

运动皮质的功能分离与功能整合的功能磁共振研究进展*

宋 争¹ 王 君^{1,2}

运动皮质由多个皮质区域相互连接而组成^[1],包括:初级运动皮质(primary motor cortex, M1, Brodmann 4),位于中央前回;前运动区(premotor area, PM, Brodmann 6),位于大脑外侧面中央前回;辅助运动区(supplementary motor area, SMA, Brodmann 6),位于中央前回大脑内侧面;扣带运动区(cingulate motor areas, CMA, Brodmann 24)。上述与运动相关的皮质区域在运动功能的实现中扮演不同的角色,以网络连接的形式发挥作用。

上世纪初对大脑皮质功能的生理学研究取得了丰富的成果。电刺激于灵长类动物中央前回会诱发肢体的运动, Penfield 等人以接受神经外科手术的患者为对象,进行了类似的研究,得到了著名的“侏儒人”(homunculus)躯体运动皮质分区图。Brodmann 从细胞构筑的角度将运动区区分为两个区域:Brodmann 4 和 Brodmann 6 区,随着之后不断出现的临床证据和动物实验研究,运动皮质应该被区分为初级运动区和前运动区的概念逐渐成为共识。

对大脑皮质各个区域进行结构和功能的再细分是研究其解剖网络连接和功能网络连接的前提,随着磁共振成像(magnetic resonance image, MRI)和数据分析技术的不断发展,利用其对人的大脑皮质进行结构和功能的深入细化研究成为了研究人类大脑奥秘的热点。已有对人脑的探索和得到的理论主要依赖于对两个方面的认识^[2-3]:功能分离(functional segregation)和功能整合(functional integration)。功能分离可以理解为对大脑功能定位学说在神经影像学上的应用,细胞构筑不同的脑区在功能上存在差异。而功能整合则是对脑功能整体学说的应用,各个功能分离脑区以网络连接的形式参与到认知活动中。此综述将从这两个角度对运动皮质功能分离和运动皮质功能整合进行阐述。

1 运动皮质功能分离

运动皮质功能分离主要是指在大脑皮质存在的与运动功能相关的相对独立和可以分离的脑区,包括初级运动皮质(M1);前运动区(PM);辅助运动区(SMA);扣带运动区(CMA)。

1.1 初级运动皮质

初级运动区最早被视为功能单一的区域,Geyer^[4]发现,M1 可以从细胞构筑的角度被分为有明显差异的两个次级区域:4a 和 4p。并且,Geyer^[5]在功能磁共振成像(functional magnetic resonance image, fMRI)下进行实验,指出 4p 区域的激活水平和对运动的注意程度相关,随着注意水平的降低,该区域激活水平亦降低,提出 M1 不仅是随意运动发起的重要脑区,也参与运动的控制。

1.2 前运动皮质

虽然在动物实验中,PM 已经被明确的区分为两个次级区域:vPM(ventral premotor)和 dPM(dorsal premotor),在人类的研究中,这两个区域的解剖生理界线并没有明确的定论。事实上,对于人类 PM 的解剖分割目前主要依赖于功能性研究,例如正电子发射层扫描术(positron emission tomography, PET)和 fMRI 的研究。

总结对 PM 在运动执行、想象运动、运动观察任务中激活特点的 fMRI 研究^[6]可以发现,PM 的激活呈现躯体拓扑图的分布模式。

Schubotz^[7]采用 fMRI 的实验设计,研究人在对 3 种不同性质的感觉刺激作反应时 PM 被激活的特点。结果显示,分别对于空间、客体、时间属性的感觉刺激,PM 被激活的区域表现出从背侧到腹侧的激活。PM 这种除了肢体特异性以外,还表现为感觉刺激特异性的特点,可能反映了 PM 在高于控制肢体随意运动水平发挥功能。

1.3 辅助运动区

辅助运动区位于大脑半球内侧面,是外侧面前运动区相邻的区域。对 SMA 的研究^[8]结果显示,辅助运动区的功能不仅是“辅助”。对于 SMA 的功能有众多假设,从在随意运动(voluntary movement)中其重要作用,到认知和运动之间的桥梁等作用。

Matsuzaka 等^[9]引入了前辅助运动区(pre-supplementary, pre-SMA)的概念,将 SMA 喙部的区域在功能上区分出来,随后的研究又分出了辅助眼区(supplementary eye field, SEF)^[10],而原来概念上的 SMA 区域则被命名为 SMA-proper。从纤维束连接上看,主要是 SMA-proper 和

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.05.025

*基金项目:国家自然科学基金(30800267);教育部留学回国人员科研启动基金资助项目

1 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室,北京,100875; 2 通讯作者

作者简介:宋争,女,硕士研究生; 收稿日期:2010-06-21

M1、皮质脊髓束之间进行连接,pre-SMA 和 SEF 主要与背侧前额叶有纤维连接。Lee^[11]利用 fMRI 研究在运动的各个阶段,SMA 不同次级区域的激活情况,结果发现,pre-SMA 比 SMA-proper 在更早的阶段被激活,前者主要担负运动程序的选择和准备功能,后者则作用于运动发起和执行过程。

1.4 扣带运动区

CMA 是大脑内侧面运动区域之一,它涉及 Brodmann24 和 Brodmann32 区,即前扣带回(anterior cingulate gyrus)部分。大量的 PET 实验针对在运动任务的不同水平脑血流量的变化情况,即运动执行、反应选择、运动学习、运动计划,来研究不同运动区的角色。这些研究主要将实验任务分为简单和复杂两种范式,复杂的运动任务比简单的运动任务要求"运动反应的选择"这一认知加工过程。从 PET 研究的结果看,CMA 可以被分为 3 个次级区域^[12],扣带区前喙部(rostral cingulate zone, RCZa),扣带区后喙部(rostral cingulate zone, RCZb),扣带区尾部(caudal cingulate zone)。

使用 fMRI 技术对扣带运动区进行功能分区的研究结果较少,扣带回的个体间差异很大,这可能是进行 fMRI 研究的一个难点。

2 运动皮质功能整合

Rizzolatti^[13]对以非人类灵长类动物为对象的研究进行总结分析,提出了"运动系统"(motor system)的概念,指出运动皮质不应该被当作简单的分别独立的结构,运动网络(motor network)是外部行为的基础。本文将从运动网络功能连接的角度进一步分析运动皮质的功能整合。

2.1 生理学研究

根据 Dum 和 Strick^[14]的研究,将 PM 定义为在中央前回外侧面,与 M1 和皮质脊髓束均有直接联系的脑区,这是为 PM 对直接影响肢体控制,即运动的输出提供了依据。动物解剖、生理学研究发现,PM 还接受来自顶叶(parietal lobe)——Brodmann5 和 Brodmann7 区的连接,从而形成一个运动网络平行的视觉-运动环路(visual motor circuit)^[15],这是 PM 参与高级运动控制功能的生理基础之一。

前扣带回(anterior cingulate gyrus)在行为控制中的作用可以从它复杂的解剖连接模式找到线索。首先,ACC 与 M1, PM, SMA, 脊髓(spinal cord)均有解剖连接^[16],它在运动系统中可能发挥作用;其次,和 M1, PM, SMA 存在连接的 ACC 区域,同时与外侧面前额叶(dorsolateral prefrontal cortex, dlPFC)存在解剖连接^[12]。对 dlPFC 的 PET 研究^[17]发现它在随意运动的产生中起到重要作用,同时 CMA 也有一定程度的脑血流量的增加。以上研究结果揭示,CMA 可能是运动功能和认知功能之间的桥梁。

2.2 神经影像学研究

2.2.1 基于 fMRI 的功能连接网络:静息状态下的磁共振扫描(resting state fMRI, rs-fMRI),要求被试在数据收集过程中不需要完成任何实验任务。从实际操作上看,这种方法如果能了解静息状态下大脑自发活动模式和行为、病理之间的关系,将便于临床对患者的研究。对于正常人的静息状态下,大脑运动皮质自发活动模式和功能连接模式的研究,已经得到了丰富的实验结果。

功能连接分析基于的理论是:大脑某一特定区域的神经发放,会通过传出通路影响位于大脑其他区域的相连接的神经元(例如大脑左右半球的运动皮质的神经元),通过对两个感兴趣区(region of interest, ROI)从 fMRI 扫描获取的血氧水平依赖的脑功能成像(blood-oxygen-level dependent, BOLD)信号的时间序列一致性进行相关分析,了解这两个 ROI 是否存在功能连接。

Biswal^[18]利用 rs-fMRI 技术研究了左右半球运动皮质的功能连接情况,发现了 SMA、M1 分别和对侧大脑半球的相应脑区存在功能连接,这与神经解剖学的研究结果相一致。在 Biswal 研究的基础上,Xiong^[19]在研究中使用功能连接分析的方法,分别对在任务状态下和在静息状态下从 M1 到全脑的功能连接进行了分析。结果发现,在任务状态下,M1 激活显著的区域与同侧 SMA 有显著的功能连接;该研究以这一显著激活的 M1 区域为 ROI 进行功能连接分析,发现在静息状态下,M1 和同侧 S1、SMA、dPM,以及对侧 SMA、背侧扣带运动区(dorsal cingulate motor area, dCMA)有显著的功能连接。van den Heuvel^[20]对静息态下左右大脑半球初级运动皮质的功能连接特点进行了研究,发现静息态下运动网络的功能连接服从躯体拓扑的模式。

上述所提到的 fMRI 研究所获得的网络属于"功能连接",然而功能连接分析所获得在时间序列上相关的脑区之间不一定是直接的纤维联系。

2.2.2 基于扩散张量成像的结构连接网络:扩散张量成像(diffusion-weighted image, DTI)是一种利用水分子弥散运动的各向异性特点,研究对大脑内白质纤维束连接的脑成像技术。Behrens^[21]第一次采用概率跟踪的算法,将 DTI 对白质纤维束的跟踪延伸到了灰质区域,研究了丘脑和皮质之间的连接情况,使得基于白质连接特点的灰质分割成为可能。

对于利用解剖标志点作为 ROI 进行白质纤维束跟踪的方法,特别是在皮质下结构中进行 ROI 选取时,由于相邻的体素之间 FA 值变异较大,使得这种方法可靠性降低^[22]。而以 fMRI 实验中,表现为显著激活的区域作为 ROI,则更为可靠。

2.2.3 fMRI 与 DTI 联合技术:用这种联合技术(combination of fMRI & DTI)对初级运动皮质(M1)和皮质脊髓束(cortical-spinal tracts, CST)功能连接和解剖连接特点进行研究^[23],其

结果和已有的解剖研究相一致,证明了这种联合方法的可行性。

联合技术被推广到对皮质-皮质连接(cortico-cortical connectivity)的研究,同时也支持了对活体人类的大脑皮质功能细分。

Johansen-Berg^[24]采用联合技术对SMA的解剖连接和功能连接进行了实验研究,研究区分了pre-SMA和SMA,并且它们分别有与前额叶(prefrontal lobe)的连接。研究结果指出了在使用fMRI技术进行的功能连接和DTI技术进行的解剖连接之间的一致性。

Schubotz等^[25]同样采用联合技术从白质纤维束连接和皮质功能特异化两个角度对前运动区进行功能分离研究,结果将前运动区分为了4个次级区域,显示基于白质的解剖分离和基于激活的功能分离具有显著的一致性。

3 小结

确定脑区之间的解剖连接和功能连接情况需要几个角度的证据:①解剖连接。大脑的解剖连接是其执行功能的基础。以灵长动物为实验对象对运动区各区域间的连接进行的生理研究结果已经比较丰富和一致,这种研究方法虽然是直接的,但是由于侵入手段不适用于活体人类的研究,不适合于其对于较长的纤维连接的研究,对人类大脑纤维连接也就相对成果较少。因此,对于人类的大脑各区域之间的白质联系之间的研究需要另辟途径。②功能成像研究。利用fMRI技术对大脑进行功能分区是了解功能连接的证据之一。③DTI研究。由于fMRI实验多使用相同实验范式的各种自变量和自变量水平,甚至不同的实验范式来对运动功能进行分离,研究结果之间存在一些差异。因此,提供更直接的对大脑皮质进行分离和连接的证据十分必要。

应用脑成像技术对正常人运动系统的功能分离的研究已经取得了丰富的结果。将认知心理学实验理念引入fMRI实验研究,用以研究运动系统进行功能分离的研究是对功能定位(functional localization)理论的重要发展。同时,研究发现在不同的任务阶段,各个功能分离区参与的时间、空间差异,可能代表各个独特的功能连接网络对运动功能的参与。

国内研究者对MRI技术在康复治疗的规划和评估方面已有了适当的应用^[26-28],但从上述三方面为人脑的解剖和功能连接匹配提供证据还处于发展阶段,这需要大量基于加工分离的实验结合DTI技术,并和已有的解剖生理研究结果相比照,从而发展出具有高信效度的MRI和数据分析技术,才有可能实际的造福于临床诊断和评估^[29]。

运动系统功能的正常发挥是人的基本能力,只有对运动网络的功能分离和功能整合有全面理解,才能促进对运动系统可塑性的研究,进而有助于对由脑损伤引起的运动障碍的

康复研究,从而进一步了解脑损伤后的运动功能重组,阐明运动功能恢复的神经机制,促进临床制定最优化的药物及物理治疗方案和疗效评估。

参考文献

- [1] Mayka MA, Corcos DM, Leurgans SE, et al. Three-dimensional locations and boundaries of motor and premotor cortices as defined by functional brain imaging: a meta-analysis[J]. Neuroimage, 2006, 31(4):1453—1474.
- [2] Friston K. Functional and effective connectivity in neuroimaging: a synthesis[J]. Human Brain Mapping, 1994, 2(1-2):56—78.
- [3] Horwitz B. The elusive concept of brain connectivity[J]. Neuroimage, 2003, 19(2 Pt 1):466—470.
- [4] Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, et al. Two different areas within the primary motor cortex of man[J]. Nature, 1996, 382(6594):805—807.
- [5] Binkofski F, Fink GR, Geyer S, et al. Neural activity in human primary motor cortex areas 4a and 4p is modulated differentially by attention to action[J]. Journal of Neurophysiology, 2002, 88(1):514—519.
- [6] Buccino G, Binkofski F, Fink GR, et al. Action observation activates premotor and parietal areas in a somatotopic manner: an fMRI study[J]. Eur J Neurosci, 2001, 13(2):400—404.
- [7] Schubotz RI, von Cramon DY. Functional organization of the lateral premotor cortex: fMRI reveals different regions activated by anticipation of object properties, location and speed[J]. Brain Res Cogn Brain Res, 2001, 11(1):97—112.
- [8] Sumner P, Nachev P, Morris P, et al. Human medial frontal cortex mediates unconscious inhibition of voluntary action[J]. Neuron, 2007, 54(5):697—711.
- [9] Matsuzaka Y, Aizawa H, Tanji J. A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task[J]. Journal of Neurophysiology, 1992, 68(3):653—662.
- [10] Grosbras MH, Lobel E, Van de Moortele PF, et al. An anatomical landmark for the supplementary eye fields in human revealed with functional magnetic resonance imaging[J]. Cerebral Cortex, 1999, 9(7):705—711.
- [11] Lee KM, Chang KH, Roh JK. Subregions within the supplementary motor area activated at different stages of movement preparation and execution[J]. Neuroimage, 1999, 9(1):117—123.
- [12] Picard N, Strick PL. Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation[J]. Cerebral Cortex, 1996, 6(3):342—353.
- [13] Rizzolatti G, Luppino G, Matelli M. The organization of the

- cortical motor system: new concepts[J]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1998, 106(4):283—296.
- [14] Dum RP, Strick PL. The origin of corticospinal projections from the premotor areas in the frontal lobe[J]. *Journal of Neuroscience*, 1991, 11(3):667—689.
- [15] Wise SP, Boussaoud D, Johnson PB, et al. Premotor and parietal cortex: corticocortical connectivity and combinatorial computations[J]. *Annual Review of Neuroscience*, 1997, 20(1): 25—42.
- [16] Wang Y, Shima K, Sawamura H, et al. Spatial distribution of cingulate cells projecting to the primary, supplementary, and pre-supplementary motor areas: a retrograde multiple labeling study in the macaque monkey[J]. *Neuroscience Research*, 2001, 39(1):39—49.
- [17] Frith CD, Friston K, Liddle PF, et al. Willed action and the prefrontal cortex in man: a study with PET[J]. *Proc Biol Sci*, 1991, 244(1311):241—246.
- [18] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI[J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2005, 34(4):537—541.
- [19] Xiong J, Parsons LM, Gao JH, et al. Interregional connectivity to primary motor cortex revealed using MRI resting state images[J]. *Human Brain Mapping*, 1999, 8(2-3):151—156.
- [20] van den Heuvel MP, Hulshoff Pol HE. Specific somatotopic organization of functional connections of the primary motor network during resting state[J]. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31(4):631—644.
- [21] Behrens TE, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging[J]. *Nature Neuroscience*, 2003, 6(7):750—757.
- [22] 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[J]. *Neuroimage*, 2003, 19(4):1349—1360.
- [23] Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, et al. Diffusion-based tractography in neurological disorders: concepts, applications, and future developments[J]. *Lancet Neurology*, 2008, 7(8):715—727.
- [24] Johansen-Berg H, Behrens TE, Robson MD, et al. Changes in connectivity profiles define functionally distinct regions in human medial frontal cortex[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2004, 101(36):13335—13340.
- [25] Schubotz RI, Anwander A. Anatomical and functional parcellation of the human lateral premotor cortex[J]. *Neuroimage*, 2010, 50(2):396—408.
- [26] 胡昔权,蒋瑞妹,邹艳,等.康复训练对脑梗死患者脑功能重组影响的纵向fMRI研究[J].*中国康复医学杂志*,2009,(010):887—892.
- [27] 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(005):451—452.
- [28] 陈冲,高晓平.功能性磁共振成像技术在脑卒中患者功能康复中的应用[J].*中国康复医学杂志*,2009(012):1149—1151.
- [29] Kokkonen SM, Nikkinen J, Remes J, et al. Preoperative localization of the sensorimotor area using independent component analysis of resting-state fMRI[J]. *Magnetic Resonance Imaging*, 2009, 27(6):733—740.

(上接第484页)

- num toxin type A for patients with painful tic convulsif[J]. *Clin Neuropharmacol*,2002,25:260—262.
- [5] Allam N,Brasil-Neto,Brown G,et al.Injection of botulinum toxin type A produce pain alleviation in intractable trigeminal neuralgia[J].*Clin J Pain*,2005,21:182—184.
- [6] Turk U,Ilhan S,Alp R,et al.Botulinum toxin and intractable trigeminal neuralgia[J].*Clin Neuropharmacol*, 2005;28:161—162.
- [7] Zúñiga C, Díaz S, Piedimonte F, et al.Beneficial effects of botulinum toxin type A in trigeminal neuralgia[J].*Arq Neuropsiquiatr*,2008,66(3-A):500—503.
- [8] Bohluli B, Motamedi MH, Bagheri SC,et al.Use of botulinum toxin A for drug-refractory trigeminal neuralgia: preliminary report[J]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 2011,111(1):47—50.
- [9] Ngeow WC, Nair R. Injection of botulinum toxin type A (BOTOX) into trigger zone of trigeminal neuralgia as a means to control pain[J].*Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*,2010,109:e47—e50.
- [10] Aoki KR. Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management[J]. *Headache*, 2003,43(suppl 1):S9—S15.
- [11] Mense S. Neurobiological basis for the use of botulinum toxin in pain therapy[J]. *J Neurol*, 2004, 251 Supp 11: I1—I7.
- [12] Guyer BM. Mechanism of Botulinum toxin in the relief of chronic pain[J]. *Curr Rev Pain*, 1999,3(6):427—431.
- [13] Blersch W, Schulte-Mattler WJ, Przywara S,et al. Botulinum toxin A and the cutaneous nociception in humans: a prospective, double-blind, placebo-controlled,randomized study[J]. *J Neurol Sci*,2002,205(1):59—63.
- [14] Binder WJ , Brin MF , Blitzer A , et al. Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine[J]. *Dis Mon*,2002, 48(5):323—335.