

- [J]. IEEE Trans Biomed Eng, 2013,60(7): 1935—1945.
- [22] Zhou GQ, Chan P, Zheng YP. Automatic measurement of pennation angle and fascicle length of gastrocnemius muscles using real-time ultrasound imaging[J]. Ultrasound, 2015, 57: 72—83.
- [23] Chauhan B, Hamzeh MA, Cuesta-Vargas AI. Prediction of muscular architecture of the rectus femoris and vastus lateralis from EMG during isometric contractions in soccer players[J]. Springerplus, 2013,2: 548.
- [24] Picelli A, Tamburin S, Cavazza S, et al. Relationship between ultrasonographic, electromyographic, and clinical parameters in adult stroke patients with spastic equinus: an observational study[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2014, 95 (8): 1564—1570.
- [25] Simoneau EM, Longo S, Seynnes OR, et al. Human muscle fascicle behavior in agonist and antagonist isometric contractions[J]. Muscle Nerve, 2012,45(1): 92—99.
- [26] Kwah LK, Herbert RD, Harvey LA, et al. Passive mechanical properties of gastrocnemius muscles of people with ankle contracture after stroke[J]. Arch Phys Med Rehabil, 2012, 93(7): 1185—1190.
- [27] Pulkovski N, Schenk P, Maffuletti NA, et al. Tissue Doppler imaging for detecting onset of muscle activity[J]. Musc Nerve, 2008,37(5): 638—649.
- [28] Lindberg F, Ohberg F, Granasen G, et al. Pennation angle dependency in skeletal muscle tissue doppler strain in dynamic contractions[J]. Ultrasound Med Biol, 2011,37(7): 1151—1160.
- [29] Lindberg F, Ohberg F, Brodin LA, et al. Assessment of intramuscular activation patterns using ultrasound M-mode strain[J]. J Electromyogr Kinesiol, 2013,23(4): 879—885.
- [30] Lichtwark GA, Wilson AM. Interactions between the human gastrocnemius muscle and the Achilles tendon during incline, level and decline locomotion[J]. J Exp Biol, 2006, 209(Pt 21): 4379—4388.
- [31] Lichtwark GA, Bougoulias K, Wilson AM. Muscle fascicle and series elastic element length changes along the length of the human gastrocnemius during walking and running[J]. J Biomech, 2007,40(1): 157—164.
- [32] Aggeloussis N, Giannakou E, Albracht K, et al. Reproducibility of fascicle length and pennation angle of gastrocnemius medialis in human gait in vivo[J]. Gait Posture, 2010, 31(1): 73—77.
- [33] Zhou G, Zheng YP. Human motion analysis with ultrasound and sonomyography[J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2012,2012:6479—6482.

• 综述 •

重复经颅磁刺激在卒中后失语症中的应用进展

王甜甜¹ 樊 红² 敖丽娟^{1,3} 何 欢¹

失语症(aphasia)是脑部器质性病变导致大脑语言区及其相关区域受损,而造成的一种语言障碍综合征^[1],是中风患者严重的并发症,主要表现为听、说、读、写不同程度的受损。脑卒中是其常见的发病原因。据国内相关文献报道,56%—68%的急慢性脑血管病患者会伴有失语症^[2];国外报道,脑卒中患者中21%—38%伴有语言功能障碍^[3]。

失语症的发病率很高,而且类型多样。不仅给患者及家属带来一定的经济负担,而且由于存在交流障碍,与治疗师的沟通存在一定的困难,不利于失语症、瘫痪及其他功能障

碍的恢复;同时,失语症可能加重患者的情绪障碍,影响其康复积极性和配合度,最终进一步降低失语症患者的生存质量,故积极进行失语症康复治疗是必要的。传统的失语症康复方法包括:Schuell刺激疗法、旋律语调疗法、计算机辅助治疗、语音语义治疗、强制性言语诱导治疗及药物、针刺疗法等。治疗失语症的方法虽然很多,但这些方法起效缓慢,效率低下,往往难以达到满意的治疗效果。研究者们越来越多地关注于失语症的研究,并积极探索改善卒中后失语症患者语言功能的有效的康复治疗手段。近年来研究证实,非侵入

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2017.01.037

1 昆明医科大学,昆明,650000; 2 昆明医科大学第二附属医院康复医学部; 3 通讯作者

作者简介:王甜甜,女,硕士研究生; 收稿日期:2015-03-29

性大脑刺激技术可为语言功能严重障碍的卒中后失语症患者提供一种辅助的治疗手段^[4]。

重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是1992年在TMS的基础上新近发展的一种无痛、无创、简单快捷的非侵入性神经电生理治疗技术^[5],在促进精神疾病^[6]、癫痫^[7]、运动障碍疾病^[8]、脊髓损伤^[9]等疾病的治疗方面取得了一定疗效。其通过改变大脑局部皮质兴奋性,进而改变皮质代谢及脑血流来达到治疗神经系统疾病的目的。近年来,rTMS治疗失语症成为研究热点。越来越多的研究证实,rTMS在治疗卒中后失语症方面也起着积极有效的作用。本文就rTMS治疗卒中后失语症方面的研究综述如下,为临床研究提供参考。

1 rTMS治疗失语症的机制

生理状态下,双侧大脑皮质存在一种交互抑制,其意义是保持双侧脑功能的平衡。脑卒中打破了这种平衡,使患侧半球对健侧半球的抑制减弱甚至消失,健侧半球对患侧半球的抑制增强,从而不利于患侧半球的恢复。例如,占语言优势的左半球损伤将导致它对右侧半球抑制降低,结果可能导致右侧大脑皮质激活,加强其对左侧半球皮质的抑制作用,进而阻碍左侧半球语言功能的恢复^[10]。而许多学者的研究已显示出rTMS可改善这种失衡状态:rTMS利用产生的感应磁场,透过头部组织,在神经细胞引起感应电势,以激发神经系统的反应。不同频率的rTMS可以对神经组织起到兴奋或抑制作用^[11],这是rTMS改善脑失衡状态的作用机制。日本学者Kakuda等^[12]曾在功能性磁共振成像技术指导下,研究了2例非流利型失语症患者,对兴奋性最高的右侧半球Wernicke对映区进行1Hz的低频抑制性刺激发现,这些患者的自发性言语、复述、书写及命名均有改善,并且这种改善至少持续了4周。该实验显示半球间的去抑制表现,对两侧半球中负责语言恢复的神经网络存在着不利的影响,而rTMS可以改善这种去抑制表现,有利于功能恢复。研究表明,高频rTMS作用于患侧脑区(左侧大脑半球)及低频rTMS作用于健侧脑区(右侧大脑半球)对脑卒中后语言功能的恢复是积极有利的^[13-15],因为高频率rTMS有易化局部神经细胞的作用,使大脑皮质的兴奋性增加;低频率rTMS有抑制局部皮质神经细胞的作用,使皮质的兴奋性下降,从而使大脑皮质发生可塑性改变,继而促进语言功能的恢复。

2 rTMS应用于卒中后失语症的研究现状

2.1 高频rTMS作用于失语症患者左侧大脑半球的研究

自19世纪Broca通过对失语症患者的尸体解剖,发现他们的病变部位大多位于左侧大脑半球以来,即认为左侧大脑半球具有语言功能优势。左侧大脑半球损伤后,左侧大脑半

球兴奋性降低,不利于功能恢复。高频率rTMS作用于患侧语言中枢,有易化局部神经细胞的作用,使左侧大脑皮质的兴奋性增加,促使双侧大脑半球的兴奋性恢复至平衡状态,重建语言功能网络,进而促进语言功能的恢复。Szaflarski等^[16]对8例慢性失语症患者左半球Broca区予50Hz,强度为80%运动阈值(motor threshold, MT),为期2周,每周5天的刺激,行语音语义相关任务的同时在左半球Broca区予fMRI。结果显示6例患者言语流利度均有提高,对比刺激前后fMRI结果提示左半球额颞顶叶语言相关功能区活动增强。同样,Allendorfer等^[17]利用高频rTMS对8例卒中后失语症患者左半球进行刺激,并利用弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)发现左半球刺激部位周围白质整合增加,这可能与高频rTMS刺激增加了突触间联系,进而对皮质功能产生调节作用有关。多数实验结果支持高频rTMS能够兴奋失语症患者左侧大脑半球额下回区,对语言功能的恢复有促进作用。但在国内的研究中,较少采用高频刺激的方式,多采用低频刺激。也缺乏高频刺激与低频刺激的对照研究。

2.2 低频rTMS作用于失语症患者右侧大脑半球的研究

有学者认为,低频rTMS刺激卒中后失语症患者的右侧大脑半球时,可以降低相应半球的脑血流量,继而左侧大脑半球的脑血流量增加,左侧脑损伤后的缺血半暗带得到改善,有利于双侧大脑半球的兴奋性恢复至平衡状态。经网络重建,不仅利于其语言功能的恢复,还有利于脑卒中损伤部位的恢复^[18]。Cappa等^[19]用正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)研究卒中后急性失语症患者的恢复模式。他研究了8例仅有左侧大脑半球卒中的患者,该组患者卒中6个月后的结果显示,发病后第1个月内语言恢复与正常结构(尤其是右侧大脑半球)的功能抑制有关。Alexander等^[20]对亚急性期24例失语症患者的右侧额下回三角部进行10d,每天20min的1Hz的低频刺激,并利用功能磁共振研究rTMS的作用机制。结果发现rTMS可以通过抑制右侧大脑皮质语言对应区的激活程度,减少对左侧皮质语言区的抑制,促进失语症患者的康复。而且患者在经过两周的治疗后,实验组命名功能比对照组明显改善,理解、复述功能等也较前有改善的趋势。在该研究中,研究者还对失语症患者的类型进行了分类,不同类型失语症患者的症状都有改善。在随后的研究中,程亦男等^[21]利用1Hz低频rTMS刺激对10例患者右侧半球额下回后部进行自身对照研究,结果显示低频rTMS刺激可以提高恢复期失语症患者视图命名的正确率,并加快视图命名反应时间。以上研究均提示低频rTMS治疗对左侧大脑半球失语症的恢复有积极作用。

2.3 对失语症患者双侧大脑半球进行rTMS治疗的研究

在国内外应用rTMS进行失语症的研究中,不论刺激参数如何,大多采用单侧半球脑刺激为主,很少采用双侧脑半

球刺激的方法。2014年Khedr EM等^[22]将30例处于卒中后亚急性期的非流利性失语症患者,随机分为双侧半球Broca区刺激组与假刺激组进行比较,是第一个以双半球刺激的临床研究。在常规语言康复训练的基础上,先给予实验组患者右侧大脑皮质抑制性刺激(1Hz),再给予左侧大脑皮质兴奋性刺激(20Hz),语言功能也取得一定程度的改善;但该实验未设置单侧刺激对照组,未与单侧刺激疗效进行对比。在随后的实验中,Vuksanović J等^[23]也采用了双侧刺激与单侧刺激对比的方式进行研究。实验结果显示,双侧刺激比单侧干预更能促进失语症患者恢复。在国内方面,目前还没有双侧刺激的研究。

治疗失语症的方法有很多,有国内学者将不同方法结合起来观察疗效。周开斌等^[24]在常规语言康复治疗加rTMS治疗的基础上,实验组再给予头体针灸治疗,实验组的治疗效果比对照组好。同样,肖卫民等^[25]将90例早期脑梗死后运动性失语症患者随机分为3组,在常规药物治疗及语言训练的基础上,对照1组再给予针灸治疗、对照2组给予rTMS(1Hz)治疗,观察组给予针灸加rTMS(1Hz)治疗。结果发现观察组治疗后的失语指数及自发言语、复述、命名等项目得分明显优于对照组。得出经颅磁刺激结合针灸与语言训练对于脑梗死后运动性失语症早期具有较好的疗效的结论,提示我们rTMS可与其他治疗相结合应用以提高治疗效果。

3 rTMS治疗卒中后失语症的前景

3.1 右侧大脑半球在失语症恢复中的作用

自19世纪Broca的研究以来,即认为左侧大脑半球具有语言功能优势。但早期的许多研究都提示右侧大脑半球参与了语言的恢复过程^[26]。而且近年来随着PET、fMRI等成像技术的应用,越来越多的证据证明,大脑右侧半球在失语症恢复中具有一定作用^[27]。Thulborn等^[28]用功能磁共振研究显示,在发病几天内,右侧大脑出现功能的自发重新分布,并持续数月。失语症患者在执行语言任务时,大脑右侧半球与左侧语言功能区相对应的区域显示出异常的兴奋性增高。但人们对右侧大脑半球在失语症恢复中的作用机制的观点还存在着分歧^[29~30]。要验证右侧大脑半球在失语症恢复中的作用,可在Thulborn实验的基础上,对照组只给予语言康复训练,实验组在常规语言康复训练的基础上,给予大脑右侧半球兴奋性增高的区域抑制性rTMS刺激。利用功能核磁共振观察脑区激活程度的变化,对比两组的治疗效果,观察右侧大脑半球兴奋性增高是否有利于失语症患者语言功能的恢复。

3.2 关于rTMS的刺激参数

非侵入性脑刺激技术是治疗失语症的有效方法,具有里程碑的意义,为失语症患者提供新的希望。然而在国内关于rTMS治疗失语症的研究中,均采用单侧干预的方法;而且从目前

对卒中后失语症的研究结果来看,低频刺激多采用1Hz^[31],高频刺激也多在10Hz(10Hz以上癫痫发作风险增加)以内。并且普遍认为低频rTMS刺激大脑非优势半球更安全,更有利卒中后失语症患者的康复。关于刺激部位,也多以额下回三角区、额下回后部为主。关于rTMS治疗失语症,无法有统一的标准表明哪种刺激方式是最有效的,在临床应用中,医师大多根据经验来选择刺激参数、刺激部位。

随着影像学技术的发展,许多学者将rTMS与fMRI、PET等结合起来研究rTMS治疗失语症的作用机制,以及指导rTMS刺激部位^[32~33],可以更形象地了解患者治疗前后脑区激活程度的变化,更准确地定位刺激部位,从而提高rTMS的治疗效率。rTMS治疗失语症的效果毋庸置疑,但是如何放大这种效果,使rTMS发挥更大的作用需要更多研究。

参考文献

- Alexander MP, Hillis AE. Aphasia[J]. Handb Clin Neurol, 2008, 88(3):287—309.
- 徐玲丽,沈志祥.失语症的康复治疗[J].中国组织研究与临床康复,2007,11(17):3387.
- Berthier ML. Poststroke aphasia : epidemiology, pathophysiology and treatment[J]. Drugs Aging, 2005, 22(2):163—182.
- 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.
- Platz T, Rothwell JC. Brain stimulation and brain repair—rTMS: from animal experiment to clinical trials—what do we know[J]? Restor Neurol Neurosci, 2010, 28(4):387—398.
- Schutter DJ. Transcranial magnetic stimulation as a treatment for depression[J]. Tijdschr Psychiatr, 2011, 53(6):343—353.
- Sun W, Fu W, Mao W, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy[J]. Clin EEG Neurosci, 2011, 42(1):40—44.
- Kodama M, Kasahara T, Hyodo M, et al. Effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation combined with physical therapy on L-dopa-induced painful off-period dystonia in Parkinson's disease[J]. Am J Phys Med Rehabil, 2011, 90(2):150—155.
- 冯新红,崔丽英.经颅重复磁刺激的临床应用研究进展[J].国际神经病学神经外科学杂志,2010,37(6):535—538.
- Postman-Caucheteux WA, Birn RM, Pursley RH, et al. Single-trial fMRI shows contralateral activity linked to overt naming errors in chronic aphasic patients[J]. J Cogn Neurosci, 2010, 22(6):1299—1318.
- Julkunen P, Säisänen L, Danner N, et al. Comparison of navigated and non-navigated transcranial magnetic stimula-

- tion for motor cortex mapping, motor threshold and motor evoked potentials[J]. Neuroimage, 2009, 44(3):790—795.
- [12] Kakuda W, Abo M, Uruma G, et al. Low-frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory-dominant aphasia: case series of two post-stroke Japanese patients[J]. Brain Inj, 2010, 24(9):1113—1117.
- [13] Hamilton RH, Sanders L, Benson J, et al. Stimulating conversation: enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic non-fluent aphasia following transcranial magnetic stimulation[J]. Brain Lang, 2010, 113(1):45—50.
- [14] Murdoch BE, Barwood CH. Non-invasive brain stimulation: a new frontier in the treatment of neurogenic speech-language disorders[J]. Int J Speech Lang Pathol, 2013, 15 (3):234—244.
- [15] Cotelli M, Fertonani A, Miozzo A, et al. Anomia training and brain stimulation in chronic aphasia[J]. Neuropsychol Rehabil, 2011, 21(5):717—741.
- [16] Szaflarski JP, Vannest J, Wu SW, et al. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia[J]. Med Sci Monit, 2011, 17 (3):132—139.
- [17] Allendorfer JB, Storrs JM, Szaflarski JP. Changes in white matter integrity follow excitatory rTMS treatment of post-stroke aphasia[J]. Restor Neurol Neurosci, 2012, 30(2):103—113.
- [18] 肖军,冯园.低频重复经颅磁刺激治疗脑卒中后外侧裂周失语症的疗效观察[J].实用医院临床杂志,2014,11(3):119—120.
- [19] Cappa SF, Perani D, Grassi F, et al. A PET follow-up study of recovery after stroke in acute aphasics[J]. Brain Lang, 1997, 56(1):55—67.
- [20] Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, et al. Effects of non-invasive brain stimulation on language networks and recovery in early poststroke aphasia[J]. Stroke, 2013, 44(8): 2240—2246.
- [21] 程亦男,汪洁,宋为群,等.低频重复经颅磁刺激对卒中患者非流利型失语症视图命名的影响[J].中国脑血管病杂志,2014,11(3): 148—151.
- [22] Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Ali AM, et al. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial[J]. Neurorehabil Neural Repair, 2014, 28(8): 740—750.
- [23] Vuksanović J, Jelić MB, Milanović SD, et al. Improvement of language functions in a chronic non-fluent post-stroke aphasic patient following bilateral sequential theta burst magnetic stimulation[J]. Neurocase, 2015, 21(2):244—250.
- [24] 周开斌,梁启东.头针结合经颅磁刺激治疗脑梗死后运动性失语35例临床观察[J].中医药导报,2012,18(7):64—65.
- [25] 肖卫民,李爱萍.经颅磁刺激结合针灸与语言训练对早期脑梗死后运动性失语症患者的疗效[J].广东医学,2014,35(13): 2132—2134.
- [26] Raboyeau G, De Boissezon X, Marie N, et al. Right hemisphere activation in recovery from aphasia: lesion effect or function recruitment?[J]. Neurology, 2008, 70(4):290—298.
- [27] Dewarrat GM, Annoni JM, Fornari E, et al. Acute aphasia after right hemisphere stroke[J]. J Neurol, 2009, 256(9): 1461—1467.
- [28] Thulborn KR, Carpenter PA, Just MA. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke[J]. Stroke, 1999, 30(4):749—754.
- [29] 程亦男,汪洁,宋为群,等.大脑右半球在失语症恢复中的作用研究进展[J].中国康复医学杂志,2011,26(1):82—85.
- [30] Bütefisch CM, Kleiser R, Seitz RJ. Post-lesional cerebral reorganisation: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation[J]. J Physiol Paris, 2006, 99(4—6):437—454.
- [31] Dammekens E, Vanneste S, Ost J, et al. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study[J]. Neurocase, 2014, 20(1):1—9.
- [32] Al-Janabi S, Nickels LA, Sowman PF, et al. Augmenting melodic intonation therapy with non-invasive brain stimulation to treat impaired left-hemisphere function: two case studies[J]. Front Psychol, 2014, (5):37.
- [33] Garcia G, Norise C, Faseyitan O, et al. Utilizing repetitive transcranial magnetic stimulation to improve language function in stroke patients with chronic non-fluent aphasia[J]. J Vis Exp, 2013, (77):e50228.