

· 临床研究 ·

后顶叶皮质调控视空间注意功能的
经颅磁刺激研究

徐光青 兰月 陈正宏 赵江莉 黄东锋

【摘要】目的 探讨后顶叶皮质与视空间注意功能的关联性及其调控机制。**方法** 选取志愿受试者 40 例参加本实验,所有受试者均按照随机顺序对左、右侧后顶叶进行真、假刺激。于刺激前和每次刺激后(刺激后)对 40 例受试者进行神经行为学评价和注意网络测试,并对所获得的数据进行分析。**结果** 刺激前、后,受试者各项行为学评价差异均无统计学意义($P > 0.05$)。右侧真刺激与假刺激比较,空间提示状态下平均 RT 明显延长,差异具有统计学意义($t = 2.648, P < 0.05$);且右侧真刺激时与左侧真刺激时空间提示状态下的平均 RT 比较,差异有统计学意义($t = 3.689, P < 0.01$)。右侧 PPC 真刺激后,警觉网络效率($t = 2.843, P < 0.01$)及其比率($t = 2.841, P < 0.01$)明显降低,而左侧 PPC 真刺激后,警觉网络效率($t = 2.324, P < 0.05$)及其比率($t = 2.225, P < 0.05$)明显增强,且左侧与右侧真刺激后警觉网络效率及其比率比较,差异均也有统计学意义($P < 0.05$);定向网络——右侧 PPC 真刺激后,定向网络效率($t = 5.535, P < 0.01$)及其比率($t = 5.245, P < 0.01$)明显降低,左侧与右侧真刺激后定向网络效率及其比率比较,差异均也有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 后顶叶皮质主要与定向和警觉功能有关,具有明显的右侧半球优势。在双侧大脑半球同源脑区间,视空间注意认知过程存在竞争性抑制。

【关键词】 视空间注意; 后顶叶; 经颅磁刺激; 抑制

The posterior parietal cortex in visuospatial attention: study with continuous theta burst stimulation XU Guang-qing*, LAN Yue, CHEN Zheng-hong, ZHAO Jiang-li, HUANG Dong-feng. * Department of Rehabilitation Medicine, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

【Abstract】Objective To seek more direct evidence of the role of the posterior parietal cortex (PPC) in controlling visuospatial attention. **Methods** Forty healthy subjects took the Attention Network Test following continuous theta burst stimulation (cTBS) applied over the left or right PPC or sham stimulation. The Attention Network Test measures the alerting, orienting and executive control components of visual attention separately. **Results** Subjects responded to spatial cues significantly slower after cTBS. Alerting and orienting showed deficits after cTBS over the right PPC. cTBS over the left PPC resulted in significant improvements in alerting, but not in the orienting. Furthermore, there were significant differences in the alerting and orienting indices between cTBS over the left and right PPC, but not in the executive control index. **Conclusions** The results suggest that the right PPC is associated with spatial orienting and the alerting function. The findings supported the theory of inter-hemispheric competition for visuospatial attention. Visuospatial attention bias might be selectively modulated through cTBS.

【Key words】 Visuospatial attention; Posterior parietal cortex; Transcranial magnetic stimulation; Inhibition

两侧大脑半球的脑组织结构基本相同,但是功能结构却存在差异。临床资料显示,右侧后顶叶 (posterior parietal cortex, PPC) 病变发生视空间注意障碍的几率高于左侧,且更为严重^[1-3],据此可以推测,双侧大脑半球对视空间注意的加工过程不对称。Corbetta 等^[4]综合分析了临床和解剖资料并提出,右侧半球主要负责与视觉注意相关的非空间信息的加

工过程,而不是视空间注意的优势半球;也有研究认为,右侧 PPC 在空间定向任务中,只是辅助角色,而不是其关键脑区^[5]。持续短阵快速脉冲经颅磁刺激 (continuous theta burst stimulation, cTBS),作为一种新型的重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 模式,可以提供非常有价值的实验性“虚拟损害”模型^[6]。因此,本研究采用 cTBS 诱导 PPC“虚拟损害”后进行注意网络测试,旨在明确视空间注意的神经物质基础和功能定位的关系及其相互作用,并初步探讨 PPC 与视空间注意神经功能的关联机制。

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2013.09.004

基金项目:国家自然科学基金(81071608)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院康复医学科(徐光青、陈正宏、赵江莉、黄东锋);中山大学附属第三医院康复医学科(兰月)

对象与方法

一、研究对象

招募健康受试者 40 例,年龄 19~22 岁;教育时间 14~16 年;男 20 例,女 20 例。所有受试者均为中山大学中山医学院大学本科非心理学专业 2~4 年级学生,为右利手,裸眼或矫正后视力正常,无色盲或色弱,无器质性或功能性神经系统疾患,没有服用抗精神药物及滥用药物史。入组前均未接触过类似的相关实验。为能够集中精神认真配合试验,研究前受试者均得到较好的休息。本研究经中山大学附属第一医院临床研究伦理委员会的批准,所有受试者均签署知情同意书。

二、rTMS 干预

(一) 实验仪器

采用 Yiruide CCY-I 型磁刺激器(中国武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产)，“8”字形线圈,单线圈直径 7 cm,峰值刺激强度为 3 T。

(二) 运动阈值测定

受试者坐在椅子上,自然放松。将肌电记录电极放置在右侧拇短展肌肌腹处,同时使用参考电极,施加刺激时记录运动诱发电位。在肌肉静息状态下,将“8”字形线圈置于头顶左侧方 4 cm 处,由较小强度开始刺激,逐渐增加刺激强度,直到诱导出右侧拇指明显的外展活动。然后以每次约 1 cm 的微小距离移动线圈,找出连续 5 次刺激能够诱发最大波幅和最短潜伏期的适宜刺激部位(即拇指外展肌最大运动刺激区,一般位于 M1 区),然后逐渐减小输出强度进行刺激,直到找出连续 10 次刺激中有至少 5 次能引发右侧拇短展肌运动诱发电位至少 50 μ V 的最小刺激强度即为运动阈值(motor threshold, MT)。

(三) 刺激方案

采用刺激强度 80% MT 的 cTBS 刺激方案^[6],每 200 ms 重复 1 次,每重复 1 次连续刺激 3 个脉冲(刺激频率 50 Hz),每秒 15 个脉冲,共 600 个脉冲,约 40 s 完成刺激。采用国际 10/20 脑电图(electroencephalography, EEG)标准的 P3/P4 点作为 PPC 刺激位点。线圈采取无框支架固定,受试者取侧卧位,刺激侧向上,线圈手柄朝向前。真刺激时,刺激线圈与头皮平行(相切)摆放;假刺激时,刺激线圈与头皮垂直(呈 90°)摆放。每位受试者接受 2(刺激位置尾左侧 PPC,右侧 PPC)×2(刺激类型真刺激,假刺激)共 4 次重复刺激,依照随机顺序进行。

三、神经行为学评价

所有受试者在刺激前和每次刺激后(刺激后)均完成行为学问卷测试^[7],评价内容包括舒适感、疲劳感、焦

虑感、心情、刺激感和疼痛感,共 6 项。每项测试均依照 Likert 评分标准从 -3 分到 3 分共 7 个级别,-3 分表示不良感觉最强烈,3 分表示该项感觉最良好。

四、注意网络测试

采用注意网络测试(attention network test, ANT)范式^[8],注视点为屏幕中心处有一个“+”;暗示信号为“*”,按出现的位置以及有无区分 4 种条件,双重暗示或空间暗示时,暗示信号出现的位置垂直视角为 5°;靶刺激为中间位置的箭头,按照靶刺激周围箭头方向一致与否分为 3 种条件,靶刺激出现的位置垂直视角为 1.06°,靶刺激箭头水平长度视角为 0.58°,箭头间距视角为 0.06°,靶刺激与周围箭头总的水平长度视角为 3.27°。每一次试验程序包括 5 个事件,第一步屏幕中心呈现注视点“+”(400~1600 ms),第二步呈现暗示(100 ms),第三步呈现中心的注视点(400 ms),第四步靶刺激呈现,当被试者按键反应后靶刺激立即消失,但这段的时间不超过 2700 ms,第五步屏幕中心呈现注视点,每一个试验程序总时间约 4000 ms。

试验在安静、暗光的环境中完成,应用 E-prime 实验软件呈现刺激,包括中心注视点、提示及靶刺激。受试者舒适地坐在刺激屏幕前约 65 cm。整个实验总计 312 轮试验,共约 30 min,包括练习 24 次,每次对刺激反应后均有是否正确反馈;正式实验 288 次,分为 3 个阶段进行,中间休息 5 min,对刺激反应后没有反馈,每个模块的刺激为 96 次(4 暗示类型×2 靶刺激位置×2 靶刺激方向×3 箭头类型×2 次重复)。

五、数据分析

对靶刺激反应错误超过 20% 的实验模块不计入分析,每次错误反应和反应时(reaction time, RT)超过 1500 ms 或少于 200 ms 的数据删除^[8]。注意网络效率计算:警觉网络效率=无提示条件的 RT-双重提示条件的 RT;定向网络效率=中心提示条件的 RT-空间提示条件的 RT;执行控制网络效率=方向不一致的靶刺激条件的 RT-方向一致的靶刺激条件的 RT。

采用 SPSS 17.0 版统计学软件进行统计学分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,双侧检验。不同提示和靶刺激状态的平均 RT 和不同注意网络效率及其比率,采用 2(刺激位置为左侧 PPC,右侧 PPC)×2(刺激类型为真刺激,假刺激)两因素重复测量方差分析和简单效应分析检验。

结 果

一、神经行为学评价

刺激前、后,受试者各项行为学评价差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 刺激前、后受试者行为学评价指标比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	舒适感	疲劳感	焦虑感	心情	刺激感	疼痛
刺激前	40	0.43 ± 1.55	1.00 ± 1.49	0.23 ± 1.44	0.98 ± 1.44	0.15 ± 1.48	0.27 ± 1.47
假刺激	40	0.60 ± 1.52	0.77 ± 1.48	0.37 ± 1.46	0.90 ± 1.32	0.60 ± 1.43	0.65 ± 1.46
左侧真刺激	40	0.98 ± 1.39	0.73 ± 1.60	0.33 ± 1.56	0.47 ± 1.60	0.30 ± 1.45	0.32 ± 1.59
右侧真刺激	40	0.40 ± 1.52	0.67 ± 1.46	0.52 ± 1.49	1.20 ± 1.20	0.38 ± 1.53	0.27 ± 1.55

表 2 不同提示状态和靶刺激类型平均 RT 的比较(ms, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	无提示	中心提示	双重提示	空间提示	单个靶	方向一致靶	方向不一致靶
左侧假刺激	40	514.2 ± 60.4	471.1 ± 62.2	463.2 ± 61.5	424.4 ± 59.6	449.5 ± 54.5	502.4 ± 66.8	561.0 ± 63.9
右侧假刺激	40	514.2 ± 41.2	465.1 ± 43.5	458.5 ± 43.1	420.6 ± 47.7	446.7 ± 40.6	497.4 ± 47.5	557.5 ± 53.7
左侧真刺激	40	526.1 ± 73.0	474.6 ± 73.2	461.2 ± 64.5	426.7 ± 56.0	447.9 ± 53.8	505.0 ± 73.0	557.6 ± 85.2
右侧真刺激	40	495.6 ± 57.5	465.4 ± 50.8	458.4 ± 45.1	455.3 ± 55.5 ^{ab}	439.0 ± 45.3	501.4 ± 57.6	557.8 ± 68.4

注:与同侧假刺激比较,^a $P < 0.05$;与左侧真刺激间比较,^b $P < 0.01$

二、不同提示状态和靶刺激类型的平均反应时比较

对于不同提示状态和靶刺激类型下平均 RT,分别进行了 2(左侧 PPC,右侧 PPC) × 2(真刺激,假刺激)次重复测量方差分析,结果显示,空间提示状态下平均 RT 在刺激位置与刺激类型之间的交互作用显著($F = 5.896, P < 0.05$)。进一步简单效应分析表明,右侧 PPC 真刺激与假刺激比较,空间提示状态下平均 RT 明显延长,差异具有统计学意义($t = 2.648, P < 0.05$);且右侧真刺激时与左侧真刺激时空间提示状态下的平均 RT 比较,差异有统计学意义($t = 3.689, P < 0.01$),详见表 2。

三、注意网络效率及其比率比较

对于注意网络效率及其比率,分别进行了 2(左侧 PPC,右侧 PPC) × 2(真刺激,假刺激)次重复测量方差分析,结果显示,警觉效率($F = 13.085, P < 0.01$)及其比率($F = 12.838, P < 0.01$)和定向效率($F = 10.663, P < 0.01$)及其比率($F = 10.801, P < 0.01$)在刺激位置和刺激类型之间存在交互作用。进一步简单效应分析表明:(1)警觉网络——右侧 PPC 真刺激后,警觉网络效率($t = 2.843, P < 0.01$)及其比率($t = 2.841, P < 0.01$)明显降低,而左侧 PPC 真刺激后,警觉网络效率($t = 2.324, P < 0.05$)及其比率($t = 2.225, P < 0.05$)明显增强,且左侧与右侧真刺激警觉网络效率($t = 3.899, P < 0.01$)及其比率($t = 3.857, P < 0.01$)比较,差异均也有统计学意义($P < 0.05$);(2)定向网络——右侧 PPC 真刺激后,定向网络效率($t = 5.535, P < 0.01$)及其比率($t = 5.245, P < 0.01$)明显降低,左侧与右侧真刺激后定向网络效率及其比率比较,差异均也有统计学意义($P < 0.05$)。详见表 3 和表 4。

表 3 注意网络效率比较(ms, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	警觉网络效率	定向网络效率	执行网络效率
左侧假刺激	40	50.9 ± 21.0	46.6 ± 19.4	58.7 ± 22.9
右侧假刺激	40	55.7 ± 19.4	44.6 ± 20.7	60.1 ± 21.9
左侧真刺激	40	65.2 ± 32.8 ^a	47.9 ± 43.1	52.6 ± 27.9
右侧真刺激	40	38.1 ± 33.4 ^{bc}	10.1 ± 31.2 ^{bc}	56.4 ± 29.0

注:与同侧假刺激比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与右侧真刺激比较,^c $P < 0.01$

表 4 注意网络效率比率比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	警觉网络比率	定向网络比率	执行网络比率
左侧假刺激	40	0.101 ± 0.043	0.091 ± 0.038	0.117 ± 0.052
右侧假刺激	40	0.111 ± 0.040	0.088 ± 0.041	0.118 ± 0.044
左侧真刺激	40	0.129 ± 0.063 ^a	0.092 ± 0.077	0.104 ± 0.052
右侧真刺激	40	0.074 ± 0.069 ^{bc}	0.021 ± 0.061 ^{bc}	0.113 ± 0.055

注:与同侧假刺激比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与右侧真刺激比较,^c $P < 0.01$

讨 论

本研究在对健康受试者进行 PPC-cTBS 刺激后,采用 ANT 范式测评视空间注意的变化,结果提示,cTBS 所诱导的右侧 PPC“虚拟损害”可导致空间提示状态下 RT 明显延长,且损害警觉和定向功能;相反,左侧 PPC 接受刺激后,出现警觉功能增强,而定向功能却没有明显改变。

TMS 是一种无痛无创的磁刺激技术,本研究中,40 名受试者均顺利完成了所有 cTBS 处理,虽然有 4 名受试者出现轻微的头痛、头昏等不适,但是并没有影响 ANT 任务的检测,并且在 ANT 测试结束后再次询问,头痛、头昏等症状均完全消失。刺激前和假刺激时的 Likert 评分与真刺激时比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明 cTBS 模式是安全的。另外,对右侧 PPC 刺激后,空间提示状态下反应速度变慢,这可能是

因为 cTBS 对刺激部位皮质活动的抑制作用是非常局限的,并不会广泛地干扰大脑皮质的正常活动。

视空间注意障碍往往与 PPC 损害有关,临床上会出现包括空间忽略、Gerstmann 综合征在内的一系列表现,且右侧半球(非优势半球)病变发生视空间注意障碍的几率比优势半球病更高,且更为严重^[1-3],因此,视空间注意认知过程可能存在双侧半球不对称性。Sack 等^[9]将 rTMS 与 fMRI 成像相结合,对视空间注意功能的大脑皮质定位进行研究,发现双侧顶叶后部皮质均参与视空间注意过程,但是右侧(非优势半球)更具功能优势。本课题组以前的研究发现^[10-11],局灶性 PPC 损害患者定向网络效率受损明显,提示空间定向功能相对特定的脑功能区位于 PPC。在本研究中,右侧 PPC-cTBS 刺激后,空间提示状态下 RT 延长,支持右侧 PPC 可能是空间注意的关键脑区。实验研究证实,视空间注意过程是通过两侧大脑半球的额顶网络共同实现的^[3,12]。

本研究发现,cTBS 诱导的右侧 PPC“虚拟损害”出现警觉和定向功能受损,但是对执行功能没有影响;相反,左侧 PPC 被抑制反而出现警觉效率增强,提示在双侧大脑半球同源脑区间,视空间注意认知过程存在竞争性抑制。要更好地解释这个现象,还有待进一步的功能成像研究。

参 考 文 献

- [1] Ringman JM, Saver JL, Woolson RF, et al. Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in acute stroke cohort. *Neurology*, 2004, 63: 468-474.
- [2] Kleinm JT, Newhart M, Davis C, et al. Right hemispatial neglect: frequency and characterization following acute left hemisphere stroke. *Brain Cogn*, 2007, 64: 50-59.
- [3] Siman-Tov T, Mendelsohn A, Schonberg T, et al. Bihemispheric left ward bias in a visuospatial attention-related network. *J Neurosci*, 2007, 27: 11271-11278.
- [4] Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3: 201-215.
- [5] Thut G, Nietzel A, Pascual-Leone A. Dorsal posterior parietal rTMS affects voluntary orienting of visuospatial attention. *Cereb Cortex*, 2005, 15: 628-638.
- [6] Xu G, Lan Y, Huang D, et al. The study on the frontoparietal networks by continuous theta burst stimulation in healthy human subjects. *Behav Brain Res*, 2013, 240: 60-68.
- [7] Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS ONE*, 2009, 4: e6725.
- [8] Fan J, McCandliss BD, Sommer T, et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*, 2002, 14: 340-347.
- [9] Sack AT, Sperling JM, Prvulovic D, et al. Tracking the mind's image in the brain II: transcranial magnetic stimulation reveals parietal asymmetry in visuospatial imagery. *Neurosci*, 2002, 35: 195-204.
- [10] Xu GQ, Lan Y, Huang DF, et al. Visuospatial attention deficit in patients with local brain lesions. *Brain Res*, 2010, 1322: 153-159.
- [11] 徐光青,兰月,陈少贞,等. 脑额顶网络损害患者视空间注意功能障碍的研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2011, 33: 122-125.
- [12] Halligan PW, Fink GR, Marshall JC, et al. Spatial cognition: evidence from visual neglect. *Trends Cogn Sci*, 2003, 7: 125-133.

(修回日期:2013-08-12)

(本文编辑:阮仕衡)

· 外刊摘英 ·

Recovery of posttraumatic migraine

BACKGROUND AND OBJECTIVE Headache is the most commonly reported symptom after a concussion. This study compared athletes with concussions who presented with versus without posttraumatic migraines.

METHODS The study included 344 student-athletes between the ages of 12 and 25 years of age, all of whom had sustained a mild traumatic brain injury (TBI) during athletic competition. Subjects were included in a posttraumatic migraine group if they reported the presence of headache, nausea and either photophobia or phonophobia on the day after the concussion. Patients reporting headaches without other migraine like symptoms were classified as a headache group. Those not reporting headaches were placed in a no headache group. Testing was completed for all subjects using the Balance Error Scoring System, the Standardized Assessment of Concussion and a graded symptom checklist to evaluate balance performance, cognition and symptoms at baseline, at the time of injury, after the event and at days one, two, three, five, seven and 90.

RESULTS Patients with posttraumatic migraine obtained greater symptom severity scores than did headache and no headache patients at the time of injury, after the event and through day seven ($P < 0.001$ for all comparisons). No significant differences between the headache and no headache groups were observed beyond day three. Further, no group differences were seen in balance performance ($P = 0.43$) or cognitive testing ($P = 0.200$) over time. Female patients were 2.13 times more likely than males report posttraumatic migraine following concussion.

CONCLUSION This study of patients with concussion found that athletes suffering from posttraumatic migraine take longer to recover from overall symptom severity than do those experiencing simple posttraumatic headaches or no headaches.

[摘自: Mihalik JP, Register-Mihalik J, Kerr ZY, et al. Recovery of posttraumatic migraine characteristics in patients after mild traumatic brain injury. *Am J Sports Med*, 2013, 41: 1490-1496.]