

·临床研究·

计算机辅助上肢训练对脑卒中患者与正常人脑可塑性影响的功能磁共振成像对比研究*

陈 金^{1,2} 敖丽娟^{1,4} 杨菲菲³ 李咏梅¹

摘要

目的:探讨计算机辅助训练上肢对脑卒中患者与正常人脑可塑性的可能作用。

方法:对5名正常志愿者(对照组)及5例脑卒中上肢偏瘫患者(实验组)进行6周的计算机辅助训练,每周训练5次,在训练前、训练后分别在受试者屈伸左右腕关节时进行功能磁共振成像(fMRI)扫描,并对实验组进行Fulg-Meyer上肢功能评定(FMA),改良 Barthel 指数(MBI)量表评定。

结果:实验组与对照组相比,治疗前,运动左侧腕关节时,激活脑区主要在左额中央前回(同侧的感觉运动皮质区);治疗后,运动左侧腕关节时,实验组与对照组相比,激活脑区在同侧感觉运动皮质区,但激活强度及体素均较治疗前有明显的降低。治疗前,运动右腕关节时,两者的激活脑区的部位相似,均在对侧的SMC区及同侧的小脑,但激活强度和体素较对照组小;治疗后,运动右腕关节时,两组之间无显著差异。

结论:计算机辅助训练可诱导出大脑皮质功能区的重组与代偿,使其趋向正常化。

关键词 缺血性脑卒中;计算机辅助训练;功能磁共振;康复;神经可塑性

中图分类号:R743.3, R493 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2013)-11-990-06

A functional magnetic resonance image comparative study of brain plasticity with computer-assisted upper extremity functional training in stroke patients and normal people/ CHEN Jin, AO Lijuan, YANG Feifei, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2013, 28(11): 990—995

Abstract

Objective: To investigate the effects of computer-assisted upper extremity functional training on cortical reorganization and associated motor recovery in stroke patients and normal people with functional magnetic resonance image(fMRI) technology.

Method: Computer-assisted upper extremity functional training was applied in 5 healthy people(control group) and 5 stroke of left hemiparesis(experimental group),5 times a week for 6 weeks. Pretreatment and posttreatment fMRI with 1.5T scanner was performed during the subjects attempted to do sequential wrist flexion-extension. Fulg-Meyer assessment-upper extremity(FMA-U) and modify Barthel index(MRI) were used for assessment.

Result: Comparing the experimental group with control group, during the subjects performed motor task with left wrist, the more activated regions appeared mainly in ipsilateral sensorimotor cortex (SMC) pretreatment, but the intensity and voxel of activated regions of ipsilateral SMC decreased evidently posttreatment. During the subjects performed motor task with right wrist, before training, on fMRI, the activated regions appeared in contralateral primary SMC and ipsilateral cerebellum, but the intensity and voxel of activated regions of ipsilateral were lower than control group; after training, there was no difference between two groups.

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2013.11.002

*基金项目:云南省教育厅科学研究基金项目(07C10295)

1 昆明医科大学第二附属医院康复医学科,昆明,650101; 2 天津市人民医院康复医学科; 3 昆明医科大学第二附属医院核磁共振室; 4 通讯作者

作者简介:陈金,女,住院医师; 收稿日期:2013-01-04

Conclusion: Computer-assisted upper extremity functional training can induce reorganization and compensation of cerebral cortex, and make them trending to normal.

Author's address Dept. of Rehabilitation Medicine, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming, Yunnan, 650101

Key word ischemic stroke; computer-assisted training; functional magnetic resonance imaging; rehabilitation; neuroplasticity

目前,脑卒中中仍然是导致成人残疾的主要疾病。虽然脑卒中引起许多神经功能学障碍,但是最常见的是运动控制功能障碍^[1],常表现为躯体和肢体运动的不随意性和不稳定性、运动速度失去控制、活动的准确性差。在脑卒中偏瘫患者的康复中,患侧上肢功能的恢复比下肢的粗大动作恢复较缓慢,尤其是精细动作的恢复往往需要很长时间,上肢功能障碍不仅影响患者日常生活自理能力,而且还会影响身体其他部位功能的发挥,故目前脑卒中后康复的研究热点是上肢运动功能的恢复^[2]。

大量的研究表明功能的恢复与大脑皮质的功能重组有关^[3]。Lum PS等^[4]在对卒中后计算机辅助训练和传统方法训练的研究中发现计算机辅助训练方法优于传统的康复训练方法,由于计算机辅助训练提供了一种治疗系统,即镜像运动激活器(mirror image movement enabler, MIME),不仅要求受试者在不同的功能模式下计划要完成的任务,而且还包括了许多功能训练,提高训练的趣味性,调动受试者的主动性。它还能用于评估、记录运动的范围等^[5]。另外,机器训练可以观察卒中康复的过程^[6],潜在地提高卒中后康复治疗的质量,主要表现在缩短患者的平均住院日、降低经济成本、提高患者的日常生活活动(activities of daily living, ADL)能力。Sung H等^[7]学者用虚拟环境(virtual reality)训练慢性期脑卒中患者后推测:改善大脑皮质功能重组或许在慢性脑卒中患者运动功能恢复时起着重要的作用。然而,对于计算机辅助训练如何促进偏瘫患者运动功能恢复的机制仍不清楚,推测可能与大脑皮质的功能重组有关。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2008年6月—2009年10月,在昆明医科大学第二附属医院康复医学科做康复训练的缺血性脑

卒中患者作为研究对象。纳入标准:①第一次发病,经CT或MRI确诊缺血性脑卒中患者;②生命体征平稳;③病程2—6个月;④年龄 ≤ 70 岁;⑤患侧手已出现屈曲共同运动,偏瘫侧上肢Brunnstrom分期Ⅲ—Ⅴ期;⑥MMSE评分:27—30分,初筛没有认知障碍;⑦右利手;⑧左侧偏瘫。

排除标准:①严重的心肺功能障碍;②有影响患侧上肢活动的其他疾病;③短暂性脑缺血发作、可逆性缺血性神经功能缺损、蛛网膜下腔出血等。

符合上述条件的5例患者同意参加本研究,并签署知情同意。其中2例累及右侧基底核及放射冠区,3例累及右额叶和/或顶叶皮质;男3例,女2例;年龄(58.0 ± 11.3)岁;病程(2.25 ± 0.19)个月。

对照组选择正常志愿者5名,纳入标准:①右利手;②MRI检查脑未发现异常者,无严重躯体疾病、无药物或酒精依赖史;③无精神障碍;④非从事音乐演奏或键盘操作等工作。志愿者均获知情同意,自愿参加试验。其中男3名,女2名;年龄(55.0 ± 10.7)岁。两组患者一般资料差异无显著性意义($P > 0.05$)。

1.2 康复训练方法

康复训练前被动活动患侧关节,肩胛带:使肩部向前、向上方伸展,以达到缓解肩胛带周围肌肉痉挛的目的;上肢:使患侧上肢处于肩外展、外旋,伸肘,前臂旋后,伸腕、指、拇指外展。牵拉肌肉可对抗上肢的屈曲痉挛模式,每次牵拉30s,至感到所牵拉的肌肉松弛。

采用Biom-E4000仪器进行计算机辅助的上肢功能训练:从Biom-E4000中选择6个游戏:①击墙(hit walls)训练耐力;②下坡(downhill)训练手眼协调能力、注意力、耐力;③房子和家(house & home)训练物体之间的联系技能及粗大运动的控制;④改变外形(shape shifter)训练空间立体感和粗大运动的控制;⑤球和桶(balls and bucket)训练手眼协调

能力、专注力、感知能力(颜色和空间)、决策能力、精细运动、活动衔接能力;⑥驾驶(driving)训练手眼协调能力、专注力、感知能力(空间)、决策能力、控制精细动作的能力、快速反应能力。

每周使用一种游戏,逐渐增加游戏的负荷、难度、速度,每周训练5次,每次约48min,治疗周期为6周^[8],每次训练程序包括:①肩关节的屈伸(L1):先对健侧训练3min,休息2min,再对患侧训练3min;②肘关节的屈伸(L1):同上;③前臂联合关节的旋前与旋后(SP1、SP3):同上;④腕关节的屈伸(CL1、CL2):同上;⑤拇指和食指之间的侧捏力(K1、K2):同上。

1.3 测评方法

治疗前及治疗后6周,均予以fMRI检测,采用Siemens 1.5T MR系统,组块设计(block-design)的刺激模式。以主动屈伸腕关节为任务(先左侧后右侧,研究对象仰卧位,双上肢伸直,用绷带固定其上肢,以便使前臂处于中立位,并减少肘关节的代偿和手指屈曲),每个任务均以9s的基线静息期开始,后以静息(安静休息)一刺激(主动反复屈伸一侧腕关节)一静息一刺激一静息一刺激一静息一刺激为模式,共8个区块:4个刺激区块和4个静息区块。每个区块30s(即休息与屈伸腕关节各30s,反复4组),一个任务的血氧水平依赖脑功能性成像(blood oxygen level dependent fMRI, BOLD-fMRI)扫描采集总时间为4min9s。

治疗前及治疗后6周,实验组予以Fugl-Meyer上肢评定(Fugl-Meyer assessment upper extremity, FMA-U)和改良Barthel指数(modified Barthel index, MBI)量表评定。

1.4 统计学分析

采用SPM2软件包对BOLD-fMRI图像数据进行处理和统计分析。所有图像都进行标准化,t检验时阈值设定为0.001(P值),设定激活体素>10的激活区为感兴趣区并将激活的功能区融合到解剖图像。

2 结果

实验组患者训练前后功能均有显著改善($P < 0.05$),见表1。

治疗前,运动左侧腕关节,实验组与对照组相

比,有多激活的差异性脑区,主要在左侧感觉运动皮质区(sensorimotor cortex, SMC)。见图1。

治疗后,运动左腕关节,实验组与对照组相比,有多激活的差异性脑区,主要在左侧SMC区,右侧额叶,左侧大脑边缘系统。见图2。

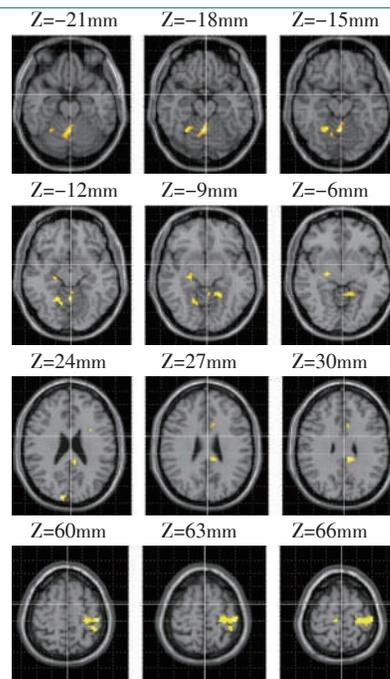
训练前,运动右腕关节,对照组与实验组相比,有多激活的差异性脑区,主要在左SMC区及右小脑。见图3。

训练后运动右腕关节,实验组与对照组相比,有多激活的差异性脑区,主要在左额叶。见图4。

表1 实验组治疗前后患侧上肢功能评定变化 ($\bar{x} \pm s$, 评分)

	例数	治疗前	治疗后	t	P
FMA-U	5	43.75 ± 10.91	58.75 ± 5.44	-3.426	0.042
MBI	5	65.00 ± 5.77	91.25 ± 10.31	-4.200	0.0025

图1 训练前运动左腕关节实验组-对照组组间分析激活脑区显示



3 讨论

目前的研究发现机器辅助活动训练与传统的训练方法相比,有很大的益处^[9],例如:连续性、精确性、不疲劳性、程序性、可用来评估等。Biom-E4000上肢康复训练器是很多新的机器训练设备中的一

图2 训练后运动左腕关节实验组-对照组
组间分析激活脑区显示

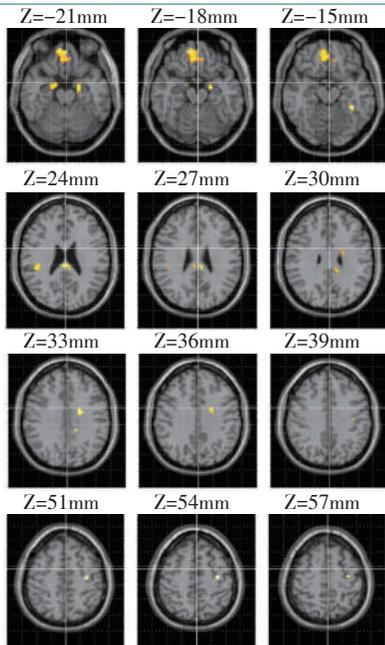


图3 训练前运动右腕关节对照组-实验组
组间分析激活脑区显示

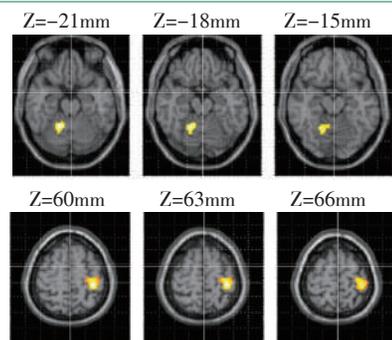
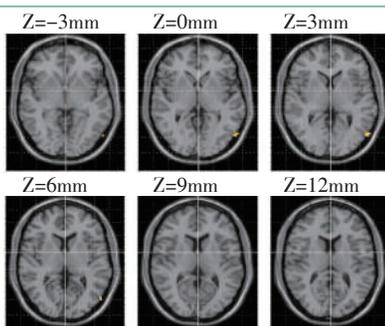


图4 训练后运动右腕关节实验组-对照组
组间分析激活脑区显示



种,该系统通过人-脑互动,动态评估和分析受检查者的肌力、关节活动及运动协调的能力,根据受检者

的运动功能状态,以游戏娱乐等作业方式指导其进行肌力、关节活动范围、运动控制反馈训练,以达到改善功能的目的。其他训练手/腕的机器训练设备包括手腕辅助康复装置(hand wrist assistive rehabilitation device, HWARD)、MIT-MANUS、3By6 手指设备等。对于卒中患者,这些设备都有它独特的训练方法,但是它们是如何改善卒中功能,目前还不清楚。

治疗前,实验组与对照组相比(图1),多的激活脑区主要在左额中央前回(同侧的SMC),运动患侧腕关节时,双侧的SMC均有激活,以同侧的SMC为主,另外可见一些区域(左海马回、左边缘叶扣带回、左顶中央后回)也有激活,说明治疗前患者已发生自身性脑功能重组与代偿。同侧SMC激活的表现与多个研究者的研究结果相似^[10-14],并且他们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。近年来,越来越多的研究证实了脑梗死后急性至慢性的不同时期均可观察到患肢运动所引起的广泛脑区激活^[15]。由此可见,脑梗死后发生的脑功能区重组是脑组织在伤害刺激时的适应代偿过程,并直接影响到神经功能的恢复。单侧缺血致偏瘫的脑卒中患者,其康复过程中功能性运动传导通路将重构,试图恢复建立偏瘫手与非梗死半球初级运动皮质之间通过非交叉皮质脊髓束或其他间接非交叉通路的联系^[16]。正常人非交叉皮质脊髓束包含10%—15%的皮质脊髓纤维,正常时很少参与远端肢体运动,而脑卒中后同侧SMC区激活信号面积增大,则被认为是同侧平行运动通路的激活,其有助于皮质脊髓束损伤后修复,是皮质功能重构的重要途径^[17]。另外由于相似功能脑区间存在着相互抑制的作用,当优势脑区功能受损时,引起局限性抑制下降,同侧的相关脑区发生重组,形成功能代偿并可以向对侧功能区迁移,这也可以解释为什么有的病例可见双侧大脑半球皮质广泛、散在的激活模式。人的大脑是一个整体网络,各个功能区类似于网络中的诸多结点,运动功能区作为其中之一,与其他结点之间有着广泛的联系^[18]。

治疗后,运动左侧腕关节时,实验组与对照组相比(图2),较多的激活脑区在同侧SMC,但激活强度及体素均较治疗前有明显的降低。说明治疗后,实

验组运动患侧腕关节时,运动功能区向对侧恢复和迁移,并趋向正常,在E-link训练前,双侧的SMC被激活,主要以同侧的SMC激活为主,训练后,均以对侧SMC激活为主,其中3例患者的同侧SMC激活强度及激活体积减弱,另外2例患者的同侧SMC没有被激活,这是一种趋向于正常人的变化模式,对侧SMC在肢体控制中的优势逐步增强,同侧SMC的支配功能逐渐减弱,同时患者的运动功能逐步改善。Feydy等^[19]认为皮质重组或是由早期的同侧激活区发展到晚期对侧SMC激活,这与本研究结果相一致。虽然与训练相关的运动功能恢复的神经元机制目前还不清楚,但是重复训练患侧上肢或许产生有效的突触强化,因此,增加诱导神经可塑性的训练和相关的运动功能改善^[21-22]。我们的神经影像学的发现提示了计算机辅助训练可诱导神经运动通路的皮质重组。

Newton J的^[23]研究发现正常人在活动左右腕关节时均出现对侧SMC区为主的激活及同侧小脑激活,这与本研究一致,但在训练前,运动右腕关节时,对照组与实验组相比(图3),两者的激活脑区的部位相似,均在对侧的SMC区及同侧的小脑,但激活强度和范围较正常人小。其原因推断可能为脑梗死后,虽然健侧上肢功能无明显受损,但是总体运动水平下降,刺激水平下降,神经元活动水平明显减低,从而导致脑区激活强度下降,相关皮质激活面积减小^[24]。

治疗后,运动右侧腕关节时,实验组与对照组相比(图4),较多的激活脑区出现在左侧大脑半球颞中回,激活体积12,强度10.924,与对照组极为相似。并且两组对侧SMC的激活体素与强度已经无显著性差异,说明实验组的健侧腕关节运动时,对侧中央前回兴奋区域已恢复正常。计算机辅助训练包括对健侧手的训练,治疗6周后对患者健侧手再次行BOLD-fMRI发现对侧SMC区及同侧小脑激活范围和强度增多。先前的fMRI^[25]和经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)^[26]的研究结果发现,正常人经过几周的机器训练后,对侧的SMC激活体积增加,而没有经过训练的正常人对侧的SMC激活体积没有增加,本实验对照组训练前后的SMC激活体积有增加,训练后边缘系统有激活,可见在丰

富的环境中训练,可提高参与运动控制的能力。许多研究显示,对脑卒中患者进行双侧康复训练,产生的改善神经功能缺损和促进脑功能重组的效果优于单纯对偏瘫肢体进行训练^[27]。双侧训练机制可能与半球间基本运动皮质或补充运动区经胼胝体的简捷联系有关,而脑卒中后半球间网络系统抑制的解除可能增进双侧运动中的这种简捷联系。双侧训练可促进半球间的抑制解除,使恢复的通路活化,表明健侧半球在脑卒中恢复中具有重要的作用。

有研究发现^[28]:在fMRI扫描时,刺激方式是否是训练内容,也会影响到SMC的激活体积。刺激任务是训练内容的一部分时(抓握),与训练前相比,对侧大脑半球(患侧大脑半球)的感觉运动区的激活体积明显的增加,SMC的侧方指数从训练前的-0.4上升到+0.84,这提示了同侧大脑半球的激活向对侧大脑半球的迁移,而其他激活脑区的变化,如右侧(患侧)小脑的激活体积增加,右侧感觉运动皮质、辅助运动区激活体积减小;根据配对t检验的结果显示:其他的改变没有显著性意义。刺激任务不包含在训练内容时(旋前/旋后),对侧大脑半球的SMC的激活体积增加不明显。SMC的侧方指数变化不明显,故刺激模式为训练内容时训练效果好。本实验的训练内容有肩、肘、腕关节的屈伸,前臂的旋前、旋后,拇指与食指侧捏,进行fMRI扫描时的刺激方式为屈伸腕关节,是训练的内容之一。

本实验结果提示,计算机辅助功能训练可改善中等程度受损的脑卒中患者功能,可诱导出大脑皮质功能区的重组与代偿,使其趋向正常化。

但本实验结果与自身功能恢复有重叠尚不能完全区分,在前期实验的实验设计方面未能与传统康复方法的进行比较,另外,大脑功能区重组是一个动态的过程,同时会受到多种因素的影响。此实验未继续随访实验组、对照组训练之后6周的脑部fMRI的情况,这些均是本实验的缺憾。

参考文献

- [1] Rathore SS, Hinn AR, Cooper LS, et al. Characterization of incident stroke signs and symptoms findings from the atherosclerosis risk in communities study[J]. Stroke, 2002, 33(11): 2718-2721.
- [2] Nudo RJ. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recov-

- ery[J]. *Stroke*, 2007, 38(2 Suppl):840—845.
- [3] Hamzei F, Liepert J, Dettmers C, et al. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS[J]. *Neuroimage*, 2006, 31(2): 710—720.
- [4] Lum PS, Burgar CG, Shor PC, et al. Robot-assisted movement training compared with conventional therapy techniques for the rehabilitation of upper-limb motor function after stroke[J]. *Arch Phys Med Rehabil*, 2002, 83(7):952—959.
- [5] Volpe BT, Ferraro M, Lynch D, et al. Robotics and other devices in the treatment of patients recovering from stroke [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2005, 5(6):465—470.
- [6] Krakauer JW. Motor learning: its relevance to stroke recovery and neurorehabilitation[J]. *Curr Opin Neurol*, 2006, 19(1):84—90.
- [7] You SH, Jang SH, Kim YH, et al. Virtual reality-induced cortical reorganization and associated locomotor recovery in chronic stroke: an experimenter-blind randomized study[J]. *Stroke*, 2005, 36(6):1166—1171.
- [8] Chan DY, Chan CC, Au DK. Motor relearning programme for stroke patients: a randomized controlled trial[J]. *Clinical Rehabilitation*, 2006, 20(3):191—200.
- [9] Kahn LE, Zygmant ML, Rymer WZ, et al. Robot-assisted reaching exercise promotes arm movement recovery in chronic hemiparetic stroke: a randomized pilot study[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2006, (3):12.
- [10] Seitz RJ, Höfllich 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.
- [11] 郑作锋,艾林,戴建平,等.单侧皮质下缺血性脑卒中患者运动功能磁共振成像的纵向研究[J].*中国康复理论与实践*,2010,16(7): 642—645.
- [12] Bálint Várkuti, PhD,Cuntai Guan, PhD,Yaozhang Pan, PhD, et al. Resting state changes in functional connectivity correlate with movement recovery for BCI and robot-assisted upper-extremity training after stroke[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2013, 27(1):53—62.
- [13] Kantak SS, Stinear JW, Buch ER, et al. Rewiring the brain: potential role of the premotor cortex in motor control, learning, and recovery of function following brain injury[J]. *Neurorehabil Neural Repair*, 2012, 26(3):282—292.
- [14] Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, et al. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI[J]. *Cereb Cortex*, 2011, 21(4):756—768.
- [15] Tombari D, Loubinoux I, Pariente J, et al. A longitudinal fMRI study: in recovering and then in clinically stable sub-cortical stroke patients[J]. *Neuroimage*, 2004, 23(3): 827—839.
- [16] 董莘,赵志峰,胡晓芳.功能性磁共振成像在脑卒中患者脑功能判断中的应用[J].*中国临床康复*,2002,6(7):976—977.
- [17] Cao Y, D'Olhaberriague L, Vikingstad EM, et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis[J]. *Stroke*, 1998, 29(1):112—122.
- [18] Sharma N, Baron JC, Rowe JB. Motor imagery after stroke: relating outcome to motor network connectivity[J]. *Ann Neurol*, 2009, 66(5):604—616.
- [19] 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.
- [20] Hedenberg R, Ajemian S. IREX 1.3 Clinical Manual. New York, NY: JesterTek Inc: 2003.
- [21] Rizzolatti G, Fadiga L, Fogassi L, et al. Resonance behaviors and mirror neurons[J]. *Arch Ital Biol*, 1999, 137(2—3): 85—100.
- [22] Aslan S, Huang H, Uh J, et al. White matter cerebral blood flow is inversely correlated with structural and functional connectivity in the human brain[J]. *Neuroimage*, 2011, 56(3):1145—1153.
- [23] Newton J, Sunderland A, Butterworth SE, et al. A pilot study of event-related functional magnetic resonance imaging of monitored wrist movements in patients with partial recovery[J]. *Stroke*, 2002, 33(12):2881—2887.
- [24] Nudo RJ, Milliken GW, Jenkins WM, et al. Use-dependent alterations of movement representations in primary motor cortex of adult monkeys[J]. *J Neurosci*, 1996, 16(2):785—807.
- [25] Floyer-Lea A, Matthews PM. Distinguishable brain activation networks for short- and long-term motor skill learning [J]. *J Neurophysiol*, 2005, 94(1):512—518.
- [26] Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, et al. Role of the human motor cortex in rapid motor learning[J]. *Exp Brain Res*, 2001, 136(4):431—438.
- [27] Staines WR, McIlroy WE, Graham SJ, et al. Bilateral movement enhances ipsilesional cortical activity in acute stroke: a pilot functional MRI study[J]. *Neurology*, 2001, 56(3):401—404.
- [28] Takahashi CD, Der-Yeghiaian L, Le V, et al. Robot-based hand motor therapy after stroke[J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 2): 425—437.