

重复经颅磁刺激的累积效应在治疗偏侧忽略中的作用研究^{*}

胡洁¹ 杜博琪⁴ 岳月红¹ 宋为群^{1,2,3,5}

摘要

目的:观察连续数天的低频重复经颅磁刺激在对偏侧忽略患者的治疗中是否产生了累积效应,探讨累积效应是否是低频重复经颅磁刺激治疗偏侧忽略的重要机制。

方法:将12例偏侧忽略患者随机分为治疗组和对照组,并对治疗组进行为期10天的低频重复经颅磁刺激治疗,每两天对这12例患者用线段划消和直线二等分测试进行评估,观察治疗组和对照组忽略症状的变化趋势。

结果:rTMS的治疗效果和治疗时间之间存在相关关系,治疗组线段划消测试的评估结果和治疗时间之间的相关系数 $r=-0.659$;直线二等分测试中 $r=-0.606$ 。对照组线段划消测试评估结果和治疗时间之间无相关关系, $P>0.05$;直线二等分测试结果和治疗时间之间也无相关关系, $P>0.05$ 。

结论:低频重复经颅磁刺激对偏侧忽略患者症状的改善是一个渐进的过程,具有累积效应,低频重复经颅磁刺激的累积效应在对偏侧忽略患者症状的改善中起到了关键作用。

关键词 偏侧忽略;重复经颅磁刺激;累积效应

中图分类号:R743.3,R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2010)-04-0311-04

The cumulative effect of repetitive transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect/HU Jie, DU Boqi, YUE Yuehong, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2010, 25(4):311-314

Abstract

Objective: To observe the tendency of VSN (visual spatial neglect) patients' performance after the application of low frequency rTMS and explore if series of consecutive rTMS induce cumulative effect and if the cumulative effect is the important mechanism of the therapeutic method.

Method: Twelve VSN patients were divided into treated group and controlled group. The prior group was treated with low-frequency rTMS for ten days and they were asked to perform the line cancellation and line bisection tests every two days.

Result: The magnitude of the effect increased with increasing number of rTMS daily sessions. Significant correlations were found between the magnitude of the effect and the number of rTMS sessions. In the treatment group, $r=-0.659$ and -0.606 for cancellation and bisection test, respectively. There were no correlations between the evaluation results and the increasing time in the controlled group. $P=0.531$ and 0.167 for cancellation test and bisection test, respectively.

Conclusion: Consecutive rTMS induces a cumulative effect and the effect plays a key role in the improvement of VSN symptom.

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

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.04.004

^{*} 基金项目:国家自然科学基金(30540058, 30770714);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医学科, 北京, 100053; 2 教育部神经变性病重点实验室; 3 认知功能障碍临床研究与康复基地; 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

作者简介:胡洁,女,硕士研究生; 收稿日期:2010-02-05

Key words visual spatial neglect; rTMS; cumulative effect

偏侧忽略(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,是非优势半球损伤后最常见的认知功能障碍^[1-2]。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,而是一种注意障碍^[3]。目前治疗方法上除了一般的行为学方法如感觉输入法、交叉促进训练、右眼遮盖、暗示、躯干旋转、改变环境、激发警觉等^[4]以外,尚无较好的特殊治疗方法。经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)是一种非侵入性的检查和治疗方法,是利用磁电转化,在脑皮质局部形成电流刺激,通过改变神经突触和受体的功能来实现对皮质兴奋性的改变^[5]。重复经颅磁刺激(rTMS)是在 TMS 基础上发展起来的,高频 rTMS 对大脑皮质产生兴奋作用^[6],低频 rTMS 则产生抑制作用^[7]。rTMS 不仅在刺激当时会有效果,在刺激结束后仍有后续效果^[8]。尽管一次 rTMS 的效果可能不够明显、持续时间不够长,但是由于这种后续效果的存在,如果连续数天使用 rTMS,这种后续效果就有可能累积起来,使希望出现的效果幅度上能够增强、时间上能够延长。Maeda 等^[9]在连续两天应用 20Hz 的 rTMS 后,发现了皮质脊髓兴奋性的显著增强。Tobias Baumer 等^[10]对 11 位右利手的健康被试连续两天给予 1Hz 的 rTMS,结果发现第一天 rTMS 的作用只能持续不到 30min,第二天 rTMS 的作用可以持续至少 2h。以上研究都提示连续数天的 rTMS 会产生累积效应。以前也有很多研究^[11-13]将 rTMS 连续数天用于对患者进行治疗,产生了较好的疗效,但对 rTMS 作用的具体机制未作深入探讨。那么这种疗效是否是由多次 rTMS 的累积效应所造成的呢?

本研究中我们连续 10 天对偏侧忽略患者进行了低频 rTMS 治疗,对 rTMS 治疗效果的趋势进行了观察,并对 rTMS 的作用具体是否是由累积效应导致的作具体探讨。

1 材料与方法

1.1 研究对象

我们选取了 2008 年 2 月—2009 年 10 月首都医科大学宣武医院康复科收治的符合纳入标准的 12 例脑卒中患者进行了研究。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,如心脏起搏器;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患者不同意使用 TMS 治疗^[13-14]。患者均为右利手,视力正常或矫正后正常。所有患者在接受 rTMS 治疗前均签署了知情同意书。研究流程得到首都医科大学宣武医院伦理委员会同意。

将 12 例脑卒中患者随机分为治疗组和对照组,治疗组和对照组各 6 例。其中治疗组(男 5 例,女 1 例)5 例脑梗死,1 例脑出血,无偏盲;对照组(男 6 例)5 例脑梗死,1 例脑出血,无偏盲。两组患者除常规肢体康复外,治疗组还增加了 10 天的 rTMS 治疗。治疗组和对照组患者在年龄和病程上差异没有显著性(表 1)。

表 1 治疗组和对照组患者的平均年龄和平均病程对照 ($\bar{x} \pm s$)

	治疗组	对照组	P 值
平均年龄(岁)	53.0±12.9	60.4±7.7	0.283
平均病程(天)	35.4±21.2	38.6±16.4	0.786

1.2 研究流程

对治疗组患者进行运动阈值测定:采用 Magstim 公司生产的快速磁刺激器,直径为 7cm 的 8 字形线圈,峰值刺激强度为 2T,脉冲时限为 250μs。记录电极置于未受损侧(本研究中均为右侧)上肢的拇短展肌肌腹处记录运动诱发电位。10 次连续刺激中有至少 5 次能引发对侧拇短展肌运动诱发电位至少 50μV 的最小刺激强度即为运动阈值^[13-14]。

1.3 治疗参数

治疗强度为运动阈值的 90%。每天以 0.5Hz 的频率发放 900 个脉冲。刺激位点位于患者健侧大脑的顶叶后部(EEG10-20 标准的 P3 点),治疗 10 天^[13-14]。所有患者在 rTMS 治疗过程中耐受良好,没有副作用。

1.4 评定方法

治疗组患者在 rTMS 治疗开始后每两天用线段划消和直线二等分测试评估 1 次,共评估 5 次。对照组患者每两天评估 1 次,也共评估 5 次。

1.4.1 线段划消测试:A4 纸上散在分布 30 条各种方向长度相等的黑色线段,左右分别为 15 条,要求患者在看到的线段上做标记。最终用公式 $10 \times [(30 - R - L) / 30] \times [(R - L) / (R + L)]$ 来计算忽略程度,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,计算的值越大,表明忽略程度越严重,值越小,表明忽略程度越轻微^[14-15]。

1.4.2 直线二等分测试:A4 纸上平行等距分布 5 条长度不等的直线,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。用公式 $20R/L$ 来计算忽略程度,计算的值越大,表明忽略程度越严重,值越小,

表明忽略程度越轻微^[14-15]。

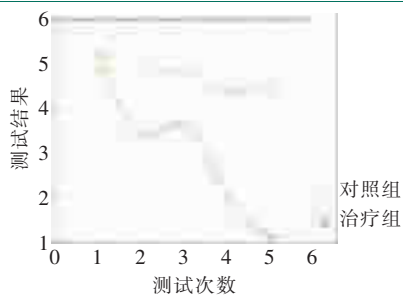
1.5 统计学分析

采用 SPSS13.0 对治疗组和对照组线段划消和直线二等分测试的评估结果与治疗次数之间进行线性相关分析,计算其相关系数(r),经检验,定量资料都是正态分布资料, $\alpha=0.05$ 。

2 结果

随着治疗次数的增加,治疗组的忽略症状有逐渐改善的趋势,见表 2—3,图 1—2。对其评估结果和治疗次数进行线性相关分析,治疗组评估结果和治疗时间之间存在相关关系:线段划消测试中 $r=-0.659$;直线二等分测试中 $r=-0.606$ 。对照组的评估结果与时间之间不存在相关关系:线段划消测试中 $P=0.531$,直线二等分测试中 $P=0.167$ 。

图 1 治疗组和对照组的线段划消测试结果

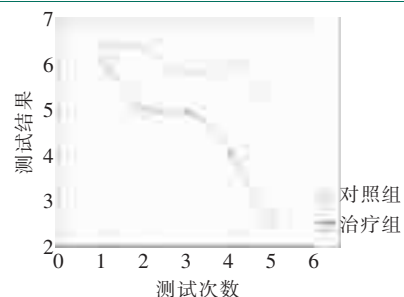


红色曲线代表治疗组,绿色曲线代表对照组。

表 2 治疗组和对照组的线段划消测试数据 ($\bar{x} \pm s$)

组别	第一次	第二次	第三次	第四次	第五次
治疗组	5.18±1.86	3.38±1.91	3.61±1.72	1.98±1.45	1.11±0.88
对照组	4.88±1.67	4.86±1.22	4.78±1.77	4.39±1.62	4.48±1.24

图 2 治疗组和对照组的直线二等分测试结果



红色曲线代表治疗组,绿色曲线代表对照组。

表 3 治疗组和对照组的直线二等分测试数据 ($\bar{x} \pm s$)

组别	第一次	第二次	第三次	第四次	第五次
治疗组	6.14±1.72	5.07±1.75	4.99±1.56	4.09±1.28	2.54±1.65
对照组	6.45±1.39	6.37±1.49	5.84±1.45	6.05±1.15	5.34±1.12

3 讨论

TMS 自 1985 年由英国的 Barker 等首先应用后,经过多年的发展,已经成为临床和基础研究中特有的有价值的工具,人们对 rTMS 在调节大脑网络可塑性和改善认知功能方面的潜力寄予厚望。rTMS 不仅在刺激当时会有效果,在刺激结束后仍然有后续效果。有研究者描述了单次 rTMS 后的持续效应,发现低频 rTMS 对皮质兴奋性的改变可以持续至少 60min^[16]。由于这种后续效果的存在,有研究认为连续数次的 rTMS 与单次的 rTMS 相比在动物和正常

人身上会产生累积效应,连续的 rTMS 会改变兴奋或抑制效应的持续时间或者产生效应的强度等^[9-10]。Valero-Cabre A 等^[17]连续 30 天对两只健康猫的一侧顶后皮质行 rTMS,诱发猫产生忽略症状。每次 rTMS 结束后让其完成实验任务并进行评测。结果发现随着时间的推移,猫的忽略症状越来越严重,错误率越来越高,表明 rTMS 产生了累积效应,更重要的是,第二次 rTMS 诱导的效应的增强只在两次 rTMS 间隔较短时才会出现,如果第二次在第一次一周后使用则没有诱导效应的增强。这说明连续的 rTMS

可以产生累积效应。

以前也有过很多研究将连续的 rTMS 作为治疗手段,用于患者身上,取得了明显的治疗效果。但对 rTMS 作用的具体机制未作深入探讨。本研究主要解决的问题是这种治疗效果产生的机制是否可以用连续 rTMS 所产生的累积效应解释。我们以偏侧忽略患者为例,研究了 rTMS 治疗效果的产生机制是否是连续数天 rTMS 的累积效应。结果显示线段划消和直线二等分测试与治疗次数存在相关性,表明忽略患者症状的改善与 rTMS 的治疗次数相关,随着 rTMS 治疗次数的增加,患者的忽略程度在逐渐降低,而对照组的线段划消和直线二等分测试则与时间不存在相关关系,说明连续的 rTMS 治疗确实产生了累积效应,这种累积效应对忽略患者症状的改善有重要作用。有研究^[17]认为多次 rTMS 可能改变了刺激结束后后续效果的持续时间或者生物反应的幅度,可能会增加 rTMS 后续效果的稳定性,导致皮质兴奋性的长时间改变。每次 rTMS 作用后可能在刺激区域会产生一种“记忆”被储存起来,当 rTMS 再次作用时,会在已储存“记忆”的基础上产生新的效果,同时这种新的效果会继续被储存起来,刷新之前的“记忆”,这种“记忆”的产生应该是由分子或细胞活性的改变导致的,之前的 rTMS 的刺激作用会对之后的 rTMS 的刺激产生影响,因此,随着时间的延长,多次 rTMS 会在量上对作用效果产生影响,甚至会产生质的改变,即之前累积的 rTMS 可能使刺激区域或者与其相关联的神经网络在接受下一次的 rTMS 时兴奋性更容易改变,但是这个具体过程是如何实现的还有待进一步的研究。

本研究的主要结论是连续数天 rTMS 产生的累积效应可能是治疗偏侧忽略的关键因素之一。rTMS 对偏侧忽略患者的症状有改善作用并且随着治疗时间的延长、治疗次数的增加忽略症状的改善越来越显著。两组患者治疗的不同之处仅在于有无进行 rTMS 治疗,宋为群等^[14]的研究认为 rTMS 对治疗偏侧忽略有效,而且本研究结果显示 rTMS 的治疗效果与治疗次数相关。我们也发现虽然患者的测试结果总体呈现越来越好的趋势,但是偶尔也会出现比前一次差的情况,这与患者接受测试时的状态有关还是有其他因素影响治疗效果仍需要进一步探讨,

而 rTMS 的疗效持续时间随着治疗次数的增加会产生怎样的变化以及每两次治疗之间应该间隔多长时间也值得继续研究,以确定最佳的疗程和治疗间隔时间。此外,当 rTMS 用于刺激健康被试的时候,短期内不能进行重复刺激,以避免不必要的副作用。然而,由于研究例数尚少,治疗时间也较短,这些结论只基于本研究的基础上,还不能作为普遍的结论。

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, 20(9):715—718.
- [2] 徐倩,霍速,宋为群.听觉空间忽略研究进展[J].中国康复医学杂志,2008,23(6):574—576.
- [3] 岳月红,宋为群.偏侧视觉空间忽略发生机制的研究进展[J].中国康复医学杂志,2009,24(12):1146—1149.
- [4] 顾亚萍,林桦,范嘉琦.作业活动对脑卒中患者单侧空间忽略疗效的影响[J].中国康复医学杂志,2009,24(12):1139—1140.
- [5] 胡洁,宋为群.经颅磁刺激应用于运动功能障碍的研究进展[J].中国康复医学杂志,2009,24(6):570—572.
- [6] Kim YH, Min SJ, Ko MH, et al. Facilitating visuospatial attention for the contralateral hemifield by repetitive TMS on the posterior parietal cortex [J]. Neuroscience Letters, 2005,382(3):280—285.
- [7] Boroojerdi B, Prager A, Muellbacher W, et al. Reduction of human visual cortex excitability using 1Hz transcranial magnetic stimulation[J]. Neurology, 2000,54: 1529—1531.
- [8] Robertson EM, Theoret H, Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation[J]. Cogn Neurosci, 2003,15(7):948—960.
- [9] Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, et al. Modulation of corticospinal excitability by repetitive magnetic stimulation[J]. Clin. Neurophysiol, 2000,111(5):800—805.
- [10] Bäumer T, Lange R, Liepert J, et al. Repeated premotor rTMS leads to cumulative plastic changes of motor cortex excitability in humans[J]. Neuroimage, 2003,20(1):550—560.
- [11] George MS, Lisanby SH, Sackeim HA. Transcranial magnetic stimulation: applications in neuropsychiatry[J]. Arch Gen Psychiatry, 1999,56(4):300—311.
- [12] Fierro B, Brighina F, Bisiach E. Improving neglect by TMS[J]. Behavioural Neurology, 2006,17(3—4):169—176.
- [13] Song Weiqun, Du Boqi, Xu Qian, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study[J]. J Rehabil Med, 2009,41(3):162—165.
- [14] 宋为群,李永忠,杜博琪.低频重复经颅磁刺激治疗视觉空间忽略的临床研究[J].中国康复医学杂志,2007,22(6):483—486.
- [15] 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.
- [16] Ziemann U, Corwell B, Cohen LG. Modulation of plasticity in human motor cortex after forearm ischemic nerve block [J]. J Neurosci, 1998,18(3):1115—1123.
- [17] Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Rushmore RJ. Cumulative sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) build up facilitation to subsequent TMS-mediated behavioral disruptions [J]. European Journal of Neuroscience, 2008,27(3): 765—774.