

观察脑肿瘤致大脑运动功能重组患者运动神经网络变化的功能性连接 MRI 研究

韩彤 刘梅丽 崔世民 向华东 刘力 靳松 雷静 刘卉 郭军
郝妮娜 郭迎 翁旭初

【摘要】 目的 应用功能性连接 MR 成像 (fcMRI) 技术, 观察中央沟附近脑肿瘤所致功能重组患者运动神经网络的改变, 为理解肿瘤所致运动功能重组的机制提供新的实验依据。方法 采用 1.5 T MR 成像系统, 对 6 名正常志愿者及 14 例功能 MRI (fMRI) 显示运动功能重组的中央沟附近脑肿瘤患者行 fcMRI。分别得到以正常受试者左和右主运动 (M1) 区、脑肿瘤患者肿瘤侧半球和非肿瘤侧半球 M1 区为种子体素 (兴趣区) 的功能连接图。对与以上种子体素呈明显相关的功能连接区的位置、范围、体积进行评估。将所测数据进行 t 检验和单向方差分析。结果 fcMRI 显示 6 名正常志愿者单侧 M1 区的功能连接脑区遍布于双侧大脑半球, 包括双侧 M1 区、双侧辅助运动区 (SMA)、双侧运动前区 (PMC 区) 等与运动相关的皮层, 左右对称分布。左 M1 区的功能连接区 [$(9514.17 \pm 186.92) \text{ mm}^3$] 与右 M1 区者 [$(9364.67 \pm 382.75) \text{ mm}^3$] 范围基本一致, 二者在体积上差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 肿瘤组 fcMRI 显示: (1) 与肿瘤侧 M1 区所连接脑区的体积 [$(11193.14 \pm 811.29) \text{ mm}^3$] 明显大于非肿瘤侧 M1 区的功能连接区 [$(6549.86 \pm 400.94) \text{ mm}^3$] ($P < 0.01$)。肿瘤组肿瘤侧 M1 区所连接的脑区与正常对照组单侧 M1 区的功能连接脑区差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 前者明显扩大 ($P < 0.01$), 提示肿瘤侧 M1 区与其他运动相关脑区的功能连接增强。其连接脑区的范围与受累手对指运动时同层面 fMRI 显示的运动功能重组区范围基本一致。(2) 肿瘤组非肿瘤侧 M1 区的功能连接区的体积与正常组比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$), 前者有减少的趋势 ($P < 0.01$), 特别是肿瘤侧半球内, 提示非肿瘤侧 M1 区与对侧半球的功能连接破坏。结论 肿瘤组患者肿瘤侧 M1 区功能连接区的增多提示运动功能重组可能与运动功能传导路径重组或潜在运动路径补偿性开放有关。fcMRI 是一种显示颅内肿瘤所致运动神经网络变化的有效手段。

【关键词】 运动皮层; 神经网络; 磁共振成像; 脑肿瘤

Function connectivity MRI to evaluate the changes of the motorial nerve net in patients with brain tumors adjacent to the central sulcus occurred with reorganization of motor function HAN Tong*, LIU Mei-li, CUI Shi-min, XIANG Hua-dong, LIU Li, JIN Song, LEI Jing, LIU Hui, GUO Jun, HAO Ni-na, GUO Ying, WENG Xu-chu. * Department of Neuroimaging, Tianjin Municipal Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

【Abstract】 Objective We investigated the changes of the motorial network in patients suffered from brain tumors adjacent to the central sulcus occurred with reorganization of motor function using function connectivity MRI (fcMRI) technique in order to provide the new evidence for the compensational hypothesis of the reorganization caused by focal lesions. Methods Using 1.5 T MRI unit, 14 patients with brain tumors in the vicinity of the central sulcus occurred with reorganization of motor function and 6 normal volunteers were examined with fcMRI technique while the subjects performed no task. By selecting seed voxels (region of interest) in the regions showing the most activation in M1 area on the activated map and cross correlating with every voxel within the brain, the fcMRI maps based on unilateral primary motor (M1) area were calculated. The location, extent and volume of the region showing significant connectivity to the several seed voxel, such as left /right M1 area in the health group and affected /unaffected M1 area in the patient group were evaluated on the fcMRI map. Results In healthy group, the extent and volume of the region showing significant connectivity to the left M1 area [$(9514.17 \pm 186.92) \text{ mm}^3$] were almost similar to

基金项目:天津市自然科学基金青年基金项目(003702111);国家自然科学基金资助项目(30425008)

作者单位:300060 天津市环湖医院神经影像科(韩彤、刘梅丽、崔世民、刘力、靳松、雷静、刘卉、郭军、郝妮娜、郭迎);中国科学院心理研究所脑高级功能研究实验室(向华东、翁旭初)

those to the right M1 area [$(9364.67 \pm 382.75) \text{ mm}^3$]. There showed no significant difference in motor connectivity between the two groups ($P > 0.05$). In the tumor group, the volume of regions showing significant connectivity to the M1 area located in the affected hemisphere [$(11193.14 \pm 811.29) \text{ mm}^3$] was obviously higher than that of regions based on the seed voxel in the unaffected side [$(6549.86 \pm 400.94) \text{ mm}^3$] ($t = 20.383, P < 0.01$). The volume was significantly different among the regions showing high connectivity to the M1 of the affected side in patient group, those showing significant connectivity to the left M1 and right M1 in health group ($P < 0.01$), the former was the biggest ($P < 0.01$). The extent of the regions showing connectivity to the affected M1 was consistent with the reorganization area of motor function revealed by fMRI. The volume of regions showing significant connectivity to M1 area of unaffected hemisphere in patient group showed significant difference compared with those showing significant connectivity to the left M1 and right M1 in health group ($P < 0.01$), the former was smallest (LSD, $P < 0.01$), especially in the affected hemisphere. It might mean the disrupted functional connectivity between the M1 area of unaffected hemisphere in patient group and motor area located in the collateral side.

Conclusion The increased connectivity between the M1 area of the affected hemisphere and the other motor cortex might indicate that the reorganization in the motor pathway and the formation of the potential compensatory network second to the impairment of the normal motor pathway resulted in the functional reorganization of the motor cortex. The fcMRI technique might be a valuable approach to reveal the pathophysiological changes of nerve network caused by brain tumor.

【Key words】 Motor cortex; Nerve net; Magnetic resonance imaging; Brain neoplasms

大脑处于病理状态时, 受累脑区神经细胞的功能及参与该功能的神经网络都将受到影响。功能 MRI (function MRI, fMRI) 只能反映与刺激任务相关的脑区本身的改变, 无法观察到神经网络中各参与脑区之间功能的联系和变化。功能成像新技术静息状态下血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) 低频震荡功能性连接 MRI (low frequency fluctuations functional connectivity magnetic resonance image in resting state, fcMRI) 可以通过测量功能性相关脑区血氧水平依赖效应的同步性来计算各脑区之间的联系程度, 能够进一步评估病理状态下神经网络中各参与脑区的改变^[1]。fcMRI 不仅提供了测量脑相关区域相互依赖性的新方法, 而且由于它超越了传统的功能定位, 深入到神经网络通路的层次, 所以基于该方法的基础和临床研究将为研究病理状态下脑功能的改变开辟一条全新的道路, 并发展成为各种脑功能研究的新趋势。

笔者将 fcMRI 技术应用于观察中央沟附近脑肿瘤患者的主运动 (M1) 区与其他脑运动相关脑区之间联络的改变, 分别得到对应于受累侧 M1 区及非受累侧 M1 区的 fcMRI 统计参数图。结合同层面任务相关 fMRI 功能分布图分析病损对运动神经网络的影响, 为理解肿瘤所致运动功能重组的机制提供新的实验依据。

资料与方法

一、受检对象

1. 志愿者: 正常志愿者 6 名 (正常组)。均为右利手, 身体健康, 无神经病及精神病史、无外伤史, 无

严重系统性疾病和精神病药物服用史。志愿者对本次实验的目的及方法均知情同意, 实验前签署知情同意书。其教育程度及性别、年龄分布见表 1。

表 1 正常组受教育程度、性别、年龄及基本情况

序号	年龄 (岁)	性别	文化程度	利手	肌力	生理反射	病理反射
1	19	男	高中	右利		正常	阴性
2	39	女	大专	右利		正常	阴性
3	54	男	初中	右利		正常	阴性
4	15	男	初中	右利		正常	阴性
5	63	男	初中	右利		正常	阴性
6	33	女	高中	右利		正常	阴性

2. 脑肿瘤组: 经手术病理证实的单侧中央沟附近脑肿瘤行功能 MRI (fMRI) 提示运动功能重组的患者共计 14 例。其中, 男 7 例, 女 7 例。均为右利手。病变侧皮层所对应的手肌力轻度减弱或正常, 其中肌力 Ⅲ级 3 例, Ⅳ级 7 例、Ⅴ级 4 例。均为右利手。运动皮层功能重组的筛选标准为: 受累手的单手对指运动时 fMRI 除对侧半球 M1 区激活外, 还出现同侧 M1 区激活伴双侧辅助运动区 (supplement motor area, SMA)、双侧顶上小叶后部 (PPC) 区、双侧运动前区 (premotor area, PMC) 等激活范围扩大。具体情况见表 2。

二、成像方法

受试者平躺于检查床上, 头部置于专用海绵垫上固定以消除头动伪影。嘱受试者双手放松, 自然置于身体两侧检查台上。依次扫描二维解剖图、与解剖图同层面 fMRI 和 fcMRI, 矢状面三维定位解剖图。扫描结束后采用 AFNI (analysis of functional

表 2 14 例运动皮层附近肿瘤性病变的脑肿瘤组患者临床情况及手术结果

序号	年龄(岁)	性别	文化程度	病变部位	患手对指致主要代偿激活区	手术病理结果	患侧皮层对应手			占位边缘距中央沟距离(mm) ^a	水肿累及 ^b
							肌力(级)	生理反射	病理反射		
1	61	男	初中	左顶	右 MI	转移瘤	-	强阳	弱阳	- 2	+
2	35	女	小学	右顶	左 MI	星形细胞瘤 级	-	强阳	弱阳	- 7	+
3	20	男	初中	右顶	左 MI	星形细胞瘤 级	-	正常	阴性	- 9	+
4	59	女	大学	右顶	左 MI	肺癌脑转移	-	存在	阴性	- 2	+
5	48	女	高中	右额	左 MI	胶质母细胞瘤	-	正常	阴性	5	-
6	33	男	初中	右额	左 MI	少枝胶质瘤	-	正常	正常	15	-
7	51	男	高中	右额	左 MI	肺癌脑转移	-	正常	阴性	7	-
8	70	女	小学	右顶	左 MI	乳头型脑膜瘤	-	减弱	阳性	- 3	+
9	60	女	小学	右额	左 MI	星形细胞瘤 级	-	存在	弱阳	5	+
10	45	男	小学	右额	左 MI	转移性腺癌	-	存在	弱阳	4	-
11	64	女	初中	左顶	右 MI	移行性脑膜瘤	-	正常	正常	- 6	-
12	41	男	高中	左额	右 MI	血管型脑膜瘤	-	正常	阳性	5	-
13	17	男	小学	右额	左 MI	胶质母细胞瘤	-	减弱	弱阳	3	+
14	62	女	初中	左额	右 MI	血管外皮细胞瘤	-	强阳	弱阳	3	+

注: ^a 以中央沟为界, 位于其前方标记为 +, 位于其后方标记为 - ; ^b 水肿累及该侧主运动皮层标记为 +, 反之为 - ; MI 为主运动区

neuroimage) 软件包对 fMRI 数据进行离线分析, 根据结果筛选符合前述运动功能重组的患者归入研究组。最后采用 AFNI 软件对研究组内患者的 fcMRI 结果进行分析。

fMRI 采用组块设计。受试者需要执行 8 组特定任务, 试验任务由视觉信号提示, 分别为右手和左手对指运动, 按照提示各重复 4 次。手动的要求是拇指与其他 4 指做对指运动, 两手运动的幅度及频率一致, 为 1 ~ 2 次/s。每组任务持续 20 s, 组块之间间隔 20 s 作为休息时间, 休息期间受试者停止运动, 紧盯投射屏中心的“+”。扫描持续时间为 4 min 48 s。

fcMRI 前不进行任何认知或运动练习, 扫描期间要求受试者保持休息状态, 尽可能不动, 闭上双眼。扫描持续时间为 5 min 6 s。

三、扫描序列

应用 GE 公司 Signa horizon LX 1.5 T MR 成像系统。每名受试者的试验序列如下。

1. 横轴面二维 T₁WI 的解剖图: 应用 SE 序列, 共计 18 层。TR 500 ms, TE 8 ms, 矩阵 256×192, 视野(FOV) 220 mm×220 mm, 层厚 6 mm, 间隔 1 mm。扫描范围从枕骨大孔至头顶, 包括全脑。

2. 横轴面手对指运动 fMRI 的功能图: 应用梯度回波平面回波(GRE-EPI) 序列, 共计 18 层, 每层采集 140 帧; TR 2000 ms, TE 40 ms, 矩阵 64×64, 反转角 45°; FOV 220 mm×220 mm, 层厚 6 mm, 间隔 1 mm。功能图的定位与二维解剖图完全一致。该序列中, 最开始的 4 幅因为 MRI 信号不稳定而被取消。

3. 横轴面静息状态 fcMRI 的功能图: 应用 GRE-EPI 序列, 共计 18 层, 每层采集 200 帧; TR 1500 ms, TE 40 ms, 矩阵 64×64, 反转角 90°; FOV 220 mm×220 mm, 层厚 6 mm, 间隔 1 mm。功能图的定位与二维解剖图完全一致。该序列中, 最开始的 4 幅因为 MRI 信号不稳定而被取消。

4. 矢状面三维 T₁WI 的解剖图: 应用三维快速损毁进动恢复梯度回波(3D SPGR) 序列, 采集 66 ~ 120 层。TR 30 ms, TE 8 ms, 矩阵 256×192, 反转角 40°; FOV 220 mm×220 mm, 层厚 1.5 ~ 2.5 mm, 无间隔扫描。

本研究结果通过 fMRI 和 fcMRI 功能图显示。fMRI 中的激活区由叠加于横轴面解剖图上的伪彩表示, 越靠近颜色棒上方的颜色显示参与脑区的活动越强。fcMRI 中的功能连接区由叠加于横轴面解剖图上的红色伪彩表示。

四、数据处理

脑功能成像采用 AFNI 软件包对数据进行处理和分析。

1. fMRI 数据处理: 首先对功能像进行三维头动校正, 与三维像配准然后进行线性去漂移、时间平滑和空间平滑处理(各向同性高斯平滑), 根据试验任务对每个研究对象的数据进行反卷积和多重线性回归分析, 计算每个体素的信号强度-时间曲线与试验任务波形的一致性, 得到每个体素的统计值, 用伪彩显示, 并叠加于三维解剖像上分别生成左、右手对指的统计参数图(statistical parametric map)。只有那些完全吻合的体素才被认为是激活区, 其统计阈值的概率设定为 $< 2.72 \times 10^{-5}$ 。

2. fcMRI 数据处理: 通过参考在 fMRI 研究中所见的最大激活区选取兴趣区做为种子体素。在像素水平上进行种子体素与脑内其他体素之间的相关分析, 并采用 Fisher's Z 转换使之标准化。对得到的每一个体素的相关系数行组间双样本 t 检验, 确定与 M1 区存在明显相关的区域, 即功能连接区, 并用伪彩图显示。该图叠加于三维解剖图, 分别生成对应于左侧和右侧 M1 区的 fcMRI 功能图。其统计阈值的概率设定为 $< 1.60 \times 10^{-9}$ 。在阈值相同的情况下, 分别计算正常组及肿瘤组对应于每一侧 M1 区的功能连接脑区的体积。结合 fcMRI 功能图, 归纳出增多或减少的趋势。同时比较 fcMRI 与 fMRI 上的伪彩体素的定位。

五、统计学分析

采用 SPSS 12.0 统计软件进行数据计算分析。数据经方差齐性检验及正态性检验符合正态分布且方差齐。与正常组左、右两侧 M1 区明显相关的功能连接区的体积比较采用配对样本 t 检验。肿瘤组肿瘤侧与非肿瘤侧 M1 区的功能连接区的体积比较采用配对样本 t 检验。肿瘤组肿瘤侧 M1 区所联络的脑区与正常组左侧及右侧 M1 区的功能连接脑区 3 组数据的比较、肿瘤组非肿瘤侧 M1 区所连接脑区的体积与正常组左侧及右侧 M1 区所连接脑区体积 3 组数据的比较均采用单向方差分析, 多重比较采用最小显著差值法 (LSD)。

结 果

一、正常组

fMRI 显示 6 名志愿者左侧手对指运动激活区域包括右侧 M1 区、双侧 SMA、双侧 PMC 区, 正常受试者的 PPC 区也可见不同程度的激活 (图 1)。

fcMRI 显示与图 1 对应的右侧 M1 区功能连接的脑区包括: 双侧 M1 区、双侧 PMC、SMA 区及双侧 PPC 区 (图 2), 即遍布于双侧大脑皮层与运动相关的皮层, 呈左右对称分布。其涉及的脑区范围与左手和右手对指运动所得 fMRI 叠加后所显示的双侧大脑半球的与运动相关脑区的范围基本一致。

fMRI 显示正常组右侧手对指运动激活区域包括左侧 M1 区、双侧 SMA、双侧 PMC 区 (图 3)。与对应的左侧 M1 区功能连接的脑区范围和与右侧 M1 区功能连接的脑区范围相同 (图 4)。

分别采取位于左、右大脑半球 M1 区的种子体素, 各自生成 fcMRI, 经比较显示左、右两侧 M1 区所联络脑区的范围大致相同, 两者在体积上差异无统

计学意义 ($P > 0.05$) (表 3)。这个结果佐证了正常人手运动的功能区之间传导通路正常的假设 (图 2 第 2 行与图 4 的第 2 行比较)。

表 3 fcMRI 显示的正常组种子体素所对应的功能连接区体积比较 (mm^3 , $\bar{x} \pm s$)

种子体素位置	例数	左侧半球	右侧半球	左侧半球 + 右侧半球 ^a
左侧 M1	6	4707.17 ± 407.27	4807.00 ± 303.14	9514.17 ± 186.92
右侧 M1	6	4699.67 ± 350.76	4665.00 ± 406.73	9364.67 ± 382.75

注: fcMRI 为低频震荡功能性连接 MRI; 左侧半球: 位于左侧半球功能连接区的体积; 右侧半球: 位于右侧半球功能连接区的体积; ^a经配对 t 检验, 左、右两侧 M1 区的功能连接区体积差异无统计学意义 ($t = 0.763, P > 0.05$)

二、脑肿瘤组

1. 肿瘤侧半球 M1 区的种子体素生成的 fcMRI 显示: 14 例位于肿瘤侧半球的 M1 区与双侧大脑半球内参与手运动的皮层区 (包括双侧 M1、PMC、SMA 及部分 PPC 区) 广泛联络 (图 2 第 1 行)。

肿瘤侧 M1 区的功能连接区明显多于非肿瘤侧 M1 区的功能连接区 (图 2 第 1 行与图 4 第 1 行比较), 差异有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 4)。肿瘤侧 M1 区功能连接脑区的范围与受累手运动时同层面 fMRI 显示的运动功能重组区的范围基本一致 (图 2 第 1 行与图 1 第 1 行比较)。

表 4 fcMRI 显示的肿瘤组种子体素 (肿瘤侧及非肿瘤侧 M1 区) 所对应的功能连接区体积比较 (mm^3 , $\bar{x} \pm s$)

种子体素位置	例数	肿瘤侧半球	非肿瘤侧半球	肿瘤侧半球 + 非肿瘤侧半球 ^a
肿瘤侧 M1	14	3910.00 ± 543.02	7283.14 ± 630.53	11193.14 ± 811.29
非肿瘤侧 M1	14	1622.07 ± 268.29 ^b	4927.79 ± 424.05 ^b	6549.86 ± 400.94

注: 肿瘤侧半球: 位于肿瘤侧半球功能连接区的体积; 非肿瘤侧半球: 位于非肿瘤侧半球功能连接区的体积; 经配对 t 检验, ^a肿瘤侧 M1 区的功能连接区体积明显大于非肿瘤侧 M1 区的功能连接区 ($t = 20.383, P < 0.01$); ^b非肿瘤侧 M1 区位于肿瘤侧半球的功能连接区体积小于位于非肿瘤侧半球的功能连接区体积, 差异有统计学意义 ($t = 21.124, P < 0.01$)

2. 非肿瘤 (未受累) 侧 M1 区的种子体素生成的 fcMRI 显示: M1 区与同侧半球手运动功能区 (包括 M1、PMC、SMA 及部分 PPC 区) 存在明显的功能连接 (图 4 第 1 行左侧大脑半球); 而在肿瘤侧半球内其功能连接脑区的范围与对侧半球相比明显减少

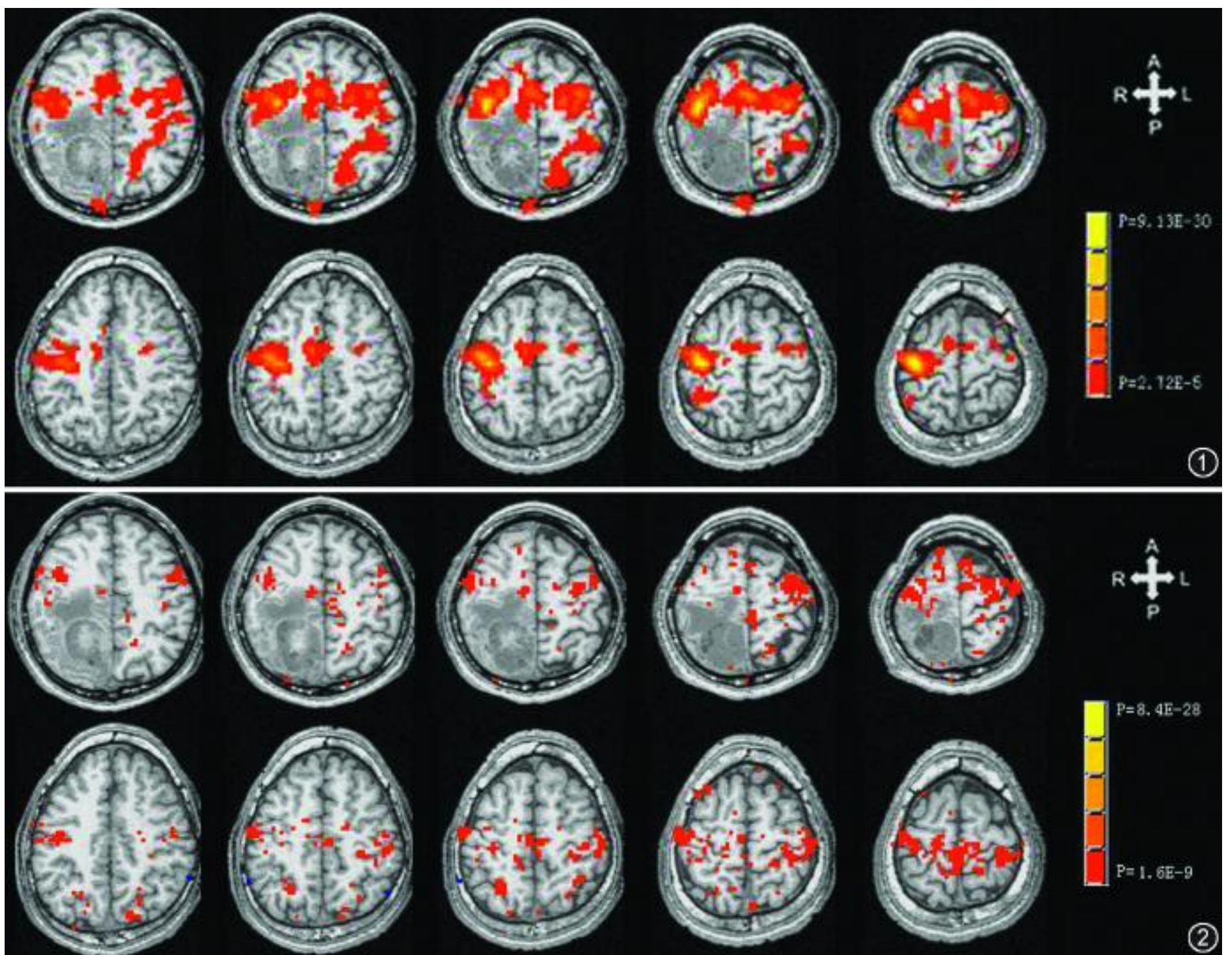


图 1 右侧肺癌脑转移患者与正常受试者左手对指运动轴面功能 MRI (fMRI) 激活图。第 1 行显示肿瘤患者左手对指运动时,除右侧主运动 (M1) 区激活外,还出现了运动功能重组:包括左侧半球 M1 激活以及双侧次级运动区激活范围增大(与图 1 第 2 行比较)。第 2 行显示正常受试者右侧 M1 区、双侧辅助运动 (SMA) 区、双侧运动前区 (PMC) 激活,右侧顶小叶后部 (PPC) 可见小片激活区。图 2 与图 1 同一患者,基于肿瘤侧 M1 区体素生成的低频震荡功能性连接 MRI (fcMRI) (第 1 行) 与正常受试者基于右侧 M1 区体素生成的 fcMRI (第 2 行) 比较。第 1 行显示右侧 (肿瘤侧) M1 区与双侧大脑半球内参与手对指运动的皮层区 (包括双侧 M1、PMC、SMA 及左侧 PPC 区) 广泛联络。右侧半球内功能联络的区域不包括肿瘤与水肿所占据的脑区;第 2 行显示与正常受试者右侧 M1 区功能连接的脑区 (双侧 M1、双侧 SMA、双侧 PMC、双侧 PPC);与正常人比较,与肿瘤患者受累侧 (右侧) M1 区功能连接的脑区范围,存在扩大的趋势,这种趋势在非受累侧 (左侧) 半球内最为明显 (图 2 第 1 行左侧大脑半球与图 2 第 2 行左侧大脑半球比较)。与肿瘤侧 (右侧) M1 区功能连接的脑区范围与受累手 (左) 运动时同层面 fMRI 显示的运动功能重组区的范围基本一致 (图 2 第 1 行与图 1 第 1 行比较)。

(图 4 第 1 行右侧大脑半球与左侧大脑半球比较), 两者间差异具有统计学意义 ($P < 0.01$) (表 4)。

肿瘤组非肿瘤侧 M1 区功能连接的范围与非受累手运动时同层面 fMRI 显示的激活区的范围基本一致 (图 4 第 1 行与图 3 第 1 行比较)。

三、肿瘤组与正常组比较

表 4 中肿瘤侧 M1 区的功能连接区与表 3 中正常组左侧及右侧 M1 区的功能连接区 3 组数据比较,差异有统计学意义 ($F = 24.231, P < 0.01$), 两两比较显示肿瘤侧 M1 区的功能连接区体积大于正常

组 (LSD 检验, P 值均 < 0.01); 这种趋势在非受累侧半球内最为明显 (图 2 第 1 行左侧大脑半球与图 2 第 2 行左侧大脑半球比较)。

表 4 中非肿瘤侧 M1 区的功能连接区与表 3 中正常组左侧及右侧 M1 区的功能连接区 3 组数据比较,差异有统计学意义 ($F = 207.282, P < 0.01$), 两两比较显示前者体积明显小于正常组 (P 值均 < 0.01)。这种趋势在肿瘤侧半球内最为明显 (图 4 第 1 行右侧大脑半球与图 4 第 2 行右侧大脑半球比较)。

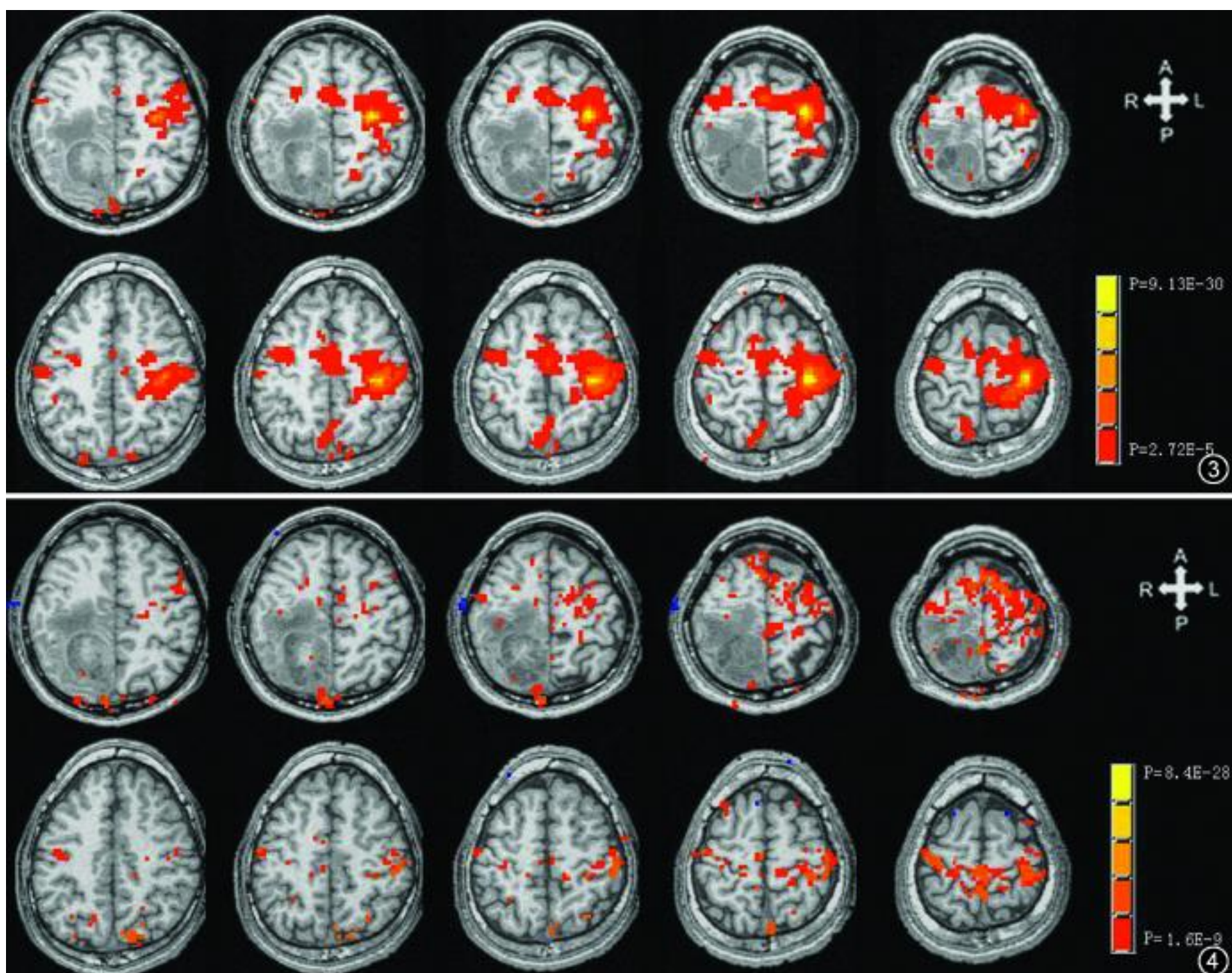


图3 同图1患者,与正常受试者右手对指运动 fMRI 激活图比较。第1行显示肿瘤患者左侧 M1 区、双侧 SMA 区、双侧 PMC 区、左侧 PPC 区激活。第2行显示正常受试者右手对指运动时激活的脑区与肿瘤患者基本相同。图4 同图1患者,基于左侧(非肿瘤侧) M1 区的体素生成的功能连接图(第1行)与正常受试者基于左侧 M1 区的体素生成的同侧面 fcMRI(第2行)比较(与图3采用同一阈值):第1行显示肿瘤患者左侧(非肿瘤侧) M1 区与同侧半球手运动区存在明显的功能连接,而在右侧(肿瘤侧)半球内功能连接的脑区与左侧半球相比明显减少。第2行显示与正常受试者左侧 M1 区功能连接的脑区。左、右两侧 M1 区功能连接脑区的范围大致相同(图2第2行与图4的第2行比较)。与正常受试者比较,肿瘤患者非肿瘤侧(左侧) M1 区功能连接脑区的范围有减少的趋势,这种趋势在肿瘤侧(右侧)半球内最为明显(图4第1行右侧大脑半球与图4第2行右侧大脑半球比较)。与非肿瘤侧(左侧) M1 区功能连接脑区的范围与非受累(右)手运动时同层面 fMRI 显示的激活区范围基本一致(图4第1行与图3第1行比较)

讨 论

1. fcMRI 技术的定义及成像基础:局部脑血流的缓慢震荡是哺乳动物大脑的特征^[1]。这种震荡是一种生理学的震荡,其范围 $<0.08 \sim 0.10$ Hz,被称为低频震荡(low frequency fluctuations, LFF)^[2]。其具有皮层对称的基本特性,被认为来源于神经元的自发放电所致皮层血流量的变化^[3]。上述皮层血流量的改变进而引起该区域局部脱氧血红蛋白浓度的改变。高场强 MR 仪可以捕捉到这种血氧水平依赖信号的微小变化,是 fcMRI 的成像基础^[1-2,4-5]。

功能连接(functional connectivity)是对空间上

不相连但功能上同步的不同大脑皮层区域之间的时间-空间相互关系的描述^[6]。可通过在大脑中放置电极^[7]、静脉注射放射性核素^[8]和脑电图^[9]等方法进行研究,其中发展最快的一种方法是利用 fMRI 技术采集不同脑区的低频波动信号(0.08 Hz 以下的波动),并通过分析这种低频信号的同步化来推断脑区间的功能联络性^[10]。该技术能够弥补 fMRI 只注重功能定位及只能分析局部脑区激活特点的不足。

2. fcMRI 技术揭示的正常人大脑半球内运动神经网络的分布特征:解剖学和生理学研究已经证明双侧半球与运动相关脑区之间存在纤维联系。

Biswal 等^[2]首先发现双侧初级运动皮层及 SMA 之间具有较高的同步性。Xiong 等^[5]拓展了 Biswal 等^[2]的结果,发现自发状态下初级运动区的活动不但与对侧初级运动区高度相关,而且也与躯体感觉区、SMA、前运动区、扣带回前部和后顶叶感觉联合皮层等众多脑区的活动同步。本组 fcMRI 结果显示了上述联系的存在。在正常组中,fcMRI 显示与单侧 M1 区功能连接的脑区遍布于双侧大脑半球与运动功能相关的脑区。而单侧手对指任务相关 fMRI 只能激活对侧初级运动区和双侧 SMA。fcMRI 涉及的脑区范围与左手和右手对指运动所得 fMRI 叠加后所显示的脑区范围类似。由此认为,自发状态下脑区间活动的相关分析(fcMRI)可以更完整地揭示功能上和解剖上密切联系神经环路,而任务引起的脑激活只能揭示参与特定认知过程的部分脑结构。这与先前的 fcMRI 有关运动功能的研究结果一致^[1-2, 4-5, 11-12]。

3. 中央沟肿瘤所致运动功能重组患者运动神经网络的改变:在本组肿瘤患者中,fMRI 结果提示所有患者在肿瘤对侧手进行对指运动时,由于肿瘤侧 M1 区功能不良,从而导致出现运动功能重组。表现为除患侧半球 M1 区激活以外,其他脑区(如对侧 M1 区)明显代偿,双侧半球参与的脑区(如双侧 SMA、双侧 PMC、双侧顶后小叶及双侧小脑半球等)增多。

位于肿瘤侧半球 M1 区的种子体素所生成的 fcMRI 显示:位于非肿瘤半球内的 M1 区为明显相关区。这个结果与同一患者 fMRI 中肿瘤对侧手运动时所激活的、位于正常半球的代偿区完全一致。

fcMRI 结果显示肿瘤侧半球 M1 区与非肿瘤侧半球内所联络脑区的范围及正常受试者比较,存在增多的趋势,即通过 fcMRI 证实肿瘤患者在正常侧的半球内存在更多的功能连接区,以协助完成运动任务。

选取非肿瘤侧 M1 区的种子体素生成的 fcMRI 显示该侧 M1 区与同侧半球手运动功能区的功能连接正常,而与肿瘤侧半球的功能连接部分破坏。提示与肿瘤及周边水肿所致运动皮层功能丧失或神经通路受阻有关。

Quigley 等^[13]对 12 例脑内局灶性病变的患者病灶邻近的重要功能区行 fcMRI 研究,得出“脑内单发的病变对 fcMRI 影响的效果极小,患者 fcMRI 结果与正常受试者类似”的结论。本组结果显示,运动皮层附近的肿瘤可对 fcMRI 结果产生一定的影

响;而且与不同侧半球 M1 区功能连接脑区的范围并不一致。这与 Quigley 等^[13]的结果不一致。笔者认为可能的原因是肿瘤与主运动皮层的距离远近、运动皮层的受累程度与皮层功能出现代偿,以及大脑功能区之间连通性改变的程度有关。因此,所选病例累及功能区及运动路径程度的不同可能是造成本组结论与 Quigley 等^[13]结论不完全一致的原因。

4. 脑肿瘤所致大脑运动功能重组的推论及机制探讨:笔者应用 fcMRI 新技术,考察中央沟附近脑肿瘤患者脑功能联络的改变,分析病损对运动功能重组的影响,同时结合 fMRI 结果进行分析,为理解肿瘤所致运动功能重组的机制提供新的实验依据。

肿瘤组 fcMRI 结果显示两侧 M1 区所联络的脑区明显不一致,与正常受试者“两侧联络脑区区域一致”的结果截然不同。显然,运动皮层附近的肿瘤对参与运动的各区域之间的神经网络产生了显著的影响。肿瘤侧受损的皮层显示了与双侧大脑半球运动相关区域更为广泛的联系,这与同组患者 fMRI 研究显示肿瘤导致大脑运动功能重组的结果互为佐证。由此笔者同意以下推论:功能区的重组可能是由于运动性传导通路的受损而致运动功能路径重组或潜在的运动路径补偿性开放^[14-17]。

笔者根据上述理论试图解释肿瘤患者运动功能区的重组机制如下:(1)在肿瘤患者的 fcMRI 中,非肿瘤侧 M1 区所连接的脑区范围与正常组类似,这说明该侧半球运动相关皮层及运动相关路径正常;而在肿瘤侧半球中,肿瘤累及了运动相关皮层或导致运动传导通路受损,则势必造成该侧半球所联络的区域减少,这与 fcMRI 结果中所示的非肿瘤侧 M1 区在肿瘤侧半球内与其功能连接脑区的范围与对侧半球相比明显减少的结果一致。(2)基于肿瘤半球 M1 区种子体素生成的 fcMRI 显示,肿瘤侧 M1 区显示了较正常受试者更为广泛的功能连接区;这可以解释为运动功能路径重组或潜在补偿性运动路径的开放;特别是肿瘤侧半球在任务相关 fMRI 明显缩小的 M1 区与对侧半球的主运动区明显相关,这一点与 fMRI 实验中,肿瘤侧半球所对应的手做对指运动时可见正常侧 M1 区代偿性激活的结果完全一致。这提示肿瘤侧 M1 区支配对侧手运动的路径部分或全部损坏所致正常侧半球 M1 区支配该手的潜在补偿性运动路径的开放。fcMRI 结果为运动皮层功能的重组机制提供了最为直观的证据。

对运动功能的重组研究显示,存在 2 种不同的

与肿瘤患者皮层可塑性有关的功能重组形式。第 1 种是皮层激活从肿瘤侧半球(执行运动任务手对侧)皮层转移到非肿瘤侧(执行运动任务手同侧)半球的神经簇。第 2 种与功能重组相关的激活区可能位于中央沟附近肿瘤周围紧邻的神经元,根据笔者的观察第 1 种重组的形式更为明显。这 2 种重组机制可能存在不同的但尚未明确的关系。重组的形式可能与神经的损伤和自发性恢复有关^[18]。总之,fcMRI 新技术的应用为考察中央沟附近脑肿瘤患者脑功能联络的改变及运动功能的重组提供了新的研究途径,同时为它理解肿瘤所致运动功能重组的机制提供了可靠的依据。

5. fMRI 与 fcMRI 的区别及其临床价值: fMRI 可用于定位执行任务或刺激时所致的血流量增长的区域,而 fcMRI 则用来发现那些在基础脑血流同步振动的功能上相互联络的脑区。当大脑处于病理状态时,受累脑区神经细胞的功能及所参与的神经网络都将受到影响。fcMRI 技术通过发现各脑区之间的联系,能够更全面地评估病理状态下脑结构的改变^[19-21]。

综上所述,fcMRI 为揭示人脑的功能网络及认知任务时功能网络的调整提供了新的途径,尤其是在临床领域对患者的研究有巨大的潜力和很强的实用价值,成为 MRI 研究的热点之一,已经有越来越多的研究者深入该领域探索。

参 考 文 献

[1] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *AJNR*, 2000, 21:1636-1644.

[2] Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain. *Magn Reson Med*, 1995, 34:537-541.

[3] Logothetis NK, Pauls J, Augath M, et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature*, 2001, 412: 150-157.

[4] Lowe MJ, Mock BJ, Sorenson JA. Functional connectivity in single and multislice echoplanar imaging using resting state fluctuations. *Neuroimage*, 1998, 7:119-132.

[5] Xiong J, Parsons LM, Gao JH, et al. Interregional connectivity to

primary motor cortex revealed using MRI resting state images. *Hum Brain Mapping*, 1999, 8:151-156.

- [6] Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, et al. Analysis of fMRI time series revisited. *Neuroimage*, 1995, 2:45-53.
- [7] Gray CM, Konig P, Engel AK, et al. Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization, which reflects global stimulus properties. *Nature*, 1989, 338: 334-337.
- [8] Horwitz B. Functional interactions in the brain: use of correlation between regional metabolic rates. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1991, 11: A114-A120.
- [9] Wada Y, Nanbu Y, Jiang ZY, et al. Interhemispheric EEG coherence in never-medicated patients with paranoid schizophrenia: analysis at rest and during photic stimulation. *Clin Electroencephalography*, 1998, 29:170-176.
- [10] Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in "resting-state" data. *AJNR*, 2001, 22: 1326-1333.
- [11] Biswal B, Hudetz AG, Yetkin FZ, et al. Hypercapnia reversibly suppresses low-frequency fluctuations in the human motor cortex during rest using echo-planar MRI. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1997, 17:301-308.
- [12] Jiang TZ, He Y, Weng XC, et al. Modulation of functional connectivity during the resting state and the motor task. *Hum Brain Mapp*, 2004, 22: 63-71.
- [13] Quigley M, Cordes D, Wendt G, et al. Effect of focal and nonfocal cerebral lesions on functional connectivity studied with MR imaging. *AJNR*, 2001, 22:294-300.
- [14] Feydy A, Carlier R, Brami AR, et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke*, 2002, 33:1610-1617.
- [15] Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation: the Willis lecture. *Stroke*, 2000, 31:223-230.
- [16] Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke*, 1997, 28: 2518-2527.
- [17] Musso M, Weiller C, Kiebel S, et al. Training-induced brain plasticity in aphasia. *Brain*, 1999, 122:1781-1790.
- [18] Jones TA, Schallert T. Use dependent growth of pyramidal neurons after neocortical damage. *J Neurosci*, 1994, 14: 2140-2152.
- [19] Quigley M, Cordes D, Turski P, et al. Role of the corpus callosum in functional connectivity. *AJNR*, 2003, 24:208-212.
- [20] Lowe MJ, Phillips MD, Lurito JT, et al. Multiple sclerosis: low-frequency temporal blood oxygen level-dependent fluctuations indicate reduced functional connectivity initial results. *Radiology*, 2002, 224:184-192.
- [21] Li SJ, Li Z, Wu G, et al. Alzheimer disease: evaluation of a functional MR Imaging index as a marker. *Radiology*, 2002, 225: 253-259.

(收稿日期:2007-11-20)

(本文编辑:隋行芳)