

·综述·

单侧空间忽略的神经机制及治疗研究进展

穆景颂¹ 倪朝民^{1,2}

单侧空间忽略(unilateral spatial neglect, USN)又称为偏侧空间忽略(hemispatial neglect, HSN),是脑损伤(包括脑梗死、脑出血、颅脑外伤、脑肿瘤等)患者的一种视空间注意障碍及行为异常,其在右半球卒中的发生率高达50%^[1]。USN患者无法检测或响应位于其半球病变(通常为右侧)对侧的刺激,可表现为患者不能定位声源;阅读时忽略病灶对侧的字;不知道穿病灶对侧衣服、刮病灶对侧胡须、梳病灶对侧头发、吃病灶对侧盘中的食物;步行时病灶对侧身体碰撞病床及门等。这些忽略的存在使患者容易受到外界的损伤、反复跌倒,导致其日常生活活动能力、社会参与能力及生存质量严重减退,影响患者康复效果及预后^[2-3]。研究发现多个脑区损伤与USN的发生有关^[4-6],但不同组分的责任脑区及具体发生机制尚不明确。目前国内外关于USN的干预方法较多^[7-9],但各种方法的疗效尚存在争议。本文综述USN的神经解剖学机制和治疗进展,旨在使读者能够对USN更深入的了解。

1 神经机制研究

USN被认为是一种视空间注意障碍,其发生的神经机制尚不清楚。Verdon等^[10]基于体素病变-症状映射(voxel-based lesion-symptom mapping, VLSM)的研究发现用于感知视觉空间成分的部位在右顶下小叶,用于探索视觉运动成分的部位在右侧额叶背外侧皮质(dorsal lateral prefrontal cortex, DLPFC),为探讨USN的发生的责任脑区提供了有力支持。

USN在不同坐标系中可分为自我为中心的忽略(egocentric neglect, EN)和非自我为中心的忽略(allocentric neglect, AN)^[5]。Mizuno等^[11]利用计算机评估USN患者视觉搜索的空间和时间模式,发现EN和AN在视觉搜索的空间和时间模式是不同的,其中EN患者完成划消试验时在显示器上表现出右向左转移时的暂停,而AN患者在视觉运动和视觉搜索测试中表现出向右偏现象。USN不仅表现形式多种多样,其病灶部位也表现出分散性和多样性^[12],即使在同一患者也可能有不同表现。Marsh等^[13]研究发现1例双侧半球

病变的患者同时表现出左侧EN和右侧AN,说明了EN和AN是两种不同的忽略形式,也验证了两者存在不同的病灶部位及产生机制。有研究发现EN与中央前回、额中回、岛叶、壳核海马旁回、海马和丘脑病变有关,而AN与顶叶上下皮质、颞上回、颞中回、角回、边缘上回、枕外侧皮质的损伤有关^[5-6]。上述研究表明EN与AN的发生不是由单个脑区控制,而是多个脑区共同作用的结果,但具体哪个脑区在两者的发生过程中起主要作用尚不清楚。Jang等^[14]使用扩散张量纤维束成像(diffusion tensor tractography, DTT)对1例右侧基底节区自发性脑出血合并USN患者(42岁男性,右利手)的研究证实了EN与背侧通路(上纵束, superior longitudinal fasciculus, SLF)有关,AN与腹侧通路(下枕骨束, inferior fronto-occipital fasciculus, IFOF)有关。其同样采用DTT观察1例右侧丘脑动静脉畸形导致的右侧丘脑出血、脑室出血和蛛网膜下腔出血的患者(17岁女性,右利手,经划消试验诊断存在严重AN)发现了IFOF在右侧额叶前部中断^[15],进一步印证了AN与IFOF的相关性。

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)具有实验性“虚拟损害”的功能,运用其刺激健康人的某些脑区,暂时性抑制或兴奋这些区域的活性,进而模拟USN更能直接反映其责任脑区的问题。Ellison等^[16]使用TMS对健康受试者的研究发现右颞上回(superior temporal gyrus, STG)和右后顶叶(posterior parietal cortex, PPC)之间存在双重分离;当需要加工链接时,发现右PPC的参与;当需要通过特征项进行困难的探索性搜寻时,发现右STG参与。此实验表明,右侧PPC病变导致标志性任务和联合视觉搜索的缺陷,右侧STG病变则导致基于特征的串行探索性搜寻任务缺陷。Filmer等^[17]的研究也表明了右侧PPC具有可分离的神经编码特性。Shah-Basak等^[18]使用1Hz的重复TMS(repetitive TMS, rTMS)在健康个体的右侧STG,右侧缘上回(supramarginal gyrus, SMG)和头顶(对照)分别进行20min的刺激任务,在刺激前、后采用线段二等分测试,观察偏心率、线对分的结果,发现STG受刺激后,健康受试者出现了以刺激物为中心的右侧偏倚(即AN);而SMG受刺激和对照组一样,未

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.08.024

1 中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)康复医学科,230001; 2 通讯作者
第一作者简介:穆景颂,男,主治医师; 收稿日期:2018-12-05

1000 www.rehabi.com.cn

影响线段二等分测试的准确度。TMS的相关研究表明了EN与PPC、AN与STG的相关性。不同的USN亚型可能具有特定的责任脑区,明确不同脑区的功能定位,可以更好地指导康复治疗。

2 治疗研究

康复干预对USN具有重要的意义,能够明显改善预后。目前临床针对USN的治疗方法主要有常规视觉-前庭-本体感觉刺激技术(如前庭冷热刺激、颈部肌肉震动、躯干旋转法、肢体运动训练等)、经颅直流电刺激、rTMS、阈下电流前庭刺激、棱镜适应技术及视觉扫描训练等,这些技术已在国内外较多应用,具有一定的治疗效果。

2.1 非侵入性中枢干预

2.1.1 经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS):作为一种非侵入性的中枢干预技术已经在USN上得到了广泛的应用,其治疗基础可能主要是交互抑制理论^[19-20]。阳极经颅直流电刺激(anodal tDCS, 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 tDCS, ctDCS)可以引起局部脑皮质超级化,抑制皮质兴奋。Roy等^[21]发现atDCS可用于右侧PPC(P4, 1.5mA)可增强健康成人的空间重新定向。Medina等^[22]通过对健康人的研究发现右侧阳极/左侧阴极的tDCS对非自我为中心的视觉空间处理具有促进作用,提示可能对于AN具有治疗作用。Turgut等^[7]采用1.5—2.0mA顶叶tDCS结合视动任务治疗32例左侧(n=20)或右侧(n=12)USN急性期后的患者发现,在视动任务期间短期应用tDCS可改善严重的USN,但这种改善似乎主要集中在EN而非AN。Sunwoo等^[23]对10例慢性USN采用双模式(右侧PPC阳极/左侧PPC阴极)和单模式(右侧PPC阳极)tDCS,发现两种模式的电刺激治疗USN均有效,且双模式效果更好。但Smit M等^[24]的研究却没有证据表明tDCS刺激PPC可以改善慢性USN,说明tDCS刺激PPC治疗USN的疗效可能需要进一步探讨。

2.1.2 经颅磁刺激技术:TMS利用电磁场产生感应电流作用于中枢并引起突触末端神经活动,可以调节大脑皮质的兴奋性,近年来已被广泛用于治疗USN患者^[20,25]。Song等^[26]发现对未受损半球的低频rTMS可改善卒中后的USN。Bonni等^[27]在左侧PPC给予连续 θ 爆发刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS),采用TMS和静息态fMRI评估的方法,验证了cTBS治疗创伤性颅脑损伤后USN的疗效。Kim等^[28]比较在急性卒中患者的PPC进行低频(1Hz)和高频(10Hz)rTMS治疗USN的效果时发现高频rTMS有效。Yang等^[29]则认为cTBS较1Hz和10Hz的rTMS更有效。Fu等^[30]对10例右侧半球卒中伴USN患者进行长达4周的cTBS(左侧PPC)治疗发现,刺激次数越多,USN症状改善越明显。有作

者通过DTT研究发现与视觉注意相关的白质网络的连接增强可能是使用cTBS治疗USN的潜在机制^[27]。Cao等^[31]在左侧DLPFC进行间歇 θ 爆发刺激(intermittent theta burst stimulation, iTBS),也表明了通过iTBS增加左侧DLPFC的活性可以促进卒中患者USN的恢复,其可能的机制是左侧DLPFC在忽视注意力网络的调制中发挥关键作用。综上所述,cTBS刺激损伤半球对侧PPC和iTBS刺激损伤对侧DLPFC可能是TMS治疗USN的相对较好的方法,值得推广。

2.2 外周干预

2.2.1 阈下电流前庭刺激(Subliminal galvanic-vestibular stimulation, SGVS):可诱导皮质前庭系统中不可察觉的极性特异性变化,可作用于前庭系统产生类似前庭冷热刺激的作用,而没有由前庭冷热刺激引起的令人不快的感觉。Ferrè等^[32]利用线分法试验研究SGVS对空间感知以及近空间和远空间过渡的影响,发现左阳极/右阴极GVS诱导左偏,而右阳极/左阴极GVS可逆转这种效应,并导致右偏。Nakamura等^[33]在左右乳突使用SGVS(电流强度为0.4—2.0mA)脑卒中后USN患者前庭系统,发现左阴极/右阳极刺激条件下线段划消试验分数在治疗后显著增加,且随刺激时间延长,分数增加更明显;而右阴极/左阳极和假刺激条件下该试验分数无显著变化,说明SGVS对USN的影响可能取决于其应用持续时间,电流强度和极性。Oppenländer等^[34]将24例右半球卒中后EN和AN,或两者同时存在的USN患者分别采用与Nakamura的研究类似方法在双侧乳突实施SGVS(电流平均强度为0.7mA,每次20min),结果表明左阴极/右阳极和右阴极/左阳极SGVS均可改善USN,且主要以改善EN,以及EN和AN并存的症状。使用SGVS治疗USN根据其亚型调整电极在双侧乳突部位的极性,从而可能起到不同的治疗效果。

2.2.2 棱镜适应(prism adaptation, PA)技术:是一组简单的视觉指向目标任务,主要通过光学原理使忽略侧视野中的物体向对侧偏移,患者通过这种过程的适应性训练达到治疗目的。采用PA治疗USN可以得到较好的即时效应和后续效应^[35]。Luauté等^[36]的一个多中心随机双盲对照研究使用PA结合哌醋甲酯治疗USN,发现两者结合为改善USN患者独立能力提供了I类证据。PA治疗可以促进视觉空间认知功能改善,激活与多重感觉有关的高级空间识别中枢。Goede-rt等^[37]的研究结果提示PA治疗时,只有那些额叶病变的USN患者其忽略症状得到改善,该结果有助于阐明视空间运动中涉及的神经网络,并可用于帮助确定治疗决策。国外多名学者的研究还表明PA对EN治疗效果明显优于AN^[9,38],可能的原因是中央后皮质(中枕-颞,中颞和后顶叶区)的病变限制了棱镜适应技术治疗的作用,说明PA技术具有使用限制,可能仅对EN治疗有效。

2.2.3 视觉扫描训练(visual scanning training, VST):VST的基础是镜像神经元理论,镜像神经元和USN关键受损区域均位于顶下小叶,通过镜像神经元理论治疗可激活受损脑区,促进脑功能重组,改善USN症状^[39]。目前基于虚拟现实(virtual reality,VR)技术的视觉扫描在USN中应用的报道较多,这些研究发现VR技术在USN的评定和治疗中均具有重要的价值^[40-43]。Fordell等^[40]将VST与3D-VR游戏环境中的多感官刺激相结合治疗15例慢性卒中USN患者,发现使用VR方法进行VST可以改善USN空间注意力。Yasuda等^[42]在对卒中后近距离和远距离忽略的研究中发现,沉浸式VR(immersive virtual reality,IVR)技术能够改善远距离空间忽略,而在其随后研究中却发现IVR技术对近距离和远距离忽略均有效,不过对后者效果更明显^[43]。这些研究提示VST可主要用于远距离USN。

3 展望

USN很少像肢体瘫痪、言语障碍、吞咽障碍等严重影响脑损伤患者自理能力,且具有一定程度的自愈倾向,因此尚未引起医务人员的重视,从而限制了其研究进展。随着分子影像学和神经影像学的发展,研究人员可从组织水平、细胞水平、亚细胞水平发现USN解剖结构上的改变,为探讨其神经机制指明方向。国内外关于USN治疗方法的报道较多,但国内对USN治疗研究尚不够深入,如不同类型的USN对比研究、多种治疗方法的结合研究、每种疗法的治疗机制等问题仍需深入研究和阐明,未来需要这些高质量的研究探讨USN的最佳康复策略。

参考文献

- [1] Pedrolì E, Serino S, Cipresso P, et al. Assessment and rehabilitation of neglect using virtual reality: a systematic review[J]. Front Behav Neurosci, 2015, 9:226.
- [2] Spaccavento S, Cellamare F, Falcone R, et al. Effect of subtypes of neglect on functional outcome in stroke patients[J]. Ann Phys Rehabil Med, 2017, 60(6): 376—381.
- [3] 张竹青, 孙启良, 杨文琳, 等. 单侧空间忽略对左侧偏瘫患者ADL的影响及其康复[J]. 中国康复医学杂志, 1997, (4):166—169.
- [4] 姜春静, 宋为群, 单桂香, 等. 经颅直流电刺激应用于脑卒中后单侧空间忽略的空间注意机制的研究进展[J]. 中国康复医学杂志, 2018, 33(3):357—360.
- [5] Kenzie JM, Girgulis KA, Semrau JA, et al. Lesion Sites Associated with allocentric and egocentric visuospatial neglect in acute stroke[J]. Brain Connectivity, 2015, 5(7):413—422.
- [6] Ten Brink AF, Biesbroek JM, Oort Q, et al. Peripersonal and extrapersonal visuospatial neglect in different frames of reference: A brain lesion-symptom mapping study[J]. Behav Brain Res, 2019, 356:504—515.
- [7] Turgut N, Miranda M, Kastrup A, et al. tDCS combined with optokinetic drift reduces egocentric neglect in severely impaired post-acute patients[J]. Neuropsychol Rehabil, 2018, 28(4):515—526.
- [8] 杨初燕, 张锡泉, 陈正威, 等. 高频重复经颅磁刺激治疗脑卒中患者单侧空间忽略的功能磁共振研究[J]. 中国康复医学杂志, 2016, 31(10):1088—1093.
- [9] Gossmann A, Kastrup A, Kerkhoff G, et al. Prism adaptation improves egocentric but not allocentric neglect in early rehabilitation patients[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2013, 27(6):534—541.
- [10] Verdon V, Schwartz S, Lovblad KO, et al. Neuroanatomy of hemispatial neglect and its functional components: a study using voxel-based lesion-symptom mapping[J]. Brain, 2010, 133 (3): 880—894.
- [11] Mizuno K, Kato K, Tsuji T, et al. Spatial and temporal dynamics of visual search tasks distinguish subtypes of unilateral spatial neglect: Comparison of two cases with viewer-centered and stimulus-centered neglect[J]. Neuropsychol Rehabil, 2016, 26(4):610—634.
- [12] Mizuno K, Tsuji T, Rossetti Y, et al. Early visual processing is affected by clinical subtype in patients with unilateral spatial neglect: A magnetoencephalography study[J]. Front Hum Neurosci, 2013, 7:432.
- [13] Marsh EB, Hillis AE. Dissociation between egocentric and allocentric visuospatial and tactile neglect in acute stroke[J]. Cortex, 2008, 44 (9): 1215—1220.
- [14] Jang SH, Jang WH. The different association of allocentric and egocentric neglect with dorsal and ventral pathways: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(37):e12394.
- [15] Jang SH, Jang WH. The allocentric neglect due to injury of the inferior fronto-occipital fasciculus in a stroke patient: A case report[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(2): e9295.
- [16] Ellison A, Schindler I, Pattison LL, et al. An exploration of the role of the superior temporal gyrus in visual search and spatial perception using TMS[J]. Brain, 2004, 127 (10): 2307—2315.
- [17] Filmer HL, Dux PE, Mattingley JB. Dissociable effects of anodal and cathodal tDCS reveal distinct functional roles for right parietal cortex in the detection of single and competing stimuli[J]. Neuropsychologia, 2015, 74:120—126.
- [18] Shah-Basak PP, Chen P, Caulfield K, et al. The role of the right superior temporal gyrus in stimulus-centered spatial processing[J]. Neuropsychologia, 2018, 113:6—13.
- [19] Bornheim S, Maquet P, Croisier JL, et al. Motor cortex

- Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) improves acute stroke visuo-spatial neglect: A series of four case reports [J]. *Brain Stimulation*, 2017, 11(2):459—461.
- [20] 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.
- [21] Roy LB, Sparing R, Fink GR, et al. Modulation of attention functions by anodal tDCS on right PPC[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 74:96—107.
- [22] Medina J, Beauvais J, Datta A, et al. Transcranial direct current stimulation accelerates allocentric target detection[J]. *Brain Stimulation*, 2013, 6 (3): 433—439.
- [23] 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.
- [24] Smit M, Schutter DJ, Nijboer TC, et al. Transcranial direct current stimulation to the parietal cortex in hemispatial neglect: A feasibility study[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 74: 152—161.
- [25] Dionísio A, Duarte IC, Patrício M, et al. Transcranial magnetic stimulation as an intervention tool to recover from language, swallowing and attentional deficits after stroke: a systematic review[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2018, 46(3—4): 176—183.
- [26] Song W, Du B, Xu Q, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study [J]. *J Rehabil Med*, 2009, 41(3): 162—165.
- [27] Bonni S, Mastropasqua C, Bozzali M, et al. Theta burst stimulation improves visuo-spatial attention in a patient with traumatic brain injury[J]. *Neurol Sci*, 2013, 34 (11): 2053—2056.
- [28] Kim BR, Chun MH, Kim DY, et al. Effect of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visuospatial neglect in patients with acute stroke: a double-blind, sham-controlled trial[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2013, 94(5):803—807.
- [29] Yang W, Liu TT, Song XB, et al. Comparison of different stimulation parameters of repetitive transcranial magnetic stimulation for unilateral spatial neglect in stroke patients [J]. *J Neurol Sci*, 2015, 359 (1—2): 219—225.
- [30] Fu W, Song W, Zhang Y, et al. Long-term effects of continuous theta-burst stimulation in visuospatial neglect[J]. *J Int Med Res*, 2015, 43(2):196—203.
- [31] Cao L, Fu W, Zhang Y, et al. Intermittent θ burst stimulation modulates resting-state functional connectivity in the attention network and promotes behavioral recovery in patients with visual spatial neglect[J]. *Neuroreport*, 2016, 27 (17):1261—1265.
- [32] Ferrè ER, Longo MR, Fiori F, et al. Vestibular modulation of spatial perception[J]. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7:660.
- [33] Nakamura J, Kita Y, Ikuno K, et al. Influence of the stimulus parameters of galvanic vestibular stimulation on unilateral spatial neglect[J]. *Neuroreport*, 2015, 26(8):462—466.
- [34] Oppenländer K, Keller I, Karbach J, et al. Subliminal galvanic-vestibular stimulation influences ego- and object-centred components of visual neglect[J]. *Neuropsychologia*, 2015, 74:170—177.
- [35] Vaes N, Nys G, Lafosse C, et al. Rehabilitation of visuospatial neglect by prism adaptation: effects of a mild treatment regime. A randomised controlled trial[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2018, 28 (6): 899—918.
- [36] Luaute J, Villeneuve L, Roux A, et al. Adding methylphenidate to prism-adaptation improves outcome in neglect patients. A randomized clinical trial[J]. *Cortex*, 2018, 106:288—298.
- [37] Goedert KM, Chen P, Foundas AL, et al. Frontal lesions predict response to prism adaptation treatment in spatial neglect: A randomised controlled study[J]. *Neuropsychol Rehabil*, 2018:1—22. DOI: 10.1080/09602011.2018.1448287
- [38] Mancuso M, Damora A, Abbruzzese L, et al. Prism adaptation improves egocentric but not allocentric unilateral neglect: a case study[J]. *Eur J Phys Rehabil Med*, 2018, 54 (1):85—89.
- [39] Catmur C. Understanding intentions from actions: direct perception, inference, and the roles of mirror and mentalizing systems[J]. *Conscious Cogn*, 2015, 36(3): 426—433.
- [40] Fordell H, Bodin K, Eklund A, et al. RehAtt-scanning training for neglect enhanced by multi-sensory stimulation in Virtual Reality[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2016, 23(3): 191—199.
- [41] Ogourtsova T, Archambault P, Sangani S, et al. Ecological virtual reality evaluation of neglect symptoms (EVENS): effects of virtual scene complexity in the assessment of post-stroke unilateral spatial neglect[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2018, 32 (1): 46—61.
- [42] Yasuda K, Muroi D, Ohira M, et al. Validation of an immersive virtual reality system for training near and far space neglect in individuals with stroke: a pilot study[J]. *Top Stroke Rehabil*, 2017, 24 (7): 533—538.
- [43] Yasuda K, Muroi D, Hirano M, et al. Differing effects of an immersive virtual reality programme on unilateral spatial neglect on activities of daily living[J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018:1—5.