

·综述·

失语症的经颅直流电刺激治疗*

汪洁¹ 吴东宇^{2,3} 袁英¹ 宋为群¹

近年来,经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等非侵入性脑刺激技术受到越来越多的关注。tDCS由于其不良反应小、刺激面积大、操作简单,在失语症的治疗中具有其独特的优势。tDCS由放置于颅骨外的阴极和阳极两个表面电极片构成,以微弱直流电作用于大脑皮质。它的短时效应是降低(阳极)或提高(阴极)神经元的静息膜电位的阈值^[1]。阳极可以增加皮质兴奋性,使皮质神经组织得到易化,从而提高功能水平;阴极可以降低皮质兴奋性^[2],对过度兴奋的皮质细胞起到抑制性作用。正负两极间形成的恒定电场对皮质神经元产生影响,促使钠—钾泵运转和局部跨膜离子浓度发生变化,这些非突触改变造成了tDCS治疗后的持续作用。tDCS的作用类似于在长时程增强观察到的作用。动物实验显示,阳极刺激运动皮质,表现突触后兴奋性电位持续增加。首个刺激人脑运动皮质的tDCS研究经运动诱发电位显示,13min的阳极刺激促进皮质兴奋性长达90min。使用相同的方法,9min阴极刺激导致皮质兴奋性被抑制60min^[3]。

通过刺激电极放置在大脑颅骨外的不同部位,兴奋性或抑制性tDCS可以对失语症的图命名、听理解、阅读及书写产生不同的影响,并对卒中后失语症显示出其特定的治疗效果。

1 tDCS对图命名的作用

Broca区在语言加工中起到重要作用。Monti等^[4]报道了8例卒中后慢性非流利型失语症患者接受tDCS治疗。一个电极位于左额颞区,另一个电极位于右肩;刺激时间10min,刺激前后评价图命名。结果显示,左额颞区阳极刺激、假刺激命名无改善,阴极刺激命名显著改善,成绩提高33.6%。作者引用了TMS对运动功能的研究结果作为解释,即脑卒中后受损半球皮质抑制异常增加,运动恢复与皮质抑制的降低相平行。这提示运动功能障碍可能是因皮质抑制性中间神经元的高度活动造成的^[5]。对于失语症患者,由于tDCS阴极刺激降低了皮质抑制性回路的兴奋性,导致去抑

制,造成受损皮质语言区的功能改善。

随后,Baker等^[6]对Monti的研究结果,即阳极tDCS没有促进命名提出质疑:①在Monti的研究中没有考虑失语症的类型和严重程度,而把电极均放置于相同的位置,这样使得某些患者的刺激区是受损区;②这只是一次简短的(10min)tDCS治疗;③在实施tDCS刺激时没有要求患者执行语言任务。因此,Baker等人的研究目的是确定左额叶阳极tDCS是否可以提高失语症患者的命名能力。研究对象为卒中后10—24个月、慢性失语症、含额叶损伤和非额叶损伤患者。治疗方法为1周(5d)阳极tDCS或1周假刺激合并语言治疗,休息7d,然后进行另一个治疗期,刺激电极极性与前一个治疗期相反。为了确保作用电极放置在结构完整的左额叶,将功能核磁共振检查正确命名时左额叶最高激活区为阳极刺激部位。结果显示,阳极tDCS加言语治疗显著改善失语症患者的命名准确性。

左额叶对加快失语症恢复起到重要作用,一项功能性核磁共振研究揭示左半球,尤其是左额叶激活强度与卒中后失语症患者命名准确率呈正相关^[7]。那么,阳极tDCS增加了左额叶皮质兴奋性,改善了患者的图命名能力。尽管皮质损害的部位不一致,但语言功能的改善至少部分是左半球存活区在起作用。

以往对失语症的影像学研究观察到右半球的左侧语言对应区额—颞的皮质激活,如右额下回和邻近岛叶皮质,以及颞上回。病变对侧半球在恢复中的作用始终存在着争议。与健康人比较,可以看到失语症患者右半球语言对应区的更强激活。这种激活被解释为语言加工系统的左半球部分损害造成的经胼胝体去抑制、反常反应,而不反映恢复;或右半球激活可能是恢复不充分的结果;或经胼胝体抑制的减退。但是,某些患者右半球激活与语言功能的改善有关。一些证据表明,右半球激活的程度和它对恢复的贡献取决于各种条件,如发病时间、病变部位和病变范围大小、失语症严重程度、治疗干预期的改善程度。更严重的失语症通常有更广泛的病变,募集了未受损的右半球的语言加工网络。这一策略的代偿效果较差,但是在某些患者有相对较好的恢复。

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.04.025

*基金项目:国家自然科学基金资助课题(30600186;81171011)

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053; 2 中日友好医院康复医学科; 3 通讯作者
作者简介:汪洁,女,硕士,副主任治疗师; 收稿日期:2014-01-13

实施右半球 Broca 对应区抑制性 TMS 可以下调右半球该区的活动,从而降低健侧对损伤侧半球异常增加的半球间抑制^[8]。有的研究者采用相似的方法,对慢性失语症患者进行右半球 Broca 对应区抑制性 tDCS 刺激,观察其对图命名的作用^[9]。实验方法为双盲交叉设计,在两个治疗期间至少休息 1 周。根据国际脑电图 10—20 系统阴极放置于右半球 F8,该点对应于左侧 Broca 区^[10],阳极电极放置于对侧眶上。与基线评价比较阴极 tDCS 加语言治疗改善患者的图命名准确性,假刺激条件下命名无变化。这再次证实了通过下调右侧 Broca 对应区的活动易化了左半球卒中后语言功能,其作用可能是降低了来自健侧对损伤侧的异常增加的经胼胝体抑制。值得一提的是在这一研究中,两例患者在基线水平命名最严重,而且是卒中病程最短的(6—8 个月)患者,但命名改善最好。这提示相对早期实施 tDCS 治疗可能使失语症患者获得更大程度的语言恢复。

以上研究提示,左 Broca 区兴奋性刺激与 Broca 右侧对应区抑制性刺激均可改善患者的图命名能力。研究者对 29 例脑卒中后恢复期(2—12 个月)失语症患者,实施在线左侧 Broca 区阳极、Broca 右侧对应区阴极 tDCS,其检查结果与假刺激图命名检查结果对照。结果显示只有左侧 Broca 区阳极 tDCS 显著改善失语症患者的图命名能力($P < 0.05$)。虽然本研究 Broca 右侧对应区阴极刺激与假刺激无显著差异,但对某些患者的图命名确实有所改善,仅有 6 例患者轻度降低了图命名成绩。这提示对右额叶进行抑制性刺激存在个体差异,这可能与右额叶皮质兴奋性状态有关。我们建议在对右额叶进行抑制性 tDCS 治疗前,进行右额叶 tDCS 在线语言功能评估,确定该刺激是否对语言功能有促进作用^[11]。

左半球后部大脑皮质对命名也起到重要作用。研究者将功能核磁共振检查正确命名时大脑后部最高激活区作为阳极刺激部位,阴极位于右前额。10 例大脑后部损伤的卒中后流利型失语症患者,包括后部皮质或皮质下病变者,接受了 5 次 tDCS 治疗^[12]。由于患者的命名评价成绩较好,因此将命名反应时作为观察指标。结果显示治疗项命名反应时加快,非治疗项命名反应时无变化。研究者引用了 Fritsch 等^[13]的研究结果作为解释,即阳极 tDCS 可以诱导分泌脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF),它是人类学习新知识的关键蛋白。因此,阳极刺激损伤周围区,使得损伤周围区 BDNF 分泌增加,促进了患者命名的操作。

由于 tDCS 无噪音,因此可以在语言评价的同时进行在线 tDCS 研究。关于 PPR 区对失语症患者语言恢复的作用,研究者观察了无刺激、左 PPR 区和右 PPR 区阳极刺激三种条件下,恢复期失语症患者听觉词—图匹配和图命名两种语言任务的表现^[14]。刺激时间 20min。阳极置于 PPR 区,阴极置

于阳极对侧肩部。结果显示,左 PPR 区刺激较无刺激条件下,图命名正确率提高,听觉词—图匹配成绩无明显改变,这提示直接作用于患侧后部语言区的兴奋性作用,促进了命名的加工效率。阳极刺激右 PPR 区图命名成绩无明显改变,听觉词—图匹配任务的正确率降低。以前的研究显示正常语言产生时对侧半球镜像区抑制性活动占优势。当右半球 PPR 区兴奋时,可以干扰词汇听理解的加工。这是因为言语理解更多依赖于左半球腹侧环路,当左半球语言区加工时,非语言区处于抑制状态,才能保证语言加工的准确和有效。tDCS 刺激时,兴奋了右半球,造成右半球的“过度激活”,干扰了左半球的加工,造成语言任务错误增多,效率降低。但右侧 PPR 区兴奋性刺激并未降低图命名成绩,其原因可能是图命名涉及了左侧额、颞、顶多个语言区的加工。因此,右 PPR 区兴奋性刺激部分干扰了左侧颞顶区的加工,对图命名的整个语言加工网络的干扰还不够强,因此使得在线 tDCS 阳极刺激右侧 PPR 区对图命名的干扰作用不显著。该研究所涉及的研究对象为命名性和完全性失语症患者,对于感觉性失语症患者左外侧裂后部周围区兴奋性刺激的效果如何,仍有待进一步研究。

2 tDCS 对听理解的作用

尽管一些研究显示 tDCS 可以促进失语症患者的命名能力,但对听理解作用的研究较少。其中一个原因是听理解相对图命名更易恢复,感觉性失语症除外。为了明确 tDCS 对听理解恢复的作用,研究者对卒中后亚急性期完全性失语症患者进行治疗,一组电极为阴极位于 CP6(右颞上区),阳极位于对侧眶上区;另一组电极为阳极位于 CP5(左颞上区),阴极位于对侧眶上区;假刺激时阳极放置于左颞上回,阴极置于对侧眶上区^[15]。患者随机分为 3 组,每组 7 例患者,接受不同的刺激。每次刺激时患者接受常规语言治疗,共 10 次,每次 30min。西方失语症成套测验结果显示 3 组患者的失语商、自发言语和听词理解显著改善,这不能排除自发恢复的影响;并发现右颞上区阴极 tDCS 较左颞上区阳极 tDCS 及假刺激对听理解的改善更显著。这提示抑制右半球比激活损伤的左半球可以更好地促进听理解的恢复。阴极抑制右颞上区改善听理解,而阳极兴奋右 PPR 区就会降低听理解能力^[13]。这一现象可以用半球间经胼胝体去抑制解释,损伤对侧 Wernicke 区的抑制性刺激降低了该区皮质兴奋性,通过缓解对损伤的 Wernicke 区的经胼胝体抑制,改善了理解能力。但是,经胼胝体或半球间抑制大多来自额下回受损的运动性失语症的证据。由于语言理解涉及了比自发言语更复杂的机制,因此该结果不可能只是单独的经胼胝体抑制作用。另外,我们也应该考虑到,该研究对象是亚急性期卒中患者,发病时间 16—34 天,30 天以内的患者 13 例。这不能完全排除

脑卒中后损伤组织周围水肿的完全吸收,这有可能造成左半球代偿尚未建立。因此,脑卒中后不同恢复期的皮质状态是实施tDCS治疗所要考虑的因素之一。卒中后2—3个月,这种右颞上区阴极tDCS较左颞上区阳极tDCS可以更好地促进听理解恢复的作用是否存在,有待进一步研究。除此之外,阳极或阴极位于眶上区是否对该区皮质起作用,也是不能排除的因素之一。

3 tDCS对阅读的作用

据报道5%—17%的儿童患有发育性失读症。左颞后部皮质下部是阅读的关键部位。非失读症儿童在学习阅读时显示左颞后部皮质下部活动增加,或右侧活动降低。非失读症儿童的fMRI左颞枕下部对文章的敏感性纵向增加与词汇阅读效率增加相关^[16]。左颞后部皮质损伤可以造成获得性失读症,而且功能性神经影像学显示发育性失读症儿童左颞后部皮质活动降低。在成功地获得阅读代偿后,失读症儿童的左颞后下部皮质的活动增加^[17]。根据这些发现,Turkeltaub等^[18]对22例右利手成年人(20—50岁)进行tDCS研究。阳极位于左颞后部(T7与TP7连线的中点),阴极位于右颞后部(T8与TP8连线的中点)。因阳极易化神经活动,而阴极抑制神经活动,目的是驱使语言加工于左侧完成。假刺激、真刺激各一次,每次刺激后被试分别接受词汇朗读效率测验(要求他们尽快朗读真词词汇表或非词表)和Woodcock阅读测验(词、非词准确朗读非计时测验)^[19—20]。结果显示,16例被试真刺激较假刺激词朗读得分提高。12例测验成绩低于平均值的被试得分更高。这些结果表明应用tDCS提高左颞后部皮质兴奋性可以使低于平均水平的朗读者短期提高词朗读效率。这确定了左颞后部皮质与朗读之间的关系,为失读症的神经调节干预提供了一种可能的方法。另外,明确左右半球的作用很重要,因为右半球阴极刺激可能会对认知加工产生负性影响。如果右颞后部阴极对干预不重要,那么可优先考虑单侧刺激。但是,作者不能确定究竟是因平衡了左右半球颞后部的加工,还是易化了左侧或抑制了右侧使得朗读效率提高。

4 tDCS对书写的作用

对脑损伤造成书写障碍的研究已有一百多年的历史,但对书写障碍的治疗仍限于抄写、字完形、视觉记忆书写等。我们对1例左顶叶梗死后(7个月)古茨曼综合征(Gerstmann syndrome)失语症患者进行10次书写训练和10次书写训练加tDCS治疗^[21]。tDCS阳极刺激部位为左侧顶叶P3导联位置,阴极放置于对侧肩部;每日1次,每次20min。治疗前后应用汉语失语症心理语言评价对患者进行书写功能检查。书写训练前语言评价显示患者的字形输出词典和字形

输出缓冲模块受损。单纯书写训练前后,患者的听写、看图书写、自发书写的正确率无明显改变。tDCS加书写治疗后,患者的听写、看图书写、自发书写的正确率显著改善;书写错误,如部件替代、遗漏,笔画遗漏和无反应明显减少,延迟抄写接近正常。该研究使用阳极直接刺激左顶叶,这种经tDCS诱发的皮质兴奋性改变是直接兴奋书写相关区,使得病变周围区未受损的皮质神经元的兴奋性增高,造成书写功能的改善。

大脑对皮质刺激不是被动反应,大脑的反应取决于皮质的激活状态。业已表明,下线(off-line)rTMS诱发的神经阈值的调节,甚至是突触效应的重组,这些机制普遍被认为是功能可塑性或状态可塑(metaplasticity)的形式。rTMS或tDCS效应与刺激部位或连接的神经网络活动水平的变化有直接关系。神经影像学、EEG和敏感性研究表明rTMS诱发了有效的、长期存在的局部和远隔部位皮质活动的改变^[22—23]。因此,不排除即使是只刺激了左顶叶皮质,但有可能使得与左顶叶相联系的左额、颞叶也得到激活,从而使得书写得到较大的改善。是否存在这种效应,有待进一步研究证实。

5 tDCS对言语失用症的作用

言语失用症是获得性运动言语障碍,特点是发音运动的协同和序列能力损害。通常因语言优势半球额下回和岛叶前部^[24—25]或皮质下结构,尤其是基底节损害造成^[26]。言语失用症的治疗多采用行为学的方法,如旋律语调疗法、八步训练法等。但尚未确定哪种方法最有效。许多患者经过恰当的言语治疗,可以恢复言语运动能力。但极严重的言语失用症患者即使经过强化的言语治疗,仍持续存在发音困难^[27]。因此,有研究者对脑卒中发病后6个月以上的3例慢性恢复期言语失用症患者进行了左侧Broca区阳极和假刺激tDCS治疗各5d,同时进行复述训练。3例患者为左半球单发脑卒中,损伤了与Broca区有联系的语言区,但刺激部位Broca区未见损害。治疗后结果发现所有患者在两种条件下,言语能力均有改善。而且,阳极刺激比假刺激的改善更加显著。病例2、3在词复述、朗读显著改善;病例1、2在书写命名和词汇听写测验显著提高。刺激Broca区可能同时激活了前运动周围区(包括Exner区),导致书写能力的改善。这种效果在治疗后1周、1个月、2个月随访,仍保持良好,提示患者的语言恢复具有长期效应^[28]。由此可见,言语训练结合tDCS治疗,可能进一步促进言语失用症患者的恢复。由于本研究的样本例数偏少,得出确切结论为时尚早,尚需进一步的研究证实。

6 小结

综上所述,对失语症图命名tDCS研究结果的初步结论

是阳极刺激左 Broca 区、Wernicke 区,阴极刺激右 Broca 区对应区可以改善图命名能力。对失语症听理解的一项研究显示卒中后亚急性期(病程 ≤ 1 个月)右颞上区阴极 tDCS 较左颞上区阳极 tDCS 及假刺激对听理解的改善更显著;另一项研究提示恢复期(病程 > 2 月)左外侧裂后部周围区阳极刺激也可提高听理解。这里应该注意的是研究对象的病程不同,有可能导致不同的结果。因为脑卒中后不同时期,皮质的激活状态是不同的,因此采取某一部位的阴极或阳极刺激前应考虑语言任务对大脑皮质的激活状态。此外,还要考虑损伤的大小,如果损伤面积大,对侧是否出现代偿值得进一步研究。在进行失语症 tDCS 研究时,相同的刺激方法,因病灶不同、发病时间不同可能会导致不同的结果。

由于 tDCS 设备操作简便、不良反应小、可以与语言任务同时进行,因此 tDCS 在失语症的临床研究和治疗上具有广阔的应用前景。

参考文献

- Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F, et al. Pharmacological approach to the mechanisms of transcranial DC-stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability[J]. *Brain*, 2002, 125(Pt 10):2238—2247.
- 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.
- Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, et al. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex[J]. *Clin Neurophysiol*, 2003, 114(4):600—604.
- Monti A, Cogiamanian F, Marceglia S, et al. Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79(4):451—453.
- Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, et al. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic[J]. *Brain*, 1997, 120(Pt 4):605—619.
- Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia[J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1229—1236.
- Fridriksson J, Bonilha L, Baker JM, et al. Activity in preserved left hemisphere regions predicts anomia severity in aphasia[J]. *Cereb Cortex*, 2010, 20(5):1013—1019.
- Fregni F, Boggio PS, Valle AC, et al. A sham-controlled trial of a 5-day course of repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients[J]. *Stroke*, 2006, 37(8):2115—2122.
- Kang EK, Kim YK, Sohn HM, et al. Improved picture naming in aphasia patients treated with cathodal tDCS to inhibit the right Broca's homologue area[J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2011, 29(3):141—152.
- Friederici AD, Hahne A, von Cramon DY. First-pass versus second-pass parsing processes in a Wernicke's and a Broca's aphasic: electrophysiological evidence for a double dissociation[J]. *Brain Lang*, 1998, 62(3):311—341.
- 汪洁,吴东宇,宋为群,等.双额叶在线经颅直流电刺激对失语症图命名的作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2014, 29(1):31—35.
- Fridriksson J, Richardson JD, Baker JM, et al. Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study[J]. *Stroke*, 2011, 42(3):819—821.
- Fritsch B, Reis J, Martinowich K, et al. Direct current stimulation promotes BDNF-dependent synaptic plasticity: potential implications for motor learning[J]. *Neuron*, 2010, 66(2):198—204.
- 汪洁,吴东宇,袁英,等.利用在线经颅直流电刺激探查外侧裂后部对失语症恢复的作用[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(5):406—410.
- You DS, Kim DY, Chun MH, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients[J]. *Brain Lang*, 2011, 119(1):1—5.
- Ben-Shachar M, Dougherty RF, Deutsch GK, et al. The development of cortical sensitivity to visual word forms[J]. *J Cogn Neurosci*, 2011, 23(9):2387—2399.
- Simos PG, Fletcher JM, Bergman E, et al. Dyslexia-specific brain activation profile becomes normal following successful remedial training[J]. *Neurology*, 2002, 58(8):1203—1213.
- Turkeltaub PE, Benson J, Hamilton RH, et al. Left lateralizing transcranial direct current stimulation improves reading efficiency[J]. *Brain Stimul*, 2012, 5(3):201—207.
- Woodcock RW. Woodcock reading mastery test devised/normative update. Circle Pines, MN: American Guidance Service; 1998.
- Torgesen JK, Wagner RK, Rashotte CA. Test of word reading efficiency (TOWRE). Austin, TX: Pro-Ed; 1999.
- 汪洁,陈滢,吴东宇,等.经颅直流电刺激对失语症书写功能的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2011, 26(12):1112—1116.
- Pleger B, Blankenburg F, Bestmann S, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced changes in sensorimotor coupling parallel improvements of somatosensation in humans[J]. *J Neurosci*, 2006, 26(7):1945—1952.
- Sack AT, Kohler A, Bestmann S, et al. Imaging the brain activity changes underlying impaired visuospatial judgments: simultaneous fMRI, TMS, and behavioral studies [J]. *Cereb Cortex*, 2007, 17(12):2841—2852.
- Hillis AE, Work M, Barker PB, et al. Re-examining the brain regions crucial for orchestrating speech articulation[J]. *Brain*, 2004, 127(Pt 7):1479—1487.
- Dronkers NF. A new brain region for coordinating speech articulation[J]. *Nature*, 1996, 384(6605):159—161.
- Peach RK, Tonkovich JD. Phonemic characteristics of apraxia of speech resulting from subcortical hemorrhage[J]. *J Commun Disord*, 2004, 37(1):77—90.
- Basso A, Corno M, Marangolo P. Evolution of oral and written confrontation naming errors in aphasia. A retrospective study on vascular patients[J]. *J Clin Exp Neuropsychol*, 1996, 18(1):77—87.
- Marangolo P, Marinelli CV, Bonifazi S, et al. Electrical stimulation over the left inferior frontal gyrus (IFG) determines long-term effects in the recovery of speech apraxia in three chronic aphasics[J]. *Behav Brain Res*, 2011, 225(2):498—504.