

视觉诱发电位在痴呆中的研究进展

提慧贤

青海大学 青海省人民医院神经内科 青海西宁 810000

摘要: 脑电诱发电位是近些年来学术界的热门话题,其中视觉诱发电位(VEP)更有其独特优势,在目前皮层诱发电位的研究中是研究最为完善、最早的一种临床理论研究。VEP是一项客观、无创、经济、灵敏、简单易配合的检查,在阿尔茨海默病(AD)及血管性痴呆(VD)的鉴别、诊断、治疗、预后等方面有其确切的临床应用价值,值得进一步深入研究和大力推广。

关键词: 阿尔茨海默病;血管性痴呆;视觉诱发电位

阿尔茨海默病(AD)是一种常见的脑部疾病,呈隐袭性发病,进行性发展,常发生于老年人,此病有别于正常的衰老,脑细胞功能衰退的速度要更快。进而引起认知功能障碍,记忆力、情感、性格、行为功能障碍,日常生活能力逐渐下降^[1]。AD患者目前全世界患病人数约为1500万人,且随着年龄增长发病率逐年增加,65岁每年发病率为0.5%,而到85岁上升为每年8%。遗传性AD多于60岁以前发病,证实是淀粉样前蛋白基因突变和早老素1和2基因突变所致;而散发性AD和某些家族性AD发现有4种载脂蛋白E的变异型。AD出现最早且最突出的症状是记忆力减退,尤其以近期记忆力障碍最为明显,虽然逆行性遗忘和顺行性遗忘可先后出现,但往往难以区分两者顺序^[2]。痴呆患病率在大于65岁的人群中占5%,其中阿尔茨海默病患者占50%,血管性痴呆患者约占20%。血管性痴呆是第二大常见的痴呆类型,是一种由于脑部血管相关病变而引发的脑部疾病所导致的痴呆,患病数量也在逐年增加,应该引起足够的重视^[3]。

EEG是非侵入性的检查技术,能够在AD早期发现突触功能障碍并跟踪疾病进展,尽管它们有特殊的神经生理学意义,但目前并未被列为AD疾病谱临床诊断的一部分^[4]。大脑神经元的电活动可以以非平稳和非线性的脑电波形式在头皮表面或大脑皮层通过脑电图表现出来。脑电信号蕴含着大量的生物信息,特殊而复杂,通过获取这些生物电信号可以更早更深入地了解大脑的功能及结构变化。痴呆患者存在明显的认知障碍,主要表现在记忆、思维、情感、行为等功能障碍;从病理角度,患者大脑会存在生理功能及结构形态

的改变,这些变化可以灵敏地反应在脑电信号上^[5]。AD与VD脑电图表现为慢波化, θ 波及 δ 波越多越广泛弥漫,EEG的异常程度越重。

相关研究^[6]提示AD组EEG异常率为83.4%,而VD组EEG异常率为75%,两组都表现为 θ 波与 δ 波弥漫性增多,但两组异常率差异不显著。在EEG异常程度轻、中、重中两组之间的差异显著($\chi^2=10.978$, $P=0.004$),且在不同病情严重程度中两组间EEG异常患者的占比差异显著($\chi^2=10.168$, $P=0.006$)。两组相比较,轻度痴呆患者中VD患者的EEG更容易产生异常,而AD患者中中度及重度者才容易发现异常。

1. 视觉诱发电位与AD

视觉诱发电位(VEP)的概念:VEP是研究视觉传导通路功能的重要手段,它反映了视通路和视皮层的综合电活动。Cassandra Morrison^[7]等,为明确视觉事件相关电位(VERP)是否可以区分健康衰老、MCI和AD而进行研究,显示P3b在MCI和AD中的振幅下降。VERP可以洞察MCI和AD患者认知过程的衰退。有助于识别MCI和AD患者,应开展更多研究来检验P3b在诊断MCI和AD的敏感性和特异性。

相关研究发现视觉诱发电位变异会较痴呆症状提前10年出现在家族性AD患者中^[8]。吕高萍^[9]研究证实视觉诱发电位是受试者在受到视觉信号刺激后,大脑神经细胞视觉区与其他皮层神经区域产生联络而引发的综合过程,是一种综合反应刺激信号重要程度的大脑神经系统活动,是视觉通路完整的灵敏反应,一旦视网膜到枕叶皮层的视觉通路任何部位存在问题,视觉诱发电位就会出现异常。该研究发现AD

组与正常组比较, VEP的P2、N2、P3、N3波潜伏期延长, 两组间差异有统计学意义($P < 0.01$)。视觉诱发电位与精神科关系密切, 能够敏感地发现并反应视神经疾病, 而且能够灵敏地发现微小和不易觉察的视觉通路上的问题, 从而帮助AD患者早期诊断视觉障碍。

视觉P300成分对于记忆下降和语境变化能够灵敏地识别, 是评估认知功能的客观指标, 对于痴呆及衰老的临床研究是一种最广泛、历史最长的视觉诱发电位成分^[10]。有研究^[11]选取17名AD患者, 21名健康对照者, 发现AD组视觉P300潜伏期比波幅敏感性高, 二者均有别于正常组, AD组潜伏期变长, 波幅变低, 而且AD组视觉P300波幅与MMSE得分呈正相关, 潜伏期与MMSE得分呈负相关。与先前研究结果相吻合, 视觉P300能够识别早期AD, 是一项灵敏、客观、无创而可靠的AD诊断辅助手段, 比普通脑电图检查更为灵敏, 尤其P300潜伏期具有更高的灵敏性, 可以很好的筛查出早期AD患者, 并帮助评估患者的认知损害程度。而且P300潜伏期能够更细化地评估各项认知功能如: 记忆力、定向力、语言、视空间、执行能力等, 但还要进一步进行大量研究取证每项认知功能下降情况是否可以通过P300潜伏期的变异在各个电极点反映出来。

新近Halil Aziz Velioglu等的研究^[12]: AD患者经左顶叶重复经颅磁刺激(rTMS)治疗后VEP和VERP振荡均发现显著变化。经rTMS后, VEP中的 δ 功率下降, 而VERP中的 θ 功率增加, 认知评分得到改善, 表明大脑活动发生了调节。证实了rTMS对AD患者大脑活动的积极调节作用。这强调了rTMS在管理AD皮层过度兴奋和振荡紊乱方面的潜力, 也表明VERP反应主要与认知功能相关, 而VEP反应与感觉处理相关, 这些与之前的相关研究一致。此结果为AD患者感觉和认知反应相关回路之间的分离模式提供了有价值的证据。也证明, 视觉记忆能力下降是AD的早期指标, 在正式诊断前数年就表现出来。如果没有认知负荷, AD组和健康组之间在 δ 频率的感官视觉反应上无差别, 而AD枕叶区域的 θ 波段功率增加。另一项研究在AD中观察到 δ 和 θ 诱发反应幅度增加。Guidi等人将 θ 和 δ 振幅值的增加解释为继视觉处理后特定区域皮层过度兴奋状态的反映, 这可能是由于痴呆症患者明显的退行性过程导致抑制回路减少所致。总而言之, 这些发现与脑电图 θ 变化是神经退行性疾病(尤其是AD)认知能力下降的早期标志这一

事实非常吻合。证明间歇性 θ 爆发刺激可以缓解阿尔茨海默病的症状和认知能力。通过EEG实时监测即时认知效果和动态大脑变化, 使rTMS治疗具有独特的优势。

N170是一种经典VEP成分, 能够识别人脸和空间的信息特征, 整合人面部及物体的表面征象, 是识别人及对象身份的综合感知分析过程^[13]。对陪伴者及家人面部信息产生遗忘一般认为是记忆障碍的雏形之一, 近年来发现是因为存在视觉处理功能障碍^[14], 患者存在多方面视觉缺陷, 如视觉空间、视觉注意力、视觉搜索、色泽及深度感知能力下降等^[15], 是AD早期最典型的临床症状^[16]。相关研究发现, 视觉N170能够很好的鉴别MCI、AD患者与正常人, MCI和AD患者N170振幅较健康老人在受到面孔视觉刺激进行信息处理时诱发产生的N170成分振幅明显降低^[17]。还有研究发现通过N170成分的变异可以反映出AD和MCI患者识别情绪的能力明显下降, 而感知他人情感变化的能力下降这一迹象也提示了患者早期认知功能的受损^[18]。具体研究方法是MCI和AD患者与正常人都进行面部情绪被动观察, 得到的N170成分振幅较正常人明显降低^[19]。可见N170成分不但能早期识别MCI和AD患者, 还能尽早筛查出AD相关认知障碍的最早期即主观认知下降(SCD)期, 尽早采取预防及治疗措施, 降低AD相关认知障碍的发病率^[20], 提高MCI和AD患者的治疗效果及生活质量。

2. 视觉诱发电位与VD:

有研究^[21]发现VD组较正常组VEP的P1潜伏期延长, P2和P3波幅下降, 经Q检验, 两组间差异有统计学意义($P < 0.05 \sim 0.01$)。VD组VEP的N1潜伏期与MMSE得分呈负相关。

新近研究^[22]发现VD组、非痴呆脑小血管病认知障碍(CSVCI)组、NC组的视空间工作N-back水平依次升高, 差异显著($P < 0.05$); VD组、非痴呆脑小血管病认知障碍(CSVCI)组、NC组的Go/Nogo水平和面孔识别水平依次降低, 差异显著($P < 0.05$)。VD组和CSVCI组视觉P300波幅与MMSE评分、MoCA评分呈正相关($r = 0.776, 0.813, P < 0.05$), VD组和CSVCI组P300波幅与视空间工作N-back呈正相关($r = 0.697, P < 0.05$), 与Go/Nogo及面孔识别水平呈负相关($r = -0.718, -0.763, P < 0.05$)。即视觉P300波幅数据具有无创、客观、高时间分辨率、特异性反应脑小血管病性认知功能障碍的特点, 为本病早期诊断提供理论依据。

视觉 P300 含有很多成分, 如 N1、P2、N2、P3 等, 大脑对信息处理时充分运用有效资源的程度可以用视觉 P300 的振幅反应, 大脑对外来刺激的识别、分类、编码过程的速率可以用视觉 P300 的潜伏期表示, 视觉 P300 能够识别认知功能损伤, 是一种名副其实的认知电位^[23]。

相关研究^[24]发现 VD 患者大脑对视觉刺激信息加工时, 资源动员充分性降低, 分类、编码、识别等的速率下降。表现为 VD 患者在使用多奈哌齐治疗前靶视觉 P300 的 P2、P3 波幅降低和 P2、N2、P3 潜伏期延迟、非靶视觉 P300 的 P2 波幅减低。该研究进行了 32 周药物治疗后, VD 患者 MMSE 得分明显改善, 在视觉诱发电位上表现为 P300 的 P3 波幅升高、潜伏期变短。这一研究结果与国际新近视觉 P300 相关研究相吻合, 都说明认知功能可以被视觉 P300 这一电生理学指标客观表示出来^[25, 26]。视觉 P300 的其他成分在随后的跟踪研究中也发生了对应的变化, 可以进一步随访观察。研究结果提示, 视觉 P300 异常程度与 VD 患者认知功能障碍程度呈正比, 且与 MMSE 得分有明显的相关性, 是 VD 组与正常组之间重要的鉴别指标, 并且能够评估 VD 治疗效果。

3. 总结

脑电图检查不受文化及主观因素影响、配合简单、客观、经济, 且常可于大脑形态学改变之前发现异常, 且其异常程度、慢波化程度与大脑认知功能损害程度呈正相关, 可以用于 AD 及 VD 的早期诊断、鉴别、评估痴呆严重程度等方面, 脑电图在 AD 及 VD 中的临床应用应进一步推广。

既往的诸多研究有力说明视觉 P300 的变异可以作为早期认知功能下降的证据, 成为痴呆早期诊断和病情跟踪的重要电生理学标志物^[27]。视觉 P300 联合神经心理学检查能够显著提高 AD 和 VD 早期诊断的敏感性及特异性, 提高疾病早期诊断率, 帮助切实做好疾病的二级预防, 追踪病程进展, 更好地指导临床实践^[28]。

参考文献:

- [1] 山西省人民医院, 阿尔茨海默病科普, 2025.1, 360 文库.
- [2] 阿尔茨海默病临床诊断治疗指南, 2025.1, 360 文库.
- [3] 徐州矿物集团总医院, 血管性痴呆, 2020 年, 名医在线.
- [4] 俞越, 姚群, 等. 电生理技术在阿尔茨海默病早期应

用的研究进展[J].《神经疾病与精神卫生》, 2019 年 19 卷 9 期, 918-922.

[5] 张丽文, 张晖. 伴中央—颞部棘波良性儿童癫痫(痫)一认知与临床、脑电图及 P300、MMN 的关系[J]. 卒中与神经疾病, 2013;20(4):233-5.

[6] Xu J, Lou W, Zhao S, et al. Altered directed connectivity in patients with early vascular dementia during a visual oddball task[J]. Brain Topogr, 2015, 28(2): 330-339.

[7] 陈景云, 拓炜, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆患者的脑电图结果比较[J]. 宁夏医科大学学报, 10.16050/j.cnki.issn1674-6309.2017.10.021.

[8] 吕高萍、陈春莲等, 闪光视觉诱发电位在鉴别诊断阿尔茨海默病和抑郁性假性痴呆中的作用[J], 实用医学杂志, 10.3969 / j.issn.1006-5725.2013.06.016.

[9] Cassandra Morrison、Sheida Rabipour、Vanessa Taler, et al. Visual Event-Related Potentials in Mild Cognitive Impairment and Alzheimer's Disease: A Literature Review, Current Alzheimer Research, 2019, 10.2174/1567205015666181022101036.

[10] Dubois B, Feldman H H, Jacova C, et al. Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(5): 734-746.

[11] 任博. 轻度阿尔茨海默病患者 40 Hz 经颅交流电刺激的事件相关电位研究[J]. 华北理工大学, 2022 年 6 月, 万方数据.

[12] 张楠, 吕玉丹, 等. P300、MMN 在诊治轻度认知功能障碍和阿尔茨海默病中的应用价值[J]. 中风与神经疾病杂志, 1003-2754(2018)08-0734-04.

[13] Halil Aziz Velioglu、Esra Zeynep Dudukcu、Lutfu Hanoglu, et al. rTMS reduces delta and increases theta oscillations in Alzheimer's disease: A visual-evoked and event-related potentials study, CNS Neuroscience and Therapeutics[J]. (IF4.8) Pub Date: 2024-01-12, DOI: 10.1111/cns.14564.

[14] Mazzi C, Massironi G, Sanchez-lopez J, et al. Face recognition deficits in a patient with Alzheimer's disease: Amnesia or agnosia? The importance of electrophysiological markers for differential diagnosis[J]. Front Aging Neurosci, 2020, 12 (580609): 1-16.

- [15] Fernandez G, Orozco D, Agamennoni O, et al. Visual processing during short-term memory binding in mild alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 63(1): 185-194.
- [16] Feuerriegel D, Churches O, Iofmann J, et al. The N170 and face perception in psychiatric and neurological disorders: A systematic review[J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126(6): 1141-1158.
- [17] Lavallee M M, Gandini D, Rouleau I, et al. A Qualitative impairment in face perception in alzheimer's disease: Evidence from a reduced face inversion effect[J]. *J Alzheimers Dis*, 2016, 51(4): 1225-1236.
- [18] Fide E, Emek-Savas D D, Akturk T, et al. Electrophysiological evidence of altered facial expressions recognition in Alzheimer's disease: A comprehensive ERP study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2019, 130(10): 1813-1824.
- [19] Lin Y, Shan p Y, Jiang W J, et al. Subjective cognitive decline: Preclinical manifestation of Alzheimer's disease[J]. *Neurol Sci*, 2019, 40(1): 41-49.
- [20] Lazarou I, Adam K, Georgiadis K, et al. Can a novel highdensity EEG approach disentangle the differences of visual event related potential(N170), elicited by negative facial stimuli, in people with subjective cognitive impairment? [J]. *J Alzheimers Dis*, 2018, 65(2): 543-575.
- [21] Fujie S, Namiki C, Nishi H, et al. The role of the uncinate fasciculus in memory and emotional recognition in amnestie mild cognitive impairment[J]. *Dement Geriatr Cogn Diso* rd, 2008, 26(5): 432-439.
- [22] 顾爱明. 阿尔茨海默病与脑血管性痴呆的诱发电位比较[J]. *河南实用神经疾病杂志*, 2002年3月第5卷第2期 314000.
- [23] 刘宇翔, 王峰. 事件相关电位 P300 在脑小血管病认知功能障碍评定中的临床应用[J]. *系统医学* 10.19368/j.cnki.2096-1782.2023.02.119.
- [24] Ogura C, Koga Y, Shimolochi M. Recent advances in event-related brain potential research[J]. Amsterdam: Elsevier, 2004: 104-121.
- [25] 童春南, 余波, 张载福等. 血管性痴呆患者治疗前后视觉 P300 的变化[J]. *上海精神医学*, 2010年第22卷第2期.
- [26] Pokryszko-Dragan A, Slotwinski K, Podemski R. Modality-specific changes in P300 parameters. In patients with dementia of the Alzheimer type[J]. *Med Sci Monit*, 2003, 9: 130-134.
- [27] Chrysa D, Papadaniil, Vasiliki E, Kosmidou, Anthoula Tsolaki, et al. Cognitive MMN and P300 in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A high density EEG-3D vector field tomography Approach[J]. *Brain Research*, 2016, 1648: 425-433.
- [28] 王蕾. 事件相关电位在阿尔茨海默病和血管性痴呆认知障碍临床应用中的研究[J]. *吉林大学*, 2017, 中国知网.

作者简介:

提慧贤(1985—), 女, 河北省衡水市, 在读研究生, 青海省人民医院, 神经内科, 主治医师, 研究方向: 阿尔茨海默病。