

· 综 述 ·

帕金森病前瞻性记忆损害研究进展

武冬冬, 陈海波*

(北京医院神经内科, 北京 100730)

【摘 要】前瞻性记忆在人们的生活中发挥着重要的作用, 它的损害可能会严重影响人们的正常生活。帕金森病(PD)患者在认知功能的多个方面受损, 其早期即可出现前瞻性记忆受损, 表现为基于时间的前瞻性记忆、基于事件的前瞻性记忆或前瞻性记忆的不同成分受到选择性损害。其发病机制可能与前额叶功能障碍有关。本文对前瞻性记忆的特点和生理机制、PD患者的前瞻性记忆损害特点及可能的生理机制等方面进行了概述。随着进一步的研究, PD患者的生活质量有望得到有效改善。

【关键词】帕金森病; 前瞻性记忆; 认知障碍

【中图分类号】 R742.5

【文献标识码】 A

【DOI】 10.3724/SP.J.1264.2013.00240

Prospective memory impairment in patients with Parkinson's disease: research progress

WU Dong-Dong, CHEN Hai-Bo*

(Department of Neurology, Beijing Hospital, Beijing 100730, China)

【Abstract】 Prospective memory(PM) plays an important role in human's daily life. Its impairment may significantly affect the correct execution of common daily activities. Patients with Parkinson's disease (PD) present with cognitive impairments in many aspects. Some recent studies indicate that PM is impaired early in individuals with PD. These patients are selectively impaired in time-based PM, event-based PM or different components of PM. The deficit might be related to dysfunction of prefrontal lobe. In this paper, we reviewed the studies on the characteristics and physiological mechanism of PM, the characteristics of PM in PD patients, and possible underlying physiological mechanism. The further studies will certainly help the daily life and improve quality of life for PD patients.

【Key words】 Parkinson's disease; prospective memory; cognitive dysfunction

Corresponding author: CHEN Hai-Bo, E-mail: chenhbneuro@263.net

研究表明, 帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者在认知功能的多个方面受损^[1]。一些研究表明, PD患者前额叶功能如包括抑制、任务转换和计划在内的执行功能受损^[2,3]。有报道, PD患者的工作记忆或注意力也受到损伤^[2,3]。PD患者的回顾性记忆受损, 表现为在自由回忆任务中受损, 而在再认和线索回忆中保留。PD患者的记忆损伤传统上被认为是再回忆的障碍而不是编码的障碍^[4]; 也有作者提出, 迄今发现PD患者的记忆损伤是由于执行功能障碍引起的^[1,3,4]。综合上述观点, 一个更复杂的认知程序, 即一个既需要记忆的再回忆、同时又需要执行功能的认知程序, 开始吸引了越来越多PD神经心理学家的关注, 这个认知程序即前瞻性记忆

(prospective memory)^[5]。本文将对PD患者前瞻性记忆损害的特点以及可能机制作一综述。

1 前瞻性记忆

前瞻性记忆是相对于回顾性记忆(retrospective memory)提出的。回顾性记忆指的是对过去已经发生事情的记忆, 前瞻性记忆则是指对未来将要完成某件事情的记忆^[5]。前瞻性记忆包括两个成分: 一个是回顾性成分, 即要记住将要进行活动的内容和时间; 另一个是前瞻性成分, 即要记住在特定时间或者事件发生那一刻, 想起去执行这项活动。前瞻性记忆有3个特点: 一个是涉及延迟间隔, 即形成意向和意向的执行之间有一定的时间间隔; 第二是前瞻

性记忆任务一般涉及正在进行的任务 (ongoing task); 第三是延迟的活动是自我激发的。

Altgassen等^[5]和Einstein等^[6]将前瞻性记忆分为基于事件的前瞻性记忆 (event-based prospective memory, EBPM) 和基于时间的前瞻性记忆 (time-based prospective memory, TBPM)。TBPM是指记得在未来的某一时间或间隔一段时间后做某事。这种记忆要求人们将前瞻记忆任务与特定的时间联系起来, 即在某个具体的时间, 或者是一段长时间间隔之后回忆并执行延时任务, 比如上午8:00买菜, 或者是30min后关闭煤气等。EBPM要求人们在某些特定的外部事件出现时执行某一延时任务, 比如看到某人时给他传个口信。它要求人们把目标事件 (如某人的出现) 与前瞻记忆任务 (如传口信) 联系起来。研究发现, 前瞻性记忆比回顾性记忆涉及更多的认知过程, 如记忆、注意、计划和活动等, 而注意和计划更多的是与前额叶功能特别是执行功能有关^[7]。大脑前额叶专司形成计划、激发动作、监视当前的活动, 而这些也正是前瞻性记忆任务完成所必须的。

2 PD患者的前瞻性记忆损害特点

Katai等^[8]研究发现, PD患者EBPM受损而TBPM未受损。该研究认为EBPM受损原因并非是忘记了事件的内容, 而是当事件出现时不能自然地重新得到最初的意图。为进一步研究PD患者前瞻性记忆受损的原因, Kliegel等^[9]又将前瞻性记忆分为4个阶段: 意图形成 (intention formation)、回顾性意图保存 (retrospective intention retention)、恰当意图启动 (appropriate intention initiation) 和意图执行 (intention execution)。结果表明, PD患者在意图形成阶段明显受损, 在恰当意图启动阶段也有受损倾向, 而在回顾性意图的保存阶段没有受损。该研究认为其可能与PD患者工作记忆的容量有很重要的关系。这与Katai等^[8]以及之前的一些研究结果相一致。

国内李凯等^[10]采用安徽医科大学前瞻性记忆检查方法, 对15例早中期PD患者 (PD组) 和15例健康对照者 (对照组) 进行EBPM和TBPM检查。结果显示, PD组EBPM的检查成绩明显低于对照组; PD组与对照组TBPM的检查成绩差异无统计学意义。由此得出早中期PD患者存在EBPM损害, 而TBPM相对保留。此结果与Katai等^[8]的研究结果类似。

贾树红等^[11]分步检测了PD患者的EBPM, 以探讨EBPM损害的环节, 并且分析可能的影响因素。其收集了31例PD患者 (PD组) 及27例健康对照 (HC

组), 采用Kliegel等^[9]建立的方法进行复杂任务和单一任务的EBPM检测, 并且对可能相关的认知功能如瞬时记忆、工作记忆、抑制等进行评估。结果显示, 在复杂任务的EBPM检测中, PD组在意图形成及执行得分较HC组差, 差异有统计学意义, 意图保留、执行顺序 (保真度) 与HC组无统计学差异; 复杂的EBPM, PD组的启动率较HC组低, 但差异无统计学意义, 年龄使启动失败的风险增加了1.142倍, 即年龄越大越不容易启动; 在单一任务的EBPM检测中发现, 两组间差异无统计学意义; 工作记忆、受教育程度与意图执行分数呈正相关, 病程、H-Y分级与意图执行分数呈负相关, 这4项对意图执行分数的决定作用占57.8%。由此得出结论, PD患者复杂任务的EBPM受损主要在意图形成及意图执行阶段, 而意图保留、执行顺序 (保真度) 未受损; PD患者的意图启动倾向受损, 年龄是主要的影响因素; PD患者的执行受损与病情的严重程度相关; 单一任务的EBPM的启动可能是自发的; 疾病分型、起病侧对EBPM无显著影响。

近5年, 国外学者对PD患者前瞻性记忆做了进一步的研究。Costa等^[12]研究了PD患者前瞻性记忆与执行功能、记忆功能的关系, 要求受试者 (23例PD患者和25例健康对照) 在被告知试验任务内容并宣布开始之后的第20分钟 (TBPM) 或在闹钟响后 (EBPM) 执行3个动作, 由计算机记录受试者回忆起去执行当初意图 (前瞻性成分) 的正确率和执行意图的准确性 (回顾性成分)。PD患者额外接受一个神经心理测试。研究发现, PD患者TBPM中前瞻性成分的准确率低于正常对照, 而EBPM的前瞻性成分与对照组无差异; PD患者TBPM和EBPM的回顾性成分均受损。这与Katai等^[8]报道的结果截然相反, 作者分析其原因: (1) 在EBPM中可能是因为两个试验室采用的研究范式不同: Costa等^[12]的试验EBPM的线索重视上下连贯性, 而Katai等^[8]的试验EBPM线索是嵌入正在进行的活动中的。(2) 在TBPM任务中, 由于没有明显的外部事件或刺激的出现, 线索更具有隐蔽性; 与EBPM相比, 完成任务需要更多地依赖自我启动的注意资源、更多地依赖工作记忆容量和执行功能, 所以TBPM的前瞻性成分准确率低。(3) Katai等^[8]研究回顾性成分的任务过于简单, 可能低估了PD本身存在的回顾性成分的障碍。缘于此, Costa等^[12]对Katai当初认为PD回顾性成分正常的观点提出了质疑。

Altgassen等^[5]研究了任务的重要性对PD患者在EBPM任务表现中的影响。试验设计要求受试者

(13例PD患者和13例健康对照)把焦点分别放在前瞻性记忆任务或背景任务上。结果发现:(1)当把焦点放在前瞻性记忆上时,PD患者与正常对照完成得一样好;(2)当强调背景活动时,PD患者的前瞻性记忆受损;(3)工作记忆的容量不同与上述结果有关。由此得出:如果把前瞻性记忆中前瞻性成分优先化,PD患者的EBPM可以不受影响。

Costa等^[13]对PD患者即刻服用左旋多巴后是否可以改善TBPM任务进行了研究。任务要求受试者(20例PD患者和15例健康对照)10min后在3个连贯的任务中分别进行3个不相关的行动。电脑记录回顾性意图保存的正确率和意图执行时的正确率。PD患者距上次服药12h,分别按以下两种情况进行测试:(1)服用左旋多巴后20~30min(开期);(2)没有继续服用左旋多巴(关期)。PD患者在开期回顾性意图保存和意图执行的准确率明显高于关期,而且与健康对照组无明显差异。这进一步验证了左旋多巴的减少可能导致PD患者前瞻性记忆受损的观点。

3 前瞻性记忆的生理机制

对于前瞻性记忆生理机制的研究最直接的方法是运用正电子断层扫描技术(positron emission tomography, PET)或者脑功能成像等技术。Okuda等^[14]利用PET检查探讨了前瞻性记忆和各脑区的关系,认为右半球额中回反映了前瞻性记忆任务中加载在记忆中额外的负荷,左半球的Brodmann 10区和右半球的Brodmann 47区反映的是对将来行为意向的保持过程。而左海马旁回反映的是在前瞻性记忆任务中需要对新信息的监测。Burgess等^[15]对脑损伤患者进行的研究表明,右额叶的职责是意向的产生(相当于计划的功能),左半球的Brodmann 10区涉及前瞻性成分,例如意向的保持和激发。两项研究都认为Brodmann 8区(主要是左半球)和前瞻性成分有关。Burgess等^[16]运用PET进一步探讨了前瞻性记忆中意向的保持和执行所涉及的脑区,认为双侧额极(Brodmann 10区)、右侧前额叶、顶叶后部区域和前楔叶与意向的保持有关,而丘脑与意向的实现有关。

Okuda等^[14]研究发现,TBPM和EBPM任务分别激活了前额叶不同区域,前额叶内侧及前扣带回出现了与TBPM相关的激活,右额上回、背外侧前额叶出现了与EBPM相关的激活。他们还考察了TBPM和EBPM任务所诱发的脑部活动^[17]。结果发现,在TBPM任务中,当被试需要自己估计时间来完成任务时,主要激活了左额上回的一个区域;当被

试可以借助于外部时钟来监控时间时,主要激活了右额上回、内侧前额叶皮质以及扣带回前3个区域。而在EBPM任务中,出现了左额前回的一个区域的激活,但这个区域与时间任务中的区域并不相同。这个结果说明,虽然TBPM与EBPM均与额叶相关,但二者可能具有不同的神经机制。从生理学角度讲,不同的前瞻性任务和前额叶的相关程度是不一样的。当线索信息不是很特殊或者难于辨认时,当对工作记忆的需求比较大时,当执行前瞻性任务需要有最初的计划、需要估计时间时,当现在进行的活动需要被打断时,当环境或者背景刺激需要监视时,前额叶的功能会相对重要一些。

4 PD患者前瞻性记忆损害的可能生理机制

PD患者前额叶活动有改变^[2,3]。在疾病早期,与前额叶背外侧相连接的尾状核背侧的多巴胺减少;随着疾病进展,与前额叶腹侧相连接的纹状体腹侧部分多巴胺减少。可见PD早期,多巴胺在纹状体以及前额叶均有所减少^[18]。前额叶-纹状体环路多巴胺的减少引起前额叶功能障碍导致了PD患者前瞻性记忆损害。Pagni等^[19]在最近的一项对新确诊尚未服药的PD患者EBPM的研究中作出了相同的推测。上文所提到的Costa等^[13]的研究表明,补充多巴胺可以改善PD患者的TBPM。由此推测,前瞻性记忆损害与PD疾病进展有关,随着前额叶-纹状体环路受累严重,PD患者前瞻性记忆损害将进一步加重。至于PD为什么会选择性地损害TBPM、EBPM或前瞻性记忆的不同成分,各家报道尚存争议^[8,10-12],有待进一步研究。

总之,在日常生活中,我们每天都需要运用前瞻性记忆来完成许多项活动,它的损害会严重影响到生活质量。更深入研究,包括采用功能影像学技术直接研究左旋多巴治疗时PD患者神经生理的改变,有助于我们进一步探讨PD前瞻性记忆受损的机制,并对改善PD患者的生活质量有着重大意义^[20]。

【参考文献】

- [1] Woods SP, Troster AI. Prodromal frontal/executive dysfunction predicts incident dementia in Parkinson's disease[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2003, 9(1): 17-24.
- [2] Lewis SJ, Cools R, Robbins TW, et al. Using executive heterogeneity to explore the nature of working memory deficits in Parkinson's disease[J]. Neuropsychologia, 2003, 41(6): 645-654.
- [3] Muslimovic D, Post B, Speelman JD, et al. Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease[J]. Neurology, 2005, 65(8): 1239-1245.

- [4] Higginson CI, King DS, Levine D. The relationship between executive function and verbal memory in Parkinson's disease[J]. *Brain Cogn*, 2003, 52(3): 343–352.
- [5] Altgassen M, Zollig J, Kopp U, *et al*. Patients with Parkinson's disease can successfully remember to execute delayed intentions[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2007, 13(5): 888–892.
- [6] Einstein GO, McDaniel MA. Normal aging and prospective memory[J]. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn*, 1990, 16(4): 717–726.
- [7] 王青, 杨玉芳. 前瞻性记忆的生理基础[J]. *心理科学进展*, 2003, 11(2): 127–131.
- [8] Katai S, Maruyama T, Hashimoto T, *et al*. Event based and time based prospective memory in Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74(6): 704–709.
- [9] Kliegel M, Phillips LH, Lemke U, *et al*. Planning and realisation of complex intentions in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(11): 1501–1505.
- [10] 李凯, 陈海波, 汪凯, 等. 早中期帕金森病患者前瞻性记忆损害的特点[J]. *中华神经科杂志*, 2009, 42(2): 79–82.
- [11] 贾树红, 陈海波. 帕金森病患者的基于事件的前瞻性记忆研究[C]. 成都: 中华医学会第十三次全国神经病学学术会议论文汇编, 2010.
- [12] Costa A, Peppe A, Caltagirone C, *et al*. Prospective memory impairment in individuals with Parkinson's disease[J]. *Neuropsychology*, 2008, 22(3): 283–292.
- [13] Costa A, Peppe A, Brusa L, *et al*. Levodopa improves time-based prospective memory in Parkinson's disease[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2008, 14(4): 601–610.
- [14] Okuda J, Fujii T, Yamadori A, *et al*. Participation of the prefrontal cortices in prospective memory: evidence from a PET study in humans[J]. *Neurosci Lett*, 1998, 253(2): 127–130.
- [15] Burgess PW, Veitch E, De Lacy Costello A, *et al*. The cognitive and neuroanatomical correlates of multitasking[J]. *Neuropsychologia*, 2000, 38(6): 848–863.
- [16] Burgess PW, Quayle A, Frith CD. Brain regions involved in prospective memory as determined by positron emission tomography[J]. *Neuropsychologia*, 2001, 39(6): 545–555.
- [17] Okuda J, Fujii T, Ohtake H, *et al*. Differential involvement of regions of rostral prefrontal cortex (Brodmann area 10) in time- and event-based prospective memory[J]. *Int J Psychophysiol*, 2007, 64(3): 233–246.
- [18] Cools R. Dopaminergic modulation of cognitive function-implications for L-dopa treatment in Parkinson's disease[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30(1): 1–23.
- [19] Pagni C, Frosini D, Ceravolo R, *et al*. Event-based prospective memory in newly diagnosed, drug-naive Parkinson's disease patients[J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2011, 17(6): 1158–1162.
- [20] Costa A, Carlesimo GA, Caltagirone C. Prospective memory functioning: a new area of investigation in the clinical neuropsychology and rehabilitation of Parkinson's disease and mild cognitive impairment. Review of evidence[J]. *Neurol Sci*, 2012, 33(5): 965–972.

(编辑: 张青山)