·临床研究·

单侧后顶叶皮质过度活动对空间定向功能的影响*

张　群[1]　徐光青[1,3]　兰　月[2]　陈正宏[1]　赵江莉[1]　黄东锋[1]

摘要

目的:探讨单侧后顶叶皮质的过度活动是否会造成对侧同源脑区的功能抑制并影响空间定向功能。

方法:按照一定的入选标准选取健康受试者30人,采用兴奋性间歇性短阵快速脉冲刺激,随机对左/右侧后顶叶皮质进行真/假刺激,结合注意网络测试系统评定受试者视空间注意功能的变化。

结果:间歇性短阵快速脉冲刺激右侧后顶叶皮质,可以提高警觉及定向功能($P<0.05$);刺激左侧后顶叶皮质,定向功能受损($P<0.05$)。

结论:右侧后顶叶是空间定向活动的关键脑区,左侧后顶叶过度活动可以导致右侧后顶叶功能抑制。建立双侧半球间新的竞争性平衡,对实现单侧后顶叶损害空间定向功能的康复具有重要意义。

关键词　空间定向;后顶叶;磁刺激;半球间竞争

中图分类号:R454.1　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1001-1242(2014)-08-0718-05

Effects of the hyperactivity of unilateral posterior parietal cortex on the spatial orienting in humans/ ZHANG Qun, XU Guangqing, LAN Yue, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2014, 29(8): 718—722

Abstract

Objective: To seek more direct evidences whether the hyperactivity of unilateral posterior parietal cortex (PPC) could decrease the excitability of the contralateral homologous cortex in humans.

Method: Sixty healthy subjects were selected for this study. All subjects received the intermittent theta burst stimulation (i-TBS) over the left or right PPC and then were tested for the attention network test (ANT). The ANT provided measures for three different components of visual attention: alerting, orienting and executive control.

Result: All subjects finished this task without significant side effects. During this task, there was no significant interaction in the mean response time(RT) among none-, center-, double- and spatial-cue conditions among the real or sham i-TBS to the left or right PPC conditions. The efficiencies of alerting and orienting improved after real right PPC i-TBS in participants. However, the real left-PPC i-TBS resulted in significant deficit in the efficiency of spatial orienting. Compared with the sham i-TBS, there was no significant difference in executive control index in the real i-TBS condition.

Conclusion: These results suggest that the right PPC plays an important role in spatial orienting function. What is more, this present study demonstrates that hyperactivity of unilateral posterior parietal cortex decreases the excitability of contralateral homologous cortex through inter-hemispheric competition in the spatial orienting attention. Thus, the TBS maybe become an effective way to resolve some visuospatial neglect in patients with

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.08.005

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071608,81372109)

1　中山大学附属第一医院康复医学科,广州,510080;　2　广州市第一人民医院康复医学科;　3　通讯作者

作者简介:张群,女,硕士研究生; 收稿日期:2014-01-23

unilateral brain damage.

Author's address Department of Rehabilitation Medicine, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-Sen University, Guangzhou, 510080

Key word spatial orienting; posterior parietal cortex; magnetic stimulation; interhemispheric competition

视空间注意是指对外界空间信息进行指向和集中的能力,主要与背侧环路有关,又被称为Where通路。大量实验和临床研究证实,后顶叶皮质(posterior parietal cortex, PPC)作为空间定向功能的关键脑区,存在半球间不对称性,并具有右侧半球优势,这也可能是右侧PPC病损比左侧PPC损害发生空间忽略的程度更严重和更常见的原因[1—5]。也有研究发现,一侧半球损害,会出现对侧半球同源脑区的过度活动;反过来,对侧同源脑区的过度激活可能会对病变脑区产生抑制性损伤[6]。也就是说,右侧PPC损害导致的空间忽略不仅与损伤部位有关,还可能与左侧PPC的过度活动对右侧PPC的功能造成进一步抑制有关。近年来,有关皮质兴奋性增高所引起的视空间注意障碍、癫痫等脑功能缺陷也引起了越来越多的关注[7—8]。然而,目前尚没有直接的证据阐明一侧皮质的过度兴奋是否会通过半球间竞争对对侧同源脑区造成抑制。因此,我们计划采用一种新的兴奋性重复经颅磁刺激模式,间歇性短阵快速脉冲磁刺激(intermittent theta burst stimulation, i-TBS),诱导正常受试者一侧后顶叶皮质过度激活,探究单侧后顶叶皮质的过度活动是否会造成对侧后顶叶皮质的功能抑制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

在中山大学中山医学院本科2—4年级学生中(心理学专业除外)招募健康受试者共30人,男女各半,年龄19—23岁。纳入标准:①右利手;②裸眼或矫正视力正常;③无色盲或色弱;④无器质性或功能性神经系统疾患;⑤没有服用精神类药物及滥用药物史;⑥参加本试验前未接触过类似的心理测试或实验。本研究通过了中山大学附属第一医院临床研究伦理委员会的批准,所有受试者均签署书面的知情同意书。实验过程中所有受试者均保持良好的精神状态,能够积极配合试验。

1.2 重复经颅磁刺激干预

1.2.1 实验仪器:中国武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产的CCY-Ⅰ型磁刺激器,峰值刺激强度为3T。采用"8"字形线圈进行刺激,线圈直径14cm。

1.2.2 运动阈值测定:测试在安静、舒适的环境下进行,受试者坐在有扶手的靠背椅上,自然放松。表面肌电记录电极粘贴于受试者右侧拇短展肌肌腹处,参考电极粘贴在相应手背桡侧皮肤上。然后,将"8"字形线圈置于头顶左侧方4cm处,线圈保持与头皮相切并接触,提醒受试者尽量充分放松。接着,从60%最大输出强度开始触发单脉冲刺激,并逐步增加刺激强度,直至诱导出明显的右侧拇指外展活动。保持该刺激强度,每次以0.5—1cm的距离轻微移动线圈,进行连续5次刺激所诱发的运动诱发电位(motor-evoked potential, MEP)波幅最大和潜伏期最短的位置,即视为右侧拇指外展肌的最大运动刺激区(一般位于M1区)。随后,固定线圈不动并逐步减小刺激强度,直至连续10次刺激中至少5次可以诱发右侧拇短展肌出现≥50μV的MEP,此刺激强度即为该受试者的静息运动阈值(rest motor threshold, RMT)。

1.2.3 刺激方案:采用i-TBS刺激方案,刺激强度为80%RMT。本研究所采用的i-TBS模式丛内刺激频率为50Hz,丛间刺激频率为5Hz;每丛爆发刺激包含3个连续脉冲,200ms重复一次,每秒包含15个爆发式刺激脉冲,连续刺激2s,间隔8s,共600个脉冲,持续约192s完成刺激。

1.2.4 刺激定位与体位摆放:后顶叶刺激定位参照国际10/20EEG标准选择P3/P4作为刺激位点,真刺激时,刺激线圈与头皮平行;假刺激时,刺激线圈与头皮垂直。干预刺激过程,受试者取侧卧位,接受刺激侧向上,保持自然放松;将无框支架固定线圈置于刺激位,手柄朝前。

每位受试者按照随机原则需要接受2(刺激位置:左/右侧PPC)×2(刺激类型:真/假刺激)共4次刺激,每次刺激结束后即刻进行注意网络测试(atten-

tion network test, ANT)(间隔不超过5min)。以上每次试验间隔3d。

1.3 注意网络测试与分析

1.3.1 注意网络任务与测试:ANT测试[9]在暗光、无干扰的环境中进行,应用E-prime实验软件编辑并呈现注意网络测试任务。每个测试程序包含五部分:第一步,屏幕中心出现“+”(注视点),约持续400—1600ms;第二步,出现“*”(提示信号),持续100ms,提示信号包括4种(无提示,中心提示,双重提示和空间提示),双重提示或空间提示时,提示信号出现的位置垂直视角为5°;第三步,再次出现注视点“+”,持续400ms;第四步,出现“箭头”(靶刺激),按照靶刺激数量以及与周围箭头方向是否一致分为3种条件(单个箭头,相同方向多箭头,不同方向多箭头),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°,靶刺激随着被试者按键反应立即消失(受试者反应时间不得超过1500ms);第五步,屏幕中心重新出现注视点,提示进入下一轮试验。每一个试验程序总时间平均约4000ms。整个测试过程共包含以上312个测试程序,约30min完成。先进行24次训练测试,并且每次对刺激做出反应后均有是否正确的反馈。然后进行正式试验(共288轮次),而每次对刺激反应的正确与否不进行反馈。正式试验分3个阶段进行,中间休息5min,每个阶段的刺激为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)。测试时,受试者取舒适坐位,距离屏幕约65cm。

1.3.2 注意网络效率:利用不同提示状态和不同靶刺激类型的平均反应时间(response time, RT)计算注意网络效率及其比率:

警觉效率=RT(无提示)-RT(双侧提示)(包含相同方向靶刺激和单个靶刺激状态的RT)。

定向效率=RT(中心提示)-RT(空间提示)(包含相同方向靶刺激和单个靶刺激状态的RT)。

执行效率=RT(不同方向靶刺激)-RT(相同方向靶刺激)(包含所有提示信号时的RT)

注意网络各成分效率比比率=网络效率值/个体总平均RT。

通过个体总平均RT的加权处理,网络效率比率更加稳定,能够更好地反映受试者的功能状态。

1.4 统计学分析

采用统计软件SPSS 17.0进行统计分析,采用双侧检验。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均采用重复测量方差分析,如果存在差异,则进一步进行Post Hoc配对t检验,Greenhouse-Geisser法校正P值。

2 结果

2.1 不同提示状态和靶刺激类型的平均反应时间比较

对于不同提示状态和靶刺激类型条件下的平均反应时间,分别进行了2(左侧PPC,右侧PPC)×2(真刺激,假刺激)重复测量方差分析,结果显示在各种提示状态(无提示:F=0.138,P>0.05;中心提示:F=0.020,P>0.05;双重提示:F=0.404,P>0.05;空间提示:F=3.147,P>0.05)和靶刺激类型(单个靶:F=0.053,P>0.05;方向一致靶:F=1.067,P>0.05;方向不一致靶:F=0.042,P>0.05)条件下,刺激部位与刺激类型之间的交互作用均不显著(P>0.05)。并且,各种提示状态(无提示:F=0.160,P>0.05;中心提示:F=0.200,P>0.05;双重提示:F=0.073,P>0.05;空间提示:F=0.360,P>0.05)和靶刺激类型(单个靶:F=0.003,P>0.05;方向一致靶:F=0.489,P>0.05;方向不一致靶:F=0.033,P>0.05)条件下,刺激类型的主效应差异均无显著性意义。此外,各种提示状态(无提示:F=1.728,P>0.05;中心提示:F=1.105,P>0.05;双重提示:F=0.291,P>0.05;空间提示:F=0.002,P>0.05)和靶刺激类型(单个靶:F=1.926,P>0.05;方向一致靶:F=0.284,P>0.05;方向不一致靶:F=0.154,P>0.05)条件下,刺激部位所引起的差异也不具有显著性意义。见表1。

2.2 注意网络效率及其比率比较

对于注意网络中3种成分的效率及其比率,分别进行了2(左侧PPC,右侧PPC)×2(真刺激,假刺激)重复测量方差分析,结果显示刺激部位和刺激类型之间在警觉效率(F= 4.363,P<0.05)及其比率(F=4.859,P<0.05)和定向效率(F=13.802,P<0.01)及其比率(F=15.010,P<0.01)中存在明显的

交互作用。故需进行简单效应分析:①警觉网络:右侧PPC-i-TBS真刺激后,警觉网络效率($P<0.05$)及其比率($P<0.05$)增加,左侧与右侧真刺激相比较,警觉网络效率($P<0.01$)及其比率($P<0.01$)的差异具有显著性意义;②定向网络:i-TBS刺激右侧PPC后,定向网络效率($P<0.05$)及其比率($P<0.05$)增加,差异具有显著性意义。但是,i-TBS刺激左侧PPC后,定向网络效率($P<0.05$)及其比率($P<0.05$)降低,差异具有显著性意义。左侧与右侧真刺激相比较,定向网络效率($P<0.01$)及其比率($P<0.01$)的差异也具有显著性意义。刺激部位和刺激类型之间在执行控制效率($F=3.106$,$P>0.05$)及其比率($F=3.977$,$P>0.05$)方面的交互作用差异不显著,并且刺激部位($P>0.05$)和刺激类型($P>0.05$)的主效应也均无显著性差异。见表2。

表1 不同提示状态和靶刺激类型平均RT比较 ($\bar{x}\pm s$)

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
R-PPC假刺激	30	524.23±53.17	475.00±54.79	471.47±56.95	435.90±55.65	457.13±48.34	511.23±61.74	563.13±60.80
L-PPC假刺激	30	514.07±46.88	465.37±52.39	461.37±49.92	419.70±54.89	443.50±43.72	496.27±52.74	560.03±59.63
R-PPC真刺激	30	532.27±63.66	480.93±58.28	463.50±56.88	426.50±56.29	455.87±52.42	510.40±65.26	567.20±69.06
L-PPC真刺激	30	514.80±67.19	468.97±60.93	463.20±56.59	441.90±49.88	445.77±52.34	513.80±64.62	560.77±79.80
F类型		0.160	0.200	0.073	0.360	0.003	0.489	0.033
P类型		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
F部位		1.728	1.105	0.291	0.002	1.926	0.284	0.154
P部位		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
F交互		0.138	0.020	0.404	3.147	0.053	1.067	0.042
P交互		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表2 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
R-PPC假刺激	30	52.63±20.16	39.53±15.93	56.40±22.88	0.1038±0.0422	0.0764±0.0333	0.1074±0.0474
L-PPC假刺激	30	53.93±18.07	43.73±19.81	62.37±20.65	0.1072±0.0373	0.0874±0.0400	0.1233±0.0427
R-PPC真刺激	30	69.07±26.54①	54.47±19.03①	56.87±28.89	0.1354±0.0500①	0.1074±0.0370①	0.1126±0.0560
L-PPC真刺激	30	51.53±27.96②	27.07±30.13①②	47.00±44.17	0.1012±0.0543②	0.0513±0.0569①②	0.0913±0.0835
F类型		2.714	0.076	1.700	2.083	0.156	1.531
P类型		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
F部位		3.284	7.671	0.173	3.291	8.215	0.094
P部位		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05
F交互		4.363	13.802	3.106	4.859	15.010	3.977
P交互		<0.05	<0.01	>0.05	<0.05	<0.01	>0.05

①与同部位假刺激比较$P<0.05$;②L-PPC和R-PPC真刺激间比较$P<0.01$

3 讨论

视空间注意是一项基本神经功能,在脑内有其特定的神经网络区,并被分为三个功能相对独立的功能成分:警觉(alerting)、定向(orienting)和执行控制(executive control)[10]。而Fan等[9]设计的注意网络测试任务可以快速、定量的测量警觉、定向和执行控制功能的网络效率。近年来,有研究证实短阵快速脉冲经颅磁刺激可以快速诱导更加恒定、长时间的皮质兴奋性改变,其中间歇性短阵快速脉冲经颅磁刺激可以激活大脑皮质产生易化作用[11—12]。结合间歇性短阵快速脉冲经颅磁刺激和注意网络测试系统,我们对后顶叶皮质在视空间注意功能中的作用进行了研究。结果显示,i-TBS诱导右侧PPC兴奋性增高后出现警觉及定向功能提高;然而,i-TBS诱导左侧PPC后兴奋性增高,受试者定向功能反而下降。

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[1],但是双侧大脑半球对视空间注意的加工过程具有不对称性,右侧半球(右利手)病变发生视空间忽略比左侧半球病变显著多见且更为严重。同我们以前和其他研究结果一致,我们在本研究中利用兴奋性i-TBS诱导了右侧PPC功能易化后,采用ANT任务评定发现受试者的警觉和定向功能明显提高,进一步证实右侧PPC作为视空间注意

功能的关键的脑区，主要参与空间定向活动[3,13—14]。除此之外，功能影像研究发现，一侧半球局限性脑损害，会出现对侧半球同源脑区过度活动（失抑制）；反过来，对侧同源脑区的过度激活又可能会对病变部位产生抑制性损伤[15]。单侧后顶叶皮质受损患者会出现不同程度的视空间注意功能障碍，其功能紊乱的发生还可能与双侧后顶叶皮质之间竞争性活动的“失平衡”有关[16—17]。但是，目前尚没有直接的证据可以证实一侧半球后顶叶皮质的过度活动是否会造成对侧半球后顶叶皮质的功能抑制，基于以上研究结果和理论，我们认为右侧PPC作为空间定向功能关键脑区，如果左侧PPC活动过度兴奋通过竞争性抑制导致右侧PPC的功能活动降低，那么就会出现视空间定向功能的减退。因此，我们在本研究中采用i-TBS诱导了左侧PPC的兴奋性增高，结果显示受试者定向网络效率和比率明显下降，直接证实了一侧半球局灶性脑皮质的过度活动会造成对侧半球同源脑区的功能抑制。

综上所述，视空间注意障碍不仅与右侧半球PPC损害有关，也与左侧半球PPC的过度活动导致右侧半球PPC脑区的功能抑制有关，双侧半球同源脑区间的平衡状态共同维持了正常的视空间注意功能。因而，在单侧半球脑损害后空间忽略的康复治疗中，我们不仅可以利用兴奋性i-TBS促进受损半球脑区产生易化效应，还可以利用抑制性c-TBS抑制受损半球对侧同源脑区的过度活动，从而建立双侧半球间新的竞争性平衡，对实现临床单侧脑损害患者视空间注意功能的康复具有重要的指导意义。

参考文献

[1] Siman-Tov T, Mendelsohn A, Schonberg T, et al. Bihemispheric leftward bias in a visuospatial attention-related network[J]. J Neurosci, 2007, 27(42):11271—11278.

[2] Kleinman JT, Newhart M, Davis C, et al. Right hemispatial neglect: frequency and characterization following acute left hemisphere stroke[J]. Brain Cogn, 2007, 64(1):50—59.

[3] Xu G, Lan Y, Huang D, et al. The study on the frontoparietal networks by continuous theta burst stimulation in healthy human subjects[J]. Behav Brain Res, 2013, (240): 60—68.

[4] Koch G, Cercignani M, Bonnì S, et al. Asymmetry of parietal interhemispheric connections in humans[J]. J Neurosci, 2011, 31(24):8967—8975.

[5] 徐光青,兰月,何小飞,等.右侧额顶网络在空间注意认知过程中的作用机制[J].中国康复医学杂志,2013,28(8):714—718.

[6] Bestmann S, Swayne O, Blankenburg F, et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI[J]. J Neurosci, 2010, 30(36): 11926—11937.

[7] McDonald BC, Hummer TA, Dunn DW. Functional MRI and structural MRI as tools for understanding comorbid conditions in children with epilepsy[J]. Epilepsy Behav, 2013, 26(3):295—302.

[8] Wu SW, Gilbert DL, Shahana N, et al. Transcranial magnetic stimulation measures in attention-deficit/hyperactivity disorder[J]. Pediatr Neurol, 2012, 47(3):177—185.

[9] Fan J, McCandliss BD, Sommer T, et al. Testing the efficiency and independence of attentional networks[J]. J Cogn Neurosci, 2002, 14(3):340—347.

[10] Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain[J]. Ann Rev Neurosci, 1990, (13):25—42.

[11] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. Neuron, 2005, 45(2): 201—206.

[12] Cárdenas-Morales L, Grön G, Kammer T. Exploring the after-effects of theta burst magnetic stimulation on the human motor cortex: a functional imaging study[J]. Hum Brain Mapp, 2011, 32(11):1948—1960.

[13] Xu GQ, Lan Y, Huang DF, et al. Visuospatial attention deficit in patients with local brain lesions[J]. Brain Res, 2010, (1322):153—159.

[14] 何小飞,徐光青,兰月,等.活体小鼠后顶皮质神经元双光子成像与空间定向机制研究[J].中国康复医学杂志,2013,28(10):889—893.

[15] Battelli L, Alvarez GA, Carlson T, et al. The role of the parietal lobe in visual extinction studied with transcranial magnetic stimulation[J]. J Cogn Neurosci, 2009, 21(10): 1946—1955.

[16] Kirton A, Chen R, Friefeld S, et al. Contralesional repetitive transcranial magnetic stimulation for chronic hemiparesis in subcortical paediatric stroke: a randomised trial[J]. Lancet Neurol, 2008, 7(6):507—513.

[17] Sack AT, Camprodon JA, Pascual-Leone A, et al. The dynamics of interhemispheric compensatory processes in mental imagery[J]. Science, 2005, 308(5722):702—704.