·综述·

Theta 爆发式经颅磁刺激干预脑卒中后失语症视图命名的研究进展

张大华¹ 汪洁^{1,2} 宋为群¹ 程亦男¹ 袁英¹

失语症系脑部器质性病变所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,严重影响患者的交流能力与社会功能^[1]。其中视图命名障碍是失语症患者最常见的功能障碍之一,也是失语症康复的一个难点。重复性经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)是近20余年发展起来的一种神经电生理技术,该技术能够引起持续数分钟至数小时的皮质环路可塑性改变,研究证明rTMS对脑卒中后的失语症视图命名功能的恢复有促进作用^[2]。一项大样本回顾性研究表明,rTMS治疗存在一些不安全性的因素主要包括轻度不良反应,如头痛、恶心等;而最严重的副作用是诱发癫痫^[3]。Theta爆发式刺激(theta burst stimulation, TBS)是rTMS的一种新的治疗范式,相比较传统rTMS具有刺激时间短、刺激脉冲数少、刺激强度低等优势,能诱导持久的大脑皮质兴奋性改变,并在一定程度上减少副作用的发生^[4],因而引起国内外学者的广泛关注。本文整理了TBS治疗脑卒中后失语症患者视图命名的疗效研究进展并综述如下。

1 TBS的作用原理

1.1 TMS基本原理

TMS是非侵入性脑刺激(noninvasive brain stimulation, NIBS)的常见类型,被广泛用于探索神经生理和大脑可塑性的研究。TMS是1985年由Barker J^[5]在国际临床神经生理学联合会伦敦大会上首次提出。作为一种无创、无痛、安全、易操作的非侵入性脑刺激技术,近年来被广泛的应用于神经康复领域多种功能障碍的康复治疗。TMS基本原理是电容器向封装于绝缘材料中的金属线圈发出短时的强电流,电流产生的快速波动磁场能够几乎无衰减地穿透颅骨约1.5—3cm深,并在大脑皮质中产生电流,引起受刺激区域内的神经元去极化并发放冲动。

1.2 TBS治疗方案

TBS是一种新型的rTMS治疗范式,有研究显示TBS是1种更舒适更有效的经颅磁刺激形式^[6-7]。Huang等^[8]首次通过TBS模拟了清醒状态下健康的啮齿类动物在探索新环境

时海马锥体细胞的放电模式。研究显示在啮齿类动物的运动皮质或海马区域给予5Hz频率(theta节律)重复的3—5个100Hz的刺激脉冲,能够诱发出长时程增强(long-term potentiation, LTP)效应。同时对人类大脑的研究表明,TBS可以促进健康人类大脑皮质活动的持续变化,且这种变化远远超过传统TMS作用的持续时间^[9-10]。

TBS的作用原理基本与传统rTMS一致,包括基因和蛋白水平改变。TBS的特点是内部频率高、刺激强度低、持续时间短。与传统rTMS的主要区别在于:TBS短时的刺激(40—190s)即能引起皮质兴奋性的改变,并且这种改变能持续到刺激结束后至少20—30min。常见的TBS范式有两种:①间歇性TBS(intermittent TBS, iTBS):刺激强度为80%运动阈值(active motor threshold, AMT),丛内刺激频率为50Hz,丛间刺激频率为5Hz;每丛爆发刺激包括3个连续脉冲,刺激2s,间歇8s,如此重复20次,共计600个脉冲,持续刺激时间为191.84s。iTBS可诱发皮质LTP效应,提高皮质兴奋性;②持续性TBS(continuous TBS, cTBS):刺激强度为80%AMT,丛内刺激频率为50Hz,丛间刺激频率为5Hz;每丛爆发刺激包括3个连续脉冲,连续200丛无间歇刺激,共计600个脉冲,持续刺激时间40.4s。cTBS可诱发长时程抑制效应,抑制皮质兴奋性。TBS比传统rTMS治疗范式起效更快,只需要更短的刺激时间和较低的刺激强度,便可以引起与传统rTMS相同持续时间的皮质兴奋性变化^[11]。Maizey等^[12]比较了不同TMS刺激模式单脉冲、双脉冲、rTMS、TBS之间副作用发生率差异,研究发现TBS副作用发生率较其他模式刺激更低,原因可能与TBS的刺激强度较低有关。

2 TBS对失语症患者视图命名的治疗

目前研究表明,脑卒中后失语症恢复可能与3种大脑半球神经兴奋性变化最为相关:①左侧半球病变区及病变周围区对语言相关功能区重建;②右侧非优势半球语言功能镜像区的激活、重组;③右侧非优势半球语言功能镜像区的过度激活干扰失语症语言功能的恢复。这些机制并非相互排斥,可能在失语症患者语言恢复过程中交互作用。NIBS对失语

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.11.024

1 首都医科大学宣武医院,100053; 2 通讯作者

第一作者简介:张大华,男,主管治疗师; 收稿日期:2020-11-02

1582 www.rehabi.com.cn

症的治疗效果取决于该项技术在卒中后语言功能区重组过程中可以诱导神经可塑性改变^[13]。基于上述失语症恢复机制,近年来TBS在脑卒中后失语症的恢复方面取得了显著效果^[14]。本文从3种刺激模式对治疗失语症患者图片命名的效果进行综述,详细阐述了3种刺激模式下对失语症患者视图命名改善情况。

2.1 iTBS刺激病灶侧对视图命名的疗效

功能神经影像学研究表明,左半球语言功能残留区的再募集可能是失语症患者语言功能恢复的关键^[15-17]。虽然在语言任务执行过程中右半球语言功能镜像区兴奋性增强可能是一种补偿性功能重组,但其代偿作用不如左半球大脑残留区的再募集有效^[18]。基于该失语症恢复机制有研究对8例恢复期失语症患者进行iTBS治疗研究,通过功能神经影像扫描确定病变残存神经元最兴奋点作为刺激靶点,其中7例患者刺激靶点位于左半球额下回后部。iTBS治疗1次/天,连续10d,研究发现iTBS刺激后患者波士顿命名测验和皮博迪图片词汇测验检查视图命名成绩均显著提高,同时发现iTBS刺激后,神经功能影像显示双侧大脑半球语言功能相关脑区的兴奋性从右半球向左半球转移,研究认为治疗后患者大脑皮质功能的变化与语言功能的改善有很强的相关性,这些结果进一步揭示了iTBS治疗后大脑半球皮质兴奋性改变,从而使得失语症患者语言功能得到改善^[19]。Jerzy P. Szaflarski JP等^[20]对12例发病1年以上的失语症患者进行iTBS研究,功能神经影像扫描确定左半球额下回后部残存语言区为靶点(如Broca区),iTBS治疗1次/天,连续10d,2周后语言功能评估发现波士顿命名测试成绩显著提高,该研究中受试患者均发病1年以上,可排除患者自发恢复的可能。该研究再次证明iTBS刺激对患者左半球额下回后部语言残存区兴奋性刺激可提高脑卒中后恢复期失语症患者的视图命名能力。

综上,iTBS刺激优势半球左半球额下回后部残存神经元能够有效的改善失语症患者的视图命名能力,且治疗过程中无不良反应发生。但TMS具有较高的空间分辨率,对刺激靶点的选择和定位准确性要求较高,上述研究中均采用功能影像学将残存区域最兴奋点作为刺激靶点来进行治疗,并采用神经导航定位方法进行精确定位,这可能是该项治疗技术通过刺激优势半球残存神经元提高失语症患者命名能力取得显著效果的关键。但是该治疗定位方法操作难度大,且造价昂贵,也可能限制TBS在临床中应用。同时,上述研究中纳入的患者失语症严重程度较轻(如:运动性失语、命名性失语),但是对于损伤面积较大、失语症损伤

2.2 cTBS刺激健侧大脑对视图命名的疗效

根据语言产生加工半球间抑制假说,左半球语言功能区损伤导致右半球语言功能镜像区从胼胝体抑制中释放,右半

球功能的重组和过度兴奋抑制了受损侧语言优势半球的功能再募集,从而干扰了失语症患者语言功能的恢复^[21-23]。根据这一假说,有研究使用TMS对右半球三角部(the right pars triangularis, rPtr)实施抑制性刺激调节双侧大脑半球语言功能平衡,失语症患者图片命名成绩显著提高^[24-25]。

有研究对发病不同时期的脑卒中后失语症患者进行功能影像学扫描发现,非优势侧半球在失语症恢复中的作用随脑卒中发病时间的不同而不同^[26]。是否发病时长会影响cTBS对失语症命名能力的治疗效果? Kindler等^[27]对发病0.5—57个月到18例失语症患者随机分为试验组和对照组,试验组采用cTBS刺激rPtr,对照组采用假刺激治疗,定位方法采用10—20脑电图国际定位法。研究结果表明cTBS组的图片命名成绩显著优于假刺激组,命名反应时间显著缩短。该研究中纳入的患者发病时长在0.5—57个月,包括了亚急性期和恢复期的患者,研究发现对cTBS治疗效果最好的是脑卒中发病4.7个月的患者,表明cTBS对亚急性期失语症患者治疗效果最佳。虽然该研究证明了cTBS刺激rPtr能够改善失语症患者的图片命名能力,但是没有对治疗前后语言功能网络进行功能神经影像扫描,没有进一步揭示cTBS刺激前后语言功能网络的变化情况。2019年有项研究对2例慢性失语症患者进行为期10d的cTBS治疗,刺激部位为rPtr,其中1例患者是命名性失语,为轻度失语症;另1例是完全性失语,为重度失语症。治疗10次后和3个月的时候分别对患者语言功能和生活质量进行评估。研究结果显示,在治疗后和随访阶段,发现轻度失语症患者(命名性失语)在治疗后和随访阶段患者在理解和语言表达方面表现均显著提高。而另1例重度失语症患者(完全性失语)的图片命名能力在治疗后和随访中呈现降低趋势。该2例患者均为恢复期,可排除自发言语功能恢复的影响,重度失语症患者出现语言功能降低的原因可能是由于该研究中完全性失语症患者左侧大脑损伤面积较大,左半球残存语言功能区保留较少无法进行有效的语言功能再募集,而右侧大脑语言功能镜像区的功能重组是有利于语言功能的恢复,该研究中采用cTBS对右侧大脑进行抑制性刺激干扰了右侧大脑语言功能的重组从而导致语言功能的下降。研究结果表明,rPtr的cTBS有可能改善恢复期卒中后失语症患者的语言功能,但患者的损伤面积、部位和失语症类型也应该纳入考虑范围^[28]。为了进一步研究cTBS刺激rPtr改善失语症患者命名能力的有效性,Harvey等^[29]对11例恢复期失语症患者进行研究,研究中对患者图片命名能力的评估不仅记录患者图片命名障碍的严重程度,同时也记录命名错误类型(例如:语音性错语、语义性错语),cTBS对rPtr刺激后研究发现,失语症患者的图片命名错误中的语音性错语显著减少。词的产生有两个加工阶段:首先是词汇语义到词形转换(从语义到词汇的映射),然

后是词形的语音转换(从词汇到语音的映射)^[30-31],研究认为cTBS刺激rPTr是通过加强词汇检索过程中的语音加工来改善患者的图片命名能力,这表明cTBS刺激rPTr对改善命名障碍局限于此处理阶段的患者治疗效果最好。

综上,cTBS在失语症的治疗效果不一,有待进一步探索。研究发现多种因素影响cTBS治疗效果,例如发病的时长、损伤部位及大小和失语症类型等,临床应用中失语症患者的上述影响因素充分考虑将有助于正确选择TBS的治疗方案,提高cTBS刺激rPTr治疗失语症患者的有效性。刺激靶点定位方面,cTBS刺激右侧大脑对定位的精确性相比iTBS要求较低,多采用简易的10—20脑电图定位法,这可能是由于右侧大脑半球无病灶损伤的原因。在治疗失语症图片命名能力方面,失语症患者图片命名障碍的具体表现也应关注,是词形转换障碍导致,还是语音转换的问题,这也可能是cTBS刺激rPTr改善患者命名能力的重要影响因素。

2.3 TBS刺激双侧大脑对视物命名疗效

基于上述双侧大脑半球语言加工平衡理论,有研究对1例发病17个月的基底节受损的运动性失语症患者进行双侧大脑TBS治疗。采用10—20国际脑电图定位法确定F7、F8位点作为刺激靶点,分别采用iTBS、cTBS进行刺激,连续刺激5d,治疗后波士顿图命名评估发现命名正确率显著提高,语言流畅性也显著提高,在治疗完成后2周,对患者随访研究发现,该患者语言功能依然有明显提高,研究认为双侧TBS对调节双侧大脑皮质语言网络有一定调节作用,对恢复期非流利性失语症患者语言产生有较快和明显的提高^[32]。该研究中患者损伤位于左侧基底节区,皮质保存完整,研究采用10—20脑电图定位可准确定位皮质语言功能区,TBS刺激有可能激活优势侧半球残存区未激活的语言网络。

该研究属于单病例个案研究,纳入患者为发病17个月的失语症患者,可排除自发恢复对cTBS治疗效果的影响,但需要进一步扩大样本量确定实验的准确性。该研究中对双侧大脑采用不同TBS刺激方式,无法确认在语言功能恢复中哪种刺激模式发挥了主要作用,也无法确认该种双侧大脑的刺激模式是否优于单侧刺激模式,这有待进一步增加样本量来验证。

3 小结

TBS相对于传统的rTMS有着刺激时间短、刺激强度低、脉冲数少等独特的优势,是一种极具潜力的NIBS技术^[33]。目前TBS对失语症治疗方法还处于相对起步阶段,有多种因素影响TBS对失语症治疗效果,如脑卒中发病时长、失语症类型、刺激部位、经颅磁刺激模式以及是否与SLT联合治疗^[34],甚至年龄、性别和基因也会影响TBS的临床效果^[35]。由于损伤部位、程度及病程的不同,有学者认为仅“代偿模

型”或“竞争性模型”都不能完全解释所有脑卒中患者的功能恢复模式,他们结合上述两种模型,将损伤程度考虑在内,提出了新的“双向平衡,恢复模型”(the bimodal balance, recovery model)^[36]。这一模型认为,患侧大脑组织损伤较轻、结构残留较多,往往有较好的功能恢复,对这部分患者来说,大脑两半球间的兴奋性越平衡,则越有利于失语症的恢复^[37]。因此临床治疗中仅简单采用双半球平衡理论解释失语症的恢复,并指导iTBS在失语症的临床应用,可能是对右半球在失语症恢复中的作用的一种过于简化的看法,导致治疗效果不同。

因此,iTBS对卒中后失语症视图命名治疗效果的失败或成功可以归因于外部和/或内在的治疗因素,临床治疗中需要根据失语症患者实际情况,制定个性化的治疗方案。

参考文献

- [1] Alexander MP, Hillis AE. Aphasia[M].Handb Clin Neurol, 2008,88:287—309.
- [2] Coslett HB. Neurobiology of language[M]. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Inc,2016:1035—1054.
- [3] Muller PA, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: a review of literature[J]. Brain Stimul,2012,5(3):320—329.e27.
- [4] Kapoor A. Repetitive transcranial magnetic stimulation therapy for post-stroke non-fluent aphasia: a critical review[J]. Top Stroke Rehabil,2017,24(7):547—553.
- [5] Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation[J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl,1999,51:3—21.
- [6] Yu F, Tang X, Hu R, et al. The after-effect of accelerated intermittent theta burst stimulation at different session intervals[J]. Front Neurosci,2020,14:576.
- [7] Philip NS, Barredo J, Aiken E, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation for posttraumatic stress disorder[J]. Am J Psychiatry,2019,176(11):939—948.
- [8] Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex[J]. Neuron, 2005, 45(2): 201—206.
- [9] Diekhoff-krebs S, Pool EM, Sarfeld AS, et al.Interindividual differences in motor network connectivity and behavioral response to iTBS in stroke patients[J].Neuroimage Clin, 2017,15:559—571.
- [10] Suppa A, Huang YZ, Funke K, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects[J]. Brain Stimul,2016,9(3):323—335.
- [11] Blumberger DM, Vila-Rodriguez F, Thorpe KE, et al. Ef-

- fectiveness of theta burst versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression (THREE-D): a randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2018,391(10131):1683—1692.
- [12] Maizey L, Allen CP, Drvinis M, et al. Comparative incidence rates of mild adverse effects to transcranial magnetic stimulation [J]. *Clin Neurophysiol*, 2013,124(3):536—544.
- [13] Griffis JC, Nenert R, Allendorfer JB, et al. Interhemispheric plasticity following intermittent theta burst stimulation in chronic poststroke aphasia[J]. *Neural Plast*, 2016: 4796906.
- [14] 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.
- [15] Szaflarski JP, Allendorfer JB, Banks C, et al. Recovered vs. not-recovered from post-stroke aphasia: the contributions from the dominant and non-dominant hemispheres[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2013,31(4):347—360.
- [16] Hartwigsen G, Saur D. Neuroimaging of stroke recovery from aphasia - insights into plasticity of the human language network[J]. *Neuroimage*, 2019,190:14—31.
- [17] 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.
- [18] Flavia M, Claudia A, Lorella M, et al. Early aphasia rehabilitation is associated with functional reactivation of the left inferior frontal gyrus[J]. *Stroke*, 2014,45(2):545—552.
- [19] Griffis JC, Nenert R, Allendorfer JB, et al. Interhemispheric plasticity following intermittent theta burst stimulation in chronic poststroke aphasia[J]. *Neural Plast*, 2016: 4796906.
- [20] Szaflarski JP, Griffis J, Vannest J, et al. A feasibility study of combined intermittent theta burst stimulation and modified constraint-induced aphasia therapy in chronic post-stroke aphasia[J]. *Restor Neurol Neurosci*, 2018,36(4):503—518.
- [21] Keser Z, Sebastian R, Hasan KM, et al. Right hemispheric homologous language pathways negatively predicts post-stroke naming recovery[J]. *Stroke*, 2020,51(3):1002—1005.
- [22] Philip NS, McLaughlin NC, Carpenter LL, et al. Transient aphasia induced by intermittent theta burst stimulation [J]. *Brain Stimul*, 2020,13(4):941—942.
- [23] Sebastianelli L, Versace V, Martignago S, et al. Low-frequency rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients: a systematic review[J]. *Aeta Neurol Scand*, 2017,136(6):585—605.
- [24] Harvey DY, Podell J, Turkeltaub PE, et al. Functional reorganization of right prefrontal cortex underlies sustained naming improvements in chronic aphasia via rTMS[J]. *Cogn Behav Neurol*, 2017,30(4):133—144.
- [25] Stockert A, Wawrzyniak M, Klingbeil J, et al. Dynamics of language reorganization after left temporo-parietal and frontal stroke[J]. *Brain*, 2020,143(3):844—861.
- [26] Georgiou A, Konstantinou N, Phiniketos I, et al. Neuro-navigated theta burst stimulation for chronic aphasia: two exploratory case studies[J]. *Clin Linguist Phon*, 2019,33(6): 532—546.
- [27] Kindler J, Schumacher R, Cazzoli D, et al. Theta burst stimulation over the right Broca's homologue induces improvement of naming in aphasic patients[J]. *Stroke*, 2012,43(8):2175—2179.
- [28] Dell GS, Schwartz MF, Martin N, et al. Lexical access in aphasic and nonaphasic speakers[J]. *Psychol Rev*, 1997, 104(4):801—838.
- [29] Harvey DY, Mass JA, Shah-Basak PP, et al. Continuous theta burst stimulation over right pars triangularis facilitates naming abilities in chronic post-stroke aphasia by enhancing phonological access[J]. *Brain Lang*, 2019,192:25—34.
- [30] Schepens J, Hout R, Jaeger TF. Big data suggest strong constraints of linguistic similarity on adult language learning [J]. *Cognition*, 2020,194:104056.
- [31] Dial H, Martin R. Evaluating the relationship between sub-lexical and lexical processing in speech perception: evidence from aphasia[J]. *Neuropsychologia*, 2017,96:192—212.
- [32] Akabogu J, Nnamani A, Otu MS, et al. Efficacy of cognitive behavior language therapy for aphasia following stroke: implications for language education research[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2019,98(18):e15305.
- [33] Nissim NR, Moberg PJ, Hamilton RH. Efficacy of noninvasive brain stimulation (tDCS or TMS) paired with language therapy in the treatment of primary progressive aphasia: an exploratory meta-analysis[J]. *Brain Sci*, 2020,10(9):597.
- [34] Latorre A, Rocchi L, Berardelli A, et al. The use of transcranial magnetic stimulation as a treatment for movement disorders: a critical review[J]. *Mov Disord*, 2019, 34(6): 769—782.
- [35] Di Pino G, Pellegrino G, Assenza G, et al. Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation[J]. *Nat Rev Neurol*, 2014,10(10):597—608.
- [36] 汤昕未, 胡瑞萍, 朱玉连, 等. 间歇性θ短阵脉冲刺激对脑卒中后运动功能障碍的影响[J]. *中国康复医学杂志*, 2018, 33(12): 1410—1415.
- [37] 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.