

弥散张量成像在颅脑损伤昏迷病人中的应用

张晓峰, 张明文, 于志虎, 朱林, 周雁玲

南方医科大学附属小榄医院神经外科, 广东 中山 528415

摘 要: **目的** 初步探讨颅脑损伤昏迷病人上行网状激活系统 (ARAS) 弥散张量成像 (DTI) 和预后的相关性。 **方法** 以最近 3 年的颅脑损伤后昏迷病人为研究对象, 在颅脑创伤后的 3 周和 5 周行 DTI 和纤维示踪成像 (DTT) 检查。种子兴趣区为中脑和桥脑被盖区, 目标兴趣区为丘脑板内核。分析 ARAS 纤维束的部分各向异性 (FA)、平均弥散率 (MD)、纤维束量 (TV), 及其变异和病人颅脑创伤 3 月后意识状态的关系。采用 Spearman 相关分析, 分析 FA、MD、TV 和预后评分的相关性。 **结果** 3 周时上行网状激活系统 FA、MD 和 3 月时的预后之间无相关性, TV 和 3 月时的预后统计学相关性 (相关系数为 0.89, $P < 0.001$)。5 周时, FA、TV 和 3 月时的预后呈正相关性 ($P < 0.001$), 3 周至 5 周间 FA 的变异与 3 月时的 GCS 评分和 GOS 评分呈正相关 ($P < 0.005$, $P < 0.05$), TV 变异和 3 月时 GCS 评分和 GOS 评分呈正相关 ($P < 0.001$)。 **结论** 颅脑损伤后昏迷患者 3 月后的意识状态和 DTI 所模拟颅脑损伤后 5 周时 ARAS 的 FA、MD、TV 及动态变化有相关性。亚急性期上行网状激活系统纤维束的改变可以间接反映患者意识恢复能力。

关键词: 弥散张量成像; 上行网状激活系统; 颅脑损伤; 昏迷; 平均弥散率; 部分各向异性; 纤维束量

DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2019.01.007

TApplication of diffusion tensor imaging in patients with coma after traumatic brain injury

ZHANG Xiao-Feng, ZHANG Ming-Wen, YU Zhi-Hu, ZHU Lin, ZHOU Yan-Ling. Department of Neurosurgery, Xiaolan Hospital affiliated to Southern Medical University, Zhongshan 528415, China

Abstract: **Objective** To preliminarily investigate the correlation between diffusion tensor imaging (DTI) parameters of the ascending reticular activating system (ARAS) and prognosis in patient with coma after traumatic brain injury (TBI). **Methods** Patients with coma after TBI in the last three years were selected as research subjects. DTI and diffusion tensor tractography of the ARAS were performed at 3 and 5 weeks after TBI. Two regions of interest (ROIs) for reconstruction of the ARAS were the seed ROIs-the midbrain and the tegmental region of the pons and the target ROI-the thalamic intralaminar nuclei. The fractional anisotropy (FA), mean diffusivity (MD), and tract volume (TV) of the ARAS fiber tracts were systematically analyzed and the correlation between the changes of ARAS fiber tracts and the consciousness status of the patients at 3 months after TBI was analyzed. A Spearman correlation analysis was used to analyze the correlation between FA, MD, and TV and prognostic score. **Results** There was no correlation between the FA and MD of the ARAS at 3 weeks after TBI and the prognosis at 3 months after TBI ($P > 0.05$), while there was a significant correlation between the TV of the ARAS at 3 weeks after TBI and the prognosis at 3 months after TBI ($r = 0.89$, $P < 0.001$). The prognosis at 3 months after TBI was positively correlated with the FA and TV of the ARAS at 5 weeks after TBI ($P < 0.001$; $P < 0.001$). The Glasgow Coma Scale score and Glasgow Outcome Scale score at 3 months after TBI were positively correlated with the changes in FA and TV from 3 to 5 weeks after TBI ($P < 0.005$; $P < 0.05$; $P < 0.001$; $P < 0.001$). **Conclusions** The consciousness status of patients with coma at 3 months after TBI is correlated with the DTI simulated FA, MD, and TV of the ARAS and their changes at 5 weeks after TBI. The changes of the ARAS fiber tracts in subacute phase can indirectly reflect patients' ability to recover consciousness.

Key words: Diffusion tensor imaging; Ascending reticular activating system; Traumatic brain injury; Coma; Mean diffusivity; Fractional anisotropy; Tract volume

意识障碍是上行网状激活系统 (Ascending reticular activating system ARAS) 损伤后的临床症状, 昏

收稿日期: 2018-09-20; 修回日期: 2018-12-17

作者简介: 张晓峰 (1973-), 男, 副主任医师, 科室负责人, 硕士, 研究方向: 颅内肿瘤和神经重症。

迷病人 ARAS 损伤的程度和部位对颅脑损伤病人的预后有直接影响。弥散张量成像 (Diffusion tensor image DTI) 基础上的纤维示踪成像可以三维模拟重建人脑上行网状激动系统。尽管目前 DTI 技术已经应用于颅脑损伤病人的研究,关于 ARAS 损伤程度对患者意识状态恢复的影响研究仍较少。我们应用 DTI 和弥散张量纤维束成像 (diffusion tensor tractography DTT) 技术对最近 3 年颅脑损伤后昏迷病人的预后相关性进行分析、报道。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 6 月 ~ 2018 年 3 月我科收治的颅脑损伤后昏迷时间大于 3 周的 13 例病人为研究对象,其中男性患者 11 例,女性 2 例,年龄 45 ± 7 岁。其中交通事故伤 9 例,高处坠落伤 2 例,打击伤 2 例。入院时 GCS 评分 3 ~ 5 分 4 例, GCS 评分 6 ~ 8 分 9 例,其中行开颅手术病例 11 例。

排除标准:既往有严重肝肾功能障碍;合并重要脏器功能损伤,伤后发生低氧血症,颅内感染,脑积水等影响患者意识水平的并发症。

1.2 研究方法

颅脑损伤昏迷病人伤后 3 周和 5 周行磁共振弥散加权成像和 DTI 检查,所用机器为 GE 公司 Signa Excite 1 1.5T 磁共振机,ADW 4.7 工作站。记录患者伤后 3 周、5 周时病变侧 ARAS 的 FA、MD、TV;分别记录患者 3 周、3 月时 GCS 评分和 3 月时 GOS 评分。

磁共振 DTI 检查:6 通道头颅线圈 1.5T GE 磁共振机,单回波平面成像用来获取 DTI 资料。每个 32 非共线,弥散敏感梯度,以前后联合连线 (AC-PC 线) 为基准,获取平行于前后联合平面 70 个连续切片。TR = 7.5 ms, TE = 3.5 ms, 矩阵 matrix = 240×240 , 激励次数 NSA = 1, FOV = $24 \text{ cm} \times 24 \text{ cm}$, 获取 T1W1 3D/FFE 解剖图像所有图像,经由 2 名放射科主治医师阅读,图像没有运动伪影、机器伪影,均符合图像后处理的要求。

DTI 图像采集:采用单次激发双自旋回波 EPI 序列:重复时间 repetition time (TR) = 10,398 ms;回波时间 (TE) = 72 ms;采集矩阵 = 96×96 ;矩阵重构 = 192×192 ;扫描视野 = $240 \times 240 \text{ mm}^2$;并行影像缩减因子 = 2;回波平面成像因子 = 59;b = 1000 s/mm^2 ;激发数 = 1;切片厚度 2.3 mm。获得像素大小 $1.25 \times 1.25 \times 2.5 \text{ mm}^3$ 。

感兴趣白质纤维束重建:用牛津脑功能磁共振成像中心软件 (Version 5.0, FSL;) 行弥散加权成像资料分析。用仿射多刻度二位注册纠正涡电流所致的头运动效应和影像扭曲。纤维示踪采用多纤维模式的概率法。采用两个感兴趣区 (ROI) 神经纤维束追踪重建 ARAS,种子兴趣区:桥脑被盖区 ARAS 选取在三叉神经平面。目标兴奋区:选取在丘脑板内核。从种子像素产生 5000 样本,通过每个像素的两条流线的阈值处可视化分析。用 MATLABM (Matlab R2007b The Mathworks, Natick, MA, USA), 测量部分各向异性 (fractional anisotropy FA), 平均弥散率 (mean diffusivity, MD), ARAS 纤维束量 (trace volume volume, TV)。其中感兴趣区经由 2 名放射科主治医师手动绘制,确保感兴趣区的准确性。重建后记录白质束的 FA、M 值及 TV 等相关参数。

1.3 统计分析

采用 SPSS 17 软件包对数据进行分析,病变侧 ARAS 的 FA、MD、TV 与 GCS 评分和 GOS 评分的相关性采用 spearman 相关分析, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

DTI 显示所有病例,ARAS 从桥脑三叉神经水平的网状结构,上行通过中脑导水管周围灰质前外侧、红核至前后联合水平的丘脑板内核。

3 周时 FA 值和 MD 值与 3 周时 GCS 评分和 3 月时 GCS 评分、GOS 评分无相关性。3 周时 TV 值和 3 周时 GCS 评分相关,相关系数为 0.86, $P < 0.001$;3 周时 TV 和 3 月时 GCS 评分和 GOS 评分均相关,相关系数均为 0.89, $P < 0.001$ 。5 周时 FA 值、TV 值与 3 月时 GCS 评分和 GOS 评分呈正相关 (图 1), $P < 0.001$;5 周时 MD 值与 3 月时 GCS 评分和 GOS 评分呈负相关, $P < 0.05$ 。设定 DTI 各指标值的变异为 v , $v = (5 \text{ 月时指标值} - 3 \text{ 月时指标值}) / 3 \text{ 月时指标值}$, FA 变异 (FAv) 和 3 月时 GCS 评分和 GOS 评分呈正相关 ($P < 0.005$, $P < 0.05$), TV 变异 (TVv) 和 3 月时 GCS 评分和 GOS 评分呈正相关, $P < 0.001$;MD 变异 (MDv) 和 3 月时 GCS 评分和 GOS 评分呈负相关, $P < 0.05$ 。结果见表 1。

3 讨论

ARAS 包括脑干网状结构神经核团,下丘脑,额叶眶面,丘脑和丘脑皮层投射纤维。由三部分组成:低位腹侧部分、低位背侧部分,高位部分。丘脑不仅仅是中继核,并且在整合和调节脑干唤醒网

表 1 DTI 值和 3 月时预后相关性分析

	GCS 3w		GCS 3m		GOS 3m	
	ρ	P	ρ	P	ρ	P
FA 3w	-0.482	0.096	-0.439	0.133	-0.420	0.153
MD 3w	0.143	0.642	0.107	0.729	0.112	0.715
TV 3w	0.856	0.000	0.888	0.000	0.884	0.000
FA 5w			0.881	0.000	0.876	0.000
MD 5w			-0.628	0.021	-0.642	0.018
TV 5w			0.95	0.000	0.935	0.000
FA v			0.73	0.005	0.665	0.013
MD v			-0.652	0.016	-0.691	0.009
TV v			0.947	0.000	0.955	0.000

注： ρ = spearman 相关系数； P = P 值；v = 变异；MD = mean diffusivity 平均弥散率，FA = fractional anisotropy 部分各向异性，TV = tract volume 纤维束量



图 1 ARAS 动态变化过程

颅脑损伤病人，入院时为右侧硬膜外血肿，左侧额颞叶挫伤，右侧瞳孔散大，行右侧开颅清除硬膜外血肿，术后复查 CT 左侧挫伤灶范围扩大，二次行左侧开颅。术后 3 周时 DTI 显示右侧 ARAS 纤维束稀疏。5 周后纤维束量增加。患者由 GCS 评分 8 分转为 15 分。

络和皮层唤醒网络之间相互作用,Edlow 等 (2012) 用高角度分辨率弥散加权成像研究人类 ARAS 神经解剖连接,发现递质特异性 ARAS 及丘脑核团和调节唤醒有关^[1]。我们应用 DTI 和纤维示踪技术重建 ARAS 的低位背侧部分,选取两个兴趣区来重建低位 ARAS:种子兴趣区选取三叉神经入脑干区桥脑网状结构^[2],目标兴趣区选取前后联合水平丘脑板内核^[3]。虽然我们没有纳入全部 ARAS 成分,但是已经包括了 ARAS 的主要部分。

FA 值反映白质纤维显微结构 (轴突、微管) 方向性和完整性,受细胞内水肿和细胞外水肿影响。由于受伤机制的不同,病变区域 FA 可以上升和下降,细胞内水肿时,水易于沿着轴索弥散,FA 值增高,细胞外水肿时,弥散更多表现为各向异性,FA 下降。因此早期阶段 FA 预测预后困难,这和 Roberts 研究结果相同^[4]。本研究同时发现,3 周 FA 和 3 周时 GCS 评分无明显相关性,也不是损伤严重

程度的影像标志。过去有临床应用研究将 DTI 用于意识障碍病人低位 ARAS 的研究^[5,6],发现颅脑损伤亚急性期 FA 值可以预测预后。他们测量幕上和幕下区域 FA 值,包括桥脑前后部,中脑,结果提示幕上和幕下 FA 值下降,除了桥脑后部,可以预测 1 年后的不良结果。我们认为 3 周和 5 周时,脑水肿尚未完全消退,FA 对预测结果仍有局限性,本研究结果也显示亚急性期 FA 尚不能预测预后,和 Sidaros 的结果存在差异^[7],但和 Edlow 结果相同^[8]。虽然亚急性期 FA 尚不能预测预后,但 FA 的动态变化和功

能改进相关,FA 和轴索完整性相关,不完全损伤的轴索经历再生和凋亡两种不同的结果,同一部位病变伴有可逆和不可逆轴索损伤的混合,若轴索完整性恢复,FA 则相应增加,因此病变 FA 增加是轴索结构恢复的潜在影像生物标志,外伤后 FA 动态变化可以帮助预测预后,和 Sidaros 和 Edlow 的结果一致^[7,8]。

急性期由于脑水肿类型的不同,MD 可以升高

和降低,细胞内水肿时细胞外水移动空间减少,MD 下降;细胞外水肿明显的情况下,MD 升高;随着水肿的下降,MD 逐渐表现为相反的变化;但细胞内水肿经常导致慢性期轴索华勒氏变性、细胞凋亡,此时水分子有多余的空间弥散,弥散增加,MD 增加,或者轴索出芽导致 MD 下降^[9]。因此急性期 MD 多变,对预后无预测价值,亚急性和慢性期 MD 变化趋势稳定,可以预测患者预后。我们的结果显示 3 周时 MD 不能提示预后,5 周时 MD 和预后相关,但相关性相对较小。其动态的变化,和预后相关,但相关性仍较小。不同损伤机制,神经束重建的时间和程度不同,同时伴有神经功能不同程度的恢复^[10-14]。神经损伤的机制不同,神经功能恢复的快慢亦可不同。3 周时 TV 和预后相关,5 周时 TV 较 3 周时和预后相关系数更大,TV 的动态变化也能很好的提示预后。

我们的结果显示 5 周时 DTI 各指标较 3 周时更好的提示患者 3 月时的意识恢复,三项指标中,TV 能更好的提示 3 月时的预后。TV 的动态变化可以模拟纤维束的变化,可以直观地反映纤维量的恢复程度。ARAS 低位腹侧部分起自桥脑网状结构终于下丘脑;低位背侧部分起自桥脑网状结构,终于丘脑板内核和网状核;高位部分是由丘脑向皮层的投射部分。这三部分中的任一部分的损伤均可以导致患者出现不同程度的意识障碍,因此单纯低位 ARAS 纤维束变化不能充分反映患者的预后情况,应构建 ARAS 的全貌,以提示患者意识水平恢复能力。人类大脑有较强的功能可塑性,损伤的 ARAS 功能,部分可以由正常解剖结构部分替代。本研究显示即使神经功能恢复至正常,参考既往文献所给出的正常对照^[15],DTI 各指标值仍没有完全恢复正常,并且 DTI 所示结构连接不能反映突触连接^[1],低位 ARAS 纤维束 DTI 指标不能精确判断神经功能预后,但可为颅脑损伤昏迷病人预后判断提供依据。

由于本研究病例数有限,所得结果仍需要大样本病例研究进行验证。

参 考 文 献

- [1] Edlow BL, Takahashi E, Wu O, et al. Neuroanatomic connectivity of the human ascending arousal system critical to consciousness and its disorders [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2012, 71(6):531-546.
- [2] Afifi AK, and Bergman RA. Functional neuroanatomy: Text and Atlas [M]. New York: Lange Medical. Books/McGraw-Hill. 2005,179-188.
- [3] Morel A. Stereotactic atlas of the human thalamus and basal ganglia [M]. New York: Informa Healthcare. 2007,86-97.
- [4] Roberts RM, Mathias JL, Rose SE. Relationship between diffusion tensor imaging (DTI) findings and cognition following pediatric tbi: a meta-analytic review [J]. *Dev Neuropsychol*. 2016, 41(3):176-200.
- [5] Newcombe VF, Williams GB, Scoffings D, et al. Aetiological differences in neuroanatomy of the vegetative state: insights from diffusion tensor imaging and functional implications [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010,81(5):552-561.
- [6] Fernandez-Espejo D, Junque C, Cruse D, et al. Combination of diffusion tensor and functional magnetic resonance imaging during recovery from the vegetative state [J]. *BMC Neurol*, 2010, 10:77.
- [7] Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K, et al. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study [J]. *Brain*. 2008, 131(2):559-572.
- [8] Edlow BL, Copen WA, Izzy S. et al. Longitudinal diffusion tensor imaging detects recovery of fractional anisotropy within traumatic axonal injury lesions. [J]. *Neurocrit Care*. 2016, 24(3):342-352.
- [9] Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion tensor and volumetric imaging [J]. *Neuroimage*, 2008, 42(2):503-514.
- [10] Jang SH, Chang CH, Jung YJ, et al. Change of ascending reticular activating system with recovery from vegetative state to minimally conscious state in a stroke patient [J]. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95(49):e5234.
- [11] Jang SH, Seo JP. Restoration of the ascending reticular activating system compressed by hematoma in a stroke patient [J]. *Medicine (Baltimore)*. 2017, 96(7):e6103.
- [12] Jang SH, Kim SH, Lim HW, et al. Recovery of injured lower portion of the ascending reticular activating system in a patient with traumatic brain injury [J]. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015, 94(3):250-253.
- [13] Jang SH, Lee HD, Chang CH, et al. Recovery of hypersomnia concurrent with recovery of an injured ascending reticular activating system in a stroke patient: a case report. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95(2):e2484.
- [14] Jang SH, Hyun YJ, Lee HD. Recovery of consciousness and an injured ascending reticular activating system in a patient who survived cardiac arrest: A case report [J]. *Medicine (Baltimore)*. 2016, 95(26):e4041.
- [15] Jang SH, Hyun YJ, Lee HD. Ascending reticular activating system recovery in a patient with brain injury [J]. *Neurology*. 2015, 84(19):1997-1999.