

- [21] He BJ, Snyder AZ, Vincent JL, et al. Breakdown of functional connectivity in frontoparietal networks underlies behavioral deficits in spatial neglect[J]. *Neuron*, 2007, 53(6): 905—918.
- [22] Fox MD, Corbetta M, Snyder AZ, et al. Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems [J]. *Proc Natl Acad Sci(USA)*, 2006, 103(26): 10046—10051.
- [23] Mesulam MM. Spatial attention and neglect: parietal, frontal and cingulate contributions to the mental representation and attentional targeting of salient extrapersonal events [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 1999, 354(1387): 1325—1346.
- [24] Kim YH, Gitelman DR, Nobre AC, et al. The large-scale neural network for spatial attention displays multifunctional overlap but differential asymmetry [J]. *Neuroimage*, 1999, 9 (3): 269—277.
- [25] Nobre AC, Sebestyen GN, Gitelman DR, et al. Functional localization of the system for visuospatial attention using positron emission tomography[J]. *Brain*, 1997, 120(Pt 3): 515—533.
- [26] Kinsbourne M. Hemi neglect and hemisphere rivalry. In: Weinstein E, Friedland R, editors. *Hemi inattention and hemispheric specialization: advances in neurology* [M]. New York: Raven, 1977. 92—105.
- [27] Barton J, Behrmann M, Black S. Ocular search during line bisection. The effects of hemi-neglect and hemianopia[J]. *Brain*, 1998, 121(Pt 6): 1117—1131.
- [28] Pouget A, Driver J. Relating unilateral neglect to the neural coding of space[J]. *Curr Opin Neurobiol*, 2000, 10(2): 242—249.
- [29] Sereno MI, Pitzalis S, Martinez A. Mapping of contralateral space in retinotopic coordinates by a parietal cortical area in humans[J]. *Science*, 2001, 294(5545): 1350—1354.
- [30] Silver MA, Ress D, Heeger DJ. Topographic maps of visual spatial attention in human parietal cortex [J]. *J Neurophysiol*, 2005, 94(2): 1358—1371.
- [31] Ruge D, Greenwood R, Kacar A, et al. Asymmetry of interhemispheric interactions between human Parietal cortices: A basis for unilateral neglect[J]? *Brain Stimulation*, 2008, 1(3): 321.
- [32] Hilgetag CC, Kötter R, Theoret H, et al. Bilateral competitive processing of visual spatial attention in the human brain [J]. *Neurocomputing*, 2003, 52—54: 793—798.
- [33] Hilgetag CC, Kötter R, Young MP. Inter-hemispheric competition of sub-cortical structures is a crucial mechanism in paradoxical lesion effects and spatial neglect [J]. *Prog Brain Res*, 1999, 121: 121—141.
- [34] Koch G, Oliveri M, Cheeran B, et al. Hyperexcitability of parietal-motor functional connections in the intact left-hemisphere of patients with neglect [J]. *Brain*, 2008, 131 (Pt 12): 3147—3155.
- [35] 宋为群, 李永忠, 杜博琪, 等. 低频重复经颅磁刺激治疗视觉空间忽略的临床研究[J]. *中国康复医学杂志*, 2007, 6(22): 483—486.
- [36] Losier BJ, Klein RM. A review of the evidence for a disengagement deficit following parietal lobe damage [J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2001, 25(1): 1—13.
- [37] Ferber S, Danckert J, Joannisse M, et al. Eye movements tell only half the story[J]. *Neurology*, 2003, 60(11): 1826—1829.
- [38] Husain M, Shapiro K, Martin J, et al. Abnormal temporal dynamics of visual attention in spatial neglect patients [J]. *Nature*, 1997, 385(6612): 154—156.
- [39] Robertson IH, Manly T, Beschin N, et al. Auditory sustained attention is a marker of unilateral spatial neglect[J]. *Neuropsychologia*, 1997, 35(12): 1527—1532.
- [40] Husain M, Mannan S, Hodgson T, et al. Impaired spatial working memory across saccades contributes to abnormal search in parietal neglect[J]. *Brain*, 2001, 124(Pt 5): 941—952.

· 综述 ·

功能性磁共振成像技术在脑卒中患者功能康复中的应用

陈 冲¹ 高晓平^{1,2}

脑卒中是中老年人的常见病、多发病,其存活者中大多遗留有不同程度的功能障碍,如运动、感觉、言语、认知等障碍。早期康复介入脑卒中患者的治疗后,其各种功能如运动、言语、认知及日常生活活动能力等可以有明显的改善^[1-2],但对脑卒中患者各种功能的改善与其对应损伤脑功能区的恢复和变化是否一致则还有很多不甚清楚的地方。功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是近年国内外新开展的一门通过磁共振成像了解脑功能区活动状况的影像技术。自 20 世纪 90 年代以来, fMRI 完成了脑形态和脑功能检查的较好结合,具有无创性、无放射性、较高的时间和空间分辨率、功能成像与结构成像相结合、可多次重复操作等优点。由于其独特的优势,近年来 fMRI 技术得到了飞快的发展,在心理学、认知神经科学及临床神经科学、康复医学等领域都有较好的研究和临床应用价值^[3-4]。

fMRI 是目前研究脑功能成像的应用最广泛的方法之一。对脑卒中患者, fMRI 能准确地判断病变特别是病变周围脑功能是否存在及脑功能区是否移位,能显示脑内特定区域中的功能变化与躯体局部感觉运动的关系,对治疗和预后判定有指导意义;还可以根据 fMRI 选择性地进行治疗^[5]。fMRI

已被公认为是评估脑卒中患者的一种比较可靠的方法^[6]。以下主要就 fMRI 在脑卒中患者功能康复中的应用现状及最新进展进行综述。

1 fMRI 的基本知识

fMRI 是通过一定的刺激使大脑皮质各功能区在磁共振设备上成像的方法,它结合了功能、影像和解剖三方面的因素,是一种在活体人脑定位各功能区的有效方法,包括各种灌注加权磁共振成像技术(PWI)、各种弥散加权磁共振成像技术(DWI)、磁共振波谱和波谱成像技术(MRS)以及血氧水平依赖磁共振成像技术(blood-oxygen level dependent functional MR imaging, BOLD-fMRI)。目前应用最广泛的是 BOLD-fMRI 成像,也就是通常所说的 fMRI。

BOLD-fMRI 成像的基本原理主要是神经元活动引起局部脑组织血流量增加,氧合血红蛋白增加,而局部氧耗量增加

1 安徽医科大学第一附属医院康复运动科,合肥,230022

2 通讯作者

作者简介:陈冲,男,主任医师

收稿日期:2009-05-31

不明显,致脱氧血红蛋白浓度相对降低。以脱氧血红蛋白的顺磁性为基础,利用脱氧血红蛋白与氧合血红蛋白的磁敏感性差异,由局部血氧含量变化所决定的磁共振脑功能成像方法,称为血氧水平依赖法磁共振脑功能成像。一般磁共振机在1.5T以上可用于脑功能成像研究,目前国际上应用较广泛的是3.0T磁共振机。MR脑功能成像研究通常可分为确定实验系统、制定刺激方案、优化扫描序列、定位像扫描、BOLD加权像扫描、数据的获取、数据的处理和受激发区可视性显示等步骤。对核磁扫描采集到的图像进行后期处理才能得到最终的功能定位像。目前国际上比较公认的统计软件主要包括统计参数图和脑功能成像分析软件。

2 fMRI在脑卒中患者康复中的应用

早期康复治疗能明显改善脑卒中患者的运动功能及日常生活活动能力,缩短病程,提高生存质量^[7],其言语、认知等功能也会有不同程度的改善。随着磁共振成像技术的发展,很多科研者应用fMRI研究脑卒中患者各种功能康复的机制及探讨如何应用fMRI技术来评价和指导康复治疗。

2.1 fMRI在正常人及脑卒中患者运动功能康复中的应用

卒中后患者常会出现半身肢体运动功能障碍。从国内外发表的文献我们可发现,关于卒中后运动功能康复的fMRI研究占很大比例,是因为运动功能恢复较快,运动功能试验的设计相对比较简单且方便操作。一般以研究手的运动为主,上肢及下肢较少。故多数文献均以手的运动设计来进行运动功能恢复的fMRI研究。

正常人单侧手对指运动的激活区域包括对侧主运动区(MI区)、双侧辅助运动区(SMA区)、双侧运动前区(PMC区),正常受试者的顶上小叶后部(PPC区)也可见不同程度的激活,同侧小脑半球内可见激活。利手和非利手运动脑结构基础的差异主要表现在运动二区(MII)、运动前区(PMA)、补充运动区(SMA)。左、右手运动都能激活对侧的初级运动区(MI),双侧SMA和MII。对于MII,左、右手运动都以右侧激活为主,非利手运动进一步激活了对侧PMC。各脑区的激活体积非利手运动较利手运动大^[8]。

卒中后运动功能恢复的机制一直是人们关注的焦点,而在康复医学界,也有不少人通过fMRI研究运动功能的恢复与脑功能活动区之间的联系,并取得了巨大的成就。有学者认为卒中后运动功能恢复的机制是脑水肿的消退和缺血半暗带的存活^[9]。大脑的可塑性包括现有突触的功能变化,突触发生,皮质重组和可能的神经再生^[10]。脑的可塑性理论和大脑功能重组理论^[11]是中枢神经系统损伤后功能恢复的重要依据。fMRI研究表明,卒中后运动功能的早期康复机制主要是未受损大脑及健侧大脑半球的代偿作用;中后期是由于脑的可塑性,患侧大脑激活的区域增多,而激活的范围缩小,大脑的激活程度趋向正常大脑。

以下是关于国内外学者对这两方面的相关研究成果。Isabelle Loubinoux等^[12]通过对8例首次发病的纯运动缺陷且是右利手的腔隙性脑梗死患者进行康复训练并进行fMRI检查时发现,发病20d后随着手功能的恢复,当手运动时损伤侧初级运动感觉系统(SIM1)、辅助运动前区(BA6)及损伤对

侧的小脑均有激活,其后的M1区局限于BA4p,卒中后4月和12月fMRI结果无相关性。损伤侧M1(BA4p)、S1和岛叶激活程度越高,卒中后1年的恢复程度越好。Dong等^[13]应用fMRI观察偏瘫患者治疗前、中、后的功能激活区后发现,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偏侧化指数(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。有研究者对36例慢性脑卒中患者进行强制性运动疗法(constraint-induced therapy, CI),结果治疗组的瘫痪上臂的功能比对照组明显提高($P<0.0001$)^[14]。fMRI检查显示,治疗组患者偏瘫侧上肢的运动显著激活了双侧运动、感觉相关区域和双侧海马,而对照组无明显变化,提示CI疗法改变了脑组织的激活模式,从而改善了患者的预后。

张蕙等^[15]发现随着运动功能的恢复,患肢活动时的大脑激活区域显示,大脑运动功能区从患侧移到了健侧,提示大脑皮质发生了运动功能通路的代偿和重组。黄穗乔等^[16]发现脑卒中后康复者,其对侧SM1激活体积在早期(梗死后2个月)已趋向稳定,同侧SM1区早期仍有明显代偿现象,晚期(梗死后6个月)趋向正常。温博等^[17]研究表明强制性运动疗法治疗后fMRI检查显示患侧运动区手部支配区域激活范围明显局限化,激活强度增加,临近激活区域明显减少,对侧代偿激活区域范围缩小。

结合以上文献,应用fMRI后,我们对卒中患者运动功能恢复的机制有了更深一步的了解,而且可根据fMRI结果及时评估康复治疗效果,为判断预后及制定运动功能康复治疗方案提供依据。

2.2 fMRI在正常人及卒中后言语功能康复中的应用

脑卒中患者中有不同程度的言语功能障碍,最常见的为失语症。失语症主要表现为语言表达和理解能力障碍,多发生在左侧半球的皮质或皮质下区域^[18]。言语功能训练可明显提高患者的言语功能^[19]。

fMRI研究表明正常人进行听觉性语言任务,激活区域均以左侧大脑半球为主,主要有双侧颞横回、Wernicke区(颞上、中回、缘上回和角回)、Broca区(额下回后部)和副运动区。左侧颞下回、额上、中回和运动前区亦可见激活。右利手者及大部分左利手者语言区均在左侧半球^[20]。目前认为失语症的发生主要是由优势半球特定功能区的病变引起的,如Broca's区损伤导致运动性失语,Wernicke's区损伤导致感觉性失语,Exner区损伤导致失写,角回损伤导致失读,弓状束和缘上回损伤导致传导性失语,分水岭区病变导致经皮质失语,额顶颞叶病变导致完全性失语,额顶枕联合区病变导致命名性失语,基底核或丘脑病变导致皮质下失语等^[21]。

目前关于卒中后言语功能的fMRI研究热点基本上与运动功能相同,也是关于恢复机制及康复干预与脑功能区激活情况方面的。Kim等^[22]对比研究卒中3个月后皮质损伤与皮质下损伤的恢复,发现左侧颞叶损伤的患者出现对侧额叶的激活,左侧基底核区损伤的患者,出现双侧大脑功能区的激活,但右侧信号强度明显大于左侧,另有右侧基底核区的激

活。Connor 等^[23]研究发现,左额叶损伤的失语患者,6 个月后发现右额叶及左侧小脑的激活。Saur 等^[24]对 14 例左侧大脑中动脉区梗死的失语患者 fMRI 结果进行动态监测同时进行临床评定,在急性期(平均卒中后 1.8d)左侧半球的非梗死区很少被激活;亚急性期(平均卒中后 12.1d)出现双侧半球语言区的广泛激活,峰激活区位于右侧 Broca 同源区,此期语言区激活的上调与临床语言功能的改善也显示出最强的相关性;慢性期(平均卒中后 321d)激活的峰值区域又转移至左侧半球,此时临床言语功能进一步巩固,提示亚急性期是言语功能恢复的黄金时期,也是进行临床干预的最好时期。

庄严等^[25]运用 BOLD-fMRI 观察 10 例失语患者治疗前后脑功能区的受损情况及恢复情况,发现在 BOLD-fMRI 图像上观察到治疗前语言优势半球激活减少,治疗后语言优势半球、非优势半球及小脑均有激活,以非优势半球及小脑激活为主,且激活区域大于治疗前激活区域。郑作锋等^[26]对 12 例单侧放射冠梗死的患者及 5 例正常志愿者进行 BOLD-fMRI 检查后发现卒中组较对照组脑部激活范围广泛,表现为双侧运动传导通路的激活,双侧大脑半球、初级感觉运动区、第一躯体运动区 LI 明显减少。

目前人们普遍认为语言功能恢复有赖于语言功能网络中未受累部分的功能重建和新部分的加入,优势半球丧失功能的语言区移至非优势半球镜像区域和优势半球未受累语言区的功能重组是失语症患者功能恢复的两大重要机制^[27]。由上可见,fMRI 不仅为探究言语功能恢复的神经机制和大脑皮质恢复的可塑性提供了新视野,还将有助于评估语言功能恢复能力和康复治疗措施的有效性,并能指导康复治疗。

2.3 fMRI 在感觉及认知功能康复方面的应用

认知功能包括感知觉、注意、记忆、思维等,是一个非常复杂的过程。感觉功能包括浅感觉、深感觉及混合感觉。关于感觉功能,Carey 等^[28]对 1 例躯体感觉功能丧失的卒中患者进行全程的脑 fMRI 监测检查时发现患肢同侧的第 1 躯体感觉区和双侧的第 2 躯体感觉区在卒中 3 个月后被激活,并不同程度地持续了 6 个月,提示躯体感觉的恢复与功能区的再次激活呈正相关,说明脑损害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。认知康复训练有利于认知功能的改善,但认知功能的改善比较缓慢,且认知功能的研究比较复杂。目前关于脑卒中患者这两方面的 fMRI 研究较少。

3 小结

近年来 fMRI 技术在康复医学领域得到了很大的发展,因为 fMRI 可为脑卒中后脑功能区的重组和皮质重塑提供客观依据,将不同康复时期患者的康复评定结果与 fMRI 检查得到的脑功能区激活情况综合分析,不仅可以更好的评价康复疗效,而且为脑卒中康复治疗机制的研究开辟了崭新道路,还具有无创伤性、较高的时间和空间分辨率等优点,故 fMRI 在此领域将会有很大的发展空间。

参考文献

[1] 卜宁,吴海琴,张巧俊,等.综合康复治疗对脑卒中患者功能预后的

- 影响[J].中国康复医学杂志,2008,23(10):942—943.
- [2] 路微波,胡永善,吴毅,等.康复训练改善脑卒中患者认知障碍的临床观察[J].中国康复医学杂志,2008,23(7):622—624.
- [3] Mosconi L,Brys M,Glodzik-Sobanska L,et al.Early detection of Alzheimer's disease using neuroimaging [J].Exp Gerontol,2007,42(1—2):129—138.
- [4] Thulborn KR,Carpenter PA,Just MA.Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke[J].Stroke,1999,30(4):749—754.
- [5] 傅悦,张云亭,张权.脑梗死患者手运动功能区 fMRI 研究[J].临床放射学杂志,2007,26(7):648—652.
- [6] Kimberley TJ,Khandekar G,Borich M.fMRI reliability in subjects with stroke [J].Exp Brain Res,2008,186(1):183—190.
- [7] 于洋,张琳瑛,张玥.卒中单元早期康复治疗对偏瘫患者功能恢复的影响[J].中国康复医学杂志,2009,24(1):30—32.
- [8] 于薇,林冲宇,臧玉峰,等.利手和非利手随意运动的全脑功能磁共振成像[J].中华放射学杂志,2003,37(5):402—405.
- [9] Ward NS. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery [J].Eura Medicophys,2007,43(2):285—294.
- [10] Dietrichs E. Brain plasticity after stroke-implications for post-stroke rehabilitation [J]. Tidsskr Nor Laegeforen,2007,127(9):1228—1231.
- [11] Thickbroom GW,Byrnes ML,Archer SA, et al. Motor outcome after subcortical stroke correlates with the degree of cortical reorganization[J].Clin Neurophysiol,2004,115(9):2144—2150.
- [12] Loubinoux I, Dechaumont-Palacin S,Castel-Lacanal E, et al. Prognostic value of fMRI in recovery of hand function in subcortical stroke patients [J].Cereb Cortex, 2007,17(12):2980—2987.
- [13] Dong Y,Dobkin BH,Cen SY,et al.Motor cortex activation during treatment may predict therapeutic gains in paretic hand function after stroke[J].Stroke,2006, 37(6):1552—1555.
- [14] Gauthier LV,Taub E,Perkins C,et al.Remodeling the brain: plastic structural brain changes produced by different motor therapies after stroke[J].Stroke,2008, 39(5):1520—1525.
- [15] 张蕙,吴毅,吴军发.脑卒中后运动功能康复机制的影像学分析: 1 例报告[J].中国康复医学杂志,2008,23(5):451—452.
- [16] 黄穗乔,梁碧玲,王艺东,等.脑卒中后偏瘫手运动功能的恢复:纵向 fMRI 对照 [J]. 中国组织工程研究与临床康复,2007,11(22):4266—4270.
- [17] 温博,马林,瓮长水,等.脑卒中患者强制性使用运动治疗的 fMRI 研究[J].中国康复理论与实践,2008,14(4):366—367.
- [18] 李红玲,刘亚玲,任力,等.脑卒中患者言语功能障碍的发生及影响因素[J].中国康复医学杂志,2003,18(8):473—475.
- [19] 陈立典,林秀瑶,陶静.脑卒中中医康复单元中失语症患者的康复疗效观察[J].中国康复医学杂志,2008,23(2):161—162.
- [20] 季倩,郑凯尔,陈峰,等.fMRI 在正常人听觉性语言中枢及脑肿瘤定位中的研究[J].中国神经外科杂志,2007,5(23):335.
- [21] Martin RC.Language processing: functional organization and neuroanatomical basis[J].Annu Rev Psychol,2003,54:55—89.
- [22] Kim YH,Ko MH,Parrish TB,et al.Reorganization of cortical language areas in patients with aphasia:a functional MRI study [J].Yonsei Med J, 2002,43:441—445.
- [23] Connor LT, DeShazo Braby T, Snyder AZ, et al. Cerebellar activity switches hemispheres with cerebral recovery in aphasia [J].Neuropsychologia,2006,44(2):171—177.
- [24] Saur D,Lange R,Baumgaertner A,et al.Dynamics of language reorganization after stroke[J].Brain,2006,129:1371—1384.
- [25] 庄严,沈加林,许建荣,等.卒中后失语症的 BOLD-fMRI 研究初探[J].医学影像学杂志, 2007,17(11):1143—1146.
- [26] 郑作锋,艾林,戴建平,等.功能磁共振成像在脑梗死患者运动功能评价中的作用探讨[J].中国卒中杂志,2008,3(10):735—741.
- [27] Wise RJ.Language systems in normal and aphasic human subjects:functional imaging studies and inferences from animal studies[J].Br Med Bull,2003,65:95—119.
- [28] Carey LM,Abbott DF,Puce A,et al.Reemergence of activation with poststroke somatosensory recovery:a serial fMRI case study[J].Neurology,2002,59(5):749—752.