

Reorganization of motor function in patients with brain tumors as revealed by fMRI combined with an alternating movement task

HAN Tong^{1*}, CUI Shi-min¹, LIU Mei-li¹, LIU Li¹, XIANG Hua-dong²,
LEI Jing¹, LIU Hui¹, GUO Jun¹, GUO Ying¹, JIN Song¹, HAONINA¹, WENG Xu-chu²
(1. Department of Neuroimaging, Tianjin Municipal Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China;
2. Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China)

[Abstract] Objective To characterize reorganization of motor function in patients with brain tumors adjacent to the central sulcus by using functional MRI (fMRI). **Methods** Fourteen patients with brain tumors nearby the central sulcus and 6 normal volunteers underwent fMRI while they performing alternating unilateral finger to thumb opposition movements. The activated map for each unilateral hand movement was generated by cross correlation analysis following routine fMRI data preprocessing. The location and number of the activated voxels in both sides of cerebral and cerebellar hemisphere were then compared between the normal group and the patient group. **Results** For healthy subjects, unilateral hand, either right or left, movement, elicited activations mainly in the contralateral hemisphere and ipsilateral cerebellum. For the patients, while activation for the unaffected hand was essentially identical to that in the healthy subjects, the activation pattern during movement of the affected hand significantly changed, which includes compensational activation of primary motor area (M1) in the tumor unaffected hemisphere along with decreased activation in M1 in the affected hemisphere, increased activation in supplemental motor area (SMA) and other secondary regions, and bilateral cerebella activation. **Conclusion** With an alternating hand movement task, the present fMRI study not only demonstrated the displacement and distortion of the M1 in the tumor affected hemisphere, but also revealed a new pattern of functional reorganization, which appears to involve a distributed network throughout the whole brain.

[Key words] Magnetic resonance imaging, functional; Motor cortex; Functional reorganization; Cerebellum; Brain tumor

利用 fMRI 和双手交替运动模式研究脑肿瘤所致的运动功能重组

韩彤^{1*}, 崔世民¹, 刘梅丽¹, 刘力¹, 向华东², 雷静¹,
刘卉¹, 郭军¹, 郭迎¹, 靳松¹, 郝妮娜¹, 翁旭初²

(1. 天津市环湖医院神经影像科, 天津 300060; 2. 中国科学院心理研究所, 北京 100101)

[摘要] 目的 应用 fMRI 研究双手交替运动模式下中央沟附近脑肿瘤患者运动功能重组的方式及特征。方法 6 名正常受试者和 14 名脑肿瘤患者采用双手交替对指运动模式行 fMRI 扫描, 比较正常受试者与脑肿瘤患者脑激活的异同。结果 正常人单手对指运动主要激活运动手对侧的大脑半球和同侧小脑半球。脑肿瘤患者非受累手运动所致的激活与正常受试者基本相同; 而当受累手运动时, 则出现运动功能的重组, 包括肿瘤对侧正常半球内 M1 区的代偿性激活、肿瘤侧半球 M1 活动的减弱、双侧 SMA 等次级运动中枢激活区的增大以及双侧小脑半球的激活。结论 采取双手交替运动模式, fMRI 不仅显示了受累侧运动区的变形与移位, 而且揭示了一种新的功能重组模式, 即运动功能重组可能涉及分布于全脑的整个神经网络。

[关键词] 磁共振成像, 功能性; 运动皮层; 功能重组; 小脑; 脑肿瘤

[中图分类号] R739.4; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2005)09-1324-05

[基金项目] 本课题为天津市自然科学基金资助项目 (003702111)。

[作者简介] 韩彤 (1971-), 男, 天津人, 硕士, 主治医师。

[通讯作者] 韩彤, 天津市环湖医院神经影像科, 300060。E-mail: mrbold@163.com

[收稿日期] 2005-06-22 **[修回日期]** 2005-08-10

大脑对病损存在潜在的补偿能力, PET、fMRI、经颅磁刺激和脑磁图等研究均证实, 局灶性皮层病变可引起脑激活方式的变化^[1-3]。中央沟附近脑肿瘤同样可引起脑运动功能的变化。大量有关运动区附近脑肿瘤功能性磁共振成像的研究揭示了肿瘤同侧半球及对侧半球运动皮层内运动功能的改变^[4-8]。这提示存在功能的重组。

上述有关肿瘤所致脑运动功能变化的研究只局限于运动皮层附近脑区的改变, 未能揭示运动功能重组于全脑范围内的变化。同时, 双侧手同时运动的实验任务模式造成肿瘤对侧半球内的运动代偿区与肿瘤侧手于正常侧半球内的激活区相互重叠, 导致上述重组的结论尚存在不明确之处, 未能从机制方面对病变所致功能重组给出恰当的解释。

为此我们运用全脑 fMRI 扫描技术, 将双手交替的对指运动作为执行任务, 研究 14 例单侧脑肿瘤患者于全脑范围内运动功能的变化, 弥补了上述研究遗漏小脑的不足, 同时避免双手同时运动所致的干扰, 所得的结果与 6 例正常受试者进行了比较。

1 资料与方法

1.1 受检对象 检查正常被试 6 名, 男 4 名, 女 2 名, 均为右利手, 身体健康, 无神经病及精神病史, 无外伤史, 无严重系统性疾病和精神病药物史。

14 名经手术病理证实的单侧中央沟附近脑肿瘤患者被归入本组数据。其中男 7 名, 女 7 名。均为右利手。病变侧皮层所对应的手肌力轻度减弱或正常, 其中有 3 例肌力为 IV 级, 7 例肌力为 V⁻, 其余 4 例为 V 级。具体情况见表 1。

1.2 实验方法 受试者平躺于检查床上, 头部置于专用海绵垫上固定以减少头动伪影。嘱受试者双手放松, 自然置于身体两侧检查台上。

fMRI 试验为组块设计。受试者需要执行 8 组特定任务, 试验任务由视觉信号提示, 分别为右手和左手对指运动, 按照提示各交替重复 4 次。手动的要求是拇指与其他手指对指, 两手幅度及频率一致, 为 1~2 次/s。每组任务持续 20 s, 组块之间间隔 20 s 作为休息, 休息期间受试者停止运动, 紧盯投射屏中心的“+”。扫描持续时间为 4 min 48 s。

1.3 扫描序列 应用 1.5 T 磁共振成像系统。每位受试者的试验序列如下: ①横轴位二维 T1WI 解剖图: 应用自旋回波(SE)序列, 共计 18 层。TR/TE 500 ms/8 ms, 矩阵 256 × 192, FOV 220 mm, 层厚 6 mm, 间隔 1 mm。扫描范围从枕骨大孔至头顶, 包括全脑。②横轴位手对指运动 fMRI 功能图: 应用梯度回波平面回波(GRE-EPI)序列, 共计 18 层, 每层采集 140 帧。GRE-EPI, TR/TE 2000 ms/40 ms, 矩阵 64 × 64, 翻转角 45°, FOV 220 mm, 层厚 6 mm, 间隔 1 mm。功能图的定位与二维解剖图完全一致。该序列中, 最开始的 4 幅因为磁共振信号不稳定而被取消。③矢状位三维 T1WI 解剖图:

表 1 运动皮层附近肿瘤性病变患者临床情况及手术结果情况

患者序号	年龄性别	文化程度	患者利手	病变部位	手术病理结果	患侧皮层对应手			占位距中央沟距离*	水肿累及**
						肌力	生理反射	病理反射		
1	61/M	初中	右利	左顶	转移瘤	V ⁻	强阳	弱阳	-2 mm	+
2	35/F	小学	右利	右顶	星形细胞瘤 III	V	强阳	弱阳	-7 mm	+
3	20/M	初中	右利	右顶	星形细胞瘤 II	V ⁻	正常	阴性	-9 mm	+
4	59/F	大学	右利	右顶	肺癌脑转移	V ⁻	存在	阴性	-2 mm	+
5	48/F	高中	右利	右额	胶质母细胞瘤	V ⁻	正常	阴性	5 mm	-
6	33/M	初中	右利	右额	少枝胶质瘤	V	正常	正常	15 mm	-
7	51/M	高中	右利	右额	肺癌脑转移	V	正常	阴性	7 mm	-
8	70/F	小学	右利	右顶	乳头型脑膜瘤	V ⁻	减弱	阳性	-3 mm	+
9	60/F	小学	右利	右额	星形细胞瘤 III	IV	存在	弱阳	5 mm	+
10	45/M	小学	右利	右额	转移性腺癌	IV	存在	弱阳	4 mm	-
11	64/F	初中	右利	左顶	移行性脑膜瘤	V	正常	正常	-6 mm	-
12	41/M	高中	右利	左额	血管型脑膜瘤	V	正常	阳性	5 mm	-
13	17/M	小学	右利	右额	胶质母细胞瘤	V ⁻	减弱	弱阳	3 mm	+
14	62/F	初中	右利	左额	血管外皮细胞瘤	IV	强阳	弱阳	3 mm	+

* 以中央沟为界, 位于其前方标记为+, 位于其后方标记为-

** 水肿累及该侧主运动皮层标记为+, 反之则为-

应用三维快速损毁运动恢复梯度回波(3D SPGR)序列: 采集 66~120 层。TR/TE 30 ms/8 ms, 矩阵 256 × 192, 翻转角 40°, FOV 220 mm, 层厚 1.5~2.5 mm, 无间隔扫描。

1.4 数据处理 脑功能成像采用 AFNI (analysis of functional neuroimages) 软件包对数据进行预处理和统计分析。

fMRI 数据处理: 首先对功能像进行三维头动校正, 与三维像配准然后进行线性去漂移、时间平滑和空间平滑处理(各向同性高斯平滑), 根据实验任务对每个研究对象的数据进行反卷积和多重线性回归分析, 计算每个体素信号与试验任务波形的一致性, 得到每个体素的统计值, 统计值用伪彩显示, 并叠加于三维结构像上分别生成左、右手运动的统计参数图(SPM)。然后进行空间标准化, 进行患者与正常受试者在相同任务下的组间双样本的 *t* 检验, 找出激活强度有显著性差异($P < 0.05$)的区域。

2 结果

2.1 正常人单侧手对指运动的激活区域包括对侧 MI 区(主运动区)、双侧 SMA 区(辅助运动区)、双侧 PMC 区(运动前区), 正常受试者的 PPC 区(顶上小叶后部)也可见不同程度的激活。同侧小脑半球内可见激活。

2.2 在运动区附近脑肿瘤患者的 fMRI 中, 各个脑区的参与程度发生了变化。

2.2.1 肿瘤侧手的对指运动的 fMRI 所见与正常人无异 非肿瘤侧(正常侧)半球 MI 区可见明显激活, 双侧 SMA 可见激活, 该侧其他的次级运动脑区如 PMC 区、PPC 区也不同程度的出现激活, 肿瘤侧半球 PMC 区可见激活(图 1)。同侧小脑半球可见激活。

2.2.2 肿瘤对侧手的对指运动所涉及脑区的反应强度及所涉及脑区的范围均较正常人发生了明显的变化 其中, 肿瘤侧半球 MI 区可见激活, 因受肿瘤推挤、压迫、浸润, 该区域产

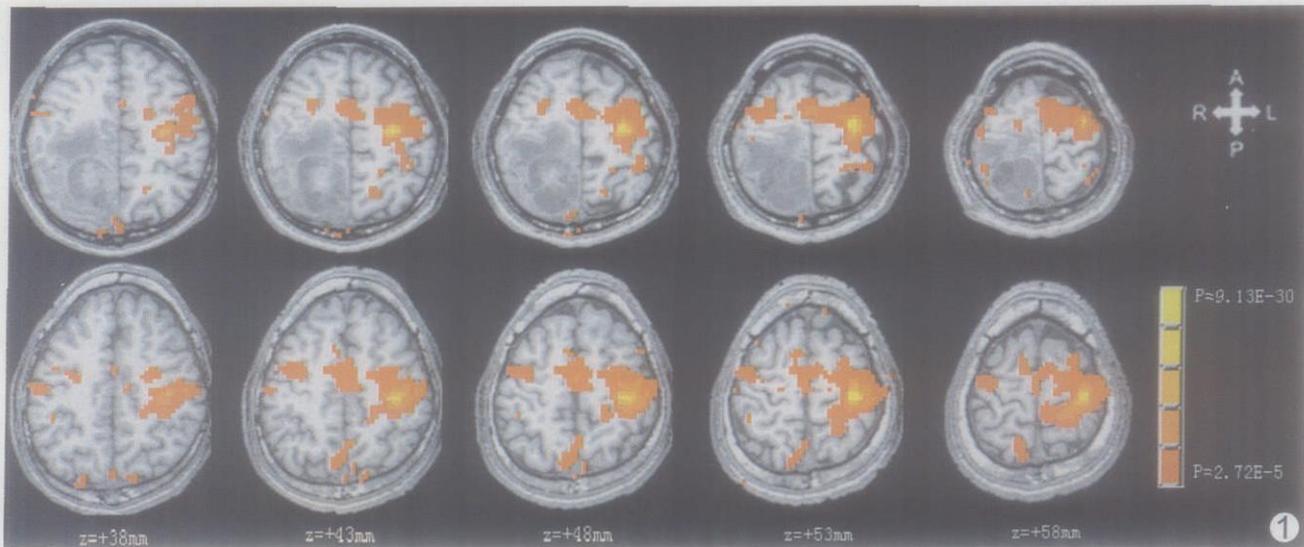


图 1 右顶肺癌脑转移患者与正常受试者右手对指运动轴位 fMRI 激活图比较。激活区由叠加于正常轴位解剖图上的伪彩表示,越靠近颜色棒上方的颜色显示参与脑区的活动越强。第一排显示肿瘤患者左侧 MI 区、双侧 SMA 区、双侧 PMC 区、左侧 PPC 区激活。第二排显示正常受试者激活脑区与肿瘤患者基本相同,包括右手对侧 MI 区、双侧 PMC 区及双侧 SMA 区

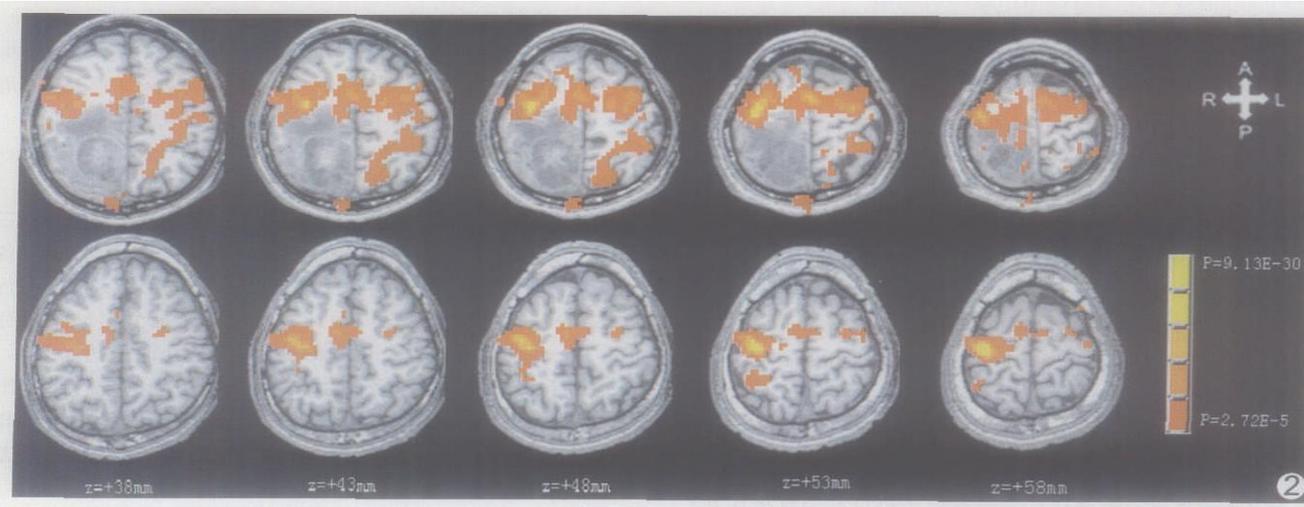


图 2 右顶肺癌脑转移患者与正常受试者左手对指运动轴位 fMRI 激活图比较(与图 1 采用同一阈值)。第一排显示肿瘤患者右侧 MI 区略显前移、双侧 SMA 区、双侧 PMC 区激活;左手运动时出现明显的代偿:左侧半球 MI 激活、双侧 SMA 区及左侧 PPC 区激活的体素分别多于图 1 中的双侧 SMA 及 PPC。第二排显示正常受试者右侧 MI 区、双侧 SMA 区、双侧 PMC 区激活,右侧 PPC 区可见小片激活区

生不同程度的移位,激活的体素数目存在减少的趋势(图 2)。

肿瘤对侧半球内 MI 区代偿性激活(图 2)。

在单侧手对指运动中均可见双侧激活的 SMA 区在 2 例患者中出现代偿现象:表现为肿瘤对侧手运动时激活的 SMA 区的体积大于肿瘤侧手对指时激活的 SMA 体积,且强度明显增加。部分患者的 PMC 区也存在上述趋势(图 2)。

双侧小脑半球均可见不同程度参与激活,这一点与肿瘤侧手对指运动时,只有单侧小脑半球激活的结果明显不同(图 3)。

3 讨论

3.1 本文利用全脑 fMRI 技术较系统地观察了运动感觉皮层

附近肿瘤所致全脑范围内运动功能的重组,清晰显示了肿瘤累及运动皮层时,脑内有关运动的神经网络的变化。

结果显示:①该手(受累手,位于非肿瘤侧)执行对指运动时对侧半球(肿瘤侧半球)的主运动区激活,但因为肿瘤的浸润、占位效应及水肿的累及而出现 MI 的变形、移位以及激活区范围的缩小;②该手同侧半球(非肿瘤侧半球)内主运动区的代偿性激活;③该手执行对指运动任务时,次级运动区(如双侧 SMA 区、双侧 PMC 区及部分患者的 PPC 区)激活的范围与正常受试者相比,存在增加的趋势。同时,笔者观察到在 2 例患者中,肿瘤对侧手运动时激活的 SMA 区的体积大于肿瘤侧手对指时 SMA 激活区的体积;④双侧小脑半球均可见

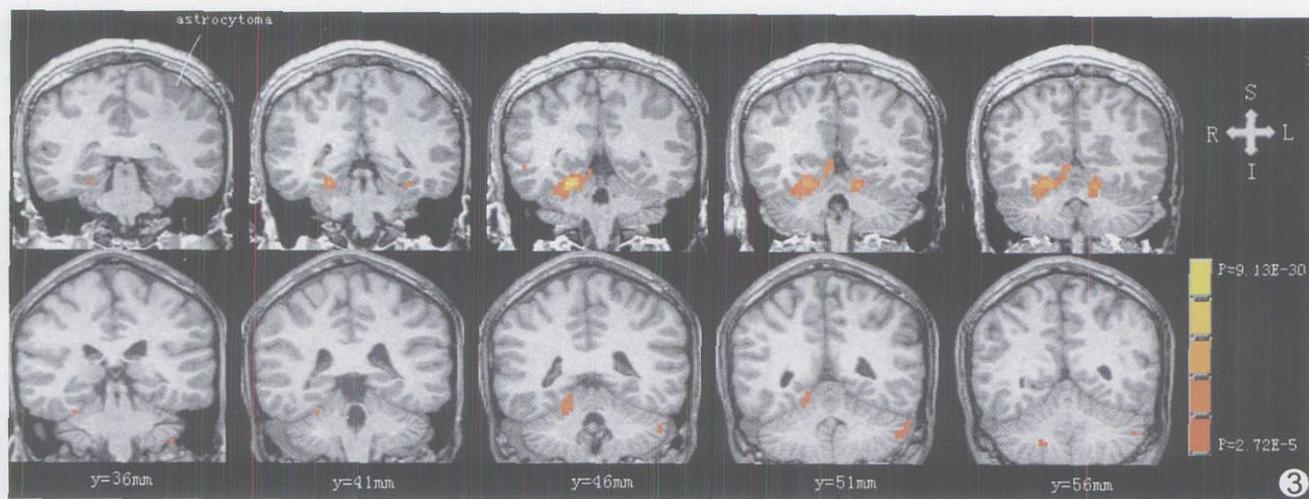


图3 左侧额顶叶交界部星形细胞瘤Ⅱ级患者与正常受试者右手(利手)对指运动冠状位fMRI激活图比较(与图1采用同一阈值)。第二排显示正常受试者右手运动时,右侧(运动手同侧)小脑半球激活,对侧小脑半球未见激活。第一排显示肿瘤患者右手运动时除右侧(运动手同侧)小脑半球显著激活外,对侧小脑半球出现明显的代偿

不同程度激活,激活的范围和强度明显高于正常受试者。以上研究结果显示,在主运动区受累的情况下,参与完成简单运动任务的脑区呈明显增多的趋势。

正常侧半球内运动区的激活、次级运动中枢的增大和双侧小脑半球的参与反映了潜在传导路径的开放,导致在执行同样难度任务的情况下,多个与运动相关的潜在脑区激活,共同参与肿瘤对侧手的运动,这些脑区在功能上与MI均存在联系。

一项PET研究表明,正常人进行手指简单与复杂运动的,参与运动任务的脑区依所执行任务及其完成水平的不同而有所差异^[9]。另外,正常人在执行对指运动的注意和想象运动都可以引起大脑皮层运动区或非运动区的激活。那么,肿瘤患者在伴有不同程度运动和认知功能障碍的情况下,即便是同一种简单的运动任务(如对指或握拳),对于该患者而言其复杂程度及完成该任务时所采取的认知努力(如注意、想象)可能也会与正常人有所不同^[10],病人组与正常对照组之间激活的变化所致神经功能重组的结果,也可以说是任务复杂性相对于患者发生改变的结果。

3.2 同时,本研究首次提出小脑参与运动功能重组的证据。既往的解剖学发现表明,运动手同侧的小脑半球参与运动,本研究中正常受试者fMRI显示执行任务手同侧的小脑半球可见激活,与上述观点相一致。而在脑肿瘤患者的功能图中显示肿瘤对侧手执行对指运动时,双侧小脑半球均可见不同程度激活。Cui等^[11]研究小脑皮层参与复杂随意运动的证据时发现:简单运动主要依赖同侧小脑半球,而运动复杂程度提高时,需要进一步依赖于对侧小脑的参与。根据上述研究结论,我们认为本实验中“肿瘤患者双侧小脑半球参与运动重组”这一结果可能的解释为:肿瘤患者在伴有不同程度运动和认知功能障碍的情况下,任务复杂性相对于患者发生了改变。运动复杂性的增加可能导致了双侧小脑的参与。

近些年来不少研究者探讨了脑病变所致运动皮层变化及

运动功能的改变^[12-14]。本文结果中患侧手所致同侧半球MI区激活的结论与Roux^[8]运用fMRI和术中皮层刺激显示的“患肿瘤合并轻度偏瘫患者患手执行任务时同侧半球主运动区的激活”的结论一致。张磊等^[12]对一例ROLANDO区附近转移瘤术前术后的fMRI进行比较得出肿瘤切除术后主运动区以外可见潜在重组的功能区激活的结论。

以上研究的结果均未包括小脑半球的变化。我们的研究显示双侧小脑半球均可见不同程度激活,激活的范围和强度明显高于正常受试者。且本组病例显示在肿瘤患者于术前已经出现运动功能的代偿和重组。

3.3 在利用fMRI研究皮层重组的实验模式上,本文也做了一些尝试和改进。

由于本研究的运动模式采用交替双手对指运动的组块方式,故可以在一次试验任务中,同时分别得到左手、右手和双手的全脑激活图,所以本组病例可以直观地显示出单侧运动区附近脑肿瘤患者运动功能的显著变化,尤其是肿瘤对侧手运动时肿瘤侧半球内运动区的改变以及正常侧半球内及双侧小脑内出现的明显的代偿趋势,这均提示颅内病变所致运动功能的重组。

国内张忠林等^[7]在双手同时对掌的模式下得出脑血管畸形患者运动皮质可塑性改变表现为正常侧初级运动中枢的功能加强以及非特定手运动皮质的激活的结论。作者的依据是:由于刺激任务为双手同时对掌,则在正常侧半球增加的激活体积是血管畸形病灶对侧手对掌在正常侧半球产生代偿区以及病灶侧手对掌产生在对侧皮层的直接激活区相互叠加的结果,从而间接地推测出功能的重组的结论。此运动模式的不足是病灶侧手执行运动任务直接激活的MI区与代偿区相互重叠,真正代偿区的形态及范围无法判断。

我们运用交替手对指的试验方式来直接显示肿瘤侧半球内运动激活区体素的减少、移位以及正常侧半球MI内的代偿脑区和同侧及对侧次级手运动相关区体素的增加(如双侧

SMA 区), 以及双侧小脑半球的明显激活。与上述方法相比这种模式更加直观、更具有说服力, 且为进一步分析代偿区的大小的相关因素提供了直观的依据。为指导制订手术方案, 真实评估患者手的功能状态, 指导术后功能恢复, 提供了更为客观的理论依据。

3.4 阈值的设定及临床意义 我们设定阈值的原则是: 最低阈值所对应的全部激活区域均位于大脑的轮廓范围内。本研究的结论均是在这种前提下得出的。为了使结果存在可比性, 本研究在比较激活情况时均使用同一个最低阈值, 即 2.72×10^{-5} 。在本研究中, 阈值设定较高时 (9.13×10^{-30} , 此时伪彩图显示为黄色), fMRI 图中只有执行运动任务手的对侧半球 MI 及与执行任务手同侧的小脑半球内显示激活。随着阈值的降低, 同侧 PMC、PPC、双侧 SMA、及对侧 PPC 区内均可见激活的体素(伪彩图显示为红色)。这种因为阈值不同导致激活范围不同的现象并不表示激活区的范围不确定, 而是表示显示激活的相关脑区对该项任务参与程度的强弱, 即各个激活的脑区参与该项任务的强度是不同的, 随着阈值的降低, 参与程度相对差的脑区就会逐渐显现出来。故在临床中, 尤其是在脑外科手术导航中, 阈值应尽量降低, 尽量显示全部的相关脑区。再根据临床症状、肿瘤与运动区的具体情况, 以及患者的情况, 进行取舍, 尽量避开参与运动的脑区, 同时可得到相对明显的安全区。

对人类中枢神经系统损伤的研究表明, 中枢神经系统的损伤并不仅仅是对某些正常神经通路或皮层结构的破坏, 而是包含着由损伤引起的逐步性和动态性改变, 这些变化广泛地影响到中枢神经系统功能的重组以及病变所致的神经元丧失、维持和发展功能等一系列机制^[5]。对患者中枢神经系统功能变化的考察可以提高我们对肿瘤所致功能障碍及其代偿和重组的认识, 也可以帮助我们找到一定的方法来尽可能减小手术损伤, 促进功能的恢复。

[参考文献]

[1] Johansson BB. Brain Plasticity and stroke rehabilitation: the Willis lecture[J]. Stroke, 2000, 31(1): 223-230.
 [2] Cramer SC, Nelles G, Benson RR, et al. A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke[J]. Stroke, 1997, 28(12): 2518-2527.
 [3] Musso M, Weiller C, Kiebel S, et al. Training induced brain plasticity[J]. Brain, 1999, 122(9): 1781-1790.
 [4] Achten E, Jackson GD, Cameron JA, et al. Presurgical evaluation

of the motor hand area with functional MR imaging in patients with tumors and dysplastic lesions[J]. Radiology, 1999, 210(2): 529-538.

[5] Holodny AI, Schulder M, Liu WC, et al. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image guided neurosurgery[J]. AJNR, 2000, 21(8): 1415-1422.
 [6] Sailor J, Meyerand ME, Moritz CH, et al. Supplementary motor area activation in patients with frontal lobe tumors and arteriovenous malformations[J]. AJNR, 2003, 24(9): 1837-1842.
 [7] Zhang ZL, Shen TZ, Chen XR. Plasticity of the motor cortex in patients with cerebral vascular malformations: a functional MR imaging study[J]. Chin J Clin Neurosci, 2001, 9(1): 23-26.
 张忠林, 沈天真, 陈星荣. 脑血管畸形患者运动皮质可塑性的功能 MRI 研究[J]. 中国临床神经科学, 2001, 9(1): 23-26.
 [8] Roux FE, Boulanouar K, Ibarrola D, et al. Functional MRI and intraoperative brain mapping to evaluate brain plasticity in patients with brain tumours and hemiparesis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69(4): 453-463.
 [9] Catalan MJ, Honda M, Weeks RA, et al. The functional neuroanatomy of simple and complex sequential finger movements: a PET study[J]. Brain, 1998, 121(2): 253-264.
 [10] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, et al. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study[J]. Brain, 2003, 126(6): 1430-1448.
 [11] Cui SZ, Li EZ, Zang YF, et al. Both sides of human cerebellum involved in preparation and execution of sequential movements[J]. Neuroreport, 2000, 11(17): 3849-3853.
 [12] Zhang L, Jin Z, Zeng YW, et al. Functional MRI of reorganization of M1 area for hand movement after intracranial metastasis resection[J]. Chin J Clin Rehabil, 2003, 7(7): 1076-1079.
 张磊, 金真, 曾亚伟, 等. 脑转移瘤切除术后手指运动 M1 功能区重组的功能磁共振研究[J]. 中国临床康复, 2003, 7(7): 1076-1079.
 [13] Caramia MD, Telera S, Palmieri MG, et al. Ipsilateral motor activation in patients with cerebral gliomas[J]. Neurology, 1998, 51(1): 196-202.
 [14] Ulmer JL, Krouwer HG, Mueller WM, et al. Pseudoreorganization of language cortical function at fMRI imaging: a consequence of tumor induced neurovascular uncoupling[J]. AJNR, 2003, 24(2): 213-217.
 [15] Ward NS, Brown MM, Thompson AJ, et al. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study[J]. Brain, 2003, 126(11): 2476-2496.