“新异刺激”模型和 P300 *

陶春丽 罗 非 (北京大学神经科学研究所,北京 100083)

摘要 事件相关电位中的 P300 成分反映了大脑的基本认知功能,并且在科学研究和临床中得到了广泛应用。P300 成分通常由“新异刺激(oddball)”模型引出。本文主要介绍了新异刺激模型,以及该模型在视觉、听觉和痛觉刺激模式中的应用。

关键词 新异刺激模型;P300;事件相关电位

中图分类号 Q42

“新异刺激”(oddball)模型是诱发事件相关电位的常用模型之一,事件相关电位中的 P300 成分反映了大脑的一些基本认知功能,如注意、比较、判断、记忆等,目前已经在科研和临床中得到了较为广泛的应用(Donchin 等. 1986, Polich. 1993)。本文将从诱发电位的一般概念谈起,综述该模型及其在视觉、听觉和痛觉中的应用。

一、诱发电位概述

(一)诱发电位的一般概念 诱发电位(evoked potentials, EPs)或诱发反应,是指对神经系统某一特定部位(包括从感受器到大脑皮层)给予相应的刺激,经过大脑对该刺激信息加工处理后,在脑的相应部位产生可以检出的、与刺激有相对固定时间间隔(锁时关系)和特定位相的生物电反应[1]。通俗的讲,诱发电位是神经系统(包括外周或中枢,感觉或运动系统)接受内、外界“刺激”所产生的特定电活动。

(二)诱发电位的分类 按照与刺激模式的相关性,可以将诱发电位分为如下两大类:外源性刺激相关电位和内源性刺激相关电位。

外源性刺激相关电位是指给一种特定模式(如听觉或视觉)的刺激,就会在大脑皮层相应部位产生、并且可以在头颅表面记录到的神经元集群放电活动,它一般与大脑皮层主司感觉功能的神经元活动相关,而与认知、情绪反应相关的神经元并不参与其中,在通常情况下(即符合诱发电位产生的基本条件,并无特殊要求)产生的诱发电位都属此类,其诱发电位成分主要是外源性成分(与刺激模式相关而与大脑认知功能无关的电位成分),又称为刺激模式的特异性成分。外源性刺激相关电位通常可以分为视觉诱发电位(visual evoked potentials)、听觉诱发电位(auditory evoked potentials)、躯体感觉诱发电位(somatosensory evoked potentials)和运动诱发电位(movement evoked potentials)[1]。在临床实际应用中,这些诱发电位为相关神经系统的损伤、修复等情况提供了很有意义的参考依据。

内源性事件相关电位(event - related potentials 简称 ERP)包括外源性成分(刺激模式特异性成分)和内源性成分(与刺激模式无关,但与大脑认知功能密切相关的电位成分)。它的产生条件与外源性刺激相关电位相比较为复杂,除了基本的诱发电位产生条件之外,还有如下要求:(1)被试(接受测试者)要清醒,注意力集中:(2)被试主动参与测试过程;(3)在刺激序列的编排上,一般要有至少两种刺激随机化出现[1]。在如上的刺激条件下,诱发电位的成分除了与刺激模式(如听觉、视觉或躯体感觉)相关的特异性成分外,还有与刺激模式无关的内源性成分。这种内源性成分与外界刺激的物理性质无关,而与注意、期待、辨别和记忆等大脑的高级认知活动有密切的关系。不同的刺激内容和编制,可以产生各异的内源性成分,如 MMN(Mismatch negativity)(Lawson. 1981)、CNV(contingent negative variation)(Walter. 1967)、P300、N400 等。目前无论是在临床检测还是实验研究中,使用最多的是能够产生内源性 P300 成分的“oddball”模型(Donchin 等. 1986)。

二、新异刺激模型和 P300

(一)新异刺激模型和 P300 的概念 新异刺激模型又称为“oddball”模型,在它的刺激程序编排中一般需要有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),它

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

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

是产生 P300 成分的主要刺激;另外一种刺激出现的频率较高,称为标准刺激(standard stimulus),作为参与产生 P300 的一个基本刺激组成成分(Duncan - Johnson 等. 1977)。在这个模型中,一般要求被试辨别出这两种刺激,并通过心算或按键的方式对新异刺激作出反应,而忽略标准刺激,这时的新异刺激称为靶刺激,标准刺激称为非靶刺激[2](图 1)。

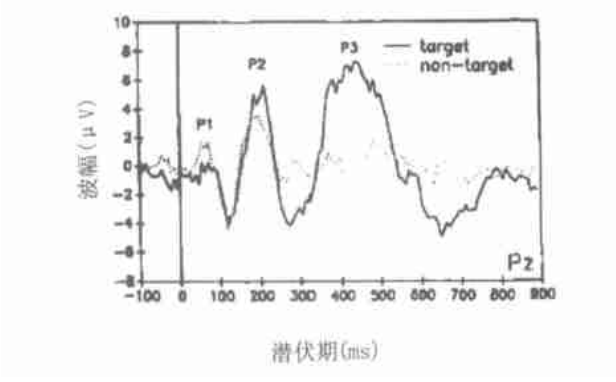

图 1　听觉新异刺激模型中靶刺激(实线)和非靶刺激(虚线)的事件相关电位图,图中 P3 所示的即是 P300 成分

诱发电位中的 P300 成分通常是在新异刺激模型中对不同刺激进行辨别、分类、判断时产生的。早期对听觉和视觉新异刺激模型产生的诱发电位进行研究时发现,在大约 300 ms 附近出现了一个明显的正向电位变化(图 1),并且这种变化与刺激强度和种类无关,这就是P300成分命名(P是positive,指的是正向的意思;300是指300 ms,多数情况下该电位的潜伏期)的最初来源(Donchin 等. 1975)。

许多学者认为 P300 的产生是大脑记忆更新的一种表现(Donchin 和 Coles. 1988,Johnson. 1988),P300 的波幅与对刺激的注意程度有关,P300 的潜伏期与对不同刺激的辨别分类速度有关,因此,将 P300 作为衡量与注意力和瞬时记忆相关神经元活动的时间维度指标。使用"记忆更新"解释 P300 的假设最初源于对 P300 波幅大小的分析,研究发现 P300 波幅的大小与模型中不同刺激所占的相对比率有关,即当新异靶刺激所占的比率增大的时候,P300 的波幅减小。假设认为:出现频率较低的刺激之所以能够产生波幅比较大的 P300,是因为前一个新异刺激产生的瞬时记忆已经消退,但又被下一次的新异刺激激活,于是大脑皮层就出现比较大的电位变化;相反,标准刺激由于出现频率较高,参与瞬时记忆的神经元处于持续激活状态,因此在下一次相同刺激出现的时候,皮层不会产生较大幅度的电位改变。

目前认为 P300 主要受两个因素的影响:(1)"oddball"模型中各种刺激所占的比率,低频出现刺激产生的 P300 波幅要大于高频出现刺激产生的 P300;(2)刺激与被试在测试中完成的某种特定任务(如按键或心算)的关联性,与任务相关的刺激产生的 P300 波幅要高于与任务无关刺激产生的 P300,同时,任务的难易程度也会影响到 P300 潜伏期长短(Regan. 1989)。另外,P300 成分还受动机、注意力、主观情绪、激励机制等非特异性因素的影响[3,4]。

(二)新异刺激模型的分类　新异刺激模型按照刺激序列中的刺激种类,可以分为单刺激模式(Polich 等. 1997)、双刺激模式和三刺激[5]模式;按照被试的参与情况又可以分为主动反应模式和被动接受模式。

双刺激模式是指刺激序列由两种不同的刺激随机排列而成的新异刺激模型。在双刺激模式的基础上又衍生出了单刺激模式和三刺激模式。单刺激模式首先应用于听觉诱发电位,是指标准刺激被"无声"代替、靶刺激不变的模式,随后这种模式又应用到了视觉诱发电位中。三刺激模式可以用于视觉、听觉和体感诱发电位,它是将另外一种低频率出现的非靶刺激(不要求被试对这种刺激作出反应)随机插入双刺激模式中而形成的,刺激所占比率不同,或者辨别这种刺激的难易程度不同时,产生的相应 P300 成分的分布、大小和潜伏期也会有所差别[5]。

主动反应模式要求被试对刺激模式中的一种刺激采用按键或心算的方式作出主动辨别反应;被动接受模式需要被试被动接受刺激,而不要求被试用按键或心算的方式对其中任何一种刺激作出主动反应。在被动模式下,P300 成分的潜伏期或早或晚于主动模式,波幅小于主动模式,随着刺激数量的增加,电位幅度容易衰减,最大电位分布位于头颅顶端前中部,而在主动模式中,电位最大分布位于头颅顶端中部[2]。

新异刺激模型的双刺激主动模式是目前科研、临床中诱发 P300 的常用模式,下文中提到的也主要是此类模型。在实际工作中,可以将该模型的刺激种类和反应模式随机组合以满足不同需要。

三、新异刺激模型的应用

新异刺激模型最早应用于视觉和听觉诱发电位的研究。在痛觉诱发电位中,由于痛觉能够引发注

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd.　All rights reserved.

意、新奇、不适等大脑高级认知中枢活动,它自身引起诱发电位的某些成分可能与利用新异刺激模型产生的 P300 在电位分布和起源上类似,同时引发痛觉诱发电位常用模型的某些条件也有可能诱发类似于 P300 的成分,所以对于痛觉诱发电位,人们更多的是在研究一般条件下的痛觉诱发电位及其与 P300 的关系。

(一)视觉和听觉诱发电位　在视觉新异刺激模型中,可以选取颜色不同或内容不同的两种图片,其中一种作为靶刺激,另外一种作为标准刺激;在听觉模型中,一般采用低频率出现的高频刺激作为靶刺激,而将高频率出现的低频刺激作为标准刺激。所诱发的视觉和听觉相关电位的成分按照顺序一般有 N100(75～150ms 出现的负向成分)、P200(150～250ms 出现的正向成分)、N200(200～300ms 出现的负向成分)和 P300(250～400ms 出现的正向成分)。在视觉和听觉"oddball"模型中,标准刺激和靶刺激诱发电位的主要组成成分存在一定差异:标准刺激的诱发电位以 N100(75～150ms)和 P200(150～250ms)成分为主,P300 虽然存在,但不很明显;靶刺激的诱发电位以 N200(200～300ms)和 P300(275～450ms)成分为主[3],所以当研究 P300 时,多采用靶刺激的 P300 成分作为研究对象。P300 最大电位变化一般位于脑电记录系统中的 Fz、Cz、Pz 电极附近(这三个电极位置位于头颅顶部的中线,从前到后依次为 Fz、Cz、Pz)。一般情况下,视觉新异刺激模型中诱发电位的波幅和潜伏期要大于听觉。当其它条件(如刺激比率、刺激间隔时间)一定,视觉和听觉单刺激主动模式下所产生的 P300 成分的潜伏期、波形及头颅表面的分布与经典的双刺激主动模式非常相似,由此推测,单刺激和双刺激的主动模式可能有着共同的神经生理机制[2]。另外,在早期听觉新异刺激模型的双刺激被动模式中发现,大约在 250ms 附近出现一个类似于经典 P300 成分的波形,最大电位分布一般位于头颅表面的前、中部,由于它的潜伏期较经典 P300 成分早,所以称之为"P3a",经典成分称为"P3b"(Squires. 1975)。以后又有学者发现,听觉和视觉新异刺激模型的双刺激被动模式 P300 潜伏期或早或晚于主动模式,波幅总小于主动模式,并且随着刺激个数增加而递减,电位的最大分布位于头颅顶前、中部,于是推测主动和被动模式机制在神经生理方面存在着差异[2]。

(二)痛觉诱发电位

1. 痛觉诱发电位和痛觉新异刺激模型:痛觉诱发电位是躯体感觉诱发电位的一种,它可以由电刺激、激光(CO_2 或氩)刺激或者是机械刺激产生,作用部位选择在手或者牙髓(Bromm. 1984)。无论是哪种方式产生的痛觉诱发电位,它们都存在一些共同的波形成分:在 130～240ms 有一个负向电位变化,在 230～390ms 有一个正向的电位变化,并且最大的电位变化往往发生在头颅顶部。

目前痛觉新异刺激模型一般采用电刺激和激光刺激的方式,刺激编排模式类似于视觉和听觉新异刺激模型,可以选取疼痛刺激作为新异刺激、非疼痛刺激作为标准刺激,也可以选取不同强度的疼痛刺激分别作为新异刺激和标准刺激。同样要求被试采用按键或心算的方式作出主动反应。在电刺激新异模式中,P300 的潜伏期约为 400～500ms,主要分布在 Pz 和 Cz 电极附近(Becker. 1993);在激光束刺激新异模式中,P300 出现在大约 500～600ms,主要分布于 Pz 电极附近(Kanda. 1996)。

2. 痛觉诱发电位和 P300:疼痛刺激所产生的诱发电位不仅仅包含单纯的感觉特异性成分(如一般的听觉和视觉诱发电位),而更多的是一种感觉-认知、情绪-动机的复合体。

尽管痛觉诱发电位中"强度-波幅"的量效关系,已经应用于临床并作为评价镇痛效果和治疗效果的客观指标之一,但近些年的实验研究却发现痛觉诱发电位与事件相关电位有一定的相似性,尤其是后者中的 P300 成分——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。这可能与疼痛刺激的性质有关,如疼痛刺激所引起的注意、新奇、不适等会启动大脑高级认知中枢的活动,而 P300 已经公认为反映了大脑的基本认知功能,如注意、识别、比较判断等,从这点看,痛觉诱发电位除了含有痛觉特异性成分之外,可能会有与 P300 类似的其他成分存在[6]。

其实,痛觉诱发电位的模型设置也有可能产生类似于 P300 的成分。Bromm 模型是比较经典的研究痛觉诱发电位的模型。这种模型设置有两个基本条件:(1)刺激强度的随机化;(2)对每一次疼痛刺激采取主观评分。而 Becker(2000)认为,采用这种模型时,随机化的刺激强度和对刺激的辨别反应都会产生类似于 P300 的痛觉诱发电位成分[6]。

激光的痛觉诱发电位主要包括中潜伏期(N1)和长潜伏期(N2 和 P2)的一些成分[7]。N1 在头颅表面的最大波幅分布一般随刺激部位而异,因此被认

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.

为是疼痛特异的外源性成分;但 N2 和 P2(潜伏期为 300～400ms)的最大分布比较一致,一般位于头颅顶部中线的位置,无论是潜伏期还是最大分布都与 P300 成分非常类似[7]。于是,Zaslansky(1996)认为激光痛觉诱发电位的正向成分 P2 是与 P300 在性质上一致的成分,即这种成分是疼痛所引发的、与认知相关的成分,并且波幅的大小受到注意力[4]、抗抑郁药物[8]的影响。而 Siedenberg 和 Treede(1996)却认为,并不能将激光痛觉诱发电位中的正向成分与 P300 简单的等同,他们利用激光痛觉新异刺激模型发现在 P2 成分之后约 560～600ms 附近出现了一个与注意力相关的、类似于 P300 的成分,而这种成分要晚于一般激光诱发电位中出现的 P2 成分。

对痛觉诱发电位的一种解释是基于对痛觉诱发电位和 P300 成分的脑地形图、波形的特征及产生条件的比较而作出的。P300 成分与刺激模式(听觉、视觉和体感)无关,通常由随机出现的、新奇的或意外刺激诱发 P300,它在头颅中线附近有最大电位变化,潜伏期在 250～1000ms 之间;痛觉诱发电位的最大变化发生在颅顶部,正向成分的潜伏期与 P300 的发生有交叉,疼痛刺激的一些特征又会引起类似 P300 的心里活动方面的反应,因此认为,痛觉诱发电位很可能与 P300 的起源相近。目前,人们更倾向于将痛觉诱发电位看作是大脑皮层感觉辨别和认知情绪反应的综合结果[7],有关这方面的研究也在积极的进行中。

四、P300 的临床应用和展望

由于诱发电位中的 P300 成分容易获得、且记录时无创伤,因此,P300 不仅用于基础研究,而且在临床认知功能的评判中起到了很重要的作用,其中 P300 的潜伏期和波幅是最常使用的两个指标。老年人对感觉信息的辨别、判断延迟会引起 P300 波幅减小、潜伏期延迟。在其他方面,如老年痴呆、老年记忆损伤[9]、酗酒等情况下 P300 也有类似的改变。此外,抑郁症、精神分裂症、酗酒会引起 P300 波幅的下降,临床上以此来作为酗酒和某些精神疾病已经发展到危险程度的一个指标。

目前记录颅内脑电信号时,P300 已经成为判断颅内核团认知功能是否正常的客观指标之一[10],可以看出,P300 在探索大脑皮层的神经纤维联系,不同脑区认知活动的参与程度,以及发现新的参与高级认知功能活动的核团方面有着广泛的应用前景。

参 考 文 献

1 潘映辐. 诱发电位的一般原则. 见:潘映辐. 临床诱发电位学. 第 2 版. 北京:人民卫生出版社, 2000. 4～13.

2 Mertens R, Polich J. P300 from a single-stimulus paradigm: passive versus active tasks and stimulus modality. Electroen Clin Neuro, 1997, 104:488～497.

3 Carrillo-de-la-Peña MT, Cadaveira F. The effect of motivational instructions on P300 amplitude. Neurophysiol Clin, 2000, 30:232～239.

4 Zaslansky R, Sprecher E, Tenke CE, et al. The P300 in pain evoked potentials. Pain, 1996, 66:39～49.

5 Katayama J, Polich J. Auditory and visual P300 topography from a 3 stimulus paradigm. Clin Neurophysiol, 1999, 110:463～468.

6 Becker DE, Haley DW, Ureña 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, 84:37～47.

7 Lorenz J, Beck H, Bromm B. Differential changes of laser evoked potentials, late auditory evoked potentials and P300 under morphine in chronic pain patients. Electroen Clin Neuro, 1997, 104:514～521.

8 Zaslansky R, Sprecher E, Katz Y, et al. Pain-evoked potentials: what do they really measure? Electroen Clin Neuro, 1996, 100:384～392.

9 Anderer P, Saletu B, Semlitsch HV, et al. Non-invasive localization of P300 sources in normal aging and age-associated memory impairment. Neurobiol Aging, 2003, 24:463～479.

10 Rektor I, Kaiiovsky P, Bares M, et al. A SEEG study of ERP in motor and premotor cortices and in the basal ganglia. Clin Neurophysiol, 2003, 114:463～471.

© 1995-2004 Tsinghua Tongfang Optical Disc Co., Ltd. All rights reserved.