

急性缺血性卒中患者运动皮质激活及功能重组的功能磁共振成像研究

曾繁勇 张志强 杨昉 胡建平 许强 卢光明

【摘要】 **目的** 探讨急性缺血性卒中患者运动皮质激活模式和功能重组改变。**方法** 采用 fMRI 观察 22 例急性缺血性卒中患者进行对指运动任务时的运动皮质激活模式和功能重组改变,采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能、Fugl-Meyer 上肢评价量表(FMA-UE)评价上肢运动功能,神经电生理学监测静息运动阈值。采用 Spearman 秩相关分析探讨兴趣区激活强度与神经功能、运动功能和神经电生理学的相关性,动态因果模型分析对指运动时双侧大脑半球间和大脑半球内有效连接。**结果** 急性缺血性卒中患者患侧对指运动主要表现为患侧初级运动皮质、运动前区皮质和双侧辅助运动区激活,同时伴健侧运动前区皮质、后顶叶皮质和双侧小脑半球少量激活;健侧对指运动主要表现为健侧初级运动皮质、运动前区皮质和辅助运动区激活,同时伴患侧辅助运动区、顶下小叶少量激活。患侧初级运动皮质激活强度值与神经功能(NIHSS 评分)呈负相关($r_s = -0.452, P = 0.035$)、与上肢运动功能(FMA-UE 评分)呈正相关($r_s = 0.543, P = 0.009$),患侧感觉运动皮质激活强度值与患侧静息运动阈值呈正相关($r_s = 0.718, P = 0.001$)。在动态因果模型所示优势模型中,双侧初级运动皮质间存在双向负性有效连接;健侧辅助运动区对健侧初级运动皮质存在负性有效连接,对患侧初级运动皮质存在正性有效连接;患侧辅助运动区对健侧辅助运动区存在正性有效连接。健侧初级运动皮质对患侧初级运动皮质的有效连接强度值与上肢运动功能(FMA-UE 评分)呈负相关($r_s = -0.461, P = 0.047$),健侧辅助运动区对健侧初级运动皮质的有效连接强度值与上肢运动功能(FMA-UE 评分)呈正相关($r_s = 0.533, P = 0.041$)。**结论** fMRI 结合神经功能和运动功能评价及神经电生理学监测可以有效观察急性缺血性卒中患者运动皮质激活模式和功能重组改变,为理解脑卒中运动障碍和功能重组以及进行康复治疗提供指导。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 运动皮质; 磁共振成像

A preliminary fMRI study on activation pattern and functional reorganization of motor cortex in acute ischemic stroke patients

ZENG Fan-yong¹, ZHANG Zhi-qiang¹, YANG Fang², HU Jian-ping¹, XU Qiang¹, LU Guang-ming¹

¹Department of Medical Imaging, ²Department of Neurology, Jinling Hospital, Medical School of Nanjing University; Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command of Chinese PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China

Corresponding author: LU Guang-ming (Email: cjr.luguangming@vip.163.com)

【Abstract】 **Objective** To observe and explore the activation pattern and functional reorganization mechanism of motor cortex in acute ischemic stroke patients. **Methods** A total of 22 patients with first-ever acute ischemic stroke were included in this study. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) was used to observe the changing of activation pattern and functional reorganization of motor cortex in finger-tapping task. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and Fugl-Meyer Assessment Scale for Upper Extremity (FMA-UE) were used to evaluate motor function, and neuroelectrophysiology monitored resting motor threshold (RMT). Spearman rank correlation analysis was used to analyze the correlation between activation of region of interest (ROI) and neurological function, motor function and

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2017.12.005

基金项目:国家卫生和计划生育委员会公益性行业科研专项项目(项目编号:201402019)

作者单位:210002 南京大学医学院附属金陵医院 南京军区南京总医院医学影像科(曾繁勇、张志强、胡建平、许强、卢光明),神经内科(杨昉)

通讯作者:卢光明(Email:cjr.luguangming@vip.163.com)

neuroelectrophysiology. Moreover, dynamic causal model (DCM) was used to analyze the intrahemispheric and interhemispheric effective connectivity between brain regions in finger - tapping task. **Results** Movements of the affected hand showed significant signal activation in the ipsilesional primary motor cortex (M1), premotor cortex (PMC) and bilateral supplementary motor area (SMA), while the contralesional PMC, posterior parietal cortex (PPC) and bilateral cerebellar hemisphere also showed slight activation. Movements of the unaffected hand showed significant activation in the contralesional M1, PMC and SMA, while the ipsilesional SMA and inferior parietal lobule also showed slight activation. The activation value of ipsilesional M1 was negatively correlated with neurological function (NIHSS score; $r_s = -0.452$, $P = 0.035$) and positively correlated with motor function of upper extremity (FMA-UE score; $r_s = 0.543$, $P = 0.009$). The activation value of ipsilesional sensorimotor cortex (SMC) was positively correlated with RMT ($r_s = 0.718$, $P = 0.001$). The advantage model of DCM showed bidirectional suppressive influence of connectivity between bilateral M1, negative effective connectivity from contralesional SMA to M1, positive effective connectivity from contralesional SMA to ipsilesional M1 and from ipsilesional SMA to contralesional SMA. The intensity of effective connectivity from contralesional to ipsilesional M1 was negatively correlated with motor function (FMA-UE score; $r_s = -0.461$, $P = 0.047$). The intensity of effective connectivity from contralesional SMA to contralesional M1 was positively correlated with motor function (FMA-UE score; $r_s = 0.533$, $P = 0.041$). **Conclusions** fMRI combined with neurological function, motor function and electrophysiology can be used to observe activation pattern and functional reorganization mechanism of motor cortex in acute ischemic stroke patients, and provide new insights into understanding the motor impairment and functional reorganization after stroke and rehabilitation therapy.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Motor cortex; Magnetic resonance imaging

This study was supported by Special Scientific Research Fund of Public Welfare Profession of National Health and Family Planning Commission of China (No. 201402019).

运动障碍是急性缺血性卒中常见后遗症,发病后肢体偏瘫发生率高达 60%~80%,是成人病残的常见原因,严重影响患者生活质量^[1]。因此,早期关注脑卒中患者运动功能缺损程度对康复训练和评价运动功能具有重要意义。fMRI 可以显示任务相关大脑运动皮质的激活状况,用于脑卒中后患者运动功能评价^[2]。本研究观察急性缺血性卒中患者运动功能相关脑区激活状况,采用动态因果模型(DCM)法,探讨急性缺血性卒中患者大脑运动皮质激活程度和模式与神经和运动功能评分及神经电生理学指标之间的关系,以期急性缺血性卒中后大脑运动皮质功能重组提供依据。

资料与方法

一、临床资料

1. 纳入标准 (1)经临床和影像学证实为首次发作的单侧缺血性卒中。(2)依据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[3]对缺血性卒中急性期的定义(发病 14 d 内),发病至入院时间 < 14 d。(3)临床主要表现为病灶对侧上肢运动障碍,发病前肢体运动功能正常,无明显感觉障碍。(4)脑血管相关检查证实无狭窄以外的其他颅内血管病变。(5)均为右利手(经标准化测量)。(6)意识清楚且能够配合检

查。(7)检查过程中无明显镜像运动和连带运动。(8)本研究经南京大学医学院附属金陵医院道德伦理委员会审核批准,所有受试者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

2. 排除标准 (1)既往有症状性缺血性卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)病史。(2)存在其他中枢神经系统疾病或精神疾病。(3)发病前从事音乐或键盘操作等专业职业。(4)体内有金属异物或金属装置而无法进行 MRI 检查。

3. 一般资料 选择 2015 年 6 月-2016 年 8 月在南京大学医学院附属金陵医院神经内科住院治疗并经临床和影像学证实的单侧缺血性卒中患者共 22 例,男性 16 例,女性 6 例;年龄 36~68 岁,平均(52.00 ± 10.42)岁;发病至入院后首次行 MRI 检查时间 1~13 d,中位时间为 3(2,7) d;左侧肢体受累 10 例(45.45%),右侧肢体受累 12 例(54.55%);头部 MRI 显示病变位于左侧大脑半球 12 例(54.55%)、右侧大脑半球 10 例(45.45%),主要责任病灶位于基底节区(16 例,72.73%)、放射冠(1 例,4.55%)、脑叶皮质(3 例,13.64%)和半卵圆中心(2 例,9.10%)。

二、研究方法

1. 头部 MRI 检查 采用美国 GE 公司生产的 Discovery 750 3.0T MRI 扫描仪,标准 32 通道头部线

圈,梯度场强 50 mT/m,扫描序列包括 T₁WI、T₂WI、扩散加权成像(DWI)、T₂-FLAIR 成像、三维磁化准备快速梯度回波(3D-MPRAGE)解剖成像以及任务态 fMRI(ts-fMRI)。(1)横断面 T₁WI:重复时间(TR) 1750 ms、回波时间(TE) 23 ms,扫描视野(FOV)为 24 cm × 24 cm,矩阵 256 × 256,激励次数(NEX) 1 次,层厚 5 mm、层间距 1.50 mm,共扫描 20 层,扫描时间 82 s,扫描范围覆盖颅底至颅顶全部脑组织。(2)横断面 T₂WI:重复时间 5690 ms、回波时间为 93.10 ms,扫描视野 24 cm × 24 cm,矩阵 512 × 512,激励次数 1 次,层厚 5 mm、层间距 1.50 mm,共扫描 20 层,扫描时间 56 s,扫描范围覆盖颅底至颅顶全部脑组织。(3)横断面 DWI 序列:重复时间 3400 ms、回波时间为 65.40 ms,扫描视野 24 cm × 24 cm,矩阵 192 × 192,激励次数 2 次,层厚 4 mm、层间距为零,共扫描 30 层,扫描时间 54 s,范围覆盖颅底至颅顶全部脑组织。(4)横断面 T₂-FLAIR 成像:重复时间 9000 ms、回波时间 94.40 ms、反转时间(TI) 2474 ms,扫描视野 24 cm × 24 cm,矩阵 256 × 256,激励次数为 1 次,层厚为 5 mm、层间距为 1.50 mm,共扫描 20 层,扫描时间为 153 s,扫描范围覆盖颅底至颅顶全部脑组织。(5)3D-MPRAGE 解剖成像:获得全脑解剖容积扫描图像,重复时间 8.14 ms、回波时间 3.17 ms、反转时间 450 ms,翻转角(FA) 12°,扫描视野 24 cm × 24 cm,矩阵为 256 × 256,层厚 1 mm、层间距为零,共扫描 144 层,扫描时间 195 s,扫描范围覆盖颅底至颅顶全部脑组织。(6)ts-fMRI:采用单次激发平面回波成像(SE-EPI),扫描基线平行于胼胝体前后联合连线,重复时间 2000 ms,回波时间 30 ms,翻转角 80°,扫描视野 240 mm × 240 mm,矩阵 64 × 64,激励次数 1 次,层厚 3.20 mm、层间距 3.20 mm,共扫描 43 层,扫描时间 310 s,扫描范围覆盖颅底至颅顶全部脑组织。

2. 运动任务 运动任务采用组块(Block)设计,进行拇指与食指简单对指运动,任务流程为健侧手动-患侧手动-静息-患侧手动-健侧手动-静息,每个组块持续 60 s,共 5 个组块。扫描前 10 s 为校正静息时间,扫描时患者仰卧位,软海绵垫固定头部,消毒棉球塞入耳中以降低噪声,闭眼,平静呼吸,扫描过程中肘部伸直,双手平放于扫描台上,配合操作者的指示进行运动-静息交替运动。任务态扫描过程中患侧对指任务为被动运动,由操作者辅助进行,健侧对指任务为主动运动。主动运动时患者集中精神于运动的手指,尽量不进行意向性思维,对

指运动频率为 1 Hz,对指运动幅度及拇指和食指按压力度尽量大,余部位保持放松状态,静止不动,包括手腕和肘部;被动运动时由同一位操作者辅助患者进行拇指和食指对指,大力按压后分开,分开时手指伸平。观察患者扫描过程中运动任务完成情况以及是否发生镜像运动或连带运动。

3. 神经功能和运动功能评价 由同一位神经内科医师采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能,Fugl-Meyer 上肢评价量表(FMA-UE)评价上肢运动功能。(1)NIHSS 量表:包括意识状态、视野、上下肢运动、共济失调、言语和感觉等项内容,总评分 42 分,评分越高、神经功能缺损越严重。(2)FMA-UE 量表:包括 33 项条目,每项分为 0~2 分共 3 级,0 分,不能完成;1 分,部分完成;2 分,全部完成,总评分 66 分,评分越高、上肢运动功能越佳。

4. 神经电生理学监测 由同一位神经内科专业技师采用丹麦 Dantec 公司生产的 KEYPOINT 肌电图仪监测并记录双侧静息运动阈值(RMT)。刺激强度为 1 Hz,共 10 个序列,每一序列 120 次脉冲、刺激时间 120 s、间隔时间 40 s。予运动皮质足够强度刺激后,可以在其支配的肌肉上产生运动诱发电位(MEP)。静息运动阈值指连续刺激过程中至少有 50% 的刺激诱发出波幅 > 50 μV 运动诱发电位的最小刺激强度,是反映大脑皮质兴奋性的神经电生理学指标,静息运动阈值越高、大脑皮质兴奋性越低。

三、图像处理与统计分析方法

1. fMRI 图像处理 采用基于美国 MathWorks 公司生产的 MATLAB 7.8 软件平台的 DPARSF 软件(<http://rfmri.org/DPARSF>)和 SPM8 软件(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)进行 fMRI 数据处理与统计分析。首先,将病灶位于右侧大脑半球的患者(10 例)进行镜面翻转,统一将左侧大脑半球定义为患侧,右侧大脑半球定义为健侧。采用 DPARSF 软件进行 fMRI 原始数据预处理,剔除任务态扫描前 5 个时间点的图像,进行时间层校正和头动校正(在 x、y、z 轴上平移 < 2 mm,旋转 < 2°),并以 3 mm × 3 mm × 3 mm 大小体素将图像重新采集至加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)标准空间,再进行 4 mm × 4 mm × 4 mm 半高全宽(FWHM)的高斯平滑处理。为防止病变可能导致脑体积变化而影响配准后定位的准确性,数据处理过程中采用美国南加州大学的 MRICron 软件(<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/crnl/tools>)将病灶区域进行蒙片处理,再应用于标准

化配准过程中。数据预处理过程中,剔除头动过大和配准不准确的数据,再依据组块设计方案,采用 SPM8 软件建立相应函数模型以获得每例患者脑区激活统计参数图,采用单样本 t 检验,设置阈值为 $P < 0.001$ [族错误率(FWE)校正],有效激活体素默认。群组分析采用单样本 t 检验,设置阈值为 $P < 0.01$ [错误发现率(FDR)校正],有效激活体素默认。

2. 兴趣区选择与相关分析 选择双侧大脑半球初级运动皮质(M1)、运动前区皮质(PMC)和辅助运动区(SMA)等感觉运动相关脑区作为兴趣区(ROI),观察患者大脑皮质的激活情况。采用 SPM8 软件定量计算相关激活脑区的激活强度与神经功能和运动功能及神经电生理学的相关性,获得相关系数图;提取相关激活脑区的激活强度 T 值,采用 Spearman 秩相关分析探讨其与神经功能和运动功能及神经电生理学的相关性。

3. 动态因果连接分析 采用动态因果模型^[4]建模,以分析运动皮质网络变化,选择双侧大脑半球初级运动皮质、运动前区皮质和辅助运动区作为兴趣区,结合解剖学标记点和明显激活脑区,定位相应最高激活统计 T 值点作为球心,球体半径设置为 6 mm。采用 SPM8 软件中 VOI 分析工具提取兴趣区内体素的平均时间序列(即兴趣区内所有激活体素的平均信号),用于动态因果模型分析,外部输入为对应侧别的对指运动,将初级运动皮质作为设计模型的扰动区域,输出为兴趣区平均血氧水平依赖(BOLD)信号。选取每例患者双侧大脑半球初级运动皮质、运动前区皮质以及辅助运动区,参照文献[5-6]方法建立 4 个先验模型(图 1)。采用 SPM8 软件建立动态因果模型并进行参数估计,最终获得最优模型及其内在连接参数。

4. 统计分析方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据处理与分析。呈正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用两独立样本的 t 检验;呈非正态分布的计量资料以中位数和四分位数间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示。兴趣区激活强度值、动态因果模型内在连接参数与神经功能和运动功能及神经电生理学的相关性采用 Spearman 秩相关分析。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、双侧对指运动时激活脑区

急性缺血性卒中患者患侧对指运动表现为双

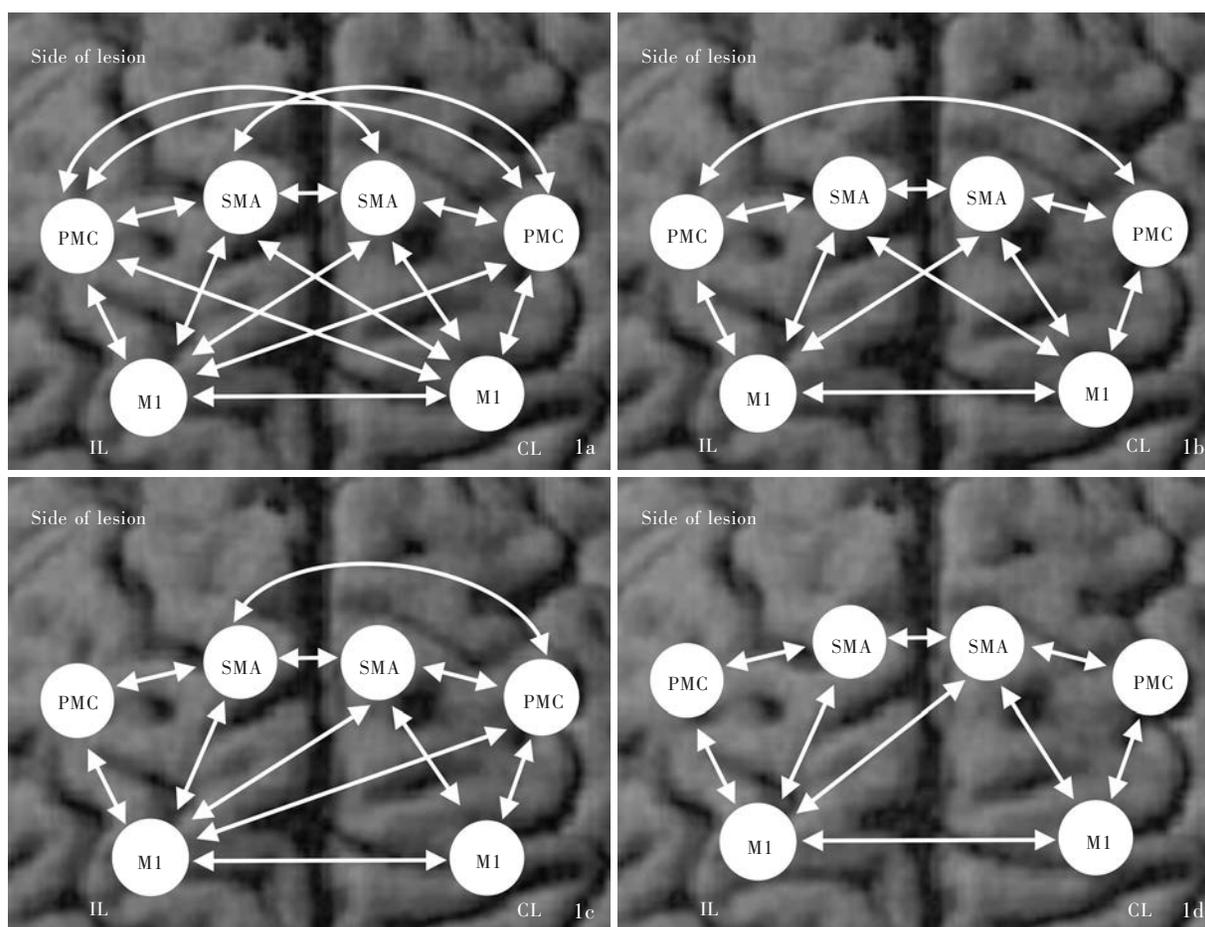
侧大脑半球不同程度激活,尤其是患侧大脑半球初级运动皮质和运动前区皮质及双侧大脑半球辅助运动区,同时伴健侧大脑半球运动前区皮质和后顶叶皮质(PPC)少量激活,双侧小脑半球也呈现不同程度激活;健侧对指运动主要表现为健侧大脑半球初级运动皮质、运动前区皮质和辅助运动区激活,同时伴患侧大脑半球辅助运动区、顶下小叶 Brodmann 分区 40(BA40)区少量激活(图 2)。

二、兴趣区激活强度值与神经功能和运动功能及神经电生理学的相关性

本组患者 NIHSS 评分 3 ~ 13 分,中位评分为 7(5, 9)分;FMA-UE 评分 19 ~ 59 分,平均(37.86 \pm 11.06)分;患侧静息运动阈值 31 ~ 86 μV 、平均(53.47 \pm 14.04) μV ,健侧静息运动阈值 29 ~ 64 μV ,平均(43.72 \pm 9.39) μV ,双侧静息运动阈值比较,差异有统计学意义($t = 6.630, P = 0.001$)。Spearman 秩相关分析显示,患侧大脑半球初级运动皮质激活强度值[0.33(-0.13, 0.64)]与神经功能(NIHSS 评分)呈负相关($r_s = -0.452, P = 0.035$)、与上肢运动功能(FMA-UE 评分)呈正相关($r_s = 0.543, P = 0.009$),患侧大脑半球感觉运动皮质(SMC)激活强度值[0.03(-0.14, 0.19)]与患侧静息运动阈值呈正相关($r_s = 0.718, P = 0.001$)。

三、动态因果模型有效连接及其与神经功能和运动功能及神经电生理学的相关性

对本组患者患侧对指运动建立 4 个动态因果模型并进行参数估计,最终获得优势模型及其内在连接参数。在获得的优势模型中,进行患侧对指运动时,不仅存在双侧大脑半球内感觉运动皮质的有效连接,还存在双侧大脑半球间感觉运动皮质的有效连接:双侧初级运动皮质间存在双向负性有效连接,健侧辅助运动区对健侧初级运动皮质存在负性有效连接、对患侧初级运动皮质存在正性有效连接;患侧辅助运动区对健侧辅助运动区存在正性有效连接(图 3a)。提取每例患者各个有效连接的连接强度值, Spearman 秩相关分析显示,健侧初级运动皮质对患侧初级运动皮质的有效连接强度值与上肢运动功能(FMA-UE 评分)呈负相关($r_s = -0.461, P = 0.047$);健侧辅助运动区对健侧初级运动皮质的有效连接强度值与上肢运动功能(FMA-UE 评分)呈正相关($r_s = 0.533, P = 0.041$),健侧辅助运动区对患侧初级运动皮质的有效连接强度值与上肢运动功能(FMA-UE 评分)无相关性($r_s = 0.209, P = 0.351$);



IL, ipsilesional hemisphere, 患侧大脑半球; CL, contralesional hemisphere, 健侧大脑半球; M1, primary motor cortex, 初级运动皮质; PMC, premotor cortex, 运动前区皮质; SMA, supplementary motor area, 辅助运动区

图 1 兴趣区选择和动态因果模型建模示意图: 选取双侧大脑半球初级运动皮质、运动前区皮质和辅助运动区作为兴趣区, 分别建立 4 个不同的大脑半球间和大脑半球内有效连接模型(箭头所示为兴趣区间有效连接方向) 1a 双侧大脑半球间和大脑半球内的全连接模式 1b~1d 双侧大脑半球间和大脑半球内可能存在的部分连接模式

Figure 1 ROIs and dynamic connectivity model maps: bilateral M1, PMC and SMA areas were chosen as ROIs, then 4 different effective connectivity models of interhemisphere and intrahemisphere were settled and used for estimating interregional connectivity (arrows represented the direction of effective connectivity between ROIs). Full connectivity model of bilateral interhemispheres and intrahemispheres (Panel 1a). Incomplete connectivity models probably existed in bilateral interhemispheres and intrahemispheres (Panel 1b-1d).

患侧辅助运动区对健侧辅助运动区的有效连接强度值与上肢运动功能(FMA-UE 评分)无相关性($r_s = 0.168, P = 0.455$; 图 3b)。

讨 论

康复治疗可以使大部分脑卒中患者的偏瘫症状得到不同程度改善。目前有文献报道, 脑卒中后运动功能恢复与脑组织可塑性和神经功能重组有关^[7]。现有研究显示, 血氧水平依赖性功能磁共振成像(BOLD-fMRI)可以直观显示脑卒中患者运动功能障碍和康复治疗后神经功能重组^[8-9]。

本研究结果显示, 急性缺血性卒中患者进行患

侧对指运动时, 双侧大脑半球均可见激活, 包括患侧初级运动皮质、双侧运动前区皮质和辅助运动区、健侧后顶叶皮质, 与既往研究一致^[10-12], Marshall 等^[10]对 8 例首次发作的脑卒中患者进行患侧对指运动任务研究, 结果显示, 与正常对照者相比, 脑卒中患者除患侧初级运动皮质激活外, 健侧初级运动皮质、后顶叶皮质和双侧前额叶皮质(PFC)均激活改变。脑卒中急性期患者进行患侧对指运动时出现双侧运动皮质广泛激活, 提示健侧运动皮质的激活可能发挥效用, 对运动功能有一定代偿作用^[11]。本研究结果还显示, 急性缺血性卒中患者进行健侧对指运动时, 健侧初级运动皮质、运动前区皮质和辅

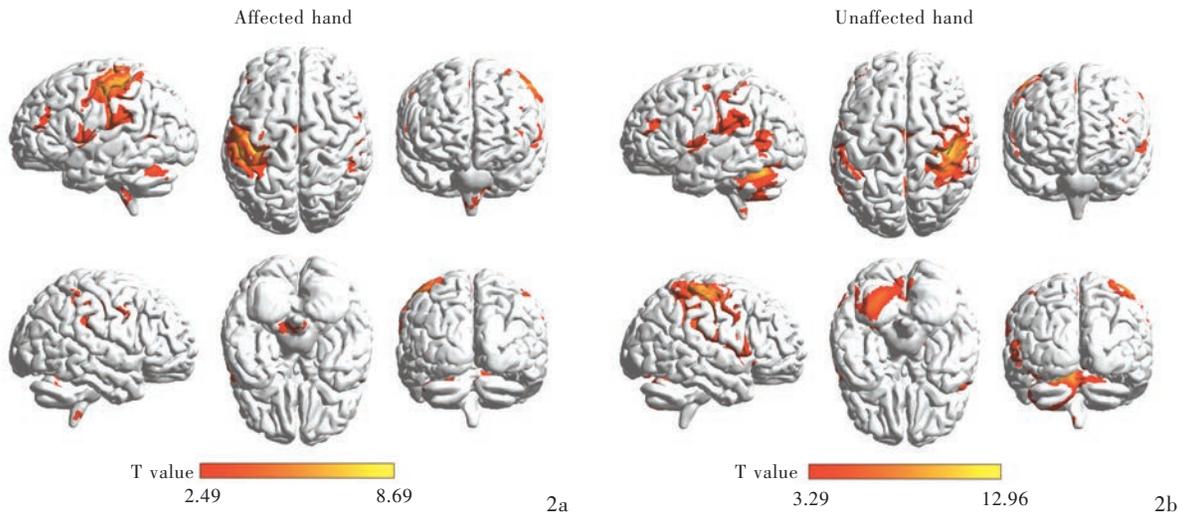
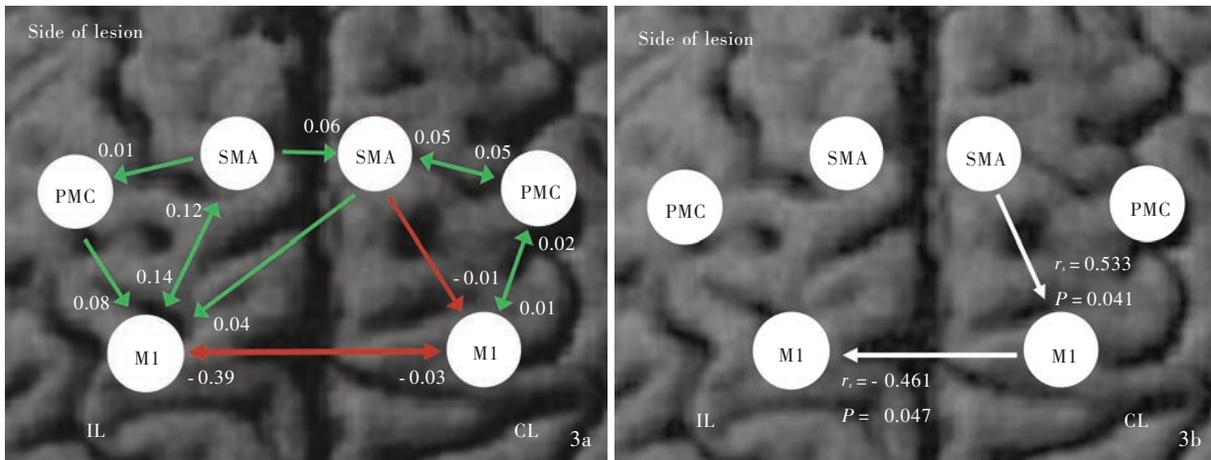


图 2 急性缺血性卒中患者双侧对指运动相关脑区激活图(FDR 校正 $P < 0.01$) 2a 患侧对指运动时激活脑区为患侧大脑半球初级运动皮质和运动前区皮质及双侧大脑半球辅助运动区,同时伴健侧大脑半球运动前区皮质、后顶叶皮质和双侧小脑半球少量激活(红色区域所示) 2b 健侧对指运动时激活脑区为健侧大脑半球初级运动皮质、运动前区皮质和辅助运动区,同时伴患侧大脑半球辅助运动区和顶下小叶少量激活(红色区域所示)

Figure 2 Brain activation map of the affected and unaffected hand movements in acute ischemic stroke patients ($P < 0.01$, FDR corrected) Brain regions for task-based activity of the affected hand were ipsilesional M1, PMC and bilateral SMA, while slight activation of contralesional PMC, posterior parietal cortex and bilateral cerebellar hemispheres was also found (red areas indicate, Panel 2a). Brain regions for task-based activity of the unaffected hand were contralesional M1, PMC and SMA, while slight activation of ipsilesional SMA and inferior parietal lobule was also found (red areas indicate, Panel 2b).



IL, ipsilesional hemisphere, 患侧大脑半球; CL, contralesional hemisphere, 健侧大脑半球; M1, primary motor cortex, 初级运动皮质; PMC, premotor cortex, 运动前区皮质; SMA, supplementary motor area, 辅助运动区

图 3 急性缺血性卒中患者患侧对指运动动态因果模型优势模型及其内在连接参数示意图 3a 动态因果模型优势模型显示, 双侧大脑半球间和大脑半球内运动皮质网络连接改变, 特别是健侧初级运动皮质对患侧初级运动皮质的负性抑制作用增强(箭头所示为感兴趣区间有效连接方向, 数值为有效连接强度; 绿色箭头所示为正性作用, 红色箭头所示为负性作用) 3b 健侧初级运动皮质对患侧初级运动皮质的有效连接强度值与上肢运动功能呈负相关($r_s = -0.461, P = 0.047$), 健侧辅助运动区对健侧初级运动皮质的有效连接强度值与上肢运动功能呈正相关($r_s = 0.533, P = 0.041$)

Figure 3 Task-dependent modulations of connectivity of DCM advantage model during the affected hand movements DCM showed the advantage model, modulation of interhemispheric and intrahemispheric motor network during movements of the affected hand, especially the inhibitory influence of connectivity from contralesional to ipsilesional M1 increased (arrows represented the effective connectivity between brain regions; coupling parameters indicated connectivity strength, which was coded in color. Green referred to promotion of neural activity, and red indicated inhibition of neural activity; Panel 3a). The interhemispheric connectivity from contralesional to ipsilesional M1 was negatively correlated to upper motor function ($r_s = -0.461, P = 0.047$), while intrahemispheric connectivity from contralesional SMA to M1 were positively correlated to upper motor function ($r_s = 0.533, P = 0.041$; Panel 3b).

助运动区及患侧辅助运动区和顶下小叶激活, 亦与既往研究一致^[13-15], Luft 等^[13]采用 fMRI 观察皮质和

皮质下梗死患者进行双手运动任务的激活脑区, 结果显示, 无论是健侧还是患侧手运动, 双侧运动皮

质均存在过度激活,推测其作用机制可能为:(1)患侧运动皮质网络连接受损导致广泛神经功能重组,健侧大脑半球运动皮质激活是对此形成的暂时反应。(2)健侧对指运动为主动运动,任务准备和执行等想象认知过程可能对结果产生影响,导致感觉运动皮质激活区扩大。目前,多数研究因任务设计不同而未明确提及健侧大脑半球激活对运动功能的改善作用,因此,各项研究结果无统一性,尚待更进一步研究证实并探讨其作用机制。

脑卒中急性期运动功能普遍降低,可以采用 NIHSS 和 FMA-UE 评分评价神经功能和上肢运动功能^[16-17]。本研究结果显示,急性缺血性卒中患者患侧初级运动皮质激活强度与 NIHSS 评分呈负相关、与 FMA-UE 评分呈正相关,表明患侧初级运动皮质激活水平越高、运动皮质受损程度越轻、运动功能越佳,提示患侧初级运动皮质激活强度升高在整个康复过程中有积极意义,可以作为反映脑卒中急性期运动功能恢复的有效指标和监测指标^[18-20]。本研究结果还显示,患侧感觉运动皮质激活强度与患侧静息运动阈值呈正相关,认为在静息状态下患侧大脑皮质兴奋性越低,进行被动运动时患侧感觉运动皮质功能募集程度越高,推测可能是由于脑卒中后神经功能重组,被动运动在患侧大脑皮质兴奋性降低的情况下提高感觉运动皮质神经元兴奋性,从侧面提示早期进行患侧手强制性康复训练可能有利于患侧运动皮质功能募集^[21-22]。但是由于本研究样本量较小、静息运动阈值个体差异较大,尚待进一步研究证实。

动态因果模型是 fMRI 中为了解脑区功能整合因果关系而进行效应连通性分析的方法,可以在先验模型中获得彼此激活脑区间有效连接强度^[23]。本研究结果显示,进行患侧对指运动时,双侧初级运动皮质间存在双向负性连接,且以健侧初级运动皮质对患侧初级运动皮质的连接强度值更高,即抑制作用更显著。Schulz 等^[24]研究脑卒中急性期患者纵向动态因果模型,结果显示,双侧大脑半球间抑制性连接失衡,但于康复期逐渐恢复正常。本研究结果与上述研究和大脑半球间抑制理论一致,认为在正常情况下,双侧大脑半球间处于某种相互抑制的平衡状态,而脑卒中早期患侧运动皮质受损,对健侧大脑半球的抑制作用减弱,使健侧大脑半球兴奋性增强,增强对患侧大脑半球的抑制作用。同时,本研究结果还显示,患侧辅助运动区对健侧辅

助运动区存在正性功能连接,健侧辅助运动区对健侧初级运动皮质存在负性功能连接,已知辅助运动区在运动准备和执行过程中发挥重要作用,提示这种大脑半球间效应连接对双侧初级运动皮质间的抑制性失衡起代偿作用;Spearman 秩相关分析显示,健侧初级运动皮质对患侧初级运动皮质的有效连接强度值与上肢运动功能呈负相关,提示可以用于运动功能康复的评价。

既往研究主要集中于脑卒中恢复期和慢性期患者,急性期横断面研究缺少对激活脑区间有效连接的研究^[25-26]。本研究共纳入 22 例急性缺血性卒中患者,进一步探讨脑卒中急性期运动皮质激活和神经功能重组情况。但本研究仍存在不足之处:(1)数据采集时患侧对指运动为被动任务,健侧对指运动为主动任务,可能对结果造成影响,但也有学者认为,主动任务与被动任务对感觉运动皮质的激活程度大致相同,无明显差异^[27-28]。(2)未设立正常对照者作为对照组,无法比较脑卒中患者与正常对照者大脑皮质激活程度的差异。(3)是脑卒中急性期的横断面研究,无法探讨随着时间延长,运动皮质激活模式改变和神经功能重组改变情况。

综上所述,本研究采用对指运动任务 fMRI 和动态因果模型评价急性缺血性卒中患者大脑皮质激活情况和运动皮质网络连接改变情况,患侧初级运动皮质激活程度与神经功能呈负相关、与运动功能呈正相关,提示可以作为脑卒中急性期运动功能的有效评价指标,对评价运动功能康复和康复治疗效果有一定指导意义。

参 考 文 献

- [1] Pin - Barre C, Laurin J. Physical exercise as a diagnostic, rehabilitation, and preventive tool: influence on neuroplasticity and motor recovery after stroke. *Neural Plast*, 2015:ID608581.
- [2] Lake EM, Bazzigaluppi P, Stefanovic B. Functional magnetic resonance imaging in chronic ischaemic stroke. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2016, 371:1705.
- [3] Liu M, Pu CQ. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:246-257.[刘鸣,蒲传强.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014. *中华神经科杂志*, 2015, 48:246-257.]
- [4] Friston KJ, Litvak V, Oswal A, Razi A, Stephan KE, van Wijk BC, Ziegler G, Zeidman P. Bayesian model reduction and empirical Bayes for group (DCM) studies. *Neuroimage*, 2016, 128:413-431.
- [5] Rehme AK, Eickhoff SB, Wang LE, Fink GR, Grefkes C. Dynamic causal modeling of cortical activity from the acute to the chronic stage after stroke. *Neuroimage*, 2011, 55:1147-1158.
- [6] Grefkes C, Nowak DA, Eickhoff SB, Dafotakis M, Küst J, Karbe H, Fink GR. Cortical connectivity after subcortical stroke

- assessed with functional magnetic resonance imaging. *Ann Neurol*, 2008, 63:236-246.
- [7] Pekna M, Pekny M, Nilsson M. Modulation of neural plasticity as a basis for stroke rehabilitation. *Stroke*, 2012, 43:2819-2828.
- [8] Grefkes C, Ward NS. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional? *Neuroscientist*, 2014, 20:56-70.
- [9] Kim B, Winstein C. Can neurological biomarkers of brain impairment be used to predict poststroke motor recovery: a systematic review? *Neurorehabil Neural Repair*, 2017, 31:3-24.
- [10] Marshall RS, Perera GM, Lazar RM, Krakauer JW, Constantine RC, DeLaPaz RL. Evolution of cortical activation during recovery from corticospinal tract infarction. *Stroke*, 2000, 31:656-661.
- [11] Feydy A, Carlier R, Roby-Brami A, Bussel B, Cazalis F, Pierot L, Burnod Y, Maier MA. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*, 2002, 33:1610-1617.
- [12] Pineiro R, Pendlebury S, Johansen - Berg H, Matthews PM. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization? *Stroke*, 2001, 32:1134-1139.
- [13] Luft AR, Waller S, Forrester L, Smith GV, Whittall J, Macko RF, Schulz JB, Hanley DF. Lesion location alters brain activation in chronically impaired stroke survivors. *Neuroimage*, 2004, 21:924-935.
- [14] Rehme AK, Fink GR, von Cramon DY, Grefkes C. The role of the contralesional motor cortex for motor recovery in the early days after stroke assessed with longitudinal fMRI. *Cereb Cortex*, 2011, 21:756-768.
- [15] Termenon M, Achard S, Jaillard A, Delon-Martin C. The "hub disruption index," a reliable index sensitive to the brain networks reorganization: a study of the contralesional hemisphere in stroke. *Front Comput Neurosci*, 2016, 10:84.
- [16] Kasner SE, Chalela JA, Luciano JM, Cucchiara BL, Raps EC, McGarvey ML, Conroy MB, Localio AR. Reliability and validity of estimating the NIH stroke scale score from medical records. *Stroke*, 1999, 30:1534-1537.
- [17] Platz T, Pinkowski C, van Wijck F, Kim IH, di Bella P, Johnson G. Reliability and validity of arm function assessment with standardized guidelines for the Fugl-Meyer Test, Action Research Arm Test and Box and Block Test: a multicentre study. *Clin Rehabil*, 2005, 19:404-411.
- [18] Volz LJ, Sarfeld AS, Diekhoff S, Rehme AK, Pool EM, Eickhoff SB, Fink GR, Grefkes C. Motor cortex excitability and connectivity in chronic stroke: a multimodal model of functional reorganization. *Brain Struct Funct*, 2015, 220:1093-1107.
- [19] Zhang J, Meng L, Qin W, Liu N, Shi FD, Yu C. Structural damage and functional reorganization in ipsilesional M1 in well-recovered patients with subcortical stroke. *Stroke*, 2014, 45:788-793.
- [20] Ward NS, Newton JM, Swayne OB, Lee L, Thompson AJ, Greenwood RJ, Rothwell JC, Frackowiak RS. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain*, 2006, 129(Pt 3):809-819.
- [21] Kokotilo KJ, Eng JJ, Boyd LA. Reorganization of brain function during force production after stroke: a systematic review of the literature. *J Neurol Phys Ther*, 2009, 33:45-54.
- [22] Fan YT, Wu CY, Liu HL, Lin KC, Wai YY, Chen YL. Neuroplastic changes in resting - state functional connectivity after stroke rehabilitation. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9:546.
- [23] Kahan J, Foltynie T. Understanding DCM: ten simple rules for the clinician. *Neuroimage*, 2013, 83:542-549.
- [24] Schulz R, Buchholz A, Frey BM, Bönstrup M, Cheng B, Thomalla G, Hummel FC, Gerloff C. Enhanced effective connectivity between primary motor cortex and intraparietal sulcus in well-recovered stroke patients. *Stroke*, 2016, 47:482-489.
- [25] Huang SQ, Hu T, Chen ZG, Zhong JL, Xiao F, Yuan XP. Comparative study of cortical activation between patients with acute cerebral infarction and healthy subjects during passive index finger movement using BOLD-fMRI. *Fang She Xue Shi Jian*, 2010, 25:271-275. [黄穗乔, 胡涛, 陈志光, 钟镜联, 肖芳, 袁小平. 急性期脑卒中患者和健康成人食指被动运动 BOLD-fMRI. *放射学实践*, 2010, 25:271-275.]
- [26] Chen ZG, Huang SQ, Liu B, Zhong JL, Ye RX, Xu XM. Functional MRI observation of brain reorganization in patients with acute stroke. *Zhongguo Yi Xue Ying Xiang Ji Shu*, 2008, 24:1547-1551. [陈志光, 黄穗乔, 刘波, 钟镜联, 叶瑞心, 许晓矛. 脑卒中急性期的脑功能重塑观察. *中国医学影像技术*, 2008, 24:1547-1551.]
- [27] Lee CC, Jack CR Jr, Riederer SJ. Mapping of the central sulcus with functional MR: active versus passive activation tasks. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19:847-852.
- [28] Guzzetta A, Staudt M, Petacchi E, Ehlers J, Erb M, Wilke M, Krägeloh-Mann I, Cioni G. Brain representation of active and passive hand movements in children. *Pediatr Res*, 2007, 61:485-490.

(收稿日期:2017-10-27)

欢迎订阅 2018 年《中国现代神经疾病杂志》

《中国现代神经疾病杂志》为国家卫生和计划生育委员会主管、中国医师协会主办的神经病学类专业期刊。办刊宗旨为:理论与实践相结合、普及与提高相结合,充分反映我国神经内外科临床科研工作重大进展,促进国内外学术交流。所设栏目包括述评、专论、论著、临床病理报告、应用神经解剖学、神经影像学、循证神经病学、流行病学调查研究、基础研究、临床研究、综述、临床医学图像、病例报告、临床病理(例)讨论、新技术新方法等。

《中国现代神经疾病杂志》为国家科技部中国科技论文统计源期刊,国内外公开发行。中国标准连续出版物号:ISSN 1672-6731;CN 12-1363/R。国际大 16 开型,彩色插图,48 页,月刊,每月 25 日出版。每期定价 15 元,全年 12 册共计 180 元。2018 年仍由邮政局发行,邮发代号:6-182。请向全国各地邮政局订阅,亦可直接向编辑部订阅(免邮寄费)。

编辑部地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座二楼西区,邮政编码:300350。

联系电话:(022)59065611,59065612;传真:(022)59065631。网址:www.xdjb.org(中文),www.ejcnn.org(英文)。