

· 继续教育园地 ·

功能性磁共振在脑卒中康复治疗研究中的应用

蔡伟森 吴毅 吴军发

脑卒中发病率高,且患者多残留有运动、感觉、言语及认知等脑功能障碍。康复治疗是恢复上述功能的有效方法。无疑的,脑卒中后机体功能的恢复必然伴随有脑功能的恢复。研究也表明,脑功能的恢复机制主要是脑功能的重建^[1],而脑功能性磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)为我们提供了一个安全、可靠的探索康复治疗脑卒中的中枢机制的方法。

fMRI 工作原理及其检测方法

一、简介及原理

狭义的脑 fMRI 仅指血氧水平依赖-功能磁共振(blood oxygenation level dependent-functional MRI, BOLD-fMRI),它是一种以脱氧合血红蛋白的磁敏感效应为基础的磁共振成像技术。局部脑区兴奋会使该脑区的代谢水平及局部血液流量增加。脑区代谢水平的提高会产生更多的脱氧合血红蛋白,与前者相反,局部血流量的增加又会带来更多的氧合血红蛋白。由于兴奋脑区局部血流量增加的效应大于前者,因此,兴奋脑区的氧合血红蛋白含量增加,而在非兴奋脑区脱氧合血红蛋白含量占优。脱氧合血红蛋白是一种顺磁性物质,可使组织的 T1、T2 及 T2 加权像时间缩短,T2 加权像缩短使组织的 T2 加权像 WI 信号降低,而氧合血红蛋白占优的兴奋脑区的 T2 加权像 WI 信号相对升高。上述变化可被高场 MRI 的平面回波序列捕捉到,经软件处理后即可显示出兴奋的脑区。与其他脑功能成像技术相比,BOLD-fMRI 具有较高的空间、时间分辨率、无电离辐射以及费用较低等优点。利用 BOLD-fMRI 不但可以对认知、言语、运动、感觉等高级脑功能进行研究,而且还可以进行反复多次、纵向和大样本的研究,从而为脑可塑性研究提供了独特的方法,因此在康复领域得到了广泛的应用。本文讨论的重点也是 BOLD-fMRI 在康复领域的应用。

二、任务设定

BOLD-fMRI 研究需要为受检者设定任务(刺激),目前主要采用“组块设计”(block design)及“事件相关设计”(event-related design)。受试者完成设定的任务可激活大脑的相关脑区,为了了解不同的脑区的功能就要设定不同的任务。因此,任务设定是整个研究的中心。恰巧地,康复治疗中的 PT、OT 作为一种外来刺激形式完全可设定为 BOLD-fMRI 研究的任务。

三、观察指标

(一)非量化指标

观察各感兴趣脑区(region of interest, ROI)的激活位置、形态、范围和分布,及出现率。通常作为观察对象的脑区有:主要

感觉运动皮质区(primary sensorimotor cortex, SM1)、主要运动区(primary motor area, M1)、主要感觉区(primary sensory area, S1)、运动前区(premotor cortex, PM/PMC)、补充(辅助)。

(二)量化指标

测量 ROI 脑区的激活体积及其信号变化的量化指标;计算侧方/偏侧化指数(laterality index, LI)。LI = (C - I)/(C + I),其中 C 代表对侧 ROI 激活体积,I 代表同侧 ROI 激活体积。由于行 fMRI 检查时承担任务(运动等)的肢体可为偏瘫侧肢体,也可对健侧肢体,因此所谓“同侧”(ipsilateral)是指承担任务肢体同侧的大脑半球;同理,“对侧”(contralateral)是指承担任务肢体对侧的大脑半球。(本文以下出现的“同侧”,“对侧”与此同理)。从上述公式可看出 LI 的取值范围是 -1 ~ +1, LI = -1 表示脑激活区完全位于同侧,LI = +1 表示脑激活区完全位于对侧。偏侧化指数 LI 是比较两侧半球激活程度的量化指标。

fMRI 在脑卒中康复领域的应用

目前 BOLD-fMRI 在康复领域主要应用于研究脑卒中后脑重建机制(模式),不同的康复治疗手段、方法对脑功能重建的影响,以及预测脑卒中患者功能恢复的预后。

一、脑卒中后脑功能重建机制的研究

脑卒中后脑的重建主要发生在脑功能水平,而且随着病程的进展脑功能的重建有一定的规律性^[1]。国内外大量的研究证明,肢体的主动、被动运动及对躯体相应组织及部位的刺激可引起相应脑区的激活。这些动作或刺激既可作为 BOLD-fMRI 设定的任务又往往是康复治疗的干预手段(如运动疗法、针灸、外周神经电刺激等),因此,BOLD-fMRI 也成了检验各种康复疗法影响脑功能重建的手段。

(一)脑卒中后脑功能重建有一定的规律性

肢体的主动和被动运动、想像运动、物理因子治疗等均可使相应脑功能区激活。一般地,随着病程的进展身体同一部位的同种刺激引起的脑功能区的激活状态会有相应的改变,这正是脑功能重建的表现。大量研究证明,脑卒中后脑功能重建大致有如下特征:①脑卒中急性期脑激活区多位于两侧大脑的广泛区域,随着病程的演进再转向同侧(健侧)脑区激活,最后集中到对侧(患侧)脑区激活;②大脑健侧运动皮质区的激活程度与患肢运动功能呈负相关;③患肢运动功能恢复的程度与脑激活区偏侧化趋势(趋向患侧大脑)的变化程度呈正相关。即:患肢运动功能的恢复与患侧运动皮质的激活程度呈正相关。Bütefisch 等^[2]、Kim 等^[3]、Calautti 等^[4]、Cramer 等^[5]的研究均支持上述结论。

陈自谦等^[6]通过偏侧化指数(laterality index, LI)比较急性期缺血性脑卒中患者患手运动时两侧大脑半球的激活特征。指出急性期患者患手运动时,大脑激活区主要位于患手的同侧(健侧)半球皮质区,即 LI 为负值。还发现患手运动功能较好

DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-1424.2009.04.019

基金项目:国家高新技术研究发展计划(863 计划)项目资助(2007AA02Z482),上海市闸北区卫生局科研课题(2006 重点 05)

作者单位:上海复旦大学附属华山医院康复医学科,复旦大学上海医学院康复与运动医学系

的受试者同侧运动皮质激活较弱,而对侧(患侧)大脑运动皮质则激活较强;患手运动功能较差的受试者的结果正相反。

(二)关于针灸对脑功能重建的机制的研究

针灸作为一种可控的 BOLD-fMRI 刺激手段,国内外学者竞相对其进行研究。研究认为,针刺穴位可引起相应脑区的激活,针刺不同的穴位可引起不同脑区的激活;更有研究认为针刺穴位与针刺其周围组织相比产生的脑激活区是有空间特异性的。这些都为针灸治疗在脑卒中康复中的应用提供了科学依据。王伟等^[7]在针刺偏瘫患者的足三里和阳陵泉穴的研究中,发现额叶皮质功能区在时间-信号强度曲线图上 MRI 信号升高。付平等^[8]用电针刺刺激足三里穴时主要引起对侧前额叶、颞叶脑区的激活。Jeun 等^[9]对 12 例健康志愿者进行 2 种试验。其一,刺激左阳陵泉穴;其二,刺激左侧阳陵泉穴附近区域。发现刺激阳陵泉穴者双侧 BA6 区、BA7 区及左 M1 区(BA4)有信号变化,而刺激穴位附近区域时上述脑区无明显的信号变化,说明针刺穴位的中枢效应是有空间特异性的。Schaechter 等^[10]采用双盲假治疗对照 RCT 方法来研究针灸治疗对慢性偏瘫者的作用。发现患手功能的恢复与病灶侧大脑运动区的激活量成正比,这与其它研究结果相一致。认为针灸治疗可能会通过提高病灶侧大脑运动皮质的活性来改善慢性偏瘫患者患侧上肢的运动功能。

二、康复治疗与脑功能重建的关系

脑卒中康复治疗随着肢体功能的恢复,脑功能也会有相应的变化。利用 BOLD-fMRI 可以检测相应康复疗法(干预手段)对脑功能重建的促进作用,如强制性使用运动疗法、想像疗法等。目前关于慢性脑卒中患者运动功能康复方面有较多研究。Levy 等^[11]的研究表明,强制性使用运动疗法治疗后,患者可以出现同侧的主要运动区和双侧相关运动皮质的广泛激活。龙莉玲等^[12]探讨了 BOLD-fMRI 定量分析对临床康复治疗评价的应用价值。观察到:双侧刺激所引起的中枢激活体积明显大于单侧刺激,随治疗时间的延长,激活体积逐渐增大,而且激活体积的上升幅度以治疗后 1~14 d 最大。早期(1~2 周)脑区激活的上升幅度大于治疗后 3 个月。因此,提出发病 7~14 d 左右开始进行双侧性的康复训练将会更好地促进中枢神经系统的恢复及代偿。其结论与 Cuadrado 等^[13]的研究结果一致。Jang 等^[14]用任务导向训练治疗来提高慢性偏瘫者上肢功能。发现随着患手灵活度及握力的提高对侧(患侧)大脑 SMC 激活增加,同侧(健侧)大脑激活减少。患手运动时 SMC 的 LI 值增加。Carey 等^[15]通过对慢性卒中患者对指训练前后的 BOLD-fMRI 改变的研究,提出接受大量训练的患手跟踪目标的准确性和抓握及释放的功能有很大提高,并且这些进步都伴随着对侧(患侧)大脑 SMC、M1 等脑区的激活。并通过交叉试验说明康复训练是造成对侧脑区激活的原因。Carey 等^[16]对脑卒中患者踝关节追踪训练(tracking training)前、后 BOLD-fMRI 分析的研究证明,踝关节追踪训练可引起额叶和顶叶的皮质激活,同时可提高踝关节的运动功能。

三、fMRI 的预后判断作用

针对 BOLD-fMRI 能否提示脑卒中运动功能恢复的预后,有许多学者进行了探索。如前所述,脑卒中者患肢的运动功能的恢复程度与患侧大脑的 SMC 等运动皮质区激活的增加有关。那么患侧运动皮质区的激活能否作为一项患肢运动功能

恢复的预后指标呢?对此学者们的看法很不一致。

Dong 等^[17]关于强制性使用运动疗法的一项研究提示,随着治疗时间的增加,健侧 M1 区的激活(体素数)呈线性减少, M1 偏侧化指数的中点及时地预测了治疗后患肢功能的改变。但是 Jang 等^[14]的研究有不同的结果。Jang 等研究了脑卒中急性期患者被动运动患肢时引发的患侧 SM1 区皮质激活情况对运动恢复的预测价值。研究认为,虽然与没有患侧 SM1 区激活的患者相比,有患侧 SM1 区激活的患者患手运动功能多有更好的恢复,但它也不是一个很好的预后指标。不过作者同时认为,缺乏患侧 SM1 激活是一个观察运动功能恢复的负性预测指标^[18]。

Small 等^[19]的研究发现,同侧小脑激活区体积与患手运动功能呈线性正相关关系,同侧小脑激活区体积越大恢复越好。

Feydy 等^[20]的研究颇具代表性,该研究探索了脑梗死后患肢运动恢复的纵向研究,并探讨了病灶部位与运动恢复程度的关系。对 14 例脑卒中患者发病后 1~6 个月内行 3 次 fMRI 检查及经颅磁刺激引起的锥体束反应的检查,同时评定患侧上肢的运动功能。研究发现大脑皮质的激活模式与患肢运动功能恢复程度无关,也与锥体束瓦勒氏变性(Wallerian degeneration)的程度无关。而患肢运动功能恢复程度与瓦伦变性的程度有关。作者推测,患手功能恢复的程度与脑激活模式的相关性是由受损的皮层脊髓束中保留完好的神经纤维的数量决定的;如果保留的神经纤维数量不足,那么无论是哪种激活模式都不会对患手功能的恢复有影响。

四、其它

BOLD-fMRI 还广泛地被用在脑卒中康复治疗的其它许多方面。Brown 等^[21]在对慢性轻度偏瘫患者强化康复治疗的同时进行硬膜外靶向阈下皮层磁刺激,认为皮层磁刺激技术用于促进卒中恢复具有良好的可耐受性、安全性和有效性。

有学者结合 DTI 与 BOLD-fMRI 技术进行脑功能连接方面的研究,认为 DTI 与 BOLD-fMRI 联合应用将有助于显示神经纤维束的行程以及脑结构与脑功能的关系,是监测和研究脑卒中后恢复的有用工具,对病变的治疗和预后判定也具有重要的指导意义^[22-24]。

应用展望

随着磁共振设备性能的提高,BOLD-fMRI 在脑卒中康复领域的应用在广度和深度上都得到了很大的发展,正由脑功能重建机理的研究逐步向指导临床实践的方向进展。为了更深入地研究脑功能重建的机制,结合其它影像技术及电生理、磁技术是必要的。除了继续为各种康复治疗提供理论支持外,还要积极地将 BOLD-fMRI 技术直接应用于康复治疗,如:重复性经颅磁刺激、硬膜外皮层磁刺激以及正在兴起的仿生机器人技术等。

功能性磁共振技术与脑卒中康复治疗实践的结合必将为脑卒中的康复带来新的发展机会。

(测试题见本期 218 页,答题卡见本期 223 页)

参 考 文 献

- [1] Carey LM, Seitz RJ. Functional neuroimaging in stroke recovery and neurorehabilitation: conceptual issues and perspectives. *Int J Stroke*, 2007, 2:245-264.

- [2] Bütefisch CM, Kleiser R, Körber B, et al. Recruitment of contralateral motor cortex in stroke patients with recovery of hand function. *Neurology*, 2005, 64:1067-1069.
- [3] Kim YH, You SH, Kwon YH, et al. Longitudinal fMRI study for locomotor recovery in patients with stroke. *Neurology*, 2006, 67:330-333.
- [4] Calautti C, Leroy F, Guincestre JY, et al. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery. *Neuroreport*, 2001, 12:3883-3886.
- [5] Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*, 1997, 28:2518-2527.
- [6] 陈自谦,倪萍,肖慧,等. 脑缺血性卒中患者运动功能康复的功能性磁共振成像研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2006, 28:838-843.
- [7] 王苇,漆剑频,夏业玲,等. 人脑运动皮质对针刺足三里和阳陵泉反应的功能性磁共振成像研究. *中华物理医学与康复杂志*, 2004, 26:472.
- [8] 付平,贾建平,徐敏,等. 电针足三里穴后脑功能磁共振成像显示不同脑区的激活变化. *中国临床康复*, 2005, 9:92-93.
- [9] Jeun SS, Kim JS, Kim BS, et al. Acupuncture stimulation for motor cortex activities: a 3T fMRI study. *Am J Chin Med*, 2005, 33:573-578.
- [10] Schaechter JD, Connell BD, Stason WB, et al. Correlated change in upper limb function and motor cortex activation after verum and sham acupuncture in patients with chronic stroke. *J Altern Complement Med*, 2007, 13:527-532.
- [11] Levy CE, Nichols DS, Schmalbrock PM, et al. Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy. *Am J Phys Med Rehabil*, 2001, 80:4-12.
- [12] 龙莉玲,黄仲奎,等. BOLD-fMRI 定量分析在运动中中枢康复中的应用价值. *临床放射学杂志*, 2007, 26:120-124.
- [13] Cuadrado ML, Arias JA. Bilateral movement enhances ipsilesional cortical activity in acute stroke: a pilot functional MRI study. *Neurology*, 2001, 56:401-404.
- [14] Jang SH, Kim YH, Cho SH, et al. Cortical reorganization induced by task-oriented training in chronic hemiplegic stroke patients. *Neuroreport*, 2003, 14:137-141.
- [15] Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke. *Brain*, 2002, 125:773-788.
- [16] Carey JR, Anderson KM, Kimberley TJ, et al. fMRI analysis of ankle movement tracking training in subject with stroke. *Exp Brain Res*, 2004, 154: 281-290.
- [17] Dong Y, Dobkin BH, Cen SY, et al. Motor cortex activation during treatment may predict therapeutic gains in paretic hand function after stroke. *Stroke*, 2006, 37:1552-1555.
- [18] Jang SH, Kim YH, Chang Y, et al. The predictive value of cortical activation by passive movement for motor recovery in stroke patients. *Restor Neurol Neurosci*, 2004, 22: 59-63.
- [19] Small SL, Hlustik P, Noll DC, et al. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain*, 2002, 125:1544-1557.
- [20] Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*, 2002, 33:1610.
- [21] Brown JA, Lutsep HL, Weinand M, et al. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multi-center safety study. *Neurosurgery*, 2006, 58:464-473.
- [22] Conturo TE, Lori NF, Cull TS, et al. Tracking neuronal fiber pathways in the living human brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, 96: 10422-10427.
- [23] Krings T, Reinges MH, Thiex R, et al. Functional and diffusion-weighted magnetic resonance images of space-occupying lesions affecting the motor system: imaging the motor cortex and pyramidal tracts. *J Neurosurg*, 2001, 95:816-824.
- [24] Guye M, Parker GJ, Symms M, et al. Combined functional MRI and tractography to demonstrate the connectivity of the human primary motor cortex in vivo. *Neuroimage*, 2003, 19:1349-1360.

(修回日期:2009-01-23)

(本文编辑:阮仕衡)

· 临床研究 ·

早期综合康复训练对脑卒中后单侧空间忽略患者预后的影响

史艳 解庆凡

【摘要】目的 观察早期综合康复训练对脑卒中后单侧空间忽略(USN)患者康复预后的影响。**方法** 将脑卒中后单侧空间忽略患者 46 例随机分为观察组(23 例)和对照组(23 例),2 组均进行常规康复训练,观察组在常规康复训练的基础上增加纠正单侧空间忽略的康复训练。2 组患者均于治疗前和治疗 4 周后进行康复评定。**结果** 2 组患者治疗后单侧空间忽略、日常生活活动(ADL)能力和 Fugl-Meyer 运动功能评分(FMA)较治疗前均有明显改善($P < 0.05$),治疗后 2 组间各项评分差异亦有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 早期进行纠正单侧空间忽略的康复训练可更为显著地改善患侧的肢体运动功能,提高日常生活活动能力。