

·病例报告·

患侧角回重复经颅磁刺激治疗脑梗死后古茨曼综合征的个案报告*

范晨雨¹ 张敬军¹ 刘 罡¹ 贾晋瑄¹ 曹 悦¹ 杨 青¹ 王婷玮¹ 吴军发¹ 李浩正¹ 吴 毅^{1,2}

古茨曼综合征(Gerstmann syndrome)的临床表现为手指失认、计算不能、书写障碍、左右定向力障碍,可伴有失语^[1]。该综合征常见于优势大脑半球顶下小叶损伤的患者,以右利手的左侧角回损伤患者为主^[2]。脑卒中后古茨曼综合征是脑卒中后认知功能障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)的一种特殊类型,可采用包括危险因素干预、药物治疗和认知训练的综合治疗^[3]。然而,PSCI患者的异质性较大,包含经典药物、认知训练的综合治疗对部分患者的疗效欠佳。如何将无创神经调控技术引入PSCI的综合治疗体系,在精准评定、干预的基础上,制定、优化个体治疗方案是本研究需要探讨的问题。

本研究以1例脑梗死后6个月的古茨曼综合征患者为例,探究将重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)引入PSCI综合治疗体系的治疗效果。患者于脑梗死后6个月入院,存在典型古茨曼综合征表现,曾于当地康复医院进行药物治疗、认知训练,效果欠佳。本研究在药物治疗的基础上,使用高频rTMS提高患侧脑皮质兴奋性,随后进行特定认知域的认知训练。同时,我们在认知相关量表评定的基础上,使用功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)评定患者治疗过程中大脑静息态功能连接变化。康复治疗4周后,患者古茨曼综合征的症状和体征明显改善。

本文主要从临床疗效、脑功能网络变化两方面探讨患侧角回高频rTMS改善脑梗死后古茨曼综合征症状和体征的可行性。

1 病例资料

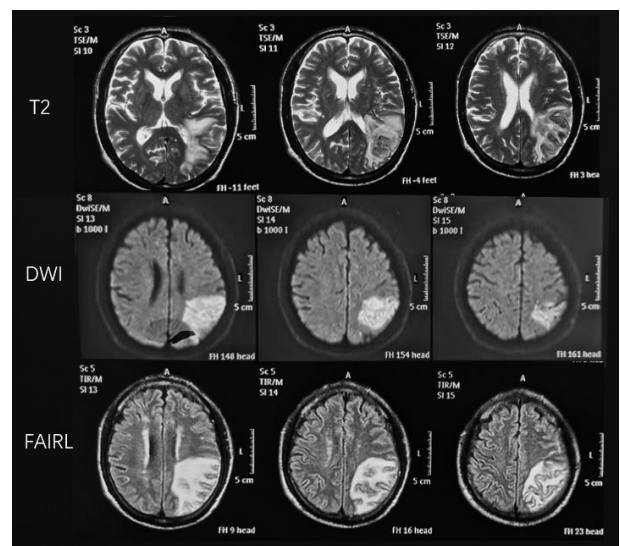
患者男性,61岁,于2019年9月29日出现言语不利伴右侧肢体活动迟缓,送至急诊。头颅CT示:“左侧顶枕叶大面积梗死”。收入当地医院神经内科病房,头颅MRI示:“左侧顶枕叶大面积梗死”(图1)。行调节脂代谢、抗血小板聚集、营养脑细胞、改善脑循环等治疗后,病情稳定。患者曾于当地康复医院进行康复治疗,采用药物治疗、认知训练的方式治疗认知障碍。因认知障碍治疗效果欠佳,为求进一步治

疗,于2020年3月31日收住我科病房。

入院评定发现,患者四肢肌力、肌张力、运动、平衡功能基本正常,头面部及肢体均无感觉异常。患者的主要功能障碍为失读、失写、计算障碍、记忆障碍、空间时间定向力障碍,伴有感觉性失语。根据患者认知功能障碍、影像学特点,诊断为脑梗死后古茨曼综合征。患者的基础疾病有高血压、2型糖尿病、高脂血症。脑梗后服药规律,血压、血糖、血脂控制良好。

经过4周康复治疗,患者认知功能明显改善,于2020年4月30日出院。该研究已获得复旦大学附属华山医院伦理委员会批准,批件号(2019)临审第(416)号。患者本人签署知情同意书。

图1 患者头颅MRI



2 康复评定

2.1 量表评定

入院、出院时,采用简易精神状态量表(mini-mental state examination MMSE)、西方成套失语测验(western

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2020.11.019

*基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2001700);上海市临床重点专科项目(shslczdzk02702);上海市科学技术委员会项目(17411953900)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 通讯作者
第一作者简介:范晨雨,女,博士研究生;收稿日期:2020-07-11

aphasia battery, WAB)评定患者的认知、语言功能。

2.2 fNIRS 评定

使用40通道fNIRS成像设备NirSmart(丹阳慧创,中国)采集患者rTMS干预前、后即时及长期的静息态脑功能活动数据,分析脑网络变化。近红外光有两个不同的波长(760, 850nm),采样频率为10Hz,可实时检测受试者大脑中脱氧血红蛋白和含氧血红蛋白的浓度变化。fNIRS采集头帽基于10/20国际标准导联系统设计,共有24个探头,16个光源,组成40个通道。头帽探头与光源间距离为30mm,覆盖了受试者双侧前额叶、运动皮质、颞叶、枕叶。

rTMS干预前,受试者在舒适坐位安静5min后佩戴头帽,闭眼静坐,避免有规律的思考,采集6min静息态数据;rTMS干预后,受试者即刻佩戴头帽,采集6min静息态脑网络。

3 综合治疗方案

3.1 药物治疗

给予患者厄贝沙坦、氨氯地平控制血压,阿卡波糖、二甲双胍控制血糖,阿托伐他汀调节血脂代谢,阿司匹林抗血小板聚集,艾司西酞普兰改善情绪,盐酸美金刚改善认知。

3.2 rTMS 干预

采用YRD CCY-IA型磁场刺激仪(依瑞德,中国)和圆形线圈对患者进行干预。通过定位帽将刺激点定位到患侧角回,将线圈拍中心置于刺激点,线圈拍面与颅骨表面相切。设置刺激强度30%,频率10Hz,刺激个数30,刺激时间3s,间隔时间8s,重复次数25,总刺激个数750。每天干预1次,每周5天,共干预20次。

3.3 认知训练

rTMS干预后,患者在言语治疗师的指导下进行认知语言训练。认知语言训练主要包括记忆力训练、注意力训练、视空间训练、逻辑推理能力训练、执行能力训练、阅读书写训练。其中,记忆力训练包括人脸记忆、数字记忆、图片记忆匹配、故事再现;注意力训练包括注意记忆、选择性记忆、辨别颜色;视空间训练包括方向辨别、变换方向;逻辑推理训练包括数字求和、简单算术、规则摸索、简单加减乘除运算;执行能力训练包括路线规划、简单任务执行、随机应变、拼图训练;阅读书写训练包括阅读故事、抄写语句、改写故事、听写语句。

患者每天在言语治疗师的指导下进行60min训练,每周5次,共干预20次。回到病房后,患者要在家属的陪伴下完成3个小时认知言语训练的任务,持续4周。

4 数据处理与统计学分析

4.1 近红外静息态数据处理

预处理在NirSpark软件中Preprocess模块进行。首先,设定信号标准差阈值为6,峰阈值为0.5,采用样条插值方法

识别、去除运动伪迹。然后,用0.01—0.1Hz的带通滤波过滤心跳、呼吸、梅尔波等引起的噪声。最后,将路径差分因子设定为-6到6,根据修正Beer-Lambert定律计算出(oxygenate hemoglobin, HbO)、脱氧血红蛋白(deoxygenate hemoglobin, HbR)的浓度。

静息态功能连接分析(functional connectivity, FC)在NirSpark软件中Network模块进行。在NirSpark软件中,提取受试者各时间点的静息态数据,统计时间序列上各脑区HbO含量,计算各通道、脑区时间序列上HbO的皮尔森相关系数,定义该相关系数为相应通道、脑区间的静息态功能连接强度。

4.2 统计学分析

用配对样本秩和检验比较入院时rTMS前、后,出院时rTMS前、后,出、入院rTMS前各脑区间功能连接强度,分别比较半球内、半球间功能连接的差异。当 $P < 0.05$ 时,表示二者差异有显著性意义。

5 结果

5.1 认知和语言功能评定结果

MMSE是认知障碍的总体筛查量表,可以反映患者的整体认知水平,满分30分,得分越高表示认知功能越好。患者入院时MMSE评分17分,出院时27分。其中定向力从4分提升至10分,注意力和计算能力从1分提升至3分,语言能力从7分提升至9分。见表1。

WAB是广泛用于失语症检查的方法,量表内容可反映患者认手指、计算、书写、左右定向力能力。入院时,患者WAB评定得分为:自发言语14分(满分20分),听理解163分(手指指认1分,满分5分;左右指认1分,最高7分),复述90分,命名92分,阅读82.5分,书写54分(满分100分),运用43分(最高60分),结构分23分(计算10分,满分24分)。计算得出,患者失语商88.7分,操作商23.32分,皮质商75.82分。经过4周康复治疗,患者WAB评定的自发言语为满分20分,听理解196分(其中手指指认满分5分;左右指认为满分7分),复述100分,命名97分,阅读99分,书写89分,运用58分,结构63分(计算为满分24分)。经计算,患者康复治疗后失语商99分,操作商123.87分,皮质商183.17分,提示患者古茨曼综合征相关症状(手指失认、左右定向力障碍、计算障碍、书写障碍、失语)明显改善。见表2。

5.2 fNIRS 评定结果

分别比较患者出、入院时rTMS前后,半球内、半球间皮尔森相关系数的变化。rTMS即刻、长期干预,均可引起患者半球内、半球内皮尔森相关系数的下降趋势。其中,右半球内皮尔森相关系数在出、入院时rTMS即刻干预后显著下降,长期rTMS干预后显著下降;左半球内的皮尔森相关系数在

rTMS长期干预、入院时即刻rTMS干预有显著下降,出院rTMS即刻干预后呈下降趋势,无显著性意义。在NirSpark软件的Network模块中分析各脑区间静息态功能连接,发现rTMS即刻、长期干预均可使脑区间功能连接呈下降趋势(图2)。

6 讨论

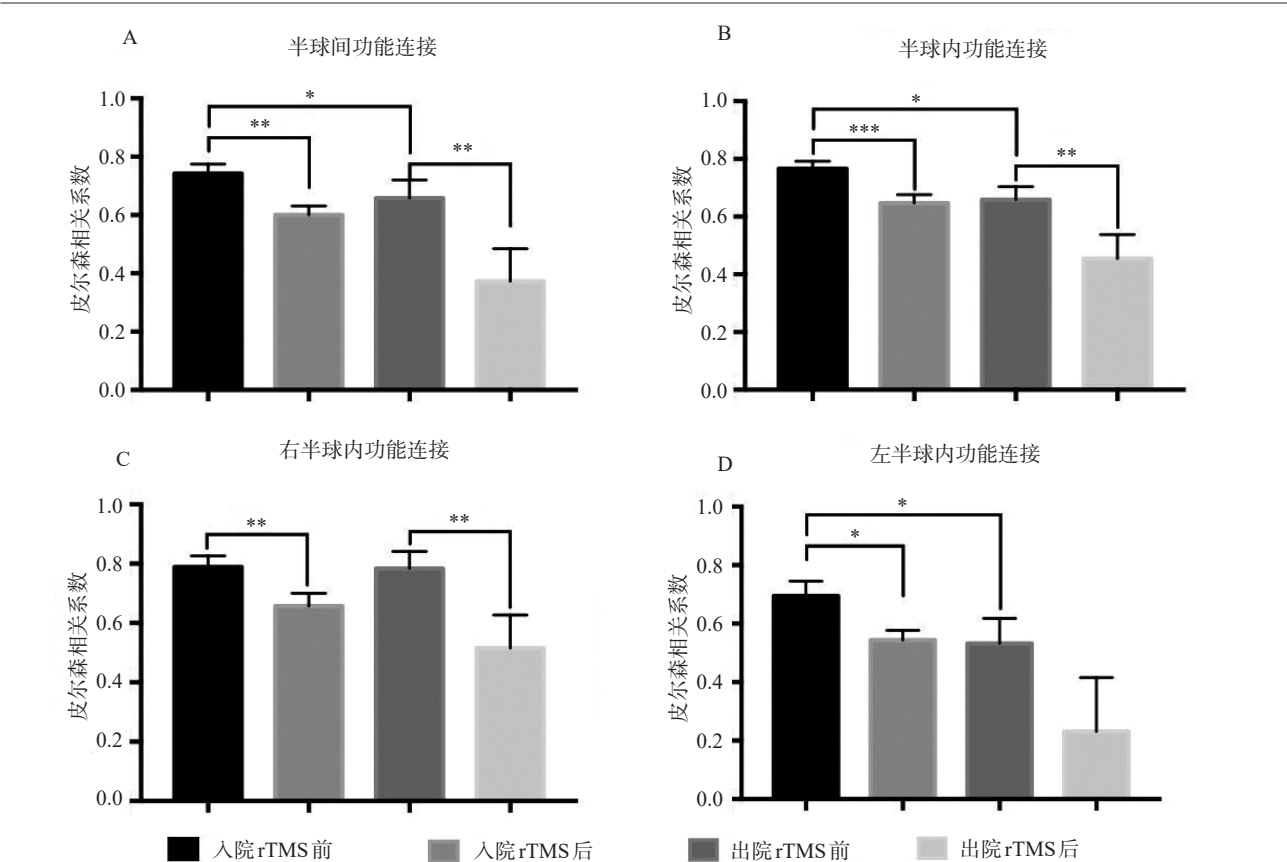
古茨曼综合征是脑卒中后优势大脑半球顶下小叶皮质下失连接引起的认知功能障碍综合征^[4],有手指失认、计算不

能、书写障碍、左右定向力障碍4种典型症状。如何促进皮质下失连接恢复或促进梗死灶周围皮质对相关认知功能进行代偿,是目前古茨曼综合征的康复治疗应重点考虑的问题。古茨曼综合征的治疗方案为药物干预及针对损伤认知域进行认知训练的综合治疗,未见无创神经调控的相关研究。本例患者为左侧顶枕叶大面积梗死后6个月,古茨曼综合征相关症状严重,且前期综合治疗效果欠佳。因此,我们在认知训练的基础上进行患侧角回高频rTMS干预,以期增

表1 患者出、入院时MMSE量表评分		
	入院MMSE评分	出院MMSE评分
时间定向	1	5
地点定向	3	5
语言即刻记忆	3	3
注意和计算	1	3
短时记忆	2	2
物体命名	2	2
语言复述	1	1
阅读理解	1	1
语言理解	2	3
言语表达	1	1
图形插画	0	1
总分	17	27

表2 患者出、入院时WAB量表评分		
	入院WAB评分	出院WAB评分
自发言语	14	20
听理解	163	196
复述	90	100
命名	92	97
阅读	82.5	99
书写	54	89
运用	43	58
结构分	23	63
失语商	88.7	99
操作商	23.32	123.87
皮质商	75.82	183.17

图2 半球内、半球间皮尔森相关系数对比



注: * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$;

加梗死灶周围皮质兴奋性^[5],增强认知训练的效果,促进患者认知功能的康复。

高频rTMS可以诱导患者大脑产生长时程增强样的可塑性,兴奋梗死灶周围大脑皮质,通过增加梗死灶周围皮质的代偿改善功能障碍,对脑卒中后认知功能障碍有治疗效果^[6]。功能连接为不同脑区之间血氧信号在静态低频波动下的动态同步性,可反映脑区间的功能协同或拮抗。rTMS干预可以通过调控脑卒中患者异常功能连接来改善患者的功能障碍^[7],且rTMS的调控方向与受试者本身的功能连接情况密切相关^[8]。fNIRS是一种无创脑功能评定设备,可以通过检测大脑血氧浓度反映神经活动,具有经济实惠、成像速度快、抗运动干扰能力强的特点^[9],适用于康复医学科门诊、病房的脑功能评定。因此,fNIRS可以在rTMS干预前、后快速评定患者大脑功能连接情况,为rTMS干预的精准康复方案提供评定依据^[10]。

该患者入院时存在古茨曼综合征,经过4周的康复治疗后古茨曼综合征明显改善。fNIRS发现,rTMS的即刻、长期干预,均可引起患者全脑半球内、半球间静息态脑网络功能连接下降。既往研究证实,高频的rTMS主要通过提高大脑皮质兴奋性,增加大脑在任务状态下的血氧含量^[9]。我们的前期研究发现,无创神经调控可以通过调控两侧半球的功能连接调节神经活动^[11]。因此,该结果提示,rTMS对该患者认知功能的促进可能通过调节左半球的自发神经信号,使左半球兴奋性增加、右半球对左半球的抑制性减弱,从而使左半球内、半球间的神经信号动态同步性减弱,半球内、半球间功能连接减弱。

脑梗死后静息态的功能连接与患者卒中的时间、脑损伤程度关系密切^[12]。该病例作为慢性期脑梗死后认知功能恢复的个案对优化治疗方案有提示意义,但该方案的推广仍需要大样本的研究进一步证实。在该病例中,我们仅评定患者入院和出院时的静息态脑网络变化,未进行长期随访评定。然而,患者rTMS即刻、长期干预的趋势一致,提示评定结果反映患者总体脑功能变化情况。此外,我们的fNIRS评定使用标准头帽,未精确覆盖角回。但是,fNIRS评定发现,rTMS的即刻、长期干预可以引起全脑功能连接下降,并不局限在某一脑区。今后可以针对患者脑损伤的部位设计个性化头帽,进行更精准的fNIRS评定。

该病例报告为慢性期脑卒中古茨曼综合征的患者,提供了一个可能有效的治疗方案,同时揭示了认知功能改善相关的静息态脑功能变化。未来大样本的研究可以进一步确定该方案的有效性。

参考文献

- [1] Josef G. Syndrome of finger agnosia, disorientation for right and left, agraphia and acalculia[J]. Archives of Neurology & Psychiatry, 1940,44(2):398—408.
- [2] Rusconi E. Gerstmann Syndrome: Historic and Current Perspectives[M]. Netherlands: Elsevier Health Sciences, 2018.395—411.
- [3] Mijajlović D, Pavlović A, Brainin M, et al. Post-stroke dementia: a comprehensive review[J]. BMC Medicine, 2017,15(1):11.
- [4] Kleinschmidt A, Rusconi E. Gerstmann meets Geschwind: a crossing (or kissing) variant of a subcortical disconnection syndrome?[J]. The Neuroscientist, 2011,17(6):633—644.
- [5] Curtin A, Sun J, Ayaz H, et al. Evaluation of evoked responses to pulse-matched high frequency and intermittent theta burst transcranial magnetic stimulation using simultaneous functional near-infrared spectroscopy[J]. Neurophotonics, 2017,4(4):41405.
- [6] Po-Yi T, Wang-Shen L, Kun-Ting T, et al. High-frequency versus theta burst transcranial magnetic stimulation for the treatment of poststroke cognitive impairment in humans[J]. Journal of Psychiatry & Neuroscience, 2020,45(4):262—270.
- [7] Borich R, Wolf L, Tan Q, et al. Targeted neuromodulation of abnormal interhemispheric connectivity to promote neural plasticity and recovery of arm function after stroke: a randomized crossover clinical trial study protocol[J]. Neural Plasticity, 2018,2018:9875326.
- [8] Gießing C, Alavash M, Herrmann CS, et al. Individual differences in local functional brain connectivity affect TMS effects on behavior[J]. Scientific Reports, 2020,10(1):10422.
- [9] Chen WL, Wagner J, Heugel N, et al. Functional near-infrared spectroscopy and its clinical application in the field of neuroscience: advances and future directions[J]. Frontiers in Neuroscience, 2020,14:724.
- [10] Curtin A, Tong S, Sun J, et al. A systematic review of integrated functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) and transcranial magnetic stimulation (TMS) studies[J]. Frontiers in Neuroscience, 2019,13:84.
- [11] Hu R, Zhu Y, Tang X, et al. Continuous theta burst stimulation inhibits the bilateral hemispheres.[J]. Neuroscience Letters, 2017,657:134—139.
- [12] Hordacre B, Goldsworthy MR, Welsby E, et al. Resting state functional connectivity is associated with motor pathway integrity and upper-limb behavior in chronic stroke[J]. Neuro-rehabilitation and Neural Repair, 2020,34(6):547—557.