

· 综述 ·

重复经颅磁刺激治疗脑卒中失语的研究进展

马莉 胡沛 陆敏 张苏明 姚长江

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是通过磁场在脑组织不同区域产生电流以治疗脑卒中后各种神经功能缺失^[1],包括瘫痪、视野缺损,以及其它神经系统疾病,如抑郁症、癫痫。低频rTMS的频率为 1 Hz,能引起皮层兴奋性减低。相反,高频rTMS的频率为 5、10 或 20 Hz,能引起皮层兴奋性短暂增加。本文就近几年rTMS对改善脑卒中后慢性非流利型失语患者语言功能的相关研究做一综述。

rTMS治疗失语的研究回顾

一、失语患者双侧大脑重组的功能成像研究

脑卒中后失语患者的语言功能恢复是否与大脑的重组有关,仍不为世人所知。通常认为,双侧大脑半球在脑卒中后语言功能恢复中都起到一定作用,但大脑每一侧发挥的作用仍存在争议。影响脑卒中后失语患者语言功能恢复的因素包括脑卒中后时间(急性期或恢复期)、损害部位和被测试的语言任务不同。恢复最快的时间在脑卒中后 6 个月内;然而,50%~60%的失语患者在脑卒中后持续有慢性语言交流功能损害,大约 20%的失语患者脑卒中后持续有讲话费力和找词困难。

从 19 世纪 70 年代开始,一些研究^[2-3]表明,右脑可能促进大脑脑卒中后语言功能的恢复。在近来一些有关失语患者的研究中,右脑的激活被认为是补偿性的;当功能成像研究关注非流利型失语患者时,一个增加的激活(可能是“过度激活”)在右脑语言区经常被发现^[4-5];右脑高度激活可能与经胼胝体抑制有关,导致失语患者语言功能部分或不完全的康复,故认为,非流利性失语患者进行语言功能恢复时,增加右脑激活可能是不正确的。

Heiss 和 Thiel^[6]指出右脑代偿比左脑神经网络重组,对失语患者语言恢复效率更低。Saur 等^[7]研究表明,在一些语言功能恢复良好的失语患者中,左侧优势半球颞回和左侧代偿运动区(supplementary motor area, SMA)有更高激活。Hillis 等^[8]在用灌注成像(perfusion-weighted imaging, PWI)研究急性脑卒中病例中发现,命名功能的恢复与左脑 Brodmann 37 区的再灌注有关。Winhuisen 等^[9]也观察到脑卒中 2 周内的失语患者,在词流利测评中有更好恢复与左脑额下回有关。

一些慢性脑卒中后失语患者进行语言功能治疗后,语言功能恢复与左脑激活有关^[10],与右脑(包括岛叶皮层)激活相对减少有关^[11]。Raboyeau 等^[12]在对一些脑卒中后失语患者进行语言功能治疗后发现,右脑发生新的激活。Fernandez 等^[13]也证实,急性左脑脑卒中患者在急性恢复期,左脑被首先激活,随

后右脑被激活;并证实左脑语言区域有更大损害时,右脑在语言恢复中将发挥更大作用。

上述失语患者的双侧大脑重组功能成像研究表明,脑卒中后失语患者语言功能恢复和大脑重组可能与左脑未损害区、病灶周区或右脑语言同位区有关。

二、rTMS治疗非流利型失语

功能成像研究表明,在治疗慢性非流利型失语患者中,右脑 Broca's 区或右脑外侧裂周语言同位区的过度激活可能是不适宜的。低频rTMS(1.0 Hz)抑制非损伤半球兴趣区(region of interest, ROI)的活性,可能促使损伤区域的重新激活,从而促进神经功能的恢复而不会导致脑卒中发生^[14]。这类似相互矛盾的功能促进(paradoxical functional facilitation, PFF)现象(指直接或间接损伤中枢神经系统某个特定区域可导致神经功能恢复)。可见,低频rTMS(1.0 Hz)作用于非流利型失语患者右脑皮层 ROI 区,可以抑制其过度激活,致使双侧语言神经网络全面调整,促进语言功能恢复。

1. 低频rTMS抑制右脑治疗非流利型失语患者:Martin 等^[15]对rTMS治疗非流利型失语患者进行了多年深入研究。首先患者进行基本的 Snodgrass 和 Vanderwart(Snodgrass and Vanderwart, SandV)图文集^[16]中的语言能力测试,然后每个患者进行rTMS第 1 期治疗和第 2 期治疗;在每期rTMS治疗中,应用每个圈直径为 7 cm 的 8 字型线圈;均采用超速高频 MagStim 磁刺激器,刺激强度为健侧肢体运动诱发电位阈值的 90%,总共 600 次磁脉冲。在rTMS治疗第 1 期,右侧大脑半球 ROI 中有最好反应的区域将成为第 2 期的目标区域。通过三维磁化准备快速梯度回波磁共振(3D magnetization prepared rapid gradient echo MRI, 3D MPRAGE MRI)扫描,可以区分右脑 Broca's 亚区,分别为额下回后部(pars opercularis, Pop),颞顶叶三角区(pars triangularis, PTR)后部, PTR 前部;还包括右脑 M1 区(口轮匝肌区)^[17]。右侧大脑半球这 4 个不同区域,在通过 1 Hz 低频rTMS治疗前和治疗 10 min 后,分别对患者进行 SandV 图文集的语言功能测试;SandV 图文集测试分数高于治疗前基线平均分数 2 个标准差的区域,为右脑 ROI 中的最好反应区;这个最好反应区将继续在rTMS治疗第 2 期继续被抑制;右脑 ROI 受到 1 Hz 低频rTMS抑制后的最佳反应区域在每个患者中都不同,所以每个患者都需要明确其最佳反应区域;Pop 区通常是个低反应区域,且 Pop 区域被抑制可引起短暂性语言功能损害;但实验结果表明,最好反应区域在 Pop 前部的脑回;一部分 PTR 区通常是最好反应区。rTMS治疗第 2 期,第 1 期中右脑 ROI 中最好反应区继续被抑制,每周 5 d,每日 1 次,总共 2 周。语言测试在 2 期rTMS治疗后 2~6 个月进行。rTMS治疗后语言测试结果表明,参与 1 期和 2 期rTMS治疗的患者,通过抑制右脑 PTR 治疗 2 个月后,3 个命名测试,包括波士顿命名测试(Boston naming test, BNT)、波士顿失语诊断测验(Boston diagnostic aphasia examination, BDAE)的动物测试(BDAE subtest animals)、BDAE 的工具测试

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2012.012.023

作者单位:434020 荆州,华中科技大学同济医学院附属荆州市中心医院神经内科(马莉、胡沛、姚长江);华中科技大学同济医学院附属同济医院康复医学科(陆敏),神经内科(张苏明)

通信作者:姚长江, Email:lihao048@163.com。

(BDAE subtest tools), 可见到明显疗效。TMS 治疗 8 个月后, 只有波士顿失语症诊断检查的工具测试分数有显著提高。

Hamilton 等^[18]报道 1 例 61 岁患者, 右利手, 脑卒中 5 年后依旧存在非流利型失语, 但在脑卒中 7 年后, 纳入研究组。通过 rTMS 治疗, 波士顿失语症诊断检查的工具测试从 7 帧图片增加至 9 帧, 并且在行动命名 (action naming) 也有所增加, 从 5/12 至 10/12 图片。在 BDAE 的饼干盗窃图片描述 (BDAE cookie theft picture description) 测试中也有所好转, rTMS 治疗后 2、6 和 10 个月其叙述词和名词数量也有所增加; 该患者在治疗 10 个月后, 句子平均长度和相关关键词的应用也有所好转; 同时患者在信息内容的接收和语言流利程度上都有所好转; 该研究表明, 非流利型失语患者受损伤区域功能恢复, 不仅包括命名语言功能恢复, 还包括其它语言功能的恢复。

2. 低频 rTMS 抑制双侧大脑半球治疗非流利型失语患者: Kakuda 等^[19]对 4 例脑卒中后运动性失语患者接受 10 个治疗期的低频 rTMS 治疗, rTMS 治疗采用超速高频 MagStim 磁刺激器, 强度为健侧肢体运动诱发电位阈值的 90%, 总共 1200 次磁脉冲。通过功能磁共振引导, 其中 2 例患者接受的刺激位点为左侧大脑半球兴奋最强区域 (1 例患者在左侧中央前回, 1 例在左侧额下回) 的对侧同位区, 另 2 例患者刺激位点为右侧大脑半球兴奋最强区域 (1 例患者在右侧额中回, 1 例在右侧额上回) 的对侧同位区, 该研究结果表明, 4 例脑卒中患者语言功能均有所恢复。

3. 兴奋性 rTMS 治疗非流利型失语患者: Szaflarski 等^[20]对脑卒中后失语患者的左侧大脑半球 Broca's 区域 (具体刺激位点在右侧额下回、岛叶、颞上和顶下小叶相对应的左侧同位区) 在功能磁共振引导下兴奋性 rTMS 治疗, 采用 Magstim 200 磁刺激器, 强度为健侧肢体运动诱发电位阈值的 80%, 总共 600 次磁脉冲, 频率为 50 Hz, 结果显示, 大多数患者语言功能有所好转, 且兴奋性 rTMS 治疗未发现任何不良反应。

低频 rTMS 抑制右脑治疗失语的机制

低频 rTMS 通过抑制慢性非流利型失语患者的 PTR 区, 从而改善患者的语言功能。

一、半球内区域相互作用

Martin 等^[15]的实验表明, rTMS 抑制右脑 PTR 区, 从而促进非流利型失语患者语言功能的恢复, 虽然其作用机制仍不为世人所知, 但我们可推理一下。假设非流利型失语患者有左侧大脑半球额下回和脑室旁白质的损害。由于右脑 PTR 区失去左脑的抑制作用, 右脑 PTR 区神经元可能被高度激活, 而 U-纤维是右脑 PTR 和 Pop 之间的纤维联系^[21], 通过它们之间的 U-纤维束, 右脑 PTR 区高度激活可以过度抑制右脑 Pop 区, 这将阻碍失语患者语言功能的恢复。所以认为, rTMS 对右脑 PTR 的抑制, 通过 U-纤维可能会使右脑 PTR 对右脑 Pop 的抑制减少; 而右脑 Pop 的抑制减少可能促进右脑运动前回腹侧 (ventral premotor cortex, VPMC) 的调节。右脑 Pop 和 VPMC 与弓形束水平中段和上纵束有联系, 且与前部缘上回有联系, 所以认为, 右脑 Pop 和 VPMC 的调节可能促进整个双侧大脑额顶部命名区神经网络的调节^[22]。

二、语言功能恢复中右脑 Pop 和 VPMC 的作用

对非流利型失语患者 rTMS 治疗的研究表明, 左侧额叶损伤

后, 右脑 Pop 在语言功能恢复中起一定作用。因为 rTMS 抑制右脑 Pop, 可以阻碍语言功能的恢复。Blank 等^[23]的一项正电子发射断层扫描 (positron emission tomography, PET) 研究表明, 左脑 Pop 损伤后, 右脑 Pop 参与语言构音恢复的过程。

人类大脑 Pop 和 VPMC 区就像是短尾猴前叶的 F5 区, 这是镜像神经元所在地。镜像神经元系统是双边的, 它们不仅执行也感知相类似的动作^[24], 并且它们在孩子语言获得中非常重要; rTMS 研究显示, VPMC 在语言功能中感知音素是必需的; 右脑 VPMC 可能与口面部肌肉运动有关, 右脑 Pop 可能与言语清晰度有关。

Pop 区 (BA44) 是镜像神经元分布区域, 广泛分布于左脑颞叶、顶叶和额叶, 在神经网络中起到一定工具作用。并且右脑 Pop 和右脑 VPMC 在非流利型失语患者语言恢复中起重要作用; 这个作用最初在儿童失语患者中被发现; 在这个研究中, 这 2 个区域受损后, 存在这 2 个区域中的语言功能无法恢复, 而镜像神经元在失语恢复中的作用机理有待进一步证实。

三、右脑 PTR 被抑制和与命名功能有关的运动前区和额叶前部区域之间的关系

Hamilton 等^[18]的研究表明, 患者接受 rTMS 治疗后, 右脑 PTR 被抑制, 命名功能有所好转; 慢性失语患者在 rTMS 治疗后 6 个月时, 命名功能有明显好转; 这可能机制是右脑 PTR 的抑制可能与运动前区和额叶前部区域神经系统有关, 从而促进语言功能恢复。Cappelletti 等^[25]研究也显示, rTMS 对非流利型失语患者左脑背外侧额叶前部的作用, 能影响命名功能和动词运用功能。因此, 右脑 PTR 的抑制可能调节与左脑运动前区和额叶前部区域有关的行为, 如命名功能, 但其机制尚有待进一步研究。

结 论

rTMS 治疗前、后进行功能 MRI 成像使得我们对语言恢复的整个神经网络的框架结构有所了解。低频 rTMS 对未受损的右脑目标区域的干预, 对非流利型失语患者语言功能恢复有重要作用; 且低频 rTMS 对双侧大脑半球兴奋最强区域对侧同位区的干预, 以及兴奋性 rTMS 对左侧大脑半球 Broca's 区域的干预, 也对脑卒中后失语患者语言功能的恢复起到促进作用。而目前对于 rTMS 干预的目标区域, 仍需要作进一步探索, 以明确其机制及相互之间关联, 使之更好的应用于临床。

参 考 文 献

- [1] Wasserman E, Epstein C, Ziemann U, et al. The Oxford handbook of transcranial stimulation. New York: Oxford University Press, 2008: 1-2.
- [2] Barlow T. On a case of double hemiplegia, with cerebral symmetrical lesions. Br Med J, 1877, 2: 103-104.
- [3] Basso A, Gardelli M, Grassi MP, et al. The role of the right hemisphere in recovery from aphasia. Two case studies. Cortex, 1989, 25: 555-566.
- [4] Martin PI, Naeser MA, Ho M, et al. Overt naming fMRI pre- and post-TMS: two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. Brain Lang, 2009, 111: 20-35.
- [5] Naeser MA, Martin PI, Baker EH, et al. Overt propositional speech in chronic nonfluent aphasia studied with the dynamic susceptibility con-

- trast fMRI method. Neuroimage, 2004, 22: 29-41.
- [6] Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. Brain Lang, 2006, 98: 118-123.
- [7] Saur D, Lange R, Baumgaertner A, et al. Dynamics of language reorganization after stroke. Brain, 2006, 129: 1371-1384.
- [8] Hillis AE, Kleinman JT, Newhart M, et al. Restoring cerebral blood flow reveals neural regions critical for naming. J Neurosci, 2006, 26: 8069-8073.
- [9] Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in post-stroke aphasia: a combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. Stroke, 2005, 36: 1759-1763.
- [10] Breier JI, Juranek J, Maher LM, et al. Behavioral and neurophysiologic response to therapy for chronic aphasia. Arch Phys Med Rehabil, 2009, 90: 2026-2033.
- [11] Richter M, Miltner WHR, Straube T. Association between therapy outcome and right-hemispheric activation in chronic aphasia. Brain, 2008, 131: 1391-1401.
- [12] Raboyeau G, de Boissezon X, Marie N, et al. Right hemisphere activation in recovery from aphasia: lesion effect or function recruitment. Neurology, 2008, 70: 290-298.
- [13] Fernandez B, Cardebat D, Demonet JF, et al. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in a case of aphasia. Stroke, 2004, 35: 2171-2176.
- [14] Rossi S, Hallett M, Rossini PM, et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol, 2009, 120: 2008-2039.
- [15] Martin PI, Naeser MA, Ho M, et al. Research with transcranial magnetic stimulation in the treatment of aphasia. Curr Neurol Neurosci Rep, 2009, 9: 451-458.
- [16] Snodgrass JG, Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: Norms for name agreement, familiarity and visual complexity. J Exp Psychol: Human Learning Memory, 1980, 6: 174-215.
- [17] Naeser MA, Martin PI, Lundgren K, et al. Improved language in a chronic nonfluent aphasia patient after treatment with CPAP and TMS. Cogn Behav Neurol, 2010, 23: 29-38.
- [18] Hamilton RH, Sanders L, Benson J, et al. Stimulating conversation: enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic nonfluent aphasia following transcranial magnetic stimulation. Brain Lang, 2010, 113: 45-50.
- [19] Kakuda W, Abo M, Kaito N, et al. Functional MRI-based therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: a case series pilot study. Int J Neurosci, 2010, 120: 60-66.
- [20] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. Med Sci Monit, 2011, 17: 132-139.
- [21] Schmahmann JD, Pandya DN. Fiber Pathways of the Brain. Oxford: Oxford University Press, 2006: 2-3.
- [22] Damasio H, Tranel D, Grabowski T, et al. Neural systems behind word and concept retrieval. Cognition, 2004, 92: 179-229.
- [23] Blank SC, Bird H, Turkheimer F, et al. Speech production after stroke: the role of the right pars opercularis. Ann Neurol, 2003, 54: 310-320.
- [24] Iacoboni M. The role of premotor cortex in speech perception: evidence from fMRI and rTMS. J Physiol Paris, 2008, 102: 31-34.
- [25] Cappelletti M, Fregni F, Shapiro K, et al. Processing nouns and verbs in the left frontal cortex: a transcranial magnetic stimulation study. J Cogn Neurosci, 2008, 20: 707-720.

(修回日期: 2012-09-16)

(本文编辑: 汪 玲)

· 读者 · 作者 · 编者 ·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会系列杂志对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:

1. 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部做出说明。

2. 如 1 篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。

3. 请作者所在单位在来稿介绍信中注明文稿有无一稿两投问题。

4. 凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。

5. 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。

6. 一稿两用一经证实,期刊编辑部将择期在杂志中刊出其作者姓名和单位及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,中华医学会系列杂志 2 年内将拒绝其发表;并就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社