

轻度阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者的注意功能障碍

周爱红 王荫华*

[关键词] 阿尔茨海默病;轻度认知功能障碍;注意;综述

中图分类号:R749.1 文献标识码:A 文章编号:1006-9771(2005)05-0329-03

[本文著录格式] 周爱红,王荫华.轻度阿尔茨海默病和轻度认知功能障碍患者的注意功能障碍[J].中国康复理论与实践,2005,11(5):329-331.

阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是老年人常见的中枢神经系统退行性疾病,是老年期痴呆最常见的原因。临床上以记忆减退、认知障碍、语言障碍、视空间障碍、人格改变为特征,并影响患者的职业、社交及日常生活自理能力,病情持续进展^[1-3]。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常和痴呆之间的中间阶段,以记忆障碍为突出表现,可有其他认知功能减退,但日常活动能力正常,不符合痴呆诊断的标准^[4-5]。我们曾对 AD 和 MCI 做了多方面的深入研究^[6-15]。本文拟对 AD 和 MCI 患者的注意功能进行综述。

1 注意理论

1.1 定义和内容 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。从认知心理学的角度,注意可以被定义为对相关刺激的可加工资源进行分配的过程。注意把认知过程对准目的信息,抑制不相关的刺激,从而更有效地收集信息。

注意包括 3 方面内容^[16]:①选择注意:指在一段时间内将精力集中于某一相关刺激,而忽略不相关或分心刺激;②持续注意:指在一段不间断的时间内集中注意力完成某一任务的能力;③分散注意:指在一段时间内将注意力分散于 1 个以上的刺激。

1.2 各注意亚型的神经机制和相关皮层 总的来说,注意通过两种不同的方式联合完成:自上而下(top-down)的内部加工和自下而上(bottom-up)的外部加工。前者取决于个体对刺激的态度,是知识和动机驱动的;后者取决于刺激强度的大小和特性,取决于刺激物引起的感觉冲击。

注意是由多部位共同完成的,目前认为注意有其特定的神经解剖环路^[17],包括前注意网络(anterior attention net, AAN)和后注意网络(posterior attention net, PAN)。AAN 主要包括前额叶和前扣带回, PAN 主要包括后顶叶和丘脑,分别与两种加工方式对应,两者交互影响,不同的注意亚型参与的脑结构也不完全相同。乙酰胆碱是注意功能必须依赖的神经递质,信息从丘脑至感觉皮层的从下至上的传入,从 AAN 至 PAN 的从上至下的调节,以及信息在各细胞层间的传递和处理都是在乙酰胆碱能系统的作用下完成的^[18]。

1.2.1 选择注意 选择注意是被研究最多的注意亚型。外界有大量的信息,大脑的选择注意功能就是对信息进行选择性过滤和加工。选择注意的神经机制是前扣带皮层对丘脑-皮层感觉输入的调制^[19]。

信息经丘脑从下至上输入,信息的上传过程中,丘脑网状核产生选择性闸门作用,抑制分心刺激的感觉输入,形成丘脑至感觉皮层的信息上传调控通路,这种输入主要取决于信息的特征,由信息造成的感觉强度和注意程度决定。另一方面,主

体对刺激的倾向性增强靶刺激的感觉反应,可导致靶刺激相关的初级感觉皮层电位的增大;同时,注意抑制无关刺激,使无关刺激引起的皮层电位降低,实现信息的选择^[20]。这种从上到下的调节活动是在前扣带皮层的控制下进行的^[21],前扣带皮层起动机作用,从而形成了前扣带回至丘脑和感觉皮层的神经环路。

1.2.2 持续注意 持续注意是注意功能的基本成分,是更高层次的注意和认知功能的基础。持续注意的神经机制与选择注意相似,是高级注意相关皮层从上至下的调控和信息从下至上输入相结合完成的^[19]。

右侧额叶或顶叶损伤时选择性地引起持续注意功能障碍,功能影像学研究发现,各种刺激模式和刺激侧别的持续注意作业任务都导致右侧额顶叶激活^[17],提示右侧额顶叶是持续注意的相关皮层。刺激通过丘脑从下至上输入至感觉皮层,形成初级闸门作用,而右侧额顶叶则从上至下地调整输入信息的处理,使主体增强对靶信号的注意,二者形成持续注意的神经元回路^[19,22]。

1.2.3 分散注意 对分散注意的研究较少。分散注意指在一段时间内将注意力分割于一个以上的任务,与中枢执行功能有关,它是一种复杂的注意功能,需要其他注意功能的参与,其中主要依赖于持续注意功能^[23]。

分散注意的神经机制尚不清楚。中枢处理器理论认为,任何竞争中有限资源的两个任务都引起分散注意。分散注意相关皮层和持续注意相似,右侧前额叶和顶叶联合皮层都激活,持续注意时顶叶激活更明显,激活部位更靠外;而分散注意时,额叶激活更明显。激活部位还和刺激方式有关,视觉刺激时额叶激活更明显,震动刺激时顶叶激活更明显^[24]。

1.3 注意的研究方法 注意的研究方法主要有 4 种^[17]:传统神经心理测验、计算机辅助信息处理测验、功能影像学、认知事件相关电位。

传统的神经心理测验如数字广度、划销试验、100 连续减 7 等,数据的处理比较容易,仍较多采用。缺点是时间分辨率差、缺乏特异性,没有分离出注意这种基础成分,测验和不同的注意内容之间的对应较少,只能定性而不是精确定量地检测注意缺损。

计算机辅助的测验常用 DMDX 软件编制程序^[25]。它计时准确,可精确到毫秒,比传统的纸笔神经心理测验时间分辨率高;通过精心设计,可减少其他认知领域对注意功能的影响,也可以针对不同的注意内容设计实验,对注意进行定性和定量的研究。其缺点是这些测验多由个人设计,导致不同研究小组的结果不能进行比较,同时空间分辨率,难以与解剖部位之间联系。

功能影像学(正电子发射断层扫描、单光子发射计算机断层扫描、功能磁共振成像)技术是在受试者接受神经心理测验时测量局部脑血流量或脑葡萄糖代谢率,空间分辨率好,但时间分辨率较差,且 AD 患者常难以配合。

认知事件相关电位(ERP)是头皮记录的与认知事件相关

基金项目:北京大学“十五”“211 工程”建设项目(No.406)。

作者单位:100034 北京市,北京大学第一医院神经内科。作者简介:周爱红(1974-),女,山东聊城市人,博士,主要研究方向:临床神经心理学。通讯作者:王荫华。

的电生理学反应。晚成分如 P300、N400 关联性负变 (CNC) 等反映的是复杂的大脑认知过程,其优点是时间分辨率好,能区别感觉和认知加工,缺点是空间分辨率差。

2 AD 患者的注意障碍

2.1 注意障碍的出现阶段以及与其他认知功能的关系 照料者发现,轻度 AD 患者出现日常活动能力的下降,表现为易受干扰,精神不集中,提示患者在早期就表现出注意功能的减退。但由于研究方法的差异以及患者的病情严重程度缺乏一致性,关于注意障碍出现在疾病的哪一阶段以及各种类型的注意损害是否一致,研究结果尚不统一,而且注意障碍和其他认知功能损害的先后关系也在研究中。

较多的研究者认为,AD 患者在早期即出现注意障碍,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障碍^[26-27]。同一组 AD 患者出现记忆障碍、注意障碍、语言障碍和视空间障碍的百分率分别为 96%、66%、44% 和 26%^[26]。Grady 对一组轻度 AD 患者 (MMSE 平均 24.5 分) 做 40 个月的纵向调查,发现没有患者在无注意与抽象推理损害的情况下出现语言与视觉空间能力损害,提示注意损害早于语言和视空间。

2.2 各注意亚型受累的阶段 各型注意功能并不同时受累,多数研究表明,选择注意和分散注意早期受损,而持续注意在早期阶段相对保留。用同一组患者,Richard 等人发现,极轻的 AD 患者 (MMSE:24~29) 即有选择性注意障碍,轻度 AD 患者 (MMSE:17~23) 才出现持续和分散注意障碍^[26]。

2.2.1 持续注意功能 对 AD 患者的持续注意功能探讨较少,试验结果也并不一致。有结果提示,AD 患者早期 (MMSE:17~23) 即出现持续注意障碍^[26];但有些研究则发现,早期 AD 患者 (MMSE:平均 22) 持续注意功能正常,病情至中度 (MMSE:11~19) 才出现持续注意功能障碍^[28]。

2.2.2 选择注意功能 多数研究认为,选择注意是最早受累的注意亚型,极早期的 AD 患者即出现选择注意障碍。传统的划销试验表明,轻度 AD 患者单位时间内划销的靶目标少于正常对照,而划销的干扰项多于正常对照,并且密度越大,完成越差,提示选择注意障碍^[28-30]。Richard 等人发现,极轻的 AD 患者 (MMSE:24~29) 即出现选择注意障碍^[26],早于持续和分散注意。

2.2.3 分散注意功能 分散注意障碍出现的具体阶段尚存在分歧,这可能与所用实验的难易程度有关。有文献报道,在极早期阶段 (MMSE>24) 分散注意正常,早期 (MMSE:17~23) 分散注意功能下降,中期 (MMSE<17) 分散注意功能显著异常^[26]。临床上,AD 患者也表现出分散注意缺陷,有多个人谈话时,AD 患者在判断某人说什么话时存在困难,而正常对照可很好地完成^[31]。患者在执行语言流利性实验时,语速不成比例的下降^[15]。Johannsen 利用 PET 发现,早期 AD 患者进行分散注意作业时,脑区激活明显弱于正常老年人^[25],进一步提示 AD 患者早期出现分散注意障碍。

2.3 AD 患者注意障碍的病理基础 AD 患者注意障碍的神经病理基础尚不明确。目前认为,AD 患者的注意障碍与以下因素有关:①基底前脑胆碱能系统 (basal forebrain cholinergic system, BFCS) 功能下降^[32];②皮层间联络中断^[33];③多巴胺 (dopamine, DA) 功能缺陷。

与 AD 关系最密切的神经递质是乙酰胆碱。基底前脑形成、释放的乙酰胆碱供应海马、杏仁体和新皮质,这些投射纤维释放的乙酰胆碱占大脑皮质的绝大部分,对皮质神经元的神经活动起着重要的作用。在早期 AD 脑中,基底前脑的胆碱能神经细胞明显丢失,胆碱能神经纤维发生退变,生成乙酰胆碱的限速酶——胆碱乙酰转移酶 (ChAT) 在脑内的表达也相应降低^[34]。

乙酰胆碱在注意功能中扮演重要的作用。大鼠进行持续性注意操作时,额顶叶的乙酰胆碱比作业前明显升高,作业结

束后逐渐下降;注意强度增大时,乙酰胆碱释放量相应增多 (140%),只进行无注意要求的杠杆操作任务时,乙酰胆碱只有轻微增加 (50%)^[35]。用胆碱能特异性免疫毒性药物选择性破坏基底前脑可导致持续注意、选择注意和分散注意障碍^[36]。进行注意作业时如加以干扰,使注意程度增加,此时可记录到实验动物额叶注意相关皮层 (中前额叶皮层) 的神经元电活动增强,但乙酰胆碱传入阻滞后,这一现象消失^[37]。早期路易小体痴呆患者的注意障碍比轻度 AD 患者的更严重,但短期记忆明显优于后者^[38],此时前者的乙酰胆碱系统损伤比后者更重,提示注意功能可能和乙酰胆碱关系更密切。应用胆碱酯酶抑制剂可改善轻中度 AD 患者的注意功能,但记忆能力和学习能力无改善,提示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^[39]。综合大量研究结果,Chiba 等人认为,基底前脑胆碱能系统并非调控全面认知功能,它主要起注意监视和协调作用,优化皮质的信息处理^[40]。基底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。

AD 的病理改变具有顺序和部位的特异性,皮层以第 III 层和 V 层锥体细胞受累严重^[37],这些易损神经元在皮质-皮质联系中占支配地位,参与组成脑叶间的联络纤维束和联络两大半球的重要结构——胼胝体。胼胝体的纤维主要起源于 III 层和 V 层的大锥体细胞,由于大锥体细胞选择性受累,胼胝体在 AD 的早期即出现萎缩,而且进展迅速 (AD 患者每年损失 7.7%,正常老年人损失 0.9%)^[41]。

胼胝体和额叶注意执行功能密切相关。注意障碍和注意功能正常的早期 AD 患者的大脑总体积和海马体积都小于正常对照组,但只有注意障碍的 AD 患者胼胝体前半部 (嘴部、膝部和前部体部为著) 体积小于正常对照。有注意障碍的 AD 患者和注意正常的 AD 患者的大脑总体积和海马体积无明显差异,但前者的胼胝体体积小于后者,表明 AD 患者的注意障碍与脑总体积和海马萎缩无关,而与胼胝体的萎缩有关,尤其与联络双侧额叶和顶叶间的前部胼胝体萎缩有关^[42]。由于注意执行功能任务需要前后注意网络多个皮层间的快速联络,皮层间联络中断可能是注意缺陷的另一个原因。

AD 患者注意障碍可能还与 DA 系统有关。DA 神经元主要集中于中脑黑质致密部和腹侧被盖区,通过中脑-皮层 DA 通路和中脑-边缘 DA 通路可上行投射到前额叶皮层、扣带回、海马等处,参与记忆、认知、意识活动。DA 与额叶注意执行功能的关系密切^[43]。儿童注意缺陷多动障碍 (attention deficit hyperactivity disorder, ADHD) 是一种以注意缺陷和抑制能力减退为核心症状的疾病,患儿的持续注意、选择注意测验成绩明显差于正常儿童。此病的病理生理基础是儿茶酚胺尤其是 DA 系统功能低下,中枢兴奋剂利他林通过抑制多巴胺的再摄取,增加突触间隙多巴胺的浓度改善患者的注意功能^[44]。前额叶外伤的患者出现中枢注意执行功能障碍,患者服用 DA 受体激动剂溴隐亭 2.5 mg,90 min (药效高峰) 后进行认知功能检查,发现测查分散注意的双任务作业和测查选择注意的 Stroop 实验较安慰剂组有明显改善,而运动控制实验未发现运动速度的改变,提示对注意功能的改善不是通过影响运动系统实现的^[45]。AD 患者中枢神经系统最显著的变化是胆碱能系统,但还存在其他神经递质如 DA、谷氨酸、5 羟色胺等的异常^[46],DA 系统缺陷可能参与 AD 患者注意障碍的形成。

3 MCI 患者的注意功能

对 MCI 患者的注意功能研究很少,可能是因为 MCI 主要表现为记忆功能障碍。传统的神经心理检查发现,MCI 患者的注意功能异常^[47]。MCI 患者的注意障碍可能与基底前脑乙酰胆碱的病变有关。

有研究显示,MCI 患者基底前脑胆碱能系统已经出现异常。胆碱能系统的功能依赖于正常的神经生长因子 (nerve growth factors, NGF) 通路,神经生长因子的作用是通过和胆

碱能神经元细胞膜上的神经生长因子高亲和力受体酪氨酸蛋白激酶受体 (tyrosine kinase receptors, trks) 结合实现的,低亲和力受体 P75 (NTR) 可增强这种结合。研究发现, MCI 和早期 AD 患者一样,基底前脑 trkA 和 P75 (NTR) 阳性的胆碱能神经元明显减少,分别下降 46% 和 38%,受体阳性细胞的突触减少,阳性细胞的密度也明显低于对照组,而且存活的细胞数与 MMSE 成绩、认知功能以及注意测验的成绩正相关。说明 MCI 患者基底前脑表达有 NGF 受体的胆碱能神经元已经出现肯定的缺失,并引起认知和注意功能下降^[47-48]。

由于轻度 AD 患者和 MCI 患者即出现注意功能障碍,是记忆障碍后出现的第 2 个症状,早于语言和视空间功能受损,是疾病的早期症状,也是提示病情进展的一个敏感指标;而且注意障碍和胆碱能系统密切相关,探讨 AD 和 MCI 患者的注意功能将有助于疾病的早期诊断和临床药效观察。基于注意与学习和日常生活能力的关系^[48],探讨这一问题也将有助于指导患者的日常生活以及功能训练任务的制定。

[参考文献]

- [1] 王荫华. AD 的临床表现与早期识别[J]. 中国全科医学, 2001, 4(12): 937 - 939.
- [2] 王荫华. 智力障碍[A]. 见: 汤慈美, 王新德. 神经病学[C]. 北京: 人民军医出版社, 2001. 271 - 297.
- [3] 王荫华. 老年性痴呆的神经心理学[A]. 见: 盛树力. 老年性痴呆: 从分子生物学到临床诊治[C]. 北京: 科学技术文献出版社, 1998. 23 - 43.
- [4] 王荫华. 认知神经心理学——认知研究领域的新生儿[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(6): 321 - 323.
- [5] 陈晓红, 王荫华. 轻度认知功能损害——AD 的极早期阶段[J]. 中华神经科杂志, 2002, 35(6): 374 - 376.
- [6] 王荫华, 王健. 阿尔茨海默病的语言障碍研究[J]. 老年医学与保健, 1999, 5(4): 160 - 163.
- [7] 王健, 王荫华. AD 语言障碍的神经心理学研究[J]. 中国心理卫生杂志, 1999, 13(5): 263 - 265.
- [8] 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[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(3): 141 - 143.
- [9] 杨晓娜, 王荫华. 原发性进行性失语[J]. 中国康复理论与实践, 2002, 8(7): 402 - 405.
- [10] 王荫华. MCI-AD 基础、临床研究及药物干预的“新靶点”[J]? 见: 盛树力. 老年痴呆发病机理与药物研究[C]. 北京: 科学技术文献出版社, 2003. 146 - 159.
- [11] 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[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(3): 132 - 135.
- [12] 白静, 王荫华, 翁旭初, 等. 轻度认知障碍患者计算能力的 fMRI 研究[J]. 中国康复理论与实践, 2003, 9(5): 303 - 306.
- [13] 白静, 王荫华, 翁旭初, 等. 轻度认知障碍患者视空间功能的 fMRI 研究[J]. 中国神经科学杂志, 2003, 19(5): 277 - 281.
- [14] 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[J]. 中国康复理论与实践, 2004, 10(3): 136 - 138.
- [15] 陈晓红, 王荫华, 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[J]. 中华神经科杂志, 2004, 37(1): 33.
- [16] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303.
- [17] Richard JP, Peter W, John RH. Attention and executive deficits in Alzheimer's disease: A critical review[J]. Brain, 1999, 122: 383.
- [18] Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain[J]. Ann Rev Neurosci, 1990, 13: 25.
- [19] Sarter M, Givens B, Bruno JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up[J]. Brain Res Rev, 2001, 35(2): 146.
- [20] 张卫东. 选择注意神经机制: 前扣带皮层对躯体感觉输入的丘脑-皮质调制[J]. 心理学报, 2002, 25(6): 691.
- [21] Heinze HJ, Mangun GR, Burchert W, et al. Combined spatial and temporal imaging of brain activity during visual selective attention in humans[J]. Nature, 1994, 372: 543.
- [22] Ortuno F, Ojeda N, Arbizu J, et al. Sustained attention in a counting task: normal performance and functional neuroanatomy[J]. Neuroimage, 2002, 17(1): 411.
- [23] Robertson IH, Ward T, Ridgeway V, et al. The structure of normal human attention: The test of everyday attention[J]. J International Neuropsychol Society, 1996, 2(6): 525.
- [24] Johannsen P, Jakobsen J, Bruhn P, et al. Cortical sites of sustained and divided attention in normal elderly humans[J]. Neuroimage, 1997, 6(3): 145.
- [25] Kenneth IF, Jonathan CF. DMDX: A window display program with millisecond accuracy[J]. Behav Res Methods, Instruments,

and Computers, 2003, 35(1): 116.

- [26] 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[J]. Neuropsychologia, 2000, 38(3): 252.
- [27] Grady CL, Haxby JV, Horwitz B, et al. Longitudinal study of the early neuropsychological and cerebral metabolic changes in dementia of the Alzheimer type[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 1988, 10(5): 576.
- [28] Lines CR, Dawson C, Preston GC, et al. Memory and attention in patients with senile dementia of the Alzheimer type and in normal elderly subjects[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 1991, 13(5): 691.
- [29] Nancy SF, Rajendra J, Donald D, et al. Selective attention skills in Alzheimer's disease: Performance on graded cancellation tests varying in density and complexity[J]. J Gerontology, 1992, 47(3): 146.
- [30] Alberoni M, Baddeley A, Della SS, et al. Keeping track of a conversation: impairments in Alzheimer's disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 1992, 7: 639.
- [31] Camicioli R, Howieson D, Lehman A, et al. Talking while walking: the effect of a dual task in aging and Alzheimer's disease[J]. Neurol, 1997, 48(4): 955.
- [32] Lawrence AD, Sahakian BJ. Alzheimer disease, attention and the cholinergic system[J]. Alzheimer Disease and Associated Disorders, 1995, 9(Suppl 2): 43.
- [33] De LaCoste MC, White CL. The role of cortical connectivity in Alzheimer's disease pathogenesis: a review and model system[J]. Neurobiology of Aging, 1993, 14(1): 1.
- [34] Auld DS, Kornecook TJ, Bastianetto S, et al. Alzheimer's disease and the basal forebrain cholinergic system: relations to amyloid peptides, cognition, and treatment strategies[J]. Progress in Neurobiology, 2002, 68(3): 209.
- [35] 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[J]. Neurosci, 2002, 114(2): 451.
- [36] 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[J]. Neurosci, 1994, 14(4): 2313.
- [37] Gill TM, Sarter M, Givens B. Sustained visual attentional performance-associated prefrontal neuronal activity: evidence for cholinergic modulation[J]. Neurosci, 2000, 20(12): 4745.
- [38] Ballard C, Brien JO, Gray A, et al. Attention and fluctuating attention in patients with dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease[J]. Arch Neurol, 2001, 58(6): 977.
- [39] Sahakian BJ, Owen AM, Morant NJ, et al. Further analysis of the cognitive effects of tetrahydroaminoacridine THA: Alzheimer's disease: assessment of attentional and mnemonic function using CANTAB[J]. Psychopharmacology (Berl.), 1993, 110(4): 395.
- [40] Chiba AA, Bushnell PJ, Oshiro WM, et al. Selective removal of cholinergic neurons in the basal forebrain alters cued target detection[J]. Neuro Report, 1999, 10(14): 3119.
- [41] Stefan JT, Wolfram B, Gene EA, et al. Progression of corpus callosum atrophy in Alzheimer disease[J]. Arch Neurol, 2002, 59(2): 242.
- [42] Dorion AA, Sarazin M, Hasboun D, et al. Relationship between attentional performance and corpus callosum morphometry in patients with Alzheimer's disease[J]. Neuropsychologia, 2002, 40(7): 946.
- [43] Amara S, Kuhar M. Neurotransmitter transporters: recent progress[J]. Ann Rev Neurosci, 1993, 16: 73.
- [44] McDowell S, Whyte J, D'Esposito M. Differential effect of a dopaminergic on prefrontal function in traumatic brain injury patients[J]. Brain, 1998, 121(pt6): 1155.
- [45] Meguro K, Yamaguchi S, Shimada M. Striatal dopaminergic transmission and neocortical glucose utilization in Alzheimer's disease: a triple-tracer positron emission tomography study[J]. Arch Gerontology and Geriatrics, 2000, 31(2): 147.
- [46] Mufson EJ, Ma SY, Cochran EJ, et al. Loss of nucleus basalis neurons containing trkA immunoreactivity in individuals with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease[J]. J Comp Neurol, 2000, 427(1): 19.
- [47] Mufson EJ, Ma SY, Dills J, et al. Loss of basal forebrain P75 (NTR) immunoreactivity in subjects with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. J Comp Neurol, 2002, 443(2): 136.
- [48] Ducheck JM, Hunt L, Ball K, et al. Attention and driving performance in Alzheimer's disease[J]. J Gerontology, 1998, 53B(2): 130.

(收稿日期: 2005-01-13)