

事件相关电位在儿童神经发育疾病中的研究进展

聂雨涵, 肖农*

重庆医科大学附属儿童医院, 重庆

收稿日期: 2023年1月9日; 录用日期: 2023年2月7日; 发布日期: 2023年2月14日

摘要

事件相关电位(event-related potential, ERP)是一种特殊的诱发电位, ERP为神经活动研究提供了非侵入性测量工具, 且具有毫秒级的高时间分辨率。近年来, ERP技术已被研究人员广泛使用。本文试图概述一些事件相关电位在常见的儿童神经发育障碍疾病中的应用, 以便更好地应用在临床疾病的诊断和干预中。具体包括, 孤独症谱系障碍、注意缺陷多动障碍、抽动障碍、脑性瘫痪、癫痫等疾病相关脑电成分异常。

关键词

事件相关电位, 儿童, 神经发育障碍疾病

Research Progress of Event-Related Potentials in Childhood Neurodevelopmental Diseases

Yuhan Nie, Nong Xiao*

Children's Hospital Affiliated to Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Jan. 9th, 2023; accepted: Feb. 7th, 2023; published: Feb. 14th, 2023

Abstract

Event-related potential (ERP) is a special evoked potential that provides a non-invasive measurement tool for the study of neural activity with high temporal resolution in the millisecond

*通讯作者。

range. In recent years, ERP technology has been widely used by researchers. This article attempts to outline the application of some event-related potentials in common childhood neurodevelopmental disorders, so as to better apply them in the diagnosis and intervention of clinical disease, specifically, autism spectrum disorder, attention deficit hyperactivity disorder, tic disorder, cerebral palsy, epilepsy and other disease-related EEG component abnormalities.

Keywords

Event-Related Potentials, Children, Neurodevelopmental Disorders

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

事件相关电位(event-related potential, ERP)是外加一种特定的刺激,作用于感觉系统或脑的某一部位,在给予刺激或者撤销刺激时,在脑区所引起的电位变化,是一种特殊的诱发电位,ERP为神经活动研究提供了非侵入性测量工具,且具有毫秒级的高时间分辨率[1]。许多ERP组件已被用于为感官、认知、情感和运动过程的测量[2]。近年来,ERP技术已被研究人员广泛使用。本综述提供了ERP在儿童神经发育疾病中应用的最新概述。

2. 孤独症谱系障碍的ERP研究

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一类起病于发育早期,以社会交往障碍,刻板行为及狭窄兴趣为主要临床特征的神经发育障碍[3]。面孔认知异常在ASD的早期发展中起关键作用。Shephard等对存在ASD高低风险儿童进行人脸识别任务,发现面部倒置对P1潜伏期(倒置的潜伏期比直立面更长)的典型影响,并且右半球的N170振幅大于左半球。P1潜伏期的倒置效应反映了对更难识别的倒脸的关注增加,N170的右侧化反映了在面部选择过程中右侧大脑半球区域的更大活动,包括提取配置信息和面部分类。在童年中期,高风险组男孩表现出非典型的P1和N170,表明有ASD家族风险的男孩难以识别面部和其他复杂的非面部刺激[4]。对于大多数人来说,面部识别主要在右半球,与语言处理相反。姬玉珠等人发现ASD儿童在对面孔认知更多地依赖于左半球相关的神经通路。偏右侧优势的缺失很可能是ASD患儿面孔加工的主要缺陷[5]。Magnusone等人对ASD患儿行计算机化的情绪(高兴或愤怒)go/nogo抑制反应任务,完成行为测量并记录ERP成分N200,ASD组与正常对照组相比N200-go和N200-nogo组分振幅降低,可推测ASD患者在冲突监测和反应决策处理中可能会出现异常。前额叶皮层和前扣带皮层为反映冲突监测的N200组件的神经发生器。ASD存在抑制控制和情绪处理障碍,是因为在负责抑制区域的大脑激活较少。同时在ASD组中未发现如正常组儿童随着年龄增加,任务表现分数提高和N200振幅降低表现,表明ASD患儿不能集中前额叶皮层和前扣带皮层的活动来处理或适度提高反应准确性[6]。

3. 注意缺陷多动障碍的ERP研究

注意缺陷多动障碍(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)是起病于儿童期最常见的神经发育障碍性疾病,注意缺陷与多动冲动是ADHD二大核心症状,直接导致患者认知功能的缺陷[7]。采用视觉

Oddball 范式对 6~18 岁 ADHD 患儿进行 P300 测试, 男性患儿 P300 异常率明显高于女性患儿, P300 异常主要集中在 Pz 点, 提示 ADHD 解剖生物学的核心可能是顶叶功能异常[8]。在学龄前 ADHD 儿童的注意力检测的研究中, 张劲松等人发现由偏差刺激诱发的 MMN 和由新颖性刺激诱发的 P3a 振幅在 ADHD 患者中降低。P3a 振幅与智商呈正相关, 与斯诺佩 IV 量表(SNAP-IV)中的多动, 拮抗违抗和行为问题呈负相关。这些数据为 ADHD 儿童注意力检测和注意力转移功能障碍提供了新的神经生理学证据[9]。社交互动是青春期的重要组成部分, 注意力缺陷/多动障碍(ADHD)与社交能力受损有关, 部分原因是无法通过面部表情确定情绪状态。在 ADHD 青少年识别面部表情能力的研究中, 使用功能性磁共振成像(fMRI)和 ERP 记录 ADHD 大脑活动和反应的时间, 与正常对照组比较存在显著差异。表明 ADHD 和典型发育的青少年用来评估面部表情的方法不同[10]。在 ADHD 个体中 N200 和 P300 成分随年龄相关变化的研究中发现, 随着年龄增加 1 年, Fz 和 Cz 的 nogo-N200 潜伏期分别降低了 6.08 ms 和 4.88 ms; 那么可将听觉 nogo-N200 用于评估 ADHD 患者的发育水平的研究中[11]。

4. 抽动障碍的 ERP 研究

抽动障碍(tic disorders, TD)是一组以反复、迅速、无目的、不自主的单一或多部位运动和发声抽动为特点的神经精神疾病。本病可以影响儿童的学习、生活和社交活动, 给患儿及家长带来沉重的心理负担[12]。对首发抽动障碍儿童进行 Oddball 任务行为学及 P300 检测, TD 患儿击中数较低, P3a 波幅显著低于正常组儿童, 提示首发抽动障碍患儿对新奇刺激的注意定向存在损害[13]。Tourette 综合征(Tourette syndrome, TS)其特征是多种运动和至少一种发声抽搐, 始于儿童时期, 持续至少 1 年, 不能归因于其他疾病或药物引起[11]。TS 患者面临各种认知和运动障碍。ERP 是研究这些功能障碍的神经相关性的有效方法。在 TS 患者中评估了各种 ERP 成分, 具有多种范式。发现在 Oddball 范式任务中, P3b 可能会降低。可以推测运动相关和长潜伏期的皮质电位可能构成 TS 的电生理标志物[14]。在不同情绪视觉任务中记录了抽动障碍儿童的脑电图活动, 发现抽动障碍患者仅对愤怒情绪诱发的 P1 和 N170 潜伏期较短。此外, sLORETA 结果显示, 在 TS 患者中, 左枕部区域的激活增加, 左杏仁核, 颞叶和扣带回的激活减少。说明 TS 患儿情绪处理相应脑区活动减少在认知和运动缺陷中起重要作用[15]。通常约半数以上 TD 患儿共患一种或多种心理行为障碍, 其中以注意力缺陷多动障碍和强迫障碍最常见, 对 TD 共患 ADHD、ADHD、TD 及健康儿童 Conners 父母问卷、事件相关电位 P300 进行分析, 发现 TD 共患 ADHD 组 P300 潜伏期较健康儿童延长, 波幅较健康儿童组降低, 说明 TD 共患 ADHD 患儿存在认知功能损害, TD 共患 ADHD 患儿临床上以男性居多, 且更易出现学习、行为及品行等问题。P300 目前虽不能作为独立诊断的客观标准, 但可作为该类疾病的重要的辅助检查[16]。

5. 脑性瘫痪的 ERP 研究

脑性瘫痪(cerebral palsy, CP)简称脑瘫, CP 是一组持续存在的中枢性运动和姿势发育障碍、活动受限症候群, 这种症候群是由于发育中的胎儿或婴幼儿脑部非进行性损伤所致[17]。CP 的运动障碍常伴有感觉、知觉、认知等障碍。Maitre 等通过事件相关电位技术反映偏瘫患儿躯体感觉皮质对触摸的反应, 患侧肢体比健侧诱发出一个波幅增大的 N140 波。而 N140 的波峰反映次级感觉皮层的活动, 该结果表明, 偏瘫儿童在受影响的四肢中具有较慢且效率较低的触觉皮质感知[18]。同时使用图片词匹配/错配辨别任务和标准神经行为测量考察 CP 儿童在康复干预后皮质活动的变化。发现康复干预效果明显, 改善了感觉和运动功能的行为测试表现, 以及病变同侧匹配/错配反应 N400 的平均 ERP 幅度增加。表明 ERP 可以测量 CP 患儿康复引起的神经功能变化[19]。Jongsma, Marijtje 采用改进版的手部偏侧性判断任务检查单侧脑瘫的儿童是否能够进行内隐运动意象, 内隐运动意象被视为第一人称运动知觉判断, 并参与操纵身

体姿势的能力。当比较向外旋转与向内旋转的手部图片时, 健康组儿童判断准确性降低和响应时间增加。显示 N1 更明显, 旋转相关负性增强。但 CP 患儿只有在观察受累较轻的手时, 才出现以上表现。说明患有 CP 的儿童可以从视觉训练策略中受益[20]。

6. 癫痫的 ERP 研究

癫痫是一种由于大脑神经元高度同步化异常放电引起的短暂大脑功能障碍的慢性疾病, 常伴有认知功能障碍。钟睿等在癫痫 P300 潜在成分和认知障碍的研究中发现, 无论成人还是儿童, 癫痫组的 P300 潜伏期明显更长, P300 振幅明显低于健康对照组。P300 潜伏期延长可以在不同类型的癫痫发作中观察到。癫痫患者 P300 成分异常, 这可能反映了认知功能的缺陷[21]。伴中央颞区棘波良性儿童癫痫(BECTS)患儿进行 ERP 中 P300 测定, BECTS 组 P300 潜伏期长于正常对照组, P300 波幅高于正常对照组, 其中慢波睡眠期棘慢波指数(SWI) $I \geq 50\%$ 组的 P300 潜伏期较 $I < 50\%$ 组长、波幅较高, 智力测试语言智商、操作智商、总智商得分较低。可以判断 BECTS 患儿存在认知功能损害, 伴有频繁睡眠期放电的 BECTS 患儿认知损害更为严重[22]。张静等通过对 Lennox-Gastaut syndrome 伴有不典型失神发作与无不典型失神发作的患者行治疗前后的 VEEG 与 P300 动态监测, 通过 P300 潜伏期治疗前后的缩短情况, 可以作为抗癫痫治疗疗效的客观评价指标。患儿治疗前后的 VEEG 背景活动与 P300 潜伏期之间呈负相关关系, 动态监测背景活动与潜伏期变化情况, 两者结合可共同作为治疗效果的客观评价指标[23]。

7. 其他疾病的 ERP 研究

精神分裂症是一种常见的病因不明的慢性严重精神疾病, 近年来, 国内外将 ERP 中较多组分应用于有精神分裂症前驱期症状和高危儿童青少年的研究中。若将其结合脑影像学以及分子生物学进行临床验证, 将对儿童精神分裂症的早期识别有更大的帮助[24]。由 Stroop 色词任务可以诱发出儿童精神分裂症患者 N450, 但波幅较正常组低, 反映其冲突监测功能可能存在缺陷[25]。采用学习-再认任务测试尿症儿童工作记忆能力, 发现识别旧图及新图时 P2、N2 波幅降低, P2 潜伏期延长, 表明原发性尿症儿童记忆分类、信息提取能力下降, 记忆容量负荷减少、记忆巩固减弱, 导致工作记忆障碍[26]。注意持续性操作测试(CPT)任务中, 尿症组 Go-N2 潜伏期、P3 潜伏期延长。Nogo-N2 波幅降低, P2 潜伏期长于正常组。可以推断尿症儿童信息加工速度、注意冲突监测功能存在受损, 引起注意缺陷, 从而导致睡眠觉醒功能及排尿控制功能缺陷[27]。在对睡眠呼吸障碍(sleep disordered breathing, SDB)儿童行持续性操作测试任务, 发现处理相同的冲突监测任务时, SDB 儿童 Go-N₂ 与 Nogo-N2 未表现出和正常学龄期儿童的左侧优势脑区, 提示左半球激活欠佳, 功能不协调[28]。

8. 总结与展望

ERP 广泛应用于基础神经科学和临床医学, 尤其是在心理生理的研究领域中取得了重大进步, 被广泛用于评估大脑认知加工过程[29]。事件相关电位是大脑活动的直接测量, 能敏感客观反映大脑认知神经电生理变化, 抗干扰性强, ERP 有许多成分, 如 P300, N400, MMN, N170 等, 与信号感知、分析判断、语言加工、脑的自动加工、面孔识别等认知内容相关联。研究者根据不同实验目的制定刺激方案, 对特定成分进行检测, 同时 ERP 可以评价康复治疗效果。综上所述, ERP 可以在儿童神经发育障碍等疾病的识别、预测、治疗和预防等方面做出更大的贡献。

参考文献

- [1] 魏景汉, 罗跃嘉. 事件相关电位原理与技术[M]. 北京: 科学出版社, 2010.

- [2] Kappenman, E.S., Farrens, J.L., Zhang, W., Stewart, A.X. and Luck, S.J. (2021) ERP CORE: An Open Resource for Human Event-Related Potential Research. *NeuroImage*, **225**, Article ID: 117465. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117465>
- [3] Huerta, M., Bishop, S.L., Duncan, A., Hus, V. and Lord, C. (2012) Application of DSM-5 Criteria for Autism Spectrum Disorder to Three Samples of Children with DSM-IV Diagnoses of Pervasive Developmental Disorders. *American Journal of Psychiatry*, **169**, 1056-1064. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12020276>
- [4] Shephard, E., Milosavljevic, B., Mason, L., et al. (2020) Neural and Behavioural Indices of Face Processing in Siblings of Children with Autism Spectrum Disorder (ASD): A Longitudinal Study from Infancy to Mid-Childhood. *Cortex*, **127**, 162-179. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2020.02.008>
- [5] Ji, Y., Liu, J., Zhu, X.-Q., et al. (2019) Atypical N170 Lateralization of Face and Word Recognition in Chinese Children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Neurolinguistics*, **52**, Article ID: 100858. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroling.2019.100858>
- [6] Magnuson, J.R., Peatfield, N.A., Fickling, S.D., et al. (2019) Electrophysiology of Inhibitory Control in the Context of Emotion Processing in Children with Autism Spectrum Disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*, **13**, Article 78. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00078>
- [7] Thapar, A. and Cooper, M. (2016) Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Lancet*, **387**, 1240-1250. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00238-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00238-X)
- [8] 冯硕, 刘肖予, 张焯, 等. 注意缺陷多动障碍患儿事件相关电位P300潜伏期的探讨[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(5): 383-386.
- [9] Zhang, J., Qiu, M., Pan, J. and Lun, Z. (2020) The Preattentive Change Detection in Preschool Children with Attention Deficit Hyperactivity Disorder: A Mismatch Negativity Study. *NeuroReport*, **31**, 776-779. <https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000001472>
- [10] Dan, O. (2020) Recognition of Emotional Facial Expressions in Adolescents with Attention Deficit/Hyperactivity Disorder. *Journal of Adolescence*, **82**, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.adolescence.2020.04.010>
- [11] Lee, Y.J., Mi, Y.J., Park, S., et al. (2020) Age-Related Changes in Auditory Nogo-N200 Latency in Medication-Nave Children and Adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Psychiatry Investigation*, **17**, 702-709. <https://doi.org/10.30773/pi.2020.0083>
- [12] Deeb, W., Malaty, I.A. and Mathews, C.A. (2019) Tourette Disorder and Other Tic Disorders. In: Reus, V.I. and Lindqvist, D., Eds., *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 165, Elsevier, Amsterdam, 123-153. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64012-3.00008-3>
- [13] 张毅力, 任艳玲, 马岭, 等. 首发单纯抽动障碍患儿注意认知的事件相关电位研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2019, 28(5): 427-430.
- [14] Morand-Beaulieu, S. and Lavoie, M.E. (2018) Cognitive and Motor Event-Related Potentials in Tourette Syndrome and Tic Disorders: A Systematic Review. *Clinical Neurophysiology*, **130**, 1041-1057. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.10.022>
- [15] Kalsi, N., Tambelli, R., Altavilla, D., et al. (2019) Neurophysiological Correlate of Emotional Regulation in Cognitive and Motor Deficits in Tourette's Syndrome. *The World Journal of Biological Psychiatry*, **20**, 647-661. <https://doi.org/10.1080/15622975.2018.1430375>
- [16] 李翠姣, 王荣. 抽动障碍共患注意缺陷多动障碍患儿神经电生理及认知功能的探讨[J]. 世界最新医学信息文摘, 2020, 20(38): 13-15.
- [17] Patel, D.R., Neelakantan, M., Pandher, K. and Merrick, J. (2020) Cerebral Palsy in Children: A Clinical Overview. *Translational Pediatrics*, **9**, S125-S135. <https://doi.org/10.21037/tp.2020.01.01>
- [18] Maitre, N.L., Henderson, G., Gogliotti, S., et al. (2014) Feasibility of Event-Related Potential Methodology to Evaluate Changes in Cortical Processing after Rehabilitation in Children with Cerebral Palsy: A Pilot Study. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, **36**, 669-679. <https://doi.org/10.1080/13803395.2014.925094>
- [19] Maitre, N.L., Barnett, Z.P. and Key, A.P.F. (2012) Novel Assessment of Cortical Response to Somatosensory Stimuli in Children with Hemiparetic Cerebral Palsy. *Journal of Child Neurology*, **27**, 1276-1283. <https://doi.org/10.1177/0883073811435682>
- [20] Jongsma, M.L.A., Baas, C.M., Sangen, A.F.M., et al. (2016) Children with Unilateral Cerebral Palsy Show Diminished Implicit Motor Imagery with the Affected Hand. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **58**, 277-284. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12819>
- [21] Zhong, R., Li, M., Chen, Q., et al. (2019) The P300 Event-Related Potential Component and Cognitive Impairment in Epilepsy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 943. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00943>

- [22] 桑艳, 陈娇, 张冬丽, 刘晓鸣. 伴中央颞区棘波良性儿童癫痫认知功能研究[J]. 医学综述, 2020, 26(14): 2850-2854.
- [23] 张静, 靳梅, 陈玲, 等. 伴或不伴不典型失神发作的 Lennox-Gastaut syndrome 患儿电生理分析[J]. 脑与神经疾病杂志, 2020(10): 608-612.
- [24] 凌文琪, 崔永华, 郑毅. 事件相关电位在儿童精神分裂症早期识别中的作用[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(5): 476-480.
- [25] 凌文琪, 郑毅, 崔永华. 儿童精神分裂症患者 Stroop 色词任务下事件相关电位研究[J]. 中华精神科杂志, 2019, 52(2): 129-133.
- [26] 朱洁, 董选, 赵方乔, 等. 原发性遗尿症儿童工作记忆缺陷的事件相关电位研究[J]. 中国当代儿科杂志, 2018, 20(12): 1040-1043.
- [27] 丁立, 朱洁, 沈惠娟, 等. 原发性遗尿症儿童注意缺陷的事件相关电位研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2017, 26(5): 435-439.
- [28] 赵方乔, 闻瑜, 江凯华, 等. 睡眠呼吸障碍儿童与正常儿童 Go/Nogo 任务事件相关电位及行为学特征研究[J]. 中华行为医学与脑科学杂志, 2018, 27(10): 906-910.
- [29] Hajcak, G., Klawohn, J. and Meyer, A. (2019) The Utility of Event-Related Potentials in Clinical Psychology *Annual Review of Clinical Psychology*, **15**, 71-95. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-050718-095457>