

综述

Brain imaging studies on motor recovery after stroke

JIAO Yang, ZHANG Xian-dong, ZHANG Xiao-li, ZHANG Li-jun, WENG Xu-chu

(Laboratory for Higher Brain Function, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

[Abstract] The recent progress in neuroimaging studies on motor recovery following stroke was reviewed in this article. Both cross-sectional and longitudinal approaches had been employed to examine brain reorganization after stroke and its correlation with motor recovery. The implications of these findings were discussed in relation to the role of ipsi- and contra- hemispheres.

[Key words] Stroke; Functional magnetic resonance imaging; Motor recovery; Brain reorganization

卒中后运动恢复的脑成像研究进展

焦 杨¹, 张暹东², 张晓莉², 张丽君³, 翁旭初¹

(1. 中国科学院心理研究所脑高级功能实验室, 北京 100101; 2. 黑龙江大庆油田总医院磁共振中心;

3. 黑龙江大庆油田总医院康复中心)

[摘要] 近年来有研究从横向和纵向角度考察卒中后脑功能重组及其与运动恢复的关系。就脑卒中恢复的神经影像学研究进展进行综述, 探讨损伤同侧及对侧半球在运动恢复中的作用。

[关键词] 卒中; 功能磁共振成像; 运动恢复; 脑功能重组

[中图分类号] R445.2; R742 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2004)12-1954-03

脑卒中后约有 3/4 以上患者遗留不同程度的运动功能减退, 尤其是手部运动障碍, 重度致残者约占 10% 以上^[1]。随着时间的推移, 大部分患者可有不同程度的功能恢复^[2]。动物实验发现, 卒中后运动功能的恢复源于中枢神经系统神经元的可塑性及脑功能重组^[3]; 而正电子发射断层扫描术 (positron emission tomography, PET) 及功能性磁共振成像 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 等神经影像技术的发展及应用为直接研究脑卒中患者的运动恢复机制提供了新的技术和依据。

1 横向研究

横向 (cross-sectional) 研究是在卒中后某个时间点进行的单次脑成像研究。为了能与正常被试进行比较, 多选择卒中后恢复较好或完全恢复的病人^[4-7]。Chollet^[4] 等采用手指对指运动任务对恢

复较好患者进行 PET 研究, 发现健手运动时激活对侧感觉运动皮层 (sensorimotor cortex, SMC) 和同侧小脑, 而恢复的患手运动时激活区包括双侧 SMC、小脑、岛叶、后顶叶皮层 (posterior parietal cortex, PPC) 和运动前区 (premotor cortex, PMC) 等广泛区域。另外几项横向研究也支持这一结果^[5-7], 认为健侧半球运动通路的激活对缺血性卒中的恢复起着中介作用。然而这些结果中缺乏对卒中早期的研究, 难以评估恢复较差、完全恢复或仍在恢复中的患者参与手指运动脑区是否存在差异。

Ward 等^[8] 对卒中后不同恢复程度的患者采用握拳运动作为刺激任务进行 fMRI 研究, 并于扫描当日评定其运动功能, 结果表明, 卒中后恢复较好者的任务激活脑区接近正常对照组的的结果, 而恢复较差者参与运动任务的脑区较对照组激活更强、范围更广且多为双侧分布, 包括 SMC、PMC、PPC、前额叶、岛叶、辅助运动区 (supplementary motor area, SMA)、扣带皮层和小脑。运动成绩与参加运动任务脑区的激活程度之间存在负相关关系, 提示卒中后运动任务激活的脑区随运动功能的改变而变化。相反, Cao 等^[9] 用完成 20 次对指任务所需时间

来评价残留的运动功能, 发现运动功能与执行任务脑区 (健侧 SMC) 的激活程度之间无显著相关。Seitz^[6] 的 PET 研究表明, 尽管所有患者均显示健侧 PMC 激活增加及运动功能恢复, 但脑区激活程度与运动功能得分间的相关并不显著。这些研究缺乏卒中早期的成像结果, 只是在卒中病人有一定程度的功能恢复后, 选择某一个时间点进行单次成像, 不利于评价病人在运动恢复过程中脑激活模式的变化。为此, 近年来很多研究转向了纵向模式。

2 纵向研究

纵向 (longitudinal) 模式是选择同一组患者在卒中后功能恢复的不同时间点进行两次以上的脑成像研究。多数研究认为卒中后参与运动任务的脑区随着运动功能的改变而变化, 但对于脑激活模式的变化与运动功能恢复之间的相关关系、参与运动任务脑区的部位、激活强度、演变模式及其对康复的作用尚没有达到共识。Marshall 等^[10] 的研究选择次级皮层梗死患者, 采用手指对指任务, 分别在卒中后第 1 周和 3~6 个月进行两次 PET 扫描, 结果表明, 急性期健侧 SMC 激活的数量稍多于患侧, 而在慢性期患侧 SMC 激活多于健侧, 即 SMC 呈

[基金项目] 本研究受科技部国家重点基础研究发展规划 (973) 项目 (G1999054000) 和国家自然科学基金项目 (30170325, 30128005) 资助。

[作者简介] 焦杨 (1964—), 女, 黑龙江牡丹江人, 在读硕士, 副主任医师。研究方向: 运动恢复的脑功能成像研究。E-mail: jiaoy@psych. ac. cn

[收稿日期] 2004-09-14

现由卒中早期健侧激活为主至慢性期患侧激活为主的演变过程。Calautti 等^[11]也选择了次级皮层梗死患者并采用对指任务,分别在卒中后 3~6 周和 8~32 周的两个时间点进行 PET 研究,其结果与 Marshall 等人的研究不完全相同。组分析和单被试分析均表明, PET 1 时双侧 SMC、下顶叶,健侧 SMA 和患侧上顶叶、岛叶呈现广泛的过度激活; PET 2 时过度激活区只有患侧 SMC、和健侧 PMC。PET 2 与 PET 1 相比,除 SMC 以外患侧半球的过度激活区显著减少,而健侧半球的 PMC 呈现过度激活,提示可能存在着一种晚期出现的补偿性重组。这种激活区的单侧性转换在随后伴有运动功能评定的一项研究中被认为是与运动成绩相关的^[12]。Feydy 等^[13]选择初级运动皮层(M1 区)或次级皮层梗死两种患者,并依功能恢复的不同程度采用不同的运动任务,在病后 1~2、2~4、4~6 个月三个时间点进行 fMRI 研究,且对任务激活区变化进行量化分析。该组结果发现,执行运动任务的脑区出现两种激活模式: M1 未损伤者在初次成像时激活健侧及患侧的广泛脑区,以后的扫描中激活区向患侧 SMC 局限性;而 M1 损伤者初次参与任务的脑区在随后的成像中表现为持续的激活,说明激活模式的演变依赖于 M1 区是否受损,而与运动恢复无关。Small 等^[14]的 fMRI 研究也依患者功能恢复程度的不同采用食、拇指对指和腕关节屈曲、伸展两种不同的任务,发现卒中后恢复较好者健侧小脑半球激活增加,恢复较差者未出现这种变化,提示小脑在卒中后功能恢复中起着中介作用,其他脑区则与运动恢复无显著关联。Nelles 等^[15]的研究采用被动运动任务作为刺激模式,对 6 名卒中病人和 3 名健康对照进行两次 PET 扫描发现,早期不具运动功能者在被动运动时激活双侧后顶叶皮层 (posterior parietal cortex, PPC)、患侧 SMC、健侧 SMA、扣带皮层和背侧前额叶,3 周后运动功能已有恢复者健侧 PMC 明显激活,而正常对照组在间隔 3 周的两次扫描中脑激活区未出现显著差异,认为二次扫描时健侧 PMC 激活这一脑活动的变化可能是运动功能重建的关键。

3 不同半球在卒中恢复中的作用

3.1 健侧半球 健侧半球对运动恢复起

作用的证据来自于少数对二次卒中患者的研究报告^[16,17]。一些实验结果提示健侧半球的可塑性与功能恢复相关。动物实验发现,康复训练可以提高试验性卒中后老鼠的运动功能,并导致健侧半球运动皮层树状突的生长^[18]。对卒中病人的经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)研究表明,单侧运动皮层梗死后,健侧皮层出现去抑制现象,这与患侧皮层损伤后胼质体间的抑制(transcallosal inhibition)中断有关^[19]。在对卒中患者脑成像的研究中,多数文献提及健侧半球 PMC 区^[11,15,20,21]在运动恢复中的作用。也有文献报告健侧半球 M1 区^[22]、小脑^[14]、SMC^[8]、后顶叶^[8,15]等在功能恢复中起到中介作用。

然而,健侧半球对运动恢复起作用的观点也受到部分研究者的质疑。动物实验表明,由于卒中后新的解剖学联结的形成需要几天至几周的时间,早期健侧半球的活动只是由于患侧半球对健侧非交叉皮质脊髓束活动的去抑制^[3]。TMS 研究显示,健侧半球的反应在恢复较差患者中更为普遍,提示这一潜在机制对于卒中恢复可能并无益处^[23]。部分对卒中患者的研究也发现,卒中早期健侧半球出现的广泛激活,在随后功能恢复的慢性过程中逐渐减少,并趋向于患侧半球激活^[10,13],表明早期健侧半球的活动对于运动恢复而言并不是关键因素。

3.2 患侧半球 电生理学研究表明,尽管大部分皮质脊髓束来自初级运动皮层,但同时也有来自运动前区 PMC 和辅助运动区 SMA 的直接投射。卒中后患侧半球周围广泛的非损伤区具有一定的可塑性,可能就是通过感觉运动网络中功能性重叠区域的存在实现的。人类和动物研究都已揭示了患侧半球损伤周围脑区对运动恢复的作用。一项单细胞记录的研究显示猴脑 M1 区损伤后 SMA 的替代作用,该研究记录了按键任务期间的神经反应:在 M1 损伤前, SMA 神经元在任务学习期间有活动,一旦任务已经学会执行该任务时 SMA 区的活动就会消失;然而当 M1 损伤后,再次执行已学过的任务时,重又有 SMA 区的活动^[24]。这与来自卒中病人康复后患侧 SMA 区有不同程度的激活等一些研究结果一致^[6,7]。

还有许多研究显示,卒中后手指运

动激活患侧半球 SMC^[10,11]。Marshall 等的研究还进一步提出,在卒中后两次成像中,SMC 的激活呈现从健侧半球向患侧半球转换的趋势^[10]。也有研究表明,卒中后随着时间的推移,患侧 SMC 的激活发生向后部或下部的移位^[11,25],并认为这种改变可能是运动皮层功能性重组过程中的适应性(adaptive)变化^[25],然而目前为止还没有观察到这种变化与运动恢复的关系。

综上所述,对于何侧半球的何处区域在卒中后运动恢复中起到关键作用,目前尚无一致结论。现有的研究表明,大部分皮层运动区及部分非运动区均参与卒中后的运动恢复。单侧化指数(laterality index, LI)值是代表患侧及健侧半球激活数量对比的量化指标,被用来比较双侧半球激活区的体积。多数研究表明,与正常对照组相比,卒中病人组 LI 值的变异更大、分布更广^[7,10,12]。作为代表两半球间功能平衡的一个简单指标,LI 值从另一个侧面说明了患侧和健侧半球分别在功能恢复不同过程中的不同作用。

4 思考与展望

对正常人进行手指简单与复杂运动的 PET 研究表明,参与运动任务的脑区依所执行任务及其完成水平的不同而有所差异^[26]。本实验室先前的研究表明^[27-32],正常人手指数列的想象运动和实际运动都可以引起次级运动区如 SMA、PMC 和 PPC 的激活;在 M1 区也可以观察到运动的准备成分,而在一些原来只参与运动准备的次级运动区如 SMA、PMC 及 PPC 也记录到了与运动执行有关的成分;而对利手和非利手单指运动研究同样表明,利手运动主要依赖于对侧次级运动区,而非利手运动需要双侧次级运动区的参与。

很多对卒中病人的研究采用不同的主动运动(如对指、握拳、屈伸关节等)作为成像任务,部分研究甚至在同一研究的不同被试间采用了不同的运动任务^[11,13,14]。另外有些研究采用被试本人的健侧手运动作为对照,而未与对照组正常人进行比较^[4,13],因而在方法学上存在一定局限性。在卒中患者伴有不同程度运动和认知功能障碍的情况下,即便是同一种简单的运动任务(如对指或握拳),对于正常人、已恢复患者及未恢复患者而言,甚至对同一个人的两侧手而

言,其复杂程度及完成该任务时所采取的认知努力(如注意、想象)会有所不同。在病患组与正常对照组之间、不同恢复程度患者之间或患者健、患侧手之间出现的脑成像结果差异中,不能排除任务复杂性或任务的认知成分(如注意、想象)改变的原因。因此,保持任务难度的一致性至关重要。

【参考文献】

[1] Zhu YL. Neurological Rehabilitation[M]. Beijing: People's Military Medical Publisher, 2003. 325-335.
朱镛连. 神经康复学[M]. 北京:人民军医出版社, 2003. 325-335.

[2] Twitchell TE. The restoration of motor function following hemiplegia in man[J]. Brain, 1951, 74(4): 443-480.

[3] Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB, et al. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98 (22): 12766-12771.

[4] Chollet F, Dipiero V, Wise RJ, et al. The functional anatomy of motor recovery after stroke in humans: a study with positron emission tomography [J]. Ann Neurol, 1991, 29(1): 63-71.

[5] Weiller C, Chollet F, Friston KJ, et al. Functional reorganization of the brain in recovery from striatocapsular infarction in man [J]. Ann Neurol, 1992, 31(5): 463-472.

[6] Seitz RJ, Hoflich P, Binkofski F, et al. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction [J]. Arch Neurol, 1998, 55(8): 1081-1088.

[7] Carmer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke [J]. Stroke, 1997, 28(12): 2518-2527.

[8] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, et al. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study [J]. Brain, 2003, 126(6): 1430-1448.

[9] Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, et al. Pilot study of functional fMRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis [J]. Stroke, 1998, 29(1): 112-122.

[10] Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, et al. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction [J]. Stroke, 2000, 31(3): 656-661.

[11] Calautti C, Leroy F, Guincestre JC, et al. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke [J]. Stroke, 2001, 32(11): 2534-2542.

[12] Calautti C, Leroy F, Guincestre JC, et al. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery [J]. Neuroreport, 2001, 12(18): 3883-3886.

[13] Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation [J]. Stroke, 2002, 33 (6): 1610-1617.

[14] Small SL, Hlustik P, Noll DC, et al. Cerebellar hemispheric activation ipsilateral to the paretic hand correlates with functional recovery after stroke [J]. Brain, 2002, 125(7): 1544-1557.

[15] Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, et al. Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study [J]. Ann Neurol, 1999, 46(6): 901-909.

[16] Fisher CM. Concerning the mechanism of recovery in stroke hemiplegia [J]. Can J Neurol Sci, 1992, 19(1): 57-63.

[17] Lee RG, van Donkelaar P. Mechanisms underlying functional recovery following stroke [J]. Can J Neurol Sci, 1995, 22(4): 257-263.

[18] Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury [J]. J Neurosci, 2001, 21(14): 5272-5280.

[19] Shimizu T, Hosaki A, Hino T, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke [J]. Brain, 2002, 125 (8): 1896-1907.

[20] Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, et al. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography [J]. NeuroImage, 2001, 13(6): 1146-1154.

[21] Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, et al. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(22): 14518-14523.

[22] Strens LH, Fogelson N, Shanahan P, et al. The ipsilateral human motor cortex can functionally compensate for acute contralateral motor cortex dysfunction [J]. Cur-

rent Biology, 2003, 13(14): 1201-1205.

[23] Turton A, Wroe S, Trepte N, et al. Contralateral and ipsilateral EMG responses to transcranial magnetic stimulation during recovery of arm and hand function after stroke [J]. Electroencephalogr Clin Neurophysiol, 1996, 101(4): 316-328.

[24] Aizawa H, Inase M, Mushiaki H, et al. Reorganization of activity the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery [J]. Exp Brain Res, 1991, 84(3): 668-671.

[25] Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, et al. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization [J]? Stroke, 2001, 32 (5): 1134-1139.

[26] Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, et al. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study [J]. Brain, 1998, 121(2): 253-264.

[27] Ren JK, Xiang HD, Yuan Y, et al. The spatial distribution of preparation-and execution-related activity in cerebral cortical locomotor system: a fMRI study [J]. Chinese Journal of Clinical Rehabilitation, 2003, 8(4): 618-620.
任金舫, 向华东, 袁艺, 等. 运动准备和运动执行活动空间分布的功能性磁共振成像研究 [J]. 中国临床康复, 2003, 8(4): 618-620.

[28] Zang YF, Jia FC, Weng XC, et al. Functional organization of the primary motor cortex characterized by event-related fMRI during movement preparation and execution [J]. Neurosci Lett, 2003, 337(2): 69-72.

[29] Weng XC, Li EZ, Zang YF, et al. Neural correlates of sequential finger movements revealed by event-related fMRI [J]. Neuroimage, 2000, 11(6): S920.

[30] Cui SZ, Li EZ, Zang YF, et al. Both sides of cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements [J]. NeuroReport, 2000, 11(17): 3849-3853.

[31] Zhu YH, Weng XC, Zhang MM, et al. Functional anatomy of motor preparation and execution characterized by event-related fMRI [J]. Neuroimage, 2003, 14(6): S898.

[32] Gu Y, Zang YF, Weng XC, et al. Involvement of secondary motor areas in externally-triggered single-finger movements of dominant and non-dominant hands [J]. Chinese Science Bulletin, 2003, 48 (15): 1569-1575.