

脑电图技术在帕金森病中的应用进展

许多 韩顺昌 冯娟

110004 沈阳, 中国医科大学附属盛京医院神经内科

通信作者: 冯娟, Email: cmufengjuan99@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.11.014

【摘要】 与正常衰老相比, 帕金森病患者的脑电图可出现一些特征性改变, 现对此相关的临床研究进行回顾, 从早期识别、运动症状和非运动症状 3 个方面展开综述, 旨在希望脑电图技术在帕金森病领域的临床研究, 可以为理解疾病的病理生理机制和协助诊断治疗提供有价值的信息。

【关键词】 帕金森病; 脑电描记术; 综述

基金项目: 辽宁省科学技术计划项目(2012225021); 沈阳市科技计划项目(17-230-9-14)

Progress of electroencephalography application in Parkinson disease Xu Duo, Han Shunchang, Feng Juan
Neurology Department, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China
Corresponding author: Feng Juan, Email: cmufengjuan99@163.com

【Abstract】 Compared with normal aging, there are some characteristic changes in electroencephalography (EEG) of patients with Parkinson disease (PD). This paper reviews current clinical studies on the EEG changes of PD in comparison to normal aging, starting with early identification, motor symptoms, and non-motor symptoms. It is hoped that the clinical study of EEG in the field of PD can provide valuable information for understanding the pathophysiological mechanism of the disease and assisting diagnosis and treatment.

【Key words】 Parkinson disease; Electroencephalography; Review

Fund programs: Science and Technology Plan Project of Liaoning Province (2012225021); Shenyang Science and Technology Plan Project (17-230-9-14)

帕金森病(Parkinson disease, PD)主要是由于黑质纹状体中多巴胺能神经元的变性丢失, 临床以运动迟缓、静止性震颤、肌强直和姿势平衡障碍等运动症状为特征性表现的神经系统退行性疾病。随着精准医疗的提出, 寻找PD的生物学标志物对于诊断治疗很有必要。脑电图(electroencephalography, EEG)是一项常用的无创检测方法, 能够以高时间分辨率记录脑电活动, 反映皮层及皮层下的功能状态。既往研究已经证实一些神经系统疾病能够在EEG描记中留下特征性信号。除了常规EEG外, 定量脑电图(quantitative EEG, qEEG)是利用数学和计算机处理技术将波幅随时间变化的脑电波转变为脑电功率随频率变化的数字化信号, 定量反映脑电生理活动, 在PD临床领域内应用广泛, 可用于检测运动障碍和认知功能等。本文总结了EEG及qEEG在PD临床应用中的研究进展, 希望有助于更好地了解PD发生发展的病理生理机制, 指导临床进行诊断和治疗。

一、正常老化的EEG表现

在正常的年轻成人中, EEG记录揭示了不同清醒和睡眠状态下的脑部节律。在睁眼的清醒过程中, EEG主要显示低波幅不规则的 β 活动(13~35 Hz), 而在闭眼的清醒状态时, 具有正弦波型特征的 α 节律占主导地位(8~13 Hz)。睡眠阶段可分为非快速眼动期(non rapid eye movement, NREM)睡眠和快速眼动期(rapid eye movement, REM)睡眠。NREM是一个不动的阶段, 此时眼睛闭合, 噪音和光等外界干扰不再引起行为反应。这种睡眠状态包括4个阶段。在阶段1(S1)期间, 从觉醒到睡眠的过渡期约占总睡眠时间的5%, α 节律被较慢的 θ 节律(4~8 Hz)所取代。阶段2(S2), 是一个“轻”睡眠时期, 约占一半的总睡眠时间, 可由 θ 波背景节律上的睡眠纺锤波和K复合体所识别。阶段3和4(S3、S4), 也称慢波睡眠(slow-wave sleep, SWS)或深度睡眠, 约占总睡眠时间的20%, 主要由高振幅、低频率的 δ 波(0.25~4 Hz)所识别。REM时期大脑高度活跃, 人

们常常会做梦,但是肌肉是完全放松的,约占总睡眠时间的25%。EEG的特点是出现快速非同步的低电压活动,类似于S1,出现4~7 Hz的 θ 节律^[1-2]。

随着年龄的增长,S1睡眠的百分比增加,SWS的百分比减少,睡眠变得更轻、更加分散。尽管S2睡眠时睡眠纺锤波频率变慢,K复合体波幅变低数量减少,但S2和REM睡眠不随着年龄的增加而有所改变^[3]。

二、(q)EEG在PD早期识别中的应用

既往研究发现在PD中最主要的EEG改变是主波频率(dominant frequency, DF)由 α 节律转向较慢的高 θ 节律,即EEG减慢。Han等^[4]进一步证实了上述结论,他们记录了15例早期PD患者和15名年龄匹配的健康对照者在安静闭眼状态下的EEG信号,发现PD患者的 θ 和 δ 波段的相对功率增加,而 α 和 β 波段的相对功率减小。He等^[5]收集了52例非痴呆的早期PD患者和20名年龄相仿的健康对照者进行EEG检查,发现与健康对照组相比,早期PD患者的O1、O2、T5、T6、P3、P4和C3区域的相对 β 频带功率降低,但在中颞和额叶区域(T3T4和F3F4)观察到两侧大脑半球间 β 连通性明显增加,且右后颞区(T6)的 β 频带与改良Hoehn-Yahr评分呈负相关,说明 β 频带功率也是一项值得关注的客观指标。Yi等^[6]记录了20例非痴呆PD患者和18名年龄相仿的健康对照者安静状态下的EEG信号,使用置换熵(permutation entropy, PE)和有序指数(order index, OI)来记录两组大脑皮层活动的复杂性,结果显示PD患者的 α 、 β 和 γ 节律表现为较低的PE和较高的OI,即与健康受试者相比,复杂性降低,说明记录EEG信号复杂性的指标有助于早期识别PD。Chaturvedi等^[7]通过对PD患者和健康人群qEEG参数的对比分析,发现左颞叶的 θ 频带功率和左中央区域的 α 1/ θ 光谱比值有助于区分PD患者和健康人群。qEEG能够灵敏地探测PD患者脑电功率谱的改变,这些改变可能反映了PD皮质和皮质下功能障碍的早期迹象,可能被用作PD早期的生物标志物,有助于PD的早期诊断和早期干预。

三、(q)EEG在PD运动症状检测中的应用

冻结步态(freezing of gait, FOG)是PD晚期常见的运动症状,主要表现为开始行走、前进和转弯的过程中突然出现步伐的减少甚至中止,包括转向冻结、步态启动失败等症状,容易引发跌倒,严重影响患者的生活质量。如果能够在其发生之前检测到并及时采取补救措施,将显著降低PD患者的心

理负担及致残率。Handojoseno等^[8]使用定向传递函数(directed transfer function, DTF)和独立成分分析方法(independent component analysis, ICA)预处理EEG数据,分析最佳贝叶斯神经网络作为FOG发生前5 s过渡的预测作用,其结果提示16例PD患者有11例出现FOG,其敏感度和特异度高达85.86%和80.25%。Handojoseno等^[9]又使用动态EEG研究与转向冻结有关的大脑动态变化,发现转向冻结与枕叶和顶叶的高 β 和 θ 功率频谱密度变化显著相关,且检测O1区域来预测转向冻结的准确率最高。最近一项研究采用时频Stockwell变换(S-Transform)技术进行EEG特征提取,采用熵界最小化独立成分分析方法(independent component analysis-entropy bound minimization, ICA-EBM)分析数据,利用贝叶斯神经网络对选定的EEG进行特征提取和分类,结果表明,检测转向冻结的灵敏度高达84.2%,特异度为88.0%,准确度为86.2%^[10]。Quynh等^[11]通过使用功率谱密度(power spectra density, PSD)和质心频率(centroid frequency, CF)分析动态EEG信号,发现步态启动失败与中央、额叶、顶叶和枕叶部位高 β 波(21~38 Hz)的显著增加有关,将PSD和CF作为输入特征,采用双层反向传播神经网络作为分类器检测步态启动失败事件具有84.27%的灵敏度和84.80%的准确率。上述研究表明,EEG能够及时准确地预测FOG的发生,具有较高的灵敏度和特异度。由于EEG具有时变性质,与FOG的突发性相契合,能够在FOG发生前感知脑功能的异常,真正做到防患于未然。这为FOG的临床治疗提供了新的发展方向。

四、(q)EEG在PD非运动症状研究中的应用

1.睡眠障碍:PD的病理生理变化不仅在黑质纹状体系统,还涉及管理睡眠的网状结构,即调节REM/NREM的脑干核团:孤束核、脑桥被盖核(pedunculopontine nucleus, PPN)(乙酰胆碱)、蓝斑(去甲肾上腺素)、中缝背核(5-羟色胺)、腹外侧被盖区(ventral tegmental area, VTA)和下丘脑视交叉上核等。快动眼期睡眠行为障碍(REM sleep behavior disorder, RBD)是PD患者最常出现的睡眠障碍。RBD的特点是在REM睡眠期间出现与梦境相关的肢体动作,如异常发声(大声尖叫、咒骂等)、运动行为异常(四肢挥动、拳打脚踢等暴力行为)及梦境异常(梦魇等),也可表现出视幻觉。

最近一项2年随访研究发现PD患者中RBD的发生率高达65%~75%,且男性多发^[12]。RBD可能

是突触核蛋白病(PD、路易体痴呆等)的危险因素,可在PD或路易体痴呆典型症状出现之前就存在,可能用于PD或路易体痴呆的早期诊断。有研究报告,与健康对照组相比,RBD患者在清醒状态和REM睡眠期间,中央区和枕区的EEG明显减慢^[13],在静止状态下 δ 波功能连接丧失^[14]。RBD的EEG模式与突触核蛋白病相似,在清醒状态下,全脑皮质区域尤其是后皮质区的脑电波减慢,S2期睡眠纺锤波密度的降低预示着RBD转化为突触核蛋白病的风险增加^[15-17]。且多项研究表明RBD与PD非运动症状的严重程度和发生频率相关,提示伴有RBD的PD患者预后较差^[18-21]。因此,对伴有RBD的患者定期复查EEG,监测脑功能的变化,在病情恶化之前予以干预和治疗具有重要意义。

2. 认知功能障碍: 认知功能障碍也是PD患者常见的非运动症状。既往文献证实PD患者的全脑EEG频率减慢与认知功能障碍相关^[22]。随着神经生理学的逐步进展,提供了更为复杂的量化大脑网络紊乱的标记,如连通性参数。有研究发现相位滞后参数(phase lag index, PLI)反映了大脑的连通功能^[23],PD合并痴呆患者的 α 频带($\alpha 1$ 或 $\alpha 2$)PLI值相对于未合并痴呆的PD患者有所降低^[23-25],PLI被认为是PD合并痴呆的潜在生物标志物。这些研究同样表明 α 频带功能连接的减少可能是PD认知功能恶化的基础,但目前尚缺乏 α 频带连通性与其他非运动症状相关性的证据。虽然皮层下的脑网络能够影响皮层功能,但EEG并不能准确地显示皮层下的确切变化^[26]。同样,EEG也无法捕捉到与运动障碍相关的皮层下基底神经节的改变^[27]。但EEG作为大脑皮质神经元电生理活动的有效监测方式,为研究PD合并认知功能障碍的发生机制提供了新的希望。

3. 情绪障碍: 很多PD患者伴有情绪障碍,且可出现于疾病进程的任何阶段。Yuvaraj等^[28]分析了14例PD患者和14名年龄相匹配的健康人在处理积极和消极情绪时的EEG信号相对功率,结果发现与健康对照组相比,PD患者在情绪信息处理过程中 θ 和 γ 波段的相对光谱功率增大, α 和 β 波段的相对功率减小。Yuvaraj等^[29]又收集了20例PD患者和30名年龄、教育程度及性别相匹配的健康人进行多模态情绪刺激(快乐、悲伤、恐惧、愤怒、惊讶和厌恶),同时记录他们的EEG变化,结果发现PD患者识别负面情绪(悲伤、恐惧、愤怒和厌恶)的能力比相对积极的情绪(快乐和惊讶)更弱,PD患者在情绪处理过程中双侧大脑半球的 θ 、 α 、 β 和 γ 频带

的连贯性明显低于健康人, δ 频带无明显变化。这些发现提示PD患者在情绪处理过程中可能存在双侧大脑半球间功能连接障碍(即大脑活动障碍)。于是他们又收集了20例PD患者(10例患者以左侧运动症状为主,10例患者以右侧运动症状为主)和10名年龄、性别相匹配的健康人,使用EEG信号研究PD患者情绪识别与运动侧化的关系,发现相比于右侧运动症状患者(左侧大脑半球病变),左侧运动症状患者(右侧大脑半球病变)情绪处理功能受损更为严重,且PD患者的情绪处理障碍可能会选择性地感知负面情绪^[30]。这些研究有助于发现PD患者情绪变化的潜在神经生理学机制以指导临床实践。

综上所述,EEG技术的发展为PD提供了更加客观准确的检查方法,为PD的早期诊断、早期治疗及预后评估起到了重要的作用。临床使用EEG评估脑功能状态时发现其时间分辨率高,但空间分辨率有限。未来需要将EEG与空间分辨率高的检查技术相结合,如开展EEG-fMRI同步实验^[31],实现时间和空间的优势互补,以便更加深入全面地研究PD患者的神经机制。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

作者贡献声明 构思及论文撰写为许多,修订为韩顺昌,审校为冯娟

参 考 文 献

- [1] Shapiro CM, Bortz R, Mitchell D, et al. Slow-wave sleep: a recovery period after exercise[J]. Science, 1981, 214(4526): 1253-1254. DOI: 10.1126/science.7302594.
- [2] Bassetti C, Aldrich MS. Narcolepsy [J]. Neurol Clin, 1996, 14(3): 545-571.
- [3] Petit D, Gagnon JF, Fantini ML, et al. Sleep and quantitative EEG in neurodegenerative disorders[J]. J Psychosom Res, 2004, 56(5): 487-496. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2004.02.001.
- [4] Han CX, Wang J, Yi GS, et al. Investigation of EEG abnormalities in the early stage of Parkinson's disease[J]. Cogn Neurodyn, 2013, 7(4): 351-359. DOI: 10.1007/s11571-013-9247-z.
- [5] He X, Zhang Y, Chen J, et al. The patterns of EEG changes in early-onset Parkinson's disease patients[J]. Int J Neurosci, 2017, 127(11): 1028-1035. DOI: 10.1080/00207454.2017.1304393.
- [6] Yi GS, Wang J, Deng B, et al. Complexity of resting-state EEG activity in the patients with early-stage Parkinson's disease[J]. Cogn Neurodyn, 2017, 11(2): 147-160. DOI: 10.1007/s11571-016-9415-z.
- [7] Chaturvedi M, Hatz F, Gschwandtner U, et al. Quantitative EEG (QEEG) Measures Differentiate Parkinson's Disease (PD) Patients from Healthy Controls (HC) [J]. Front Aging Neurosci, 2017, 9: 3. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00003.
- [8] Handojoseno AM, Naik GR, Gilat M, et al. Prediction of

- Freezing of Gait in Patients with Parkinson's Disease Using EEG Signals[J]. *Stud Health Technol Inform*, 2018, 246: 124-131. DOI: 10.3233/978-1-61499-845-7-124.
- [9] Handojoseno AM, Gilat M, Ly QT, et al. An EEG study of turning freeze in Parkinson's disease patients: The alteration of brain dynamic on the motor and visual cortex[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2015, 2015: 6618-6621. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7319910.
- [10] Quynh Tran LY, Ardi Handojoseno AM, Gilat M, et al. Detection of turning freeze in Parkinson's disease based on S-transform decomposition of EEG signals[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2017, 2017: 3044-3047. DOI: 10.1109/EMBC.2017.8037499.
- [11] Quynh Tran LY, Ardi Handojoseno AM, Gilat M, et al. Detection of gait initiation failure in Parkinson's disease patients using EEG signals[J]. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2016, 2016: 1599-1602. DOI: 10.1109/EMBC.2016.7591018.
- [12] Sixel-Döring F, Zimmermann J, Wegener A, et al. The Evolution of REM Sleep Behavior Disorder in Early Parkinson Disease[J]. *Sleep*, 2016, 39(9): 1737-1742. DOI: 10.5665/sleep.6102.
- [13] Bang YR, Jeon HJ, Youn S, et al. Alterations of awake EEG in idiopathic REM sleep behavior disorder without cognitive impairment[J]. *Neurosci Lett*, 2017, 637: 64-69. DOI: 10.1016/j.neulet.2016.11.052.
- [14] Sunwoo JS, Lee S, Kim JH, et al. Altered Functional Connectivity in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Resting-State EEG Study[J]. *Sleep*, 2017, 40(6): . DOI: 10.1093/sleep/zsx058.
- [15] Rodrigues Brazête J, Montplaisir J, Petit D, et al. Electroencephalogram slowing in rapid eye movement sleep behavior disorder is associated with mild cognitive impairment[J]. *Sleep Med*, 2013, 14(11): 1059-1063. DOI: 10.1016/j.sleep.2013.06.013.
- [16] Rodrigues Brazête J, Gagnon JF, Postuma RB, et al. Electroencephalogram slowing predicts neurodegeneration in rapid eye movement sleep behavior disorder[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 37: 74-81. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2015.10.007.
- [17] O'Reilly C, Godin I, Montplaisir J, et al. REM sleep behaviour disorder is associated with lower fast and higher slow sleep spindle densities[J]. *J Sleep Res*, 2015, 24(6): 593-601. DOI: 10.1111/jsr.12309.
- [18] Postuma RB, Iranzo A, Hogl B, et al. Risk factors for neurodegeneration in idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder: a multicenter study[J]. *Ann Neurol*, 2015, 77(5): 830-839. DOI: 10.1002/ana.24385.
- [19] Postuma RB, Gagnon JF, Bertrand JA, et al. Parkinson risk in idiopathic REM sleep behavior disorder: preparing for neuroprotective trials[J]. *Neurology*, 2015, 84(11): 1104-1113. DOI: 10.1212/WNL.0000000000001364.
- [20] Zhou J, Zhang J, Lam SP, et al. Mortality and Its Risk Factors in Patients with Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder[J]. *Sleep*, 2016, 39(8): 1543-1550. DOI: 10.5665/sleep.6016.
- [21] Ma JF, Hou MM, Tang HD, et al. REM sleep behavior disorder was associated with Parkinson's disease: a community-based study[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16: 123. DOI: 10.1186/s12883-016-0640-1.
- [22] Caviness JN, Hentz JG, Belden CM, et al. Longitudinal EEG changes correlate with cognitive measure deterioration in Parkinson's disease[J]. *J Parkinsons Dis*, 2015, 5(1): 117-124. DOI: 10.3233/JPD-140480.
- [23] Utianski RL, Caviness JN, van Straaten EC, et al. Graph theory network function in Parkinson's disease assessed with electroencephalography[J]. *Clin Neurophysiol*, 2016, 127(5): 2228-2236. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.02.017.
- [24] Geraedts VJ, Marinus J, Gouw AA, et al. Quantitative EEG reflects non-dopaminergic disease severity in Parkinson's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(8): 1748-1755. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.04.752.
- [25] Fuhr P, Gschwandtner U. Decreased alpha 2 connectivity in EEG is correlated with the cognitive and psychiatric manifestations of Parkinson's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2018, 129(8): 1712-1713. DOI: 10.1016/j.clinph.2018.06.005.
- [26] Boon LI, Hillebrand A, Olde Dubbelink KTE, et al. Changes in resting-state directed connectivity in cortico-subcortical networks correlate with cognitive function in Parkinson's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2017, 128(7): 1319-1326. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.04.024.
- [27] Brittain JS, Brown P. Oscillations and the basal ganglia: motor control and beyond[J]. *Neuroimage*, 2014, 85 Pt 2: 637-647. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.084.
- [28] Yuvaraj R, Murugappan M, Omar MI, et al. Emotion processing in Parkinson's disease: an EEG spectral power study[J]. *Int J Neurosci*, 2014, 124(7): 491-502. DOI: 10.3109/00207454.2013.860527.
- [29] Yuvaraj R, Murugappan M, Ibrahim NM, et al. Inter-hemispheric EEG coherence analysis in Parkinson's disease: assessing brain activity during emotion processing[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(2): 237-252. DOI: 10.1007/s00702-014-1249-4.
- [30] Yuvaraj R, Murugappan M, Palaniappan R. The Effect of Lateralization of Motor Onset and Emotional Recognition in PD Patients Using EEG[J]. *Brain Topogr*, 2017, 30(3): 333-342. DOI: 10.1007/s10548-016-0524-0.
- [31] 王培培,王静,陈昭燃,等.脑电图技术在帕金森病临床研究中的应用[J].*基础医学与临床*, 2016, 36(3): 406-410. DOI: 1001-6325(2016)03-0406-05.
- Wang PP, Wang J, Chen ZR, et al. The clinical application of EEG in Parkinson's disease[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2016, 36(3): 406-410.

(收稿日期: 2018-09-18)

(本文编辑: 戚红丹)