

## · 综述 ·

## 阿尔茨海默病定量脑电图临床应用新进展

曹卿<sup>1,2</sup> 综述 张美云<sup>2</sup> 审校

1. 南开大学医学院内科学,天津市 300000

2. 天津市人民医院神经内科,天津市 300121

**摘要:**阿尔茨海默病(AD)早期诊断常是困难的,基因、影像等手段可发现一些生物学标记物,但临床上仍缺乏客观、简便易于普及的检测手段。近年来定量脑电图在认知功能障碍方面研究日益受到关注。通过定量分析可以获得脑电的频率、相位、网络相关性及复杂度、子波熵等定量信息,揭示大脑电活动的动力学机制,从而帮助我们发现可能的AD脑电相关的生物标记物。定量脑电不仅可以显示安静状态下的脑电信息,也可以检测不同认知任务下脑电的定量演变,观察药物使用后脑电的定量变化。定量脑电图作为认知功能障碍研究的新方法,显示了良好的研究前景。

**关键词:**阿尔茨海默病;认知功能障碍;脑电图;定量脑电图

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.04.013

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是一种神经退行性疾病,是痴呆的最常见原因。临床起病隐匿,病情进行性加重,引起多种认知功能损伤。近年来的研究发现了多种AD相关的血液、脑脊液、病理、影像等的可能生物标记物<sup>[1]</sup>。脑电信号是大脑神经电活动的客观记录,蕴藏着丰富的信息,从脑电信号中寻找认知障碍相关的生物标记物也一直倍受关注。临床工作中对EEG的分析一般为视觉观察,根据EEG波形的频率、幅度、时程和分布对患者的EEG进行判断。AD患者的脑电图异常率为87%,以弥漫性背景活动减慢为主<sup>[2]</sup>。随着计算机的发展,多种数学分析方法应用于脑电信号分析,如高阶谱分析、小波分析、人工神经网络等,并在认知功能领域进行了积极的探索和研究。本文就近年来,AD患者自发脑电信号、诱发、睡眠脑电信号的定量分析及临床应用进展进行综述。

## 1 自发脑电信号

自发脑电信号是在清醒、安静、闭目状态下记录的脑电信号,它是大脑接受外界信息的一种准备状态。AD患者脑内的病理改变必然导致自发脑电的变化,通过定量分析可以获得AD患者脑电的定量特征。

### 1.1 自发脑电信号慢波功率增多

Garn等<sup>[3]</sup>对79例AD患者的脑电进行定量分析结果表明安静闭目状态下AD患者较正常对照2~4 Hz的慢波功率明显增高,且 $\delta$ 频带的相对功率与MMSE评分存在正相关。表明慢波的增加与AD严重程度有一定关系。Babiloni等<sup>[4]</sup>对92名MCI患者及79名正常对照的脑电信号定量分析显示AD患者额区的 $\delta$ 功率明显增高,枕区 $\theta$ 功率明显增高,认为慢波的增多与认知功能的减退有关,可能有助于认知障碍患者的早期诊断。

### 1.2 自发脑电信号复杂度分析

复杂度是描述脑电信号无序程度的指标。上世纪90年代初,谱熵应用于脑电信号分析,近年来以子波变换为基础的子波熵也应用于脑电信号的复杂度分析。Yang等<sup>[5]</sup>记录了108名不同程度的AD患者及15例正常对照的自发脑电,采用多尺度子波熵分析,结果表明,AD患者的小尺度(对应 $\beta$ 频带)的子波熵低于正常对照,而大尺度(对应 $\delta$ 频带)的子波熵高于正常对照,且不同脑区存在差异,颞区及顶枕区子波熵与认知功能评分相关。不同研究对复杂度的研究方法不同,张美云等<sup>[6]</sup>对97例不同程度AD患者及34名正常对照的脑电,采用连续子波变换的方法进行定量分析,

收稿日期:2016-02-26;修回日期:2016-07-18

作者简介:曹卿,女,主要从事痴呆和临床电生理的研究。

通讯作者:张美云,女,博士。E-mail:zmy22202@aliyun.com

提取脑电信号的子波功率谱及子波熵,结果表明 AD 患者自发状态下脑电信号的子波熵明显低于正常组,且与 MMSE 评分呈正相关。认为 AD 患者子波熵的降低主要因其脑电信号频率分布单一造成的,因此子波熵值有可能成为 AD 诊断和病情评估的电生理指标。

### 1.3 自发脑电信号同步化及网络研究

大脑在进行认知任务时,需要不同脑区间的相互配合,因此不同脑区间存在一定的关联。AD 患者会出现不同脑区间关联异常。Maria 等<sup>[7]</sup>对 15 例轻度 AD 患者和 15 例正常对照进行脑电分析,结果 AD 患者中颞区及额部同步化降低,而后扣带回、楔前叶、楔叶以及顶颞叶的皮质同步化增强。而 Abásolo 等<sup>[8]</sup>对 11 例 AD 患者及 11 例正常对照进行自动交互信息研究,自动交互信息显示了脑电线性及非线性的相关性,结果显示 AD 患者与正常组脑电信号的相关性存在差异,AD 患者在颞、枕、额有明显的时间延迟,这说明相关脑区联系的下降。所以说 AD 患者不同脑区自发脑电的同步化异常可以反映皮质网络的破坏。近年来的相关研究认为 MCI 患者及 AD 患者在不同脑区间(如额顶区和额颞区)存在异常的脑电频谱的同步化的异常,自发脑电频谱分析可以反应早期出现功能异常的患者的皮质网络间的异常神经的同步化及偶联<sup>[9-11]</sup>。还有研究把网络认为是一个小世界,正常人的网络联系是快速、强大的,而 AD 患者的网络变得更加随意<sup>[12-14]</sup>。很多研究发现不管在正常人还是 AD 患者中顶叶皮质是存在最多网络联系的区域,但在 AD 患者中这种最强的网络链接区域较正常人也是减弱的<sup>[15, 16]</sup>。近年来对自发脑电图的定量分析表明,AD 患者功率谱分布、复杂度及不同脑区间的相关性与正常对照均存在差异。深入研究这些定量参数可能成为 AD 早期诊断及病情评估的电生理参数。

## 2 诱发电位

对脑电信号的定量分析不仅限于对自发脑电的分析,在给予不同刺激及认知任务情况下观测脑电信号的定量变化,也可以获得较为丰富的信息。诱发电位种类繁多,包括单纯的诱发刺激还包括认知任务。通过定量分析获取潜伏期、相位、振幅、空间分布等信息,为 AD 诊断提供依据。

### 2.1 视觉诱发电位

视觉诱发电位是大脑皮质枕叶区对视刺激的

电反应,代表视网膜接受刺激,经视路传导至枕叶皮质而引起的电位变化<sup>[17]</sup>。Başar 等<sup>[18]</sup>对 38 例 AD 患者及 19 例正常对照视觉诱发电位的研究,结果显示 AD 患者及对照组脑电无明显差异出现。因此从视觉诱发电位中寻找 AD 的诊断标记物还需进一步的研究。

### 2.2 事件相关电位

事件相关电位(event-related potential, ERP)是国内外关于认知的脑电研究中应用最广泛的检测方法。ERP 是一种特殊的诱发电位,给予受试者靶刺激后常可记录到一个潜伏期约为 300 ms 的正向的电位称为 P300。N200 是第二个负向波,它在一个明显负向波后约 100 ms 出现<sup>[19]</sup>。许多报道认为认知功能障碍患者存在 P300 潜伏期的延迟及波幅的降低。Cecchi 等<sup>[20]</sup>搜集了 103 例 AD 患者及 101 例健康受试者,分别进行听觉诱发电位测试后经过分析发现 AD 患者存在与注意力、工作记忆、高级神经功能等相关的 ERP 潜伏期的延迟及波幅降低,同样 Chen 等<sup>[21]</sup>对 42 例 AD 患者、29 例额颞痴呆及 30 例正常对照的 ERP 研究发现 AD 患者的 P300 改变与 Cecchi 等<sup>[20]</sup>研究结果相同,另外还发现三组患者的 N200 电位并无明显差异。王蓓云等<sup>[22]</sup>则发现 P300 潜伏期与 MMSE 呈负相关,P300 振幅于之呈正相关。目前对 P300 的研究结果一致性较好,P300 有望成为早期 AD 的生物标记物。

### 2.3 认知任务下脑电信号的定量

不同研究可以设置不同的认知任务来观察 AD 患者与正常对照的差异。Garn 等<sup>[3]</sup>研究了一些认知任务,如人脸识别、名字记忆及相关的记忆召回、匹配等任务,同时研究了他们于 MMSE 评分的相关性,观察到人脸回忆、名词回忆过程出现的慢波功率与 MMSE 无明显相关性,而人脸回忆及名字回忆过程中央区及左颞区的  $\alpha$  同步化与 MMSE 有相关性,这可能与认知过程中不同脑区的协同活动相关。因此给予患者一定的认识任务可以发现与 MMSE 匹配的定量脑电异常,相信认知任务对于认知功能的电生理机制研究有一定意义。

## 3 睡眠脑电

睡眠障碍是阿尔茨海默病的临床症状之一,睡眠障碍与认知障碍共同存在、相互作用,不仅严重影响 AD 患者的生存质量,而且明显增加了照料者的负担。AD 患者睡眠脑电的研究也日益受到重视。

### 3.1 睡眠结构

李旭东等<sup>[23]</sup>对 11 名轻中度 AD 患者及 15 名健康对照组进行多导睡眠监测,发现 AD 患者睡眠结构紊乱明显,表现为总睡眠时间、II 期睡眠时间、REM 时间的明显减少,而慢波睡眠成分增多。而 Montplaisir 等<sup>[24]</sup>也在研究中发现 AD 患者的睡眠结构出现异常,但仅 REM 的减少有统计学意义。

### 3.2 睡眠期脑电

李旭东等<sup>[23, 25]</sup>的研究中还显示 II 期睡眠中睡眠纺锤的时限、密度、相对功率、绝对功率以及 K 综合密度,REM 睡眠 8 ~ 13 Hz 快活动较对照组均明显减少,而与清醒期的节律变慢相比 REM 睡眠纺锤的改变与患者精神行为异常的关系更加密切。他们进一步分析了脑电改变的非对称性,REM 睡眠非对称改变在后头部(中颞、后颞、顶枕区)最明显,而清醒脑电非对称改变在额部最明显。Montplaisir 等<sup>[24]</sup>的研究结果显示颞区 REM 睡眠脑电的慢/快波比例可以正确区分 90.4% 的 AD 患者,他们也发现 REM 期脑电频谱的减慢比清醒期更显著。故睡眠脑电对 AD 的早期诊断有意义,但还需进一步研究。

## 4 胆碱能药物治疗后定量脑电

乙酰胆碱可调节感官或联想信息的皮质处理,更具体地说,它可选择性的刺激和协调大脑进行进一步处理的能力<sup>[26]</sup>。AD 患者在疾病早期就有乙酰胆碱的损耗<sup>[27]</sup>。因此胆碱能治疗是针对 AD 患者最主要治疗。此外,研究发现增加的胆碱能输入可以恢复脑部的血流动力学<sup>[28]</sup>。

Balkan 等<sup>[29]</sup>对 18 例 AD 患者使用多奈哌齐治疗前及治疗后 6 个月分别进行 MMSE 测评及定量脑电图频谱分析发现用药后患者有颞区  $\delta$  频带振幅减低及颞区及中央区  $\theta$  频带振幅的增高,MMSE 虽有增加,但不甚明显。而  $\alpha$  及  $\beta$  频带活动的增加考虑多奈哌齐对 AD 有积极的治疗效果,而增加的  $\theta$  频带考虑是  $\delta$  频带向  $\theta$  频带的转化。Reeves 等<sup>[30]</sup>发现多奈哌齐明显减少了 AD 患者视觉及听觉诱发电位潜伏期的延迟。Montplaisir 等<sup>[24]</sup>还发现类胆碱能药物可以缓解 AD 患者 REM 期脑电节律的减慢。再次证明药物应用可以改善 AD 患者的脑功能。

## 5 总结

综上所述,定量脑电可以提取安静、任务、睡眠中的功率、相关性、复杂度等信息,以及使用药物

后的改变,这远远多于视觉脑电所能观察到的信息。随着研究的深入,脑电信号定量分析一定会在认知功能障碍的研究中发挥更大作用。通过研究有望发现脑电信号中有价值的生物标记物,用于 AD 的诊断、评估,并指导治疗。

### 参 考 文 献

- [1] 梁芙茹,王宝军,耿尚勇,等. 阿尔茨海默病外周血生物学标志物的研究进展. 国际神经病学神经外科学杂志, 2015, 42(2): 181-184.
- [2] 贺太纲,卢广文,李建萍,等. 脑电中混沌. 生物医学工程杂志, 2000, 17(2): 209-213.
- [3] Garn H, Waser M, Deistler M, et al. Quantitative EEG in Alzheimer's disease: Cognitive state, resting state and association with disease severity. *Int J Psychophysiol*, 2014, 93(3): 390-397.
- [4] Babiloni C, Visser PJ, Frisoni G, et al. Cortical sources of resting EEG rhythms in mild cognitive impairment and subjective memory complaint. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(10): 1787-1798.
- [5] Yang AC, Wang SJ, Lai KL, et al. Cognitive and neuropsychiatric correlates of EEG dynamic complexity in patients with Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2013, 47(2): 52-61.
- [6] 张美云,张本恕,陈英. 阿尔茨海默病患者自发脑电信号波谱的研究. 生物医学工程杂志, 2014, 31(4): 755-761.
- [7] Knyazeva MG, Carmeli C, Khadivi A, et al. Evolution of source EEG synchronization in early Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(3): 694-705.
- [8] Abúsolo D, Hornero R, Espino P, et al. Electroencephalogram background activity characterization with approximate entropy and auto mutual information in Alzheimer's disease patients. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2007, 2007: 6192-6195.
- [9] Babiloni C, Lizio R, Marzano N, et al. Brain neural synchronization and functional coupling in Alzheimer's disease as revealed by resting state EEG rhythms. *Int J Psychophysiol*, 2016, 103: 88-102.
- [10] Babiloni C, Lizio R, Carducci F, et al. Resting state cortical electroencephalographic rhythms and white matter vascular lesions in subjects with Alzheimer's disease: an Italian multi center study. *J Alzheimers Dis*, 2011, 26(2): 331-346.
- [11] Babiloni C, Carducci F, Lizio R, et al. Resting state cortical electroencephalographic rhythms are related to gray matter volume in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 2013, 34(6): 1427-

1446.

- [12] Stam CJ, de Haan W, Daffertshofer A, et al. Graph theoretical analysis of magnetoencephalographic functional connectivity in Alzheimer's disease. *Brain*, 2009, 132(Pt 1): 213-224.
- [13] Stam CJ, Jones BF, Nolte G, et al. Small-world networks and functional connectivity in Alzheimer's disease. *Cereb Cortex*, 2007, 17(1): 92-99.
- [14] Haan W, Pijnenburg YA, Strijers RL, et al. Functional neural network analysis in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease using EEG and graph theory. *BMC Neurosci*, 2009, 21(10): 101.
- [15] Haan W, Flier WM, Koene T, et al. Disrupted modular brain dynamics reflect cognitive dysfunction in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 2012, 59(4): 3085-3093.
- [16] Sanz-Arigita EJ, Schoonheim MM, Damoiseaux JS, et al. Loss of "small-world" networks in Alzheimer's disease: graph analysis of fMRI resting-state functional connectivity. *PLoS One*, 2010, 5(11): e13788.
- [17] Kybartaitė-Ziliene A, Gelzinis A, Krisciukaitis A. A method for reconstruction of visually evoked potentials from limited amount of sweeps. *Biomed Tech (Berl)*, 2015, 60(12): 1862-278X (online).
- [18] Başar E, Güntekin B, Tülay E, et al. Evoked and event related coherence of Alzheimer patients manifest differentiation of sensory-cognitive networks. *Brain Res*, 2010, 1357: 79-90.
- [19] Braak H, Braak E, Bohl J. Staging of Alzheimer-related cortical destruction. *Eur Neurol*, 1993, 33(6): 403-408.
- [20] Cecchi M, Moore D, Sadowsky C, et al. A clinical trial to validate event-related potential markers of Alzheimer's disease in outpatient settings. *Alzheimer Dement (Amst)*, 2015, 1(4): 387-394.
- [21] Chen L, Zhou Y, Liu L, et al. Cortical event-related potentials in Alzheimer's disease and frontotemporal lobar degeneration. *J Neurol Sci*, 2015, 359(1-2): 88-93.
- [22] 王蓓芸, 钟远, 燕虹, 等. 轻度认知功能障碍老年患者事件相关电位 P300 和脑电图的临床研究. *临床荟萃*, 2012, 27(2): 93-96.
- [23] 李旭东, 焦劲松, 王桂芝, 等. 阿尔茨海默病患者 REM 睡眠期脑电活动研究. *临床神经电生理学杂志*, 2004, 13(4): 206-209.
- [24] Montplaisir J, Petit D, Gauthier S, et al. Sleep disturbances and EEG slowing in Alzheimer's disease. *Sleep Res Online*, 1998, 1(4): 147-151.
- [25] 李旭东, 刘兴洲, 焦劲松, 等. 阿尔茨海默病的睡眠神经生理研究. *中华神经科杂志*, 2003, 36(3): 210-213.
- [26] Sarter M, Hasselmo ME, Bruno JP, et al. Unraveling the attentional functions of cortical cholinergic inputs, interactions between signal-driven and cognitive modulation of signal detection. *Brain Res Brain Res Rev*, 2005, 48(1): 98-111.
- [27] Mesulam M, Shaw P, Mash D, et al. Cholinergic nucleus basalis tauopathy emerges early in the aging-MCI-AD continuum. *Ann Neurol*, 2004, 55(6): 815-828.
- [28] Claassen JA, Jansen RW. Cholinergically mediated augmentation of cerebral disease and related cognitive disorders: the cholinergic-vascular hypothesis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2006, 61(3): 267-271.
- [29] Balkan S, Yaraş N, Mihçi E, et al. Effect of donepezil on EEG spectral analysis in Alzheimer's disease. *Acta Neurol Belg*, 2003, 103(3): 164-169.
- [30] Reeves RR, Struve FA, Patrick G, et al. The effects of donepezil on the P300 auditory and visual cognitive evoked potentials of patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 1999, 7(4): 349-352.