

注意力缺陷多动障碍儿童脑神经特点及生物反馈干预的研究进展

孙静 孙宏伟 尹训宝

【摘要】 注意力缺陷多动障碍(ADHD)是儿童期最常见的精神和行为障碍之一,大量证据表明ADHD是一个涉及大脑的生物学疾病。目前对ADHD儿童的干预主要以药物以及行为疗法为主。文章结合国外对ADHD儿童的脑研究——运动控制以及与反应时相关的神经系统,进一步探讨脑电生物反馈干预对ADHD儿童脑神经以及自我控制的影响。

【关键词】 注意力缺陷多动障碍; 脑电生物反馈; 儿童; 脑神经; 自我控制; 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.018

Neurological characteristics and biofeedback intervention in children with ADHD SUN Jing, SUN Hong-wei, YIN Xun-bao. Weifang Medical University, Weifang 261053, China

【Key words】 Attention-deficit hyperactivity disorder; Electroencephalography biofeedback; Children; Cerebral neurological; Self-control; Review

注意力缺陷多动障碍(Attention-Deficit Hyperactivity Disorder, ADHD)是一种常见的儿童精神疾病,以与儿童年龄不相称的注意力缺陷、多动和冲动症状为主要特征,通常还伴有学习困难、对立违抗行为以及品行障碍^[1],同时很多ADHD患儿在日常生活中表现出运动控制障碍,对儿童发展产生显著影响。研究表明ADHD患儿在目标关注、准备、执行以及行动方面都存在缺陷^[2]。对ADHD个体脑结构的神经影像学研究发现神经功能方面的缺陷,提示其异常行为具有神经生物学基础^[3]。生物反馈干预是一种通过增强大脑激活或可塑性,从而提高认知或注意力状态的干预方法^[4]。现结合ADHD患儿脑神经的特点,探讨脑电生物反馈干预对ADHD患儿脑神经以及自我控制的影响。

1 ADHD患儿脑神经研究

1.1 基于运动控制的脑神经研究 大量神经影像学研究表明ADHD缺陷与辅助执行功能及注意的关键脑区有关。研究ADHD的相关脑神经区域大多在前额叶-纹状体-小脑回路周围^[5]。对ADHD个体最普遍的执行控制研究是运动控制研究,其中在抑制任务的研究发现额顶叶和额叶-纹状体回路的低激活^[6]。用短间隔配对脉冲经颅磁刺激测量皮层内抑制来直接探测运动系统的研究发现,ADHD患儿皮

层抑制显著降低,这种缺陷与运动控制有关^[7]。运动控制与执行功能、注意的其他成分有着复杂的联系,其原因可能是它们具有共同的神经生物学基础^[8-9]。

Sharma和Couture^[10]的研究表明,在病因学和运动偏差方面,ADHD个体的前额叶皮质、尾状和小脑成熟延迟。这些区域在注意、组织思想和运动规划方面发挥作用^[11],这可能表明运动控制的缺陷是这些区域不成熟导致的。此外,还发现基底神经节的功能不足,其可能导致运动准备和高阶认知规划缺陷^[12]。Mazaheri等^[13]对ADHD两种亚型(注意力不集中和混合型)的脑电图检测发现,在混合型中缺乏 β 抑制,这表明患者在形成适当的操作方面存在困难。Macoun和Kerns^[14]研究结果表明,ADHD患儿更可能受到外部刺激的控制,而不是内部发出的信息,这可能与内部运动系统的功能障碍有关。

1.2 与反应时间(RT)相关的脑神经研究 对ADHD个体测试各种电脑任务(包括工作记忆、注意、抑制控制和选择偏差)的RT时,发现注意过程中大多数个体的RT在正常范围之内^[15],但周期较长,说明其反应时间变异性(RTV)增多^[16]。事实上,在对不同ADHD亚型进行各种不同任务的神经心理学文献中一致发现RTV增加^[17]。这种一致性和相对较高的RTV水平反映了短时间内运动与控制缺陷及认知任务中的行为波动,这些是ADHD个体特质的一部分,与控制行为一致性的额叶-纹状体系统相联系^[18]。高水平的RTV认知操作任务、反应抑制任务都与高

作者单位: 261053 潍坊医学院

通讯作者: 孙宏伟 Email: 40912674@qq.com

水平的额叶激活相关^[19]。

Fassbender 等^[20] 提出增加的 RTV 与在执行任务时充分抑制默认网络模式(DMN)激活的失败相关联。“默认模式”注意网络主要位于大脑的内侧壁,包括后扣带回、楔前和中间颞回。这些区域与无关任务的心理过程相关联,而这些心理过程被自觉抑制以便在认知需要的情况下最优化执行^[21]。RTV 过程与抑制网络之间有重要的衔接,如果存在注意困难,这些区域就不能被充分利用。RTV 和 ADHD 之间的强关联,可能表明其植根于共享的遗传结构。Wood 等^[22] 指出 ADHD 和 RTV 之间具有很强的表型和遗传关系,并认为它是注意力不集中的原因。越来越多的证据表明,ADHD 患儿在注意过程中不仅仅对运动任务有表面影响,还包括 RT 的高可变性和遗漏错误。这些可能是由于参与运动表现的脑区与参与执行功能的脑区之间的相互作用,以及默认注意网络的抑制不足导致的^[16]。

总之,ADHD 是一种复杂的疾病,其涉及多个相互关联和相互作用的脑结构和系统,包括但不限于额叶皮层,是多种神经认知障碍和异质性模式的综合^[23]。ADHD 的行为症状与执行功能(即较高的认知控制过程)的损伤有关,如反应冲突、错误处理、工作记忆和抑制控制等^[24]。Stroop 颜色-词任务发现 ADHD 患儿的腹侧前额叶皮质中的氧合血红蛋白浓度较低,从神经生理学角度表明 ADHD 患者行为障碍和执行功能的大脑活动的偏差^[25]。ADHD 的神经成像研究报告显示,在运动抑制、干扰处理和注意力过程中,前扣带回(ACC),背外侧前额叶皮质(DLPFC),额下回(IFG),以及尾状和辅助运动区域的活动减少^[26]。基于运动控制、执行控制和其他 ADHD 症状之间具有紧密联系,所以有必要对这些缺陷进行干预和训练。

2 脑电生物反馈干预对 ADHD 患儿脑神经及自我控制的影响

近年来,在临床和实验领域出现与药物治疗方法并行的治疗 ADHD 的新方向,即脑电生物反馈技术,其针对 ADHD 患儿神经功能特点,提高儿童对心理“状态”因素的认识和控制,并通过脑电活动反映这些因素^[27]。

脑电生物反馈是一种自律神经技术,这种技术通过在电脑屏幕上的听觉和视觉反馈,教人调节脑电波频率,从而增强神经元的自我控制^[28]。通过使用基于实时测量和头皮电极处理电活动的操作条件原理来训练大脑,这是一种受控的、需要努力的,以及隐式的、自动的过程。该过程能够让儿童学习自我调节大脑活动的技术,并且促进大脑活动的阶段性变化,增强神经生理功能^[29]。在训练过程中,

ADHD 患儿学习提高 EEG 所需的频率,并以奖励制度的形式抑制不必要的频率,来改善大脑皮层功能使脑电频率正常化,这个过程可能会影响注意力或其他神经认知过程的变化^[30]。

2.1 对运动控制及反应时神经的影响 ADHD 脑电特点是更活跃的 θ 波,而不是 β 波活动的减少,故对 ADHD 儿童脑电生物反馈干预亦可视为“纠正”异常脑电活动的训练^[31]。通过反复练习,儿童学习如何调节和改变他们的大脑活动,以达到预期的目的。功能磁共振成像(fMRI)和近红外光谱(NIRS)信号也被用于研究脑电生物反馈的干预效果^[32]。fMRI 能检测相关脑区域功能异常,并且基于任务态和静息态 fMRI 已经被广泛应用于 ADHD 儿童研究^[33]。运用 fMRI 研究生物反馈训练对 ADHD 患儿的选择性注意力和反应抑制的神经基础的影响时,发现在右 ACC、右侧前额叶皮层、左脑丘、左脑和左脑后,显示出显著增强的大脑活动,增加的活动反映与脑电生物反馈干预相关改善,而对照组的大脑活动没有显著的变化^[33]。成功的抑制常常与 ACC、DLPFC 和 IFG 有关^[34]。Baumeister 等^[24] 研究显示,生物反馈干预后 IFG、ACC、扣带回中部(MCC)以及右尾/腹侧纹状区域活动显著增加,控制组这些区域的活动没有显著增加。相关区域活动的增加表明,通过对生理参数的反馈训练可以改善神经生物学水平并导致包含抑制和动机功能的网络的变化^[24]。

外侧前额叶会在 Go/No-go 任务的反应抑制过程中被激活,一般认为右侧额下回是反应抑制的关键脑区,左侧额下回则在反应抑制过程中具有重要的辅助功能^[35-36]。ADHD 患儿与健康儿童在额下回皮层的差异较为显著,提示 ADHD 患儿反应抑制功能受损,并且主要与额叶异常有关^[37]。Zuberer 等^[38] 研究显示脑电生物反馈对 ADHD 患儿训练 β 波以及 SMR 波后,可使儿童在 Go/No-go 的任务中降低反应时间和反应变化时间。可能提示生物反馈训练提高了额叶的激活水平,改善了抑制网络的功能。

2.2 对自我控制的干预 在学龄儿童中治疗 ADHD 要以提高行为和自我控制能力为目标,并最终提高学校的表现。脑电生物反馈,是一种以开发皮质活动来学习自我调节技能的干预方法,学习自我控制是一个重要的非特异性变量,其在两个领域训练自我调节,即内源性的自我调节和行为的自我调节。生物反馈训练的关键点是,被试运用操作条件程序学习如何运用与注意力过程相关的脑电模式获得自我控制^[39]。其训练结果不应仅取决于改善的神经调节,也该把是否有助于改善症状的其他因素(如转移到日常生活中的自我控制)考虑在内^[29]。即神经反馈训练等非药物干预措施的目的是改善神经生理、

神经心理功能以及行为^[40]。

基于对多动症儿童异常事件相关电位——皮层慢电位(SCP)的观察,脑电生物反馈通过对皮质兴奋阈值的自我调节来改善ADHD患儿的神经生理特征^[41]。SCP是脑电中与事件相关的变化,反映认知和运动的准备。在反馈训练中,儿童被提示要么作出消极的反应——减少潜在皮质的兴奋性阈值,要么在随机的顺序中产生积极的变化——抑制兴奋,脑电生物反馈SCP干预通过加强这两种极性来提高自我调节^[42]。训练中,脑电功能活动通过反复学习有目的性的调节控制、特定的脑电频率,改善特定的脑区定位,从而提高短暂的唤醒水平^[43-44]。同时允许儿童自我调节增加或减少前额叶活动,纠正前额区域不活跃的反应,使儿童获得自我调节的策略,促进大脑活动趋于正常。这些对ADHD患儿认知控制和脑的可塑性都是至关重要的。

ADHD患儿需要明确的、积极的、能够自我控制大脑活动的心理策略,以及如何将新习得的技能转化为日常生活的指导。在脑电生物反馈干预的第一次,就需要训练师鼓励孩子找到一个合适的策略,但应用这种最初的策略要逐渐减少,并当监管变得自动化时放弃^[38]。同时在干预过程中,要求儿童将自我学习的技能转移到日常生活中。当面临新的或困难的日常问题时,儿童就更有可能成功地采用这样的策略来集中注意力^[45]。

综上所述,脑电生物反馈训练之后,ADHD患儿的神经系统不仅可能会发生塑造性改变,而且可能促进神经网络的连接,从而加强执行功能,提高患儿的自我控制水平,改善行为。而不良的学校表现与行为问题、执行功能以及自控能力相关,所以对这3项的干预能改善ADHD患儿在学校的表现,而兴奋剂药物尽管对改善行为有显著的影响,但不能有效地帮助学生克服糟糕的学校表现。

3 小结

总之,脑电生物反馈作为神经行为训练可以单独或联合进行,并使干预技能在日常生活中的成功应用,即如何以及何时应用认知策略^[46]。然而还需要澄清更多的关于ADHD的训练和测试的作用机制。与主动控制条件相比,神经变化的功能定位,以及在训练中成功的学习(被认为是改善的关键机制)在很大程度上仍未被研究。也缺少具有与ADHD相似脑电信号缺陷的参与者的研究,这使得研究缺乏一定的信度。未来用于研究的脑电生物反馈设备应该遵循更严格的科学标准,比如允许在治疗过程中进行定性可接受的脑电图记录,以便记录脑电的自我控制。随着精准医学的兴起,个体化方案是未来生物反馈疗法的发展趋势。兴奋剂类药物仍然是对

ADHD患儿最常用的干预手段,但一些儿童使用药物治疗可能失败,不良反应也很常见(如成瘾或药物依赖),长期影响还没有确定^[47]。生物反馈干预是药物治疗的有效替代方法,尤其是对药物治疗不耐受的个体^[48]。同时心理行为治疗、家庭治疗、制定个体化的治疗计划,对ADHD的治疗也有较好的治疗效果^[49]。

参 考 文 献

- [1] Volkmar FR. Changing perspectives on ADHD[J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(6): 1 025-1 027.
- [2] Dahan A, Ryder CH, Reiner M. Components of motor deficiencies in ADHD and possible interventions[J]. Neuroscience, 2016.
- [3] 王晓丽,蔡太生.成人注意缺陷多动障碍脑功能磁共振的研究进展[J].神经疾病与精神卫生,2016,16(3):338-342.
- [4] Gruzeliel JH. EEG-neurofeedback for optimising performance. II: creativity, the performing arts and ecological validity[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2014, 44: 142-158.
- [5] Makris N, Biederman J, Monuteaux MC, et al. Towards conceptualizing a neural systems-based anatomy of attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Dev Neurosci, 2009, 31(1/2): 36-49.
- [6] Castellanos FX, Proal E. Large-scale brain systems in ADHD: beyond the prefrontal-striatal model[J]. Trends Cogn Sci, 2012, 16(1): 17-26.
- [7] Gilbert DL, Isaacs KM, Augusta M, et al. Motor cortex inhibition: a marker of ADHD behavior and motor development in children[J]. Neurology, 2011, 76(7): 615-621.
- [8] McLeod KR, Langevin LM, Goodyear BG, et al. Functional connectivity of neural motor networks is disrupted in children with developmental coordination disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Neuroimage Clin, 2014, 4: 566-575.
- [9] Rigoli D, Piek JP, Kane R, et al. An examination of the relationship between motor coordination and executive functions in adolescents[J]. Dev Med Child Neurol, 2012, 54(11): 1 025-1 031.
- [10] Sharma A, Couture J. A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)[J]. Ann Pharmacother, 2014, 48(2): 209-225.
- [11] Cortese S, Kelly C, Chabernaud C, et al. Toward systems neuroscience of ADHD: a meta-analysis of 55 fMRI studies[J]. Am J Psychiatry, 2012, 169(10): 1 038-1 055.
- [12] Barkley RA. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD[J]. Psychol Bull, 1997, 121(1): 65-94.
- [13] Mazaheri A, Fassbender C, Coffey-Corina S, et al. Differential oscillatory electroencephalogram between attention-deficit/hyperactivity disorder subtypes and typically developing adolescents[J]. Biol Psychiatry, 2014, 76(5): 422-429.
- [14] Macoun SJ, Kerns KA. Evidence of motor-control difficulties in children with attention deficit hyperactivity disorder, explored through a hierarchical motor-systems perspective[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2016, 38(2): 183-196.
- [15] Tamm L, Narad ME, Antonini TN, et al. Reaction time variability in ADHD: a review[J]. Neurotherapeutics, 2012, 9(3): 500-508.
- [16] Gildea DL, Hancock H. Response variability in attention-deficit disorders[J]. Psychol Sci, 2007, 18(9): 796-802.
- [17] Castellanos FX, Tannock R. Neuroscience of attention-deficit/hyperactivity disorder: the search for endophenotypes[J]. Nat

- Rev Neurosci, 2002, 3(8): 617–628.
- [18] Kuntsi J, Klein C. Intraindividual variability in ADHD and its implications for research of causal links [M] // Behavioral neuroscience of attention deficit hyperactivity disorder and its treatment. Berlin: Springer Berlin Heidelberg, 2011: 67–91.
- [19] Yarkoni T, Barch DM, Gray J R, et al. BOLD correlates of trial-by-trial reaction time variability in gray and white matter: a multi-study fMRI analysis [J]. PLoS One, 2009, 4(1): e4 257.
- [20] Fassbender C, Zhang H, Buzy WM, et al. A lack of default network suppression is linked to increased distractibility in ADHD [J]. Brain Res, 2009, 1 273: 114–128.
- [21] Raichle M E, MacLeod A M, Snyder A Z, et al. A default mode of brain function [J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2001, 98(2): 676–682.
- [22] Wood AC, Asherson P, Van Der Meere JJ, et al. Separation of genetic influences on attention deficit hyperactivity disorder symptoms and reaction time performance from those on IQ [J]. Psychol Med, 2010, 40(6): 1 027–1 037.
- [23] Halperin JM, Schulz KP. Revisiting the role of the prefrontal cortex in the pathophysiology of attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Psychol Bull, 2006, 132(4): 560.
- [24] Baumeister S, Wolf I, Holz N, et al. Neurofeedback training effects on inhibitory brain activation in ADHD: A matter of learning? [J]. Neuroscience, 2016.
- [25] Negoro H, Sawada M, Iida J, et al. Prefrontal dysfunction in attention-deficit/hyperactivity disorder as measured by near-infrared spectroscopy [J]. Child Psychiatry Hum Dev, 2010, 41 (2): 193–203.
- [26] Cubillo A, Halari R, Smith A, et al. A review of fronto-striatal and fronto-cortical brain abnormalities in children and adults with Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and new evidence for dysfunction in adults with ADHD during motivation and attention [J]. Cortex, 2012, 48(2): 194–215.
- [27] Johnstone SJ, Roodenrys SJ, Johnson K, et al. Game-based combined cognitive and neurofeedback training using Focus Pocus reduces symptom severity in children with diagnosed AD/HD and subclinical AD/HD [J]. Int J Psychophysiol, 2017, 116: 32–44.
- [28] Hernández ED, Marqués JG, Alvarado JM. Effect of the Theta-Beta Neurofeedback Protocol as a Function of Subtype in Children Diagnosed with Attention Deficit Hyperactivity Disorder [J]. Span J Psychol, 2016, 19: E30.
- [29] Gevensleben H, Moll GH, Rothenberger A, et al. Neurofeedback in attention-deficit/hyperactivity disorder—different models, different ways of application [J]. Front Hum Neurosci, 2014, 8: 846.
- [30] Lee EJ, Jung CH. Additive effects of neurofeedback on the treatment of ADHD: A randomized controlled study [J]. Asian J Psychiatr, 2017, 25: 16–21.
- [31] Van Doren J, Heinrich H, Bezold M, et al. Theta/beta neurofeedback in children with ADHD: feasibility of a short-term setting and plasticity effects [J]. Int J Psychophysiol, 2017, 112: 80–88.
- [32] Maurizio S, Liechti MD, Heinrich H, et al. Comparing tomographic EEG neurofeedback and EMG biofeedback in children with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Biol Psychol, 2014, 95: 31–44.
- [33] Beauregard M, Lévesque J. Functional magnetic resonance imaging investigation of the effects of neurofeedback training on the neural bases of selective attention and response inhibition in children with attention-deficit/hyperactivity disorder [J]. Appl Psychophysiol Biofeedback, 2006, 31(1): 3–20.
- [34] Szekely E, Sudre GP, Sharp W, et al. Defining the neural substrate of the adult outcome of childhood ADHD: a multimodal neuroimaging study of response inhibition [J]. Am J Psychiatry, 2017, 174(9): 867–876.
- [35] Criaud M, Boulinguez P. Have we been asking the right questions when assessing response inhibition in go/no-go tasks with fMRI? A meta-analysis and critical review [J]. Neurosci Biobehav Rev, 2013, 37(1): 11–23.
- [36] Bari A, Robbins TW. Inhibition and impulsivity: behavioral and neural basis of response control [J]. Prog Neurobiol, 2013, 108: 44–79.
- [37] 王梦星, 雷都, 张慧, 等. 注意缺陷型和混合型注意缺陷多动障碍儿童在 Go/Nogo 任务中的脑 fMRI [J]. 中国医学影像技术, 2016, 32(5): 678–682.
- [38] Zuberer A, Brandeis D, Drechsler R. Are treatment effects of neurofeedback training in children with ADHD related to the successful regulation of brain activity? A review on the learning of regulation of brain activity and a contribution to the discussion on specificity [J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 135.
- [39] Cortese S, Ferrin M, Brandeis D, et al. Neurofeedback for attention-deficit/hyperactivity disorder: meta-analysis of clinical and neuropsychological outcomes from randomized controlled trials [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2016, 55(6): 444–455.
- [40] Blume F, Hudak J, Dresler T, et al. NIRS-based neurofeedback training in a virtual reality classroom for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2017, 18(1): 41.
- [41] Okumura Y, Kita Y, Omori M, et al. Predictive factors of success in neurofeedback training for children with ADHD [J]. Dev Neurorehabil, 2017: 1–10.
- [42] Strehl U, Aggensteiner P, Wachtlin D, et al. Neurofeedback of Slow Cortical Potentials in Children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Multicenter Randomized Trial Controlling for Unspecific Effects [J]. Front Hum Neurosci, 2017, 11: 135.
- [43] 朱莎, 钟燕, 陈宇, 等. 脑电生物反馈治疗儿童注意缺陷多动障碍 87 例临床研究 [J]. 中国医师杂志, 2016, 18(4): 609–611.
- [44] 章素芳, 程鹏. 多功能脑电生物反馈系统对 ADHD 及感觉统合失调的诊断和治疗研究 [J]. 中国医学创新, 2017, 14(20): 7–11.
- [45] Schönenberg M, Wiedemann E, Schneidt A, et al. Neurofeedback, sham neurofeedback, and cognitive-behavioural group therapy in adults with attention-deficit hyperactivity disorder: a triple-blind, randomised, controlled trial [J]. Lancet Psychiatry, 2017, 4(9): 673–684.
- [46] Gevensleben H, Kleemeyer M, Rothenberger LG, et al. Neurofeedback in ADHD: further pieces of the puzzle [J]. Brain Topogr, 2014, 27(1): 20–32.
- [47] Arnold LE, Lofthouse N, Hersch S, et al. EEG neurofeedback for ADHD: double-blind sham-controlled randomized pilot feasibility trial [J]. J Atten Disord, 2013, 17(5): 410–419.
- [48] 丁强, 张文海, 魏青, 等. 脑电生物反馈治疗注意缺陷多动障碍的发展演进与研究热点 [J]. 中国心理卫生杂志, 2017, 31(5): 418–424.
- [49] 黄羚, 王俊宏. 儿童注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 治疗进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2015, 21(7): 909–911.

(收稿日期: 2017-08-31)