

Research progresses of functional magnetic resonance imaging on pathogenetic mechanisms of phantom limb pain

ZHENG Weimin, CHEN Nan*, LI Kuncheng

(Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China)

[Abstract] Phantom limb pain (PLP) is a common complication after amputation, which seriously affects the life quality of patients. Maladaptive cortical reorganization and sensory function preservation of the former limb after amputation are two possible mechanisms. As the mechanism of PLP is unclear, there is still no very effective therapeutic method now. With the development of MR technology, fMRI which is non-invasive, intuitively display brain activity is becoming an important method for the assessment of brain function, providing an effective method for the research of pathogenetic mechanisms of PLP. The research progresses of fMRI on pathogenetic mechanisms of PLP were reviewed in this article.

[Key words] Phantom limb pain; Structural and functional plasticity; Functional magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.04.040

幻肢痛发生机制的功能磁共振成像研究进展

郑卫敏, 陈楠*, 李坤成

(首都医科大学宣武医院放射科, 北京 100053)

[摘要] 幻肢痛(PLP)是截肢后常见的并发症,严重影响患者的生活质量。截肢后出现不适应的皮层重组和控制该肢体的感觉功能活动保留是 PLP 发生的主要可能机制。由于 PLP 的发生机制尚未完全明确,目前尚无非常有效的治疗手段。随着 MR 技术的发展, fMRI 可无创、直观地显示脑区的活动,已成为评估大脑功能变化的重要手段,为 PLP 机制的研究提供了有效的方法。本文对 PLP 发生机制的 fMRI 研究进展进行综述。

[关键词] 幻肢痛; 结构和功能重塑性; 功能磁共振成像

[中图分类号] R687.5; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)04-0635-03

幻肢痛(phantom limb pain, PLP)指截肢患者经常或偶尔感到被切除的肢体仍然存在,且伴有不同程度、不同性质的疼痛^[1-2]。目前,随着截肢手术日益增多,关于 PLP 的研究^[3-6]报道也越来越多。在接受截肢技术的患者中,约 50%~80%的患者伴 PLP,该现象既可在截肢后立即发生,也可在截肢后多年发生,这种感觉异常严重影响患者的生活质量,给家庭和社会造成了沉重的经济和精神负担。尽管临床有许多针对 PLP 的治疗方法,如物理治疗、药物治疗、手术治

疗、心理治疗、针灸治疗以及镜面疗法(mirror therapy, MT)等,但由于 PLP 的发生机制尚未明确,多数治疗方法均难以有效缓解患者的症状^[7-8]。fMRI 技术可直观显示大脑皮层的改变,已广泛用于运动、感觉、认知等方面的研究^[9],但对 PLP 患者脑功能变化的研究较少。本文对 PLP 发生机制的 fMRI 研究进展进行综述。

1 PLP 的发生与不适应的皮层重组有关

既往研究^[10-14]发现患者接受截肢术后,由于外周传入神经组织和信号中断,导致大脑皮层的结构和功能发生重组,完好肢体所对应的大脑皮层扩张,并“占领”受累肢体对应的大脑皮层,是幻肢觉和 PLP 的主要发生原因,被称为不适应的皮层重组。Lotze 等^[10]采用头部血氧水平依赖的 fMRI(blood oxygenation

[第一作者] 郑卫敏(1989—),女,河北邯郸人,在读硕士。研究方向:幻肢痛磁共振功能成像。E-mail: 1013135963@qq.com

[通信作者] 陈楠,首都医科大学宣武医院放射科,100053。E-mail: chenzen8057@sina.com

[收稿日期] 2015-08-23 **[修回日期]** 2015-12-12

level dependent functional MRI, BOLD-fMRI)对 7 例接受上肢截肢术(3 例右上肢、4 例左上肢)的 PLP 患者、7 例仅有幻肢感而无 PLP 的上肢截肢患者(6 例右上肢、1 例左上肢)以及 7 名健康志愿者分别进行撅嘴、健侧手运动、患侧手想象运动时的图像采集,采用 SPM 96 软件进行数据后处理,发现撅嘴运动时所有受试者初级躯体感觉皮层(primary somatosensory cortex, S1)和初级运动皮层(primary motor cortex, M1)的双侧唇运动皮层代表区的激活增强;健侧手运动和患侧手想象运动时所有受试者 S1 区和 M1 区的同侧手皮层代表区的激活增强;撅嘴和想象运动时,发现 PLP 患者均发生完好肢体所对应的唇 S1 区和 M1 区激活更加明显,并且撅嘴时会出现完好肢体所对应的唇运动皮层代表区的内侧缘向传入神经阻滞的手皮层代表区扩展移位,在仅有幻肢感而无 PLP 的患者和健康者中则未发现此变化,提示 PLP 患者的 S1 区和 M1 区发生了结构和功能的重组。Flor 等^[15]亦发现 PLP 患者的 S1 区、内侧前额叶皮层(medial prefrontal cortex, MPFC)及下顶叶皮层(inferior parietal cortex, IPC)会发生以上结构和功能的重组,而这些区域正是参与幻肢感及 PLP 的区域。但 Simões 等^[16]认为仅有幻肢感而无 PLP 的患者也存在以上皮层功能重组。

既往对 PLP 的治疗主要采用神经阻滞法,但疗效甚微。近年来,越来越多的 fMRI 研究^[17-18]发现 PLP 患者会出现不适应的感觉运动皮层可塑性改变,纠正该改变有可能在很大程度上改善患者的临床症状,为 PLP 的治疗提供了新的思路,如 MT。MT 是指患者在镜子前活动未被截肢的完整肢体,利用残肢活动的视觉重现,减轻 PLP。研究^[17-18]发现,MT 在缓解 PLP 方面较其他治疗方法有明显优越性,且更简单易行,更安全,患者可在家中进行治疗,但其疗效机制尚未完全明确。Foell 等^[17]通过对 13 例有慢性 PLP 的单侧上肢瘫痪者进行 MT,并且分别于治疗前 2 周和治疗 4 周后行 fMRI,在扫描过程中嘱患者进行嘴唇运动和健侧手运动,发现 MT 后 S1 的重组发生逆转,从而缓解了 PLP;同时,该逆转也会使下顶叶皮层(与疼痛认知相关的区域)的激活减低,进一步缓解疼痛;但并不是所有的慢性 PLP 患者均可通过 MT 缓解疼痛,其治疗效果依赖于患者将镜面影像与个人幻觉联系起来的能力。

基于 PLP 是因不适应的皮层重组所致这一理论, Lotze 等^[19-23]对截肢后使用功能假肢的患者进行研

究,以期揭示功能假肢使用与皮层重组之间的关系,从而为功能假肢使用对 PLP 的治疗效果提供理论依据。Lotze 等^[19]对 PLP、S1 区功能皮层重组和功能假肢的使用三者之间的关系进行研究,发现未使用功能性肌电假肢的患者较使用者表现出更强烈的 PLP 和显著增加的功能皮层重组,因此,认为功能假肢的使用可以减缓 S1 区的功能皮层重组,从而缓解 PLP。此外,除持续人工装置和肌肉训练的刺激,来自人工装置的视觉反馈也会对功能皮层重组和 PLP 产生积极效果^[19-23]。

无论是 MT 还是功能假肢的使用,均直接或间接地验证了不适应的神经重塑性改变是 PLP 的主要发生机制。此外,视觉适应机制可能会弥补截肢患者感觉运动反馈的缺失,是对抗 PLP 发展的一个保护机制^[24]。因此,MT 及功能假肢的应用越频繁,视觉反馈越强烈,PLP 减轻的程度越大^[25]。

2 PLP 的发生与控制患肢的感觉功能活动保留有关

虽然 PLP 是因不适应性神经重塑导致的观点逐渐得到认同,但仍然无法完全解释 PLP 的发生机制^[3-6]。Makin 等^[3]采用 fMRI 对 18 例存在 PLP 的后天单侧上肢切除者、11 例既无幻肢感又无 PLP 存在的先天性单侧上肢缺失者以及 22 名健康志愿者进行研究,嘱所有患者配合完成健侧手运动和患侧手想象运动,健康志愿者完成双侧手运动,发现尽管 PLP 患者被截肢时间平均长达 18 年,但几乎所有 PLP 患者进行患侧手想象运动时均出现患肢所对应的 S1 区被显著激活,并且激活程度与健康志愿者运动非惯用手时、PLP 患者运动健侧手时所对应的 S1 区的激活程度相似,但明显高于先天性单侧上肢缺失者执行患侧手想象运动时患肢所对应的 S1 区的激活程度,提示 PLP 患者保留了患肢在大脑皮层的功能代表区;与健侧上肢和健康志愿者相应上肢所对应的灰质体积比较,PLP 患者患肢所对应的灰质体积明显减少,提示 PLP 患者由于感觉传入的丧失,大脑皮层灰质发生了结构萎缩;PLP 患者患肢所对应的灰质体积与先天性单侧上肢缺失者患肢所对应的灰质体积相比亦明显减少,提示晚期患肢感觉缺失所造成的灰质萎缩较早期更显著;对 PLP 患者进行组内分析,发现慢性 PLP 的强烈程度与灰质体积的改变呈反比,即 PLP 越强烈,灰质体积改变越小,因此认为虽然感觉传入的丧失会促进灰质体积的萎缩,但长期的 PLP 经历(如外周传入引起的疼痛感觉)可能会维持局部的灰质结构组织。

3 小结与展望

截肢后出现不适应的皮层重组和控制该肢体的感觉功能活动保留是 PLP 发生的主要可能机制,但真正的机制及二者之间的联系尚未明确,如何利用 fMRI 进行进一步明确,如何应用其机制探索新的治疗方法以缓解患者的疼痛将是 PLP 的主要研究方向。fMRI 作为一种无创、可重复的方法有助于在体、直观地反映脑的功能活动。采用 fMRI 建立更客观、有效、可评估 PLP 缓解程度的方法,直接应用于临床疗效评估及预后判断,对 PLP 患者的治疗具有重要的价值。

[参考文献]

- [1] Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, et al. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain*, 1983, 17(3):243-256.
- [2] Hanley MA, Ehde DM, Jensen M, et al. Chronic pain associated with upper-limb loss. *Am J Phys Med Rehabil*, 2009, 88(9):742-751.
- [3] Makin TR, Scholz J, Filippini N, et al. Phantom pain is associated with preserved structure and function in the former hand area. *Nat Commun*, 2013, 4:1570.
- [4] Raffin E, Mattout J, Reilly KT, et al. Disentangling motor execution from motor imagery with the phantom limb. *Brain*, 2012, 135(Pt 2):582-595.
- [5] Bogdanov S, Smith J, Frey SH. Former hand territory activity increases after amputation during intact hand movements, but is unaffected by illusory visual feedback. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(6):604-615.
- [6] Baseler HA, Gouws A, Haak KV, et al. Large-scale remapping of visual cortex is absent in adult humans with macular degeneration. *Nat Neurosci*, 2011, 14(5):649-655.
- [7] Weeks SR, Anderson-Barnes VC, Tsao JW. Phantom limb pain: Theories and therapies. *Neurologist*, 2010, 16(5):277-286.
- [8] Alviar MJ, Hale T, Dungca M. Pharmacologic interventions for treating phantom limb pain. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 7(12):CD006380.
- [9] 陈昕, 陈楠, 李坤成. 脊髓损伤后脑功能区重塑的功能磁共振研究进展. *中国医学影像技术*, 2012, 28(1):32-34.
- [10] Lotze M, Flor H, Grodd W, et al. Phantom movements and pain. An fMRI study in upper limb amputees. *Brain*, 2001, 124(Pt 11):2268-2277.
- [11] Maclver K, Lloyd DM, Kelly S, et al. Phantom limb pain, cortical reorganization and the therapeutic effect of mental imagery. *Brain*, 2008, 131(Pt 8):2181-2191.
- [12] Flor H, Diers M, Andoh J. The neural basis of phantom limb pain. *Trends Cogn Sci*, 2013, 17(7):307-308.
- [13] Ramachandran VS, Altschuler EL. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain*, 2009, 132(Pt 7):1693-1710.
- [14] Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 1995, 375(6531):482-484.
- [15] Flor H, Nikolajsen L, Staehelin Jensen T. Phantom limb pain: A case of maladaptive CNS plasticity? *Nat Rev Neurosci*, 2006, 7(11):873-881.
- [16] Simões EL, Bramati I, Rodrigues E, et al. Functional expansion of sensorimotor representation and structural reorganization of callosal connections in lower limb amputees. *J Neurosci*, 2012, 32(9):3211-3220.
- [17] Foell J, Bekrater-Bodmann R, Diers M, et al. Mirror therapy for phantom limb pain: Brain changes and the role of body representation. *Eur J Pain*, 2014, 18(5):729-739.
- [18] Foell J, Bekrater-Bodmann R, Flor H, et al. Phantom limb pain after lower limb trauma: Origins and treatments. *Int J Low Extrem Wounds*, 2011, 10(4):224-235.
- [19] Lotze M, Grodd W, Birbaumer N, et al. Does use of a myoelectric prosthesis prevent cortical reorganization and phantom limb pain? *Nat Neurosci*, 1999, 2(6):501-502.
- [20] Weiss T, Miltner WH, Adler T, et al. Decrease in phantom limb pain associated with prosthesis-induced increased use of an amputation stump in humans. *Neurosci Lett*, 1999, 272(2):131-134.
- [21] Raichle KA, Hanley MA, Molton I, et al. Prosthesis use in persons with lower-and upper-limb amputation. *J Rehabil Res Dev*, 2008, 45(7):961-972.
- [22] Dietrich C, Walter-Walsh K, Preissler S, et al. Sensory feedback prosthesis reduces phantom limb pain: Proof of a principle. *Neurosci Lett*, 2012, 507(2):97-100.
- [23] Flor H, Elbert T, Knecht S, et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature*, 1995, 375(6531):482-484.
- [24] Preissler S, Feiler J, Dietrich C, et al. Gray matter changes following limb amputation with high and low intensities of phantom limb pain. *Cereb Cortex*, 2013, 23(5):1038-1048.
- [25] Preißler S, Dietrich C, Blume KR, et al. Plasticity in the visual system is associated with prosthesis use in phantom limb pain. *Front Hum Neurosci*, 2013, 7:311.