

轻度认知损伤重复效应脑电研究：范式及应用*

周 婷^{1,2,3} 李 娟^{1,2}

(¹中国科学院心理研究所老年心理研究中心, 北京 100101)

(²中国科学院心理研究所心理健康院重点实验室, 北京 100101) (³中国科学院研究生院, 北京 100039)

摘 要 “语义一致性加重重复”范式 (congruity-plus-repetition paradigm) 在早前重复范式的基础上增加了早期语义情境用以控制重复效应的前期成份 N400 和后期成份 P600 之间的相互干扰。作者回顾了这种范式在轻度认知损伤 (mild cognitive impairment, MCI) 的事件相关电位研究领域的应用, 并分析了该范式在 MCI 的识别及预测其向痴呆转归方面的优越性。提示效应的组合更能标记正常认知老化向痴呆的动态过渡; 能产生两个或多个效应组合的实验范式将是该领域未来研究方向之一。

关键词 “语义一致性加重重复”范式; 轻度认知损伤; N400 重复效应; P600 重复效应
分类号 B842; B845

1 研究背景

轻度认知损伤 (mild cognitive impairment, MCI) 是介于正常老化与痴呆之间的过渡阶段。患者在一个或多个认知领域存在与年龄和教育程度不相称的功能减退, 但尚未达到痴呆诊断标准 (Petersen, 2004)。MCI 的认知功能研究目前主要集中在情节记忆、视空间能力、注意等多个认知领域开展。这些研究的核心目的是力争在痴呆的前临床期 (即 MCI 阶段) 尽可能早地识别潜在患者, 并尽可能准确地预测其向痴呆转归。事件相关电位 (event-related potential, ERP) 技术具有良好的锁时性, 能够实时记录与特定认知加工相关联的神经过程, 并且可能在行为差异尚不明显时, 发现潜在脑神经活动差异。因此, 通过这种技术找到能够标定不同认知功能的 ERP 成分, 使它成为 MCI 的生物标记, 将对我们最终发展出精确、无创的早期识别及预测指标起到关键作用。

同时, MCI 的异质性使诊断标准的发展遭致困难, 其中与记忆功能损伤相联系的亚型——遗忘型轻度认知损伤 (amnestic MCI, aMCI), 以情节记忆损伤为最主要症状。其通常会转化为最常见的痴呆类型——阿尔茨海默病 (Alzheimer's Disease, AD)。aMCI 在 3~4 年内向 AD 的转化率

达 58% (Ravaglia et al., 2006), 因此是目前最受研究关注的亚型。本文所提到的 MCI 也都是指该亚型。MCI 除了以情节记忆损伤为主之外, 是否还伴随着其他记忆系统的损伤? 已有研究表明, AD 患者的大脑结构萎缩是从内侧颞叶结构前部最先开始 (Petersen et al., 2006), 然后逐步发展到中部, 及后部梭状回等区域, 直到整个内侧颞叶弥散萎缩 (Balthazar et al., 2007)。加上伴随着正常老化的额叶区域损伤, 会综合导致情节记忆、语义记忆、工作记忆等都出现不同程度的损伤, 相应的 MCI 记忆研究也提示患者在以上诸多领域存在不同程度受损。本文将介绍 MCI 记忆研究领域中一种主流实验范式——重复范式以及与之相联系的 ERP 效应 (重复效应)。

2 重复效应

记忆一直是正常老化和病理老化 ERP 研究的热点。对一个信息的重复是形成记忆的重要途径。众多研究表明, 人的大脑对重复出现的刺激材料的反应与第一次呈现时相比, 会有明显差异, 这种差异即重复效应 (Li, Guo, & Jiang, 2008)。重复效应的 ERP 研究采用的实验范式按照实验任务是否需要直接的外显情节提取可以归为两类: 直接的再认范式和间接的重复范式。直接的再认范式分成学习和测验两个阶段 (study-test paradigm), 测验的项目由学习过的项目和未学习过的项目组成, 要求被试判断呈现的项目是新的还是旧的, 这种“新—旧”判断依赖于外显

收稿日期: 2009-04-16

* 国家自然科学基金 (30770725) 资助。

通讯作者: 李娟, E-mail: lijuan@psych.ac.cn

的情节记忆提取。间接的重复范式则采用持续再认任务 (continuous recognition paradigm), 没有明确划分学习或测验阶段, 而是将新项目和重复出现的旧项目组成一个随机序列, 被试不需要对项目的“新一旧”作出判断, 而是对每一个项目都作与记忆无关的任务, 如对词语进行语义判断, 即不需要外显情节提取。以往 ERP 研究发现以上两种实验范式都表现出稳定的重复效应, 即重复后的项目 (如: 旧词) 引发的 ERPs 比第一次出现的项目 (如: 新词) 引发的 ERPs 更正向, 主要体现在 250~700ms 时程内, 并且可以分为一个前期负成分 (N400) 和一个晚期正成分 (P600), 即 N400 减小, P600 增大 (Finnigan, Humphreys, Dennis, & Geffen, 2002; Li, Guo, & Jiang, 2008)。再认范式得出的重复效应多被称为“新一旧”效应, 因此本文提到的重复效应是专指采用重复范式所得到的重复效应。

相较于直接再认范式, 间接的重复范式不需要被试外显回忆项目的“新”或“旧”, 并且被试提前不知道实验材料中设置了重复, 是一种无意情况下的重复, 因此对重复效应的研究最早认为重复效应代表了一种内隐记忆成分 (Fleischman, & Gabrieli, 1998)。那么重复效应到底是内隐记忆还是外显记忆, 或者是两者都包含呢? 有些典型研究论证了这个问题, 如 Van Strien, Hagenbeek, Stam, Rombouts 和 Barkhof (2005) 采用持续再认任务研究了重复效应和重复次数的关系。结果显示 P600 随着重复次数的增多而增大, 并呈现线性关系, 而 N400 不受重复次数的影响。这说明 P600 依赖记忆痕迹, 而 N400 更接近一种自动化的过程。因此目前一般认为重复效应同时包含了内隐和外显两种记忆成分, 其中早期成分 N400 与内隐记忆相联系, 晚期成分 P600 与外显记忆相联系。由于两个成分的时程有重叠, 且方向相反, 因此两者会互相造成干扰, 且对重复效应的贡献的确切比例也有待研究 (Joyce, Paller, Schwartz, & Kutas, 1999; McKone & Slee, 1997; Rugg & Allan, 2000)。由此可见, 尽管重复范式采用的测验形式是内隐的, 但与之相联系的 ERP 效应却同时包含了内隐和外显两种成分。这种内隐范式在研究病理性记忆下降 (如 AD 和 MCI) 的神经机制方面, 相较于直接再认范式有独特的优越性。比如随着病情

发展, 患者的外显情节提取可能已经出现严重损伤, 相应地其情节记忆行为操作成绩非常低, 导致在事件相关的实验研究中没有足够的有效 trial 用于叠加, 而重复范式采用方便患者操作的内隐测验形式, 降低了任务难度和要求, 但又可以同时考察外显和内隐两种加工过程。

3 重复效应在 AD 中的应用

重复范式的实验任务多是对刺激项目 (比如词语) 进行语义判断, 不同的研究会具体设计不同的语义判断。2000 年以前共有 4 项采用重复范式对 AD 患者及疑似 AD 患者进行的研究 (Friedman, Hamberger, Stern & Marder, 1992; Kazmerski & Friedman, 1997; Rugg, Pearl & Walke, 1994; Schnyer, Allen, Kaszniak & Forster, 1999)。这些研究操作程序的共同点是采用简单语义判断作为实验任务, 如词/非词的判断, 动物/非动物判断, 被试对目标项目做出反应。如在 Friedman 等人 (1992) 的研究中, 被试对词语序列中表示动物名称的项目进行反应, 同时非动物名称的项目以一定的间隔重复出现。为和 2000 年后出现的“语义一致性加重重复范式”加以区分, 本文将 2000 年前采用这种简单语义判断的重复范式称为“早前重复范式”。采用“早前重复范式”的研究结果基本一致, 即 AD 患者的重复效应和正常对照组没有显著差异, 提示“早前重复范式”对 AD 的鉴别不够理想, 而 Olichney 研究组新近发展的一种重复范式在对 AD 患者的研究中显示了良好的鉴别力, 并已拓展至 AD 前临床期——MCI 的研究中。

4 重复效应在 MCI 中的应用

在以往的重复范式基础上, Olichney 研究组发展了一种新的重复范式: “语义一致性加重重复”范式 (congruity-plus-repetition paradigm), 并将该范式应用到 MCI 研究领域。该范式与“早前重复范式”的最大区别在于增加了一个前期语义情境。本文将重点介绍这种范式, 和采用该范式得到的 ERP 效应以及该范式在识别 MCI 和预测 MCI 向 AD 转归方面的敏感性, 并分析和以往研究结果的异同。

由于重复效应是由前期负成分 N400 和晚期正成分 P600 共同调节的结果 (N400 减小, P600 增大), 而这两个成分在时程上有交迭, 并且方

向相反，因此会造成成分间的相互干扰和污染。为此，Olichney, Van Petten, Paller 和 Salmon (2000) 发展了一种增加了一个早期语义情境的重复范式——“语义一致性加重重复”范式，通过设置两种语义情境（一致，非一致）来分别考察不同语义情境下的重复效应。由于 N400 是对语义背景和语义加工敏感的 ERP 成分，在语义非一致情境下，词语诱发较大 N400，而在语义一致情境下，N400 较小。因此语义一致条件主要考察 P600 重复效应，语义非一致条件主要考察 N400 重复效应，这样就达到了尽可能控制这两个成分互相干扰的目的。这种范式的操作程序通常为：由一个类别描述和一个名词组成一对刺激，先呈现类别描述（如：一种红色的水果），然后呈现目标词（如：西瓜），被试判断目标词是否属于类别描述所指的范畴。类别描述与目标词之间的联系一半是语义一致的，一半是语义非一致的，有些刺激对呈现 1 次，有些刺激对多次呈现（如 2 次或 3 次）。通过分析与语义一致目标词的重复相联系的 ERPs 来考察 P600 重复效应，和与语义非一致目标词的重复相联系的 ERPs 来考察 N400 重复效应。

“语义一致性加重重复”范式是近些年重复效应研究领域的主流范式。Olichney 研究组采用该范式研究了一系列记忆障碍患者，包括遗忘症、MCI 以及 AD 患者，得到了一系列稳定连续的结果，并形成了一定的规律可供参考。尤其目前有关 MCI 的重复效应研究都是由 Olichney 研究组采用该范式开展的，因此下文的研究结果将主要来自这个范式。

4.1 研究结果

4.1.1 N400 重复效应

重复效应的前期负成分 N400 是和语义提取相关的典型成分。当有意义的刺激材料（如图片，文字）呈现 250ms 后，在双侧颞叶会出现负向波，在 300-500ms 之间变化最大，一般在 400ms 达到波峰，并根据刺激材料的感受通道不同，呈现左右半球的不对称性。N400 最重要的特性是对语义背景敏感，在呈现的词与之前的语义背景（如有语义的句子，或者表示类别名称的词）冲突时会引起较大 N400 (De Pascalis, Arwari, D'Antuono, & Cacace, 2009)。“语义一致性加重重复”范式也验证了 N400 的该特性。来自 AD 患者的研究证据

表明，轻度 AD 患者的 N400 异常，表现在波幅减少，潜伏期延迟，或二者之一。也有研究表明 AD 患者的 N400 随着提取难度呈现梯度变化，且在轻度 AD 中可能相对完好 (Olichney & Taylor, 2007)。

Olichney 研究组利用“语义一致性加重重复”范式研究发现，遗忘症患者 N400 重复效应完好，并且与外显的情节记忆能力不相关 (Olichney et al., 2000)，轻度 AD 患者的 N400 重复效应消失 (Olichney et al., 2006)。至于 MCI 的 N400 重复效应，Olichney 研究组采用该范式发现其效应大小完好，但潜伏期增大，即该效应有延迟现象，并且 N400 重复效应与神经心理学测验中言语记忆分数不相关。更有价值的研究是 Olichney 研究组采用该范式进行了一项短期追踪：通过比较后期转化成 AD 的 MCI 和仍然维持的 MCI，发现对于在追踪第 3 年转化为 AD 的 MCI 患者，其 N400 重复效应在追踪第 1 年就呈现减少和集中趋势（主要在右颞叶通道），在追踪的第 2 年该效应消失 (Olichney et al., 2008)。该项追踪研究提示 N400 重复效应对鉴别 MCI 以及预测其向 AD 转归方面具有一定的敏感性。

4.1.2 P600 重复效应

重复效应的晚期正成分 P600，是与情节记忆成功提取相联系的典型 ERP 成分，始于刺激呈现后 400 ms 左右，在 600ms 时于顶叶中线区域达到波峰。P600 的特性都与情节提取有关，比如依赖提取信心（依赖于 recollection 的高信心项目比依赖于 familiarity 的低信心项目引发更大的 P600）、依赖记忆痕迹（有记忆痕迹比无记忆痕迹引发更大的 P600）(Finnigan, Humphreys, Dennis, & Geffen, 2002; Hayama, Johnson, & Rugg, 2008)。Olichney 研究组采用“语义一致性加重重复”范式发现语义一致性词重复后 P600 减小，并且该效应在遗忘症患者中减小 (Olichney et al., 2002)，在轻度 AD 患者中消失 (Olichney et al., 2006)。同时，P600 重复效应的大小与神经心理学测验中言语记忆测验分数正相关 (Olichney et al., 2002, 2006, 2008)，证明重复效应的晚期成分 P600 与外显记忆相联系，也进一步说明 P600 是与情节记忆提取相联系的一个 ERP 成分。

Olichney 研究组采用该范式研究了 MCI 患者的 P600 重复效应，发现相较于正常控制组，MCI

患者的 P600 重复效应减小，潜伏期增大（由 300ms 左右增大至 500ms 左右），且诱发脑区更趋于中央化。Olichney 研究组持续 3 年的追踪研究表明，第 3 年转化成 AD 的 MCI 与仍然维持的 MCI 相比，前者的 P600 重复效应在第 1 年就几乎消失，后者与正常对照组相比，除了潜伏期增大外，效应大小没有显著变化。并且与之前研究结果一致的是，P600 重复效应与神经心理学测验中的言语记忆分数正相关（Olichney et al., 2008）。

4.2 评论

4.2.1 N400 与 P600 重复效应的心理意义

使用 ERP 技术研究认知加工通常采用两种策略（Hinojosa, Martin-Loeches, Rubia, 2001）：一种关注于特定脑电成分，考察这个脑电成分的属性、发生源和心理意义等；一种是从认知任务出发，关注与该认知任务对应的脑电变化。记忆研究多采用后一种策略，即考察学习过的与没学习过的项目之间的 ERP 差异（“新-旧”效应）或重复过的与没重复过的项目之间的 ERP 差异（重复效应）。与记忆过程相联系的脑电变化往往发生于 300~800ms 之间，表现为一个负走向波逐渐发展为一个正走向波。早前重复效应研究表明重复的项目在 300~800ms 时程内呈现更正走向波形，因此并未对这一段 ERP 进行进一步区分。“语义一致性加重重复”范式在早前研究基础上增加了语义情境，由于语义加工是与 N400 相关的认知任务，因此 Olichney 研究组根据极性和时程将这一段 ERP 区分成 N400 和 P600 两个成分分别考察。

即使同是对记忆这一认知过程开展研究，由于所采用任务不同，N400 和 P600 所代表的心理意义也不尽相同。“语义一致性加重重复”范式中的 N400 重复效应所代表的心理意义为语义非一致词重复后，所导致的语义冲突程度降低，因此 N400 减小，这与早前重复范式得到的结论是一致的；“语义一致性加重重复”范式中的 P600 重复效应表现为语义一致词重复后 P600 减小，而“早前重复范式”得到的结果是重复后 P600 增大，“语义一致性加重重复”范式得到的重复效应是重复后 P600 减小。作者分析原因可归结于“语义一致性加重重复”范式和“早前重复范式”在具体实验操作程序、实验材料的设置以及重复效应的考察角

度等方面存在的诸多差异。其中最为核心的原因可能在于该范式在以往研究的基础上新增了语义情境，并用语义一致词的重复来考察 P600，因此目标刺激不单纯是词，而是通过绑定特定语义情境组成“语义情境+词”的刺激组合，重复时也是先出现“语义情境”。语义一致的情境暗示目标词再出现的可能性较大，并且与 P600 重复效应相联系的任务未包含外显提取要求。因此 P600 可能代表了一种记忆的准备过程，即从长时记忆中提取信息来更新工作记忆的过程。Van Petten, Kutas, Kluender, Mitchiner 和 Mclsaac（1991）也提出过类似关于与 P600 相联系的认知加工过程的假设。在语义一致情境下，符合语义期望的目标词激活程度较高，已经准备在工作记忆中，而不需要从长时记忆中提取，因此语义一致词在重复时 P600 减小。而“早前重复范式”并没有设置早期语义情境，考察的是单纯的词重复，并不包含语义情境的重复。可见分别与这两种重复范式相联系的 P600 效应其实并不代表同一种认知加工活动。

4.2.2 范式鉴别 MCI 的敏感性

以往研究使用单纯词语作为实验材料，简单语义判断作为实验任务，且重复间隔短，这些设置都易化了操作，因此以往研究结果是 AD 患者重复效应基本完好，从而对 AD 患者的鉴别不够理想。“语义一致性加重重复”范式区别于“早前重复范式”，一方面在于设置了需要特定语义情境联合的语义判断任务，而这些认知功能在 AD 患者甚至前临床阶段（MCI）中可能已经受损；另一方面在于将重复效应区分成两个成分：N400 重复效应和 P600 重复效应来分别考察，因此该范式在鉴别 MCI 方面具有良好的敏感性。从 Olichney 研究组报告的一系列结果来看，P600 重复效应的敏感性更好，例如，转化者在追踪第 1 年 P600 重复效应消失，而 N400 重复效应的消失发生在追踪的第 2 年。一些采用语义启动（而非重复）范式对 AD 患者进行的研究，如 Auchterlonie, Phillips 和 Chertkow（2002）以及 Ford 等人（2001）都得到波幅减小的 N400 效应，但目前还没有拓展至 MCI 研究领域，因此究竟哪一种范式（语义启动或重复）对 MCI 敏感度更高还有待进一步研究。

“语义一致性加重重复”范式极有价值的应用

在于预测 MCI 向 AD 的转归。Olichney 研究组采用该范式进行的追踪研究表明,第 3 年转化为 AD 的 MCI 与保持稳定的 MCI 相比:转化者在第 1 年 P600 重复效应就已经消失, N400 重复效应呈减小和集中趋势,到第 2 年 P600、N400 重复效应都消失;而保持稳定的 MCI 在第 1 年和第 2 年 P600 和 N400 重复效应都只表现为潜伏期增大。尤其值得提出的是在追踪第 1 年和第 2 年,行为指标和部分常用神经心理测验(如:MMSE)尚不能对转化者和未转化者作出区分(Olichney et al., 2008),而此时这两类人群在 P600 重复效应和 N400 重复效应上已呈现显著差异。除了以情节记忆损伤为主要特征外, MCI 还伴随其他记忆形式(如语义记忆)一定程度损伤,因此效应组合(如 P600 重复效应消失,同时 N400 重复效应异常)更能全面记录 MCI 的记忆损伤特点。另外从正常老化到 MCI 到痴呆是一个涉及记忆类型渐多、受损程度渐重的动态过程,效应组合更能准确监测这种动态发展提供生物标记。

5 小结与展望

综上所述,“语义一致性加重重复”范式区别于“早前重复范式”,在于设置了一个早期语义情境,籍此控制重复效应中 N400 成分和 P600 成分之间的相互干扰,以得到两个较为纯净的独立 ERP 效应。这种范式采用便于 MCI 患者操作的内隐测验形式,但同时考察了内隐和外显记忆成份,因此在 MCI 的事件相关电位研究领域具有独特的优越性。同时研究发现,采用该范式得到的 N400 重复效应和 P600 重复效应的组合在识别 MCI 以及预测其向 AD 转归方面具有良好的灵敏度。

“语义一致性加重重复”范式作为具有代表性的重复效应范式,从 2002 年起开始应用于 MCI 研究,短短几年时间内已经取得了一些有学术价值和应用意义的成果。但范式本身还存在需要继续完善和深化之处,比如在对 N400 重复效应和 P600 重复效应的混淆控制及对二者所代表的心理意义或认知加工进行有效解释和界定方面;再者,目前采用该范式的研究对语义一致性的设置均为“是”、“否”两级,未来如果能对语义一致性程度根据代表性由高到低梯度设置,在进一步提高范式敏感度方面可能是一个有价值的尝试;此外,上述研究提示,实验范式如果能够产生与

两个或多个认知过程相联系的 ERP 效应的组合,那么会在 MCI 研究领域具有独特的优越性,因此发展此类范式是未来研究方向之一。采用效应的组合比较或追踪从正常老化、MCI、轻度 AD 到重度 AD,以获得 AD 发展的直观动态变化过程,将对确定认知障碍早期识别和早期干预的时间切入点起到关键作用,对预防和延缓 AD 的发生具有重要意义。

参考文献

- Auchterlonie, S., Phillips, P. A., & Chertkow, H. (2002). Behavioral and electrical brain measures of semantic priming in patients with Alzheimer's disease: implications for access failure versus deterioration hypotheses. *Brain and Cognition*, 48(2-3), 264-267.
- Balthazar, M. L., Cendes, F., & Damasceno, B. P. (2008). Semantic error patterns on the Boston Naming Test in normal aging, amnesic mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease: is there semantic disruption? *Neuropsychology*, 22(6), 703-709.
- De Pascalis, V., Arwari, B., D'Antuono, L., & Cacace, I. (2009). Impulsivity and semantic/emotional processing: an examination of the N400 wave. *Clinical Neurophysiology*, 120(1), 85-92.
- Finnigan, S., Humphreys, M. S., Dennis, S., & Geffen, G. (2002). ERP 'old/new' effects: Memory strength and decisional factor(s). *Neuropsychologia*, 40, 2288-2304.
- Fleischman, D. A., & Gabrieli, J. D. (1998). Repetition priming in normal aging and Alzheimer's disease: A review of findings and theories. *Psychology and Aging*, 13(1), 88-119.
- Ford, J. M., Askari, N., Mathalon, D. H., Menon, V., Gabrieli, J. D., Tinklenberg, J. R., et al. (2001). Event-related brain potential evidence of spared knowledge in Alzheimer's disease. *Psychology and Aging*, 16(1), 161-176.
- Friederici, A. D. (2002). Towards a neural basis of auditory sentence processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 6, 78-84.
- Friedman, D., Hamberger, M., Stern, Y., & Marder, K. (1992). Event-related potentials (ERPs) during repetition priming in Alzheimer's patients and young and older controls. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 14, 448-462.
- Hayama, H.R., Johnson, J.D., & Rugg, M.D. (2008). The relationship between the right frontal old/new ERP effect and post-retrieval monitoring: specific or non-specific? *Neuropsychologia*, 46(5), 1211-1213.
- Hinojosa, J. A., Martin-Loeches, M., & Rubia, F. J. (2001). Event-related Potentials and Semantics: An overview and an Integrative Proposal. *Brain and Language*, 78, 128-139.
- Joyce, C. A., Paller, K. A., Schwartz, T. J., & Kutas, M. (1999). An electrophysiological analysis of modality-specific aspects of word repetition. *Psychophysiology*, 36, 655-665.
- Kaan, E., & Swaab, T. Y. (2003). Repair, revision, and complexity in syntactic analysis: An electrophysiological

differentiation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 15, 98–110.

Kazmerski, V. A., & Friedman, D. (1997). Effect of multiple presentations of words on event-related potential and reaction time repetition effects in Alzheimer's patients and young and older controls. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behavior Neurology*, 10(1), 32–47.

Li, Q., Guo, C., & Jiang, Y. (2008). Brain potentials and repetition effects during encoding and retrieval of words. *Neuroreport*, 19(14), 1365–368.

McKone, E., & Slee, J. A. (1997). Explicit contamination in implicit memory for new associations. *Memory & Cognition*, 25, 352–366.

Olichney, J. M., Van Petten, C., Paller, K. A., & Salmon, D. P. (2000). Word repetition in amnesia: Electrophysiological measures of impaired and spared memory. *Brain*, 123(9), 1948–1963.

Olichney, J. M., Morris, S. K., Ochoa, C., Salmon, D. P., Thal, L. J., Kutas, M., et al. (2002). Abnormal verbal event-related potentials in mild cognitive impairment and incipient AD. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 73, 377–384.

Olichney, J. M., Iragui, V. J., Salmon, D. P., Riggins, B. R., Morris, S. K., Kutas, M. (2006). Absent event-related potential (ERP) word repetition effects in mild Alzheimer's disease. *Clinical Neurophysiology*, 117, 1319–1330.

Olichney, J. M., & Taylor, J. R. (2007). From amnesia to dementia: ERP studies of memory and language. *Clinical EEG and Neuroscience*, 38(1), 8–17.

Olichney, J. M., Taylor, J. R., Gatherwright, J., Salmon, D. P., Bressler, A. J., Kutas, M., et al. (2008). Patients with MCI and N400 or P600 abnormalities are at very high risk for conversion to dementia. *Neurology*, 70, 1763–1770.

Petersen, R. C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183–194.

Petersen, R. C., Parisi, J. E., Dickson, D. W., Johnson, K. A., Knopman, D. S., Boeve, B. F., et al. (2006). Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of neurology*, 63(5), 665–672.

Ravaglia, G., Forti, P., Maioli, F., Martelli, M., Servadei, L., Brunetti, N., et al. (2006). Conversion of mild cognitive impairment to dementia: predictive role of mild cognitive impairment subtypes and vascular risk factors. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 21(1), 51–58.

Rugg, M. D., Pearl, S., & Walker, P. (1994). Word repetition effects on event-related potentials in healthy young and old subjects, and in patients with Alzheimer-type dementia. *Neuropsychologia*, 32, 381–398.

Rugg, M., & Allan, K. (2000). Event-related potential studies of memory. In: E. Tulving, & F. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 521–537). Oxford University Press.

Schnyer, D. M., Allen, J. J., Kaszniak, A. W., & Forster, K. I. (1999). An Event-Related Potential Examination of masked and unmasked repetition priming in Alzheimer's disease: Implications for theories of implicit memory. *Neuropsychology*, 13(3), 323–337.

Van Petten, C., Kutas, M., Kluender, R., Mitchiner, M., & McIsaac, H. (1991). Fractionating the word repetition effect with event related potentials. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 3, 131–150.

Van Petten, C., & Luka, B. J. (2006). Neural localization of semantic context effects in electromagnetic and hemodynamic studies. *Brain and Language*, 97, 279–293.

Van Strien, J. W., Hagenbeek, R. E., Stam, C. J., Rombouts, S. A., & Barkhof, F. (2005). Changes in brain electrical activity during extended continuous word recognition. *NeuroImage*, 26, 952–959.

Electrophysiological Measures of Repetition Effects in Mild Cognitive Impairment: Paradigm and Implication

ZHOU Ting^{1 2 3}; LI Juan^{1 2}

¹Center on Psychological Aging, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

²Key Laboratory of Mental Health, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China

³Graduate School, the Chinese Academy of Sciences, Beijing 100039, China

Abstract: The congruity-plus-repetition paradigm is an exceeding paradigm from the traditional repetition paradigm, through adding semantic context in the beginning of each trial to control the interference between the early (N400) and late (P600) components. There are prominent advantages with this paradigm to be used in the filed of event-related potential (ERP) studies in mild cognitive impairment (MCI), as it facilitated the performance of MCI by implicit nature of task while could explore both implicit and explicit memory components. The leading conclusions are that P600 repetition effect is impaired markedly in MCI, and N400 repetition effect is abnormal in MCI to some extent. Furthermore, the combination of these two effects deserves further consideration as a biomarker for monitoring the progressing from normal memory aging to MCI and to dementia, and paradigms yielding more than one cognitive process – related ERP effects need to be developed in this field.

Key words: congruity-plus-repetition paradigm; mild cognitive impairment (MCI); N400 repetition effect; P600 repetition effect