

# 经颅直流电刺激结合认知训练治疗单侧空间忽略的临床研究

甄巧霞<sup>1</sup> 刘爱贤<sup>1,3</sup> 郝淑燕<sup>2</sup> 薛翠萍<sup>2</sup> 张黎明<sup>2</sup>

单侧忽略是继发于大脑半球损伤后的一种常见的,有时长时间存在的一种临床症状,主要见于右脑损伤后,主要表现为对损伤对侧空间不能觉察或作出正确反应<sup>[1]</sup>。

目前对于单侧空间忽略的治疗主要包括被动物理刺激、行为认知训练、棱镜适应技术<sup>[2]</sup>,它是一种代偿策略,并不是恢复知觉加工处理的能力,在这点上与行为认知训练是不同的<sup>[3]</sup>。

卒中后神经功能的恢复取决于中枢神经系统的重塑程度,神经重塑包括损伤周围存活神经元、远隔区域和损伤对侧大脑半球的突触连接和兴奋性的变化<sup>[4]</sup>。经颅直流电刺激技术是一种神经调控技术,因为它不使脑皮质细胞兴奋而产生动作电位。阳极经颅直流电刺激(anodal transcranial direct current stimulation, atDCS)可以引起脑皮质去极化,兴奋局部皮质,阴极经颅直流电刺激(cathodal transcranial direct current stimulation, ctDCS)可以引起局部脑皮质超级化,抑制皮质兴奋性<sup>[5]</sup>。因此它可以影响神经功能重塑,对神经功能恢复起作用。且因为其无创、不良反应小,被认为是非常有前途的治疗技术<sup>[6]</sup>。经颅直流电刺激作用于单侧空间忽略患者健侧顶叶后部,抑制健侧大脑过度兴奋现象,从而改善患侧大脑对侧空间的注意<sup>[7]</sup>。作为一种无创脑神经调控技术,经颅直流电刺激,它可以调节大脑兴奋性。Sparing R等<sup>[7]</sup>发现阳极经顶叶直流电刺激可易化刺激对侧的目标定位,而阴极经顶叶直流电刺激可抑制刺激对侧的目标定位。Bolognini等<sup>[8]</sup>发现经右侧顶叶后方皮质的直流电刺激可增加对侧目标的反应次数。Roy LB<sup>[9]</sup>发现atDCS作用于右侧顶叶皮质(P4, 1.5mA)可改善健康成人的空间再定向。atDCS作用于左侧顶叶后方皮质(1.5mA, 15min)可改善健康成人的假性忽略<sup>[10]</sup>。本研究的目的在于探索tDCS结合认知训练对单侧空间忽略的临床疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究选取2014年1月1日—2015年1月1日北京康复医院住院患者30例。纳入标准:①根据第四届全国脑血管

病会议通过的诊断标准入选,并经脑CT或MRI证实,诊断为大脑中动脉供血区初发脑梗死或脑出血;②言语功能可;③能配合认知训练;④划消测验诊断为单侧空间忽略,且影响日常生活活动能力;⑤病程<3个月;⑥签订治疗知情同意书。

排除标准:①生命体征不平稳;②既往有癫痫发作史;③无癫痫发作史但目前口服抗癫痫药物者;④头部有金属内固定物,体内有心脏起搏器;⑤存在视力障碍或视野缺损。

应用线段划消测验进行单侧空间忽略筛查,根据预实验结果和样本量计算公式纳入30例患者,符合上述纳入和排除标准。30例患者将其随机分为治疗组及对照组各15例。对照组:男6例,女9例,平均年龄(64.80±10.33)岁;平均病程(34.60±26.16)d;脑梗死13例,脑出血2例;病变部位右侧基底节区2例,右侧丘脑1例,右侧额、颞、顶叶12例。治疗组:男性5例,女性10例,平均年龄(64.29±14.57)岁;平均病程(33.14±17.39)d;均为脑梗死患者,病变部位右侧额、颞、顶叶12例,右侧颞叶3例。所有纳入患者均具有初中以上文化程度。两组患者性别、年龄、病程、诊断、教育程度无显著差异( $P>0.05$ )。按照随机数字表,随机分为两组:一组为试验组,tDCS刺激+认知训练组;一组为对照组,tDCS假刺激+认知训练组。

### 1.2 研究方法

采用英国Neuron Conn公司生产的DC-STIMULATOR PLUS直流电刺激器,刺激部位为双侧顶叶皮质,刺激电极采用35m2等渗盐水明胶海绵电极,阳极电极置于P4,阴极电极置于P3(国际10—20导脑电图),直流电强度为1mA, 20min/次,1次/日,在直流电刺激同时进行认知功能训练。每周治疗5d,持续4周。在治疗前、治疗后2周、治疗后4周、治疗结束后1月,由一名康复医师行康复评定,此康复医师对患者实施何种干预并不清楚。

### 1.3 康复评定

在治疗前后进行二等分线段、划消测验、凯瑟琳-波哥量表(Catherine Bergego scale, CBS)进行单侧空间忽略的评定,通过评定了解患者的单侧空间忽略的严重程度。二等分

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2018.07.021

1 北京康复医院神经康复中心,北京,100144; 2 北京康复医院康复诊疗中心; 3 通讯作者  
作者简介:甄巧霞,女,主治医师; 收稿日期:2016-08-07

线段、划消测验测试纸均位于受试者的正前方,纸的正中与人体中轴在同一平面上,试验过程中,受试者不允许移动试验纸或其所坐的位置。测试人员在给受试者讲明测试的全过程后,不能在测试过程中给予提醒或提示。

**1.3.1 二等分线段测验<sup>[11]</sup>:**A4纸上(29.7cm×21cm)有20条不同长度的线段,顶端和底端的线段作为提示。坐位,嘱患者用笔在每条线中点处做一标记,一分为二。要求注意每一条线段,尽量不要遗漏,每条线段上只能画一个记号。最后计算出每一患者的平均偏离百分数。

**1.3.2 划消测验<sup>[12]</sup>:**在一张26×20cm的白纸上,有40条线段,每条长2.5cm,分为7纵列,中间一纵列有4条,其余每行有6条线段,分别分布在中间行的两侧。坐位,要求患者划去所看到的所有线段,最后观察未被划消的线条偏向及数目。

**1.3.3 凯瑟琳-波哥量表:**评分包括与日常生活密切相关的10个项目,如吃饭、穿衣、洗漱、转移、交流等。每项分为4度:0度:无空间忽略,1度:轻度空间忽略,患者通常先注意右侧空间的事物,向左侧移动时犹豫并迟缓;2度:中度空间忽略,3度:患者长时间存在明显的左侧空间忽略,4度:患者对左侧空间完全忽略。由评估者观察患者的日常生活活动后进行评分,将各个项目的评分相加,得出CBS的总分。0分,不存在单侧忽略;1—10分为轻度忽略;11—20分为中度忽略;21—30分为重度忽略。

#### 1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0软件包进行统计学分析,试验组和对照组通过 $\chi^2$ 检验,确定两组性别、教育程度、诊断的可比性;计量资料(CBS评分、线段划消测验、直线二等分测验、年龄、病程)经检验符合正态分布,用均数±标准差表示,采用多因素重复测量的方差分析,以比较试验组和对照组多个时间点的差异。

## 2 结果

### 2.1 两组患者一般情况比较

单侧空间忽略均为右侧半球病变者。本研究中的所有患者均为右侧半球病变。考虑与右侧半球主要管理注意力资源的分配有关。本研究课题的治疗组和对照组均为中重度单侧空间忽略患者。

### 2.2 两组患者CBS评分比较

试验组和对照组不同干预措施比较: $F=10.664$ ,  $P=0.003$ ,不同时间比较: $F=20.416$ ,  $P=0.000$ (Huynh-Feldt校正),不同时间×不同干预措施比较: $F=5.408$ ,  $P=0.017$ (Huynh-Feldt校正),提示试验组和对照组不同干预措施即是否联合经颅直流电刺激具有显著性差异,不同时间也具有显著性差异。见表1。

### 2.3 两组患者线段划消测验比较

试验组和对照组不同干预措施比较: $F=19.48$ ,  $P=0.000$ ,不同时间比较: $F=51.58$ ,  $P=0.000$ (Huynh-Feldt校正),不同时间×不同干预措施比较: $F=39.09$ ,  $P=0.000$ (Huynh-Feldt校正),提示试验组和对照组不同干预措施即是否联合经颅直流电刺激具有显著性差异,不同时间也具有显著性差异。见表2。

### 2.4 试验组和对照组直线二等分测验比较

试验组和对照组不同干预措施比较: $F=0.327$ ,  $P=0.572$ ,不同时间比较: $F=19.486$ ,  $P=0.000$ (Huynh-Feldt校正),不同时间×不同干预措施比较: $F=27.747$ ,  $P=0.000$ (Huynh-Feldt校正),提示试验组和对照组不同干预措施即是否联合经颅直流电刺激无显著性差异,不同时间具有显著性差异。见表3。

表1 试验组和对照组CBS评分 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=15$ )

| 测评时间  | 试验组        | 对照组        |
|-------|------------|------------|
| 治疗前   | 20.20±3.14 | 22.47±3.60 |
| 治疗后2周 | 17.53±4.47 | 21.40±4.14 |
| 治疗后4周 | 15.00±2.95 | 20.80±4.06 |

表2 试验组和对照组线段划消测验评定 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=15$ )

| 测评时间  | 试验组         | 对照组        |
|-------|-------------|------------|
| 治疗前   | 23.33±10.11 | 27.27±8.29 |
| 治疗后2周 | 12.40±3.91  | 27.33±7.95 |
| 治疗后4周 | 10.40±3.91  | 25.87±8.38 |

表3 试验组和对照组直线二等分测验评定 ( $\bar{x}\pm s$ ,  $n=15$ )

| 测评时间  | 试验组       | 对照组       |
|-------|-----------|-----------|
| 治疗前   | 0.37±0.14 | 0.30±0.12 |
| 治疗后2周 | 0.29±0.13 | 0.29±0.10 |
| 治疗后4周 | 0.16±0.07 | 0.28±0.11 |

## 3 讨论

单侧空间忽略是脑损伤后常见并发的认知功能障碍,它是不良预后的预测因素,影响肢体功能恢复。单侧空间忽略与右侧额顶叶联合损伤相关<sup>[12]</sup>。右侧额顶叶损伤可导致右侧额顶注意网络损伤,从而导致单侧空间忽略。关于单侧空间忽略的发病机制目前尚不明确。关于单侧空间忽略的机制有几种学说。注意损伤学说认为单侧忽略是皮质感觉加工通路损伤所引起的一个注意—觉醒缺陷。每一侧半球都有各自的网状结构—边缘系统—皮质通路,但左侧大脑半球仅仅注意来自右侧的刺激,而右半球同时注意来自双侧的刺激。因此右侧大脑半球是注意的优势半球<sup>[1]</sup>。根据Kinsbourne的理论<sup>[13-14]</sup>,双侧顶叶皮质会交互抑制对侧大脑顶叶皮质的兴奋性,因此,右侧顶叶皮质受损后,不光观察到损伤区域活动减弱,还有左侧大脑半球失抑制。这种左侧大脑半球的失抑制,导致右侧顶叶损伤导致的左侧空间不注意加重,导致左侧空间忽略。这个结论已经被Vuilleumier<sup>[15]</sup>通过

临床观察和脑功能核磁证实。虽然,脑卒中后2—3个月,单侧空间忽略可自发恢复,但仍有1/3的患者遗留单侧空间忽略<sup>[16]</sup>。目前对单侧空间忽略的治疗包括两种方法:①促进恢复,即通过认知训练或无创脑神经刺激技术促进神经网络重塑,从而改善单侧空间忽略的方法,通常适用于脑损伤后早期。②代偿,即通过调整行为的方法使患者适用目前情况,通常适用于脑损伤后期。无论是被动刺激还是行为认知训练、棱镜适应技术,作为一种间接兴奋右侧注意网络技术,其训练效果有限。近期发展起来的无创脑神经刺激技术,在单侧空间忽略的治疗等方面,是有前景的治疗技术。

tDCS治疗的理论基础是:交互抑制理论,一侧大脑损伤后会造成对侧大脑的抑制减弱,对侧大脑处于兴奋状态,而非受损侧大脑抑制损伤周围脑组织自发重塑,进而影响功能恢复。而tDCS可以兴奋患侧大脑半球和/或抑制健侧大脑半球从而促进神经功能恢复。本研究通过atDCS兴奋右侧大脑半球顶叶,抑制左侧大脑半球顶叶,结合认知训练可改善单侧空间忽略的症状和日常生活活动能力。对于tDCS的干预时间没有一致的结论,本研究选择的病例,都是病程3个月以内的患者,研究结果证实tDCS兴奋右侧大脑半球顶叶,抑制左侧大脑半球顶叶可改善单侧空间忽略,提示半球抑制机制在单侧空间忽略发病机制中占一定份额。本研究中单侧空间忽略的两个评价指标包括线段划销测验和CBS,在组间存在显著性差异,提示经颅直流电刺激可以改善单侧空间忽略,这同Sunwoo等<sup>[17]</sup>发现双侧同时刺激顶叶的tDCS可改善患者直线二等分试验的结果一致。本研究直线二等分线段试验在治疗组和对照组不存在显著性差异,有可能是由于样本量小,不足以得出具有显著性差异的结论。而线段划销测验、CBS、直线二等分测验三个评价指标存在组内差异,且本研究入组的研究对象病程在2—3个月内,提示单侧空间忽略在2—3个月内存在自发恢复。这和既往研究一致<sup>[16]</sup>。本研究还引入CBS这个指标,目的在于观察单侧空间忽略对日常生活活动能力的影响,因为无论是tDCS还是认知训练,其最终目标是改善日常生活活动能力,回归社会。

本研究过程中治疗组和对照组患者对tDCS耐受性好,无因发生不良反应而中途退出试验的患者。

本研究纳入的病例数少,临床观察时间短,缺乏长期随访,未来研究需多中心合作,扩大样本量,长期随访,以全面观察tDCS对单侧空间忽略的临床疗效。同时,tDCS的干预时间和干预疗程需进一步研究;tDCS目前的治疗个性化不足,未来需结合神经影像技术,加强对单侧空间忽略机制的探讨,使tDCS更加个性化,使每例患者的处方有所差异,为tDCS的广泛应用提供理论依据。

## 参考文献

[1] Jacquin-Courtois S. Hemi-spatial neglect rehabilitation using

non-invasive brain stimulation: or how to modulate the disconnection syndrome?[J]. *Ann Phys Rehabil Med*, 2015, 58(4):251—258.

- [2] Facchin A, Beschin N, Toraldo A, et al. Aftereffect induced by prisms of different power in the rehabilitation of neglect: A multiple single case report[J]. *NeuroRehabilitation*, 2013, 32(4):839—853.
- [3] Vossel S, Weiss PH, Eschenbeck P, et al. Anosognosia, neglect, extinction and lesion site predict impairment of daily living after right-hemispheric stroke[J]. *Cortex*, 2013, 49(7):1782—1789.
- [4] Mylius V, Ayache SS, Zouari HG, et al. Stroke rehabilitation using noninvasive cortical stimulation: hemispatial neglect[J]. *Expert Rev Neurother*, 2012, 12(8):983—991.
- [5] Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation[J]. *J Physiol*, 2000, 527(Pt 3):633—639.
- [6] Flöel A. tDCS-enhanced motor and cognitive function in neurological diseases[J]. *Neuroimage*, 2014, 85(Pt 3):934—947.
- [7] Sparing R, Thimm M, Hesse MD, et al. Bidirectional alterations of interhemispheric parietal balance by non-invasive cortical stimulation[J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 11):3011—3020.
- [8] Bolognini N, Olgiati E, Rossetti A, et al. Enhancing multi-sensory spatial orienting by brain polarization of the parietal cortex[J]. *Eur J Neurosci*, 2010, 31(10):1800—1806.
- [9] Roy LB, Sparing R, Fink GR, et al. Modulation of attention functions by anodal tDCS on right PPC[J]. *Neuropsychologia*, 2015, (74):96—107.
- [10] Loftus AM, Nicholls ME. Testing the activation-orientation account of spatial attentional asymmetries using transcranial direct current stimulation[J]. *Neuropsychologia*, 2012, 50(11):2573—2576.
- [11] Schenkenberg T, Bradford DC, Ajax ET. Line bisection and unilateral visual neglect in patients with neurologic impairment[J]. *Neurology*, 1980, 30(5):509—517.
- [12] Albert ML. A simple test of visual neglect[J]. *Neurology*, 1973, 23(6):658—664.
- [13] Kinsbourne M. Hemi-neglect and hemisphere rivalry[J]. *Adv Neurol*, 1977, (18):41—49.
- [14] Kinsbourne M. Mechanisms of neglect: implications for rehabilitation. [J].*Neuropsychol Rehabil*,1994,4:151—153.
- [15] Vuilleumier P, Hester D, Assal G, et al. Unilateral spatial neglect recovery after sequential strokes[J]. *Neurology*, 1996, 46(1):184—189.
- [16] Kerkhoff G, Schenk T. Rehabilitation of neglect: an update [J]. *Neuropsychologia*, 2012, 50(6):1072—1079.
- [17] Sunwoo H, Kim YH, Chang WH, et al. Effects of dual transcranial direct current stimulation on post-stroke unilateral visuospatial neglect[J]. *Neurosci Lett*, 2013, (554):94—98.