

- [27] Liu W, Miller BL, Kramer JH, et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia [J]. *Neurology*, 2004, 62(5):742—748.
- [28] Knutson KM, Zamboni G, Tierney MC, et al. Neural correlates of caregiver burden in cortical basal syndrome and frontotemporal dementia [J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2008, 26(5): 467—474.
- [29] Leentjens AF, Dujardin K, Marsh L, et al. Apathy and anhedonia rating scales in Parkinson's disease: critique and recommendations [J]. *Mov Disord*, 2008, 23(14):2004—2014.
- [30] Knutson B, Westdorp A, Kaiser E, et al. fMRI visualization of brain activity during a monetary incentive delay task [J]. *Neuroimage*, 2000, 12(1):20—27.
- [31] Goldstein RZ, Alia-Klein N, Tomasi D, et al. Is decreased prefrontal cortical sensitivity to monetary reward associated with impaired motivation and self-control in cocaine addiction [J]. *Am J Psychiatry*, 2007, 164(1):43—51.
- [32] Yamagata S, Yamaguchi S, Kobayashi S. Impaired novelty processing in apathy after subcortical stroke [J]. *Stroke*, 2004, 35(8):1935—1940.
- [33] Ford JM, Roach BJ, Faustman WO, et al. Out-of-synch and out-of-sorts: dysfunction of motor-sensory communication in schizophrenia [J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(8):736—743.
- [34] Marin RS, Wilkosz PA. Disorders of diminished motivation [J]. *J Head Trauma Rehabil*, 2005, 20:377—88.
- [35] Rahman S, Robbins TW, Hodges JR, et al. Methylphenidate ('Ritalin') can ameliorate abnormal risk-taking behavior in the frontal variant of frontotemporal dementia [J]. *Neuropsychopharmacology*, 2006, 31(3): 651—658.
- [36] Chatterjee A, Fahn S. Methylphenidate treats apathy in Parkinson's disease [J]. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2002, 14(4):461—462.
- [37] Whyte EM, Lenze EJ, Butters M, et al. An open-label pilot study of acetylcholinesterase inhibitors to promote functional recovery in elderly cognitively impaired stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(3):317—321.
- [38] Figiel G, Sadowsky C. A systematic review of the effectiveness of rivastigmine for the treatment of behavioral disturbances in dementia and other neurological disorders [J]. *Curr Med Res Opin*, 2008, 24(1):157—166.
- [39] Roth RM, Flashman LA, McAllister TW. Apathy and its treatment [J]. *Curr Treat Options Neurol*, 2007, 9(5):363—70.
- [40] Schwarzbald M, Diaz A, Martins ET, et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury [J]. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 2008, 4(4): 797—816.

· 综述 ·

皮质下失语症产生机制的研究现状

李素梅¹ 崔成立² 高凤霞¹

传统的研究认为,失语的原因主要与优势半球位于额叶下后部的前语言皮质(Broca)和颞上回的后语言皮质(Wernicke)及额叶内侧面的运动辅区的上语言皮质的损害有关。80年代以来,随着临床诊断技术的发展,包括CT、功能磁共振成像(fMRI)、单光子发射计算机断层成像术(SPECT)、局部脑血流量(rCBF)、正电子发射断层成像术(PET)的应用,人们发现,皮质下结构(核团或纤维)损害也可产生一系列的失语综合征^[4-5,12],其机制并不十分清楚。甚至有作者发现,皮质下病变时可出现相应语言功能区皮质的血流灌注下降,并伴有相应的失语综合征,二者是否相关,也越来越引起人们关注。同时对于如何能有效的使其恢复也是人们广泛研究的内容。

1 皮质下结构及联系通路

1.1 解剖结构

皮质下结构主要包括基底神经核-内囊、丘脑、脑室旁白质及放射冠区,脑室及脑干、小脑等。皮质下失语症是指病变部位局限于丘脑、基底核-内囊区、脑室周围白质的失语症。基底核是锥体外系统的一个组成部分,是位于皮质下的神经核团,主要由壳核、尾状核、苍白球等组成。尾状核与壳核、苍白球之间有灰白质相间的条纹,故又称之为纹状体。在哺乳类以下的动物,基底神经核是控制运动的最高级中枢;在人类,由于大脑皮质的充分发展,基底神经核的功能退居从属地位。基底神经核与内囊、丘脑在解剖上相比邻,关系密切。内囊位于尾状核、背侧丘脑与豆状核之间,是锥体束纤维的走行通路。丘脑是间脑中的最大部分,约占间脑的4/5,对称性分布于第三脑室两侧,为卵圆形的灰色复合体,包含有多个核团,是重要的感觉及运动中继站^[6]。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2010.04.025

1 内蒙古包头市铁路医院神经内科,014040; 2 内蒙古包头医学院
作者简介:李素梅,女,副主任医师; 收稿日期:2009-05-12

1.2 神经传导通路

基底神经核区不只是一种纯运动结构,而且接受感觉性、超感觉性以及大脑皮质边缘区的传入,是一个高级整合机构。在皮质-纹状体-苍白球-背侧丘脑-皮质的环路中,基底神经核与额叶保持着密切的联系;尾状核、壳核发出纤维到苍白球,后者又发出纤维到背侧丘脑的腹前核与腹外侧核,最后经内囊达大脑皮质运动4区、6区。其中与语言、言语有关的结构包括额叶背侧-尾状核背侧、辅助运动区-尾状核头部。丘脑除发出纤维投射到运动区和辅助运动区外,还同顶叶、颞叶和枕叶之间存在往返纤维联系,丘脑损伤会引起失语。丘脑腹外侧核、腹前核发出纤维弥散地分布到运动区、辅助运动区及 Broca 区,腹外侧核还发出纤维到中央前回下1/3处,相当于口颊发音器官代表区,同时也接受额叶前部包括 Broca 区来的纤维。丘脑枕和颞叶及颞-顶-枕联合区有输入输出的纤维联系。纹状体区的纤维投射到苍白球,后者发出纤维到"运动丘脑",再依次投射到运动前区、中央沟区及躯体感觉区皮质,构成皮质-纹状体-苍白球-丘脑-皮质环路^[7]。可见,皮质下与皮质有密切的联系,皮质下损害导致皮质去传入作用有解剖和生理基础。通过以上描述可知丘脑枕(核)及丘脑后外侧核传出纤维主要投射至顶颞枕叶联络皮质,也接受从这些区域来的传入纤维。丘脑枕的皮质投射区是重要的语言区,其在机能上与后语言皮质区有密切联系。

2 皮质下失语的发病机制

有学者认为语言功能是整个大脑的功能,并不局限于脑中特定的部位,大脑皮质的各部位,甚至于皮质下结构都参与语言的形成。语言生成不单是由独立的语言功能区完成的,语言障碍不只是与语言功能区有关,而是与整个大脑半球的病变有关。

对皮质下失语症的机制没有定论,综合来看目前有几种解释:①神经功能联系不能(diaschisis)原理,即皮质下病变阻断了皮质下与皮质的功能联系,使皮质区因传入减少而发生功能和代谢下降,导致失语。所伴随的皮质低灌注是低代谢的结果,而不是其原因。②皮质下结构参与语言活动,其损害直接导致失语。③皮质下损害导致皮质的血流低灌注(水肿影响、缺血半暗带),由此引起失语。④皮质下损害中语言的变化是皮质执行功能障碍综合征。广泛的白质损害损伤了长联合纤维(比如扣带回、上纵束、额枕束),从而对额叶执行功能和启动产生了重要影响^[31-32]。也可能是以上几种机制综合作用的结果^[3]。

2.1 低灌注机制与神经功能联系不能(diaschisis)原理

关于皮质下失语的发病机制,Okuda 等^[11]在其试验中应 SPECT 观察了 4 例皮质下混合性失语及 4 例脑卒中但没有失语的患者,发现所有失语的患者显示,包括 Broca 及 Wernicke 区在内的 Persylvian 区域皮质低灌注,而所有没有

失语表现的患者仅显示小范围的血流量降低,但 Persylvian 区域血流量正常,提出在 Persylvian 区域的低灌注可能为皮质下混合性失语的发病机制;Hillis 等^[12]曾设想单纯的皮质下失语与皮质低灌注有关,且皮质低灌注的程度影响失语的恢复程度,为此他们连续观察了 115 例皮质下失语患者,发现急性皮质下失语与皮质低灌注相关,同时提出皮质下失语的患者,皮质功能亦不正常。

大量文献支持皮质下失语症是皮质低灌注造成,而后者和神经功能联系不能有关。Nadeau 认为皮质下基底核病变产生的失语可能与皮质语言区持续低灌注有关^[14]。关于皮质下病变引起皮质区低灌注机制:①占位效应,认为脑出血血肿及病灶周围水肿占位压迫造成血流量的自动调节障碍,致皮质血流量减少,但这不能解释皮质下深部小梗死时所伴有的皮质血流减少^[15]。②缺血半暗带,即梗死灶周边因侧支循环可保持低灌注血流。③远距离效应,因病变阻断了皮质下与皮质的功能联系,使皮质区因失传入而发生功能和代谢下降,并导致血流减少^[16]。④血管活性物质效应^[15],脑出血后出血部位存在血管活性物质的释放和吸收,使周边血管收缩与痉挛,导致皮质区血流减少。有人对 51 例优势侧高血压脑出血患者进行语言功能评定和 SPECT 和 rCBF 检查,资料显示,基底核出血后出现的皮质下失语可能与相关脑叶皮质的低灌注有关,尤其与 Broca 和 Wernicke 区低灌注有关,即运动性失语和感觉性失语分别与 Broca 和 Wernicke 区低灌注有关,混合性失语与 Broca 和 Wernicke 区同时低灌注有关^[15]。Vallar 等^[17]报道皮质下失语症严重程度和皮质低灌注程度正相关,随着皮质灌注的改善,失语症状改善。皮质下失语症的表现和皮质低灌注范围有一定关系^[18]。说明了皮质低灌注在皮质下失语症的重要作用。Okuda 等^[11]对左皮质下损害导致完全性失语的 4 例患者同不伴失语的 4 例患者进行比较。所有失语者除皮质下低灌注外,都显示左额颞区低灌注。其中 2 例扩展至顶叶。无失语者主要表现为左皮质下的低灌注,2 例仅显示轻度的左额、顶(且在外侧裂周以外)的低灌注。认为此皮质下失语症和左皮质尤其是外侧裂周的功能障碍有关。Vallar 等^[17]报道 6 例单侧皮质下损害导致失语患者,几乎完全自行恢复,并和皮质灌注的明显改善有关。无论急性期还是随访期,失语严重程度和皮质低灌注程度相关。Demeurisse 等^[19]将 18 例右利手左皮质下损伤导致失语的患者与 10 例对照组相比,休息时前者左额顶区皮质低灌注。在语言测试条件下,对照组左脑半球受到激发,而失语组低灌注的血流并没有因测试而改变,也支持皮质下失语症的皮质低灌注因素。有作者报道皮质下损伤导致失语,运动性失语在额叶和 Broca 区缺血较重;感觉性失语在颞叶和 Wernicke 区缺血较重;混合性失语,则以颞顶叶和 Broca、Wernicke 区均较重。伴随着相关皮质缺血的加重或改善,失语表现也随之恶化或好转。皮质下失语的评分值与 Broca、Wernicke 区局部血流量正

相关,与原发皮质下病灶局部血流量无关。更进一步说明皮质低灌注在皮质下失语症中的作用^[20]。Takahashi 等^[18]通过 SPECT 分析纹状体、内囊梗死患者皮质的脑血流成像与受体成像的差异,认为皮质低灌注是由于皮质和皮质下的神经联系中断导致皮质低代谢引起。

2.2 整合中枢及环路受损

皮质下结构参与语言活动,其损害直接导致失语。基底神经核具有言语的皮质下整合中枢的作用,它不仅调节运动、协调锥体系功能,同时支持条件反射、空间知觉、注意转换等较简单的认知和记忆功能,而且有证据表明基底神经核可能参与和语言有关的启动效应、逻辑推理、语义处理、言语记忆、语法记忆^[21]等复杂的认知和记忆功能,起到对语言过程进行加工、整理和协调的作用,执行功能受损较其他方面的受损更为显著^[6]。纹状体参与了规则处理过程而不是词汇处理过程^[13]。纹状体功能障碍不影响语言信息的自主激活,而是通过竞争选择抑制的语言过程来破坏后来的语言过程^[9]。最近也有韩国学者用弥散加权成像(DWI)发现在纹状体内囊梗塞时可见皮质小的梗塞灶,而普通 MRI 不能显示病灶,故将患者的失语归因于直接的皮质损害^[10]。尾状核、壳核等皮质下结构协调肌肉的运动,使之连贯流畅,成为一个整体运动,所以 Damasio 推测它们在由词变成句的过程中也有类似的作用^[21]。我们亦可认为基底神经核失语的患者因伤及与记忆有关的、通向额叶或颞叶皮质的信息传出通路,所以从记忆词库里提取字词或短语发生障碍,从而导致言语缓慢、找词困难和命名障碍。尾状核接受视觉、听觉的传入,壳核接受感觉、运动传入。该区的传出纤维投射到苍白球,后者发出纤维到背侧丘脑,再依次投射到运动前区,中央前回及躯体感觉皮质,构成皮质-纹状体-苍白球-丘脑-皮质环路。病变损害该环路中的任何环节均可导致失语。Charron 等^[26]认为左侧内囊-豆状核损坏的患者导致额叶-皮质下离断,导致实用语言紊乱。在承认皮质下失语症是由于皮质的去传入作用导致其代谢降低而低灌注外,也有文献表明皮质下失语症是皮质下结构损害的直接作用。或与大脑皮质功能障碍的共同作用^[3]。Demeurisse 等^[19]研究认为皮质下损害对皮质的远距离影响可以解释失语的发生及严重程度,但解释不清为何有不同的失语类型。Yiader 等^[28]报道左皮质下损害导致失语伴随左额顶区低灌注,但在皮质低灌注持续存在的情况下,失语 2 个月内自发恢复。不支持皮质低灌注是导致失语的唯一作用。说明皮质下损害有直接导致失语症的作用。Rousseaux 等^[29]报道 20 例丘脑性失语患者,语言评定的结果和皮质以及深部组织(豆状核)的 SPECT 血流非对称指数都有相关。其中言语动力异常(流利性)和额叶非对称指数或脑灌注相关;词语理解、命名、错语和深部组织(脑岛和豆状核)以及后部皮质(颞顶)非对称指数共同相关。Wechsler 量表中心词语智商仅和脑岛、豆状核的非对称指数相关。Metter 等^[30]研究表明:对言语的流

利性,皮质下损害既有直接的作用,也有通过额叶起的间接作用。对理解皮质下损害没有直接作用,仅有较少的通过颞叶的间接作用。支持皮质下失语症的皮质和皮质下共同作用机制。

总之,由于皮质下结构、功能的复杂性,以及语言网络形成的特殊性,使得目前对于皮质下失语的发病机制的研究更加细致,但仍然是有限的。通过对以上资料研究发现,皮质低灌注是产生皮质下失语的根本原因,而许多因素参与导致了皮质低灌注,同时皮质下结构在语言网络的形成中起到了关键的作用,究竟是哪个因素在起主导作用,还是这些因素共同作用的结果,目前还没有很好地解释。关于皮质下结构的认知功能也有较多研究,那么皮质下失语与认知功能又有怎样的关系,还有待进一步探讨。

3 皮质下失语的恢复机制

失语症的恢复主要有功能代偿学说和功能重组学说。功能代偿学说是指某些神经细胞代偿受到损伤的神经。功能重组学说是指利用其他神经通路,用不同的方法来完成被破坏的神经结构所承担的功能^[23-24]。脑-行为研究提出局灶性脑损害所致的某种脑机能障碍,其恢复通过 3 种方式实现:①由病灶外脑区来取代病损脑区的功能;②动员脑基本功能;③动员脑高级功能。由于脑血液供应的再疏通和病灶周围水肿的消失、病损侧半球语言网络的结构修补、重建和对侧半球相应语言网络的激活,使得失语症可以自发恢复。有的学者对皮质下病变失语症的功能重组进行了研究^[27]。他们对 3 例皮质病变造成的完全性失语症患者和 3 例基底核区病变造成的运动性失语症的患者进行句子完成时的 fMRI 研究。3 例左额叶病变的患者表现为右额下回激活,而 3 例基底核区病变的患者表现为双侧额下回,颞上回及右基底核区激活。这一结果提示,根据失语症脑损伤的部位不同,语言网络的重组方式是有区别的。皮质损害的语言恢复以语言网络的皮质间的转移为主要机制,而皮质下病变为双侧额上回颞上回及右基底核区的激活。国内学者常静玲等通过针刺对 1 例皮质下失语患者的治疗及 fMRI 观察也证实了这一机制,同时发现针刺肢体穴位时小脑也有激活^[1]。大脑功能的可塑性是指以网络形式存在的大脑各功能代表区不是固定的,而是保持着动态联系,受损后可通过专门训练、学习以及经验积累来完成功能重组^[3]。总之脑语言功能的可塑性及皮质低灌注的改善可能为皮质下失语症的恢复机制。脑语言网络的修补方式还需要进一步探讨。

参考文献

- [1] 常静玲,高颖,张华,等.电针通里、悬钟穴对 1 例皮质下失语症患者语言功能和 fMRI 改变的作用[J].中国康复医学杂志,2007,22(1):13-17

- [2] 郑秀丽,敖纯利,沈抒,等.大脑高级皮质功能可塑性的认知神经心理学研究进展[J].中国康复医学杂志,2007,22(11):1044—1046.
- [3] Radanovic M, Mansur LL, Azambuja MJ, et al. Contribution to the evaluation of language disturbances in subcortical lesions: a pilot study [J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2004,62(1):51—57.
- [4] Hillis AE, Barker PB, Wityk RJ, et al. Variability in subcortical aphasia is due to variable sites of cortical hypoperfusion [J]. *Brain Lang*, 2004,89(3):524—530.
- [5] Jodzio K, Gasecki D, Drumm DA, et al. Neuroanatomical correlates of the post-stroke aphasia studied with cerebral blood flow SPECT scanning [J]. *Med Sci Monit*, 2003,9(3):MT32—41.
- [6] 朱长庚.神经解剖学 [M].北京:人民卫生出版社,2002.604.
- [7] James DF. 高秀来译.神经解剖学[M].第2版.北京:中信出版社,2004.85.
- [8] Chui HC. Subcortical ischemic vascular dementia [J]. *Neurol Clin*, 2007,25(3):717—740.
- [9] Longworth CE, Keenan SE, Barker RA, et al. The basal ganglia and rule-governed language use: evidence from vascular and degenerative conditions [J]. *Brain*, 2005,128 (Pt 3):584—596.
- [10] Han MK, Kang Dw, Jeong SW, et al. Aphasia following striatocapsular infarction may be explained by concomitant small cortical infarct on diffusion-weighted imaging [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2005,19(4):220—224.
- [11] Okuda B, Tanaka H, Tachibana H, et al. Cerebral blood flow in subcortical global aphasia. Perisylvian cortical hypoperfusion as a crucial role [J]. *Stroke*, 1994,25(7):1495—1499.
- [12] Hillis AE, Wityk RJ, Barker PB, et al. Subcortical aphasia and neglect in acute stroke: the role of cortical hypoperfusion [J]. *Brain*, 2002,125:1094—1104.
- [13] Teichmann M, Dupoux E, Kouider S, et al. The role of the striatum in rule application: the model of Huntington's disease at early stage [J]. *Brain*, 2005,128(Pt5):1155—1167.
- [14] Nadeau SE, Crosson B. Subcortical aphasia [J]. *Brain Lang*, 1997, 58(3): 355—402.
- [15] 郭富强,杨友松,余能伟,等.高血压脑出血后局部脑血流与皮层下失语变化的相关性研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2000, 22(6): 346—348.
- [16] 丘卫红.构音障碍的评价及语言治疗[J].中国临床康复,2004,8(28):6155.
- [17] Vallar G, Perani D, Cappa SF, et al. Recovery from aphasia and neglect after subcortical stroke: neuropsychological and cerebral perfusion study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1988,51(10):1269—1276.
- [18] Takahashi W, Ohnuki Y, Ohta T, et al. Mechanism of reduction of cortical blood flow in striatocapsular infarction: studies using [¹²³I]iomazenil SPECT [J]. *Neuroimage*, 1997,6(2):75—80.
- [19] Demeurisse G, Verhas M, Capon A. Remote cortical dysfunction in aphasic stroke patients [J]. *Stroke*, 1991, 22(8):1015—1020.
- [20] 罗少丽.不同类型失语症的康复训练技术 [J].中国临床康复, 2003,7(1):58.
- [21] Rijntjes M. Mechanisms of recovery in stroke patients with hemiparesis or aphasia: new insights, old questions and the meaning of therapies [J]. *Curr Opin Neurol*, 2006, 19(1):76—83.
- [22] Parsons LM, Osherson D. New Evidence for Distinct Right and Left Brain Systems for Deductive versus Probabilistic Reasoning [J]. *Cereb Cortex*, 2001, 11(10):954—965.
- [23] 张玉梅,王拥军,张宁,等.失语症的发病及恢复机制[J].中国临床康复,2005,9(1):144.
- [24] 卓大宏.中国康复医学[M].北京:华夏出版社,2003.442.
- [25] Damasio AR, Damasio H. Brain and language [J]. *Sci Am*, 1992, 267(3):88—95.
- [26] Charron M, Pluchon C, Besson MN, et al. Communication disorders after decline in sub-cortical aphasia: the role of fronto-sub-cortical disconnection [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 2004,160(6—7):666—671.
- [27] Kim YH, Ko MH, Parrish TB, et al. Reorganization of cortical language areas in Patients with aphasia: a functional MRI study [J]. *Yonsei Med J*, 2002,43(4):441—445.
- [28] Viader F, Lechevalier B, Eustache F, et al. A case of aphasia with speech disorders by infarction of the left caudate nucleus and putamen [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 1987,143(12):814—822.
- [29] Rousseaux M, Steinling M, Griffilé G, et al. Correlation of thalamic aphasia and cerebral blood flow [J]. *Rev Neurol (Paris)*, 1990,146(5):345—353.
- [30] Metter EJ, Riege WH, Hanson WR, et al. Subcortical structures in aphasia. An analysis based on (F-18)-fluorodeoxyglucose, positron emission tomography, and computed tomography [J]. *Arch Neurol*, 1988,45(11):1229—1234.
- [31] Schmahmann JD, Pandya DN. Fiber pathways of the brain [M]. New York: Oxford University Press, 2006.
- [32] Aralasmak A, Ulmer JL, Kocak M, et al. Association, commissural, and projection pathways and their functional deficit reported in the literature [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2006,30(5):695—715.