

·临床研究·

运动能力不同的脑卒中患者脑静息态功能连接的特征分析*

李 策¹ 李浩正^{1,2} 朱玉连¹ 胡瑞萍¹ 张丽君¹ 田 闪¹
沈 莉¹ 谢鸿宇¹ 姜汶伶² 范晨雨¹ 吴 毅¹ 吴军发^{1,3}

摘要

目的:用功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)观察运动功能不同的脑卒中患者脑静息态功能连接情况,可为临床制定非侵入性脑刺激方案提供治疗靶点。

方法:应用fNIRS基于氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白,观察46例脑卒中后偏瘫患者及21例健康对照组静息状态下脑区之间的功能连接情况。

结果:基于氧合血红蛋白情况下,严重运动障碍组同源感觉运动网络(sensorimotor network, SEN)及腹侧注意网络(ventral attention network, VAN)功能连接强度与健康对照组相比有显著降低($P<0.05$);严重运动障碍组非同源脑网络(SEN-VAN, SEN-默认模式网络(default mode network, DMN), SEN-额顶网络(frontoparietal network, FPN), VAN-DMN)功能连接强度与健康对照组相比有显著降低($P<0.05$)。基于脱氧血红蛋白情况下,轻度运动障碍组同源脑网络(VAN)功能连接强度与健康对照组相比有显著性降低($P<0.05$),严重运动障碍组同源脑网络(SEN, VAN, DMN)功能连接强度与健康对照组相比有显著降低($P<0.05$);严重运动障碍组非同源脑网络(DMN-VAN, VAN-FPN, FPN-DMN)功能连接强度与健康对照组相比有显著降低($P<0.05$)。

结论:fNIRS适用于全脑静息态功能连接研究,重度功能障碍的脑卒中患者同源、非同源网络的功能连接强度显著降低。

关键词 功能性近红外光谱技术;运动功能;功能连接

中图分类号:R493, R743.3 **文献标识码:**A **文章编号:**1001-1242(2022)-05-0606-05

Characteristic analysis of functional connectivity in stroke patients with different motor performance/LI Ce, LI Haozheng, ZHU Yulian, et al./Chinese Journal of Rehabilitation Medicine, 2022, 37(5): 606—610

Abstract

Objective: Functional near-infrared technique (fNIRS) was used to observe the functional connectivity in the resting state of the brain in stroke patients with different motor performance, which could provide a therapeutic target for the clinical development of non-invasive brain stimulation programs.

Method: fNIRS was used to observe the functional connections between brain regions in 46 patients with post-stroke hemiplegia and 21 healthy controls in resting state based on oxyhemoglobin and deoxyhemoglobin.

Result: Based on oxyhemoglobin, the functional connectivity intensity of homologous sensorimotor network (SEN) and ventral attention network(VAN) was significantly decreased in the severe dyskinesia group, compared with the healthy control group($P<0.05$). The functional connections of non-homologous brain networks (SEN-VAN, SEN-default mode network(DMN), SEN- frontoparietal network(FPN), VEN-DMN) in the severe dyskinesia group were significantly decreased, compared with the healthy control group($P<0.05$). Based on deoxy-

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2022.05.006

*基金项目:国家重点研发计划(2018YFC2001700);上海市卫计委项目(201840225);上海市科学技术委员会项目(20412420200, 18411962300, 19411968700);上海市临床重点专科项目(shslczdk702)

1 复旦大学附属华山医院康复医学科,上海市,200040; 2 上海中医药大学康复医学院; 3 通讯作者

第一作者简介:李策,女,博士,住院医师; 收稿日期:2021-07-03

hemoglobin, the functional connectivity strength of homologous brain network(VAN) in the mild dyskinesia group was significantly decreased, compared with the healthy control group($P<0.05$), the functional connectivity intensity of homologous brain network(SEN, VAN, DMN) of severe dyskinesia group was significantly decreased, compared with the healthy control group($P<0.05$). The functional connectivity intensity of non-homologous brain networks(DMN-VAN, VAN-FPN, FPN-DMN) in the severe dyskinesia group was significantly decreased, compared with the healthy control group($P<0.05$).

Conclusion: fNIRS is suitable for the study of functional connectivity in the resting state of the whole brain, and the functional connectivity intensity of homologous and non-homologous networks significantly decreased in stroke patients with severe dysfunction.

Author's address Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200040

Key word functional near-infrared spectroscopy; motor function; functional connectivity

功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)以其便携性、无创性和长时程检测能力的特性而广泛应用于神经科学领域。通过监测脑内氧合血红蛋白(oxygenated hemoglobin, HbO)和脱氧血红蛋白(deoxygenated hemoglobin, HbR)种类的变化来反映脑内神经元的激活情况,进而动态监测脑损伤后功能的变化^[1]。fNIRS是一种新兴的神经成像设备,它能够在被测试者移动时测定大脑皮层的激活情况;与fMRI类似,fNIRS同时也是一种间接测量皮层激活的方法,利用神经血管耦合理论来估计大脑活动的变化^[2]。重要的是,fNIRS为评估功能连接提供了明显优势,因为在头皮水平测量的光强度可以以更高的分辨率进行空间定位^[3]。fNIRS因其对脑网络静息态功能连接(resting-state functional connectivity, rsFC)的研究而受到广泛关注。fNIRS的HbO信号和HbR信号的节点网络指标有良好的级别可靠性^[4]。然而,由于近红外光谱的固有特性,它的使用仅限于皮质外层。因此,在本研究中,我们测量了感觉运动网络(sensorimotor network, SEN)、腹侧注意网络(ventral attention network, VAN)、默认模式网络(default mode network, DMN)、背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)、视觉网络(visual network, VIS)以及额顶网络(frontoparietal network, FPN)之间的连接情况。

功能连接测量的是解剖学上分离的大脑区域之间的时间相关性。既往利用fMRI成像,研究人员一致报告了健康受试者的几个重要网络,包括感觉运动、视觉、听觉、注意力和DMN^[5]。特别是DMN,已发现在一些脑疾病,如阿尔茨海默病中受到影

响^[6]。fNIRS还可以观察到精神分裂症患者血流动力学反应、大脑活动减少和非典型功能连接模式的差异^[7]。White BR等^[8]在2009年利用fNIRS研究大脑功能连接,确定了运动和视觉功能网络。脑卒中可导致大脑皮层激活模式发生改变^[9]。因此,fNIRS可用于评估脑卒中后功能部位大脑激活网络的差异,是一种可用于研究脑卒中患者中与功能康复干预相关的脑网络激活模式的变化,为精准康复治疗手段提供治疗靶点,进而会促进我们对大脑神经系统功能障碍的理解。本研究利用fNIRS的功能特性,检测脑卒中后运动能力不同的脑卒中患者脑网络之间的连接情况。

1 资料与方法

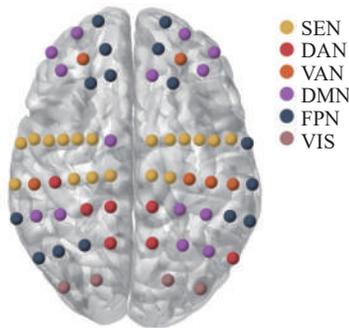
1.1 研究对象

选取2020年9月至2021年3月在复旦大学附属华山医院东院收治的脑卒中患者46例为研究对象,其中男性35例,女性11例,平均年龄(55.17 ± 11.85)岁;健康对照组21例,其中男性10例,女性11例,平均年龄(58.71 ± 9.09)岁。脑卒中组纳入标准:①首次发病,经头颅CT或MRI证实脑卒中者;②年龄35—80岁之间者;③病程>90天者;④受试者自愿参加并签署知情同意书者。排除标准:①病情不稳者;②不能久坐者;③颅骨缺损和/或钛板修补者;④严重认知功能障碍,不能配合检查者;⑤未签署知情同意书者。患者入院后采用Fugl-Meyer量表进行运动功能评定,总分<50分为重度运动障碍组($n=25$),总分 ≥ 50 分为轻度运动障碍组($n=21$)。本研究获得复旦大学附属华山医院伦理委员会批准[批号:(2020)临审第(909)号]。

1.2 fNIRS评定及测试

两组患者给予相同的药物及康复治疗方案,药物治疗包括降压、降脂及抗血小板等,康复治疗方案包括物理治疗(运动疗法和物理因子治疗)、作业治疗(ADL训练和认知功能训练)和言语治疗等。入院后,采用fNIRS,测量SEN、VAN、DMN以及FPN中氧合血红蛋白和脱氧血红蛋白的变化。使用64通道台式fNIRS成像设备NirSmart(丹阳慧创,中国)进行受试者静息态数据的采集。采集头帽基于10/20国际标准导联系统设计,由24个探头、24个光源组成64个通道,探头与光源间距离为30mm。根据MNI坐标,将通道划分至受试者大脑皮层的6个脑网络(SEN、DAN、VAN、DMN、FPN、VIS)。fNIRS采集通道与脑网络的对应关系见图1。在扫描过程中,受试者被要求闭上眼睛,放松并保持静止;在休息期间,受试者被允许睁开眼睛,可轻微移动身体和头部。

图1 fNIRS采集头帽与脑网络对应关系图



注:感觉运动网络(sensorimotor network, SEN)、背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)、腹侧注意网络(ventral attention network, VAN)、默认模式网络(default mode network, DMN)、额顶网络(frontoparietal network, FPN)、视觉网络(visual network, VIS)。

1.3 数据处理与统计学分析

在NirSpark软件中的Preprocess模块进行fNIRS静息态数据预处理。在NirSpark软件的Network模块提取受试者在静息态测量的各时间点内HbO、HbR量的变化,分析各个通道的HbO、HbR含量在时间序列上的Pearson相关系数,接着进行Fisher-Z转换,改善这些相关系数的正态分布,并将转换后的数值定义为通道之间的功能连接强度。使用NirSpark软件中的Group Statistics对重度功能障碍组、轻度功能障碍组和正常对照组在各脑网络时间序列上功能连接强度的平均值进行t检验。设显著性阈值为($P < 0.05$)。采用单因素方差分析,分析各组年

龄,使用 χ^2 检验比较性别、卒中部位、卒中类型。

2 结果

2.1 一般资料

3组患者的性别、年龄均无显著性差异($P > 0.05$)(表1);两组脑卒中患者的卒中类型、病灶部位数据方面的差异同样无显著性意义($P > 0.05$)(表2),表明各组间一般资料相匹配。

项目	轻度组	重度组	正常	P值	F值
年龄	56.57±3.01	54.00±2.02	58.71±1.99	0.36	1.04
性别(女:男)	4:17	7:18	11:10	0.057	5.713

组别	卒中类型(例)		卒中部位(例)			
	脑出血	脑梗死	额叶	颞叶	基底节	多发性
轻度组	11	10	3	0	6	12
重度组	15	10	2	2	10	11
t值/ χ^2 值						2.918
P值	0.604					0.404

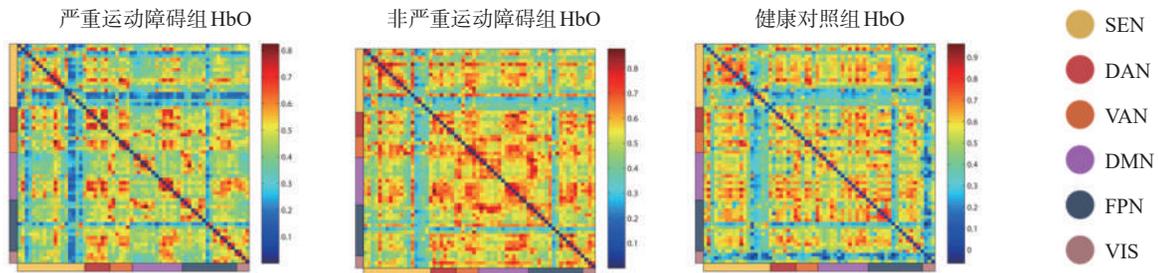
2.2 基于HbO浓度比较脑功能连接强度

基于HbO浓度变化的情况下,严重运动障碍组与健康对照组同源感觉运动网络(SEN)及腹侧注意网络(VAN)功能连接强度相比为SEN:0.38±0.14, VAN:0.53±0.21/SEN:0.52±0.10, VAN:0.68±0.01,均有显著性降低($P < 0.05$);严重运动障碍组较健康对照组非同源脑网络功能连接强度均有显著性下降($P < 0.05$),分别为SEN-VAN:0.40±0.16, SEN-DMN:0.36±0.16, SEN-FPN:0.37±0.15, VAN-DMN:0.50±0.18/SEN-VAN:0.53±0.12, SEN-DMN:0.49±0.11, SEN-FPN:0.49±0.10, VAN-DMN:0.62±0.12。同源脑区指3组被试在同一个脑区的功能连接是否有显著性差异;而非同源脑区则指的是3组被试在不同脑区之间的功能连接是否有显著性差异。

2.3 基于HbR浓度比较脑功能连接强度

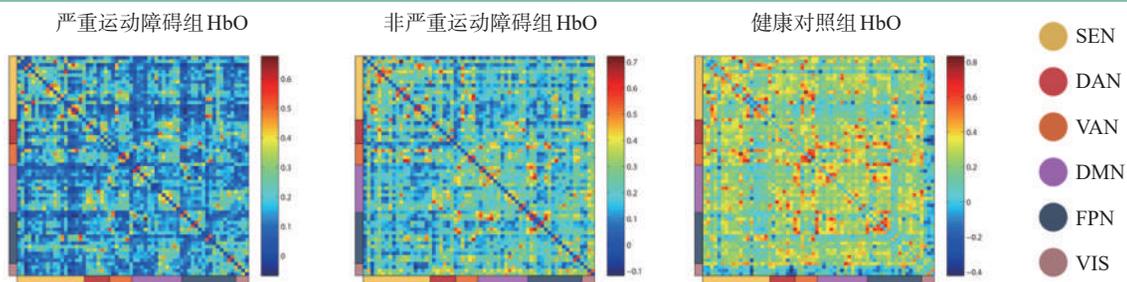
基于HbR浓度变化的情况下,轻度运动障碍组较健康对照组同源腹侧注意(VAN)脑网络功能连接强度有显著性降低,为0.24±0.14/0.37±0.2($P < 0.05$);严重运动障碍组较健康对照组SEN、VAN、DMN功能连接强度均有显著性降低,分别为SEN:0.22±0.14, VAN:0.22±0.15, DMN:0.18±0.12/SEN:0.32±0.09, VAN:0.37±0.2, DMN:0.29±0.13($P < 0.05$);健康对照组与轻度运动障碍组非同源脑网络功能连接强度无显著性差异($P > 0.05$);严重运动障碍组较健康对照组非同源

图2 严重运动障碍组、非严重运动障碍组及健康对照组氧合血红蛋白(HbO)的分组平均相关矩阵映射



注:相关矩阵映射中的每个像素具有每个ROI中相应通道对的Pearson相关系数 r 值。

图3 严重运动障碍组、非严重运动障碍组及健康对照组脱氧血红蛋白(HbR)的分组平均相关矩阵映射



注:相关矩阵映射中的每个像素具有每个ROI中相应通道对的Pearson相关系数 r 值。

脑网络功能连接强度有显著性降低,即VAN-DMN: $0.19 \pm 0.11/0.29 \pm 0.12$, VAN-FPN: $0.17 \pm 0.11/0.25 \pm 0.11$, DMN-FPN: $0.16 \pm 0.11/0.25 \pm 0.11$ ($P < 0.05$)。

3 讨论

本研究观察运动能力不同的脑卒中患者应用fNIRS评估静息态时同源与非同源脑网络的激活情况。初步研究结果表明,基于氧合血红蛋白情况下,轻度运动障碍组与重度运动障碍组间同源脑网络与非同源脑网络连接强度均无显著性差异,而重度运动组同源SEN与VAN,非同源脑网络SEN-VAN、SEN-DMN、SEN-FPN及VAN-DMN连接强度均显著低于正常对照组。此外,在基于脱氧血红蛋白条件下,轻度运动障碍组与重度运动障碍组间同源脑网络与非同源脑网络连接强度均无显著性差异,轻度运动障碍组同源脑网络VAN连接强度显著低于正常对照组,而重度功能障碍组同源网络SEN、VAN以及DMN连接强度均显著低于正常对照组;严重运动障碍组与轻度运动障碍组非同源脑网络功能连接强度显著性差异,重度功能障碍组非同源网

络VAN-DMN、VAN-FPN及DMN-FPN功能连接强度显著低于正常对照组。

fNIRS和所有其他基于血氧动力学效应技术(fMRI和PET)的生理学基础都是假设神经血管的高度耦合,只有当神经元激活引起特定脑区中的血流或血氧变化时,我们才能够测量出这种激活的信号变化。这一理论意味着在激活的皮层区域,增加的氧气和葡萄糖需求是由局部增加的血流量(rCBF)来反映的。与“休息”相比,这种血流量增加而导致的过度补偿造成了氧气的消耗,从而导致了局部性充血^[10]。对于这一现象,我们利用fNIRS观测到的主要为氧合血红蛋白(HbO)的增加和脱氧血红蛋白(HbR)的减少。前者主要是由于血容量的增加,而后者则是由于血流速度的增加而导致HbR更快地被洗脱。然而在对卒中后患者的研究发现,在某些刺激的作用下,HbR也会出现增加^[11]。目前主流观点认为,在患病大脑中,受损血管很可能不能完全满足功能的需求,从而导致rCBF增加较少。从另一个方面来说,两种信号各存在优缺点,并不能互相替代^[12]。在目前主流的近红外研究中,往往被要求同时报道这两种信

号,从而更加客观的解释研究结果并互相印证。

人脑是一个复杂的网络^[13-14],可分为结构脑网络和功能脑网络^[15],结构脑网络是具有方向性的,而功能脑网络没有方向性^[16]。以往研究表明,感觉运动皮层、运动前皮层和背外侧前额叶皮层是皮质感觉运动网络的3个核心区域,用于运动控制^[17-18]。本研究结果初步表明,脑卒中后,VAN和FPN与SEN之间的连接强度显著降低,SEN和VAN同源脑网络之间的连接强度也显著降低,表明感觉运动网络、腹侧注意网络及额顶网络在执行运动任务中发挥重要作用。神经功能障碍的严重程度与神经元网络变化成正相关,评估脑网络连接情况与运动功能障碍之间的关系,有助于优化康复干预方案。针对不同程度运动功能障碍的脑卒中患者,血流动力学反映出独特的皮层网络,研究不同个体脑网络间的连接情况,可针对性的找出非创伤性脑调控治疗的靶点,如经颅磁刺激及经颅直流电刺激等技术。fNIRS可作为神经康复工具监测患者的运动和认知进展。除此之外,它还可以作为脑机接口系统的通信设备,供运动障碍患者使用^[19]。

基于本试验结果,我们认为fNIRS有很高的潜力成为研究静息状态下大脑连接的主要工具。fNIRS不足之处在于,血红蛋白提供脑循环和血管内氧合的信息,但其浓度并不反映组织的氧利用能力;另一方面,线粒体负责大多数直接的细胞氧代谢^[1]。尽管如此,没有一种方法可以被认为是所有情况下的最佳方法,每种方法都有其最佳适用性的领域。

参考文献

- [1] Chen WL, Wagner J, Heugel N, et al. Functional near-infrared spectroscopy and its clinical application in the field of neuroscience: advances and future directions[J]. Front Neurosci, 2020, 14: 724.
- [2] Scholkmann F, Kleiser S, Metz AJ, et al. A review on continuous wave functional near-infrared spectroscopy and imaging instrumentation and methodology[J]. Neuroimage, 2014, 85 Pt 1: 6—27.
- [3] Lee HL, Zahneisen B, Hugger T, et al. Tracking dynamic resting-state networks at higher frequencies using MR-encephalography[J]. Neuroimage, 2013, 65: 216—222.
- [4] Wang M, Yuan Z, Niu H. Reliability evaluation on weighted graph metrics of fNIRS brain networks[J]. Quant Imag Med Surg, 2019, 9(5): 832—841.
- [5] Van den Heuvel MP, Hulshoff PHE. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity[J]. Eur Neuropsychopharmacol, 2010, 20(8): 519—534.
- [6] Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al. Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2004, 101(13): 4637—4642.
- [7] Pinti P, Tachtsidis I, Hamilton A, et al. The present and future use of functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) for cognitive neuroscience[J]. Ann N Y Acad Sci, 2020, 1464(1): 5—29.
- [8] White BR, Snyder AZ, Cohen AL, et al. Resting-state functional connectivity in the human brain revealed with diffuse optical tomography[J]. Neuroimage, 2009, 47(1): 148—156.
- [9] 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.
- [10] Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1986, 83(4): 1140—1144.
- [11] Murata Y, Sakatani K, Katayama Y, et al. Increase in focal concentration of deoxyhaemoglobin during neuronal activity in cerebral ischaemic patients[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2002, 73(2): 182—184.
- [12] Attwell D, Iadecola C. The neural basis of functional brain imaging signals[J]. Trends Neurosci, 2002, 25(12): 621—625.
- [13] Sporns O. The human connectome: a complex network[J]. Ann N Y Acad Sci, 2011, 1224: 109—125.
- [14] Uludağ K, Dubowitz DJ, Yoder EJ, et al. Coupling of cerebral blood flow and oxygen consumption during physiological activation and deactivation measured with fMRI[J]. Neuroimage, 2004, 23(1): 148—155.
- [15] Khundrakpam BS, Reid A, Brauer J, et al. Developmental changes in organization of structural brain networks[J]. Cereb Cortex, 2013, 23(9): 2072—2085.
- [16] Song H, Chen L, Gao R, et al. Automatic schizophrenic discrimination on fNIRS by using complex brain network analysis and SVM[J]. BMC Med Inform Decis Mak, 2017, 17(Suppl 3): 166.
- [17] Witt ST, Laird AR, Meyerand ME. Functional neuroimaging correlates of finger-tapping task variations: an ALE meta-analysis[J]. Neuroimage, 2008, 42(1): 343—356.
- [18] Anwar AR, Muthalib M, Perrey S, et al. Effective connectivity of cortical sensorimotor networks during finger movement tasks: a simultaneous fNIRS, fMRI, EEG study [J]. Brain Topogr, 2016, 29(5): 645—660.
- [19] Naseer N, Hong KS. fNIRS-based brain-computer interfaces: a review[J]. Front Hum Neurosci, 2015, 9: 3.