

网络出版时间: 2020 - 12 - 9 15: 04 网络出版地址: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/34.1065.R.20201208.0843.027.html>

帕金森病患者注意偏侧化的研究

刘萍萍^{1,2}, 刘婷婷^{1,2}, 胡盼盼^{1,2}, 陈先文^{1,2}, 汪凯^{1,2}

摘要 目的 探讨帕金森病(PD)患者注意功能偏侧化的变化及其机制。方法 采用偏侧化注意网络测试,通过计算平均反应时间(RT)和错误率(ERR)来比较32例PD患者和28例正常对照者(HCs)双侧大脑半球的定向、警觉、执行功能。结果 在定向网络,HCs组右侧视野RT比左侧长,差异有统计学意义($t=4.751, P<0.0001$),而PD患者左侧视野RT(67.63 ± 43.59)ms比右侧RT(32.02 ± 52.99)ms延长,差异有统计学意义($t=2.923, P=0.0063$);在警觉网络中,HCs组左、右侧视野RT差异无统计学意义,而PD组左侧视野RT为负值,未产生警觉效应;在执行网络中,HCs和PD左、右侧视野RT差异均无统计学意义。两组在三个网络中左、右侧视野的ERR差异无统计学意义。结论 PD患

者定向功能表现为右侧大脑半球优势,而HCs为左半球定向功能优势,且PD组右侧大脑警觉功能受损,提示PD患者注意功能的优势半球的改变可能与左、右侧大脑神经递质分泌的异常有关。

关键词 帕金森病;偏侧化注意网络测试;大脑半球优势;神经递质

中图分类号 R 742.5

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2021)01-0143-05

doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2021.01.028

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种以静止性震颤、肌强直和运动迟缓为典型临床表现的运动障碍性疾病,主要病理特征是黑质多巴胺能神经元变性坏死^[1]。除了运动症状,PD的非运动症状如认知、睡眠障碍等也严重影响着PD患者的生活质量。甚至在疾病的早期便会出现认知功能的缺陷^[2-3],主要表现在记忆、注意、视空间等方面^[3],其中注意功能损害较为突出,研究^[2]表明,PD在定向注意网络上存在损伤。

注意是从无限信息中针对部分信息进行主动加

2020-08-31 接收

本基金:国家自然科学基金(编号:91432301);国家重点研发计划(编号:2018YFC1314200);安徽省重点研究与开发计划项目(编号:1704f0804030)

作者单位:¹安徽医科大学第一附属医院神经内科,合肥 230022

²认知与神经精神疾病安徽省重点实验室,合肥 230022

作者简介:刘萍萍,女,硕士研究生;

汪凯,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: wang-kai1964@126.com

groups according to the international staging criteria. Specifically, the patients were respectively categorized as mild non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) group (63 eyes), moderate NPDR group (64 eyes), Severe NPDR group (66 eyes) and hyperplastic diabetic retinopathy (PDR) stage IV group (67 eyes). The healthy subjects (60 eyes) were selected as the control group. The macular FAZ and MVD were measured using OCTA. At the same time, the glycated hemoglobin (HbA1c) and fasting plasma glucose (FPG) of the subjects were tested. The changes of FAZ and MVD in the surface and deep retinal capillary layers, and the changes of HbA1c, FPG were statistically analyzed and compared between the different groups. The correlation between the changes in FAZ, MVD and the progression of DR, the correlation between changes in HbA1c, FPG and MVD were established respectively.

Results OCTA examination showed that FAZ gradually increased, while MVD gradually decreased in patients with DR, and that no perfusion area appeared in these patients. The levels of HbA1c and FPG also gradually increased in each group with the development of DR. Statistical analysis showed that the differences between the control group and diabetes groups were significant ($P<0.05$). The same difference was found between the diabetes groups. Correlation coefficient showed that the expression of FAZ and MVD in the surface and deep retinal capillary layers were positively correlated with the progression of diabetes ($P<0.05$). The same positive correlation was found between HbA1c, FPG and MVD. **Conclusion** OCTA examination may show the changes in the microcirculation disturbance of the macular retina in diabetic patients, which can be used as a clinical indicator of DR staging.

Key words optical coherence tomography angiography; diabetic retinopathy; foveal avascular zone; microvessel density

工的过程,Posner et al^[4]将注意网络分为警觉、定向和执行三个子网络。既往研究^[5]显示正常人左右脑的注意功能存在不对称性。也有文献^[6]报道精神分裂症患者大脑注意网络的偏侧化模式发生了变化,但PD对注意功能偏侧化的影响尚不清楚。因此,该研究采用偏侧化注意网络测试(lateralized attention network test,LANT)^[7]来探讨PD患者的注意偏侧化情况。

1 材料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 PD组 收集2018年2月—2019年10月在安徽医科大学第一附属医院门诊就诊的原发性PD患者32例。平均病程(4.07 ± 2.73)年,所有人均为右利手,改良霍亚(Hoehn, Yahr, H-Y)分级1~2级的患者有20例,2.5~3级的患者有12例。入组的服药组PD患者都有一定时间的正规服药史,所用药物包括多巴丝肼、司来吉兰、金刚烷胺及多巴胺受体激动剂;入组的未服药组PD患者为停药时间超过8h。PD组纳入标准:①原发性PD的诊断符合中华医学会神经病学分会运动障碍小组制定的PD临床诊断标准;②H-Y 1~3级;③简易精神评定量表(mini-mental state examination,MMSE) ≥ 24分;④无焦虑抑郁状态;⑤具有正常的视、听力和语言理解表达能力,配合度良好。排除标准:①神经或精神病史;②严重的代谢性或系统性疾病;③服用安坦等抗胆碱能药物。

1.1.2 正常对照(health control,HCs)组 年龄、性别、教育年限等统计学资料与PD组相匹配的患者家属或其他健康自愿者共28名。排除标准:①神经或精神病史,如脑梗死、癫痫等;②头部创伤或药物滥用史;③严重的代谢性或系统性疾病;④MMSE评分 < 24分;⑤汉密尔顿焦虑量表(Hamilton anxiety scale, HAMA)、抑郁量表(Hamilton depression scale, HAMD) > 7分。所有参与者在试验之前均告知此试验的目的,并取得所有参与者及家属的知情同意,签署书面的知情同意书。本研究符合伦理学标准,并获得安徽医科大学伦理委员会的批准。

1.2 研究方法

1.2.1 神经心理学背景测试 LANT实验前需使用MMSE量表来评估认知功能,数字广度(正序、倒序)来评估注意功能,HAMA、HAMD量表分别用来排除焦虑和抑郁症状。

1.2.2 LANT实验过程 刺激程序由E-Prime编制,实验共有318次测试,包括30次的练习和288次正式的测试,测试分4个阶段,每个大约需要7min,完成一个阶段后可以休息。每个测试有5个部分:①电脑屏幕中间会出现黑色注视点“+”及两侧黑色的方框,持续时间约为400~1600ms;②方框出现线索提示持续100ms;③然后再次出现黑色注视点“+”及两侧黑色方框,持续约800ms;④随后一组5个黑色的箭头出现在方框里,持续约500ms,参与者被要求快速准确地判断最中间的目标箭头方向,若是目标箭头朝上则按鼠标左键,若是朝下则按鼠标右键,电脑程序直接记录其反应时间(reaction time,RT)和错误率(errorrate,ERR);⑤再次出现的“+”及两侧黑色方框,持续2000~12000ms。在箭头出现前会有线索提示,根据不同的提示会有4种情况:①有效线索(一个方框闪亮,箭头出现在这个方框里);②无效线索(一个方框闪亮,箭头出现在另一个方框里);③双线索即警示线索(箭头出现前两侧方框同时闪亮);④无线索(方框都不闪亮)。根据目标箭头与其他箭头的方向是否一样分为两类:①方向一致(5个箭头的方向完全一样);②方向不一致(目标箭头和其他箭头的方向不一样)。见图1。

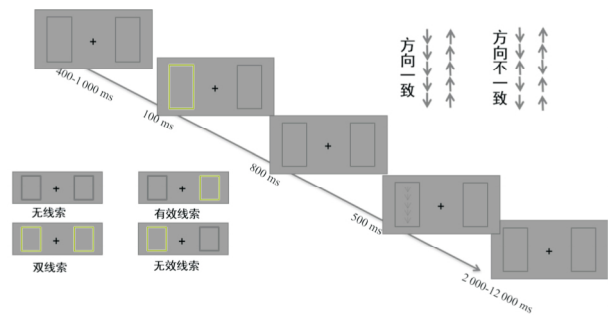


图1 LANT实验流程图

1.2.3 注意网络效应计算 根据LANT原理^[7],分别计算左右侧视野的注意网络效应,如:左侧视野定向网络效应 = 左侧视野双线索(RT或ERR) - 有效线索(RT或ERR);左侧视野警觉网络效应 = 左侧视野无线索(RT或ERR) - 双线索(RT或ERR),其数值大小与定向、警觉网络效应成正比;左侧视野执行网络效应 = 左侧视野箭头方向不一致(RT或ERR) - 箭头一致(RT或ERR),箭头方向不一致时RT会变长,所以数值大小与执行网络效应成反比。右侧视野的注意网络RT及ERR的计算方法及意

义同上。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 19.0 软件进行分析。Shapiro-Wilk 用于检验正态性,背景学资料采用 χ^2 检验或 t 检验。在 LANT 实验中,对不同线索类型、左右侧视野进行重复测量方差分析,对不同箭头类型、左右侧视野采用独立样本 t 检验。两组间交互效应采用方差分析,组内左右侧视野效应的差异采用配对 t 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 背景资料

2.1.1 人口学资料 PD 组和 HCs 组在性别、年龄和教育年限等方面差异均无统计学意义,所有被试均为右利手。

2.1.2 神经心理学测试 两组间 MMSE、数字广度-正序、数字广度-倒序差异均无统计学意义。见表 1。

表 1 两组背景资料

项目	PD 组 (n=32)	HCs 组 (n=28)	χ^2/t 值	P 值
性别(例 男/女)	21/11	16/12	0.455	0.500
年龄(岁 $\bar{x} \pm s$)	60.66 ± 7.95	60.29 ± 7.02	0.190	0.850
教育年限(年 $\bar{x} \pm s$)	7.94 ± 3.58	7.32 ± 3.72	-0.241	0.810
MMSE(分 $\bar{x} \pm s$)	26.97 ± 1.94	27.50 ± 1.82	-1.089	0.280
数字广度				
正序(个 $\bar{x} \pm s$)	6.25 ± 0.84	6.61 ± 0.74	-1.736	0.088
倒序(个 $\bar{x} \pm s$)	3.84 ± 0.57	4.00 ± 0.54	-1.077	0.286

2.2 两组双侧视野不同线索类型和箭头类型的 RT 比较 根据不同线索类型和不同箭头类型的平均 RT 分别对左右侧视野进行分析,PD 组左侧视野不同线索类型平均 RT 的主效应($F = 62.04, P < 0.001$),RT(双线索) > RT(无线索) > RT(有效线索),差异有统计学意义,结果表明出现了定向效应但是没有出现警觉效应;右侧视野主效应($F =$

51.33 $P < 0.001$),RT(无线索) > RT(双线索) > RT(有效线索),差异有统计学意义,结果表明出现了定向效应和警觉效应。不同箭头类型的平均反应时间在左、右侧视野中的主效应,RT(方向不一致) > RT(方向一致),差异有统计学意义,左($t = 2.30, P = 0.02$)、右($t = 2.43, P = 0.02$),结果表明都出现了执行效应。HCs 组左、右侧视野 RT(无线索) > RT(双线索) > RT(有效线索),差异有统计学意义,左($F = 155, P < 0.001$)、右($F = 73.79, P < 0.001$);RT(方向不一致) > RT(方向一致),差异有统计学意义,左($t = 2.57, P = 0.01$)、右($t = 2.85, P < 0.01$),结果表明均出现了定向、警觉和执行网络效应。见表 2。

2.3 注意网络在各组不同视野的差异 在平均 RT 上,两组定向网络存在交互效应($F = 26.24, P < 0.001$),而执行网络未见交互效应($F = 0.038, P = 0.8458$),在警觉网络,PD 组左侧视野 RT 为负值(-11.87 ± 46.18),没有出现警觉效应、警觉功能受损,两组存在交互效应($F = 15.67, P < 0.001$)。

2.3.1 各组不同视野上 RT 比较 在定向网络中,PD 左侧视野平均 RT(67.63 ± 43.59) ms 比右侧视野(32.02 ± 52.99) ms 长,差异有统计学意义($t = 2.923, P = 0.0063$);而 HCs 组右侧视野 RT(55.96 ± 31.36) ms 比左侧视野(16.03 ± 26.48) ms 长,差异有统计学意义($t = 4.751, P < 0.001$)。在执行网络中,PD 组双侧视野 RT($t = 0.7439, P > 0.05$)和 HCs 组双侧视野 RT($t = 1.919, P > 0.05$)差异无统计学意义。在警觉网络中,PD 组左侧视野 RT(-11.87 ± 46.18) ms 为负值,HCs 组双侧视野 RT 差异无统计学意义($t = 0.7767, P > 0.05$)。见图 2。

2.3.2 各组不同视野上的 ERR 比较 两组在定向、警觉和执行网络中,左、右侧视野的 ERR 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见图 3。

表 2 两组不同线索类型及不同箭头类型下反应时间(ms $\bar{x} \pm s$)

线索类型	箭头类型	PD 组		HCs 组	
		左侧视野	右侧视野	左侧视野	右侧视野
无线索	方向一致	1 076.01 ± 164.59	1 129.82 ± 153.92	902.99 ± 15.62	930.68 ± 163.85
	方向不一致	1 158.52 ± 163.20	1 193.71 ± 155.19	1 019.21 ± 144.98	1 039.43 ± 156.21
有效线索	方向一致	1 016.20 ± 170.78	1 024.23 ± 166.67	881.93 ± 154.61	849.82 ± 144.88
	方向不一致	1 106.83 ± 139.31	1 137.22 ± 153.18	958.73 ± 159.55	978.13 ± 171.47
无效线索	方向一致	1 073.20 ± 145.58	1 172.62 ± 138.37	928.05 ± 162.85	945.96 ± 169.09
	方向不一致	1 202.11 ± 149.54	1 228.23 ± 148.16	1 085.30 ± 151.91	1 068.52 ± 126.61
双线索	方向一致	1 116.92 ± 172.43	1 074.22 ± 156.89	900.29 ± 162.60	914.21 ± 174.20
	方向不一致	1 141.40 ± 148.54	1 151.20 ± 147.51	972.42 ± 165.90	1 025.60 ± 164.49

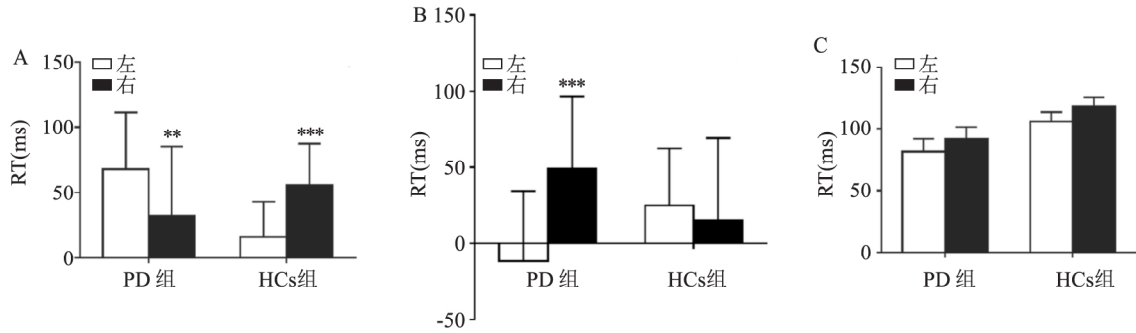


图2 两组双侧视野注意网络平均 RT

A: 定向网络; B: 警觉网络; C: 执行网络; 与左侧视野比较: ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$

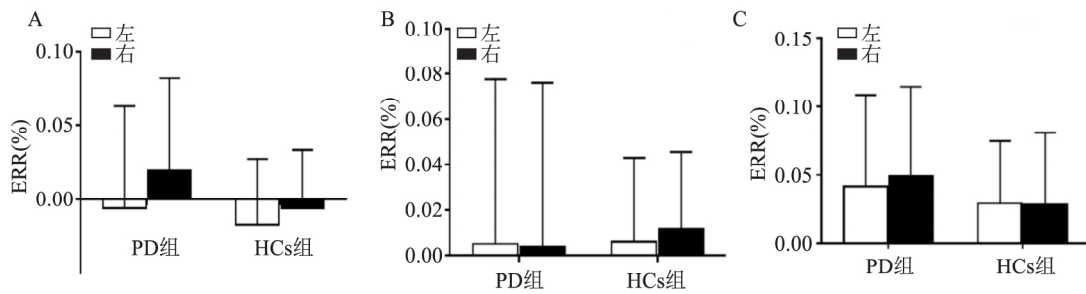


图3 两组双侧视野注意网络平均 ERR

A: 定向网络; B: 警觉网络; C: 执行网络

3 讨论

既往研究^[2]显示 PD 可出现进行性的认知功能减退,注意网络受损,但关于 PD 患者注意网络偏侧化的相关研究未见。本研究采用了 LANT 实验来探讨 PD 双侧大脑注意功能的不对称性,结果显示,在定向功能上,HCS 组存在左半球优势效应,而 PD 组左侧视野 RT 大于右侧视野,表现为右半球优势效应。

定向是通过将视野的注意焦点从一个地方转移到另一个地方,接着从感官输入中选择信息的过程。研究^[8]显示,胆碱能系统影响着注意的定向网络的功能。但是 PD 患者定向功能表现为右侧大脑半球优势的机制尚不清楚,可能与 PD 患者大脑多巴胺通路变性,胆碱能系统相对亢进,PD 左右侧大脑胆碱能的不对称病理改变以及基底节神经环路进一步的不对称功能障碍有关^[9]。

该研究结果还显示在警觉功能上,PD 组左侧视野警觉效应消失,右半球警觉功能受损。警觉可以维持大脑处于灵敏状态以便于接收各种信息,是获取信息的前提基础。研究表明 PD 视觉空间受损^[10],而右半球在视觉空间注意中占主导地位^[11],当有警觉线索提示时,PD 左侧视野无法快速对空间

位置进行判断,比无线索时的 RT 长,从而左侧视野警觉效应消失,右侧大脑警觉功能受损。此外,右半球警觉效应消失也可能和 PD 右侧大脑去甲肾上腺素分泌的异常有关。

该研究结果未显示 PD 组在注意执行功能上有大脑半球偏侧优势。执行是克服干扰和解决冲突的过程,与前扣带皮质和外侧前额叶皮质有关^[12],主要由多巴胺调节。既往有关执行网络偏侧化的研究结果并不一致,虽然 Fan et al^[13]曾发现左侧扣带回和左侧额叶在冲突任务中能够被激活,但是磁共振研究^[12]显示右侧前扣带回区和右侧前额叶在解决冲突上有优势。PD 患者双侧大脑多巴胺含量不对称性下降,但是结果并没有显示具有执行功能左右大脑半球优势,这可能是由于实验中刺激所呈现的注意力的负荷量不够强、刺激的对比如不够明显造成的,因此没有激发出双侧视野的执行控制的真正效能,没有产生明显差异。

该研究尚存在一些不足:①只是横断面分析 PD 注意网络偏侧化,没有对服药前、后注意偏侧化结果进行比较。②缺乏 PD 神经影像学资料,只是通过行为学实验范式来推测 PD 注意偏侧化改变的可能机制。所以在今后的研究中再完善实验设计,并结合功能磁共振成像技术,进一步探讨 PD 注意

网络偏侧化改变的相关神经机制。

综上所述,PD 大脑半球注意网络的偏侧化,由左侧大脑半球优势转变成右侧半球优势。这种改变可能与 PD 胆碱能分泌异常、神经环路受损有关。

参考文献

- [1] Sanjari Moghaddam H, Zare-Shahabadi A, Rahmani F, et al. Neurotransmission systems in Parkinson's disease [J]. Rev Neurosci 2017, 28(5): 509–36.
- [2] Zhou S, Chen X, Wang C, et al. Selective attention deficits in early and moderate stage Parkinson's disease [J]. Neurosci Lett, 2012, 509(1): 50–5.
- [3] Jones J D, Burroughs M, Apodaca M, et al. Greater intraindividual variability in neuropsychological performance predicts cognitive impairment in de novo Parkinson's disease [J]. Neuropsychology, 2020, 34(1): 24–30.
- [4] Posner M I, Petersen S E. The attention system of the human brain [J]. Annu Rev Neurosci, 1990, 13: 25–42.
- [5] Asanowicz D, Marzecová A, Jaśkowski P, et al. Hemispheric asymmetry in the efficiency of attentional networks [J]. Brain Cogn, 2012, 79: 117–28.
- [6] 何良霞. 精神分裂症患者注意偏侧化研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2017.
- [7] Greene D J, Barnea A, Herzberg K, et al. Measuring attention in the hemispheres: the lateralized attention network test (LANT) [J]. Brain Cogn, 2008, 66(1): 21–31.
- [8] Ztaou S, Amalric M. Contribution of cholinergic interneurons to striatal pathophysiology in Parkinson's disease [J]. Neurochem Int, 2019, 126: 1–10.
- [9] Prasad S, Saini J, Yadav R, et al. Motor asymmetry and neuromelanin imaging: concordance in Parkinson's disease [J]. Parkinsonism Relat Disord, 2018, 53: 28–32.
- [10] Crucian G P, Armaghani S, Armaghani A, et al. Visual-spatial disembedding in Parkinson's disease [J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2010, 32(2): 190–200.
- [11] Sampaio J, Bobrowicz-Campos E, André R, et al. Specific impairment of visual spatial covert attention mechanisms in Parkinson's disease [J]. Neuropsychologia, 2011, 49(1): 34–42.
- [12] Hampshire A, Chamberlain S R, Monti M M, et al. The role of the right inferior frontal gyrus: inhibition and attentional control [J]. Neuroimage, 2010, 50(3): 1313–9.
- [13] Fan J, Flombaum J I, McCandliss B D, et al. Cognitive and brain consequences of conflict [J]. Neuroimage, 2003, 18(1): 42–57.

The study of lateralization of attention in patients with Parkinson's disease

Liu Pingping^{1,2}, Liu Tingting^{1,2}, Hu Panpan^{1,2}, et al

(¹Dept of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022;

²Anhui Province Key Laboratory of Cognition and Neuropsychiatric Disorders, Hefei 230022)

Abstract Objective To investigate the changes and mechanisms of attention function lateralization in Parkinson's disease (PD). **Methods** The lateralized attention network test was used to compare the orientation, alertness and executive function of both cerebral hemispheres of 32 PD patients and 28 health controls (HCs) by calculating the mean response time (RT) and error rate (ERR). **Results** In the orientation network, the RT of the right field of vision of the HCs group was longer than that of the left, showing a statistically significant difference ($t=4.751, P<0.0001$), while the RT of the left field of vision (67.63 ± 43.59) ms of PD was longer than that of the right (32.02 ± 52.99) ms, showing a statistically significant difference ($t=2.923, P=0.0063$). In the alertness network, there was no significant difference in RT between the left and right visual fields in the HCs group, and the left visual field RT in PD group was negative, no alertness effect was observed. In the executive network, there was no significant difference in RT between the left and right field of HCs and PD. There was no significant difference in ERR between the two groups in the three networks. **Conclusion** The orientation function of PD patients showed the dominance of the right cerebral hemisphere, while the HCs showed the dominance of the left cerebral hemisphere, and the right cerebral alertness was impaired in the PD group, suggesting that the change of the dominant cerebral hemisphere of the attention function of PD patients might be related to the abnormal secretion of neurotransmitters in the left and right cerebral hemispheres.

Key words Parkinson's disease; lateralization attention network test; hemispheric dominance; neurotransmitters