

· 临床研究 ·

脑额顶网络损害患者视空间注意功能障碍的研究

徐光青 兰月 陈少贞 裴中 陈玲 黄东锋

【摘要】目的 探讨额顶网络损害患者视空间注意网络的解剖和功能定位及其相互影响。**方法** 采用注意网络测试任务,对 13 例局灶性额叶损害和 12 例顶叶损害患者进行网络效率测试,并与 30 例正常对照组的注意网络测试结果相比较。**结果** 额顶网络损害患者不同提示和刺激类型的平均反应时间均明显比正常对照组慢($P < 0.05$);警觉和定向网络效率及其比率也均明显受损($P < 0.01$)。额叶损害患者执行网络效率及其比率与正常对照组比较明显受损($P < 0.01$),而顶叶损害患者没有受损,反而网络效率比率还增强($P < 0.01$)。**结论** 额顶网络与警觉和定向网络功能有关,而执行控制网络主要与额叶活动有关,并且注意网络测试是研究视觉注意认知过程的有效任务和工具。

【关键词】 视空间注意; 额顶网络; 脑损害; 注意网络测试

Visuospatial attention deficit in patients with frontoparietal network lesions: Evidence from the attention network test XU Guang-qing*, LAN Yue, CHEN Shao-zhen, PEI Zhong, CHEN Ling, HUANG Dong-feng.

* Department of Neurology, The First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

Corresponding author: PEI Zhong, Email: peizhong@mail.sysu.edu.cn

【Abstract】 Objective To probe deficits in visuospatial attention using an attention network test (ANT) in patients with frontoparietal network lesions. **Methods** The ANT was used to measure the alertness, orienting and executive control abilities of 25 patients with local brain lesions, including 13 with frontal and 12 with parietal damage. Their results were compared with those of health adults. **Results** During ANT tasks, the patients' responses were significantly slower on each cue and target condition than controls', and showed deficits in their alerting and orienting networks. The efficiency of executive control was impaired in patients with frontal lesions, but increased with parietal lesions. **Conclusions** These findings suggest that the frontoparietal network is involved in alerting and orienting, but the executive control function may be selectively associated with the frontal lobe. ANT is an efficient tool for studying visual attention and cognition.

【Key words】 Visuospatial attention; Frontoparietal networks; Brain lesions; Attention network tests

视空间注意是心理活动或意识对一定视觉对象空间位置信息的指向和集中,是大脑特定功能区对相关视觉刺激加工的资源进行适当分配的过程。动物单细胞记录和人类脑功能成像研究结果证实,客观物体的空间位置关系及其空间运动的识别与额顶网络有关^[1-3],往往被称为 Where 通道。因此,Where 通道受损的局灶性脑损害患者会出现视空间注意功能紊乱,损害部位涉及额顶区,临床上会出现包括空间忽略、Gerstmann 综合征等在内的一系列视空间注意障碍表现。Posner 和 Petersen 等^[4-5]提出注意网络可作为一个特别的系统在脑内有其特定的解剖和功能区域,他

们将注意网络分为三个功能网络,即警觉、定向和执行控制网络。警觉是指维持一个灵敏状态以接受信息的传入,定向是指从传入的感觉中选择信息,执行控制是指解决反应中的冲突。基于此理论,Fan 等^[6]结合经典的 Flank 范式设计了注意网络测试(attention network test, ANT)任务,可以有效地测验注意的警觉、定向和执行控制网络功能,并且在成人、儿童、广泛脑损害患者及灵长类动物中得到验证^[6-10]。本研究采用 ANT 范式,探讨额顶网络局灶性脑损害患者视空间注意网络的解剖和功能定位及其相互影响。

对象与方法

一、研究对象

选取 25 例局灶性脑损害患者,均为右利手,其中顶叶损害组 12 例[男 7 例,女 5 例;年龄(36.5 ± 9.1)岁;受教育时间为(10.9 ± 2.7)年],病灶完全局限在后顶叶,以顶内沟为中心;额叶损害组 13 例[男 6 例,

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.02.014

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071608)

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院神经内科(徐光青、裴中、陈玲),康复医学科(徐光青、陈少贞、黄东锋);中山大学附属第三医院康复医学科(兰月)

通信作者:裴中, Email: peizhong@mail.sysu.edu.cn

女 7 例;年龄(36.6 ± 9.5)岁;受教育时间为(10.4 ± 3.1)年],病灶严格局限在额叶,以额眼区为中心。所有受试病例均经 MRI 或/和 CT 检查明确证实为颅内原发性肿瘤,且瘤体局限(直径 < 7 cm),没有占位效应。局灶性损害的体积测量和定位:使用受试者的 MRI/CT 结构图像在 Damasio 模板系统下测定,要求严格局限于对应脑区。病例筛选过程中,要求负责病例入选的研究者、本院的神经影像专家和临床神经病学专家对诊断和定位意见完全统一,病例方可入选。另外选择 30 名健康成年人作为对照组[男 17 例,女 13 例;年龄(38.1 ± 8.9)岁;受教育时间为(10.7 ± 3.9)年],均为右利手。入选标准:①年龄范围 20 ~ 50 岁;②非外伤性单侧损害,经临床资料及 MRI 或/和 CT 检查明确诊断;③无精神病及服用抗精神药物病史;④无严重的认知功能障碍和失语;⑤视力正常或矫正视力正常。对照组及各试验组之间在年龄、性别、受教育时间及利手等方面差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。所有患者均在术前进行检测,并签署知情同意书,研究已获中山大学附属第一医院临床研究伦理委员会的批准。

二、ANT 方案

采用 Fan 等^[6]设计的注意网络测试范式进行实验,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。

三、实验程序

ANT 实验在安静、暗光的环境中进行,应用 E-prime 实验软件编程,采用联想电脑、43 cm 方屏显示器呈现刺激,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是否有正确的反馈;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 $\times$ 2 靶刺激位置 $\times$ 2 靶刺激方向 $\times$ 3 箭头类型 $\times$ 2 次重复)。

四、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超过 1500 ms 或少于 100 ms 的数据均予以删除。根据 Fan 等^[6]设计的 ANT 原理,注意网络的警觉、定向和执行控制功能的效率可以通过不同条件下的反应时减法算出:警觉网络效率 = 无提示条件的 RT - 双重提示条件的 RT,这是因为在有提示条件时,会使注意力集中于靶子将出现的位置,从而使反应时间较无条件时减少(警觉作用);定向网络效率 = 中心提示条件的 RT - 空间提示条件的 RT,这是因为有效空间提示条件会提供定位的信息;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。当靶箭头与其两侧的箭头方向不一致时,注意网络需要解决这种冲突,反应时间较方向一致条件的长。

五、统计学分析

采用 SPSS 17.0 版统计软件进行统计分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义,采用双侧检验。各组之间不同提示和刺激状态的平均 RT 和不同注意网络效率及其比率采用单因素方差分析(One-way ANOVA)和 Post Hoc 检验。

结 果

一、各组间不同提示状态和刺激类型的平均反应时比较

每一种提示状态下,对照组比额叶损害组和顶叶损害组患者的平均反应时均明显短,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而额叶损害组和顶叶损害组之间比较,平均反应时差异无统计学意义($P > 0.05$)。每一种靶刺激类型,额叶损害组和顶叶损害组患者与对照组比较,平均反应时均明显延长,差异具有统计学意义($P < 0.01$);而额叶损害组和顶叶损害组之间比较,平均反应时差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 2。

表 1 3 组的一般资料比较

组 别	例数	性别(例)		利手(例)		脑损害侧(例)		脑损害类型(例)		年龄(岁)	受教育年限(年)
		男	女	左	右	左	右	脑膜瘤	脑胶质瘤		
对照组	30	17	13	0	30	—	—	—	—	38.1 ± 8.9	10.7 ± 3.9
额叶损害组	13	6	7	0	13	4	9	4	9	36.6 ± 9.5	10.4 ± 3.1
顶叶损害组	12	7	5	0	12	8	4	5	7	36.5 ± 9.1	10.9 ± 2.7

表 2 3 组间不同提示状态和靶刺激类型反应时比较(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
对照组	30	587.3 $\pm$ 35.0	536.5 $\pm$ 34.5	526.3 $\pm$ 33.8	488.4 $\pm$ 34.9	498.0 $\pm$ 42.5	569.4 $\pm$ 28.0	673.9 $\pm$ 37.4
额叶损害组	13	748.4 $\pm$ 175.0 ^a	708.0 $\pm$ 171.7 ^a	724.5 $\pm$ 178.3 ^b	686.7 $\pm$ 161.7 ^b	677.1 $\pm$ 162.6 ^b	757.1 $\pm$ 174.8 ^b	930.2 $\pm$ 191.8 ^b
顶叶损害组	12	742.2 $\pm$ 53.6 ^b	680.7 $\pm$ 42.9 ^b	726.0 $\pm$ 55.3 ^b	706.8 $\pm$ 47.7 ^b	663.3 $\pm$ 53.2 ^b	748.1 $\pm$ 43.2 ^b	770.6 $\pm$ 148.9 ^b

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$

二、各组间注意网络效率及其比率比较

额叶损害组和顶叶损害组患者与对照组比较,警觉和定向网络效率及其比率均明显受损,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。额叶损害患者与对照组比较,执行控制网络效率及其比率也均明显受损,差异具有统计学意义($P < 0.01$);顶叶损害患者与对照组比较,执行控制网络效率差异无统计学意义($P > 0.05$),而执行控制网络效率比率却比健康人群明显增强,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。额叶损害患者与顶叶损害患者间比较,定向和执行控制网络效率及其比率差异具有统计学意义($P < 0.01$),而警觉网络效率及其比率差异无统计学意义($P > 0.05$)。详见表 3。

讨 论

我们采用 ANT 范式测量评价额顶网络局灶性脑损害患者视空间注意网络警觉、定向和执行控制网络效率的改变,发现额叶损害和顶叶损害患者警觉和定向网络功能均受损,但是只有额叶损害患者执行控制网络效率受损,而顶叶损害患者的执行控制网络功能出现增强。

额顶通路受损的局灶性脑损害患者会出现视空间注意功能紊乱,损害部位常常涉及额、顶区,临床上会出现包括空间忽略、Gerstmann 综合征等在内的一系列视空间注意障碍表现^[11-12]。本研究发现,额顶网络受损患者进行 ANT 测试结果显示在每一种暗示状态和靶刺激类型下,其反应时均较正常成人延长,这同以上研究结果一致,进一步证明额顶网络参与了视空间注意功能活动。

Posner 注意网络模型强调视空间注意是由解剖和功能相对独立的三个网络成分组成,ANT 可以用来评价这三个注意网络,并且这些网络之间的行为功能也相对独立,而且对应其相应的脑功能区。警觉网络

功能主要与额叶和顶叶皮质的神经活动有关^[13];定向网络主要位于顶叶和额叶视区^[14-15];而执行控制任务常常激活前扣带皮质及额前皮质外侧部等^[16]。本研究结果显示,局灶性额叶损害患者执行控制网络效率受损明显,而顶叶损害患者不仅没有受损,令人惊奇的是其执行网络效率比率甚至较正常成人还有增强,提示执行控制功能相对特定的脑功能区位于额叶。神经影像研究结果显示,前额皮质-前扣带回皮质环路是解决冲突和执行活动的首要脑功能区^[17-18],越明显的冲突任务前扣带皮质激活越明显^[16]。本研究结果与以上神经影像研究是一致的,说明额叶特别是前额叶是执行功能重要的神经基础,而顶叶损害患者出现执行控制功能增强的现象,并不能简单地认为额顶网络不参与执行任务。在正常情况下,两侧大脑半球对应的皮质功能区或同侧半球的相关皮质功能区处于相互制约的平衡状态,顶叶损害导致对额叶的竞争性抑制减弱甚或消失可能是执行能力增强的原因。

虽然视空间注意网络的三个功能成分是相对独立的并与各自相应的脑功能区活动有关,但是各网络之间又相互联系并相互干扰^[19],并且脑功能区还有重叠,Fan 等^[12]采用 ANT 任务进行功能影像研究发现参与警觉和定向注意活动的脑功能区部分重叠。本研究结果进一步证实了以上结论,局灶性额叶损害和顶叶损害患者警觉和定向网络效率均明显受损。只是顶叶损害患者定向网络效率受损更严重,说明额叶虽然参与了定向注意功能活动,但是顶叶才是主要的定向网络脑功能区,这与临床实践中发现的空间忽略、Gerstmann 综合征等主要为后顶叶损害是一致的。另外,也有研究显示警觉成分还可以提高定向网络效率^[20],这些结果充分说明视空间注意网络成分既相对独立,又相互影响,既有分离,又有重叠。

表 3 3 组间注意网络效率及其比率比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	警觉网络效率	定向网络效率	执行网络效率	警觉网络比率	定向网络比率	执行网络比率
对照组	30	61.0 $\pm$ 27.9	48.0 $\pm$ 17.2	104.5 $\pm$ 19.4	0.11 $\pm$ 0.05	0.08 $\pm$ 0.03	0.18 $\pm$ 0.03
额叶损害组	13	23.8 $\pm$ 11.8 ^b	21.3 $\pm$ 29.1 ^b	173.1 $\pm$ 56.2 ^b	0.03 $\pm$ 0.02 ^b	0.03 $\pm$ 0.04 ^b	0.24 $\pm$ 0.09 ^b
顶叶损害组	12	16.2 $\pm$ 19.6 ^b	-26.0 $\pm$ 27.0 ^{bd}	91.0 $\pm$ 37.1 ^d	0.02 $\pm$ 0.02 ^b	-0.03 $\pm$ 0.03 ^{bd}	0.11 $\pm$ 0.03 ^{bd}

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$,^b $P < 0.01$;与额叶损害组比较,^c $P < 0.05$,^d $P < 0.01$

本研究进一步证实注意网络测试是研究视觉注意认知过程的有效任务和工具,并且可以应用于局灶性脑损害患者注意障碍的测量。局灶性脑损害是研究脑认知功能非常有价值的模型;这种研究方法或策略可以作为研究其他认知过程的模型。

参 考 文 献

- [1] Itti L, Koch C. Computational modelling of visual attention. *Nat Rev Neurosci*, 2001, 2: 194-203.
- [2] He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect. *Neuron*, 2007, 53: 905-918.
- [3] Bressler SL, Tang W, Sylvester C, et al. Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention. *J Neurosci*, 2008, 28: 10056-10061.
- [4] Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain. *Annu Rev Neurosci*, 1990, 13: 25-42.
- [5] Posner MI, Rothbart MK. Research on attention networks as a model for the integration of psychological science. *Annu Rev Psychol*, 2007, 58: 1-23.
- [6] Fan J, McCandliss BD, Sommer T, et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J Cogn Neurosci*, 2002, 14: 340-347.
- [7] Fernandez-Duque D, Black SE. Attentional networks in normal aging and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, 2006, 20: 133-143.
- [8] Halterman CI, Langan J, Drew A, et al. Tracking the recovery of visuospatial attention deficits in mild traumatic brain injury. *Brain*, 2006, 129: 747-753.
- [9] Johnson KA, Robertson IH, Barry E, et al. Impaired conflict resolution and alerting in children with ADHD: evidence from the Attention Network Task (ANT). *J Child Psychol Psychiatry*, 2008, 49: 1339-1347.
- [10] Neuhaus AH, Koehler S, Opgen-Rhein C, et al. Selective anterior cingulate cortex deficit during conflict solution in schizophrenia: an event-related potential study. *J Psychiatr Res*, 2007, 41: 635-644.
- [11] Oliveri M, Rossini PM, Filippi MM, et al. Time-dependent activation of parieto-frontal networks for directing attention to tactile space. A study with paired transcranial magnetic stimulation pulses in right-brain-damaged patients with extinction. *Brain*, 2000, 123: 1939-1947.
- [12] Fan J, McCandliss BD, Fossella JA, et al. The activation of attentional networks. *Neuroimage*, 2005, 26: 471-479.
- [13] Sturm W, Willmes K. On the functional neuroanatomy of intrinsic and phasic alertness. *Neuroimage*, 2001, 14: S76-S84.
- [14] Posner MI, Walker JA, Friedrich FJ, et al. Effects of parietal injury on covert orienting of attention. *J Neurosci*, 1984, 4: 1863-1874.
- [15] Yantis S, Schwarzbach J, Serences JT, et al. Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts. *Nat Neurosci*, 2002, 5: 995-1002.
- [16] Fan J, Fossella J, Sommer T, et al. Mapping the genetic variation of executive attention onto brain activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100: 7406-7411.
- [17] Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF, et al. Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97: 8728-8733.
- [18] Fan J, Flombaum JI, McCandliss BD, et al. Cognitive and brain consequences of conflict. *Neuroimage*, 2003, 18: 42-57.
- [19] Fan J, Kolster R, Ghajar J, et al. Response anticipation and response conflict: an event-related potential and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci*, 2007, 27: 2272-2282.
- [20] Fuentes LJ, Campoy G. The time course of alerting effect over orienting in the attention network test. *Exp Brain Res*, 2008, 185: 667-672.

(修回日期:2010-10-25)

(本文编辑:松 明)

经颅磁刺激联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑的疗效观察

朱毅平 蔡敏 林敏 钱敏才 沈鑫华 章建峰 杨胜良

【摘要】目的 观察重复经颅磁刺激(rTMS)联合帕罗西汀治疗广泛性焦虑(GAD)的疗效及安全性。**方法** 共选取在我院治疗的GAD患者70例,采用随机数字表法将其分为治疗组及对照组,每组35例。2组患者均于入院后每天早餐后口服帕罗西汀,有睡眠障碍者允许睡前服用唑吡坦;治疗组在上述基础上,于入院后第2周至第3周期间,每天给予1次rTMS治疗(周六、周日除外),共治疗10次。于入选时及治疗1,2,4周时分别采用汉密顿焦虑量表(HAMA)、临床疗效总评量表(CGI-SI)对2组患者进行评定;于治疗第4周末复查各组患者血常规、肝、肾功能及心、脑电图。**结果** 2组患者分别经4周治疗后,发现治疗组治愈率、有效率均显著优于对照组($P < 0.05$),并且还发现rTMS对改善GAD患者睡眠也有促进作用。在4周治疗期间,2组患者均有头痛(头晕)、血压升高等副反应发生,但程度均比较轻微,组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗4周后2组患者均未发现血常

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2011.02.015

基金项目:湖州市科技局资助项目(2008YS15)

作者单位:313000 湖州,浙江省湖州市第三人民医院