

# 脑电图在孤独症谱系障碍中的应用

樊越波,彭晓玲,黄丹

【关键词】 孤独症谱系障碍;脑电图;神经发育疾病;机理;应用

【中图分类号】 R49;R624 【DOI】 10.3870/zgkf.2017.05.008

孤独症谱系障碍(Autism Spectrum Disorder, ASD)是一种病因未明的发育障碍性疾病。在美国精神障碍诊断统计手册第五版中,将ASD明确归类为由神经系统失调导致的发育性障碍<sup>[1]</sup>。因此,从神经生理学角度出发对ASD进行探究,将是我们了解ASD的病因和病理学特征较为直接的方法。

脑电图(Electroencephalogram, EEG)作为一种主要用于测量大脑神经元突触后电位变化的神经影像学工具,是研究复杂的神经病理疾病(尤其是癫痫:一种由于大脑神经元突发性异常放电导致的大脑功能障碍)的有力工具<sup>[2]</sup>。随着ASD共患癫痫的概率不断提高<sup>[3]</sup>,利用脑电图对ASD大脑异常放电活动进行探测愈发引起学者的重视。本文首先将对ASD在静息、任务和睡眠状态中的大脑脑电活动状况进行梳理,其次将对脑电图在ASD领域的应用进行归纳总结,旨在促进对ASD病理机制的认识,并对ASD的神经生理学研究提供参考。

## 1 不同神经活动状态下 ASD 的脑电活动信号

1.1 在静息状态下 ASD 者异常的脑电活动信号 在静息状态下,利用功率谱分析的方法,研究者发现与正常对照组相比,无论ASD儿童、成人,低功能以及高功能ASD者均表现出大脑慢波( $\theta$ 和 $\delta$ 波)功率增强<sup>[4-6]</sup>, $\alpha$ 波功率降低<sup>[4-5, 7-8]</sup>。这些脑电波的变化发生在大脑广泛的区域, $\theta$ 和 $\delta$ 波的改变在大脑额叶区域尤为明显, $\alpha$ 波的改变则主要发生于大脑枕、顶叶和大脑双侧中部区域。在大脑正常发育的人群中,大脑慢波的活动在婴幼儿中较为常见,与更多的原始动机(如饥饿)、无意识活动以及感觉编码相连<sup>[9-10]</sup>。ASD

儿童在静息状态下出现类似于正常婴幼儿的增强的大脑慢波活动,这可能提示ASD者具有较差的对原始动机的控制能力,并较难实现对外界刺激有意识的注意。另外,研究者认为 $\alpha$ 波的活动与大脑中自下而上的感知觉加工有关, $\alpha$ 波功率的改变可反映个体存在感知觉加工过程的变化<sup>[10]</sup>。ASD者大脑中 $\alpha$ 波功率的降低可能是其出现感知觉加工异常的生理基础。Mathewson等<sup>[11]</sup>分析了ASD儿童脑电波活动与知觉加工的关系,发现在ASD组内, $\alpha$ 波功率与细节的注意倾向存在显著的负相关。

利用活动一致性的分析方法,研究者发现ASD者在静息状态下大脑脑区间放电的协同一致性(即大脑功能连接)发生变化。在连接模式上,Peters等<sup>[12]</sup>观察到ASD组大脑内长程连接数量和短程连接数量之间的比例显著低于正常人。在连接强度上,研究者发现ASD者存在减弱的长程连接(尤其是额叶和枕叶,以及额叶和其他区域的长程连接)<sup>[5, 13-14]</sup>。额叶是信息加工重要的整合区域,以额叶为核心的大脑长程区域间脑电活动的一致性降低提示ASD者的额叶整合能力的减弱,这可能引起高级认知加工的能力降低。大脑短程连接的改变则在ASD不同的年龄阶段表现出变化的模式。例如,Murias等<sup>[5]</sup>发现与正常成人相比,ASD成人大脑在 $\theta$ 和 $\delta$ 频段左侧额叶和颞叶区域内出现增强的短程连接,而Coben等<sup>[13]</sup>的研究却显示在多个频带( $\beta$ 、 $\theta$ 和 $\delta$ 频带),ASD儿童的大脑后部区域内(顶、枕叶区域)短程连接强度降低。大脑局部区域内放电的协同一致性通常被认为与大脑对特定内容的专门化加工有关,ASD成人增强的大脑短程连接可能与他们在某些感知觉加工领域表现出一定的优势相关<sup>[15]</sup>,并且这些优势能力的表现可能伴随年龄的发展而发生变化。

1.2 在任务刺激状态下 ASD 者异常的脑电活动信号 在多种任务刺激状态下,研究者发现ASD者缺乏类似于正常人的大脑左右半球功能分配,倾向于存在大脑左半球脑电活动的偏侧化。当对运动刺激保持持续的

基金项目:“孤独症学校九年义务教育质量的纵向追踪”(GDJY-2014-A-b500)

收稿日期:2015-12-17

作者单位:广州儿童孤独症康复研究中心,广州 510540

作者简介:樊越波(1963-),女,副主任医师,主要从事神经发育疾病方面的研究。

通讯作者:黄丹, fandaomaoyan@163.com

视觉注意时, Stroganova 等<sup>[16]</sup>发现 ASD 儿童大脑左右半球脑电活动不对称, 大脑左侧半球, 尤其是颞叶区域  $\theta$  和  $\delta$  波功率明显高于右半球。在间断的闪光刺激下, Lazarev 等<sup>[17]</sup>同样发现 ASD 儿童存在左半球活动优势, 他们观察到 ASD 儿童大脑左半球内脑电活动的协同性显著高于正常对照组, 并且在越高的脑电波频率段, 左半球的偏侧化现象越明显。然而当 ASD 者被发现存在大脑左半球活动偏侧化的同时, 研究者观察到在持续的视觉注意状态下 ASD 组失去典型的左侧半球  $\mu$  节律优势(左半球  $\mu$  节律优势在正常人中普遍存在)<sup>[16]</sup>。这些研究表明 ASD 者大脑左右半球的功能分配发生改变。左半球  $\mu$  节律优势的存在通常反映的是大脑左半球对感知运动刺激具有更强的自下而上的调控。ASD 者  $\mu$  节律优势的缺乏提示 ASD 者大脑左半球对运动功能的控制能力减弱。另外, 有研究者认为, ASD 者大脑左半球过度的脑电活动可能成为 ASD 大脑左半球中的“噪音”, 影响 ASD 者对感觉和认知过程的调节, 从而导致其对任务加工的效率降低<sup>[18]</sup>。

当对不同刺激进行注意和识别的过程中, 研究者发现 ASD 者脑电活动变化的灵敏性低于正常人。Catarino 等<sup>[19]</sup>发现当要求被试分别注意人脸图片和椅子的图片时, 正常成人左右半球 FT7-FT8, TP7-TP8, P7-P8 电极间脑电信号的协同活动发生改变, 而 ASD 成人只存在 T7~T8 电极间的协同活动改变。类似的, Fiebelkorn 等<sup>[20]</sup>在其设计的视觉观察任务中发现与正常对照组相比, ASD 儿童在观察目标物(如某个特定类型的狗)和非目标物(如其他类型的狗)时大脑事件相关电位(Event-Related Potentials, ERPs)信号更为一致。这些研究提示 ASD 者区分刺激的能力下降。

1.3 在睡眠状态下 ASD 者异常的脑电活动信号 睡眠状态是个体受到外周感觉刺激影响最小的阶段, 对睡眠状态下脑电信号的探测可以观测到个体最具内源性的神经活动。Daoust 等<sup>[21]</sup>通过对 ASD 者在快速眼动睡眠阶段中脑电活动的探测, 发现与正常对照组相比, ASD 成人脑后部视觉加工区域(枕-颞叶) $\beta$ 波功率下降。在快速眼动睡眠时期, Leveille 等<sup>[22]</sup>发现在  $\theta$  和  $\delta$  频段, ASD 组大脑左半球枕叶区和附近枕叶区域的短程连接增强。这些研究提示 ASD 者的视知觉功能可能存在特定的改变。

## 2 脑电图在孤独症领域的应用

2.1 脑电图应用于 ASD 早期诊断 研究者对 6 个月的婴儿展开纵向追踪, 分别在婴儿第 6、9、12、18、24 个

月时对其进行额叶脑电图检查, 发现具有高 ASD 风险因子的婴儿在 6 个月时脑电活动就存在异常, 他们脑电波的波幅在多个频段(包括  $\delta$ ,  $\theta$ ,  $\alpha$ ,  $\beta$  和  $\gamma$  频段)显著低于低 ASD 风险因子组。在接下来的几个月里, 两组婴儿的脑电信号发展轨迹明显不同, 如高风险组  $\gamma$  频段波幅逐渐上升, 而低风险组则快速降低。这些研究结果表明在生命初期, ASD 婴儿脑电活动异常就可能存在, 并且表现出与发育相关的动态变化<sup>[23]</sup>。Bosl 等<sup>[24]</sup>利用基于机器学习的算法, 对 6~24 个月婴儿的脑电活动进行分析和识别, 发现在 9 个月时, 利用脑电信号对 ASD 男孩的正确预测率可达 80%, 而在 9 个月后预测的正确率可达 100%。这些研究表明, 婴儿期脑电活动信号有可能成为 ASD 早期诊断的生物标记。

2.2 脑电图应用于 ASD 干预效果的评估 2012 年 Dawson 等<sup>[25]</sup>首次使用脑电活动信号作为指标, 评估不同行为干预方法作用于 ASD 儿童的干预效果。他们分别利用早期丹佛干预模式(Early Start Denver Model, ESDM)以及社区干预的方法对 18~30 个月的 ASD 儿童进行为期 2 年的干预, 发现与干预前相比, 干预后 ESDM 组和正常对照组出现类似的脑电活动变化, 而社区干预组并未出现类似的神经活动改变。与脑电信号变化相一致的是, ESDM 组在 ASD 症状、智商、语言、适应性行为和社交行为等方面的提高均优于社区干预组<sup>[25]</sup>。其后, Van 等<sup>[26]</sup>利用 EEG 信号作为指标, 观察利用教育和增进关系技能项目对 ASD 青少年进行为期 14 周干预的效果, 发现在干预后 ASD 青少年脑电活动从右半球的  $\gamma$  波偏侧化转变为左半球偏侧化(这种转变被认为和更好的社交技能, 以及更少的 ASD 症状相连)。这些结果提示脑电活动改变可作为评估干预效果的参考指标, 并且脑电图对于短期干预(如 14 周以内的干预)的效果也可灵敏地反映。

2.3 脑电图应用于 ASD 不同类型的区分 Wing 和 Gould 等<sup>[27]</sup>提出可根据社交维度的表现, 将 ASD 分为不同的类型, 如被动型和主动但怪异型。Dawson 等<sup>[28]</sup>利用脑电图对这两种类型的 ASD 者进行观测, 发现与后者相比, 前者的前额叶  $\alpha$  波功率显著降低。为此, 有学者认为大脑  $\alpha$  波功率的差异可能反应 ASD 儿童对社交活动不同的觉醒和卷入程度。此外, 有学者根据脑电活动模式的差异将 ASD 者分为大脑脑电活动左侧偏侧化和右侧偏侧化两种类型<sup>[7-8]</sup>。Sutton 等<sup>[7]</sup>发现右侧偏侧化个体显示出更严重的 ASD 症状和社交损伤, 但表现出更好的视觉分析技能, 而左侧偏侧化 ASD 者显示出更低的社交障碍, 但自我报告显示具有更强的社交焦虑和较低的人际交往满意度。这些

研究提示脑电活动信号可能可作为区分不同 ASD 表现类型的生理依据。

2.4 脑电图应用于 ASD 及其共患病的关系研究 癫痫是 ASD 最常见的共患病, Hughes 等<sup>[2]</sup>通过静息状态下的 EEG 研究,发现 20% 的 ASD 者存在异常的癫痫样放电。在睡眠状态下, ASD 者还存在更高比例的癫痫样脑电波,研究者观察到 61% 无临床癫痫症状的 ASD 者在睡眠中出现癫痫样异常放电<sup>[29]</sup>。此外,脑电图异常程度越大的 ASD 者出现癫痫样放电的概率也更大<sup>[30]</sup>。另一方面,癫痫患者中表现出 ASD 特征的概率也显著高于一般被试群体<sup>[31]</sup>。目前对于 ASD 和癫痫的关系还不得而知,这两种疾病是否具有共同的病理生理基础,是否存在一定的因果关系都还需要进一步的验证。部分研究者认为癫痫的发作可能破坏大脑的神经放电活动,从而使患者表现出 ASD 样行为特征<sup>[31]</sup>。

在对多动症和 ASD 关系的研究中, Cross 等通过脑电活动分析发现,在区分愤怒和厌恶情绪面孔时, ASD 组大脑顶叶  $\gamma$  波波幅显著低于多动症组<sup>[32]</sup>。由刺激诱发的  $\gamma$  波通常受到多种认知过程的调节,如特征整合、注意、情感和记忆等的调节。在观察情绪面孔图片时,大脑减弱的  $\gamma$  波活动可能预示着 ASD 者对面孔情绪的认知能力较弱,该结果提示脑电图的变化可作为辨别两种病症的参考指标。另外,不同于其他患有精神神经疾病的患者, ASD 者在睡眠状态下检查出的脑电图异常率很低<sup>[33]</sup>, 这些研究结果提示脑电图,尤其是睡眠阶段脑电图信息或许可以作为 ASD 与其他脑部疾病鉴别诊断的依据。

### 3 总结和展望

总体而言,当前脑电图已经广泛应用于 ASD 不同神经活动状态下脑电活动的探究。然而,基于脑电活动的 ASD 早期诊断、干预方法疗效评估等研究等尚处于起步阶段,还需要更多有力的实验来证实脑电图作用于 ASD 诊断、干预效果评估、亚型区分等的有效性。

#### 【参考文献】

[1] Anonymous. Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010[R]. MMWR Surveill Summ, 2014, 63(2): 1-21.

[2] Hughes JR, Melyn M. EEG and seizures in autistic children and adolescents: further findings with therapeutic implications[J]. Clin EEG Neurosci, 2005, 36(1): 15-20.

[3] Kogan MD, Blumberg SJ, Schieve LA, et al. Prevalence of parent-reported diagnosis of autism spectrum disorder among children

in the US, 2007[J]. Pediatrics, 2009, 124(5): 1395-1403.

[4] Chan AS, Sze SL, Cheung MC. Quantitative electroencephalographic profiles for children with autistic spectrum disorder[J]. Neuropsychology, 2007, 21(1): 74-81.

[5] Murias M, Webb SJ, Greenson J, et al. Resting state cortical connectivity reflected in EEG coherence in individuals with autism[J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(3): 270-273.

[6] Pop-Jordanova N, Zorcec T, Demerdzieva A, et al. QEEG characteristics and spectrum weighted frequency for children diagnosed as autistic spectrum disorder[J]. Nonlinear Biomed Phys, 2010, 4(1): 4-4.

[7] Sutton SK, Burnette CP, Mundy PC, et al. Resting cortical brain activity and social behavior in higher functioning children with autism[J]. J Child Psychol Psychiatry, 2005, 46(2): 211-222.

[8] Burnette CP, Henderson HA, Inge AP, et al. Anterior EEG asymmetry and the Modifier Model of Autism[J]. J Autism Dev Disord, 2011, 41(8): 1113-1124.

[9] Knyazev GG. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2012, 36(1): 677-695.

[10] Klimesch W, Sauseng P, Hanslmayr S. EEG alpha oscillations: the inhibition-timing hypothesis[J]. Brain Res Rev, 2007, 53(1): 63-88.

[11] Mathewson KJ, Jetha MK, Drmic IE, et al. Regional EEG alpha power, coherence, and behavioral symptomatology in autism spectrum disorder[J]. Clin Neurophysiol, 2012, 123(9): 1798-1809.

[12] Peters JM, Taquet M, Vega C, et al. Brain functional networks in syndromic and non-syndromic autism: a graph theoretical study of EEG connectivity[J]. BMC Med, 2013, 11: 54.

[13] Coben R, Clarke AR, Hudspeth W, et al. EEG power and coherence in autistic spectrum disorder[J]. Clin Neurophysiol, 2008, 119(5): 1002-1009.

[14] Barttfeld P, Wicker B, Cukier S, et al. A big-world network in ASD: dynamical connectivity analysis reflects a deficit in long-range connections and an excess of short-range connections[J]. Neuropsychologia, 2011, 49(2): 254-263.

[15] Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum in Autism[J]. Neuroimage, 2007, 34(1): 61-73.

[16] Stroganova TA, Nygren G, Tsetlin MM, et al. Abnormal EEG lateralization in boys with autism[J]. Clin Neurophysiol, 2007, 118(8): 1842-1854.

[17] Lazarev VV, Pontes A, deAzevedo LC. EEG photic driving: right-hemisphere reactivity deficit in childhood autism. A pilot study[J]. Int J Psychophysiol, 2009, 71(2): 177-183.

[18] Orekhova EV, Stroganova TA, Nygren G, et al. Excess of high frequency electroencephalogram oscillations in boys with autism[J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(9): 1022-1029.

[19] Catarino A, Andrade A, Churches O, et al. Task-related functional connectivity in autism spectrum conditions: an EEG study using wavelet transform coherence[J]. Mol Autism, 2013, 4(1): 1.

- [20] Fiebelkorn IC, Foxe JJ, McCourt ME, et al. Atypical category processing and hemispheric asymmetries in high-functioning children with autism: revealed through high-density EEG mapping [J]. *Cortex*, 2013, 49(5): 1259-1267.
- [21] Daoust AM, Limoges E, Bolduc C, et al. EEG spectral analysis of wakefulness and REM sleep in high functioning autistic spectrum disorders [J]. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115 (6): 1368-1373.
- [22] Leveille C, Barbeau EB, Bolduc C, et al. Enhanced connectivity between visual cortex and other regions of the brain in autism: a REM sleep EEG coherence study [J]. *Autism Res*, 2010, 3(5): 280-285.
- [23] Tierney AL, Gabard-Durnam L, Vogel-Farley V, et al. Developmental trajectories of resting EEG power: an endophenotype of autism spectrum disorder [J]. *PLoS One*, 2012, 7(6): e39127.
- [24] Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, et al. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk [J]. *BMC Med*, 2011, 2 (22): 9-18.
- [25] Dawson G, Jones EJ, Merkle K, et al. Early behavioral intervention is associated with normalized brain activity in young children with autism [J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2012, 51 (11): 1150-1159.
- [26] Van Hecke AV, Stevens S, Carson AM, et al. Measuring the Plasticity of Social Approach: A Randomized Controlled Trial of the Effects of the PEERS Intervention on EEG Asymmetry in Adolescents with Autism Spectrum Disorders [J]. *J Autism Dev Disord*, 2015, 45(2): 316-335.
- [27] Wing L, Gould J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification [J]. *J Autism Dev Disord*, 1979, 9(1): 11-29.
- [28] Dawson G, Klinger LG, Panagiotides H, et al. Subgroups of autistic children based on social behavior display distinct patterns of brain activity [J]. *J Abnorm Child Psychol*, 1995, 23(5): 569-583.
- [29] Chez MG, Chang M, Krasne V, et al. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005 [J]. *Epilepsy Behav*, 2006, 8(1): 267-271.
- [30] Lee H, Kang HC, Kim SW, et al. Characteristics of late-onset epilepsy and EEG findings in children with autism spectrum disorders [J]. *Korean J Pediatr*, 2011, 54(1): 22-28.
- [31] Wakeford S, Hinveest N, Ring H, et al. Autistic characteristics in adults with epilepsy [J]. *Epilepsy Behav*, 2014, 12 (41): 203-207.
- [32] Gross E, El-Baz AS, Sokhadze GE, et al. Induced Eeg Gamma Oscillation Alignment Improves Differentiation between Autism and Adhd Group Responses in a Facial Categorization Task [J]. *J Neurother*, 2012, 16(2): 78-91.
- [33] 孔峰,段立超. 儿童孤独症的临床与神经电生理检测的研究 [J]. *临床神经电生理学杂志*, 2008, 17(5): 301-303.

## · 外刊拾粹 ·

### 虚拟现实对运动肌机能的影响

当使用虚拟现实(VR)时,观察行动甚至模拟,可调动储备的运动肌程序。该过程是由脑电图中 $\alpha$ 和 $\beta$ 波穿过镜像神经元系统脑区时,振动幅度的发生变化来表现。在执行机器人辅助步态训练时观察动画头像,以深入研究步态恢复的神经生理学基础。这项试验性研究纳入标准为年龄大于55岁,首次缺血性卒中并继发痉挛超过六个月的患者。所有受试者均接受 locomat 训练,无论是否使用动画头像,都可以使用二维 VR。对受试者进行临床、运动和脑电图变化的评估。主要结果变量是患者下肢步态和平衡达到提高 20% 的比例,常用量表如 Rivermead 流动性指数(RMI),面向流动性评分(POMA)和 Tinetti 步态周期相关事件干扰频率量表(ERSP)。VR 组的 RMI 明显高于对照组( $P < 0.001$ ),POMA 仅在 VR 组改善( $P = 0.001$ )。此外,VR 组的髋关节力量和膝关节力量显着提高(两组间比较, $P = 0.02$ )。RMI 和 POMA 评分的改善,与脑电图检查中中枢 ERSP 数值(分别为  $P = 0.001$  和  $P = 0.04$ )和额叶 H $\gamma$ -ERD 幅度( $P = 0.003$ )之间存在明显相关性。髋关节力量改善与额叶 H $\gamma$ -ERD 幅度之间亦存在明显相关性( $P = 0.004$ )。这项试点研究包括至少 55 岁的患者,至少六个月的首次缺血性卒中继发于痉挛状态。所有受试者都接受了 Locomat 训练,无论是否使用动画头像,都可以使用二维 VR。评估参与者的临床、运动和脑电图变化。主要结局变量是根据 Rivermead 移动指数(RMI),Tinetti 面向流动性评估(POMA)和步态周期相关事件相关性测量,下肢步态和平衡改善 20% 的患者比例光谱扰动(ERSP)。结论:研究发现,步态训练时应用虚拟现实技术,可以使参与运动肌意图和规划的额枕叶区产生更强的相关性。

Calabrò RS, Naro A, Russo M, et al. The Role of Virtual Reality in Improving Motor Performance as Revealed By EEG: A Randomized, Clinical Trial. *J Neuroeng Rehabil*, 2017, 14(1): 53.