

低频重复经颅磁刺激治疗视觉空间忽略的临床研究*

宋为群^{1,2} 李永忠^{3,5} 杜博琪⁴ 徐倩¹ 杜巨豹¹ 潘钰¹ 吴东宇¹
杨远滨¹ 周景升¹ 罗跃嘉⁴ 王茂斌¹

摘要 目的:采用低频重复经颅磁刺激(rTMS)对视觉空间忽略的患者进行治疗,通过行为学方法观察其治疗前后忽略的变化并探讨其脑机制。**方法:**14例脑血管意外后伴视觉空间忽略两周后无自然恢复的患者,分为治疗组和对照组各7例,治疗组采用rTMS进行治疗,刺激强度为运动阈值的90%,频率0.5Hz,刺激位点位于患者健侧大脑的顶叶后部(EEG10-20标准的P3点)。每次治疗15min,每天2次,连续治疗2周。并连续观察治疗两周后忽略的变化情况。**结果:**经过rTMS对左侧大脑的顶叶后部进行连续刺激两周后,患者的忽略明显改善。其中线段划消及直线二等分测试均表现为治疗前后有明显的差异。**结论:**使用rTMS后,患者的视觉空间忽略明显改善。经颅磁刺激治疗作为一种无创性的治疗方法,对视觉空间忽略有效。本结果支持注意网络的半球竞争理论。

关键词 视觉空间忽略;低频重复经颅磁刺激;卒中;康复

中图分类号:R454,R743.3 文献标识码:A 文章编号:1001-1242(2007)-06-0483-04



宋为群 主任医师
北京宣武医院康复医学科
本期特约执行编委

Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with visual spatial neglect/
SONG Weiqun, LI Yongzhong, DU Boqi, et al.//*Chinese Journal of Rehabilitation Medicine*, 2007, 22 (6):
483-486

Abstract Objective: To investigate the effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on patients with visual spatial neglect and to explore the potential mechanisms of the visual spatial neglect. **Method:** Fourteen patients with visual spatial neglect whose symptoms were not eliminated naturally had been involved in this study. They were divided into two groups as control group and treatment group. The treatment group was treated with low frequency repetitive rTMS for 2 weeks, two times a day and 15 minutes each, the frequency of the stimulation is 0.5Hz. The stimulant position is the left posterior parietal cortex (ie. the position P3 according to 10-20 EEG coordinate system). All the patients performed a battery of task including line bisection, line cancellation 2 weeks before, at the beginning, the end and 2 weeks after the treatment. **Result:** By using the low frequency rTMS, we found the treatment group patients, performance improved significantly. **Conclusion:** There is a significant improvement in visual spatial performance by using low frequency rTMS. The outcome suggested that using low frequency rTMS, as a non-invasive method, might be an effective rehabilitative treatment for patients with visual spatial neglect. The results of our studies support a theory of inter-hemispheric competition in the attentional network.

Author's address Dept. of Rehabilitation, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing, 100053

Key words visual spatial neglect; transcranial magnetic stimulation; rehabilitation

视觉空间忽略 (visual spatial neglect, VSN) 是对病灶对侧视觉空间的事物或刺激不能指向和集中, 是脑血管意外后出现的最常见的认知行为障碍之一^[1]。这种障碍的产生不是由于基本的感觉系统或者运动系统的损伤造成的。对视觉空间忽略脑机制进行解释的一种理论认为, 之所以出现这种症状就在于两侧半球是采取一种相互抑制的方式在运作, 破坏了右侧的皮质, 不仅会减弱对于左侧信息的定向能力, 同样也会失去对左侧半球皮质的抑制作用,

* 基金项目: 国家自然科学基金(30540058, 30325026, 30370489); 中国科学院重要方向项目 (KSCX2-SW-221); 北京市自然科学基金(7052030); 北京市委组织部优秀人才基金; 北京市科技计划项目(Z0005187040191-1)资助

1 首都医科大学宣武医院康复科, 北京, 100053
2 教育部神经变性病重点实验室
3 首都医科大学宣武医院放射科
4 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室
5 通讯作者: 李永忠 (首都医科大学宣武医院放射科, yli971@yahoo.com.cn)
作者简介: 宋为群, 女, 博士, 主任医师, 博士生导师
收稿日期: 2007-04-24

从而导致一种更为强烈的向右边空间注意的倾向, 已有研究证明, 低频重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)可以产生大脑皮质兴奋性的抑制^[2], 那么, 采用低频的 TMS 刺激视觉空间忽略患者的健侧顶叶后部, 是否会改善患者的忽略症状呢? 基于这一观点, 我们在视觉空间忽略患者的健侧顶叶后部, 进行低频的 TMS 刺激, 以期改善患者的视觉空间忽略症状, 探讨 rTMS 对右侧脑血管意外引起的视觉空间忽略的疗效, 同时对视觉空间忽略产生的机制进行研究。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入标准: ①经 CT 或 MRI 证实的右侧脑出血或脑梗死患者; ②线段划消和直线二等分测试证实存在视觉空间忽略; ③无癫痫、严重心脏疾病、严重躯体疾病; ④体内无金属植入物; ⑤无颅内压增高; ⑥无明显失语和理解障碍; ⑦患者对本研究知情并同意。

排除标准: ①病情恶化, 出现新的梗死、出血病灶; ②出现癫痫或意识障碍; ③出现严重的心律失常; ④近期使用三环类抗抑郁药或镇静剂或各种治疗泵; ⑤孕妇、儿童; ⑥患者不同意接受 TMS 治疗。

选取 2006 年 1 月—2007 年 4 月首都医科大学宣武医院康复科收治的符合纳入标准的 14 例患者进行研究, 随机分为治疗组和对照组。治疗组 7 例(4 例脑出血, 3 例脑梗死), 男 2 例, 女 5 例; 平均年龄 56.14 ± 8.99 岁; 平均病程 38.43 ± 15.20 天; 除 1 名男性患者外其余均为右利手。对照组 7 例(4 例脑出血, 3 例脑梗死), 男 6 例, 女 1 例; 平均年龄 64.43 ± 12.57 岁; 平均病程 31.57 ± 11.47 天; 患者均为右利手。治疗组和对照组各有 1 例伴有偏盲, 在测试过程中不限制患者的头动, 两组患者视力正常或矫正后正常。两组患者在年龄、病程方面差异无显著性意义(经检验, 定量资料满足参数检验的前提条件, 对年龄、病程分别进行两独立样本 *t* 检验, *P* 值分别为 0.181, 0.359), 患者的基本情况见表 1。

1.2 研究方法

两组患者均接受常规的康复治疗, 治疗组还接受 rTMS 的治疗。

1.2.1 运动阈值的测定: 采用 Magstim 公司生产的快速磁刺激器, 线圈(8 字形), 直径 7cm, 峰值刺激强度为 2T, 脉冲时限为 250 μ s。记录电极置于偏瘫侧的上肢拇短展肌肌腹处记录运动诱发电位, 同时使用参考电极。在肌肉静息状态下, 将 8 字形线圈置于左侧

表 1 患者的基本情况

组别	年龄(岁)	性别	病程(天)	损伤部位及性质	偏盲
治疗组					
1	43	男	21	右侧基底节脑出血	-
2	50	男	30	右侧基底节脑出血, 右侧基底节、右额叶腔梗	-
3	57	女	60	右侧丘脑出血	-
4	59	女	27	右侧额、颞、顶、枕多发脑梗死	+
5	70	女	33	右侧脑梗死	-
6	51	女	40	右侧多发脑梗死	-
7	63	女	58	右侧基底节脑出血	-
对照组					
8	72	女	24	右侧基底节、右侧颞顶枕交界区脑梗死	-
9	49	男	29	右侧脑出血	-
10	57	男	27	右侧颞顶叶出血, 右侧丘脑腔梗	-
11	80	男	36	右侧基底节脑出血	-
12	73	男	40	右侧基底节脑出血	-
13	71	男	50	右侧基底节、右侧放射冠、右侧颞枕叶脑梗死	+
14	49	男	15	右侧脑梗死	-

“+”:伴有偏盲;“-”:不伴偏盲。

大脑半球, 微调线圈位置找出能够诱发最大波幅、最短潜伏期的适宜刺激部位和刺激强度, 然后通过逐渐减小输出强度进行刺激, 找出 10 次连续刺激中有 ≥ 5 次能引发对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。

1.2.2 TMS 治疗: 采用 Magstim 公司生产的快速磁刺激器(同 1.2.1)。治疗时患者为卧位, 线圈手柄朝上。TMS 刺激参数: 运动阈值的 90% 为刺激强度, 频率 0.5Hz, 刺激位点位于患者健侧大脑的顶叶后部(EEG10-20 标准的 P3 点)。每次治疗 15min, 每天 2 次, 连续治疗 2 周。

1.2.3 TMS 的安全性: 治疗严格按照 rTMS 指南进行^[3], 治疗中严密观察患者的一般状况和生命体征。

1.3 评定方法

在治疗开始前 2 周、治疗开始时、结束时、结束后 2 周均对治疗组患者进行线段划消、直线二等分测试; 在与 TMS 对应的 4 个时间点对对照组患者进行线段划消、直线二等分测试, 用以评定两组患者视觉空间忽略症状的严重程度。

1.3.1 直线二等分测试: 在 295mm \times 210mm 的 A4 纸上等距分布直线, 要求患者找到直线的中点并作标记。测量患者所做标记偏离实际中点的距离, 用 R 表示, 如果偏向右侧, R 为正值; 偏向左侧, R 为负值; 直线的长度用 L 表示; 忽略的严重程度用公式 $R/(L/2)$ 表示; 用公式 $20R/L$ 将原始数据转换为 10 分制^[4]。

1.3.2 线段划消测试: 在 295mm \times 210mm 的 A4 纸上散在 30 条各种方向的黑色线段(长 15—20mm, 宽 1mm), 左右分别为 15 条; 要求患者在看到的线段上做标记; 患者的忽略程度可以用未做出标记的线段数量占线段总数的百分比(严重指数)表示, 也就是

(30-R-L)/30。R表示在纸的右半侧划掉的线段的总数,L表示在纸的左半侧划掉的线段的总数;为了评定未做出标记的线段的偏侧性,用公式 $(R-L)/(R+L)$ 计算偏侧指数;最终的计算值为严重指数×偏侧指数;为了便于比较,用公式 $10 \times [(30-R-L)/30] \times [(R-L)/(R+L)]$ 将数值转换为10分制。正值表示右侧偏移,负值表示左侧偏移;如果患者只是在纸的右侧乱画而忽略了所有的线段记为+10,在左侧则记为-10^[4]。

1.4 统计学分析

采用SPSS13.0进行重复测量ANOVA分析以及t检验(经检验,定量资料满足参数检验的前提条件), $\alpha=0.05$ 。对治疗组和对照组4个时间点的行为评定结果进行重复测量方差分析。均用Greenhouse-Geisser法矫正P值。

2 结果

2.1 治疗组和对照组4个时间点的行为评定

2.1.1 对2组患者的4个时间点(治疗前2周/时间1、治疗开始时/时间2、治疗结束时/时间3、治疗结束后2周/时间4)线段划消测试结果进行重复测量方差分析。时间因素 $F(1,16)=14.695, P=0.001$, 时间因素与分组因素的交互作用 $F(1,16)=7.909, P=0.008$;均 $P<0.05$,说明4个时间点的测量结果间的差异有显著性意义,时间因素与分组因素的交互作用有显著性意义,测量指标有随时间变化的趋势,测量指标的变化随分组的不同而不同,见图1(见前置彩色插页10)。

同时对治疗组的4个时间点的线段划消测试结果采用LSD法进行两两比较,治疗前2周与治疗开始时的差异无显著性意义($P=0.662$),治疗开始时与治疗结束时的差异有显著性意义($P=0.003$),治疗结束时与治疗结束后2周的差异无显著性意义($P=0.261$)。可见TMS介入前,患者的忽略症状无改善,TMS介入后,患者的忽略症状改善明显,且TMS治疗结束后2周患者的行为表现与TMS治疗结束时的行为表现无明显差异($P=0.261$)。

对对照组的4个时间点的线段划消测试结果采用LSD法进行两两比较,治疗前2周与治疗开始时、治疗开始时与治疗结束时、治疗结束时与治疗结束后2周的两两比较,差异均无显著性意义(P 分别为0.997、0.196、0.368)。

2.1.2 对2组患者的4个时间点的直线二等分测试结果进行重复测量方差分析。时间因素 $F(1,17)=4.651, P=0.034$, 时间因素与分组因素的交互作用 $F(1,17)=4.602, P=0.035$;P值均 <0.05 ,说明4个时间

点的测量结果间的差异有显著性意义,时间因素与分组因素的交互作用差异有显著性意义,测量指标有随时间变化的趋势,测量指标的变化随分组的不同而不同,见图2(见前置彩色插页10)。

对治疗组的4个时间点的直线二等分测试结果采用LSD法进行两两比较,治疗前2周与治疗开始时的差异无显著性意义($P=0.545$),治疗开始时与治疗结束时的差异有显著性意义($P=0.027$),治疗结束时与治疗结束后2周的差异无显著性意义($P=0.564$)。可见TMS介入前,患者的忽略症状无自然恢复,TMS介入后,患者的忽略症状改善明显,且TMS治疗结束后2周患者的行为表现与TMS治疗结束时的行为表现无明显差异($P=0.564$)。

对照组的4个时间点的直线二等分测试结果采用LSD法进行两两比较,治疗前2周与治疗开始时、治疗开始时与治疗结束时、治疗结束时与治疗结束后2周的差异均无显著性意义(P 分别为0.600、0.283、0.268)。

2.2 两组患者治疗前后的行为表现

对两组患者在治疗前后的行为表现进行两个独立样本的t检验,两组患者在治疗前的线段划消测试和直线二等分测试结果的差异均无显著性意义($P>0.05$),两组患者在治疗后线段划消测试结果的差异有显著性意义($P=0.007$),直线二等分测试结果的差异无显著性意义($P=0.065$),见表2。

2.3 不良事件和副反应

所有治疗组的患者对rTMS治疗耐受良好,未出现不良反应。

表2 两组治疗前后行为评定的比较 ($\bar{x} \pm s$)

行为评定	治疗组		对照组	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
线段划消	6.90±3.34 ^①	1.51±2.05 ^②	6.34±3.08	5.86±2.89
直线二等分	7.46±1.86 ^①	4.32±2.47 ^①	7.13±2.91	7.36±3.10

两组相同时间点比较: ① $P>0.05$, ② $P<0.01$

3 讨论

视觉空间忽略是脑损伤后最常见的认知功能障碍,由于忽略的存在严重影响了患者的认知功能、运动功能的康复和预后,其脑机制及康复措施目前尚无明确定论。因此,有必要对其机制进行研究,探索一种行之有效的治疗方法。临床解剖结构的数据显示,顶叶的损伤是视觉空间忽略中最常见的脑皮质损伤区域。更为精确的说,和视觉空间忽略相关的关键部位在顶叶的后部(*posterior parietal cortex*)^[5-7]。关于视觉空间忽略的一个重要的假说是:视觉空间忽略与注意神经网络的半球间竞争有关,即两侧半

球注意竞争加工假说^[8-9]。该学说认为,两半球处于相互抑制的平衡状态,当右侧半球受损,不仅引起左侧范围对信息定向的能力减低,而且减小对左侧半球皮质的抑制,而使左半球对右侧注意的趋势夸大。

非侵入性的 rTMS 可以产生无痛性的感应电流,对大脑皮质兴奋性产生作用,从而改变大脑内的生理过程^[10]。rTMS 作为一种无创性的电生理技术,已经被用于运动障碍、癫痫、抑郁症、焦虑障碍、口吃,以及精神分裂症的治疗和研究中^[11]。此外,这种方法还应用到了对知觉、注意、学习、脑的可塑性、语言和意识等领域的研究。已有研究证实使用高频重复 rTMS 可以增加大脑皮质的兴奋性^[6],而使用低频 rTMS 可以降低大脑皮质的兴奋性^[2]。有研究使用低频的 TMS 刺激正常被试的顶叶,可以诱发出视觉空间忽略的现象,同时在对侧顶叶部分进行刺激,可以改善这种现象。这些行为效应与脑损伤后的损伤对侧的视觉空间忽略类似。因此,可以假定受损半球对未受损半球的抑制的缺失导致了未受损半球的相对高的兴奋性,对受损半球的抑制加重,从而导致了视觉空间忽略产生。也就是说,抑制未受损半球的兴奋性可以改变这种状况。Hilgetag 等^[9]使用 TMS 研究发现, TMS 可影响视觉空间注意的早期加工,在对侧受到 TMS 刺激后同侧的注意得到加强,他们认为在注意网络中存在两侧半球的注意竞争加工。

本研究采用对视觉空间忽略患者的健侧顶叶后部,进行低频的 rTMS 刺激。对 2 组患者在治疗前 2 周、治疗开始时、治疗结束时、治疗结束后 2 周共 4 个时间点的线段划消和直线二等分测试结果进行重复测量 ANOVA 分析。线段划消测试和直线二等分测试在 4 个时间点的测量结果间的差异有显著性意义,时间与分组因素的交互作用差异有显著性意义。这说明测量指标有随时间变化的趋势,且测量指标的变化随分组的不同而不同。对治疗组患者 4 个时间点的行为评定结果进行两两比较:治疗前 2 周与治疗开始时患者的线段划消和直线二等分评定结果无明显差异,这说明患者在开始 TMS 治疗前没有自然恢复。治疗开始时与治疗结束时患者的线段划消和直线二等分评定结果的差异显著,说明经过 TMS 治疗可以明显改善患者的忽略症状。治疗结束时与治疗结束后 2 周患者的线段划消和直线二等分评定结果无明显差异,说明了 TMS 的疗效在治疗结束后 2 周仍然保持在 TMS 结束时的水平。

对对照组的 4 个时间点的行为评定结果进行两两比较可以看出仅进行常规康复治疗,忽略症状的改善不明显。

此外,对 2 组患者在治疗前的行为评定结果进

行独立样本的 t 检验,2 组患者在治疗前的行为表现无明显差异;线段划消测试 P 值=0.652,直线二等分测试 $P=0.799$ 。对 2 组患者治疗后的行为评定进行独立样本的 t 检验,2 组患者在治疗后的线段划消测试结果的差异有显著性意义。说明与对照组相比,治疗组更有效地改善了患者的视觉空间忽略。直线二等分测试结果的差异未达到显著性意义,可能与样本的含量较少有关。但与对照组相比,治疗组的直线二等分测试成绩仍然好于对照组。

以上结果说明配合低频的 rTMS 刺激患者的健侧顶叶后部,较只进行常规康复治疗的患者更有效地改善了忽略症状。由于两侧半球间的注意网络之间存在直接的联系,右侧的顶叶区域受损以后,对与之相联系的左侧顶叶失去了控制,从而在失去了对对侧刺激的注意功能的同时,也失去了对左侧顶叶活动的竞争抑制作用。因而,对健侧的顶叶后部进行低频的 rTMS 刺激,降低了左侧的顶叶活动水平,从而达到了一种新的平衡状态,并使视觉空间忽略症状得以明显改善。所有治疗组的患者对 rTMS 治疗耐受良好,未出现不良反应。

综上所述,经颅磁刺激治疗作为一种无创性的治疗方法,对视觉空间忽略的康复有效。同时,本结果支持注意网络的半球竞争理论。

参考文献

- [1] 王芾斌,陈晓春,宋为群. 经颅磁刺激技术治疗偏侧忽略的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2005, (09):715—718.
- [2] Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, et al. Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation[J]. *Neurology*, 2000, 54(7):1529—1531.
- [3] Eric M. Wassermann. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996[J]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1998, 108(1): 1—16.
- [4] Lee BH, Kang SJ, Park JM, et al. The Character-line Bisection Task a new test for hemispatial neglect [J]. *Neuropsychologia*, 2004, 42(12): 1715—1724.
- [5] Peter W. Halligan. Spatial cognition: evidence from visual neglect[J]. *Trends in cognitive sciences*, 2003, 17(3):125—133.
- [6] Yun-Hee Kim. Facilitating visuospatial attention for the contralateral hemifield by repetitive TMS on the posterior parietal cortex[J]. *Neuroscience Letters*, 2005, 382: 280—285.
- [7] Nina Dambeck, Roland Sparing. Interhemispheric imbalance during visuospatial attention investigated by unilateral and bilateral TMS over human parietal cortices [J]. *Brainresearch*, 2006, 1072:194—199.
- [8] Stewart LM, Battelli L, Walsh V, et al. Motion perception and perceptual learning: a magnetic stimulation study [J]. *Journal of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 2001, 51: 334.
- [9] Hilgetag CC, Kotter R, Theoret H, et al. Bilateral competitive processing of visual spatial attention in the human brain [J]. *Neurocomputing*, 2003, 23:1.
- [10] 陈昭燃,张蔚婷,韩济生. 经颅磁刺激:生理、心理、脑成像及其临床应用[J]. *生理科学进展*, 2004, 35(2):102—106.
- [11] Vincent Walsh, Alan Cowey. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience[J]. *Neuroscience*, 2000, 1, 73—79.