

## 基于脑机接口的注意力训练程序对注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 的影响的随机对照试验

Choon Guan<sup>1\*</sup>, Xue Wei Wendy Poh<sup>1</sup>, Shuen Sheng Daniel Fung<sup>1</sup>, Cuntai Guan<sup>2</sup>,  
Dianne Bautista<sup>3,4</sup>, Yin Bun Cheung<sup>3,4,5</sup>, Haihong Zhang<sup>6</sup>, Si Ning Yeo<sup>7</sup>, Ranga  
Krishnan<sup>7</sup>, Tih Shih Lee<sup>7</sup>

1 新加坡，新加坡精神卫生研究所，儿童和青少年精神病学系 2 新加坡，南洋理工大学，计算机科学与工程学院

3 新加坡，新加坡临床研究所，生物统计学系

4 新加坡，杜克大学医学院，定量医药研究中心

5 芬兰，坦佩雷大学和坦佩雷大学医院，儿童健康研究中心

6 新加坡，信息通信研究所 A \* STAR，神经与生物医学技术部

7 新加坡，杜克大学医学院，神经科学和行为障碍项目

\* [choon\\_guan\\_lim@imh.com.sg](mailto:choon_guan_lim@imh.com.sg)

## 摘要

### 目的

在神经反馈疗法中使用脑机接口治疗注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 是一种相对较新的方法。我们进行了随机对照试验 (RCT), 以确定与等待治疗的对照组相比, 8 周基于脑机接口 (BCI) 的注意力训练计划能否改善 ADHD 儿童的注意力不集中症状, 以及后续 12 周低强度训练的效果。

### 研究设计

我们随机抽查了 172 名 6-12 岁在儿童精神病诊所就诊的儿童, 把他们随机分配进入试验组或对照组。这些儿童为 ADHD 注意力缺陷亚型或混合亚型, 并且当前没有接受药物治疗或行为干预。

试验组接受的干预包括为期 8 周、每周 3 次的基于脑机接口的训练, 以及后续 12 周、每月 3 次的训练。等待治疗的对照组在 8 周的等待之后接受了同样的 20 周的干预。

### 结果

被试者平均年龄为 8.6 岁 (标准差  $SD = 1.51$ ), 其中男性 147 名 (85.5%), 女性 25 名 (14.5%)。对 163 名至少进行一次后期评分的被试者进行的治疗意向显示: 在 8 周内, 临床医生评分的 ADHD 评分量表 (ADHD-RS) 的注意力不集中症状在试验组中减少了 3.5 ( $SD = 3.97$ ), 而等待治疗的对照组减少了 1.9 ( $SD = 4.42$ ) (组间差异为 1.6, 95%  $CI = .3$  至 2.9,  $p = 0.0177$ )。在所有人结束全 20 周干预后, 合并两组数据, 平均减少为 3.2 (95% $CI = 2.4$  至 4.1)。

### 结论

结果表明, 至少 24 个课时的基于 BCI 的注意力训练计划可以改善 ADHD 症状, 并且和巩固期训练可以维持这种改善。这种干预可用于治疗症状较轻的病例, 或作为辅助治疗的一种选择。

## 前言

注意力缺陷多动障碍 (ADHD) 是一种儿童期发病的发育障碍, 可以持续到成年阶段<sup>[1]</sup>, 对的学业和社交工作都有负面影响<sup>[2, 3]</sup>。在世界范围内, 包括新加坡, ADHD 造成了沉重的负担<sup>[4, 5]</sup>。目前循证治疗方式包括药物治疗、心理治疗或行为治疗, 或多者并用<sup>[6, 7]</sup>。然而, 诸如“针对 ADHD 多模式并用治疗” (MTA) 等研究的长期数据并没有就哪种方法能带来长期最佳的结果这一问题给出一个明确的答案<sup>[8, 9]</sup>。神经反馈疗法是基于将 ADHD 儿童异常脑电图模式规范化的一种具有发展潜力的方法, 试验证明其效果与药物相上下, 并且结合药物治疗可提高疗效<sup>[10][14]</sup>。

最近, 基于脑电图 (EEG) 的脑机接口 (BCI) 技术在研究中崭露头角<sup>[15][18]</sup>。

BCI 可以通过 EEG 量化一个人的注意力水平。我们通过调节自己的 EEG 信号可以完成一系列的训练游戏 (Cogoland)。我们的 BCI 系统将 EEG 分解为各种频率波段, 涵盖范围从 4Hz 到 36Hz (即覆盖 theta、alpha、beta 1 和 beta 2 波), 并对这些波段做进一步分析。我们应用机器学习方法从多波段 EEG 信号中推导出参数模型, 然后使用该模型将传入的 EEG 分类为注意或非注意状态, 并采用相对应的可量化的分数来指示主体的注意力水平。我们的第一个预试验使用了来自额叶 (Fp1, Fp2) 和 parietal (Pz) 的 3 通道 EEG 信号。在第二次试验中, 我们成功地将信号通道减少到了 2 个额叶通道, 并且使用头带式干电极。传统的神经反馈要求孩子根据事先评估来抑制或增强特定的脑电波, 与之不同, 我们的 BCI 系统会基于训练活动 (S1 File) 创建代表个体最佳注意力的 EEG 模式。

Cogoland 训练个人生产并保持最佳的专注状态, 以在游戏中不断提升, 从而激励人们学习和保持他们的注意力, 以推动游戏进展。在前 8 周的训练中, 每两次训练之间将有 10 分钟的学习任务, 以帮助个人将其学习到的能力拓展到在日常学习工作中调节自身的注意力。

早期的试验表明, 8 周的训练可观测到改善, 当干预期较长时, 能坚持训练的人数会显著减少。为了补偿突然停止训练造成的后果, 我们包括了“巩固期”训练课程 (每月一次, 为期 3 个月), 以检查这样做是否有益处。因此, 整个基于 BCI 的注意力训练计划将持续 20 周。本次随机对照试验 (RCT) 旨在研究基于 BCI 的 20 周注意力训练计划的疗效。我们预计大部分的改善将在最初的 8 周治疗后出现, 并假设与未经干预的对照组相比, 试验组的注意力不集中症状将显著减少。我们的次要目标是研究后续低强度巩固训练的效果。

我们原本计划采用一种假干预的对照组设计，这将大大提高研究的质量，但出于几个原因，我们决定不采取这样的设计。主要原因在于，如果知道孩子可能接受的是“安慰剂”效应的干预手段，大多数父母会拒绝参加临床试验。假干预的对照组设计可能会严重阻碍被试者的招募，或大大减少完成率。并且也很难设计出一个被试者无法觉察的假干预手段。此外，对于被试投入较大的时间和精力却只获得假干预这件事本身也是颇有争议的。即便是假干预的对照组后来接受了试验组同等的干预，他们需要投入的时间过长也可能会进一步降低训练的完成率。因此，采用假干预的对照组设计不太可能成功。因此，我们决定采用等待治疗的对照组设计，并确保所有被试者都会在某个时候接受干预。

## 材料和方法

这项研究得到了新加坡国家医学研究理事会的支持（批准号 CIRG11nov087 (to TSL)），并得到新加坡国家医疗保健伦理审查委员会的批准。在加入研究前，父母均签署了知情同意书，实验也征得了孩子的同意。

临床试验注册：<https://www.clinicaltrials.gov;NCT01344044>

### 实验设计

2013年1月至2016年6月，我们在新加坡精神卫生研究所儿童指导诊所进行了单中心、性别和年龄分层（6至9岁，10至12岁），结果评估员单盲，等待对照组控制的平行组研究。干预小组接受了20周的基于BCI的注意力训练，并进行了4周的跟踪。对照组在前8周末进行训练，之后他们接受了20周的基于BCI的注意力训练，并同样进行了4周的跟踪。

### 实验对象

我们招募了到我们的精神门诊就诊的6至12岁儿童，他们根据《精神疾病诊断和统计手册——第四版，修订文本》（DSM-IV TR）被诊断患有注意力缺陷多动障碍。那些以前接受过药物治疗或的补充鱼油一个月以上者必须经历至少4周的清除期。我们排除了智力障碍、癫痫、严重感官缺陷、或有共同存在的精神疾病的被试者，因为这些情况会影响他们完成基于计算机的训练的能力。父母完成了计算机化儿童标准诊断问询第四版（CDISC-IV），只有那些有明显有注意力不集中症状（即ADHD的注意不集中亚型或组合型的诊断呈阳性）的患者才进入研究中[20]。图1（CONSORT流程图）提供了整个研究过程中有关被试者的详细信息。

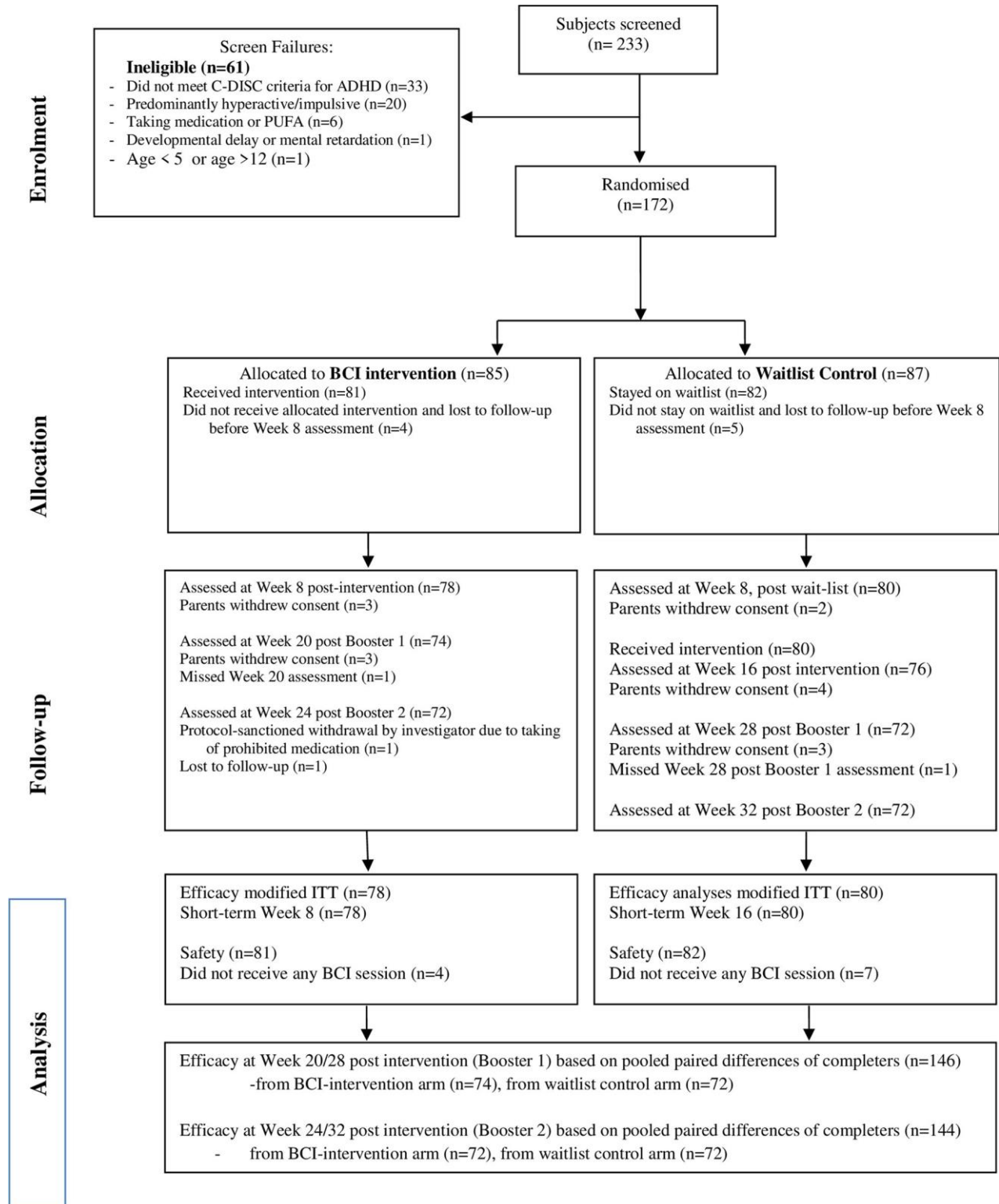


图 1. 被试者流程图 (CONSORT 流程图)。

## 干预计划

基于 BCI 的注意力训练游戏系统包括一个带有干式 EEG 传感器的头带，通过蓝牙将 EEG 读数传输到计算机协议（S1 文件）。我们采用了与第二次预实验同样的 20 周训练计划。前 8 周（强化阶段）每周训练 3 次（共 24 次），接下来的 12 周（巩固阶段）每 4 周训练 1 次（共 3 次）。

甘特图（附录图 1）展示了整个实验的时间线，以及了两组各自的干预期。

在强化阶段，从第二次开始的每 2 次训练结束时，每个学员将完成 20 道英语和数学问题，并被指示像在训练中一样集中精力。这项任务旨在帮助孩子将学到的技能运用到实际生活中。在巩固阶段，每次训练结束后，被试者都会做一次日常学习任务。

每个被试者训练期间将完成以下任务。

## 校准

在第一次参加 BCI 干预课程前，以及在完成 BCI 干预课程后，在玩 Cogoland 游戏之前，每个被试者在基于 BCI 的游戏系统上使用颜色斯特鲁普任务进行单独校准。我们分析比较被试者在做出正确回应时与其静息状态下的关键 EEG 参数，据此推算出表示该被试者处于最专注状态的个性化 EEG 模式。

## Cogoland

基于 BCI 的干预是一个以训练注意力为目的的 3D 计算机图形游戏（图 2）。学员将佩戴 BCI 头戴设备，在训练课程期间使用干电极检测脑电波。EEG 数据通过蓝牙技术传输到电脑，并由算法进行分析后驱动游戏界面，使被试者能够用注意力控制其画面中人物的速度。被试者的注意力集中程度越高，人物移动的速度越快。



**图 2. Cogoland 游戏界面。** Cogoland 有三个难度级别。初级（左）的主要目标是驱使人物在十分钟内完成尽可能多的环岛圈数。在中级难度中（中），被试者将驱使人物在岛上收集尽可能多的水果，收集到的水果会呈现在屏幕的底部。在高级难度中（右），被试者将收集屏幕上显示的水果。被试者将使用键盘上提供的特定键，使人物跳跃来收集水果。在每个训练期间，被试者将完成两轮 10 分钟的游戏，两轮游戏之间有短暂的休息。

## 评估方式

我们选择了以下问卷来评估不同时间点的干预结果。正如甘特图中描绘的 (S1 Fig), “强化阶段”是指两组前 8 周的干预, “巩固阶段”指后续 12 周的干预 (试验组第 8 至第 20 周, 对照组第 16 至第 28 周), “长期效应”是指干预后 4 周的结果 (试验组第 24 周, 对照组第 32 周)。

### ADHD 评估量表 (ADHD-RS)

ADHD 评估量表包含 18 个项目, 用于评定基于 DSM-IV TR<sup>[21]</sup>的 ADHD 症状的发生频率。注意力不集中和多动冲动的分数之和最高为 27 分: 分数越高, 症状越严重。被测者的一位家长和研究团队中两名临床医生中的一位在以下时间点完成了 ADHD 评估量表:

- 两组的第 0 周和 8 周
- 试验组第 20 周 (巩固阶段结束) 和第 24 周
- 对照组第 16 周 (强化阶段结束)、第 28 周 (巩固阶段结束) 和第 32 周

打分的临床医生不知道被试者的分组情况和进展情况。他们会依据对家长的询问, 和从老师那里获得的信息来完成该量表。

### 儿童行为清单 (CBCL)

儿童行为清单是一份由家长评定的调查问卷, 提供孩子行为和情绪相关问题的信息。该清单总结了八种综合征 (攻击行为、焦虑/抑郁、注意力问题、规则破坏行为、社交问题、躯体主诉、思想问题和退缩/抑郁) 以及内化, 外化和全面问题, 还包含了六个指向 DSM 诊断的分数, 包括情绪问题, 焦虑问题, 注意力缺陷/多动问题, 对立违抗问题, 行为问题和躯体问题。T 分数还用于指示行为是否属于临床有病症的范围<sup>[22]</sup>。

### 儿科不良反应量表 (PAERS)

治疗师在每次干预之前、期间和结束时都询问所有被试者是否感到不适。任何不良反应都会在 PAERS 中记录下来。

## 结果

我们的主要结果是训练的短期影响, 由临床医生在 ADHD 评估量表中的注意力不集中测项体现。此外, 如 S1 图所示, 我们对疗效的 3 个方面进行了评价。短期疗效比较了两组之间的第 0 周和第 8 周的变化分数。BCI 训练的巩固效应由试验组第 0 周至第 20 周的变化分数, 以及对对照组第 8 周至第 28 周的变化分数综合体现。而 BCI 长期效应则由试验组第 0 周至第 24 周的变化分数, 以及对对照组第 8 周至第 32 周的变化分数综合体现。

次要结果包括由父母在 ADHD 评估量表中的注意力不集中测项的评分的短期变化，儿童行为清单 ADHD 问题（六个 DSM 诊断之一），内化和外化 t-分数。我们比较了组内起始状态和结束状态分数的变化情况，以评估 20 周干预和干预后 4 周（试验结束）的结果。

安全结果包括 PAERS 中记录的紧急不良反应的患者的数量和比例，以及每个不良反应的类型、（最糟情况的）严重性和各项不良反应的频率。

## 样本容量

为在检测临床医生评分的 ADHD-RS 注意力不集中评分（即 BCI 试验组与对照组之间的平均变化差异）上达到中等效应量 0.5，双向 5%显著性水平和 80%的检验力，每组样本大小需要 80 个受试者，这允许在后续实验过程中最多有 20%的被试无法跟进<sup>[24, 25]</sup>。

## 随机化

随机化序列是使用统计分析软（SAS）9.3（美国北卡罗来纳州新卡里）由新加坡临床研究所（SCRI）创建的，该研究所是一个没有临床参与试验的第三方研究机构。随机化序列按性别和年龄（6 至 9 岁，10~12 岁）分层，使用 4 和 6 的排列块大小进行 1:1 的分配。在患者签署知情同意书并征得同意后，研究人员使用受密码保护的的网络系统，对被试进行随机化分配。在输入患者的首字母缩写和分层因素的详细信息后，系统自动将符合条件的患者分配进入试验组或对照组。

## 单盲方式

虽然患者、其父母和研究调查人员都知道被测者分配到了哪个组，但进行结果评估的临床医生和提供反馈的教师则不清楚被试的分组情况。被试者及其父母被告知不要将具体情况告诉临床医生和教师。

## 数据分析

为体现评估短期 BCI 治疗效果的基本假设，我们使用双样本 T 检验来比较 BCI 干预和暂缓对照组(S1 数据集)之间临床医生评定的 ADHD-RS 注意力不集中评分从 0 周到 8 周的平均变化。报告了两组之间的均值差异及其 95%置信区间。我们使用相同的程序来分析次要疗效终点，即父母评定的 ADHD-RS 注意力不集中评分和 CBCL 注意力不集中、内化和外化领域的 T 评分。对修改后的意向治疗人群进行分析，也就是说，所有未错过第 8 周评估的随机患者，无论是否符合条件或符合方案，都在他们被随机归入的组里进行分析。

我们没有估算缺失的第 8 周评估，而是使用一种混合模型重复测量(MMRM)方法进行了敏感性分析，使用所有可用的数据去验证结果的稳健性<sup>[26]</sup>。在模型说明中，我们包含了性别(男性或女性)、年龄阶层(6-9 岁或 10-12 岁)、治疗分配(BCI 干预或暂缓对照)、时间(BCI 干预在第 0、8、20、24 周，暂缓对照在第 0、8、16、28 和 32 周)和随访治疗交互以及第 0 周评分的固定连



续协变量。我们指定了一个特定组的托普利茨协方差结构来模拟患者体内效应，并用肯沃德·罗杰近似公式去评估分母的自由度。主要的治疗比较是对照两个组在第 8 周随访时的最小平方的平均数。

为了评估为期 20 周的干预计划的效果，我们汇集了两组的配对数据。配对数据包括临床医生和家长在第 20 周时对 BCI 干预组相比第 0 周的疗效终点的变化和在第 28 周时对暂缓对照组相比第 8 周的变化。我们把 BCI 前的分数减去 BCI 后的分数，若结果为正，表明有所改善。然后，我们使用均值和标准差对变化分汇总，并使用配对 T 检验去验证其显著程度。我们通过报告 95% 的置信区间来量化不确定性。

我们在治疗结束后 4 周对所有受试者进行随访，利用 BCI 干预组在第 24 周相比第 0 周的疗效终点变化，和暂缓对照组在第 32 周相比第 8 周的变化来分析这些结果。我们使用与之前的描述相同的 MMRM 模型来观察两组中临床医生评定的 ADHD-RS 注意力不集中症评分的纵向变化。

为了评估安全性，我们包含了接受过至少一次 BCI 课程的全体参与者，汇集了两个组的数据。我们获得了首次使用 BCI 当天或之后报告治疗紧急不良事件的参与者人数和比例。我们还获得了治疗紧急不良反应的类型、(最坏的)严重程度和频率。我们使用计数和比例来评估 BCI 的安全性。

若适用，所有的假设检验均采用双尾检验，并在 5% 的显著性水平上进行。统计分析使用 SAS 9.4(SAS 研究所，美国北卡罗来纳州嘉里市)。

## 结果

### 研究参与者

共有 172 名被试者参与本研究，其中包括 147 名男性 (85.5%) 和 25 名女性 (14.5%)。该试验于 2013 年 1 月开始，于 2016 年 6 月结束。表 1 提供了参与者人口统计信息方面的摘要和临床特征。他们的平均年龄为 8.6 (SD = 1.51)。试验组和对照组在大多数基线特征中都没有明显差异。基于 CDISC 的 ADHD 亚型，等待干预的对照组中，混合型亚型的被试者比 BCI 试验组多 15%。

表 1. 基线社会人口和临床特征。

	试验组 (n = 81)	对照组 (n = 82)	总计 (n = 163)
年龄, 平均 (标准差)	8.7 (1.37)	8.6 (1.69)	8.6 (1.54)
性别			
男	69 (85.2)	69 (84.1)	138 (84.7)
女	12 (14.8)	13 (15.9)	25 (15.3)
种族			
华裔	72 (88.9)	74 (90.2)	146 (89.6)
马来裔	3 (3.7)	3 (3.7)	6 (3.7)
印度裔	4 (4.9)	2 (2.4)	6 (3.7)
其他	2 (2.5)	3 (3.7)	5 (3.1)
儿童总体评估量表			
n	66	60	126
平均 (标准差)	63.2 (7.39)	61.3 (10.57)	62.3 (9.06)
中位数 (四分位距)	64.0 (10.0)	61.5 (9.5)	62.0 (10.0)
ADHD 亚型			
混合型	41 (50.6)	54 (65.9)	95 (58.3)
注意力不集中型	40 (49.4)	28 (34.1)	68 (41.7)
ADHD-RS 注意力不集中得分, 平均 (标准差)	18.9 (4.25)	18.6 (4.38)	18.7 (4.31)

## 主要结果

表 2 中介绍了对临床医生评定 ADHD-RS 分数的描述和分析。第 8 周, 试验组注意力不集中症状评分上平均变化 (改善) 3.5 (SD = 3.87), 而未经治疗的对照组的平均变化为 1.9 (SD = 4.42)。两组均值差 (MD) 为 1.6 (95% CI = 0.3-2.9,  $p = 0.0177$ )。

表 2. 主要效果结果 (m-ITT) 分析: 临床医生评级的 ADHD - RS, 注意力不集中得分。

时间	试验组 (n = 81)		对照组 (n = 82)		效应量	
	平均	标准差	平均	标准差	T 测试 均值差 (95%CI)	MMRM 均值差 (95%CI)
<b>短期效应 (8 周训练后)</b>						
第 0 周	18.9	4.25	18.6	4.38	1.6	1.5
第 8 周	15.5	4.48	16.7	5.14	(0.3 - 2.9)	(0.2 - 2.3)
变化值	3.5	3.87	1.9	4.42	p = 0.0177	p = 0.0218
<b>干预后 (20 周训练后)</b>						
第 0/8 周	18.9	4.25	16.7	5.14	2.4	2.4
第 20/28 周	15.6d	5.26d	15.6d	5.12d	(1.6 - 3.2)	(1.6 - 3.1)
变化值	3.3	5.55	1.4	3.94	p<0.0001	p<0.0001
<b>干预后 4 周</b>						
第 0/8 周	18.9	4.25	16.7	5.14	3.3	3.2
第 24/32 周	14.3d	5.68d	14.8d	5.09d	(2.5 - 4.2)	(2.5 - 3.9)
变化值	4.7	5.94	2.0	4.26	p<0.0001	p<0.0001

## 次要结果分析

对 20 周干预结束时和后续 4 周跟进的变化, 我们采取的评估方式是对比两组综合的前后差异。同样是根据临床医生评分的 ADHD-RS 注意力不集中分数 (见表 2), 在完成 20 周干预后, 巩固阶段的改善分数为 2.4 (95%CI = 1.6-3.2)。干预后 4 周这种改善可以保持, 从干预开始到试验结束 (即完成干预后 4 周), 平均变化为 3.3 分 (CI = 2.5-4.2)。其他次要结果, 临床医生评级的儿童总体评估量表 (CGAS), 临床总体印象量表 (CGI-S) 和临床总体改善量表 (CGI-I) 已汇总在 S2 文件和 S1 表中。

父母评定的 ADHD-RS 注意力不集中的症状与临床医生的评级结果一致 (表 3)。在第 8 周, 试验组和对照组的被试者分别提高了 4.0 (SD 4.8) 和 1.8 (4.21) 分。组间平均改善的差异为 2.2 (95% CI = 0.8 - 3.6, p = 0.0024)。两组合并来看, 从 BCI 前后训练的均值提升为 3.1 分 (95% CI = 2.2 - 3.9, p<0.0001), BCI 前到试验结束的长期疗效为 3.8 分 (95% CI = 2.8 - 4.7, p<0.0001)。比起临床医生评定的 ADHD-RS, 在父母评定的 ADHD-RS 中, 被试者因 BCI 训练而受益的程度更大。

父母评定的 CBCL 外化和内化问题分数显示, 在第 8 周, BCI 试验组内化问题分数的减少量 (M = 5.5, SD = 7.58), 明显大于对照组分数的减少量 (M = 2.1, SD = 7.19), (MD =

3.4, 95% CI = 1.0 - 5.7,  $p = 0.005$ )。但是, 两组外化问题分数的变化在统计学上没有达到显著差异 (MD = 0.8, 95% CI = 1.2 - 2.9,  $p = 0.417$ )

表 3. 次级结果分析: 父母评定的 ADHD-RS 和 CBCL。

结果	试验组 (n = 81)		对照组 (n = 82)		效应量
	平均	标准差	平均	标准差	
父母评定的 ADHD-RS					均值差 (95% CI) ; p 值
第 0 周	18.9	4.84	18.6	4.24	
第 8 周	4.0	4.80	1.8	4.21	2.2 (0.8 到 3.6) ; $p = 0.0024$
第 20/28 周	4.1	5.59	2.1	4.49	3.1 (2.2 到 3.9) ; $p < 0.0001$
第 24/32 周	5.3	6.17	2.2	4.66	3.8 (2.8 到 4.7) ; $p < 0.0001$
父母评定的 CBCL: 内化					均值差 (95% CI) ; p 值
第 0 周	61.2	10.1	60.9	10.59	
第 8 周	5.5	7.58	2.1	7.19	3.4 (1.0 到 5.7) ; $p = 0.005$
第 20/28 周	6.5	8.76	2.1	9.36	4.3 (2.8 到 5.9) ; $p < 0.001$
第 24/32 周	7.1	8.76	3.9	8.45	5.5 (4.1 到 6.9) ; $p < 0.001$
父母评定的 CBCL: 外化					均值差 (95% CI) ; p 值
第 0 周	62.5	9.45	64.6	9.19	
第 8 周	3.3	6.54	2.5	6.51	0.8 (-1.2 到 2.9) ; $p = 0.417$
第 20/28 周	3.7	8.20	1.7	7.16	2.7 (1.4 到 4.0) ; $p < 0.001$
第 24/32 周	4.7	8.70	1.9	7.40	3.3 (1.9 到 4.6) ; $p < 0.001$

### 基于 MMRM 的临床医生评级 ADHD-RS 注意力不集中评分的敏感性分析

图 3 显示了基于 MMRM 方法的灵敏度分析的关键结果, 该方法对随机缺失的数据非常可靠。基于 MMEM 方法估计的差异值及其 95% 置信区间的详情在表 2 的最后一列中。数据结果与上述主要分析基本一致。短期来看, 试验组的被试者 (3.4 分, 95% CI: 2.5 到 4.4) 与对照组中的被试者 (1.9 分, 95% CI: 0.4 到 3.3) 平均差 1.5 分 (95% CI: 0.2 到 2.3,  $p = 0.0218$ )。在巩固训练结束时 (第 20/28 周), 比起 BCI 训练前 (BCI 治疗的第 0 周和对照组的第 8 周), 两组训练后都得到改善。试验组和对照组训练前后均值差分别为 3.2 分 (95% CI: 1.9 到 4.6) 和 1.2 分 (95% CI: 0.2 到 2)。总体平均变化为 2.4 分 (95% CI 1.6 到 3.1) (见表 2)。在巩固训练结束后的第 4 周 (第 24/32 周), 两组的注意力不集中的分数都没有回退或恶化。试验组和对照组训练前到结束后 4 周的均值差分别为 4.5 分 (95% CI: 3.1 至 5.6) 和 1.8 分 (95% CI: 0.7 to 3.3), 总体平均变化为 3.2 分 (95% CI 2.5 到 3.9)。两组的注意力不集中变化趋势与假设一致。

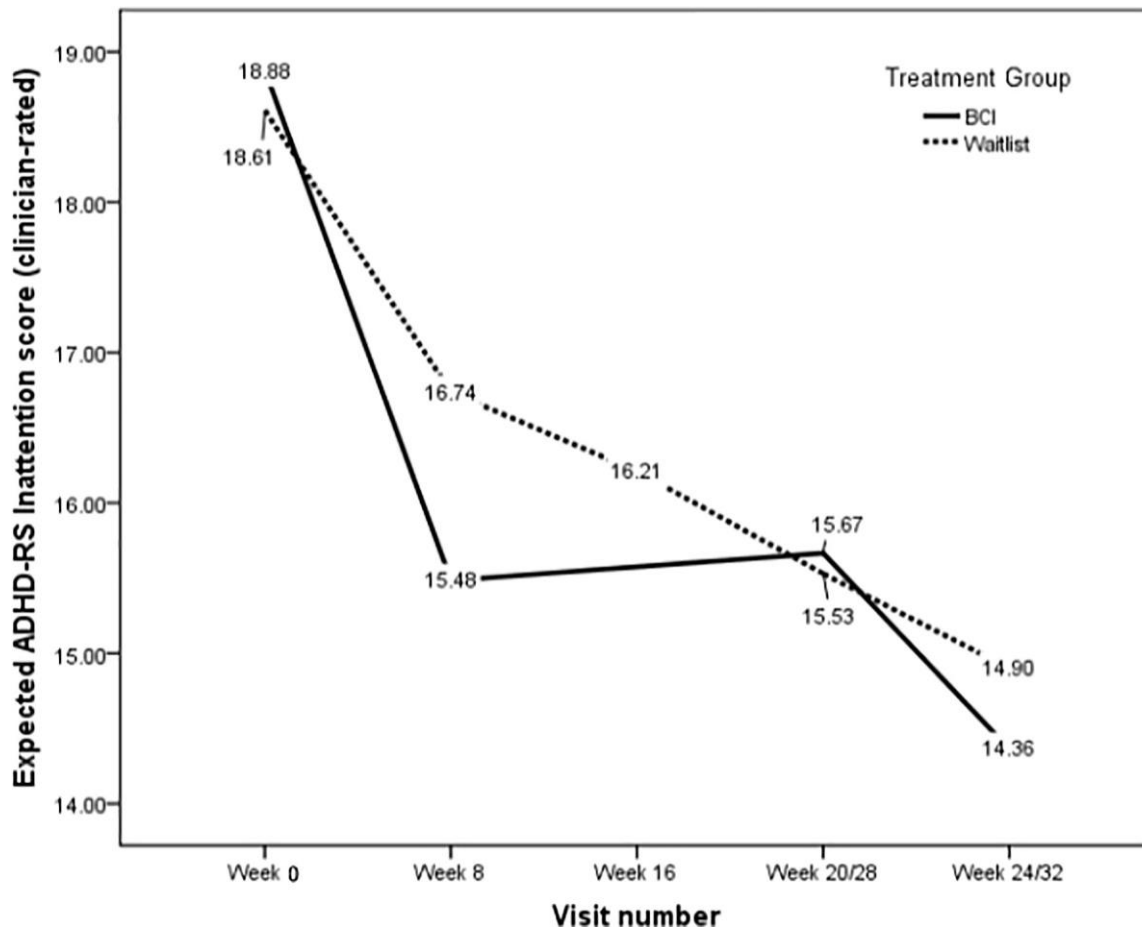


图 3. 临床医生评分的 ADHD-RS 注意力不集中评分的分析和结果。

## 不良反应

共 11 个儿童 (6.4%) 表示至少发生了一次不良反应。头痛是最常见的情况，其次是头晕 (S2 表)。只有 1 名被试者报告了 2 个不同的不良反应——某一次同时发生了头痛和难以集中/维系注意力。这些不良反应均无需治疗也没有被评为严重不良反应。在大多数情况下，被试者在短暂的休息后能够继续训练。

## 讨论

许多研究试图探索替代药物的治疗方式，如营养补充剂、饮食限制和辅助治疗，不过似乎并没有哪种方式可与药物治疗达到近乎一致的疗效<sup>[27]</sup>。为了找到一种可以更安全而又有效的 ADHD 替代疗法，研究人员探索了 ADHD 儿童常见的其他执行功能缺陷<sup>[28]</sup>。

结果表明，与未经治疗的对照组相比，20 至 24 次基于 BCI 的注意力训练可以改善 ADHD 的注意力不集中症状。由不清楚分组情况的临床医生评级的短期疗效的效应量较小 (约 0.4

SD)，但父母评级的效应量适中。未经治疗的对照组在 8 周的等待期后，根据临床医生和父母的评分，注意力不集中的症状整体也有较小的改善。这可能是参与研究的结果（“光环效应”），也可能是父母通过某些行为策略改善了他们的 ADHD 症状。现今的父母往往很善于通过读书学习技巧，也可能从以前的精神科医生那里学习了一些行为管理的策略。尽管后期每月一次的巩固训练没有进一步改善注意力不集中的症状，但对维持所取得的成果可能有一定的价值。

在研究期间，只出现了极少数不良反应，并且也没有需要进一步的医疗的不良反应。最常见的不良反应是头痛和眼花。这可能与头戴设备的不适，必须长期维持注意力，以及长时间盯着电脑屏幕有关。与预实验中使用脑电帽和其他品牌的头戴设备相比，本次试验中不良反应的发生率较低。原因可能是本次试验使用的头戴设备有内部软垫，因而较为舒适。本头戴设备还可以调整松紧，以适应孩子的头部大小。不过也不能戴得太松，因为电极和皮肤之间需要有密切的接触，才能采集到准确的脑波。

当设计这个新颖的干预方案时，我们基于以前的认知训练（包括神经反馈训练）的研究，推算出了所需的训练次数。神经反馈训练基于以下假设：可以通过纠正与频率减缓相关的脑电波异常（如 theta 波相对能量增加或 theta/beta 能量比增加），来改善临床症状<sup>[29]</sup>。文献指出，要纠正偏离的脑波，最少 20 次，最多可达 80 次训练。我们在试验中使用最短的训练时间，因为大多数家长希望利用学校的假期（时间跨度约为 8 周）来参与研究。我们的预试验表明，8 周 24 次训练可以看到效果，并且中途放弃的比率也不高。因此，我们将完成干预者定义为至少完成 20 次训练的人。或许增加训练次数可以进一步改善注意力不集中的症状，这是未来可以研究的领域。

针对不同人群的研究表明，患有 ADHD 的儿童和青少年可能会伴随严重的焦虑和心境障碍，这会进一步加重他们的症状<sup>[30, 31]</sup>。通过基于 BCI 的注意力训练，我们研究中的儿童其内化问题也得到了改善。注意力问题的子维度在统计学上没有显著改进，这主要是由于本次研究的检验功效不足以侦测这一点。这种内化问题的改善可能是他们 ADHD 症状减少的次级效应。随着 ADHD 症状的改善，他们经历的消极的体验也减少了，这相应地又会减少他们的焦虑和消极情绪。然而，由于这些是家长报告的，父母也可能是因为注意到 ADHD 症状和负面行为减少，因而评估他们的孩子经历较少的内化问题。在治疗期间，缓解这些内化症状很重要，因为同时存在的焦虑症状的 ADHD 儿童与其他不存在焦虑情况的儿童相比，治疗的结果往往较差<sup>[32]</sup>。

如果我们能从那些完全不了解孩子分组的教师那里获得信息，那将非常理想，但我们的预实验经验表明，很难从教师那里获得足够的答复率。因此，我们决定利用不清楚分组的临床医师评级作为我们的主要结果。其他研究显示，临床上 ADHD 的男女比例往往差异较大。因此，本研究中近 90% 的被试者是男性。这可能会限制研究结果的通用性。此外，愿意参与研究的父母可能动力更强，因此有反应偏差的可能性。

与其他大多数使用 EEG 信息的认知训练计划相比，我们的基于 BCI 的注意力训练计划的优势在于使用相对简单。由于所需的设备只是一个头戴设备和一台电脑，这种干预方式可发展为家庭治疗。这样的治疗不仅便于操作，而且可及性高。相比常常有副作用的药物治疗相比，其安全性也有可能使它更容易为父母接受。

## 结论

本随机对照试验显示，基于 BCI 的注意力训练计划可以改善 ADHD 儿童的注意力不集中症状。这种干预方式安全、有趣、易于坚持。它可用于治疗轻度的 ADHD 症状或作为辅助治疗的手段。未来的研究可以探索不同训练强度对结果的影响。这种方法可以发展成一种基于家庭的治疗方案，并提供更高的便捷性和可及性。