

# 控制情绪：冲动，深层脑刺激和帕金森综合症的 药物治疗

## Hold Your Horses: Impulsivity, Deep Brain Stimulation, and Medication in Parkinsonism

Michael J. Frank,<sup>1\*</sup> Johan Samanta,<sup>2,3</sup> Ahmed A. Moustafa,<sup>1</sup> Scott J. Sherman<sup>3</sup>

<sup>1</sup>*Department of Psychology and Program in Neuroscience, University of Arizona,  
Tucson, AZ 85721, USA.*

<sup>2</sup>*Banner Good Samaritan Medical Center, Phoenix, AZ 85004, USA.* <sup>3</sup>*Department of  
Neurology, University of Arizona, Tucson, AZ 85724, USA.*

*\*To whom correspondence should be addressed. E-mail: mfrank@u.arizona.edu*

Accepted: 15 June 2007 by SCIENCE

(translated by zang jie)

**摘要：**丘脑底核的深部脑刺激 (DBS) 可以明显改善帕金森氏病的运动症状，但会引起冲动等认知副作用。我们发现，当面临决策冲突时，DBS 选择性地干扰正常的延迟决策能力。在使用 DBS 时，患者实际上在高冲突条件下加快了决策速度。这种形式的冲动不受多巴胺能药物状态的影响。相反，药物治疗会削弱患者学习负面决策结果的能力。这些发现暗示了在治疗中的帕金森氏病患者中产生冲动的独立机制，并且是由基底神经节的单个神经计算模型预测的。

你想在蒙特利尔还是罗马度假，吃巧克力火锅还是提拉米苏，滑雪还是参观世界一流的博物馆？众所周知，这样的双赢决策很难做出，常常导致似乎反生产性的犹豫。凭直觉，任何一种选择都应产生令人满意的结果，那么为什么要等待呢？决策的数学模型表明，只有在其支持的“证据”超过关键决策阈值时，人才会执行选择（1、2）。但是决策阈值的概念不必暗示一定的固定值。实际上，个人可以最佳地调整决策阈值，以满足当前的任务需求（3-5）。在神经生物学水平上，一种模型认为，丘脑底核（STN）动态地调节决策阈值，与增强和决策冲突成正比（6）。本质上，该模型预测，当面对多个看似不错的选择时，STN 使您能够自适应地“控制冲动”，从而花更多的时间来选择最好的选择。支持这种说法的是，大鼠 STN 功能障碍会导致选择范式过早反应（7、8）。在这里，我们提供了对人类的直接证据，并表明 STN 中断会在高冲突的双赢决策过程中引起冲动响应。

我们对两组患有帕金森氏病（PD）的患者和年龄匹配的对照组参与者进行了计算机化的决策任务。一组患者（n=17）在深部脑刺激（DBS）的不同时段内和不同时段接受了 STN 的测试，这是一种越来越普遍的手术方法，用于治疗该疾病的运动症状（9）[请参阅（10）用于 DBS 外科手术，刺激参数（表 S2）和 STN 中电极植入的确认]。DBS 患者在两个疗程中均使用相对较低剂量的药物（9、10）。第二组患者（n=15）接受和停用多巴胺能药物的测试。药物操纵的目的是双重的：（i）测试 DBS 对基于冲突的决策的任何影响是否对该治疗具有选择性；（ii）复制多巴胺能药物损害患者从其决策的负面结果中学习的能力的发现（11-13），这可以解释病理性赌博行为（14）。因此，我们测试了帕金森氏症治疗可能导致冲动行为的两种潜在的不同机制（14、15）。

用概率选择任务对参与者进行了测试（12、16）。随机出现了三种不同的刺激对（AB, CD, EF），参与者必须选择两种刺激之一（图 1A）。反馈遵循选择来指示它是正确还是不正确，但是该反馈是概率性的。在最可靠的 AB 对中，刺激 A 的选择在 80% 的试验中产生正反馈，而刺激 B 的选择在这些试验中导致负反馈。在随后的“测试阶段”，参与者在所有刺激的新颖组合之间进行选择。在这些新颖的测试对中，通过可靠地选择最积极的刺激 A 来表明正反馈学习，而通过可靠地避免使用刺激 B 来表明负反馈学习（12、16）。为了检查冲突影响，我们测量了具有相似增强值（例如 80% 对 70%；高冲突）的测试对的反应时间，而低冲突对则具有更容易区分的值（6、16）（图 1A）。正是在这些高冲突的选择中，它可能适合“控制情绪”，从而增加了选择更优选择的可能性（6）。我们预测，与对照组相比，PD 患者（无论治疗如何）将显示出强化的学习缺陷

(11)。我们进一步预测，多巴胺能药物治疗会损害负反馈学习 (12、13)，而面对冲突时，DBS 会引起冲动反应 (6)。

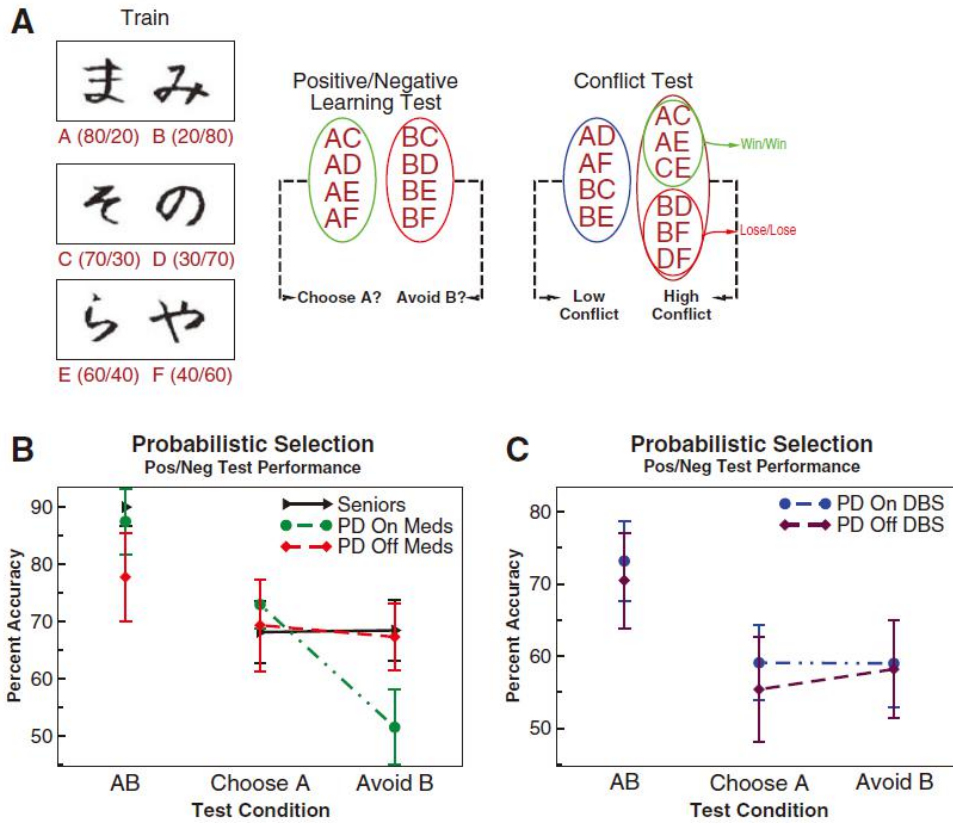


图 1. (A) 概率选择任务。每个刺激对在不同的试验中以随机顺序分别显示。根据概率确定正确的选择（每个刺激的括号中显示正反馈/负反馈的百分比）。随后出现一个测试阶段，提出所有新颖的重组方法，以评估积极/消极的学习偏见和冲突 (12、16)。(B) PD 和药物作用，显示在有药患者中有选择地损害了躲避 B 的表现。非药物患者的表现与对照组相似，但在学习阶段获得概率性事件的速度较慢 (10)。(C) DBS 效应。DBS 患者的疾病进展比药物治疗组要先进 (表 S1)；因此，与组间效果相比，组内治疗效果更容易解释。误差线是 SE。

患者学习概率强化意外事件的速度比对照组慢 (10)。如先前所示 (12)，药物治疗患者在从负面决策结果中学习时有选择地受到损害 [图 1B; 请参阅 (10) 进行详细分析]。值得注意的是，DBS 状态 (打开或关闭) 不影响正反馈或负反馈学习 (图 1C)。相反，DBS 在高冲突条件下诱发了冲动反应。总体而言，参与者显著减慢了正确的高相对于低冲突决策的响应 ( $F[1,51]=13.5, P<0.001$ ; 图 2, A 和 C)。这种由冲突引起的放慢使人想起了在包括经济决策在内的其他情况下观察到的冲突下的推迟决策 (17)。相反，接受 DBS 治疗的患者减慢失败的速度增加了决策冲突 (按冲突互动分组,  $F[4,51]=4.9, P=0.002$ )。DBS 的受试对象内部影响 (开启或关闭) 对冲突导致的减速效果显著 ( $F[1,51]=4.6$ ,

$P=0.036$ )。在高冲突情况下, DBS 患者甚至在低冲突情况下的反应速度都稍快 ( $F[1,51]=3.6, P=0.06$ )。最后, 多巴胺能药物对冲突引起的减慢没有影响 ( $F[1,51]=0.5$ ), 并且没有其他组/冲突差异。

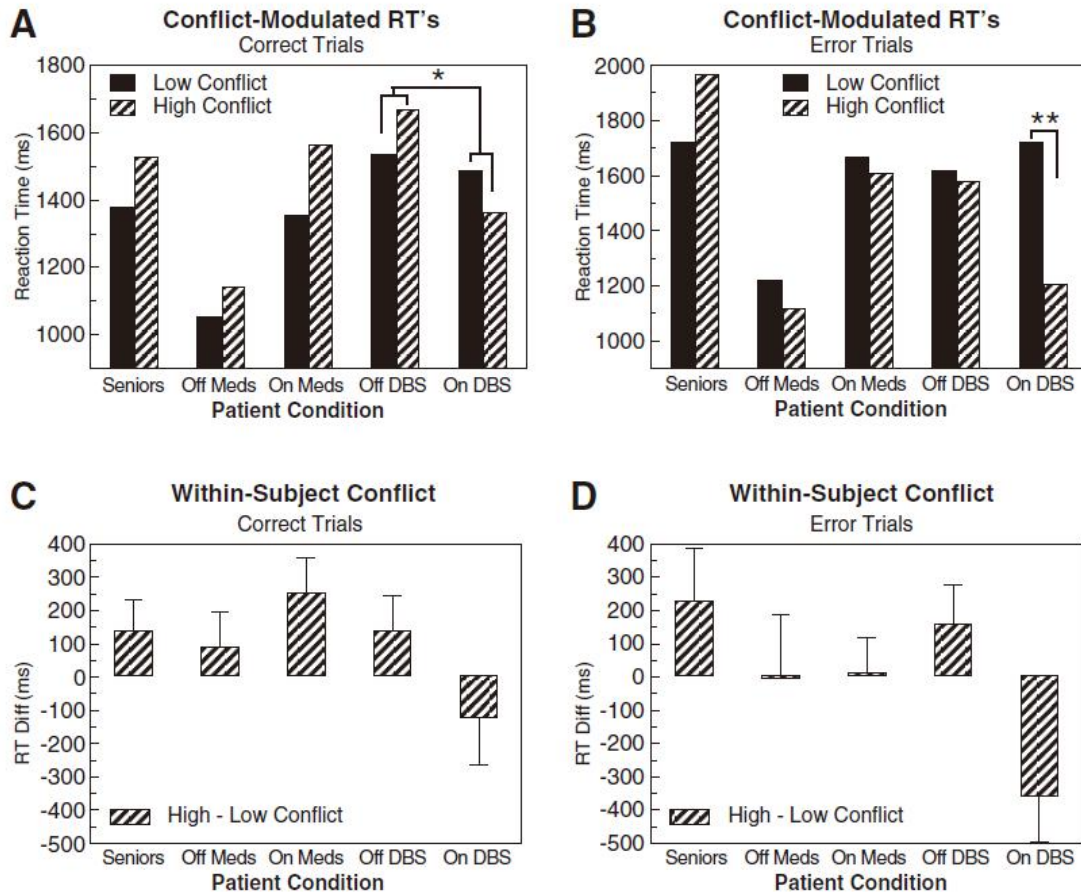


图 2. 冲突对决策时间的影响。在 (A) 正确和 (B) 错误试验中显示了低冲突和高冲突条件的中值反应时间 (RTs) 的平均值。在 (C) 正确和 (D) 错误试验中也显示了受试者内部的 RT 差异 (高低冲突)。DBS (打开或关闭) 对冲突导致的减速的影响非常显著 ( $*P<0.05$ )。实际上, 使用 DBS 的患者对高冲突选择的反应更快, 尤其是在错误试验中 ( $**P<0.001$ )。

在患有 STN 功能障碍的模型和动物中, 过早的反应与次优的选择有关(6-8)。值得注意的是, 对于患者 DBS 的倾向表现出加速选择非最佳的刺激时高冲突响应尤其明显 (“错误试验”;  $F[1,51]=16.1, P=0.0002$ ; 图 2D)。此外, 更多的 DBS 患者表现出高冲突过早反应 (定义为比正确选择更快的错误), 在高冲突情况下比低冲突情况下发生的错误更多 [ $r(13)=0.53, P=0.05$ ; 对于其他所有小组,  $P$  均  $>0.3$ ]。因此, 在 DBS 下, 高冲突的过早响应导致次优的选择。

为什么 DBS 患者对高冲突选择的反应甚至更快? 我们认为, 在高冲突的“双赢”选择中存在两个积极刺激可能会导致这种冲动的反应。确实, DBS 患者在

高冲突双赢条件下的反应明显更快（图 3A； $F[1,51]=5.2$ ， $P=0.027$ ）；对于双输决策，没有观察到这种更快的响应。

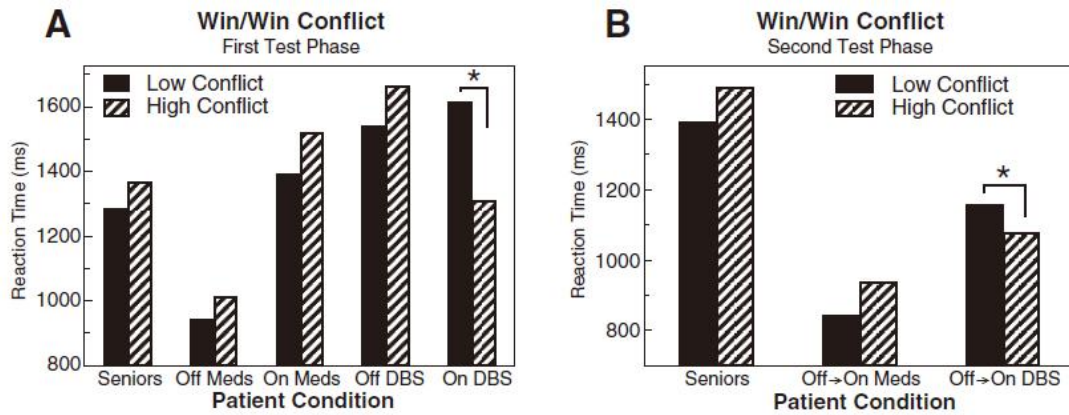


图 3. 高冲突的双赢决策（正确的试验；错误试验中的类似结果，未显示）。（A）使用 DBS 的患者在高冲突的双赢决策中反应明显更快。（B）“还原 DBS”。从 DBS 获得强化意外事件的患者在其 DBS 装置重新打开后再次进行第二阶段测试（\* $P<0.05$ ）。

最后，为了控制 DBS 在学习阶段可能产生的混淆效果，我们还使用了“还原 DBS”过程。随后，在刺激器打开后（延迟 10 分钟），在第二测试阶段（与第一阶段相同）对所有从 DBS 学习了任务的患者进行了随后的测试。如果 DBS 真正且主要地干扰了根据冲突来调整决策时间的能力，那么这些患者在第二个测试阶段就不应再显示出冲突导致的减慢效果。

确实，在第二个测试阶段，由冲突引起的放慢作用被逆转，DBS 患者对双赢决策的反应明显更快（图 3B； $F[1,51]=4.7$ ， $P=0.03$ ）。这些相同的患者在非 DBS 状态前几分钟就表现出相反的模式-对双赢条件的反应变慢（图 3A）。在第二个测试阶段也进行了测试的高级对照子集（ $n=14$ ），两个阶段之间的时间延迟相同，继续显示出由冲突引起的减速（ $F[1,51]=4.3$ ， $P=0.04$ ）。此外，为了提供治疗控制，在服用常规剂量的左旋多巴药物后，在第二个测试阶段还对学习过药物治疗的患者进行了检测[但延迟了更长的时间以使药物被吸收（10）]。至关重要是，通过冲突交互进行了有效的治疗（ $F[1,51]=6.0$ ， $P=0.017$ ），因此 DBS 可以逆转冲突引起的减慢，而药物则不能。

综上所述，我们的发现为基础神经节在决策中的两种不同的计算作用提供了证据。多巴胺能药物改变了患者从积极结果到消极结果中学习的相对趋势（12、13、18），而不会影响由冲突引起的减慢。相比之下，DBS 可以在不影响学习偏见的情况下加快高冲突选择的速度。这两个发现都被一个基础神经节在学习和决策中的先验计算模型所捕获（6）。



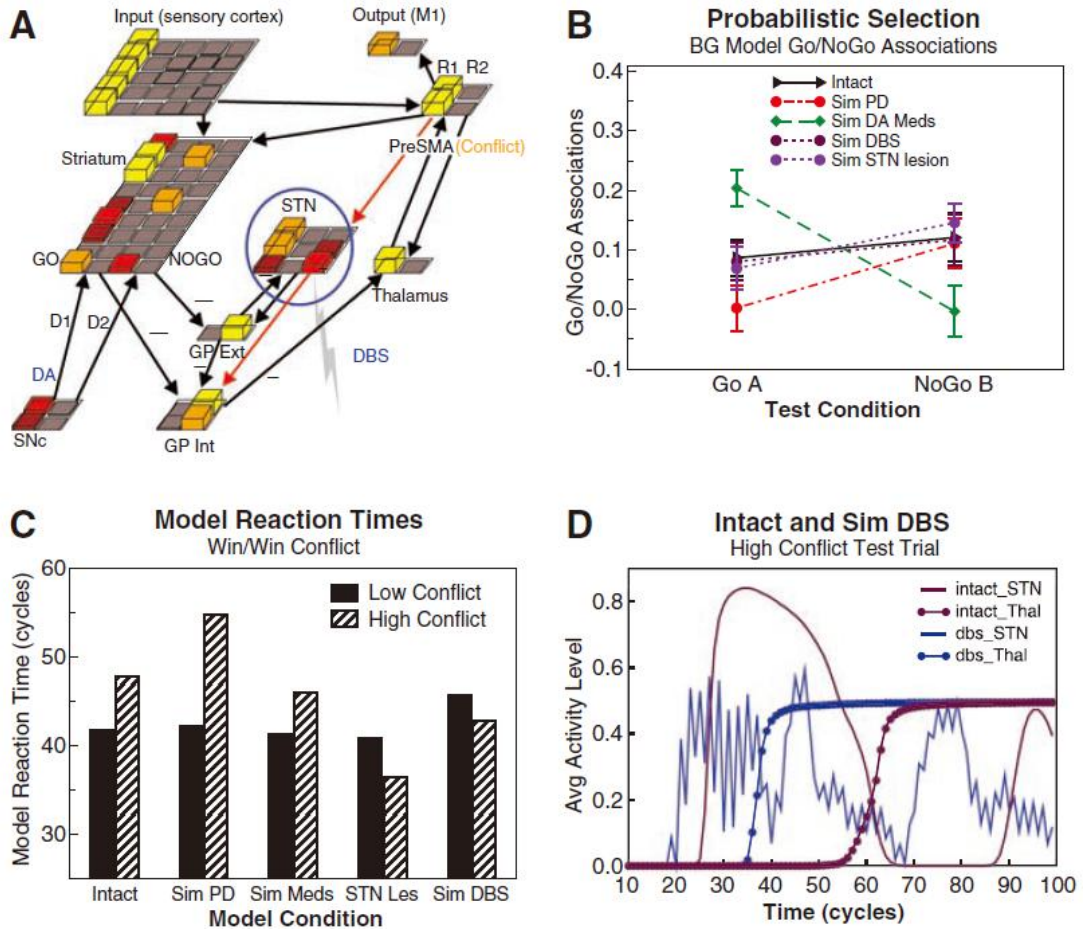


图 4. (A) 基底神经节的神经网络模型 (正方形代表单位, 高度和颜色反映神经活动)。preSMA 通过来自感官输入的直接投影选择响应 (R1 或 R2), 并由丘脑的基底神经节 (BG) 输出进行调制。Go 和 NoGo 单元分别位于纹状体的左半部分和右半部分, 每个响应都有单独的列, 并从黑质致密部 (SNc) 接收多巴胺能 (DA) 学习信号。STN 通过激发苍白球, 内部节段 (GP Int) 与 preSMA 中的响应冲突成比例发送全局 NoGo 信号 (这些投影显示为红色)。在所示的情况下, 冲突很低, 因为只有一个响应 (R1) 有效。(B) 强化学习的模型预测。该图显示了基于纹状体激活的感受野, 表明总的 Go-A 和 NoGo-B 关联 (10、12)。(C) 同一模型对冲突导致的速度下降的预测。反应时间由选择给定响应之前的处理周期数来表示 (10)。仿真结果反映了具有随机初始突触权重的 25 个网络运行的平均值。(D) 在具有代表性的高冲突双赢决策中, 模型 STN 和丘脑中的标准化活动。当丘脑活性升高时, 模型选择一个响应。当丘脑活性升高时, 该模型选择一个响应, 并随后促进相关的 preSMA 单位。

与其他模型一样, 我们模型中的基底神经节通过调节额叶皮层活动计划的选择来支持自适应决策 (5、6、11、19-21)。简而言之, 纹状体中的两个主要神经元种群通过苍白球, 丘脑和返回皮层的输出投影对动作选择产生相反的影响 (图 4A)。“Go”神经元的活动促进皮层反应的执行, 而“NoGo”活动则抑制竞争性反应。在积极和消极结果期间发生的多巴胺爆发和骤降 (22) 驱使 Go 学习 (通过 D1 受体) 寻求有益的动作, 而 NoGo 学习 (通过 D2 受体) 避免无益的动作 (11)。作为这种功能的补充, STN 提供了自适应动态控制信号, 根据

决策冲突（6），该信号暂时阻止了任何响应的执行。值得注意的是，STN 从辅助运动区（preSMA）接收直接投影，并扣带回检测和整合反应冲突的皮质区域（23-25）。反过来，STN 通过弥漫性兴奋性投射向基底神经节输出核（19、26）发送“GlobalNoGo”信号，从而抑制丘脑皮质活动。这种 STN 机制通过有效地提高面对冲突时的决策阈值，提供了一种实现认知控制的方法（6）。支持这一观点的神经影像学研究发现，在决策冲突下，preSMA 和 STN 共激活与响应时间减慢相关（25），而 STN-DBS 减少了扣带回和基底神经节输出之间的耦合（27）。正如这些动力学的计算模拟所揭示的，该单一模型同时捕获了药物和 DBS 的作用（图 4，B 到 D;有关详细的建模方法），请参见（6，10）。为了模拟 PD，我们降低了多巴胺水平。为了模拟药物，我们维持了相对较高的多巴胺水平，但由于滋补剂 D2 刺激，使它们在负反馈期间无法充分降低（11、12）。产生的 Go/NoGo 学习和用药效果复制了早期的不包含 STN 的基底神经节模型所报告的结果（12），表明这些学习偏向对 STN 操作不敏感。在这里，我们专注于高冲突决策中的 DBS 模拟。

DBS 治疗作用的潜在机制尚存争议（28）。一种主导理论是，高频 DBS 自相矛盾地表现为病变（例如，通过“去极化块”（29））。确实，像 DBS 一样，真实的和模拟的 STN 病变均可减轻 PD 的异常网络振荡和运动症状（6，30）。为了模拟 STN 病变，我们仅将 STN 完全从处理中删除（6）。第二种理论是，DBS 会诱导规则的高频 STN 触发模式（31），实际上会增强 STN 输出（28）。为了模拟此版本，我们在 STN 上外部应用了高频激励输入[有关详细信息，请参见（10）]。我们认为，任何一种 DBS 机制都将阻止 STN 自然而动态地响应其皮质输入，因此会破坏冲突导致的速度下降。

在用概率补强训练网络后，我们通过低冲突和高冲突试验对它们进行了测试，其中两个反应与竞争性补强概率相关（6，10）。完整的网络显示出由冲突引起的显着减慢，而具有 STN 损伤或外部刺激的网络则表现出在 DBS 患者中观察到的相同的快速双赢反应（图 4C）。这种“冲动”的加速是由于存在两个纹状体“围棋”单位人口（每个奖励响应一个），这增加了其中一个超过阈值的可能性（6）。为了抵消这一因素，在完整的网络中，皮质反应冲突导致最初的 STN 激增，将反应推迟到该 STN 活动消退为止（图 4D）。在 STN 损坏的网络中，没有这样的机制来允许这种减慢发生。在具有外部刺激的网络中，特有的，与任务无关的 STN 触发阻止了它自然而自适应地响应冲突信号。因此，网络可以在时间上更早地选择响应（图 4D）。总而言之，我们的模型捕获了不同 PD 治疗的主要观察到的效果，这样做可能揭示基础神经节在决策中的不同计算功能。

STN 功能障碍并非在所有行为情况下都会导致冲动。例如，在所谓的延迟折扣任务中，与 STN 损伤的大鼠相比，产生较大的延迟奖励的选择与产生较小的立即奖励的选择相比，对选择的偏好增强（32、33）。因此，一旦做出响应，STN 就不需要本身就对大型奖励进行估价，甚至不需要“等待”奖励。我们的模型预测，STN 损伤的大鼠确实会在改良的贴现范式中产生冲动反应，在这种情况下，只有通过延迟反应本身才能获得更大的回报。

临床上，我们的发现指出了两种机制，可以在接受治疗的帕金森氏症患者中产生不同形式的冲动。多巴胺能药物通过调高多巴胺水平和刺激 D2 受体，可以防止从负面的决策结果中学习（11、13、18）。这种机制可以解释接受 D2 激动剂治疗的患者的病理性赌博行为（14）。鉴于编码纹状体 D2 受体密度的基因预示了不良的结局学习，遗传因素可能与药物合谋诱导冲动行为（34）。相比之下，DBS 患者通常服用的剂量要低得多（9），就像这里的情况（10）一样。他们的冲动性决策（15，35）可能是由于无法根据冲突自我调节决策时间而造成的。例如，我们研究中的第一位 DBS 患者在被问到在隔壁房间的另一把椅子上是否可能会更舒适时，立即朝那把椅子前进，而忽略了他不能正确行走并可能跌倒的事实可能的情况是，舒适的椅子的“奖励”前景并未被功能正常的 STN 适当抵消，STN 可能阻止他轻率地做出反应。这样的事实证据得到了实验室研究的支持，这些研究表明 DBS 引起的认知控制障碍（27、36）。因此，未来的研究应评估考虑认知冲突的替代 DBS 协议。

## 参考文献

- [1] R. Ratcliff, T. Van Zandt, G. McKoon, *Psychol. Rev.* 106, 261 (1999).
- [2] M. Usher, J. L. McClelland, *Psychol. Rev.* 108, 550(2001).
- [3] R. Bogacz, E. Brown, J. Moehlis, P. Holmes, J. D. Cohen, *Psychol. Rev.* 113, 700 (2006).
- [4] P. Simen, J. D. Cohen, P. Holmes, *Neural Netw.* 19, 1013 (2006).
- [5] C.-C. Lo, X.-J. Wang, *Nat. Neurosci.* 9, 956 (2006).
- [6] M. J. Frank, *Neural Netw.* 19, 1120 (2006).
- [7] C. Baunez, T. W. Robbins, *Eur. J. Neurosci.* 9, 2086(1997).
- [8] C. Baunez, A. Christakou, Y. Chudasama, C. Forni, T. W. Robbins, *Eur. J. Neurosci.* 25, 1187 (2007).
- [9] A. L. Benabid, *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 696 (2003).
- [10] Supporting material is available on Science Online.
- [11] M. J. Frank, *J. Cognit. Neurosci.* 17, 51 (2005).



- [12] M. J. Frank, L. C. Seeberger, R. C. O'Reilly, *Science* 306, 1940 (2004).
- [13] R. Cools, L. Altamirano, M. D'Esposito, *Neuropsychologia* 44, 1663 (2006).
- [14] M. L. Dodd et al., *Arch. Neurol.* 62, 1377 (2005).
- [15] J. A. Saint-Cyr, A. Albanese, *Neurology* 66, 1799(2006).
- [16] M. J. Frank, B. S. Woroch, T. Curran, *Neuron* 47, 495 (2005).
- [17] A. Tversky, E. Shafir, *Psychol. Sci.* 3, 358 (1992).
- [18] M. J. Frank, R. C. O'Reilly, *Behav. Neurosci.* 120, 497 (2006).
- [19] J. W. Mink, *Prog. Neurobiol.* 50, 381 (1996).
- [20] M. D. Humphries, R. D. Stewart, K. N. Gurney, *J. Neurosci.* 26, 12921 (2006).
- [21] R. Bogacz, K. Gurney, *Neural Comput.* 19, 442(2007).
- [22] W. Schultz, *J. Neurophysiol.* 80, 1 (1998).
- [23] M. Botvinick, L. E. Nystrom, K. Fissel, C. S. Carter, J. D. Cohen, *Nature* 402, 179 (1999).
- [24] G. Orieux, C. Francois, J. Feger, E. C. Hirsch, *J. Neurosci.* 22, 8762 (2002).
- [25] A. R. Aron, T. E. Behrens, S. Smith, M. J. Frank, R. A. Poldrack, *J. Neurosci.* 27, 3743 (2007).
- [26] A. Parent, L. Hazrati, *Brain Res. Brain Res. Rev.* 20, 128 (1995).
- [27] S. Thobois et al., *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 27, 1173 (2007).
- [28] Y. Liu, N. Postupna, J. Falkenberg, M. E. Anderson, *Neurosci. Biobehav. Rev.* 10.1016/j.neubiorev.2006.10.007 (2006).
- [29] A. Benazzouz, M. Hallett, *Neurology* 55, S13 (2000).
- [30] H. Bergman, T. Wichmann, M. R. DeLong, *Science* 249, 1436 (1990).
- [31] W. Meissner et al., *Brain* 128, 2372 (2005).
- [32] C. A. Winstanley, C. Baunez, D. E. H. Theobald, T. W. Robbins, *Eur. J. Neurosci.* 21, 3107 (2005).
- [33] J. M. Uslaner, T. E. Robinson, *Eur. J. Neurosci.* 24, 2345 (2006).
- [34] M. J. Frank, A. A. Moustafa, H. Haughey, T. Curran, K. Hutchison, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 16311 (2007).
- [35] S. Drapier et al., *J. Neurol.* 252, 583 (2005).
- [36] T. Hershey et al., *Neurology* 62, 1110 (2004).