

偏侧空间忽略发生的相关解剖位点研究

岳月红¹ 齐亚超¹ 赵永波² 王彦芝³ 段瑞生¹ 肖向建¹ 刘昌林¹ 宋为群⁴

摘要

目的:探讨右侧半球脑卒中后左侧偏侧空间忽略的临床及相关的大脑解剖位点。

方法:本研究收集了120例右侧脑卒中患者,其中60例左侧空间忽略患者(忽略组)及60例右侧半球卒中后无忽略的患者(对照组),进行病例对照研究,分析两组的临床特征,并运用MRIcro软件对两组研究对象的头颅影像结果进行分析,分别将两组患者的颅内病灶进行叠加,继而相减,并进行基于体素的卡方分析,进而探讨哪些脑区的损伤几率在忽略组高于对照组。

结果:忽略组与对照组相比,性别构成、年龄、偏盲几率、受教育年数、病程、接受影像检查时间差异无显著性意义($P > 0.05$);忽略组的病灶体积显著大于对照组($P < 0.05$),MMSE得分显著低于对照组($P < 0.05$);两组的头颅病灶分析显示:额下回、中央前回、中央后回、颞上回、颞中回、脑岛及其周围白质、顶下小叶白质的损伤的发生率,忽略组显著高于对照组。

结论:右侧脑卒中患者中,发生忽略的患者病灶体积更大,MMSE得分更低。忽略的发生与额下回、中央前回、中央后回、颞上回、颞中回、脑岛及其周围白质及其顶下小叶白质的损伤相关。

关键词 偏侧空间忽略;认知障碍;解剖

中图分类号:R743.3, R322 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2015)-11-1129-06

A study on the neuroanatomic bases of hemispatial neglect/YUE Yuehong, QI Yachao, ZHAO Yongbo, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(11): 1129—1134

Abstract

Objective: To investigate the clinical and neuroanatomic bases of left hemispatial neglect after right cerebral hemispheric stroke.

Method: One hundred and twenty subjects of right cerebral hemispheric stroke were recruited, with 60 left spatial neglect (case group) and 60 controls without neglect. Their clinical features were analyzed. The lesions on head imaging of both groups were superposed respectively, and then subtracted from each other, analyzed with chi-squared analysis by the voxelwise statistical tests with MRIcro software.

Result: The difference of the two groups was not significant in sex composition, age, the hemianopsia ratio, duration length, length of disease course, length of imaged since onset ($P > 0.05$). Compared with the control group, areas of the lesions were larger in the neglect group ($P < 0.05$); Scores of MMSE in the neglect group were significantly lower ($P < 0.05$). The lesions in the following areas were more frequent in the neglect group than that in the control group, including inferior frontal gyrus, precentral gyrus, postcentral gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, insular and white matters surrounding, and the white matter under inferior parietal lobe.

Conclusion: Subjects with neglect showed much larger lesion area and lower MMSE scores than ones without neglect after right hemispheric stroke. The occurrence of left spatial neglect with right hemispheric stroke

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.11.008

1 河北省人民医院神经内科,石家庄市,050000; 2 河北医科大学第四医院; 3 河北省人民医院心脏外科; 4 首都医科大学宣武医院康复医学科

作者简介:岳月红,女,博士,主治医师; 收稿日期:2014-05-28

might be related to damages in the following areas, including inferior frontal gyrus, precentral gyrus, postcentral gyrus, superior temporal gyrus, middle temporal gyrus, insular and white matters surrounding, and the white matter under inferior parietal lobe.

Author's address Dept. of Neurology, Hebei General Hospital, Shijiazhuang City, 050000

Key word hemispatial neglect; cognitive impairment; anatomy

偏侧空间忽略(hemispatial neglect, HSN)是右侧大脑半球卒中后一种异常行为表现^[1]。忽略患者表现为对病灶对侧的刺激物不能感知或报告。忽略症状的存在不仅会对患者的日常生活(如:吃饭、阅读、出行)带来严重不便,并且是影响患者预后和增加家庭负担的一个重要因素^[2-3]。了解该综合征发生相关解剖位点不仅对于理解完整的大脑结构的功能具有重要的意义,而且对临床上康复计划的制定和预后的评定具有一定的指导意义。

本研究对右侧半球卒中后的患者进行了忽略的筛查,根据有无忽略进行分组,分别对两组的病灶进行叠加和相减,进而探讨其发生相关的解剖位点。

1 对象与方法

1.1 研究对象

对2011年6月—2014年1月,我院神经内科及康复医学科病房收治的120例右侧半球脑卒中的患者进行忽略的筛查测试。纳入标准:①经头颅CT或MRI明确单独的右侧半球的卒中(包括脑梗死、脑出血);②清醒,能够理解并同意参与该研究。

排除标准:①不能够保持清醒及配合临床检查;②CT或MRI显示多发卒中,并存在其他神经疾病,精神疾病或医疗状况等,这些情况不允许积极参与研究或/和影响行为或影像研究的解释(如痴呆、精神分裂症);③患者或家属不同意参与该研究。

记录入选对象的一般状况(包括年龄、性别、利手、受教育年限),并且由康复科或神经科医师对入选的HSN患者进行简易智能状态检查量表(mini-mental status examination, MMSE)的评分及标准的神经系统检查。根据忽略的测试结果,将研究对象分为忽略组(60例)和对照组(60例)。

1.2 偏侧空间忽略的检测方法

包括线段划销测试、线段二等分测试、画钟测验、星型划销、场景临摹测验、缺口探查测验、阅读测验^[4-5]。以上测试中,均要求患者坐位,测试纸呈现在其正前

方的桌面上,并且保持测试纸的正中线与患者躯体的正中轴线重合。患者在以上任何两项测试中存在左侧忽略即被纳入忽略组。

1.3 统计学分析

计量资料用均数±标准差表示。采用SPSS 16.0进行*t*检验(满足正态分布的计量资料)和卡方检验(计数资料)。

1.4 病灶分析

应用标准的临床脑成像参数,20例入选对象接受了CT成像检查(忽略组7例,对照组13例),100例接受了头MRI检查(忽略组53例,对照组47例),并且每一例入选对象的头颅成像结果要能够清楚显示病灶边界。

应用MRICro软件明确病灶定位及分布,然后映射并绘制到蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute)提供的T1加权MRI扫描模板上(www.bic.mni.ca/cgi/icbm-view)。该模板与Talairach空间(Talairach and Tournoux, 1988)几乎匹配,也运用MRICro软件打开。

将忽略组的病灶与对照组的病灶分别叠加,然后进行基于体素的统计分析。基于体素的检测是对大脑的每一个体素计算一个自变量的统计值——两组损伤率的差值和卡方值。多次卡方检验会引起犯I类错误的概率增加,为了避免这个现象我们进行了Bonferroni校正。生成的统计图是运用MRICro软件实现。

2 结果

2.1 忽略组与对照组的一般临床状况比较

忽略组60例:男性42例,女性18例;平均年龄57.71岁;其中50例为脑梗死,10例为脑出血;右利手58例,左利手2例。对照组(右侧半球脑卒中而无忽略的患者)60例:男性47例,女性13例;平均年龄57.86岁;其中38例为脑梗死,22例为脑出血;右利手59例,左利手1例。两组的性别构成、年龄、受教育年数、病程、偏盲发生率差异不显著。忽略组的

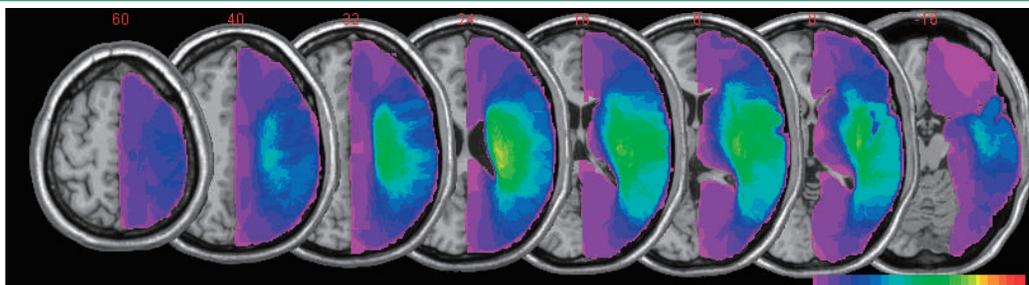
MMSE得分显著低于对照组。见表1。

2.2 左侧空间忽略发生相关的解剖位点分析

	忽略组	对照组	统计量	P值
例数	60	60	-	-
性别(F/M)	18/42	13/47	$\chi^2=2.98$	0.08
年龄(岁)	57.71±12.42	57.86±11.98	$t=-0.07$	0.95
受教育年数(年)	10.11±4.37	11.53±4.00	$t=-1.85$	0.07
偏盲(有/无)	7/53	2/58	$\chi^2=1.92$	0.17
病程(d)	25.98±28.89	19.47±36.28	$t=1.09$	0.28
影像检查时间(d)	23.02±34.30	15.63±34.98	$t=1.12$	0.25
MMSE	23.02±3.06	26.67±2.69	$t=-0.93$	0.00
病灶体积(cm ³)	18.78±16.59	3.67±3.57	$t=6.91$	0.00

为了明确哪些是在忽略患者中更常出现损伤的脑区,将忽略组的重叠病灶减去对照组的重叠病灶,相减后的重叠图用百分率表示。通过相减可以获得与忽略相关的损伤脑区。叠加区域的中心定义为:在相减后的图形中忽略组与对照组相比,发生相应部位损伤的百分率差值至少为40%。因此,与忽略发生相关的脑区位于额下回(BA44)、中央前回(BA44、BA6)、中央后回(BA40、BA43)、颞上回(BA42、BA41、BA22)、颞中回(BA21)、脑岛(BA13)等皮质区域,及额叶、顶下小叶、颞上回及颞中回下的白质及外囊区域。见图1—3。

图1 忽略组患者的病灶重叠图



从紫色到红色不同的颜色代表不同数量的患者出现了其所示区域的损伤:紫色代表只有一个患者出现了相应部位的损伤,红色代表所有的患者(60例)均出现了相应部位的损伤。

图2 对照组患者的病灶重叠图

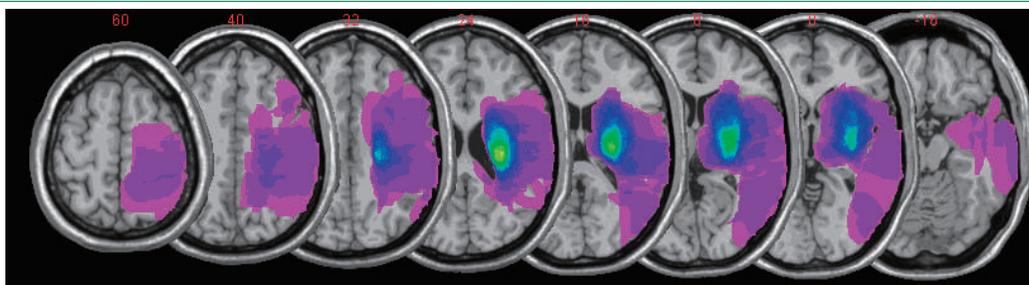
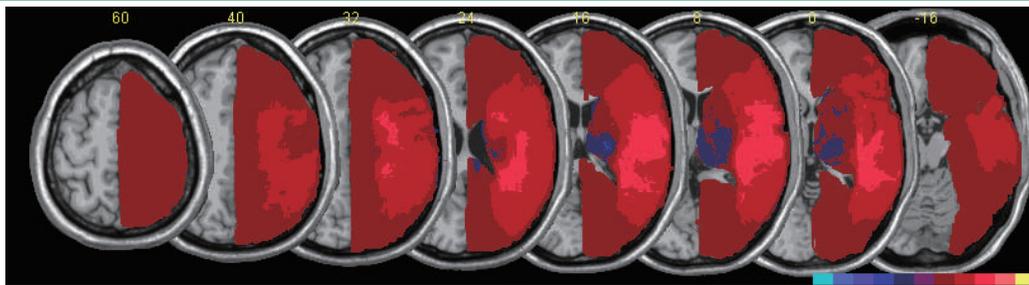


图3 忽略组病灶减去对照组病灶所得的重叠图



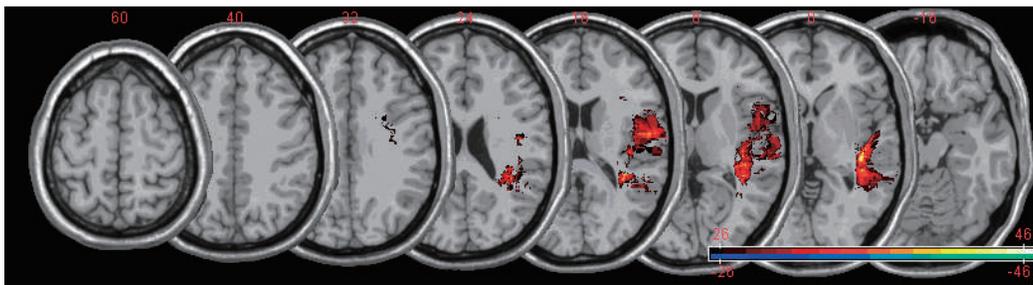
相减之后的重叠病灶的百分率由不同的颜色表示。随着颜色的递变,每一个颜色代表20%的增加。色谱右侧的5个颜色代表忽略组发生相应部位损伤的几率高于对照组(用正值表示):黑红代表1%—20%,黄白代表81%—100%。色谱左侧5个颜色代表对照组发生相应部位损伤的几率高于忽略组(用负值表示):黑蓝代表从-1%—-20%,浅蓝代表从-81%—-100%。紫色代表其所示区域在两个组的发生损伤的几率相等。

2.3 基于体素的卡方分析

对于忽略组或对照组中发生损伤的每一个体素进行卡方分析。每一个体素在两组中受损伤的人数和未发生损伤的人数形成四格表。接受检验的体素总数为 115271, 进行校正 (Bonferroni correct) 后的卡方界值为 25.54。具有显著差异的体素显示在图

4。从图上可以看出, 这些体素均为忽略组损伤发生率高于对照组, 并且没有发现一个体素受损伤的几率在对照组高于忽略组。这些体素定位在额下回 (BA44)、中央前回 (BA6、BA4)、中央后回 (BA43), 缘上回 (BA40)、颞上回 (BA22)、颞中回 (BA21)、脑岛 (BA13) 及周围白质, 还包括顶下小叶下的白质。

图4 对每一个体素的卡方分析图



注: 不同的颜色代表不同的卡方值。图上显示的是在两组的受损伤比率达到显著性差异的体素。正值代表忽略组发生相应体素损伤的几率高于对照组。

3 讨论

本研究运用基于体素的统计检验探讨了与左侧空间忽略发生的相关大脑解剖位点。与对照组相比, 空间忽略组的病灶体积大, 认知功能显著下降; 空间忽略发生相关的解剖位点主要集中在以下脑区, 包括中央前回、中央后回、颞上回、颞中回, 及脑岛皮质, 还包括其周围白质、顶下小叶皮质下白质。

有研究也发现合并偏侧空间忽略患者, 较有相似部位损伤而无忽略的对照组病灶体积更大^[6], MMSE 得分低, 并且认为空间忽略与患者的多种认知障碍呈相关性^[7]。右侧大脑半球损伤超过 2/3 可能会合并偏侧空间忽略^[8]。忽略的责任病灶在哪, 是否单独的某个脑区的损伤足以引起忽略? 是个值得研究的问题。Heilman 首先利用脑成像技术对空间忽略发生的皮质解剖基础进行了研究, 发现忽略患者的病灶重叠在顶下小叶 (inferior parietal lobule, IPL) 及颞顶联合区 (temporo-parietal junction, TPJ)。继后的研究也得到了相似的结论^[9]。IPL 和 TPJ 在较长的一段时间被认为是忽略发生的经典脑区。然而, 有研究者认为忽略人群合并偏盲的几率大, 并且偏盲和忽略会有相似的行为学表现, 有时候很难将二者鉴别开来, 尤其是合并存在忽略和偏盲

的情况。因此, 他们认为偏盲这种并发症的存在可能会误导研究者的结果。他们对单纯的忽略 (不合并偏盲) 患者进行了研究, 发现与忽略发生的相关病灶位于颞上回^[10]。考虑到选择偏移及样本量限制, 他们又对纳入标准进行了调整, 将合并偏盲的患者一并研究, 发现颞上回的损伤仍然与忽略的发生显著相关^[6]。另外, 他们还发现脑岛及皮质下壳核和尾状核的损伤在忽略组显著高于对照组。局限于额叶的损伤也可能引起忽略的发生^[11]。上述研究结果似乎提示并不能用单独的某一脑功能模块的损伤来解释忽略的发生。

将忽略患者和有相似部位损伤而无忽略患者的病灶分别叠加, 之后将二者相减, 这是国外研究忽略相关病灶的较新的方法^[6,12]。我们利用相同的方法进行研究, 发现忽略组发生颞上回、脑岛、顶下小叶及其周围白质的损伤较对照组更常见, 这与之前研究报告一致。另外, 我们还发现颞中回、中央前回、中央后回的损伤也与忽略的发生相关。

偏侧空间忽略被认为是一种视空间注意障碍, 视觉注意网络功能或活性异常可能与忽略的发生相关。有研究者指出人类存在背侧和腹侧两个注意网络^[12]。背侧注意网络 (额顶叶注意网络) 位于两侧大

脑半球对称的额叶及顶叶的背侧部,包括顶上小叶、额叶眼区,负责内源性注意即有目的的,自觉的转移注意去处理某些信息;腹侧注意网络位于右侧大脑半球,包括TPJ及额叶的腹侧,调节背侧注意网络的活动。当新奇的或行为相关的刺激物出现时,它能够打断背侧注意网络的活动,触发注意转向这些刺激物,是非自主的注意即内源性注意。

3.1 额顶叶注意网络与忽略的相关性研究

在灵长类动物,空间忽略发生在额叶眼动区损伤以后^[13]。有研究者提出额叶损伤与人类暂时性的而非慢性忽略的发生相关^[14]。额叶和顶叶之间紧密的纤维联系是空间注意网络的解剖基础。右侧大脑半球中央前回的受损可能是影响了运动控制,进而导致了纸笔测试中的忽略表现。

人类IPL负责不同的空间计算。IPL尾部(角回)可能参与了自我为中心参考框架下的空间表征^[15]。右侧顶叶结构的位置感知,一方面保证了通过眼睛和躯体的移动形成动态的再映射^[16],另一方面促进对之前已探索位置的空间工作记忆^[17],上述两种功能异常在忽略患者中常见。另外,顶叶下白质纤维束与忽略发生相关可能是由于编码本体感觉和躯体感觉输入的区域——中央后回,及编码较抽象的自我躯体为中心的空间表征的区域——缘上回间联系的功能性中断。

3.2 腹侧注意网络与忽略的相关性研究

颞上沟是负责外源性注意配置和朝向的较远的神经节点。颞上皮质既接受来自颞下皮质的感觉输入,又接受顶下小叶和顶内沟的感觉输入,因此该区域代表多种感觉集中点。电刺激右侧颞上回的尾部会引起线段二等分任务中向右的偏移^[18],颞上回损伤是忽略发生的一个必要条件^[19]。

颞中回在忽略发生中的作用罕有报道。多数运用大脑结构相的研究没有发现颞中回损伤与忽略的相关性。然而,最近有学者运用单光子发射计算机断层成像技术(single photon emission computed tomography, SPECT)研究发现忽略组颞中回的灌注明显低于对照组^[20]。另外,人类形成物体的位置性视觉感知过程中,颞中回被激活^[21],这也支持了我们的结论。

3.3 视觉注意网络外的脑区与忽略的相关性

脑岛是整合前庭和颈部肌肉的本体感觉信息输入的皮质位点^[22]。刺激单侧的颈部肌肉可以改善空间忽略^[23],但是单独的脑岛损伤可能并不足以导致忽略的发生^[19]。

许多认知神经科学的证据表明大脑是一个由解剖上散在分布,但功能上紧密联系的脑结构组成的马赛克(mosaic)。因此,某个脑区的功能可能仅在与其它区域或在某个功能网络相互作用时才能发挥作用。白质纤维束是非相邻脑叶进行功能联系的神经通路。虽然本研究不能对皮质下白质进行纤维束的追踪定位,但是额颞顶皮质下白质与忽略的相关性显著。这提示空间忽略可能不是单个皮质模块的损伤引起,而与相关神经网络的联系中断或功能异常相关。有研究也强调白质纤维束联系的中断是忽略发生的一个机制^[24-26]。

偏侧空间忽略是一个复杂的综合征,不仅体现在其表现形式的多样性^[27],还体现在病灶部位的分散性和多样性。本研究通过对忽略患者与对照组的临床头颅病灶影像分析,探讨了与忽略发生相关的解剖位点。但是,基于临床目的所进行的大脑CT或MRI检查只能反映解剖受损区域,而不能显示功能受损而解剖完整的区域,因此功能脑成像技术或在患者保持清醒的外科手术中刺激或抑制某一脑区,进而评估忽略的发生可能是将来进行相关研究的方向^[26]。

参考文献

- [1] Ringman JM, Saver JL, Woolson RF, et al. Frequency, risk factors, anatomy, and course of unilateral neglect in an acute stroke cohort[J]. *Neurology*, 2004, 63(3):468—474.
- [2] Riestra AR, Barrett AM. Rehabilitation of spatial neglect[J]. *Handb Clin Neurol*, 2013, (110):347—355.
- [3] Oh-Park M, Hung C, Chen P, et al. Severity of spatial neglect during acute inpatient rehabilitation predicts community mobility after stroke[J]. *PM R*, 2014, 6(8):716—722.
- [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] 岳月红,宋为群,胡洁,等.右侧脑损伤后左侧空间忽略的临床分型研究[J].*中国康复医学杂志*,2011,26(01):14—19.
- [6] Karnath HO, Fruhmann Berger M, Küker 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.
- [7] Lee BH, Kim EJ, Ku BD, et al. Cognitive impairments in patients with hemispatial neglect from acute right hemisphere stroke[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2008, 21(2):73—76.
- [8] Parton A, Malhotra P, Husain M. Hemispatial neglect[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(1):13—21.
- [9] Mort DJ, Malhotra P, Mannan SK, et al. The anatomy of visual neglect[J]. *Brain*, 2003, 126(Pt 9):1986—1997.
- [10] Karnath HO, Ferber S, Himmelbach M. Spatial awareness is a function of the temporal not the posterior parietal lobe [J]. *Nature*, 2001, 411(6840):950—953.
- [11] Vallar G. Extrapersonal visual unilateral spatial neglect and its neuroanatomy[J]. *Neuroimage*, 2001, 14(1 Pt 2):S52—58.
- [12] Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain[J]. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(3):201—215.
- [13] Rizzolatti G, Matelli M, Pavesi G. Deficits in attention and movement following the removal of postarcuate (area 6) and prearcuate (area 8) cortex in macaque monkeys[J]. *Brain*, 1983, 106(Pt 3):655—673.
- [14] Walker R, Husain M, Hodgson TL, et al. Saccadic eye movement and working memory deficits following damage to human prefrontal cortex[J]. *Neuropsychologia*, 1998, 36(11):1141—1159.
- [15] Vallar G, Lobel E, Galati G, et al. A fronto-parietal system for computing the egocentric spatial frame of reference in humans[J]. *Exp Brain Res*, 1999, 124(3):281—286.
- [16] Vuilleumier P, Sergent C, Schwartz S, et al. Impaired perceptual memory of locations across gaze-shifts in patients with unilateral spatial neglect[J]. *J Cogn Neurosci*, 2007, 19(8):1388—1406.
- [17] Husain M, Mannan S, Hodgson T, et al. Impaired spatial working memory across saccades contributes to abnormal search in parietal neglect[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 5):941—952.
- [18] Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Duffau H, et al. Direct evidence for a parietal-frontal pathway subserving spatial awareness in humans[J]. *Science*, 2005, 309(5744):2226—2228.
- [19] Smith DV, Clithero JA, Rorden C, et al. Decoding the anatomical network of spatial attention[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110(4):1518—1523.
- [20] Lee BH, Kang E, Cho SS, et al. Neural correlates of hemispatial neglect: a voxel-based SPECT study[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(6):573—583.
- [21] Fischer J, Spotswood N, Whitney D. The emergence of perceived position in the visual system[J]. *J Cogn Neurosci*, 2011, 23(1):119—136.
- [22] Bottini G, Karnath HO, Vallar G, et al. Cerebral representations for egocentric space: Functional-anatomical evidence from caloric vestibular stimulation and neck vibration[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 6):1182—1196.
- [23] Johannsen L, Ackermann H, Karnath HO. Lasting amelioration of spatial neglect by treatment with neck muscle vibration even without concurrent training[J]. *J Rehabil Med*, 2003, 35(6):249—253.
- [24] Doricchi F, Tomaiuolo F. The anatomy of neglect without hemianopia: a key role for parietal-frontal disconnection? [J]. *Neuroreport*, 2003, 14(17):2239—2243.
- [25] Bird CM, Malhotra P, Parton A, et al. Visual neglect after right posterior cerebral artery infarction[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(9):1008—1012.
- [26] Vallar G, Bello L, Bricolo E, et al. Cerebral correlates of visuospatial neglect: a direct cerebral stimulation study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2014, 35(4):1334—1350.
- [27] Saj A, Fuhrman O, Vuilleumier P, et al. Patients with left spatial neglect also neglect the "left side" of time[J]. *Psychol Sci*, 2014, 25(1):207—214.