质纤维以及丘脑等深部核团,而患者却出现了皮质听觉信息加工过程的进一步损害,且这种损害主要集中在额区的 FZ 导联,这可能是由于皮质下的病灶中断了额叶-皮质下环路的连接通路<sup>[11]</sup>,从而导致了前额叶的功能异常。此结果与 Van Harten 等人的实验结果基本一致<sup>[8]</sup>。由于 SIVD 更容易影响的是声音刺激呈现后 160—280ms 这一时程范围内的听觉信息的加工过程,这可能预示着 SIVD 更容易损伤患者对受控信息进行探查的能力。

在临床量表评估方面,对照组的被试虽然均无明显认知功能障碍的主诉,MMSE 分值也基本处在正常范围内,但是部分被试的 MoCA 评分已经明显低于正常值,即这些中老年被试的部分高级认知功能可能已经出现减退。这与 Anderer、Petersen 等人的结论基本一致<sup>[12-13]</sup>。年龄增长过程本身就是由多种因素引起的功能减退的综合过程,其中也包括神经元细胞的衰老和功能减退<sup>[14]</sup>。而神经元细胞间的突触连接和相互作用是高级认知功能完成的基本载体,前者的功能减退势必会影响高级认知加工过程

的顺利完成,进而影响了临床上认知功能评估量表的完成。

本研究结果还显示 SIVD 组患者认知功能评测结果较对照组略减低,与其 ERP 结果相一致,所以我们认为 SIVD 中老年患者认知功能受损程度较同龄健康被试更严重。即 SIVD 可以进一步加重中老年人认知功能减退的程度,这可能是因为 SIVD 损伤中断了皮质-皮质下连接通路,影响了皮质神经元细胞的信息传递,从而进一步影响了皮质神经元细胞的功能活动<sup>[15]</sup>。差异无显著性意义的原因可能是由于样本量过小,也可能是因为对照组中的部分健康中老年被试已经出现了无症状的早期认知功能减退,从而导致两组间分值差异减小。

由此我们发现与同龄被试相比,SIVD 患者 ERP 晚成分及 N2 复合波亚成分均出现异常变化,而且这种异常变化与临床认知评估量表的评测结果基本一致,故我们认为听觉 ERP 技术可以敏感地反映出 SIVD 中老年患者的认知功能异常,也可以用于这类患者认知功能障碍的筛查。另外,我们还发现,这种 ERP 波形异常主要表现为额区导联的 N2 复合波及 N2b 潜伏期延长,这可能预示着 N2 复合波及其亚成分在反映这类患者的认知功能障碍方面比 P3 具有更强的特异性。在关于 AD 早期患者及精神分裂症患者相关研究中也已经证实 N2b 的潜伏期和波幅可以反映认知功能障碍患者的认知功能水平<sup>[16-17]</sup>。由此我们认为,在应用 ERP 技术评估 SIVD 中老年患者的认知功能时,N2 复合波和 N2b 的潜伏期也许可以作为一种特异性的观察指标,但是这个指标的可靠性还有待进一步的研究。

## 参考文献

[1] Meheroz HR, Freny MR, Lisa E. Cognitively impaired stroke patients do benefit from admission to an acute rehabilitation unit[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2008, 89:441—448.

[2] Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia[J]. The Lancet Neurology, 2002, 1:426—436

[3] Semplicini A, Amodio P, Leonetti G, et al. Diagnostic tools for the study of vascular cognitive dysfunction in hypertension and antihypertensive drug research[J]. Pharmacology & Therapeutics, 2006, 109(1—2):274—283.

[4] 中华医学会全国第四届脑血管病学术会议. 各类脑血管疾病诊断要点[J].中华神经科杂志,1996,29(6):379.

[5] Filipovic S, Kostic VS, Sternic N, et al. Auditory event-related potentials in different types of dementia[J]. European Neurology, 1990, 30(4):189—193.

[6] Kindermann SS, Kalayam B, Brown GG, et al. Executive functions and P300 latency in elderly depressed patients and control subjects [J]. The American Journal of Psychiatry, 2000, 8: 57—65.

[7] Golob EJ, Johnson JK, Starr A. Auditory event-related potentials during target detection are abnormal in mild cognitive impairment[J]. Clinical Neurophysiology, 2002, 113(1):151—161.

[8] van Harten B, Laman DM, van Duijn H, et al. The auditory oddball paradigm in patients with vascular cognitive impairment: a prolonged latency of the N2 complex [J]. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2006, 21:322—327.

[9] Salil HP, Pierre NA. Characterization of N200 and P300: Selected Studies of the Event-Related Potential International[J]. Journal of Medical Sciences, 2005, 2:147—154.

[10] Jijun Wang, Hiroshi Miyazato, Maxine Randall, et al. The N200 abnormalities of auditory event-related potentials in patients with panic disorder[J]. Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2003, 27:1013—1021.

[11] Sachdev PS, Brodaty H, Valenzuela MJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients[J]. Neurology, 2004, 62:912—919.

[12] Anderer P, Saletu B, Semlitsch HV, et al. Non-invasive localization of P300 sources in normal aging and age-associated memory impairment[J]. Neurobiology of Aging, 2003, 24:463—479.

[13] Petersen RC, Smith G, Kokmen E, et al. Memory function in normal aging[J]. Neurology, 1992, 42:396—401.

[14] Tzukerman M, Selig S, Skorecki K. Telomeres and telomerase in human health and disease [J]. Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism, 2002,15(3):229—240.

[15] David W, Desmond. The neuropsychology of vascular cognitive impairment: is there a specific cognitive deficit?[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2004, 226:3—7.

[16] Czigler B, Gaal ZA, Boha R, et al. ERPs in early stage of Alzheimer's disease: Changes of N2B, P3 and CNV [J]. International Journal of Psychophysiology, 2008, 69:237.

[17] Kiyoto K, Kazuaki O, Kazuyuki N, et al. Mismatch negativity and N2b attenuation as an indicator for dysfunction of the preattentive and controlled processing for deviance detection in schizophrenia: a topographic event-related potential study[J]. Schizophrenia Research, 1999, 35:141—156.