

定量脑电图与帕金森病性认知功能障碍

于月华,魏文石,赵娜

(复旦大学附属华东医院神经内科,上海 200040)

【摘要】认知功能障碍是帕金森病患者常见且致残性较高的非运动性症状,预测及早期识别帕金森病性认知功能障碍是目前面临的挑战之一。现有多种类型的帕金森病相关生物标志物正在进行临床评估,其中定量脑电图被视为评价帕金森病性认知功能障碍的生物标志物之一。现将定量脑电图与帕金森病性认知功能障碍相关研究进展进行综述。

【关键词】帕金森病;认知功能;痴呆;定量脑电图

【中图分类号】R741

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-02-24

Quantitative electroencephalogram and cognitive impairment
in Parkinson's disease

Yu Yuehua, Wei Wenshi, Zhao Na

(Department of Neurology, Huadong Hospital Affiliated to Fudan University)

【Abstract】Cognitive impairment is a common non-motor symptom with higher disability in Parkinson's disease (PD). The prediction and early identification of cognitive impairment in PD is one of the current challenges. Multiple types of biomarkers related to PD are under clinical evaluation, among which quantitative electroencephalogram (qEEG) is regarded as one of the biomarkers for evaluating cognitive impairment in PD. This article reviews the research progress in qEEG and cognitive impairment in PD.

【Key words】Parkinson's disease; cognitive function; dementia; quantitative electroencephalogram

认知功能障碍是帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者常见且致残性较高的症状^[1],几乎所有患者最终会出现认知功能障碍,高达 80% 的患者会进一步发展为痴呆^[2]。帕金森病性轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment related to Parkinson's disease, PD-MCI)是帕金森病性痴呆(dementia in patients with Parkinson's disease, PD-D)的高危人群^[3-4],包含多种亚型,患病率约为 30%。目前尚不清楚哪些 PD 患者容易出现认知功能障碍,哪种 PD-MCI 容易发展为痴呆。预测及早期识别哪些 PD 患者容易发生认知功能下降是迫切需要解决的课题。生物标志物研究正成为热点,生物化学标志物可以区分不同阶段的认知功能障碍,但易受样本采集、检测敏感性、特异性的限制。遗传学标志物只能预测痴呆风险,不能追踪认知功能障碍的发展过程。影像学检查空间分辨率较高,可通过组织结构、组织代谢异常发现认知功能障碍患者,但不能预测发展为认知功能障碍的高危患者,且该类检查需要患者良好的配合,价格相对昂贵。神经心理学测评受

患者主观影响较大,重测信度较低。定量脑电图(quantitative electroencephalogram, QEEG)相较于其他生物标志物,具有无创、易采集、价格低、时间分辨率及重测信度高的特点,还可区分不同阶段的认知功能障碍,被视为评价帕金森病性认知功能障碍的生物标志物之一^[5-6]。

1 定量脑电图相关背景

QEEG 主要用于脑血管病脑血流量评估、癫痫诊断及治疗、颅脑创伤预后及意识障碍患者脑功能评价。近来发现 QEEG 在评价认知功能方面的价值,现已用于神经退行性痴呆的鉴别^[7]、痴呆严重程度分级、区分正常与认知功能障碍患者^[8]、识别各种疾病的早期认知功能障碍^[9]。在认知功能障碍患者中,定量脑电图共同表现为 α 及 β 频带能量值降低, δ 及 θ 频带能量值升高。

2 PD 患者各认知功能状态下的功率谱值特性

QEEG 的定量指标主要包括各频带能量值、快频带能量值总和/慢频带能量值总和 $[(\alpha+\beta)/(\delta+\theta)]$ 及背景节律峰值,以上指标的变化用于反映不同阶段的认知功能障碍。PD 认

作者介绍:于月华;Email:yuyuehua93@126.com,

研究方向:神经病学研究。

通信作者:赵娜;Email:zhaona0478@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81501087)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190911.1620.002.html>

(2019-09-12)

知功能障碍患者主要表现为低于 8 Hz 的功率谱值增加,高于 8 Hz 的功率谱值减少^[10-12],其机制可能与丘脑皮质环路中断、大脑运动系统与感觉运动集成系统慢频率相关的病态同步相关^[13-14]。虽然 QEEG 功能谱值的改变呈非特异性(因为一些功率谱值变化同样可以在阿尔茨海默病患者中观察到),但是在 PD 认知功能障碍患者中,其变化可作为 PD 认知功能障碍的一种标志物^[15-16]。

2.1 功率谱值与帕金森认知功能障碍的关系

QEEG 将脑内电活动通过数字信号进行量化,从而用来评价认知功能。目前发现:①PD-MCI 与帕金森病性认知功能正常患者(Parkinson's disease with normal cognition, PD-NC)相比,前者 θ 频带能量值更高,全脑 α 频带能量值及背景节律峰值相对降低;②PD-D 与 PD-NC 相比,前者全脑 δ 及 θ 频带能量值更高,背景峰值频率相对降低;③认知功能均受损情况下,PD-D 与 PD-MCI 相比,前者 δ 频带能量值更高, α 频带能量值及背景峰值频率更低;④PD-D 与帕金森病性非痴呆患者相比^[17-18],前者全脑 δ 及 θ 频带能量值更高。综上,PD 患者认知功能受损时 QEEG 上主要表现为慢频带能量值升高及背景节律峰值下降,其中 δ 、 θ 频带能量值升高分别对痴呆、早期认知功能障碍的诊断更有价值;而 β 频带能量值升高同认知功能障碍之间的关系需进一步明确。

2.2 功率谱值与病理生理学标志物的关系

边缘系统及皮质路易小体、淀粉样斑块、神经纤维缠结与 PD-D、PD-MCI 均相关^[19-20],因此更多研究开始关注脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)中 A β 、tau 蛋白、 α -突触核蛋白水平与 PD 认知功能的关系。多项研究发现,PD 认知功能障碍患者 CSF A β 水平更低^[21],而低水平 A β 42 与 PD-D 进展相关^[22],同时也与注意力、执行、记忆和整体认知功能下降相关^[22-23];总 tau 及磷酸化 tau 水平在 PD 认知功能障碍患者中的关系尚在研究中;PD 认知功能障碍患者 α -突触核蛋白水平更高^[21, 24]。近年来, QEEG 与以上生理学标志物的关系也开始进入临床研究。Caviness 等^[25]对有活检病理的患者进行回顾,研究对象分正常对照、路易小体携带者、PD-NC、PD-MCI、PD-D。五组对象中相邻两组两两对比发现:①背景节律频率。除 PD-NC 与路易小体携带者相比背景节律频率无明显差别外,其他相邻两组对比,后者背景节律频率均较前者显著偏低。正常脑内背景节律频率由丘脑-皮质、皮质-皮质间环路产生,而路易小体携带者比正常对照背景节律频率更低,说明从轻度突触核蛋白沉积开始,以上环路就会被弱化,这也可能是 PD 患者皮质慢活动的开始;但 PD-NC 与路易小体携带者的背景节律频率无明显差异,可能是这两类患者间没有过渡,具体机制尚未明确。②频带相对能量值。PD-NC 与路易小体携带者、PD-MCI 与 PD-NC 均表现为 θ 频带能量值显著增高,可将其视为 PD 初期相对特异指标,也有研究发现 θ 频带能量增加与继发性认知功能下降的风险增加相关^[26]。PD-D 与 PD-MCI 相比,前者 δ 能量值显著升高, α 频带能量值降低,进一步提示 δ 频带能量值增加可作为 PD-D 的一项理想标志物^[27];PD-D 与内源性皮质病变相关,则 δ 频带能量值产生可能与内源性皮质病变相关。

2.3 功率谱的脑电地形分布

目前关于功率谱值脑电地形分布与帕金森病性认知功能障碍的研究相对较少。现有研究发现,在 PD 不同认知功能状态患者中,脑电地形分布差异较有意义的区域是额叶及颞叶:①PD-D 与 PD-NC 相比,前者双侧颞叶 θ 频带能量值升高、 α 频带能量值降低^[10];②PD-D 与 PD-MCI 相比,前者额顶区 δ 频带能量值升高,额区 $(\alpha+\beta)/(\delta+\theta)$ 值与额顶区 α 频带能量值下降^[10, 28];③PD-MCI 与 PD-NC 相比,前者额顶区 θ 频带能量值升高、 α 频带能量值下降^[10, 26];④PD-D 与 PD-NC 相比,痴呆患者额顶枕区 α 频带能量值降低、 δ 频带能量值升高,中央区 β 频带能量值降低及 δ 频带能量值升高^[29]。综上,PD 认知功能障碍患者易出现频带能量值差异的区域主要集中于额叶、颞顶叶区,但关于脑电地形分布与 PD 认知功能障碍的研究较少,仍需更多研究验证。

2.4 PD-D 转化的预警值

Klassen 等^[30]发现:背景节律频率低于研究人群中位数的患者发展为痴呆的风险是高于该值患者的 13 倍,两者 5 年内发展为痴呆的发病率比值是 66%:8.1%;高于 θ 频带能量值中位数的患者发展为痴呆的风险是低于该值患者的 3 倍,5 年内发展为痴呆的发病率比值是 51%:21%。综上,背景节律频率及 θ 频带能量值是预测 PD 发展为痴呆的危险因素。Caviness 等^[25]同样采纳上述方式对 PD 进行进一步分组研究,发现最终发展为痴呆的患者中仅 δ 频带能量值变化最明显,认为 δ 频带能量值可作为 PD-D 的一个重要生理学标志物。综上, θ 频带能量值及背景节律峰值可能是预测 PD 发展为痴呆的高危因素,而 δ 频带能量值是已发展为痴呆患者的重要生理学标志物。

PD 认知功能障碍的神经化学性基础主要包括胆碱能、去甲肾上腺素能及多巴胺能系统功能失调^[31],其中胆碱能功能障碍被视为该疾病认知功能障碍的主要机制。快动眼睡眠(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)以胆碱能活动为基础,被用于评估认知功能状态,2016 年 Latreille 等^[32]基于该背景,结合 QEEG,对 PD 患者 RBD 期脑电活动进行临床研究发现:在 PD-D 患者的 RBD 期,脑电图慢活动增加在皮质后区表现较为突出,而且这种慢活动与视空间功能下降明显相关,即认为皮质后区脑电活动慢化与视空间功能障碍可作为 PD 患者发展为痴呆较好的预测指标。现对于睡眠与 PD 认知功能障碍的关注渐增,更有研究报道皮质后区低水平的睡眠纺锤密度及幅度可预测 PD 发展。

3 总结与展望

QEEG 现已作为一种生物标志物用于评价 PD 认知功能状态,既可以区别不同认知功能状态的患者,也可以早期识别高危患者,利于对高危患者实行早期干预,改善患者预后。尽管目前关于 QEEG 与 PD 的研究逐渐增多,但明确用于评价认知功能下降的具体量化指标尚未达成共识,可能需要更多大型、前瞻性的临床研究进行证实。

参 考 文 献

- [1] Delgado-Alvarado M, Gago B, Navalpotro-Gomez I, et al. Biomarkers for dementia and mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(6): 861–881.
- [2] Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(3): 387–392.
- [3] Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, et al. Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease: the Norwegian ParkWest study[J]. *JAMA Neurol*, 2013, 70(5): 580–586.
- [4] Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, et al. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease: the ICICLE-PD study[J]. *Neurology*, 2014, 82(4): 308–316.
- [5] Luu P, Tucker DM, Englander R, et al. Localizing acute stroke-related EEG changes: assessing the effects of spatial undersampling[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2001, 18(4): 302–317.
- [6] Snyder SM, Hall JR, Cornwell SL, et al. Addition of EEG improves accuracy of a logistic model that uses neuropsychological and cardiovascular factors to identify dementia and MCI[J]. *Psychiatry Res*, 2011, 186(1): 97–102.
- [7] Malek N, Baker MR, Mann C, et al. Electroencephalographic markers in dementia[J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 135(4): 388–393.
- [8] Neto E, Biessmann F, Aurlen H, et al. Regularized linear discriminant analysis of EEG features in dementia patients[J]. *Front Aging Neurosci*, 2016, 8: 273.
- [9] Micanovic C, Pal S. The diagnostic utility of EEG in early-onset dementia: a systematic review of the literature with narrative analysis[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2014, 121(1): 59–69.
- [10] Fonseca LC, Tedrus GM, Letro GH, et al. Dementia, mild cognitive impairment and quantitative EEG in patients with Parkinson's disease[J]. *Clin EEG Neurosci*, 2009, 40(3): 168–172.
- [11] Caviness JN, Hentz JG, Evidente VG, et al. Both early and late cognitive dysfunction affects the electroencephalogram in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2007, 13(6): 348–354.
- [12] Babiloni C, De Pandis MF, Vecchio F, et al. Cortical sources of resting state electroencephalographic rhythms in Parkinson's disease related dementia and Alzheimer's disease[J]. *Clin Neurophysiol*, 2011, 122(12): 2355–2364.
- [13] Rossini PM, Desiato MT, Lavaroni F, et al. Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation[J]. *Brain Res*, 1991, 567(1): 111–119.
- [14] Steriade M, Gloor P, Llinas RR, et al. Report of IFCN committee on basic mechanisms. Basic mechanisms of cerebral rhythmic activities[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1990, 76(6): 481–508.
- [15] Vecchio F, Babiloni C, Lizio R, et al. Resting state cortical EEG rhythms in Alzheimer's disease: toward EEG markers for clinical applications: a review[J]. *Suppl Clin Neurophysiol*, 2013, 62: 223–236.
- [16] Lehtovirta M, Partanen J, Kononen M, et al. A longitudinal quantitative EEG study of Alzheimer's disease: relation to apolipoprotein E polymorphism[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2000, 11(1): 29–35.
- [17] Fonseca LC, Tedrus GM, Carvas PN, et al. Comparison of quantitative EEG between patients with Alzheimer's disease and those with Parkinson's disease dementia[J]. *Clin Neurophysiol*, 2013, 124(10): 1970–1974.
- [18] Bosboom JL, Stoffers D, Stam CJ, et al. Resting state oscillatory brain dynamics in Parkinson's disease: an MEG study[J]. *Clin Neurophysiol*, 2006, 117(11): 2521–2531.
- [19] Jellinger K. Heterogenous mechanisms of mild cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *J Neural Transm(Vienna)*, 2012, 119(3): 381–382.
- [20] Halliday GM, Leverenz JB, Schneider JS, et al. The neurobiological basis of cognitive impairment in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2014, 29(5): 634–650.
- [21] Compta Y, Valente T, Saura J, et al. Correlates of cerebrospinal fluid levels of oligomeric- and total- α -synuclein in premotor, motor and dementia stages of Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2015, 262(2): 294–306.
- [22] Siderowf A, Xie SX, Hurtig H, et al. CSF amyloid β 1–42 predicts cognitive decline in Parkinson disease[J]. *Neurology*, 2010, 75(12): 1055–1061.
- [23] Liu C, Cholerton B, Shi M, et al. CSF tau and tau/A β 42 predict cognitive decline in Parkinson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(3): 271–276.
- [24] Hansson O, Hall S, Ohrfelt A, et al. Levels of cerebrospinal fluid alpha-synuclein oligomers are increased in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies compared to Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2014, 6(3): 25.
- [25] Caviness JN, Utianski RL, Hentz JG, et al. Differential spectral quantitative electroencephalography patterns between control and Parkinson's disease cohorts[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(2): 387–392.
- [26] Bousleiman H, Zimmermann R, Ahmed S, et al. Power spectra for screening parkinsonian patients for mild cognitive impairment[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(11): 884–890.
- [27] 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.
- [28] Kamei S, Morita A, Serizawa K, et al. Quantitative EEG analysis of executive dysfunction in Parkinson disease[J]. *J Clin Neurophysiol*, 2010, 27(3): 193–197.
- [29] Ponsen MM, Stam CJ, Bosboom JL, et al. A three dimensional anatomical view of oscillatory resting-state activity and functional connectivity in Parkinson's disease related dementia: an MEG study using atlas-based beamforming[J]. *Neuroimage Clin*, 2012, 2: 95–102.
- [30] Klassen BT, Hentz JG, Shill HA, et al. Quantitative EEG as a predictive biomarker for Parkinson disease dementia[J]. *Neurology*, 2011, 77(2): 118–124.
- [31] Gratwicke J, Jahanshahi M, Foltynie T. Parkinson's disease dementia: a neural networks perspective[J]. *Brain*, 2015, 138(Pt 6): 1454–1476.
- [32] Latreille V, Carrier J, Gaudet-Fex B, et al. Electroencephalographic prodromal markers of dementia across conscious states in Parkinson's disease[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 4): 1189–1199.

(责任编辑:唐秋姗)