

Ausgabe/édition 3/2012 VOL. 33
ISSN 1664-8595



Die Stimme für sprachlose Menschen.
Donnons la parole à ceux qui l'ont perdue.
La voce di chi ha perso la parola.



Aphasie

und verwandte Gebiete
et domaines associés

ORIGINALBEITRÄGE – ARTICLES

- Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bei (post-akuter) Aphasie
(Ilona Rubi-Fessen, Alexander Hartmann, Thomas Rommel)
- Theta-Burst-Stimulation, ein neuer Ansatz im Behandlungskonzept der Aphasie?
(Rahel Schumacher, Susanne Zürrer, Thomas Nyffeler, René M. Müri)
- LA TMS comme outil thérapeutique pour les aphasies?
(Ayse At)
- Studio di due casi: la denominazione orale di verbi è facilitata dalla produzione di gesti nell'afasia globale?
(Doris Verdecanna)

Repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bei (postakuter) Aphasie

Ilona Rubi-Fessen, Alexander Hartmann & Thomas Rommel

Zusammenfassung:

Im vorliegenden Artikel wird die zunehmende Bedeutung der Kombination herkömmlicher linguistisch-kognitiver Therapieverfahren bei Aphasie mit additiven neuromodulierenden Verfahren am Beispiel der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation (rTMS) beschrieben. Wir fassen die theoretischen Grundlagen zur Wirkweise und Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation sowie zum Rückbildungsverlauf bei Aphasie zusammen und gehen dabei insbesondere auf die Rolle der rechten Hemisphäre bei der Spracherholung und das Prinzip der interhemisphärischen Inhibition ein. Nach einer Darstellung des Standes der Forschung im Bereich rTMS bei Aphasie präsentieren wir aktuelle Verhaltensdaten aus unserer laufenden randomisierten verblindeten Studie, in der wir hemmende rTMS (1 Hz) über dem homologen Broca-Areal mit intensiver logopädischer Therapie im postakuten Stadium der Aphasie verbinden. Eine Auswertung von bislang 19 Patienten zeigt, dass sich Patienten, die zur Sprachtherapie zusätzlich eine rTMS-Stimulation über ihrem homologen Broca-Areal erhalten, im Vergleich zu einer Kontrollgruppe mit Scheinstimulation in verschiedenen Sprachtests zum Teil signifikant stärker verbessern. Diese Zwischenergebnisse werden im Kontext der aktuellen Forschung diskutiert.

Abstract:

This article describes the growing importance of combining standard linguistic-cognitive treatment of aphasia with supplementary neuromodulatory techniques like the repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). We summarize the theoretical background of function and application of transcranial magnetic stimulation, as well as of recovery from aphasia.

Furthermore, we focus on the role of the right hemisphere for post-stroke language recovery and the principle of transcallosal interhemispheric inhibition. We introduce current scientific findings to rTMS treatment for aphasia and present up-to-date behavioural data from our running randomized double-blind study. In this study we combine inhibitory rTMS (1Hz), stimulating the right-hemisphere homologue of Broca's area (pars triangularis), with intensive speech therapy for ten days during the post acute state of

aphasia. A preliminary analysis of 19 patients indicates that patients receiving rTMS above the right pars triangularis additional to the standard speech therapy showed a significantly better improvement in various language tests than a control group with sham stimulation. These results are discussed in the context of prevailing research.

Résumé:

Cet article décrit l'importance croissante que prend la combinaison des thérapies cognitivo-linguistiques traditionnelles dans l'aphasie avec des méthodes de neuromodulation, comme par exemple la stimulation transcrânienne répétitive (rTMS). Nous résumons ici les fondements théoriques du mode d'action et de l'application de la rTMS dans le traitement de l'aphasie et détaillons particulièrement le rôle de l'hémisphère droit dans la récupération du langage et le principe de l'inhibition interhémisphérique. Nous exposons l'état de la recherche dans le domaine de la rTMS dans l'aphasie. Nous présentons des données comportementales actuelles issues de notre étude en cours, randomisée en aveugle, dans laquelle nous combinons la rTMS inhibitrice (1 Hz) sur l'aire homologue droite de Broca avec de la thérapie logopédique intensive en phase post-aiguë de l'aphasie. Une pré-analyse chez nos 19 patients montre que les patients stimulés par rTMS sur l'aire homologue droite de Broca en combinaison avec leur thérapie logopédique s'améliorent davantage et de manière significative dans certains tests de langage, par rapport à un groupe contrôle avec une stimulation placebo. Ces résultats intermédiaires sont discutés dans le contexte de recherche actuel.

1. Einleitung:

Menschen mit Aphasie nach Schlaganfall sind häufig zeitlebens in ihren Aktivitäten und der Teilhabe im Alltag eingeschränkt. Deshalb ist die Verbesserung und Weiterentwicklung adäquater und effizienter Behandlungsmethoden der Aphasie eines der Hauptanliegen der klinischen Forschung im Bereich der klinischen Neurowissenschaften/Aphasiologie.

Aktuelle Effektivitätsstudien und Metaanalysen zur Wirksamkeit kognitiver Sprachtherapie belegen, dass Sprachtherapie wirksam ist, wenn sie mit ausreichender Intensität angeboten wird (Bhagal et al. 2003, Robey 1998, Basso et al. 2011).

Im Fokus behandlungsphasenorientierter therapeutischer Ansätze steht (vgl. Springer 2008, Huber et al. 2006) entweder die Reaktivierung sprachlichen Wissens, das Neuerlernen oder die Kompensation sprachlicher Fähigkeiten. Neben der Weiterentwicklung spezifischer kognitiver Behandlungsansätze wurde in den letzten Jahren zunehmend daran geforscht, ob und wie die klassischen Ansätze der Aphasietherapie sinnvoll z. B. mit Verfahren zur Neurostimulation kombiniert werden können, um die Effektivität der konventionellen Verfahren weiter zu verbessern. Als erfolgversprechende Verfahren haben sich hierbei die transkranielle Magnetstimulation (TMS) oder die transkranielle Gleichstromstimulation (tCDS) erwiesen.

2.1. Grundlagen der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist ein schmerzloses nicht invasives Verfahren, mit dem die kortikale Aktivierung fokal manipuliert werden kann. Dabei können einzelne Areale gezielt erregt oder gehemmt werden, wodurch sowohl kurzfristige als auch länger andauernde Veränderungen der Aktivierungsmuster des Gehirns erreicht werden können (s. u.). Bei der Anwendung werden mit einer Spule Magnetimpulse durch die intakte Schädeldecke auf den darunterliegenden Cortex appliziert. Diese Magnetimpulse induzieren im kortikalen Gewebe ein elektrisches Feld, was die Depolarisation von Axonen und die Auslösung von Aktionspotenzialen bewirkt. Diese Potenziale breiten sich über den stimulierten Kortex aus. Der TMS-Impuls kann als Einzelimpuls («single pulse»), aber auch als Reizserie gegeben werden. Die Applikation rasch und regelmässig aufeinanderfolgender Einzelstimuli wird als repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bezeichnet. Je nach Frequenz, Intensität und Dauer der Reizapplikation kann die kortikale Erregbarkeit gesteigert oder gehemmt werden. Die TMS wird heutzutage vor allem in drei wichtigen Bereichen eingesetzt:

(1) In der neurophysiologischen Funktionsdiagnostik, z. B. bei der Diagnostik zentralmotorischer Leitungsstörungen,

(2) in der experimentellen Hirnforschung, z. B. bei Untersuchungen zur zerebralen Konnektivität und (3) aufgrund ihres Potenzials zur Neuromodulation zunehmend in der klinisch-therapeutischen Anwendung, beispielsweise bei der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen oder zur Unterstützung der motorischen oder kognitiven Rehabilitation, auch nach Schlaganfall (Devlin & Watkins 2007).

2.2. Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation (TMS)

Die transkranielle Magnetstimulation wird in verschiedenen Protokolltypen appliziert. Die Impulse können einzeln (single-pulse-Protokoll, vgl. den Beitrag von A. At in dieser Ausgabe) oder in Reizserien (repetitive transkranielle Magnetstimulation rTMS) abgegeben werden. In unserer später beschriebenen Studie wenden wir das klinisch gut erprobte 1 Hz rTMS-Protokoll (z. B. Naeser 2005a) an, welches in zahlreichen Studien zu rTMS bei Aphasie (s. u.), aber auch bei psychiatrischen Erkrankungen, etwa bei der Behandlung auditiver Halluzinationen eingesetzt wurde (Klein et al. 1999a,b, Hoffmann et al. 2003). In diesem Protokoll werden für zehn Sitzungen innerhalb von zwei Wochen niederfrequente (hemmende) rTMS-Impulse mit der Frequenz von 1 Hz für 20 Minuten (1200 Impulse) bei einer Sti-

mulusintensität von 90% der individuellen Reizschwelle des motorischen Handareals appliziert. In den letzten Jahren wurden rTMS-Protokolle mit komplexen zeitlichen Stimulationsmustern entwickelt, wie die repetitive Doppelpulsstimulation (Doppelpuls-rTMS) oder die von Huang et al. (2005) entwickelte Theta Burst Stimulation (TBS, vgl. den Artikel von Schumacher et al. in dieser Ausgabe).

Um eine spezifische Region zu stimulieren, wird die meist achtförmige Spule über der entsprechenden «region of interest» (ROI) platziert. Zur Lokalisation dieser Stimulationspunkte können unterschiedliche Navigationsmethoden gewählt werden. Etabliert ist die Orientierung an dem internationalen 10-20 EEG System oder der «surface distance measurements-Method» (SDM, Weiduschat et al. 2009). Die genaueste Positionierung der Spule gelingt jedoch mit technisch aufwändigen stereotaktischen Neuronavigationssystemen. Zur Bestimmung der geeigneten Stimulusintensität wird in den im Bereich Aphasie verwendeten Protokollen üblicherweise die individuelle motorische Erregbarkeitsschwelle (resting motor threshold) des motorischen Handareals bestimmt.

Die transkranielle Magnetstimulation ist weitgehend frei von Nebenwirkungen. Gelegentlich kommt es zu Missempfindungen oder Spannungskopfschmerzen, die meist schnell abklingen. Vor allem bei hochfrequenter TMS

kann in seltenen Fällen durch die Stimulation ein epileptischer Anfall ausgelöst werden (Dhuna et al. 1991, Classen et al. 1995). Deswegen sollte bei Menschen mit einer abnormal erhöhten kortikalen Erregbarkeit von einer Anwendung hochfrequenter rTMS abgesehen werden.

2.3. Klinischer Einsatz der (r)TMS

Pasqual-Leone und Mitarbeiter (1991) etablierten bereits in den 90er-Jahren die TMS in der klinischen Anwendung und setzten sie zunächst in Lokalisationsstudien z. B. als präoperatives Diagnostikinstrument ein, um bei Epilepsiepatienten die Sprachregion zu identifizieren. Pasqual-Leone und Mitarbeiter wiesen 1994 auch den Frequenzeffekt von TMS-Reizserien auf die kortikale Erregbarkeit nach. Durch hochfrequente rTMS von > 5 Hz wird die kortikale Erregbarkeit fasziliert, durch niedrigfrequente rTMS von ca. 1 Hz gehemmt. Somit können für einen begrenzten Zeitraum reversible «virtuelle Läsionen» (virtual lesions) gesetzt werden. Durch dieses Prinzip konnte in den letzten Jahren die Rolle spezifischer kortikaler Areale für ihre Funktion bei der Verarbeitung einzelner linguistischer Aufgaben identifiziert werden (z. B. Nixon et al. 2004, Thiel et al. 2005, 2006b, Andoh et al. 2008b). Die Anwendung von TMS kann aber durch die

netzwerkartige Organisation der Sprache auch Regionen beeinflussen, die entfernt von den stimulierten Arealen liegen (Diaschisiseffekt). Dieser Erkenntnis haben sich auch die meisten der im Folgenden beschriebenen Studien zum Einsatz der rTMS bei Aphasie bedient, indem sie durch die Hemmung kortikaler Areale die Reaktivierung vernetzter (Sprach-) Areale wieder ermöglichten.

3. Rückbildungsverlauf bei Aphasie und die Rolle der rechten Hemisphäre

In einer ersten longitudinalen fMRI-Studie untersuchten Saur und Mitarbeiter (2006) den Aktivierungsverlauf von Patienten mit Aphasie nach ischämischem Insult. Sie konnten zeigen, dass sich der Verlauf in drei Phasen einteilen liess, die mit jeweils typischen Aktivierungsmustern verbunden waren. In einer frühen akuten Phase bis maximal vier Tagen (im Mittel 1,8 Tage) nach Ereignis zeigte sich im Vergleich zu Kontrollprobanden eine deutlich geringere Aktivierung der nicht geschädigten linken Sprachareale. In einer subakuten Phase bis zu zwei Wochen nach Ereignis (im Mittel 12,1 Tage) kam es zu einer bilateralen Aktivierungszunahme insbesondere im homologen Broca-Areal. Bei einer dritten Messung in der chronischen Phase (im Mittel 321 Tage) konnte die Forschungsgruppe einen

Reshift der Aktivierung in linkshemisphärische Strukturen und somit ein Angleichen an das Aktivierungsmuster sprachgesunder Probanden nachweisen. Entscheidend ist, dass alle Veränderungen der Aktivierung in Untersuchung zwei und drei mit einer Verbesserung der Sprachleistungen einherging. Eine frühe Aktivierung homologer Sprachareale scheint also physiologisch sinnvoll zu sein, ebenso wie der spätere Reshift der Aktivierung in (peri)läsionäre Areale der sprachdominanten Hemisphäre. Die Ergebnisse von Saur und Mitarbeitern stehen im Einklang mit Patientenstudien, die zeigen, dass diejenigen Patienten einen besseren Verlauf haben, bei denen sich eine Aktivierung der periläsionären Areale der linken Hirnhälfte zeigt (Meinzer et al. 2008, Winhuisen et al. 2005). Zu welchem Zeitpunkt dieser Reshift durch spezielle therapeutische Massnahmen gezielt unterstützt werden sollte, ist bisher nicht bekannt.

3.1. Die Rolle der rechten Hemisphäre im Rückbildungsverlauf bei Aphasie

Homologe rechtshemisphärische Areale haben Fähigkeiten zur Sprachverarbeitung. Dies zeigt sich an Patienten mit Aphasie nach linkshirniger Schädigung, die bei einem nachfolgenden Insult in der rechten Hemisphäre einen weiteren Sprachverlust erleiden

(Gainotti 1993, Basso et al. 1989). Die Fähigkeit der homologen Sprachareale wird normalerweise durch transkallösale interhemisphärische Inhibitionsprozesse verdeckt und kann sich erst nach dem Wegfall der Hemmung durch linkshirnige Sprachregionen entfalten. Bei ausgedehnter Schädigung der sprachlichen Netzwerke der sprachdominanten Hemisphäre reichen die verbliebenen Strukturen häufig nicht aus, um Sprache zu verarbeiten. In diesem Fall ist eine andauernde oder verstärkte Aktivierung homologer Sprachareale als sinnvolle Kompensation anzusehen. Das Potenzial der homologen Sprachareale ist jedoch begrenzt (z. B. Heiss & Thiel 2006). Kommt es aber zu einer allmählichen Anpassung und Verlagerung des sprachlichen Netzwerks in die rechte Hemisphäre, etwa infolge eines langsam wachsenden Tumors in der linken Hemisphäre, kann eine effektivere Rekrutierung rechtshemisphärischer Strukturen erfolgen, wie Thiel et al. (2006a) in einer bildgebenden Studie nachweisen konnten.

Diverse Therapiestudien konnten, unter anderem mit stimulierenden Verfahren, bei Patienten mit Aphasie die Aktivierung der rechten Hemisphäre verstärken, was mit verbesserten Sprachleistungen verbunden war. Flöel et al. (2011) untersuchten den Einfluss von anodischer (erregender) und kathodischer (hemmender) transkranieller Gleichstromstimulation (tDCS) auf ein intensives zweiwöchiges Benenn-

training. Die stärksten Verbesserungen beim Benennen konnten durch eine erregende Stimulation des temporo-parietalen Kortex erzielt werden. Schlaug et al. (2009) konnten bei sechs Patienten mit ausgedehnten linkshemisphärischen Läsionen und chronischer Aphasie nach einer Intensivtherapie einen signifikanten Zuwachs der Faserverbindungen des rechten Faszikulus arcuatus, also einen Substanzzuwachs neuronaler Verbindungen, nachweisen, der mit sprachlichen Verbesserungen verbunden war. Die verwendete Therapiemethode war die «Melodische Intonationstherapie» (MIT, Albert et al. 1973), die durch ihre melodischen und rhythmischen Elemente die Verarbeitung durch rechtshemisphärische Strukturen gezielt anregt (Schlaug et al. 2008). Verstärkte rechtshemisphärische Aktivierung ist aber nicht unbedingt mit einer Verbesserung sprachlicher Leistungen verbunden (Rosen et al. 2000), teilweise sogar mit schlechteren (Postman-Caucheteux et al. 2010). Eine Ursache für eine persistierende rechtshemisphärische Aktivierung trotz reaktivierbarer periläsionärer Strukturen sind interhemisphärische Inhibitionsprozesse bzw. der Wegfall der interhemisphärischen Hemmung. In einem gesunden Gehirn werden die homologen Sprachareale der rechten Hemisphäre durch die linke Hemisphäre gehemmt. Fällt diese Hemmung bei einer Schädigung des Sprachnetzwerks der linken Hemisphäre weg, kann es zu einer überstei-

gerten Aktivierung der rechten Hemisphäre kommen, die nun ihrerseits die linken Sprachareale hemmt und eine Rekrutierung des geschädigten Gewebes oder periläsionärer Strukturen für sprachliche Leistungen verhindert (vgl. Hamilton et al. 2011, Andoh et al. 2008a). Bleibende rechtshemisphärische Aktivierung ist in diesem Fall als Fehlanpassung oder Maladaptation zu verstehen, die eine optimale Rückbildung der Aphasie behindert.

Zur Korrektur dieser Fehlanpassung kann hemmende transkranielle Magnetstimulation zum Einsatz kommen. Durch niederfrequente, hemmende rTMS kann wie bereits erwähnt eine zeitlich begrenzte und reversible virtuelle Läsion gesetzt werden. Die virtuelle Läsion unterdrückt für eine gewisse Zeit die inhibitorische Wirkung der gehemmten Areale, was eine Funktionserholung und Reaktivierung von Arealen der geschädigten Hemisphäre erlaubt. Dieser Mechanismus wurde in anderen Zusammenhängen als Prinzip der «Paradoxen Funktionellen Fazilitation» (Kapur 1996) beschrieben. Prinzipiell wäre auch der Einsatz hochfrequenter rTMS zur Aktivierung geschädigter Strukturen denkbar. Hochfrequente rTMS kann jedoch in seltenen Fällen epileptische Anfälle auslösen (Dhuna et al. 1991, Classen et al. 1995). Da dieses Risiko gerade bei vulnerablen hirngeschädigten Patienten nicht eingegangen werden sollte, besteht eine Gemeinsamkeit aller Studi-

en bei rTMS in Kombination mit Aphasie darin, dass ausschliesslich hemmende Protokolle eingesetzt werden.

4. rTMS bei Aphasie

Seit 2002 publiziert die Arbeitsgruppe um Naeser und Martin (Martin et al. 2004, Naeser et al. 2002, 2005a) die ersten Studien, in denen rTMS bei Patienten mit Aphasie als komplementäre Behandlung zur konventionellen Aphasiotherapie zur Unterstützung des Rehabilitationsprozesses und Rückbildungsverlaufs eingesetzt wurde. Naeser et al. (2005a) und Martin et al. (2004) beschrieben den Einsatz hemmender rTMS (1 Hz, 20 min, zehn Sitzungen, Stimulusintensität 90% der individuellen motorischen Reizschwelle des Handareals) bei vier Patienten mit chronischer unflüssiger Aphasie. Nach Voruntersuchungen, die die Auswirkungen der rTMS auf verschiedene Areale der rechten Hemisphäre untersuchten, identifizierten die Autoren das vordere homologe Broca-Areal als effektivsten Stimulationspunkt. Sie konnten zeigen, dass die Patientengruppe unmittelbar nach den zehn rTMS-Sitzungen signifikant mehr Bilder aus einer Liste korrekt benennen und zudem die Benennlatenzen reduzieren konnte. Diese Effekte zeigten sich auch in wiederholten Testungen bei drei der vier Patienten bis zu acht Monate nach dem Ereignis. Sogar eine Patientin mit schwerer globa-

ler Aphasie konnte von der Behandlung profitieren (Naeser et al. 2005b). Naeser und Mitarbeiter führen diese Verbesserungen auf eine Modulation innerhalb eines bilateralen sprachlichen Netzwerks zurück, die durch die Hemmung der Pars triangularis des homologen Broca-Areals ermöglicht wurde. Hamilton et al. (2010) konnten mit demselben Studienprotokoll bei einem Patienten mit chronischer unflüssiger Aphasie über Monate anhaltende Verbesserungen sowohl beim Benennen als auch bei der Beschreibung eines Situationsbildes erreichen. Der Wirksamkeit von rTMS sind jedoch auch Grenzen gesetzt. Martin et al. (2009) beschreiben die Behandlung zweier Patienten mit chronischer Aphasie, von denen ein Patient («good responder») nach rTMS über dem homologen Broca-Areal seine sprachlichen Leistungen beim Benennen und Beschreiben von Bildern verbessern konnte, der andere Patient («poor responder») jedoch nicht. Dieser Unterschied wird durch die Lokalisation der Läsion erklärt. Es wird angenommen, dass eine effektive Modulation und Reorganisation des Sprachnetzwerks auf die Intaktheit spezifischer Strukturen, wie etwa den hinteren Anteil des Gyrus frontalis medius, angewiesen ist. Nur wenige Studien wählen andere Stimulationorte als die von Naeser et al. (2005a) und Hamilton et al. (2010) als besonders geeignet beschriebene Pars triangularis des rechten Broca-Homologs. Kakuda

et al. (2010) hemmen bei Patienten mit chronischer Aphasie und herausragenden Beeinträchtigungen beim Sprachverstehen das homologe Wernicke-Areal und beschreiben Verbesserungen bei Sprachverständnisaufgaben. Die Ergebnisse sind jedoch nicht statistisch belegt. Kakuda et al. (2010b) hemmen sowohl das rechte wie das linke Broca-Areal (jeweils $n=2$) und berichten ebenfalls von (nicht statistisch nachgewiesenen) Verbesserungen in diversen Sprachtests.

Lediglich drei Studien kontrollierten die Effekte der rTMS durch den Einsatz einer Placebo- oder Shambedingung. Zur Shamstimulation kann entweder die Spule über einer funktionell irrelevanten Struktur des Kortex (z. B. über dem Vertex) positioniert werden oder es werden spezielle Spulen eingesetzt, die zwar das charakteristische Klickgeräusch der echten Spulen, aber kein Magnetfeld erzeugen. Barwood et al. (2011) applizierten echte Hemmung und Scheinhemmung ebenfalls nach dem von Naeser (2005a) beschriebenen Protokoll bei jeweils sechs Patienten mit chronischer unflüssiger Aphasie und wiesen signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen nach. Die Patienten mit rTMS über dem homologen Broca-Areal zeigten eine Woche nach Behandlung bessere Leistungen beim Benennen und Nachsprechen als die Placebogruppe. In unserer laufenden Studie (Weiduschat et al. 2011) können wir bereits in der postakuten

Phase der Aphasie durch Hemmung des homologen Broca-Areals ebenfalls signifikante Unterschiede zwischen rTMS-Gruppe und Kontrollgruppe in Bezug auf den Gesamtscore des Aachener Aphasie-Tests nachweisen. Kindler et al. (2012) stimulierten 18 Patienten vom akuten bis zum chronischen Stadium mit einem neuen Theta-Burst-Protokoll über dem homologen Broca-Areal (siehe den Beitrag von Schumacher et al. in dieser Ausgabe). Durch das gewählte cross-over-Design erhielten alle Patienten einmal eine echte Stimulation und eine Sham-Stimulation. Nur nach der echten Stimulation zeigten die Patienten kürzere Latenzen und eine höhere Anzahl korrekter Bildbenennungen.

Bislang kombinieren auch nur vereinzelt Studien rTMS mit einer (sprach-)therapeutischen Intervention. Naeser et al. (2010a) berichten über einen Patienten, der bereits durch die Anwendung von CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) zur Behandlung seiner Schlafapnoe vor Stimulation mit dem oben beschriebenen rTMS-Protokoll Verbesserungen seiner Sprachleistungen erreichte. Naeser et al. (2010b) kombinierten in einer Pilotstudie rTMS mit der Constraint Induced Language Therapy (CILT). Die Kombination von rTMS und direkt anschließender CILT-Therapie führte bei den bisher zwei untersuchten Patienten zu signifikant stärkeren Verbesserungen der Sprachfunk-

tionen als die isolierte rTMS. Auch in unserer Studie (Weiduschat et al. 2011) können wir bei den Patienten, die eine Kombination von Sprachtherapie und rTMS erhalten, einen besseren sprachlichen Rückbildungsverlauf feststellen als bei den Patienten, die die Sprachtherapie zusammen mit einer Scheinstimulation erhalten. Abo et al. (2012) führten in ihrer aktuellen Studie mit 24 Patienten und flüssiger oder unflüssiger chronischer Aphasie nach linkshirnigem Insult eine Kombinationstherapie aus hemmender rTMS und intensiver Sprachtherapie durch. Der Stimulationsort wurde für jeden Patienten individuell bestimmt. Vor der Therapie wurde ein fMRI während einer Nachsprechaufgabe durchgeführt. Der Befund wurde in dem Sinne interpretiert, dass die Seite der maximalen Aktivierung die kompensatorische Seite darstellt, die durch die interhemisphärischen Inhibitionsprozesse der kontralateralen Hemisphäre an der Entfaltung ihres Potenzials behindert wird. Gehemmt wurde also die kontralaterale Seite der maximalen Aktivierung bei der Nachsprechaufgabe. Bei Patienten mit unflüssiger Aphasie wurde der Gyrus frontalis inferior (IFG) gehemmt, bei flüssiger Aphasie der Gyrus temporalis superior (STG). Es kam also sowohl zu Hemmungen der rechten (n=16) als auch der linken Hemisphäre (n=8). Die Sprachtherapie wurde unmittelbar nach der rTMS-Anwendung durchgeführt und bestand aus zehn Sitzungen von

jeweils 60 Minuten. Die Autoren können für die Gesamtgruppe signifikante Verbesserungen im Gesamtscore, der Spontansprache und im Untertest auditives Sprachverständnis des an die Western Aphasia Battery (WAB, Kertesz 1982) angelehnten Standard Language Test of Aphasia (SLTA, Kusunoki 1985) nachweisen. Durch das verwendete Design ist jedoch nicht zu trennen, welchen Anteil die Faktoren rTMS und Sprachtherapie jeweils am Therapieerfolg haben.

Die Effekte der rTMS-Stimulation wurden in fast allen Studien durch die Leistungsveränderungen etwa beim Benennen von Bildkarten belegt. Nur einige Publikationen (Medina 2012, Barwood et al. 2011, Hamilton et al. 2010, Martin et al. 2009 & Naeser et al. 2005) ergänzen die Bildbenennung durch komplexere expressive Sprachleistungen wie die Beschreibung des «Cookie-Theft picture» aus der Boston Diagnostik Aphasia Examination (BDAE, Goodglass et al. 1983). Dabei werden meist Faktoren wie z.B. die Phrasenlänge der Äußerungen analysiert. Hamilton et al. (2010) beschreiben den Langzeitverlauf eines Patienten, der sich nach rTMS-Stimulation sowohl in seinen Benennleistungen als auch bei der Beschreibung des Cookie-Theft-Bildes über die Jahre signifikant verbesserte. Medina et al. (2012) stimulierten zwei Patientengruppen (Verum und Sham, N = jeweils 5) mit ei-

ner Serie von zehn rTMS-Sitzungen. Vor und nach der Stimulationsphase führten sie, basierend auf der Beschreibung des Cookie-Theft-Bildes, eine ausführliche Spontansprachanalyse durch. Sie konnten auf die Verumgruppe beschränkte signifikante Verbesserungen in verschiedenen linguistischen Parametern, unter anderem eine Zunahme von Wörtern der offenen und geschlossenen Wortklasse, nachweisen.

5. Eigene Studie

In unserer laufenden randomisierten verblindeten Placebo-kontrollierten Studie untersuchen wir den Einfluss der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation auf den sprachlichen Verlauf der Rehabilitation von Menschen mit postakuter Aphasie. Die Wirksamkeit der rTMS zur Unterstützung der sprachlichen Rehabilitation im postakuten Stadium ist bislang nicht erwiesen. Ebenfalls gibt es bisher nur vereinzelt Studien, bei denen die rTMS gezielt mit Sprachtherapie verbunden wird. Zudem wurde bisher in fast allen Studien auf eine Kontrollgruppe mit Placebo-Stimulation verzichtet. Von besonderem Interesse war auch die Frage, ob sich mögliche Effekte und Verbesserungen im Bereich alltagsrelevanter Kommunikation und nicht nur in linguistischen Aufgaben wie beim Benennen zeigen. Die Kontrolluntersuchungen wurden deshalb durch ein pragmatisch-kommuni-

katives Messinstrument, den Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test (ANELT, Blomert 1997), ergänzt. Eine weitere Fragestellung der Studie ist, ob sich durch die rTMS in Kombination mit Sprachtherapie bei sprachlichen Aufgaben Aktivierungsveränderungen der Hemisphären zugunsten der sprachdominanten Hemisphäre ergeben. Erste Ergebnisse von zehn Patienten (Weiduschat et al. 2011) zeigten bei den Patienten der Versuchsgruppe eine stärkere Rückverlagerung der Aktivierung in periläsionäre Areale. Die Autoren konnten belegen, dass sich die Aktivierungsveränderungen der Versuchsgruppe signifikant von der der Kontrollgruppe unterscheiden.

Im Folgenden werden die Verhaltensdaten von 19 Patienten (8 w, 11 m) beschrieben, die bis zum Oktober 2011 in die laufende Studie eingeschlossen werden konnten. Die Patienten hatten eine Aphasie nach Erstinfarkt oder -blutung im Bereich der linken Arteria cerebri media erlitten, die Dauer der Erkrankung betrug zwischen 22 und 95 Tage. Somit befanden sich alle Patienten in der postakuten Phase der Aphasie. Die Daten waren Teil einer Präsentation auf der Jahrestagung der Gesellschaft für Aphasieforschung und -behandlung (GAB, 2011) in Konstanz.

Die Studie folgt einem Prä-Post-Design mit randomisierter Zuweisung zur Versuchs- oder Kontrollgruppe. Direkt vor

und nach einer zweiwöchigen Therapiephase wurden die sprachlichen und kommunikativen Leistungen erhoben. Die Patienten wurden mit dem Aache-ner Aphasie-Test (AAT, Huber et al. 1983), einem Benennscreening, das aus 60 nach Frequenz kontrollierten Items der Snodgrass & Vanderwart Serie (1980) besteht, sowie dem Amsterdam-Nijmegen Everyday Language Test (ANELT, Blomert et al. 1997) untersucht. Im Max-Planck-Institut für neurologische Forschung in Köln wurde eine Aktivierungsuntersuchung mittels H₂O₁₅ Pet-Scan durchgeführt, bei der die zerebrale Aktivierung unter Ruhebedingung und während einer mentalen Verbgenerierungsaufgabe gemessen wurde. In der zweiwöchigen Therapiephase erhielten alle Patienten zehn rTMS-Stimulationen mit unmittelbar anschließender 45-minütiger Sprachtherapie. Dabei erhielten die Teilnehmer der Versuchsgruppe (rTMS-Gruppe) eine hemmende rTMS-Stimulation (1HZ, 20min) über der Pars triangularis des homologen Broca-Areals (Brodman Areal 45). Die Teilnehmer der Kontrollgruppe (Shamgruppe) bekamen eine Scheinstimulation über dem Vertex.

Die Sprachtherapie wurde von Therapeuten, die für die Stimulation verblindet waren, durchgeführt. Für jeden Patienten wurde modellorientiert ein Therapieplan, ausgehend von seinem individuellen Störungsprofil, entwickelt.

Da durch die Sprachtherapie auch die Reaktivierung linkshemisphärischer Sprachareale unterstützt werden sollte, wurde auf die in der Akutphase häufig angewandten stimulierenden Verfahren, z. B. den Abruf nicht-propositionaler Sprache oder die Melodic Intonation Therapy (MIT, Albert et al. 1973), verzichtet, weil diese Verfahren auch auf eine Aktivierung rechtshemisphärischer Areale abzielen (Schlaug 2008). Zur Anwendung kamen hingegen störungsspezifische Methoden wie z. B. die «semantic feature analysis» (SFA z. B. Wambaugh 2007), spezifische Übungen zum Sprachverständnis oder zur (segmentalen) Schriftsprachverarbeitung.

Der Altersdurchschnitt, die Dauer zwischen Ereignis und Studieneintritt sowie das Ausgangsniveau der Teilnehmer in den Sprachtests zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

rTMS-Gruppe N=11	Alter (Jahre)	Dauer der Aphasie (Tage)	Lokalisation	Syndrom (ALOC)	Schweregrad	Geschlecht
MW	68,3	40,2	6 x frontal	1 x Global, 2 x Broca	2 leicht	7 w
Median	73	38	4 x temporal	6 x Wernicke	7 mittel	4 m
Range	58-82	17-78	1 fronto- temporal	2 x Amnestische	2 schwer	
Sham-Gruppe N=8	Alter (Jahre)	Dauer der Aphasie (Tage)	Lokalisation	Syndrom (ALOC)	Schweregrad	Geschlecht
MW	66,7	49,2	6 frontal	1 x Global 2 x Broca	1 leicht	7 m
Median	66	48	2 fronto- temporal	3 x Wernicke	4 mittel	1 w
Range	60-78	22-95		1 x Amnestische	3 schwer	

Tab. 1: Klinische Daten der Patienten

tTMS-Gruppe N=11	Profilhöhe AAT (T-Wert)	Benennscreening (max. 60)	ANELT A-Skala (max. 50)
MW	49,8	30,6	25,5
Median	49,3	22	19
Range	36-63,1	3-57	14-48
Sham-Gruppe N=8	Profilhöhe AAT (T-Wert)	Benennscreening (max. 60)	ANELT A-Skala (max. 50)
MW	48,8	31,5	24,8
Median	50	39,5	17,5
Range	35,8-61,2	0-60	10-49

Tab. 2: Ergebnisse der Eingangsdiagnostik. AAT-Profilhöhe (T-Wert), Benennscreening und ANELT (Rohwerte)

Da sich die Patienten noch in der Akutphase befanden und der Einfluss der Spontanremission noch wirksam war, verbesserten sich fast alle Patienten deutlich. Das Ausmass der Verbesserungen war jedoch in den beiden Gruppen unterschiedlich. Die Patienten der rTMS-Gruppe konnten sich im AAT im Schnitt um 22,18 T-Wertpunkte verbessern, die Patienten der Sham-Gruppe um 12,5 T-Wertpunkte. Der Vergleich der Veränderungen ist marginal signifikant ($U=24,5$; $p = .056$). Unterschiede ergaben sich auch bei der Veränderung der Profilhöhe des AATs. Bei zehn von elf Teilnehmern der rTMS-Gruppe kam es zu einer signifikanten Profilerhöhung im Gegensatz zu fünf von acht Teilnehmern der Sham-Gruppe ($U=26$, $p = .076$).

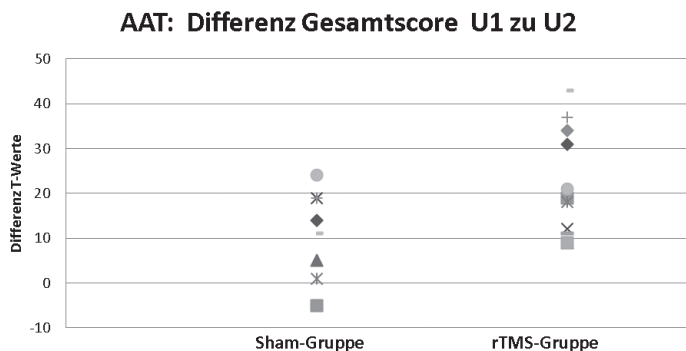


Abbildung 1: T-Wert-Differenzen (AAT-Gesamtscore) zwischen U1 und U2. Dargestellt ist für jeden Patienten der individuelle Differenzwert der summierten T-Werte.

Im Untertest Benennen aus dem Aachener Aphasie-Test zeigte sich eine signifikante Gruppenverbesserung für die rTMS-Gruppe, aber nicht für die Kontrollgruppe, der Unterschied zwischen den Gruppen ist signifikant ($U=23$; $p = .043$). Einen marginal signifikanten Unterschied ergab der Vergleich der Veränderungen des Benennscreenings: Die rTMS-Gruppe verbesserte sich insgesamt als Gruppe, die Sham-Gruppe nicht ($U=26,5$; $p = .078$).

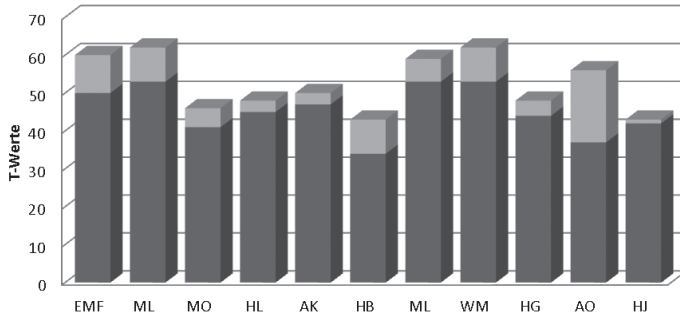
AAT: Untertest Benennen rTMS-Gruppe

Abbildung 2: Veränderung im AAT-Untertest Benennen zwischen U1 und U2 bei den Patienten der rTMS-Gruppe. Hier und auf den folgenden Grafiken ist die positive oder negative Veränderung zu U2 jeweils in Hellgrau dargestellt

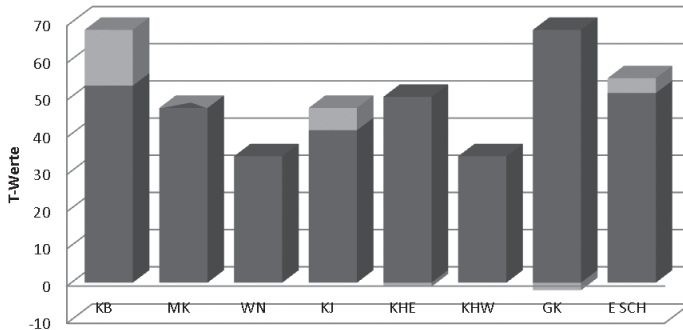
AAT: Untertest Benennen Sham-Gruppe

Abbildung 3: Veränderung im AAT-Untertest Benennen zwischen U1 und U2 bei den Patienten der Sham-Gruppe

Im pragmatisch-kommunikativen Sprachmass ANELT (A-Skala) konnte die rTMS-Gruppe ihre Leistungen im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls überzufällig verbessern ($U=21$; $p = .028$).

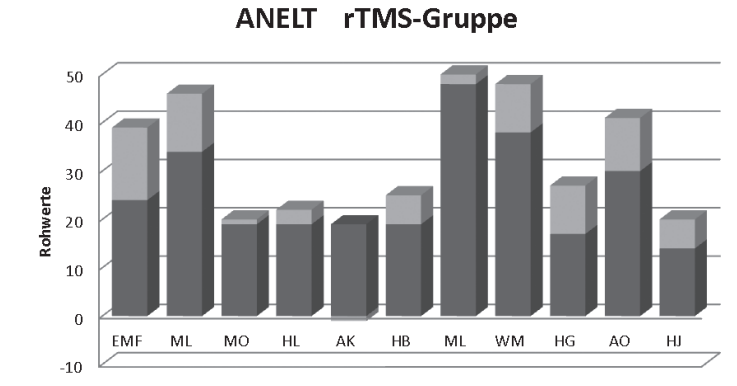


Abbildung 4: Veränderungen der ANELT A-Skala zwischen U1 und U2 bei den Patienten der rTMS-Gruppe

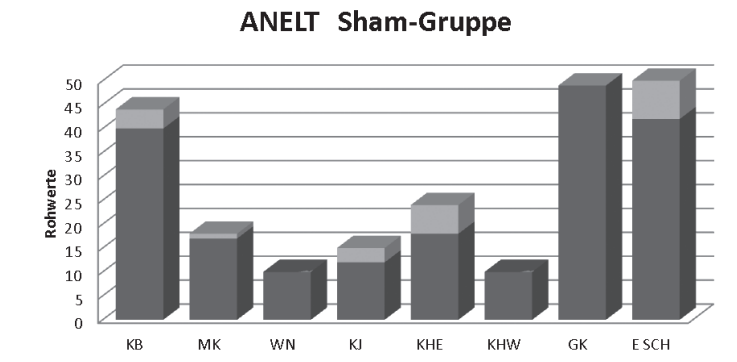


Abbildung 5: Veränderungen der ANELT A-Skala zwischen U1 und U2 bei den Patienten der Sham-Gruppe

6. Diskussion:

Die Zwischenergebnisse unserer Studie legen nahe, dass eine hemmende rTMS von 1 Hz in Kombination mit Sprachtherapie den Rehabilitationsverlauf bei Aphasie bereits in der postakuten Phase positiv zu beeinflussen scheint. Die positiven Effekte bestätigen frühere Studien, die über verbesserte sprachliche Leistungen berichten (Naeser et al. 2005, Hamilton et al. 2010, Barwood et al. 2011). Fast alle bisherigen Studien untersuchten den Einfluss der rTMS bei Menschen mit Aphasie im chronischen Stadium. Wir können anhand klinischer Daten belegen, dass die Anwendung hemmender rTMS bereits in der späten akuten bis postakuten Phase die Sprachtherapie sinnvoll ergänzen kann. Diese Annahme wird auch durch die Ergebnisse von Schumacher et al. (in dieser Ausgabe) gestützt, die zeigen konnten, dass v. a. Patienten in der subakuten Phase von einer einmaligen Theta-Burst-Stimulation (TBS) vor dem Benennen von Bildern profitieren konnten. Ein Teil der Bildgebungsdaten unserer Studie wurde bereits in Weiduschat et al. (2011) vorgestellt. Dabei wurde die Veränderung der zerebralen Aktivierung des linken und rechten Gyrus frontalis inferior (IFG) vor und nach der Therapiephase mit rTMS und Sprachtherapie untersucht und es konnten in den Patientengruppen signifikant unterschiedliche Aktivierungsmuster beobachtet

werden. Die Patientengruppe mit Scheinstimulation über dem Vertex zeigte einen deutlichen Aktivierungsschift in die rechte Hemisphäre, der in der Gruppe mit hemmender rTMS über dem homologen Broca-Areal unterdrückt wurde. Dies steht im Einklang mit Studien, die einen besseren Rehabilitationsverlauf für Patienten nachweisen, denen die Reaktivierung periläsionärer Sprachareale gelingt (Heiss & Thiel 2006, Winhuisen 2005). Die Hemmung des homologen Broca-Areals könnte diese Rückverlagerung der Aktivierung mit gefördert haben. Da diese Daten aus zwei vergleichsweise kleinen heterogenen Patientengruppen (rTMS N=6, sham N=4) gewonnen wurden, müssen diese durch größere und homogenere Patientengruppen bestätigt werden.

Die hier präsentierten Verhaltensdaten zeigen, dass es bereits in der Postakutphase sinnvoll sein kann, neben der transkraniellen Magnetstimulation den Reshift der Aktivierung in die sprachdominante Hemisphäre durch eine spezifische Sprachtherapie zu unterstützen, die durch Aufgabenwahl und Methodik auf eine Reaktivierung periläsionärer Sprachareale abzielt. Das individuelle klinische Vorgehen ist jedoch vor allem vom jeweiligen Patienten abhängig. Bei expressiv sehr schwer betroffenen Patienten ohne relevante verbliebene linkshemisphärische Strukturen ist ein sprachstimulierendes Vorgehen voraus-

sichtlich erfolgversprechender. Da die Schwere der Störung und die Grösse der Läsion positiv korrelieren (Maas et al 2010, Cappa et al. 2008), ist davon auszugehen, dass diese Patienten für eine längere Zeit oder dauerhaft auf die Aktivierung rechtshemisphärischer Strukturen angewiesen sind. Bei unseren Patienten hat sich die störungsspezifische modellgeleitete Therapie jedoch positiv bewährt. Durch eine Follow-up-Untersuchung sollte jedoch überprüft werden, ob die Patienten mit «echter» rTMS gegenüber den Kontrollpatienten einen über die Zeit bestehenden Benefit erzielen konnten oder ob sie ihre bessere Spracherholung lediglich in einem schnelleren Zeitraum erreichen konnten. In jedem Fall ist ein schneller Therapieerfolg für Patienten mit Aphasie hoch motivierend.

In früheren Studien zu rTMS bei Aphasie wird der Therapieerfolg meist durch sogenannte funktionale Testverfahren bestimmt, die das Sprachvermögen in diversen linguistischen Aufgabenstellungen wie z.B. der Bildbenennung messen. Gute Leistungen beim Benennen von Bildern sind jedoch kein Garant für eine erfolgreiche Alltagskommunikation (Ross & Wertz 1999, de Langen 2010). In einigen neueren Studien wird auch über Generalisierungseffekte von Benennleistungen auf komplexere expressive Sprachleistungen durch rTMS berichtet (z. B. Medina 2012, Barwood et al. 2011, Hamilton et al. 2010). Wir

können erstmals auch einen besseren Therapieerfolg einer grösseren Patientengruppe in einem pragmatisch-kommunikativen Testverfahren zeigen, welches eine höhere ökologische Validität verspricht. Da eine zentrale Aufgabe der Rehabilitation von Menschen mit Aphasie in der Verbesserung der Teilhabe an Lebensbereichen liegt, sollte die Aufnahme entsprechender Testverfahren in die Designs zukünftiger Studien fest implementiert werden.

Literatur:

- Abo M, Kakuda W, Watanabe M et al. Effectiveness of Low-Frequency rTMS and intensive Speech Therapy in Poststroke Patients with Aphasia: A Pilot Study Based on Evaluation by fMRI in Relation to Type of Aphasia. *European Neurology*. 2012, 68:199-208.
- Albert ML., Sparks RW & Helm NA. Melodic intonation therapy for aphasia. *Archives of Neurology*. 1973, 29:130–131.
- Andoh J & Martinot JL. Interhemispheric compensation: a hypothesis of TMS-induced effects on language-related areas. *European Psychiatry*. 2008a, 23:281-288.
- Andoh J, Artiges E, Pallier C, Riviere D, Mangin JF, Paillere-Martinot ML et al. Priming frequencies of transcranial magnetic stimulation over Wernicke's area modulate word detection. *Cerebral Cortex*. 2008b, 18 (1):210-6.
- Barwood CH, Murdoch BE, Whelan BM et al. The effects of low frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia: Short term outcomes. *NeuroRehabilitation*. 2011, 28:113-128.
- Basso A, Cattaneo S, Girelli L, Luzatti C, Miozzo A, Modena L & Monti A. Treatment efficacy of language and calculation disorders and speech apraxia: a review of the literature. *European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2011, 47: 101-21.
- Basso A., Gardelli M, Grassi, M. P., & Mariotti, M. The role of the right hemisphere in recovery from aphasia: Two case studies. *Cortex*. 1989, 25: 555–566.
- Bhogal SK, Teasell R, Speechley M. Intensity of aphasia therapy, impact on recovery. *Stroke*. 2003, 34:987-93.
- Blomert L. *Amsterdam-Nijmegen-Everyday-Language-Test (ANELT)*. Lisse, NL: Swets Test Services; 1997.
- Cappa S. Spontaneous recovery from aphasia In: Stemmer B, Whitaker H eds, *Handbook of neurolinguistics*. San Diego, CA: Academic Press; 1998: 535-545
- Classen J, Witte OW, Schlaug G et al. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. 1995, 94: 19-25.
- De Langen E. Pragmatisch-funktionale Methoden der Aphasiediagnostik. In: G. Blanken & W. Ziegler (Hrsg.) *Klinische Linguistik und Phonetik*. Freiburg, HochschulVerlag 2010: 77-100.
- Devlin JT & Watkins KE. Stimulating Language: Insights from TMS. *Brain*. 2007, 130 (3): 610-622

- Dhuba A, Gates J & Pasqual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology*. 1991, 41: 1067-71.
- Gainotti G. The riddle of the right hemisphere's contribution to the recovery of language. *European Journal of Disorders of Communication*. 1993, 28: 227–246.
- Hamilton RH, Sanders L, Benson J, Faseyitan O, Norise C, Naeser M, et al. Stimulating conversation: Enhancement of elicited propositional speech in a patient with chronic nonfluent aphasia following transcranial magnetic stimulation. *Brain and Language*. 2010, 45–50.
- Hamilton RH, Chryssikou EG, Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. *Brain and Language*. 2011, 118:40-50.
- Heiss WD, Thiel A. A proposed regional hierarchy in recovery of post-stroke aphasia. *Brain and Language*. 2006, 98:118-123.
- Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, Boutros NN, Rachid F, Carroll K, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*. 2003, 60:49-56.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rouinis E, Bhatia KP & Rothwell JC. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*. 45(2): 201-206.
- Huber W, Poeck K, Weniger D et al. *Aachener Aphasie Test (AAT)*. Göttingen: Hogrefe; 1983
- Huber W, Poeck K, Springer L. *Klinik und Rehabilitation der Aphasie*. Stuttgart: Thieme; 2006
- Kakuda W, Abo M, Kaito N, Watanabe M & Senoo A. Functional MRIbased therapeutic rTMS strategy for aphasic stroke patients: A case series pilot study. *International Journal of Neuroscience*. 2010a. 120(1): 60–66.
- Kakuda W, Abo M, Uruma G, Kaito N, & Watanabe M. Low-frequency rTMS with language therapy over a 3-month period for sensory-dominant aphasia: Case series of two post-stroke Japanese patients. *Brain Injury*. 2010. 24(9): 1113–1117.
- Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain-behavior research: A critical review. *Brain*. 1996. 119: 1775–1790.
- Kertesz A. 1982. *Western Aphasia Battery*. New York. Grune & Stratton.
- Kindler J, Schumacher R, Cazzoli D, Gutbrod K, Koenig M, Nyffeler T & Mueri RM. Theta Burst Stimulation Over the Right Broca's Homologue Induces Improvement of Naming in Aphasic Patients. *Stroke*. 2012. 43(8): 2175-2179.
- Klein E, Kreinin I, Chistyatow A et al. Therapeutic efficiency of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double blind controlled study. *Archives of General Psychiatry*. 1999a. 56: 310-320.
- Klein E, Kolsky Y, Puyerosky L M, Koran D., Chistyakov A, & Feinsod M. Right prefrontal

- slow repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: A double-blind sham controlled pilot study. *Biological Psychiatry*. 1999b, 46: 1451–1454.
- Kusunoki T. A study on scaling of Standard Language Test of Aphasia (SLTA): A practical scale based on a three-factor structure. *Japanese Journal of Behaviourmetrics*. 1985, 12 (23): 8-12.
- Maas MB, Lev MH, Ay H et al. The Prognosis for Aphasia in Stroke. *Stroke*. 2010, 41: 2316-2322.
- Martin P, Naeser MA, Ho M, Doron KW, Kurland J, Kaplan J & Pascual-Leone A. Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain and Language*. 2009, 111(1): 20-35.
- Martin P, Naeser MA, Theoret H, Tormos JM, Nicholas M, Kurland J & Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Seminars in Speech and Language*. 2004, 25(2): 181-191.
- Meinzer A., Flaisch T, Breitenstein C, Wienbruch C, Elbert T & Rockstroh B. Functional rerecruitment of dysfunctional brain areas predicts language recovery in chronic aphasia. *NeuroImage*. 2008, 39(4): 2038-2046.
- Medina J, Norise C, Faseyitan O, Coslett HB, Turkeltaub PE & Hamilton RH: Finding the right words: Transcranial magnetic stimulation improves discourse productivity in non-fluent aphasia after stroke, *Aphasiology*. 2012, 26:9, 1153-1168
- Naeser MA, Martin PI, Nicholas M et al. Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain and Language*. 2005a, 93:95-105.
- Naeser MA, Martin P, Lundgren K, Klein R, Kaplan J, Treglia E et al. Improved language in a chronic nonfluent aphasia patient after treatment with CPAP and TMS. *Cognitive & Behavioral Neurology*. 2010a, 23(1): 29–38.
- Naeser MA, Martin P, Treglia E, Ho M, Kaplan E, Bashir S et al. Research with rTMS in the treatment of aphasia. *Restorative Neurology and Neuroscience*. 2010b, 28: 511–529.
- Naeser MA, Martin PI, Nicholas M, Baker EH, Seekins H, Helm-Estabrooks N et al. Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient – case report. *Neurocase*. 2005b, 11(3): 182–193.
- Naeser MA, Theoret H, & Kobayashi M. Modulation of cortical areas with repetitive transcranial magnetic stimulation to improve naming in nonfluent aphasia. 2002. Presented at the 8th international conference on functional mapping of the human brain.

- Nixon P, Lazarova J, Hodinott-Hill I, Gough P, Passingham R. The inferior frontal gyrus and phonological processing: an investigation using rTMS. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2004, 16: 289-300.
- Pascual-Leone A, Gates JR & Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 1991, 41: 697-702.
- Postman-Caucheteux WA, Birn RM, Pursley RH, Butman JA, Solomon JM, Picchioni D et al. Single-trial fMRI shows contralesional activity linked to overt naming errors in chronic aphasic patients. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2010, 22: 1299–1318.
- Robey RR. A meta-analysis of clinical outcomes in the treatment of aphasia. *Journal of Speech, Language and Hearing Research*. 1998, 41: 172-87.
- Rosen HJ, Petersen SE, Linenweber MR, Snyder AZ, White DA, Chapman L et al. Neural correlates of recovery from aphasia after damage to left inferior frontal cortex. *Neurology*. 2000, 26:1883–1894.
- Ross KB & Wertz RT. Comparison of impairment and disability measures for assessing severity of, and improvement in, aphasia. *Aphasiology*. 1999, 13: 113-124.
- Saur D, Lange R, Baumgaertner A, Schraknepper V, Willmes K, Rijntjes M. et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*. 2006, 129 (6): 1371–1384.
- Schlaug G, Marchina S, & Norton A. Evidence for plasticity in whitematter tracts of patients with chronic Broca's aphasia undergoing intense intonation-based speech therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2009, 1169: 385–394.
- Schlaug G, Marchina S & Norton A. From singing to speaking: why singing may lead to recovery of expressive language function in patients with Broca's aphasia. *Music Perception*. 2008, 25: 315–323.
- Snodgrass JG & Vanderwart M. A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology. Human Learning and Memory*. 1980, 6(2): 174-215.
- Springer L. Therapeutic Approaches in Aphasia Therapy. In: Stemmer B, Whitaker H Hrsg. *Handbook of the Neuroscience of Language*. London: Elsevier; 2008: 397-406
- Thiel A, Habedank B, Herholz K et al. From the left to the right: How the brain compensates progressive loss of language function. *Brain and Language*. 2006a, 98:57-65.
- Thiel A, Haupt WF, Habedank B, Winhuisen L, Herholz K, Kessler J, et al. Neuroimaging-guided rTMS of the left inferior frontal gyrus interferes with repetition priming. *Neuroimage*. 2005, 25:815-23.
- Thiel A, Schumacher B, Wienhard K et al. Direct demonstration of transcallosal disinhibition in language networks. *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 2006b, 26:1122-1127.

- Wamboug JL & Ferguson M. Application of semantic feature analysis to retrieval of action names in aphasia. *Journal of Rehabilitation Research & Development* 2007, 44 (3): 381-394.
- Weiduschat N, Habedank B, Lampe B, Poggenborg J, Schuster A, Haupt WF, Heiss WD, Thiel A. Localizing Broca's area for transcranial magnetic stimulation: Comparison of surface distance measurements and stereotaxic positioning. *Brain Stimulation*. 2009, 2:93–102.
- Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke*. 2011, 42:409-415.
- Winhuisen L, Thiel A, Schumacher B, Kessler J, Rudolf J, Haupt WF et al. Role of the contralateral inferior frontal gyrus in recovery of language function in poststroke aphasia: A combined repetitive transcranial magnetic stimulation and positron emission tomography study. *Stroke*. 2005, 36: 1759–1763.

*Ilona Rubi-Fessen, Alexander Hartmann & Thomas Rommel
RehaNova, Neurologische / Neurochirurgische Rehabilitationsklinik GmbH, Köln,
Deutschland*

Korrespondenzadresse:

Dipl. Log. Ilona Rubi-Fessen
Abteilung Sprachtherapie
RehaNova Köln
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln, Deutschland
Telefon: +49 221 2784 4112
E-Mail: rubi-fessen@rehanova.de

Theta-Burst-Stimulation, ein neuer Ansatz im Behandlungskonzept der Aphasie?

Rahel Schumacher¹, Susanne Zürcher¹, Thomas Nyffeler², René M. Müri¹

Zusammenfassung

Die transkranielle Magnetstimulation erlaubt es, neuronale Netzwerke des Gehirns erregend oder hemmend zu beeinflussen und somit die plastische Reorganisation nach einer Hirnverletzung zu unterstützen, beispielsweise bei einer Aphasie nach einem Schlaganfall. Es gibt verschiedene Stimulationsprotokolle, darunter das 2005 von Huang et al. eingeführte und von uns weiterentwickelte Theta-Burst-Protokoll. Aus klinischer Sicht ist dieses Protokoll sehr vorteilhaft, da die Anwendungsdauer im Vergleich zu anderen Protokollen viel kürzer ist und der Effekt deutlich länger anhält, insbesondere bei wiederholter Stimulation. Wir konnten in einer Studie mit achtzehn aphasischen Patienten positive Effekte dieser Theta-Burst-Stimulation auf deren Benennleistung zeigen. Patienten in der subakuten Phase des Erholungsprozesses profitierten am meisten von der Stimulation. Kommende Studien sollten die Vorteile dieses Protokolls nutzen und neben den Langzeiteffekten an grösseren Stichproben untersuchen, welche Patienten zu welchem Zeitpunkt am besten von transkranieller Magnetstimulation profitieren.

¹ Abteilung für Kognitive und Restorative Neurologie, Universitätsklinik für Neurologie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Schweiz

² Departement für Innere Medizin, Zentrum für Neurologie und Neurorehabilitation, Luzerner Kantonsspital, Luzern, Schweiz

1. Einleitung

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine der nicht-invasiven Methoden der Hirnstimulation, die in den letzten zehn Jahren zunehmend in der Forschung und der Neurorehabilitation eingesetzt wurden. Sie erlaubt es, neuronale Netzwerke des Gehirns erregend oder hemmend zu beeinflussen. Die Methode wird sowohl bei Gesunden wie auch bei Patienten zur Beantwortung verschiedener neurowissenschaftlicher Fragestellungen angewendet. Mit TMS können sogenannte «transiente virtuelle Läsionen» in einer bestimmten Hirnregion induziert werden. Mit repetitiven TMS (rTMS) Protokollen, bei denen wiederholt Reizserien abgegeben werden, kann die plastische Reorganisation eines geschädigten Gehirns, beispielsweise nach einem Schlaganfall, unterstützt werden.

Die Anwendung von rTMS zur Unterstützung der plastischen Reorganisation basiert auf dem Konzept der interhemisphärischen Inhibition. Hierbei wird davon ausgegangen, dass sich die beiden Hirnhälften in einem gesunden Gehirn gegenseitig hemmen. Ist eine Hirnregion aufgrund eines Schlaganfalls in ihrer Funktion gestört, entfällt deren Hemmung auf die gesunde kontralaterale Hirnregion, was zu einer dysfunktionalen Überaktivierung der gesunden Region führen kann. Diese Überaktivierung vermag die bereits

geschädigte Seite via interhemisphärische Inhibition zusätzlich zu hemmen. Es sind folglich zwei Szenarien zum therapeutischen Einsatz transkranieller Magnetstimulation denkbar: Einerseits kann die geschädigte Seite mit einem erregenden Stimulationsprotokoll (abhängig von der Intensität und Konfiguration der Reizabgabe, siehe unten) stimuliert und so zu vermehrter Aktivität angeregt werden. Andererseits kann die gesunde Seite mit einem hemmenden Protokoll stimuliert werden, damit die dysfunktionale Überaktivierung vermindert wird. Dies sollte ein besseres Funktionieren der geschädigten Hirnhälfte ermöglichen. Die Forschung der letzten Jahre konnte entsprechende Effekte unter anderem für den Bereich der Motorik (Ward & Cohen, 2004), bei Neglekt (Cazzoli et al., 2012; Cazzoli, Wurtz, Muri, Hess, & Nyffeler, 2009; Corbetta, Kincade, Lewis, Snyder, & Sapir, 2005; Nyffeler, Cazzoli, Hess, & Muri, 2009) und auch bei Aphasie (Barwood et al., 2011; Næsser et al., 2005; Weiduschat et al., 2011) zeigen.

2. Transkranielle Magnetstimulation – Grundlagen und verschiedene Protokollarten

Die TMS basiert auf dem Prinzip der elektromagnetischen Induktion. Mittels

eines zeitlich sich rasch ändernden Magnetfeldes wird ein elektrisches Feld im Gehirn erzeugt, mit dem die Nervenzellen gereizt werden. Dazu wird eine Spule an die Schädeloberfläche gelegt. Es werden zwei verschiedene Spulenformen eingesetzt, die Rundspule und die achtförmige Spule, wobei mit Letzterer eine fokalerere Stimulation erreicht wird. In der Forschung werden zudem sogenannte Sham-Spulen verwendet. Diese sehen aus wie die richtigen Spulen und erzeugen dieselben Geräusche und Vibrationen, ohne jedoch ein zur Hirnstimulation ausreichendes Magnetfeld zu generieren, und dienen somit als Kontrollbedingung.

Die Reize (engl. pulse) können einzeln (single pulse, siehe Artikel von Ayse At in dieser Ausgabe) oder in einem bestimmten zeitlichen Muster wiederkehrend abgegeben werden, was als repetitive transkranielle Magnetstimulation (rTMS) bezeichnet wird. Im Verlauf der Zeit wurden verschiedene Arten von repetitiven Stimulationsprotokollen entwickelt, die je nach Reizintensität und Reizkonfiguration einen hemmenden oder erregenden Effekt auf das stimulierte Netzwerk haben. Für den Einsatz der TMS in der Rehabilitation sind die repetitiven Protokolle wichtig, da sie einen die Stimulation überdauernden Effekt erzielen können. Die konventionelle rTMS besteht aus einzelnen Reizen, die in einer bestimmten Frequenz abgegeben werden. Nie-

derfrequente rTMS (≈ 1 Hertz (Hz) = 1 Reiz pro Sekunde) hat sich generell als hemmend, hochfrequente rTMS (≥ 5 Hz) als erregend erwiesen. Die Gruppierung von Reizen stellt eine Weiterentwicklung der rTMS-Protokolle dar. Bei Doppelreizprotokollen werden beispielsweise zwei Reize gruppiert und als Reizpaare repetitiv verabreicht. Noch komplexere Protokolle beinhalten Salven (engl. bursts), also die schnell aufeinanderfolgende Abgabe von mehreren Reizen.

Das bekannteste dieser Protokolle ist die 2005 von Huang et al. eingeführte Theta-Burst-Stimulation (TBS), bei dem hochfrequente Dreiersalven abgegeben werden (Huang, Edwards, Rouinis, Bhatia, & Rothwell, 2005). Der Name rührt daher, dass die Wiederholungsfrequenz der Salven 5 Hz beträgt (4–7 Hz entspricht dem Theta-Bereich). Wird die Serie von Reizsalven für jeweils einige Sekunden unterbrochen, spricht man von intermittierender TBS. Diese hat sich als erregend erwiesen. Bei kontinuierlicher Abgabe der Reizsalven ist die Wirkung hemmend.

In unserem Labor wurde das TBS-Protokoll weiterentwickelt. Die Salven von drei Reizen werden mit einer Frequenz von 30 Hz appliziert und die Wiederholungsfrequenz der Salven beträgt 6 Hz (Nyffeler et al., 2006a). Eine solche Serie mit 800 Reizen dauert lediglich 44 Sekunden, wogegen die Applikation der gleichen Anzahl von Reizen mit einem 1 Hz Protokoll 13 Minuten und 20 Se-

kunden dauert. Weitere Vorteile des TBS-Protokolls ergeben sich aus der Dauerhaftigkeit des Effekts. Wir konnten zeigen, dass der Effekt einer Serie von TBS im Vergleich zur 1 Hz Stimulation (mit der gleichen Anzahl von Reizen) etwa dreimal so lange anhält (Nyffeler et al., 2006b). Des Weiteren kann dieser durch mehrmalige Applikation am selben Tag deutlich verlängert werden, wie wir bei Schlaganfallpatienten mit einem Neglekt zeigen konnten (Nyffeler et al., 2009).

Welche Mechanismen letztlich dem TBS zugrunde liegen, wird weiterhin untersucht. Huang et al. (2011; 2005) konnten nachweisen, dass TBS plastische Veränderungen an den kortikalen Synapsen zu induzieren vermag.

3. Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation bei Aphasie

Der Einfluss der TMS auf die Aphasie wird seit knapp zehn Jahren untersucht (Martin et al., 2004). Eine Studie hat gezeigt, dass die Erholung einer Aphasie umso besser ist, je mehr die geschädigte, linke Hirnhälfte aktiviert wird und somit die Funktion wieder übernehmen kann (Richter, Miltner, & Straube, 2008). Ausgehend vom Konzept der interhemisphärischen Inhibition könnte man also einerseits die linke Hirnhälfte mit einem erregenden Protokoll stimulieren, um deren Aktivität zu unterstüt-

zen, und andererseits die womöglich dysfunktional überaktivierte rechte Hirnhälfte mit einem hemmenden Protokoll stimulieren, um deren Einfluss zu verringern. Weil ein gewisses Risiko besteht, mit TMS epileptische Anfälle auszulösen, und weil dieses Risiko bei erregenden Protokollen höher ist, ist aus unserer Sicht bei Schlaganfallpatienten die hemmende Stimulation der gesunden Hirnhälfte vorzuziehen.

Verschiedene Forschungsgruppen berichten von positiven Effekten hemmender 1 Hz Stimulation über dem sogenannten Homolog des Broca-Areals. Dieses Areal entspricht bezüglich der anatomischen Lokalisation dem links frontal gelegenen Broca-Areal auf der rechten Hirnhälfte. In diese Studien wurden meist Patienten mit einer chronischen, nicht-flüssigen Aphasie eingeschlossen (Barwood et al., 2011; Martin et al., 2009; Naeser et al., 2005; Weiduschat et al., 2011). Eine detaillierte Beschreibung dieser Studien findet sich im Artikel von Ilona Rubi-Fessen in dieser Zeitschrift.

3.1. Eigene Studie

Das Ziel unserer kürzlich in der Zeitschrift *Stroke* publizierten Studie (Kindler et al., 2012) war zu evaluieren, ob eine Verbesserung der Benennleistung von aphasischen Patienten erreicht werden kann, wenn das rechte, intakte Homolog des Broca-Areals mit dem

neuen, vorteilhaften TBS-Protokoll stimuliert wird. Dazu wurden 18 Patienten (10 Frauen) in verschiedenen Phasen nach einem erstmaligen Schlaganfall (0.5 bis 57 Monate seit dem Ereignis) und mit unterschiedlich stark ausgeprägter Aphasie untersucht. Die Patienten wurden im Inselspital Bern und im Spitalzentrum Biel rekrutiert. Patienten, die epileptische Anfälle erlitten oder Metallimplantate im Gehirn hatten, wurden nicht eingeschlossen. Neben der Frage, ob TBS zu einer verbesserten Benennleistung führt, interessierte auch, ob bestimmte Patientencharakteristika wie Zeit seit dem Ereignis, Alter oder Geschlecht eine Rolle spielen. Diese Aspekte wurden in anderen Studien bislang nicht berücksichtigt.

Es wurde ein randomisiertes, sham-kontrolliertes cross-over-Design eingesetzt. Pro Patient fanden insgesamt zwei Sitzungen an zwei verschiedenen Tagen mit einer Woche Abstand statt. Die Patienten wurden zufällig einer von zwei Gruppen (entweder TBS oder Sham Stimulation in der ersten Sitzung) zugeteilt. Das experimentelle Vorgehen ist in Abbildung 1 ersichtlich. Vor und nach der Intervention wurden eine Benennaufgabe sowie ein Aufmerksamkeitsstest durchgeführt. Bei der Benennaufgabe wurden jeweils 31 Bilder (Rossion & Pourtois, 2004; Snodgrass & Vanderwart, 1980), die bezüglich Wortfrequenzklasse absteigend sortiert waren, am Computerbildschirm präsentiert. Die Bilder mussten so

schnell wie möglich benannt werden. Die Antworten wurden aufgezeichnet und deren Richtigkeit sowie Latenz (Zeit vom Erscheinen des Bildes bis zur Antwort, ermittelt mithilfe WavePad Audio Editor Software (v 4.47, www.nch.com.au/wavepad/de)) analysiert. Um unspezifische oder konfundierende Effekte der Stimulation auf Aufmerksamkeitsleistungen kontrollieren zu können, wurde der Untertest «Alertness» aus der Testbatterie für die Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; <http://www.psytest.net>) durchgeführt.

Vor der Stimulation wurde die individuelle motorische Reizschwelle, d. h. diejenige Stärke des Magnetfeldes, welche gerade eine feine Zuckung im Ruhezustand der kleinen Handmuskeln auslösen kann, ermittelt. Die Stimulation mit dem oben beschriebenen TBS-Protokoll erfolgte dann mit einer Intensität von 90% der individuellen motorischen Reizschwelle und wurde entweder mit einer achtförmigen Spule oder mit einer Sham-Spule appliziert. Der Stimulationsort war die homologe Region des Broca-Areals (Brodmann Areal 45), also die pars triangularis des rechten inferioren Frontallappens. Die Lokalisation des Stimulationsortes wurde für jeden Patienten individuell mittels des internationalen 10-20 EEG Systems bestimmt.

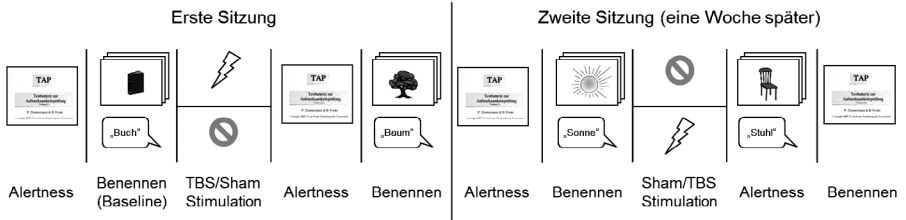


Abbildung 1: Experimentelles Vorgehen, Aufgaben und Ablauf. Der Blitz symbolisiert die TBS-Intervention, das Verbotssymbol symbolisiert die Sham-Intervention.

Die statistischen Analysen ergaben einen signifikanten Effekt der Intervention auf die Benennleistung. Wie in Abbildung 2 ersichtlich, wurden nach der TBS mehr Bilder richtig benannt als nach der Sham-Intervention. Zudem war die Benennlatenz nach der TBS kürzer als nach Sham. Die statistische Auswertung der Alertness Aufgabe zeigte weder bezüglich der Reaktionszeiten noch der Fehler einen Unterschied.

Um zu evaluieren, welche Patienten am besten auf die Intervention ansprechen und ob hierbei bestimmte Patientencharakteristika eine Rolle spielen, wurden die Patienten in der Folge in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppenbildung erfolgte über die Berechnung des

Medians der Differenzen zwischen der Benennleistung nach der TBS und vor der Stimulation. Patienten mit einer grösseren Differenz als dem Medianwert wurden der Gruppe der «Best Responders» zugeordnet. Die Charakteristika der Patienten (Geschlecht, Alter, Zeit seit dem Ereignis) wurden danach zwischen den zwei Gruppen verglichen. Dieser Vergleich zeigte einen signifikanten Unterschied bezüglich der Zeit seit dem Ereignis. Dieses Intervall war in der Gruppe der «Best Responders» kürzer (4.7 ± 1.9 Monate) als beim Rest der Stichprobe (29.0 ± 6.2 Monate). Für die Parameter Geschlecht und Alter konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden.

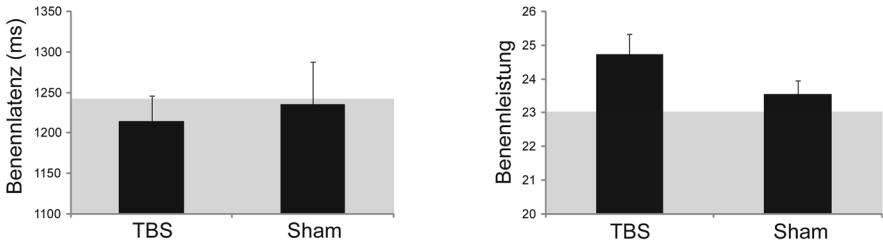


Abbildung 2: Nach TBS ist die mittlere Benennleistung (links) signifikant höher und die Benennlatenz (rechts) signifikant kürzer als nach der Sham-Intervention. Die graue Fläche im Hintergrund zeigt den Ausgangswert (Baseline) an. Der Fehlerbalken steht für einen Standardfehler des Mittelwerts.

4. Diskussion und Ausblick

Unsere Studie evaluierte den Effekt einer Serie kontinuierlicher TBS-Applikationen über dem Broca-Homolog rechts auf die Benennleistung von aphasischen Patienten. Wir konnten zeigen, dass die Benennleistung signifikant besser und die Benennlatenzen signifikant kürzer waren nach der TBS- als nach der Sham-Intervention. Der Effekt ist sprachspezifisch und nicht Resultat eines unspezifischen «Arousal-Effekts», da in der sprachunabhängigen Alertness-Aufgabe keine signifikante Veränderung festgestellt werden konnte. Früher beschriebene positive Effekte hemmender transkranieller Magnetstimulation (1 Hz Protokoll) über dem rechten Broca-Homolog (Barwood et al., 2011; Martin et al., 2009; Naeser et

al., 2005; Weiduschat et al., 2011) konnten in unserer Studie, mit Verwendung des neuen und aus mehreren Gründen vorteilhafteren TBS-Protokolls, bestätigt werden.

Die Bestimmung des optimalen Zeitpunkts für eine Intervention mit TMS nach einem Schlaganfall ist von grosser Bedeutung. Saur et al. (2006) haben aufgrund funktionaler Bildgebungsdaten ein dynamisches Modell der Erholung von einer Aphasie nach einem Schlaganfall vorgeschlagen. Dieses geht davon aus, dass die akute Phase durch eine generelle Reduktion der Aktivität im Sprachnetzwerk charakterisiert ist. In der subakuten Phase erfolgt eine Heraufregulierung des Sprachnetzwerks, die auch rechts-hemisphärische Areale umfasst. In der chronischen Phase schliesslich wird die

Aktivität konsolidiert. Das Modell basiert auf Daten von Patienten in sehr frühen Phasen nach einem Schlaganfall (bis zu 0.5 Monate nach dem Ereignis) und von chronischen Patienten (rund 10 Monate danach). Die meisten TMS-Studien haben bis anhin Patienten in chronischen Phasen untersucht (Barwood et al., 2011; Martin et al., 2009; Naeser et al., 2005), davon ausgehend, dass sich das Sprachnetzwerk zu diesem Zeitpunkt in einem beständigen, pathologischen Ungleichgewicht mit einer überaktivierten rechten Hirnhälfte befindet. Es wurde zudem postuliert, dass TMS-Interventionen in der akuten/subakuten Phase auch einen negativen Einfluss haben könnten. Winhuisen et al. (2005) haben beispielsweise Patienten in einer sehr frühen Phase nach einem Schlaganfall untersucht und fanden, dass das Benennen in etwa der Hälfte der untersuchten Patienten nach einer 4 Hz Stimulation über dem rechten inferioren frontalen Gyrus gestört war. Weiduschat et al. (2011) hingegen untersuchten Patienten in einer späteren Phase (0.6 bis 3.2 Monate) und berichteten positive Effekte von wiederholten 1 Hz TMS Anwendung auf die Aphasie. In den bisherigen Studien wurden kaum Patienten in der Phase zwischen 0.5 und 10 Monaten nach dem Ereignis eingeschlossen und keine Studie berücksichtigte sowohl subakute als auch chronische Patienten. Die Zeit seit dem Ereignis variierte in unserer Studie von 0.5 bis 57 Monaten. Bei denjenigen

Patienten, welche am meisten von der Stimulation profitiert haben, lag das Ereignis im Schnitt 4.7 Monate zurück. Dies deutet darauf hin, dass Patienten in der subakuten Phase am meisten von TMS profitieren könnten. Das Alter oder das Geschlecht spielte in unserer Stichprobe keine Rolle, der Applikation von TMS scheinen durch diese Faktoren also keine Grenzen gesetzt.

Während der Zeitpunkt der Stimulation in bisherigen Studien bislang wenig diskutiert wurde, kam der Stimulationslokalisierung eine grössere Bedeutung zu. In unserer Studie wurde der Stimulationsort einfach mittels der Koordinaten im internationalen 10-20 EEG System bestimmt. In den meisten Studien wurden jedoch stereotaktische Navigationssysteme verwendet um die Spule, mithilfe eines vorgängig angefertigten Bildes (Magnetresonanztomografie oder Computertomografie), über dem Stimulationsort anzubringen. Die Gruppe um Naeser et al. postuliert gar, dass nur die Stimulation eines ganz bestimmten kleinen Areals innerhalb des inferioren frontalen Gyrus zu den gewünschten Effekten führt (Naeser et al., 2011). Dass eine solch präzise Stimulation vermutlich weder notwendig noch möglich ist, wird von zwei Seiten unterstützt: Studien mit einer anderen nicht-invasiven Stimulationsmethode, der transkraniellen Gleichstromstimulation (tDCS), deuten darauf hin, dass die präzise Stimulation bestimmter Teile des Broca-Areals nicht unbedingt

notwendig ist, um positive Effekte auf die Benennleistung zu erzeugen, da mit dieser Methode relativ grosse kortikale Areale stimuliert werden (Baker, Rorden, & Fridriksson, 2010; Fertoni, Rosini, Cotelli, Rossini, & Miniussi, 2010; Floel et al., 2011; Fridriksson, Richardson, Baker, & Rorden, 2011; Monti et al., 2008; Sparing, Dafotakis, Meister, Thirugnanasambandam, & Fink, 2008; You, Kim, Chun, Jung, & Park, 2011). Hinweise darauf, dass die Stimulation auch mit einer fokalen Spule nur eingeschränkt präzise möglich ist, liefern neueste Modellberechnungen. Bijsterbosch et al. (2012) konnten mittels Computermodellen zeigen, dass der Ort der höchsten Stimulationsintensität meist einige Millimeter vom Zentrum der Spule, wo die maximale Intensität erwartet würde, abweicht. Dieser Effekt scheint innerhalb der bei Studien mit Aphasikern üblicherweise stimulierten rechten Hirnhälfte sogar noch ausgeprägter zu sein (Bijsterbosch et al., 2012). Durch eine vereinfachte Stimulationslokalisation, wie dem internationalen 10-20 EEG System, wird die Anwendung der transkraniellen Magnetstimulation im klinischen Bereich deutlich erleichtert, da dieses Vorgehen zeitsparender ist und viele Rehabilitationskliniken zudem keinen direkten Zugang zu bildgebenden Verfahren und Neuronavigationssystemen haben. Zusammenfassend stellt die transkranielle Magnetstimulation eine viel versprechende Methode zur Unter-

stützung der plastischen Reorganisation nach einer Hirnverletzung dar. Mit verschiedenen Arten von Protokollen konnten positive Effekte vor allem auf die Benennleistung von aphasischen Patienten erzielt werden. In unserer Studie zeigten die Patienten eine spezifische Verbesserung in der Benennleistung nach der Applikation einer Serie von TBS über dem rechten Homolog des Broca-Areals. Die Vorteile des von uns eingesetzten neuen Protokolls, eine kurze Applikationsdauer verbunden mit längerer Effektdauer, machen dieses zum Favoriten für kommende Studien. Das Ziel zukünftiger Studien sollte es sein, neben der Untersuchung von Mehrfachapplikationen und deren Langzeiteffekten an grösseren Stichproben auch genauer zu evaluieren, welche Patienten unter welchen Umständen am besten von transkranieller Magnetstimulation profitieren. Idealerweise könnte die Methode dann gezielt zusätzlich zu einer gleichzeitigen, intensiven Sprachtherapie angeboten werden, um den Erholungsprozess zu unterstützen.

Literaturverzeichnis

- Baker, J. M., Rorden, C., & Fridriksson, J. (2010). Using transcranial direct-current stimulation to treat stroke patients with aphasia. *Stroke*, 41(6), 1229-1236.
- Barwood, C. H., Murdoch, B. E., Whelan, B. M., Lloyd, D., Riek, S., JD, O. S.,... Wong, A. (2011). Improved language performance subsequent to low-frequency rTMS in patients with chronic non-fluent aphasia post-stroke. *European Journal of Neurology*, 18(7), 935-943.
- Bijsterbosch, J. D., Barker, A. T., Lee, K.-H., & Woodruff, P. W. R. (2012). Where does transcranial magnetic stimulation (TMS) stimulate? Modelling of induced field maps for some common cortical and cerebellar targets. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 50(7), 671-81.
- Cazzoli, D., Müri, R. M., Schumacher, R., von Arx, S., Chaves, S., Gutbrod, K.,... Nyffeler, T. (2012). Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain*, in press. Epub ahead of print retrieved from doi: 10.1093/brain/aws182
- Cazzoli, D., Wurtz, P., Muri, R. M., Hess, C. W., & Nyffeler, T. (2009). Interhemispheric balance of overt attention: a theta burst stimulation study. *European Journal of Neuroscience*, 29(6), 1271-1276.
- Corbetta, M., Kincade, M. J., Lewis, C., Snyder, A. Z., & Sapir, A. (2005). Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nature Neuroscience*, 8(11), 1603-1610.
- Fertonani, A., Rosini, S., Cotelli, M., Rossini, P. M., & Miniussi, C. (2010). Naming facilitation induced by transcranial direct current stimulation. *Behavioural Brain Research*, 208(2), 311-318.
- Floel, A., Meinzer, M., Kirstein, R., Nijhof, S., Deppe, M., Knecht, S., & Breitenstein, C. (2011). Short-term anomia training and electrical brain stimulation. *Stroke*, 42(7), 2065-2067.
- Fridriksson, J., Richardson, J. D., Baker, J. M., & Rorden, C. (2011). Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study. *Stroke*, 42(3), 819-821.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206.
- Huang, Y.-Z., Rothwell, J. C., Chen, R.-S., Lu, C.-S., & Chuang, W.-L. (2011). The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 1011-1018.

- Kindler, J., Schumacher, R., Cazzoli, D., Gutbrod, K., Koenig, M., Nyffeler, T.,... Muri, R. M. (2012). Theta Burst Stimulation Over the Right Broca's Homologue Induces Improvement of Naming in Aphasic Patients. *Stroke*, 43(8), 2175-2179.
- Martin, P. I., Naeser, M. A., Ho, M., Doron, K. W., Kurland, J., Kaplan, J.,... Pascual-Leone, A. (2009). Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain and Language*, 111(1), 20-35.
- Martin, P. I., Naeser, M. A., Theoret, H., Tormos, J. M., Nicholas, M., Kurland, J., ... Pascual-Leone, A. (2004). Transcranial magnetic stimulation as a complementary treatment for aphasia. *Seminars in Speech and Language*, 25(2), 181-191.
- Monti, A., Cogiamanian, F., Marceglia, S., Ferrucci, R., Mameli, F., Mrakic-Sposta, S., ... Priori, A. (2008). Improved naming after transcranial direct current stimulation in aphasia. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 79(4), 451-453.
- Naeser, M. A., Martin, P. I., Nicholas, M., Baker, E. H., Seekins, H., Kobayashi, M., ... Pascual-Leone, A. (2005). Improved picture naming in chronic aphasia after TMS to part of right Broca's area: an open-protocol study. *Brain and Language*, 93(1), 95-105.
- Naeser, M. A., Martin, P. I., Theoret, H., Kobayashi, M., Fregni, F., Nicholas, M., ... Pascual-Leone, A. (2011). TMS suppression of right pars triangularis, but not pars opercularis, improves naming in aphasia. *Brain and Language*, 113(3), 206-213.
- Nyffeler, T., Cazzoli, D., Hess, C. W., & Muri, R. M. (2009). One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect. *Stroke*, 40(8), 2791-2796.
- Nyffeler, T., Wurtz, P., Luscher, H. R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T., ... Muri, R. M. (2006a). Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *European Journal of Neuroscience*, 24(10), 2961-2966.
- Nyffeler, T., Wurtz, P., Luscher, H. R., Hess, C. W., Senn, W., Pflugshaupt, T., ... Muri, R. M. (2006b). Repetitive TMS over the human oculomotor cortex: comparison of 1-Hz and theta burst stimulation. *Neuroscience Letters*, 409(1), 57-60.
- Rossion, B., & Pourtois, G. (2004). Revisiting Snodgrass and Vanderwart's object pictorial set: the role of surface detail in basic-level object recognition. *Perception*, 33(2), 217-236.

- Snodgrass, J. G., & Vanderwart, M. (1980). A standardized set of 260 pictures: norms for name agreement, image agreement, familiarity, and visual complexity. *Journal of Experimental Psychology. Human Learning and Memory*, 6(2), 174-215.
- Sparing, R., Dafotakis, M., Meister, I. G., Thirugnanasambandam, N., & Fink, G. R. (2008). Enhancing language performance with non-invasive brain stimulation – a transcranial direct current stimulation study in healthy humans. *Neuropsychologia*, 46(1), 261-268.
- Ward, N. S., & Cohen, L. G. (2004). Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *Archives of Neurology*, 61(12), 1844-1848.
- Weiduschat, N., Thiel, A., Rubi-Fessen, I., Hartmann, A., Kessler, J., Merl, P., . . . Heiss, W. D. (2011). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in aphasic stroke: a randomized controlled pilot study. *Stroke*, 42(2), 409-415.
- You, D. S., Kim, D.-Y., Chun, M. H., Jung, S. E., & Park, S. J. (2011). Cathodal transcranial direct current stimulation of the right Wernicke's area improves comprehension in subacute stroke patients. *Brain and Language*, 119(1), 1-5.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. René Müri
Abteilung für Kognitive und Restorative Neurologie
Universitätsklinik für Neurologie
Universitätsspital, Inselspital
Freiburgstrasse 10
3010 Bern, Schweiz.
Telefon: + 41 31 632 30 81
Fax: + 41 31 632 97 70
E-mail: rene.mueri@insel.ch

La TMS comme outil thérapeutique pour les aphasies?

Ayse At

Résumé

La Stimulation Transcrânienne Magnétique (TMS) est une technique de neurostimulation non invasive et indolore possédant à la fois des caractéristiques inhibitrices et excitatrices. Elle est capable de moduler l'excitabilité corticale et par extension la plasticité cérébrale. De nombreuses recherches ont permis de l'employer comme outil thérapeutique pour soigner une série de troubles. Aux Etats-Unis, la «Food and Drug Administration» a établi la TMS comme outil de traitement pour les thérapies des dépressions. Plusieurs études ont aussi testé son efficacité dans d'autres troubles comme la schizophrénie, les acouphènes, les syndromes de douleur chronique, les troubles moteurs et tout récemment aussi l'aphasie. Le but de l'utilisation de la TMS dans le traitement des troubles neurologiques est de faciliter les effets bénéfiques des protocoles d'entraînement. Cet article explique dans un premier temps les principes de base de la TMS et son fonctionnement. Dans un deuxième temps, il se penche sur la question de son utilité dans le traitement des troubles neurologiques. Dans un troisième temps, il fournit une revue des études TMS conduites sur les aphasies et conclut par une ouverture vers une autre technique de stimulation cérébrale non invasive, la Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS).

Zusammenfassung

Die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) ist eine nicht invasive und schmerzlose Technik der Neuromodulation, die inhibitorische, wie auch exzitatorische Eigenschaften besitzt. Sie erlaubt es die kortikale Exzitation und somit auch die Gehirnplastizität zu modulieren. Die Erforschung dieser Methode hat es erlaubt, sie als Therapiewerkzeug einzusetzen. In den USA hat die «Food and Drug Administration» die TMS als Therapiemethode für Depressionen eingeführt. Mehrere Studien haben die Wirksamkeit der TMS bei verschiedenen Störungen wie Schizophrenie, motorische Störungen und kürzlich auch bei Aphasie belegt. Der Einsatz des TMS bei neurologischen Störungen zielt darauf ab, die vorteilhaften Effekte der Trainingsprotokolle zu erleichtern. In diesem Artikel werden als Erstes die Basismechanismen und die Funktionsweise der TMS erklärt. Danach setzt er sich mit der Frage der Nützlichkeit in der Behandlung neurologischer Störungen auseinander. Schlussendlich bietet er einen Überblick über Studien, in denen TMS bei Aphasie angewendet wurde, und berichtet als Ausblick über eine andere nicht invasive Stimulationstechnik, die Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS).

Abstract

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) is a noninvasive and painless neuromodulation technique with inhibitory and/or excitatory effects. It can modulate cortical excitability and thereby cerebral plasticity. In the United States, the «Food and Drug Administration» has cleared TMS system for therapeutic use in the treatment of depressive disorders. Several studies demonstrated its effectiveness in the treatment of neurological disorders like schizophrenia, motor disorders, and recently aphasia. For the treatment of neurological disorders, TMS is used to facilitate and enhance the effects of training protocols. This paper explains the basic principles of TMS, its utility in the treatment of neurological disorders, and furnishes a review of the TMS studies on aphasia. Finally we discuss another non-invasive cerebral stimulation technique, the Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS).

Introduction à la Stimulation Transcrânienne Magnétique (TMS)

La TMS est tout d'abord un outil peu connu, utilisé seulement par les scientifiques. Elle est commercialisée dans les années 1980 et se développe à partir de ce moment en outil thérapeutique et de recherche. Grâce à de nombreuses recherches, elle est devenue l'un des principaux outils de stimulation non invasive en neuromodulation. De nos jours elle est largement utilisée (Wassermann & Zimmermann, 2012) comme outil thérapeutique dans les traitements en psychiatrie et en neurologie. Cet intérêt vient du fait que la

TMS est une méthode indolore qui, par des impulsions magnétiques, permet d'interagir avec l'activation corticale (Griskova, Höppner, Ruksenas & Dapsys, 2006). Elle est capable de moduler l'excitabilité corticale, la plasticité et de faciliter les effets bénéfiques des protocoles d'entraînement. L'appareil est simple d'usage. Il suffit de poser la bobine de stimulation sur la région cible du cerveau et de stimuler l'endroit souhaité. La figure 1a montre l'appareil de la TMS et 1b montre le placement de la bobine sur le scalp. Il y a deux sortes de bobines: la bobine ronde qui génère un champ diffus, et la bobine en forme de 8 (fig. 1) qui produit un champ plus focal, donc plus précis.



Figure 1a: L'appareil de la TMS avec la bobine de stimulation. Figure de: <http://www.acacialab.nl/research/>



Figure 1b: Le placement de la bobine sur la tête. Figure de: <http://sitemaker.umich.edu>

Le fonctionnement de la TMS est basé sur le principe de Faraday de l'induction électromagnétique. Une impulsion très courte circulant à travers une bobine génère un champ magnétique (correspondant environ à un scanner d'imagerie par résonance magnétique (IRM) de 1.5 tesla) (Rossini et al., 1994). Ce champ magnétique se transforme en courant électrique dans le cerveau. Il interagit avec les neurones sous-jacents et perturbe leur activité en les dépolarisant (Siebner & Ziemann, 2007). Ceci cause un dérangement de la communication naturelle de ces neurones et génère des potentiels d'action. Ces potentiels d'action se répandent dans le cortex stimulé par les connexions synaptiques. Dans le cerveau, on distingue deux types de neurones: inhibiteurs et excitateurs. La TMS ne permet pas de les distinguer, elle agit sur les deux sortes de neurones, parce qu'elle ne possède pas de caractéristiques facilitatrices ou inhibitrices en soi (Siebner & Ziemann, 2007). Il existe deux stratégies d'utilisation de la TMS pour moduler une fonction cérébrale. La première est d'augmenter l'excitabilité corticale dans l'aire cible et la deuxième est d'inhiber des réseaux neuronaux. Au niveau comportemental, les effets de la TMS peuvent être mesurés soit par les temps de réaction soit par le nombre d'erreurs que les participants produisent lors des tâches qu'ils effectuent. Si l'excitabilité neuronale est augmentée, le comportement va être faci-

lité, mais si la région cible est inhibée il va être perturbé. La plupart des études scientifiques appliquent la TMS à une région cérébrale pour en connaître le rôle fonctionnel dans une tâche. La TMS permet d'établir une relation de cause à effet entre une région cérébrale et un comportement. C'est son avantage majeur par rapport aux autres techniques d'imagerie cérébrale comme l'électroencéphalographie (EEG) ou l'IRM. Ces dernières montrent uniquement si une région est activée lors d'une certaine tâche, mais n'informent pas si la région étudiée est essentielle à la tâche effectuée, ou si c'est simplement une région coactive.

La TMS permet d'appliquer des impulsions magnétiques séparées, ainsi que des séries d'impulsions (stimulation répétitive, rTMS). Il existe plusieurs protocoles de stimulation avec différentes intensités et fréquences, qui peuvent produire des effets excitateurs ou inhibiteurs. Si l'on applique un protocole inhibiteur, la TMS inhibe la région cible incomplètement et temporairement. L'aire stimulée n'est pas éteinte mais l'activité de cette aire est diminuée, causant un dérangement de la communication neuronale. On parle dans ce cas d'une «lésion virtuelle». La TMS peut être appliquée de deux manières: 1) «online» c'est-à-dire pendant l'exécution d'une tâche et 2) «offline», autrement dit avant que les participants accomplissent une tâche. La forme

«online» est souvent utilisée pour des stimulations avec des impulsions simples tandis que la forme «offline» est employée avec les protocoles de stimulations répétitives.

Limitations de la TMS

Bien qu'elle possède des propriétés bénéfiques parce qu'elle permet d'intervenir dans le fonctionnement cérébral sans danger, il y a des limitations à la TMS. Une contrainte très importante est l'exactitude de la région à stimuler. Il est en effet très difficile de trouver l'endroit exact à stimuler. La variabilité interindividuelle étant assez importante au niveau cérébral, il faut acquiescer au préalable une IRM fonctionnelle et utiliser une méthode stéréotaxique pour viser exactement l'endroit souhaité. Ces méthodes dites de Neuronavigation permettent de voir en temps réel le cerveau reconstruit en trois dimensions et le champ magnétique produit par la bobine dans le cerveau dans l'espace virtuel d'un ordinateur. C'est la procédure la plus exacte pour le positionnement de la bobine puisqu'elle possède un système qui détecte et synchronise la position de la tête, la bobine et le cerveau reconstruit du participant. La figure 2 montre le principe de la Neuronavigation. Cette procédure est très coûteuse et prend beaucoup de temps, raison pour laquelle elle n'est pas très souvent utilisée.



Figure 2.: La Neuronavigation. Positionnement exact de la bobine à l'aide du cerveau reconstruit du participant. Sur l'écran de l'ordinateur le cerveau reconstruit et devant et derrière la tête du participant, les systèmes de détection. Sur le visage du participant se trouvent aussi des détecteurs, qui le relient avec l'ordinateur.

Une autre méthode plus souvent utilisée est la procédure 10-20 de l'EEG. Ici, le point à stimuler est défini avec les repères de la tête du participant. Les points de repères sont le nasion, l'inion, les tragus et le vertex. Cette méthode reste assez approximative puisqu'on ne voit pas précisément où l'on stimule. Une deuxième contrainte de la TMS concerne l'intensité de la stimulation. Étant donné que l'excitabilité corticale est très variable d'une personne à l'autre, il est nécessaire de définir le seuil de stimulation de chaque participant. Le seul moyen de quantifier l'intensité de stimulation est donné par le cortex moteur, puisque l'on peut observer les potentiels moteurs évoqués (soubresauts légers dans la main contrôlatérale à la stimulation) quand des im-

pulsions sont données au cortex moteur. Selon Schlaak et al. (2007), on ne peut pas admettre que le seuil d'excitabilité est le même dans tout le cortex. Raison pour laquelle il est problématique d'appliquer le seuil moteur à d'autres régions corticales. L'estimation de l'intensité de la stimulation peut seulement être quantifiée pour le cortex moteur et pas pour les autres aires corticales. Or, la plupart des chercheurs se basent sur le seuil de stimulation de cortex moteur pour stimuler d'autres régions cérébrales. Souvent un seuil de stimulation supérieur à celui du cortex moteur est appliqué pour des régions cérébrales qui traitent des fonctions cognitives supérieures comme le langage par exemple. Puisque selon Schlaak et al. (2007) on peut penser que les régions qui traitent des fonctions cognitives supérieures nécessitent un seuil de stimulation supérieur à celui du cortex moteur, le cortex pariétal a par exemple été stimulé avec une intensité de 110% du seuil moteur individuel dans une étude menée par At et al. (2011). A coté de ces contraintes, il y a un risque chez les individus vulnérables à l'épilepsie, la TMS pouvant déclencher une crise chez ces personnes. Les participants présentant des risques (épilepsie dans la famille) ne sont pas inclus dans les études. Cette contrainte est aussi à prendre en considération chez les personnes ayant subi un AVC, qui sont elles aussi vulnérables aux crises d'épilepsie.

TMS comme outil thérapeutique

La première observation qui a permis d'utiliser la TMS comme outil thérapeutique est basée sur le fait que des stimulations livrées à 5Hz ou plus causent une augmentation des potentiels moteurs évoqués. Une étude de Boroojerdi et al. (2001) démontre des effets d'amélioration des fonctions cérébrales après application de la rTMS à haute fréquence. Par la suite, de nouveaux protocoles ont été testés, comme par exemple le protocole «théta-burst» (Huang, 2005) qui administre une série de pulsations d'au moins 5Hz et qui a un effet excitateur. Toutes ces recherches sur les effets inhibiteurs ainsi qu'excitateurs ont permis de développer des protocoles de stimulation pour de nombreux troubles, comme par exemple la dépression, la schizophrénie, les acouphènes, les syndromes de douleur chronique et les troubles moteurs (dans la maladie de Parkinson et l'épilepsie) (Wassermann & Zimmermann, 2012). Il y a aussi toute une série d'études qui ont été faites sur la migraine. Aux Etats-Unis la «Food and Drug Administration» a établi la TMS comme outil de traitement dans les dépressions et plusieurs études démontrent des effets bénéfiques (George et al., 1996; Pascual-Leone et al., 1996; Wassermann & Lisanby, 2001). La TMS ne stimulant pas seulement la partie cérébrale sous-jacente à

la bobine, mais également les régions connectées à l'aire stimulée, elle permet d'intervenir au niveau des réseaux fonctionnels. Le courant induit dans le cerveau se répand dans les tissus fonctionnellement connectés. D'où le grand intérêt de son utilisation dans les thérapies, puisque dans la plupart des troubles ce sont des réseaux entiers qui sont dérangés.

TMS et langage

Protocoles inhibiteurs

La TMS a été la première technique de stimulation non invasive utilisée pour étudier les fonctions linguistiques chez les participants sains et les patients épileptiques (Pascual-Leone & Pridmore, 1995). Plusieurs études utilisant des protocoles répétitifs à haute fréquence pour stimuler le cortex préfrontal gauche ont montré que ce type de stimulation induisait des déficits de courte durée dans la performance des tâches linguistiques, parfois même allant jusqu'à l'arrêt de la parole (Pascual-Leone et al., 1991). Les protocoles inhibiteurs ont souvent été utilisés pour délimiter la fonction d'une région dans le langage, par exemple pour établir une relation de cause à effet entre une région cérébrale et une fonction spécifique du langage. Ces mêmes protocoles ont également été utilisés pour diminuer la suractivation des aires homologues droites lors d'une lésion

gauche. Le papier de Flöel (2012) constitue une revue de littérature sur des études TMS qui ont étudié les fonctions linguistiques.

Protocoles excitateurs (facilitateurs)

En 1999, Mottaghy et son groupe de travail ont appliqué la rTMS (offline) à haute fréquence à 15 sujets sains pour investiguer les effets de la TMS sur le temps de latence en dénomination d'objets. Les pulsations ont été appliquées pendant 2 secondes avec une fréquence de 20Hz à l'aire de Wernicke, à l'homologue droite de Wernicke, à l'aire de Broca et au cortex visuel. Les sujets avaient comme tâche de dénommer aussi rapidement que possible une série d'images qui leur était présentée. D'abord tout de suite après l'application de la TMS, puis deux minutes après l'application. Les auteurs ont observé une baisse de la latence de dénomination d'objets lorsqu'ils stimulaient l'aire de Wernicke, mais pas quand ils stimulaient les autres régions et ceci immédiatement après la stimulation. L'effet disparaît quand les sujets sont testés 2 minutes après. C'était la première étude à démontrer que dénommer des objets pouvait être facilité avec la rTMS.

Il s'ensuit que la TMS peut être utilisée de ces deux manières pour étudier les fonctions linguistiques. D'un côté elle peut être utilisée pour exciter la région lésée, de l'autre pour inhiber une suractivité des aires homologues droites.

Il existe maintenant de nombreuses études, résumées dans l'article de Flöel et al, (2012) utilisant la TMS pour tester la signification fonctionnelle des régions cérébrales impliquées dans le langage. Malgré cela et au vu de l'utilisation récente de la technique, les effets à long terme de la TMS n'ont pas été investigués jusqu'à maintenant.

TMS et aphasie

Environ 40% des patients qui subissent des accidents vasculaires cérébraux (AVC) présentent des aphasies (Flöel, 2012). Les aphasies ont des implications psychosociales très importantes. De ce fait, il est très important de s'intéresser à la réhabilitation de ce trouble du langage acquis. De nombreuses recherches se sont intéressées aux thérapies de l'aphasie, dont certaines utilisant la TMS.

Andoh & Paus (2010) ont démontré que la rTMS excitatrice appliquée à l'aire de Wernicke chez des sujets sains améliore la performance dans une tâche auditive de reconnaissance de mots où des mots en anglais (langue maternelle des participants) et dans une langue étrangère étaient présentés. Les participants avaient comme tâche de reconnaître les mots en anglais vs dans une langue étrangère. Les temps de réaction des participants étaient significativement plus courts pour la reconnais-

sance de mots après stimulation de l'aire Wernicke. De plus, cette étude combinée (IRMf et TMS) a permis d'observer que l'activation de la région homologue controlatérale à la région stimulée a augmenté, ce qui a également servi de preuve du rôle compensatoire de la région homologue controlatérale pour préserver le comportement après une interférence neuronale. D'autres études (Andoh et al, 2006, Gough, Nobre & Devlin, 2005) ont aussi démontré des effets facilitateurs de la TMS sur le traitement du langage. Dans l'étude d'Andoh et al. (2006), la rTMS à 1Hz a été appliquée à l'aire de Wernicke pendant que les participants effectuaient une tâche où ils devaient détecter des fragments de langage. Les temps de réaction des participants étaient significativement plus courts avec la TMS comparés à une stimulation placebo.

Plusieurs études suggèrent que la rTMS appliquée au gyrus inférieur frontal droit peut améliorer la capacité de dénomination d'objets chez les patients souffrant d'un AVC gauche chronique présentant une aphasie non fluente (Barwood et al., 2011; Martin et al., 2009). Le but des études appliquant la TMS au gyrus inférieur frontal droit est de diminuer l'activation excessive de cette région homologue droite après une lésion à gauche. L'étude de Naeser et al. (2005) reporte une performance améliorée au «Boston Naming Test»

chez quatre patients, chez qui le gyrus inférieur frontal droit a été stimulé pendant 10 jours avec la rTMS. Suite au traitement, deux de leurs patients ont également montré une augmentation de la longueur des phrases en production orale. Martin et al. (2009) décrivent des résultats similaires chez un patient. Barwood et al. (2011) stimulent la même région chez 6 patients et observent une amélioration de l'accès lexical dans une tâche de description d'images.

Dans une étude récente, Medina et al. (2012) ont démontré les effets bénéfiques de la rTMS sur la productivité du discours. Les auteurs ont appliqué la rTMS au gyrus inférieur frontal droit chez dix patients souffrant d'aphasie non fluente à la suite d'un AVC chronique gauche. Les patients ont reçu 1200 impulsions rTMS de 1 Hz en dix sessions pendant deux semaines. Leur tâche consistait à décrire l'image du «Cookie Theft» du Boston Diagnostic Aphasia Examination». Les patients de cette étude ont montré une amélioration de la fluence deux mois après le traitement, sous forme d'une augmentation significative de la variété de mots narratifs. Les auteurs interprètent leurs résultats comme une amélioration sélective de l'accès sémantico-lexical. Dans l'étude de Barwood et al. (2011), le signal de la composante N400 (composante de l'EEG associée au traitement des aspects sémantico-lexicaux

du langage) est modifié après stimulation rTMS de la pars triangularis droite. Ces résultats sont consistants avec les données montrant l'engagement des structures de l'hémisphère droit chez les individus aphasiques pendant la dénomination d'objets (Turkeltaub et al., 2011). Dans ces études, la TMS inhibitrice était appliquée à la pars triangularis droite pour éviter une suractivation de cette région après une lésion du gyrus inférieur frontal gauche, chez des patients aphasiques non fluents chroniques. Les résultats de ces études sont donc interprétés comme une réduction de la suractivation des aires homologues droites, ce qui facilite la réorganisation des réseaux neuronaux du langage. Il s'ensuit que la TMS est un outil très encourageant dans la réhabilitation des aphasies.

La tDCS (Transcranial Direct Current Stimulation)

Une autre méthode de stimulation non invasive également très prometteuse est la Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS). La figure 3 montre l'appareil de la tDCS.



Figure 3: l'appareil de tDCS. Image de : http://www.neuroconn.de/dc-stimulator_plus

La tDCS a été développée pour traiter les patients cérébro-lésés. Elle délivre des courants faibles (1–2 mA) et constants à travers deux petites électrodes placés sur le scalp (sur les régions d'intérêt). La durée d'application est de 5 à 20 minutes. Il a été démontré que la tDCS module les fonctions corticales et induit de l'excitabilité corticale. Elle a été introduite comme outil de neuroplasticité et est utilisée pour améliorer les fonctions linguistiques, l'attention, la résolution de problèmes, la mémoire et la coordination. Il y a quatre études qui ont utilisé la tDCS pour traiter l'aphasie, Holland & Crinion, (2012) les résumant. Cette revue préliminaire montre que la tDCS peut être très utile pour compléter le traitement des aphasies, particulièrement pour la production orale chez les patients non fluents présentant des AVC chroniques. Son potentiel est, comme

celui de la TMS, d'optimiser la réhabilitation du langage et de promouvoir un rétablissement à long terme.

Conclusion

Le futur de la TMS est prometteur. Tout d'abord pour l'avancement de la compréhension de la relation cerveau-comportement, non seulement pour les régions sous-jacentes à la bobine de stimulation, mais aussi pour comprendre la fonction des réseaux entiers. En même temps il est possible d'examiner directement si et comment des régions cérébrales compensent une aire qui est inhibée. Pour obtenir ce genre d'information il est nécessaire de combiner les techniques d'imagerie cérébrale (IRM, EEG) avec la TMS. Les études investigant les effets de la TMS sur le traitement des aphasies ne sont pas très nombreuses à ce jour. Mais celles qui existent montrent qu'en plus d'améliorer la capacité de dénomination orale c'est une technique prometteuse pour améliorer et faciliter la production de langage oral au sens large. Dans le futur de la neuroréhabilitation des patients aphasiques, les techniques de stimulation non invasive comme la TMS et la tDCS pourront être combinées avec des protocoles d'entraînement existants pour améliorer le réapprentissage du langage, mais l'étendue des recherches avec ces techniques reste relativement étroite à ce jour.

Bibliographie

- Andoh, J., Artiges, E., Pallier, C., Rivière, D., Mangin, J.F. et al. (2006). Modulation of language areas with functional MR image-guided magnetic stimulation. *Neuroimage*, 15, 619-627.
- Andoh, J. & Paus, T. (2010). Combining functional neuroimaging with off-line brain stimulation: modulation of task-related activity in language areas. *J Cogn Neurosci*, 23, 349-361.
- At, A., Spierer, L., & Clarke, S. (2011). The role of the right parietal cortex in sound localization: a chronometric single pulse transcranial magnetic stimulation study. *Neuropsychologia*, 49, 2794-2797.
- Barwood, C. H., Murdoch, B. E., Whelan, B. M., Lloyd, D., Riek, S., O'Sullivan, J. et al. (2011). The effects of low frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) and sham condition rTMS on behavioural language in chronic non-fluent aphasia: Short term outcomes. *NeuroRehabilitation*, 28, 113-128.
- Borojerdj, B., Phipps, M., Kopylev, L., Wharton, C. M., Cohen, L. G., & Grafman, J. (2001). Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology*, 56, 526-528.
- Flöel, A. (2012): Non-invasive brain stimulation and language processing in the healthy brain, *Aphasiology*, 26:9, 1082-1102
- George, M. S., Wassermann, E. M., & Post, R. M. (1996). Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8, 373-382.
- Gough, P. M., Nobre, A. C., & Devlin, J. T. (2005). Dissociating linguistic processes in the left inferior frontal cortex with transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci*, 25, 8010-8016.
- Fridriksson, J., Richardson, J. D., Baker, J. M., & Rorden, C. (2011). Transcranial direct current stimulation improves naming reaction time in fluent aphasia: a double-blind, sham-controlled study. *Stroke*, 42(3), 819-821.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201-206.
- Huang, Y.-Z., Rothwell, J. C., Chen, R.-S., Lu, C.-S., & Chuang, W.-L. (2011). The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clinical Neurophysiology*, 122(5), 1011-1018.
- Griskova, I., Hoppner, J., Ruksenas, O., & Dapsys, K. (2006). Transcranial magnetic stimulation: the method and application. *Medicina (Kaunas.)*, 42, 798-804.

- Holland, R., & Crinion, J. (2012). Can tDCS enhance treatment of aphasia after stroke? *Aphasiology*, 26, 1169–1191.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45, 201-206.
- Martin, P. I., Naeser, M. A., Ho, M., Doron, K. W., Kurland, J., Kaplan, J. et al. (2009). Overt naming fMRI pre- and post-TMS: Two nonfluent aphasia patients, with and without improved naming post-TMS. *Brain Lang*, 111, 20-35.
- Medina, J., Norise, C., Faseyitan, O., Coslett, HD., Turkeltaub, PE., & Hamilton, R., (2012). Finding the right words: Transcranial magnetic stimulation improves discourse productivity in non-fluent aphasia after stroke, *Aphasiology*, 26:9, 1153-1168
- Mottaghy, F. M., Hungs, M., Brugmann, M., Sparing, R., Boroojerdi, B., Foltys, H. et al. (1999). Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 53, 1806-1812.
- Naeser, M. A., Martin, P. I., Nicholas, M., Baker, E. H., Seekins, H., Helm-Estabrooks, N. et al. (2005). Improved naming after TMS treatments in a chronic, global aphasia patient–case report. *Neurocase*, 11, 182-193.
- Pascual-Leone, A., Gates, J. R., & Dhuna, A. (1991). Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 41, 697-702.
- Pascual-Leone, A. & Pridmore, H. (1995). Transcranial magnetic stimulation (TMS). *Aust N Z J Psychiatry*, 29, 698.
- Pascual-Leone, A., Rubio, B., Pallardo, F., & Catala, M. D. (1996). Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet*, 348, 233-237.
- Rossini, P. M., Narici, L., Martino, G., Pasquarelli, A., Peresson, M., Pizzella, V. et al. (1994). Analysis of interhemispheric asymmetries of somatosensory evoked magnetic fields to right and left median nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91, 476-482.
- Schlaak, B. H., Pascual-Leone, A. & Siebner, H. R. (2007). Passagere Funktionsunterbrechung mit der transkraniellen Magnetstimulation. In H. Siebner & U. Ziemann (Ed.), *Das TMS-Buch: Transkranielle Magnetstimulation*. (pp. 307-316). Heidelberg: Springer-Verlag.
- Siebner, H. R. & Ziemann, U. (2007). Modifying motor learning through gating and homeostatic metaplasticity. *Brain Stimul.*, 1, 60-66.

Turkeltaub, P. E., Coslett, H. B., Thomas, A. L., Faseyitan, O., Benson, J., Norise, C. et al. (2011). The right hemisphere is not unitary in its role in aphasia recovery. *Cortex*, 48, 1179-1186.

Wassermann, E. M. & Lisanby, S. H. (2001). Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol*, 112, 1367-1377.

Wassermann, E. M. & Zimmermann, T. (2012). Transcranial magnetic brain stimulation: Therapeutic promises and scientific gaps. *Pharmacology & Therapeutics*, 13wqww3, 98-107.

Contact:

Ayse At
Service de Neuropsychologie et de Neuroréhabilitation,
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois et
Université de Lausanne, Lausanne, Suisse
Ayse.At@chuv.ch

Studio di due casi: la denominazione orale di verbi è facilitata dalla produzione di gesti nell'afasia globale ?

Doris Verdecanna

Articolo tratto dalla tesi di diploma in logopedia, sostenuta in giugno 2009 all'Università di Neuchâtel, sotto la direzione della Prof. Marina Laganaro

Riassunto

Questo studio confronta una terapia gestuale ad una terapia «classica» (senza gesto) nel trattamento dell'anomia di verbi in due pazienti affetti da afasia globale.

Data l'esistenza di un sistema semantico comune al gesto e al linguaggio, abbiamo ipotizzato che una terapia gestuale potrebbe essere un metodo più efficace di una terapia «classica».

Ogni trattamento è durato 8 sedute, nelle quali due liste di 15 verbi ciascuna sono state rieducate dapprima con il gesto ed in seguito con un metodo classico. Le prestazioni in denominazione di uno dei due pazienti migliorano significativamente per tutti gli items trattati, indipendentemente dal metodo di rieducazione scelto. Le performances dell'altro paziente sono incrementate significativamente soltanto a seguito della rieducazione gestuale. L'ipotesi di un'efficacia specifica di una terapia gestuale è dunque parzialmente confermata, ma i nostri risultati suggeriscono che questo metodo rieducativo è applicabile nell'afasia globale e può implementare le capacità di comunicazione.

La versione francese di questo articolo è stato pubblicato nel numero 2/2012 di «Aphasies et domaines associés»

Introduzione

Nell'adulto, il gesto ha solitamente una funzione secondaria nella comunicazione orale: è utilizzato soprattutto come supporto al discorso. Secondo Daviet, Muller, Stuit, Darrigrand et al. (2007), la funzione dei gesti che accompagnano il linguaggio non è ancora chiaramente definita. Come descritto nella Tabella 1, alcuni gesti veicolano «des

informations différentes de celles exprimées par la parole; leur rôle est alors primordial dans la compréhension du message. Dans d'autres cas, les gestes sont redondants avec les informations verbales et donc de peu d'utilité» (Daviet et al., 2007, p. 78). La produzione di questi ultimi sarebbe da associare all'elaborazione del discorso sia come priming motore, sia come attivazione del concetto semantico.

Tabella 1.

Ipotesi sul ruolo del gesto (ripreso e adattato da Daviet et al., 2007, p. 78).

Funzioni per il locutore	Funzioni per il ricettore-intellocutore
<ul style="list-style-type: none"> • Facilita l'accesso alla forma verbale dall'attivazione del concetto o aiuta a trovare le parole dal priming motore • Aumenta le risorse cognitive grazie al trasferimento dalla memoria verbale verso la memoria spaziale • Può esprimere un'idea che non può essere espressa attraverso le parole • Dissipa l'eccesso d'energia • È prodotto in parallelo, in modo automatico, senza alcun ruolo facilitatore 	<ul style="list-style-type: none"> • Facilita la comprensione (stesso messaggio) • Arricchisce e completa un messaggio (diverso) • Facilita, in modo più rapido, l'accesso a un format di rappresentazione comune con l'oratore • Può essere più difficile da interpretare o essere fonte d'errori: un gesto troppo «sostenuto» può fare dimenticare il discorso e causare una falsa interpretazione

Sono state concepite diverse classificazioni dei gesti, tenendo conto di più criteri: funzionali, morfologici, referenziali, dipendenti o non dal linguaggio. Dato che questo lavoro s'interessa ad una popolazione di adulti afasici e ai gesti referenziali d'azione (principal-

mente iconici), qui di seguito menzioniamo una sola classificazione pertinente.

Le relazioni tra espressione orale e gesti coverbali (dipendenti da una produzione verbale simultanea) sono state oggetto di analisi da parte di Hadar,

Wenkert-Olenik, Krauss e Soroker (1998), che si sono interessati a 12 pazienti afasici con l'obiettivo di classificare e chiarificare la funzione dei gesti. Sono state dunque distinte due grandi categorie di gesti: batonici e ideatori. I gesti batonici sono dei gesti semplici

che avrebbero una funzione secondaria, di supporto al discorso. I gesti ideatori, più complessi, avrebbero un significato a valore comunicativo e si distinguono in quattro categorie: iconici, deittici, emblematici e indefiniti (Tabella 2).

Tabella 2.

Classificazione dei gesti coverbali (ripreso e adattato da Daviet et al., 2007, p. 82).

Gesto batonico (semplice)	Ritma e punteggiatura il discorso
<p>Gesti ideatori (complessi)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Iconico • Deittico • Emblematico • Indefinito 	<ul style="list-style-type: none"> • Per la sua forma, la sua dinamica e la sua configurazione, ha un legame semantico o pragmatico chiaro con una parola od una frase (es. mimo di forma o di uso) • Gesto di indicazione nello spazio • Senso convenzionale in una data cultura (es. girare l'indice sulla tempia per significare che qualcuno è pazzo) • Non classificabile

1.1 Difficoltà gestuali nelle persone afasiche

In seguito ad una lesione cerebrale dell'emisfero sinistro, «les risques de présenter des troubles du geste sont nettement plus élevés en cas de patho-

logie du langage qu'en son absence» (Feyereisen & Corbetta, 1994, p. 240). A causa della frequente associazione tra disturbi della produzione gestuale (aprassia gestuale¹) e disturbi della produzione e/o della comprensione orali, è stata proposta l'ipotesi della di-

¹ L'aprassia gestuale è definita come un disturbo acquisito dell'esecuzione volontaria di un gesto finalizzato, consecutivo ad una lesione cerebrale focale, in assenza di una lesione motoria, sensitiva o di disturbi intellettuali

pendenza cognitiva dei due deficit (Daviet et al., 2007). Tuttavia, esistono dei casi di pazienti con produzione gestuale alterata in assenza di deficit della comprensione verbale e altri casi di afasia senza disturbi della produzione o della comprensione dei gesti. Secondo Feyeisen e Corbetta (1994), questa doppia dissociazione può essere spiegata da una parte con l'ipotesi che le funzioni prassiche non dipendono esclusivamente dall'emisfero sinistro (l'emisfero destro interverrebbe secondo il compito da eseguire), e dall'altra parte ci sarebbero delle differenze di trattamento tra il sistema gestuale linguistico (avente la stessa struttura del linguaggio orale) e un sistema gestuale non linguistico (pantomime) (Corina, Poizner, Bellugi, Feinberg et al., 1992). Infatti questi autori descrivono un caso di un paziente sordo divenuto afasico, con dei disturbi di comprensione e di produzione dei gesti della lingua dei segni americana (ASL), che tuttavia conserva intatte le sue capacità di comprensione e di produzione delle pantomime.

1.2. Altre ricerche sul gesto

La scoperta dei neuroni mirror nella corteccia premotoria ventrale (regione F5) delle scimmie ha permesso di evidenziare l'attivazione di quest'ultimi quando l'animale effettua il gesto di prendere un oggetto (con le mani o la

bocca) e quando guarda un altro individuo fare gli stessi gesti. Si è scoperto che nell'uomo esiste un sistema di neuroni mirror localizzato nella corteccia temporo-parieto-frontale (area di Broca e circuiti annessi). Dato che questo sistema si attiva durante l'esecuzione e l'osservazione del gesto, si considera che sia implicato nella comprensione del significato delle azioni. La corteccia temporo-parieto-frontale sarebbe dunque implicata non solamente nella produzione orale ma anche nelle rappresentazioni dei movimenti manuali (Gentilucci & Corballis, 2006). Questo potrebbe confermare l'ipotesi secondo la quale esiste una struttura comune, una sorta di organizzatore centrale unico, per l'espressione verbale e gestuale (McNeill, 1998, citato da Taddei, 2007). Uno studio di Bernardis e Gentilucci (2006) ha rilevato che l'esecuzione simultanea di un gesto simbolico e della produzione orale della parola di stesso significato provoca un aumento dei parametri dello spettro vocale e dei movimenti della bocca, se confrontata alla sola produzione orale. Questo suggerirebbe che il gesto tende a rinforzare la produzione orale. Gli stessi autori hanno anche osservato che la produzione simultanea del gesto e della parola induce una riduzione del movimento del gesto; dunque la produzione orale potrebbe inibire il gesto. Questi effetti non sono presenti durante la produzione di non-parole o durante l'esecuzione di gesti senza significato. In conclusione,

sembra che i sistemi di produzione verbale e gestuale siano strettamente correlati: i gesti e le parole sarebbero integrati nello stesso sistema comune come un segnale unico.

Questi risultati sono stati confermati da uno studio di Gentilucci, Bernardis, Crisi e Dalla Volta (2006) che ha mostrato che la stimolazione magnetica transcranica ripetitiva (rTMS) dell'area frontale sinistra, che include l'area di Broca, blocca temporaneamente gli effetti dati dalla produzione simultanea del gesto con la produzione orale di parole. Gentilucci et al. (2006) hanno inoltre messo in evidenza l'implicazione dell'area di Broca nella comprensione di alcuni aspetti gestuali (scopi o intenzioni verso l'interlocutore).

1.3. I gesti nel trattamento dell'afasia

L'esistenza di un deficit congiunto di gesto e linguaggio a seguito di una lesione cerebrale nell'adulto ha dato vita al principio di Parallel dissolution (Daviet et al., 2007): la parola e il gesto dell'arto superiore potrebbero condividere un programma motore comune, che giustificerebbe l'utilizzo del priming motore per facilitare l'espressione orale. Lo studio di Hadar et al. (1998) si è interessato alle relazioni tra gesti coverbali (dipendenti da una produzione orale simultanea) e l'espressione orale di 12 pazienti afasici. I risultati mostrano che

le persone afasiche con un danno lessicale e/o fonologico producono più gesti coverbali (soprattutto iconici) del gruppo controllo. In questo caso, il gesto iconico potrebbe facilitare l'attivazione del concetto, la selezione lessicale e il recupero della forma fonologica della parola. Nelle persone afasiche con un danno semantico, si osserva un utilizzo preferenziale dei gesti indefiniti, usati prima del messaggio verbale, e in minor misura di gesti iconici. Questo risultato potrebbe spiegare l'esistenza di un deficit d'integrazione tra gesto e parola e confermare l'ipotesi secondo la quale il concetto gestuale è elaborato prima del concetto linguistico. Riasumendo, sembrerebbe che le funzioni del gesto nell'afasia varino secondo i processi linguistici perturbati: in caso di deficit delle rappresentazioni fonologiche e lessicali, i gesti coverbali avrebbero la funzione di facilitare l'accesso al lessico fonologico. Si potrebbe dunque considerare il loro utilizzo nella rieducazione. Invece, in caso di danno lessico-semantico, i gesti prodotti sarebbero di tipo «indefinito» e non faciliterebbero l'accesso al sistema semantico.

Raymer, Singletary, Rodriguez, Ciampitti et al. (2006) hanno paragonato gli effetti del trattamento gestuale e verbale (gesture+verbal training, GVT) nel recupero di sostantivi e di verbi in persone afasiche in fase cronica: 9 pazienti afasici (6 non fluenti) hanno lavorato

durante 10 sedute (3-4 sedute settimanali di 60 minuti). I risultati rivelano che il trattamento GVT migliora l'accesso lessicale degli items trattati nella maggior parte dei soggetti e che questo trattamento permette un aumento dell'utilizzo spontaneo dei gesti iconici. La generalizzazione è pressoché inesistente, ma l'uso dei gesti è in generale incrementato. Nonostante una rappresentazione neuronale differente tra verbi e sostantivi, nessuna differenza significativa è stata osservata tra queste due categorie grammaticali, in denominazione orale o in produzione gestuale. Per concludere, i risultati hanno messo in evidenza un miglioramento delle performances in comprensione orale dopo il trattamento GVT, ciò che suggerisce un beneficio secondario del trattamento sulle capacità di percezione uditivo-fonologica, di accesso lessicale e forse anche di reclutamento dell'attenzione.

Lanyon e Rose (2009) si sono interessati all'effetto facilitatore dei gesti spontanei (delle braccia e delle mani) in caso di anomia in 18 soggetti con afasia cronica (15 persone con afasia non fluente, 2 con afasia anomica e 1 con afasia di conduzione). Questo gruppo di pazienti era caratterizzato da difficoltà di denominazione associate ad un deficit di lessico fonologico. Gli autori hanno quantificato la presenza di due categorie di gesti (cfr. Tabella 2): significativi (comprendenti le pantomime e i gesti

iconici ed emblematici) e batonici. I risultati mostrano che la produzione spontanea di gesti significativi è incrementata in modo importante in caso di difficoltà di denominazione e che queste difficoltà diminuiscono quando il gesto è presente. Malgrado le variazioni interindividuali, il 28% (5/18) dei soggetti produce più del 50% di gesti supplementari, in caso di risoluzione delle difficoltà di denominazione che durante la non risoluzione, e una predominanza dell'utilizzo dei gesti significativi (93,8%). Questi dati suggeriscono che i pazienti con afasia non fluente potrebbero usare e beneficiare maggiormente dei gesti iconici per facilitare l'accesso lessicale.

In questo studio, ipotizziamo che una terapia con il gesto sarebbe un metodo di rieducazione della denominazione più efficace di una terapia «classica» (senza gesto) in persone affette da afasia globale.

2. Metodologia

2.1. Materiale

Abbiamo creato un protocollo di valutazione della comprensione e della denominazione di verbi da diverse immagini (Masterson et Druks, 1998; Schwitler, Boyer, Méot, Bonin et al., 2004). Per la valutazione e la rieducazione, sono state usate due liste (lista

1, lista 2) di 15 verbi ciascuna, che sono state equilibrate secondo la frequenza dei verbi (De Marco, Mancini, Vedovelli & Voghera, 1993), il numero di argomenti obbligatori, l'iconicità (in modo «intuitivo») e la lunghezza (numero di fonemi). Abbiamo inserito i verbi semanticamente affini in liste differenti.

I verbi sono stati selezionati secondo la loro iconicità gestuale, in modo da essere tradotti in gesti principalmente mono-manuali. I protocolli di valutazione prendono in considerazione i 30 verbi scelti, cominciando con due esempi. I 30 items sono stati proposti secondo un ordine randomizzato.

Per testare la comprensione, abbiamo presentato al paziente dei fogli con quattro immagini di azioni, di cui un distrattore semantico e, secondo il caso, un distrattore fonologico e/o morfologico. Per la denominazione, il paziente deve produrre oralmente il verbo che traduce l'azione dell'immagine mostrata dall'esaminatore.

Il materiale utilizzato per la rieducazione gestuale e classica dei 30 verbi è composto da diverse fotografie di azioni a colori e immagini di azioni e di oggetti in bianco e nero.

2.2. Popolazione: pazienti BP e CV

BP e CV sono italofoni, destrimani e presentano un'afasia globale, valutata

tramite l'Aachener Aphasia Test (AAT, versione italiana; Luzzatti, Wilmes & De Bleser, 2004). Presentano inoltre un'emisindrome sensitivo-motoria destra.

BP a 61 anni ed è stato vittima di un ictus ischemico nel territorio dell'arteria cerebrale media sinistra, verificatosi quattro mesi prima dell'inizio dello studio. Oltre ad un'afasia globale, si osservano delle difficoltà di calcolo, dei disturbi esecutivi (programmazione) ed un'eminegligenza destra. Le prassie gestuali ideomotorie sono preservate. CV, 53 anni, è stato vittima di un ictus ischemico dell'arteria cerebrale media sinistra con lesione della regione fronto-temporo-insulare sinistra, avvenuto un anno prima dello studio. Da notare la presenza di un'aprassia della parola, un'aprassia ideomotoria e dei disturbi esecutivi (deficit d'iniziativa, disturbi di programmazione e d'inibizione).

2.3. Disegno sperimentale

Ogni paziente è stato seguito in trattamento logopedico durante due settimane per ogni tappa di trattamento (con o senza gesto iconico), con la frequenza di quattro sedute settimanali di 45 minuti ciascuna (dunque una durata di rieducazione ed un numero identico di sedute per le due condizioni di trattamento).

Vista la severità dell'afasia nei due pazienti, abbiamo scelto di iniziare il trat-

tamento per entrambi con la rieducazione gestuale.

La rieducazione è stata effettuata nella maniera seguente:

a. Il paziente BP è rieducato con il gesto (lista 1), poi con un metodo classico (lista 2);

b. Il paziente CV è rieducato con il gesto (lista 2) poi con un metodo classico (lista 1).

Prima e dopo l'intervento terapeutico è stata eseguita una valutazione completa dell'afasia con la batteria AAT (Luzzatti, Wilmes & De Bleser, 2004). Per valutare le performances dei pazienti nella denominazione di verbi prima e dopo la terapia, abbiamo utilizzato un protocollo creato ad hoc per il nostro studio.

Per BP, una rivalutazione dei verbi è stata possibile tre mesi dopo la fine della riabilitazione, cosa non possibile per CV (causa partenza all'estero).

2.3.1. Metodo gestuale

Ogni verbo è associato ad un gesto mono-manuale, più significativo possibile, che dev'essere in seguito imitato dal paziente (mano sinistra). I gesti sono accompagnati dalla denominazione orale dell'azione da parte dell'esaminatore, a partire da un supporto di immagini e di fotografie.

Sono state determinate diverse tappe, che si sono susseguite per ogni verbo target:

I. Associazione del gesto, scelto dal terapeuta, all'immagine d'azione corrispondente ed associazione del gesto ad immagini d'azioni simili;

II. Imitazione del gesto da parte del paziente, poi esecuzione del gesto a partire dall'immagine d'azione presentata;

III. Imitazione del gesto da parte del paziente, cercando di produrre oralmente il verbo, in modo più fedele possibile al verbo target con ébauche fonologica del terapeuta;

IV. Produzione spontanea del gesto e denominazione da parte del paziente su presentazione d'immagini, senza l'aiuto del terapeuta.

2.3.2. Metodo classico

Le 30 azioni sono denominate oralmente da parte dello sperimentatore, a partire da diverse immagini e fotografie, senza accoppiamento del gesto, secondo le tappe seguenti:

I. Associazione della produzione orale del terapeuta all'immagine corrispondente e associazione tra la produzione orale ed immagini simili;

II. Produzione orale del verbo da parte del paziente in ripetizione, poi produzione orale dell'immagine presentata;

III. Ripetizione del verbo da parte del paziente, senza immagini, con ébauche fonologica del terapeuta;

IV. Produzione orale spontanea del verbo da parte del paziente su presentazione d'immagini, senza l'aiuto del terapeuta.

3. Risultati

Les performances in denominazione sono state analizzate tenendo conto del numero corretto di fonemi (per CV e BP) e di parole (per BP). Le analisi statistiche sono state effettuate utilizzando il Chi-squared di Pearson² con un grado di significatività minimo di 0.05. Da notare che il numero totale di fonemi dei verbi varia tra i due pazienti, siccome, oltre la forma all'infinito, il tempo indicativo presente (alla 1. o 3. persona) è stato ugualmente accettato come risposta corretta. I risultati ottenuti all'AAT non sono qui presentati a causa del globale quadro stabile.

3.1. Paziente BP

Les performances in denominazione del paziente BP in funzione delle quattro fasi di valutazione sono riassunte nella Figura 1 A&B.

Durante il pre-test, il numero di fonemi correttamente prodotto è di 84/181 (46.41%). Per le parole, solo 2/30 (6,67%) items sono correttamente denominati. Al primo post-test (dopo rieducazione con il gesto), BP produce correttamente 111/190 (58.42%,) fonemi, di cui 69/97 (71,13%) appartenenti alla lista 1 e 42/93 (45.16%) alla lista 2,

e 8 verbi (26,7%), di cui 6 (20%) della lista 1 e 2 (6.67%) della lista 2. Si osserva una performance significativamente migliore per i verbi appartenenti alla lista rieducata (lista 1; per fonemi e parole, $\chi^2=17.26$, $p<0.0001$; $\chi^2=4.66$, $p<0.05$), mentre nessuna differenza significativa è rilevata per la lista 2 ($\chi^2<1$). Al post-test 2 (dopo rieducazione classica), BP produce correttamente 16 verbi (53,33%), sia 8 verbi (26.67%) di ogni lista, e la proporzione di fonemi corretti è di 153/198 (77.27%), di cui 73/97 (75,26%) appartenenti alla lista 2 e 80/101 (79,21%) alla lista 1. Per la lista 2 (lista rieducata), si constata una differenza significativa delle performances tra post-test 1 e post-test 2 (per fonemi: $\chi^2=24.65$, $p<0.0001$; per parole: $\chi^2=5.4$, $p<0.05$). Per la lista 1 (non rieducata), le performances sono stabili tra i due post-test ($\chi^2<1$). Al post-test 3 (3 mesi dopo la fine della rieducazione), si nota un miglioramento delle performances di BP (164/202=81.19% di fonemi, 21 verbi corretti), con una superiorità della lista 2 (88/101=87.12%, 11 verbi=36,67% ; per fonemi : $\chi^2=2.23$, $p=0.13$; per parole: $\chi^2=1.29$, $p=0.25$) rispetto alla lista 1 (76/101=75,25%, 10 verbi= 33,33% ; $\chi^2<1$).

Clinicamente, nelle quattro fasi di valutazione, gli errori prodotti da questo pa-

² Siamo coscienti che il test di McNemar sarebbe stato più adeguato nel caso di misure ripetute. Tuttavia, abbiamo preferito utilizzare il Chi-squared di Pearson per analizzare dei dati raccolti in maniera collettiva.

ziente sono principalmente di tipo fonologico (es. «cunte» per «conta») e semantico (es. «scendere» per «salire»). Le parafasie semantiche sono soprattutto di due tipi: o il verbo è sostituito da un altro verbo semanticamente affine (es. «pagare» per «contare»), o è rimpiazzato dal sostantivo usato per l'azione (es. «cassa» per «pagare») o che subisce l'azione (es. «micio» per «accarezzare»). Si osservano poche conduites d'approche.

Durante la fase di valutazione della denominazione ai post-test 1 e 2, si osserva che il paziente usa spesso il gesto iconico in caso di anomia. Questo si osserva tanto con i verbi trattati con il gesto (il paziente riprende il gesto allenato su imitazione) che con quelli non trattati (per i quali, il paziente associa un gesto iconico in maniera spontanea ed adeguata). Questo comportamento non è presente durante il pre-test.

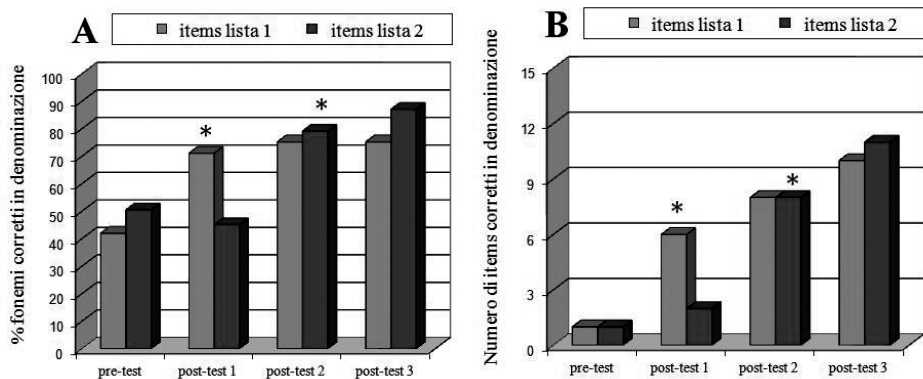


Figure 1 a+b: Percentuale di fonemi (A) e numero di verbi (B) prodotti correttamente dal paziente BP durante il pre-test e nei post-test successivi.

3.2. Paziente CV

Non essendo stata possibile la valutazione della denominazione di verbi durante il pre-test a causa della severità dei deficit in produzione orale (stereotipie, ricerca articolatoria, perseverazioni), sono stati valutati solo i primi sei

items del protocollo (tre items di ogni lista), ciò che rende i risultati del pre-test limitati: il numero totale di fonemi corretti prodotti dal paziente CV è di 4/37 (10,81%), di cui 2/17 (11,76%) per la lista 1 e 2/20 (10%) per la lista 2. Al post-test 1 (dopo rieducazione con il gesto, lista 2), CV produce corretta-

mente 24/173 (13,84%) fonemi, con delle performances significativamente migliori per la lista 2 (19/87=21,84%; $\chi^2=5.18$, $p<0.05$) rispetto alla lista 1 (5/86=5,82% ; $\chi^2=2.19$, $p=0.14$). Durante questa fase, si osserva clinicamente che il paziente utilizza maggiormente il gesto iconico in caso di anomia. Al post-test 2 (dopo rieducazione classica, lista 1), CV produce 23/173 (13,30%) di fonemi corretti, di cui 9/86 (10,46%) appartenenti alla lista 1 e 14/87 (16,09%) alla lista 2, con delle performances migliori per la lista 2 ($\chi^2=1.08$, $p=0.30$) rispetto alla lista 1 ($\chi^2=1.44$, $p=0.23$). I due verbi denominati correttamente fanno parte della lista 2. Da notare che il paziente non pro-

duce mai spontaneamente dei gesti in questa fase di testing. Le prestazioni in denominazione di CV sono riassunte nella figura 2.

3. Discussione

L'ipotesi secondo la quale un paziente con afasia globale migliorerebbe maggiormente le sue prestazioni in denominazione orale di verbi con una rieducazione gestuale piuttosto che con una rieducazione «classica» senza gesto non è che parzialmente confermata. In effetti, solo i risultati di uno dei due pazienti (CV) riconducono a questa ipotesi.

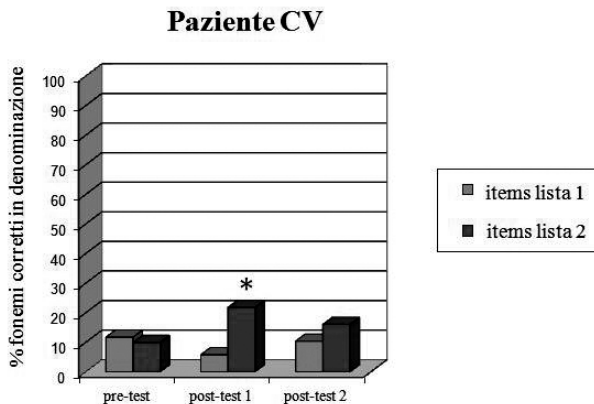


Figure 2: Percentuale di fonemi prodotti correttamente dal paziente CV durante il pre-test e le valutazioni successive.

Le performances in denominazione di BP migliorano significativamente ad ogni fase di valutazione per gli items trattati, qualunque sia il metodo di rieducazione utilizzato. Un effetto legato al recupero spontaneo è probabilmente ancora presente, ma questo non può essere investigato a causa dell'assenza di una lista di verbi non trattati. La nostra ipotesi non può dunque essere confermata per il paziente BP.

L'analisi degli errori durante le quattro fasi di valutazione in denominazione mostra una maggioranza di errori fonologici e semantici. Constatiamo inoltre che, nel caso di un item prodotto erroneamente, questo costituisce in generale una forma semanticamente affine al target (es. «ascoltare» per «guardare»). Possiamo ipotizzare che il trattamento con il gesto facilita l'accesso al lessico, anche se l'attivazione non permette l'accesso al verbo target ma ad un verbo semanticamente affine (Bernardis & Gentilucci, 2006; Daviet et al., 2007; Taddei, 2007).

Un altro aspetto importante da rilevare concerne l'aumento dell'utilizzo dei gesti tra il pre-test e il post-test 1 (dopo rieducazione gestuale). Durante il post-test 1, il paziente utilizza i gesti allenati (mano sinistra) ogni volta che si presenta un'anomia. Inoltre, dall'osservazione clinica emerge che usa dei gesti in maniera spontanea (non allenata dallo sperimentatore) e adeguata, anche quando si tratta di items non trattati con metodo gestuale. Questo può essere

ricondotto all'ipotesi di una probabile generalizzazione dell'utilizzo del gesto, ciò che contraddice i risultati dello studio di Raymer et al. (2006) in cui il trattamento gestuale e verbale aveva incrementato unicamente l'uso dei gesti trattati. In maniera generale, le prestazioni di CV in denominazione hanno mostrato un'evoluzione molto discreta. Ipotizziamo che un errore sistematico sia presente tra le diverse fasi di valutazione a causa di un numero limitato di items considerati al pre-test. Possiamo anche evocare un fattore cronico dell'afasia per spiegare la stabilità delle performances nel corso della riabilitazione. Tuttavia, dopo la terapia con il gesto, si osserva un miglioramento significativo della percentuale di fonemi correttamente prodotti per i verbi della lista trattata; non è stato osservato alcun miglioramento dopo rieducazione classica. Riassumendo, i dati di CV suggeriscono un effetto specifico della terapia gestuale, non generalizzabile agli items non trattati da questa.

Inoltre, prima dell'inizio della rieducazione gestuale, CV non produceva praticamente nessun gesto in caso di anomia. Dopo rieducazione gestuale (post-test 1), e anche in presenza di aprassia ideomotoria, il paziente usa il gesto in modo più importante prima di denominare l'item, ciò che sembra aiutarlo ad abbozzare i fonemi iniziali. Questo comportamento non è più presente nel post-test 2, in cui alcun gesto è utilizzato.

5. Conclusione

I risultati ottenuti dai due pazienti nel nostro studio non permettono alcuna conclusione generalizzabile in merito al beneficio specifico di una rieducazione con il gesto rispetto ad una senza il gesto (cfr. numero d'items limitato, numero limitato di pazienti, pazienti a differenti fasi dopo l'ictus – post-acute versus cronico, assenza di una lista di controllo che avrebbe permesso di verificare gli effetti del recupero spontaneo, ecc.). Diverse ragioni possono spiegare i risultati ottenuti. Da una parte, anche se i pazienti presentano entrambi un'afasia globale, sono da tenere in considerazione delle differenze interindividuali. Infatti, il paziente CV è vittima di una lesione più estesa e presenta dei disturbi cognitivi associati all'afasia più importanti (aprassia delle parole e aprassia ideomotoria severa) in confronto al paziente BP. Inoltre, anche se i due pazienti presentano un'afasia appartenente alla stessa categoria clinica, le caratteristiche sintomatologiche possono variare, come anche le strategie d'adattamento messe in pratica per compensare le difficoltà di comunicazione e di linguaggio (Mazaux, Nespoulous, Pradat-Diehl & Brun, 2007).

I nostri risultati confermano l'ipotesi dell'esistenza di un sistema d'integrazione comune ai gesti e alle parole (McNeill, 1998, citato da Taddei, 2007). In effetti, abbiamo visto che il paziente BP produceva a volte un gesto corretto

(corrispondente all'azione target), anche se produceva oralmente una parafasia semantica. Questa osservazione corrobora l'ipotesi secondo la quale il gesto facilita l'accesso al lessico, anche nel caso dell'attivazione di una forma erronea ma semanticamente affine (Raymer et al., 2006; Bernardis & Gentilucci, 2006; Hadar et al., 1998; Lanyon & Rose, 2009).

Per concludere, anche se l'ipotesi postulata all'inizio del nostro lavoro non è che parzialmente confermata, ci sembra in ogni caso importante includere il gesto iconico nella rieducazione logopedica, con lo scopo di accrescere le capacità di comunicazione del paziente.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare BP e CV che hanno gentilmente accettato di partecipare al nostro studio. Inoltre ringrazio la Prof. Laganaro (Professoressa boursier FNS all'Università di Ginevra) e Francesca Vacheresse (logopedista-neuropsicologa) per i loro preziosi consigli e commenti.

Bibliografia

- Bernardis, P. & Gentilucci, M. (2006). Speech and gesture share the same communication system. *Neuropsychologia*, 44, 178-190.
- Corina, P.D., Poizner, H., Bellugi, U., Feinberg, T., Dowd, D. & O'Grady-Batch, L. (1992). Dissociation between linguistic and nonlinguistic gestural systems: a case for compositionality. *Brain and Language*, 43, 414-447.
- De Marco, T., Mancini, F., Vedovelli, M. & Voghera, M. (1993). *Lessico di frequenza dell'italiano parlato*. Milano: Etas s.r.l.
- Gentilucci, M., Bernardis, P., Crisi, G. & Dalla Volta, R. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation of Broca's area affects verbal responses to gesture observation. *Journal of Cognitive Neurosciences*, 18(7), 1059-1074.
- Gentilucci, M. & Corballis, M.C. (2006). From manual gesture to speech: a gradual transition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 30, 949-960.
- Hadar, U., Wenkert-Olenik, D., Krauss, R. & Soroker, N. (1998). Gesture and the processing of speech: neuropsychological evidence. *Brain and Language*, 62, 107-126.
- George, M. S., Wassermann, E. M., & Post, R. M. (1996). Transcranial magnetic stimulation: a neuropsychiatric tool for the 21st century. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 8, 373-382.
- Lanyon, L. & Rose, M.L. (2009). Do the hands have it? The facilitation effects of arm and hand gesture on word retrieval in aphasia. *Aphasiology*, In press.
- Luzzatti, C., Willmes, K. & De Bleser, R. (2004). *Aachener Aphasie Test*. Versione italiana. Firenze: Organizzazioni Speciali.
- Masterson, J. & Druks, J. (1998). Description of a set of 164 nouns and 102 verbs matched for printed word frequency, familiarity and age-of-acquisition. *Journal of Neurolinguistics*, 11, 331-354.
- Mazaux, J.M, Nespoulous, J.L, Pradat-Diehl, P. & Brun, V. (2007). Les troubles du langage oral: quelques rappels sémiologiques. In: J.M. Mazaux, P. Pradat-Diehl & V. Brun. *Aphasies et aphasiques* (pp. 44-53). Issy-les-Moulineaux Cedex, F: Elsevier Masson.
- Pradat-Diehl, P., Tessier, C., Peskine, A. & Mazevet, D. (2007). Le pronostic de l'aphasie : récupération spontanée du langage et facteurs du pronostic. In: J.M. Mazaux, P. Pradat-Diehl & V. Brun. *Aphasies et aphasiques* (pp. 126-132). Issy-les-Moulineaux Cedex, F: Elsevier Masson.

- Raymer, A.M., Singletary, F., Rodriguez, A., Ciampitti, M., Heilman, K.M. & Gonzalez Rothi, L.J. (2006). Effects of gesture + verbal treatment for noun and verb retrieval in aphasia. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 12, 867-882.
- Schwitler, V., Boyer, B., Méot, A., Bonin, P. & Laganaro, M. (2004). French normative data and naming times for action pictures. *Behavior Research Methods, Instruments & Computers*, 36(3), 564-576.
- De Marco, T., Mancini, F., Vedovelli, M. & Voghera, M. (1993). *Lessico di frequenza dell'italiano parlato*. Milano: Etas s.r.l.
- Signoret, J.L. & North P. (1979). *Les apraxies gestuelles*. Paris : Masson
- Taddei, C. (2007). Che cosa dice il gesto sul linguaggio: osservazioni tra pre-verbale e verbale. *I CARE*, 32(2), 46-53.

Contatto:

Doris Verdecanna
Service de Neuropsychologie-Logopédie
Institution de Lavigny
doris.verdecanna@gmail.com