

磁共振脑功能成像在儿童孤独症研究中的应用

叶滨宾, 张志鹏

【中图分类号】R445.2; R749.93 【文献标识码】D 【文章编号】1000-0313(2007)07-0665-03

儿童孤独症是广泛性发育障碍 (pervasive developmental disorders, PDD) 中最为多见的一种亚型, 它涉及语言、认知、社会交往能力等多种基本心理发育障碍, 是起病于婴幼儿期的一种严重慢神经精神障碍。目前病因还不清楚, 有研究^[1-5]表明可能与多种因素有关。3 岁以前起病, 以语言障碍、社会交流障碍、狭隘的兴趣和重复刻板行为为特征。

大部分孤独症患儿常规影像学检查 (CT 和 MRI) 没有脑结构或形态方面的异常, 部分患儿显示有脑室扩大、基底节异常、小脑发育不良、脑干变小等^[6], 但与临床和病情严重程度无一致性。近年来随着磁共振技术的改进和功能性磁共振成像 (function MRI, fMRI) 的应用, 使有关孤独症的研究有了突飞猛进的发展。脑功能成像作为一种新型的活体功能检测技术, 因为能显示脑功能快速变化的过程, 被人们称为“思维阅读器”^[7,8]。而广义的磁共振脑功能成像技术不仅包括观察皮层激活的血氧饱和度依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 成像, 还包括扩散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 和扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI)、灌注成像 (perfusion weighted imaging, PWI)、磁共振波谱 (magnetic resonance spectroscopy, MRS) 等。与脑结构成像不同, 这些技术可以动态检测活体脑的生理活动, 是一种安全、无创及无辐射的影像学检查手段。根据给予刺激任务时脑功能活动区中血氧饱和度的变化, 脑功能成像可显示这种变化的空间分布和动态过程, 使观察孤独症患儿认知过程中的脑激活情况成为可能; 此外, 结合 MRI 的空间选择性, 利用 MRS 可以检测指定区域中脑代谢产物的浓度, 了解神经元的成熟和功能, 以及扩散张量成像定量检测髓鞘的发育和神经纤维连接等, 是进一步探索孤独症认知行为异常相应脑改变的有效手段。

血氧饱和度依赖成像研究

1. 社会交往方面的研究

社会交往功能损伤是孤独症的重要特征。有关社会认知方面的 fMRI 研究^[9]结果显示, 正常人脑内的某些区域对表情处理有重要作用, 包括枕叶、颞叶皮质、杏仁核、眶前回和扣带回前部, 这些区域被统称为“社会脑”。这些区域参与对社会的观察、对理解情感的意义、指导是否参与社会活动和采取什么样的社会行为起作用。在检测孤独症初级的视觉处理能力的 fMRI 实验中发现孤独症患者初级的视觉处理环路是完整的, 社会认知障碍来源于高级认知功能的缺陷^[10]。在面孔辨认的 fMRI 实验中发现, 孤独症患者在扣带回后部和额叶中部皮层

其它区域的激活都较正常人少, 其中也包括杏仁核 (杏仁核的激活恰恰是和多种社会情感功能相关); 相反, 在处理熟悉面孔时还包括边缘系统的参与, 对陌生人的面孔处理中却没有发现边缘系统的激活^[11]。在表情试验中发现, 高功能孤独症和正常对照者在表情处理时虽有相似的神经网络参与, 但梭状回的激活明显少于正常对照组, 在楔前叶显示异常的激活, 而没有出现杏仁核的激活 (正常组出现明显激活), 提示孤独症存在一个不同的神经网络, 在处理表情时依靠不同的机制^[12]。Justin 等^[13]在研究手指运动的模仿任务时, 发现正常组在执行模仿任务时右侧顶叶区域激活明显, 尤其是左侧杏仁核; 但孤独症组的激活明显少于正常组, 孤独症组在执行任务过程中未见对模仿过程起调节作用的左侧杏仁核的激活, 两组间激活差异最显著区域为右侧颞顶交界区, 这个区域和心灵感应有关, 提示孤独症患者的模仿、观察和情感功能的异常是与其脑激活形式的异常相关联, 整合功能的缺乏会影响靠模仿产生的心灵感应, 以及其它社会认知能力。以上一系列研究结果显示, 孤独症患者社会脑的相关区域存在广泛的异常, 其中与杏仁核的异常激活有明显相关。杏仁核活动与脑其它区域信息的传递有很大关系, 也对评价生物相关刺激和影响前额叶皮层认知过程起作用。而孤独症在社会交往中的社会脑区域激活的减低, 可能由于本身的原因, 可能由于受到来自杏仁核错误信息的影响, 使前额叶的信息加工产生障碍, 影响了孤独症的正常社会交往; 也可能是由脑区域间信息传递的异常或传递连接通路的异常所致, 使孤独症与正常人相比存在着不同的信息传递或处理方式。

2. 语言方面的研究

语言功能障碍是孤独症重要特征之一。目前关于孤独症语言方面的 fMRI 研究还很有限。孤独症患者接收处理语言的信息多依赖于想像的方式, 对语言的理解依赖视觉系统, 以补偿他们因脑部神经联系缺陷而造成的脑部功能性缺陷。在进行孤独症对声音刺激反应的研究^[14]时发现, 正常人在听人讲话时颞上回出现激活, 对背景声音不出现激活; 而孤独症患者在听人讲话时颞上回未见激活。在理解语义的过程中正常人的 Broca 区、额中上回和右侧小脑显示明显激活, 而在孤独症患者 Broca 区的激活明显减少, 但在左侧颞叶 (Wernicke's) 的激活却有增加, Wernicke's 区负责处理的是一个句子当中个别单字的意义, 而 Broca 区负责的是对句子的理解, 这可以解释为何某些孤独症患者有优异的能力来处理个别单字, 但在了解一些结构复杂的句子时会遭遇困难^[15]。另一研究^[16]发现, 在孤独症患者脑的皮质语言系统中, 皮质各功能区域之间的连结较正常人弱, 同时孤独症患者在枕顶区域的活动较正常组激活低, 说明孤独症患者在脑部整合功能网络上存在缺陷, 无法处理整合

作者单位: 510080 广州, 中山大学附属第一医院放射科

作者简介: 叶滨宾 (1954—), 女, 安徽人, 教授, 主要从事儿科影像及泌尿生殖系统影像诊断工作。

性的事件,所以较难想象出一段文字所描述的景象,虽然他们某些个体对数字、文字、或是对某些事件的记忆力有极佳表现,但无法顺利的与他人进行正常的社交行为,因为社交行为需要各功能区极复杂的整合。

3. 执行功能方面的研究

在测试执行功能的 fMRI 实验中,让受试者根据屏幕提示对应手指按键,结果显示正常组在双侧运动前区、顶上区和枕叶皮质区有激活;与正常组相比,孤独症组的顶上区激活不显著,而额前皮质区和顶后区激活显著,提示孤独症患者的小脑-下丘脑-皮质通路异常^[17]。在空间记忆任务和视觉引导眼动任务中发现,孤独症组背侧额前皮质区和扣带回后部皮质激活区比正常组显著减小,而其他脑功能区激活程度区未见减少,提示孤独症患者的认知缺陷可能由于新皮质通路异常所造成^[18]。在测试孤独症患儿从连续出现的字母中找出事先要求字母的能力时发现,孤独症组与正常对照组相反,更多激活的区域在右侧前额叶和顶叶区域,其后部区域包括颞下回和枕叶区域也比正常对照者有更多激活,两组存在不同大脑半球相似的连接样式。从上面几个视觉运动任务中发现,孤独症患者有广泛的额叶、顶叶及相关视觉区的异常。额叶在高级认知活动中发挥着极其重要的作用,额叶参与了心理理论、执行功能的调控^[19],额叶的异常必将严重的影响认知能力。此外,孤独症患者在执行运动任务时小脑激活区范围增大,注意任务时小脑激活区范围小,提示孤独症患者小脑的异常导致其注意力不易集中,并且证明了小脑参与认知和运动功能^[20]。

MRS 和 DTI 的研究

在孤独症的 MRS 研究^[21]中发现,脑内很多区域 Cho 是降低的,包括扣带回、右侧丘脑、右侧颞上回、左额叶、顶叶白质、尾状核、小脑;小脑和边缘系统的 NAA 减少,在额叶和颞叶正常或减少。与正常组对照,孤独症患儿额叶、小脑蚓部的 NAA/Cr 以及小脑蚓部 Cho/Cr 均低于正常组,且孤独症患儿小脑蚓部 NAA/Cr、Cho/Cr 与年龄呈正相关,即小脑蚓部 NAA/Cr、Cho/Cr 随着年龄增长而增加,孤独症组其它脑区及正常对照组 NAA/Cr、Cho/Cr 均与年龄无相关性。NAA 是一种只存在于中枢神经系统内的氨基酸,主要位于成熟的神经元,是神经元的内标记物,Cho 是含胆碱复合物,Cho 的浓度反映着细胞膜、髓鞘、乙酰胆碱的状态^[22],反映了细胞膜的转运。正常个体出生后 NAA 水平和 NAA/Cr 值是逐渐增加的,2 岁以后较稳定,Cho 水平则逐渐减少,约在 1 岁达到一个稳定水平^[22]。NAA 增加代表神经元的成熟(轴突、树突和突触连接数量增加)和功能的完善;出生时 Cho 波峰最高,随着髓鞘化的逐渐完成 Cho 开始下降。孤独症患者小脑蚓部 NAA/Cr 低于正常组,且随着年龄增长而增加,是否可以推测, NAA/Cr 比值下降不仅仅反映了小脑蚓部神经元数量的减少或功能减低,有可能还包括部分神经元的成熟迟于正常儿童,但随年龄增长有逐渐成熟的趋势;小脑蚓部 Cho/Cr 比值的降低,提示孤独症患儿小脑蚓部可能存在细胞膜的代谢异常、髓鞘发育不良或胆碱能系统兴奋性降低,但 Cho/Cr 值随着年龄增长而增加的原因不

清,但不能简单地理解为功能的改善。额叶(特别是左内侧前额皮质)是个体了解他人心理状态的重要脑区^[19],额叶神经元数量减少或功能下降必然使额叶相应的功能受到影响,小脑蚓部与额叶及边缘系统都有纤维连接,参与语言、执行功能和社会认知的调控,已知额叶-丘脑-小脑径路与语言功能和执行功能有关,额叶、小脑蚓部脑代谢物比值异常能否提示导致孤独症患儿功能障碍的病变所在。

扩散张量成像反映脑组织内水分子扩散的各向异性的程度,能勾画出白质纤维束的分布和排列,包含纤维结构的完整性信息,是目前唯一能在活体上观察脑白质纤维束的方法。各向异性值(FA 值)是衡量扩散各向异性的指标,反映了轴索排列紧密程度、髓鞘的完整性、渗透性或髓鞘厚度、单个轴突半径的粗细等,FA 值降低可能与髓鞘化不完全、轴突生长障碍以及轴突数量减少、排列紧密性降低、轴突膜渗透性增加有关^[23]。在 DTI 研究^[24]中发现孤独症患儿脑的许多区域存在着 FA 值降低,主要表现在临近前额叶腹内侧、扣带回前部、颞顶交界处区域,还发现双侧颞上回、双侧颞叶接近杏仁核区域、在枕颞通路,还有胼胝体,这些区域都位于与社会认知功能相关的白质通路上,这些部位对于二级知觉形成及复杂的认知过程是非常必要的,这些通路中的异常可能会导致孤独症社会认知功能的损害。

儿童孤独症磁共振脑功能成像研究的展望

磁共振脑功能成像能够无创地显示反映脑功能活动区的部位、大小、范围和代谢,其图像的时间和空间分辨率均较高,而且可重复性好,可行性高,无放射性,为儿童孤独症研究提供了一个重要手段。尽管如此,仍存在很多不足:BOLD-fMRI 需要受试者配合来测试所赋予的任务,这对于孤独症患者尤其是儿童,常常难以完成,给实验带来困难。此外,认知过程的脑机制非常复杂,涉及大量的神经元与神经网络,fMRI 可以为我们对认知过程的脑功能状况提供直观的图像,然而这种图像仅可提供结构或区域性功能关系,对于细胞水平的机制显得过分粗糙。例如,虽然可以通过给予相应的刺激任务观察孤独症患儿脑血氧水平变化,发现与相应功能有关的大脑区域的异常,但仍无法判断这种异常是使孤独症患儿产生异常行为的原因所在,还是继发于其它区域不正常的神经网络支配的后果。目前国际上正在发展和应用的一项基于持续性动脉自旋标记(cont-
inuous arterial spin labeling, ASL)的灌注磁共振功能成像技术,能检测到小于 1% 的信号改变,能提供绝对量化的动脉灌注参数如脑血流量、血容量;能够在静息状态下观察脑的功能状况,其结果更接近脑的基础生理状态;而且,也更适用于不能配合任务的患者,如老年痴呆患者和儿童^[24-28]。此外,fMRI 虽然能显示孤独症患儿脑皮层功能区的异常,对揭示脑内各功能活动协调能力的缺陷有一定的困难,在 fMRI 研究的同时配合 MRS 和 DTI 检查,并对所得结果进行有效的综合分析,有可能真正发现其内在的联系,揭示疾病的本质。相信随着多种脑功能成像手段相互配合的研究方法的逐步深入,结合遗传学、行为学研究将会更全面地对孤独症的脑功能异常进行综合性评价。

参考文献:

- [1] Happé F, Frith U. The Neuropsychology of Autism[J]. Brain, 1996, 119(Pt 4):1377-1400.
- [2] Rapin I. Autism[M]. London: N Engl J Med, 1997. 97-104.
- [3] Abell F, Krams M, Ashburner J, et al. The Neuroanatomy of Autism: a Voxel-based whole Brain Analysis of Structural Scans[J]. Neuroreport, 1999, 10(8):1647-1651.
- [4] Casanova MF, Buxhoeveden DP, Switala AE, et al. Minicolumnar Pathology in Autism[J]. Neurology, 2002, 58(2):428-432.
- [5] 邹小兵, 静进. 发育行为儿科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005. 263-269.
- [6] Hardan AY, Kilpatrick M, Keshavan MS, et al. Motor Performance and Anatomic Magnetic Resonance Imaging (MRI) of the Basal Ganglia in Autism[J]. J Child Neurol, 2003, 18(5):317-324.
- [7] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain Magnetic Resonance Imaging with Contrast Dependent on Blood Oxygenation[J]. Proc Natl Acad Sci, 1990, 87(24):9868-9872.
- [8] Bandettini PA, Jesmanowicz A, Wong EC, et al. Processing Strategies for Time Course Data Sets in Functional Magnetic Resonance Imaging of the Human Brain[J]. Magn Reson Med, 1993, 30(2):161-173.
- [9] Ashwin C, Cohen SB, Wright SW, et al. Differential Activation of the Amygdale and the Social Brain' during Fearful Face-processing in Asperger Syndrome[J]. Neuropsychologia, 2006, 45(1):2-14.
- [10] Nouchine Hadjikhani, Christopher F, Robert M, et al. Early Visual Cortex Organization in Autism: an fMRI Study[J]. Neuroreport, 2003, 15(2):267-270.
- [11] Karen Pierce, Frank Haist, Farshad Sedaghat, et al. The Brain Response to Personally Familiar Faces in Autism: Findings of Fusiform Activity and Beyond[J]. Brain, 2004, 127(12):2703-2716.
- [12] Wang, A Ting, Dapretto, Mirella, Hariri, Ahmad R, et al. Neural Correlates of Facial Affect Processing in Children and Adolescents with Autism Spectrum[J]. J Am Acad Child Adolesc (Psychiatry), 2004, 43(4):481-490.
- [13] Justin HGW, Gordon DW, Anne G, et al. Neural Mechanisms of Imitation and Mirror Neuron' Functioning in Autistic Spectrum Disorder[J]. Neuropsych, 2006, 44(4):610-621.
- [14] Helen Gervais, Pascal Belin. Abnormal Cortical Voice Processing in Autism[J]. Nat Neurosci, 2004, 7(8):801-802.
- [15] Gordon JH, Christopher FC, Jill Clark, et al. Brain Activation During Semantic Processing in Autism Spectrum Disorders Via Functional Magnetic Resonance Imaging [J] Brain and Cognition, 2006, 61(1):54-68.
- [16] Kana RK, Keller TA, Cherkassky VL, et al. Sentence Comprehension in Autism: Thinking in Picture with Decreased Functional Connectivity[J]. Brain, 2006, 129(9):2493.
- [17] Miller RA, Kleinhans N, Kemmotsu N, et al. Abnormal Variability and Distribution of Functional Maps in Autism: an fMRI Study of Visuomotor Learning[J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(10):1847.
- [18] Luna B, Minshew NJ, Garver KE, et al. Neocortical System Abnormalities in Autism: an fMRI Study of Spatial Working Memory[J]. Neurology, 2002, 59(6):834-840.
- [19] Baron-Cohen S, Jolliffe T, Mortimore C. Another Advanced Test of Theory of Mind: Evidence from Very High Functioning adults with Autism or Asperger's Syndrome [J]. J Child Psychol Psychiatry, 1997, 38(7):813-822.
- [20] Allen G, Courchesne E. Differential Effects of Developmental Cerebellar Abnormality on Cognitive and Motor Functions in the Cerebellum: an fMRI Study of Autism[J]. Am J Psychiatry, 2003, 160(2):262-273.
- [21] Friedman SD, Shaw DW, Artru AA, et al. Regional Brain Chemical Alterations in Young Children with Autism Spectrum Disorder[J]. Neurology, 2003, 60(1):100-107.
- [22] Arslanoglu A, Bonekamp D, Barker PB, et al. Quantitative Proton MR Spectroscopic Imaging of Mesial Temporal Lobe [J]. J Magn Reson Imaging, 2004, 20(5):772-728.
- [23] Nagy Z, Westerberg H, Skare S, et al. Preterm Children have Disturbances of White Matter at 11 Years of Age as Shown by Diffusion Tensor Imaging[J]. Pediatr Res, 2003, 54(5):672-679.
- [24] Goral AB, Kwon H, Menon V, et al. White Matter Structure in Autism: Preliminary Evidence from Diffusion Tensor Imaging [J]. Biol Psychiatry, 2004, 55(3):323-332.
- [25] Thomas TL, Eric CW. A Signal Processing Model for Arterial Spin Labeling Functional MRI [J]. NeuroImage, 2005, 24(1):207-215.
- [26] David CA, John AD. Multisection Cerebral Blood Flow MR imaging with Continuous Arterial Spin Labeling [J]. Radiology, 1998, 208(2):410-416.
- [27] Garraux G, Hallett M. fMRI of Subcortico-cortical Perfusion Changes During Memory-guided Finger Sequences [J]. NeuroImage, 2005, 25(1):122-132.
- [28] Pasi IT, Risto AK. Effects of Oxygen Saturation on BOLD and Arterial Spin Labeling Perfusion fMRI Signals Studied in a Motor Activation Task [J]. Neuroimage, 2006, 30(1):102-109.

(收稿日期: 2007-02-02)