

精神分裂症患者 n-back 工作记忆 神经机制异常的 ERP 研究

王湘¹, 王晓晟², 王晓燕*, 刘鼎**, 陈斌***, 姚树桥¹

(1. 中南大学湘雅二医院医学心理研究中心, 湖南 长沙 410011;

2. 中南大学湘雅医学院人体解剖学与神经生物学系, 湖南 长沙 410013)

【摘要】 目的: 比较精神分裂症患者与正常人在参量变化的工作记忆负荷水平下所诱发的 ERP 成分及其脑区分布差异, 探讨精神分裂症患者工作记忆功能损害的神经机制。方法: 精神分裂症患者以及正常对照各 20 名参加了 n-back (n=0, 1, 2) 工作记忆任务的 ERP 实验, 同时记录行为数据及 EEG, 离线处理数据。结果: 精神分裂症患者在 1-back 及 2-back 任务中行为表现明显较正常人差 ($P < 0.01$)。正常人 P3 波幅随记忆负荷增长而成比例下降 (0-back > 1-back > 2-back), 而精神分裂症患者仅 0-back 的 P3 波幅显著高于 1-back 及 2-back, (0-back > 1-back = 2-back)。三种负荷条件下, 精神分裂症组中央区的 P3 峰值均显著高于正常组, 而 2-back 条件下的顶区 P3 峰值显著高于正常组。高记忆负荷与低记忆负荷的任务相减均得到一差异波 N450 成分。在顶区, 精神分裂症患者的 1-0 差异波 N450 成分的波幅显著高于正常组, 而 2-1 差异波 N450 成分的波幅显著低于正常组 ($P < 0.05$)。结论: 精神分裂症患者存在显著的工作记忆损害, 其中短时贮存功能损害可能与患者顶叶的生理低效能及工作记忆容量下降有关。

【关键词】 精神分裂症; 工作记忆; 事件相关电位 (event-related potential, ERP); n-back 范式

中图分类号: R395.4

文献标识码: A

文章编号: 1005-3611(2010)03-0269-05

The Dysfunction During a Parametric N-back Task in Schizophrenia: An Event-related Potential Study

WANG Xiang, WANG Xiao-sheng, WANG Xiao-yan, LIU Ding, CHEN Bin, YAO Shu-qiao

Medical Psychological Department of the Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China

【Abstract】 Objective: To examine the aberrant neurophysiological response during the parametric N-back task in schizophrenia, and investigate the dynamic dysfunction in the WM system of schizophrenia. **Methods:** 20 schizophrenic patients and 20 matched healthy controls performed a parametric n-back task with increasing working memory (WM) load (0-Back, 1-Back and 2-Back), while the EEG was recorded during they performed the task. **Results:** Schizophrenia performed significant poorly than normal subjects in 1-back and 2-back task ($P < 0.01$). For controls, P3 peak amplitude decreased progressively as WM load increased (0-back > 1-back > 2-back), while schizophrenic subjects showed no significant difference between the amplitude of P3 elicited in 1 and 2-back task (0-back > 1-back = 2-back). Moreover, the patient group showed larger P3 amplitude than that of controls in central region in 0, 1, 2-back task, and parietal region in 2-back task. The difference wave N450 appeared at the frontal and parietal areas by subtraction of ERP in the lower load task from the higher load task. Schizophrenia demonstrated an enhanced 1-0 difference wave N450 in parietal region compared with controls, but a reduced 2-1 difference wave N450 in the same region ($P < 0.05$). **Conclusion:** Schizophrenia showed significant WM impairment. The short-term storage deficit in schizophrenia might be associated with the physiological inefficiency of parietal lobe and the reduced WM capacity.

【Key words】 Schizophrenia; Working memory; Event-Related Potential (ERP); N-back Task

精神分裂症患者的神经认知功能损害已经大量研究证实, 而工作记忆系统的损害被认为是精神分裂症认知功能损害的基础, 精神分裂症患者不仅词语和空间信息的暂存有缺陷, 执行控制功能的障碍更为突出^[1,2], 但上述研究以神经心理测验居多。近年来对精神分裂症的一些功能成像研究发现, 尽管

精神分裂症患者在行为表现 (工作记忆系统的功能输出) 方面明显较正常人差, 但其执行工作记忆任务时脑区的激活程度有所不同, 可以是下降, 或者正常甚至增强的^[3,4]。造成上述研究结论不一致的一个可能原因是认知任务的选择, 而这涉及了认知负荷大小, 工作记忆容量以及代偿能力等多方面的问题。有研究者提出, 精神分裂症患者可能存在工作记忆加工容量的损害, 因而在不同难度的任务要求下会表现出脑区激活的不同特点^[5]。倒数 n 项测验 (n-back task) 采用参量设计, 以记忆负荷为可变的参量, 这使

【基金项目】 国家自然科学基金青年科学基金项目 (30700236); 教育部高等学校博士学科点专项科研基金新教师基金 (20070533067) 资助

通讯作者: 姚树桥

* 海军总医院海军免疫卫生防疫队; ** 湘潭市中心医院心理诊疗科;

*** 湖南省人民医院临床心理科

得比较精神分裂症与正常人在逐步改变的任务负荷水平下的行为及脑功能差异成为可能。

因而,本研究将以具有高时间分辨率的事件相关电位(event-related potentials, ERPs)为研究手段,运用0,1,2三种不同工作记忆负荷的n-back任务,对精神分裂症患者工作记忆的异常认知模式进行动态比较研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

慢性精神分裂症20例,均为长沙市精神病院的住院治疗患者,入组标准为:①符合DSM-IV及CCMD-1制定的精神分裂症诊断标准;②病程两年以上;③排除脑器质性疾病,无电休克治疗史、慢性躯体疾病史和精神活性物质滥用史;④处于疾病恢复期且临床稳定4周以上,无明显药物副反应;⑤视力正常,右利手;⑥同意参与实验并合作。完成实验后给予一定物质奖励,并事先告知被试。采用简明精神病评定量表(BPRS)及阳性症状量表(SAPS)、阴性症状量表(SANS)评定患者的临床症状严重程度。正常组20例,均为长沙地区的城乡居民,右利手,视力或矫正视力正常,自愿参与本实验。排除有精神疾患既往史、家族史、物质滥用史、脑外伤史、神经系统疾病史及慢性躯体疾病史者。

患者组中男性14例,女性6例,年龄 44.90 ± 7.11 岁,教育程度 11.35 ± 2.08 年,首发年龄 29.25 ± 7.90 岁,病程 15.65 ± 8.27 年,药量(氯丙嗪当量)为 422.35 ± 210.88 mg。正常对照中男性14例,女性6例,年龄 43.25 ± 9.28 岁,教育程度 11.25 ± 2.10 年。两组的性别、年龄、教育年限等均无显著差异。患者组的BPRS总分为 30.55 ± 7.30 分,SANS总分为 36.85 ± 23.69 分,SAPS总分为 13.75 ± 14.44 分。

1.2 工作记忆任务

采用“倒数N项测验(n-back)”范式。刺激材料为0-9共10个阿拉伯数字,共3种记忆负荷水平($n=0,1,2$),要求被试将出现的刺激与它前面的n个刺激进行比较,并尽量又快又准地进行判断。当 $n=0$ 时,要求被试比较当前数字与靶数字3;当 $n=1$ 或2时,要求被试比较当前数字与它前面相邻的那个数或倒数第二个数,数字相同用一手拇指按键,不同则用另一手拇指按键。对按键的左右手进行了被试间平衡。

刺激程序用presentation 0.53版编辑,刺激呈现时间为500ms,刺激间隔(ISI)为2500ms。每种负荷

水平包含 $150+5n$ 个刺激,其中匹配刺激与非匹配刺激比例为1:2,以伪随机顺序呈现。每种负荷水平的任务分5个刺激序列进行,每个序列含 $30+n$ 个刺激。序列间被试可适当放松眼睛。正式实验前运用统一指导语及练习序列对被试进行训练直至操作熟练。实验按固定顺序进行,每位被试均从0-back任务开始,然后依次进行1-back任务及2-back任务,整个实验约30分钟。

1.3 ERP数据采集及处理

采用NEUROSCAN公司生产的NuAmps便携式ERP记录与分析系统。被试者戴32导QuickCap电极帽记录脑电,参考电极位于双侧乳突连线,记录水平眼电(HEOG),垂直眼电(VEOG),DC采集脑电,滤波带通0-40Hz,采样率为500Hz/导,头皮与电极之间的阻抗 $<5K\Omega$ 。离线矫正分析数据,逐段检查排除有明显伪差的数据,波幅大于 $\pm 100\mu V$ 者视为伪迹被剔除,利用EOG相关法消除眼动对脑电的影响。根据反应阶段的结果,仅对各种任务下反应正确的匹配刺激的EEG进行叠加分析及比较。ERP数据的分析总时程为1200ms,其中刺激后1000ms,刺激前基线200ms。

1.4 数据统计

选取额区FZ/F3/F4,中央区CZ/C3/C4,顶区PZ/P3/P4等9个有代表性的电极点,对ERP主要成分的波幅与峰潜伏期进行重复测量的方差分析。统计软件包采用SPSS11.5,对行为数据进行单因素方差分析及t检验;ERP数据分析采用重复测量的方差分析,采用Greenhouse-Geisser法校正,对于交互作用显著者再进行简单效应分析。

2 结果

2.1 行为学数据

两组被试在0,1,2三种负荷水平下的反应正确率及反应时见附表。两组被试的正确率均存在显著负荷主效应;post-hoc分析表明:正常组2-back的正确率显著低于0-back与1-back,但0与1两种负荷水平下无显著差异;精神分裂症组的正确率则随负荷水平增高而逐渐下降,两两比较均有显著差异。两组被试的反应时均存在显著负荷主效应;post-hoc分析表明:正常组2-back的反应时显著长于0-back与1-back,0与1两种负荷水平下无显著差异;精神分裂症组1-back与2-back的反应时显著长于0-back,1与2两种负荷水平下无显著差异。

分别比较两组在不同负荷水平下的反应正确率

及反应时,结果见附表。在 1-back 任务与 2-back 任务中,精神分裂症组的正确率均显著低于正常组;而在 0-back 与 1-back 任务中,精神分裂症组的反应时显著长于正常组。

附表 精神分裂症组及正常对照组
n-back 实验行为数据比较($\bar{x}\pm s$)

		正常组	精神分裂症组	t值
正 确 率 (%)	0-back	98.73±2.17	97.31±4.03	1.392
	1-back	96.29±3.48	91.02±7.61 ^a	2.814**
	2-back	87.67±9.86 ^{bc}	73.32±14.33 ^{bc}	3.688**
	F 值	17.783**	33.200**	
反 应 时 (ms)	0-back	729.48±83.65	898.95±155.82	4.285**
	1-back	837.29±144.66	1035.40±171.03 ^a	3.955**
	2-back	1076.99±247.20 ^{bc}	1107.59±197.11 ^c	0.433
	F 值	21.323**	7.292**	

注:* $P<0.05$,** $P<0.01$;a:0-back 与 1-back 间有显著差异;b:1-back 与 2-back 间有显著差异;c:0-back 与 2-back 间有显著差异

2.2 ERP 基本特征

三种记忆负荷水平的任务均诱发出了明显的 P3 成分,出现于 300-700ms,最大波幅位于 Pz,且这一成分随记忆负荷水平的变化明显,结合以往文献报导,主要分析这一成分,测量其峰值及峰潜伏期,并运用重复测量的方差分析对两组差异进行比较。

总的来看,正常组的 P3 波幅随着记忆负荷逐步增加而逐渐下降(0-back>1-back>2-back):0-back 的 P3 波幅显著高于 1-back 及 2-back, $F(1,19)=6.390, P<0.05, F(1,19)=14.875, P<0.01$,而 1-back 的 P3 波幅又显著高于 2-back, $F(1,19)=7.598, P<0.05$ 。而精神分裂症组仅 0-back 的 P3 波幅显著高

于 1-back 及 2-back, $F(1,19)=4.530, P<0.05, F(1,19)=4.376, P<0.05$,1-back 与 2-back 之间则无显著差异。

无论是正常组还是精神分裂症组,均未发现 P3 峰潜伏期的显著记忆负荷效应。

2.3 工作记忆负荷相关成分-P3 的峰值与峰潜伏期的组间比较

两组被试的 ERP P3 成分比较如图 1 所示。以被试分组为组间因素,电极(9 水平)为组内因素,对 P3 峰值进行重复测量的方差分析,结果表明:在 0-back 及 1-back 条件下,P3 峰值均无显著组间差异,但电极×分组的交互效应显著, $F(3,124)=3.408, P<0.05; F(3,115)=3.673, P<0.05$;2-back 条件下,两组的 P3 峰值有显著差异, $F(1,38)=9.134, P<0.01$,精神分裂症组的 P3 峰值显著大于正常组,电极×分组交互效应也显著, $F(3,124)=6.636, P<0.01$ 。简单分析表明,0,1,2 三种记忆负荷水平下,在额区均未发现 P3 波幅的组间差异;而在中央区 P3 峰值均有显著组间差异,精神分裂症组的 P3 峰值显著高于正常组, $F(1,38)=5.778, P<0.05, F(1,38)=5.981, P<0.05, F(1,38)=10.954, P<0.01$;此外,记忆负荷水平为 2 时,P3 波幅在顶区存在显著组间差异, $F(1,38)=12.379, P<0.001$,精神分裂症组的 P3 峰值显著高于正常组。

对 P3 峰潜伏期进行统计分析表明,在三种记忆负荷水平下均无显著组间差异。

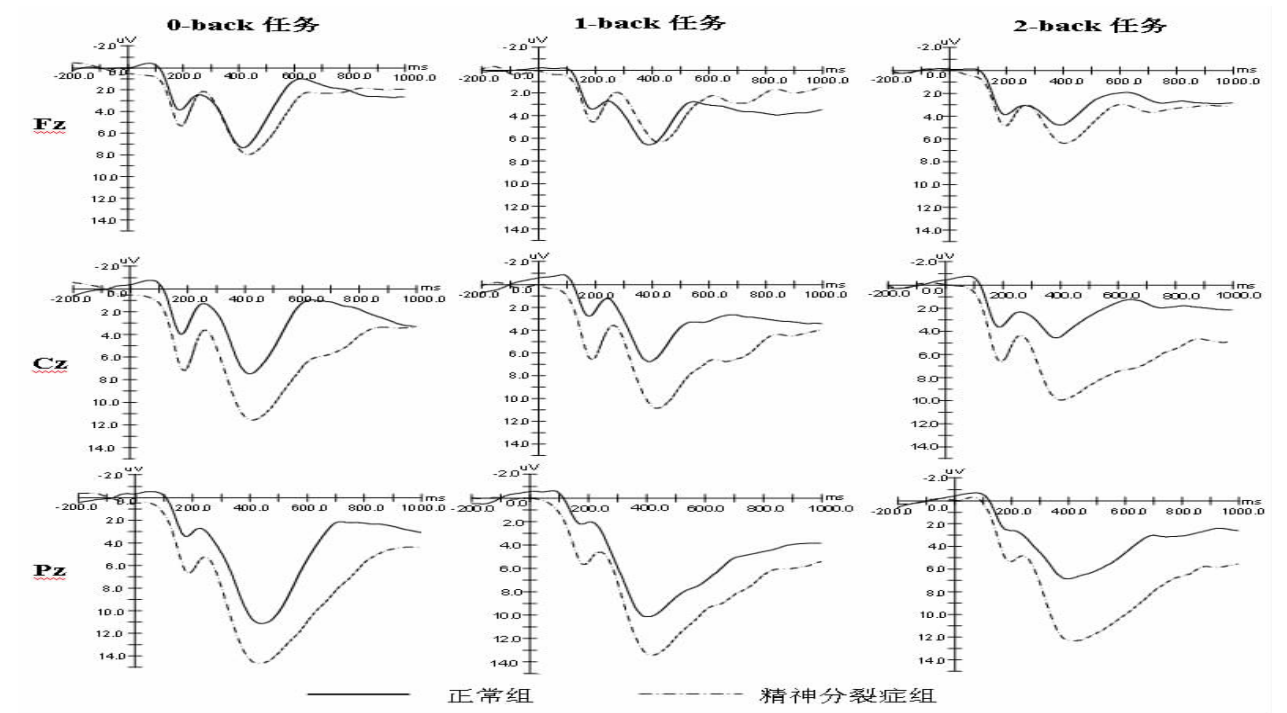


图 1 两组被试的 ERP P3 成分比较(-200-1000ms)

2.4 差异波 N450 成分及其脑电地形图分析

用较高记忆负荷的 ERP 波形减去较低记忆负荷的 ERP 波形,得到 1-0、2-0、2-1 三类差异波(见图 2),两组被试的差异波均包含分布于 300-700ms 时段一明显的差异负成分 N450。根据不同记忆负荷水平诱发的 ERP 总平均图,测量差异波 N450 成分的时间窗为 300-700ms。因从平均图上来看,N450 波幅在不同脑区(额、顶、中央区)的差异较大,因而用分组(2)×记录点(3)的重复测量方差分析分别对额、顶、中央区的 1-0 及 2-1 差异波进行统计。结果显示:在顶区,精神分裂症组 1-0 差异波的 N450 平均波幅显著高于正常组, $F(1,38)=3.994, P<0.05$;而 2-1 差异波 N450 的平均波幅显著低于正常组, $F(1,38)=5.018, P<0.05$ 。

由图 2 可见,正常组 1-0 差异波的 N450 成份主要分布于左侧前额区及中央顶区,而 2-1 差异波的 N450 成份分布脑区范围明显增大,额区及顶区均有明显激活。精神分裂症组 1-0 差异波 N450 成份主要分布于前额区与双侧顶区,而 2-1 差异波 N450 成份与 1-0 相比,脑区激活范围及强度均显著减低,仅局限于左侧顶区。不难看出,精神分裂症组在低负荷水平(1-0)时的脑激活模式与正常组在高负荷水平(2-1)时很相似。

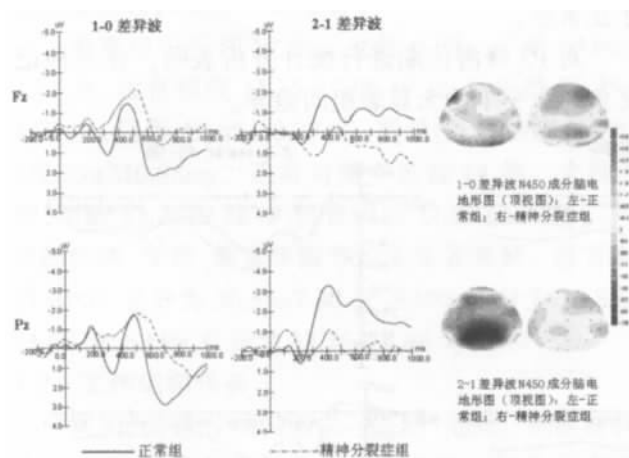


图 2 两组被试 1-0 及 2-1 差异波的 N450 成分比较(n=20/组)

3 讨 论

本研究中正常被试的反应正确率随记忆负荷的增大而逐渐下降,反应时则随之逐渐延长,反映工作记忆系统在任务难度逐步增加的情况下其整体功能输出效率逐渐下降,这与以往神经心理测验的结果及功能成像研究中被试的行为表现是一致的^[6,7]。正常组至 2-back 出现正确率显著下降及反应时显著延长,而精神分裂症患者的这一转折点出现在 1-back

任务时,说明精神分裂症患者的工作记忆功能存在损伤,仅在 0-back 任务中可保持行为操作的正常水平。

根据本研究结果,P3 成分是随记忆负荷改变而变化的主要成分,而三种负荷条件下,精神分裂症组在中央区及顶区的 P3 峰值均显著或接近显著大于正常组。一般认为,ERP 成分的波幅反映了所投入的心理资源量,这一结果提示在执行同样难度的认知任务时,患者需投入更多心理资源量才能完成,这从神经电生理的角度验证了“精神分裂症患者存在显著的工作记忆损害”的结论^[7,8]。而结合行为表现可见,尽管在工作记忆负荷下患者投入的心理资源量较正常人更多,但其认知任务的完成仍较正常人更差。

根据我们以往的研究^[9]分析,在任务难度逐渐加大的 n-back 任务中,注意及加工能量需从产生 P3 的过程(即新刺激的呈现与匹配评估及反映决策)向逐步增加的工作记忆要求进行转移和分配(任务间的转移),因而正常组的 P3 成分等级下降规律反映其有效地进行了注意的分配及转移。在本研究结果中精神分裂症组并未见这一明显的等级效应,这是患者执行功能中注意分配及转移环节受损的表现:在任务负荷从 0 增加到 1 时,尚可对注意资源的选择与分配进行部分调节,而在任务负荷为 2 时则不能有效地将注意资源进一步转移到刷新、编码及贮存、复述等其它工作记忆成分中去。以往大量研究表明,精神分裂症患者存在工作记忆容量的下降,是其信息加工效率在不同难度任务中出现动态变化的可能原因^[10,11],本研究结果支持了这一结论。

以往我们的研究表明,高低记忆负荷的任务相减所得的差异波 N450 成分可能有两个发生源,分别位于前额叶与顶叶,前额叶的 N450 成分反映了工作记忆内容的更新,而顶区的 N450 成分则反映了内容的短时贮存^[9]。值得注意的是,在本研究结果中,顶区 N450 成分平均波幅在患者与正常人之间出现了双分离:1-0 差异波的 N450 成分波幅患者组显著高于正常组,而 2-1 差异波的 N450 成分波幅患者组却显著低于正常组。这提示精神分裂症的执行加工脑激活模式是随认知负荷的改变而呈动态变化的:在低负荷水平下,顶叶皮层出现较正常组更强的激活;而负荷水平进一步增高时,皮层激活水平反而出现减低。结合行为学表现的明显下降,精神分裂症患者的这一激活特点可能反映了其顶叶皮层存在神经生理学的低效能(neurophysiological inefficiency)。

“生理低效能”的观点最初由 Callicott 及 Jansma 等提出,他们认为,精神分裂症患者在执行工作记忆

的高级认知加工过程中所激活的脑区与正常人相同,但激活模式有显著差异,工作记忆系统在较低或中等负荷水平下出现高水平的激活,行为表现则明显下降(整体功能输出受损),反映了其生理学意义上的低效能,而患者的工作记忆容量下降是其中一个重要的原因^[11,12]。但在较高的任务难度下,患者不仅行为表现受损,而且脑区激活也会出现下降,因为此时已经超出了其工作记忆系统的容量负荷范围^[13]。不过以往这方面研究多集中关注前额叶甚至背外侧前额叶,对于工作记忆及注意网络常涉及的顶叶及一些皮层下结构很少关注,而这些区域往往又是在精神分裂症患者执行工作记忆任务时,较正常人更广泛涉及的脑区,可能与一些代偿机制有关^[14,15]。本研究对于顶叶皮层的发现,为精神分裂症患者生理低效能的研究增添了新的神经生理学证据,而且与我们进行的相应 fMRI 研究结果也是一致的^[16]。

综上所述,本研究从神经电生理的角度验证了精神分裂症患者的工作记忆损害,及其随任务难度出现的动态变化规律,但本研究对象为服药后处于临床缓解期的慢性分裂症患者,下一步需要对首发未服药患者进行研究,以进一步验证上述结论。

参 考 文 献

- 1 Chey J, Lee J. Spatial working memory span, delayed response and executive function in schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2002, 110 (3): 259
- 2 Tek C, Cold J. Visual perceptual and working memory impairments in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2002, 59 (2): 146
- 3 Altamura M, Elvevag B, Blasi G, et al. Dissociating the effects of Sternberg working memory demands in prefrontal cortex. *Psychiatry Res*, 2007, 154(2): 103-114
- 4 Karlsgodt KH, Glahn DC, van Erp TG, et al. The relationship between performance and fMRI signal during working memory in patients with schizophrenia, unaffected co-twins, and control subjects. *Schizophr Res*, 2007, 89(1-3): 191-197
- 5 Potkin SG, Turner JA, Brown GG, et al. Working memory and DLPFC inefficiency in schizophrenia: The FBIRN study. *Schizophr Bull*, 2009, 35(1): 19-31
- 6 沈模卫,易宇骥,张峰. n-back 任务下视觉工作记忆负荷研究. *心理与行为研究*, 2003, 1(3): 166-170
- 7 Wang X, Yao SQ, Brian KP, et al. Psychopathology and neuropsychological impairments in deficit and nondeficit schizophrenia of Chinese origin. *Psychiatry Research*, 2008, 158(2): 195-205
- 8 王湘,姚树桥,刘鼎,陈斌,王晓燕. 缺陷型及非缺陷型精神分裂症患者执行功能障碍的比较研究. *中国临床心理学杂志*, 2007, 15(4): 352-355
- 9 王湘,陈斌,刘鼎,王晓燕,姚树桥. 不同记忆负荷水平下执行控制的 ERP 效应. *中国心理卫生杂志*, 2008, 22(8): 576-582
- 10 Barch DM. The cognitive neuroscience of schizophrenia. In: *Annual review of clinical psychology*, Vol. 1 (Cannon T, Mineka S, eds). Washington, DC. American Psychological Association, 2005. 321-353
- 11 Jansma JM, Ramsey NF, van der Wee NJA, et al. Working memory capacity in schizophrenia: A parametric fMRI study. *Schizophrenia Research*, 2004, 68(2-3): 159-171
- 12 Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJP, et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb. Cortex*, 2000, 10 (11): 1078-1092
- 13 Cannon TD, Glahn DC, Kim J, et al. Dorsolateral prefrontal cortex activity during maintenance and manipulation of information in working memory in patients with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 2005, 62(10): 1071-1080
- 14 Johnson MR, Morris NA, Astur RS, et al. A functional magnetic resonance imaging study of working memory abnormalities in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 2006, 60(1): 11-21
- 15 Tura E, Turner JA, Fallon JH, Kennedy JL, Potkin SG. Multivariate analyses suggest genetic impacts on neurocircuitry in schizophrenia. *Neuroreport*, 2008, 19: 603-607
- 16 王湘,颜莉蓉,谭长连,李亚军,等. 缺陷型及非缺陷型精神分裂症患者执行功能障碍的 fMRI 初步研究. *中国医学影像技术*, 2007, 23(8): 1130-1133

(收稿日期:2010-01-15)

婴幼儿行为发展与贝利量表评定方法讲习班招生通知

中南大学精神卫生研究所举办国家级继续医学教育项目《婴幼儿行为发展与贝利量表评定方法讲习班》,系统介绍婴幼儿行为发展的基本知识,培训婴幼儿心理评估方法及心理发育障碍的早期诊断、干预。

培训时间:2010 年 10 月 28 日-11 月 1 日,学员授 I 类学分 10 分。

联系电话:0731-85292124(罗学荣),13574194886(黄菲);E-Mail:luoxr@vip.sina.com