

而与其相连接的白质纤维束并未出现异常的病理机制。这提示在对精神分裂症的治疗上应把着力点更多的放在皮质结构及功能的恢复上,而非白质结构。

综上所述,在本研究中,笔者比较了首发未用药精神分裂症患者和健康对照之间白质纤维束及皮质结构的异常改变,发现精神分裂症患者存在灰白质结构多区域的异常改变,并且两者具有相关性。笔者认为白质纤维束的异常改变是由皮质结构的异常引起的,皮质异常可能是精神分裂症发病首要的神经病理机制。本研究也有一定的局限性,首先笔者未能分析精神分裂症患者的认知测量评分与脑结构改变的相关性。其次,本研究未涉及精神分裂症患者灰白质结构的随访观察,这有待于今后的进一步研究。

参考文献

- 1 Lee SH, Kubicki M, Asami T, *et al.* Extensive white matter abnormalities in patients with first - episode schizophrenia: a diffusion tensor imaging (DTI) study [J]. *Schizophrenia Research*, 2013, 143 (2): 231 - 238
- 2 Rimol LM, Nesvåg R, Hagler Jr DJ, *et al.* Cortical volume, surface area, and thickness in schizophrenia and bipolar disorder [J]. *Biological Psychiatry*, 2012, 71 (6): 552 - 560
- 3 Pettersson - Yeo W, Allen P, Benetti S, *et al.* Dysconnectivity in schizophrenia: where are we now? [J]. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2011, 35 (5): 1110 - 1124
- 4 Bassar PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging [J]. *Biophysical Journal*, 1994, 66 (1): 259 - 267
- 5 Smith SM, Jenkinson M, Johansen - Berg H, *et al.* Tract - based spatial statistics: voxelwise analysis of multi - subject diffusion data [J]. *Neuroimage*, 2006, 31 (4): 1487 - 1505
- 6 Ellison - Wright I, Bullmore E. Meta - analysis of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia [J]. *Schizophrenia Research*, 2009, 108 (1): 3 - 10
- 7 Vestergaard M, Madsen KS, Baaré WFC, *et al.* White matter microstructure in superior longitudinal fasciculus associated with spatial working memory performance in children [J]. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 2011, 23 (9): 2135 - 2146
- 8 Ashtari M, Cervellione KL, Hasan KM, *et al.* White matter development during late adolescence in healthy males: a cross - sectional diffusion tensor imaging study [J]. *Neuroimage*, 2007, 35 (2): 501 - 510
- 9 Pujol N, Penadés R, Rametti G, *et al.* Inferior frontal and insular cortical thinning is related to dysfunctional brain activation/deactivation during working memory task in schizophrenic patients [J]. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2013, 214 (2): 94 - 101
- 10 Domesick VB. The fasciculus cinguli in the rat [J]. *Brain Research*, 1970, 20 (1): 19 - 32
- 11 Taylor KS, Seminowicz DA, Davis KD. Two systems of resting state connectivity between the insula and cingulate cortex [J]. *Human Brain Mapping*, 2009, 30 (9): 2731 - 2745
- 12 Orlicac F, Naveau M, Joliot M, *et al.* Links among resting - state default - mode network, salience network, and symptomatology in schizophrenia [J]. *Schizophrenia Research*, 2013, 148 (1): 74 - 80
- 13 White T, Andreasen NC, Nopoulos P, *et al.* Gyrfication abnormalities in childhood - and adolescent - onset schizophrenia [J]. *Biological Psychiatry*, 2003, 54 (4): 418 - 426
- 14 Kyriakopoulos M, Frangou S. Recent diffusion tensor imaging findings in early stages of schizophrenia [J]. *Current Opinion in Psychiatry*, 2009, 22 (2): 168 - 176

(收稿日期:2014 - 03 - 20)

(修回日期:2014 - 03 - 24)

重复经颅磁刺激治疗急性缺血性脑卒中疗效的功能磁共振成像评价

张学威 管宇宙 孟春玲 房洪营 张伟宏 崔丽英

摘 要 目的 利用静息态功能磁共振成像 (resting - state functional magnetic resonance imaging, rs - fMRI) 技术观察缺血性脑卒中患者重复经颅磁刺激 (repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS) 治疗前后两侧初级运动皮质 (M1) 功能连接的特点,进而为康复治疗找寻脑功能重组的证据。**方法** 对 5 例发病 1 周内单侧发病的缺血性脑卒中患者在重复经颅磁刺激 (rTMS) 治疗前后各进行 1 次静息态功能磁共振 (rs - fMRI) 检查和临床功能评分。同时选取正常志愿者 25 例作为正常对照组,只进行 1

基金项目:国家自然科学基金资助项目 (81271545);人社部留学人员科技活动项目择优资助经费重点类基金资助项目;教育部留学回国人员启动基金资助项目;北京协和医院面上青年基金资助项目

作者单位:100005 中国医学科学院/北京协和医学院北京协和医院放射科 (张学威、孟春玲、房洪营、张伟宏), 神经科 (管宇宙、崔丽英)

通讯作者:张伟宏,电子邮箱:weihongzhang@ymail.com;崔丽英,电子邮箱:pumchcly@sina.com

次 rs - fMRI 检查。通过分析 rs - fMRI 两侧 M1 区功能连接值的改变,比较患者治疗前、后组与正常对照组之间功能连接变化的差异。**结果** 患者治疗前组两侧 M1 区功能连接值降低($z = 0.30 \pm 0.24$),低于正常对照组($z = 0.70 \pm 0.21$),治疗后连接值升高($z = 0.58 \pm 0.28$),治疗前组与正常组之间的差异及治疗前后组的差异具有统计学意义($P < 0.05$),但治疗后组与正常对照组两侧 M1 区功能连接值之间无统计学意义($P > 0.05$)。与患者治疗前组相比,治疗后组患侧肢体美国国立卫生院神经功能缺损评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分显著降低($P < 0.05$)、患侧上下肢体 Fugl - Meyer 评分(Fugl - Meyer assessment, FMA)显著升高($P < 0.05$)、日常生活指数(barthel index, BI)显著升高($P < 0.05$),提示患者治疗后功能改善。**结论** 通过静息态功能磁共振检查可以监测高频 rTMS 治疗前后两侧 M1 区功能连接的变化,客观地证实 rTMS 治疗是安全有效的康复治疗手段,推测康复治疗的黄金时间窗可能位于 1 个月内。

关键词 缺血性脑卒中 功能磁共振成像 静息态 初级运动皮质 重复经颅磁刺激

[中图分类号] R816.1 [文献标识码] A

Evaluation of Efficacy by MRI in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Acute Ischemic Stroke. Zhang Xuewei, Guan Yuzhou, Meng Chunling, et al. Department of Radiology, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Science, Beijing 100730, China

Abstract Objective To investigate the changes of brain motor functional connectivity of the bilateral primary motor cortex (M1) in ischemic stroke patients after rTMS treatments with resting - state functional MRI(rs - fMRI). **Methods** Resting - state fMRI experiments were conducted in 5 patients with unilateral ischemic stroke. We exerted functional scoring before and after the rTMS treatment. Meanwhile, 25 volunteers without disease were regarded as healthy control group. Control group conducted fMRI experiments for only one time. Finally, we compared functional connectivity of bilateral M1 between control and experiments' group. **Results** Compared with z values of pre - treatments in patients, the z values of bilateral M1 increased, while the z values of bilateral M1 in patients were significantly lower than healthy subject's bilateral M1, but there was no significant difference in z values between post - treatments' patients with healthy subjects. Compared with the scores of pre - treatments in patients, the NIHSS of post - treatments were significantly decreased, while the FMA of upper and lower extremity were significantly increased. BI of post - treatments was also significantly increased. **Conclusion** The alterations of functional connectivity of bilateral M1 between pre - and post - rTMS treatments were confirmed that rTMS was a safe and effective method for rehabilitation, and the optimum time for rehabilitation was probably within a month.

Key words Ischemic stroke; Functional magnetic resonance imaging; Resting - state; Primary motor cortex; rTMS

脑卒中又称急性脑血管病,是短暂或持久性局灶性脑缺血或出血导致的脑功能损害,分为缺血性脑卒中和出血性脑卒中两大类。它已经成为我国病死率第 1 位的疾病,而且绝大多数幸存者伴有不同程度的功能障碍,因此脑卒中患者的有效康复治疗成为目前热门研究课题之一^[1,2]。其中重复经颅磁刺激(repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS)作为一种新型神经调控技术,可以调控大脑皮质兴奋性,促进脑卒中患者运动功能恢复,但 rTMS 有效治疗时间窗尚无定论^[3]。本研究通过静息态磁共振成像(resting - state functional magnetic resonance Imaging, rs - fMRI)技术监测高频 rTMS 治疗脑卒中患者前后两侧 M1 区脑功能连接的变化,为 rTMS 改善运动功能找寻脑功能重组的证据。

资料与方法

1. 临床资料:选择北京协和医院神经内科 2013 年 2 月 ~ 2014 年 2 月期间的急性(<7 天)缺血性脑卒中患者 5 例,男性 4 例,女性 1 例。患者年龄 47 ~ 67 岁,平均年龄为 61.6 ± 7.4 岁,平均病程小于 3 天。入组 5 人均均为右利手,首次单侧

发病,且单一病变,均有对侧肢体运动障碍,而发病前肢体运动功能正常。入组患者神志清楚,无明显记忆和智力障碍。纳入正常志愿者 25 人,男性 11 例,女性 14 例,年龄 30 ~ 59 岁,平均年龄 40.5 ± 7.9 岁,均为右利手,身体健康,且排除标准与患者相同。排除标准:缺血性脑血管病史、短暂性脑缺血发作、出血倾向或脑出血、癫痫、精神异常、严重肝肾功能障碍或其他严重躯体疾病,意识不清不能配合者或简易智能状态检查表(MMSE)低于 24 分、体内有金属异物或金属装置者而不能进行磁共振检查者。所有检查均在签署知情同意后并通过北京协和医院伦理审查委员会审查。

2. rTMS 治疗:采用 Medtronic MaGPro 型磁刺激仪,应用 MC - B70 型 8 字形线圈给予刺激。患者在发病 7 天内接受 rTMS 治疗,治疗共 10 天。治疗强度采用健侧肢体运动诱发电位阈值的 120%,频率为 5Hz,每序列 20 次脉冲,每天 50 个序列,序列间隔 2s,刺激位点为患侧初级运动皮质(即患侧中央前回),线圈与患者颅骨表面相切,其两圆相交处的中心置于标记处。

3. 磁共振检查:采用西门子 Skyra3.0T 磁共振机器和 20 通道正交线圈,受试者仰卧平躺于扫描床上,将头部予以海绵垫固定,用棉球和耳机降低噪声,嘱其闭眼、平静呼吸,不能睡

觉,必须保持不动,同时不要进行思维活动。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)扫描序列包括静息态功能磁共振(rs-fMRI)、高分辨解剖像(MPRAGE 序列)及临床常规 MRI 序列检查。静息态功能扫描参数(重复时间 2510ms,回波时间 30ms,反转角 90° ,层厚 3mm,无层间距,扫描视野:240mm × 240mm,矩阵:80 × 80)。MPRAGE 序列参数(重复时间 2300ms,回波时间 3.17ms,反转时间 900ms,反转角 8° ,层厚 1mm,层间距 0.5mm,扫描视野:256mm × 256mm,矩阵:256 × 256)。入组的患者治疗前后各进行一次核磁共振检查,数据分别归入治疗前组与治疗后组,正常对照组只扫描 1 次。rs-fMRI 数据采集与临床功能评分是在同一天内完成的。

4. 临床功能评分:治疗前组及治疗后组均经过神经内科医生评估患者的功能情况,运动功能量表包括:(1)美国国立卫生院神经功能缺损评分(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS),分别从意识水平,脑神经运动,上下肢运动和共济运动,感觉等方面对急性脑卒中评分,正常人 0 分,最重 42 分。(2)日常生活指数(barthel index, BI),通过日常生活项目,包括进食、饮水、洗漱、如厕、步行等方面的评分,正常人 100 分,最重 0 分。(3)上下肢的 Fugl-Meyer 评分(UE-FMA 和 LE-FMA),对上下肢的各关节的肌力、肌张力、腱反射和精细动作的评分,上肢正常人 66 分,最重 0 分;下肢正常人 34 分,最重 0 分。

5. 图像后处理及图像统计分析:采用北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室开发的静息态功能磁共振数据分析处理软件包 REST^[4]和 DPARSF^[5]对数据进行处理和分析。首先对数据进行预处理:剔除静息态扫描前 10 个时间点的图像数据,然后进行时间层校正;头动校正,剔除头动在 X、Y、Z 轴方向上平动超过 2.5mm 或转动超过 2.5° 的受试者数据;之后进行空间标准化,将图像配准到加拿大蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)的标准空间上;使用 4mm 半高宽进行空间平滑以提高图像的信噪比。去除数据线性漂移,0.01 ~ 0.08Hz 带通滤波提取低频振荡信号部分,消除生理噪声。通过 REST 软件中 AAL(anatomical

automatic labeling)模板,分别选取左侧和右侧初级运动皮层(M1)作为 ROI,并通过 REST 软件计算左右侧 M1 区功能连接(ROI-wise),获得两侧 M1 区功能连接值,并经 Fisher Z 变换成 z 值。

6. 统计学方法:统计学分析应用 SPSS 19.0 软件分析。功能评分以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,患者治疗前后左右侧功能连接值分别与正常对照组左右侧功能连接值进行两独立样本 t 检验,采用 $P < 0.05$ 具有明显的统计学意义。

结 果

1. 患者治疗前后临床功能评分结果:患者治疗前临床评分距发病的天数为 2.8 ± 1.3 天,而治疗后临床评分时间为 31.2 ± 2.1 天。患者治疗前 NIHSS 评分为 6.0 ± 0.0 ,而治疗后为 3.0 ± 0.9 ,患者治疗后 NIHSS 评分明显降低,差别具有统计学意义($P < 0.05$)。患者治疗前上肢 FMA 为 42.4 ± 8.6 ,治疗后为 53.0 ± 8.6 ,治疗后上肢 FMA 评分明显升高,差别具有统计学意义($P < 0.05$)。患者治疗前下肢 FMA 为 27.6 ± 1.5 ,而治疗后为 32.8 ± 1.6 ,患者治疗后评分明显升高,差别具有统计学意义($P < 0.05$)。患者治疗前 BI 为 63.0 ± 4.0 ,而治疗后为 87.0 ± 5.1 ,患者治疗后 BI 评分明显升高,差别具有统计学意义($P < 0.05$)。临床评分改善提示高频 rTMS 治疗后患者患侧上下肢运动功能改善。

2. 患者治疗前后 fMRI 功能连接改变:患者发病时磁共振 T_2 加权图像显示患者的病变分布见图 1。患者治疗前左右侧 M1 区功能连接值($z = 0.30$)低于治疗后($z = 0.58$)及正常对照组($z = 0.70$,图 2),差别具有统计学意义($P < 0.05$)。但是治疗后,患者左右侧 M1 区功能连接值与正常对照组无明显统计学差异($P > 0.05$)。

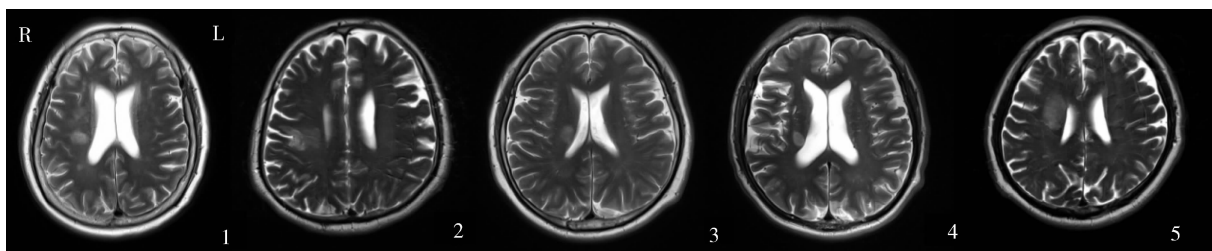


图 1 5 例缺血性脑卒中患者的病变示意图

5 例患者发病时磁共振 T_2 加权像(重复时间 6s,回波时间 125ms),且均为病灶最大层面

讨 论

脑卒中具有高病死率,50% ~ 80% 的幸存者伴有不同程度的功能障碍,给社会和家庭带来沉重的负担。随着我国进入老龄化社会,脑卒中功能障碍患者

数量不断增加,因此脑卒中后有效的康复训练研究是目前亟待解决的热门课题。本研究客观评价了脑卒中后具有功能障碍的患者经 rTMS 治疗后脑功能信号的改变与患者临床功能评分的相关性,意在客观评

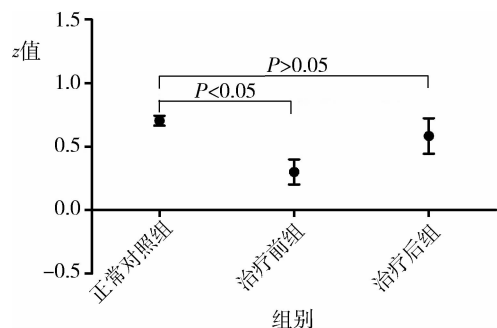


图2 正常对照组、患者治疗前、治疗后
左右侧 M1 区功能连接值比较

患者治疗前组左右侧 M1 区功能连接值($z=0.3 \pm 0.24$)低于正常对照组($z=0.7 \pm 0.21$),两者之间差别具有统计学意义($P < 0.05$)。患者治疗前组左右侧 M1 区功能连接值($z=0.3 \pm 0.24$)低于治疗后($z=0.58 \pm 0.28$),二者之间差异具有统计学意义

价 rTMS 康复治疗的有效性。

近年来 rTMS 康复治疗是国际研究热点,被认为是一种有前景的、安全的康复治疗手段^[6]。rTMS 作为一种新型神经调控技术,刺激频率的选择非常重要。一般认为低频可以抑制大脑皮质神经兴奋性,而高频可以刺激大脑皮质兴奋性^[7,8]。故既往研究推测高频 rTMS 通过刺激梗死侧运动皮质,改善皮质血流,从而促进功能重组^[9]。本研究采用高频兴奋患侧初级运动皮质,治疗后患者患侧上下肢 FMA 明显升高,患侧 NIHSS 明显降低,BI 明显升高,说明对侧运动功能明显改善,从临床角度证实了 rTMS 是有效的康复治疗手段。Khedr 等^[10]通过对急性缺血性脑卒中患者运动皮质给予高频 rTMS 治疗,并观察治疗后的长期效应,也证实了 rTMS 是安全的且能够促进脑卒中患者功能的恢复。

如何通过影像手段证实 rTMS 治疗的有效性,通过循证医学方法客观提供脑功能重塑的证据,是本研究的重点。近年来,静息态 fMRI 的出现,可以在不需要明显任务设定的情况下进行进行脑功能评价,且方法简单易行^[11]。这种新型脑功能研究手段被广泛应用于认知、心理等领域,用于缺血性脑卒中患者脑功能评价的报道并不多,而用于评价 rTMS 治疗后脑功能评价的报道尚无^[12]。本研究通过计算左右侧 M1 区功能连接系数,发现脑卒中急性期两侧 M1 区连接系数明显下降($z=0.30$),明显低于正常组($z=0.70$)差别具有统计学意义($P < 0.05$),治疗后组两侧 M1 区连接系数 z 值增加($z=0.58$),与正常组之间差别无统计学差异($P > 0.05$),所以笔者的研究证实 rTMS 治疗能促进功能

恢复,并提示脑卒中患者康复治疗的黄金时期应该在 1 个月内。

总之,本研究证实脑卒中患者急性期对侧肢体出现运动功能障碍时,两侧 M1 区功能连接出现下降,有效的康复治疗如 rTMS 能促进两侧功能连接系数升高,患侧肢体功能得到明显改善。笔者的研究通过影像数据证明早期积极的康复治疗可促进临床功能改善,其黄金时间窗很可能位于发病 1 个月内。由于本文的病例数较少,进一步研究还需要扩大样本量及设立 rTMS 假刺激组减少偏倚。

参考文献

- Paul SL, Srikanth VK, Thrift AG. The large and growing burden of stroke [J]. *Current Drug Targets*, 2007, 8(7): 786-793
- Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? [J]. *Lancet Neurology*, 2006, 5(8): 708-712
- Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition [J]. *Clinical Neurophysiology*, 2006, 117(12): 2584-2596
- Song XW, Dong ZY, Long XY, *et al.* REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing [J]. *PloS One*, 2011, 6(9): e25031
- Chao-Gan Y, Yu-Feng Z. DPARSF: a MATLAB toolbox for "pipeline" data analysis of resting-state fMRI [J]. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2010, 14(4): 13
- Bates KA, Rodger J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for stroke rehabilitation - potential therapy or misplaced hope? [J]. *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2014, [Epub ahead of Print]
- Sokhadze EM, El-Baz A, Baruth J, *et al.* Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism [J]. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 2009, 39(4): 619-634
- Kim YH, You SH, Ko MH, *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation - induced corticomotor excitability and associated motor skill acquisition in chronic stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37(6): 1471-1476
- Ward NS. Plasticity and the functional reorganization of the human brain [J]. *International Journal of Psychophysiology*, 2005, 58(2-3): 158-161
- Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, *et al.* Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke [J]. *Acta Neurologica Scandinavica*, 2010, 121(1): 30-37
- Park CH, Chang WH, Ohn SH, *et al.* Longitudinal changes of resting-state functional connectivity during motor recovery after stroke [J]. *Stroke*, 2011, 42(5): 1357-1362
- Kaiser J, Bledowski C, Dietrich J. Neural correlates of chemotherapy-related cognitive impairment [J]. *Cortex*, 2014, 54: 33-50

(收稿日期: 2014-02-10)

(修回日期: 2014-02-15)