

功能性磁共振成像在脑外伤中的研究进展

庞浩鹏 综述 吴光耀 审核

【中图分类号】R445.2; R651 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2010)12-1408-03

脑外伤发病率逐年增高,已成为致死和致残的主要原因之一。全世界每年约 5700 万人、美国每年约 150 万人因脑外伤而住院^[1]。不少患者外伤后会遗留头痛、癫痫、行为或认知功能障碍、甚至植物生存状态等后遗症,因此为了及时治疗和有效康复训练,减少部分后遗症的发生,对脑外伤程度和预后的早期评估意义重大。目前,常规影像学方法包括 CT 和 MRI 仅能反映病变解剖学信息;而功能性磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)主要包括血氧水平依赖功能成像(blood oxygen level dependent functional magnetic resonance imaging, BOLD-fMRI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopic imaging, MRSI)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)等技术,能非侵袭提供脑外伤病理生理及功能信息。本文旨在综述功能性磁共振成像对脑外伤严重程度、认知功能损伤、结构和功能重组、微量出血灶及预后评估等方面的应用价值。

fMRI 对脑外伤严重程度的评估

¹H-MRS 可无创性检测活体脑组织中氮-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱类复合物(choline, Cho)、肌酸(creatine, Cr)、乳酸(lactate, Lac)等微量代谢物。NAA 由线粒体产生,位于神经元胞体和轴突,是神经元功能和数量标志物,NAA 峰值受神经元数量、线粒体功能状态及物质动态循环影响。Cho 是细胞膜重要组成成分,包括磷酸胆碱、甘油磷酸胆碱和自由胆碱,Cho 增加提示磷脂酶 A2 活性增加,细胞膜水解加速,其峰值受细胞膜更新、炎症过程及髓鞘形成变化等影响。肌酸包括肌酸和磷酸肌酸,参与细胞多种能量代谢途径,多数情况下细胞内肌酸总量保持相对恒定,常用作细胞内标准物。Lac 是无氧酵解产物,积聚时提示细胞缺氧。NAA/Cr 的降低、Cho/Cr 的升高与外伤严重程度有关,¹H-MRS 能定性和定量评估脑外伤严重程度。Sarmiento 等^[2]研究显示轻度脑外伤后头痛患者双侧额叶白质、额叶前中部、顶叶上部 NAA/Cr 显著下降,右额下回、额叶中部、顶叶中部 Cho/Cr 显著增加;其它部位与正常对照组差异无显著性。慢性头痛(指头痛在外伤后 7 天内发作,持续时间>3 个月无减轻)与间断性头痛患者相比,额叶中部 NAA/Cr 有下降趋势,但差异无显著性。Holshouser 等^[3]研究显示弥漫性轴索损伤病人与正常对照组相比,胼胝体、额顶枕叶白质及灰质所有体素 NAA/Cr 平均值显著减小而 Cho/Cr 平均值显著增加。Shutter 等^[4]研究显示脑外伤后早期(7 天内)枕叶灰质和额叶白质 Cho、谷氨酸盐明显升高,其值与 GCS 评分负相关;也有研究证明升高的 Cho 在外伤后 6~12 个

月可恢复至正常水平^[3]。脑部 Lac 积聚常提示持续性缺血缺氧发生、患者病情危重,多见于重度脑外伤。Makoroff 等^[5]研究碰撞性脑外伤显示 Lac 越高其神经状态越差,相关评分越低。

运用 DTI 纤维示踪技术(fiber tractography, FT)可重建白质纤维束,定量测量纤维束数量及其各向异性分数(fraction anisotropy, FA 值)和表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC 值)。FA 值为描述纤维细微结构和完整性指标,FA 值降低提示白质纤维束局部结构完整性破坏。ADC 值为描述水分子扩散自由度的标量,ADC 值降低,提示水分子扩散受限,细胞毒性水肿发生;ADC 值增加提示水分子扩散加速,产生血管源性水肿。DTI 对脑外伤白质纤维束微细结构损伤非常敏感,根据 FA 值、ADC 值变化特征,可对脑外伤严重程度定性和定量评估。Rutgers 等^[6]研究显示:与正常对照组比较,轻度脑外伤患者 3 个月内胼胝体膝部 FA 值降低、ADC 值增加,而胼胝体体部和压部 FA 值及 ADC 值无明显变化,胼胝体各部分纤维束数量无统计学差异。在中、重度组胼胝体体部和压部纤维束数量分别显著减少,胼胝体膝部 FA 值减少伴 ADC 值增加;胼胝体压部 FA 值减少却不伴有 ADC 值变化,提示胼胝体不同部位可能存在不同类型的微细结构损伤。Inglese 等^[7]报道轻度脑外伤后胼胝体膝部 FA 值和 ADC 值无明显变化,而胼胝体压部 FA 值减少伴 ADC 值增加。Arfanakis 等^[8]报道轻度脑外伤后 24 h 内胼胝体膝部和压部 FA 值均减少。上述研究结果的差异可能与外伤后 DTI 检测时间、脑损伤类型和部位不同有关;另外,DTI 采集参数不同,结果也会有差异。

fMRI 对脑认知功能损伤的评估

BOLD fMRI 是目前唯一非侵袭性检测无运动神经输出(如无运动、言语能力)脑外伤患者残留意识的功能成像方法,对植物生存或最低意识状态患者残留意识和认知功能的评估有独特价值^[9]。Eickhoff 等^[10]研究 1 例脑外伤后持续昏迷无应答患者显示:进行视觉、听觉、触觉刺激时,BOLD fMRI 表现相应皮层激活明显;进行语言刺激时,还能诱发 Broca 区和 Wernicke 区持续激活,提示 BOLD fMRI 在检测无应答昏迷患者的皮层残留功能方面有独特价值。Boly 等^[11]研究报道,与对照组比较,植物生存患者楔叶皮层与丘脑内侧功能连接及楔叶皮层与相关任务中枢皮层功能连接明显减少;而脑死亡患者上述长距离功能连接完全消失;提示 BOLD fMRI 可以早期鉴别植物人和脑死亡状态。最近也有研究^[12]报道轻度脑外伤患者 DTI 所发现的脑白质微细结构病灶与其持续性的认知功能障碍有关,而常规 CT 和 MRI 所显示病灶与之无关;表现为 DTI 定量检测受累脑白质病灶与简单认知任务中的平均反应时间正相关,而外伤性小出血灶数目与其平均反应时间无相关性。

作者单位:430071 武汉,武汉大学中南医院 MRI 室

作者简介:庞浩鹏(1985-),男,湖北崇阳人,硕士研究生,主要从事功能与分子影像学工作。

fMRI 对脑结构和功能重组的评估

中度至重度脑外伤患者,因部分功能区受损,会遗留不同程度认知功能障碍;常表现为执行能力降低、记忆功能减退、注意力下降等。经过一段时间有效治疗和康复训练,患者脑结构和功能会发生重组,认知功能不同程度恢复。BOLD fMRI 能无创伤性追踪脑激活模式的动态变化,结合患者临床情况,可判断患者脑的功能重组。Sanchez-Carrion 等^[13]研究发现正常人执行工作记忆任务时,双侧额叶皮层激活;而重度弥漫性轴索损伤患者右额上回激活减少。对其神经康复训练 6 个月后的患者的认知功能有一定程度恢复,表现为第 2 次工作记忆任务 BOLD fMRI 的激活与正常人的差异消失,右额上回、左额叶前中部激活明显增加;而正常人前后 2 次工作记忆任务 BOLD fMRI 激活模式无变化。轻度脑外伤(尤其是脑震荡)患者其 CT 和常规 MRI 多无异常表现,但 BOLD fMRI 显示脑激活模式异常变化。Mayer 等^[14]发现轻度脑外伤患者在执行功能检测时其扣带回前部、额下回、岛叶和顶叶后部激活增加,而 Smits 等^[15]研究显示在执行工作记忆任务时也有相同发现。另外,最新研究^[16]显示脑震荡患者执行虚拟现实环境任务时其顶叶皮层、右前额叶背外侧回及右侧海马激活区明显大于对照组,皮层连接网络更广泛。

BOLD fMRI 和 DTI-FT 技术融合,能重建功能区之间解剖连接或神经纤维传导通路,可用于研究患者皮层功能重组情况。Cherubini 等^[17]直接用 fMRI 激活区做种子点,融合 BOLD fMRI 和概率纤维示踪算法(probabilistic fiber tracking algorithm, PFT)对正常人和脑外伤痊愈患者分别进行皮层功能区间的解剖重建,显示正常人激活区间的解剖连接与已知的解剖学研究、神经影像学研究成果符合,脑外伤患者激活方式及神经活动网络不同于正常人。BOLD fMRI 和 PFT 融合技术对阐明脑外伤患者动态功能恢复过程中皮层结构重组充满希望。

fMRI 对微量出血灶的评估

SWI 是一种较长 TE 的全新序列,基于组织间磁化率差异产生的对比而成像。SWI 在三个方向均施加流动补偿技术,具有三维、高分辨力、高信噪比特点;与常规 MRI 相比,其体素尺寸更小、空间分辨率更高、与周围组织对比更强、部分容积效应更小,能够更敏感地显示微量出血灶^[18]。据报道 SWI 上能显示约 1 mm^3 大小的出血灶^[19]。Nandigam 等^[20]研究表明 SWI 显示出血灶与周围组织对比度及出血灶平均直径明显优于 T_2^* WI 序列。Vernooij 等^[18]研究显示 SWI 上显示的微量出血灶的数目明显多于 T_2^* WI 序列,并且 SWI 上不能显示的微量出血灶在 T_2^* WI 上均不能显示,提示 SWI 序列显示微量出血明显优于 T_2^* WI 序列。另有 Tong 等^[19]研究表明 SWI 与 T_2^* WI 相比,发现弥漫性轴索损伤出血灶更敏感,显示出血灶的数目和体积分别是常规 T_2^* WI 的 6 倍和 2 倍。Sigmund 等^[21]研究表明与 CT 相比,SWI 发现出血灶的数目和体积分别为 CT 的 2 倍和 3.5 倍。

fMRI 对脑外伤预后评估

¹H-MRS 通过无创性测量脑内微量代谢物变化,评估脑外

伤预后、恢复情况。研究显示脑外伤 7 天内枕叶灰质谷氨酸盐、Cho 的增高与 6~12 个月 GOS 评分负相关^[4],41 天内额叶白质 NAA/Cr 与 3 个月后格拉斯哥预后评分(glasgow outcome scale, GOS)正相关^[21]。类似研究显示儿童脑外伤 6 天内顶、枕叶白质 NAA、NAA/Cr、NAA/Cho 及枕叶灰质 NAA/Cr 与 1~4 年后智力评分(intelligence quotient, IQ)明显正相关,而枕叶灰质、顶叶白质肌醇值与 1~4 年 IQ 评分明显负相关^[22]。Carpentier 等^[23]研究显示脑干常规 MRI 阴性脑外伤患者, NAA/Cr 比正常组低,脑干 NAA/Cr<1.5,且 NAA/[Cho+Cr+NAA]<0.40 时, GOS 评分 1~2 分; GOS 评分 3 分患者,脑干 Cho/Cr>NAA/Cr 或 Cho/[Cho+Cr+NAA]>0.40。另有研究^[3]证实弥漫性轴索损伤儿童,伤后 6~12 个月儿科神经行为表现评分(一种改良 GOS 评分, pediatric cerebral performance category scale, PCPC)1~2 分胼胝体、顶叶至枕叶区域白质及灰质,所有体素 NAA/Cr 的平均值较 3~5 分组显著降低,仅用顶枕叶白质、胼胝体前部、额叶白质 NAA/Cr 预测 PCPC 的二分类评分(1~2 分, 3~5 分)准确率分别达 85%、82%、83%;结合所有体素 NAA/Cr 的平均值和 MRS 检查前意识丧失天数进行预测,准确率达 88%。因此,¹H-MRS 结果与预后评分有较好相关性。

DTI 能定量评估患者预后情况。Schaefer 等^[24]研究弥漫性轴索损伤显示 DWI 上病灶总体积与入院时格拉斯哥(Glasgow Coma Scale score, GCS)评分、出院时改良 Rankin 评分相关性强;且与 GCS 呈负相关、与 Rankin 呈正相关;病灶数目与出院时改良 Rankin 评分相关性强,呈正相关。Benson 等^[25]研究发现与正常组比较,所有脑外伤患者 FA 值直方图峰值下降,形状变窄,分布更不均匀。直方图值与 GCS 评分、创伤后遗忘症(posttraumatic amnesia, PTA)持续时间与 GCS 评分相关。FA 平均值能预测外伤严重性程度,与 PTA 持续时间相关性优于与 GCS 评分相关性。

SWI 评估弥漫性轴索损伤的预后有重要意义。Thomas 等^[26]研究显示与 T_2^* WI 序列相比,SWI 发现微小出血灶更敏感,SWI 上出血灶体积、范围、数目与临床各种评分相关性强,可预测脑外伤患者的预后。Tong 等^[27]研究显示 GCS 评分 3~8 分患者 SWI 上发现病灶范围明显大于 GCS 评分 9~15 分患者。

fMRI 在脑外伤中的应用限制

单体素¹H-MRSI 采样时间相对较短、波谱基线稳定,但采样区域小,多兴趣区则需重复多次采集,且易受部分容积效应影响。多体素¹H-MRSI 虽能一次提供多兴趣区代谢物信息,单个体素体积较小,能克服部分容积效应,但数据采集时间较长,脑外伤患者轻微头部即可导致数据采集失败,且采集数据易受颅骨、脑脊液、出血灶的影响,不适合于重度脑外伤患者。BOLD fMRI 能对功能皮层定位,且能实时动态成像,但影响 BOLD fMRI 结果的因素较多,图像质量难以控制,数据后处理较繁琐。DTI 虽能进行白质纤维束示踪成像,但种子点的选取易受人为因素影响;图像质量易受运动、涡流、磁敏感效应影响。SWI 对微量出血检测敏感,但对患者配合要求较高,在重度脑外伤患者应用受到一定限制。另外组织间磁化率差异悬

殊时,容易出现磁敏感伪影。

总之,¹H-MRS 和 DTI 能早期判断脑外伤严重程度、定量评估患者预后。BOLD-fMRI 能精确评估脑外伤患者认知功能损伤及残留认知功能,早期鉴别植物人或脑死亡状态,动态评估脑功能重组和恢复情况。SWI 能敏感显示微量出血灶部位及数目,客观评估患者预后。因此,功能性磁共振成像使我们对外伤影像学认识深入到分子代谢和脑功能水平,为脑外伤严重程度和预后评估提供多方位、多层次信息;使临床对脑外伤各种并发症能做到早期预测,及时干预,有效预防并减少并发症发生。

参考文献:

- [1] Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM, et al. The epidemiology and impact of traumatic brain injury: a brief overview[J]. *Head Trauma Rehabil*, 2006, 21(5): 375-378.
- [2] Sarmiento E, Moreira P, Brito C, et al. Proton spectroscopy in patients with post-traumatic headache attributed to mild head injury[J]. *Headache*, 2009, 49(9): 1345-1352.
- [3] Holshouser BA, Tong KA, Ashwal S, et al. Proton MR spectroscopic imaging depicts diffuse axonal injury in children with traumatic brain injury[J]. *AJNR*, 2005, 26(5): 1276-1285.
- [4] Shutter L, Tong KA, Lee A, et al. Prognostic role of proton magnetic resonance spectroscopy in acute traumatic brain injury[J]. *Head Trauma Rehabil*, 2006, 21(4): 334-349.
- [5] Makoroff KL, Cecil KM, Care M, et al. Elevated lactate as an early marker of brain injury in inflicted traumatic brain injury[J]. *Pediatr Radiol*, 2005, 35(7): 668-676.
- [6] Rutgers DR, Fillard P, Paradot G, et al. Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury[J]. *AJNR*, 2008, 29(9): 1730-1735.
- [7] Inglese M, Makani S, Johnson G, et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study[J]. *Neurosurgery*, 2005, 103(2): 298-303.
- [8] Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, et al. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury[J]. *AJNR*, 2002, 23(5): 794-802.
- [9] Monti MM, Coleman MR, Owen AM, et al. Executive functions in the absence of behavior: functional imaging of the minimally conscious state[J]. *Progress Brain Res*, 2009, 177(12): 249-260.
- [10] Eickhoff SB, Dafotakis M, Grefkes C, et al. fMRI reveals cognitive and emotional processing in a long-term comatose patient[J]. *Experiment Neurol*, 2008, 214(2): 240-246.
- [11] Boly M, Tshibandali, Vanhaudenhuyse, et al. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient[J]. *Human Brain Mapping*, 2009, 30(8): 2393-2400.
- [12] Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, et al. Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury[J]. *AJNR*, 2008, 29(5): 967-973.
- [13] Sanchez-Carrion R, Fernandez-Espejo D, Junque, et al. A longitudinal fMRI study of working memory in severe TBI patients with diffuse axonal injury[J]. *Neuroimage*, 2008, 43(3): 421-429.
- [14] Mayer AR, Mannell MV, Ling L, et al. Auditory orienting and inhibition of return in mild traumatic brain injury: a fMRI study[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(12): 4152-4166.
- [15] Smits M, Dippel DW, Houston GC, et al. Postconcussion syndrome after minor head injury: brain activation of working memory and attention[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(9): 2789-2803.
- [16] Slobounov SM, Zhang K, Pennell D, et al. Functional abnormalities in normally appearing athletes following mild traumatic brain injury: a functional MRI study[J]. *Experiment Brain Res*, 2010, 202(2): 341-354.
- [17] Cherubini A, Luccichenti G, Peran P, et al. Multimodal fMRI tractography in normal subjects and in clinically recovered traumatic brain injury patients[J]. *Neuroimage*, 2007, 34(4): 1331-1341.
- [18] Vernooij MW, Ikram MA, Wielopolski PA, et al. Cerebral microbleeds: accelerated 3D T2*-weighted GRE MR imaging versus conventional 2D T2*-weighted GRE MR imaging for detection[J]. *Radiology*, 2008, 248(1): 272-277.
- [19] Tong KA, Ashwal S, Holshouser, et al. Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results[J]. *Radiology*, 2003, 227(2): 332-339.
- [20] Nandigam RNK, Viswanathan A, Delgado P, et al. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength[J]. *AJNR*, 2009, 30(2): 338-343.
- [21] Sigmund GA, Tong KA, Nickerson JP, et al. Multimodality comparison of neuroimaging in pediatric traumatic brain injury[J]. *Pediatr Neurol*, 2007, 36(4): 217-226.
- [22] Sinson G, Bagley LJ, Cecil KM, et al. Magnetization transfer imaging and proton MR spectroscopy in the evaluation of axonal injury: correlation with clinical outcome after traumatic brain injury[J]. *AJNR*, 2001, 22(1): 143-151.
- [23] Carpentier A, Galanaud D, Puybasset L, et al. Early morphologic and spectroscopic magnetic resonance in severe traumatic brain injuries can detect "invisible brain stem damage" and predict "vegetative states"[J]. *Neurotrauma*, 2006, 23(5): 674-685.
- [24] Schafer PW, Huisman TAGM, Sorenson AG, et al. Diffusion-weighted MR imaging in closed head injury: high correlation with initial glasgow coma scale score and score on modified rankin scale at discharge[J]. *Radiology*, 2004, 233(1): 58-66.
- [25] Benson RR, Meda SA, Vasudevan S, et al. Global white matter analysis of diffusion tensor images is predictive of injury severity in traumatic brain injury[J]. *Neurotrauma*, 2007, 24(3): 446-459.
- [26] Thomas B, Somasundaram S, Thamburaj K, et al. Clinical applications of susceptibility weighted MR imaging of the brain-a pictorial review[J]. *Neuroradiology*, 2008, 50(2): 105-116.
- [27] Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA, et al. Diffuse axonal injury in children: clinical correlation with hemorrhagic lesions[J]. *Ann Neurol*, 2004, 56(1): 36-50.

(收稿日期: 2010-04-06 修回日期: 2010-05-10)