

· 综述 ·

功能性磁共振在颅脑损伤后认知障碍中的应用

侯方华 吴毅

颅脑损伤 (traumatic brain injury, TBI) 在世界各地呈现较高的发病率、死亡率和致残率。全美每年有 190 万人发生 TBI, 且 TBI 约占急性创伤致死原因的 40%^[1]; 中国 TBI 的发病率为 67.38/10 万人口, 死亡率约为 30%^[2]。TBI 后存活的患者中大都存在各种功能缺损, 其中, 认知障碍较常见, 主要涉及了记忆力、注意力以及执行能力等方面功能的下降或缺失, 严重影响了患者的生活质量。基于认知功能在人类生命活动中的重要性, 对认知障碍机制的研究、程度的评定以及康复过程的干预显得尤为必要。以往的检测手段如: 神经心理量表、脑电图、正电子发射计算机断层扫描等, 都存在着一定的局限性^[3-6]。随着功能性磁共振 (functional magnetic resonance imaging, fMRI) 的出现和相关研究方式的确立, 为 TBI 患者认知功能障碍的检查 and 评估带来了新的方法。本文就 fMRI 在 TBI 后认知障碍的脑区定位及神经可塑性机制的研究现状与前景作一综述。

fMRI 及其常用方法

20 世纪 90 年代出现的 fMRI 为人脑高级功能的研究带来了新的思路。广义的 fMRI 包含了多种磁共振成像技术, 而狭义的 fMRI 仅指血氧水平依赖性 (blood oxygen level dependent, BOLD)-fMRI^[7]。本文讨论的重点也是 BOLD-fMRI (以下简称 fMRI), 它是一种以脱氧血红蛋白的磁敏感效应为基础的磁共振成像技术。fMRI 的优点是无放射性, 时间分辨率和空间分辨率较高, 可以进行反复多次、纵向和大样本的研究, 并能通过观察大脑高级功能在激活和静息状态下的相应皮质血氧水平变化情况了解脑区的功能状况^[8]。fMRI 可为脑可塑性研究提供了独特的方法, 可以区分哪些脑功能改善是可塑性机制引起的, 哪些是代偿机制引起的^[8], 因而在对认知功能、言语功能等复杂高级的脑功能研究和检测中有其特殊价值。

fMRI 研究中常涉及 fMRI 任务的设定, 通过对完成不同任务时脑功能区血氧水平的测定来了解该功能区的定位和任务完成前后的改变, 是整个研究的中心。目前多采用事件相关的实验设计, 它由单一任务组成, 可以灵活地安排任务的出现, 对各种任务的控制性很强, 并能对血氧水平依赖的信号进行准确描述, 从而深入揭示大脑活动和认知的关系^[9]。1996 年, Buckner 等^[10]第 1 次运用事件相关设计的 fMRI, 并证明了其可行性后, fMRI 在认知领域的研究中得到了越来越多的应用。

fMRI 在 TBI 后认知障碍的脑区定位和神经可塑性机制研究中的应用

国内外运用 fMRI 研究 TBI 患者的认知障碍目前尚处于起步、探索阶段, 从早期关于认知障碍的脑区定位研究, 正逐步向

其神经可塑性机制研究过渡。

在认知障碍的研究中, 记忆障碍较多见, 也比较容易评估和鉴定。在早期的 fMRI 检测中, 就经常对这一认知障碍进行脑区定位研究并探讨其可能的形成机制, 其中较经典的是对工作记忆 (working memory, WM) 的研究。Scheibel 等^[11]在 fMRI 研究中发现, 重度 TBI 患者比正常对照组在 WM 区有更强的激活, 并发现额叶激活的增加在 TBI 组中也更明显, 他们据此提出重度 TBI 患者在认知控制中有额外的神经细胞被募集; 该研究在提出认知障碍脑区定位的同时, 通过观察 fMRI 结果推断出影响患者认知障碍恢复的可能途径, 即额外神经细胞的募集。

Perlstein 等^[12]利用随参数改变的 WM 负荷视觉反馈任务的方法, 在慢性轻度、中度、重度 TBI 患者和正常对照组中进行事件相关的 fMRI 检查, 结果显示 TBI 患者与 WM 相关的一些脑区的激活模式发生改变, 包括额叶前部背外侧皮质和运动言语功能区; 对行为反应模式和激活时间过程的检测显示, 中、重度 TBI 患者的 WM 缺损与 WM 区和相关脑功能区之间的联系网络发生缺损有关。该研究不仅利用 fMRI 对 TBI 患者的记忆功能进行了脑区定位, 还通过 fMRI 图像进一步推断了其认知障碍发生机制可能与脑区之间的联系网络异常有关。

McAllister 等^[13]在对轻度和中度 TBI 患者进行 fMRI 研究后, 进一步提出这些患者在 WM 相关脑区的激活和分配中存在问题, 并认为这可能与解剖上 WM 环路在脑外伤中容易受到损害有关。这项 fMRI 研究揭示了存在认知障碍的 TBI 患者, 还进一步提出: 可能由于 WM 区及相关通路的联系在脑外伤过程中被破坏后中断, 而造成认知障碍的产生。

对于 TBI 后高级认知功能的障碍, Soeda 等^[14]利用区块设计 fMRI 进行了相关研究, 他们观察了 11 名右利手的正常人和 5 例 TBI 后认知障碍患者后, 发现病例组在额叶、顶叶、枕叶的激活情况和正常组相似, 但是在扣带回前叶 (anterior cingulate cortex, ACC) 有信号减低, 因而认为可能是脑功能区特别是 ACC 激活的改变导致了认知障碍, 并认为这种障碍可能是弥漫性轴索损伤后造成神经网络破坏而引起的。这项研究提出了 TBI 患者的高级认知功能损伤可能是由于 ACC 损伤引起, 并通过 fMRI 图像推断认知障碍的形成可能是广泛的轴索损伤引起的神经失联络所致, 对 TBI 后认知障碍的产生机制提出了新的假设。

同样, Cazalis 等^[15]利用参数 fMRI 对 10 例有认知障碍的 TBI 患者进行的研究也显示: 左侧额叶前部背外侧和 ACC 皮质在完成时被激活; 同时发现完成任务较好的 TBI 患者和正常对照组显示出类似的脑区激活状态, 即额叶前部背外侧皮质激活程度更高, 而 ACC 皮质激活不显著; 完成任务较差的患者在这两个脑区激活程度都不高。因而认为 TBI 患者在解决问题上的缺陷可能与额叶前部背外侧和 ACC 皮质有关。该研究不仅发现了 TBI 患者认知功能缺损的脑区定位, 还揭示了康复

作者单位: 200040 上海, 复旦大学附属华山医院康复医学科

通讯作者: 吴毅, Email: wuyi3000@yahoo.com.cn

效果较好与较差的患者在该功能脑区激活上的差异,为进一步进行 TBI 的神经可塑性机制研究提供了依据。

fMRI 在康复治疗及评定中的作用

由于 fMRI 具有实时显像功能,并能提供大脑代谢情况的证据,其在指导康复训练、进行康复评估方面也有重要作用。比如,在认知障碍的康复过程中,自知力缺乏与否或恢复与否,都与最后的康复疗效有很大关联,而 TBI 患者常常出现自我评价过高的情况。Schmitz 等^[16]运用 fMRI 检测 TBI 患者受伤后的自知力水平和 fMRI 任务(包括自我能力评估等)所诱发的神经激动之间的联系,结果显示激活区在额叶前部中线区域和胼胝体后部皮质时,TBI 患者在前扣带回、楔前叶和右侧半球颞极显示的信号比正常对照组更强,因而认为这些脑区的激活与 TBI 后的自我评价过高相关。该研究提示康复医师和治疗师对该区域损伤的患者,需注意其自我评估过高的倾向,及时调整治疗方案。

Laatsch 等^[17]对 5 例有认知障碍的轻度 TBI 患者,分别在康复治疗前、后运用神经心理学测试和两项 fMRI 任务(快速扫视和阅读理解)进行研究分析后发现,神经功能区的激活模式和范围在治疗后都发生了改变,显示了认知康复治疗后的脑可塑性反应,此项研究证明了在个体中利用 fMRI 研究神经生理恢复机制的可能性,同时印证了 fMRI 应用于康复疗效判定及指导后续治疗的价值。

fMRI 应用于 TBI 后认知障碍机制研究和康复治疗评定的展望

fMRI 应用于 TBI 后认知障碍机制研究和康复治疗评定的前景主要表现在以下三个方面:①fMRI 在对 TBI 患者进行认知功能缺损与相应脑区定位上有着不可忽视的重要作用,运用 fMRI 能直观、精确地将执行某个功能时相应脑区的血流变化显示出来,通过与正常人群的对照,可以了解 TBI 患者的功能缺损部位。②fMRI 在研究 TBI 患者认知障碍与神经可塑性机制方面有着重要的意义。可以通过直观的影像学图像了解 TBI 后认知障碍的神经网络联系,从而达到推断其神经可塑性机制的目的。③fMRI 在对 TBI 患者进行认知功能障碍的康复程度和速度的评估中也有积极的意义。通过对患者的纵向 fMRI 对照,可以了解一段时间后患者脑区血流灌注的变化情况。在进行规范的康复治疗过程中,对进一步治疗方案的设立和治疗方法的选择有重要的指导意义。

当然,fMRI 也存在着诸多不足:①在任务的设定上必须达到研究者要求的目的,即任务能够确实反映出功能相应脑区的活动;②不能精确地监测患者是否确实配合检查;③fMRI 信号仍可能存在相对滞后的情况等。这些问题已经得到关注,例如已经有学者提出可将脑电图与 fMRI 联合运用,两者均为非创伤性检查,可同时监测大脑神经电生理活动与脑区局部血流变化,更能客观、全面地了解大脑的功能活动^[18]。随着各项研究的深入,fMRI 在应用于人类高级脑功能的研究,尤其是 TBI 患者的高级认知功能的损伤机制、神经可塑性研究以及康复评定

与治疗上,必会日趋完善成熟。

参 考 文 献

- [1] Waxweiler RJ, Thurman D, Sniezek J, et al. Monitoring the impact of traumatic brain injury: a review and update. *J Neurotrauma*, 1995, 12:509-516.
- [2] 赵雅度, 主编. 神经系统外伤. 北京:人民军医出版社, 2001:3-5.
- [3] 康慧聪, 编译. P50 诱发反应在脑外伤后认知受损评估中的应用. 国外医学物理医学与康复学分册, 2005, 25:65-68.
- [4] 钟东, 唐文渊. 脑外伤电生理评估问题. 现代康复, 2001, 5:16-17.
- [5] 王晓明, 龙存国, 郑霞清, 等. 轻型颅脑外伤患者事件相关电位的研究. 中华物理医学与康复杂志, 2000, 22:80-81.
- [6] Kato T, Nakayama N, Yasokawa Y, et al. Statistical image analysis of cerebral glucose metabolism in patients with cognitive impairment following diffuse traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 2007, 24:919-926.
- [7] 张德生, 张文波, 祁吉. MR 波谱及功能性 MRI 在 Alzheimer 病诊断中的应用. 国外医学临床放射学分册, 1999, 3:136-141.
- [8] 何海涛, 黎海涛, 黎川. 神经功能影像学与脑外伤后认知功能重塑. 神经损伤与功能重建, 2006, 5:117-120.
- [9] 薛贵, 董奇, 张红川. 事件相关功能磁共振成像研究及其在认知神经科学研究中的运用. 中国神经科学杂志, 2003, 19:45-49.
- [10] Buckner RL, Bandettini PA, O'Craven KM, et al. Detection of cortical activation during averaged single trials of a cognitive task using functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1996, 93:14878-14883.
- [11] Scheibel RS, Pearson DA, Faria LP, et al. An fMRI study of executive functioning after severe diffuse TBI. *Brain Inj*, 2003, 17:919-930.
- [12] Perlstein WM, Cole MA, Demery JA, et al. Parametric manipulation of working memory load in traumatic brain injury: behavioral and neural correlates. *J Int Neuropsychol Soc*, 2004, 10:724-741.
- [13] McAllister TW, Flashman LA, McDonald BC, et al. Mechanisms of working memory dysfunction after mild and moderate TBI: evidence from functional MRI and neurogenetics. *J Neurotrauma*, 2006, 23:1450-1467.
- [14] Soeda A, Nakashima T, Okumura A, et al. Cognitive impairment after traumatic brain injury: a functional magnetic resonance imaging study using the Stroop task. *Neuroradiology*, 2005, 47:501-506.
- [15] Cazalis F, Feydy A, Valabregue R, et al. fMRI study of problem-solving after severe traumatic brain injury. *Brain Inj*, 2006, 20:1019-1028.
- [16] Schmitz TW, Rowley HA, Kawahara TN, et al. Neural correlates of self-evaluative accuracy after traumatic brain injury. *Neuropsychologia*, 2006, 44:762-773.
- [17] Laatsch LK, Thulborn KR, Krisky CM, et al. Investigating the neurobiological basis of cognitive rehabilitation therapy with fMRI. *Brain Inj*, 2004, 18:957-974.
- [18] 周小祥, 李福利. 脑功能磁共振成像研究及应用展望. 首都师范大学学报(自然科学版), 2004, 25:38-42.

(修回日期:2008-01-20)

(本文编辑:吴倩)