新异刺激模型中的痛觉诱发电位 *

陶春丽　韩济生　罗　非△

(北京大学神经科学研究所 ,北京 100083)

摘要　目的:观察消除了某些心理因素影响后的痛觉诱发电位 ,以便进一步研究人类疼痛的中枢机制。方法:采用新异刺激(oddball)实验设计来产生痛觉诱发电位。14 名被试右手中指给予两种不同强度的电刺激(中等程度的非痛刺激和疼痛刺激) ,在两次实验中 ,分别将两种刺激之一作为新异靶刺激 ,而将另一种作为标准刺激 ,记录诱发电位 ,并比较作为新异靶刺激的疼痛刺激(25 Pa) 与作为标准刺激的疼痛刺激(75 Pa) 诱发电位的差异。结果:在数据合格的 11 名被试中 ,Cz 电极位置 25 Pa 的诱发电位成份与 75 Pa 的诱发电位成份一致 ,均包括 N1、P1、N2 三个主要成份 ,其中 25 Pa 诱发电位 N1 和 P1 成份的波幅显著高于 75 Pa 相应成份 ,而 N2 成份的波幅在两种疼痛刺激中并无显著差异 , 两种刺激之间各成份的潜伏期也无统计学差异。偶极子起源分析表明 ,N1、P1、N2 这三个成份可能分别来源于前扣带回、旁中央小叶及扣带回后部。结论:新异刺激设计所得的痛觉诱发电位(75 Pa) 排除了由疼痛评分及注意等因素所引发的非痛觉特异性认知相关成份 ,故可更为客观地评价疼痛。

关键词　痛觉诱发电位 ;oddball 模型

PAIN-EVOKED POTENTIALS IN AN ODDBALL DESIGN

TAO Chun-Li , HAN Ji-Sheng , LUO Fei

(Neuroscience Research Institute , Peking University , Beijing 100083)

Abstract　Objective : To eliminate the psychological influence on pain evoked potential and get further access of human central mechanisms of pain. Methods : An oddball design was adopted. Fourteen human subjects were recruited. Electric stimuli of two different intensities (moderate non-pain and moderate pain , respectively) were delivered to the middle finger of the right hands via surface electrodes. Electroencephalographic (EEG) signals were recorded concurrently with stimulation markers. Each subject accepted two experimental sessions. In one session , painful stimuli were set as the oddball target and non-painful stimuli as the standard. In the other session , the design was reversed. Evoked potentials of painful target (25 Pa) and pain standard (75 Pa) stimulation were compared. Result : In the 11 subjects with qualified data , three components of pain-evoked potentials were identified in vertex Cz site , i. e. , N1 , P1 , and N2 , for both 25 Pa and 75 Pa stimuli. Statistical analysis showed that the amplitudes of 25 Pa at Cz/ N1 and Cz/ P1 were significantly larger than those of 75 Pa , while no statistical difference was found for Cz/ N2. Single dipole modeling identified their likely source as dorsal anterior cingulate cortex for N1 , paracentral lobule for P1 and posterior cingulate cortex for N2. Conclusion : Pain evoked potential in this oddball design (75 Pa in particular) are more switable for objective evaluation of pain.

Key words　Pain evoked potentials ; Oddball paradigm

痛觉诱发电位作为研究痛觉刺激的客观指标已有 20 多年的历史(Bromm. 1989 , Kakigi et al. 1989) 。尽管如此 ,对于痛觉诱发电位中各个成份的解释还不很一致。一些学者认为 ,痛觉刺激强度和痛觉诱发电位波幅之间的正相关关系说明 ,痛觉诱发电位是反映参与伤害性信号传导的神经纤维数

* 本课题由国家自然科学基金(30170307 , 30370461) 、211 工程二期项目及北京大学 985 青年启动项目资助

△责任作者。电话 :(010) 82801010 ;电子邮件 :fluo @bjmu. edu. cn

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd.　All rights reserved.

量的客观指标(Bjerring. 1988, Kakigi. 1989, Bromm. 1991, Towell. 1993,)。然而,近年来的实验研究却表明痛觉诱发电位的某些成份与事件相关电位有一定的相似性,尤其是后者中的 P300 成份--无论在脑地形图,波形的特征和诱发条件上,两者都有一定程度的类似,因此认为痛觉诱发电位并非仅仅与疼痛刺激的客观强度有关[1]。还有一些学者认为,痛觉诱发电位是一种与痛觉情绪相关的电位[2,3]。

Becker[4]认为,在通常使用的痛觉诱发电位 Bromm 模型(Bromm, 1984)中,刺激强度的随机化以及对于疼痛刺激的主观评分可能使所诱发出的电位中含有类似于 P300 的成份。因而,他们主张采用非随机化的预知强度的疼痛刺激进行诱发电位研究。然而,这些刺激模式又不可避免地会引起痛觉的敏化或适应现象(Curatolo M,1997),难以获得稳定的诱发电位[5]。因而,利用实验设计来控制类似 P300 的认知成分,将成为解决该问题的必要方法。

新异刺激(Oddball)模型是一种能有效产生 P300 的实验设计方案,最初应用于视觉和听觉诱发电位(Squires. 1975, Duncan-Johnson. 1977)。在它的刺激程序编排中一般包含随机出现的两种刺激,其中一种刺激出现的频率较低,称为新异刺激(oddball stimulus);另外一种刺激出现的频率较高,称为标准刺激(standard stimulus)。本文采用新异刺激设计,将引起疼痛的电刺激作为新异靶刺激或标准刺激,观察两者诱发电位的差异,以确定痛觉诱发电位中与认知无关的成分。

材料与方法

1. 被试

14 名健康男性被试(年龄为 21 ±1.0 岁)参与了本次实验,均为在校大学生,右利手。所有被试均无神经以及精神系统的病史,且未参与过类似实验。实验的内容及注意事项均事先征得本人同意,并签署由北京大学医学部批准的知情同意书。

2. 刺激方式

采用 DS7A 数字电刺激仪(Digitimer, Ltd, England)给予经皮电刺激。电刺激为单脉冲刺激,持续时间为 1 毫秒,每两个电刺激之间的时间间隔为 3.5 ～ 5.5 秒,刺激部位选取在被试右手中指。实验中选取两种刺激强度:中等程度的非痛刺激和中等程度的疼痛刺激(疼痛评分规则见下文)。刺激前,先将两个银/氯化银电极片分别贴于被试右手中指的远端和根部,再通过两根电极线连接到电刺激仪。实验过程中通过 ERPSYSTEM 软件(BeriSoft Cooperation, Germany)发出命令控制电刺激信号的发生。

3. 刺激强度的确定

在实验的准备阶段,要求被试熟悉相关实验内容及疼痛评分规则,并对被试进行非痛和疼痛电刺激评分的循环测试(共 5 轮),以确定在后续实验中所需的非痛和疼痛电刺激的强度,并固定应用于整个实验过程。随机给予这两种已确定强度的电刺激,记录被试对痛刺激的评分,将这组评分作为基础组(Base 组)的疼痛刺激评分。该部分共需 1 ～ 1.5 小时。疼痛评分采用视觉模拟尺,范围为 0 ～ 10 分。其中 0 分为没有感觉,2 分为中等程度的感觉,4 分为较强的感觉,5 分为痛阈,6 分为轻微的疼痛,8 分为中等程度的疼痛,10 分为所能忍受的最大疼痛。

4. 实验过程

在上述刺激强度确定后的同一天内,采用新异刺激的实验设计随机给予被试非痛和疼痛刺激,并同时记录脑电信号。共给予 8 轮(共 480 次)刺激,每轮刺激中新异靶刺激和标准刺激的比率均为 1 : 3。其中 4 轮以疼痛刺激作为新异靶刺激(25Pa),以非痛刺激作为标准刺激(75Se),另外 4 轮则以非痛刺激作为靶刺激(25Se),痛刺激为标准刺激(75Pa)。要求被试感觉到靶刺激时按下反应键。两轮刺激之间间隔 5 分钟,每轮随机选取上述两种模式之一给予刺激。在一轮内痛与非痛刺激也随机出现。每轮刺激结束之后,要求被试对疼痛刺激给予回顾性评分,即用视觉模拟尺表示在本轮刺激中所感受到的疼痛刺激的大小。这一部分共需 1.5 ～ 2 小时。

5. 脑电信号的采集、记录和分析

头皮表面的电极排布采用国际上通行的脑电图 10～20 系统电极排布法,并且采用了与之相匹配的 64 导电极帽和 ANT EEG/ERP 系统(ANT, Inc,荷兰)进行脑电和诱发电位的记录,参考电极为左耳耳垂(A1)。在整个实验过程中,要求每个电极的电阻始终保持在 5 kΩ 以下。脑电的采样频率为 512Hz,带通为 1 ～ 30Hz,如果脑电信号中有眼动、肌动及其他噪声的干扰,则去除相应时间范围内的脑电数据。

我们在对原始脑电数据(见图 1)进行异常值去除、滤波、参考电极重置以及去线性化等基本的处理后,选取了刺激前 500 毫秒、刺激后 1000 毫秒时间

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

范围内的脑电数据 ,使用滑行窗口技术从中提取诱发电位的主要成份 ,并用 ASA 软件 (ANT , Inc ,荷兰) 计算这些成份可能来源。以两种疼痛刺激的诱发电位作为分析的主要对象。

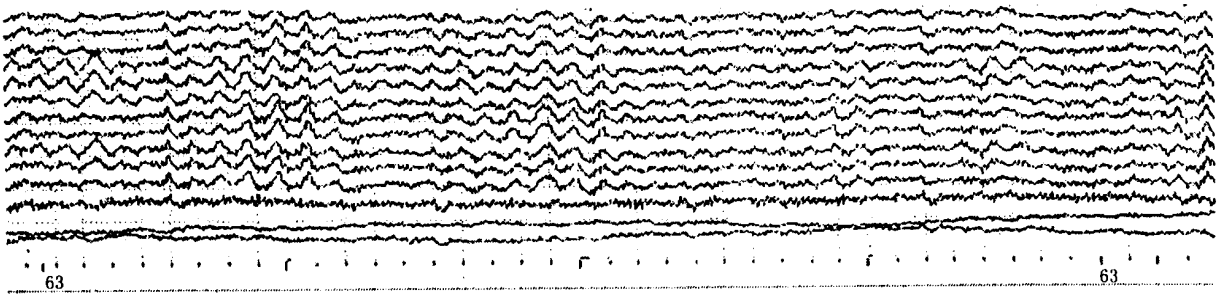

图 1　部分导联的原始脑电记录图。63 是刺激时刻的标记

Fig. 1　EEG(electroencephalogram) of some channels. The figure '63' represents the mark of the trigger

结　　果

1. 不同实验设计对疼痛评分的影响

14 名被试基础组痛刺激、25 Pa 和 75 Pa 痛刺激的评分分别为 7.3 ±0.1、7.4 ±0.2 和 7.6 ±0.2 , 将三种疼痛评分进行单因素重复设计的方差分析 ,结果表明各组的疼痛评分无显著性差异。

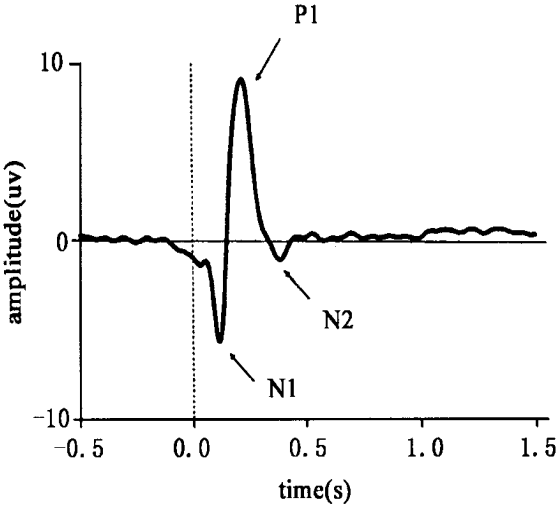

图 2　25 Pa 痛觉诱发电位的成份。示 14 名被试诱发电位的平均结果 ,曲线代表的是 25 Pa 在 Cz 电极位置的诱发电位 ,包含 N1、N2、P1 成份 ,75 Pa 诱发电位的成份与 25 Pa 类似

Fig. 1　Components of Evoked potentials of painful target stimulation (25 Pa) . The group average waveform of the painful target stimulation from electrode Cz is displayed. Three components , N1 , P1 , and N2 , were identified. Similar waveform was observed for standard pain (75 Pa) stimulation.

2. 不同实验设计对痛觉诱发电位的影响

两种实验设计的疼痛刺激在 Cz 电极位置的诱发电位成份基本相同 ,它们都存在共同的成份 N1、P1 和 N2 ,图 2 所示的是 14 名被试 25 Pa 痛觉诱发电位的平均结果。在 14 名被试中 ,有 11 名被试出现 N2 成份。对这 11 名被试诱发电位的各成份进行分析 ,用 *t* 检验比较两种设计的诱发电位 ,可见 25 Pa 诱发电位中 N1 和 P1 成份的波幅要显著高于 75 Pa ,但两种刺激诱发的 N2 成份波幅并无显著差异 (见表 1) 。两种设计下痛觉诱发电位各成份的潜伏期亦无统计学差异 (见表 2) 。

3. 不同实验设计对痛觉诱发电位偶极子起源的影响

采用 ASA 软件对 14 名被试的平均痛觉诱发电位中上述三个成份的起源作了偶极子分析 ,发现在 25 Pa 组中痛觉诱发电位的 N1 成份可能来源于前扣带回的背侧、P1 成份可能来源于中央旁小叶、N2 成份可能来源于后扣带回。两种实验设计的痛觉诱发电位各成分来源未见差别 (见表 3) 。

表 1　25 Pa 和 75 Pa 各成份波幅的平均值 (μV)

Table 1　Mean amplitudes of each evoked potential component from 25 Pa and 75 Pa stimulation (μV)

	N1	P1	N2
25 Pa	- 6.814 ±0.9860	11.33 ±1.542	- 1.785 ±0.3885
75 Pa	- 6.418 ±0.9631	10.25 ±1.416	- 1.907 ±0.4091
P value	0.0482	0.0013	0.5910

表 2　25 Pa 和 75 Pa 各成份潜伏期的平均值 (ms)

Table 2　Mean latencies of each component from 25 Pa and 75 Pa stimulation (ms)

	N1	P1	N2
25 Pa	113.3 ±3.4	212.4 ±6.7	370.7 ±8.2
75 Pa	114.3 ±3.7	209.5 ±7.1	364.3 ±12.2
P value	0.2536	0.4053	0.5156

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd.　All rights reserved.

表 3 25Pa 和 75Pa 痛觉诱发电位各成份的偶极子参数

Table 3 Source dipoles parameters of the three components from 25Pa and 75Pa stimulation

	Position(mm)			Magnitude(nAm)	GOF(%)	Power RMS(μV)
	X	Y	Z			
N1						
25Pa	-5.2	-1.2	45.2	138.2	97.1	17
75Pa	-6.3	-0.4	41.4	148.4	97.6	17.6
P1						
25Pa	-20	-0.9	52.8	96.4	96.5	29.1
75Pa	-22.3	-0.6	54.9	84.5	95.6	26
N2						
25Pa	-22.7	-9.1	41.3	35	98.6	13.3
75Pa	-25.9	-0.9	32.7	36.6	98.3	13

讨 论

疼痛是一种不愉快的主观感觉与情绪的体验,是感觉-认知因素和情绪-动机因素的复合体。痛觉诱发电位中的各个成份能否完整地表达疼痛的这种性质?或者说,痛感觉之外的各种心理因素是否会影响痛觉诱发电位的特性?这是人们长期以来争论的问题。有的学者认为,Bromm 模型中刺激强度的随机化以及对疼痛的主观评分可能诱发出一些痛觉非特异的与认知相关的成份,如评分过程、心理期待和注意等[4]。我们通过使用新异刺激实验设计,试图消除疼痛评分过程的影响(如采用回顾性评分),或减少期待和注意等因素的影响(如 75Pa 是同轮中要求被试忽略的刺激),以便得到较为客观的痛觉特异性诱发电位成份。

从疼痛评分的综合结果来看,基础组与 25Pa、75Pa 疼痛评分相比均无明显的统计学意义,这说明在整个实验过程中,当我们保持疼痛客观强度不变的情况下,被试对于疼痛的综合评价并没有太大差异,同时也说明了我们的新异刺激实验设计不会造成总体的对于疼痛评价的波动。

对需要注意的新异刺激(25Pa)和需要忽略的标准刺激(75Pa)所诱导的两种痛觉诱发电位的分析表明,两种诱发电位具有比较一致的成份。这说明,不同的刺激比率及注意程度并不影响疼痛相关成份的存在。也就是说,痛觉诱发电位并没有纯粹由刺激比例或注意等因素产生的成分存在。然而,我们的结果表明 25Pa 诱发电位的 N1 和 P1 波幅比 75Pa 显著增高。这种差异可能来自新异刺激的实验设计。因为在实验中要求被试注意 25Pa 刺激,且该刺激在同一轮刺激中相对于 75Se 数量较少。在随机给予刺激的情况下,突然出现的少量疼痛刺激可能引起了中枢更为强烈的反应。而在另一部分实验中,75Pa 在同一轮中的相对数量较多,并且我们要求被试忽略此刺激,因而在随机给予刺激时,这些被忽略了的疼痛刺激的反应也相应减弱。

我们的结果还表明,两种痛觉诱发电位中各成份的潜伏期也均无显著差异。一般认为潜伏期可以反应中枢对感觉刺激处理的速度,即潜伏期越短,表明中枢处理活动越快[6]。上述结果说明在疼痛刺激次数增多的情况下,中枢对疼痛刺激的处理活动并没有相应加快,因而,诱发电位潜伏期的长短也不能编码刺激出现的频率。

我们所做的偶极子起源分析的结果表明,25Pa 和 75Pa 诱发电位的 N1 成份可能来源于大脑皮层的前扣带回,P1 成份和 N2 成分来源于旁中央小叶和后扣带回。已经有大量文献证实前扣带回参与痛觉形成[7~9]及对疼痛的情绪[10]和运动[11]信息的编码,本文所报道的 25Pa 的 N1 成份的波幅大于 75Pa,很可能是新异的疼痛刺激(25Pa)在前扣带回引起了更为强烈的觉醒和情绪反应[12]。同时有文献报道,旁中央小叶与大脑皮层的注意及记忆有关[13],因而,本文所报道的 75Pa 刺激的 P1 成份波幅低于 25Pa,可能就是注意减少所致;此外,旁中央小叶还参与感觉-驱动的信息整合[14]。而后扣带回则参与痛觉的记忆[15]。我们观察到的上述成分出现的时间顺序,与这些脑区激活的功能顺序是一致的,即首先进行感觉和情绪信息的编码,然后再引发

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

注意和反应动机,最后产生记忆。可以设想,当伤害性刺激的信号传到参与感觉、驱动和情绪整合的前扣带回同时,也会传递给具有感觉-驱动整合功能的旁中央小叶及后扣带回,这样大脑就可以通过不同的脑区对伤害性刺激做出相关的感觉-驱动与感觉-情绪反应,并与相应的记忆过程相联系,从而使人体达到最佳的抗伤害性刺激的反应状态。

总之,我们的结果表明,采用新异刺激设计中的标准疼痛刺激诱导的诱发电位可以作为判定疼痛的客观指标,因为该设计可通过减少被试对疼痛的注意及改变疼痛评分的方式,尽量排除可能出现的非特异性成份。我们认为通过这种方式得到的痛觉诱发电位更为客观、可靠,在今后的痛觉研究工作中可能发挥重要作用。

参考文献

1 Becker DE, Yingling CD, Fein G. Identification of pain, intensity and P300 components in the pain evoked potentials. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1993, 88 : 290 ～ 301.

2 Zaslansky R, Sprecher E, Katz Y, et al. Pain-evoked potentials: what do they really measure? Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1996a, 100 ι 384 ～ 392.

3 Zaslansky R, Sprecher E, Tenke CE, et al. The P300 in pain-evoked potentials. Pain, 1996b, 66 ι 39 ～ 49.

4 Becker DE, Haley DW, Ure?a VM, et al. Pain measurement with evoked potentials: combination of subjective ratings, randomized intensities, and long interstimulus intervals produces a P300-like confound. Pain, 2000, 84 ι 37 ～ 47.

5 Weiss T, Kumpf K, Ehrhardt J, et al. A bioadaptive approach for experimental pain research in humans using laser-evoked brain potentials. Neuroscience Letters, 1997, 227 ι 95 ～ 98.

6 Chen AC, Niddam DM, Crawford HJ, et al. Spatial summation of pain processing in the human brain as assessed by cerebral event related potentials. Neuroscience Letters, 2002, 328 ι 190 ～ 194.

7 Hutchison WD, Davis KD, Lozano AM, et al. Pain-related neurons in the human cingulate cortex. Nat Neurosci, 1999, 2 ι 403 ～ 405.

8 Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, et al. Comparison of human cerebral activation pattern during cutaneous warmth, heat pain, and deep cold pain. J Neurophysiol, 1996, 76 ι 571 ～ 581.

9 Craig AD, Reiman EM, Evans A, et al. Functional imaging of an illusion of pain. Nature, 1996, 384 ι 258 ～ 260.

10 Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulated cortex to behavior. Brain, 1995, 118 ι 279 ～ 306.

11 Rainville P, Duncan GH, Price DD, et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. Science, 1997, 277 ι 968 ～ 971.

12 Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ, et al. An fMRI study of the anterior cingulate cortex and surrounding medial wall activations evoked by noxious cutaneous heat and cold stimuli. Pain. 2000, 85 ι 359 ～ 374.

13 Forss N, Merlet I, Vanni S, et al. Activation of human mesial cortex during somatosensory target detection task. Brain Research, 1996, 734 ι 229 ～ 235.

14 Lim SH, Dinner DS, Pillay PK, et al. Functional anatomy of the human supplementary sensorimotor area: results of extraoperative electrical stimulation. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 1994, 91 ι 179 ～ 193.

15 Vogt BA, Finch DM, Olson CK. Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. Cerebral Cortex, 1992, 6 ι 435 ～ 443.

© 1995-2005 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.