

神经电生理学及影像学方法在单侧空间忽略发生机制研究中的应用*

单桂香¹ 刘霖¹ 霍速¹ 张艳明¹ 宋为群^{1,2,3,4}

单侧空间忽略(unilateral spatial neglect, USN,以下简称单侧忽略)是脑损伤后常见的认知障碍之一,表现为对来自病灶对侧的刺激无反应。单侧忽略症状的存在不仅给患者的日常生活(如吃饭、出行、阅读等)带来不便,并且严重影响患者的预后,因此明确其发生机制、对其做出准确诊断对临床康复计划的制定及预后的评定具有重要的指导意义。近几十年来国内外关于单侧忽略发生机制的研究多使用影像学检查方法,特别是利用磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)及功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)技术,可以对其解剖位点进行较为深入的研究,而利用神经电生理学检查方法,如诱发电位(evoked potentials, EPs)、事件相关电位(event-related potentials, ERP),又可以发挥其时间分辨率高的特点,从空间注意加工过程方面研究单侧忽略的发生机制。本文将对几十年来影像学方法及电生理学方法在单侧忽略发生机制中的研究做一综述。

1 单侧忽略的临床表现

单侧忽略在临床上主要表现为不能注意到来自对侧的视觉、听觉、触觉甚至嗅觉等多种感觉刺激^[1],最常见的情况是右利手患者在右侧半球脑损伤后出现对左侧事物的忽略,其表现形式多种多样,例如进餐时只吃餐盘右侧的食物,在剃须只剃右侧,行走时左侧肢体撞到障碍物或人,阅读时忽略读物左侧的文字,因而不能读出完整的语句,临摹图画时遗漏左侧画面等^[1-2]。该类患者不仅有视觉忽略的行为表现,还常常伴有对病灶对侧声音觉察和识别障碍,尤其在病灶同侧有干扰声音存在时更为明显,当在患者左侧讲话时,患者可能没有反应,或者认为听到的声音来自右侧^[3]。该类患者常习惯性地面向病灶同侧空间,而不朝向病灶对侧空间的事物,或者对位于该侧的事物无反应——“视而不见”。研

究表明单侧忽略症状的存在严重影响了患者的生存质量及其康复和预后^[4-5]。

2 对单侧忽略的神经影像学研究

2.1 利用影像学方法对单侧忽略患者损伤位点的研究

在对单侧忽略机制的研究中,影像学方法是目前最常见的研究方法。学者们试图通过对该类患者损伤部位的分析来进行单侧忽略的神经解剖学研究^[6]。Mort等^[7]利用MRIcro软件对14例右侧大脑中动脉供血区及5例右侧大脑后动脉供血区卒中后出现单侧空间忽略患者的病灶进行分析,研究发现大脑中动脉供血区中,角回损伤与单侧忽略的关系最密切;大脑后动脉供血区中,海马旁回损伤在单侧忽略的发生中占有重要地位。Doricchi等^[8]对21例脑损伤后遗症期单侧空间忽略患者的损伤部位进行研究,发现右侧大脑半球顶-额联系纤维受损,并且侵袭到顶下小叶和中央后回下部间的灰质时会出现脑损伤后遗症期单侧忽略。Karnath等^[9]通过扩大研究对象数量,利用基于体素的统计分析方法(voxelwise statistical analysis)研究了140例卒中后单侧忽略患者的病灶部位,并将其与62例卒中后无单侧忽略患者的脑损伤部位进行对比,显示右侧颞叶上部皮质、岛叶、尾状核、豆状核损伤的患者更易出现空间忽略。随后,Karnath等^[10]通过严格控制研究对象的损伤部位,研究了皮质下结构——基底核、丘脑与单侧忽略发生的关系,利用MRIcro软件分析比较了16例脑损伤部位局限于基底核区或丘脑的单侧忽略患者及无单侧忽略患者的影像学特点,结果表明基底核区与空间忽略相关的主要结构是豆状核,尾状核主要与患者的病理行为有关;丘脑与空间忽略相关的主要结构是丘脑枕部。他们猜测右侧豆状核、尾状核、丘脑枕部与颞上回形成与空间注意紧密相关的皮质-皮质下网状结构,损伤此联系结构的任何部位均可能引起单侧忽略。Bartolomeo^[11]对

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.06.021

*基金项目:国家自然科学基金(30770714, 81171024);北京市自然科学基金(7052030);首都医学发展科研基金(2007-2068);高等学校博士学科点专项科研基金(20091107110004);北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2009-3-62);北京市科委科普专项(Z11111005560000)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053; 2 认知功能障碍临床研究与康复基地; 3 教育部神经变性病重点实验室;

4 通讯作者

作者简介:单桂香,女,硕士生在读;收稿日期:2013-05-10

前人的研究进行了总结,认为单侧忽略患者往往存在广泛的大脑网络连接结构的功能异常,而非单纯的皮质水平损伤。他还提出,具有高分辨率的影像学技术为研究单侧忽略的神经解剖学基础提供了有效方法,今后的研究热点应该由皮质模块水平转为大脑网络模块水平。

2.2 利用影像学方法对单侧忽略患者损伤网络的研究

近年来,很多学者从神经网络角度对单侧忽略患者的损伤部位进行了分析。2003年,Doricchi等^[8]发现右侧大脑半球额-顶联系纤维受损,并且侵袭到顶下小叶和中央后回下部之间的灰质时会出现脑损伤后遗症期单侧忽略。随后,Thiebaut de Schotten等^[12]对顶-额联系纤维做了更进一步研究,他们将顶-额联系纤维分为背侧束:上纵束 I 和上纵束 II,及腹侧束:上纵束 III(见图1)。他们研究发现双侧大脑半球的上纵束 I 分布是对称的,而上纵束 II 的分布偏向右侧大脑半球,上纵束 III 只存在于右侧大脑半球。在空间注意的主动定向(voluntary orienting of spatial attention)加工过程中,上纵束 I 被激活,而在空间注意的自动加工过程中(automatic capture of spatial attention)上纵束 III 被激活,该神经纤维束损伤将导致视空间忽略现象。上纵束 II 主要起连接背侧网络及腹侧网络的功能,但其在双侧半球的传导速度是不平衡的。通过上述发现,他们证实了以右侧大脑半球作为优势半球的注意网络半球偏侧化现象的存在,同时他们还认为单侧忽略的恢复可能依赖于半球间网络连接的重新建立。

以上述发现作为出发点,Chechlacz等^[13]对脑损伤后单侧忽略患者受损的灰质及白质进行了更为深入的研究,发现上纵束 I 连接顶叶上部、顶叶中部附近的皮质至额上小叶,并延伸到背侧运动前区及前额叶背外侧;上纵束 II 连接顶下小叶尾部(角回)和顶内沟至前额外侧皮质尾部;上纵束 III 连接顶下小叶嘴部(缘上回)至腹侧运动前区和前额叶皮质。无论是灰质损伤还是它们的联系纤维(白质)受损均可能出现单侧忽略。

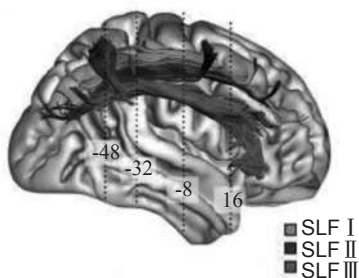
此外,有学者提出大脑外侧裂网络结构在单侧忽略的发生中同样占有重要地位:大脑外侧裂网络结构与单侧忽略发

生相关的三个核心结构:颞枕联合区、顶下小叶、上/中部颞叶皮质和岛叶下结构,以及前额叶腹外侧连接起来。顶下小叶到前额外侧皮质由上纵束 II/III 亚成分和枕额上束连接,前额外侧皮质到上/中部枕叶皮质由弓状束和外囊/枕额下束连接,颞叶上部皮质到顶下小叶由中纵束后部和外囊/枕额下束连接^[6,14](如图2)。Karnath等^[14]研究认为大脑外侧裂网络结构受损是单侧忽略患者具有代表性的受损部位,枕额上束损伤比上纵束和枕额下束损伤更易出现单侧空间忽略。同时他们还发现,白质损伤只占单侧忽略患者具有代表性的受损部位的一小部分(大脑外侧裂网络结构只占3.4%—10.9%)。其余的89.1%—96.6%受损部位是大脑外侧裂白质结构以外的皮质及皮质下灰质,以及初级运动、初级感觉纤维束——皮质脊髓束、听辐射。灰质受累的部位包括颞叶上部、顶下小叶、额叶下部、岛叶皮质及位于皮质下的豆状核及尾状核,他们认为灰质损伤对单侧忽略更有预测价值。Chechlacz等^[15]对引起单侧忽略症状的损伤部位进行meta分析,同样发现大脑外侧裂网络结构(包括中央前回、中央后回、缘上回、颞上回)损伤后易出现单侧忽略。

Urbanski等^[16]利用弥散张量成像技术对12例右侧脑卒中患者(6例单侧忽略患者,6例非单侧忽略患者)的局部解剖结构进行比较分析。发现单侧忽略患者的右侧大脑外侧裂白质、外囊和内囊的结构完整性受损,而额-顶叶联系结构受损可能会引起脑损伤后遗症期单侧忽略。

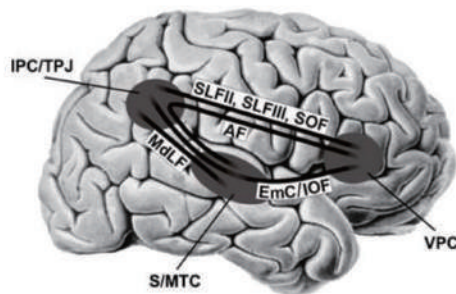
尽管随着影像学技术水平的不断提高,人们对单侧忽略发生机制的研究已从对责任病灶具体部位的争论发展到对各相关解剖结构间神经传导束,乃至神经网络联系方式的探讨。因此,影像学方法正从神经解剖学角度逐步揭示着单侧空间忽略的发生机制,但至今尚未得出确切的结论^[17-18]。由于认知加工过程是一系列复杂的动态过程,而电生理学方法具有高时间分辨率特性,因此,利用神经电生理学方法可以对单侧忽略患者和认知功能正常者的认知加工过程分别进

图1 额-顶网络结构图^[12]



SLF I:上纵束 I, SLF II:上纵束 II, SLF III:上纵束 III

图2 大脑外侧裂网状结构图^[6]



IPC/TPJ:顶下小叶/颞顶联合区,VPC:前额叶腹外侧皮质,S/MTC:颞上/中部皮质,SLF I:上纵束 I,SLF II:上纵束 II,SLF III:上纵束 III,SOF:枕额上束,AF:弓状束,EmC/IOF:外囊/枕额下束,MdLF:中纵束。

行分析比较,从而阐释单侧忽略现象的神经生理学机制。

3 对单侧忽略的神经电生理学研究

3.1 神经电生理学方法概述

3.1.1 EPs: EPs指给予神经系统(从感受器到大脑皮质)特定的刺激,或使大脑对刺激(正性或负性)信号进行加工,在该系统和脑的相应部位产生的可以检出的、与刺激有固定时间间隔(锁时关系)和特定位相的生物电反应,记录神经系统对刺激本身产生的反应。按刺激种类可以分为听觉诱发电位、视觉诱发电位和体感诱发电位等。刺激种类不同,则诱发电位的基本波形特征也有所不同。

视觉诱发电位(visual evoked potentials, VEP)主要有以下五个成分:第一个成分为C1,也叫N75,潜伏期为60—100ms,反映了初级视皮质V1区的兴奋性;第二个成分为P1,也叫P100,潜伏期为85—130ms,溯源分析研究提示,P1的早期部分起源于外侧纹状皮质背部,晚期部分起源于梭状回,反映了背侧视区V3A与腹侧V4之间的连接功能;第三个成分为N1a,潜伏期为130—160ms,研究认为其与视觉自下而上加工过程中顶内沟激活有关,参与空间注意及视觉运动控制^[19-22];第四个和第五个成分分别为N1p,潜伏期为140—180ms,和P2,潜伏期为180—220ms,目前研究认为它们可能与视觉加工过程中枕叶再激活有关^[23]。

3.1.2 ERP: ERP指人对某种事件或信息进行认知加工时,通过叠加和平均技术在头颅表面记录的大脑电位,是人对外界或环境刺激的心理反应^[24]。ERP主要研究认知过程中大脑的神经电生理改变,探讨大脑思维的轨迹,不是纯粹的生理反应。反映了脑对信息的接收与处理过程,可用于评价脑的高级皮质功能^[25],其潜伏期长短代表信息处理速度的快慢,波幅的高低反映了激活神经元数量的多少^[26]。

根据波峰潜伏期可以分为早期成分及晚期成分。早期成分即潜伏期在100ms以内的外源性成分,与人的感知觉相关,受刺激物的物理特性(如强度、类型、频率等)的影响,如听觉P50、N1、及视觉C1和P1等;晚期成分即内源性成分,潜伏期变化较大,100ms至数秒不等,与人们的知觉或认知心理加工过程有关,反映了人脑对刺激信息的加工过程^[27],与人们的注意、记忆、智能等加工过程密切相关,不受刺激的物理特性影响,如CNV、P300、N400等^[28]。

3.2 对视空间注意的神经电生理学研究

3.2.1 视空间注意的加工过程: 根据接收信息后加工机制可将视空间注意分为内源性注意及外源性注意^[29]。内源性注意是根据观察者的行为目标或意愿来分配的,属于对信息自上而下的加工;外源性注意是由观察者所处环境的外在信息特性引起的注意转移,属于自下而上的加工^[30]。对于内源性注意和外源性注意是存在联系的一个注意系统还是解剖和

功能均不同的两个注意系统一直存在争议。近年来大量研究认为内、外源性注意是两个相对独立的系统,但同时它们之间又存在某种联系。外源性注意主要激活腹侧注意网络(包括颞-顶联合区、额叶腹侧皮质),而内源性注意主要激活背侧注意网络(包括顶内沟/顶下小叶、额眼动区/前额背外侧)。上纵束Ⅲ连接腹侧注意网络的各脑区,上纵束Ⅰ连接背侧注意网络的各脑区,而上纵束Ⅱ将腹侧注意网络结构中顶叶部位与背侧注意网络的前额叶部分连接起来^[18,31-32]。

3.2.2 对视空间注意的神经电生理学研究

3.2.2.1 对视空间注意的VEP研究。 目前已有研究表明在视觉加工过程中,空间注意最早产生于刺激后70—80ms^[19]。Di Russo等^[19]对空间注意进行研究发现,P1波(70—80ms后)和N1波(130—150ms后)与空间注意对视觉加工的影响有关,而C1成分不受空间注意的影响。Hopfinger等^[33]研究了视空间注意加工过程中内源性注意和外源性注意的相互作用,亦发现C1成分不受内、外源性注意影响;外源性注意使P1的晚期部分波幅增大,而内源性注意对P1无影响,由此认为外源性注意可加强P1;而N1既受内源性注意影响也受外源性注意影响——内源性注意可加强N1,而外源性注意使N1较小,且内源性注意与外源性注意对N1的影响存在交互作用,说明从这一时期开始(150—180ms),内源性注意加工与外源性注意加工以某种方式互相影响,更有趣的是,他们发现内源性注意对外源性注意的影响主要表现在对波幅的影响,而外源性注意主要影响内源性注意的潜伏期,因此说明内源性注意与外源性注意可能是两个相互独立的加工系统。这与前文所述的神经解剖学研究发现的内源性注意与外源性注意是两个相对独立的系统结论相吻合^[31]。而Chica等^[34]研究认为P100与外源性注意无关。目前关于VEP的早期成分——P100是否受外源性注意的影响仍无定论。

3.2.2.2 P300与视空间注意。 P300是1965年Sutton等研究发现当被试者辨认靶刺激时,其头皮记录的、潜伏期约为300ms的最大晚期正性波^[35]。P300的波形主要有单峰和双峰,第一个成分为P3a,第二个成分为P3b,其后尚有一个慢波,合称之为“晚正复合波”。

自P300发现以来,国内外大量学者对其进行深入研究,认为该波反映了个体在确定刺激的相关性时做出的选择性感知过程,能客观反映大脑的认知功能,与人类的认知功能、心理活动有关,与定向活动及注意相联系。有学者认为,P300在注意过程中具有重要意义,代表了感知信息的后续阶段,也反映了受试者感受、提取、传递信息的多少,与注意、记忆、认知加工的强度有关^[36-37]。

Hopfinger等^[33]研究发现内源性注意使P300波幅增加,而外源性注意对P300无影响,且内源性注意与外源性注意对P300的影响不存在交互作用,说明P300反映了注意加工的晚

期阶段,其主要受内源性注意的影响。Marchetti等^[38]研究同样发现内源性注意可加强P300。但是,Capotosto等^[39-40]利用重复经颅磁刺激抑制右侧顶内沟皮质兴奋性,研究P300与注意加工的关系,发现P300既受内源性注意影响,也受外源性注意的影响,它主要反映了注意的晚期决策加工过程(postdecision processes)。Corbetta等^[41]研究发现P300反映了大脑皮质的兴奋性,特别是与腹侧注意网络功能相关的颞-顶联合区。这与影像学研究认为外源性注意主要激活腹侧注意网络一致^[18]。研究发现,在非注意条件下或偏差刺激与被试的任务无关时不能引起P300,或只引起很小的P300。吴文等^[42]对不同注意条件下对P300电位的影响做了研究,发现随着所投入注意资源的减少,P300的波幅逐渐降低,潜伏期逐渐延长,在完全无注意(睡眠)时,P300完全消失。因此,认为P300与注意存在极强的相关性,可作为注意的指标。

3.2.2.3 MMN与注意。MMN(Mismatch negativity,失匹配负波)是1978年Naatanen等首先报道,在经典的听觉信号Oddball实验模式中,250ms内偏差刺激比标准刺激引起更大的负波,若以偏差刺激引起的ERP减标准刺激引起的ERP,则在约100ms至250ms之间可见一明显的负波,此即MMN,也称N2b。MMN反映了脑对信息的自动加工。大脑对刺激变化的加工机制在非随意的朝向注意或对声音环境变化的注意转移过程中,均起着重要的作用^[43]。目前研究认为MMN不受被试者的注意影响,Naatanen、Qiao等^[44-45]研究发现即使令受试者完全忽略刺激,同样可以记录到MMN,说明MMN反映了前注意加工过程。

3.3 对单侧忽略的神经电生理学研究

3.3.1 对单侧忽略的VEP研究:Di Russo F等^[23]对11例右侧脑损伤后单侧忽略患者分别记录了刺激出现在四个象限(左上、左下、右上、右下)时的VEP。结果发现:两大脑半球间C1和P1无显著差异,表明单侧忽略患者纹状体及视觉皮质相关区域间的联络(即视觉信号传导通路)未受损;当视觉刺激出现在左侧时N1a消失,表明尽管相关神经解剖结构未受损,但是自下而上的信息加工过程可能已部分受损;N1p和P2潜伏期延长、波幅降低,表明单侧空间忽略患者靠近背侧视觉加工区域如顶下小叶的功能受损,即自上而下的内源性注意加工过程受损。此后,Di Russo F等^[46]对3例单侧空间忽略患者治疗前后VEP进行了研究。研究发现,治疗后N1p和P2潜伏期缩短,N1a、N1p和P2波幅增加,且刺激出现在左侧视野时波幅增加的更为明显。治疗后,双侧大脑半球VEP差异减小,这与行为学改善相一致,认为VEP可作为单侧空间忽略症状恢复的一个可靠指标。他们分析认为,治疗后双侧大脑半球VEP差异减小,是由于治疗后右侧大脑半球兴奋性增加,使双侧大脑半球再平衡,这与Corbetta等^[47]利用

fMRI研究发现的单侧空间忽略是由于左右侧大脑半球兴奋性失衡,恢复过程中左右侧大脑半球再平衡相符。

Tarkka等^[49]对21例脑卒中后单侧空间忽略患者(其中6例处于急性期、6例处于亚急性期、9例处于慢性期)进行视觉诱发电位及听觉诱发电位研究。研究发现:急性期/亚急性期组,听觉诱发电位结果表明当听刺激出现在右耳时,N1波幅较低,视觉诱发电位结果表明,当刺激出现在左侧时N1波幅比刺激出现在右侧和双侧时低;分析认为半球间N1波幅存在差异是由于脑损伤后对侧大脑半球过度兴奋所致,这与利用影像学方法及经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)研究的结果相一致^[48]。他们还指出右侧脑损伤后导致双侧大脑半球的联系失平衡,左侧大脑半球过度兴奋,使视觉、听觉等多种感知觉加工通道功能受损,出现忽略综合征^[49]。

3.3.2 P300与单侧空间忽略:Lhermitte等^[50]对9例顶叶损伤后伴有单侧空间忽略而无偏盲患者进行ERP研究,发现与正常人及脑损伤后无单侧忽略患者相比,单侧忽略患者P300潜伏期延长、波幅降低,说明顶叶损伤可能导致识别与评估视刺激的功能受损^[50]。Verleger等研究发现与正常人相比,无论刺激在何部位,忽略患者的P3b波幅均减小。Styrnir Saevarsson等^[52]对6例右侧大脑半球卒中后慢性期的忽略患者进行ERP研究,研究发现靶刺激出现在左侧时P300波幅较低;错过左侧靶刺激(missed left target)与无靶刺激相比,错过靶刺激引起更大的P300;识别靶刺激与错过靶刺激所引起的P300相比,错过率越高,P300差异越大;常规忽略测试得分越低、完成时间越长,在试验中错过左侧靶刺激率越高,表明其忽略症状及注意缺陷越严重。因此,他们认为尽管单侧忽略患者对刺激无反应,但同样可以引起大脑反应,相应的视觉区域对刺激仍存在大量信息加工过程,只是不能达到正常水平。这与Rees等利用fMRI研究结论一致:单侧忽略患者患侧视觉皮质对刺激仍存在信息处理活动^[53]。

3.3.3 MMN在单侧空间忽略中的研究:Deouell等对单侧空间忽略患者不同偏差刺激(空间位置、音调、时长三种状态)下的MMN进行研究发现,左侧偏差刺激引起的MMN较右侧偏差刺激引起的MMN波幅低,这种效应在空间位置加工中最明显,音调加工中次之,而时长加工无此差异。他们认为,单侧忽略患者前注意功能障碍影响了患者无意识注意的触发,MMN波幅的降低与患者对左侧偏差刺激的前注意功能障碍有关^[54]。Tarkka等^[49]对急性期/亚急性期及慢性期忽略患者听觉MMN进行研究。研究发现,无论听刺激出现在左耳还是右耳,右侧大脑半球所记录的MMN波幅均较低。有研究表明偏差刺激越明显,MMN波幅越大^[55]。因此认为在单侧忽略患者中,左侧大脑半球在识别偏差刺激时起主要作用,右侧大脑半球对无意识注意及识别偏差刺激的功能受

损,进而导致患者出现单侧忽略症状。同时他们还发现在急性期/亚急性期组,听刺激出现在右耳时MMN潜伏期短于左耳,而慢性期组半球间MMN潜伏期无显著差异,因此说明脑卒中发病时间在感知觉加工进程中具有重要作用。

4 影像学与神经电生理学方法相结合对空间注意的研究

影像学方法作为临床研究中一种常用的辅助检查方法,其具有较高的空间分辨率,特别是近年来广泛应用的MRI、fMRI、脑成像技术等,能够较清楚的显示组织结构关系,利用此方法可以较清楚地发现单侧忽略患者的损伤部位;神经电生理学方法,特别是ERP,作为一种新兴的无创检查方法,其具有很高的时间分辨率,在揭示认知的时间过程方面极具优势,能锁时性的反映认知的动态过程。因此,Di Russo, Okon-Singer, Grent-'t-Jong等^[56-58]将fMRI与ERP相结合,对注意加工过程进行了深入研究。

2007年,Grent-'t-Jong等^[57]采用ERP结合fMRI的方法探究了额-顶网络结构在注意的自上而下加工过程中激活的先后顺序,结果表明在视空间注意的加工过程中,提示出现400ms后,额叶皮质首先被激活,引起定向反应,顶叶皮质在提示出现700ms后才被激活,随后即靶刺激出现前(提示出现后800—900ms)注意方向对侧大脑半球的视觉相关皮质被激活,为寻找靶刺激做准备。Di Russo F等^[58]利用ERP结合fMRI从时间和空间两方面对正常人的空间注意加工进行了更深入、细致的研究。通过利用ERP结合fMRI的方法,更进一步的研究了空间注意的加工过程及参与空间注意加工的各个结构的激活顺序。他们的研究发现早期ERP成分C1起始潜伏期为50—60ms,主要分布于枕叶中线部位或者靠近初级视觉皮质(V1区),该波不受注意加工的影响;fMRI同样未发现此区在空间注意中被激活。在80—250ms之间,与注意加工相关的成分有6个。首先引起起源于颞中沟的P1增强,其潜伏期为95ms左右,这与fMRI的研究结果——感觉运动区MT⁺(motion-sensitive region MT⁺)被激活一致。随后,反应晚期注意效应(刺激后120—150ms)的C2波增强,偶极子分析C2起源于枕叶中部。fMRI结果显示此时V1区被激活。在140—200ms,空间注意引起N1复合波增大。目前研究认为N1复合波至少有三个亚成分:N1a:潜伏期为145—155ms,起源于顶叶上部皮质,在顶内沟水平面附近,研究认为此区参与空间注意的控制网络(control networks for spatial attention)。N1b:潜伏期为160—165ms,起源于枕叶腹侧平层,包括梭状回和侧副沟,fMRI显示视网膜区域定位的VP、V4v和V4/V8被激活,这与ERP地形图的结果有所不同——上视野刺激比下视野刺激引起激活的区域更靠腹后侧;N1c:潜伏期为180—190ms,起源于顶内沟后部,此时V3A区被激活,可能反映了此区连接背侧束(Where

通路)。最后,在空间注意加工的200—250ms,ERP中与此过程有关的成分是起源于顶枕沟的P2,这与fMRI发现此时V6区被激活结果一致。

近年来,利用ERP结合fMRI从信息加工过程和解剖结构两方面同时入手对正常人空间注意的加工机制做了深入研究,使人们对参与空间注意加工的组织结构如何激活有了更深刻的认识,为今后研究单侧空间忽略的发生机制奠定了基础。但是到目前为止,尚未有人开展将ERP与fMRI相结合的方法用于对单侧忽略的研究。因此,在今后的研究工作中可以考虑将二者相结合,进一步揭示单侧忽略的发生机制,同时为更为准确地对单侧忽略进行诊断、评估、预后判定以及探索更为有效的治疗方法提供有力依据^[59]。

参考文献

- [1] Jacobs S, Brozzoli C, Farne A. Neglect: a multisensory deficit[J]. *Neuropsychologia*, 2012, 50(6):1029—1044.
- [2] Gabrieli JD, Whitfield-Gabrieli S. Attention to neglect[J]. *Neuron*, 2007, 53(6):776—777.
- [3] 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.
- [4] Yue Y, Song W, Huo S, et al. Study on the occurrence and neural bases of hemispatial neglect with different reference frames[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2012, 93(1):156—162.
- [5] Nijboer TC, Kollen BJ, Kwakkel G. Time course of visuo-spatial neglect early after stroke: A longitudinal cohort study[J]. *Cortex*, 2013, 49(8):2021—2027.
- [6] Karnath HO, Rorden C. The anatomy of spatial neglect[J]. *Neuropsychologia*, 2012, 50(6):1010—1017.
- [7] Mort DJ, Malhotra P, Mannan SK, et al. The anatomy of visual neglect[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 9):1986—1997.
- [8] Doricchi F, Tomaiuolo F. The anatomy of neglect without hemianopia: a key role for parietal-frontal disconnection? [J]. *Neuroreport*, 2003, 14(17): p. 2239—2243.
- [9] Karnath HO, Fruhmann Berger M, Kuker W, et al. The anatomy of spatial neglect based on voxelwise statistical analysis: a study of 140 patients[J]. *Cereb Cortex*, 2004, 14(10):1164—1172.
- [10] Karnath HO, Himmelbach M, Rorden C. The subcortical anatomy of human spatial neglect: putamen, caudate nucleus and pulvinar[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 2): 350—360.
- [11] Bartolomeo P. Visual neglect[J]. *Curr Opin Neurol*, 2007, 20(4): 381—386.
- [12] Thiebaut de Schotten M, Dell'Acqua F, Forkel SJ, et al. A lateralized brain network for visuospatial attention[J]. *Nat Neurosci*, 2011, 14(10): 1245—1246.
- [13] Chechlacz M, Rotshtein P, Hansen PC, et al. The central role of the temporo-parietal junction and the superior longitudinal fasciculus in supporting multi-item competition: evidence from lesion-symptom mapping of extinction[J]. *Cortex*, 2013, 49(2): 487—506.
- [14] Karnath HO, Rorden C, Ticini LF. Damage to white matter fiber tracts in acute spatial neglect[J]. *Cereb Cortex*, 2009, 19(10): 2331—2337.

- [15] Chechlacz M, Rotshtein P, Humphreys GW. Neuroanatomical dissections of unilateral visual neglect symptoms: ALE meta-analysis of lesion-symptom mapping[J]. *Front Hum Neurosci*, 2012, 6: 230.
- [16] Urbanski M, Thiebaut de Schotten M, Rodriquo S, et al. DTI-MR tractography of white matter damage in stroke patients with neglect[J]. *Exp Brain Res*, 2011, 208(4): 491—505.
- [17] Molenberghs P, Sale MV, Mattingley JB. Is there a critical lesion site for unilateral spatial neglect? A meta-analysis using activation likelihood estimation[J]. *Front Hum Neurosci*, 2012, 6: 78.
- [18] Bartolomeo P, Thiebaut de Schotten M, Chica AB. Brain networks of visuospatial attention and their disruption in visual neglect[J]. *Front Hum Neurosci*, 2012, 6: 110.
- [19] Di Russo F, Martinez A, Hillyard SA. Source analysis of event-related cortical activity during visuo-spatial attention[J]. *Cereb Cortex*, 2003, 13(5): 486—499.
- [20] Di Russo F, Martinez A, Sereno MI, et al. Cortical sources of the early components of the visual evoked potential[J]. *Hum Brain Mapp*, 2002, 15(2): 95—111.
- [21] Di Russo F, Pitzalis S, Spitoni G, et al. Identification of the neural sources of the pattern-reversal VEP[J]. *Neuroimage*, 2005, 24(3): 874—886.
- [22] Astafiev SV, Shulman GL, Stanley CM, et al. Functional organization of human intraparietal and frontal cortex for attending, looking, and pointing[J]. *J Neurosci*, 2003, 23(11): 4689—4699.
- [23] Di Russo F, Aprile T, Spitoni G, et al. Impaired visual processing of contralesional stimuli in neglect patients: a visual-evoked potential study[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 3): 842—854.
- [24] Blackwood DHR, Muir WJ. Cognitive brain potentials and their application[J]. *The British Journal of Psychiatry*, 1990, 157: p. 96—101.
- [25] Veiga H, Deslandes A, Caqy M, et al. Visual event-related potential(P300): a normative study[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004, 62(3-A): 575—581.
- [26] Duncan CC, Barry RJ, Connolly JF, et al. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording and quantifying mismatch negativity, P300 and N400[J]. *Clin Neurophysiol*, 2009, 120(11): 1883—1908.
- [27] Sur S, Sinha VK. Event-related potential: An overview[J]. *Industrial Psychiatry Journal*, 2009, 18(1): 70—73.
- [28] 赵仑. ERP实验教程(修订版)[M]. 2010: 东南大学出版社.
- [29] Chica AB, Bartolomeo P, Lupianez J. Two cognitive and neural systems for endogenous and exogenous spatial attention[J]. *Behav Brain Res*, 2013, 237: 107—123.
- [30] Hickey C, van Zoest W, Theeuwes J. The time course of exogenous and endogenous control of covert attention[J]. *Exp Brain Res*, 2010, 201(4): 789—796.
- [31] Shomstein S, Lee J, Behrmann M. Top-down and bottom-up attentional guidance: investigating the role of the dorsal and ventral parietal cortices[J]. *Exp Brain Res*, 2010, 206(2): 197—208.
- [32] Mayer AR, Dorflinger JM, Rao SM, et al. Neural networks underlying endogenous and exogenous visual-spatial orienting[J]. *Neuroimage*, 2004, 23(2): 534—541.
- [33] Hopfinger JB, West VM. Interactions between endogenous and exogenous attention on cortical visual processing[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(2): 774—789.
- [34] Chica AB, Lasaponara S, Lupianez J, et al. Exogenous attention can capture perceptual consciousness: ERP and behavioural evidence[J]. *Neuroimage*, 2010, 51(3): 1205—1212.
- [35] Sutton S, Braren M, Zubin J, et al. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty[J]. *science*, 1965, 150: 1187—1188.
- [36] Railo H, Koivisto M, Revonsuo A. Tracking the processes behind conscious perception: a review of event-related potential correlates of visual consciousness[J]. *Conscious Cogn*, 2011, 20(3): 972—983.
- [37] Szuromi B, Czobor P, Komlasi S, et al. P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis[J]. *Psychol Med*, 2011, 41(7): 1529—1538.
- [38] Marchetti M, Piccione F, Silvoni S, et al. Exogenous and endogenous orienting of visuospatial attention in P300-guided brain computer interfaces: a pilot study on healthy participants[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(4): 774—779.
- [39] Capotosto P, Babiloni C, Romani GL, et al. Differential contribution of right and left parietal cortex to the control of spatial attention: a simultaneous EEG-rTMS study[J]. *Cereb Cortex*, 2012, 22(2): 446—454.
- [40] Capotosto P, Corbetta M, Romani GL, et al. Electrophysiological correlates of stimulus-driven reorienting deficits after interference with right parietal cortex during a spatial attention task: a TMS-EEG study[J]. *J Cogn Neurosci*, 2012, 24(12): 2363—2371.
- [41] Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind[J]. *Neuron*, 2008, 58(3): 306—324.
- [42] 吴文, 吴宗耀. 不同注意状态对 P300 电位的影响[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 1999, 21(1): 20—22.
- [43] Deouell LY, Hamalainen H, Bentin S. Unilateral neglect after right-hemisphere damage: contributions from event-related potentials[J]. *Audiol Neurotol*, 2000, 5(3-4): 225—234.
- [44] Naatanen R, Paavilainen P, Rinne T, et al. The mismatch negativity (MMN) in basic research of central auditory processing: a review[J]. *Clin Neurophysiol*, 2007, 118(12): 2544—2590.
- [45] Qiao Z, Yu Y, Wang L, et al. Impaired pre-attentive change detection in major depressive disorder patients revealed by auditory mismatch negativity[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 211(1): 78—84.
- [46] Di Russo F, Bozzacchi C, Matano A, et al. Hemispheric differences in VEPs to lateralised stimuli are a marker of recovery from neglect[J]. *Cortex*, 2012.
- [47] Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, et al. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect[J]. *nature neuroscience*, 2005, 8(11): 1603—1610.
- [48] Nakamura K, Oka T, Takahashi M, et al. Symmetrical hemispheric priming in spatial neglect: a hyperactive left-hemisphere phenomenon? [J]. *Cortex*, 2012, 48(4): 421—428.
- [49] Tarkka IM, Luukkainen-Markkuta R, Pitkanen K, et al. Altera-

- tions in visual and auditory processing in hemispatial neglect: an evoked potential follow-up study[J]. *Int J Psychophysiol*, 2011,79(2): 272—279.
- [50] Lhermitte F, Turell E, LeBriand D, et al. Unilateral visual neglect and wave P 300. A study of nine cases with unilateral lesions of the parietal lobes[J]. *Arch Neurol*, 1985,42(6): 567—573.
- [51] Verleger R, Heide W, Butt C, et al. On-line brain potential correlates of right parietal patients' attentional deficit[J]. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1996,99(5): 444—457.
- [52] Saevarsson S, Kristjansson A, Bach M, et al. P300 in neglect[J]. *Clin Neurophysiol*, 2012, 123(3): 496—506.
- [53] Rees G, Wojciulik E, Clarke K, et al. Unconscious activation of visual cortex in the damaged right hemisphere of a parietal patient with extinction[J]. *Brain*, 2000, 123 (Pt 8): 1624—1633.
- [54] Deouell LY, Bentin S, Soroker N. Electrophysiological evidence for an early(pre-attentive) information processing deficit in patients with right hemisphere damage and unilateral neglect[J]. *Brain*, 2000,123 (Pt 2): 353—365.
- [55] Alain C, Woods DL, Ogawa KH. Brain indices of automatic pattern processing[J]. *Neuroreport*, 1994, 6(1): 140—144.
- [56] Okon-Singer H, Podipsky I, Siman-Tov T, et al. Spatio-temporal indications of sub-cortical involvement in leftward bias of spatial attention[J]. *Neuroimage*, 2011, 54(4): 3010—3020.
- [57] Grent-'t-Jong T, Woldorff MG. Timing and sequence of brain activity in top-down control of visual-spatial attention[J]. *PLoS Biol*, 2007,5(1): e12.
- [58] Di Russo F, Stella A, Spitoni G, et al. Spatiotemporal brain mapping of spatial attention effects on pattern-reversal ERPs[J]. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33(6): 1334—1351.
- [59] Driver J, Vuilleumier P, Eimer M, et al. Functional magnetic resonance imaging and evoked potential correlates of conscious and unconscious vision in parietal extinction patients[J]. *Neuroimage*, 2001,14(1 Pt 2): S68—75.

· 综述 ·

冷疗法在骨科康复中临床应用进展

夏玲¹ 张兆波^{1,2}

冷疗法是在人体局部或全身施加冷的刺激,使局部或全身温度一过性降低,促使血管收缩,从而改变人体血液循环及新陈代谢,以达到治疗疾病目的一种方法。此法虽然在临床应用已久,但对其生理反应和作用机制国内外研究上存在一定的争议。本文仅对冷疗法在骨科康复中的临床应用综述如下。

1 冷疗法的定义

冷疗法是将低于人体温度的物理因子作用于患处,使皮肤和内脏器官的血管收缩,改变人体局部或全身血液循环和新陈代谢状况,达到治疗目的一种治疗方法^[1],起到降温、止痛、止血、减轻炎性水肿和渗出的作用。

2 冷疗法的作用机制

冷疗能使神经纤维传递速度减慢,减少神经终板的兴奋性,提高痛阈,减轻疼痛,减缓细胞代谢,降低组织温度、炎症

反应等。

2.1 止痛

冷疗法的止痛机制大概可分为3方面^[2]:①冷疗作用于机体,使局部温度降低,使得感觉神经的反应输出变慢,减低神经冲动传导的速度,以减少疼痛的感觉,达到止痛的效果;②冷疗法促使血管收缩,减少组织出血的情况,进而减轻肿胀,进而减轻了肿胀带来的疼痛;③冷的感觉较疼痛感觉传递速度快,提高痛觉的阈值,而相减低对疼痛的感觉。

2.2 减缓细胞代谢、控制肿胀

细胞受到冷的刺激时,需氧量会显著降低,因此可大幅减缓受伤组织的新陈代谢率,减低损伤组织对氧和其他营养物质的需要。Swenson等^[3]指出,当温度降低约10℃时,代谢酵素活性降低约50%,因此,降低组织温度可以降低新陈代谢速度,以避免其他未受伤的组织受到二次损伤。Torres R等^[4]认为冷疗可减少血流,血管通透性降低,使局部炎症渗出液减少,从而控制受伤后的组织肿胀和炎症反应的效果,但对

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.06.022

1 山东省淄博市中心医院,255036; 2 通讯作者

作者简介:夏玲,女,硕士,医师; 收稿日期:2013-07-14