

认知康复治疗脑卒中患者(非空间)注意功能障碍的研究进展

杨青 吴毅

复旦大学附属华山医院康复医学科,复旦大学医学神经生物学国家重点实验室,上海 200040

通信作者:吴毅,Email:wuyi@fudan.edu.cn

【摘要】 注意功能是人们可以筛选环境中的部分信息进行进一步加工的高级认知功能,而注意功能障碍在脑卒中患者中的发生较普遍,除了空间注意障碍以外,还包括持续注意障碍、选择性注意障碍、分散注意障碍等。注意功能障碍可造成脑卒中患者日常生活和工作能力下降,且与不良预后有一定相关关系。本研究旨在综述脑卒中患者(非空间)注意功能障碍的认知康复治疗的研究进展,以期对脑卒中患者注意功能障碍的临床研究提供最佳的干预方案。

【关键词】 脑卒中; 注意功能障碍; 康复训练; 认知训练

基金项目: 国家自然科学基金(81472150);上海市科委生物医药与临床医学领域重大科技项目(13411951000);上海市卫计委重要薄弱学科建设项目(2015ZB0401);上海市科委“科技创新行动计划”项目(17411953900)

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81472150); Shanghai Biological Medicine and Clinical Medicine Major Science and Technology Projects (13411951000); Important Weak Subject Construction Projects of Shanghai health and family planning committee (2015ZB0401); Scientific and Technological Innovation Project of Shanghai Academy of Science and Technology (17411953900)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2019.03.018

注意功能是指人们可自主或自发地选择性筛选外部或内部环境中的部分信息,然后进行进一步认知加工并抑制其他“无关”信息干扰的能力。根据其加工过程、特性和维度,注意功能可进一步细分为“自上至下”或“目标驱动的”的注意(有意识地对环境信息进行筛选关注的能力)、“自下至上”或“刺激驱动的”的注意(无明显主观努力地自发关注环境中具有某些特征的信息的能力),以及“选择性注意”(选择加工部分信息并抑制其他信息)、“分散注意”(同时对两个或以上信息源/任务保持注意的能力)、“持续性注意”(对某些信息保持持续的关注度)、“注意广度”(关注一定范围内,或多个/多种信息或对象的能力)等维度。良好的注意功能可使人们在不断变化的内外环境中稳定、持续地筛选有效的信息,并及时更新信息内容,是支持其他高级认知功能,使人们能完成日常活动、学习、工作等社会活动的认知基础^[1-2]。

注意功能障碍在脑卒中患者中的发生较为普遍,常见的包括空间忽视、持续注意障碍、分散注意障碍等。其中,空间注意障碍是迄今为止被研究最多的注意功能障碍类型,但其他类型的注意功能障碍也有较高的发生率,且对患者的认知功能和生活、工作能力造成严重影响^[3-6]。研究表明,脑卒中患者的注意功能障碍在发病后的数周、数月内可有一定程度的自发改善,但仍有部分患者会遗留某种程度的注意缺陷^[3,5-7],可造成患者日常生活和工作能力下降,且与不良预后有一定相关关系^[3,5,7-12]。虽然药物治疗对脑卒中后注意功能障碍有一定疗效,但效果常不理想^[13]。因此,寻找针对脑卒中患者多种注意功能障碍的有效治疗和康复训练方案,是当前受到神经病学、康复医学等多学科共同关注的重要问题。其中,认知康复训练是一种被关注和研究较多的治疗方式,并

已有一些初步的积极发现。

本文主要针对成年脑卒中患者(除空间注意障碍外的)多种注意功能障碍的认知康复研究进展进行简要综述。

一、脑卒中患者常见(非空间)注意功能障碍的表现及其相关神经机制

近数十年来,作为脑卒中后常见的重要认知功能障碍,脑卒中患者注意功能障碍的表现形式、相关认知心理和神经机制受到了众多研究者的持续关注。据文献报道,除被研究较多的空间注意缺陷外,脑卒中患者常见的注意功能障碍包括持续注意障碍^[3-7,9-10,14]、注意容量/广度受损^[11,14]、选择性注意障碍^[5-7]、分散注意障碍^[5-6]、警觉缺陷、冲突解决障碍^[15]、运动注意障碍^[16]等,主要表现为患者同时执行多个任务或注意多个目标刺激的能力下降^[14],对持续刺激的应答效率下降^[7,15],以及在多种刺激中选择目标刺激的能力下降^[7],且更容易受干扰刺激的影响等。脑卒中患者常同时存在多种形式的注意功能障碍,这不仅是由于脑损伤累及了与多种注意功能相关的脑结构,还可能与“不同”注意成分的神经机制本身存在着复杂的相互联系和交互作用有关。

通过对脑卒中患者的病灶位置、脑结构/功能异常的分析,研究者们发现,脑卒中患者的多种注意功能障碍可能和大脑背侧及腹侧注意网络、前额叶及运动皮质等脑区/脑网络的结构和功能异常有关^[15-17]。其中,警觉障碍可能与丘脑前部、脑干上部损伤有关;而冲突解决障碍可能和双侧前额叶、前运动皮质损伤有关^[15];运动注意障碍可能与左侧前运动皮质及左侧顶叶功能受损有关。此外,有研究者认为,初级运动、感觉皮质和相关前额叶的功能异常,可能也与脑卒中患者的注意功能障碍有一定关系^[18-19]。

二、脑卒中患者(非空间)注意功能障碍的认知康复研究进展

自从脑卒中后注意功能障碍被报道和研究后,即有研究者试图通过多种认知/行为训练方法干预这一功能障碍。目前,注意功能障碍的认知和神经机制尚未阐明,致使针对脑卒中后(非空间)注意功能障碍的研究比较零散,而所采用的干预方案和注意功能障碍类型也各不相同。以下本课题组对有临床研究依据的、可能改善脑卒中患者(非空间)注意功能障碍的认知训练方案进行逐步综述。

(一)系统性(综合)注意训练

脑卒中后注意功能障碍常涉及多种注意能力,神经机制也较为复杂。部分研究者基于这种情况,针对注意的多种过程和维度进行了系统性地研究,取得了一定效果。Sohlberg 等^[21]于上世纪 80 年代首先提出了注意加工训练(Attention processing training, APT),该训练方案是基于的理论模型强调注意的多维度结构,并针对 5 个主要维度进行训练,包括集中注意(focused attention)、持续注意(sustained attention)、选择性注意(selective attention)、转换性注意(alternative attention)和分散注意(devided attention);每种注意维度都包含数个涉及不同输入、输出通路(如视觉、听觉等)和难度的任务。Barker-Collo 等^[20]观察了 APT 对急性脑卒中患者(发病后 2 周内)的注意功能的影响,该研究共纳入存在注意功能障碍的患者 78 例,干预组接受 APT 训练和常规治疗,对照组仅接受常规治疗,分析结果发现,训练 5 周后,干预组的综合注意功能评定、听觉注意显著好于对照组;6 个月随访时,干预组的综合注意功能评定显著优于对照组。Cho 等^[22]采用计算机软件辅助对脑卒中患者进行了多种注意训练,结果发现,综合注意训练较常规的作业和物理康复治疗,可更好地改善脑卒中患者的注意功能,且患者额顶叶脑电活动也显著改善。Zagavec 等^[23]也采用计算机针对脑卒中患者的选择性注意和分散注意进行了训练,训练 3 个月后,患者的警觉和选择性注意功能均有不同程度的改善。此外,还有研究者采用注意训练和其他综合认知功能训练相结合以改善患者的注意功能,如戚红艳等^[24]比较了护士与家属对脑卒中患者进行综合注意训练(包括猜测游戏、删除作业等数个训练任务)的疗效,干预 2 个月后,由护士进行训练的患者其注意功能显著优于由家属自行训练的患者,该研究从侧面反映了综合注意训练对改善患者注意功能的积极作用。上述研究提示,系统、综合、规范,且有一定持续性的综合注意训练可改善脑卒中患者的多种注意功能障碍。

(二)工作记忆训练

工作记忆是指人们可以在相对较短的时间内记住(并加工)有限信息,并据此指导下任务执行的能力。工作记忆与执行和注意功能存在密切的内在联系,由于这一特性,工作记忆训练对注意功能障碍的改善作用受到了研究者们的关注。Westerberg 等^[25]进行的一项随机对照研究发现,干预组患者在家利用计算机软件进行共约 5 周的视空间工作记忆和听觉工作记忆训练(包括对象排序、定位、倒背等任务),对照组仅行常规认知训练,结果发现,干预组患者的工作记忆和注意功能均显著优于未对照组。

(三)其他认知相关训练

1. 双重任务训练:双重任务(同时执行两个任务)相比于单

项任务,对执行者的注意负荷更强。Kim 等(2014)^[26]研究了双重任务训练是否对患者的注意和平衡功能有改善作用,训练前后,研究者用连线测验、Stroop 色词试验对患者的注意功能进行了评估,研究结果发现,进行双任务训练后,患者注意和平衡功能的评分均优于治疗前和未作双任务训练的对照组。但需要注意的是,该研究受执行功能(如冲突抑制)的影响较大,并不能特异地反映患者注意功能的情况。

2. 快速反应训练:针对连续出现的感觉刺激对象作出快速反应,需要患者在一段时间内保持主动注意,需要持续、选择、集中等多维度注意功能参与。Sturm 等^[27]采用计算机辅助的视、听觉反应训练(对具有某些特征的视、听觉刺激对象尽快做出按键反应)对脑卒中患者进行了为期 3 周的训练,结果发现,反应训练可提高患者在多种注意任务上(多种连续反应、对象特征比较任务等)的得分,且在训练结束 6 周后仍有持续效应,但该训练不能显著改善患者警觉任务得分。

3. 音乐疗法:对于人类来说,音乐被认为是最强的听觉刺激之一,且可能引发多种认知和情感加工过程,既往研究发现,音乐与其他训练相结合可能改善多种神经系统疾病患者的认知功能^[28]。Särkämö 等^[29]进行的一项随机、对照,并包含随访的临床研究,结果提示,在脑卒中发生后早期,坚持听音乐对患者包括注意功能在内的多种认知功能有改善作用,该研究在患者就诊后即随机分入音乐组、语言组或对照组,音乐组每天听 1 h(被试自己喜欢的)的音乐,语言组听大致同样时长的语言材料,对照组不接受听觉材料刺激,结果显示,音乐组、语言组和对照组患者随时间的进展,包括注意功能在内的多种认知功能均有显著改善;但干预 3 个月后,音乐组患者的集中注意能力显著优于对照组同时点,干预 6 个月后,音乐组患者的集中注意能力则显著优于语言组和对照组同时点。

(四)认知训练改善脑卒中患者注意功能障碍的 meta 分析

基于现有临床实验结果,Loetscher 等^[30]于 2013 年进行了一项 meta 分析,纳入了截止至 2012 年进行的随机对照研究,调查认知训练对改善脑卒中患者注意功能障碍的效果(该 meta 分析除外了针对空间忽视、仅评估驾驶技能、用音乐作为干预的研究)。分析结论认为认知训练对脑卒中患者的分散注意有一定的短期改善作用,但这种作用的持续性并不显著;而在改善其他注意功能方面,并未发现认知训练有显著的短期或持续效应。这项 meta 分析的结果还提示仍需要更多高质量临床研究证实认知训练改善注意功能的疗效。规范科学的训练方案、恰当的对照组、进行随访评估以分析训练的持续效应,以及纳入日常生活能力评估等指标以反映认知训练的迁移作用,应是今后临床试验中应着重关注的要点。

三、脑卒中患者(非空间)注意功能障碍的认知康复研究展望

(一)计算机、网络新技术在注意功能障碍康复中的应用

注意功能是一种高级的认知功能,涉及复杂的认知加工过程,同时和多种其他认知成分(如复杂运动、记忆等)存在深入和广泛的相互作用。虽然现有的注意康复训练研究已取得了一定初步成果,但其采用的材料和训练方式往往较抽象,常局限于某种感觉域或目标对象,且由于条件限制,患者参与训练的时间常较短(常见每天 1 h 左右,持续数周)。这些局限可能使训练的强度、持续性不够,且可能存在对患者综合运用多种

注意成分的能力训练不足、导致注意加工过程与执行现实生活任务时差异较大。近年来,高速发展的计算机和网络技术可能对解决这些问题给出了新的技术方案,比如虚拟现实技术可模拟现实生活场景和任务,并解决任务材料过于抽象的问题,而移动设备和可穿戴设备的高速发展,则给患者在日常活动中持续、灵活地进行认知训练提供了可能。将这些新技术与注意功能的认知神经机制理论相结合,并运用到认知康复训练中,或许会给脑卒中后注意功能障碍的认知康复训练带来新的进步。

(二)结合经颅磁刺激等物理因子治疗和认知训练治疗脑卒中后注意功能障碍

经颅磁刺激/电刺激是近年来发展较快的一种物理干预技术,其可相对无创地调控局部脑区神经元活动的兴奋性,并可有一定持续效应。近年来,已有研究报道经颅磁刺激/电刺激等治疗可改善患者脑卒中后的注意功能障碍^[31-33]。目前,此类研究报道仍不多,而将经颅磁刺激/电刺激与认知训练相结合的研究则更少。开展关于认知训练结合经颅磁刺激/电刺激对脑卒中患者的注意功能障碍的影响,以及经颅磁刺激/电刺激的安全性、耐受性、调控范围、最佳治疗剂量等的研究,有望给脑卒中后注意功能障碍的干预带来新进展。

(三)认知训练改善脑卒中患者注意功能障碍的神经机制研究

目前,虽然有个别研究在对脑卒中患者进行康复训练的同时分析了患者脑功能活动的变化情况,但现有的多数相关研究仅做了行为学评估,而未对认知训练干预注意功能的相关神经活动进行记录和分析。随着多种非侵入性记录脑结构和功能活动的技术的发展和普及(如核磁共振、脑电图、脑磁图等),将这些技术应用于脑卒中患者注意功能障碍的认知康复的神经机制研究,不仅有助于指导治疗效果的评估、治疗方案的制定,也对阐明注意功能的神经机制、神经系统的可塑性等认知神经科学问题有重要的价值。

参 考 文 献

- [1] 里德·亨特,亨利·埃利斯. 认知心理学基础:双语版[M]. 北京:人民邮电出版社, 2006:200-203.
- [2] 理查德·格里格. 心理学与生活[M]. 北京:人民邮电出版社, 2006:152-154.
- [3] Barker-Collo SL, Feigin VL, Lawes CM, et al. Attention deficits after incident stroke in the acute period: frequency across types of attention and relationships to patient characteristics and functional outcomes[J]. Top Stroke Rehabil, 2010, 17(6): 463-476. DOI: 10.1310/tsr1706-463.
- [4] Barker-Collo S, Feigin V, Lawes C, et al. Natural history of attention deficits and their influence on functional recovery from acute stages to 6 months after stroke[J]. Neuroepidemiology, 2010, 35(4): 255-262. DOI: 10.1159/000319894.
- [5] Hyndman D, Pickering RM, Ashburn A. The influence of attention deficits on functional recovery post stroke during the first 12 months after discharge from hospital[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 79(6): 656-663.
- [6] Hyndman D, Ashburn A. People with stroke living in the community: attention deficits, balance, ADL ability and falls[J]. Disabil Rehabil, 2003, 25(15): 817-822.
- [7] Stapleton T, Ashburn A, Stack E. A pilot study of attention deficits, balance control and falls in the subacute stage following stroke[J]. Clin Rehabil, 2001, 15(4): 437-444. DOI: 10.1191/026921501678310243.
- [8] Fisk G D, Owsley C, Menneker M. Vision, attention, and self-reported driving behaviors in community-dwelling stroke survivors[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2002, 83(4): 469-477.
- [9] Pearce SC, Stolwyk RJ, New PW, et al. Sleep disturbance and deficits of sustained attention following stroke[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2015, 38(1): 1-11. DOI: 10.1080/13803395.2015.1078295.
- [10] Robertson IH, Ridgeway V. Motor recovery after stroke depends on intact sustained attention: a 2-year follow-up study[J]. Neuropsychology, 1997, 11(2): 290-295.
- [11] Wade DT, Wood VA, Hewer RL. Recovery of cognitive function soon after stroke: a study of visual neglect, attention span and verbal recall[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1988, 51(1): 10-13.
- [12] 王丹丹,霍博雅. 脑卒中恢复期患者注意力缺陷与平衡功能、日常生活活动能力及跌倒的关系[J]. 广东医学, 2012, 33(7): 932-934.
- [13] Sivan M, Neumann V, Kent R, et al. Pharmacotherapy for treatment of attention deficits after non-progressive acquired brain injury. A systematic review[J]. Clin Rehabil, 2010, 24(2): 110-121. DOI: 10.1177/0269215509343234.
- [14] Korda RJ, Douglas JM. Attention deficits in stroke patients with aphasia[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 1997, 19(4): 525-542.
- [15] Rinne P, Hassan M, Goniotakis D, et al. Triple dissociation of attention networks in stroke according to lesion location[J]. Neurology, 2013, 81(9): 812-820. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182a2ca34.
- [16] Rushworth MF, Johansenberg H, Göbel SM, et al. The left parietal and premotor cortices: motor attention and selection[J]. Neuroimage, 2003, 20 Suppl 1(Suppl. 1): S89-S100.
- [17] Baldassarre A, Ramsey L, Rengachary J, et al. Dissociated functional connectivity profiles for motor and attention deficits in acute right-hemisphere stroke[J]. Brain, 2016, 139(7): 2024-2038. DOI: 10.1093/brain/aww107.
- [18] Balslev D, Odoj B, Karnath HO. Role of somatosensory cortex in visuospatial attention[J]. J Neurosci, 2013, 33(46): 18311-8. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1112-13.2013.
- [19] Bolton DaE, Staines WR. Attention-based modulation of tactile stimuli: a comparison between prefrontal lesion patients and healthy age-matched controls[J]. Neuropsychologia, 2014, 57(1): 101-111. DOI: 10.1016/j.neuropsychologia.2014.03.003.
- [20] Sohlberg MM, Mateer CA. Effectiveness of an attention-training program[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 1987, 9(2): 117-130.
- [21] Barker-Collo SL, Feigin VL, Lawes CM, et al. Reducing attention deficits after stroke using attention process training: a randomized controlled trial[J]. Stroke, 2009, 40(10): 3293-3298. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.558239.
- [22] Cho HY, Kim KT, Jung JH. Effects of computer assisted cognitive rehabilitation on brain wave, memory and attention of stroke patients: a randomized control trial[J]. J Phys Ther Sci, 2015, 27(4): 1029-1032. DOI: 10.1589/jpts.27.1029.
- [23] Starovasinik Žagavec B, Mlinarič Lešnik V, Goljar N. Training of selective attention in work-active stroke patients[J]. Int J Rehabil Res, 2015, 38(4): 370-372. DOI: 10.1097/MRR.0000000000000127.

- [24] 戚红艳,于建波,李学芳,等. 社区护理干预对脑卒中后注意力障碍患者康复效果的影响[J]. 中华全科医师杂志,2013,12(2). DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7368.2013.02.014.
- [25] Westerberg H, Jacobaeus H, Hirvikoski T, et al. Computerized working memory training after stroke--a pilot study[J]. Brain Inj, 2007, 21(1): 21-9. DOI: 10.1080/02699050601148726.
- [26] Kim D, Ko J, Woo Y. Effects of dual task training with visual restriction and an unstable base on the balance and attention of stroke patients[J]. J Phys Ther Sci, 2013, 25(12): 1579-82. DOI: 10.1589/jpts.25.1579.
- [27] Sturm W, Willmes K. Efficacy of a reaction training on various attentional and cognitive functions in stroke patients[J]. Neuropsychol Rehabil, 1991, 1(4): 259-280.
- [28] Stegemoller EL. Exploring a neuroplasticity model of music therapy [J]. J Music Ther, 2014, 51(3): 211-27. DOI: 10.1093/jmt/thu023.
- [29] Särkämö T, Tervaniemi M, Laitinen S, et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke [J]. Brain, 2008, 131(3): 866-876(11).
- [30] Loetscher T, Lincoln NB. Cognitive rehabilitation for attention deficits following stroke [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 5(4): 1738-44. DOI: 10.1002/14651858.CD002842.pub2.
- [31] Kang EK, Baek MJ, Kim S, et al. Non-invasive cortical stimulation improves post-stroke attention decline [J]. Restor Neurol Neurosci, 2009, 27(6): 645-650.
- [32] Au-Yeung SS, Wang J, Chen Y, et al. Transcranial direct current stimulation to primary motor area improves hand dexterity and selective attention in chronic stroke [J]. Am J Phys Med Rehabil, 2014, 93(12): 1057-1064. DOI: 10.1097/PHM.000000000000127.
- [33] Cao L, Fu W, Zhang Y, et al. Intermittent θ burst stimulation modulates resting-state functional connectivity in the attention network and promotes behavioral recovery in patients with visual spatial neglect [J]. Neuroreport, 2016, 27(17): 1261-1265. DOI: 10.1097/WNR.0000000000000689.

(修回日期:2018-12-12)

(本文编辑:阮仕衡)

· 外刊撷英 ·

Durability of antidepressant response of repetitive transcranial magnetic stimulation

BACKGROUND AND OBJECTIVE In cases of recalcitrant depression, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been shown to be of value as an additional treatment option. The durability of the antidepressant effects of rTMS is not yet clear. This meta-analysis was designed to better understand the efficacy of rTMS over time.

METHODS A literature review was completed for studies of rTMS for the treatment of depression. From this search, 23 articles, published between 2002 and 2018, were chosen for inclusion in the review. From the studies were extracted response rates at three, six and 12 months.

RESULTS After successful rTMS induction, among 732 patients from 18 studies, 66.5% demonstrated a sustained response at month three. Among the patients followed through six months, 52.9% were still responders, while, at 12 months, 46.3% were still responders. A positive predictor of a positive response at both three and six months was the inclusion of maintenance treatment. Compared to those who did not receive maintenance treatment, the response rates of those who received maintenance treatment were 35.8% higher at three months and 58.7% higher at six months.

CONCLUSION This systematic review and meta-analysis of studies of patients with depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation found that 66.5% were still responders at three months and 46.3% were responders at 12 months, with these results enhanced by maintenance therapy.

【摘自:Senova S, Cotovio G, Pascual-Leone A, et al. Durability of antidepressant response to repetitive transcranial magnetic stimulation: systemic review and meta-analysis. Brain Stim,2019,1-2,12(1): 119-128.】