

·综述·

BOLD-fMRI 成像技术在脑梗死后脑功能重组及运动功能康复机制中的应用

朱思忆¹ 余 茜^{2,3}

1 血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 成像机制及原理

狭义的脑功能磁共振检查 (fMRI) 仅指血氧水平依赖-功能磁共振 (blood oxygenation level dependent- functional MRI, BOLD-fMRI), 其成像机制由 Ogawa S 等^[2]首次发现并提出, 它是一种以脱氧合血红蛋白的磁敏感效应为基础的磁共振成像技术。

局部脑区兴奋会使该脑区的代谢水平及局部血液流量增加。脑区代谢水平的提高会产生更多的脱氧合血红蛋白, 与前者相反, 局部血流量的增加又会带来更多的氧合血红蛋白。由于兴奋脑区局部血流量增加的效应大于前者, 因此, 兴奋脑区的氧合血红蛋白含量增加, 而在非兴奋脑区脱氧合血红蛋白含量占优。脱氧合血红蛋白是一种顺磁性物质, 可使组织的 T₁、T₂ 及 T₂* 时间缩短, T₂* 缩短使组织的 T₂*WI 信号降低, 而氧合血红蛋白占优的兴奋脑区的 T₂*WI 信号相对升高。上述变化可被高场强 (1.5T 以上) MRI 的平面回波序列 (EPI) 捕捉到, 经软件处理后即可显示出兴奋的脑区。利用 fMRI 不但可以对认知、言语、运动、感觉等高级脑功能进行研究, 而且还可以进行反复多次、纵向和大样本的研究, 从而为脑功能重组及可塑性研究提供了独特的方法, 因此在神经科学研究领域得到了广泛的应用。

2 BOLD-fMRI 成像的实验方法与影响因素

研究者们利用 BOLD 在脑梗死后脑功能重塑及康复领域做了大量研究, 研究中使用的实验方法主要包括横向交叉和纵向对比, 两种方法被发现无论组块任务设计为主动或被动, 双侧大脑的运动区和非运动区的超激活现象上保持了高度的一致性。但是, 由于横向交叉研究时间点过于单一且大部分研究者选择了康复效果较好的患者作为研究对象, 与纵向对比研究相比, 后者在脑功能重组的动态变化研究中更具说服力。实验任务设计方法也主要包括两种: 组块设计 (block design) 和事件相关设计 (event-related design)。在进行脑梗死后运动功能康复的研究中, 因组块设计在监测方面

敏感性更胜一筹而得到广泛使用。尽管事件相关设计较组块设计实施操作难度更大, 但因其拥有更好的脑区激活的同步性和时序性, 使研究者在评估本体感觉皮质激活^[3]、梗死后言语功能恢复的研究^[4]中取得了喜人的进展。

随着计算机分析技术的成熟, 研究者们一般通过观察感兴趣脑区 (region of inierest, ROI) 研究脑功能区的激活, 通常作为观察对象的脑区有: 主要感觉运动皮质区 (primary sensorimotor cortex, SM1)、主要运动区 (primary motor area, M1)、主要感觉区 (primary sensory area, S1)、运动前区 (pre-motor cortex, PM/PMC)、补充 (辅助) 运动区 (supplementary motor area, SMA)、感觉运动区 (sensorimotor cortex, SMC) 等。与此同时, 研究者们还从这些感兴趣脑区和相对应的激活模型中分离的量化参数与指标在不断地更新, 比如偏侧化指数 (laterality index, LI)^[5]、IndexSMC 和 IndexHEM^[6]、超激活程度等, 随着研究的深入与时间的推移, 实验设计所选择的量化参数与指标也在发生变化, 与研究者的实验设计息息相关, 例如伴随功能康复的激活变化相关性^[7]、康复措施与药物干预对激活的影响^[8]等。由于 BOLD-fMRI 在脑梗死后功能康复利用的研究领域兴起与飞速发展, 研究者们发现许多影响实验结果的因素, 例如任务选择简单运动训练或标准康复训练、实验设计的纳入与排除标准以及一些不可控制因素 (扫描时头动、患者任务完成度、隐性的颅内血管病变等) 等^[9]。

3 脑梗死后脑功能重组变化规律

通过纵向对比和基于功能磁共振数据的 ROI 分析发现脑功能重组变化具有一定规律性。随着脑梗死进展阶段的变化而发生相应变化, 脑功能区激活模式主要由急性期脑梗死的双侧大脑内各区域 (主要以 SM1 区激活最为突出, M1、SMA、PM 等区域也有相应不同程度的激活^[10]) 广泛激活到亚急性期时健侧大脑激活多于患侧大脑激活, 而后发展至慢性期以患侧大脑激活为主。伴随着健侧和患侧大脑激活模式的转换, 患者的功能康复也随之发生变化, 最后双侧大

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2015.07.026

1 泸州医学院, 四川, 646000; 2 四川省人民医院; 3 通讯作者
作者简介: 朱思忆, 男, 在读硕士研究生; 收稿日期: 2014-07-04

脑激活模式趋于原始化。此规律的发现得到了大量研究的证实和支持。Feydy A等^[6]针对于脑部激活模式的研究发现,随时间推移动态发展变化的不同的激活模式,包括了集中于患侧SM1区内随时间推移进展的激活点和散在分布于患侧SM1区外并占主导的激活区域;在Small SL等^[7]的关于脑区激活模式规律的研究中,通过对所有患者图像数据相关ROI的分析可得出大脑激活模式由双侧M1激活发展为患侧M1单侧激活占主导,然而一些患者仍保持双侧PM、SMA、扣带回脑区的激活状态。邱明国等^[11]对少样本早期卒中患者的fMRI观察显示,以手指被动运动为任务,患侧进行任务时激活双侧大脑SMC区。Nelles G(1999)^[12]、Marshall RS(2000)^[13]、Calautti C(2001)^[14]、Pariante J(2001)^[15]、Dong Y(2006)^[16]、黄穗乔(2007)^[17]、Dechaumont-Palacin S(2008)^[18]、Diserens K(2010)^[19]、Murayama T(2011)等^[20]通过Bold-fMRI数据的分析得到关于脑区激活模式的结果与变化同本文所述规律基本保持一致。因此由可分析数据所得出的结果可以作出如下推论,随着疾病转归和时间的推移,占主导的大脑激活区域趋向于损伤大脑半球的SM1区,尽管部分患者的大脑功能区激活模式会存在持续激活现象或双侧脑区多区域激活现象^[6,10]。与Dijkhuizen RM等^[21]进行的关于白鼠脑卒中模型的功能磁共振纵向对比研究所得出的结论具有一致性。

虽然研究者们利用功能性磁共振技术进行的大量研究在脑梗死后脑功能重组及重塑性方面达成了一定的共识,但是并没有揭开隐藏在脑区激活模式下脑功能重组及功能康复的准确机制,以上研究也不能证实脑功能区激活模式变换与脑梗死后功能康复的相关性。进一步的研究中细分脑梗死患者不同位置和大小的大脑梗死灶以及加入对功能康复客观的评估方法将更有助于了解脑梗死后脑功能可塑性变化与重组规律^[22]。

4 脑梗死后脑功能重组变化与运动功能康复的关系

脑梗死后脑区激活模式的变化被研究者们认为与患者功能康复预后存在一定关联性。在早期的横向交叉研究中,研究者们并没有发现脑梗死后脑功能区的激活与功能康复之间存在显著相关性。Seitz RJ等^[23]研究发现功能影像数据与运动功能评分没有显著相关性,尽管患者在整个研究跨度中功能恢复良好。Cao Y等^[24]发现残余运动功能障碍与SM1区激活体积数没有显著相关性。这些研究实验设计中存在较多问题,可能对实验结果的实效性产生偏倚。而在纵向对比研究中,研究者们得到了相对客观的结果。研究者们认为健侧脑区激活可能促进肢体功能康复的进程,但有可能阻碍脑功能有效重塑,因为亚急性期健侧大脑运动区激活占主导可能系代偿机制,最终脑梗死后患者康复预后良好与否

仍然与患侧脑区激活是否占主导及患侧脑区对应的功能连接的激活及完整性有关,与脑梗死后脑区激活模式的自然动态变化趋势刚好吻合。Calautti C等^[10]通过评估运动评分与LI值(ΔLI)之间的平行性变化的相关性发现,运动功能的恢复与 ΔLI 显著相关,并且运动功能康复与健侧脑区激活程度负相关。陈自谦等^[25]利用fMRI观察急性期脑梗死患者运动功能康复的功能性,发现急性期患者患手运动LI值与患手运动功能呈正相关。以上研究,与Rapisarda G^[26]和Turton A^[27]关于利用经颅磁刺激观察脑梗死后功能康复的研究结论不谋而合,同时也与Dijkhuizen RM等^[21]进行的动物实验结论具有一致性。Small SL^[7]、Murayama T等^[20]研究报道了健侧小脑和患侧SM1区的激活对脑梗死患者康复良好预后的重要性。前者研究同时还发现,患侧小脑和双侧M1区的激活程度与功能康复无相关性。这与康复过程中患侧脑区运动功能连接结构重新激活(包括健侧小脑)与运动功能康复正相关吻合,相关研究报道还称脑梗死后健侧小脑的激活也许与运动功能学习过程密切相关^[28-29]。何扬子等^[30]结合中国传统针刺疗法对脑梗死后功能核磁共振数据分析发现针刺状态下激活面积及最小信号强度方面均大于基础状态,促进脑功能区激活可以达到运动功能的相对改善。然而Feydy A等^[6]研究报道显示,脑功能区激活模式的发展与M1区损伤程度显著相关,与运动功能康复预后无相关性,出现阴性结果或许与研究者们对实验对象基线把控有关。统观以上在利用功能性磁共振技术探讨脑梗死后功能康复的研究,通过重新建立或保留功能的生理性功能连接促使脑区激活重新趋向于正常,脑梗死后康复预后最好,与单纯脑区激活模式的研究结论共通。这种相关和转归趋势可能就是脑梗死后脑功能重组及可塑性的作用机制所在,但准确的作用机制结论仍然需要更加深入客观的研究,需要依靠更新更多更可靠的证据支持。

5 展望

前人们通过大量的神经功能成像及康复相关性方面的观察与研究,特别是功能性磁共振技术(BOLD-fMRI)的发现和应用,为后续研究提供了大量可参考的实用信息,在该领域研究方向、方法及设计方面提供了一些可借鉴的规律。由于研究中存在着诸多的不足和缺陷,如理论和推论也不具有普遍性,磁共振成像技术本身存在着扫描时间过长、图像数据失真、数据分析方法存在争议等较多影响因素等,并且关于复杂的脑部结构和功能的研究本身就存在较多未知和争论,脑梗死后脑功能可塑性及运动功能康复的准确生物机制仍不清楚。未来,伴随着神经功能成像技术(fMRI、DTI、PET等)及计算机技术的不断升级,数据及分析的真实性和可靠性进一步提升,甚至可以更客观观察到除大脑皮质和小

脑皮质外的更多微观结构的功能,方法学应用中加入更多客观观察手段和康复干预措施,或许能够更准确地探讨和诠释脑梗死后脑功能可塑性及功能康复的可能机制,同时更好地为临床疾病的诊断和治疗提供有力的指导和帮助。

参考文献

- [1] Thorsén AM, Holmqvist LW, de Pedro-Cuesta J, et al. A randomized controlled trial of early supported discharge and continued rehabilitation at home after stroke five-year follow-up of patient outcome[J]. *Stroke*, 2005, 36(2): 297—303.
- [2] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1990, 87(24): 9868—9872.
- [3] Newton J, Francis S, Sleight A, et al. Use of multi-echo functional MR imaging to assess somatosensory activation[J]. *Neuroimage*, 2001, 13(6): 918.
- [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] Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke[J]. *Stroke*, 1997, 28(12): 2518—2527.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Scheidtmann K, Fries W, Müller F, et al. Effect of levodopa in combination with physiotherapy on functional motor recovery after stroke: a prospective, randomised, double-blind study[J]. *The Lancet*, 2001, 358(9284): 787—790.
- [9] Calautti C, Baron JC. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults a review[J]. *Stroke*, 2003, 34(6): 1553—1566.
- [10] Calautti C, Leroy F, Guineestre JY, et al. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery[J]. *Neuroreport*, 2001, 12(18): 3883—3886.
- [11] 邱明国, 王健, 谢兵, 等. 卒中早期手指被动运动的脑功能磁共振成像研究[J]. *中国医学影像技术*, 2005, 21(9): 1317—1320.
- [12] Nelles G, Spiekermann G, Jueptner M, et al. Evolution of functional reorganization in hemiplegic stroke: a serial positron emission tomographic activation study[J]. *Annals of neurology*, 1999, 46(6): 901—909.
- [13] 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.
- [14] Calautti C, Leroy F, Guineestre JY, et al. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm[J]. *Stroke*, 2001, 32(11): 2534—2542.
- [15] Pariente J, Loubinoux I, Carel C, et al. Fluoxetine modulates motor performance and cerebral activation of patients recovering from stroke[J]. *Annals of neurology*, 2001, 50(6): 718—729.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Dechaumont-Palacin S, Marque P, De Boissezon X, et al. Neural correlates of proprioceptive integration in the contralateral hemisphere of very impaired patients shortly after a subcortical stroke: an fMRI study[J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2008, 22(2): 154—165.
- [19] Diserens K, Ruegg D, Kleiser R, et al. Effect of repetitive arm cycling following botulinum toxin injection for post-stroke spasticity: Evidence from fMRI[J]. *Neurorehabilitation and neural repair*, 2010, 24(8): 753—762.
- [20] Murayama T, Numata K, Kawakami T, et al. Changes in the brain activation balance in motor-related areas after constraint-induced movement therapy: a longitudinal fMRI study[J]. *Brain Injury*, 2011, 25(11): 1047—1057.
- [21] Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB, et al. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke[J]. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2001, 98(22): 12766—12771.
- [22] Calautti C, Leroy F, Guineestre JY, et al. Displacement of primary sensorimotor cortex activation after subcortical stroke: a longitudinal PET study with clinical correlation[J]. *Neuroimage*, 2003, 19(4): 1650—1654.
- [23] Seitz RJ, Höflich P, Binkofski F, et al. Role of the premotor cortex in recovery from middle cerebral artery infarction[J]. *Archives of neurology*, 1998, 55(8): 1081—1088.
- [24] 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.
- [25] 陈自谦, 倪萍, 肖慧, 等. 脑缺血性卒中患者运动功能康复的功能性磁共振成像研究[J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2007, 28(12): 838—843.
- [26] Rapisarda G, Bastings E, de Noordhout AM, et al. Can motor recovery in stroke patients be predicted by early transcranial magnetic stimulation[J]? *Stroke*, 1996, 27(12): 2191—2196.
- [27] 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]. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 1996, 101(4): 316—328.
- [28] Seitz RJ, Roland E, Bohm C, et al. Motor learning in man: a positron emission tomographic study[J]. *Neuroreport*, 1990, 1(1): 57—60.
- [29] Jueptner M, Weiller C. A review of differences between basal ganglia and cerebellar control of movements as revealed by functional imaging studies[J]. *Brain*, 1998, 121(8): 1437—1449.
- [30] 何扬子, 王丽娜, 黄力, 等. 针刺对缺血性中风患者食指运动激活脑功能区的影响[J]. *中国针灸*, 2006, 26(5): 357—361.