

脑卒中后痉挛的脑成像研究应用进展

陈茜茜^{1,2},徐曙天³,李源莉^{1,3},张思聪¹,单春雷^{1,2,3}

【关键词】 脑成像; 脑卒中后痉挛

【中图分类号】 R49;R743.1 【DOI】 10.3870/zgkf.2022.02.012

脑卒中是目前造成我国成年居民死亡和残疾的首位原因^[1],而脑卒中后痉挛(post-stroke spasticity,PSS)是其中最主要的致残因素之一^[2]。PSS的发生率虽然在不同研究中不尽相同,但是可能在发病后6个月内持续升高乃至影响一半以上的患者^[2-4]。尽管运动神经元及其突触兴奋性增强和抑制性突触输入减少可以解释速度依赖的肌张力升高等痉挛的特征^[5],网状脊髓束和前庭脊髓束的下行调节失衡也被认为是PSS产生的原因^[6-7],然而PSS发生的中枢机制仍不明确,这也导致临床PSS康复干预的疗效始终不理想^[8-11]。脑成像技术的迅速崛起与广泛应用为PSS机制与康复策略的研究取得了一定进展^[12-14]。本文综述近年来脑影像技术在PSS研究中的应用,以期为PSS机制研究、疾病预后以及康复干预优化方案提供参考依据。

1 PSS脑成像的研究方法

PSS的脑成像研究主要是在磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)数据的基础上开展,可分为脑结构与脑功能的影像研究。前者常采用基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)和弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)等方法,后者则主要应用功能性MRI(functional MRI, fMRI)等方法。VBM主要对脑灰质、白质密度及体积的变化进行定量检测和分析^[15-16],有学者在VBM的基础上发展出基于体素水平的脑损伤与行为关联分析(voxel-based lesion-symptom mapping, VLSM),VLSM则可以在一定程度上揭示脑损伤部位和PSS

之间的关系^[17]。DTI则根据水分子在组织中弥散时的各向异性原理进行白质纤维束追踪,并显示PSS患者脑白质束的走行方向和完整性,从而提供脑组织更加细致的结构变化证据^[18]。fMRI与前述方法相比,可提供随时间变化的四维MRI图像,并反映外部刺激或指定任务引起的相关脑区血流和氧合作用的局部变化,根据神经与血管的耦合关系得到脑功能活动的重要信息^[19]。

2 PSS的脑结构影像研究

2.1 痉挛发生与严重程度的关键损伤脑区 目前已有的PSS脑结构影像学研究对象多为首次发病、病程为6个月的脑卒中患者,研究结果均提示基底神经节和丘脑的损伤与痉挛发生及严重程度相关。Cheung等^[14]的研究中报告壳核是PSS患者中最常发生损伤的区域。Lee等^[20]使用改良Ashworth量表对首次发病后6个月内的45例PSS患者进行评估,并采用VLSM对脑病变进行分析。通过病灶位置结合患者行为学的分析,发现脑卒中患者的壳核和丘脑损伤与上肢功能预后不良有关,苍白球、壳核和尾状核的损伤与步态预后不良有关。也有研究针对发病后2周内的急性PSS患者进行VLSM研究,发现20例受试者MRI图像中岛叶、尾状核、壳核、苍白球和丘脑损伤区域重叠^[21],其结果与Lee等^[20]的研究结果相似。在皮质-基底神经节的通路中,壳核和尾状核接收额叶、感觉、运动皮质的信息,再通过苍白球发出运动启动和动作变化的信号,促进启动和调节自定步速运动,对运动计划起重要作用^[22]。当PSS患者启动运动时,由于基底节的损伤,患者对运动时间、速度、幅度、频率的准备和指令出现障碍,通常会发生剧烈的痉挛。Picelli等^[23]通过对39例PSS患者的病灶位置与PSS严重程度的相关分析,发现丘脑腹后外侧核的损伤与重度PSS具有相关性。由于丘脑的失能,PSS患者的痉挛导致持续的感觉输入将影响皮质通路的正常工作。同时丘脑和壳核参与了肌张力的控制,与步态模式的发生有关,其损伤将会影响感觉与运动控制,阻碍脑卒中患者肢体运动功能的恢复。

基金项目:上海市卫生健康委智慧医疗专项(2018ZHYL0216);上海申康医院发展中心临床科技创新项目(SHDC12018126);上海市卫生健康委加快中医药事业发展三年行动计划项目(ZY(2018-2020)-CCCX-2001-06/2004-05);上海市优秀学术带头人项目(19XD1403600)

收稿日期:2021-03-30

作者单位:1. 上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院康复医学中心,上海 200437;2. 上海中医药大学康复医学院,上海 201203;3. 中医智能康复教育部工程研究中心,上海 201203

作者简介:陈茜茜(1998-),女,硕士研究生在读,主要从事中西医结合康复学的研究。

通讯作者:单春雷,shancnhappy@163.com。

2.2 白质损伤对PSS的影响 白质束完整性与PSS严重程度相关。有研究表明,前运动皮质或其发出的纤维受损,则会导致痉挛,而仅初级运动皮质或其发出的纤维损伤不会导致痉挛^[5]。Plantin等^[24]对61例脑卒中患者在发病后2周到6周,发病后3个月,发病后6个月3个时间点进行评估,VLSM提示PSS的发展与起源于前运动皮质的皮质脊髓束损伤有关,与上述研究结果相似。Picelli等^[23]发现与痉挛相关的结构较为广泛,如内囊、放射冠、外囊和上纵束等白质结构的损伤与严重的上肢PSS显著相关。含有运动前区、顶叶皮质的背侧通路对产生空间引导的动作非常重要,其间的白质束传导与自上而下的皮质脊髓束的完整性与PSS的发生发展相关,与PSS患者运动功能障碍有着密切关系。针对PSS患者白质束完整性与痉挛严重程度之间的关系,Pundik等^[25]的研究结果显示轻度痉挛与同侧扣带束和对侧皮质脊髓束的完整性相关;经过运动学习治疗后上肢痉挛缓解与对侧钩束的恢复有关,提示对侧皮质脊髓束和双侧半球边缘系统束的结构完整性可能与PSS的发生和改善相关。

3 PSS的脑功能成像研究

目前对PSS神经影像学研究多为任务态fMRI的分析研究,PSS患者治疗前表现为非患侧脑区过度激活,治疗后非患侧脑相应区域的激活下降,对患侧半球相应区域抑制减弱,重建两半球平衡状态,使得PSS患者痉挛得到缓解。刘阅等^[26]采用非患侧初级运动区1Hz重复经颅磁刺激的方案治疗发病3个月后的脑卒中后上肢痉挛患者,结果显示,与治疗前相比,试验组患侧上肢运动时非患侧初级运动区、感觉运动区激活减少,患侧初级运动区激活增多,大脑激活趋于患侧激活。在Bergfeldt等^[27]的研究中,6例PSS患者接受上肢物理治疗以及A型肉毒毒素肌肉注射,其中5例痉挛明显改善,非患侧初级运动区激活显著下降,两半球的激活逐渐正常。但也有研究表明,经过上肢运动学习治疗后,PSS患者非患侧初级运动区、外侧运动前区、初级感觉区和联合感觉区激活程度增大^[28]。

感觉运动网络的功能连接及相关皮质激活异常可能是痉挛发生的一个因素。鲍晓等^[29]报告肉毒毒素注射联合针灸疗法以及单用肉毒毒素注射可以缓解PSS,并在fMRI检查中发现初级感觉运动皮质激活面积和激活强度不同程度的增加,提示感觉运动皮质兴奋性的改变可能是PSS缓解的原因。Veverka等^[30]在对14例发病后3个月到7年的PSS患者进行有效的肉毒毒素治疗后,发现患者双侧顶内沟、内侧枕顶皮质和外侧枕叶皮质、双侧小脑激活减少,感觉运动网络

逐渐正常化。Veverka等^[31]的另一项研究也发现PSS患者经过A型肉毒毒素治疗后,患侧顶内沟和顶上小叶激活程度一过性降低,提示肉毒毒素治疗上肢PSS与患侧后顶叶皮质的短暂变化相关。Kaneko等^[32]发现11例发病4个月后的脑卒中患者经过视觉刺激诱导的动觉感知错觉训练联合常规康复训练之后上肢屈肌痉挛明显改善,干预后手臂动作调查测试量表评分(action research arm test, ARAT)与非患侧顶下小叶和运动前区的静息态脑功能连接(resting-state brain functional connectivity, rsFC)的强负相关消失。ARAT评分与双侧顶下沟的rsFC在干预前呈强负相关性,干预后显著变为强正相关性,提示半球间顶下沟、半球内顶下小叶和运动前区的rsFC可能是改善运动功能和痉挛的调节因子。有研究运用功能性近红外光谱技术(functional near-infrared spectroscopy, fNIRS)对PSS患者脑区活动变化检测的结果显示,经全身振动治疗后,患者痉挛改善,双侧感觉运动皮质激活明显增加^[33]。Hlustik等^[34]报告了经过A型肉毒毒素治疗后PSS患者的静息态脑网络功能连接,对侧感觉运动和双侧顶叶皮质功能连接发生显著变化。

4 总结与展望

脑结构影像研究结果显示,丘脑、基底节的损伤与PSS的严重程度相关,并且壳核是PSS患者最常发生损伤的部位。脑功能影像研究表明,运动前区、顶内沟的功能连接及激活异常可能是痉挛发生的一个因素。PSS患者的脑激活受年龄、病程、病灶位置和大小、痉挛程度等因素的影响,目前PSS研究中的患者多处于亚急性期,但临幊上存在处于慢性期脑卒中患者因严重痉挛而影响功能恢复的情况,未来可针对慢性期PSS患者进行相关神经成像研究,观察与亚急性PSS患者的区别,并为慢性期PSS患者的治疗提供新的思路。其二,部分研究表明经颅磁刺激治疗PSS具有临幊疗效,但经颅磁刺激治疗PSS一直没有明确、公认的靶点。PSS的fMRI研究表明提供了运动前区、顶叶皮质兴奋性相关的结果,未来可以开展经颅磁刺激运动前区、顶内沟附近皮质治疗PSS,明确康复治疗对PSS及运动功能影响的机制;此外,目前脑成像与机器学习的结合运用广泛,脑成像和临幊治疗数据可以作为机器学习数据库中的因素,帮助得出相关脑区的兴奋程度和相关神经环路的损伤,预测脑卒中后预后情况并给出个性化的干预方式。未来可以通过不断补充各种类型的脑成像和临幊治疗数据,利用机器学习算法在脑成像不断寻找规律,获取关键隐藏信息,将有助于深入探究PSS的病理生理机制,对PSS的预测、评

估和康复有着极大帮助。

【参考文献】

- [1] 《中国脑卒中防治报告》编写组.《中国脑卒中防治报告·2019》概要[J].中国脑血管病杂志,2020,17(5):272-281.
- [2] Pundik S, McCabe J, Skelly M, et al. Association of spasticity and motor dysfunction in chronic stroke[J]. Annals of Physical and Rehabilitation Medicine, 2019, 62(6): 397-402.
- [3] 崔利华,山磊,杨宇琦.首次脑卒中后6个月内肢体痉挛情况调查[J].中国康复理论与实践,2014,20(12):1144-1146.
- [4] Kong KH, Lee J, Chua KS. Occurrence and temporal evolution of upper limb spasticity in stroke patients admitted to a rehabilitation unit[J]. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2012, 93(1):143-148.
- [5] Segal M. Muscle overactivity in the upper motor neuron syndrome: Pathophysiology[J]. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics, 2018, 29(3): 427-436.
- [6] Chen YT, Li S, Zhou P, et al. A startling acoustic stimulation (SAS)-TMS approach to assess the reticulospinal system in healthy and stroke subjects[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2019, 399(1): 82-88.
- [7] Miller DM, Klein CS, Suresh NL, et al. Asymmetries in vestibular evoked myogenic potentials in chronic stroke survivors with spastic hypertonia: evidence for a vestibulospinal role[J]. Clinical Neurophysiology, 2014, 125(10): 2070-2078.
- [8] Prazeres A, Lira M, Aguiar P, et al. Efficacy of physical therapy associated with botulinum toxin type A on functional performance in post-stroke spasticity: A randomized, double-blinded, placebo-controlled trial[J]. Neurology International, 2018, 10(2): 7385.
- [9] Jang WH, Kwon HC, Yoo KJ, et al. The effect of a wrist-hand stretching device for spasticity in chronic hemiparetic stroke patients[J]. European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine, 2016, 52(1): 65-71.
- [10] 蔡扬帆.中西医复合疗法对脑卒中后偏瘫肌痉挛状态的影响[J].中国卫生标准管理,2016,7(22):118-121.
- [11] Chervyakov AV, Poydasheva AG, Lyukmanov RH, et al. Effects of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation after stroke[J]. Journal of Clinical Neurophysiology, 2018, 35(2): 166-172.
- [12] Plantin J, Pennati GV, Laurencikas E, et al. Spasticity severity after stroke and relation to hand motor recovery and corticospinal tract integrity[C]. 12th World Congress of the International Society of Physical and Rehabilitation Medicine, Paris, 2018.
- [13] Brihmat N, Boulanouar K, Darmana R, et al. Controlling for lesions, kinematics and physiological noise: impact on fMRI results of spastic post-stroke patients[J]. MethodsX, 2020, 7: 101056.
- [14] Cheung DK, Climans SA, Black SE, et al. Lesion characteristics of individuals with upper limb spasticity after stroke[J]. Neurorehabilitation and Neural Repair, 2016, 30(1): 63-70.
- [15] Carceller-Sindreu M, Serra-Blasco M, de Diego-Adelino J, et al. Altered white matter volumes in first-episode depression: Evidence from cross-sectional and longitudinal voxel-based analyses[J]. Journal of Affective Disorders, 2019, 245(7): 971-977.
- [16] Chou MC, Li JY, Lai PH. Longitudinal gray matter changes of the pain matrix in patients with carbon monoxide intoxication: A voxel-based morphometry study[J]. European Journal of Radiology, 2020, 126: 108968.
- [17] Ri S, Kivi A, Urban PP, et al. Site and size of lesion predict post-stroke spasticity: a retrospective magnetic resonance imaging study[J]. Journal of Rehabilitation Medi-
- cine, 2020, 52(5): 65-79.
- [18] Lindenberg R, Zhu LL, Rüber T, et al. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging[J]. Human Brain Mapping, 2012, 33(5):1040-1051.
- [19] Blicher JU, Stagg CJ, Oshea J, et al. Visualization of altered neurovascular coupling in chronic stroke patients using multimodal functional MRI[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2012, 32(11): 2044-2054.
- [20] Lee KB, Hong BY, Kim JS, et al. Which brain lesions produce spasticity? An observational study on 45 stroke patients[J]. PLoS One, 2019, 14(1): 38-51.
- [21] Barlow SJ. Identifying the brain regions associated with acute spasticity in patients diagnosed with an ischemic stroke[J]. Somatosensory & Motor Research, 2016, 33(2): 104-111.
- [22] Li QG, Zhao C, Shan Y, et al. Dynamic Neural Network Changes Revealed by Voxel-Based Functional Connectivity Strength in Left Basal Ganglia Ischemic Stroke[J]. Frontiers in Neuroscience, 2020, 14: 52645.
- [23] Picelli A, Tamburin S, Gajofatto F, et al. Association between severe upper limb spasticity and brain lesion location in stroke patients[J]. BioMed Research International, 2014, 2014:162754.
- [24] Plantin J, Pennati G V, Pauline R, et al. Quantitative assessment of hand spasticity after stroke: imaging correlates and impact on motor recovery[J]. Frontiers in Neurology, 2019, 10(9): 836-853.
- [25] Pundik S, Skelly M, McCabe J, et al. Diffusion Tensor Tractography Correlates of Post-Stroke Spasticity & Its Mitigation[C]. International Stroke Conference, Houston, 2017.
- [26] 刘阅,秦茵,王晓阳,等.低频重复经颅磁刺激改善脑卒中后上肢痉挛的任务态功能磁共振研究[J].中国康复理论与实践,2018,24(7): 828-833.
- [27] Bergfeldt U, Jonsson T, Bergfeldt L, et al. Cortical activation changes and improved motor function in stroke patients after focal spasticity therapy - an interventional study applying repeated fMRI[J]. BMC Neurology, 2015, 15(1): 52-58.
- [28] Pundik S, Falchook AD, McCabe J, et al. Functional Brain Correlates of Upper Limb Spasticity and Its Mitigation following Rehabilitation in Chronic Stroke Survivors[J]. Stroke Research and Treatment, 2014, 2014:306325.
- [29] 鲍晓,王鸣鸿,刘惠宇,等.肉毒毒素联合针灸治疗脑梗死后上肢局部肌痉挛的疗效观察及fMRI研究[J].中国康复,2015,30(4): 243-246.
- [30] Veverka T, Hlu? t?k P, Hok P, et al. Cortical activity modulation by botulinum toxin type A in patients with post-stroke arm spasticity: real and imagined hand movement[J]. Journal of the Neurological Sciences, 2014, 346(1-2): 276-283.
- [31] Veverka T, Hok P, Otruba P, et al. Botulinum toxin modulates posterior parietal cortex activation in post-stroke spasticity of the upper limb[J]. Frontiers in Neurology, 2019, 10(6): 495-506.
- [32] Kaneko F, Shindo S, Yoneta M, et al. A Case Series Clinical Trial of a Novel Approach Using Augmented Reality that Inspires Self-body Cognition in Patients with Stroke: Effects on motor function and resting-state brain functional connectivity[J]. Frontiers in Systems Neuroscience, 2019, 13(10): 76-89.
- [33] Miyara K, Kawamura K, Matsumoto S, et al. Acute changes in cortical activation during active ankle movement after whole-body vibration for spasticity in hemiplegic legs of stroke patients: a functional near-infrared spectroscopy study[J]. Topics in Stroke Rehabilitation, 2020, 27(1): 67-74.
- [34] Hlustik P, Veverka T, Hok P, et al. Resting-State Cerebral Connectivity Changes during Comprehensive Treatment of Post-Stroke Spasticity (abstract) [J]. Neurology, 2020, 94(15): 4178-4190.