·综述·

孤独症谱系障碍患者的脑电相干性研究进展

张肖 王晓敏 王佳
150081 哈尔滨医科大学公共卫生学院儿少卫生与妇幼保健学教研室
通信作者：王佳，Email：wangjiahyd@163.com
DOI：10.3969/j.issn.1009-6574.2018.04.017

【摘要】 孤独症谱系障碍(ASD)是一组病因不明的神经发育障碍性疾病。既往研究提示患者脑功能连接的异常可能是ASD的病理基础。不同脑区之间的相互协作对大脑完成认知任务具有重要意义，脑区电活动的相干性(coherence)被认为是这种协作的表现形式，可以作为评价大脑连通性的指标，在ASD患者神经心理机制方面具有广泛的应用前景。

【关键词】 孤独症谱系障碍； 脑电； 相干性； 综述

基金项目：黑龙江省大学生创新创业训练计划项目(201610226007)；哈尔滨医科大学创新科学研究资助项目(2017JCZX19)

Research progress of electroencephalogram coherence in autism spectrum disorders

Zhang Xiao, Wang Xiaomin, Wang Jia
Department of Child & Adolescent Health Care, School of Public Health, Harbin Medical University, Harbin 150081, China
Corresponding author: Wang Jia, Email: wangjiahyd@163.com

【**Abstract**】 Autism spectrum disorder (ASD) is a group of neurodevelopmental disorders with unknown etiology. Previous studies have suggested that abnormal brain functional connectivity may be the pathological basis of ASD. It has been seen of great significance that collaboration among different brain regions for cognitive tasks. Electroencephalogram (EEG) coherence is regarded as the expression of that collaboration, which can be used as evaluation index of brain connectivity, and has wide application prospect of neuropsychological mechanism in autism.

【**Key words**】 Autism spectrum disorder; Electroencephalogram; Coherence; Review

Fund programs: College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Project of Heilongjiang Province (201610226007); Innovation Science Research Funding Project of Harbin Medical University (2017JCZX19)

孤独症谱系障碍(autism spectrum disorder, ASD)是一种起病于婴幼儿早期，以社会交流障碍、兴趣或活动内容狭隘、重复刻板行为为特征的神经发育障碍性疾病，是导致儿童残障最主要的疾病之一。目前快速发展的神经电生理和神经影像学技术在很多关于ASD的研究中发现了异常的神经突触修剪和脑功能连接，这为探索ASD的病因提供了更加有效的研究手段。本文对采用脑电相干性方法分析ASD大脑连接特征的研究进行整理归纳，为今后开展更加深入的研究提供线索和提示。

一、脑电相干性的应用价值

早在1963年，Walter[1]就采用光谱相干的方法分析脑电数据，并以此来评价两个电极之间的相关关系，并于1968年明确提出将相干性的方法应用于脑电分析中[2]。此后更多的学者又分别验证了这种方法的可行性[3-5]。

相干性分析是频域分析和时频分析中常用的方法，通过统计分析同一频段两个不同时间序列之间的相关系数而得出[6]，是衡量在执行任务或静息状态下，某一脑区活动与另一脑区活动的相关程度的重要指标。目前常用的相干性分析方法主要是基于静息、睡眠或者任务条件下的线性相干、光谱相干、小波变换、同步似然性等。这种方法在神经电生理的研究中得到广泛认可，具有重要的生理学意义，其值的大小表示两电极之间相关关系的密切程度，高相干性反映神经元活动的时间同步化，表明不同神经元之间的功能整合；而低相干性则反映神经元活动的去同步化即功能分离[7]。脑电相干性的方法在ASD患者脑功能研究中的应用，揭示了ASD神经连接和神经环路的异常等多种现象。

二、脑电相干性在ASD患者脑功能连接领域的应用

多项研究认为ASD的大脑功能连接是不典型的，利用功能性磁共振成像发现ASD患者存在增加、减少或者混合模式的异常功能连接，但目前尚未形成统一的结论。脑电相干性的应用为功能连接的空间尺度提供了新的证据[8]。Cantor等[9]于1986年首先使用相干性的分析方法发现ASD患者的大脑存在连接障碍。此后，许多研究者[10-11]又相继发现ASD人群脑电相干性与健康人群存在差别，ASD患者时间和空间上的连接过度与连接低下十分显著。国内外相关研究均发现ASD患者存在异常的大脑功能连接，但由于样本量局限、地域差别、个体差异性等因素的影响，研究结果仍存在很多争议。目前普遍接受的ASD人群大脑功能连接模式为：长距离连接不足、短距离连接过度[12]，以及明显的大脑半球偏侧化，即存在右半球连接薄弱，左半球代偿性连接过度，两半球间缺少通信的异常现象。

不同频段的脑电信号反映的连接特征不尽相同。有研究显示低频率带与大脑长距离连接密切相关，ASD人群闭眼静息状态下的额－顶[13]和颞－顶[12]连接中δ频段相干性减小，而睁眼静息状态下其半球内相干性减少和半球间相干性增加[14]，以及睡眠[13,15]和任务条件[16]下的相干性增加。α频段被认为是ASD早期大脑征象的有意义指标，与ASD的行为表现密切相关[17]，在研究中应用广泛。但目前关于α频段相干性的研究仍存在许多争议，Cantor等[9]以及Saunders等[18]发现ASD儿童静息状态下α频段相干性较健康儿童高，但Mathewson等[17]和Carson等[19]却分别发现ASD成人和儿童静息和视觉刺激条件下α频段相干性减少，ASD人群神经元同步化减弱，整合能力低下，进而导致其优先注意细节(知觉范围)的临床表现。近来也有证据支持Mathewson的观点，Jaime等[20]在共同注意的情况下探索脑电相干性的本质，发现健康组社会认知表现同右颞中央α频段相干性呈正相关，而ASD组没有表现出此趋势，提示除了静息状态外ASD在共同注意功能上也有所减弱，ASD患者在视觉识别时缺乏自我偏好效应，注意力网络的功能受损，这与实际临床症状十分相符。除此之外，在高频段的研究中也存在一些有意义的发现。Takesaki等[21]在分析ASD大脑枕部与其他脑区功能连接时发现，视觉刺激条件下ASD儿童γ频段相干性增加，且这种增强与儿童症状直接相关，提示ASD儿童的某些视觉优势至少在一定程度上是基于增强的视觉感知。

三、脑电相干性在ASD认知及执行功能研究中的应用

脑电相干性除广泛应用于基础的睁眼或闭眼静息、睡眠状态外，近年来也逐渐向任务条件下转变，包括联合ERP等研究方法。基于这些研究，ASD的“社会动机理论”受到越来越多的证据支持[22-24]，“社会动机理论”认为大脑皮质连接是由神经振荡的频率和皮层网络之间的距离来调节的，而ASD患儿大脑的波段震荡是不典型的，长距离连接的“中断”使得神经元间同步化减弱，认知功能受损，表现为在反馈机制和社交领域中较健康人低下。这与近年来有关神经与精神疾病患者的“动态网络通信”的理论框架[25]相一致，该理论认为成功的跨区域通信依赖于在不同的低频振荡之间的短暂同步过程，通过相协调的局部神经元尖峰来实现短暂的通信窗口，当振荡耦合过于强烈或过弱时，都会对神经通讯造成干扰[26]。许多知觉领域和社会领域的研究提到这一方面，如有研究发现进行物体识别试验过程中ASD两个半球的后颞上回相干性并没有如对照组增强，提示ASD在半球间长距离同步化的过程中存在着特殊的困难[26]，难以将视觉细节整合成一个整体，这种整合能力的低下被认为是ASD患者的主要缺陷[27]。Keehn等[28]研究了与人脸识别相关的γ频段的相干性在ASD高风险婴儿(HRA)和低风险婴儿(LRC)中的差别，发现HRA表现出较LRC的明显的左半球偏侧化，且最左偏侧化的婴儿此后更倾向于符合ASD的诊断标准。此外，Luckhardt等[29]在一项关于ASD儿童与健康儿童面部表情识别的潜在神经机制的比较研究中，发现健康儿童显示出半球内β频段相干性任务依赖性的增强和P100振幅更强的偏侧化，相比之下，ASD组没有任何任务依赖调节。由此提出ASD早期的视觉处理的偏侧化和自上而下的注意力过程可能是造成其面部识别异常的原因，且无论视觉知觉分类还是社交范围，ASD组半球连接都存在广泛且一致性的减少，大脑广泛性的连接低下，任务分化障碍[30]。

大脑皮层在人类认知以及思维中的作用已是被广泛研究的课题，尽管目前ASD确切的认知基础仍然很难说清楚，但大量研究显示这些认知和行为的根本原因在于执行功能的缺陷[31]。2017年，Han和Chan[32]用θ频段相干性衡量高功能ASD儿童(HFA)、功能低下的ASD儿童(LFA)和健康儿童(TDC)的执行功能与神经连通性之间的关系，发现ASD组顶叶和长距离额－顶区域相干性较高，且在这种长距离连接中，相干性结果显示LFA＞HFA＞TDC，而执行功能表现为LFA＜HFA＜TDC，提示ASD患者的执行功能障碍程度可能与他们的神经连接紊乱密切相关。

四、脑电相干性用于儿童ASD诊断的探索性研究

1.脑电相干性用于识别ASD人群的研究证据：脑功能异常是认知功能障碍相关疾病的重要因素，

既往研究提示通过静息态脑电和功能连通性可以区分ASD与健康人群[10],甚至识别不同的ASD亚群[33]。相比传统的行为量表诊断,神经电生理数据能提供更客观的诊断依据,2012年,Duffy和Als[34]基于大样本探寻EEG相干性能否区分ASD和健康人群,结果显示出很高的分类效率(有效率分别为ASD组:86.0%;对照组:88.3%)。随后,他们又将ASD儿童与阿斯伯格综合征(Asperger syndrome, AS)儿童和健康儿童相比较,结果显示,相比健康组,ASD组与AS组脑电相干性更为接近(相近率高达96.2%);单独对比ASD组和AS组,又发现两组存在显著差异(差异率92.3%)[35],这也为ASD患者存在异常的大脑功能连接提供了新的证据,因此脑电相干性有望为ASD人群的明确分类提供科学依据。

2.脑电相干性在ASD人群早期诊断中的研究价值:近年来,随着行为研究和利用神经标记早期识别ASD的探索逐渐开展,ASD的早期识别和早期干预成为研究的热点。EEG能够反映神经网络结构信息的多个尺度,早期发现的脑电信号的异常可能作为早期诊断认知发育障碍性疾病的生物学标志物[36]。已有研究发现随着婴儿早期运动技能的发育,神经系统也在不断改变,这个发现有助于探索婴儿早期大脑的可塑性,对ASD针对性治疗可能会起到至关重要的作用[37]。有学者运用前瞻性研究发现婴儿时期大脑网络连通性的异常与36月龄时症状诊断的ASD强相关。在视频刺激的条件下,ASD高风险(至少有一个哥哥或姐姐被诊断为ASD)组中,36个月后发展为ASD的婴儿α频段相干性高于那些未发展为ASD的婴儿,提示α频段的高相干性可能是ASD早期神经生理的重要表现[38]。但也有研究得到了不同的结果,Righi等[39]通过声音刺激监测6~12月龄婴儿γ频段脑电相干性,发现ASD高风险组的婴儿脑电相干性普遍较低风险组小,功能连接减弱;随后发育成ASD的高风险婴儿的相干性也普遍低于未发展成为ASD的群体,作者认为减少的功能连接可能与其遗传易感性相关。尽管这些试验结果不尽相同,但也进一步提示ASD可能在生命早期即出现神经系统整合差异,且遗传因素对ASD易感性起着至关重要的作用。

3.脑电相干性对不同类型儿童发育障碍的鉴别诊断意义:最初有学者利用脑电相干性评价注意力缺陷多动障碍(attention-deficit/hyperactivity disorder, ADHD)与健康儿童的表现时发现,静息状态下ADHD额叶连接不足和视觉刺激条件下的额叶连接过度[40],也有学者指出脑电相干性可以应用于区分ADHD与健康人[41]。2016年,Saunders等[18]对单纯ASD、ADHD、广泛性焦虑和健康儿童以及有伴发疾病情况下的脑电相干性进行分析,结果显示ASD患者额叶区和中央区的表现是特异的,而ADHD主要与枕叶密切相关。Buckley等[13]在一项研究中比较了ASD与健康儿童和神经发育迟缓的儿童在清醒、慢波睡眠和快动眼睡眠时期的相干性,发现慢波睡眠条件下的ASD儿童相干性高于其他两组。有关ASD特异性的脑电相干性特征还有待进一步研究,但既往研究结果显示的差异可以作为参考依据,提示脑电相干性的指标有望客观地对神经发育障碍性疾病进行区分和鉴别。

ASD目前已经成为全球发病速度增长最快的疾病之一,严重影响儿童健康发展,早期诊断和早期干预是影响其预后的关键因素。作为神经发育障碍疾病,脑功能障碍的个体化特征,与干预方式和治疗密切相关。脑电具有对人体无损伤、时间灵敏性高的特点,尤其适合儿童发育障碍的应用。目前,脑电相干性对ASD群体的研究已经取得了一定的进展,部分结果也得到了遗传学与影像学的印证,但是仍需增加样本量、扩大年龄范围、统一研究方法以取得突破性的研究结果,明确ASD静息和任务条件下脑电相干性的特征。为开展早期诊断和个体化的临床干预训练,提供重要的参考依据和效果跟踪。

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 文献调研与整理、论文撰写为张肖、王晓敏,构思与设计及论文修订为王佳

参 考 文 献

[1] Walter DO. Spectral analysis for electroencephalograms: mathematical determination of neurophysiological relationships from records of limited duration[J]. Exp Neurol, 1963, 8: 155-181. DOI: 10.1016/0014-4886(63)90042-6.

[2] Walter DO. Coherence as a measure of relationship between EEG records[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1968, 24(3): 282.

[3] Goldstein S. Phase coherence of the alpha rhythm during photic blocking[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1970, 29(2): 127-136. DOI: 10.1016/0013-4694(70)90115-X.

[4] Trush VD, Misochko IV. Application of the method of particular coherence functions estimation for analysis of the theta-rhythm registered in rabbit neocortex potentials[J]. Neirofiziologiia, 1974, 6(3): 280-287.

[5] Gengerelli JA. Wave coherence in the human EEG[J]. J Psychol, 1978, 99(2d Half): 203-223. DOI: 10.1080/00223980.1978.9921461.

[6] French CC, Beaumont JG. A critical review of EEG coherence studies of hemisphere function[J]. Int J Psychophysiol, 1984, 1(3): 241-254.

[7] Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Kähkönen S. Functional connectivity in the brain-is it an elusive concept?[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2005, 28(8): 827-836. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2004.10.009.

[8] Khan S, Michmizos K, Tommerdahl M, et al. Somatosensory cortex functional connectivity abnormalities in autism show opposite trends, depending on direction and spatial scale[J]. Brain, 2015, 138(Pt 5): 1394-1409. DOI: 10.1093/brain/awv043.

[9] Cantor DS, Thatcher RW, Hrybyk M. Computerized EEG analyses of autistic children[J]. J Autism Dev Disord, 1986, 16(2): 169-187. DOI: 10.1007/BF01531728.

[10] 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. DOI: 10.1016/j.biopsych.2006.11.012.

[11] Takagaki K, Russell J, Lippert MT, et al. Development of the posterior basic rhythm in children with autism[J]. Clin Neurophysiol, 2015, 126(2): 297-303. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.04.022.

[12] 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. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.11.024.

[13] Buckley AW, Scott R, Tyler A, et al. State-Dependent Differences in Functional Connectivity in Young Children With Autism Spectrum Disorder[J]. EBioMedicine, 2015, 2(12): 1905-1915. DOI: 10.1016/j.ebiom.2015.11.004.

[14] Machado C, Estévez M, Leisman G, et al. QEEG spectral and coherence assessment of autistic children in three different experimental conditions[J]. J Autism Dev Disord, 2015, 45(2): 406-424. DOI: 10.1007/s10803-013-1909-5.

[15] Léveillé 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. DOI: 10.1002/aur.155.

[16] García DL, Stieben J, Pérez VJL, et al. The imaginary part of coherency in autism: differences in cortical functional connectivity in preschool children[J]. PLoS One, 2013, 8(10): e75941. DOI: 10.1371/journal.pone.0075941.

[17] 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. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.02.061.

[18] Saunders A, Kirk IJ, Waldie KE. Hemispheric Coherence in ASD with and without Comorbid ADHD and Anxiety[J]. Biomed Res Int, 2016, 2016: 4267842. DOI: 10.1155/2016/4267842.

[19] Carson AM, Salowitz NM, Scheidt RA, et al. Electroencephalogram coherence in children with and without autism spectrum disorders: decreased interhemispheric connectivity in autism[J]. Autism Res, 2014, 7(3): 334-343. DOI: 10.1002/aur.1367.

[20] Jaime M, McMahon CM, Davidson BC, et al. Brief Report: Reduced Temporal-Central EEG Alpha Coherence During Joint Attention Perception in Adolescents with Autism Spectrum Disorder[J]. J Autism Dev Disord, 2016, 46(4): 1477-1489. DOI: 10.1007/s10803-015-2667-3.

[21] Takesaki N, Kikuchi M, Yoshimura Y, et al. The Contribution of Increased Gamma Band Connectivity to Visual Non-Verbal Reasoning in Autistic Children: A MEG Study[J]. PLoS One, 2016, 11(9): e0163133. DOI: 10.1371/journal.pone.0163133.

[22] Kikuchi M, Yoshimura Y, Hiraishi H, et al. Reduced long-range functional connectivity in young children with autism spectrum disorder[J]. Soc Cogn Affect Neurosci, 2015, 10(2): 248-254. DOI: 10.1093/scan/nsu049.

[23] Nowicka A, Cygan HB, Tacikowski P, et al. Name recognition in autism: EEG evidence of altered patterns of brain activity and connectivity[J]. Mol Autism, 2016, 7(1): 38. DOI: 10.1186/s13229-016-0102-z.

[24] van Noordt S, Wu J, Venkataraman A, et al. Inter-trial Coherence of Medial Frontal Theta Oscillations Linked to Differential Feedback Processing in Youth and Young Adults with Autism[J]. Res Autism Spectr Disord, 2017, 37: 1-10. DOI: 10.1016/j.rasd.2017.01.011.

[25] Milne E. Increased intra-participant variability in children with autistic spectrum disorders: evidence from single-trial analysis of evoked EEG[J]. Front Psychol, 2011, 2: 51. DOI: 10.3389/fpsyg.2011.00051.

[26] Voytek B, Knight RT. Dynamic network communication as a unifying neural basis for cognition, development, aging, and disease[J]. Biol Psychiatry, 2015, 77(12): 1089-1097. DOI: 10.1016/j.biopsych.2015.04.016.

[27] Peiker I, David N, Schneider TR, et al. Perceptual Integration Deficits in Autism Spectrum Disorders Are Associated with Reduced Interhemispheric Gamma-Band Coherence[J]. J Neurosci, 2015, 35(50): 16352-16361. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1442-15.2015.

[28] Keehn B, Vogel-Farley V, Tager-Flusberg H, et al. Atypical hemispheric specialization for faces in infants at risk for autism spectrum disorder [J]. Autism Res, 2015, 8(2): 187-198. DOI: 10.1002/aur.1438.

[29] Luckhardt C, Kröger A, Cholemkery H, et al. Neural Correlates of Explicit Versus Implicit Facial Emotion Processing in ASD[J]. J Autism Dev Disord, 2017, 47(7): 1944-1955. DOI: 10.1007/s10803-017-3141-1.

[30] 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. DOI: 10.1186/2040-2392-4-1.

[31] Gilotty L, Kenworthy L, Sirian L, et al. Adaptive skills and executive function in autism spectrum disorders[J]. Child Neuropsychol, 2002, 8(4): 241-248. DOI: 10.1076/chin.8.4.241.13504.

[32] Han YM, Chan AS. Disordered cortical connectivity underlies the executive function deficits in children with autism spectrum disorders[J]. Res Dev Disabil, 2017, 61: 19-31. DOI: 10.1016/j.ridd.2016.12.010.

[33] 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.

[34] Duffy FH, Als H. A stable pattern of EEG spectral coherence distinguishes children with autism from neuro-typical controls - a large case control study[J]. BMC Med, 2012, 10: 64. DOI: 10.1186/1741-7015-10-64.

[35] Duffy FH, Shankardass A, McAnulty GB, et al. The relationship of Asperger's syndrome to autism: a preliminary EEG coherence study [J]. BMC Med, 2013, 11: 175. DOI: 10.1186/1741-7015-11-175.

[36] Bosl W, Tierney A, Tager-Flusberg H, et al. EEG complexity as a biomarker for autism spectrum disorder risk[J]. BMC Med, 2011, 9: 18. DOI: 10.1186/1741-7015-9-18.

[37] Xiao R, Shida-Tokeshi J, Vanderbilt DL, et al. Electroencephalography power and coherence changes with age and motor skill development across the first half year of life[J]. PLoS One, 2018, 13(1): e0190276. DOI: 10.1371/journal.pone.0190276.

[38] Orekhova EV, Elsabbagh M, Jones EJ, et al. EEG hyper-connectivity in high-risk infants is associated with later autism[J]. J Neurodev Disord, 2014, 6(1): 40. DOI: 10.1186/1866-1955-6-40.

[39] Righi G, Tierney AL, Tager-Flusberg H, et al. Functional connectivity in the first year of life in infants at risk for autism spectrum disorder: an EEG study[J]. PLoS One, 2014, 9(8): e105176. DOI: 10.1371/journal.pone.0105176.

[40] Murias M, Swanson JM, Srinivasan R. Functional connectivity of frontal cortex in healthy and ADHD children reflected in EEG coherence[J]. Cereb Cortex, 2007, 17(8): 1788-1799. DOI: 10.1093/cercor/bhl089.

[41] Duffy FH, Shankardass A, McAnulty GB, et al. A unique pattern of cortical connectivity characterizes patients with attention deficit disorders: a large electroencephalographic coherence study[J]. BMC Med, 2017, 15(1): 51. DOI: 10.1186/s12916-017-0805-9.

(收稿日期: 2018-02-06)
(本文编辑: 赵静姝)