

综述

弥散张量成像的基本原理及其对缺血缺氧性脑损伤后意识障碍诊断及预后判断的应用

陈炎¹, 陈耿² 综述 任磊³ 审校

【关键词】 意识障碍; 弥散张量成像; 缺血缺氧性脑损伤; 诊断; 预后

【中国图书分类号】 R574.61

意识障碍(disorders of consciousness, DoC)指各种原因导致严重脑损伤后的意识丧失状态,主要包括昏迷、植物状态/无反应觉醒综合征(vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome, VS/UWS)和微意识状态(minimally conscious state, MCS)^[1]。其中,缺血缺氧性脑损伤(hypoxic-ischemic brain injury, HIBI)是指因心跳呼吸骤停、窒息、中毒、电击伤等非创伤性原因所致的脑缺血缺氧性脑损伤,通常为全脑损伤,预后较其他类型脑损伤更差,也是导致DoC的主要原因之一。目前,DoC的诊断主要采用以修订版昏迷恢复量表(coma recovery scale-revised, CRS-R)为代表的临床行为学量表评分。由于DoC患者存在视觉通路、听觉通路和运动等功能障碍,评估时对指令的反应减少甚至缺失,造成行为量表对残存意识和认知功能的低估^[2],且量表评估主观性强,因此误诊率较高^[3]。近年来,神经影像学得到飞速发展,通过功能性神经成像可提高DoC的诊断准确性^[4]。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种结构磁共振成像方法,是迄今为止测定活体神经纤维走行的唯一无创方法。它利用水分子弥散的各向异性来追踪神经纤维的走行和髓鞘变化,以评价脑白质纤维束的完整性,能够提供脑损伤的部位、性质、严重程度等有价值的信息,能够提供常规影像学检查不能发现的反映残余意识的客观指标,为DoC患者的诊断、治疗及预后提供参考信息。本文对DTI在缺血缺氧性脑损伤后意识障碍诊断及预后中的应用进行综述,旨在对临床诊治提供

依据。

1 DTI基本原理

DTI是在弥散加权成像基础上发展起来的无创磁共振检查方法,它通过几个量化指标来描述水分子扩散的程度和方向,包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)和径向扩散系数(Radial diffusivity, RD)等。其中,FA是各向异性与整个扩散张量的比值,能反映白质结构完整性和髓鞘的变化,具有变异度小的优点。FA值在0~1之间波动,在白质纤维束区域FA值较高,在灰质区域FA值较低。FA值接近1,说明神经纤维束损伤较轻。正常脑组织的FA图具有纤维束形态对称清晰、FA值高低有序的特点。任何原因造成纤维束微细结构或形态的受损,均可以在DTI中表现出纤维束的形态改变、对称性消失以及局部或弥漫性的FA值减低^[5]。因此,DTI能够显示常规神经影像检查所不能发现细微脑结构病理改变,帮助揭示脑结构受损尤其是细微结构受损与意识障碍之间的关系,迅速成为意识相关研究的重要手段。

2 DTI在DoC诊断中的应用

2.1 DoC的发病机制 DoC的发病机制尚未完全清楚,有研究表明,意识是大脑功能整合的结果,意识障碍可能是一种“断开联系综合征”^[6]。有研究发现,DoC患者默认模式网络(default mode network, DMN)的功能连接性降低,与健康对照组比较,在该网络内连接皮质的所有通路以及连接后扣带皮层/楔前叶与丘脑的通路表现出显著损伤^[7]。其中,扣带回是DMN内的关键纤维束,因为它连接后扣带回皮层/楔前叶和内侧面额叶皮层;矢状层是顶叶、

基金项目:广东省医学科学技术研究基金(A2020416)

作者简介:陈炎,硕士,主治医师。

作者单位:510010 广州,南部战区总医院:1. 高压氧康复科,2. 放射科;3. 710054 西安,武警陕西总队医院外一科

通讯作者:任磊, E-mail: renlei168@163.com

枕叶、扣带回和颞叶与丘脑之间主要的皮层-皮层下脑白质束。Wu等^[6]发现 DoC 患者上述部位的白质束异常,为丘脑-皮层功能连接性缺失提供了解剖学依据。Weng等^[8]发现 DoC 患者丘脑损伤严重,右侧丘脑损伤程度与意识障碍严重程度相关;基底节、丘脑和额叶皮层之间的结构性连接减少,FA 值明显降低。另有研究发现,慢性 DoC 患者连接丘脑和初级运动皮质纤维的 FA 值显著下降,认为运动纤维的结构性损伤以及运动网络内其他通路的损伤均可能导致慢性 DoC 患者反应性降低,造成临床行为学量表对慢性 DoC 患者残存意识和认知功能的错误低估,VS/UWS 可能只是由于认知-运动分离导致的最极端的误诊案例^[9]。

穹窿也被证实受损严重。有学者采用基于纤维束示踪的空间统计分析与感兴趣区域分析相结合的方法对 DoC 患者进行检查,发现其白质存在广泛性破坏,穹窿部位更为严重^[10]。穹窿作为连接海马和乳头体的主要通道,在大脑情景记忆的传递中起着至关重要的作用。有研究提出,意识、情感和感觉-知觉心理体验的基本状态,是情景记忆的决定性特征^[11]。然而,意识与情景记忆、意识受损与穹窿受损之间是否存在直接关系尚未得到研究证实。此外,其他白质结构,如前脑-丘脑环路和脑干周围白质,也被纳入 DoC 机制研究。前脑-丘脑环路被认为是维持正常意识的核心环路,在潜在保留意识的 DoC 患者的意识恢复中起关键作用,环路上的脑白质异常可能会广泛减少大脑活动、减弱对环境刺激的反应,从而使 DoC 患者无法启动目标导向行为^[10]。脑干周围与 DoC 发生相关的白质主要涉及小脑中脚、右皮质脊髓束、右小脑上脚和右脑脚^[6]。由于脑干周围白质是连接周围器官和小脑与大脑皮层的主要途径,推断信息中断不仅可能发生在大脑内部,也可能发生在大脑和身体其他部分之间。而非大脑结构在意识中的作用,需要深入研究探讨。

2.2 DoC 的临床诊断 虽然脑白质的广泛损伤是 DoC 的基本特征^[6,7],但不同意识水平可能具有不同的 DTI 表现特征,这种表现差异对于 VS/UWS 和 MCS 的鉴别诊断准确率可达 95%^[12]。以 DMN 通路为例,保存完整性最高的为脱离 MCS 患者,其次为 MCS 患者,最低的为 VS/UWS 患者^[7]。以丘脑-皮层连接为例,MCS 患者保留更多,VS/UWS 患者保留较少^[13]。所以,不论是创伤性还是非创伤性脑损伤,VS/UWS 均常见丘脑和/或皮质的广泛双侧损伤^[2],MCS 常见丘脑-皮层的轻度损伤,而脱离

MCS 患者可能仅见右侧单侧损伤^[2]。通过上述发现推测,MCS 患者具有更复杂的行为表现是由于丘脑-皮层系统保存更完整,丘脑-皮层通路与觉醒和正在进行的意识加工有关。文献^[14]研究发现,VS/UWS 患者存在广泛的皮层-小脑通路损伤,而只有少数 MCS 患者出现类似表现。由于小脑主要通过利用来自运动皮层的信息对行动后果进行预测,并投射到丘脑调节运动活动,因此,皮层-小脑通路中任何位置的损伤均可导致丘脑-皮层的输出中断,从而使反应性降低。MCS 进一步区分为 MCS+(出现遵嘱活动,但无功能性交流或不能有目的地使用物品)和 MCS-(出现视物追踪、痛觉定位等,但无遵嘱活动),在连接丘脑和楔前叶/后扣带的白质束中,与 MCS+相比,MCS-的 FA 值下降更为明显^[7],并且两者在右侧丘脑的损伤程度不太相同^[2],基于丘脑与楔前叶等区域的连接程度比较可以成功区分两者的不同。另有学者发现,与 MCS-相比,VS/UWS 的枕叶-枕叶连接更强,推测这可能是由于 VS/UWS 患者在疾病进展或恢复中发生代偿性变化所致^[13]。

有学者对 DTI 与 DoC 的严重程度进行相关性分析,结果发现,感兴趣区域的 DTI 参数与 CRS-R 和格拉斯哥量表评分显著相关^[6]。其中,DoC 患者脑干、皮层下、丘脑区域的 FA 值和 MD 值与 CRS-R 评分具有良好的相关性^[7,15]。特别是与丘脑部位的相关性最高,可能与该部位的非投射系统对大脑的觉醒和意识状态有重要意义有关。也有研究发现,VS/UWS 患者在双侧海马、胼胝体体部、右上放射冠、右内囊后肢、右上额枕束以外脑区,FA 值与 CRS-R 评分呈正相关;在右上额枕束、左绒毡层以外脑区 MD 值与 CRS-R 评分呈负相关^[16]。CRS-R 评分与穹窿、钩束、脑桥横束和内囊后肢白质完整程度呈正相关^[10]。一般而言,FA 值越低,意识障碍程度越严重。有学者将左右大脑损伤进行对比,发现左侧丘脑-皮层白质束损伤表现出更严重的意识障碍,推测可能与优势半球在损伤后的运动和语言处理缺陷导致临床行为反应缺失有关^[2,17]。

3 DTI 在 HIBI 患者预后中的应用

3.1 HIBI 后 DoC 的相关研究 DTI 技术已广泛应用于 DoC 患者治疗中,但目前针对 HIBI 病因的相关研究较少。心脏骤停后脑血流中断导致的弥漫性脑缺氧是 HIBI 后 DoC 的主要原因^[18]。此时,意识相关神经元和功能底物的完整性,包括上行网状激

活系统(ascending reticular activating system, ARAS)的完整性,对于神经功能的预后至关重要。ARAS源自脑干,被认为是维持大脑兴奋性、使机体处于觉醒状态,从而保持意识存在的主要结构^[19]。DTI可清晰显示ARAS的结构形态。多项研究发现,健康对照组ARAS的FA值约为0.4, HIBI后DoC患者ARAS的FA值普遍下降,中脑网状结构和背侧网状结构的FA值下降明显,双侧下丘脑最低(0.185),伴纤维束体积降低^[12,13]。基于纤维示踪的三维模拟重建技术显示双侧被盖束背侧和腹侧的破坏,这种连接的中断可能可以解释ARAS的功能障碍^[20]。MD值则与健康对照组无显著差异^[21]。这些改变与CRS-R评分或格拉斯哥昏迷量表评分具有显著相关性^[22]。因此,ARAS的DTI分析有助于意识障碍患者的评估诊断和干预治疗。另外, HIBI后DoC患者的胼胝体、内囊、额叶、颞叶等部位的白质存在损伤。一项前瞻性研究显示,在20个感兴趣白质区域中,DoC患者所有感兴趣区域的FA值均有所下降,胼胝体和内囊部位明显下降^[23]。胼胝体连接着大脑两侧半球,它的作用是传递、协调和整合两侧大脑半球功能,与意识的关系不可忽略。Lee等^[24]观察HIBI后皮质脊髓束、扣带、穹窿束、上纵束、下纵束、下额枕束和视辐射变化,发现所有患者在除皮质脊髓束以外的区域均出现损伤,无觉醒患者较觉醒患者在扣带和上纵束的损伤更为严重。一项纵向研究显示,患者额叶、颞叶、胼胝体等11个感兴趣区域的FA值从HIBI后第41天开始持续下降直至死亡,死后尸检脑组织病理显示相关区域髓鞘丧失,可进一步证实早期DTI检查结果^[25]。Hong等^[26]在一例常规磁共振成像上未发现局灶性病变的HIBI患者的DTI检查中,发现存在穹窿和扣带的神经束损伤,提示与常规结构磁共振成像相比,DTI能更早地发现脑白质变性。

3.2 HIBI后DoC的诊断和预后的相关指标 欧洲复苏后指南曾指出高水平血清神经元特异性烯醇化酶和缺乏脑电图反应性是不良预后的预测因素,但特异性不高^[27]。研究发现,心脏骤停后昏迷患者在6个月内死亡者的FA值明显低于存活者^[28]。FA值在脑损伤后呈高度动态变化,这种变化可以预测不良预后。其中,胼胝体和内囊部位的FA值具有较强的预后不良预测性,其敏感性为94%,特异性为100%^[23]。在Luyt等^[23]制作的选择性FA模型中,得分超过0.44的所有患者在发病1年左右时均可发生死亡或者遗留严重的神经功能障碍(GOS-E

<5)。多中心研究发现,在HIBI致昏迷患者发病的第7天和第28天行DTI检查,全脑白质FA < 0.91可预测发病6个月后神经功能结局,不良结果预测的敏感性为89.7%,特异性为100%^[29]。DTI比临床行为学量表评分和常规MRI序列检查,具有更高的预后预测准确性,似乎可以做为预测心脏骤停后DoC患者不良结果的有效工具^[30]。

3.3 DTI鉴别脑损伤机制研究 尽管HIBI和创伤性脑损伤可能均表现为意识障碍,但在白质纤维的损伤区域和特征方面存在明显差异。DTI的物理学原理是基于水分子弥散,FA是其量化的最常用指标,它描述水分子在组织中的方向性程度,轴向和径向扩散率的变化分别与轴突损伤和脱髓鞘有关。利用该项特征,DTI不仅可以提供病变定位信息,还可以提供白质损伤的病理生理学机制信息。脱髓鞘是HIBI后FA下降的主要原因^[29]。HIBI患者沿白质束的扩散率较低,垂直于白质束的扩散率较高,提示存在轴突损伤^[31]。轴突损伤引起中枢神经系统流体微环境的改变,导致对此敏感的髓鞘发生继发性损伤。而对于TBI患者,剪切力和加减速力容易导致主要发生在脑干和胼胝体等中枢结构的弥漫性轴索损伤^[32]。两种不同损伤机制患者灰质和白质的异常在幕上大致相似,但在中脑以及脑桥背侧和腹侧具有显著区别,并且,脑干部位的白质异常仅限于TBI患者^[33]。

4 展 望

利用DTI技术可以了解不同DoC的发病机制和脑白质异常,揭示了意识的神经基础和DoC相关的临床特征关系,显示出在提高诊断和预测预后准确率方面的潜力^[34]。克服DoC患者由于自发性运动在常规MRI检查中导致的伪影,评估镇静作用下脑白质显微结构的完整性(理论上不受镇静药物影响)^[12]。目前对HIBI后DoC的DTI研究比较少,我们可以借助DTI探究HIBI发病机制、症状的解剖和功能基础,以及与创伤性脑损伤重叠或者不同的任何有意义的连接或微结构改变。然而,DTI只能给出结构连接性的信息,无法量化具有交叉纤维或部分体积效应的体素的复杂微结构变化,可能提供假阴性或者假阳性结果^[6]。并且,对于急性期细胞内、细胞外水肿对局部水分子扩散的不均匀作用等因素的影像,DTI数据采集时机尚不能确定。下一步研究,将通过联合其他神经成像技术,弥补DTI的不足,提高DoC患者的诊断和预后判断。

【参考文献】

- [1] 中国医师协会神经修复专业委员会意识障碍与促醒学组. 慢性意识障碍诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华神经医学杂志, 2020, 19(10):977-982.
- [2] Stafford C A, Owen A M, Fernández E D. The neural basis of external responsiveness in prolonged disorders of consciousness[J]. *NeuroImage Clin*, 2019, 22:101791.
- [3] Giacino J T, Katz D I, Schiff N D, *et al.* Practice guideline update recommendations summary: disorders of consciousness: report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology; the american congress of rehabilitation medicine; and the national institute on disability, independent living, and rehabilitation research [J]. *Neurology*, 2018, 91(10):450-460.
- [4] 董月青.《意识障碍临床实践指南更新摘要》解读与中国的现状[J]. 武警医学, 2020, 31(5):369-372.
- [5] Zhang J, Wei R L, Peng G P, *et al.* Correlations between diffusion tensor imaging and levels of consciousness in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):2793.
- [6] Wu X, Zhang J, Cui Z, *et al.* White matter deficits underlying the impaired consciousness level in patients with disorders of consciousness [J]. *Neurosci Bull*, 2018, 34(4):668-678.
- [7] Fernández E D, Soddu A, Cruse D, *et al.* A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(3):335-343.
- [8] Weng L, Xie Q, Zhao L, *et al.* Abnormal structural connectivity between the basal ganglia, thalamus, and frontal cortex in patients with disorders of consciousness [J]. *Cortex*, 2017, 90:71-87.
- [9] Edlow B L, Claassen J, Schiff N D, *et al.* Recovery from disorders of consciousness: mechanisms, prognosis and emerging therapies[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 12:245.
- [10] Wang L, Yang Y, Chen S, *et al.* White matter integrity correlates with residual consciousness in patients with severe brain injury[J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 90:171-187.
- [11] Moscovitch M, Cabeza R, Winocur G, *et al.* Episodic Memory and beyond: the hippocampus and neocortex in transformation[J]. *Annu Rev Psychol*, 2016, 67(1):105-134.
- [12] Cavaliere C, Aiello M, Di P C, *et al.* Diffusion tensor imaging and white matter abnormalities in patients with disorders of consciousness[J]. *Front Hum Neurosci*, 2014, 8:1028.
- [13] Zheng Z S, Reggente N, Lutkenhoff E, *et al.* Disentangling disorders of consciousness: insights from diffusion tensor imaging and machine learning [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(1):431-443.
- [14] Lawrenson C, Bares M, Kamondi Anita, *et al.* The mystery of the cerebellum: clues from experimental and clinical observations[J]. *Cerebellum Ataxias*, 2018, 5(1):8.
- [15] 陶庆霞, 杨 艺, 何江弘, 等. 弥散张量成像对意识障碍患者诊断与预后评估的作用[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(6):341-345.
- [16] 汪园园. 弥散张量成像在持续性植物状态患者的临床应用研究[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2020.
- [17] Guldenmund P, Soddu A, Baquero K, *et al.* Structural brain injury in patients with disorders of consciousness: a voxel-based morphometry study [J]. *Brain Injury*, 2016, 30(3):343-352.
- [18] Claudio S, Sonia D, Nolan J P. Prognostication after cardiac arrest [J]. *Critical Care*, 2018, 22(1):150.
- [19] Chen S, Wu X, Wang L, *et al.* Disrupted interactions between arousal and cortical awareness networks in MCS and VS/UWS patients: evidence from resting-state functional imaging connectivity [J]. *Neuroscience*, 2018, 382:115-124.
- [20] Parra A M, Rudas J, Vargas J A, *et al.* Structural and functional connectivity of ascending reticular activating system in a patient with impaired consciousness after a cardiac arrest [J]. *Medicine*, 2019, 98(19):e15620.
- [21] Jang S H, Kim S H, Lim H W, *et al.* Injury of the lower ascending reticular activating system in patients with hypoxic-ischemic brain injury: diffusion tensor imaging study [J]. *Neuroradiology*, 2014, 56(11):965-970.
- [22] Ho J S, Sun P J, Gu S D, *et al.* Relationship between consciousness and injury of ascending reticular activating system in patients with hypoxic ischaemic brain injury [J]. *J Neurol Neurosurg PS*, 2019, 90(4):493-494.
- [23] Luyt C E, Galanaud D, Perlberg V, *et al.* Diffusion tensor imaging to predict long-term outcome after cardiac arrest: a bicentric pilots tudy [J]. *Anesthesiology*, 2012, 117(6):1311-1321.
- [24] Lee A Y, Shin D G, Park J S, *et al.* Neural tracts injuries in patients with hypoxic ischemic brain injury: diffusion tensor imaging study [J]. *Neurosci Lett*, 2012, 528(1):16-21.
- [25] Gerdes J S, Walther E U, Jaganjac S, *et al.* Early detection of widespread progressive brain injury after cardiac arrest: a single case DTI and post-mortem histology study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92103.
- [26] Ji H H, Song H J. Diffusion tensor imaging of neural tract injury in a patient with hypoxic-ischemic brain injury [J]. *Neural Regen Res*, 2010, 5(23):1825-1828.
- [27] Nolan J P, Soar J, Cariou A, *et al.* European resuscitation council and european society of intensive care medicine