

# 精神障碍的事件相关电位 检查

四川大学华西临床医学院  
精神病学及精神卫生学教研室

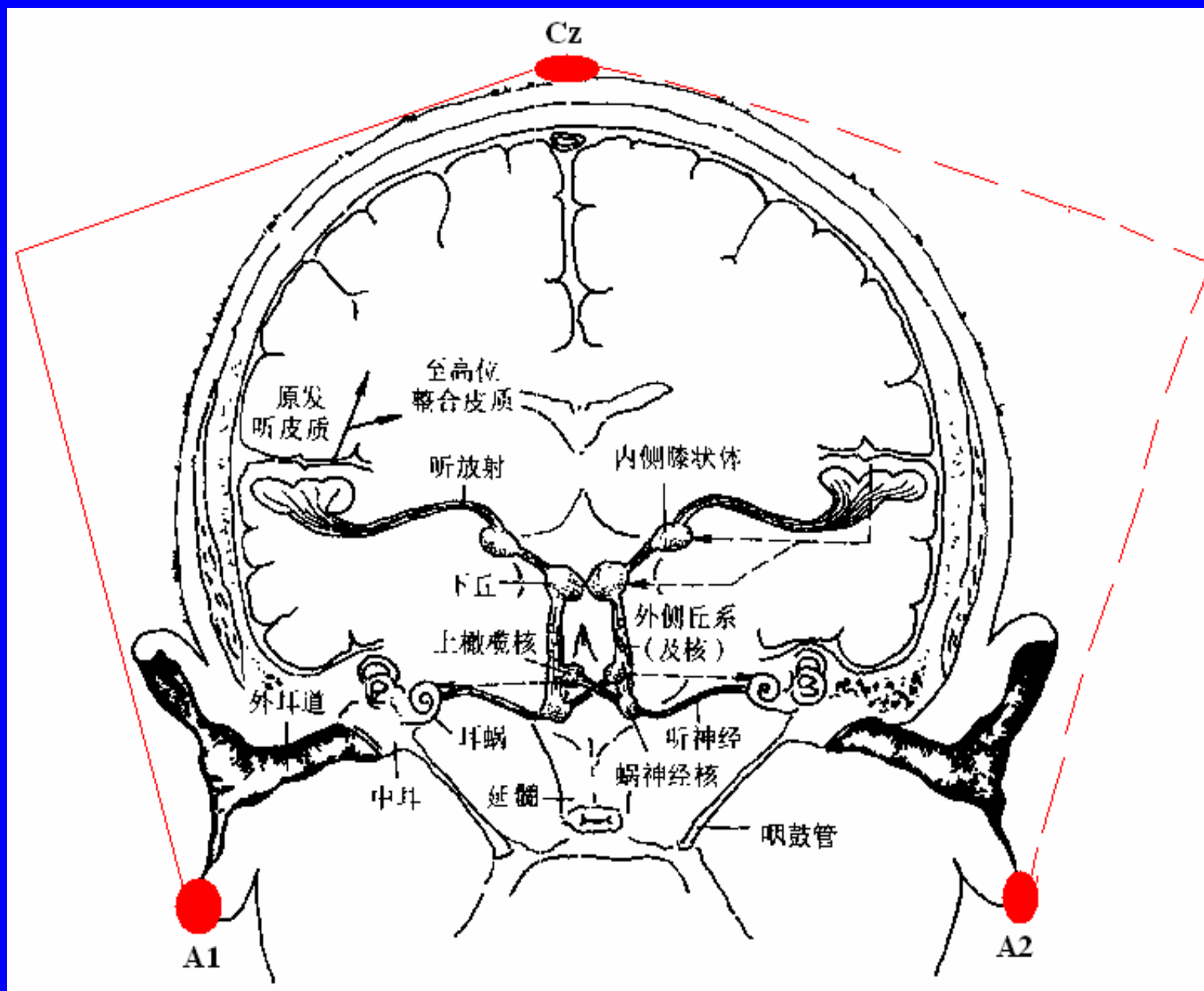
# 一、诱发电位概论

- (一) 诱发电位( Evoked Potential) :
- 感觉诱发电位(sensory evoked potentials)—对周围神经、外周感觉器官给以适宜刺激, 在中枢神经系统相应部位记录相关的“锁时”生物电位。
- 运动诱发电位(motor evoked potentials)—电或磁场刺激中枢神经系统某一特定部位, 在对应的靶肌肉记录的“锁时”动作电位。
- 用途: 特异性反应可在功能上判断病变部位、病变程度。非特异性反应可显示心理活动过程的部分阶段, 了解心理疾患动因。

## (二) 感觉诱发电位

- 定义：分别采用脉冲电流、闪光或变化的图象、连续声音作为刺激源诱发的神经动作电位或突触后电位。
- 感觉诱发电位特征 ①有一定潜伏期，潜伏期长短取决于刺激部位与记录部位的距离、神经冲动传导速度、传导通路中神经元突触的数目等。②由于感觉特异性投射系统有特定的传入通路和皮层代表区，不同种类的诱发电位有特定的局限性和空间分布。③不同种类的诱发电位有一定的反应形式，并具有可重复性。

### (三) 听觉诱发电位记录导联与听觉传导通路



## (四) 脑电图与脑诱发电位的比较

表 1-1 脑电图与脑诱发电位的比较

	脑电图	脑诱发电位
脑电性质	自发性脑电	诱发性脑电 (诱发突触后电位)
脑电强度	较强(30~100 $\mu$ V)	较弱(0.3~20 $\mu$ V)
波形特征	连续性	限程性(限时性)
波形含义	生理性	解剖性、生理性、心理性
记录手段	直接放大	同步叠加
记录条件	无时相关系	有时相关系
	无须信号刺激	须有信号刺激
分析内容	频率	潜伏期
	振幅	波幅
	波形	波形
	位相	位相

## 二、事件相关电位(ERP)

### 与事件相关电位有关的脑高级功能

- (一)意识
- 1.意识及其特征：
  - (1)意识是指人们对自身和周围环境的感知状态，是对内外信息进行处理的工作状态，是一种自我与周围环境之间关系不断变化的能力。
  - (2)意识的产生和维持有赖于正常心理活动，而意识清醒又是正常心理活动的前提。
  - (3)意识可通过言语及行为来表达。

- 2.意识的内容：包括“觉醒状态”及“意识内容与行为”。
- (1)区分“我”与“非我”：意识首先表现为区分“我”与“非我”，这种区分是借助语言实现的，是人类个体发育阶段中形成的，个体的意识有独立性，其过程有连续性、重要的是具有内省的特点。在感知和认识外界的同时也自觉认识到自身的存在，不断认识自我和外界之间复杂变动的关系，将自身与周围区别开来也就是对“我”与“非我”的区分，这是人与动物的重要区别。

- (2)事件整合单元：大脑接收每个事件时，将一系列事件整合成一个单元，每个被整合的单元就是该时间内意识的内容，期间大约为3秒。



- (3)意识流：许多不同的事件整合单元构成了意识的内容，无数事件整合单元连接成为意识的内容称为“意识流”作为主观所“察知”的内容。

- (二) 注意

- 1. 注意的概念：注意是心理活动对一定对象的指向和集中，它不是独立的心理过程，而是感觉、知觉、表象、记忆、想象、思维等心理过程都会伴有的特征。

- 2. 注意的功能

(1) 选择功能 人们在感知一定事物时，并不是对所有的属性都看重，而只是选择其中一个或几个对自己有价值或感兴趣的加以注意，避开或抑制其他无意义、干扰当前活动的刺激。

(2) 保持功能 我们感知过的事物，只有通过注意才能被记住，否则信息会很快消失。

(3) 对活动的调节和监管功能 注意可控制活动朝着一定方向进行，在学习或工作中，注意力集中时错误少，错误一般都是在注意分散或注意没有及时转移的情况下发生的。

- 3. 注意的种类

- (1) 无意注意 是指事先没有预定目的，也不需要作意志努力的注意。

- (2) 有意注意 有意注意是指有预定的目的，需要一定意志努力的注意。

- (3) 有意后注意 是指事先有预定的目的，但不需要一定意志努力的注意。

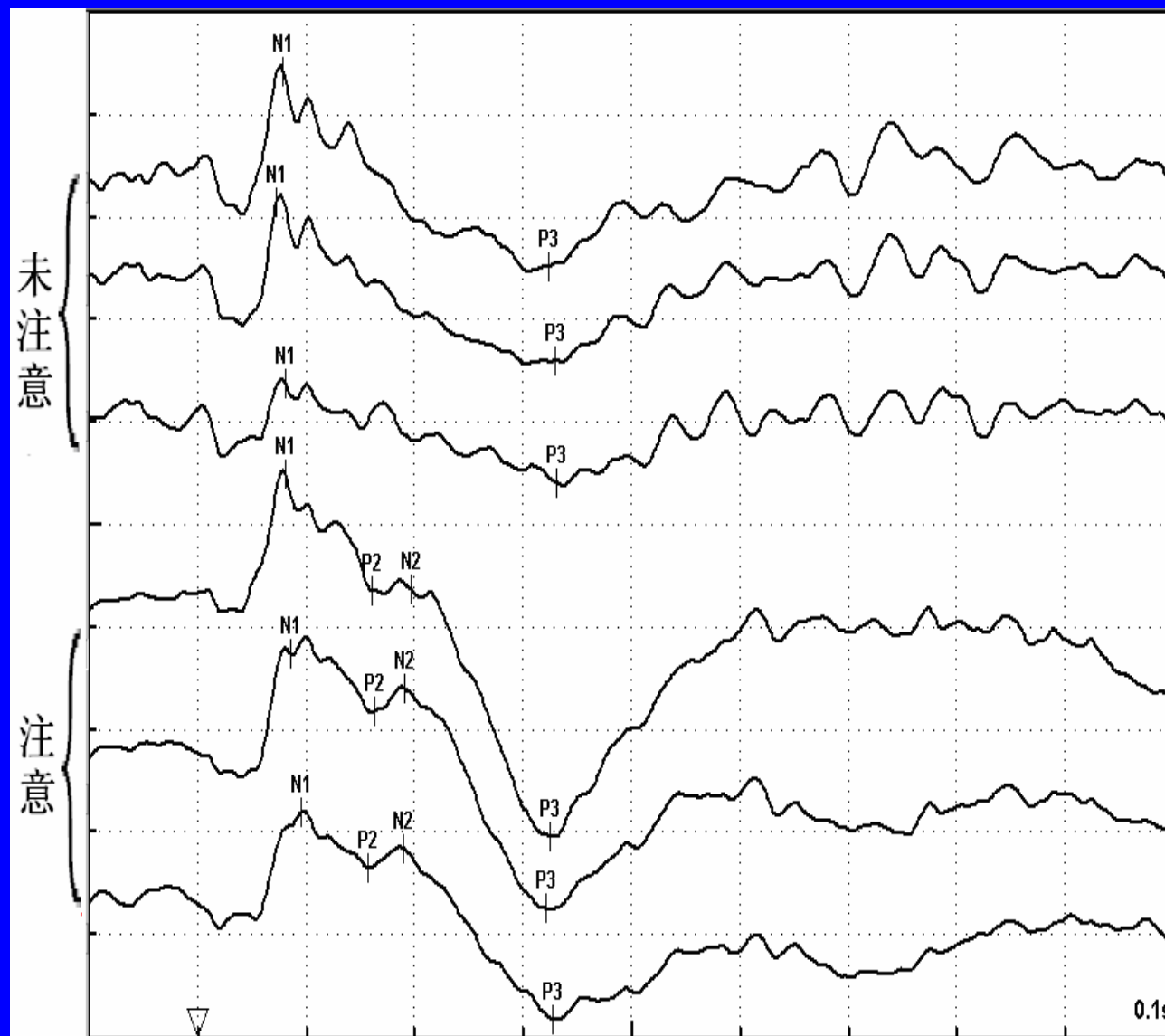
- 受注意的对象称为“注意的中心”，忽略的对象称为“注意的边缘”。波培尔耐克立方体和老鼠人头像中，注意的单一内容只能持续3秒钟。

- 在事件相关电位检测中，未预先交待受试者主动注意的P300检测属“被动模式”检测，刺激物改变所引起的注意为无意注意；预先交待受试者主动注意的检测为“主动模式”P300检测，必须在有意注意状态下完成。

# 注意对P300的影响

非注意状  
态：被动  
模式  
P300。

注意状态：  
主动模式  
P300。



- 4. 引起注意的因素：

(1) 刺激强度：强度越大越容易引起注意。

(2) 刺激物之间的对比：差异越大越容易引起注意。

(3) 刺激物的活动变化程度：变化越大越容易引起注意。

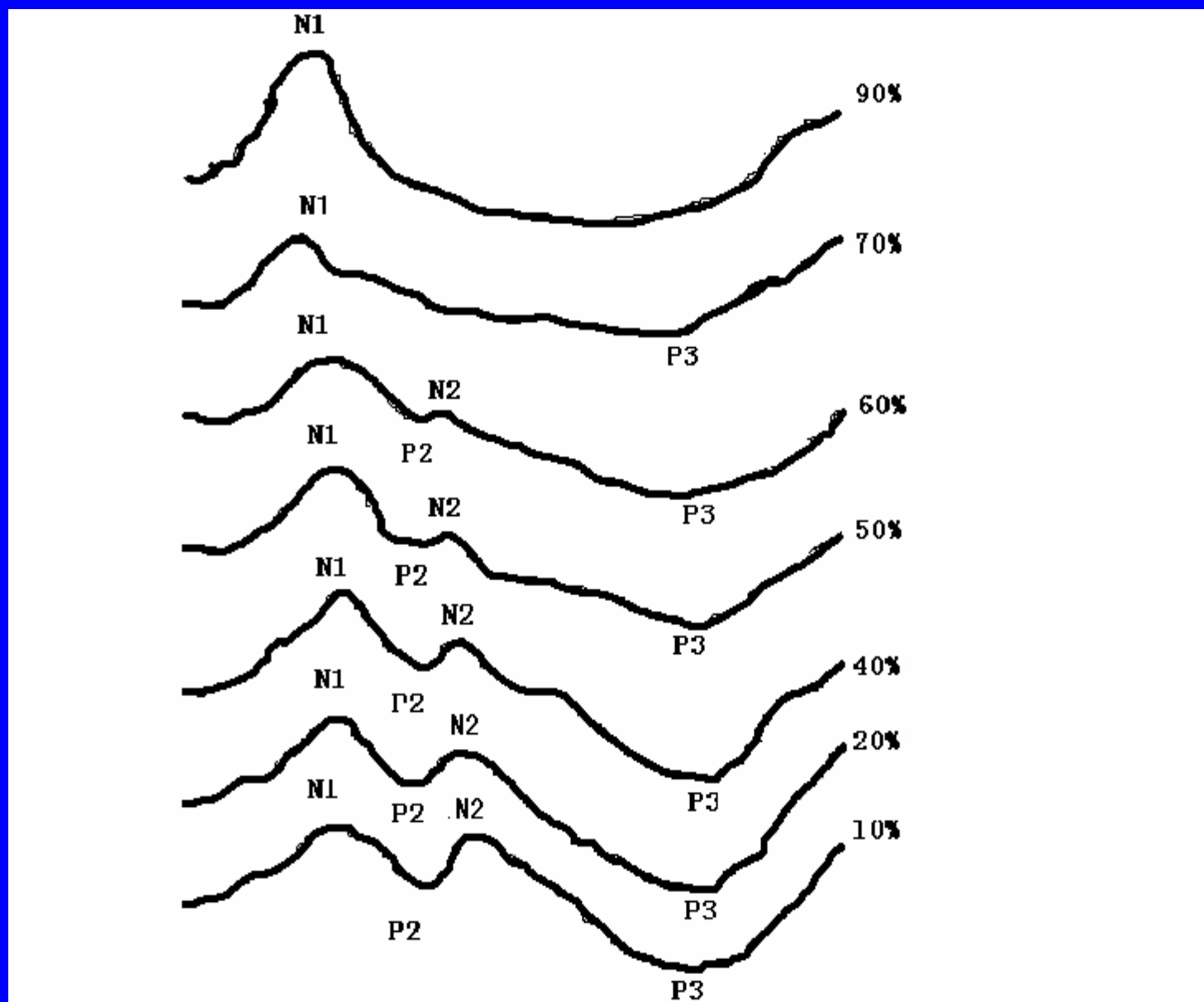
(4) 刺激的新奇性：新奇的刺激比刻板的刺激更容易引起注意。

- 5. 个体因素对注意的影响：

注意受个体需求、期待、兴趣、情绪和身体状况影响。

- (三) 知觉
- 1. 知觉的概念：知觉是人脑对当前的客观事物整体属性的反映。
- 2. 知觉的特性
  - (1) 整体性
  - (2) 理解性
  - (3) 恒常性
  - (4) 选择性：众多事件中选择其中少数事件为知觉对象，其他事件作为知觉的背景。
- 在被动模式P300检测中，内源性N2波消失；主动注意并选择靶刺激作为知觉对象，N2波出现，N2波与知觉密切相关。
- 在主动模式P300检测中，常态检测为靶刺激（TS）占20%（少数），非靶刺激（NTS）占80%（多数），逐渐增加TS概率，减少NTS概率，N2波也逐渐降低。

# 选择性注意事件 (TS) 概率对N2的影响



- (四)认知

- 1. 认知的概念：认知是人脑高级功能的一部分，是人脑对客观事物特征和联系的反映。

- 2. 认知过程：

感知——信息接受、提取信息特征并加以组合。

记忆——对输入信息进行编码、储存、提取。

控制——决定目标先后顺序、监督行为执行。

反应——控制信息输出。

- 3. 事件相关电位P300中的P3是一种认知事件相关电位，被认为是靶刺激过程中认知和记忆功能的“索引”，可用于认知功能评估。关联负变（CNV）与期待、注意（分心）—唤醒、记忆、动机、准备和决定等心理活动关系密切，是增加了认知负荷状态下的心理活动复合波。



## (五) 大脑对信息的处理与事件相关电位成因

外界信息通过非随意的自动加工被提取出有关信息，通过随意的控制加工提高加工深度，并以系列整合方式将诸特征加以整合，形成有关客体的知觉。外来信息到达短时记忆经过过滤和模式识别，通过对信息特征与长期记忆痕迹比较进行编码和评价，如二者匹配则记忆痕迹得以巩固，如为不匹配的新刺激或要求作出反应的刺激则导致记忆痕迹更新并引起定向反应，信息经过比较定向地指向准备机制：感觉机制指向输入信息的进一步分析，将其整合到已有的表征中形成新的表征，并对现有场合进行相应修正，以调整应付未来的策略；运动机制指向输出器官作出运动反应。

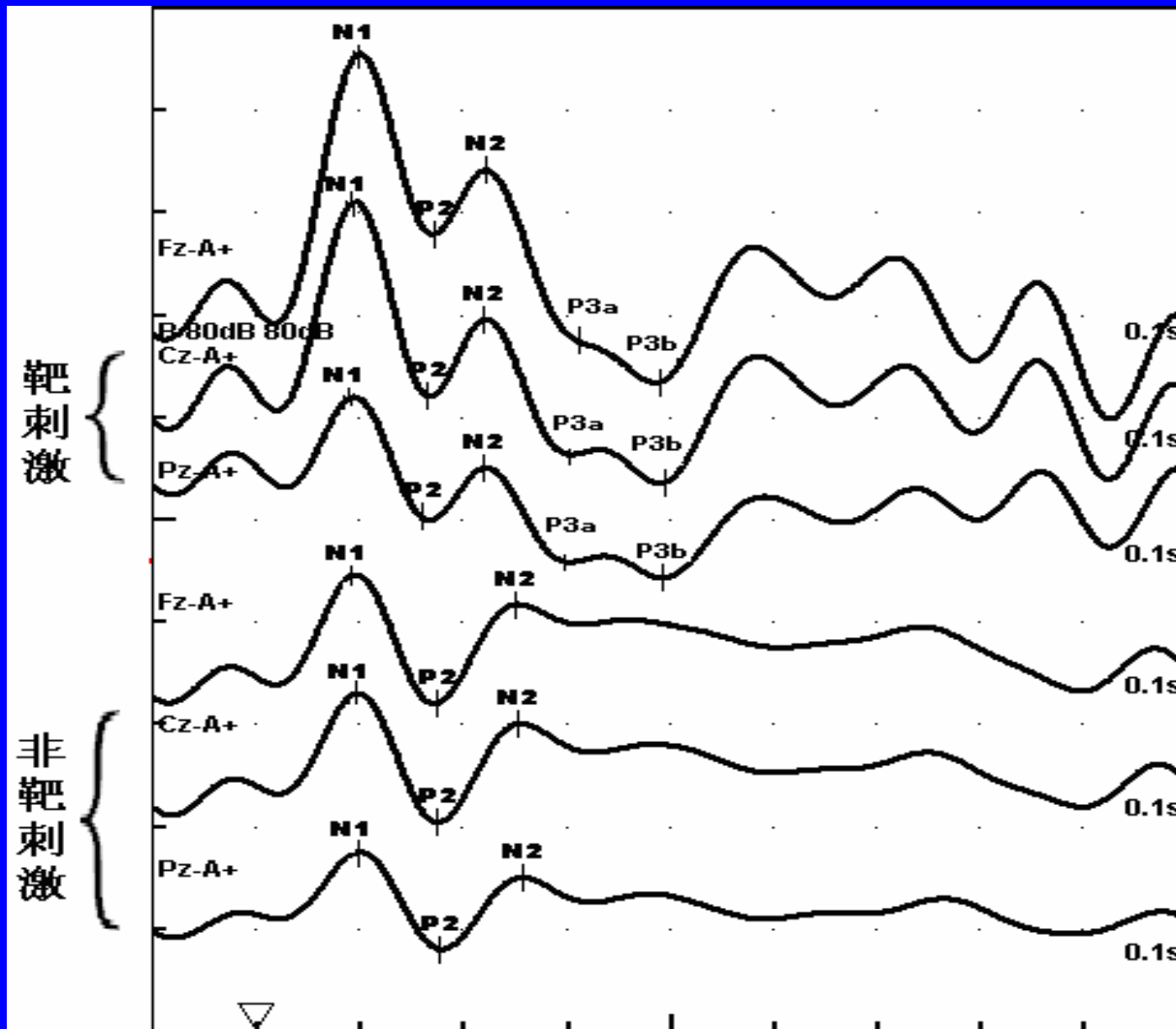
## (二) 事件相关电位P300

- 1.方法学:
- 通过微机程序给出一系列出现概率较高 (80%) 的非靶刺激NTS (1000Hz音频、60dB) 中, 随机给出一系列出现概率较低 (20%) 的靶刺激TS (2000Hz音频、80dB) (又称为oddball刺激或奇球刺激)
- 形成主观节拍后, 在辨认TS、对TS作出按键反应或默记过程中, 头颅表面可记录到与TS同步的认知电位反应P300。



图6-9 oddball刺激模式

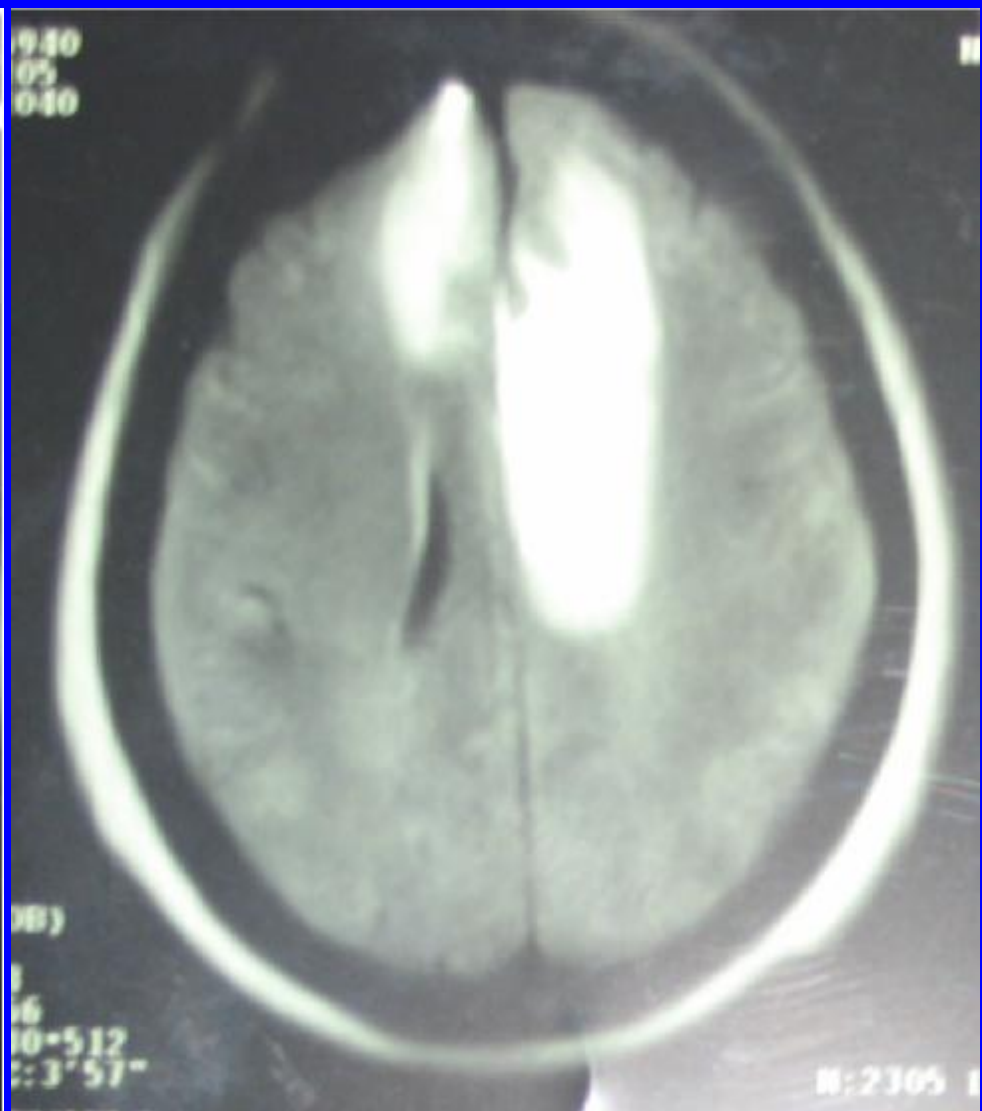
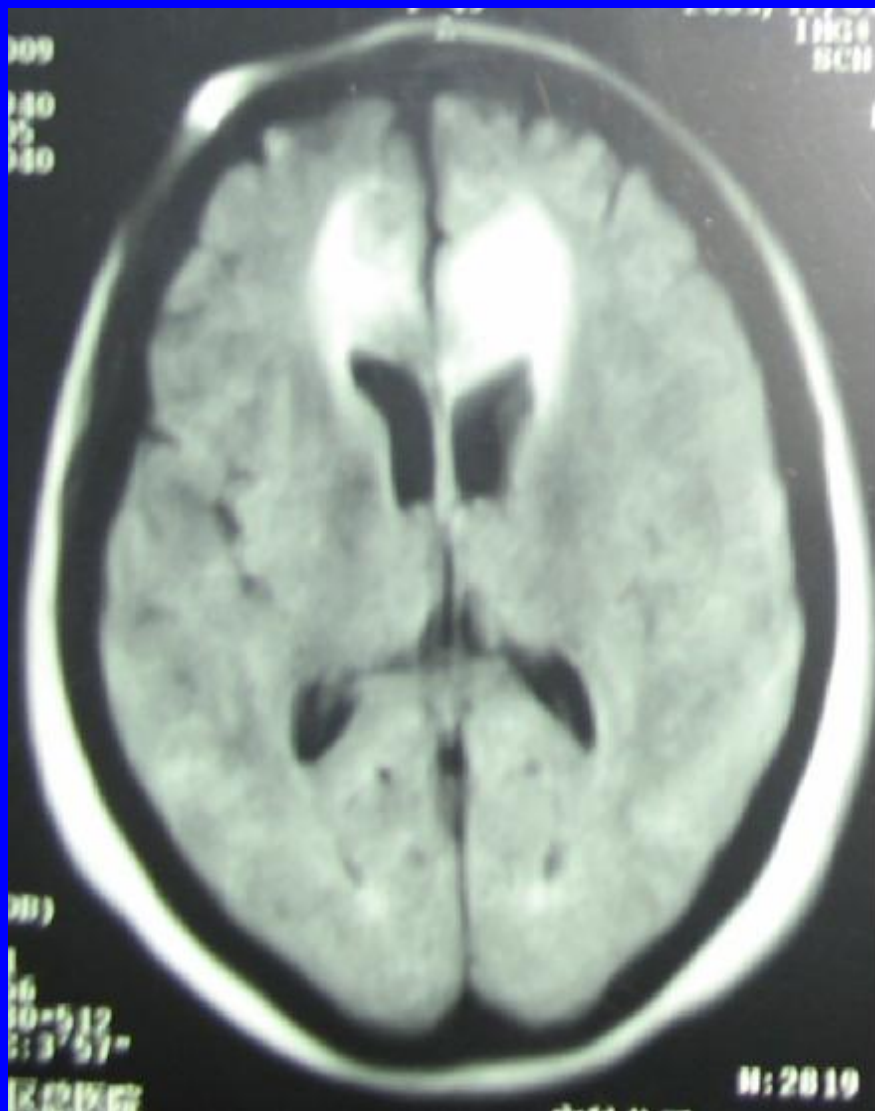
- 2. P300主要成分
- P300包括N100(N1)、P200(P2)、N200(N2)和P300(P3)。N1为外源性成分，与刺激物理参量 and 大脑生理机制有关，N2和P3主要为内源性成分，与心理活动有关。



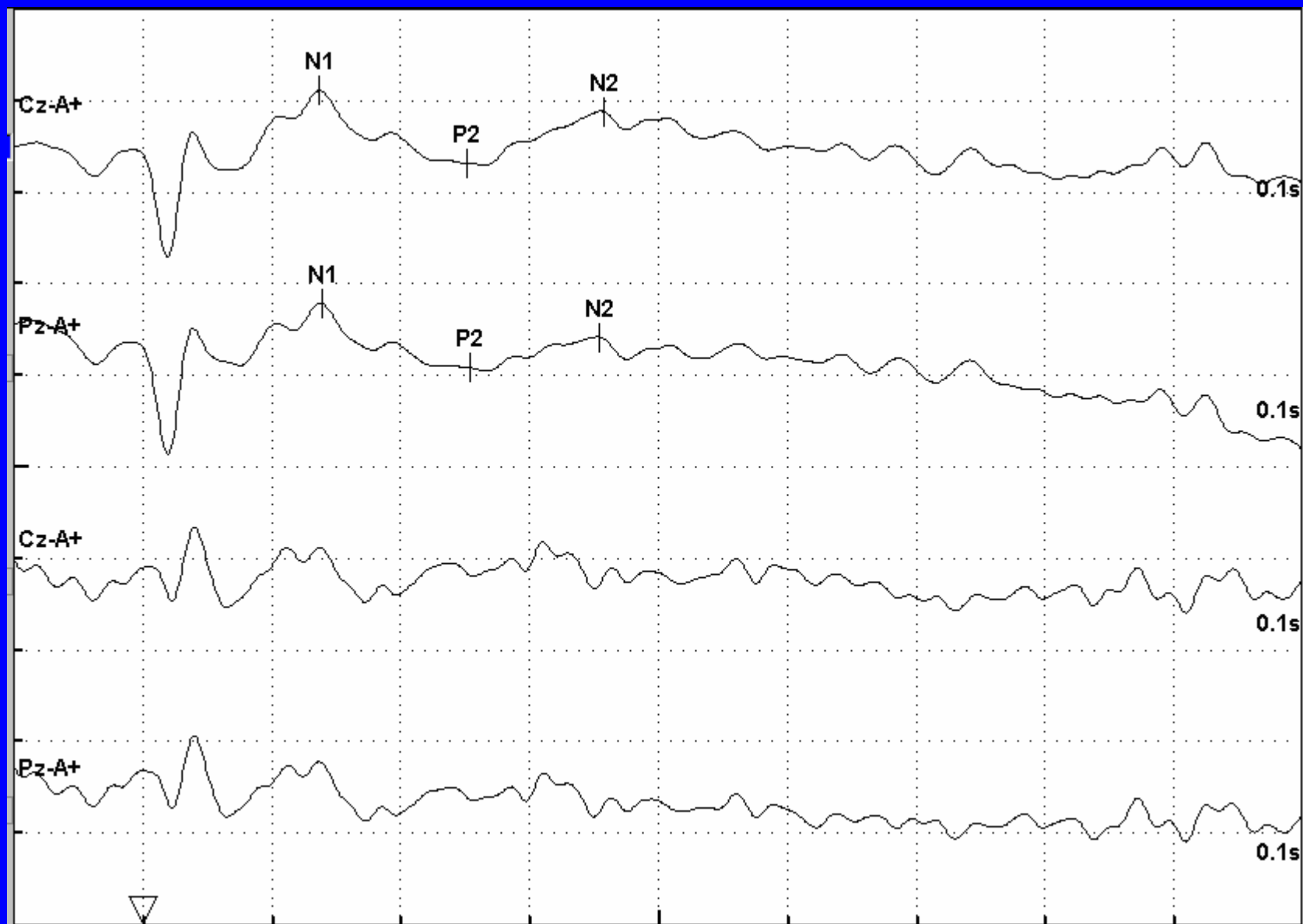
听觉事件相关电位 P300

- N100：反映调控大脑皮层感觉传入通路“阈值门限”开放程度，并受外源性刺激（刺激强度、刺激频率、刺激方式、刺激间隔）影响，反映感觉功能。精神分裂症患者对外界刺激信息感知能力处于“饱和”状态，因而N100波降低。
- P200：反映感觉过程的结束，并与靶刺激的识别加工密切相关。
- N200：N200的主要可能是刺激偏离被主动注意时诱发的反应，可能反映对选择性注意事件（刺激特异性改变）的辨别加工过程。

# 案例：颅脑损伤3月额叶软化伴精神症状



# 案例：颅脑损伤额叶软化P3波消失



## 额叶在认知活动中的地位

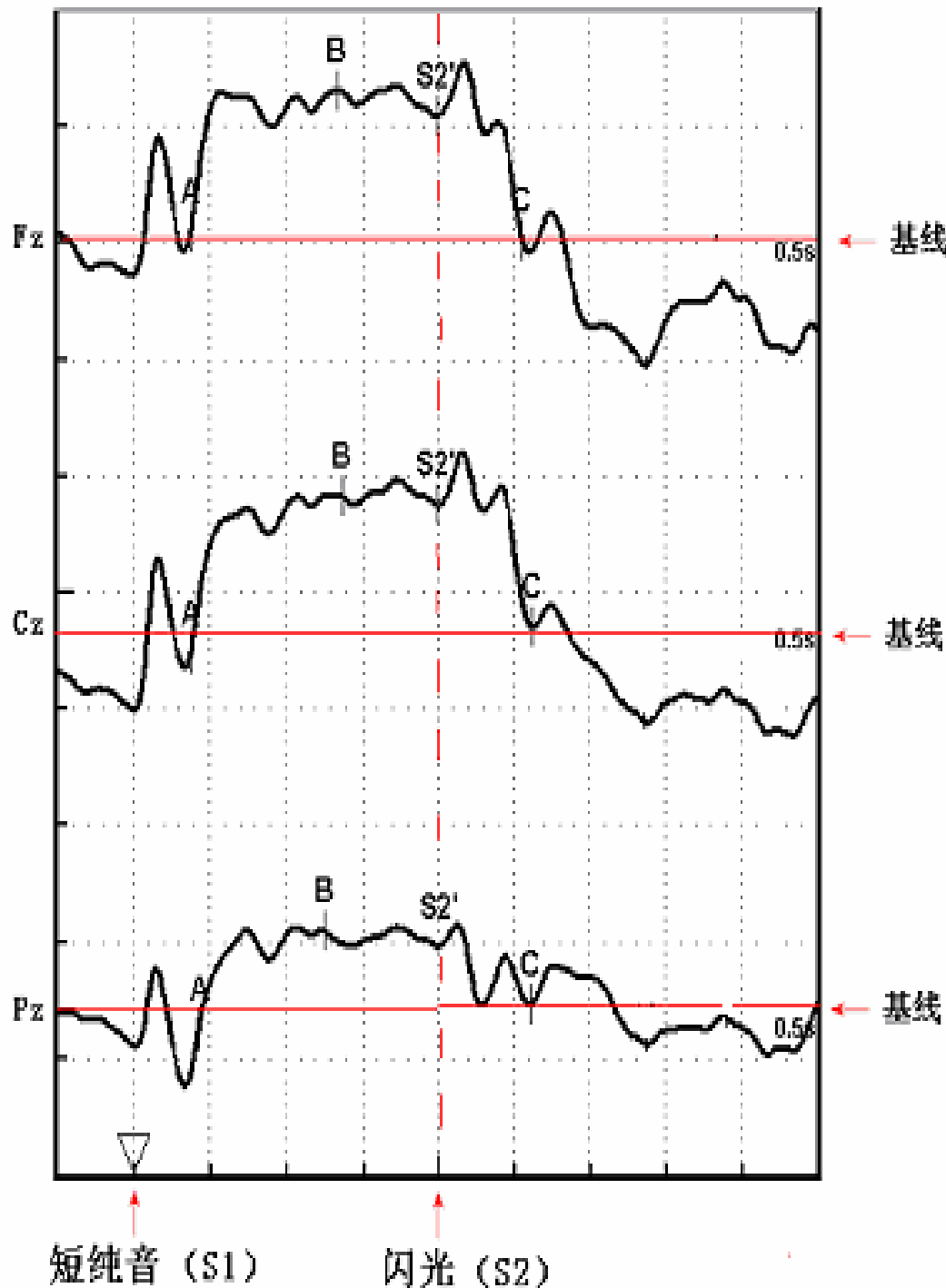
根据功能神经解剖发现，哺乳类动物存在5条纹状体-额叶回路，这5条回路的神经纤维相互独立地平行，分别与额叶前区的特定区域和基底核的特定部位相联系，形成封闭的回路，其中涉及额叶前区的两个环路被认为与认知过程有关。

## (二) 关联负变 (contingent negative variation, CNV)

- 1. 方法学：

采用预警—命令联合序列刺激，以纯音听觉刺激作为预警刺激 (S1)，S1以后1-2秒以闪光视觉刺激作为命令刺激 (S2)，嘱受试者接受S1后，对S2引起警觉，当接受S2后作出按键反应关闭S2。将每次刺激诱发的CNV进行叠加分析。





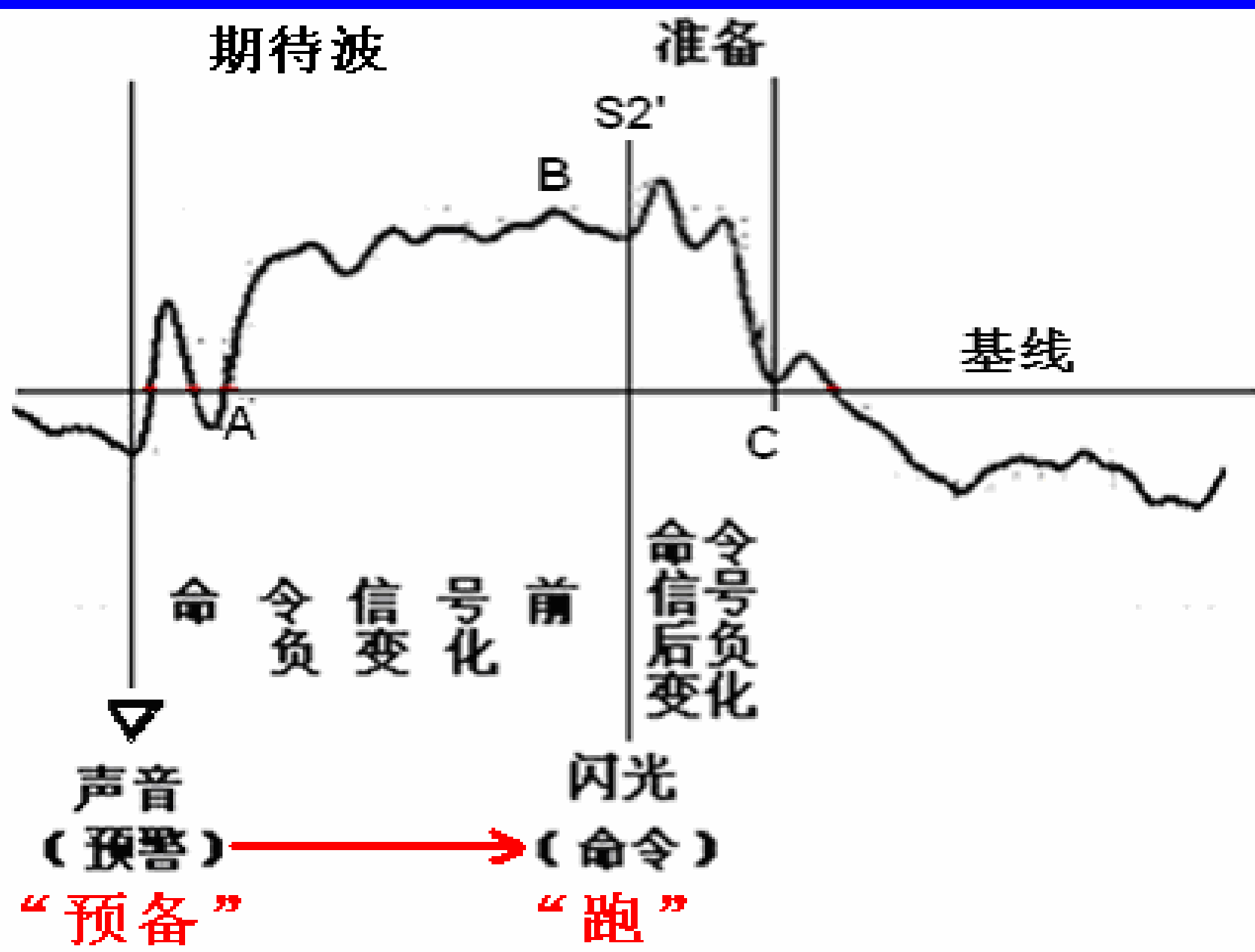
•接受S1后可记录到一系列负相偏转电位 (命令信号前负变化)，当作出按键反应关闭S2后，电位转为正相，随后回到基线，将电位离开基线处定为A点，负相偏转最高出为B点，将发生S2的时间定为S2'点，将电位回到基线处定为C点。S2'以后的成分为命令信号后负变化 (PINV)。

•测量参数：A、C点潜伏期；A-S2'、S2'-C、A-C时程，A-S2'/S2'-C时程比；B点幅度；A-S2'、S2'-C、A-C面积；按键反应时间 (RT)。

## 2. 关联负变神经心理学意义

- (1) CNV慢电位活动可能来自于大脑皮层的表层，起始于锥体细胞的顶树突。负相偏转电位与期待有关，负相偏转电位幅度受注意或分心影响，正相偏转与准备心理有关，故又称为运动前准备电位。当注意力集中、有竞争感时波幅增高，分心、焦虑、压抑、被控制感、睡眠剥夺、恐惧、疼痛、疲劳及使用抗精神病药则降低。
- (2) CNV依赖于两个刺激之间的条件联系，并与期待、注意（分心）—唤醒、记忆、动机、准备和决定等心理活动关系十分密切，是增加了认知负荷状态下的心理活动复合波，即使心理活动轻微失调也可进行检测。

# 关联负变的成分和心理活动过程



(3) 在一定的唤醒状态下，注意力与唤醒具有一致性，但在高度的唤醒状态下，则显示注意力的分散。另一方面，唤醒水平与焦虑水平密切相关，高度的唤醒状态意味着高水平的焦虑。

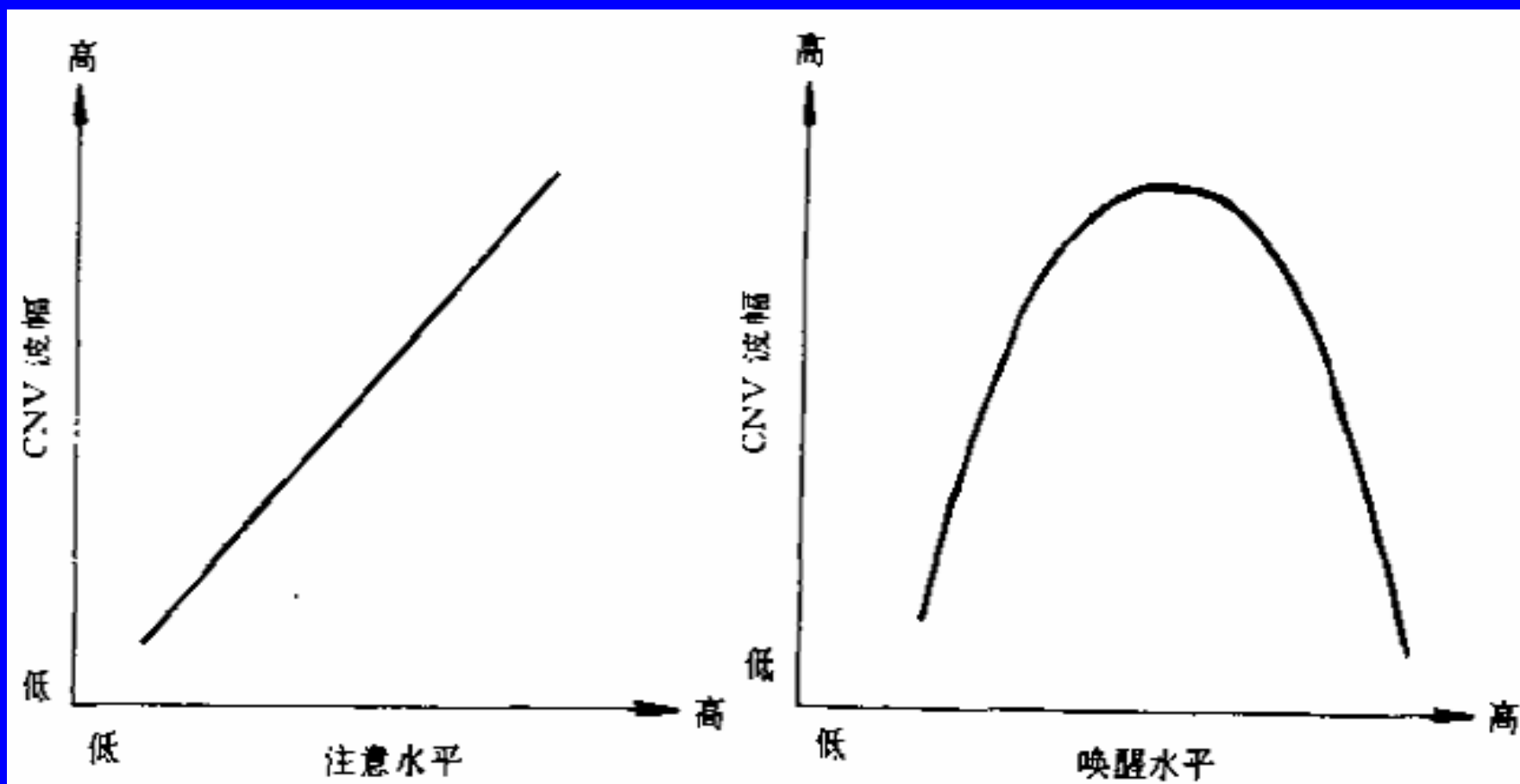
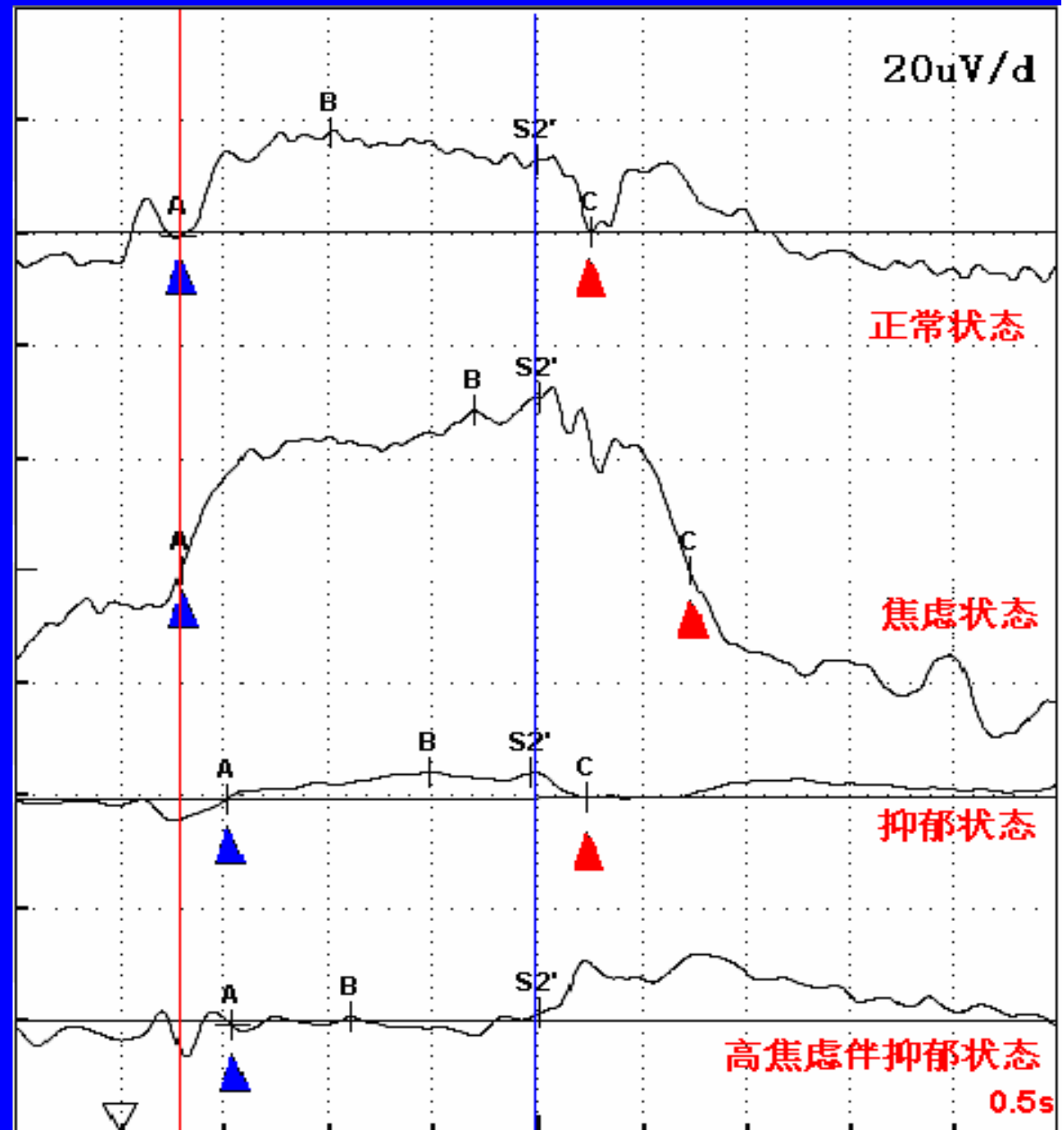


图6-14 CNV幅度与注意和唤醒水平的关系

# 唤醒水平和心境状况对CNV的影响

期待波起始处A点时程和B点幅度和受大脑注意力影响，命令信号后负变化回到基线的波幅C点受唤醒水平高低影响。唤醒水平降低的抑郁状态导致注意力下降，可使A点延迟、B点降低。唤醒水平增高的焦虑状态可引起注意力提高，使B点波幅抬高和C点回到基线的波幅延后。唤醒水平过度增高的高焦虑状态不仅引起C点不能回到基线，而且反而引起注意力涣散和分心，使A点延后和B点波幅降低



# 4. CNV与神经递质的关系

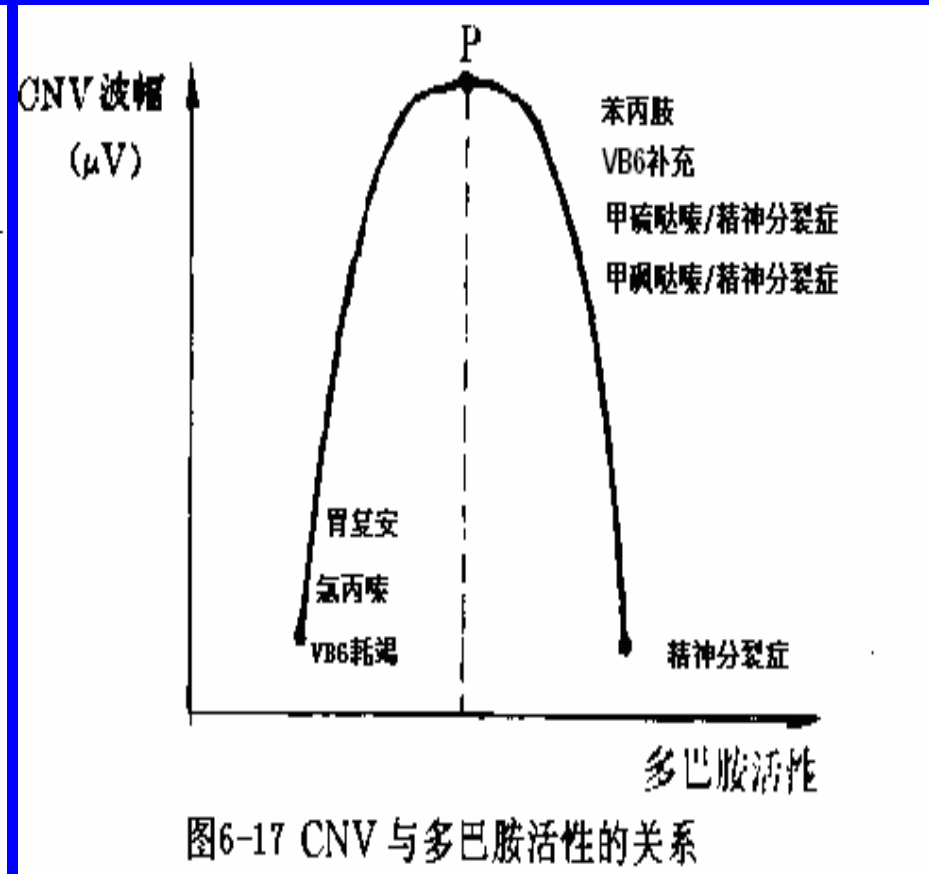
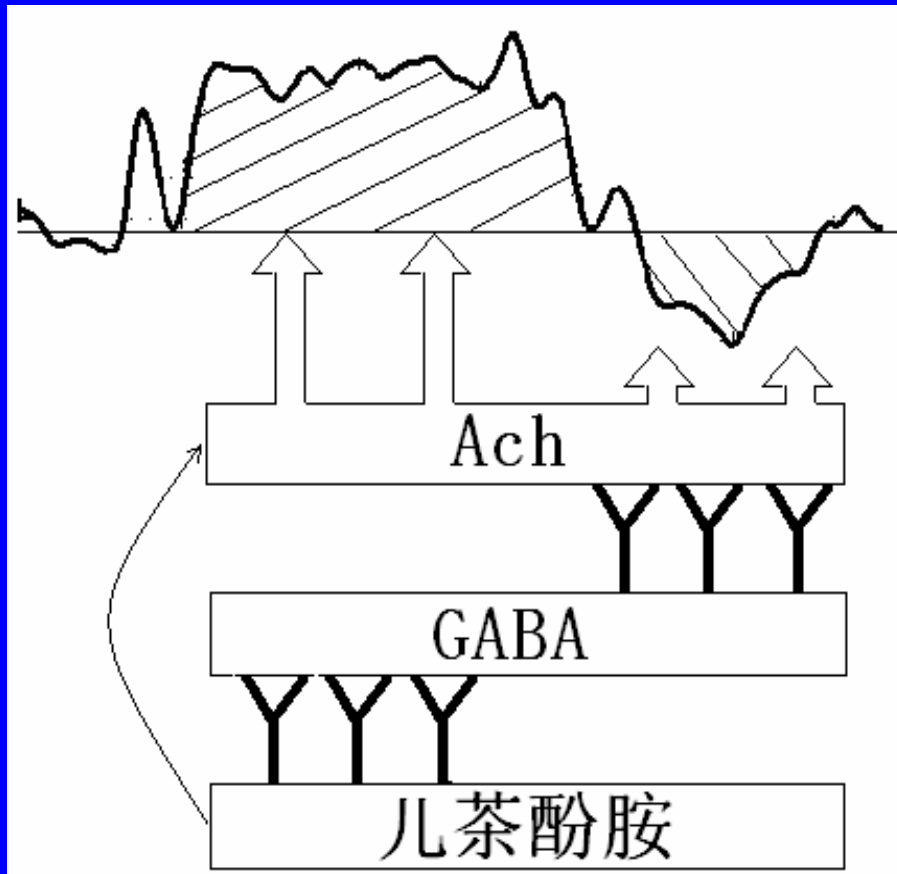


图6-17 CNV与多巴胺活性的关系

# 关联负变的临床应用

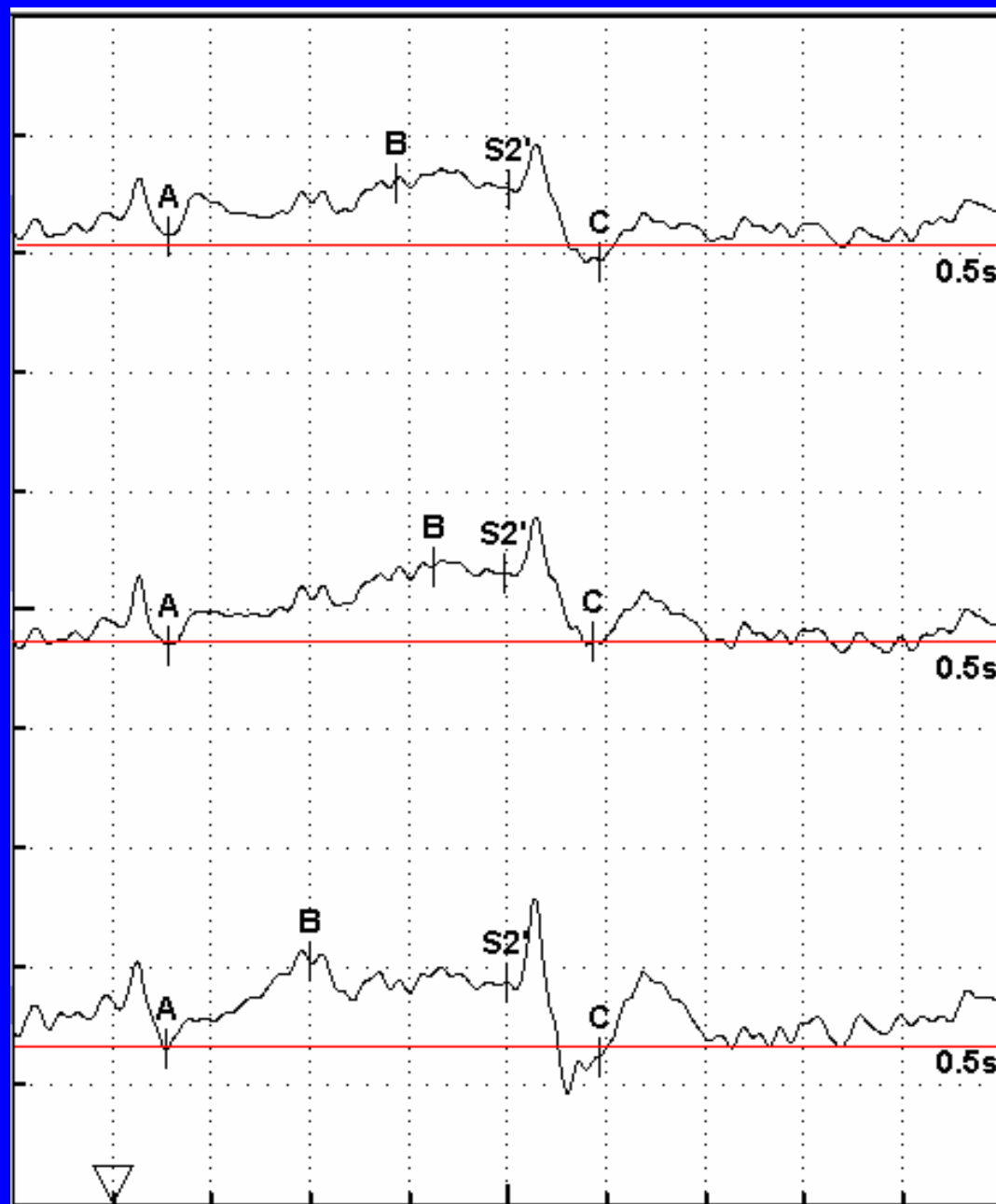
- 1. 精神分裂症
- (1) CNV波幅
- ①急性SP：阳性症状者的CNV波幅明显降低，病人越是表现病态或阳性症状越明显，则CNV波幅越低，当急性SP患者趋向于缓解时，CNV波幅也趋于正常化 (Mc callum, Abrabam, 1973)。
- ②慢性SP：与急性SP相反，慢性SP患者表现出CNV波幅下降与症状加剧或缓解状态无关。

- (2)命令信号后负变化(PINV)
- ①PINV波形：精神分裂症CNV波形主要是PINV变化大、重复性差。
- ②PINV时程：精神分裂症PINV时程延长或不能回到基线。
- ③慢性患者PINV和A-C时程均比初发患者长，A-S2'和PINV面积大于初发患者。
- 陈兴时认为PINV时程大于400ms(99%置信区间)及波幅B低于 $9\mu\text{V}$ (95%置信区间)可作为CNV用于精神分裂症诊断的参考指标，其假阳性率为1.9%，假阴性率为34.2%。



# 案例：急性精分患者治疗后CNV变化

- 治疗3周后CNV命令信号后前负变化幅度和面积增高，PINV能回到基线，平均时程480ms（延长）。



- 2. 情感性精神障碍
- (1) 抑郁症：波幅降低、面积减小（陈兴时）。

表6-8 抑郁症患者与正常人 CNV 波幅和面积的比较

	例数	波幅( $\mu V$ )		面积( $\mu V^2$ )
		B	B'	A-S' <sub>2</sub>
男 正常	9		69.2 ± 19.7	1154.0 ± 409.8
男 抑郁症	8	—	42.5 ± 20.6	669.5 ± 391.5
			P < 0.02	< 0.05
女 正常	19	120.4 ± 23.0	90.0 ± 18.9	1463.6 ± 341.7
女 抑郁症	20	89.8 ± 28.5	58.6 ± 19.5	909.1 ± 368.6
		P < 0.01	< 0.001	< 0.001

表6-9 抑郁症不同严重程度的CNV比较

HAMD 评分	例数	波幅	
		B	B'
≥ 30	14	78.9 ± 17.0	51.2 ± 13.2
< 30	14	100.6 ± 33.9	65.9 ± 23.1
		P < 0.05	< 0.05

- (2)躁狂症:波幅增高、面积增大(陈兴时)。
- 躁狂症患者B点波幅较正常人增高,躁狂症B点波幅较抑郁相(单相)高,抑郁相单相或双相A-S<sub>2</sub>'面积均较躁狂症减小,认为PINV等指标有助于鉴别躁狂与抑郁。

表6-10 正常人、躁狂症、抑郁症CNV的比较

	正常组 (n=22)	躁狂组 (n=11)	抑郁组 (n=18)
Latency(ms)			
A	319.9 ± 59.8	343.8 ± 58.4	328.0 ± 95.9
A - S' <sub>2</sub>	929.6 ± 65.2	919.6 ± 69.0	920.6 ± 76.3
S' <sub>2</sub> - C(PINV)	211.9 ± 36.3	220.0 ± 36.9	261.9 ± 79.3
A - C	1140.9 ± 82.5	1134.0 ± 84.5	1179.5 ± 97.8
Amplitude(μV)			
B	16.0 ± 5.7	22.8 ± 4.8*	12.7 ± 4.5 <sup>△△</sup>
Area(μV <sup>2</sup> )			
A - S' <sub>2</sub>	412.8 ± 159.0 <sup>△△</sup>	478.0 ± 180.4	292.8 ± 161.6 <sup>△△</sup>
S' <sub>2</sub> - C	80.5 ± 40.9	103.9 ± 37.8	85.1 ± 52.5

\*P<0.05 与正常组比较 △△P<0.01 与躁狂组比较

- 2.痴呆
- 血管性痴呆 (VD) 和边缘性VD的RT延长, VD的PINV延长, 提示血管病变所致的脑实质损害、认知与智能障碍, 使CNV复杂的内源成分受损是VD患者CNV异常的主要原因, 另外, 血管病变后的病残增加了患者检测时的心理应激, 也部分影响了CNV结果 (顾永健)。

表6-12 VD组与正常老人组、边缘性VD、可疑性VD的CNV比较 (顾永健)

组别	例数	RT(ms)	PIN V(ms)	B( $\mu$ V)	B'( $\mu$ V)	EWarea( $\mu$ V <sup>2</sup> )	PIN Varea( $\mu$ V <sup>2</sup> )
正常老人组	22	149.8 $\pm$ 101.7	219.7 $\pm$ 135.5	21.1 $\pm$ 7.3	12.6 $\pm$ 7.0	112.0 $\pm$ 54.4	35.4 $\pm$ 21.3
血管痴呆 (VD)	38	<u>270.8<math>\pm</math>163.7**</u>	<u>324.8<math>\pm</math>218.7*</u>	16.4 $\pm$ 11.1	11.2 $\pm$ 9.0	89.2 $\pm$ 89.7	48.4 $\pm$ 59.2
边缘性VD	28	<u>277.1<math>\pm</math>119.7**</u>	318.6 $\pm$ 216.5	<u>15.2<math>\pm</math>9.5*</u>	9.2 $\pm$ 9.0	81.1 $\pm$ 89.6	40.5 $\pm$ 63.2
可疑性VD	10	253.5 $\pm$ 271.0	342.0 $\pm$ 249.8	19.8 $\pm$ 15.5	16.9 $\pm$ 6.7	111.6 $\pm$ 96.0	<u>63.5<math>\pm</math>47.3*</u>

\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ , 与正常老人组比较

# 头电针、尼莫地平、针药联合治疗VD临床对照研究 (郑重, 等) : 针药治疗S2'-C面积增大 (改善抑郁)

治疗前三组 Fz 导联 CNV 检测情况

N	潜伏期 (ms)		波幅 (μV)	面积 (μV <sup>2</sup> )		
	A	C	B	A-S2'	S2' -C	A-C
药物组 17	374.71 ± 149.23	2280.9 ± 151.53	19.799 ± 14.701	17.768 ± 12.993	3.279 ± 3.101	20.992 ± 15.248
电针组 17	371.47 ± 141.73	2237.6 ± 92.468	14.959 ± 6.638	18.207 ± 10.160	3.269 ± 2.467	20.097 ± 11.529
针药组 17	352.65 ± 159.59	2224.7 ± 97.796	15.527 ± 17.881	21.379 ± 16.586	3.338 ± 3.468	24.742 ± 18.567
组间比较	Z=-0.465	Z=-0.827	Z=-1.498	Z=-0.741	Z=-0.155	Z=-0.534
P 值	0.6418	0.4082	0.1341	0.4590	0.8768	0.5934

治疗后三组 Fz 导联 CNV 检测情况

N	潜伏期 (ms)		波幅 (μV)	面积 (μV <sup>2</sup> )		
	A	C	B	A-S2'	S2' -C	A-C
药物组 14	426.36 ± 207.47	2260.2 ± 148.90	16.313 ± 10.857	13.128 ± 8.855	2.625 ± 2.607	15.691 ± 10.254
电针组 14	312.50 ± 83.867	2206.1 ± 98.179	12.812 ± 13.267	18.417 ± 14.694	3.025 ± 3.063	19.753 ± 17.170
针药组 16	327.81 ± 137.90	2239.3 ± 97.075	18.547 ± 15.541	19.684 ± 10.750	3.807 ± 2.306	23.009 ± 11.685
组间比较	Z=-1.393	F=0.772	Z=-0.249	Z=1.704	Z=1.975	F=1.114
P 值	0.1636	0.468	0.8030	0.0883	<u>0.0483</u>	0.338

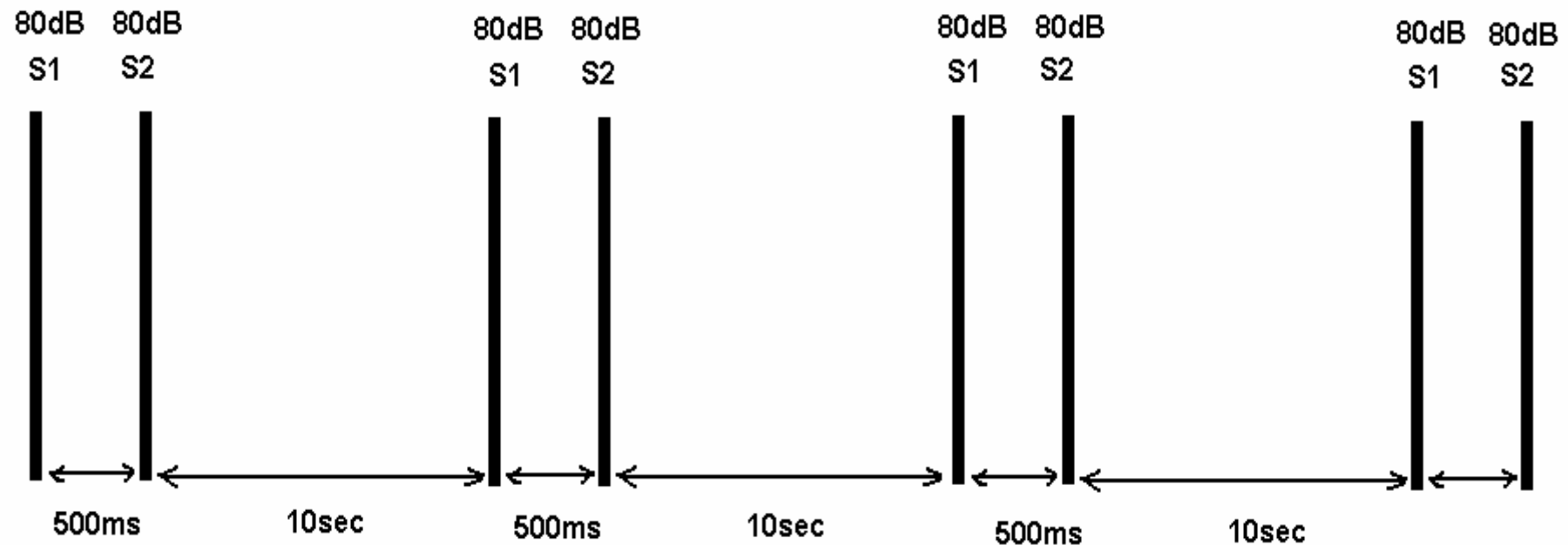
## (四) 听觉诱发电位P50

- 大脑对感觉刺激信息输入的调节能力是大脑正常功能之一,其本质是大脑的抑制功能,该功能被称为感觉门(sensory gating, SG),是反映大脑对传入无关刺激的一种正常自动调节能力。
- P50是反映是反映SG的一种新指标,为精神科临床提供直接的脑电生物学证据。

# P50诱发条件

S1: 条件刺激

S2: 测试刺激



## P50测试指标及正常范围

(陈兴时、张明岛, 2006年)

95%置信区间中:

(1)  $S2$ 波幅/ $S1$ 波幅 $<0.5$ , 数值越小  
门控功能越好, 反之, 门控功能降  
低。

(2)  $S1$ 波幅 -  $S2$ 波幅 =  $2.08 - 3.51$   
 $\mu V$ , 数值越大门控功能越好, 反  
之, 门控功能降低。



# 感觉门控P50的神经机制假说

1. 主动性门控机制: 认为 S1 刺激引发一个能对第二个相同刺激有特殊抑制(门控或滤过)功能的局部神经元的抑制性活动。与第一个刺激相同的第二个刺激因为没有携带任何新信息所以被门控掉,使其不能淹没更高级皮层中枢。

2. 被动性门控机制: 这个理论依赖于不应期的形成。

# P50在精神科的临床研究

感觉门控缺损一直被认为是SP的一个主要病理生理基础 (Oranje B, 1999) , Adeler LE于1982年首次报道。随后大量的研究较一致的发现是SP患者P50的S2/S1波幅比值高于正常人, 提示其感觉门控有损害。晚近报道P50抑制的缺损也发生在SP患者未患病的一级亲属和SP症型人格障碍者上 (Clementz BA, 1996; Cadenhead KS, 2000) 。已证实P50感觉门控与15号染色体q14上的 $\alpha$ -7烟碱受体位点相关, 而此受体基因位点是与SP的神经生理学缺失相联系的 (Light GA, 1999) 。

谢谢!