

卒中后脑的可塑性及功能重组的研究的进展

张艳明¹ 宋为群^{1,2,3} 王茂斌¹

脑的可塑性(plasticity)是指神经的修饰能力,这种修饰能力是短期功能改变和长期结构改变的连续统一体。病灶周围突触的长时程增强,存活神经元纤维组织发芽,在卒中后数周内形成新的突触。一侧大脑半球卒中的患者,功能重组改变了初级感觉和运动皮质在大脑半球间的对称性。有学者利用健侧大脑半球作对照,对患侧大脑半球及与之相关的功能恢复进行了运动功能重组的评估^[1-2],神经影像学技术可以协助我们确定运动功能恢复的基线及相关任务的功能恢复情况,神经生理学技术可以对脑功能进行实时检测,同时利用这些技术可以更好地研究卒中后脑损伤的恢复情况。

我们在本文中综述了卒中后功能重组的脑功能影像学研究,上肢的运动功能可以用来作为高级功能恢复的模型,因此,我们重点集中在手和上肢功能的感觉运动恢复方面。

1 脑可塑性的生理学基础

从解剖生理学上看,初级感觉运动皮质、视觉皮质和次级感觉运动皮质都包含在感知觉中,基底神经节和丘脑传导通路对运动的计划、知觉和感觉运动的完成起了促进作用。对于运动功能的准备和运动功能的执行起主要作用的是辅助运动皮质和运动前皮质,通过皮质脊髓束来完成其他的下行传导系统的平行抑制通路,小脑的传导系统能够监测运动的输出和执行^[3-4]。初级感觉皮质将躯体感觉信息传输到初级运动皮质,通过感觉信号的传输在很大程度上调节了初级运动皮质,而且在初级运动皮质区中共同存在多重和单个传出神经的特性。

对初级运动皮质区的不同部位进行选择性的刺激可以产生相同的运动功能,因此,通过神经元网状系统控制的单个运动分布在整个初级运动皮质,此网状系统能够使重叠交错的不同肌肉皮质控制区汇集在一起,将一个皮质区分成多个肌肉的控制点且广泛的相互连接在一起。另外,肢体关节(如肩关节、肘关节、腕关节)的代表区在皮质上不只是一个,而是将临近的不同关节的靶肌肉集中在一起激活,这种方式将会产生各种各样的运动组合。多重皮质区的协作关系能够使受损功能恢复,这与多种适应性障碍可塑性的机制相一致^[3-5]。

神经元发芽或功能静息期存在突触显露的范围是有争议的,这些突触是与再学习过程中或受伤后运动输出有关^[6]。突触性能的改变很大程度上影响抑制或兴奋的范围,例如,长时程抑制和长时程增强。这些基础机制已经成为研究学习和记忆及相关皮质可塑性的基础,长时程增强可以改善突触性能,使突触传递有效性增强;这样可以解释如何汇集输出各种信号,包括皮质间连接和丘脑-皮质间连接。长时程抑制和长时程增强是突触功能改变的典型机制,经研究已证明与谷氨酸递质有关,是通过谷氨酸受体来调节的^[6]。

脑卒中后一些因素可能会促进脑功能重组,如神经元膜兴奋性的改变、抑制作用的去除、提高突触的传导、病灶周围

的 γ -氨基丁酸能抑制作用的降低和谷氨酸活性的增加。动物模型中受损的部分初级运动皮质区或人的初级感觉和运动皮质区梗死后,表现出病灶周围区域的激活,这些均表明了损伤部位周围预存、功能静息期的突触与失去抑制作用或神经网状结构与进行性激活作用无关^[1-3],运动功能的恢复可以通过锥体系统的功能重组来完成,非锥体束和皮质传出神经的作用机制还不是很清楚^[4]。初级运动皮质区外进行功能重组是一个长时间的过程,同侧初级运动皮质区可能会通过两半球间、皮质网状纤维或直接的皮质脊髓束连接来促进功能的恢复^[5]。

2 功能影像学技术在脑的可塑性研究中的应用

目前,多种影像学技术应用到脑的可塑性研究中,正电子发射计算机断层显像(positron emission tomography, PET)和功能核磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)可以描绘脑局部的血流量和连接神经纤维代谢的改变,脑电图和脑磁图可以分析脑活动的电磁现象^[6-7]。

2.1 PET, fMRI 应用于脑的可塑性研究

对患侧手功能完全恢复后的患者进行PET和fMRI,结果显示脑卒中后激活作用的模式明显不同于正常个体,内囊梗死的患者会在增加双侧运动通路的激活作用后,没有合理的涉及感觉募集和次级运动结构^[7],初级感觉运动皮质激活作用向面部皮质蔓延^[8],初级感觉运动皮质激活作用的峰值向后移动。有研究报道,皮质梗死患者会出现双侧非梗死运动相关功能区和非运动功能区的过度活动^[9],这种过度活动与梗死周围区域或大脑半球受损的运动前皮质强烈的激活作用有关。在运动网状结构激活作用中,双侧激活作用的增强会促进神经元网状结构募集,如提高注意力和耐力。脑卒中的皮质和皮质下所见到的初级运动皮质的激活作用向后和向下的蔓延可能是由于皮质脊髓束内突触显露决定的。

许多关于影像学研究报道,运动网状结构的激活能够促进神经元网状结构的募集,因此可以改变恢复激活作用的程度和模式^[8,10-12]。在对双侧大脑半球进行重复相同的任务检测时发现,患侧大脑的激活程度与降低健侧活动强度有关,这种关系可以利用偏离指数计算出运动激活作用向健侧半球偏移的程度^[10-13]。皮质下卒中患者恢复的后期,经过康复治疗组的试验组患者整个大脑半球或初级感觉运动皮质的偏离指数与对照组比较差异有显著性,试验组患者健侧半球有突触的激活,对照组保存了大脑半球间的平衡,患者在恢复的过程中激活作用移向患侧大脑半球。

Calautti等^[10]对皮质下卒中患者的运动功能改变与偏离

1 首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053

2 教育部神经变性病重点实验室

3 通讯作者:宋为群(首都医科大学宣武医院康复医学科,北京,100053)

作者简介:张艳明,男,主治医师

收稿日期:2007-04-17

指数改变之间的关系进行了评估。在PET扫描的过程中,通过快速的对指活动来研究激活作用,利用快速对指活动的最大频率来评估运动功能,结论是偏离指数在很大程度上与运动恢复有关,激活作用向健侧大脑半球偏移的越多,恢复的就越差。卒中大鼠模型纵向的fMRI研究表明,功能恢复是由于受损周围神经网络的逐渐再生和神经元的募集导致的^[14]。Small等^[12]报道了激活作用移向患侧大脑半球与提高功能恢复之间存在非线性关系^[10]。虽然偏离指数作为评估患侧与健侧大脑半球之间激活作用的平衡是有益的,但是对于激活作用的实际程度或在激活群体中的意义并没有给出任何信息。Fernandez等^[15]在对言语功能的研究中使用了加权的偏离指数,这种方法应用在脑卒中后运动功能恢复中也是很有意义的。有研究显示,在功能恢复期,运动皮质前区对运动系统的功能重组起到关键性作用,它不但是运动的选择和准备,而且连接了躯体感觉运动皮质,并促成了皮质脊髓束的传导^[8]。

2.2 经颅磁刺激 (transcranial magnetic stimulation, TMS) 和脑磁图应用于脑的可塑性研究

通过TMS和脑磁图可以观察到脑卒中后初级感觉和运动皮质功能的重组。手指运动能力全部恢复的患者,在恢复的早期应用TMS技术可以引起上肢近端和远端肌肉的反应,除了皮质脊髓束的兴奋性和传导性异常外,还可以很清楚的看到患侧和健侧大脑半球中手运动区的不对称^[16],健侧大脑半球短暂的超兴奋性是显示可塑性功能重组重要的预后指标^[5]。TMS可以提高神经系统的兴奋性、降低突触传导的阈值,使原来不活跃的突触变为活跃的突触,从而形成新的传导通路,能促进突触生成和皮质功能重建,从而达到运动功能康复的目的。TMS还可以引起局部脑血流量及血流速度增加,改善脑梗死后缺血半暗带。卒中后2周的患者中,健侧大脑的抑制作用是由于 γ -氨基丁酸能活性降低导致的,由于经胼胝体纤维受损或是在日常活动中过度使用健侧上肢导致大脑半球间抑制调节缺失。在发病开始伴有部分运动缺陷或运动快速恢复的患者,会出现患侧大脑半球中皮质内抑制作用降低的情况,皮质失抑制快速改善机制可能与同侧未交叉的皮质脊髓束的数量或细微的作用(神经元失能)有关^[1]。对于病程持续时间长和恢复差的患者来说,皮质内抑制作用不支持健侧大脑半球中运动皮质超兴奋性功能^[16]。

利用TMS对运动功能的纵向研究表明,卒中后健侧大脑半球的反应与正常个体没有差异,然而,在对部分恢复而有潜在的进行性临床改善的患者随访期间,患侧大脑半球反应的变化是有意义的^[18]。一般来说,在急性期,运动功能的反应越明显,可以判断预后越好,还有学者报道了在患侧大脑半球的感觉运动皮质的功能重组可以持续到卒中后的3—4个月^[14,6,12]。感觉缺失的恢复在临床效果中起到了很重要的作用,因为强烈的感觉调节明显地从皮肤的流量影响靶肌肉在皮质代表区的大小^[15]。利用新的刺激物对大脑进行刺激,通过记录脑的电磁反应(躯体感觉诱发区)来评估感觉恢复的进程;利用计算机处理的方法,通过背景、脑自发电磁活动来区别这些躯体感觉诱发区,可以测量他们的变幅、潜伏期和形态学变化。在卒中的患者中,刺激患侧的正中神经和刺激两个

手的拇指和小指后,在脑的一侧顶叶可以记录到躯体感觉诱发区^[14,16]。

对一侧大脑初次发生卒中的患者研究中,记录到躯体感觉诱发区大脑半球间信号强度有63%的不对称;在皮质受损后,患侧与健侧大脑半球相比较几乎80%的成对偶极子在加强信号强度方面是不对称的^[13],据脑磁图和MRI研究表明,所有可以识别的偶极子都在受损区的外面,这样在拇指外侧区、小指内侧区与正中神经区之间的手感觉区中可以建立标准的按躯体分类的模型。在异常病例中手的感觉区蔓延的平均程度皮质下受损组是 $39\pm 7\text{mm}$,皮质受损组 $27\pm 7\text{mm}$,健康对照组是 $16\pm 5\text{mm}$ 。通过分析对照组交互相关系数的测验,两大脑半球间感觉诱发区外形上的差异是极微小的,发现60%病例的波形极度不对称,结合偶极子向正常范围外侧空间的移动,皮质下受损比皮质受损更常见^[9]。一般而言,初级感觉运动皮质外周功能重组的程度越大,临床恢复的效果就越差^[17],纵向功能影像学研究的结果支持这个结论,最好的效果是受损附近皮质区的活性复原,而健侧大脑半球持续的激活作用会影响患侧大脑的可塑性及功能重组^[18]。

3 康复治疗对脑功能重组的影响

卒中后可塑性的改变是由于患侧大脑组织的自然恢复或治疗干预导致的。在康复治疗过程中,可以利用不同的技术来评估各种干预的影响^[19]。强制性训练是治疗干预技术的一种,在进行强制性训练之前,患侧大脑半球的运动皮质有少量的运动输出波图,治疗后运动输出波增加了近40%,这些改变与临床症状明显的改善有关,推测这是训练过程中增加了患侧上肢的使用和减少了健侧上肢使用导致的,治疗后运动映射中心向中侧移动表明了脑区的复原,在对动物的脑磁图研究中获得类似的结果^[11,14]。PET和fMRI两方面的研究表明,主动和被动的特定康复治疗程序都可以诱导脑激活模式的改变,在成年人患侧脑中的可塑性是可以加工处理的^[20]。皮质下卒中的患者经过3周的强化康复治疗后,患侧大脑半球中初级感觉运动皮质的激活程度明显增加^[21]。慢性期的脑卒中患者进行患侧上肢强化训练可以逆转激活作用的模式,在健侧大脑半球中初级运动皮质的激活作用改变成患侧大脑半球的激活作用,同时伴随手和手指控制能力的明显改善^[23]。这个研究结果的临床意义在于,在患侧大脑半球中,被动运动对感觉运动皮质的影响与主动运动是相似的,卒中急性期的被动运动治疗能提高治疗效果;在卒中的慢性期,主动运动能够逆转适应性障碍的脑功能重组。

脑的功能影像学方法已经在一些研究中得到了广泛的应用。卒中后有失语和严重的右侧瘫痪的患者中,他们在12个月内运动功能得到了很好的恢复,fMRI、TMS和脑磁图研究都发现,在患侧大脑半球中的感觉运动区出现了不对称的扩大和后移^[15]。伴有患侧大脑半球组织不对称的患者,在进行正中神经刺激的过程中fMRI和脑磁图表现出了显著的相关性。然而,通过记录到患侧大脑半球感觉诱发区的一些病例中对正中神经进行刺激没有出现fMRI激活作用相应的反应^[17],这表明脑卒中中可能会影响产生fMRI血氧水平依赖信号的神经血管吻合,因此电生理学的技术和血氧相关技术的结

合是很有意义的^[23]。

4 结论

神经可塑性的研究表明,环境刺激的输入有助于受损后脑组织可塑成形^[23]。影像学的研究表明,卒中后运动功能的恢复与在特定脑组织结构中激活模式逐渐改变是相关的,手的感觉运动区在半球间不对称的改变对卒中后脑功能重组的评估具有一定意义^[24-27]。TMS和脑磁图能检测感觉运动区的重塑形情况,能够提供脑组织的二维图形,利用脑的数学模型,通过脑磁图技术可以描绘出神经元发生器的三维空间特征。利用一些客观的方法来评估大脑对物理刺激(如TMS)或感觉输入(如对手和手指的电刺激)的反应情况^[25-27]。

参考文献

- [1] Rossini PM. Brain redundancy: responsivity or plasticity [J]. *Ann Neurol*,2001, 48: 128—129.
- [2] Taub E, Uswatte G, Elbert T. New treatments in neurorehabilitation founded on basic research [J]. *Nat Rev Neurosci*,2002,3: 228—233.
- [3] Elbert T, Heim S. A light and a dark side [J]. *Nature*, 2001,411: 139.
- [4] Johansson BB, Belichenko PV. Neuronal plasticity and dendritic spines: effect of nvironmental enrichment on intact and postischemic rat brain[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*,2002, 22: 89—96.
- [5] Biernaskie J, Corbett D. Enriched rehabilitative training promotes improved forelimb motor function and enhanced dendritic growth after focal ischemic injury [J]. *J Neurosci*,2001, 21: 5272—5280.
- [6] Logothetis NK, Pauls J, Augath M,et al. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal [J]. *Nature*, 2001,412: 150—157.
- [7] Johansen-Berg H, Rushworth MF, Bogdanovic MD, et al. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 14518—14523.
- [8] Calautti C, Leroy F, Guincestre JY,et al. Dynamics of motor network overactivation after striatocapsular stroke: a longitudinal PET study using a fixed-performance paradigm [J]. *Stroke*, 2001,32: 2534—2542.
- [9] Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H,et al. Functional MRI detects posterior shifts in primary sensorimotor cortex activation after stroke: evidence of local adaptive reorganization [J]? *Stroke*,2001,32: 1134—1139.
- [10] Calautti C, Leroy F, Guincestre JY,et al. Sequential activation brain mapping after subcortical stroke: changes in hemispheric balance and recovery[J]. *Neuroreport*, 2001, 12: 3883—3886.
- [11] 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: 1610—1617.
- [12] 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: 1544—1557.
- [13] Carey JR, Kimberley TJ, Lewis SM, et al. Analysis of fMRI and finger tracking training in subjects with chronic stroke[J]. *Brain*,2002,125: 773—788.
- [14] Dijkhuizen RM, Ren J, Mandeville JB, et al. Functional magnetic resonance imaging of reorganization in rat brain after stroke[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2001,98: 12766—12771.
- [15] Fernandez G, de Greiff A, von Oertzen J, et al. Language mapping in less than 15 minutes: realtime functional MRI during routine clinical investigation [J]. *Neuroimage*,2001,14: 585—594.
- [16] Shimizu T, Hosaki A, Hino T, et al. Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke[J]. *Brain*,2002,125: 1986—1907.
- [17] Rossini PM, Tecchio F, Pizzella V, et al. Interhemispheric differences of sensory hand areas after monohemispheric stroke: MEG/MRI integrative study [J]. *Neuroimage*,2001, 14: 474—485.
- [18] Alagona G, Delvaux V, Gérard P, et al. Ipsilateral motor responses to focal transcranial magnetic stimulation in healthy subjects and acute-stroke patients[J]. *Stroke*,2001,32: 1304—1309.
- [19] Levy CE, Nichols DS, Schmalbrock PM,et al. Functional MRI evidence of cortical reorganization in upper-limb stroke hemiplegia treated with constraint-induced movement therapy[J]. *Am J Phys Med Rehabil*,2001,80: 4—12.
- [20] Johansen-Berg H, Dawes H, Guy C,et al. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy[J]. *Brain*,2002,125: 2731—2742.
- [21] Nelles G, Jentzen W, Jueptner M,et al. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography[J]. *Neuroimage*,2001,13: 1146—1154.
- [22] Bundo M, Inao S, Nakamura A, et al. Changes of neural activity correlate with the severity of cortical ischemia in patients with unilateral major cerebral artery occlusion [J]. *Stroke*,2002,33: 61—66.
- [23] Bavelier D, Neville NJ. Cross-modal plasticity: where and how [J]. *Nature Rev Neurosci*,2002,3: 443—452.
- [24] Fregni F, Boggio PS, Mansur CG,et al. Transcranial direct current stimulation of the unaffected hemisphere in stroke patients[J]. *Neuroreport*,2005,16:1551—1555.
- [25] Takeuchi N, Chuma T, Matsuo Y,et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke[J]. *Stroke*,2005,36:2681—2686.
- [26] Mansur CG, Fregni F, Boggio PS, et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients[J]. *Neurology*,2005,64:1802—1804.
- [27] Murase N, Duque J, Massocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke[J]. *Ann Neurol*,2004,55:400—409.

向康复科医师推荐

——《骨科临床检查图解》(第5版)

近年来,骨关节创伤患者日益增多,术后的康复越来越受到患者的重视,骨关节康复医师的需求也越来越多。体格检查和阅读X线片是骨关节康复医师的基本功。然而国内系统介绍骨科检查的书籍并不多。《骨科临床检查图解》就是一本以图解的形式专论骨科临床检查的专著。全书共13章,第一二章为骨科检查的一般原则和四肢周围神经的检查,其他11章分别介绍了颈、肩、肘、腕、手、胸腰椎、髋、膝、胫骨、踝、足的检查技术。每个章节一般首先介绍该部位常见骨科疾病的特点,然后采用图解与简单文字介绍相结合的方式,按骨科常用的望、触、动诊的顺序讲解体格检查,最后介绍常见的正常和异常X线片。以上3个部分前后呼应、编排新颖、逻辑性强。其突出的特点是图文并茂、系统讲解,易于读者理解、记忆和掌握各种骨科体格检查的要点及相应的临床意义。另外,本书对正常和异常X线片及图示的讲解,也有助于读者提高阅读X线片的能力。

该书由山东科学技术出版社最新出版,16开,精装,310页,定价68元,全国各新华书店及医药卫生书店销售。