

· 综述 ·

脑损伤康复的功能性磁共振成像研究现状与进展

许尚文 陈自谦

脑功能研究是神经科学研究的前沿和热点,越来越受人们关注和重视。自从 1991 年 5 月美国麻省总医院的 Belliveau 等^[1]首次利用功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)展示人脑视皮质功能活动以来, fMRI 技术很快引起科学家们的极大兴趣。随着这一崭新的医学影像学技术的诞生和不断发展,人们对脑损伤康复的研究已从单一的形态结构学逐步向形态与功能及功能与分子相结合的方向发展。近年来的研究表明, fMRI 在脑损伤康复的研究中具有很大的潜力和临床应用价值,为医学影像学在脑科学的研究和临床应用开辟了一个全新的领域^[2],值得我们深入探索。

广义上的 fMRI 方法包括三大类:(1)脑代谢测定技术,包括¹H 和³¹P 的磁共振波谱分析(magnetic resonance spectrum, MRS);(2)测量脑局部代谢和血氧变化的技术,包括注射造影剂的灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)和目前的血氧水平依赖(blood oxygen level dependent, BOLD)效应成像;(3)神经纤维示踪技术,包括扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)和磁化学转移成像等。目前绝大部分 fMRI 研究基于 BOLD 效应,也就是通常狭义上所說的 fMRI。本文现将 fMRI 在脑损伤康复领域中的研究现状与进展作一综述。

脑损伤后脑重塑、重组的 fMRI 研究

目前,国内外学者普遍接受的活体脑结构重塑(brain plasticity)和功能重组(functional reorganization)理论是脑损伤后功能康复的理论基础。脑结构重塑和功能重组是指活体脑有适应能力,可在结构和功能上修改自身以适应已改变的客观现实。此理论已经为神经病理、神经病理生理、神经免疫学、神经生物学及神经影像学等证实。国内外许多研究小组应用 fMRI 从多方面探索,发现人脑具有高度可塑性。Irlbacher 等^[3]和 Karl 等^[4]研究发现,上肢截肢患者的嘴和残肢的代表区向截肢前手的运动区移动。Borsook 等^[5]对截肢后 24 h 内的患者同侧脸部给予刺激,使其出现点对点肢体幻觉;1 个月后的 fMRI 检查结果表明,脸部代表区已向截肢前手的代表区移动,此结果与在哺乳动物中进行的实验结果一致,说明截肢后感觉通路的重塑建立迅速,其机制可能是原本处于静息状态的传入神经开放,而非非生长出新突触。

Cao 等^[6]采用 fMRI 研究 8 例脑卒中后康复的病例,发现其中 6 例患者偏瘫侧手的复杂运动引起同侧辅助运动区(supplementary motor area, SMA)皮质广泛激活,其中 3 例记录到双侧初级 SMA 皮质激活,另 3 例大面积脑梗死致偏瘫的患者中仅记录到偏瘫手同侧 SMA 皮质的激活。尽管不是全部患者都观察到患肢同侧的激活,但与对照组相比,差异有统计学意义。分析其最可能的原因之一是某些因单侧缺血致偏瘫的脑损伤患者,其康复过程中功能性运动传导通路重组,通过非交叉皮

质脊髓束或其他间接非交叉通路,恢复并建立了脑损伤前的偏瘫侧手与非梗死半球初级运动皮质之间的联系。

Jang 等^[7]研究了任务训练对 4 例慢性偏瘫脑卒中患者脑皮质激活模式的影响,于训练前、后行 fMRI 检查并进行分析比较,结果发现伴随功能恢复的皮质改变使未受累侧激活减少,而受累侧初级感觉运动皮质激活增加。Jang 等^[8]在其后的另一项研究中发现,在非受损肢体运动时,所有被试者非受损肢体的对侧初级运动皮质均被激活;在偏瘫肢体运动时,脑外伤患者的偏瘫肢体对侧初级感觉皮质、脑膜瘤患者的偏瘫肢体对侧运动前区被激活,而 10 名正常人均未观察到该现象。由此推断患者的运动皮质进行了重组。Seitz 等^[9]也报道了偏瘫患者的康复与瘫痪对侧运动前区的激活有关。Klings 等^[10]对中央沟区域脑瘤患者手运动时进行 fMRI 检查,结果发现初级运动皮质激活程度随偏瘫程度加重而下降,然而未受肿瘤侵犯的 SMA 激活范围明显增大。故认为邻近肿瘤区的脑组织激活范围下降可能与肿瘤对血流动力学的影响有关,或与神经元缺失导致激活时引起的血流动力学变化有关,而 SMA 激活范围随偏瘫程度加重而增大,这些均提示皮质运动系统可能发生了功能重组。

目前有文献报道^[11,12],不同脑区单侧化指数(laterality index, LI)在脑缺血患者康复的评价中具有特殊意义。其计算公式为: $LI = (C - I) / (C + I)$, 其中 C 和 I 分别代表对侧半球及同侧半球的激活体积。LI 值的变化范围理论上应为 -1 ~ 1, 1 表示仅对侧半球激活, -1 表示仅同侧半球激活。正常被试者的 LI 值多分布在 0 ~ 1 之间,脑缺血患者的 LI 值分布更广,变异更大。Calautti 等^[13]对 5 例大脑皮质下梗死患者进行纵向 fMRI 检查,发现患者的偏瘫侧手肌力与其运动时 LI 的变化呈正相关,即 LI 变化越大,偏瘫侧手运动功能也越好。Dijkhuizen 等^[14]在对脑缺血大鼠的纵向研究中也发现,健侧大脑半球激活面积越大,运动功能的康复情况也越差。

为了系统地探讨不同侧大脑半球在脑缺血的中早期功能重组的情况,陈自谦等^[15]将脑卒中患者偏瘫侧手运动时 LI 与其肌力进行相关性分析,结果显示 LI 值近似于理论上的分布趋势,即脑缺血患者偏瘫侧手运动时的 LI 值多呈负值,这些结果表明,当脑缺血患者偏瘫侧手被动运动时,由同侧(健侧)半球执行偏瘫侧手的运动功能。该研究还发现,当脑缺血患者偏瘫侧手运动时,偏瘫侧手肌力较好的患者健侧运动皮质激活面积较小,而患侧运动皮质激活面积较大;偏瘫侧手肌力较差的患者健侧半球运动皮质激活面积较大,而患侧运动皮质激活面积较小。患者偏瘫侧手运动时的 LI 与其肌力的相关性分析结果显示,两者呈正相关($P < 0.01$)。

由此可见,无论何种原因导致的脑损伤,在其自然康复过程中都可能不同程度地存在受损的脑功能区发生重组或移位,这种功能重组不仅发生在同侧大脑半球,对侧大脑半球也可能发生相似的变化。

脑损伤患者预后的 fMRI 研究

对脑损伤患者预后的评估,是神经科学领域中一个相对的难点和盲点。国内外学者都希望找到一个能相对客观地反映脑损伤患者预后的指标,以此指导脑损伤患者的治疗,尤其是治疗前指导。

Karibe 等^[16]应用 MRI 检查了 28 例深部脑出血患者,以冠状位扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)确定皮质脊髓束被血肿破坏的程度及其与血肿的关系,并将皮质脊髓束的损伤分为:完全中断、部分中断、完整但被血肿压迫和完整但未被血肿压迫 4 种类型。结果发现,皮质脊髓束完全中断和部分中断的患者运动功能的预后欠佳,而皮质脊髓束完整者,不论有无血肿压迫,运动功能预后均较好。该研究在一定程度上证明了皮质脊髓束的完整性在运动功能预后方面的意义,如果皮质脊髓束已完全离断,手术治疗可能并不能改善运动功能的预后。Small 等^[17]观察了 12 例脑卒中患者恢复期的变化,所有患者均为急性单侧偏瘫,偏瘫侧手在 1 个月内恢复部分运动功能;分别观察每例患者手指和手腕运动时的 fMRI 结果,其中 6 例恢复良好者的受损皮质脊髓束对侧的小脑半球出现明显激活,而另外 6 例恢复欠佳者则未观察到这种激活现象;同时,还发现对侧小脑出现短暂的激活,提示脑卒中后运动功能的恢复与小脑激活之间可能存在某种联系。Fontaine 等^[18]进行 fMRI 研究时发现,术后神经症状的严重程度与 SMA 切除范围的大小相关。

PWI 在脑肿瘤尤其在脑胶质瘤分级中的应用价值已得到临床普遍认可。大量研究资料表明,脑胶质瘤的 rCBV 值与其分级有明显相关性:较高级别胶质瘤的 rCBV 明显高于较低级别胶质瘤,差异有统计学意义。这对脑肿瘤治疗方案的制定具有重要意义^[19]。

由此可见,治疗前对脑损伤患者进行 fMRI 检查,更有助于功能区的定位,了解各主要功能激活区与病变的关系,可预测治疗后出现功能障碍的风险程度,特别是对肿瘤患者术后复发的估计具有重要意义,从而降低术后并发症的发生率。因此, fMRI 检查能相对客观地反映脑损伤患者的预后。

脑损伤后康复治疗疗效评定的 fMRI 研究

临床上对脑损伤后康复治疗的疗效评定主要依据患者临床症状的改善,缺乏一个相对客观的指标。fMRI 可显示脑损伤康复治疗后的局部功能区残留情况、同侧辅助功能区及对侧功能区的代偿情况,可为脑功能的康复作出相对客观的评价。目前有关 fMRI 应用于脑损伤后康复治疗疗效评定的研究较少,而且大多数的研究对象是功能恢复良好的患者,对功能恢复不好的患者报道很少。

Carey 等^[20]对 9 例脑卒中后躯体感觉功能基本丧失的患者康复期进行 fMRI 全程跟踪检查,研究表明脑卒中 3 个月后,患者躯体感觉功能逐步恢复,偏瘫侧肢体同侧第 1 躯体感觉区和双侧第 2 躯体感觉区被再次激活,并且这一激活现象不同程度地持续了 6 个月,说明脑损伤后的功能恢复与未受损和受损脑的可塑性以及脑缺血后的干预有着密切的联系。Dobkin 等^[21]对 4 例慢性期脑卒中后偏瘫患者进行踝部背屈功能的锻

炼,同时应用 fMRI 对其功能激活区进行动态的观察,研究表明最初的激活区域位于初级运动感觉系统的胸腰部肌肉投影区内,以后随着训练频率的增加和训练时间的延长,激活区域渐渐向足部投影区聚集,同时对侧扣带回和第 1 感觉区亦可见激活区域。

Dong 等^[22]对 8 例轻度偏瘫患者的偏瘫肢体进行为期 2 周的康复治疗,训练方式为强制性抓握不同物品,同时应用 fMRI 对其治疗前、治疗中及治疗后的功能激活区进行动态观察。结果显示偏瘫肢体同侧的初级运动皮质激活面积随着时间的延长呈线性递减;根据 Wolf 运动功能量表评估结果,治疗中期的初级运动皮质的 LI 可及时预测治疗后偏瘫肢体的运动功能;偏瘫肢体同侧的初级运动皮质治疗前、治疗中激活面积的变化与治疗前、后 Wolf 运动功能量表评分的变化相关联。因此,评定患者脑梗死程度、初级运动皮质激活面积的变化以及功能评分的关系有助于确定康复治疗措施是否成功以及最佳治疗持续时间。肖慧等^[23]应用三维纤维束示踪成像随访 15 例急性脑梗死患者,结果显示病变好转时,梗死区血供重新建立,各向异性值也相应升高。目前还有文献报道^[24,25],将 fMRI 与 DTI 两种成像方法有机地结合分析,可以对结构和功能之间的关系得出新的认识,能无创地研究不同脑区之间的潜在联系,这对了解脑损伤后功能区的重组非常重要。

由此可见, fMRI 检查以与代谢相关的血流变化为基础,能为各种原因所致损伤脑组织康复情况提供定性、定量和动态信息。而既往传统的神经和心理检测法将患者某种功能的缺陷归咎于局部的脑病变,不能全面反映脑损伤后整个大脑的病理生理学改变。对于脑损伤患者, fMRI 检查能准确地判断其脑功能区是否消失、移位,病变周围是否存在脑功能区,对治疗和预后判定有指导意义,而且 fMRI 检查有助于康复治疗计划的选择和制定,以使患者达到最佳的恢复状态^[26]。因此,可根据 fMRI 检测结果,来判断不同干预措施或相同干预措施不同的干预程度的疗效,从而有选择性地有针对性地进行康复治疗,可为脑损伤康复的研究开辟崭新的途径^[27]。

fMRI 对脑损伤康复的综合评价

目前关于脑功能机制的研究,无论是从神经生理机制还是神经生化机制的角度,都是在动物实验中以有创性的操作为基础。而脑功能的奥妙之处在于其在整体与局部、活体和非活体的系统中所起的作用有质的不同, fMRI 则为我们提供了较理想的研究手段。

fMRI 检查是一种有临床实际应用价值的方法,不但能提供解剖、功能定位、脑血流、组织代谢以及各脑功能区之间的潜在联系等信息,各种 fMRI 方法联合应用,还可优势互补。利用这些可视化技术能从活体和整体水平来研究脑组织,可在无创伤条件下了解脑损伤后康复过程中的功能活动,这对于研究脑的损伤与修复、神经退行性病变的病理机制以及诊断与治疗效果的追踪等,都具有重要价值。

问题与展望

近年来,尽管 fMRI 在脑损伤康复领域中的研究已取得了较多成绩,但是 fMRI 作为一种新技术,仍有许多不足之处尚待

完善;(1)fMRI 并不能直接显示神经元的功能活动,而是通过血氧饱和度和血流量变化的测定间接反映神经元功能活动,而不是大脑活动本身,且其激活区信号易受到血管的状态、脑局部代谢状况、血液流入效应、血细胞比容及局部脑血容量等因素的影响;(2)fMRI 目前尚不能显示皮质下功能活动,对脑功能的评价是不全面的,这使脑功能成像的应用有一定的局限性;(3)fMRI 易受伪影的影响,出现假阴性或假阳性结果;(4)fMRI 信号难以定量,在刺激任务的设计、信号分析上并无统一确实可行的“金标准”,各种方法均存在不足之处,同时成像时间较长,难以用于非功能皮质的研究。

综上所述,尽管 fMRI 具有上述不足之处,但随着 fMRI 技术日益完善,其可能成为监测和研究脑损伤后康复的有用工具,并有助于我们理解、研究,甚至阐明脑损伤后各种功能康复的过程和机制,在脑功能的研究中具有重要价值。

参 考 文 献

- [1] Belliveau JW, Kennedy DN, McKinsty RC, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*, 1991, 254:716-719.
- [2] Sorensen AG. Magnetic resonance imaging of the brain and spine. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1996: 1501-1543.
- [3] Irlbacher K, Meyer BU, Voss M, et al. Spatial reorganization of cortical motor output maps of stump muscles in human upper-limb amputees. *Neurosci Lett*, 2002, 321:129-132.
- [4] Karl A, Birbaumer N, Lutzenberger W, et al. Reorganization of motor and somatosensory cortex in upper extremity amputee with phantom limb pain. *Neuroscience*, 2001, 21:3609-3618.
- [5] Borsook D, Becerra L, Fishman S, et al. Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport*, 1998, 9:1013-1017.
- [6] Cao Y, Olshaberrague LD, Vikingsad EM, et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after post-stroke hemiparesis. *Stroke*, 1998, 29:112-122.
- [7] 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.
- [8] Jang SH, Han BS, Chang Y, et al. Functional MRI evidence for motor cortex reorganization adjacent to a lesion in a primary motor cortex. *Brain*, 2002, 81:844-847.
- [9] Seitz RJ, Hoflich P, Binkofski F, et al. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction. *Ann Neurol*, 1998, 55:1081-1088.
- [10] Krings T, Topper R, Willmes K, et al. Activation in primary and secondary motor areas in patients with CNS neoplasms and weakness. *Neurology*, 2002, 58:381-390.
- [11] Schaechter JD, Kraft E, Hilliard TS, et al. Motor recovery and cortical reorganization after constraint-induced movement therapy in stroke patients: a preliminary study. *Neurorehabil Neural Repair*, 2002, 16:326-338.
- [12] Jang SH, Cho SH, Kim YH, et al. Cortical activation changes associated with motor recovery in patients with precentral knob infarct. *Neuroreport*, 2004, 15:395-399.
- [13] Calautti C, Leroy F, Guineestre JC, et al. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke. *Stroke*, 2001, 32:2534-2542.
- [14] Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB, et al. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98:12766-12771.
- [15] 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, 12:838-843.
- [16] Karibe H, Shimizu H, Tominaga T, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the early evaluation of corticospinal tract injury to predict functional motor outcome in patients with deep intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg*, 2000, 92:58-63.
- [17] Small SL, Lustik PH, Noll DC, et al. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke. *Brain*, 2002, 125:1544-1557.
- [18] Fontaine D, Capelle L, Duffau H. Somatotopy of the supplementary motor area: evidence from correlation of the extent of surgical resection with the clinical patterns of deficit. *Neurosurgery*, 2002, 50:297-303.
- [19] Cha S, Knopp EA, Johnson G, et al. Intracranial mass lesions: dynamic contrast enhanced susceptibility-weighted echo-planar perfusion MR imaging. *Radiology*, 2002, 223:11-29.
- [20] Carey LM, Abbott DF, Puce A, et al. Reemergence of activation with poststroke somatosensory recovery: a serial fMRI case study. *Neurology*, 2002, 59:49-52.
- [21] Dobkin BH, Firestone A, West M, et al. Ankle dorsiflexion as an fMRI paradigm to assay motor control for walking during rehabilitation. *Neuroimage*, 2004, 23:370-376.
- [22] 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.
- [23] 肖慧,陈自谦,张碧云,等.三维纤维束示踪成像评价急性脑梗死患者皮质脊髓束损伤的意义. *中国临床康复*, 2006, 10:70-72.
- [24] Heller SL, Heier LA, Watts R, et al. Evidence of cerebral reorganization following perinatal stroke demonstrated with fMRI and DTI tractography. *J Clin Imaging*, 2005, 29:283-287.
- [25] Olesen PJ, Nagy Z, Westerberg H, et al. Combined analysis of DTI and fMRI data reveals a joint maturation of white and grey matter in a fronto-parietal network. *Brain Res Cogn Brain Res*, 2003, 18:48-57.
- [26] Thirumala P, Hier DB, Patel P. Motor recovery after stroke: lessons from functional brain imaging. *Neurol Res*, 2002, 24:453-458.
- [27] Matthews PM, Johansen-Berg H, Reddy H. Non-invasive mapping of brain functions and brain recovery: applying lessons from cognitive neuroscience to neurorehabilitation. *Restor Neurol Neurosci*, 2004, 22:245-260.

(修回日期:2007-05-20)

(本文编辑:吴倩)