次级运动区参与外源性触发的利手和非利手单指运动

顾云¹⁾ 臧玉峰 翁旭初[•] 贾富仓 李恩中 王建军

 (中国科学院心理研究所脑高级功能研究实验室,北京100101; 南京大学生物科学与技术系,南京210093; 北京首钢医院核磁共振室,北京100041.*联系人,E-mail: wengxc@psych.ac.cn)

摘要 次级运动区是否参与简单随意运动是一个颇有争议的问题,而利手和非利手运动脑结构基础的 差异至今未阐明.用功能磁共振成像(fMRI)方法,观察了6名健康右利手受试者在进行视觉信号提示 的利手和非利手食指单次按键运动时,初级运动皮层(M1)以及辅助运动区(SMA)和前运动皮层(PMC)等 次级运动区的局部血氧代谢.结果显示,在上述外源性触发的简单随意运动中M1,SMA和PMC均有明 显激活,但利手运动主要激活对侧脑区,而非利手运动则进一步激活了同侧SMA和PMC.这些结果不 但为次级运动区参与外源性触发的简单随意运动的假说提供了可靠的实验证据,而且进一步说明,利 手运动主要依赖于对侧次级运动区,而非利手运动则需要双侧次级运动区的参与.

关键词 功能磁共振成像 初级运动皮层 次级运动区 辅助运动区 前运动皮层 简单运动 利手

业已证明,参与随意运动的皮层区域主要包括 初级运动皮层(primary motor cortex, M1)和前运动 皮 层 (premotor cortex, PMC)、 辅 助 运 动 区 (supplementary motor area, SMA)等次级运动区 (secondary motor areas),但迄今对次级运动区的 确切作用仍有争议^[1-3].比如,对于次级运动区是否 参与简单随意运动,目前存在着两种对立的观点.一 种较为经典的观点认为,简单随意运动只依赖于功 能较低级的 M1,而次级运动区作为较高级的运动控 制中枢,并不参与简单随意运动^[4,5];而另一种观点 认为,简单运动与复杂运动一样都需要次级运动区 的参与^[6-8].Colebatch等人^[6]发现,在较高运动频率 (1.5 Hz)条件下,简单运动的确可以激活次级运动区, 但这种现象可能与高频运动时任务难度较大有关. 因此,次级运动区是否参与简单运动仍有待于证实.

需要指出的是,上述研究工作大多只涉及利手运动,而没有探讨次级运动区在非利手运动中的作用.近年来,虽有人研究左利手者和右利手者随意运动的脑基础^[9-12],但都没有直接比较利手和非利手运动的差异.其中 Volkmann 等人^[10]和 Dassonville 等人^[12]均发现利手对侧 M1 的激活体积较非利手对侧大,但没有观察到次级运动区激活体积的差异.最近,Solodkin 等人^[11]发现,右利手者简单运动主要激活对侧初级和次级运动区,而左利手者的双侧运动区均被显著激活.以上研究主要揭示了左利手者和右

利手者运动区功能的差异,而对利手和非利手运动 的脑区活动规律并没有明确阐述.另外,在这些研究 中,利手和非利手运动被安排在不同的扫描序列中 进行,使两种运动任务的实验条件难于保持一致,故 降低了其统计的有效性.

本研究利用功能磁共振成像(fMRI)技术^[13,14]对 次级运动区是否参与简单运动进行了检验,并进一 步分析和比较了利手和非利手运动时初级和次级运 动区的活动规律.为保证运动任务的简单性,本实验 采用较慢运动频率(0.5 Hz)的单个手指按键运动任 务,同时把利手和非利手运动任务安排在同一扫描 序列内,使两种运动任务在条件完全相同的情况下 进行.此外,在常规功能定位基础上,我们分析了各 个脑区的时间反应曲线,从而能够更加全面地了解 这些脑区在手指运动过程中的活动规律.

1 材料与方法

()受试者.健康志愿受试者6名,3男3女,
18~20岁,均经过标准化测量确定为右利手^[15].所有
受试者都没有精神病、神经病及脑外伤史,实验期间
无用药记录.

() 实验任务与设计.(1) 实验任务.受试 者根据视觉提示信号出现的位置进行左手或右手食 指按键运动.提示信号由微机上生成并通过 LCD 投影 仪投射至屏幕,受试者可通过安装在头线圈上的反 光镜看到提示信号(图 1).(2)实验设计.采用组块设 计^[16].每一组块持续 20 s,包括 10 次食指运动,每次

¹⁾ 现工作单位: 南京中医药大学第二临床医学院, 南京 210029



图 1 任务提示信号和实验序列示意图

(a)控制信号,(b)和(c)分别为左手和右手的任务提示信号,提示信号为蓝色实心圆.当提示信号出现在控制信号的左侧时,受试者需进行 左手按键运动;当提示信号出现在控制信号的右侧时,受试者需做右手按键运动.(d)是实验采用的组块设计示意图,说明左手(LH)和右手(RH) 实验任务在同一实验序列中的安排

运动之间的间隔为2 s(即运动频率为0.5 Hz).在每 个组块内都用同一个手指进行运动.左右手运动组 块按伪随机方式各重复6次.各组块之间插入20 s 的对照任务(食指轻置于按键但不作任何运动),加 上开始24 s 和最后28 s 的对照任务,整个序列共持 续512 s.

() 扫描设备和扫描参数. 采用美国 GE 公司 生产的 Signa 1.5T 磁共振成像系统进行扫描,所选 用的参数与我们先前的研究基本相同^[16,17].

定位像扫描:采用自旋回波(spin echo)序列(T1 加权),矢状位,重复时间(repetition time,TR) = 440 ms,回波时间(echo time,TE) = 11 ms,层厚 = 6 mm,间距 = 3 mm,观测范围(field of view,FOV) = 240 mm × 240 mm,矩阵 = 256×192,层数 = 11. 以中间一层作为结构像的定位依据.

结构像扫描: 根据定位像选取两层经过 M1 和 SMA 的水平位平面作为实验序列的扫描平面. 采用自 旋回波序列(T1 加权), TR = 440 ms, TE = 11 ms, 层 厚 = 5 mm, 间距 = 2.5 mm, FOV = 220 mm × 220 mm, 矩阵 = 256 × 256.

功能像扫描:采用梯度回波-回波平面成像 (gradient-echo echo plannar imaging)序列(T2[·] 加权),在与结构像相同的位置进行扫描,TR = 2000 ms,TE = 60 ms,倾角 = 90°,FOV = 220 mm×220 mm,矩阵 = 64×64,帧数=256 帧/层,时间 = 512 s.

三维全脑结构像扫描: 采用 SPGR(spoiled

gradient-recalled at steady-state)序列(T1 加 权), 矢状位, TR = 11.1 ms, TE=4.2 ms, Flip Angle =45°, 层数 = 124 层, 层厚 = 1.5 mm, 无间隔, FOV = 220 mm × 220 mm, 矩阵 = 256 × 256.

()数据分析. 采用美国Wisconsin医学院生物物理研究所研制的神经图像分析软件包 AFNI (analysis of functional neuro images)^[19].

预处理: 首先对功能像进行头动校正和去基线 漂移. 然后把功能像与三维全脑结构像对齐和空间 标准化^[19],并在该标准坐标体系内以3 mm x3 mm x3 mm 的体积单元进行重新采样.最后进行各向同性高 斯平滑处理(FWHM = 5 mm),以提高信噪比.

生 成 脑 激 活 统 计 参 数 图 (statistical parametric map): 通过反卷积和多重回归计算各个 体素的冲击响应函数、F 值(估计模型和观察值之间 的拟合程度)和与F值对应的P值.设定统计域值(图 2),把小于或等于该域值的体素叠加于标准化的三 维全脑结构像上(用伪彩色表示P值),从而获得单个 受试者的脑激活统计参数图.为减少受试者间差异 对结果的影响,我们将各受试者的脑激活统计参数 图进行平均,只选取激活体积 > 300 mm³的激活区域, 从而获得平均脑激活统计参数图.

兴趣区(regions of interest)的分析:为进一步了解不同脑区的功能特点,我们根据上述脑激活统计参数图结合解剖标志选取了M1,SMA和PMC共3 对兴趣区进行进一步分析.首先测量每个受试者上述3对兴趣区在左右手运动时的激活体积,然后分别 对同一侧手指运动时左右侧对应区域和同一侧区域 在两侧手指运动时的激活体积的差异进行配对 t 检验. 最后,在每个兴趣区各选取一个激活程度最显著的 体素,对时间-反应曲线与运动任务之间的关系进行 分析.

2 结果

如图2所示,无论是利手还是非利手运动都主要激活对侧M1,SMA和PMC,而进行非利手运动时,同侧SMA和PMC也可见一定程度的激活.以下对这3 对兴趣区的激活情况作进一步描述.

2.1 M1

如图2所示,无论是利手还是非利手运动都显著 激活对侧M1,而同侧M1未见明显激活.对激活体积 进行定量分析表明,利手和非利手运动时对侧M1的 激活体积都显著大于同侧(表 1),而且无论对哪一

侧 M1, 其对侧运动导致的激活体积都显著大于同侧

运动(右侧 M1, t = 4.237, P < 0.01; 左侧 M1, t = 5.003, P < 0.01). 进一步分析该功能区的时间-反应曲线发现,无论采用利手还是非利手,对侧手指运动时均伴随有磁共振信号的持续升高;任务结束,信号则回落;而同侧 M1 信号却没有相应的规律性变化(图 3).

2.2 PMC

如图 2 所示,利手运动主要激活对侧 PMC,对侧 激活范围明显大于同侧,而非利手运动则激活了双 侧 PMC,但同侧激活范围略小于对侧.相似地,由表 1 可见,在利手运动时,对侧 PMC 的激活体积显著大于同侧;而在非利手运动时,尽管同侧激活体积略小于对侧,但两侧差异未达到显著水平.对一侧 PMC 在两种运动任务时的激活体积的分析也得到了类似的结论:对于右侧(非利手对侧)PMC,其激活体积在



图 2 脑激活统计参数图

上排是经过受试者之间平均后的左手(left-hand)和右手(right-hand)运动时的水平位脑激活统计参数图(P < 8.0×10¹⁰, n = 6). 下排是单 个受试者的左手和右手运动时的水平位脑激活统计参数图(P < 2.0×10¹²). 图右侧颜色柱中的不同颜色代表激活信号的置信度. 图右下方分 别注明了脑运动皮层的 3 个主要激活区, M1, PMC 和 SMA. z 示该层面在 Talairach 和 Tournoux 脑图谱标准坐标体系中的位置⁽¹⁹⁾

	左手运动				右手运动			
	激活体积(右侧)	激活体积(左侧)	t	р	激活体积(右侧)	激活体积(左侧)	t	р
M1	213 ± 135	8 ± 10	3.737	< 0.01	29 ± 43	163 ± 81	3.826	< 0.01
PMC	113 ± 91	85 ± 79	1.957	> 0.05	32 ± 42	159 ± 115	3.198	< 0.02
SMA	112 ± 104	100 ± 78	0.459	> 0.05	65 ± 82	131 ± 83	3.146	< 0.02

a) 1 个激活体积 = 3 mm × 3 mm × 3 mm



图 3 各兴趣区的平均时间-反应曲线图 由上至下分别是右侧和左侧 M1, PMC 和 SMA ((a)~(c)和(d)~(f))的时间-反应曲线图.反应曲线的上方表示运动任务的设置, 实线代表左手运动,虚线代表右手运动

非利手运动时大于利手运动(t = 2.539, P < 0.05); 而左侧(非利手同侧)PMC的激活体积在利手和非利手 运动时无显著差异(P > 0.05). 图 3 显示了对所有受 试者平均后的 PMC 时间-反应曲线. 由图可见, 右侧 PMC 的信号变化主要伴随左侧手指运动, 而左侧 PMC 的信号变化在左右手运动中基本相同.

2.3 SMA

如图 2 所示,利手运动主要激活对侧 SMA,而非 利手运动激活了双侧 SMA,对侧 SMA 的激活范围略大 于同侧. 从表 1 也可以看出,在利手运动时,对侧 SMA 的激活体积显著大于同侧;而在非利手运动时, 尽管对侧 SMA 的激活体积略大于同侧,但两侧差异未 达到显著水平.对一侧 SMA 在两种运动任务时的激活 体积进行分析也得到了类似的结论:右侧 SMA 的激活 体积在非利手运动时大于利手运动(t = 2.893, P < 0.05); 而左侧 SMA 的激活体积在利手和非利手运动时无显著差异(P > 0.05). 但从平均时间-反应曲线看, 右侧 SMA 在同侧手指运动时也有一定程度的激活, 左右侧 SMA 信号变化的差别不如 PMC 那样明显(图 3).

3 讨论

在本实验中,利用 fMRI 技术考察了右利手者在 利手和非利手条件下,外源性触发的手指简单随意 运动时大脑皮层的激活模式. 在对利手和非利手运 动激活的脑区进行常规功能定位基础上,我们分别 对 M1, SMA 和 PMC 这 3 对运动相关功能区的激活体积 和时间-反应曲线进行了分析,以进一步了解初级和 次级运动区参与利手与非利手简单运动的功能特点. 实验结果清楚地显示,无论在利手还是非利手条件 下,简单随意运动不但激活了对侧 M1,而且还显著 激活了 SMA 和 PMC 等次级运动区, 提示简单运动既依 赖于初级运动皮层的调控,也需要次级运动区的参 与.关于次级运动区是否参与简单运动是随意运动 研究中一个悬而未决的问题. 一种观点认为, 简单运 动只依赖于 M1,并不需要功能较高级的次级运动区 参与[4.5].相反,另一种观点认为,在一定条件下次 级运动区也参与简单运动[6-8]. 有研究者发现[6], 较 高频率的单指运动的确可激活次级运动区. 但运动 频率过快可以加大运动难度而导致次级运动区激 活^[5]. 由于本实验采用了极低的运动频率(0.5 Hz), 因此可以肯定,本实验观察到的次级运动皮层的激 活并非是由于运动频率过快而导致任务难度加大引 起的,从而为次级运动区参与简单运动的观点提供 了更为可靠的证据, 需要考虑的是, 本研究中受试者 必须根据提示信号选择利手还是非利手,这样有可 能增加了任务难度.但由于本研究采用组块设计,要 求受试者在同一组块内采用相同的手(指)进行重复 运动,且两个组块之间有一个 20 s 的静止间隔.可 以设想,这种条件下的任务难度均远远低于要求进 行快速左右手切换的运动任务, Catalan 等人^[20]在一 项正电子断层成像研究中观察到,在一个扫描序列 中只进行右手食指单指运动也激活了 SMA 和对侧 M1, 说明本实验结果与一个扫描序列中只进行同一个手 指运动的脑激活非常相似.

另外需要进一步说明的是,运动任务的复杂性 还与发起方式有关,如外源性触发(externallytriggered)或自发启动(self-initiated).本研究 要求受试者根据视觉提示信号进行运动,这是一种 外源性触发的简单随意运动.因此,更精确地说,本 研究证明了次级运动区参与外源性触发的简单运动. 这一结论与次级运动皮层参与感觉信息引导的随意 运动的观点一致^[21,22].

本研究进一步分析了利手和非利手简单运动条 件下初级和次级运动区的功能特点,结果显示,无论 是利手还是非利手运动均激活对侧 M1, 这一结果与 文献完全一致^[9-12];而对于次级运动区,特别是 PMC, 利手运动主要激活对侧区域,而非利手运动则激活 双侧区域,这一结果提示初级和次级运动区的功能 差异. 对于类似的运动任务, 由于遗传和后天经验导 致了利手和非利手灵活性的差异,非利手运动的难 度显然大于利手运动,因此,同侧次级运动区的激活 很可能与非利手运动任务难度较大有关. Solodkin 等人111发现,当右利手受试者用右手进行简单运动 时主要激活对侧运动区,而右手复杂运动则激活双 侧运动区. Sadato 等人^[23]分析了运动复杂程度与脑 区激活强度之间的关系,结果发现,M1 的激活强度 在不同难度运动时保持恒定,而次级运动区(特别是 对侧)的激活强度随着任务难度加大而增加.类似地。 Tanji 和 Mushiake[®]的神经生理学研究显示, SMA 和 PMC 神经元的活动随运动复杂度和难度的提高而增 强, 而 M1 神经元的活动在不同运动任务中没有明显 变化[8].综合本研究和文献[8,11,23]的结果,我们推论, 对侧初级和次级运动区是随意运动的基本脑结构基 础,而当运动难度增加时或在非利手运动条件下,则 需要进一步依赖于同侧次级运动区的参与. Baraldi 等人^[24]及我们以前的工作^[25]曾观察到,右利手受试 者的利手和非利手的手指序列运动(一种复杂随意运 动)均可激活双侧次级运动区, 且左侧 PMC 的激活体 积大于右侧.这一结果支持我们的上述推论,即非利 手运动激活同侧次级运动皮层可能与任务难度加大 有关. 已知次级运动区主要与随意运动的准备和计 划有关^[7,25-27],且根据已有的神经解剖学资料,两侧 SMA 和 PMC 之间存在双向纤维联系^[28],因此我们推测, 双侧次级运动区很可能是通过这些纤维联系实现对非 利手简单运动的协调控制的.

值得注意的是,尽管从脑激活统计参数图看, PMC 和 SMA 在利手和非利手运动时表现出非常相似的 激活特点,即利手运动激活对侧脑区而非利手运动 激活双侧脑区,但进一步分析时间-反应曲线可以发 现,PMC 和 SMA 在利手和非利手运动中的活动是有一 定差异的,右侧 PMC 只对非利手运动响应,而右侧 SMA 对非利手和利手运动均有响应,只是由于对利手 运动的响应未达到统计显著水平而未在脑激活统计 图上反映出来.这说明常规脑激活统计参数图有一 定局限,进一步分析功能区的时间-反应曲线是必要 的.事实上,PMC 和 SMA 功能的差异已被许多研究证 实,其中 PMC 被认为主要参与由外源性感觉信号引导 的运动准备,而 SMA 主要参与内源性自发启动的运动 准备以及运动学习和感觉-运动整合等^[3,21,22,26,27,29]. 但这些研究大多只观察了利手条件下的随意运动, 因此, PMC 和 SMA 在利手和非利手运动中作用的差异 值得进一步探讨.

最后需要指出,本研究只考察了右利手者,这些 结论是否适合于左利手者还有待于进一步研究.

致谢 本工作为国家自然科学基金(批准号: 30128005, 30170325, 30070250)、国家重点基础研究发展规划(批准 号: G1999054000)和教育部高等学校博士学科点专项科研 基金(批准号: 20010284021)资助项目.

参考文献

- Tanji J. Sequential organization of multiple movements: Involvement of cortical motor areas. Annu Rev Neurosci, 2001, 24: 631~651
- 2 Andersen R A, Snyder L H, Bradley D C, et al. Multimodal representation of space in the posterior parietal cortex and its use in planning movements. Annu Rev Neurosci, 1997, 20: 303-330
- 3 Kollias S S, Alkadhi H, Jaermann T, et al. Identification of multiple nonprimary motor cortical areas with simple movements. Brain Res Rev, 2001, 36: 185~195
- 4 Roland P E, Larsen B, Lassen N A, et al. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. J Neurophysiol, 1980, 43: 118~136
- 5 Rao S M, Binder J R, Bandettini P A, et al. Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. Neurology, 1993, 43: 2311~2318
- 6 Colebatch J G, Deiber M P, Passingham R E, et al. Regional cerebral blood flow during voluntary arm and hand movements in human subjects. J Neurophysiol, 1991, 65: 1392~1401
- 7 Fox P T, Fox J M, Raichle M E, et al. The role of cerebral cortex in the generation of voluntary saccade positron emission tomographic study. J Neurophysiol, 1985, 54: 348~369
- 8 Tanji J, Mushiake H. Comparison of neuronal activity in the supplementary motor area and primary motor cortex. Cogn Brain Res, 1996, 3: 143~150
- 9 Kim S G, Ashe J, Hendrich K, et al. Functional magnetic resonance imaging of motor cortex: hemispheric asymmetry and handedness. Science, 1993, 261: 615~617
- 10 Volkmann J, Schnitzler A, Witte OW, et al. Handedness and asymmetry of hand representation in human motor cortex. J Neurophysiol, 1998, 79: 2149-2154
- 11 Solodkin A, Hlistik P, Noll D C, et al. Lateralization of motor circuits and handedness during finger movements. Eur J Neurology, 2001, 8: 425-434
- 12 Dassonville P, Zhu X H, Uurbil K, et al. Functional activation in motor cortex reflects the direction and the degree of handedness. Proc Natl Acad Sci USA, 1997, 94:

14015~14018

- 13 刘昌,翁旭初.人脑功能磁共振成像及其在认知神经科学研究 中的应用.生理科学进展,1999,30:84~90
- 14 Weng X C, Ding Y S, Volkow N D. Imaging the functioning human brain. Proc Natl Acad Sci USA, 1999, 96: 11073~11074
- 15 李心天.中国人的左右利手分布.心理学报,1983,3:268~275
- 16 Li E Z, Weng X C, Han Y, et al. Asymmetry of brain functional activation: fMRI study under language and music stimulation. Chin Med J, 2000, 113: 154~158
- 17 Cui S Z, Li E Z, Zang Y F, et al. Both sides of cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements. NeuroReport, 2000, 11: 3849~3853
- 18 Cox R W. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimags. Computers and Biomedical Research, 1996, 29: 162~173
- 19 Talairach J, Tournoux P. Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain. New York: Thieme Medical Publishers, 1988
- 20 Catalan M J, Honda M, Weeks R A, et al. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movem- ents: a PET study. Brain, 1998, 121: 253~264
- 21 Cunnington R, Windischberger C, Deecke L, et al. The preparation and execution of self-initiated and externally-triggered movement: a study of event-related fMRI. NeuroImage, 2002, 15: 373~385
- 22 Deiber M P, Honda M, Ibanez V, et al. Mesial motor areas in self-initiated versus externally triggered movements examined with fMRI: effect of movement type and rate. J Neurophysiol, 1999, 81: 3065~3077
- 23 Sadato N, Campbell G, Ibanez V, et al. Complexity affects regional cerebral blood flow change during sequential finger movements. J Neurosci, 1996, 16: 2693-2700
- 24 Baraldi P, Porro C A, Serafini M, et al. Bilateral representation of sequential finger movements in human cortical areas. Neurosci Lett, 1999, 269: 95-98
- 25 Weng X C, Li E Z, Zang Y F, et al. Neural correlates of sequential finger movements revealed by event-related fMRI. NeuroImage, 2000, 11: S920
- 26 Lee K M, Chang K H, Roh J K. Subregions within the supplementary motor area activated at different stages of movement preparation and execution. NeuroImage, 1999, 9: 117~123
- 27 Thickbroom G W, Byrnes M L, Sacco P, et al. The role of the supplementary motor area in externally timed movement: the influence of predictability of movement timing. Brain Res, 2000, 874: 233-241
- 28 吴建屏.大脑皮层的运动功能.见:韩济生主编.神经科学原理(第2版).北京:北京医科大学出版社,1999.789~804
- 29 Van Oostende S, Van Hecke P, Sunaert S, et al. FMRI studies of the supplementary motor area and the premotor cortex. NeuroImage, 1997, 6: 181~190

(2002-10-16 收稿, 2003-04-07 收修改稿)

简报