

皮层听觉诱发电位中内源成分在康复领域的应用分析

杨荣¹, 宋亮¹, 魏鹏绪², 张宁¹, 王丽¹, 李增勇¹

【关键词】 皮层听觉诱发电位;内源成分;康复;P300;失匹配负波

【中图分类号】 R49;R493 【DOI】 10.3870/zgkf.2020.09.009

从 20 世纪 70 年代开始,关于脑电信号的研究历史已近 40 年,研究成果与应用不断更新。总体而言,脑电信号分为自发脑电和诱发脑电^[1]。当对被试身体或者大脑进行特定刺激时,施加刺激中或者刺激后会在大脑皮层检测到具有固定规律的脑电信号电位变化,即为诱发脑电,由听觉刺激引发的神经系统反应即为皮层听觉诱发电位(cortical auditory evoked potentials, CAEP)。CAEP 一般由简单认知任务刺激产生,经大量脑电信号短时间平均得到,操作简单,信噪比和特征稳定性较高,受试者一般不需要经过多次训练,应用范围广^[2-3]。CAEP 由包含不同生理特征的两种成分构成:受刺激本身物理特性影响的外源性成分 P1-N1-P2 波,以及与人心理活动相关的内源性成分,包括 P300、失匹配负波(mismatch negativity, MMN)、N200 等^[4-5]。本文对 CAEP 的内源成分在康复领域的几种常见应用进行简要分析。

1 应用原理

1.1 采集方式 由于人体大脑的复杂性,CAEP 的确切起源部位目前还无法确定,但后期通过分析采集到的诱发电位特征,如潜伏期、波幅等,有可能判断电位起源部位在听觉神经系统中的大致区域甚至解剖部位^[6]。目前,CAEP 多采用非侵入式头皮电极,与临床监测脑电图类似,相比植入式电极具有无创、便捷、应用范围广的优点,但由于头皮电位信号较弱,分辨率与信噪比较低,后期信号处理较为困难^[7]。采集电极的放置位置均根据国际脑电图学会制定的国际 10-20 系

统电极放置法排列^[8]。CAEP 的采集与处理流程一般为:通过电极将大脑产生的电位信号收集并输入信号采集器中,然后进行信号放大、滤波,再经过功率放大器和 A/D 转换器将模拟信号转换为可以为计算机处理的数字信号,最后传送到计算机中使用专业分析软件进行特征分析^[9]。

1.2 内源成分特征 目前,已提取到的事件相关电位(event-related potential, ERP)内源成分有 P300、MMN、N170、N200 等,其中 P300、MMN、N200 在 CAEP 中应用最为广泛。P300 最早发现于上世纪 60 年代,反映了皮层对刺激的高级认知加工过程,其早期成分、晚期成分、潜伏期、波幅与靶刺激的类型紧密相关^[10-12]。P300 是在刺激后 300~500ms 之间出现的正向波,代表了工作记忆和主动注意的实时加工,研究证明,P300 的幅值与大脑注意资源的分配有关,其潜伏期与刺激分类的速度有关,且独立于行为反应时间^[13]。P300 在头皮上分布广泛,但在脑顶后部与中央顶部波幅最大,波形较稳定,实验条件相同时波形可复制,是临床上应用最为广泛的 ERP 成分^[14]。MMN 是刺激后 100~250ms 出现的负波,通常重叠在其他 ERP 成份上,反应了大脑对外界刺激的自动加工能力^[15]。MMN 是听觉系统由两种刺激形成的记忆痕迹比较的结果^[16],信号处理时,由偏差刺激产生的 ERP 减去由标准刺激产生的 ERP 即为 MMN 波形。MMN 的特点是诱发产生不需要受试者的主动注意,它代表的是大脑受到刺激时无意识的某种内源性神经元加工形式,可用于评价中枢神经状况^[10]。临床上使用 MMN 波峰潜伏期、波幅作为观察指标,波峰潜伏期越小、波幅值越大,说明受试者对偏差刺激的敏感性和分辨能力越强^[17]。MMN 主要用于帕金森病、痴呆等认知障碍病、精神疾病、失语的早期评定^[18]。N200 是刺激之后 200ms 左右出现的负向波,反映大脑对刺激的初步加工,由 N2a 和 N2b 两个亚成分复合组成,其中 N2a 不受注意的影响,反映人脑对刺激物理特性

基金项目:国家自然科学基金国际(地区)合作与交流项目(61761166007);国家重点研发计划课题(2018YFC2001401)

收稿日期:2020-04-20

作者单位:1. 国家康复辅具研究中心,北京市老年功能障碍康复辅助技术重点实验室,北京 100176;2. 国家康复辅具研究中心附属康复医院,北京 100176;

作者简介:杨荣(1987-),女,助理研究员,主要从事生物信号分析与康复辅具控制研究。

通讯作者:李增勇,lizengyong@nrcrta.cn

的初步加工^[19]。

1.3 实验模式 CAEP 通常由 Oddball 实验范式诱发。经典 Oddball 范式即在诱发实验中,随机呈现作用于同一感觉通道的两种刺激,出现概率大者为标准刺激或非靶刺激,概率小者为偏差刺激或靶刺激,受试者只需要对偏差刺激做出反应。Oddball 范式应用广泛,是产生 P300、N200、MMN 等电位成分的常用实验模式^[20]。CAEP 的研究中,有很多经典实验范式。Mo 等^[21]设计了一种基于不同频率听觉刺激声的 Oddball 实验范式,靶刺激声与非靶刺激声的出现概率分别为 15% 和 85%,实验结果证明该范式下听觉 P300 电位的检测率可达 83%。Baykara 等^[22]设计了基于不同空间属性声音刺激的拼读实验范式,以不同的声音代表计算机屏幕上的不同字母,受试者需要关注特定的靶刺激声音并读出对应的字母,结果显示 81% 的受试者可达到 70% 的分类正确率。高海娟等^[23]提出了双耳分听诱发 P300 的实验范式,受试者的左右耳会同时听到均含有靶刺激和非靶刺激的不同声序列,受试者只需关注单侧耳的靶刺激,最终目标识别率可与视觉刺激范式相比拟。Huang 等^[24]探索性的将能使人感觉放松的水滴声用于听觉刺激范式,比较了水滴声与哗哗声作为靶刺激的优劣性,实验证明该范式下分类正确率较高。

2 CAEP 中内源成分在康复领域的应用

2.1 基于脑机接口的运动功能康复及康复效果评估 脑电信号中包含了大脑对运动功能的控制信息^[25],目前,关于 CAEP 内源成分在该领域中的研究多为基于 CAEP 的脑机接口(brain-computer interface,BCI)设计,应用原理即为提取 P300、N200、MMN 等成分的波幅、潜伏期等作为特征值,将其转换为控制信号后对外部设备如康复机械臂、轮椅等进行控制^[7]。CAEP-BCI 的适用范围包括脑瘫、脑卒中、脊髓损伤、肌萎缩性侧索硬化症等患者的肢体运动功能康复,尤其适用于视觉通路受阻的患者^[26-28]。目前 CAEP-BCI 研究工作大多基于 P300 成分^[29],但由于 P300 的潜伏期和波幅容易受被试者年龄、注意力状况、心理状况等生理因素的影响,且依赖于外界的刺激,实时性较差,实际应用中受到一定限制^[30-31]。Sellers 等^[32]设计了基于“*Yes*、*No*、*Pass*、*End*”四个听觉刺激选项的 BCI 系统,实验结果证明健康人群与闭锁症患者均能产生稳定的 P300 信号。边琰等^[14]对由不同频率纯音刺激诱发的 P300 进行特征提取与分类,7 名受试者的正确分类率均在 85% 以上。张军伟等^[33]研究发现康复训练后听觉刺激诱发的 N200、P200 和 P300 潜伏期显著缩短,

其中 P300 波幅显著增高,可用于表征患者运动功能的恢复情况。

2.2 听力功能检测及康复效果评估 CAEP 内源成分在听力测试领域的应用主要为人工耳蜗功能检验、助听器配置、老年性聋、神经性聋等听力障碍测试及其康复效果评估。由于人工耳蜗植入者听觉皮层重塑存在差别,MMN 可用于对人工耳蜗功能的检验以及患者听觉言语功能康复效果的评价。杨立军等^[34]采用 MMN 作为指标比较人工耳蜗植入者和正常人对汉语声调识别的差异,实验使用一声调汉字为标准刺激,出现概率 80%,二声调、三声调和四声调汉字分别为靶刺激,出现概率 20%,研究发现人工耳蜗植入者诱发产生的 MMN1 波潜伏期显著提前,即对声音的物理刺激感知明显提前,但 MMN2 波无显著差异。李宝环等^[35]发现老年性聋患者诱发产生的 MMN 波潜伏期显著延长,波幅显著减小,且患者持续时间差异下的 MMN 较频率差异下的 MMN 更为敏感,通过观察 MMN 可以早发现患者听皮层的变化。

2.3 精神类疾病评估 CAEP 内源成分在精神类疾病评估领域的应用主要集中在注意力缺陷障碍、睡眠障碍、精神分裂症、抑郁症、癫痫、孤独症、自闭症等精神障碍类疾病、卒中后认知障碍、脑梗死、胼胝体膝部梗塞等注意力相关精神疾病的诊断和干预中。2009 年,宋景贵等^[36]进行了脑卒中后抑郁及不伴抑郁脑卒中患者的认知功能差异比较研究,研究采用短音刺激,非靶刺激(1000Hz)概率为 80%,强度为 80dB,靶刺激(4000Hz)概率为 20%,强度为 0dB,研究发现,脑卒中后抑郁症患者 N200、P300 潜伏期均有延长,P300 波幅明显下降,证明听觉诱发电位可作为该病症的早期临床诊治和预后判断手段。2014 年,陈玄玄等^[37]应用听觉诱发的 P300 和关联性负变(contingent negative variation,CNV)对老年抑郁症和阿尔兹海默病患者进行测定,结果证明 P300 中 N1、P3 等成分与 CNV 联合应用可作为两种病症辅助诊断的生理学标志。2019 年,郭茜等^[38]探索精神病临床高危人群与首发精神分裂患者听觉诱发 P300 的 θ 振荡与临床病症之间的关系,靶刺激为 1500Hz 纯音,出现概率 20%,非靶刺激为 1000 Hz 纯音,出现概率 80%,实验发现两类患者的 θ 振荡均存在异常,但精神病临床高危患者的 θ 振荡较为轻微,首发精神分裂患者的 θ 振荡仅限于引发能量受损,诱发能量未受损,二者的区分可提高精神病临床高危患者的转化识别率。贾丽华等^[39]将视觉情绪视频与听觉刺激结合,评估非注意状态下听觉诱发 MMN 的特征,研究发现当出现暴力情绪视频时,女性被试的大脑听觉自动加工更为敏感,视觉情绪背景下

听觉诱发的 MMN 能够直接或者间接的反映性别的差异。曾敏怡等^[40]采用情绪语音作为实验材料研究注意力多动障碍儿童对韵律识别的脑电活动,研究发现多动症组由愤怒声音诱发的 N1 波幅显著大于快乐声音,由恐惧、快乐和中性声音诱发的 P2 波幅显著小于正常儿童,由愤怒声音诱发的 P2 波幅显著大于正常儿童。王晓燕等^[41-42]采用高声调音响开展 P300 在胼胝体膝部梗塞中的研究,实验显示患者 P300 潜伏期显著延长,且 MMSE 评分与波幅呈显著负相关性,可以作为该病症电生理诊断的参考指标。车春晖等^[43]研究发现癫痫患者 P300 的 N2、P2、P3 成分潜伏期显著延长,提示癫痫患者除了有较高认知功能障碍,警觉、注意、选择能力也存在障碍。张翼等^[44]开展了睡眠脑电实验,采用 1000Hz、30 dB 的纯音为标准刺激(概率为 80%),2000Hz、30dB 的纯音为靶刺激(概率为 20%),实验结果证明随着大脑负荷的增加,MMN 峰值绝对值呈整体下降趋势,潜伏期呈上升趋势,表明大脑自动预处理响应能力的降低。俞波等^[45]分析了脑梗塞患者与正常老人听觉诱发电位的异同,结果显示患者组 P3a 潜伏期显著延迟,P3a、P3b 波幅显著降低,证明 P300 对判断脑梗塞患者的认知状况具有一定的临床价值。

2.4 中枢神经发育评估 CAEP 内源成分在中枢神经发育评估方面的应用主要包括新生儿大脑发育情况评估、听皮质发育障碍所致的言语发育迟缓检测及干预、听神经病的检测及评估等。新生儿、婴幼儿的失匹配波与成人不同,一般为正向波,称为失匹配反应(mismatch response,MMR)^[17]。Leipala 等^[46]的研究结果显示,健康足月儿较脑损伤足月儿的 MMR 波幅明显升高,不同胎龄的 MMR 波幅也有明显不同。Leppanen 等^[47]在对新生儿进行 1000Hz 和 1100Hz 的声音刺激研究时,发现后期发展为语言认知障碍的一组在新生儿早期无法分辨该两种声音。目前,由于新生儿大脑的发育受到胎龄、睡眠、不同脑区、疾病等因素的影响,其 MMR 的极性、潜伏期及波幅有明显的发育性变化,尚无统一标准,MMR 在新生儿大脑发育情况评估方面的研究仍处于开始阶段^[17]。2018 年,束焯等^[48]观察学龄期腭裂儿童由纯音听觉刺激诱发的 P300、N400 成分特征,发现其 P300、N400 均潜伏期延长,波幅降低,差异有统计学意义,由此证明腭裂儿童可能存在中枢性听觉与语言发育障碍。研究发现,MMN 潜伏期可用于听神经病患者言语识别功能的诊断。听神经病是一种特殊疾病,其诊断与治疗与一般感音神经性聋不同^[49]。目前,国内关于听神经病患者听觉诱发电位的研究较少。杨璇等^[50]分别对不同刺

激强度、不同刺激持续时间、不同刺激频率、不同类型刺激声音下的 MMN 诱发率、潜伏期和波幅进行分析,发现四种模式下听神经病患者的 MMN 诱发率显著降低,潜伏期显著延长,波幅无显著性差异。

3 小结

本文总结了 CAEP 内源成分的应用原理及在四种康复领域的主要进展。P300、MMN 等成分作为探索大脑的重要电生理手段,具有广泛的临床应用前景,但由于实验条件、个体差异、共同特征等因素的影响,其在运动康复领域、疾病诊断领域应用具有一定的局限性。如何解决这些问题,是今后 CAEP 研究的重点。从现有的文献看,今后 CAEP 的研究可以集中在以下几个方面。①听觉脑电信号由于刺激方式的问题,对采集环境尤为敏感,实际应用中,需进一步加强实验设计、采集方法的严密性以及信号中环境噪声的处理。②受试者由相同听觉刺激诱发的脑电信号存在差异,如何设计更合理的刺激实验,并根据诱发电位的大脑起源部位布置相应的电极,同时选择合适的处理算法提高脑电信号信噪比可以有效的缓解个体差异性。③P300、MMN 等成分潜伏期和幅值的改变在多种疾病中存在共同性,可以考虑与其他刺激方式或其他脑电成分进行结合,增强特征的特异性和敏感性,提高疾病的诊断率。④可以考虑将听觉诱发脑机接口范式与其他范式融合,实现多模式、多分类、多样化的复杂脑机接口系统。

【参考文献】

- [1] 孙辉. 基于视听觉刺激下左右手运动想象的脑机接口研究[D]. 河北工业大学, 2010. 11-11.
- [2] Lagopoulos J, Morris J. G. L, Clouston P. Beyond averaging of conventional ERPs in arkinson's disease[J]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology Volume*, 1997, 102 (5): 61-67 .
- [3] Koistinen Ari. A new way to study the dynamics of event-related brain potentials(ERPs) [J]. *Electroen-cephalography and Clinical Neurophysiology*, 1997, 103, (1): 74-78.
- [4] 熊晶晶, 杨影. 皮层听觉诱发电位的 P1-N1-P2 成分在听力障碍人群中的研究进展[J]. *听力学及言语疾病杂志*, 2019, 27(5): 556-560.
- [5] 叶海程, 姜财, 黄佳, 等. 事件相关电位 P300 在认知功能障碍评测中的应用价值[J]. *中国康复*, 2014, 29(4): 468-470.
- [6] 冀飞. 听觉诱发电位临床应用进展[J]. *中华耳科学杂志*, 2017, 15(2): 138-146.
- [7] 伍亚舟. 基于想象左右手运动思维脑电 BCI 实验及识别分类研究[D]. 第三军医大学, 2007, 5-5.
- [8] Sharbrough F, Chatrjian GE, Lesser RP, et al. American electroencephalographic society guidelines for standard electrode position nomenclature [J]. *J Clin Neurophysiol*, 1991, 8(2): 200-202.
- [9] 沈学丽. 基于视频分析的头皮脑电特征提取及其模式识别应用研究

- [D]. 杭州电子科技大学, 2011, 12-12.
- [10] 何凯莉, 陶明. 孤独症的神经电生理技术诊治进展[J]. 浙江医学, 2018, 48(20): 2295-2298.
- [11] Joassin F, Pesenti M, Maurage P, et al. Cross-modal interactions between human faces and voices involved in person recognition[J]. *Cortex*, 2011, 47(3): 367-37.
- [12] Rozhkov VP, Sergeev EG, Soroko SI. Age dynamics of evoked brain potentials in involuntary and voluntary attention to deviant stimulus in schoolchildren from the northern region [J]. *Neurosci Behav Physiol*, 2009, 39 (9): 851-863.
- [13] 南彩, 王高华, 王慧玲, 等. 事件相关电位 P300 中视听双模式刺激方式的研究进展[J]. 国际精神病学杂志, 2018, 45(4): 577-579.
- [14] 边琰, 赵丽, 耿丽清, 等. 基于事件相关电位的脑机接口系统微弱信号分析方法研究[J]. 测控技术, 2013, 32(12): 134-137.
- [15] 鞠新翠. 睡眠状态下失匹配波的产生和意义[J]. *Journal of Audiology and Speech Pathology*, 2009, 17(6): 600-603.
- [16] Koelsch S, Micco AG, Koch DB, et al. The mismatch negativity cortical evoked potential elicited by speech in cochlear-implant users[J]. *Hear Res*, 1993, 65(1-2): 118-124.
- [17] 孙国玉, 侯新琳, 周丛乐. 听觉事件相关电位对新生儿大脑皮质认知功能研究进展[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(3): 235-238.
- [18] 沈晓燕, 罗华. 失匹配负波的相关研究及临床应用进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2014, 17(8): 127-129.
- [19] 赵雅宁, 安立红, 窦娜, 等. 不同程度执行功能障碍脑梗死患者 P300、N200 的变化[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(4): 915-917.
- [20] 赵延鑫. ERP 研究中 Oddball 范式及其应用举例[J]. 心理医生杂志, 2012, 7(220): 21-22.
- [21] Mo SF, Tang JT, Chen HB. Automatically detecting auditory P300 in several trials[J]. *Journal of Central South University*, 2015, 22(6): 2201-2206.
- [22] Baykara E, Ruf CA, Fioravanti C, et al. Effects of training and motivation on auditory P300 brain-computer interface performance[J]. *Clinical Neurophysiology*, 2016, 127(1): 379-387.
- [23] 高海娟, 徐佳芝, 王磊, 等. 基于双耳分听范式的听觉脑机接口研究[J]. 河北工业大学学报, 2013, 42(6): 12-17.
- [24] Huang Minqiang, Jin Jing, Zhang Yu, et al. Usage of drip drops as stimuli in an auditory P300 BCI paradigm[J]. *Cognitive neurodynamics*, 2018, 12(1): 85-94.
- [25] 赵晨钰, 毕胜. 脑卒中患者脑电、肌电相干性研究[J]. 中国康复, 2017, 32(2): 145-147.
- [26] 董倩妍. 基于空间听觉 P300 的脑机接口技术研究[D]. 广州大学, 2019, 5-5.
- [27] Qianyan Dong, Li Wang, Xiao Hu. Recognition and Classification of Spatial Auditory Evoked P300 Signal[C]. 2018 11th International Symposium on Computational Intelligence and Design, 2019, 383-387.
- [28] 董倩妍, 王力, 蒋本聪, 等. 基于 AAR 模型的听觉诱发中潜伏期反应特征提取[J]. 电子技术应用, 2017, 43(11): 78-81.
- [29] 胡友盼. 脑电信号的运动想象特征提取与识别算法研究[D]. 华南理工大学, 2013, 5-5.
- [30] 钱永超, 夏斌, 杨文璐. 基于 P300 诱发电位的脑机接口技术研究综述[C]. 全国第 21 届计算机与应用学术会议, 上海, 2010.
- [31] 涂建成. 脑电信号控制智能轮椅的研究[D]. 杭州电子科技大学, 2010, 2-2.
- [32] Sellers EW, Krusienski DJ, McFarland Dennis J, et al. A P300 event-related potential brain-computer interface (BCI): The effects of matrix size and inter stimulus interval on performance[J]. *Biological Psychology*, 2006, 73(3): 242-252.
- [33] 张军伟, 杨颖, 郝正玮, 等. 下肢康复训练机器人对脑梗死偏瘫患者肌力肌张力与 P300 的影响[J]. 中国老年学杂志, 2016, 36(7): 1683-1695.
- [34] 杨立军, 曹克利, 魏朝刚. 人工耳蜗植入者和正常听力者对汉语声调的前注意加工[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2009, 17(3): 271-275.
- [35] 李宝环, 李富德, 林鹏, 等. 老年性聋患者不同刺激模式下失匹配负波特征分析[J]. 听力学及言语疾病杂志, 2013, 21(1): 41-44.
- [36] 宋景贵, 张朝辉, 穆俊林, 等. 脑卒中后抑郁患者探究性眼动与事件相关电位的研究[J]. 临床神经病学杂志, 2009, 22(4): 302-304.
- [37] 陈玄玄, 杨道良, 李霞, 等. 老年抑郁症和阿尔兹海默病的事件相关电位 P300 及关联性负变研究[J]. 中国临床神经科学, 2014, 22(5): 552-556.
- [38] 郭茜, 王俊杰, 刘旭, 等. 精神病临床高危人群及首发精神分裂症患者听觉事件相关电位 P300 的 θ 频谱改变[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2019, 39(5): 593-597.
- [39] 贾丽华. 视觉情绪背景下听觉自动加工的事件相关电位和时频特征的初步研究[D]. 苏州大学, 2019, 6-6.
- [40] 曾敏怡. 注意缺陷多动儿童情绪识别的事件相关电位及其与社会功能的关系[D]. 深圳大学, 2018, 6-6.
- [41] 王晓燕, 谢炳, 赵理乐. 胼胝体膝部梗塞听觉事件相关电位 P300 的特征及诊断价值[J]. 中国老年学杂志, 2017, 5(37): 2451-2452.
- [42] 王晓燕. 听觉事件相关电位 P300 在胼胝体膝部梗塞中的研究[D]. 天津医科大学, 2017, 5-5.
- [43] 车春晖, 黄华品, 郑安. 癫痫患者事件相关电位的改变和影响因素[J]. 福建医科大学学报, 2006, 40(3): 295-297.
- [44] 张翼. 睡眠缺失下的大脑警觉度变化规律及自动分阶研究[D]. 天津大学, 2012, 12-12.
- [45] 俞波, 吕望强, 陈冲. 脑梗塞的听觉事件相关电位 P300 初步研究[J]. 上海精神医学, 2009, 21(6): 352-354.
- [46] Leipala JA, Partanen E, Kushnerenko E, et al. Perinatal cerebral insults alter auditory event-related potentials[J]. *Early Hum Dev*, 2011, 87(2): 89-95.
- [47] Leppanen PH, Hamalainen JA, Salminen HK, et al. Newborn brain event-related potentials revealing atypical processing of sound frequency and the subsequent association with later literacy skills in children with familial dyslexia[J]. *Cortex*, 2010, 46(10): 1362-1376.
- [48] 束焯, 杨峰, 王骥, 等. 学龄期腭裂儿童的事件相关电位研究[J]. 口腔疾病防治, 2018, 26(4): 236-239.
- [49] 刘浩强, 赵立东. 失匹配负波(MMN)对听觉中枢言语识别功能的评估[J]. 中华耳科学杂志, 2018, 16(2): 227-233.
- [50] 杨璇, 罗仁忠, 谢小纠. 小儿听神经病失匹配负波特征分析[C]. 2012 耳鼻咽喉-头颈外科影像技术与微创外科新进展论坛暨年会. 广州, 2012.