

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.00048

## 精神分裂症患者错误监控过程中激活脑区的差异

唐云翔<sup>1,2</sup>, 王继军<sup>1\*</sup>, 张明岛<sup>1</sup>, 陈兴时<sup>1</sup>, 谢斌<sup>1</sup>, 肖泽萍<sup>1</sup>

- 1. 上海交通大学医学院附属上海市精神卫生中心, 上海 200030
- 2. 第二军医大学心理学教研室, 上海 200433

**[摘要]** **目的:** 研究精神分裂症患者错误监控过程中激活脑区的差异。 **方法:** 使用高密度事件相关电位技术及低分辨率电磁断层扫描术, 比较 16 例首发精神分裂症患者及 25 名正常对照者错误相关负电位潜伏期、波幅及脑激活部位的差异。 **结果:** 精神分裂症组的正确反应率明显低于正常对照组, 正确反应和错误反应的反应时明显比正常对照组长; 精神分裂症组错误相关负电位潜伏期在 Cz、Pz 电极上较正常对照组明显延长, 组错误相关负电位波幅比正常对照组低; 精神分裂症组脑岛、颞上回、颞中回、顶下小叶等处激活明显低下。 **结论:** 脑岛等处的激活低下可能与精神分裂症患者错误监控功能的异常有关。

**[关键词]** 精神分裂症; 错误监控功能; 事件相关电位; 低分辨率电磁断层扫描术

**[中图分类号]** R 749.3 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2009)01-0048-05

### Differences of activated brain areas during brain error-monitoring in schizophrenia patients

TANG Yun-xiang<sup>1,2</sup>, WANG Ji-jun<sup>1\*</sup>, ZHANG Ming-dao<sup>1</sup>, CHEN Xing-shi<sup>1</sup>, XIE Bin<sup>1</sup>, XIAO Ze-ping<sup>1</sup>

- 1. Shanghai Mental Health Center, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200030, China
- 2. Department of Psychology, Second Military Medical University, Shanghai 200433

**[ABSTRACT]** **Objective:** To study the differences of activated brain areas during brain error monitoring in schizophrenia patients. **Methods:** The latencies and amplitudes of error related negativity (ERN) were obtained in 16 patients with first episode schizophrenia and 25 normal controls by high-density event related potential (ERP) technique, and the activated areas were analyzed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). **Results:** The correct response rate was significantly lower in the schizophrenia participant group than in the control group ( $P < 0.01$ ), and the reaction periods of correct responses and incorrect responses were significantly longer in the schizophrenia group than in the control group ( $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ). The ERN latencies in the schizophrenic patients were significantly longer on Cz and Pz electrodes compared with those in the control subjects ( $P < 0.05$ ), and ERN amplitudes were significantly smaller than those in the controls ( $P < 0.05$ ). The activation of insula, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, and inferior parietal lobule were obviously lower in the schizophrenic participants than in the controls. **Conclusion:** Some brain area, such as insular, may contribute to the dysfunction of error monitoring in schizophrenia patients.

**[KEY WORDS]** schizophrenia; error-monitoring; event-related potentials; low resolution electromagnetic tomography

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(1): 48-52]

精神分裂症的核心症状之一是对外界事物的错误认知(幻觉、妄想), 但自己却无法察觉(缺乏自知力)。正常人也可能会出现一过性的认知错误, 但与精神分裂症患者相比, 正常人会意识到这是一种“错误”并予以纠正。这种对自身所犯错误的监控能力异常可能是精神分裂症患者发病的重要机制之一。

错误相关负电位 (error-related negativity, ERN) 是一种事件相关电位 (event related potentials, ERP), 典型的 ERN 是错误行为发生后 100~150 ms, 或错误行为发生当时出现的一个负波, 波幅约  $10 \mu V$ <sup>[1]</sup>。通常认为, 该脑电成分可以反映大脑对个体所犯错误进行检查或行为监控过程。有研

**[收稿日期]** 2008-06-12 **[接受日期]** 2008-10-23

**[基金项目]** 上海市浦江人才计划(06PJ14079); 上海市卫生局科研基金(044031); 第二军医大学青年启动基金(06QN17)。Supported by Shanghai Pujiang Program(06PJ14079), Fund of Science Committee of Health Department of Shanghai Municipal Government(044031), and the Starting Foundation for Young Scholars of Second Military Medical University(06QN17).

**[作者简介]** 唐云翔, 硕士, 副教授。E-mail: tangyunxiang1973@tom.com

\* 通讯作者 (Corresponding author). Tel: 021-64387250-3065, E-mail: oukeigun@yahoo.com.cn

究<sup>[2]</sup>发现,在精神分裂症患者中,该脑电成分存在异常,但与这一异常有关的脑功能区目前仍不清楚。

近年来发展起来的高密度事件相关电位(high-density event-related potentials)技术,一方面具有良好的时间分辨率;另一方面随着电极数的增加,空间分辨率也得到了有效提升。本研究通过高密度ERP技术,结合低分辨率电磁断层扫描术(low resolution electromagnetic tomography, LORETA),比较精神分裂症患者与正常对照者执行错误监控功能时脑区的激活差异。

## 1 资料和方法

1.1 研究对象 首发精神分裂症组:共16例,来自2006年9月至2007年4月在上海市精神卫生中心门诊的首次发作精神分裂症患者。入组标准:符合中国精神疾病分类方案与诊断标准第3版(CCMD-3)中精神分裂症的诊断标准,入组时均未经抗精神病药物治疗,排除神经系统及其他精神疾病、明确的躯体疾病或药物/酒精依赖史。16例患者中,男10例,女6例;年龄17~57岁,平均(27.70±11.72)岁;平均受教育年限(13.90±5.73)年。病程1~13个月,中位时间为5.5个月(为患者家属发现其异常的最初时间至入组时止)。所有患者均被告知所进行的试验内容,并由本人或法定监护人签署书面知情同意书。

健康对照组:来自与患者组同期的上海市精神卫生中心的志愿者。身心健康,临床常规精神检查未发现任何精神障碍和智能缺陷及躯体疾病,无酒精或药物滥用史,一级亲属无重性精神病史。共入组25名,其中男14名,女11名,年龄22~52岁,平均年龄(27.63±9.69)岁,平均受教育年限(14.33±3.99)年。

患者组与对照组在性别、年龄、文化程度上的差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

1.2 刺激材料 ERN刺激材料采用修改后的视觉Eriksen Flanker刺激模式<sup>[3]</sup>,刺激材料为5个字母组成的字母串,共4种:HHHHH、HHAHH、AAAAA、AAHAA。随机呈现各200次,共800次。字母串大小为1.5 cm×6 cm。

1.3 实验程序<sup>[4]</sup> 先呈现小“+”,持续时间在400~700 ms随机。随后呈现4种刺激材料中的1种,持续时间125 ms,要求被试者根据刺激材料中间的字母按键:“A”按“1”键、“H”按“5”键。接着呈现黑屏475 ms,为被试者反应时间。在被试者反应后(无论对、错),呈现黑屏500 ms,如被试者无反应,则

呈现“再快点!”三字,亦为500 ms。然后呈现下一个刺激。考虑到原Eriksen Flanker任务中的反馈过程可能会对被试的心理产生影响,从而影响ERN脑激活区的确定,以及被试者难以长时间集中注意力,经预实验研究,将原有的正确和错误反应后的反馈过程取消,而只保留被试者无反应后的反馈。800个刺激被分为8个组块(block),每个组块包含100个刺激,4种材料各呈现200次。各组块间由被试根据自己的注意力集中情况进行适当休息(至少休息1 min)。实验正式开始前被试先进行练习,约3 min。

1.4 ERP数据记录和分析 实验在暗光的屏蔽室中进行,实验时被试者静坐于实验室内,两眼注视屏幕中央,眼睛距屏幕100 cm左右,要求被试者尽量少动,刺激呈现和作出反应时尽量不眨眼,尽可能快而准地作出按键反应。使用德国Brain Products公司的ERP记录与分析系统,按国际10-20系统扩展的64导电极帽记录EEG,以鼻尖作为参考电极,双眼外侧安置电极记录水平眼电(horizontal electrooculogram, HEOG),左眼上下安置电极记录垂直眼电(vertical electrooculogram, VEOG)。每个电极处的头皮电阻保持在10 kΩ以下。滤波带通为0.5~60 Hz,采样频率为1 000 Hz/导。脑电数据完成连续记录后离线处理,采用Brain Products公司提供的Visual Analysis软件,自动校正VEOG和HEOG,并充分排除其他伪迹,其中波幅大于±100 μV者被视为伪迹自动排除,对被试的错误判断反应(应按“1”键按“5”键,或应按“5”键按“1”键)数据进行叠加(≥25次)并平均后,计算潜伏期和波幅。根据本实验的目的,分析时程为反应前100 ms至反应后500 ms,基线为行为反应前200 ms至反应前100 ms。

1.5 LORETA分析 本研究应用的LORETA分析软件由瑞士Zurich脑心KEY研究所提供。被试正确和错误反应诱发出的脑电数据,经上述离线处理、叠加和平均后,手工转换为文本格式,读入LORETA软件。LORETA分析的时间点,以各被试者Fz电极上ERN波顶点处确定。

1.6 统计学处理 ERN潜伏期及波幅:用SPSS 13.0统计软件包对错误行为诱发的ERN成分波幅与潜伏期进行二因素重复测量方差分析(repeated measures ANOVA)。两个因素分别为组间因素(精神分裂症组、正常对照组)和电极记录点(3个水平:Fz, Cz, Pz)。方差分析结果采用Greenhouse-Geiss法校正。

LORETA分析:应用LORETA软件中内含的

SnPM(statistical non-parametric mapping)程序,对正确判断反应和错误判断反应引出的脑电数据进行配对统计分析,所报告统计学 *P* 值已由 SnPM 程序自动进行多重比较校正。

## 2 结果

2.1 行为反应数据结果 正常被试的正确反应率、错误反应率和无反应率分别为(77.84±16.21)%、(10.29±5.91)%和(11.86±13.14)%。精神分裂症患者正确反应率、错误反应率和无反应率分别为(68.43±22.44)%、(12.82±14.61)%和(18.76±15.14)%。精神分裂症组正确反应率明显低于正常对照组(*P*<0.01)。精神分裂症组正确判断反应时与错误判断反应时分别为(348.25±53.48) ms 和(313.71±62.18) ms,均明显长于对照组[分别为(286.69±45.77) ms, *F* = 11.23, *P* < 0.01; (259.58±50.59) ms, *F* = 5.18, *P* < 0.05]。

### 2.2 两组被试 ERN 潜伏期和波幅

2.2.1 ERN 潜伏期 电极、组间因素对 ERN 潜伏期的主效应均不显著,电极与组间因素之间的交互作用显著(*F* = 4.34, *P* < 0.01)。简单效应分析显示,组间因素在 Cz 和 Pz 电极上显著(*F* = 4.59, 5.79; *P* < 0.05),精神分裂症组 ERN 潜伏期在这两个电极上较正常对照组长。

2.2.2 ERN 波幅 组间因素对 ERN 波幅的主效应显著(*F* = 3.68, *P* < 0.01),显示精神分裂症患者 ERN 波幅低于正常对照组。尽管 ERN 波幅在 Fz 电极上最大,但电极因素对 ERN 波幅的主效应,以及电极与组间因素之间交互作用均不显著。

2.3 两组被试脑功能激活部位比较 LORETA 分析发现,与正常对照相比,在错误反应诱发的 ERN 顶点处(Fz 电极),精神分裂症患者脑岛(insula)、颞上回(superior temporal gyrus)、颞中回(middle temporal gyrus)、顶下小叶(inferior parietal lobule)等处激活明显低下(*P* < 0.05),表 1 列出了这些脑功能区及相应 Talairach 坐标值。图 1 为由与 *P* < 0.05 的相应 *t* 值重建的统计学显著性概率图,可以更为直观地显示精神分裂症患者激活低下的脑功能区位置。

## 3 讨论

3.1 ERN 潜伏期 本研究中,我们的一个新发现是:与正常人相比,精神分裂症患者 ERN 潜伏期在 Cz 和 Pz 电极上较正常人明显延长,这在以往的研究中尚未见报道。由于潜伏期反映大脑对外界信息

的处理速度,这一结果表明:精神分裂症患者对自身错误进行监控的速度不及正常人,这可能是精神分裂症患者整体认知功能低下的又一反映。在 Mathalon<sup>[5]</sup>和 Bates<sup>[6]</sup>等的研究中,也曾报道过精神分裂症患者 ERN 潜伏期较正常人延迟,但均未达统计学显著差异。造成这一情况的可能原因有二:一是本次研究的被试数量较 Mathalon 和 Bates 等的研究增加,统计的效率得到了提高;二是 Mathalon 和 Bates 等采用的刺激范式与本研究不同,这种不同可能引起精神分裂症患者大脑内部处理过程的差异,并在潜伏期上表现出来。这两种可能性尚需进一步研究来证实。

表 1 两组被试由错误反应激活的有统计学差异的脑功能区

Tab 1 Differently activated areas by ERN between the schizophrenic patients and controls

	CAA	BA	X	Y	Z	<i>t</i> value
Insula		13	39	-24	15	3.34*
			39	-23	21	3.33*
			32	-24	15	3.30*
			46	-23	21	3.15*
			-38	-18	-4	3.28*
			-31	-11	1	3.22*
			-38	-11	1	3.09*
Middle temporal gyrus		21	-58	-4	-5	3.15*
			-58	2	-11	3.06*
		29	39	-30	15	3.62*
Superior temporal gyrus			46	-24	15	3.25*
			46	-30	15	3.13*
		22	-58	-11	1	3.12*
			-51	-11	1	3.10*
Precentral gyrus		6	52	-2	40	3.21*
Inferior parietal lobule		40	52	-35	48	3.08*

CAA:Cerebral activation area; BA:Brodman area; X, Y, Z: Coordinates in Talairach space in mm; Z corresponds to the cranial-caudal, X to the left-right, and Y to the anterior-posterior dimension. \* *P* < 0.05

3.2 ERN 波幅 目前为止,已在多种任务中发现精神分裂症患者 ERN 波幅减小,如图片-词配对刺激任务<sup>[5]</sup>、面孔再认任务<sup>[7]</sup>以及配对词想象任务<sup>[8]</sup>等。本研究采用修改后的视觉 Eriksen Flanker 刺激范式,也发现精神分裂症患者 ERN 波幅降低。可见,精神分裂症患者 ERN 波幅低下可能是一个普通现象。由于波幅反映的是神经元激活的数量,上述研究结果表明:精神分裂症患者在多种任务中都存在着错误监控功能的异常。我们认为,这种异常可能与其发病密切相关。

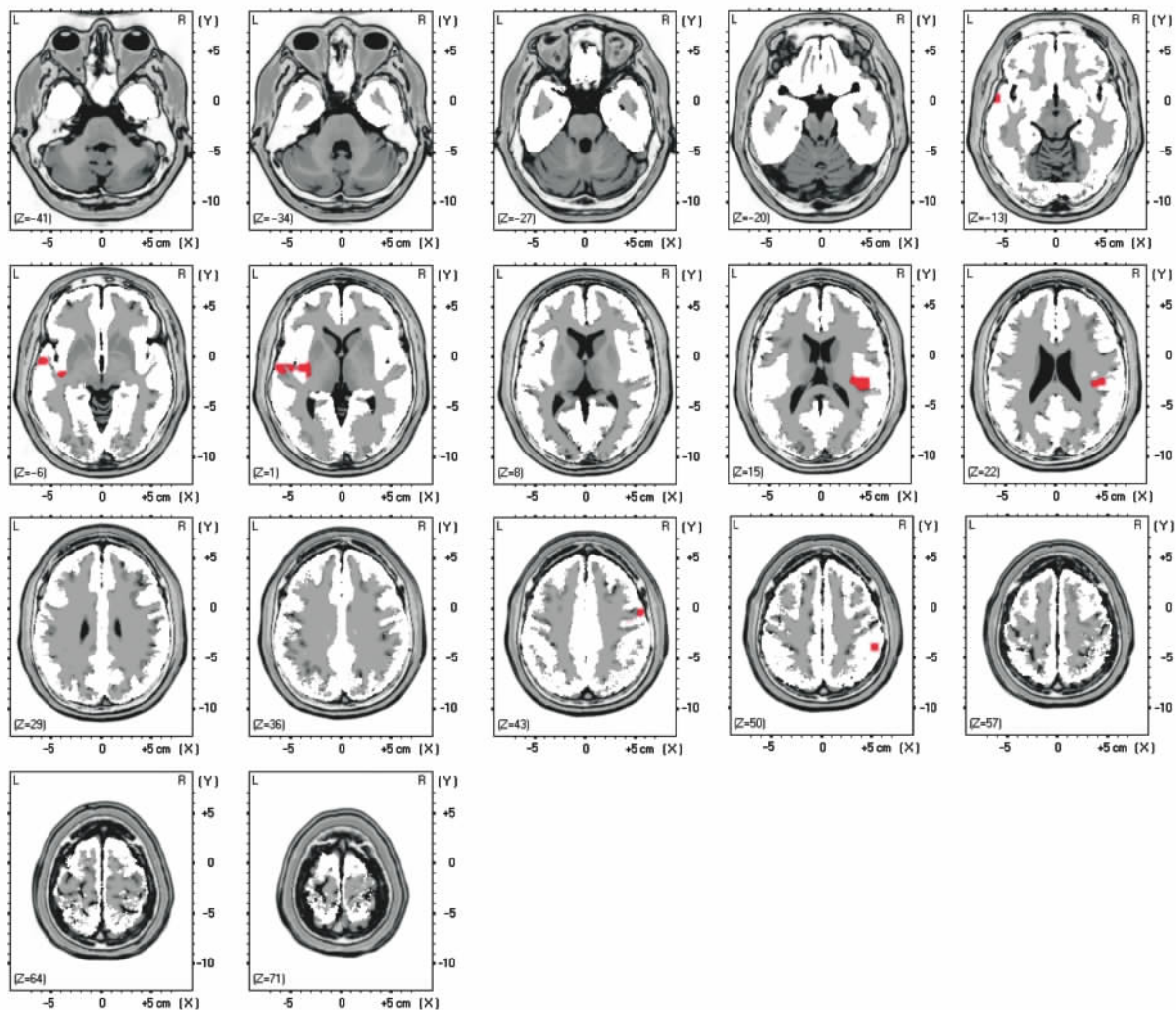


图 1 脑激活部位

Fig 1 Images of voxels of regional brain electrical activity

The red parts represent the lowly-activated voxels ( $P < 0.05$ ) in schizophrenic group compared to normal control group

本研究中,ERN 波幅最大处位于 Fz 电极,与 Bates 等<sup>[6]</sup>的研究结果(ERN 波幅最大处位于 FCz)相比,稍靠前。我们认为,这可能与研究中使用的刺激程序存在差异有关:Bates 等使用的刺激程序中,两种目标刺激出现的概率不同,为 0.8 : 0.2;而本研究中,我们所使用的目标刺激是等概率的。这种等概率设计可以消除被试期望的影响,需要更多前额叶脑区参与错误监控过程,从而造成 ERN 波幅最大处的电极位置前移。

3.3 错误监控功能障碍的相关脑区 以往的神经影像学的研究<sup>[9-15]</sup>发现,与错误处理过程相关的脑区非常广,包括前扣带回(anterior cingulate cortex, ACC)、前辅助运动区(pre-supplementary area, pre-SMA)、前额叶皮质(prefrontal cortex)、顶下小叶(inferior parietal lobule),以及两侧脑岛皮质(insula cortex)。本研究发现,在错误监控过程中,精

神分裂症患者脑功能受损区主要在脑岛。近年来,有很多研究关注到了精神分裂症患者脑岛的改变,这些研究中既有关于脑岛结构改变<sup>[16-17]</sup>的,也有涉及其功能改变<sup>[18]</sup>的。结合以往研究以及本研究结果,我们推测脑岛在精神分裂症发病过程中的所起的作用如下:由于遗传等因素的影响,导致精神分裂症患者脑岛出现结构异常,这种结构异常又影响了患者的错误监控功能,使其对自身的内源性错误(幻觉、妄想)无法监控,最终导致了疾病的发生,但这一推测尚需进一步的研究证实。

关于精神分裂症的发病机制,众说纷纭,但有一点是大家公认的,即:精神分裂症的发病应是多种因素综合作用的结果,而不太可能是单一因素作用的结果。本研究使用脑电影像技术对精神分裂症患者的发病机制进行了探讨,得出了一些值得思考的结论,但还有很多疑点未明,如:(1)LORETA 分析中

发现的颞中回、颞上回、中央前回、顶下小叶在精神分裂症发病中所起的作用;(2)脑岛功能障碍在精神分裂症患者发病中所起的作用等,都需要进一步的研究才能揭示。

[参考文献]

[1] Morris S E, Yee C M, Nuechterlein K H. Electrophysiological analysis of error monitoring in schizophrenia[J]. J Abnorm Psychol, 2006, 115: 239-250.

[2] Bates A T, Liddle P F, Kiehl K A, Ngan E T. State dependent changes in error monitoring in schizophrenia[J]. J Psychiatr Res, 2004, 38: 347-356.

[3] Boksem M A, Tops M, Wester A E, Meijman T F, Lorist M M. Error-related ERP components and individual differences in punishment and reward sensitivity[J]. Brain Res, 2006, 1101: 92-101.

[4] 唐云翔,王继军,张明岛,陈兴时,谢斌,肖泽萍.事件相关电位中错误相关负电位神经发生源的研究[J].上海交通大学学报:医学版, 2008, 28: 80-83.

[5] Mathalon D H, Fedor M, Faustman W O, Gray M, Askari N, Ford J M. Response-monitoring dysfunction in schizophrenia: an event-related brain potential study[J]. J Abnorm Psychol, 2002, 111: 22-41.

[6] Bates A T, Kiehl K A, Laurens K R, Liddle P F. Error-related negativity and correct response negativity in schizophrenia[J]. Clin Neurophysiol, 2002, 113: 1454-1463.

[7] Silver H, Goodman C, Bilker W, Gur R C, Isakov V, Knoll G, et al. Impaired error monitoring contributes to face recognition deficit in schizophrenia patients[J]. Schizophr Res, 2006, 85(1-3): 151-161.

[8] Simons J S, Davis S W, Gilbert S J, Frith C D, Burgess P W. Discriminating imagined from perceived information engages brain areas implicated in schizophrenia[J]. NeuroImage, 2006, 32: 696-703.

[9] Kiehl K A, Liddle P F, Hopfinger J B. Error processing and the rostral anterior cingulate: an event-related fMRI study[J]. Psy-

chophysiology, 2000, 37: 216-223.

[10] Braver T S, Barch D M, Gray J R, Molfese D L, Snyder A. Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors[J]. Cereb Cortex, 2001, 11: 825-836.

[11] Menon V, Adelman N E, White C D, Glover G H, Reiss A L. Error related brain activation during a Go/NoGo response inhibition task[J]. Hum Brain Mapp, 2001, 12: 131-143.

[12] Ullsperger M, von Cramon D Y. Subprocesses of performance monitoring: a dissociation of error processing and response competition revealed by event-related fMRI and ERPs[J]. Neuroimage, 2001, 14: 1387-1401.

[13] Ullsperger M, von Cramon D Y. Error monitoring using external feedback: specific roles of the habenular complex, the reward system, and the cingulate motor area revealed by functional magnetic resonance imaging[J]. J Neurosci, 2003, 23: 4308-4314.

[14] Garavan H, Ross T J, Murphy K, Roche R A, Stein E A. Dissociable executive functions in the dynamic control of behavior: inhibition, error detection, and correction [J]. Neuroimage, 2002, 17: 1820-1829.

[15] Rubia K, Smith A B, Brammer M, Taylor E. Right inferior prefrontal cortex mediates response inhibition while mesial prefrontal cortex is responsible for error detection[J]. Neuroimage, 2003, 20: 351-358.

[16] Schaufelberger M S, Duran F L, Lappin J M, Scazufca M, Amaro E Jr, Leite C C, et al. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis[J]. Br J Psychiatry Suppl, 2007, 51(S1): 17-22.

[17] Saze T, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Insular volume reduction in schizophrenia[J]. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2007, 257: 473-479.

[18] Polli F E, Barton J J, Thakkar K N, Greve D N, Goff D C, Rauch S L, et al. Reduced error-related activation in two anterior cingulate circuits is related to impaired performance in schizophrenia[J]. Brain, 2008, 131(Pt 4): 971-986.

[本文编辑] 孙岩

• 更正启事 •

关于《乌司他丁对急性肾脏创伤大鼠 MMP-2/TIMP-2 和 NF-κB 的调控作用》的更正

本刊 2008 年 29 卷第 10 期刊登的刘长海等的论文《乌司他丁对急性肾脏创伤大鼠 MMP-2/TIMP-2 和 NF-κB 的调控作用》中,参考文献[1](1192 页)应为“Zhang X P, Zhang L, Chen L J, Cheng Q H, Wang J M, Cai W, et al. Influence of dexamethasone on inflammatory mediators and NF-kappaB expression in multiple organs of rats with severe acute pancreatitis[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13: 548-556.”。