



时间认知的年老化及其神经机制

任维聪^{1)*} 马 将^{2)*} 张志杰^{1)**}

(¹⁾ 河北师范大学, 石家庄 050024; ²⁾ 石家庄市第一医院, 石家庄 050011)

摘要 时间认知功能的增龄性衰退表现得较晚, 主要在高龄老年人中表现出时间认知功能的衰退. 随着年龄的增长, 老年人内部时钟的速率变慢, 变异增大. 注意及记忆功能随年龄增长而衰退, 这些一般认知功能的改变影响老年人的时间认知功能. 正常的时间认知功能依赖于“核心-背景”时间加工脑网络结构和功能的完好, 这些脑区或功能通路的障碍会导致时间认知功能的损伤. 老年人在一定的年龄范围内, 可以通过认知补偿策略保持相对完好的时间认知功能.

关键词 时间认知, 老化, 脑机制, 内部时钟

中图分类号 B84, R338

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0129

随着年龄的增长, 大脑表现出结构萎缩和功能衰退, 导致多方面的认知功能下降. 时间认知是一种重要的认知功能, 是日常生活中行为的基础. 例如, 计划一项活动、基于目的执行一系列动作、规划行车路线、遵守交通灯的指示等, 这些都与时间的知觉有密切关系. 时间认知功能随年龄增长而发生变化, 这将影响正常的日常活动. 常见的老年退行性疾病阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的评估和诊断, 通常包括时间认知功能, 例如在常用的老年人认知功能评估量表简易智力状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 中, 前5个问题均是对时间认知能力的评估, 即通过评估老年人对于不同时间范围 (从大到小, 例如今天是哪一年, 今天是星期几) 的认知, 考察老年人对于时间的认知能力. 已有研究发现, MMSE量表中的时间认知能力对于老年人的认知功能下降具有显著的预测作用^[1]. 对时间认知年老化特征及其神经机制的研究, 有助于促进对老年人认知功能衰退的早期诊断, 并开展相应的干预. 以往的研究对于年老化是否影响时间认知功能进行了探讨, 本研究主要综述了老化对时距知觉 (包括节奏知觉) 的影响, 并探讨了与时距知觉衰退相关的神经机制.

1 时间认知的老化特征

随着年龄增长, 老年人对时间知觉的敏感性下

降、变异性增加, 这一结论在不同时距长度的任务中已得到验证. 运动节拍产生任务通常涉及非常短的时距, 即节拍间的间隔. 有研究在自发节拍产生任务中观察到了年龄差异. Turgeon 和 Wing^[2] 检验了19~98岁的健康人在节拍产生的运动时间知觉任务中的表现, 发现老年人产生的节拍频率比青年人低, 支持时间认知存在年龄差异的观点. 在秒范围的时距知觉任务中, 同样发现存在年龄差异. Lamotte 和 Droit-Volet^[3] 采用时间二分任务发现在500 ms~30 s范围的时距加工任务中, 老年人均表现出比青年人时距知觉敏感性下降的特点. 该研究提示在秒范围的时距加工中存在年龄差异. 在一项关于时间知觉的元分析研究中, Block等^[4] 整理了涉及秒-分钟范围的时距知觉任务的研究, 发现与青年人相比, 老年人对时距的口头估计较长, 而在时间产生任务中产生的时距较短, 这种情况独立于时距的长度, 即在不同的时距范围均发现了老化的影响作用. 在较长的 (分钟) 时间估计任务中同样发现了存在时间加工的年龄差异. Ferreira等^[5] 的研究发现在产生2 min时距的任务中, 老年组的被试比青年组的被试产生的时距更短. 综合上述不同

* 并列第一作者.

** 通讯联系人.

Tel: 0311-80788205, E-mail: zhangzhj2002@sina.com

收稿日期: 2018-08-19, 接受日期: 2018-11-05

时距长度的研究结果发现, 时间信息的加工存在年龄效应, 即老年人与青年人对于时间信息的加工存在差异。

然而, 也有研究者认为时间认知任务中表现出的年龄差异, 实际上是由于老化导致的一般认知功能衰退所导致的。研究者认为, 在难度较大或者涉及较多认知参与的时距知觉任务中, 一旦将一般认知功能(注意、工作记忆、资源共享、加工速度)的年龄差异控制之后, 并不能发现年龄对于时间估计准确性的显著影响。例如, Bartholomew等^[6]评估了647名被试的时间知觉, 发现对时距的估计与一般认知测验的成绩密切相关, 而当控制认知测验的分数之后, 时间知觉的成绩与年龄无关。

在上述研究中, 被试的年龄范围在18~67岁之间, 没能观测到年龄对时间知觉正确率和准确性的影响, 可能是由于年龄效应在大约75岁之后才会变得比较明显, 或者说年龄效应的作用才会独立于认知加工的影响。正如Turgeon和Wing^[2]的研究中发现, 老年人产生的节奏频率比青年人更低, 经过分析19~98岁被试在任务中的表现发现, 上述时间知觉的年龄差异主要在75岁之后才会出现, 提示之前未探测到时间知觉年龄差异的研究, 可能是由于之前的研究中被试年龄较小(小于75岁)。通过分析以往的研究提出, 一般认知功能的衰退的确会影响时间信息的加工, 而时间信息加工过程本身也会受老化的影响。

2 时间认知老化的原因

时间认知年龄差异的内部机制可以基于时间认知的信息加工模型进行探讨。时间认知通常包含3个加工阶段: 首先是内部时钟阶段, 包括节拍器和累加器, 节拍器发放脉冲, 脉冲通过闸门传送到累加器进行累积, 注意调节节拍器和累加器之间的闸门; 其次是记忆阶段, 包括工作记忆和参照记忆; 最后是对记忆中的时间信息进行比较。当前对于时间认知年龄差异的一种解释是内部时钟随年龄增长而发生变化, 另一种解释是由于注意、记忆等认知因素受年龄的调节, 这些一般认知功能的衰退导致时间认知随增龄而发生变化。

2.1 内部时钟速率变慢, 变异性增加

有些认知任务可以反映内部时钟自身的属性, 可以通过检验老化对这类任务的影响来评估老化对内部时钟的影响。例如, 自发运动节拍(spontaneous motor tapping, SMT)任务是要求个

体以自我最舒适的速度进行规律性的节奏敲击, 这类任务反映内部时钟的振荡周期^[7]。Turgeon和Wing^[2]检验了青年人和老年人在一系列运动节拍任务中的表现, 包括3类任务: a. SMT任务, 即被试按照自己舒适的节奏击打节拍; b. 序列时距产生(serial interval production, SIP)任务, 即被试以1s或0.5s的速率击打节拍, 但是没有外在的参考标准; c. 连续节拍(continuation tapping, CT)任务, 即被试首先按照外在的刺激节奏击打节拍, 继而当刺激消失后仍然按照这一节奏击打节拍。该研究在SMT任务中要求被试按照舒服而且自然的节奏敲击30s, 结果发现与青年人相比, 老年人每两次敲击之间的时间间隔更长。此外, 该研究的总体结果显示, 在所有上述运动节拍任务中, 年龄越大, 产生的节拍间间隔时间越长, 表明随着年龄增长, 内部时钟的速率变慢。上述结果与以往研究中老年人内部时钟速率减慢的观点一致^[8]。

内部时钟速率由于年龄增长而降低, 在触觉时间辨别任务中也得到了证实。Ramos等^[9-10]测量了18~79岁健康被试的触觉时间辨别阈限(temporal discrimination thresholds, TDT)。TDT指的是被试将两个短的(0.2ms)触觉刺激区别开, 以识别两个触觉刺激间间隔的能力。实验采用6个递增及6个递减的刺激序列, 在实验中TDT即被试可以识别最小刺激间间隔的能力。该研究的总体结果显示, 年龄每增长1岁, TDT增长0.66ms。研究者认为, 由于年龄增长, 内部时钟速率变慢, 老年人将0.2ms的刺激判断为短于其实际长度, 导致其区分序列刺激变得更加困难。

此外, 年龄与内部时钟的变异增大相关。如前所述, SMT任务反映内部时钟自然的振荡周期, SMT任务的变异可作为反映内部时钟噪声的指标。在Turgeon和Wing^[2]的SMT任务中, 15名青年人(19~30岁)的敲击节奏非常稳定, 标准差(standard deviation, SD)为65ms, 而15名老年人(78~98岁)的节奏变异超过了青年人的2倍($SD = 177\text{ms}$), 表明与青年人相比, 老年人内部时钟的变异更大。在该研究的其他节奏产生任务中, 也同样发现年龄越大, 产生节奏的变异越大。进一步的分析发现这些增加的变异反映了时钟的变异而非运动的变异, 提示老年人由于内部时钟变异增大而发生时间认知的变化。

变异系数(coefficient of variation, CV)可以反映每组测验内部的变异。Turgeon和Wing^[2]的研

究考察了节拍产生任务中时间感知的 CV , 并采用 MMSE 测量被试的总体认知功能, 通过对比实验开始时的前三组及实验结束时的后三组测验之间的差异考察练习效应. 结果发现, 年龄对开始和结束时的 CV 的解释分别是 13% 和 11%, 即使在对总体认知功能和练习效应进行控制之后, 仍然可以发现老年人比青年人内部时钟的变异更大.

上述研究提示内部时钟速率随年龄增长而减慢, 其变异随年龄增长变大, 导致老年人对时间信息的加工发生改变, 表现出年龄差异.

2.2 一般认知功能的衰退

时间认知的信息加工模型认为, 时间认知涉及内部时钟、记忆和决策 3 个主要加工阶段, 在内部时钟阶段注意调节进入累加器的脉冲量. 因此, 时间认知受注意、记忆及决策等认知因素的调节. 许多研究提出时间认知任务中的年龄差异与注意和记忆有密切关系^[11-12]. 将计时任务和其他需要注意或工作记忆参与的任务同时进行, 发现计时任务的表现受到干扰任务的影响^[13-15]. 由于注意和记忆对老化非常敏感, 因此一些研究提出时间认知的年龄差异可能反映的是一般认知功能的年龄差异.

注意影响对时间的知觉是比较直观的, 例如愉快时感觉时间过得快, 而无聊时感觉时间过得慢. 时间知觉对注意分配或分心注意等注意操控非常敏感. 越少的注意分配到时间维度上, 内部时钟的速率会越慢, 导致对给定时距的低估, 而在时间产生任务中产生高于标准参照的时距^[16]. 例如, 内部时钟速度低的个体可能将 5 s 的刺激知觉为只有 3 s, 而在产生 3 s 的时距任务中, 该个体可能产生 5 s 的时距.

任务难度控制可以调控注意资源的分配. 与青年人相比, 老年人在时间任务中的错误随着任务难度的增加而增多. 例如在时间复制任务中^[17], 任务难度的增加导致注意资源不足以满足对时间信息的正常编码, 遗漏时间脉冲, 最终导致复制时距短于实际时距. 对于老年人而言, 在需要分配注意的条件下, 均会导致对时距的低估, 这种模式与青年人是不同的.

刺激呈现在不同感觉通道涉及注意的分配. 在 Lustig 和 Meck^[18] 的研究中, 被试对视觉和听觉通道的时间信息进行时间二分判断, 即以标准时距为参照, 将呈现的时间刺激 (单通道呈现或双通道呈现) 判断为较短时距或较长时距, 结果发现: 对于青年人而言, 单通道和多通道的时间敏感性是相同

的; 对于老年人而言, 多通道的时间敏感性显著低于单通道. 这一结果可能是由于多通道涉及注意资源的分配, 而老年人的注意功能下降, 所以对于双通道时间信息的敏感性下降.

记忆功能随着年龄的增长而下降, 有研究者发现时间认知功能的年龄差异可能是由于记忆功能的下降所导致的. McCormack 等^[19] 采用时间辨别任务考察年龄对于时间知觉的影响. 在该实验任务中, 被试首先需要记忆一系列的时距信息, 然后对呈现的刺激进行时间辨别. 结果发现老年人比青年人时距辨别的准确率更低, 老年人倾向于将时距低估. 研究者提出由于老年人记忆中的时距表征因年龄的增长发生变化, 因此在时距辨别任务中表现出不同于青年人的年龄差异.

老化领域的研究表明, 随年龄增长, 老年人多方面的认知功能表现出下降, 尤其是加工速度、工作记忆及长时记忆等功能^[20]. 结合上述研究, 老年人时间认知功能的下降与其注意和记忆等功能的衰退相关, 提示老年人时间认知功能的下降可能是由于这些一般认知功能随增龄而表现出的衰退所致.

3 时间认知老化的神经机制

3.1 时间认知的神经基础

3.1.1 与时间加工相关的脑区

以往的病灶研究及神经影像学研究报告了广泛的脑区参与时距加工. 研究主要发现大脑皮层、小脑以及一些皮下结构的功能与时间认知活动相关.

在大脑皮层中, 结合电生理研究、功能磁共振成像研究以及经颅磁刺激研究, 发现额叶在时间加工中具有重要作用. 例如, 在电生理研究中, 以关联负化 (contingent negative variation, CNV) 为指标的脑电研究结果提示额叶在时间信息的累积中有重要作用^[21]. 许多脑成像研究发现额叶参与小于 1 s 和大于 1 s 的时距加工^[22-23]. 此外, 基于重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 的研究结果也发现额叶 (尤其是背外侧前额叶) 在时距加工中有重要作用^[24]. 除了额叶, 已有研究发现顶叶也是时距加工的重要脑区^[25-26], 例如在脑损伤研究中发现右半球的顶叶对于估计长时距具有重要作用^[26]. 在一项基于功能磁共振成像的时间复制任务中, 观察到右侧顶叶的激活^[25]. 此外, 在 rTMS 研究中, Bueti 等^[27] 采用 rTMS 干扰左侧/右侧顶叶的活动, 探讨顶叶在

时距知觉中的作用. 该研究结果发现右侧后顶叶的活动抑制, 对时距知觉有显著影响, 提示顶叶在时距加工中有重要作用. 近期的研究还发现了在海马中存在时间细胞, 海马CA1区的锥体细胞的放电频率随着时距的增长而增加^[28]. 影像学研究发现, 在较短时距的知觉任务中, 小脑有更大程度的激活^[25]. 对于小脑施加抑制性刺激, 影响400~800 ms的时距知觉^[29]. Koch等^[30]也发现小脑在复制较短时距(400~600 ms)时有重要作用. 有一些皮下结构也参与时间信息的加工. 在功能磁共振成像研究中, 时间加工的早期即编码时距过程中观察到基底神经节的激活^[31], 并且有研究在不同的时间任务中都观察到了基底神经节的激活^[25]. 此外, 以往有研究在不同的时距加工任务中发现了尾状核以及壳核的激活^[32-34].

在时间认知任务中发现了上述多个不同脑区参与加工, 该结果凸显了是否存在共同的时间加工专属机制这一问题. 有研究认为, 存在特定的脑区作为专属的时间加工脑机制, 所有的时间认知任务都需要该神经结构的功能参与; 也有研究认为, 时间知觉是一种皮层网络的内部属性, 基于皮层网络的动态变化来对时间进行表征. 两种观点都有不同的实验证据支持. 近期随着神经影像学研究成果的积累, 有研究者整合了以往不同的观点, 认为时间加工的神经机制是一个混合的机制^[35], 既包括一些加工时间信息的共同脑区, 也包括另外一些特定于加工背景信息的脑区(图1). 其中, 那些共同脑区被称为时间加工的核心脑网络, 这些脑区在不同长度的时距范围、不同类型的时间任务中都参与加工, 主要包括辅助运动区和基底神经节. 那些特定于加工背景信息的脑区被称为时间加工的背景相关

脑区, 这些脑区的激活依赖于具体的时间认知任务, 例如时间刺激信息从什么通道呈现、采用的是何种类型的时间加工任务、是否涉及认知控制和身体运动等, 这些背景脑区包括视觉区、听觉区、体感区、前额叶及小脑等. 上述两种脑机制的相互作用形成了一个任务中特定的计时行为, 据此可将时间认知的脑网络机制称为“核心-背景脑网络”, 这些脑网络既包括加工时间信息的脑区(核心网络), 也包括加工非时间信息的脑区(背景网络).

3.1.2 与时间加工相关的神经递质

以往的药理学研究提示时间认知受神经递质系统的调节. 已经发现胆碱能神经递质与时间认知相关. 海马的胆碱能神经递质在时距表征的保持中具有重要作用^[36]. 额叶的胆碱能神经元参与时间信息的存储, 并参与多种时距的加工^[37-38]. 纹状体胆碱能神经递质的水平可作为事件持续时间的表征^[39]. 有研究提出多巴胺能神经递质也与时间加工相关. 例如有研究提出多巴胺神经递质与内部时钟的速率有关, 起搏器速率的高低与多巴胺水平相关^[40]. 此外, 有研究报告了5-羟色胺(5-hydroxytryptamine, 5-HT)对时间知觉任务的影响. 5-HT受体激动剂可以影响多种时间任务中对于时距长度的主观估计^[41-42]. 但是进一步研究结果提示, 5-HT水平的变化并不是影响时间加工本身的过程, Wittmann等^[43]和Wackermann等^[44]的研究均发现, 5-HT水平的变化影响较长秒范围的时距, Wittmann等认为5-HT水平的变化影响工作记忆及持续性注意等一般认知功能, 从而影响较长范围的时距. 与前述时间加工的“核心-背景网络”机制相似, 上述研究结果提示, 一些神经递质(如胆碱能及多巴胺能递质)与时间信息的加工相关^[45-46], 另

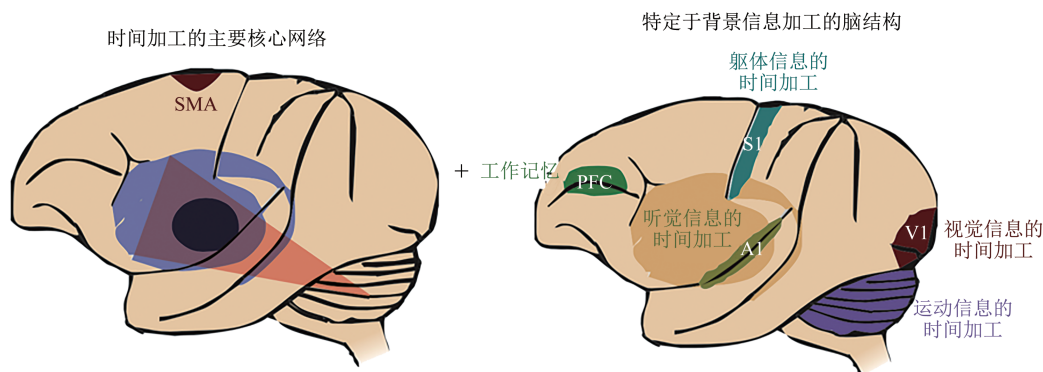


Fig. 1 The “main core-context dependent” network model for time perception (Adapted from Merchant *et al.* ^[35])

图1 核心-背景时间加工网络(改编自Merchant等^[35])

SMA, 辅助运动区; PFC, 前额叶.

一些神经递质(如5-HT)与非时间信息的加工相关^[43]。

3.2 时间认知衰退与脑老化

3.2.1 老化与时间认知

当前关于老化对时间认知影响的研究较少,而且主要是行为层面的研究^[2-3, 7, 19]。近期有一部分研究致力于探讨时间认知的神经生理机制^[28, 35, 47],但是很少有研究探讨老化对这些神经生理机制的影响。在老化领域的研究中发现,随着年龄的增长,老年人的大脑表现出结构和功能的改变。关于脑结构与年龄之间有比较一致的研究结果,即认为随着年龄的增长,皮质及皮质下结构表现出广泛的灰质体积下降^[48-50]。例如, Fjell 和 Walhovd^[51]的综述中分析了内侧颞叶与老化之间的关系,发现海马结构随着年龄的增长而萎缩。此外, Raz 等^[52]的研究发现内嗅皮层的体积也随着年龄增长而下降。在脑功能方面,随着年龄的增长老年人表现出与青年人不同的脑活动模式。Grady 等^[53]研究发现:青年人在进行认知活动时,任务相关的脑区激活程度较大,默认网络的活动下降;与青年人相比,老年人表现出相反的模式,即老年人在进行认知任务时,默认网络的激活大于青年人,而任务相关脑区的激活低于青年人。提示老年人在任务状态下,抑制默认网络活动的的能力下降,利用任务相关脑区执行认知任务的能力也下降。脑结构和功能随年龄增长的变化,导致多项认知功能表现出与年龄相关的功能衰退。这些脑结构和功能方面的变化,可能也是导致时间认知出现年龄差异的神经基础。但是当前关于时间认知老化的神经机制研究还比较缺乏,还需要更进一步的研究。

在神经递质方面,认知老化领域的研究主要探讨了多巴胺能神经递质与年龄的关系。已有研究发现多巴胺转运体的浓度随着年龄的增长而下降,并且年龄、多巴胺的活动、认知功能之间存在显著的相关关系^[54-55]。有研究结果提示,年龄相关的认知功能下降,受多巴胺转运体浓度的调节^[56-57]。上述研究结果提示年龄相关的神经递质及其相关生化指标的变化,与认知功能的变化之间存在相关关系。据此有理由推断,与时间认知相关的神经递质及其相关生化指标随年龄增长发生改变,会导致老年人的时间知觉发生变化。当前这方面的研究证据较少,对于患有神经递质方面特定疾病患者的研究,可以增进对老年人的神经递质水平与其时间认知功能之间关系的认识。

总之,老化不仅可能导致大脑结构和功能发生改变,同时可能导致神经递质的水平发生变化。时间加工相关的脑区功能衰退以及神经递质分泌水平的变化是时间认知功能下降的重要原因。相对于正常老化而言,神经退行性疾病患者更早表现出脑神经机制方面的衰退,对于神经退行性疾病患者时间认知功能的研究,可帮助理解时间认知老化的神经机制。下面将分别介绍AD患者和帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者的时间认知功能。

3.2.2 AD与时间认知

AD是与年龄相关的神经退行性疾病之一,AD患者在脑结构方面伴随着神经元及突触的减少,表现为颞叶、顶叶及额叶部分区域的脑萎缩。AD患者在时间加工任务中表现出认知障碍。在一项关于AD患者时间知觉的早期研究中^[58]发现,AD患者对时距估计的变异增加,具体表现为在节拍产生任务中的变异大于对照组,并且在时间口头估计任务中的正确率和准确性均低于对照组。在另一项研究中^[59],被试需要通过按空格键产生3个空时距(5 s, 10 s, 和 25 s),结果发现时间知觉的正确率和准确性均受到疾病的影响,表现为AD患者在时间知觉任务中的绝对误差和变异均大于健康对照组。此外,在一项口头估计任务中^[60]发现与正常被试相比,AD患者估计的时距与实际时距偏离较大。上述研究提示AD患者对时距估计的变异增大,不能准确地进行时间估计。

AD患者时间知觉的损伤可能与注意功能的损伤相关。有研究者^[61]要求AD患者进行时距的口头估计,发现被试的时间估计受损。研究者认为是由于注意资源的缺失导致的。另一项研究中包括较高和较低两种水平的注意负荷任务^[62]。在其中较高的注意任务中,被试完成持续15 s的斯楚普(Stroop)任务;而在较低的注意任务中,被试需要注视屏幕上的注视点,同样持续15 s。任务结束之后,被试需要复制先前经历的时距。结果发现,AD患者在高注意负荷任务中比低注意负荷任务中产生的时距更短,表明时距判断的能力随着任务复杂程度的增加而下降。该研究提示AD患者的时间知觉会因伴随任务注意负荷的不同而存在差异。

AD疾病导致广泛的大脑皮层结构和功能的改变,有研究发现AD患者颞叶、顶叶以及部分额叶和扣带回结构表现出萎缩^[63],此外有研究在脑干的蓝斑也发现了结构的变化^[64]。由于该疾病影响的脑区分布广泛,既可能影响到时间加工的核心脑

区, 导致AD患者内部时钟变异较大, 也可能影响到时间加工的背景脑区, 导致AD患者在需要其他认知功能(注意)参与的时间认知任务中表现出较差的时间估计成绩. 但是这些尚属推测, 需要未来更多的研究进行检验.

3.2.3 PD与时间认知

PD主要的病理机制是由于基底神经节的黑质神经元致密部细胞死亡导致多巴胺分泌减少^[65-66], 从而导致静止性震颤、肌张力增高、运动迟缓. 先前的研究发现与正常对照组相比, PD患者的时间认知功能下降. 例如, 在一项时间复制任务中^[67]发现: 用药阶段的PD患者与健康对照组的时间知觉未表现出显著差异; 而未用药的PD患者对时间的复制与对照组之间具有显著差异, 表现为未用药的PD患者时间知觉的准确率更低且变异更大, 并且高估短时距(8 s)而低估长时距(21 s). Koch等^[68]采用时间复制任务考察PD患者的时间认知功能, 发现与正常对照组相比, PD患者在分辨不同长度的时距时, 对大于2 s的时距知觉受损, 表现为复制时距显著低于标准时距. 在时间辨别任务中, Riesen和Schnider^[69]发现与控制组相比, PD患者对时距(0.2~3 s)的辨别阈限更高. Merchant等^[70]也发现一些PD患者对时距辨别的变异显著大于对照组. 此外, Smith等^[71]采用时间二分任务对PD患者和正常对照组被试进行测验, 结果发现, PD患者与正常组被试在1 s~5 s的时距辨别中存在差异, PD患者的变异更大, 其差别阈限及韦伯比率大于对照组.

上述研究结果提示, PD患者的时间认知功能受损, 药物的治疗可以改善其受损的时间认知功能. PD患者主要的病理机制是多巴胺分泌水平的减少. 患者在药物作用期时间认知功能正常, 而非药物控制期的时间知觉功能受损, 与以往的研究^[45-46]一致, 提示多巴胺在时间加工中具有重要作用. 从脑结构层面来看, 大部分PD患者的一个重要特征是基底神经节黑质纹状体系统受损^[65-66]. 前文提到的核心-背景时间加工网络中, 基底神经节是时间加工的核心脑区, 基于对PD患者的研究提示该疾病可能影响时间加工的核心脑区, 导致时间认知功能受损.

然而, 关于PD患者的时间认知功能是否表现出衰退, 还存在不同的观点, 有些研究并未发现PD患者与正常对照组在时间认知功能上存在明显的差异. 例如Spencer和Ivry^[72]测验被试的重复运

动能力, 探讨PD患者对每两个运动之间时间间隔的知觉, 结果发现无论是否在用药期的PD患者的任务表现与对照组均没有显著差异, 提示PD患者的时间认知功能并未受到疾病的影响. 此外, Weardon等^[73]采用多种时间知觉任务, 包括时间泛化任务、时间二分任务、阈限辨别任务和时距记忆任务, 考察PD患者在上述任务中的表现, 结果发现, 除了时距记忆任务之外, PD患者与对照组在其他时间任务中的成绩没有显著差异. 而是否用药对PD患者的时间认知功能影响不大. 研究者综合实验结果及以往研究结果进行分析, 认为PD患者的时间认知功能并不存在明显障碍.

对比Weardon等^[73]和Smith等^[71]的研究发现, 前者PD患者的平均年龄为66.58岁, 年龄范围为44~84岁, 后者的平均年龄为71.94岁, 而年龄范围为61~81岁. 可以看出前者被试的年龄跨度较大, 且平均年龄较小, 没有发现患者组与对照组的时间知觉存在显著差异, 后者被试的年龄跨度较小, 且平均年龄较大, 发现患者组比对照组时间知觉的变异更大. 由上述分析推测, 年龄可能是影响PD患者时间认知功能的因素之一, 年龄与PD疾病对于时间认知的影响可能存在交互作用.

4 展 望

老年人的时间认知功能随年龄增长会出现衰退. 基于近年来广泛认可的脑可塑性观点, 老年人的认知功能也具有可塑性. 老年人会采用补偿性加工机制或认知策略, 来保持相对正常的认知功能. 未来的研究将基于脑与认知功能的可塑性开展训练或其他干预, 致力于寻找延缓认知老化或认知衰退的方法.

4.1 时间认知功能的可塑性

大脑功能的正常衰退以及病理性脑功能退化均会影响认知功能, 包括时间认知功能. 但是, 如前文所述, 老年人表现出时间认知功能下降的年龄较晚, 很多情况下甚至观察不到年龄差异, 一些研究发现只在高龄老年人中表现出时间认知功能的衰退. 而在常见的神经退行性疾病AD及PD病程的早期阶段, 病人的时间认知能力下降并不明显. 出现上述现象可能的原因是老年人的大脑具有可塑性, 老年人的时间认知存在补偿性加工机制.

补偿性加工机制与神经修复(recovery)相关. 年龄相关的脑和行为的变化涉及神经退行和修复之间长期的动态交互影响, 这种修复, 既包括在

青年人和老年人共同参与时间认知的典型脑区内, 对损伤的通路进行补偿性修复^[74], 也包括使用其他的神经网络补偿损伤脑区的功能^[75]. 大脑通过这种补偿机制, 避免由于重要功能的丧失而导致的认知功能障碍. 已有研究提出大脑通常会具备若干备选路径以达到特定的目标, 而每一种路径都具有不同的机制^[76].

认知补偿机制有来自脑损伤病人以及健康正常被试脑影像证据的支持. 脑损伤病人通常表现出很大的弹性, 即使与某认知功能相关的典型脑区被完全切除之后, 病人仍然能够很好地完成该认知功能, 例如语言判断和运动控制. 而功能影像研究的结果显示不同被试执行相同的任务时可能使用不同的神经网络. 这种补偿机制可以解释为什么在正常老化阶段, 甚至是神经退行疾病的早期阶段, 时间知觉障碍并不明显. 根据上述大脑补偿的观点, 老年人能够使用备用的认知加工过程和神经网络以保持较好的认知和行为功能, 直到这些备用机制也被阻断(例如由于认知需求的增大, 或者由于年龄或疾病而出现生理衰退). 对于时间认知的脑机制而言, 如果时间加工的核心脑网络功能衰退, 可能出现其他相关脑网络的功能补偿, 从而使老年人可以保持相对正常的时间认知功能.

4.2 老年人时间认知的策略

有观点认为老年人时间认知功能的保持是基于贝叶斯模型进行的认知分析^[16]. 基于贝叶斯模型的观点认为, 老年人对于实验所使用的信号时距分布和错误(error)形成内部表征, 当进行时间判断或估计时, 被试将之前呈现的时距分布的表征与当前的时距综合考虑, 以进行时间估计. 在这种情况下被试时间估计的结果是所有时距的平均值. 可见, 贝叶斯模型依据特定情境中时距的分布来调整和优化时间知觉的行为, 该模型假设在正确率和准确性之间存在权衡, 降低不确定性会影响时距知觉的准确性.

对于老年人而言, 由于年龄的增长, 内部时钟变异增大而可信度下降, 基于贝叶斯模型的决策方式是一种有效的策略, 可以通过依赖外部信息的支持降低不确定性导致的变异. 有研究发现^[2]老年人对于绝对时距估计的正确性随年龄增长而下降, 而时距估计的相对准确性并未随年龄增长而下降. 该研究采用节拍产生任务, 要求被试以1 s/节拍的速度, 或者0.5 s/节拍的速度形成节拍, 结果发现与青年人相比, 老年人产生的绝对时距(0.5 s, 1 s)

更长, 但是老年人和青年人一样, 0.5 s节拍的速度是1 s节拍速度的2倍. 上述结果提示, 老年人使用所有可用的环境信息来提高时间知觉的准确性(降低时间知觉的不确定性), 上述两种时间间隔的节拍相互形成彼此的参照信息, 老年人可以依据这些信息, 进行时间认知的决策. 上述研究结果提示老年人在一定的年龄范围内(约小于75岁), 可以通过认知补偿策略保持相对完好的时间认知功能.

总之, 老年人的时间认知功能存在可塑性, 提示可以在临床上采用可塑性训练或干预的方法, 通过改变大脑的神经可塑性, 调节老年人的时间认知功能. 这对未来的研究提出两种思路: 一种思路, 可以基于贝叶斯分析的观点对老年人进行认知训练, 使老年人在时间比较任务中可以保持比较正常的功能, 或者针对“核心-背景”脑网络主要的特定功能, 开展相应的认知训练, 通过调节脑网络的功能, 改善时间认知功能. 另一种思路, 基于脑可塑性干预技术, 通过经颅磁刺激或经颅电刺激等脑刺激干预的方式, 直接调节时间加工的“核心-背景”脑网络的功能, 从而改善时间认知功能.

参 考 文 献

- [1] Guerrero-Berroa E, Luo X, Schmeidler J, *et al.* The MMSE orientation for time domain is a strong predictor of subsequent cognitive decline in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 2009, **24**(12): 1429-1437
- [2] Turgeon M, Wing A M. Late onset of age-related difference in unpaced tapping with no age-related difference in phase-shift error detection and correction. *Psychol Aging*, 2012, **27**(4): 1152-1163
- [3] Lamotte M, Droit-Volet S. Aging and time perception for short and long durations: a question of attention? *Timing Time Perception*, 2017, **5**(2): 149-167
- [4] Block R A, Zakay D, Hancock P A. Human aging and duration judgments: A meta-analytic review. *Psychology and Aging*, 1998, **13**(4): 584-596
- [5] Ferreira V F, Paiva G P, Prando N, *et al.* Time perception and age. *Arq Neuropsiquiatr*, 2016, **74**(4): 299-302
- [6] Bartholomew A J, Meck W H, Cirulli E T. Analysis of genetic and non-genetic factors influencing timing and time perception. *Plos One*, 2015, **10**(12): e0143873
- [7] Mealey J D, Jones M R, Holub S, *et al.* The time of our lives: life span development of timing and event tracking. *Journal of Experimental Psychology: General*, 2006, **135**(3): 348-367
- [8] Vanneste V, Pouthas V, Wearden J H. Temporal control of rhythmic performance: a comparison between young and old adults. *Experimental Aging Research*, 2001, **27**(1): 83-102
- [9] Ramos V F M L, Esquenazi A, Villegas M A F, *et al.* Developing a technique-specific nomogram for temporal discrimination

- threshold testing. *Neurology*, 2015, **84**(14Supplement): P2.018
- [10] Ramos V F M L, Esquenazi A, Villegas M A F, *et al.* Temporal discrimination threshold with healthy aging. *Neurobiology of Aging*, 2016, **43**: 174-179
- [11] Krampe R T, Dumas M, Lavrysen A, *et al.* The costs of taking it slowly: fast and slow movement timing in older age. *Psychology and Aging*, 2010, **25**(4): 980-990
- [12] Szymaszek A, Sereda M, Pöppel E, *et al.* Individual differences in the perception of temporal order: the effect of age and cognition. *Cognitive Neuropsychology*, 2009, **26**(2): 135-147
- [13] Brown S W, Johnson T M, Sohl M E, *et al.* Executive attentional resources in timing: Effects of inhibitory control and cognitive aging. *Journal of experimental Psychology: Human Perception and Performance*, 2015, **41**(4): 1063-1083
- [14] Fortin C, Schweickert R. Timing, working memory and expectancy: a review of interference studies. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 2016, **8**: 67-72
- [15] Penney T B, Yim E N, Ng K K. Distractor expectancy effects on interval timing. *Timing Time Perception*, 2014, **2**(1): 1-19
- [16] Turgeon M, Lustig C, Meck W H. Cognitive aging and time perception: roles of bayesian optimization and degeneracy. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2016, **8**: 102
- [17] Vanneste S. Timing in aging: the role of attention. *Experimental Aging Research*, 1999, **25**(1): 49-67
- [18] Lustig C, Meck W H. Paying attention to time as one gets older. *Psychological Science*, 2001, **12**(6): 478-484
- [19] McCormack T, Brown G D A, Maylor E A, *et al.* Effects of aging on absolute identification of duration. *Psychology and Aging*, 2002, **17**(3): 363-378
- [20] Park D C, Bischof G N. The aging mind: neuroplasticity in response to cognitive training. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 2013, **15**(1): 109-119
- [21] Pfeuty M, Ragot R, Pouthas V. When time is up: CNV time course differentiates the roles of the hemispheres in the discrimination of short tone durations. *Experimental Brain Research*, 2003, **151**(3): 372-379
- [22] Livesey A C, Wall M B, Smith A T. Time perception: manipulation of task difficulty dissociates clock functions from other cognitive demands. *Neuropsychologia*, 2007, **45**(2): 321-331
- [23] Tregellas J R, Davalos D B, Rojas D C. Effect of task difficulty on the functional anatomy of temporal processing. *Neuroimage*, 2006, **32**(1): 307-315
- [24] Koch G, Oliveri M, Torriero S, *et al.* Underestimation of time perception after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 2003, **60**(11): 1844-1846
- [25] Bueti D, Walsh V, Frith C, *et al.* Different brain circuits underlie motor and perceptual representations of temporal intervals. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, **20**(2): 204-214
- [26] Danckert J, Ferber S, Pun C, *et al.* Neglected time: impaired temporal perception of multisecond intervals in unilateral neglect. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007, **19**(10): 1706-1720
- [27] Bueti D, Bahrami B, Walsh V. Sensory and association cortex in time perception. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2008, **20**(6): 1054-1062
- [28] Lusk N A, Petter E A, Macdonald C J, *et al.* Cerebellar, hippocampal, and striatal time cells. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 2016, **8**: 186-192
- [29] Lee K H, Egleston P N, Brown W H, *et al.* The role of the cerebellum in subsecond time perception: evidence from repetitive transcranial magnetic stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2007, **19**(1): 147-157
- [30] Koch G, Oliveri M, Torriero S, *et al.* Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Experimental Brain Research*, 2007, **179**(2): 291-299
- [31] Rao S M, Mayer A R, Harrington D L. The evolution of brain activation during temporal processing. *Nature Neuroscience*, 2001, **4**(3): 317-323
- [32] Hinton S C, Meck W H. Frontal – striatal circuitry activated by human peak-interval timing in the supra-seconds range. *Cognitive Brain Research*, 2004, **21**(2): 171-182
- [33] Pouthas V, George N, Poline J B, *et al.* Neural network involved in time perception: an fMRI study comparing long and short interval estimation. *Human Brain Mapping*, 2005, **25**(4): 433-441
- [34] Jahanshahi M, Jones C R, Dürmberger G, *et al.* The substantia nigra pars compacta and temporal processing. *Journal of Neuroscience*, 2006, **26**(47): 12266-12273
- [35] Merchant H, Harrington D L, Meck W H. Neural basis of the perception and estimation of time. *Annu Rev Neurosci*, 2013, **36**: 313-336
- [36] Meck W H, Church R M. Cholinergic modulation of the content of temporal memory. *Behavioral Neuroscience*, 1987, **101**(4): 457-464
- [37] Olton D S, Wenk G L, Church R M, *et al.* Attention and the frontal cortex as examined by simultaneous temporal processing. *Neuropsychologia*, 1988, **26**(2): 307-318
- [38] Pang K C H, Yoder R M, Olton D S. Neurons in the lateral agranular frontal cortex have divided attention correlates in a simultaneous temporal processing task. *Neuroscience*, 2001, **103**(3): 615-628
- [39] Meck W H. Neuropharmacology of timing and time perception. *Cognitive Brain Research*, 1996, **3**(3-4): 227-242
- [40] Coull J T, Hwang H J, Leyton M, *et al.* Dopamine precursor depletion impairs timing in healthy volunteers by attenuating activity in putamen and supplementary motor area. *Journal of Neuroscience*, 2012, **32**(47): 16704-16715
- [41] Asgari K, Body S, Bak V K, *et al.* Effects of 5-HT_{2A} receptor stimulation on the discrimination of durations by rats. *Behavioural Pharmacology*, 2006, **17**(1): 51-59
- [42] Body S, Cheung T H C, Bezzina G, *et al.* Effects of d-amphetamine and DOI (2, 5-dimethoxy-4-iodoamphetamine) on timing behavior: interaction between D₁ and 5-HT_{2A} receptors. *Psychopharmacology*, 2006, **189**(3): 331-343
- [43] Wittmann M, Carter O, Hasler F, *et al.* Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *Journal*

- of Psychopharmacology, 2007, **21**(1): 50-64
- [44] Wackermann J, Wittmann M, Hasler F, *et al.* Effects of varied doses of psilocybin on time interval reproduction in human subjects. *Neuroscience Letters*, 2008, **435**(1): 51-55
- [45] Matell M S, Bateson M, Meck W H. Single-trials analyses demonstrate that increases in clock speed contribute to the methamphetamine-induced horizontal shifts in peak-interval timing functions. *Psychopharmacology*, 2006, **188**(2): 201-212
- [46] Rammsayer T H. Neuropsychological evidence for different timing mechanisms in humans. *The Quarterly Journal of Experimental Psychology: Section B*, 1999, **52**(3): 273-286
- [47] Meck W H, Penney T B, Pouthas V. Cortico-striatal representation of time in animals and humans. *Current Opinion in Neurobiology*, 2008, **18**(2): 145-152
- [48] Jernigan T L, Archibald S L, Fennema-Notestine C, *et al.* Effects of age on tissues and regions of the cerebrum and cerebellum. *Neurobiology of Aging*, 2001, **22**(4): 581-594
- [49] Salat D H, Buckner R L, Snyder A Z, *et al.* Thinning of the cerebral cortex in aging. *Cerebral Cortex*, 2004, **14**(7): 721-730
- [50] Walhovd K B, Fjell A M, Reinvang I, *et al.* Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging*, 2005, **26**(9): 1261-1270
- [51] Fjell A, Walhovd K. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences. *Reviews in the Neurosciences*, 2010, **21**(3): 187-221
- [52] Raz N, Rodrigue K M, Head D, *et al.* Differential aging of the medial temporal lobe. *Neurology*, 2004, **62**(3): 433-438
- [53] Grady C L, Springer M V, Hongwanishkul D, *et al.* Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2006, **18**(2): 227-241
- [54] Wang Y, Chan G L Y, Holden J E, *et al.* Age-dependent decline of dopamine D1 receptors in human brain: a PET study. *Synapse*, 1998, **30**(1): 56-61
- [55] Mozley L H, Gur R C, Mozley P D, *et al.* Striatal dopamine transporters and cognitive functioning in healthy men and women. *American Journal of Psychiatry*, 2001, **158**(9): 1492-1499
- [56] Bäckman L, Ginovart N, Dixon R A, *et al.* Age-related cognitive deficits mediated by changes in the striatal dopamine system. *American Journal of Psychiatry*, 2000, **157**(4): 635-637
- [57] Erixon-Lindroth N, Farde L, Wahlin T B R, *et al.* The role of the striatal dopamine transporter in cognitive aging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2005, **138**(1): 1-12
- [58] Nichelli P, Venneri A, Molinari M, *et al.* Precision and accuracy of subjective time estimation in different memory disorders. *Cognitive Brain Research*, 1993, **1**(2): 87-93
- [59] Carrasco M C, Guillem M J, Redolat R. Estimation of short temporal intervals in Alzheimer's disease. *Exp Aging Res*, 2000, **26**(2): 139-151
- [60] Rueda A D, Schmitter-Edgecombe M. Time estimation abilities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2009, **23**(2): 178-188
- [61] Papagno C, Allegra A, Cardaci M. Time estimation in Alzheimer's disease and the role of the central executive. *Brain and Cognition*, 2004, **54**(1): 18-23
- [62] El Haj M, Omigie D, Moroni C. Time reproduction during high and low attentional tasks in Alzheimer's Disease "A watched kettle never boils". *Brain and Cognition*, 2014, **88**: 1-5
- [63] Wenk G L. Neuropathologic changes in Alzheimer's disease. *J Clin Psychiatry*, 2003, **64**: 7-10
- [64] Braak H, Del Tredici K. Where, when, and in what form does sporadic Alzheimer's disease begin? *Current Opinion in Neurology*, 2012, **25**(6): 708-714
- [65] Davie C A. A review of Parkinson's disease. *Br Med Bull*, 2008, **86**(1): 109-127
- [66] Rodriguez-Oroz M C, Jahanshahi M, Krack P, *et al.* Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. *The Lancet Neurology*, 2009, **8**(12): 1128-1139
- [67] Malapani C, Rakitin B, Levy R, *et al.* Coupled temporal memories in parkinson's disease: a dopamine-related dysfunction. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 1998, **10**(3): 316-331
- [68] Koch G, Costa A, Brusa L, *et al.* Impaired reproduction of second but not millisecond time intervals in Parkinson's disease. *Neuropsychologia*, 2008, **46**(5): 1305-1313
- [69] Riesen J M, Schnider A. Time estimation in Parkinson's disease: normal long duration estimation despite impaired short duration discrimination. *Journal of Neurology*, 2001, **248**(1): 27-35
- [70] Merchant H, Luciana M, Hooper C, *et al.* Interval timing and Parkinson's disease: heterogeneity in temporal performance. *Experimental Brain Research*, 2008, **184**(2): 233-248
- [71] Smith J G, Harper D N, Gittings D, *et al.* The effect of Parkinson's disease on time estimation as a function of stimulus duration range and modality. *Brain and Cognition*, 2007, **64**(2): 130-143
- [72] Spencer R M, Ivry R B. Comparison of patients with Parkinson's disease or cerebellar lesions in the production of periodic movements involving event-based or emergent timing. *Brain and Cognition*, 2005, **58**(1): 84-93
- [73] Wearden J H, Smith-Spark J H, Cousins R, *et al.* Stimulus timing by people with Parkinson's disease. *Brain and Cognition*, 2008, **67**(3): 264-279
- [74] Song D D, Haber S N. Striatal responses to partial dopaminergic lesion: evidence for compensatory sprouting. *Journal of Neuroscience*, 2000, **20**(13): 5102-5114
- [75] Cabeza R, Anderson N D, Locantore J K, *et al.* Aging gracefully: compensatory brain activity in high-performing older adults. *NeuroImage*, 2002, **17**(3): 1394-1402
- [76] Price C J, Friston K J. Degeneracy and cognitive anatomy. *Trends in Cognitive Sciences*, 2002, **6**(10): 416-421

Age-related Changes in Time Perception and The Underlying Neurobiological Mechanism

REN Wei-Cong^{1)*}, Ma Jiang^{2)*}, ZHANG Zhi-Jie^{1)**}

⁽¹⁾Hebei Normal University, Shijiazhuang 050024, China;

⁽²⁾The First Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, China)

Abstract The onset of age-related differences in time perception occur late in human life. Research demonstrated that the proposed internal clock slows down and its variation increases as people get old. The general cognitive abilities such as attention and memory decline with age, leading to decline in time perception. Temporal estimation depends on the interaction of multiple brain regions, including regions that are consistently involved in temporal processing (the core networks) and regions that are activated when processing context-dependent information (the context networks). It suggests that time perception depends on the function of "core-context" brain networks. Some neurodegeneration diseases affect the networks. Patients with these diseases showed poor performance in temporal tasks. Within a certain age range, older people could maintain relatively good temporal cognitive function as younger adults through cognitive compensation strategies. Future studies would explore how to slow down aging process by cognitive training as well as brain stimulation techniques.

Key words temporal cognition, aging, brain mechanism, internal clock

DOI: 10.16476/j.pibb.2018.0129

* These authors contributed equally to this work.

** Corresponding author.

Tel: 86-311-80788205, E-mail: zhangzj2002@sina.com

Received: August 19, 2018 Accepted: November 5, 2018