·临床研究·

经颅直流电刺激对非流利型原发性进行性失语症语言功能的作用*

汪 洁[1] 吴东宇[2,4] 袁 英[1] 陈 滟[3]

摘要

目的：明确经颅直流电刺激（tDCS）对非流利型原发性进行性失语症（PPA）患者语言功能和皮质激活的作用。

方法：采用A1-B1-A2-B2设计，对1例发病5年的非流利型原发性进行性失语症患者进行假刺激5d（A期），tDCS 5d治疗（B期），分别在假刺激、tDCS治疗前后对患者进行听觉词—图匹配、图命名、词朗读、三字词复述检查。阳极tDCS上午刺激左外侧裂后部周围区（PPR），下午刺激左Broca区，阴极位于阳极刺激部位对侧肩部，刺激强度1.1mA，每次20min。在A1前和B1、B2后进行脑电检查，计算非线性分析的近似熵。

结果：阳极tDCS治疗前患者的词汇听理解、图命名、词朗读、词复述严重受损，B1期治疗后，患者的上述检查成绩显著提高（$P<0.05$），B2期治疗前后比较，未见明显变化，tDCS治疗后刺激区和非刺激区的近似熵指数显著增高。

结论：应用阳极tDCS刺激左Broca区和PPR区可以在短期内（5d）较大幅度地提高该例非流利型原发性进行性失语症患者的词汇理解、图命名、词朗读、词复述功能。tDCS可能成为原发性进行性失语症的可选治疗手段。

关键词 脑刺激；原发性进行性失语症；脑电描记术

中图分类号：R454.1，R743 **文献标识码**：A **文章编号**：1001-1242（2015）-11-1112-06

Effect of transcranial direct current stimulation on language improvement in nonfluent primary progressive aphasia/WANG Jie, WU Dongyu, YUAN Ying, et al.//Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2015, 30(11): 1112—1117

Abstract

Objective: To investigate the effect of transcranial direct current stimulation (tDCS) on language improvement and cortical activation in nonfluent primary progressive aphasia (PPA).

Method: An A1-B1-A2-B2 design was used in the study. Sham stimulation was administered in phase A for 5d, and anodal tDCS was implemented for 5d in phase B in a female patient with nonfluent PPA. Each day's tDCS included two sessions: anodal tDCS over left posterior perisylvian region (PPR) on the morning and left Broca area on the afternoon. The auditory word-picture identification, picture naming, word reading, and word repetition were measured with psycholinguistic assessment in Chinese aphasia (PACA) before and after each phase. The EEG nonlinear index of approximate entropy (ApEn) was calculated before phase A1, and after phases B1 and B2.

Result: The patient exhibited severe impairments in auditory word-picture identification, picture naming, word reading, and word repetition before phase B treatment. The accuracy of four subtests improved significantly after phase B1 ($P<0.05$). No significant difference was found in the comparison post-B2 vs. pre-B2. ApEn indices increased in stimulated areas and non-stimulated areas.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2015.11.005

*基金项目：国家自然科学基金资助课题（30600186；81171011）；首都临床特色应用研究（Z121107001012144）；国家科技支撑计划（2013BAH14F03）；海淀区社会事业研发专项项目（S2013013）

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 北京市中关村医院康复医学科；4 通讯作者

作者简介：汪洁，女，硕士，副主任治疗师； 收稿日期：2015-01-05

Conclusion: Significant improvement in word-auditory comprehension, word reading, word repetition and picture naming can be achieved in short time (5d) with anodal tDCS over the left PPR and Broca's area in nonfluent PPA. tDCS may provide an alternative therapeutic tool for PPA.

Author's address Dept. of Rehabilitation, Xuanwu Hospital of Capital Medical University, Beijing, 100053

Key word brain stimulation; primary progressive aphasia; electroencephalography

原发性进行性失语(primary progressive aphasia, PPA)首先由Mesulam[1]于1982年进行了报道。其主要临床表现为:隐袭性起病、逐渐进展,语言功能检查或自发言语表现为找词困难、命名障碍或词语理解障碍;发病2年内只出现与语言障碍有关的日常生活行为问题,而其他认知功能(除运用外)相对保留,整个病程中语言功能障碍最突出且进展最快;影像学检查无脑卒中或脑肿瘤等特殊病因[2—3]。

近年来,根据言语理解和产生障碍,PPA被分为3种临床亚型,这3种类型伴有不同区域的脑萎缩[4—7]。

非流利型原发性进行性失语症(nonfluent variant primary progressive aphasia, nfvPPA)常伴有左额叶后部和岛叶脑萎缩,常见于女性,可伴有构音障碍或言语失用症,表现为语音性言语错误,无语义性错语;句子产生时有语法缺失[4,8];与言语比较,书写相对保留,许多患者运用书写作为交流的基本方式[9—10],数年后可发展为缄默。

语义性原发性进行性失语症(semantic variant primary progressive aphasia, svPPA)的影像学显示左颞叶前部、下部脑萎缩(较右侧更显著),特点为词汇和事物的意义丧失[11]。名词命名与动词命名损害比较不成比例[12],对物体意义的理解较对动作的理解更差[13]。这些患者先出现书写命名衰退,随后出现口语命名衰退。

语音性原发性进行性失语症(logopenic variant primary progressive aphasia, lvPPA)的影像学特点是左颞后上部和顶叶下部脑萎缩,特点是句子复述差,名词、动词命名差[4—5]。与svPPA患者不同,lvPPA相对保留着词汇和物体的意义。与nfvPPA患者不同,他们相对保留着运动性言语。绝大部分或全部患者损害了语音工作记忆。

PPA的治疗一直是神经病学和神经心理学领域尚未解决的难题。有的研究者对3例非流利型PPA患者进行语音训练,主要为听觉语音的鉴别,结果显示命名、听理解无改善,2例患者复述和朗读改善[14]。另有研究者对1例PPA患者采用药物治疗,如安理申及美金刚未见明显疗效[15];使用乙酰胆碱酯酶抑制剂治疗PPA患者尚无对照证实其有效性[16]。由此可见,无论是使用药物还是语言治疗,对PPA的治疗效果非常有限,一直未有实质性的突破。

经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)是一种非侵袭性、利用微电流调节大脑皮质神经细胞活动的技术,通过放置在头皮的两个电极,以微弱极化直流电作用于大脑皮质。在运动功能的研究中发现,皮质兴奋性的改变依赖于tDCS极性的不同[17],在tDCS刺激过程中及刺激结束后都可以引起运动皮质兴奋性的改变,阳极刺激可以引起兴奋性的增加,阴极刺激抑制皮质兴奋性。在改善脑高级功能方面,tDCS已被用于记忆障碍和失语症治疗的研究[18—19]。已证实阳极tDCS刺激左Broca区可以改善失语症患者的图命名能力[19],刺激左外侧裂后部周围区(posterior perisylvian region, PPR)可以提高正常人新词汇学习成绩[20],并可以提高失语症患者的图命名正确性[21]。

脑电图非线性分析中的近似熵(approximate entropy, ApEn)是描述信号复杂性和规律性的方法,它能够度量时间序列的不规则性;近似熵直接反映了皮质电活动的变化和兴奋性的高低[22]。

为了明确tDCS对非流利型PPA患者语言功能短期治疗效果的作用,我们对1例非流利型PPA患者进行tDCS治疗,分别在治疗前后对患者进行语言检查,观察tDCS对语言功能及皮质兴奋性的作用,为PPA寻找新的有效治疗方法。

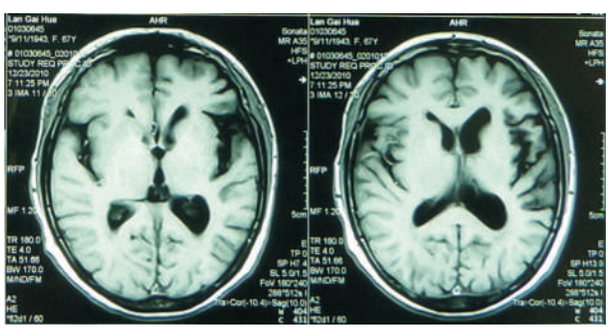
1 资料与方法

1.1 临床资料

患者,女性,年龄67岁,教育年限6年。5年前,患者出现言语不流利,有时吐字不清,说话笨拙,症状逐渐加重,随后说话类似口吃,言语含糊不清,词复述困难。其姐患有相同疾病。来我科就诊时,患

者话语明显减少，言语含糊不清，张口略受限，几乎无法与他人交流，有时书写1—2个简单文字与他人沟通；家属反映日常生活中未见明显听理解困难；日常生活能力保留，生活自理，可以独自外出。近期脑MRI检查显示，轻度脑萎缩，以左额、颞、岛叶为著；腔隙性脑梗死。见图1。

图1 例1头部MRI



1.2 语言检查

采用计算机控制的“汉语失语症心理语言评价与治疗系统”[PACA1.0，敏力捷（维京）有限公司]中的听觉词—图匹配、图命名测验、词朗读、三字词复述对患者进行语言检查[23]。听觉词—图匹配和图命名测验的检查项目相同，由30个高频词和30个低频词组成，人造物、植物、动物各20个；将60个词汇分为两个词汇表，每个词汇表的各类词汇的词频相当。每次检查时，听理解与图命名检查使用的词汇表不重复。词朗读30个、词复述20个检查项目。检查者对实验不知情。

1.3 tDCS治疗方法

采用IS200型智能电刺激器（四川省智能电子实业公司，成都）对患者进行治疗。刺激部位有两个，一个是阳极放置于PPR，阴极位于对侧肩部；另一个是阳极放置于左Broca区，阴极部位同上。

1.3.1 tDCS刺激部位的定位方法：Broca区体表定位方法根据国际脑电图10—20系统电极放置法，Broca区位于T3-Fz与F7-Cz之间的交叉点[24]，该点为Broca区阳极刺激点。

PPR区体表定位采用Rhoton[25]的方法。用软尺测量并标记出从鼻根点至枕外隆凸连线后3/4点。外侧裂投影为额颧点与3/4点连线。该线与乳突垂直线的交点，即PPR区阳极刺激点。

1.3.2 tDCS治疗方法：tDCS刺激电极面积为4.5cm×5.5cm，电极下以盐水浸湿的软布垫衬，使用弹力绷带固定电极。刺激强度为1.1mA。治疗时间上、下午各1次，上午刺激左PPR区，下午刺激左Broca区，每次20min。假刺激部位与上述相同，电刺激30s后停止刺激[26]。

1.3.3 脑电图检查与语言任务：脑电采集：采用ZN16E型无线高频脑电信号放大器。放大器通频带为0.3—100Hz，采样率为500Hz，模/数转换位数12位。按照国际标准导联10—20系统安放和记录16导脑电信号，以双耳垂为参考。

脑电采集时的语言任务选自汉语失语症心理语言评价中的高表象三字词复述任务。患者和正常被试尽量保持下颌不动以耳语声复述。脑电采集时患者和被试舒适地躺在床上，依次采集安静闭眼、复述三字词状态下的脑电信号。分别在A1期前、B1期后和B2期后进行脑电采集。

数据选择：在安静闭眼状态下，选取连续65s无伪迹脑电信号进行分析；在语言任务下，对12导联（Fp1、Fp2、O1、O2导联易受眼动影响，并与语言任务无关，予以删除）选择10段无伪迹脑电信号，每段信号长度4s（根据复述任务完成的时间选取），进行脑电近似熵分析。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0版软件对数据进行统计学分析。语言检查结果采用Fisher精确检验，对每期治疗前后的语言检查结果进行统计分析。对A1期前、B1期后和B2期后的脑电近似熵结果进行配对t检验分析。

2 结果

2.1 语言检查结果

A1期前患者的听觉词—图匹配、图命名、词朗读、词复述严重受损。A1期后语言功能未见明显改变。B1期后，患者的上述检查成绩显著提高（$P<0.05$）；家属观察到患者话语较前增多，言语清晰度提高。A2及B2期治疗前后比较，各项测验未见明显改变。见表1。

2.2 脑电近似熵分析结果

A1期前词复述条件下脑电近似熵指数与闭眼条件下比较未见增高。然而，B1期后词复述条件下

左Broca区(F7)、C3、P3、左和右Wernicke区(T5,T6),以及B2期后左Wernicke区和左Broca区的脑电近似熵指数显著增高,右侧Broca对应区(F8)显著降低。见表2。

2.3 随访

B2期后,患者回家未返回。电话随访,患者的女儿报告在停止治疗2个月后,患者言语表达出现缓慢衰退。

表1 患者tDCS治疗前后语言检查结果 (n,%)

检查项目	例数	A1前	A1后	*P*	B1后	*P*	A2后	*P*	B2后	*P*
听词—图匹配	30	6(20%)	7(20%)	1.000	27(90%)	0.001①	28(93%)	1.000	26(87%)	0.671
图命名	30	1(3%)	2(7%)	1.000	11(37%)	0.010①	12(40%)	1.000	13(43%)	1.000
词朗读	30	4(13%)	3(10%)	1.000	20(67%)	0.001①	19(63%)	1.000	21(70%)	0.785
词复述	20	0(0%)	3(15%)	0.231	12(60%)	0.008①	16(80%)	0.301	18(90%)	0.661

A1后即B1前,以此类推。①治疗前后比较$P<0.01$

表2 不同条件下的脑电非线性指数 ($\bar{x}\pm s$)

导联	A1前			B1后			B2后		
	闭眼	复述	*P*	闭眼	复述	*P*	闭眼	复述	*P*
F3	0.91±0.03	0.79±0.04	0.001①	0.81±0.02	0.79±0.09	0.478	0.70±0.05	0.73±0.09	0.051
F4	0.90±0.03	0.85±0.05	0.037	0.89±0.03	0.88±0.07	0.843	0.79±0.05	0.76±0.08	0.386
F7	0.92±0.08	0.81±0.11	0.043	0.84±0.05	0.92±0.07	0.001①	0.68±0.04	0.77±0.06	0.003①
F8	0.93±0.05	0.88±0.05	0.086	0.87±0.02	0.87±0.06	0.679	0.83±0.08	0.72±0.09	0.001①
C3	0.88±0.02	0.86±0.03	0.121	0.82±0.03	0.87±0.05	0.007①	0.76±0.05	0.86±0.06	0.012
C4	0.87±0.05	0.84±0.07	0.365	0.89±0.02	0.88±0.05	0.679	0.79±0.05	0.83±0.04	0.085
P3	0.85±0.02	0.86±0.05	0.940	0.80±0.03	0.87±0.05	0.001①	0.78±0.06	0.88±0.05	0.010
P4	0.83±0.03	0.81±0.02	0.039	0.82±0.02	0.80±0.05	0.168	0.78±0.04	0.81±0.05	0.242
T3	0.91±0.11	0.96±0.05	0.238	0.92±0.04	1.00±0.06	0.018	0.94±0.09	0.98±0.12	0.380
T4	1.00±0.07	0.99±0.04	0.496	0.98±0.04	1.02±0.06	0.158	0.90±0.08	0.97±0.05	0.063
T5	0.90±0.33	0.84±0.07	0.022	0.81±0.03	0.89±0.06	0.006①	0.78±0.06	0.86±0.04	0.006①
T6	0.81±0.01	0.85±0.03	0.011	0.82±0.02	0.86±0.04	0.001①	0.76±0.03	0.81±0.05	0.022

①治疗前后比较$P<0.01$

3 讨论

PPA是一种退行性神经系统疾病,语言功能衰退发生在其他认知功能缺失之前,如记忆、视空间能力等[27]。nfvPPA的言语表达逐渐加重,图命名、朗读、复述均受损,数年后言语可以发展到缄默。

PPA的治疗一直是神经病学和神经心理学领域尚未解决的难题。对脑卒中和其他神经损伤后语言障碍的治疗研究报道较多,但对PPA的治疗,尤其是语言康复治疗的报道罕见。Rapp等[28]对1例流利型PPA患者进行词汇听写训练,并布置家庭作业,共训练2个月。结果显示只有训练过的词汇正确率有所提高(从67%提高到76%);未训练的词汇正确率由65%下降到60%。在另一个研究中,对3例非流利型PPA患者采用听觉训练,2例患者经42d的训练,1例患者又增加了60d的训练后,3例患者训练过的任务(如,复述、朗读)显著提高[14]。有关PPA的语言康复训练的报道非常少。究其原因,一是PPA的发病率低,对其语言治疗缺乏关注;二是由于PPA是语言功能进行性加重的退行性疾病,因此对PPA的治疗效果有限。这些原因导致对PPA的康复治疗研究匮乏。

我们对1例发病5年的nfvPPA患者进行tDCS治疗,经5次左Broca区、PPR区阳极tDCS治疗后,词汇理解、图命名成绩显著提高。听觉词—图匹配正确率由治疗前的7/30,提高到27/30;图命名由2/30,提高到11/30。在如此短的时间内语言功能有如此大的改善,令人感到意外。经B2期tDCS治疗后,各项语言检查成绩未见显著改变。这提示tDCS可以在较短的时间内,一般在5d内较大幅度地改善nfvPPA患者的语言功能。

tDCS治疗5d后较大程度地改善了nfvPPA患者的语言功能,其机制可能与皮质语言区的兴奋性提高有关,当皮质兴奋性提高到接近正常或正常水平时,即可能达到语言功能的最大改善,增加治疗次数可能对维持皮质兴奋性起重要作用,这需要进一步的研究证实。

应用tDCS对nfvPPA患者进行刺激，取得较好的疗效可能与PPA的病理改变有关。三种不同类型PPA的神经病理改变影响着不同的大脑区域。大部分尸体解剖发现，nfvPPA常伴有皮质基底核退行性病变，或额颞叶退行性病变，神经影像学显示左额颞叶低代谢。而svPPA最常见的是不同的异常蛋白包涵体（protein inclusion）和泛素（ubiquitin）[6]。lvPPA最常见的病理学改变与Alzheimer's病相同[8]。这些潜在的病理改变可能对不同的医学干预作出不同的反应。阳极tDCS不但可以增加刺激部位的大脑皮质兴奋性，而且可以增加局部氧和血红蛋白含量（HbO2）[29]。Broca区支持语言产生和理解加工；PPR区支持语音—发音转换，反映在词复述功能的改善；由于tDCS的电极较大，覆盖了颞上回和颞中回，从而促进了听理解的改善；在同一天刺激Broca区和Wernicke区，使得额颞语言网络广泛激活，提高了突触可塑性。因此，对该例nfvPPA患者进行左Broca区和左PPR区阳极刺激，取得较好的近期疗效。

脑电非线性分析显示：A1期前词复述与闭眼比较近似熵无改变，提示在语言任务条件下脑区无明显激活。但是，B1期后左Broca区和Wernicke区、左额—顶（C3）、左顶（P3）和右Wernicke区（T6）词复述时近似熵显著增高，这表明语言任务的改善与上述脑区的激活水平有关。B2期后语言功能未见显著提高，词复述任务下前后语言区（F7、T5）仍保持激活状态，而且右侧Broca对应区（F8）在词复述时显示抑制状态，近似熵降低，这可能与连续的左半球兴奋性刺激调制了两半球间的神经活动有关。

功能影像学研究显示：听词复述可以激活左额叶岛盖（Broca区）、颞上回后部（Wernicke区）、颞下回后部和颞上回中部[30]和辅助运动区[31]。本研究在B1期后患者词复述时，双侧Wernicke区、左Broca区、额—顶（C3）和顶叶（P3）脑电近似熵指数增高，表明脑电非线性分析与功能影像学研究获得相似的结果。这些结果也提示，脑电非线性分析可以显示语言任务下的皮质激活状态，它为tDCS治疗失语症提供了皮质兴奋性状态的证据。

早期的神经影像学研究报告了nfvPPA具有左外侧裂萎缩和低代谢，涉及了额、颞皮质[32]。而阳极tDCS在刺激时和刺激后区域脑血流增加[33]。因此，在本研究阳极tDCS可能增加了区域脑血流，改善了低代谢。而且，上一研究显示tDCS不仅调制了刺激电极下的脑活动，而且也调制了与刺激区功能连系的其他脑区[33]。这一观点得到近似熵指数的支持，不但在刺激区（T5、F7），而且在语言相关网络非刺激区（C3、P3、T6）近似熵指数增高。

目前，存在的问题是tDCS治疗nfvPPA的长期效应如何，间隔多长时间应再次进行tDCS治疗，这种治疗是否可以进一步改善语言功能或维持现有的语言功能，PPA患者的右半球在大脑可塑性上是否起到作用，这些是我们今后需要进一步研究的课题。

总之，应用tDCS阳极刺激左Broca区和左PPR区可以在短期内较大幅度地提高该例nfvPPA患者的词汇理解、图命名、词朗度和词复述功能，提高了日常言语交流能力。tDCS可能成为原发性进行性失语症的可选治疗手段。

参考文献

[1] Mesulam MM. Slowly progressive aphasia without generalization[J].Ann Neurol, 1982,11:592—598.

[2] Mesulam MM. Primary progressive aphasia[J]. Ann Neurol, 2001, 49(4):425—432.

[3] 杨晓娜,王荫华.原发性进行性失语[J].中国康复理论与实践,2002,(8):398—400.

[4] Gorno-Tempini ML, Dronkers NF, Rankin KP, et al. Cognition and anatomy in three variants of primary progressive aphasia[J]. Ann Neurol, 2004, 55(3):335—346.

[5] Hillis AE. Lost for words [J]. Neurology, 2008,71: 1218—1219.

[6] Josephs KA, Whitwell JL, Duffy JR, et al. Progressive aphasia secondary to Alzheimer disease vs FTLD pathology[J]. Neurology, 2008, 70(1):25—34.

[7] Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia[J]. Ann Neurol, 2008, 63(6): 709—719.

[8] Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, et al. Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia[J]. Ann Neurol, 2008, 64 (4):388—401.

[9] Holland AL, McBurney DH, Moossy J, et al. The

dissolution of language in Pick's disease with neurofibrillary tangles: a case study[J]. Brain Lang, 1985, 24(1):36—58.

[10] Hillis AE, Tuffiash E, Caramazza A. Modality-specific deterioration in naming verbs in nonfluent primary progressive aphasia[J]. J Cogn Neurosci, 2002, 14(7):1099—1108.

[11] Mummery CJ, Patterson K, Price CJ, et al. A voxel-based morphometry study of semantic dementia: relationship between temporal lobe atrophy and semantic memory[J]. Ann Neurol, 2000, 47(1):36—45.

[12] Hillis AE, Oh S, Ken L. Deterioration of naming nouns versus verbs in primary progressive aphasia [J]. Ann Neurol, 2004, 55(2):268—275.

[13] Rhee J, Antiquena P, Grossman M. Verb comprehension in frontotemporal degeneration: the role of grammatical, semantic and executive components[J]. Neurocase, 2001, 7(2):173—184.

[14] Louis M, Espesser R, Rey V, et al. Intensive training of phonological skills in progressive aphasia: a model of brain plasticity in neurodegenerative disease[J]. Brain Cogn, 2001, 46(1—2):197—201.

[15] Scarpini E, Galimberti D, Guidi I, et al. Progressive, isolated language disturbance: its significance in a 65-year-old-man. A case report with implications for treatment and review of literature[J]. J Neurol Sci, 2006, 240(1—2):45—51.

[16] Perry RJ, Miller BL. Behavior and treatment in frontotemporal dementia[J]. Neurology, 2001, 56(11 Suppl 4):S46—51.

[17] Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex[J]. J Physiol, 2005, 568(Pt 1):291—303.

[18] Chi RP, Fregni F, Snyder AW. Visual memory improved by non-invasive brain stimulation[J]. Brain Res, 2010, (1353):168—175.

[19] Baker JM, Rorden C, Fridriksson J. Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia [J]. Stroke, 2010, 41(6):1229—1236.

[20] Flöel A, Rösser N, Michka O, et al. Noninvasive brain stimulation improves language learning[J]. J Cogn Neurosci, 2008, 20(8):1415—1422.

[21] 汪洁,吴东宇,宋为群,等.左外侧裂后部经颅直流电刺激对失语症图命名及听理解作用的研究[J].中国康复医学杂志,2011,26(10):921—924.

[22] Wu DY, Cai G, Yuan Y, et al. Application of nonlinear dynamics analysis in assessing unconsciousness: a preliminary study[J]. Clin Neurophysiol, 2011, 122(3):490—498.

[23] 汪洁,吴东宇,宋为群.汉语失语症心理语言评价与汉语标准失语症检查对命名困难定性的比较[J].中国康复医学杂志,2009,24(2):113—117.

[24] Friederici AD, Hahne A, von Cramon DY. First-pass versus second-pass parsing processes in a Wernicke's and a Broca aphasic: electrophysiological evidence for a double dissociation[J]. Brain Lang, 1998, 62(3):311—341.

[25] Rhoton AL Jr. The cerebrum[J]. Neurosurgery, 2002, 51(4 Suppl):S1—51.

[26] Wu D, Qian L, Zorowitz RD, et al. Effects on decreasing upper-limb poststroke muscle tone using transcranial direct current stimulation: a randomized sham-controlled study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2013, 94(1):1—8.

[27] Mesulam MM, Grossman M, Hillis A, et al. The core and halo of primary progressive aphasia and semantic dementia [J]. Ann Neurol, 2003, 54(Suppl 5):S11—S14.

[28] Rapp B. The relationship between treatment outcomes and the underlying cognitive deficit: evidence from the remediation of acquired dysgraphia [J]. Aphasiology, 2005,10/11:994—1008

[29] Merzagora AC, Foffani G, Panyavin I, et al. Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation[J]. Neuroimage, 2010, 49(3):2304—2310.

[30] Price CJ, Winterburn D, Giraud AL, et al. Cortical localisation of the visual and auditory word form areas: a reconsideration of the evidence[J]. Brain Lang, 2003, 86(2):272—286.

[31] Burton MW, Noll DC, Small SL. The anatomy of auditory word processing: individual variability[J]. Brain Lang, 2001, 77(1):119—131.

[32] Hodges JR, Patterson K. Nonfluent progressive aphasia and semantic dementia: a comparative neuropsychological study [J]. J Int Neuropsychol Soc, 1996, 2(6):511—524.

[33] Zheng X, Alsop DC, Schlaug G. Effects of transcranial direct current stimulation (tDCS) on human regional cerebral blood flow[J]. Neuroimage, 2011, 58(1):26—33.