

·临床研究·

Broca失语患者语言加工偏侧化特征的脑磁图研究*

祁冬晴¹ 江钟立^{1,4} 林 枫¹ 吴 婷² 徐晓燕³ 向伟华¹

摘要

目的:从时间和空间维度,应用脑磁图(MEG)研究探讨慢性恢复期Broca失语症患者图片命名语言加工的半球偏侧特征。

方法:选取未经言语训练的慢性恢复期Broca失语症患者及与其年龄、性别、受教育程度相匹配的右利手健康成人各5例,分别设为实验组和对照组。应用脑磁图(MEG)检测语言加工过程的神经活动。采用偏侧指数(LI)确定语言加工过程总体及特定感兴趣区(ROIs)的偏侧优势,选取 $LI \leq -0.1$ 表示右侧优势; $LI \geq 0.1$ 表示左侧优势。

结果:与对照组相比,语言加工全过程实验组总体ROIs呈右偏侧优势,差异具有显著性意义($P < 0.01$);语言加工子过程,实验组在275—400ms、400—600ms、600—800ms时间窗内总体ROIs呈右偏侧优势,差异具有显著性意义($P < 0.01$)。具体ROIs水平,实验组Broca区、Wernicke区、缘上回、前运动区在既定的语言加工子过程中呈右偏侧优势,差异具有显著性意义($P < 0.05$)。

结论:Broca失语症患者图片命名语言加工过程呈右偏侧优势,右偏侧优势具有时间窗和脑区效应。

关键词 失语症;脑磁图;偏侧指数;语言加工;图片命名

中图分类号:R743.3, R445.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2014)-05-0410-05

The spatiotemporal characteristics of language lateralization in Broca's aphasics: on magnetoencephalography study/QI Dongqing, JIANG Zhongli, LIN Feng, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2014, 29(5): 410—414

Abstract

Objective: To investigate the spatiotemporal characteristics of language lateralization during picture naming in chronic Broca's aphasics by magnetoencephalography(MEG).

Method: Five patients with chronic Broca's aphasia without speech-language therapy and five matched right-handed healthy controls were recruited. Spatiotemporal changing of language cortical activation during picture naming was detected by MEG. Language dominance was estimated by the laterality index (LI), which was defined to be left when the LI was more than 0.1, right when the LI was less than -0.1, and bilateral when the LI was between -0.1 and 0.1.

Result: Compared with the control group, the patient group has significantly right lateralization during the whole language processing of combined regions of interest(ROIs) ($P < 0.01$); At specific time window level, the patient group has significantly right lateralization during 275—400ms, 400—600ms and 600—800ms time windows ($P < 0.01$); At specific ROIs level, the patient group has significantly right lateralization in Broca's area, Wernicke's area, supramarginal gyrus and premotor area during the defined time windows ($P < 0.05$).

Conclusion: Chronic Broca's aphasics without speech-language therapy have significantly right lateralization during language processing of picture naming, which is associated with specific time window and regions of interest.

Author's address The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, 210029

Key word aphasia; magnetoencephalography; laterality index; language processing; picture naming

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2014.05.003

*基金项目:国家自然科学基金资助项目(81171854);南京市卫生局资助项目(YKK11033)

1 南京医科大学第一附属医院康复医学中心,南京,210029; 2 南京医科大学附属南京脑科医院脑磁图室; 3 南京朝天宫社区卫生服务中心; 4 通讯作者

作者简介:祁冬晴,女,硕士研究生; 收稿日期:2013-11-24

失语症是脑损伤后造成后天习得的语言功能障碍,常见于左侧大脑卒中。脑损伤后的失语症患者大脑具有修复神经回路的潜力,这种潜力亦称为神经的可塑性^[1]。但关于此神经重塑的机制仍不十分明确,目前证据表明,可能存在三种与失语症恢复相关的神经活动改变:左侧半球损伤部位及损伤周边的募集;右侧非优势半球的重组;阻碍语言恢复的非优势半球异常激活^[2-3]。既往对失语症恢复机制的研究以fMRI最多见,涉及语言加工全过程,未充分显示语言加工的时间进程,且忽略双侧半球的交互作用,而语言加工是大脑模块化的信息处理在时间和空间上的序列递进过程,涉及双侧半球的动态的交互抑制。因而,对失语症恢复机制的探索,应充分考虑语言加工时空进程,及左右脑的交互作用。

已有多篇文献报道慢性Broca失语患者存在右脑的过度激活^[4],但目前缺少慢性Broca失语右脑过度激活造成语言右偏侧化转移的时空特征的研究。综合左右脑相互作用及语言加工的时空进程,本研究假设未经言语治疗的慢性Broca失语患者图片命名语言加工过程的右偏侧化具有时间和空间效应。本研究从语言加工的偏侧角度出发,采用高时空分辨率的脑磁图(magnetoencephalography, MEG)检测图片命名语言加工时间进程的神经活动,观测Broca失语患者在图片命名语言加工过程的偏侧化特征的时间序列和空间分布,为进一步深层次探索治疗诱导的失语症语言偏侧化重塑的时空模型奠定基础。

1 对象与方法

1.1 受试者

选取2012年2月—2013年8月入住南京医科大学第一附属医院康复医学中心的Broca失语患者5例作为实验组。纳入标准:①首次左侧大脑半球卒中,病程>3个月且未经言语治疗;②西方成套失语症测试(western aphasia battery, WAB)诊断为Broca失语症;③母语为汉语;④右利手。

排除标准:①构音障碍;②视觉和听觉障碍;③严重认知功能及精神障碍;④存在MRI检查禁忌证。实验组个体信息见表1。

选取5例健康右利手成人作为对照组,其中男

性4例,女性1例,母语均为汉语,无神经疾病或精神病史。其中两组在年龄及受教育水平差异无显著性意义($P > 0.05$),见表2。本实验通过南京医科大学伦理委员会批准,所有受试者实验前均签署知情同意书。

表1 实验组个体基本信息

	P1	P2	P3	P4	P5
性别	M	M	F	M	M
年龄(岁)	50	48	65	19	55
受教育年龄(年)	8	12	12	9	16
卒中病程(月)	5.4	5.1	53.7	9.3	42.7
损伤性质	出血性	缺血性	缺血性	缺血性	出血性
损伤部位	左基底核	左额颞顶	左额颞顶	左额颞顶	左额颞顶
WAB					
自发言语	12	8	8	12	10
听理解	138	154	118	133	129
复述	70	49	76	57	64
命名	54	13	30	48	39
失语商(AQ)	64.6	43.8	49.0	58.3	53.5

表2 实验组和对照组基线水平 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	受教育年龄(年)
实验组	5	47.4±17.18	11.4±3.13
对照组	5	60.4±7.89	9.2±3.13
<i>t</i>		1.707	1.668
<i>P</i>		0.163	0.171

1.2 研究方法

1.2.1 检测设备:CTF-275 导全头型MEG系统(加拿大VSM医疗技术公司);1.5T的磁共振成像系统(美国GE公司);Brain X刺激软件^[5](美国Cincinnati儿童医院脑磁图中心)。

1.2.2 定位:在受试者的双耳屏前1cm、鼻根处分别固定定位线圈,以此三点建立三维坐标系统,便于与MRI的大脑结构像融合。

1.2.3 实验刺激:选取45张黑白简笔画图片作为MEG检测过程的刺激材料。采用延迟图片命名任务^[6-7]:开始时,出现提示信号“+”号500ms,然后图片呈现持续2000ms,最后出现命名符号“?”,持续1000ms,受试者在图片呈现后执行不出声命名,命名符号“?”出现时执行出声命名,此为一次试验(trial),共100次,试验间隙为2s。以图片呈现的起始作为原点(0ms),采集-200—1000ms内的数据。

1.2.4 MEG数据预处理及分析:采样频率6000Hz,带通频率0.03—100Hz滤过,降低样本率至600Hz,

0—40Hz 频率带^[8]进行再滤过,舍弃检查过程中头动超过 1cm 的数据。选取合成孔径磁力计(synthetic aperture magnetometry, SAM)的磁源成像技术,产生刺激相关信号功率变化的统计参数构图(statistical parametric maps, SPMs)^[9-10]。

选取-200ms—800ms 时间窗数据,将-200—0ms 设为对照状态;根据既往的研究结果^[7,11-13],将 0—800ms 的激活状态分割成 0—150ms, 150—275ms, 275—400ms, 400—600ms, 600—800ms 5 个时间窗,分别对应图片命名语言加工过程的 5 个子阶段,即词汇的视觉再认和概念准备、语义提取、音韵代码检索、语音编码和发声命名阶段^[14-15]。选取 Broca 区及右侧同源区、Wernicke 区及右侧同源区、双侧缘上回、角回、双侧前运动皮质及辅助运动区作为图片命名认知加工过程密切相关感兴趣区(regions of interest, ROIs)。感兴趣脑区的最大激活强度以 *t* 值表示。

1.2.5 偏侧指数(laterality index, LI)的计算:计算公式采用: $LI = 2(Lt-Rt)/(Lt+Rt)$ ^[16-17], Lt 和 Rt 分别表示左侧脑区和右侧同源脑区的 *t* 值,根据既往的研究结果设定, $LI \leq -0.1$ 表示右侧优势; $LI \geq 0.1$ 表示左侧优势。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 18.0 软件进行统计分析。采用两因素重复测量方差分析;时间窗水平,组间比较采用多元方差分析。

2 结果

2.1 语言加工全过程总体 ROIs LI 组间比较

语言加工全过程总体 ROI LI 值,实验组与对照组分别为 -1.77 ± 1.04 与 0.57 ± 0.32 。与对照组相比,实验组总体 ROI 呈右偏侧优势,差异具有显著统计学意义($P < 0.01$)。见图 2—3。

2.2 语言加工子过程总体 ROIs LI 组间比较

两组总体 ROIs 各时间窗水平 LI 差异具有组间主效应($F_{1,8} = 13.69, P < 0.01$);时间窗水平,与对照组相比,实验组在 275—400ms、400—600ms、600ms—800ms 时间窗内,总体 ROIs 呈右偏侧优势,差异具有显著性意义($P < 0.01$)。见表 3。

2.3 语言加工子过程特定 ROIs LI 组间比较

与对照组相比,实验组 Broca 区在 150—275ms、275—400ms 和 400—600ms 时间窗,Wernicke 区和缘上回在 400—600ms 时间窗,前运动区在 275—400ms、400—600ms 和 600—800ms 时间窗,呈显著右偏侧优势,差异具有显著性意义($P < 0.05$)。角回在组水平及时间窗水平,均无显著性差异($P > 0.05$)。见图 2。

3 讨论

脑磁图是一种非侵入性磁源成像技术,集高时间和空间分辨率于一体,这在语言功能研究中极具优势,已被广泛应用于癫痫患者术前的语言优势半

图1 语言加工子过程特定 ROIs LI

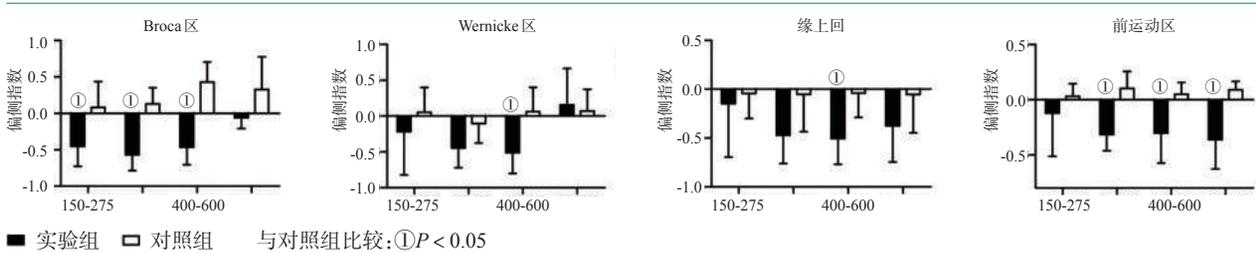


图2 正常对照语言加工各时间窗的脑活动

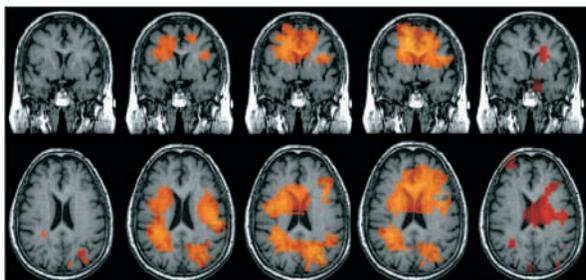


图3 Broca失语患者语言加工各时间窗的脑活动

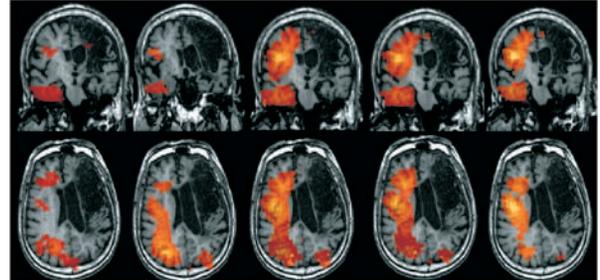


表3 语言加工子过程总体ROIs LI

(x±s)

LI	0—150ms	150—275ms	275—400ms	400—600ms	600—800ms
实验组	-0.54±0.55	-0.26±0.34	-0.37±0.13 ^①	-0.33±0.08 ^①	-0.26±0.13 ^①
对照组	0.28±0.48	0.05±0.12	0.06±0.12	0.08±0.12	0.13±0.20

①与对照组比较 $P < 0.01$

球的定侧,与语言优势半球定侧的金标准 Wada 试验具高度一致性^[16,18],但对失语症患者的研究较少。本实验结合脑磁图技术,从语言加工的偏侧角度,观测到 Broca 失语患者图片命名语言加工过程异常的右偏侧化模式,这种右偏侧化模式与语言加工过程中具体的空间分布和时间序列相关。

3.1 Broca 失语症语言加工全过程的右偏侧优势

失语症患者语言的恢复是长期的动态调节过程,语言右偏侧优势,一定程度上与发病病程、损伤部位、损伤严重程度以及是否进行言语训练相关。Saur 等^[19]研究表明失语症患者左右脑的激活强度随病程动态变化,急性期全脑的激活下降,亚急性期出现双侧半球的活动上调,慢性期逐渐出现右脑同源区的激活下降,左脑损伤周边的激活增强。本研究中实验组病程均超过假定的自发恢复期,右偏侧化可能反映病程中的活动变化。已有研究显示语言关键脑区受损及损伤严重的失语症患者,可出现持续性的右脑激活;右脑的募集与语言优势半球皮质区域的广泛损伤相关^[20]。本研究中 4 例患者损伤面积较大,累及皮质区域且涉及语言关键脑区 Broca 区受损,提示 Broca 失语症患者语言加工过程显著的右偏侧化与其损伤部位及严重程度相关。另外,本研究中观测的实验组语言加工过程右偏侧化,均为自然状态下(未经言语训练)。Richter 等^[21]研究表明,右脑泛化激活的慢性失语症患者,经过强化言语训练后,右脑的激活强度下降,提示本研究中实验组自发低水平代偿的右偏侧化模式可能与未有效的恢复相关,为进一步观测治疗诱导的语言偏侧化重塑提供了客观的基线水平。

3.2 Broca 失语症语言加工子过程的右偏侧优势

图片命名的词汇产生涉及语言加工的各个成分,因而被广泛应用于语言加工机制的研究。本研究图片命名语言加工时间窗的分割,依 Levelt 等^[15]研究总结得出:①0—150ms,视觉加工和词汇概念化;②150—275ms,词汇语义提取;③275—400ms,

音韵代码检索;④400—600ms,语音编码及发音输出准备。本研究结果显示:实验组总体 ROIs 在 275—400ms、400—600ms、600—800ms 时间窗内显著右偏侧化,对应于正常人图片命名的音韵代码检索、语音编码及命名阶段,提示实验组异常的右偏侧化主要体现于语义加工后阶段。有研究认为,失语症患者的命名障碍通常体现在语义表征提取的受损,而非语义表征受损,提示失语症患者语义部分保留,支持本研究结果^[22]。Ostrin 等^[23]研究表明,Broca 失语患者在语义联想启动任务中有显著的启动效应,提示词汇语义提取保留,进一步支持本实验结果,这也符合 Broca 失语症突出的语言输出障碍而理解能力相对保留的语言特征。Laganaro 等^[24]研究显示,失语症患者与正常对照组在图片命名语言加工过程中,事件相关电位的时间窗差异与受损的语言加工水平相关。综上分析,提示 Broca 失语症患者语言加工时间窗的显著右偏侧化,可反映其相应受损的语言加工水平。

3.3 Broca 失语症特定 ROIs 的右偏侧优势

左脑的语言通路分为腹侧通路和背侧通路,背侧通路是通过弓状纤维束或上纵束,连接前运动皮质(包括 Broca 区的岛盖部)、缘上回和颞上回区域,该通路在语音编码到口语表达过程起重要作用^[25—26]。本研究与既往研究不同之处在于,观察到语言背侧通路连通的重要脑区显著右偏侧化的具体时间窗。与对照组相比,实验组 Broca 区在 150—275ms, 275—400ms, 400—600ms 时间窗内显著右偏侧化,对应于语义提取至语音编码阶段。正常人 Broca 区前部参与语义加工,后部参与语音加工,与此时间窗相对应^[13]。多数研究观察到左侧 Broca 区损伤的失语症患者,其右侧 Broca 同源区的激活增强,支持本研究结果^[27]。Dronkers 等^[28]研究表明,Broca 失语症不仅局限于 Broca 区的受损,还涉及白质纤维的受损,使得 Broca 区与大脑后部的连接受损,造成言语输出障碍。语言的加工过程依靠皮质与皮

质间的纤维连接,脑区在处理信息加工的同时还接受语言环路信息的反馈^[29]。正常人 Wernicke 区在 400—600ms 语音编码阶段的激活,与 Broca 区自上而下的控制相关,参与内部自我监控^[13]。本研究中,实验组 Wernicke 区和缘上回在 400—600ms 语音编码阶段一致性右偏侧化,提示 Broca 失语患者 Broca 区和 Wernicke 区之间的神经通路受损,造成语言产生过程的运动感觉反馈环路失调和语音编码阶段内部自我控制受损,因而代偿性激活右侧的语言通路。有研究认为前运动区与运动语音系统相关 EN-REF25,参与内部和外部反馈控制^[29]。实验组前运动区在 275—400ms, 400—600ms, 600—800ms 显著右偏侧化,提示语言运动相关区域及连接的受损,可能引起前运动区此时间窗内的右偏侧化转移。近年 DTI 研究显示,左右半球额下回和颞叶间的语言神经通路连通模式相似^[30]。本研究中语言背侧通路连通的重要脑区均呈一致性右偏侧化,推测是由于左侧语言神经通路受损后,启动了右侧语言通路的结果。Schlaug 等^[31]研究发现 Broca 失语症患者在旋律疗法后,右侧弓状纤维束纤维数量及体积增加,提示语言神经通路的可塑性,间接支持了本研究结果。

本研究观察到未经言语训练的慢性 Broca 失语患者,图片命名语言加工过程右偏侧优势,这种右偏侧优势显著体现于语义加工后阶段,且右偏侧优势与具体脑区和语言加工成分相关。本研究只观察到 Broca 失语患者异常右偏侧化模式的时空特征,这种右偏侧化模式对语言功能的恢复是促进还是阻碍作用,需要进一步言语治疗的介入及随访观察,以动态检测治疗诱导的偏侧化重塑在脑区及语言加工不同时相的变化,有助于更加深入地理解失语症患者治疗诱导的脑重塑机制。

参考文献

[1] Marcotte K, Adrover-Roig D, Damien B, et al. Therapy-induced neuroplasticity in chronic aphasia[J]. *Neuropsychologia*, 2012, 50(8):1776—1786.

[2] Hamilton RH, Chrysikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation[J]. *Brain Lang*, 2011, 118(1—2):40—50.

[3] Meinzer M, Harnish S, Conway T, et al. Recent developments in functional and structural imaging of aphasia recov-

ery after stroke[J]. *Aphasiology*, 2011, 25(3):271—290.

[4] Turkeltaub PE, Messing S, Norise C, et al. Are networks for residual language function and recovery consistent across aphasic patients?[J]. *Neurology*, 2011, 76(20):1726—1734.

[5] Xiang J, Wilson D, Otsubo H, et al. Neuromagnetic spectral distribution of implicit processing of words[J]. *Neuroreport*, 2001, 12(18):3923—3927.

[6] Laganaro M, Morand S, Schwitler V, et al. Normalisation and increase of abnormal ERP patterns accompany recovery from aphasia in the post-acute stage[J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46(8):2265—2273.

[7] 程少强,江钟立,吴婷,等.慢性非流畅性失语患者语言加工特征的脑磁图研究[J].*中国康复医学杂志*,2013,28(6):538—543,548.

[8] Wang Y, Holland SK, Vannest J. Concordance of MEG and fMRI patterns in adolescents during verb generation[J]. *Brain Res*, 2012, (1447):79—90.

[9] Mohamed IS, Cheyne D, Gaetz WC, et al. Spatiotemporal patterns of oscillatory brain activity during auditory word recognition in children: a synthetic aperture magnetometry study[J]. *Int J Psychophysiol*, 2008, 68(2):141—148.

[10] Pang EW, Wang F, Malone M, et al. Localization of Broca's area using verb generation tasks in the MEG: validation against fMRI[J]. *Neurosci Lett*, 2011, 490(3):215—219.

[11] Vihla M, Laine M, Salmelin R. Cortical dynamics of visual/semantic vs. phonological analysis in picture confrontation [J]. *Neuroimage*, 2006, 33(2):732—738.

[12] Indefrey P, Levelt WJ. The spatial and temporal signatures of word production components[J]. *Cognition*, 2004, 92(1—2):101—144.

[13] Indefrey P. The spatial and temporal signatures of word production components: a critical update[J]. *Front Psychol*, 2011, (2):255.

[14] Levelt WJ, Roelofs A, Meyer AS. A theory of lexical access in speech production[J]. *Behav Brain Sci*, 1999, 22(1): 1—38; discussion 38—75.

[15] Levelt WJ, Praamstra P, Meyer AS, et al. An MEG study of picture naming[J]. *J Cogn Neurosci*, 1998, 10(5):553—567.

[16] Hirata M, Kato A, Taniguchi M, et al. Determination of language dominance with synthetic aperture magnetometry: comparison with the Wada test[J]. *Neuroimage*, 2004, 23(1): 46—53.

[17] Seghier ML. Laterality index in functional MRI: methodological issues[J]. *Magn Reson Imaging*, 2008, 26(5):594—601.

[18] Findlay AM, Ambrose JB, Cahn-Weiner DA, et al. Dynam-

(下转第 420 页)