

·临床研究·

右侧额顶网络在空间注意认知过程中的作用机制*

徐光青¹ 兰月² 何小飞¹ 赵江莉¹ 黄东锋¹

摘要

目的:探讨右侧额顶网络(FPN)与视空间注意认知功能的关联性和作用机制。

方法:选取志愿受试者60人参加本实验,随机分为顶叶组和额叶组。采用持续短阵快速脉冲(cTBS)经颅磁刺激(rTMS)右侧背外侧前额叶(DLPFC)和后顶叶皮质(DPC)后进行注意网络测试(ANT),所有受试者均按照随机顺序进行真/假刺激。

结果:持续短阵快速脉冲经颅磁刺激施加于前额叶和后顶叶,不同提示和刺激类型的平均反应时均无明显改变。右侧后顶叶抑制,警觉和定向功能受损($P < 0.05$);右侧额叶抑制,执行功能受损($P < 0.05$),而定向功能增强($P < 0.05$)。

结论:在视空间注意过程中,右侧后顶叶是定向功能的关键区,右侧前额叶是执行功能的关键区,并且右侧额顶区之间存在竞争性抑制现象。

关键词 后顶叶;前额叶;视空间注意;重复经颅磁刺激

中图分类号:R741, R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2013)-08-0714-05

Modulatory effects of continuous theta burst stimulation over the right frontoparietal network on visuospatial attention/XU Guangqing, LAN Yue, HE Xiaofei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(8): 714—718

Abstract

Objective: To probe the modulatory effects of continuous theta burst stimulation over the right frontoparietal network(FPN) on visuospatial attention using attention network test (ANT) paradigm in healthy human subjects.

Method: Sixty healthy, right-handed volunteers (30 males and 30 females) aged between 19 and 23 years were recruited. They were divided into two groups as frontal group and parietal group in accordance with sex for the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the posterior parietal cortex (PPC) stimuli studies, respectively. The ANT was used to test subjects following the continuous theta burst stimulation (cTBS) of repetitive transcranial magnetic stimulation(rTMS) to either the right DLPFC or the right PPC. The ANT provided measures for three different components of visual attention: alerting, orienting and executive control.

Result: During the ANT task, subjects with real right-PPC cTBS showed significant deficits in network effect indices compared with the shams on the alerting and orienting. Moreover, compared with the sham cTBS condition, the real right-DLPFC cTBS resulted in significant decreases in the efficiency of the conflict, but significant increase in the orienting index.

Conclusion: These findings suggested that the right DLPFC played a crucial role in the executive control processes, and right PPC associated with orienting attentional function. Furthermore, the results of this studies supported a theory of intra-hemispheric competition within one hemisphere in the visuospatial attention network.

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

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.08.006

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81071608)

1 中山大学附属第一医院康复医学科,广州,510080; 2 中山大学附属第三医院康复医学科

作者简介:徐光青,男,博士,副教授; 收稿日期:2013-01-08

ty, Guangzhou, 510080

Key word posterior parietal cortex; prefrontal cortex; visuospatial attention; repetitive transcranial magnetic stimulation

视空间忽略是额顶网络(frontoparietal network, FPN)损害最常见的功能紊乱^[1-3],主要表现为对视觉空间信息不能指向和集中,出现“视而不见”的现象。临床资料显示,右利手人群右侧半球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^[4]。但是也有研究认为,右侧FPN在视空间注意任务中,只是辅助角色,而不是其关键脑区^[5]。为解决为何右侧半球FPN损伤所导致空间忽略更严重、持续时间更长这一问题,我们计划利用持续短阵快速脉冲经颅磁刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS),这一新型的抑制性重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)模式,诱导非常有价值的右侧额顶区实验性“虚拟损害”模型^[6]。然后采用注意网络测试(attention network test, ANT)任务,同步有效地测量空间注意的警觉、定向和执行控制网络功能成分^[7],探讨右侧FPN在视空间注意认知过程中的角色和作用机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

招募志愿受试者60人,男女各半。按照性别均衡原则随机分为顶叶刺激组30人(男性15人,女性15人;年龄:18—22岁;教育时间:14—16年),额叶刺激组30人(男性15人,女性15人;19—22岁;教育时间:14—16年)。受试者从中山大学中山医学院本科2—4年级学生中招募,所修专业均非心理学。所有受试者均为右利手,裸眼或矫正后视力正常,无色盲或色弱,无器质性或功能性神经系统疾患,无服用抗精神药物及滥用药物史。参加本试验前未接触过类似的认知心理实验。研究通过中山大学附属第一医院临床研究伦理委员会的批准,所有受试者在研究前均签署知情同意书。

1.2 重复经颅磁刺激干预

1.2.1 实验仪器:采用中国武汉依瑞德医疗设备新技术有限公司生产的Yiruide CCY-I型磁刺激器,峰值刺激强度为3T。选用“8”字形线圈,单线圈直径7cm。

1.2.2 测量运动阈值:受试者坐在有扶手的靠背椅上,舒适放松。将肌电表面电极黏贴在右侧拇短展肌肌腹处,并使用参考电极。“8”字形线圈放在头顶左侧约4cm处,由较小刺激强度开始,并逐渐增加强度,直到诱发出右侧拇指明显的外展活动。然后以每次0.5—1cm的距离移动线圈,找出连续5次刺激都能够诱发最大波幅和最短潜伏期的最佳刺激部位(通常认定为M1区),然后逐渐减小刺激强度,找出连续10次刺激中有至少5次能诱发右侧拇短展肌运动诱发电位至少50 μ V的最小刺激强度即为运动阈值(motor threshold, MT)。

1.2.3 刺激方案:采用刺激强度80% MT的cTBS刺激方案^[6],每200ms重复一次,每重复一次连续刺激3个脉冲(刺激频率50Hz),每秒15个脉冲,共600个脉冲,约40s完成刺激。顶叶刺激组选择右侧后顶叶(posterior parietal cortex, PPC)为刺激位点(采用国际EEG 10/20标准的P4点),额叶刺激组选择右侧背外侧前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, DLPFC)为刺激位点(采用国际EEG 10/20标准的F4点)。线圈采取无框支架固定,额叶刺激时受试者取仰卧位,线圈手柄朝向后;顶叶刺激时受试者取左侧卧位,线圈手柄朝向前。真刺激时,刺激线圈与头皮平行(相切);假刺激时,刺激线圈与头皮垂直(成90°角)。

1.3 注意网络测试

采用ANT范式^[7],注视点为屏幕中心处有一个“+”。提示信号为“*”,根据其出现的位置以及有无区分4种提示状态:无提示、中央提示、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°。靶刺激为中间位置的箭头,按照靶刺激周围箭头方向一致与否分为3种条件:单个靶、方向一致靶和方向不一致靶。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°。每一次试验程序包括5个事件,第一步屏幕中心呈现注视点“+”(400—1600ms),第二步呈现提示(100ms),第三步呈现中

心的注视点(400ms),第四步呈现靶刺激,当被试者按键反应后靶刺激立即消失,但这段的时间不超过2700ms,第五步屏幕中心呈现注视点,每一个试验程序总时间约4000ms。

ANT测试在每次cTBS后即刻进行(间隔均不超过5min),在安静、暗光的房间内进行,应用E-prime实验软件呈现刺激,包括中心注视点、提示及靶刺激。受试者舒适地坐在刺激屏幕前约65cm。整个实验总计312轮试验,共约30min,包括练习24次,每次对刺激反应后均有是否正确的反馈;正式实验288次,分为3个阶段进行,中间休息5min,对刺激反应后没有反馈,每个模块的刺激为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)。

1.4 数据分析

不正确反应超过20%的实验模块不计入分析,每次错误反应和反应时(reaction time, RT)超过1500ms或少于200ms的数据删除^[7]。注意网络效率计算:

警觉网络效率=无提示条件的RT - 双重提示条件的RT;

定向网络效率=中心提示条件的RT - 空间提示条件的RT;

执行控制网络效率=方向不一致的靶刺激条件的RT - 方向一致的靶刺激条件的RT。

视空间注意网络各成分效率比率=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。

1.5 统计学分析

采用SPSS 17.0软件进行统计分析。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,采用2(刺激位置:右侧DLPFC,右侧PPC)×2(刺激类型:真刺激,假刺激)两因素混合设计方差分析(two-way mixed-model ANOVA)和简单效应分析检验。

2 结果

2.1 不同提示状态和靶刺激类型的平均反应时

不同提示状态和靶刺激类型的平均反应时,分别进行2×2混合设计方差分析,其中组间因素为刺

激位置(右侧DLPFC,右侧PPC),组内因素为刺激类型(真刺激,假刺激)。显示每一种提示状态(无提示: $F=0.284$, $P>0.05$;中心提示: $F=0.23$, $P>0.05$;双重提示: $F=0.006$, $P>0.05$;空间提示: $F=1.133$, $P>0.05$)和靶刺激类型(单个靶: $F=0.647$, $P>0.05$;方向一致靶: $F=0.014$, $P>0.05$;方向不一致靶: $F=0.59$, $P>0.05$)平均反应时在以上各因素间的交互作用均不显著;每一种提示状态和靶刺激类型的平均反应时,刺激位置(all $P>0.05$)和刺激类型(all $P>0.05$)主效应差异均无显著性。见表1。

2.2 注意网络效率及其比率比较

对于注意网络效率及其比率,分别进行了2(右侧DLPFC,右侧PPC)×2(真刺激,假刺激)混合设计方差分析,显示定向效率($F=23.165$, $P<0.01$)及其比率($F=22.956$, $P<0.01$)和执行效率($F=6.471$, $P<0.05$)及其比率($F=8.436$, $P<0.01$)在刺激位置和刺激类型之间存在交互作用。进一步简单效应分析表明:①定向网络:右侧PPC-cTBS真刺激后定向网络效率($t=5.17$, $P<0.01$)及其比率($t=4.835$, $P<0.01$)明显降低,右侧PPC与DLPFC真刺激后定向网络效率($t=6.227$, $P<0.01$)及其比率($t=6.214$, $P<0.01$)比较,差异也具有显著性意义;另外,右侧DLPFC-cTBS真刺激后定向网络效率比率($t=2.0$, $P<0.05$)反而明显增加。②执行控制网络:右侧DLPFC-cTBS真刺激后执行功能受损,与假刺激比较,执行网络效率($t=2.7$, $P<0.01$)及其比率($t=3.606$, $P<0.01$)差异具有显著性意义;右侧PPC与DLPFC真刺激后执行网络效率($t=2.728$, $P<0.01$)及其比率($t=2.828$, $P<0.01$)比较,差异也具有显著性意义。此外,警觉效率($F=0.289$, $P>0.05$)及其比率($F=0.926$, $P>0.05$)在刺激位置和刺激类型之间的交互作用不显著,然而刺激位置主效应差异具有显著性意义(all $P<0.01$),进一步简单效应分析显示右侧PPC-cTBS真刺激后警觉网络效率($t=2.417$, $P<0.05$)及其比率($t=2.427$, $P<0.07$)明显降低。见表2。

3 讨论

我们采用cTBS分别对健康受试者右侧DLPFC和PPC施加刺激,然后应用ANT范式测评警觉、定

表1 不同提示状态和靶刺激类型平均反应时比较

($\bar{x} \pm s$)

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
DLPFC假刺激	30	507.8 ± 69.4	457.9 ± 60.2	458.6 ± 62.6	419.3 ± 69.3	438.7 ± 56.0	493.2 ± 70.2	549.1 ± 82.6
PPC假刺激	30	514.7 ± 42.5	465.2 ± 45.5	460.8 ± 44.5	423.9 ± 47.4	448.3 ± 41.3	498.6 ± 49.0	558.2 ± 57.1
DLPFC真刺激	30	485.9 ± 55.9	448.7 ± 46.2	443.2 ± 52.7	410.5 ± 56.4	430.1 ± 42.5	474.9 ± 62.5	547.7 ± 68.5
PPC真刺激	30	481.1 ± 57.3	447.1 ± 43.6	443.8 ± 39.4	438.1 ± 51.4	425.7 ± 42.9	483.0 ± 54.0	536.6 ± 64.1

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
DLPFC假刺激	30	53.9 ± 19.8	38.5 ± 21.0	55.9 ± 31.5	0.102 ± 0.034	0.077 ± 0.045	0.106 ± 0.060
PPC假刺激	30	53.9 ± 18.9	41.4 ± 17.4	59.7 ± 24.0	0.108 ± 0.040	0.082 ± 0.033	0.118 ± 0.048
DLPFC真刺激	30	42.7 ± 23.8	48.7 ± 20.6	74.3 ± 30.3 ^②	0.088 ± 0.047	0.102 ± 0.042 ^①	0.154 ± 0.061 ^②
PPC真刺激	30	37.6 ± 35.9 ^①	9.1 ± 28.2 ^{③④}	53.5 ± 28.8 ^④	0.075 ± 0.075 ^①	0.020 ± 0.058 ^{③④}	0.111 ± 0.056 ^④

与同部位假刺激比较:① $P < 0.05$;② $P < 0.01$;额顶间真刺激间比较:③ $P < 0.05$;④ $P < 0.01$

向和执行控制网络效率的改变。发现cTBS所诱导的右侧PPC“虚拟损害”出现警觉和定向效率下降,右侧DLPFC抑制出现执行功能受损;然而更有趣的是,右侧DLPFC抑制却出现了定向功能增强。

视空间注意障碍往往与FPN的损害有关,临床上会出现包括视空间忽略、Gerstmann综合征等在内的一系列表现,并且更多见于右侧半球损害。Fierro等^[8]采用rTMS干预实验证实FPN是人类视空间注意的神经物质基础,右侧PPC可能是视空间注意的关键脑区。然而,Thut等^[9]采用低频rTMS方案与cue-target范式对右侧PPC在视空间注意过程中作用进行了研究,提示右侧PPC在视空间注意定向任务中,只是辅助角色,而不是其关键脑区。两侧大脑半球的脑组织结构基本相同,但是功能结构却存在差异,双侧大脑半球对视空间注意的加工过程是不对称的。这些任务相关的功能研究结果只是说明空间识别任务激活的脑区参与了视空间注意认知过程,而被激活脑区是否为视空间注意任务的必要或要害脑区仍然不能肯定。另外,功能相关远隔脑功能区间的相互作用,也会对视空间注意的加工过程产生影响。综上所述,对于右侧PPC在视空间注意过程中作用及其与其他相关脑功能区间的交互作用还需要更深入的研究。此外,对于额叶在视空间注意功能中的角色及其神经机制研究就更少,Knoch等^[9]采用低频rTMS真假刺激双侧DLPFC区后评价DLPFC在决策任务中的角色,发现右侧DLPFC活动被抑制后,危险决策增加,提示右侧DLPFC可能是决策活动的重要脑区。Posner等^[10]认为视空间注意

网络是由解剖和功能相对独立的三个网络成分组成。ANT可以用来评价这三个注意网络,并且这些网络之间的行为功能也相对独立,而且对应其相应的脑功能区。与以上研究结果相似,我们在受试者的右侧DLPFC和PPC施加cTBS刺激后进行ANT范式测试显示,cTBS诱导右侧PPC“虚拟损害”后出现警觉和定向功能受损,右侧DLPFC的抑制出现执行网络效率下降。提示右侧PPC在视空间注意的警觉和定向任务中起到关键性角色,右侧DLPFC可能是执行控制功能的关键脑区。

在空间注意活动中,一定的视空间信息会对应大脑皮质功能区产生一个优势兴奋中心,而其他脑区就会处于一种抑制状态。大量实验研究证实,视空间注意过程存在半球间的竞争性抑制,并且同侧半球相关的远隔脑功能区间也可能存在竞争性抑制^[11-12]。我们采用cTBS造成受试者右侧DLPFC“虚拟损害”后,出现空间定向功能增强,这可能是由于右侧PPC是空间定向功能的主要脑区,右侧额叶的虚拟损害,反而诱发右侧PPC的活动增强,支持同侧半球相关脑功能区间存在竞争性抑制。

视空间注意功能的神经物质基础与额顶网络密切相关,临床上脑损害所导致的视空间忽略严重影响患者日常生活活动能力的恢复,明确视空间注意结构—功能网络的关联机制有助于更好地探索新的、更加有效的康复对策。rTMS作为一种非侵入性的方法和工具,已经广泛地应用于人脑功能研究,包括研究大脑皮质的兴奋性,结合神经功能影像进行皮质功能定位,以及探讨脑结构—功能网络的因果

关系等。极大地促进了我们对皮质兴奋—抑制效应、感觉—运动相互作用、知觉机制和脑神经结构—功能关联性的了解。而TMS—fMRI相结合的脑结构—功能定位^[13],可以更准确的研究额顶网络不同区域之间联系的完整性和有效性,更加客观的探索视觉空间注意结构—功能网络的关联性及其工作机制。

综上所述,在视觉空间注意认知过程中,右侧PPC可能是定向功能的关键区;而右侧DLPFC可能是执行功能的关键区,并且右侧额顶区之间存在竞争性抑制现象。这对于FPN损害后康复治疗策略具有重要指导意义。此外,cTBS诱发的“虚拟损害”是进行神经结构—功能关联性研究非常有价值的工具。

参考文献

- [1] He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect[J]. *Neuron*, 2007, 53(6):905—918.
- [2] Bressler SL, Tang W, Sylvester CM, et al. Top-down control of human visual cortex by frontal and parietal cortex in anticipatory visual spatial attention[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(40):10056—10061.
- [3] Xu GQ, Lan Y, Huang DF, et al. Visuospatial attention deficit in patients with local brain lesions[J]. *Brain Res*, 2010, (1322):153—159.
- [4] 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.
- [5] Thut G, Nietzel A, Pascual-Leone A. Dorsal posterior parietal rTMS affects voluntary orienting of visuospatial attention[J]. *Cereb Cortex*, 2005, 15(5):628—638.
- [6] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. *Neuron*, 2005, 45(2):201—206.
- [7] 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.
- [8] Fierro B, Brighina F, Piazza A, et al. Timing of right parietal and frontal cortex activity in visuo-spatial perception: a TMS study in normal individuals[J]. *Neuroreport*, 2001, 12(11):2605—2607.
- [9] Knoch D, Gianotti LR, Pascual-Leone A, et al. Disruption of right prefrontal cortex by low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation induces risk-taking behavior[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(24):6469—6472.
- [10] Posner MI, Petersen SE. The attention system of the human brain[J]. *Annu Rev Neurosci*, 1990, 13: 25—42.
- [11] Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, et al. 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans[J]. *Neurosci Lett*, 2003, 336(2):131—133.
- [12] Corbetta M, Kincade MJ, Lewis C, et al. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect[J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(11):1603—1610.
- [13] Krings T, Chiappa KH, Foltys H, et al. Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology[J]. *Neurosurg Rev*, 2001, 24(4):171—179.

“2013年儿童脊柱功能康复新技术培训班”招生通知

儿童脊柱健康问题,儿童颈椎功能不良引发的抽动症、多动症、学习障碍等直接影响儿童及成人后的身心健康。由中国康复医学会颈椎病专业委员会,石家庄市第三医院举办的“儿童脊柱功能康复新技术培训班”将于2013年10月在河北省石家庄市举行。这次培训将从儿童的脊柱健康发育与保健、脊柱功能不良与脊柱侧弯的评估和康复、儿童脊柱健康教育等不同角度来论述维护儿童脊柱健康的重要性,培训内容包括儿童脊柱关节矫正与引导训练技术、儿童脊柱健康风险的评估与干预技术等。

本次培训理念上强调“脊柱临床-康复一体化”,具有诊断方法简单、治疗方法直接、康复措施明确等特点,可复制性强,使学员能够理论与实际相结合,适合骨科、儿科、康复科、神经科等专科医师、治疗师参加。参加者获得国家级继续教育I类学分5分,2013-16-00-308(国)。

培训注册费1500元,食宿统一安排,费用自理。为了保证学习质量限额20人,以报名先后为序,截止日期为2013年9月30日。联系人:杨继文。邮汇联系地址:河北省石家庄市体育南大街15号石家庄市第三医院颈椎病研究所。邮编:050011。固定电话:0311-85990553。移动电话:13102880158,15100165990,15531198069。E-mail:ssyjys@163.com。

中国康复医学会颈椎病专业委员会
石家庄市第三医院