

轻度阿尔茨海默病患者的 注意功能反应时研究

王荫华 周爱红 周晓林

【摘要】目的 了解轻度阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 患者的各类注意功能的改变。**方法** 对轻度 AD 患者应用计算机上持续操作任务 (continuous performance task, CPT) 法检查持续注意功能, 简化的 Stroop 法测查选择注意功能, 双任务测试检查分散注意能力, 反应时精确到毫秒。**结果** CPT 法中, 轻度 AD 组反应时、漏报率和虚报率均高于健康对照组 [(539.29 ± 103.86) ms vs (458.47 ± 40.87) ms, 4.08% (3.13%, 13.64%) vs 0.91% (0.60%, 1.90%), 1.51% (0.64%, 2.54%) vs 0.43% (0.37%, 0.84%), $P < 0.01$]; 异常率随时间增高, 10 ~ 14 min 增高明显 [6.09% (4.87%, 20.73%) vs 2.43% (2.43%, 3.04%), $P < 0.01$]。Stroop 实验中, 2 组被试均表现出明显的干扰效应; 轻度 AD 组患者的反应时、错误率和错误率干扰量高于对照组 [(579.19 ± 89.93) ms vs (486.75 ± 51.58) ms, 13.33% (8.75%, 17.50%) vs 2.92% (1.67%, 3.96%), 错误率干扰量, 均 $P < 0.01$]。双任务测试中 AD 组双任务减退量高于对照组 ($P < 0.01$)。CPT 法和 Stroop 法异常率高于双任务测试, 分别为 77.78%、81.25%、29.41%。**结论** 与健康老年人相比, 轻度 AD 患者的持续注意、选择注意和分散注意能力下降, 持续注意及选择注意障碍较突出。

【关键词】 阿尔茨海默病; 注意力

A study on attention function in patients with mild Alzheimer's disease WANG Yin-hua*, ZHOU Ai-hong, ZHOU Xiao-lin. *Department of Neurology, The First Hospital of Peking University, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective To determine whether the sustained, selective and diverted attention functions are affected in patients with mild Alzheimer's disease (AD). **Methods** Several tasks designed to test the attention functions on the computer were performed in patients with mild AD as well as elderly controls: Continuous Performance Task (CPT) for assessing sustained attention function, simplified Stroop task for selective attention function, dual task for diverted attention function. **Results** In CPT test, mild AD patients responded more slowly ((539.29 ± 103.86) ms vs (458.47 ± 40.87) ms, $P < 0.01$) and missed more targets (4.08% (3.13%, 13.64%) vs 0.91% (0.60%, 1.90%), $P < 0.01$). The abnormality rate increased along with time (6.09% (4.87%, 20.73%) vs 2.43% (2.43%, 3.04%), $P < 0.01$). In Stroop test, the mild AD patients responded more slowly ((579.19 ± 89.93) ms vs (486.75 ± 51.58) ms, $P < 0.01$) and showed greater Stroop effect (see table 4, table 5, $P < 0.01$), making a higher error rate under conflicting condition (13.33% (8.75%, 17.50%) vs 2.92% (1.67%, 3.96%), $P < 0.01$). Mild AD patients also did worse in dual task than control subjects ($P < 0.01$). The abnormality rates in CPT and Stroop tests were higher than that in dual task test. **Conclusion** In mild AD patients, their attention functions are impaired among which selective and sustained attention function are more affected.

【Key words】 Alzheimer disease; Attention

注意是指心理努力的集中和聚焦, 是一种有选择性、转移性和可分解性的集中, 注意使我们能更有效地收集信息。注意包括三方面的内容: 持续注意、选择注意和分散注意^[1]。注意有其中枢神经系

统环路, 包括前注意网络和后注意网络^[2]。

阿尔茨海默病 (Alzheimer disease, AD) 是老年人常见的中枢神经系统退行性疾病^[1-4], 轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于健康老年和痴呆之间的一种认知功能损害状态^[5-9]。我们曾对 AD 和 MCI 进行了记忆、计算、视空间、注意、语言、基因的多方面研究^[10-18]。

作者单位: 100034 北京大学第一医院神经内科 (王荫华、周爱红), 心理学系 (周晓林)

本研究旨在采用 DMDX系统的计算机辅助信息处理测验方法^[19],运用反应时的手段,探讨轻度AD患者的注意功能。

资料和方法

一、研究对象

轻度AD患者来自2004年6月至2005年2月北京大学第一医院神经内科痴呆门诊,健康对照(NC)老年人来自附近社区。AD组18例,所有AD患者均符合美国神经病学、语言障碍和卒中阿尔茨海默病和相关疾病学会(NCDS/ADRDA)的很可能AD诊断标准和国际疾病分类第10版(ICD-10)的轻度AD诊断标准。NC组18名,临床没有主诉,且简易精神状态量表(MMSE)、临床痴呆评定量表(CDR)、日常生活活动量表(ADL)和Zung抑郁量表等神经心理量表检查正常。两组的性别、年龄和受教育年限具有可比性。

二、研究方法

1. 计算机上持续操作任务(continuous performance task, CPT)法:测查持续注意。由计算机屏幕中央呈现注视点“+”500 ms,然后随机呈现A、D、X、W四个字母,要求被试看到X时用利手尽快的按游戏杆的右键作反应,其余字母不作反应。字母呈现300 ms,刺激间隔300 ms,允许最长反应时间为1000 ms,测试时间20 min,总字符数600个,目标字母150个。程序自动记录反应时、击中数、漏报数、虚报数^[20]。

2. Stroop法:测查选择注意。由屏幕中央呈现注视点“+”500 ms,然后随机呈现红、绿两个字(用红色或绿色书写)和红、绿色块,冲突(词义与颜色不一致,如红字用绿色写)、一致(词义与颜色一致)和色块各40个,每一刺激呈现时间为500 ms,刺激间隔300 ms。要求被试对红色按游戏杆的左键作反应,绿色按游戏杆的右键作反应,允许被试的最长反应时间为1500 ms。程序自动记录反应时、正确数和错误数。

3. 双任务测试:采用一个限时的纸笔测验^[21],

测查分散注意。它的两个分任务:(1)首先确定被试的数字广度,然后让被试看连续重复在数字广度内的一系列数字串共2 min,记录正确和错误的次数。(2)让被试划销A4纸上连成串的小方格,记录2 min内划销的数目。第3步让被试同时作上述2项任务,记录2 min内重复的数字串的正确和错误次数及划销的小方格的数目。用双任务比单任务时多耗的时间(减退程度)表示对分散注意的影响。

三、统计学分析

用SPSS11.0软件包对CPT、Stroop和双任务测试的反应时、错误率、漏报率、干扰量、双任务减退程度进行统计分析。符合正态分布者以均数±标准差表示,用t检验或方差分析;非正态分布者用中位数(25%,75%位数)表示,用非参数检验。

结 果

一、AD和NC组的CPT法检查结果(表1)

表1 AD和NC组的CPT法检查结果

分组	例数	平均反应时 (ms)	漏报率 (%)	虚报率 (%)
AD	18	539.29 ± 103.86*	4.08 (3.13, 13.64)*	1.51 (0.64, 2.54)*
NC	18	458.47 ± 40.87	0.91 (0.60, 1.90)	0.43 (0.37, 0.84)
P值 (t/Z值)#		0.006 (3.072)	0.000 (-4.625)	0.003 (-2.881)

注:与NC组比较,*P<0.01;#反应时为t值,漏报率和虚报率为Z值;()内为25%、75%位数,表2、表5均同

二、AD和NC组CPT法的漏报率随时间的变化(表2)

三、AD和NC组Stroop法总反应时和错误率的比较(表3)

AD和NC组Stroop法反应时和错误率的干扰量比较(表4、5)。

四、双任务测试

对AD和NC组双任务下降程度的数据进行非参数检验,轻度AD组下降程度高于NC组(P<

表2 AD和NC组CPT法随时间的变化的漏报率(%)

分组	例数	0~4 min	5~9 min	10~14 min	15~20 min	P值(Z值)
AD	18	3.45(0.00, 6.89)	2.63(2.63, 6.57)	6.09(4.87, 20.73)*	2.32(2.32, 10.46)	0.004(13.096)
NC	18	0.00(0.00, 3.44)	0.00(0.00, 0.00)	2.43(2.43, 3.04)*	0.00(0.00, 0.00)	0.000(26.931)

注:10~14 min时间段高于其他时间段,*P<0.01

表 3 AD和 NC组 Stroop 法的总反应时和错误率

分组	例数	反应时 (ms)	错误率 (%)
AD	18	579.19 ±89.93*	13.33(8.75, 17.50)*
NC	18	486.75 ±51.58	2.92(1.67, 3.96)
P值 (t值或 Z值)#		0.01(3.658)	0.00(-4.983)

注:与 NC组比较,* P<0.01,#反应时为 t值,错误率为 Z值

0.01)。CPT法、Stroop法和双任务测试的异常率分别为 77.78%、81.25%和 29.41%。CPT法的异常率高于文献报道的异常率^[22]。

讨 论

CPT法结果表明,轻度 AD组的反应时及漏报率高于 NC组,说明轻度 AD患者已出现持续注意功能障碍,而且 10 min后更突出。Stroop法结果表明轻度 AD组的反应时和错误率均长于 NC组,说明患者对信息的探测和处理能力整体衰退,并表现出明显的干扰效应。患者的错误率干扰量高于健康对照,说明患者冲突情况下对字义干扰的抑制能力减弱,选择注意功能下降。双任务测试结果轻度 AD患者双任务减退量高于 NC组,提示分散注意能力障碍。3个测试结果表明,轻度 AD患者的持续注意、选择注意和分散注意功能均出现障碍,选择注意和持续注意障碍较分散注意障碍突出。

国外研究提示 AD患者早期即出现注意障碍,认为注意是继记忆以后 AD患者第 2个受损的功能,早于语言和视空间功能^[22,23]。文献报道轻度 AD患者分散注意功能障碍重于持续注意功能^[24]。研究发现当增加干扰刺激时,额叶乙酰胆碱明显增加,中前额叶皮质细胞电活动增强,提示乙酰胆碱和抑制干扰密切相关^[25],AD患者的选择注意首先受

累^[22]。

乙酰胆碱在注意功能中起着重要的作用^[25-27]。胆碱酯酶抑制剂治疗 AD的机制可能主要是通过提高注意能力和信息的处理能力实现的^[28]。基底节前脑胆碱能系统是实现高级注意皮质至初级感觉皮质注意环路的关键环节^[29],优化皮质的信息处理,起注意的监视和协调作用^[30]。基底节前脑胆碱能系统功能下降很可能是 AD患者注意障碍的原因。

参 考 文 献

- 1 Richard JP, John RH. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: a critical review. Brain, 1999, 122: 383-404.
- 2 Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. Ann Rev Neurosci, 1990, 13: 25-42.
- 3 王荫华.智力障碍.见:汤慈美,王新德,主编.神经心理学.北京:人民军医出版社,2001.271-297.
- 4 王荫华.老年性痴呆的神经心理学.见:盛树力,主编.老年性痴呆:从分子生物学到临床诊治.北京:科学技术文献出版社,1998.23-43.
- 5 王荫华.MC FAD基础、临床研究与药物干预的“新靶点”?见:盛树力,主编.老年痴呆发病机理与药物研究.北京:科学技术文献出版社,2003.146-159.
- 6 王荫华.AD的临床表现与早期识别.中国全科医学,2001,4:937-939.
- 7 王荫华.认知神经心理学——认知研究领域的新生儿.中华神经科杂志,2002,35:321-323.
- 8 陈晓红,王荫华.轻度认知功能损害——AD的极早期阶段.中华神经科杂志,2002,35:374-376.
- 9 王荫华,陈晓红,汤哲,等.轻度认知功能障碍的神经心理学研究和 ApoE基因多态性分析.中国康复理论与实践,2005,11:202-205.
- 10 王荫华,白静,翁旭初,等.轻度认知障碍患者记忆力的功能磁共振研究.中国康复理论与实践,2004,10:132-135.
- 11 白静,王荫华,翁旭初,等.轻度认知障碍患者计算能力的 MR 研究.中国康复理论与实践,2003,9:303-306.
- 12 白静,王荫华,翁旭初,等.轻度认知障碍患者视空间功能的 MR 研究.中国神经科学杂志,2003,19:277-281.
- 13 周爱红,王荫华.轻度认知功能障碍和轻度阿尔茨海默病患者的持续注意功能.中国康复理论与实践,2004,10:136-138.

表 4 AD和 NC组 Stroop法在冲突、一致和中性条件下的反应时及干扰量 (ms)

分组	例数	冲突	一致	中性	干扰量
AD	18	623.17 ±138.01*	551.63 ±80.59*	562.78 ±69.76*	36.69 ±10.59
NC	18	512.35 ±76.41	475.95 ±44.23	471.96 ±45.66	28.98 ±5.34
P值(t值)		0.01(2.878)	0.01(3.372)	0.01(4.704)	0.50(0.689)

注:与 NC组比较,* P<0.01

表 5 AD和 NC组 Stroop法在冲突、一致和中性条件下的错误率及干扰量 (%)

分组	例数	冲突	一致	中性	干扰量
AD	18	21.25(12.50, 31.88)*	8.75(3.13, 16.87)*	10.00(5.00, 12.50)*	11.25(7.50, 22.50)*
NC	18	5.00(2.50, 7.50)	0.00(0.00, 2.50)	2.50(0.00, 5.00)	2.50(0.00, 4.38)
P值(Z值)		0.00(-4.638)	0.00(-3.990)	0.00(-3.534)	0.00(-3.959)

注:与 NC组比较,* P<0.01

- 14 王荫华,王健. 阿尔茨海默病的语言障碍研究. 老年医学与保健, 1999, 5: 160-163.
- 15 王健,王荫华. AD语言障碍的神经心理学研究. 中国心理卫生杂志, 1999, 13: 263-265.
- 16 杨晓娜,王荫华. 原发性进行性失语. 中国康复理论与实践, 2002, 8: 402-405.
- 17 杨晓娜,王荫华,周晓林. 轻度认知功能损害患者汉语双词素词的语音编码研究. 中国康复理论与实践, 2004, 10: 141-143.
- 18 周爱红,王荫华. 阿尔茨海默病的血管性危险因素. 中华老年心脑血管病杂志, 2005, 7: 65-67.
- 19 Forster KL, Forster JC. DMDX: a window display program with millisecond accuracy. Behav Res Methods Instrum Comput, 2003, 35: 116-124.
- 20 Riccio CA, Reynolds CR, Lowe P, et al. The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? Arch Clin Neuropsych, 2002, 17: 235-272.
- 21 Della SS, Baddeley A, Papagno C, et al. Dual task paradigm: a means to examine the central executive. Ann NY Acad Sci, 1995, 769: 161-171.
- 22 Richard JP, Peter W, John RH. The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease: relationship to episodic and semantic memory impairment. Neuropsychologia, 2000, 38: 252-271.
- 23 Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, et al. Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type. Clin Exp Neuropsychol, 1988, 10: 576-596.
- 24 Johannsen P, Jakobsen, Bruhn P, et al. Cortical responses to sustained and divided attention in Alzheimer's disease. Neuro Image, 1999, 10: 269-281.
- 25 Gill TM, Sarter M, Givens B. Sustained visual attentional performance - associated prefrontal neuronal activity: evidence for cholinergic modulation. Neurosci, 2000, 20: 4745-4757.
- 26 Arnold HM, Burk JA, Hodgson EM, et al. Differential cortical acetylcholine release in rats performing a sustained attention task versus behavioral control tasks that do not explicitly tax attention. Neuroscience, 2002, 114: 451-460.
- 27 Muir JL, Everitt BJ, Robbins TW. AMPA - induced excitotoxic lesions of the basal forebrain: a significant role for the cortical cholinergic system in attentional function. Neurosci, 1994, 14: 2313-2326.
- 28 Sarter M, Givens B, Bruno JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. Brain Res Rev, 2001, 35: 146-160.
- 29 Chiba AA, Bushnell PJ, Oshiro WM, et al. Selective removal of cholinergic neurons in the basal forebrain alters cued target detection. Neuroreport, 1999, 10: 3119-3123.
- 30 Ducek JM, Hunt L, Ball K, et al. Attention and driving performance in Alzheimer's disease. Gerontol, 1998, 53B: 130-141.

(收稿日期: 2005-04-14)

(本文编辑:陈秀华)

第五届全国帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会征文通知

由中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组、中华神经科杂志编辑委员会联合举办的“第五届全国帕金森病及其他运动障碍疾病学术研讨会”拟定于2006年8月在宁夏银川举办。会议将邀请中外知名的神经病学专家学者作专题讲座,内容涉及帕金森病、舞蹈病、肝豆状核变性、肌张力障碍、特发性震颤、迟发性运动障碍及其他运动障碍疾病。现将会议征文及有关事项通知如下:

1. 征文通知:凡2006年5月以前未在国内杂志上公开发表的有关帕金森病及其他运动障碍疾病的流行病学、病因与发病机制、临床特征、病理、治疗等方面的基础和临床研究新进展、经验总结等方面的论文均可投稿。

2. 征文要求:请将论文摘要(按“目的、方法、结果、结论”格式书写,注明责任作者的姓名、通信地址、Email地址、

邮政编码及联系电话)800字左右1份及软盘(Word格式)一并寄至中华神经科杂志编辑部(北京市东四西大街42号,100710)。信封左下角务必注明“会议征文”字样。或Email发至 cjn@ama.org.cn 或 zhsjkzz@126.com,注明“银川会议征文”。论文自留底稿,不退稿。

3. 征文截止日期:2006年5月31日。

4. 会议期间欢迎相关企业参展,有意者请来信索取通知,联系人陈秀华。

联系电话:(010)85158265, FAX:(010)85158380。

中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组
中华神经科杂志编辑委员会