

肌萎缩侧索硬化症患者大脑运动皮层的功能 MRI 研究

韩静 马林 娄昕 于生元 李德军

【摘要】 目的 研究肌萎缩侧索硬化症(ALS)患者顺次对指运动时脑部运动皮层的血氧水平依赖(BOLD)功能MRI(fMRI)变化。方法 对15例临床确诊及拟诊为ALS的患者(ALS组)和15名年龄、性别相匹配的健康志愿者(对照组)进行BOLD MR扫描。所有受试者均为右利手,无其他疾病,近期末服用过影响神经系统功能的药物,受试者进行频率为1~2次/s的顺次对指运动。使用3.0 T MR机获取梯度回波-回波平面成像(GRE-EPI)序列功能图像。所得数据采用统计参数图(SPM)2软件进行分析。激活脑区体积的比较采用t检验。结果 2组在完成相同运动任务时均有激活的脑区包括:双侧主感觉运动皮层(PSM)、双侧运动前区(PA)后部、双侧辅助运动区(SMA)、对侧外下运动前区(ILPA)、双侧顶叶区(PAR)和同侧小脑半球。ALS组激活体积较对照组激活体积明显增大的区域包括:双侧PSM及双侧PA后部[右手同侧激活:ALS组为(924.5 ±141.1) mm³,对照组为(829.9 ±98.4) mm³ (P=0.05);右手对侧激活:ALS组为(9143.8 ±702.8) mm³,对照组为(8638.8 ±506.4) mm³ (P<0.05);左手同侧激活:ALS组为(1162.5 ±357.4) mm³,对照组为(902.5 ±184.2) mm³ (P<0.05);左手对侧激活:ALS组为(8255.2 ±870.2) mm³,对照组为(5934.6 ±616.4) mm³ (P<0.05)]、双侧SMA[右手双侧激活:ALS组为(6564.3 ±720.6) mm³,对照组为(4710.7 ±416.3) mm³ (P<0.05);左手双侧激活:ALS组为(6970.5 ±961.8) mm³,对照组为(3688.9 ±672.3) mm³ (P<0.05)]及同侧小脑半球[右手同侧激活:ALS组为(2720.0 ±1154.2) mm³,对照组为(254.3 ±84.4) mm³ (P<0.05);左手同侧激活:ALS组为(4794.4 ±1237.0) mm³,对照组为(1689.0 ±719.6) mm³ (P<0.05)]。ALS组额外激活的区域包括:同侧ILPA、对侧小脑半球及双侧内囊后肢。结论 ALS组与对照组完成相同运动模式所激活的脑区相似,但ALS组激活的区域有所增加。ALS患者激活增大的脑区可能为功能重组,额外激活的脑区则可能为功能代偿。

【关键词】 肌萎缩侧索硬化; 磁共振成像

Blood oxygenation level dependent functional MRI study on the changes of motor cortex in patients with amyotrophic lateral sclerosis HAN Jing*, MA Lin, LOU Xin, YU Sheng-yuan, LI De-jun.

* Department of Radiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China * (Present address: Department of Neuroradiology, Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China)

Corresponding author: MA Lin, Email: cjr.malin@vip.163.com

【Abstract】 Objective To study the changes of motor cortex in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) while executing sequential finger tapping movement by using blood oxygenation level dependent (BOLD) functional MRI. Methods Fifteen patients with definite or probable ALS and 15 age and gender matched normal controls were enrolled in the BOLD study, and all the subjects were right-handed with no other diseases or any recent medication history. A 3.0 T MR scanner was employed and gradient echo EPI (GRE-EPI) sequence was used to acquire the functional images. Subjects executed sequential finger tapping movement at a frequency of 1—2 Hz during a block design task. fMRI data were analyzed by using statistical parametric mapping (SPM) 2. Volume of activated brain areas was compared with the use of a Student's t-test. Results Bilateral primary sensorimotor cortex (PSM), bilateral posterior aspect of premotor area (PA), bilateral supplementary motor area (SMA), contralateral inferior lateral premotor area

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30470512)

作者单位:100853 北京,解放军总医院放射科[韩静(现在天津环湖医院神经影像科,300060)、马林、娄昕],神经内科(于生元),医学工程中心(李德军)

通信作者:马林,Email:cjr.malin@vip.163.com

(ILPA), bilateral parietal region (PAR), and ipsilateral cerebellum showed activation in both ALS patients and normal controls when executing the same motor task. The activation areas in bilateral PSM and bilateral posterior aspect of PA (right hand ipsilateral activation: ALS (924.5 ± 141.1) mm^3 , control (829.9 ± 98.4) mm^3 , $P = 0.05$; right hand contralateral activation: ALS (9143.8 ± 702.8) mm^3 , control (8638.8 ± 506.4) mm^3 , $P < 0.05$; left hand ipsilateral activation: ALS (1162.5 ± 357.4) mm^3 , control (902.5 ± 184.2) mm^3 , $P < 0.05$; left hand contralateral activation: ALS (8255.2 ± 870.2) mm^3 , control (5934.6 ± 616.4) mm^3 , $P < 0.05$), bilateral SMA (right hand bilateral activation: ALS (6564.3 ± 720.6) mm^3 , control (4710.7 ± 416.3) mm^3 , $P < 0.05$; left hand bilateral activation: ALS (6970.5 ± 961.8) mm^3 , control (3688.9 ± 672.3) mm^3 , $P < 0.05$), and ipsilateral cerebellum (right hand ipsilateral activation: ALS (2720.0 ± 1154.2) mm^3 , control (254.3 ± 84.4) mm^3 , $P < 0.05$; left hand ipsilateral activation: ALS (4794.4 ± 1237.0) mm^3 , control (1689.0 ± 719.6) mm^3 , $P < 0.05$) were significantly larger in ALS patients than in normal controls. Extra activation areas including ipsilateral ILPA, contralateral cerebellum and bilateral posterior limb of internal capsule were only detected in ALS patients. Conclusions Similar activation areas were seen in both groups while executing the same motor task, but the activated areas were more prominent in ALS group. The increased activation areas in ALS patients may represent neural reorganization, while the extra activation areas in ALS patients may indicate functional compensation.

【Key words】 Amyotrophic lateral sclerosis; Magnetic resonance imaging

肌萎缩侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 是一种选择性累及上、下运动神经元的神经系统变性疾病, 临床以肌无力、肌萎缩最为常见, 其发病机制目前仍不清楚。ALS 患者运动皮层的上运动神经元变性, 理论上必然会在运动皮层出现神经元活动的异常改变, 并在相关脑区产生代偿和重组。血氧水平依赖 (blood oxygenation level dependent, BOLD) MR 成像技术已广泛应用于神经系统的基础和临床研究, 可以无创性地对受累运动皮层及相关脑皮层的改变进行检测和评价, 可能发现有关皮层活动的变化规律。本研究拟通过 ALS 患者手指对指运动, 在 BOLD 图像中显示 ALS 患者运动相关皮层的变化, 了解其皮层代偿和重组的规律, 这将有助于加深对 ALS 患者皮层功能变化的认识, 为研究该疾病提供更多的信息。

资料与方法

1. 研究对象: 15 例经解放军总医院神经内科确诊或拟诊的 ALS 患者 (ALS 组), 均符合文献 [1] 标准 (即根据上、下运动神经元受累或损害的区域数目将 ALS 分为确诊、拟诊、可能、可疑等 4 个诊断等级, 本组 15 例中确诊 10 例, 拟诊 5 例), 其中男 6 例, 女 9 例; 年龄 30 ~ 62 岁, 平均 (51 ± 10) 岁; 病程 6 ~ 48 个月, 平均 13 个月。所有研究对象均除外其他神经系统器质性病变, 近期末进行任何药物治疗。对照组为 15 名年龄、性别相匹配的健康志愿者 (对照组), 男 7 名, 女 8 名; 年龄 37 ~ 60 岁, 平均 (49 ± 7) 岁; 近期末服用过影响神经系统的药物。根据中国人利手分类标准^[2], 所有入选者均为右利

手。所有志愿者均填写知情同意书。

2. 仪器设备: 使用 3.0 T 超导 MR 机 (GE Medical System), 梯度场 40 mT/m, 梯度切换率 $150 \text{ mT} \cdot \text{m}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$, 标准正交头颅线圈。

3. 图像采集: 15 例患者和 15 名志愿者均行常规头部横断面扫描。BOLD 成像采用梯度回波-回波平面成像 (GRE-EPI) 序列 (TR 3000 ms, TE 35 ms, 反转角 90°), 获取与前联合-后联合 (AC-PC) 线平行的从头顶至枕骨大孔的 36 层横轴面图像, 层厚 3.0 mm, 层间距 0.5 mm, 视野 (FOV) $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 矩阵 64×64 , 激励次数 (NEX) 1 次; 每层采集 70 帧, 共采集 2520 幅图像 (36 层 \times 70 帧); 最初 12 s 采集的 144 幅 (36 层 \times 4 帧) 图像在重组时去除; BOLD 序列采集时间为 222 s。

使用三维 (3D) 快速扰相梯度回波 (fast spoiled gradient echo, FSPGR) 序列采集全脑解剖图像, 与 AC-PC 线平行覆盖全脑扫描 96 层, TR 9 ms, TE 14 ms, 反转角 20° ; 层厚 1.3 mm, 层间距 0 mm, FOV $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 矩阵 352×224 , NEX 1 次, 扫描时间 305 s。

4. 试验设计与实施: 受试对象首先练习在提示下完成双手的对指运动, ALS 组和对照组均以能够完成频率为 1 ~ 2 次/s 的对指动作为入选标准, 肌肉萎缩明显而无法完成者被除外。提示者通过轻拍受试对象的小腿胫骨面, 指示起始与停止拇指与其他 4 指的顺序对指运动。试验采用组块设计, 即静止-运动-静止-运动-静止-运动-静止共 7 个组块。每个组块持续 30 s; 试验时受试者取仰卧位, 头部固定, 双手自然平放于身体两侧, 分别完成左、右侧的

对指运动; 动作要求: 拇指与其他手指对指时, 幅度及频率(1~2次/s)一致, 静止期间受试者静息不动。整个试验过程均由同一提示者采用相同的轻拍力度提示完成。

5. 图像后处理: 原始资料传输至 PC 机, 采用统计参数图(statistical parametric mapping, SPM) 2 软件(Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) 进行数据分析。首先对功能图像进行头动校正和图像配准, 然后进行空间标准化和平滑处理, 再对 3D 全脑结构图进行头动校正和空间标准化, 并使两者图像匹配、叠加, 生成统计参数图, 获得每个激活区域的 Talairach 坐标值, 采用 Talairach Daemon Client 软件进行脑区定位。对每个感兴趣区(ROI)精确定位后, 计算每个激活区的体素, 然后进行各种差异检测(平均激活体积, 单位: mm^3 。各激活区中心点的 Talairach 坐标, X 轴: 从左到右; Y 轴: 从前到后; Z 轴: 从上到下。坐标单位: mm)。

6. 统计学方法: 激活脑区体积的比较采用 SPSS 11.5 软件, 进行 t 检验, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. ALS 组与对照组激活脑区体积测量及统计分析结果: 见表 1。

2. 对照组顺次对指运动激活脑区情况: 15 名对照组激活的脑区包括双侧主感觉运动皮层(primary

sensorimotor cortex, PSM) (即中央前、后回, BA1~4)、双侧运动前区(premotor area, PA) 后部(即中央前回, BA6 后部)、双侧辅助运动区(supplementary motor area, SMA) (即中央前回内侧及扣带回, BA6 内侧、BA24、32)、对侧外下运动前区(inferior lateral premotor area, ILPA) (即 BA6 外下部)、双侧顶叶区(parietal region, PAR) (即顶下小叶, BA40) 和同侧小脑半球(图 1, 2)。

3. ALS 组顺次对指运动激活脑区情况: 上述对照组所激活的脑区在 15 例 ALS 组患者均可见激活(图 3, 4), 但 ALS 组部分脑区激活范围较对照组有所增大, 包括双侧 PSM 及双侧 PA 后部、双侧 SMA 和同侧小脑半球($P < 0.05$)。另外, ALS 组还激活了额外的脑区, 包括同侧 ILPA(图 5)、对侧小脑半球(图 6) 及双侧内囊后肢(图 7)。

讨 论

脑损伤后功能恢复有限, 其主要原因是神经元再生较困难。神经功能恢复的具体生理机制尚不明确, 目前认为可能的机制包括 2 部分: (1) 神经结构重组, 即建立新的突触联系和神经通路, 替代损害结构而行使功能; (2) 神经功能代偿, 即利用其他脑区(平时只部分参与或根本不参与受损功能的脑区) 来代偿已受损的神经功能, 而不必建立新的突触及通路。明确功能恢复的形式, 对于疾病治疗及康复都具有很重要的理论意义和实用价值。

表 1 各脑区被左、右手运动激活时体积在 ALS 组(15 例) 与对照组(15 例) 测量结果的比较(mm^3 , 珉 \pm s)

脑区	右手				左手			
	ALS 组	对照组	t 值	P 值	ALS 组	对照组	t 值	P 值
同侧主感觉运动皮层、运动前区 后部(BA1~4 和 BA6 后部)	924.5 \pm 141.1	829.9 \pm 98.4	2.08	0.05	1162.5 \pm 357.4	902.5 \pm 184.2	2.46	0.02
对侧主感觉运动皮层、运动前区 后部(BA1~4 和 BA6 后部)	9143.8 \pm 702.8	8638.8 \pm 506.4	2.19	0.04	8255.2 \pm 870.2	5934.6 \pm 616.4	8.20	0.00
双侧辅助运动区(BA6 内侧、BA24、32)	6564.3 \pm 720.6	4710.7 \pm 416.3	8.34	0.00	6970.5 \pm 961.8	3688.9 \pm 672.3	10.5	0.00
同侧外下运动前区(BA6 外下部)	512.4 \pm 137.2	—	—	—	224.8 \pm 94.0	—	—	—
对侧外下运动前区(BA6 外下部)	175.6 \pm 3.5	176.0 \pm 3.1	0.32	0.83	230.1 \pm 119.7	194.7 \pm 107.1	0.55	0.59
同侧顶叶区(BA40)	512.1 \pm 165.4	415.4 \pm 106.7	1.84	0.06	438.7 \pm 136.4	411.5 \pm 107.2	0.61	0.51
对侧顶叶区(BA40)	635.8 \pm 269.7	573.9 \pm 204.6	0.68	0.54	564.6 \pm 129.1	532.7 \pm 97.6	0.74	0.64
同侧小脑半球	2720.0 \pm 1154.2	254.3 \pm 84.4	7.97	0.00	4794.4 \pm 1237.0	1689.0 \pm 719.6	8.11	0.00
对侧小脑半球	1968.0 \pm 532.4	—	—	—	188.1 \pm 73.5	—	—	—
同侧内囊后肢	144.2 \pm 49.2	—	—	—	96.4 \pm 32.1	—	—	—
对侧内囊后肢	523.3 \pm 179.6	—	—	—	367.4 \pm 132.1	—	—	—

注: “—” 为无激活及无统计学数据; ALS: 肌萎缩侧索硬化症

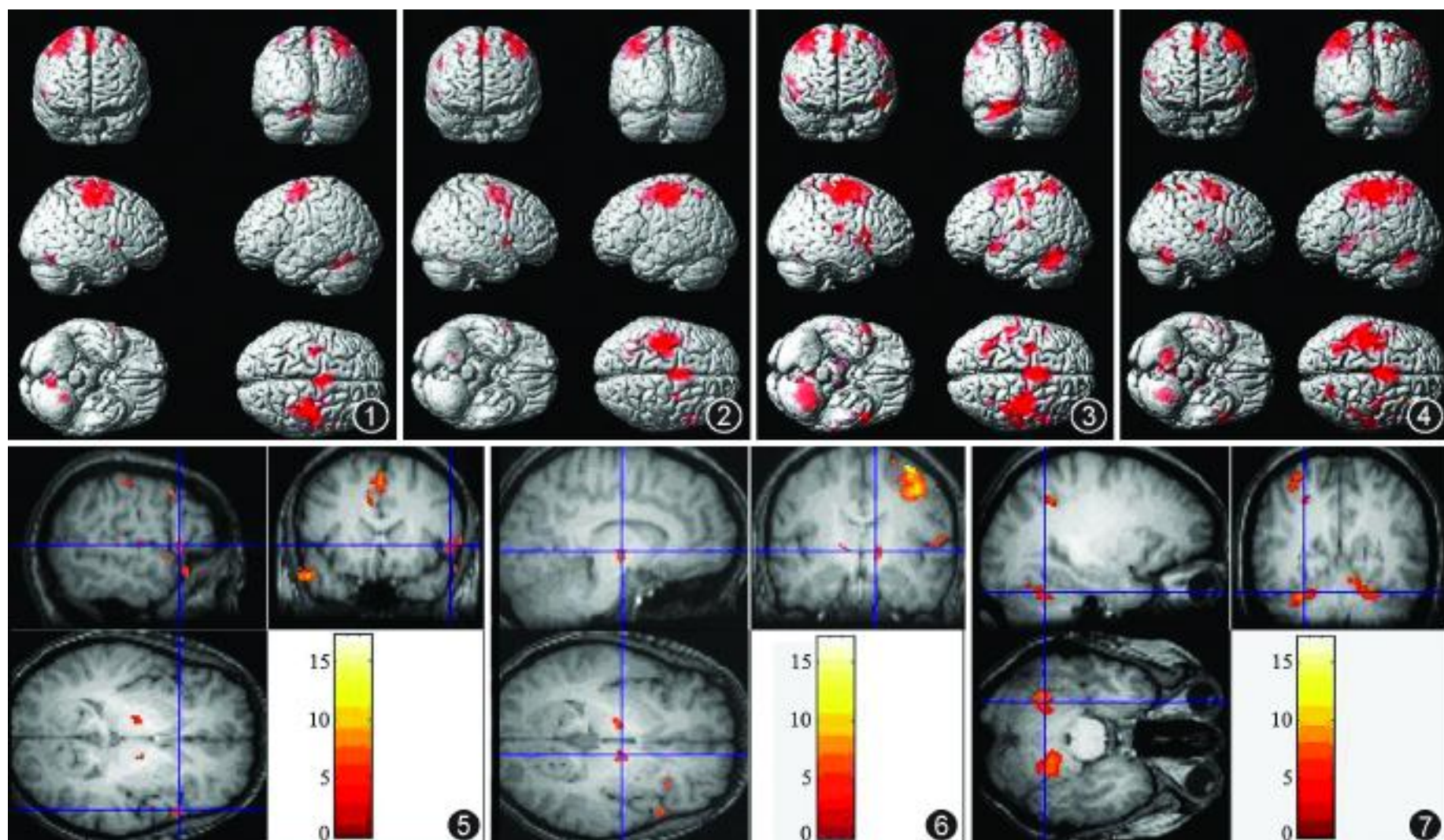


图 1 ~4 红色区域表示对指运动激活脑区。图 1 为对照组左手对指运动激活图,图 2 为对照组右手对指运动激活图,图 3 为肌萎缩侧索硬化症(ALS)组左手对指运动激活图,图 4 为 ALS 组右手对指运动激活图。图 5 ~7 十字交叉点表示激活区所在位置,右下角色柱标识 P 值。图 5 为 ALS 组同侧外下运动区(ILPA)的额外激活区,图 6 为 ALS 组对侧小脑半球的额外激活区,图 7 为 ALS 组双侧内囊后肢的额外激活区(十字交叉点为同侧激活区,对称部位可见对侧激活区)

运动系统功能行使机制复杂,不同水平的运动有不同级别的结构参与实施。在大脑水平,一个动作从计划、开始、实施到完成,需要 4 ~10 个区域的共同参与,本研究也观察到这种现象。外伤、出血、缺血、肿瘤以及其他累及中枢神经运动系统的病变所造成的脑运动功能障碍,可进行不同机制的自我修复而恢复功能。研究认为,运动系统功能重建的特点依赖于原发疾病特性^[3]。局限性脑损害后,皮质运动区,尤其是未损伤半球可以参与完成大规模的运动功能重建^[4-9]。由于 ALS 同时累及两侧半球的运动皮质区,其功能重建形式与局限性脑损害后功能重建特点是否存在差异正日益受到关注。ALS 主要导致主运动区巨 Betz 细胞和脊髓前角运动神经元的变性和死亡,相对其他疾病其累及部位局限;病变在大脑半球通常呈对称性进展且病程进展迅速,通常为 2 ~4 年;病变部位特殊,无法获得活体病理,故功能 MRI(fMRI)作为高分辨、无创、可重复和直观的研究方法,在 ALS 脑部运动区损害后功能重建研究中受到重视。

手运动 BOLD fMRI 由于具有操作简单、脑功能区激活结果明显、可靠等优势,在基础和临床研究中

得到了广泛应用^[10]。手运动脑功能研究有多种方式,多采用不同形式的单纯手部运动,也有部分研究采用自行设计的运动模型和工具,可以定量控制运动力度、幅度和速度^[11-13]。由于 ALS 患者的运动功能广泛受累,针对 ALS 的 fMRI 研究要选取适宜的运动方案,适合 ALS 患者及对照组并便于实施。笔者选取了拇指与其他各指依次对指这一相对复杂的单纯手部运动模型。采用此方案的原因包括:(1) 执行简便,受试者易于训练和掌握;(2) 激活区域明确,便于比较;(3) 避免声、光等额外刺激,降低了外界干扰;(4) 重复性好,受试者不易疲劳。不足方面包括:(1) 受试者实施力度及运动幅度精确控制较难;(2) 动作难易程度对 2 组受试者的差异难以评估及校正;(3) 所选受试者必须满足一定的条件,即能够以 1 ~2 次/s 的频率完成对指运动,部分病程较晚的 ALS 患者由于手部肌肉萎缩明显,运动功能受损严重无法完成此动作而未能入选,可能造成入选样本的偏倚。

文献报道主侧手与非主侧手 BOLD 激活区域亦存在较大差异。右利手者右手运动时,左侧大脑半球运动区激活程度较右侧半球运动区强 30 ~40 倍;

而左利手者右手运动时,左右大脑半球运动区激活程度无明显差异^[14-16]。本组所有受试者均为右利手,结果显示 ALS 组与对照组右手运动时,对侧 PSM 及 PA 后部激活区域体积分别为(9143.8 ± 702.8) mm³ 和(8638.8 ± 506.4) mm³,对侧 PAR 激活区域体积分别为(635.8 ± 269.7) mm³ 和(573.9 ± 204.6) mm³,明显大于同侧[PSM 及 PA 后部分别为(924.5 ± 141.1) mm³ 和(829.9 ± 98.4) mm³, PAR 分别为(512.1 ± 165.4) mm³ 和(415.4 ± 106.7) mm³]。与其他文献报道相似。

正常手的对指运动可激活的运动皮层主要包括双侧 PSM、PA 后部、SMA、PAR 及同侧小脑半球等。正常右利手志愿者的 BOLD 成像研究发现,兴奋激活区主要位于对侧运动区和同侧小脑,同侧运动区也可被激活^[17]。Brooks 等^[18] 研究中采用拇指-食指对指运动方案, BOLD 图像重复性好,且 2 组受试者信号的幅度一致; ALS 组 PSM、小脑激活的体积大于对照组,且激活区域前移; ALS 患者运动想象产生的激活区域也高于对照组,且有统计学意义。

本研究中 ALS 患者进行相同难度对指运动所产生的激活区存在较对照组增大、增多的现象,造成 ALS 患者运动区过量激活的生理基础是新结构重建还是原有结构的代偿尚存在争议。Konrad 等^[11] 认为主运动皮层的变性、萎缩,辅助运动区尤其是对侧皮层的代偿是建立新的运动结构的基础,在对运动皮层下结构改变的研究中,他们也得出了相同的结论^[13]。Schoenfeld 等^[12] 认为 ALS 病程通常迅速,且同时累及双侧半球,建立新的运动通路来行使功能的可能不大, ALS 患者并非通过神经结构重建来完成难度大的动作,而只是额外动用已经存在的运动通路代偿而已。本研究中所有受试者采用难易程度相同的运动,每名受试者均完整地完成了运动方案,证实 ALS 患者额外激活了同侧 ILPA、对侧小脑半球及双侧内囊后肢,即动用了已经存在的运动通路,支持额外激活区为代偿所致,而激活增大区与原运动相关区域紧密相连,建立新的突触及通道相对较为容易,即功能重组可能性较大。

目前临床疗效的判断除根据症状、临床体征外,缺乏客观评价指标。fMRI 作为一种定量的检查方法,可能会对疾病动态演变乃至疗效判断具有指导意义。

参 考 文 献

- [1] World Federation of Neurology Research Group on Neuromuscular Disease Subcommittee on Motor Neuron Disease. El Escorial World Federation of Neurology Criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci*, 1994, 124 (Suppl): 96-107.
- [2] 李心天. 中国人的左右利手分布. *心理学报*, 1983, 15: 268-275.
- [3] Weiller C, Ramsay SC, Wise RJ, et al. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol*, 1993, 33: 181-189.
- [4] Cao Y, D Olhaberriague L, Vikingstad EM, et al. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*, 1998, 29: 112-122.
- [5] Duffau H, Capelle L, Denvil D, et al. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, 74: 901-907.
- [6] Carpentier AC, Constable RT, Schlosser MJ, et al. Patterns of functional magnetic resonance imaging activation in association with structural lesions in the rolandic region: a classification system. *J Neurosurg*, 2001, 94: 946-954.
- [7] Krings T, Topper R, Willmes K, et al. Activation in primary and secondary motor areas in patients with CNS neoplasms and weakness. *Neurology*, 2002, 58: 381-390.
- [8] Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex (Review). *Annu Rev Neurosci*, 2000, 23: 393-415.
- [9] Wall JT, Xu J, Wang X. Human brain plasticity: an emerging view of the multiple substrates and mechanisms that cause cortical changes and related sensory dysfunctions after injuries of sensory inputs from the body (Review). *Brain Res Rev*, 2002, 39: 181-215.
- [10] Jovicich J, Norris DG. Functional MRI of the human brain with grase-based BOLD contrast. *Magn Reson Med*, 1999, 41: 871-876.
- [11] Konrad C, Henningsen H, Bremer J, et al. Pattern of cortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis: a functional magnetic resonance imaging study. *Exp Brain Res*, 2002, 143: 51-56.
- [12] Schoenfeld MA, Tempelmann C, Gaul C, et al. Functional motor compensation in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*, 2005, 252: 944-952.
- [13] Konrad C, Jansen A, Henningsen H, et al. Subcortical reorganization in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Brain Res*, 2006, 25: 498-512.
- [14] Mueller WM, Yetkin FZ. Functional magnetic resonance imaging of the somatosensory cortex (Review). *Neurosurg Clin North Am*, 1997, 8: 373-381.
- [15] Singh LN, Higano S, Takahashi S, et al. Comparison of ipsilateral activation between right and left handers: a fMRI study. *Neuroreport*, 1998, 9: 1861-1866.
- [16] Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, et al. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 14518-14523.
- [17] Mattay VS, Callicott JH, Bertolino A, et al. Hemispheric control of motor function: a whole brain echo planar fMRI study. *Psychiatry Research. Neuro Imaging Section*, 1998, 83: 7-22.
- [18] Brooks BR, Bushara K, Khan A, et al. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) clinical studies in ALS-paradigms, problems and promises (Review). *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord*, 2000, 1 (Suppl 2): S23-S32.

(收稿日期: 2007-11-20)

(本文编辑: 隋行芳)