

- [8] Johnston SC, O'Meara ES, Manolio TA, et al. Cognitive impairment and decline are associated with carotid artery disease in patients without clinically evident cerebrovascular disease. *Ann Intern Med*, 2004, 140(4): 237-247.
- [9] Voshaar RC, Purandare N, Hardicre J, et al. Asymptomatic spontaneous cerebral emboli and cognitive decline in a cohort of older people: a prospective study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2007, 22(8): 794-800.
- [10] Purandare N, Burns A. Cerebral emboli in the genesis of dementia. *J Neurol Sci*, 2009, 283(1-2): 17-20.
- [11] Purandare N, Voshaar RC, Morris J, et al. Asymptomatic spontaneous cerebral emboli predict cognitive and functional decline in dementia. *Biol Psychiatry*, 2007, 62(4): 339-344.
- [12] Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, et al. Association between hypotension, low ejection fraction and cognitive performance in cardiac patients. *Behav Neurol*, 2010, 22(1-2): 63-71.
- [13] Saczynski JS, Sigurdsson S, Jonsdottir MK, et al. Cerebral infarcts and cognitive performance: importance of location and number of infarcts. *Stroke*, 2009, 40(3): 677-682.
- [14] Jiwa NS, Garrard P, Hainsworth AH. Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: a systematic review. *J Neurochem*, 2010, 115(4): 814-828.
- [15] Bo M, Massaia M, Speme S, et al. Risk of cognitive decline in older patients after carotid endarterectomy: an observational study. *J Am Geriatr Soc*, 2006, 54(6): 932-936.
- [16] Nagaki T, Sato K, Yoshida T, et al. Benefit of carotid endarterectomy for symptomatic and asymptomatic severe carotid artery stenosis: a Markov model based on data from randomized controlled trials. *J Neurosurg*, 2009, 111(5): 970-977.
- [17] Weber CF, Friedl H, Hueppe M, et al. Impact of general versus local anesthesia on early postoperative cognitive dysfunction following carotid endarterectomy: GALA Study Subgroup Analysis. *World J Surg*, 2009, 33(7): 1526-1532.

子波分析在认知功能障碍脑电信号研究中的应用

张美云^{1,2} 综述 张本恕¹ 审校

1. 天津医科大学总医院神经内科,天津市 300052

2. 天津市人民医院神经内科,天津市 300121

摘要:本文介绍了一种新的信号分析方法——子波分析在认知功能障碍脑电信号研究中的应用。重点介绍近年来子波分析在认知功能障碍患者自发、睡眠、不同刺激和工作任务下脑电信号定量特征及动态演变规律的研究中的新进展。研究显示,子波分析是一种适合于认知功能脑电信号研究的新方法,通过子波分析发现了一些有助于早期诊断和预后评估的神经电生理指标。

关键词:子波分析;脑电图;多尺度;痴呆

随着人口的老龄化,痴呆的发病率日益增多,近年来,对痴呆的基因、病理、影像等方面都取得了一定的进展^[1-3],但对痴呆的诊断和评估仍缺乏客观有效、简便无创的方法。脑电作为伴随人生始终的神经生理活动,随时记录着人脑在感知、认知、思维的执行过程中的神经系统电活动行为,所以脑电信号中应该蕴藏着非常丰富的信息,对认知功能障碍研究来说,应该是一种最佳的手段。目前

应用于临床的认知功能障碍的定量电生理方法主要是脑电图功率谱分析和事件相关电位两个方面。痴呆患者功率谱分析显示慢波功率增强,快波减少。事件相关电位反应大脑高级认知过程的内源性成分,P3波幅降低和潜伏期延长已证实与痴呆明显相关。这些方法的应用对于痴呆诊断有一定的帮助,但仍有许多方面不能令人满意。脑电信号的谱分析通常是以富立叶变换为基础的,但是富立

收稿日期:2011-03-19;修回日期:2011-07-19

作者简介:张美云(1971-),女,副主任医师,博士在读,主要从事痴呆和电生理研究。

叶变换应用的前提是信号在整个时间历程上是平稳的,这使其应用受到一定限制。它只显示了频域方面的信息,而忽视了瞬时波形、波幅等时域方面的瞬态变化特征。事件相关电位提取方法是平均叠加方法,这种方法需要重复多次刺激,而且需要对信号和噪声的关系做一些假设,如假设诱发电位信号为确定信号而脑电信号为随机信号,这些假设存在明显的不合理性。它主要以波形的潜伏期,波峰值作为诊断指标,只限于时域,忽略了频域方面的信息。探索更适宜脑电信号分析的数学方法,挖掘脑电信号中蕴藏的信息,破解认知过程在脑电信号中的编码,是目前面临的重大课题。

1 子波分析原理和方法

子波分析(wavelet analysis)是上世纪80年代发展起来的一种数学方法^[4,5],从信号分析的角度看,它是一种自适应的分析方法,被喻为“数学显微镜”,它可以按照不同的尺度和频带的划分方式将貌似随机和杂乱无序的多尺度复杂信号进行分解,将大尺度信号与小尺度信号分离。它不需要信号是平稳的并且能够同时提供时域、频域两方面的信号瞬态细节特征,使得它非常适合于脑电信号的分析。从上世纪90年代以后,子波分析被用于脑电信号的分析^[6],早期的研究主要集中于脑电信号的去噪、滤波、癫痫波的自动检测、诱发电位的单次提取等^[7-12],近几年子波分析被应用于认知功能和痴呆脑电信号的研究^[13-15]。

2 子波分析在认知功能研究中的应用

1995年,Samer等^[16]提出将子波分析的方法用于事件相关电位的研究,具有几方面的优势:①可以精确地识别提取不同频率重叠在一起的峰值;②可以从脑电背景噪音中通过单次刺激提取事件相关电位;③可以将事件相关电位的信号分解在不同的频带上,观察每一特定频带上的信息与特定事件和行为的联系;④利用子波系数可以精确描述事件相关电位信号的时频细节特征。研究还应用子波分析的方法对一例实测的事件相关电位信号进行分析,验证了这一方法的可行性,并描绘了这一方法的应用前景。1999年,Samer等^[17]更加系统地论述了神经电生理信号子波分析的方法及应用。

2001年,Barsar等^[18]提出事件相关的震荡(event-related oscillations, ERO)是真正脑的反应。他指出,EEG反映了发生源产生的多种频率节律性活动的集合,自发状态下,这种震荡是随机的,一定

的感觉刺激时,发生源以一定的相关的方式重新组合,这种同步化和脑电活动的增强产生了诱发的、事件相关的震荡。我们目前应用的诱发电位、事件相关电位只是脑活动的一种粗略的估计,它不能反映大脑内在活动的动态变化。子波分析的应用将脑电信号分解在不同的频带上,同时显示波幅、频率特征。可以显示一定刺激下,与大脑心理、生理活动相关的EEG中 α 、 β 、 θ 、 δ 、 γ 频带的反应。子波分析后显示的是大脑活动真实各频率的反应。事件相关的频率成分的变化研究可应用不同事件、频率的空间分布及一定的生理功能的评价。

2006年,Liu等^[19]采用以子波变换为基础的方法研究不同脑区在Chinese Stroop任务时的瞬时相关性。采集10例正常成人在识别颜色和相应汉字是否匹配过程中的脑电信号,采样频率250 Hz,分析刺激前100 ms到刺激后900 ms,重复90次。结果显示,13~18 Hz对于区别匹配和失匹配最为敏感,其脑电相关性差别最大在刺激后100~400 ms,且双侧对称。

Herrmann等^[20]、Gallinat等^[21]和Busch等^[22]应用子波分析分别研究了不同视觉、听觉刺激下 γ 频带的反应。Neuper等^[23]研究了大脑感觉、运动皮层EEG与事件相关的 β 频带的反应。Yordanova等^[24]研究了听觉oddball task时 θ 频带的一过性的反应。

3 脑电信号的子波分析在痴呆临床诊断中的应用

痴呆是大脑高级神经活动的异常,必然导致大脑神经电活动的异常。从脑电信号中寻求有助于痴呆早期诊断、分类和预后评估的电生理指标一种是多个学科关注的重大课题。由于子波分析在神经电生理信号分析中具有独特的优势,近年来受到越来越多的关注。

3.1 对痴呆患者自发脑电信号的研究

2001年,Petrosian等^[25]采用子波变换方法对脑电信号进行预处理,设计重组的神经网络系统(RNNs),采集10例早期阿尔茨海默病(AD)患者,MMSE评分18~27分,平均22.5分;10例年龄匹配的正常对照,MMSE评分27~30分,平均28.8分,安静闭目状态下的脑电信号,采样频率512 Hz,共分析2 min的脑电数据。将顶枕导联的脑电信号进行Daubechies子波变换,分解在 α 、 β 、 θ 、 δ 、 γ 频带上,并输入RNNs进行训练和验证。结果显示,在运用三层的RNN对左顶导联4尺度高频子波亚频带(相当于 β 频带)的脑电信号进行分

析时取得最好的效果。当输入3例AD患者和3例正常对照的脑电信号后,RNNs可自动识别其余7例正常对照和其余7例AD患者中的5例,RNNs具有80%的敏感性和100%的特异性。作者提出RNNs结合子波变换的方法可能成为利用脑电信号早期诊断AD的手段。

2008年,Adeli等^[26]采用子波变换结合混沌分析的方法对20例AD患者和7例正常对照的睁眼和闭眼状态下的脑电信号的分析,采样频率128 Hz,共分析8 s的脑电数据。提取不同脑区 α 、 β 、 θ 、 δ 、 γ 频带上的相关维CD (correlation dimension)、LLE (largest Lyapunov exponent)。结果显示,在睁眼状态下AD患者右额(F4)导联, θ 、 δ 频带上LLE降低;闭眼状态下AD患者额中线(FZ)和左枕(O1)导联 α 频带上LLE减低;右前额(FP2)、左前颞(T7) θ 频带上LLE,左顶(P3) δ 频带上LLE减低,右中央(C4) α 频带上CD增高。作者提出这些参数可能成为AD临床诊断可参考的电生理指标。

2010年,Dauwels等^[27]综合分析和比较了多种脑电信号同步化的分析方法在AD早期诊断中的应用。对25例轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment)患者(后来被证实发展为AD)和56例年龄匹配的正常对照安静闭目状态下脑电信号的同步化参数进行分析,采样频率200 Hz,分析20 s脑电数据。局部的同步化测量方法包括,基于子波的相位同步化指数(wavelet-based phase synchrony index, γ_w)、子波熵系数(wav-entropy coefficient, wE)、SES(stochastic event synchrony)等,全脑的同步化测量方法包括GFS、Omega complexity和Sestimeter。结果表明,多种测量方法均显示MCI患者脑电信号同步化降低。提出脑电的同步化参数,结合AD患者脑电信号频率减慢的功率谱特征,可以对AD的早期识别提供有力的电生理证据。如果增加工作任务,增加分析脑电信号的时间长度,可能得到更好的结果。

3.2 对痴呆患者睡眠脑电的研究

睡眠纺锤是二期睡眠的特征,被认为产生于皮层-丘脑-皮层网络,在维持睡眠中起重要作用,在正常老年人睡眠纺锤出现率低且波形欠佳,在痴呆患者睡眠纺锤出现率更低,波形更差。睡眠脑电的研究可能为神经变性疾病的研究提供客观的电生理标志。2009年,Ktonas等^[28]采用HT(Hibert

transform)、CD(complex demodulation)、MP(matching pursuit)、WT(wavelet transform)四种方法对痴呆患者睡眠脑电中的睡眠纺锤的微结构的瞬时包络IE(instantaneous envelop)和瞬时频率IF(instantaneous frequency)进行分析和研究。采集3例正常老年人和3例痴呆患者(进行性核上性眼肌麻痹1例,后部皮层萎缩1例,额颞痴呆1例)连续两个夜间睡眠多导脑电图,采样频率512 Hz,从正常老年和痴呆患者的二期睡眠双侧中央(C3、C4)分别选择11个睡眠纺锤脑电信号,用6个参数描述睡眠纺锤这一调幅调频信号的瞬时包络和瞬时频率。结果显示,痴呆患者比正常老年人睡眠纺锤包络的波幅低,睡眠纺锤中瞬时频率的变异大,说明痴呆患者的睡眠纺锤功率低,纺锤之中频率不稳定。这可能成为识别痴呆的一种生物学标记。

3.3 对痴呆患者工作任务状态下脑电信号的研究

痴呆表现为多种认知功能异常,脑电信号记录了认知活动中的神经电活动变化,因此在一定的认知工作任务的状态下痴呆患者的脑电信号必然不同于认知功能正常者。目前临床应用的事件相关电位主要以波形的潜伏期,峰间期,波峰值及其比值作为诊断指标,这种分析只限于时域,忽视了诱发电位信号中的频域方面的信息。如何从脑电信号中提取这种差异并以一定的稳定的参数来定义和表达,成为研究的焦点。子波分析可提取信号时频瞬时特征和动态演变,因此具有明显优势,近年来的研究也显示采用这种方法有可能发现有助于痴呆早期诊断预后评估的客观有效的电生理指标,同时也为痴呆电生理机制的研究提供新的方法。

2006年,Karrasch等^[29]用子波变换的方法研究了MCI和AD患者工作记忆时脑电信号在1~20 Hz频带上事件相关的同步化和去同步化进行研究。研究采集10例正常老年人,10例MCI患者和7例AD患者在听觉词汇记忆任务时的脑电信号,包括记忆编码和记忆提取两个过程,采样频率200 Hz,提取刺激前100 ms和刺激后1400 ms的脑电数据为一单元,进行子波变换,分解在不同的频带上,与刺激间期的脑电信号进行比较。结果显示,在记忆编码过程中MCI组和正常对照在10~20 Hz频带上明显不同,在正常对照表现为事件相关的同步化^[30],而MCI组表现为去同步化,提示MCI患者可能利用某种机制补偿记忆障碍。在记忆提

取过程中正常老年人表现为 3 ~ 5 Hz 频带上的事件相关的同步化和 7 ~ 20 Hz 的去同步化, 而 AD 患者 7 ~ 20 Hz 的去同步化缺失。提示 AD 患者病损影响了回忆过程中字义的提取。

2007 年, Polikar 等^[31] 采用子波变换对事件相关脑电信号进行多分辨分析, 建立 AD 早期自动诊断方法。采集 28 例早期 AD 患者和 25 例正常老年人在 oddball 刺激下的脑电信号, 刺激分为新奇音和目标音, 采样频率 256 Hz, 重复 90 ~ 250 次。以 Daubechies 和 Symlet 子波变换将脑电信号分解在不同 6 个频带上。结果显示, 新奇音刺激时, 顶中线导联(PZ) 在 2 ~ 4 Hz 参数对于区别早期 AD 和正常最有意义。2007 年, Yener 等^[32] 对 AD 患者经胆碱酯酶抑制剂治疗前后脑电信号事件相关的 θ 震荡进行研究。事件相关的 θ 震荡被认为与记忆过程相关。将 22 例轻度 AD 患者分为两组, 一组给予胆碱酯酶抑制剂, 另一组不治疗, 并与 22 例正常老年人对照。结果显示, 未经治疗的 AD 患者与治疗组相比左额(F3) 导联事件相关的锁相的 θ 震荡减弱, 这一电生理参数可能成为 AD 诊断和治疗评价的指标。

4 结束语

子波分析是一种自适应的非线性、多尺度分析方法, 较目前的以快速富立叶变换为基础的谱分析及目前平均叠加的事件相关电位, 更加准确的描述认知功能状况。而且可以显示大脑思维活动时脑电的动态演变过程。因此, 将这种方法应用于痴呆的研究, 结合临床、影像、神经心理学测试, 有可能发现有助于早期诊断、分型及药物评价和预后评估的电生理指标, 同时为痴呆的发病机制的研究提供电生理依据, 为认知功能的研究提供新的方法和思路。

参 考 文 献

[1] Liu, HC, Hu CJ, Tang YC, et al. A pilot study for circadian gene disturbance in dementia patients. *Neurosci Lett*, 2008, 435(3): 229-233.

[2] Kada S. Radiographers' attitudes towards persons with dementia. *Eur J Radiography*, 2009, 1(4): 163-168.

[3] 吕志迈, 徐运. β 淀粉样蛋白代谢相关基因与阿尔茨海默病的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2007, 34(6): 527-530.

[4] Stiphane M. A theory multiresolution signal decomposition: the wavelet representation. *IEEE Tran*, 1989, 11(7):

674-693.

[5] Farge M. Wavelet transforms and their applications to turbulence. *Annu Review Fluid Mech*, 1992, 24: 395-457.

[6] Efferm A, Lehnertz K, Fernández K, et al. Single trial analysis of event related potentials: non-linear de-noising with wavelets. *Clin Neurophysiol*, 2000, 111(12): 2255-2263.

[7] Adeli H, Zhou Z, Dadmehr N. Analysis of EEG records in an epileptic patient using wavelet transform. *J Neurosci Method*, 2003, 123(1): 69-87.

[8] Senhadji L, Wendling F. Epileptic transient detection: wavelets and time-frequency approaches. *Neurophysiol Clin*, 2002, 32(3): 175-192.

[9] Turner S, Picton P, Campbell J. Extraction of short-latency evoked potentials using a combination of wavelet and evolutionary algorithms. *Med Eng Phys*, 2003, 25(5): 407-412.

[10] Quiroga, R. Quian; Garcia, H. Single-trial event-related potentials with wavelet denoising. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(2): 376-390.

[11] Adeli H, Ghosh SD, Dadmehr N. A wavelet-chaos methodology for analysis of EEGs and EEG sub-bands to detect seizure and epilepsy. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2007, 54(2): 205-211.

[12] Bradley AP, Wilson WJ. On wavelet analysis of auditory evoked potentials. *Clin Neurophysiol*, 2004, 115(5): 1114-1128.

[13] Caravaglios G, Costanzo E, Palermo F. Decreased amplitude of auditory event-related delta responses in Alzheimer disease. *Int J Psychophysiol*, 2008, 70(1): 23-32.

[14] Rossini PM, Buscema M, Capriotti M. Is it possible to automatically distinguish resting EEG data of normal elderly vs. mild cognitive impairment subjects with high degree of accuracy? *Clin Neurophysiol*, 2008, 119(7): 1534-1545.

[15] Escudero J, Hornero R, Poza J. Assessment of classification improvement in patients with Alzheimer's disease based on magnetoencephalogram blind source separation. *Artif Intell Med*, 2008, 43(1): 75-85.

[16] Samar VJ, Swartz KP, Raghuvver MR. Multiresolution Analysis of Event-Related Potentials by Wavelet Decomposition. *Brain Cogn*, 1995, 27(3): 398-438.

[17] Samar VJ, Bopardikar A, Rao R, et al. Wavelet Analysis of Neuroelectric Waveforms: A Conceptual Tutorial. *Brain Lang*, 1999, 66(1): 7-60.

[18] Basar E, Martin Schürmann, Demiralp T. Event-related oscillations are "real brain responses" *Int Psychophysiol*, 2001, 39(2): 91-127.

[19] Liu XF, Qi H, Wang S, et al. Wavelet-based estimation of EEG coherence during Chinese Stroop task. *Comput Biol*

- Med, 2006, 36(12): 1303-1315.
- [20] Herrmann CS, Mecklinger A, Pfeifer E. Gamma responses and ERPs in a visual classification task. Clin Neurophysiol, 1999, 110(4): 636-642.
- [21] Gallinat J, Winterer G, Herrmann CS, et al. Reduced oscillatory gamma-band responses in unmedicated schizophrenic patients indicate impaired frontal network processing. Clin Neurophysiol, 2004, 115(8): 1863-1874.
- [22] Busch NA, Debener S, Kranczioch C, et al. Size matters: effects of stimulus size, duration and eccentricity on the visual gamma-band response. Clin Neurophysiol, 2004, 115(8): 1810-1820.
- [23] Neuper C, Pfurtscheller G. Evidence for distinct beta resonance frequencies in human EEG related to specific sensorimotor cortical areas. Clin Neurophysiol, 2001, 112(11): 2084-2097.
- [24] Yordanova J, Rosso OA, Kolev V. A transient dominance of theta event-related brain potential component characterizes stimulus processing in an auditory oddball task. Clin Neurophysiol, 2003, 114: 529-540.
- [25] Petrosian AA, Prokhorov DV, Lajara NW, et al. Recurrent neural network-based approach for early recognition of Alzheimer's disease in EEG. Clin Neurophysiol, 2001, 112(8): 1378-1387.
- [26] Adeli H, Ghosh S, Dastidar. A spatio-temporal wavelet-chaos methodology for EEG-based diagnosis of Alzheimer's disease. Neurosci Lett, 2008, 444(2): 190-194.
- [27] Dauwels J, Vialatte F, Musha T, et al. A comparative study of synchrony measures for the early diagnosis of Alzheimer's disease based on EEG. NeuroImage, 2010, 49(1): 668-693.
- [28] Ktonas PY, Golemati S, Xanthopoulos P. Time-frequency analysis methods to quantify the time-varying microstructure of sleep EEG spindles: Possibility for dementia biomarkers? J Neurosci Method, 2009, 185(1): 133-142.
- [29] Karrasch M, Laine M, Rinne JO, et al. Brain oscillatory responses to an auditory-verbal working memory task in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Int J Psychophysiol, 2006, 59(2): 168-178.
- [30] Karrasch M, Laine M, Rapinaja P, et al. Effects of normal aging on event-related desynchronization/synchronization during a memory task in humans. Neurosci Lett, 2004, 366(1): 18-23.
- [31] Polikar R, Topalis A, Green D, et al. Comparative multiresolution wavelet analysis of ERP spectral bands using an ensemble of classifiers approach for early diagnosis of Alzheimer's disease. Comput Biol Med, 2007, 37(4): 542-558.
- [32] Yener G. G., Güntekin B, Öñiz A, et al. Increased frontal phase-locking of event-related theta oscillations in Alzheimer patients treated with cholinesterase inhibitors. Int J Psychophysiol, 2007, 64(1): 46-52.

组蛋白去乙酰化酶 6 在阿尔茨海默病中的作用

陆剑平¹ 综述 朱元贵^{1,2},陈晓春^{1,2} 审校

1. 福建医科大学附属协和医院神经内科,福建省老年医学研究所,福建省福州市 350001

2. 福建省高校脑老化与神经变性疾病重点实验室,福建医科大学神经生物学研究中心,福建省福州市 350001

摘要:组蛋白去乙酰化酶 6(HDAC6)是 HDAC 家族中 II b 类成员之一,具有去乙酰化酶活性和参与细胞内异常蛋白降解的功能。近来研究发现 HDAC6 参与调节 Tau 蛋白磷酸化、糖原合成酶激酶 3 β (GSK3 β)影响线粒体运输等有关的生化过程,提示 HDAC6 可能与 AD 的发生有关,是治疗 AD 的潜在靶点。本文论述了 HDAC6 的结构与功能、HDAC6 的选择性抑制剂以及在 AD 中的作用。

关键词:组蛋白去乙酰化酶 6;阿尔茨海默病;Tau 蛋白;糖原合成酶激酶 3 β ;异常蛋白包涵体

基金项目:国家自然科学基金(81071007);福建省自然科学基金杰出青年基金(2009J06015)

收稿日期:2011-02-26;修回日期:2011-07-19

作者简介:陆剑平(1984-),男,在读硕士研究生,主要从事阿尔茨海默病的发病机制和防治研究。

通讯作者:陈晓春,男,博士,教授,主任医师,博士生导师,主要从事神经变性疾病的临床防治和发病机制研究, E-mail: chenxiaochun998@gmail.com。