

- tus epilepticus[J]. Behav Brain Res, 2009, 203(2):165—172.
- [41] Ni H, Li C, Tao LY, et al. Physical exercise improves learning by modulating hippocampal mossy fiber sprouting and related gene expression in a developmental rat model of penicillin-induced recurrent epilepticus[J]. Toxicol Lett, 2009, 191(1):26—32.
- [42] 王洁英,倪宏. 泡泡浴水疗对新生期大鼠反复惊厥脑损伤的干预效应及分子机制[J]. 实用儿科临床杂志, 2011, 26(7):520—523.
- [43] Costello DJ, Delanty N. Oxidative injury in epilepsy: potential for antioxidant therapy?[J]. Expert Rev Neurother, 2004, 4(3):541—553.
- [44] Gulati K, Ray A, Vijayan VK. Free radicals and theophylline neurotoxicity: an experimental study[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2007, 53(5):42—52.
- [45] Radak Z, Kumagai S, Taylor AW, et al. Effects of exercise on brain function: role of free radicals[J]. Appl Physiol Nutr Metab, 2007, 32(5):942—946.
- [46] Ogonovszky H, Berkes I, Kumagai S, et al. The effects of moderate-, strenuous- and over-training on oxidative stress markers, DNA repair, and memory, in rat brain[J]. Neurochem Int, 2005, 46(8):635—640.
- [47] Peled N, Shorer Z, Peled E, et al. Melatonin effect on seizures in children with severe neurologic deficit disorders[J]. Epilepsia, 2001, 42(9):1208—1210.
- [48] Theron JJ, Oosthuizen JM, Rautenbach MM. Effect of physical exercise on plasma melatonin levels in normal volunteers [J]. S Afr Med, 1984, 66(22):838—841.
- [49] Carr DB, Reppert SM, Bullen B, et al. Plasma melatonin increases during exercise in women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1981, 53(1):224—225.
- [50] Silva de Lacerda AF, Janjoppi L, Scorza FA, et al. Physical exercise program reverts the effects of pinealectomy on the amygdala kindling development[J]. Brain Res Bull, 2007, 74(4):216—220.

· 综述 ·

轻型颅脑外伤后认知功能障碍的神经影像学研究新进展

王丽敏¹ 王伟民^{1,2}

临床上将外伤后出现失去意识(loss of consciousness, LOC)在30min以内、外伤后遗忘(posttraumatic amnesia, PTA)时间少于24h,伤后30min内Glasgow昏迷量表评分在13—15分的闭合性颅脑损伤划分为轻型颅脑损伤(mild traumatic brain injury, mTBI)^[1-2]。研究表明,即使轻型颅脑损伤也能引起认知功能障碍、神经行为紊乱、躯体感觉障碍、躯体症状、物质依赖等一系列脑震荡后遗症症状(post concussion symptom, PCS)^[3],其中认知功能损伤是mTBI后普遍存在、持续时间不一、变化幅度较大的后遗症症状^[4]。以往研究者曾利用EEG、ERP等神经电生理或脑磁图手段对mTBI后遗症进行无创评估,已为早期干预治疗奠定基础。而本文根据临床对MTBI认知功能障碍的症状评估结合近期fMRI、(diffusion tensor imaging, DTI)、大脑功能与结构网络等神经影像学方研究成果,定位 mTBI认知障碍的神经解剖机制,探索新的诊断评估指标。

1 mTBI症状的临床评估和诊断

临床症状评估先于神经电生理或影像学检查,是mTBI各项后遗症评估及诊断的重要指标。

1.1 主观及客观症状量表评估

临床常结合Glasgow昏迷量表和Galveston定向力及记忆遗忘测验(Galveston orientation and amnesia test, GOAT)对患者伤后的意识情况(睁眼、运动、语言)、记忆和定向力情况以及外伤后遗忘情况进行简单快速地评估。研究表明GOAT得分与Glasgow昏迷量表评分之间有很高的相关性^[5],连续GOAT评分还可用于预测TBI患者认知康复的效果^[6]。此外,认知障碍的临床诊断通常会结合患者自我报告的症状评分来进行综合诊断。脑震荡后遗症量表(post concussion symptom scale, PCSS)以及Rivermead脑震荡后遗症问卷(Rivermead post concussion symptoms questionnaire, RPQ)都是根据患者自述与头痛、头晕、疲劳、易怒、失眠、注意力、记忆等方面的主观症状的频率按照轻、中、重评分,最后按总评分对脑震荡后遗症的严重程度进行分类的一种自评量表,能帮助临床了解TBI脑震荡后遗症症状(包括认知症状)严重程度,PCSS和RPQ被证实具有较高的重测信度和较高的表面结构效度^[7-8]。Chen JK等^[9]曾通过认知测验和功能MRI对PCSS的有效性进行评估,回归分析结果表明脑震荡后遗症评分与认知评估子量表评分呈负相关,该研究结果支持了自评PCSS得分可作为mTBI认知功能障碍的诊断和康复评价的有效指标。

DOI:10.3969/j.issn.1001-1242.2011.12.023

1 广州军区广州总医院神经外科,510010; 2 通讯作者
作者简介:王丽敏,女,硕士,技师; 收稿日期:2011-02-19

MTBI患者的主观症状评分能够帮助临床判断患者颅脑外伤的严重程度,预测患者可能存在的认知受损和康复情况。但无论主观或客观的症状量表评估皆存在主观性,部分患者可能存在夸大症状的可能性,患者的合作及努力程度等主观因素都会影响临床评估的结果^[10]。为了最大程度的避免主观性的影响,通过让患者完成程序化的计算机自适应测试(computerized adaptive testing, CAT)来客观记录患者的认知功能状况, CAT能记录TBI患者的简单反应时、选择反应时及语意理解的时间,明确脑外伤患者在信息加工速度与健康志愿者的差异^[11],从而筛查出可能存在TBI认知障碍的患者。但计算机自适应测试在灵活性和理解程度上并不能替代传统的神经心理评估,也不能完全避免患者努力程度对测验结果的影响。

1.2 神经心理评估

临床常采用经典的神经心理学测验(neruopsychology tests, NP tests)对mTBI患者的认知损伤程度进行评估。为了最大限度地排除患者受伤前的自身年龄、性别、教育因素对患者认知功能的影响,研究者选择无外伤史且个体因素匹配较好的健康志愿者作为对照组,比较mTBI组与控制组在各项神经心理测验成绩上的差异。有研究者甚至将患者的言语智商作为协变量考察非文化因素影响下, TBI患者较健康志愿者发生的认知变化^[12]。吕俊芳等^[13]曾对77例发病后30d左右的脑震荡患者进行韦氏智力(WAIS-RC)评估,与对照组测试结果相比,脑震荡组各分量表评分均明显低于对照组,脑震荡患者的认知功能受损表现为总体智力及各单项能力均较对照组有显著的下降。

也有研究结果表明mTBI后认知功能受损并非智力所有方面受损,而主要表现为工作记忆、注意、执行功能、信息加工速度等方面。如McAllister TW(2006)等^[14]比较轻型颅脑损伤与健康志愿者在语言、语言学习和记忆、视觉记忆、空间功能、执行功能、注意等各项神经心理测验上的差异,发现mTBI个体只有连续任务测验的反应时间要显著长于健康组($P<0.05$),除了工作记忆的加工速度这项指标以外, mTBI组在其他项目指标上的成绩与健康组相比没有显著性差异。Vanderploeg RD等^[15]研究者也发现mTBI对患者的复杂注意和工作记忆存在长期的不利影响,该研究组对伤后8年mTBI的患者认知变化进行长期跟踪研究,比较mTBI组与无外伤史对照组在15项标准神经心理测验成绩上的差异,结果显示在同步听觉连续加法测验(paced auditory serial addition test, PASAT)的持续率上, mTBI组要低于对照组,而在加利福尼亚词汇学习测验(California verbal learning test, CVLT)的前向干扰(proactive interference) mTBI组高于对照组。以上结果表明:在筛查mTBI患者可能存在的认知损害时需挑选代表性好、针对性强的单项神经心理测验进行评估。

尽管大多数神经心理学评估表明, mTBI患者与健康对照组无论在主观认知功能评价还是在客观心理测验结果上都可能存在显著性差异,但神经心理测验对鉴别某些微小的认知功能损害,仍存在敏感性的问题。有日本研究者^[16]曾采用MMSE、韦氏成人智力测验、日本韦氏成人记忆量表修订版对伤后1—7年的mTBI患者进行认知功能评估。与健康组相比,两组在总体智力、操作智力、言语智力以及MMSE总成绩上没有显著性差异,而根据功能磁共振结果显示两组的激活模式却存在显著的差异。因此临床对mTBI后认知功能障碍的诊断与评估除了挑选效度高、针对性和敏感性高的多项测验进行评估和分析之外,还要结合计算机自适应测验、EEG、ERP、fMRI、DTI等其他技术手段对mTBI认知功能障碍进行综合评价。成套测验对于全面了解认知损伤固然重要,但评估耗时长,不利于认知障碍的早期筛查和诊断。

2 功能磁共振成像在认知行为后遗症评估中的应用

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)是一种利用血氧水平依赖(blood-oxygen level-dependent, BOLD)技术探测脑血流动力学改变的新工具, fMRI技术因兼有较高的时间分辨率和空间分辨率,能无创性地研究人脑的功能。通过比较mTBI患者与健康志愿者在完成相同的认知任务或者处于静息状态下,脑功能区时间序列的信号改变和网络连接的情况来研究mTBI患者的认知功能的改变的神经机制。众多研究表明,即使常规CT或MRI结构影像正常的轻型脑外伤患者中,也可能存在急性或迟发的认知功能障碍。因此,利用功能影像技术可以在早期发现大脑内部功能和网络连接的异常,试图寻找mTBI后遗症的功能影像学诊断指标,做好诊断和防治工作。

2.1 特定加工脑区与任务相关网络的研究

从功能分离的角度,有些研究者认为mTBI认知障碍的发生源于大脑皮质某些灰质皮质的功能弱化而造成激活模式的变化和认知行为方面的损害。研究者对比11例右利手的健康者和5例脑震荡患者在完成日语stroop任务时大脑活动差异,结果表明颅脑损伤组的前扣带回(ACCd区)活动要弱于健康对照组,且在前额叶和顶叶皮质区域的活动是减弱的^[16]。Chen JK等^[9]发现不同PCS得分的患者组与健康对照组在完成fMRI词语、空间工作记忆的任务下脑区激活模式存在差异,表现为轻度和中度TBI组双侧背外侧前额叶的激活体素相对于健康对照组明显减弱,激活峰值也与健康组不同。Chen JK等^[17]报告了一批在工作记忆行为上表现上要差于对照组的脑震荡运动员,背外侧前额叶中部BOLD信号明显下降。以上研究认为前额叶功能的弱化可作为评价患者记忆、执行功能下降的标志。

从功能整合的角度,研究者假设轻型脑外伤患者在完成

认知任务时的大脑激活模式上与健康志愿者存在不同的激活模式,表现为大量共同感兴趣区之外的皮质网络活动。如McAllister等^[18]采用fMRI技术发现在任务难度相同的N-back任务上,轻型脑外伤患者与健康志愿者存在不同的激活模式,尤其是额叶存在异常的血氧代谢变化。而随着记忆负荷的增强,轻型颅脑损伤患者相比健康组有更广泛的右侧顶叶和双侧额叶的激活。有研究者结合功能磁共振和虚拟现实技术,研究近期脑震荡组与健康志愿者在完成空间航行记忆任务时的大脑功能网络差异^[19],尽管没有发现两组在任务完成的成功率及反应时的差异,但BOLD信号的定量分析显示,脑震荡组在编码阶段有更多在共同感兴趣区皮质网络之外的激活,顶叶、右侧背外侧前额叶、右侧海马的激活团块,尤其是右侧海马的信号变化百分比比较对照组显著增加。这些共同感兴趣区之外的激活可能与原共同感兴趣区功能弱化后的功能转移代偿机制有关,也可能反映了大脑网络对外界信息加工模式的变化。

以上研究结论存在的分歧可能与mTBI患者入组标准和任务间的难度差异有关。但多数研究都发现mTBI组与健康志愿者在加工处理信息时的大脑激活模式存在较大差异。前额叶、顶叶、海马等重要感兴趣区信号改变,在一定程度上反应了mTBI患者工作记忆、执行功能变化的一个指标。

2.2 静息态默认网络研究

静息态的fMRI指在无特定任务的情况下,受试者在不作系统地思考或尽量不要思考问题的状态下进行的磁共振扫描。研究表明,静息态fMRI信号的低频振荡与自发的神经元活动关系密切,具有比较明确的生理意义与病理意义。与完成相关任务时的脑网络(task-related network, TRN)相对应,Raichle等^[20]提出人脑在静息状态下扣带回后部皮质、楔前叶、前额叶内侧皮质脑区存在较高的时间相关性,这些相关脑区之间组成的网络被定义为默认网络(default mode network, DMN),该网络维持着人脑在静息状态下的认知功能,包括对外在环境、身体形象和状态的注意、情感处理还包括在静息状态下可能正在进行的内在的“思考”^[21]。研究者根据资源在两种网络间进行重分配的理论假设,认为mTBI患者在静息状态下的大脑内部活动与健康志愿者存在不同的模式,DMN功能连接的紊乱可能会导致TRN的功能紊乱。mTBI认知活动障碍可能与大脑静息状态下DMN功能连接异常状态有关。Mayer AR等^[22]通过与对照组比较,寻找mTBI组变化损伤后急性期(伤后3周内)以及远期恢复期(伤后3—5个月)额顶叶任务相关的网络以及静息态默认网络的变化,研究结果表明mTBI组尽管结构影像和神经心理测验正常,但DMN网络内部网络连接明显下降,DMN网络外部与前额叶背外侧的之间的连接增强,该研究证实了默认网络以及额叶皮质的异常连接可成为认知障碍诊断的标志。

与以往传统的神经心理学测验相比,mTBI组与正常组可能在神经心理学测验成绩上没有显著差异,但静息态fMRI技术能够发现微小的大脑功能连接的变化^[23-24],筛查出可能存在慢性后遗症的mTBI患者。

以上静息态研究方法应用前景广泛,避免了因任务难度、以及患者努力程度不同而造成的激活差异。但以上功能磁共振研究都是群体性研究,以上结论和fMRI方法能否应用于单个患者认知功能评估,BOLD-fMRI结果与其他认知功能评估结果是否存在一致性,仍需进一步探索。

3 弥散张量成像在认知行为后遗症评估中的应用

弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是通过测量水分子的弥散过程来评价生物组织结构和生理状态的一种方法,被公认为当前最有前景的无创检查方法。由于水分子不能自由出入有髓纤维的髓鞘,因此,水分子在有髓纤维的扩散形式表现出较高的各向异性(anisotropy)。白质的部分异向性(fractional anisotropy, FA)和表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)的大小,可以间接反映髓鞘化程度或纤维束的完整性^[25]。DTI数据分析方法主要分为全脑直方图分析(histogram analysis of the whole brain)、基于感兴趣区分析[region-of-interest (ROI) analysis]、基于体素的分析(voxel-based analysis)、弥散张量定量白质纤维成像(diffusion tensor tractography)^[26]四种。

3.1 弥散张量白质纤维成像

根据感兴趣区弥散张量的白质纤维束的水分子各向异性重建白质结构,被较多用于个案研究,研究发现TBI患者的白质纤维束成像不连续性^[27-28]。这一不连续可能因轴索损伤后的髓鞘脱失或血铁黄质沉积使白质纤维的FA值降到阈限以下,从而影响神经纤维束重构的连贯性。这一方法能直观地呈现这些白质纤维结构的完整性,且初步估计认知功能受损程度。但白质纤维成像无法判断认知功能受损的具体情况,须结合认知功能评估才能将特定白质纤维受损与认知功能受损的情况联系起来,此外由于设置种子点时的离不开人为手动操作,因此容易在设置种子点的时候产生操作误差,因而限制了该方法的临床应用。

3.2 直方图分析

直方图分析是对全脑整体变化的一种描述,Benson等^[29]报告慢性TBI全脑FA柱状图特征(FA均值、峰值、偏度、峰度)都要普遍低于对照组。全脑FA柱状图特征与诊断临床症状严重性的GCS评分存在显著相关,虽然这一方法能简单有效地将一组患者的数据进行比较分析^[30],基于全脑FA的信息不能反应特定区域的信息,尚很少应用于mTBI认知和行为功能损伤方面的研究。

3.3 感兴趣区分析

感兴趣区分析是最常用于急性或慢性期 mTBI 患者的 DTI 数据分析的方法,该方法需要研究者先假定特定受损区域,并根据解剖结构画出一定体素大小的感兴趣区,比较患者组与健康对照组在感兴趣区内白质的扩散程度差异。研究者们发现额叶皮质下区域的各向异性及扩散系数可以作为评估轻型颅脑损伤患者注意控制、记忆功能障碍的量化指标。Zhang K 等^[31]利用感兴趣区分析法发现 mTBI 组在完成空间工作记忆任务的时,mTBI 组与双侧背外侧前额叶的信号变化与表观扩散系数成正相关。Nioqi SN 等^[32]利用 DTI 对 mTBI 和健康组多个感兴趣区内白质 FA 值进行比较,结果发现左半球前部放射冠的 FA 值与注意控制有显著的正相关,下纵束感兴趣区的 FA 值与记忆表现呈显著正相关,两条相互分离的额叶通路分别与注意控制和记忆功能有关,记忆、和注意控制等功能的受损与额叶白质结构的受损存在相关性。此外 mTBI 认知障碍的发生可能与皮质下多个白质纤维的轴索损伤有关。Kraus 等^[33]对伤后 6 个月 mTBI 患者的 DTI 分析发现 13 个感兴趣区中,皮质脊髓束(cortico-spinal tract)、矢状层(sagittal stratum)和上纵束(superior longitudinal fasciculus)这些结构的 FA 值下降与执行、注意、记忆等认知功能下降有关。Holli KK 等^[34]研究者对 42 例伤后 3 周的 mTBI 患者与 10 例健康志愿者的神经心理学测验与 DTI 影像进行对比研究后,发现 mTBI 患者词语工作记忆损伤可能与中脑、放射冠组织结构的异常扩散模式有关联。来自动物模型的研究进一步证实中脑结构与学习记忆机制有关^[35]。以上分析无论是基于额叶或其他脑区的感兴趣区分析得出特定区域的白质区域或多个白质结构受损与认知功能障碍存在相关性,通过分析特定区域受损的程度与认知功能的影响,以帮助临床对认知功能的受损情况进行全面诊断。该方法的局限在于 ROI 分析需要对神经解剖学有一定掌握,难以避免手绘定位感兴趣区时主观性,分析数据时间较长,不太适应常规临床实践。

无论基于部分感兴趣区还是基于全脑体素的分析,都表明特定白质纤维的微结构损伤会影响个体的学习以及短时记忆、注意以及执行功能。绝大多数的张量定量追踪研究都表明,急性期和慢性期 mTBI 认知功能障碍与皮质下多个白质纤维束组织的部分异向性下降(fractional anisotropy)以及平均扩散系数(mean diffusivity)提高有关,以上微结构扩散性质的改变可作为评估患者急、慢性期认知功能障碍及康复程度的指标之一。

3.4 基于全脑体素的分析

基于体素的 FA 值分析是近几年较为流行于研究白质纤维完整性的方法,为急性期发现 TBI 轴索损伤以及认知功能障碍提供有利指标。该方法能自动且迅速地对全脑体素进行逐一比较,来自 mTBI 的患者的 DTI 影像研究证实某些白

质扩散异常能够预测患者认知功能障碍。Lipton ML 等^[36]对伤后两周 mTBI 患者执行功能的神经心理学测验成绩以及扩散测量值之间进行相关分析发现,额叶多个白质簇的 FA 值降低(包括背外侧前额叶)而平均扩散性(MD)更高,执行功能测验成绩越差的患者背外侧前额叶的 FA 值较对照组下降越明显,该研究也证实执行功能受损与背外侧前额叶的轴索损伤有密切的关联。尽管大多数研究证实急性期 TBI 轴索损伤的程度与白质 FA 值下降以及 ADC 值升高有关。但也有研究发现相反的结果。Chu Z 等^[37]利用基于体素的全脑白质 DTI 分析发现,青少年 mTBI 患者在急性期的一些白质区域及左侧丘脑的 ADC 值下降程度能够预测脑震荡严重性程度,所有受损区域都显示放射扩散率下降,FA 值增高。这一结果虽然与多数研究结论不一致,但可能因轴突细胞毒性水肿造成,反映了急性期受损的情况。

这一方法最大的优势在于不需要假定受损的白质纤维,通过对两组全脑所有体素的 FA 值进行自动、客观地比较分析后显示出特定的受损区域。利用该方法能在 mTBI 伤后的急性期较为敏感地检出轴索损伤的部位,但该方法对受损区域受损的程度无法进行量化评估,由于数据在比较前进行了空间标准化,因此也会存在生物统计学问题。

4 “小世界”网络在神经功能障碍方面的应用研究

大脑功能-结构网络具有高效的“小世界性”。近年来,研究者依据图论计算大脑网络的参数,分析网络拓扑学性质,利用功能拓扑结构变化为神经疾病诊断提供新参考^[38]。He 等^[40]采用结构磁共振图像获得的皮质厚度度量构建了 92 例阿尔茨海默氏病患者和 97 例正常被试的大脑结构网络,并进一步分析了患者的脑结构网络的特点。结果发现与正常被试相比,患者双侧顶叶区域之间的皮质厚度相关性显著减弱,而颞叶外侧、扣带回和额叶内侧区域之间的皮质厚度相关性却显著增强。Micheloyannis 等^[39]分析了工作记忆任务下精神分裂症患者大脑功能网络的表现,发现与正常被试相比,精神分裂症患者“小世界”属性较差,表明其大脑组织结构发生了异常的变化。

Nakamura^[24]研究依据图论探讨中、重型颅脑损伤患者伤后整个大脑静息网络的改变。研究发现恢复期的中、重型颅脑损伤患者与正常成年人相比,脑内的拓扑结构的连接强度而非连接的数目的差异消失。研究者通过分析静息态 fMRI 数据,描绘出一段时期内网络连接特征的改变,并将网络连接的可塑性作为评价功能恢复的关键窗口。Slobounov SM 等^[23]发现颅脑损伤急性期(伤后 10 ± 2d 内),mTBI 组与正常组相比在神经心理学测验成绩上没有显著差异,但功能影像结果提示 mTBI 大脑在静息状态下更为分散的功能网络,尤其是在初级视觉皮质、海马以及背外侧前额叶网络间大脑两

半球间的连接性显著下降。最近,国际上有关该方法应用于神经疾病的研究已越来越多,尽管拓扑网络是对大脑功能和结构连接的一种数学模拟,临床实践起来较复杂,但该方法在探索障碍的发生机制以及评价认知损害程度,预测愈后的恢复等方面存在较广阔应用前景和研究价值。

5 小结

近年来,临床康复和司法鉴定等领域已越来越多地关注mTBI患者认知功能损害的问题。有关mTBI认知功能损害的流行病学特点,mTBI急性期、恢复期的认知功能损伤及恢复机制目前尚处于探索阶段,有关mTBI认知功能的评估方法是研究的关键问题。与正常健康人群相比,轻型脑损伤后患者在记忆、注意和执行功能上都存在较为明显的损害,选择敏感性和适应性好的神经心理学测验能对认知行为的损害进行量化评估。联合计算机编制的神经心理测验和功能磁共振技术实现对特定受损功能区的定位,并量化前额叶等感兴趣区信号变化与认知行为受损程度的关系。弥散张量影像的分析能够帮助我们评估认知功能损伤与脑内白质微结构变化的关系。通过采集患者的急性期、恢复期多模态神经影像数据,寻找与认知功能障碍相关的连接模式的改变,构建mTBI的脑功能—结构网络模型。探讨大脑功能—结构网络在愈后判断中的作用。综合以上临床症状评估及神经影像学手段和技术,来探索mTBI伤后认知功能障碍的机制,寻找mTBI认知障碍诊断的新标志及康复评估指标,尽早开展临床干预和治疗。

参考文献

- [1] Kay T, Harrington DE, Adams R, et al. Definition of mild traumatic brain injury[J]. Journal of Head Trauma Rehabilitation, 1998, 8: 86—87.
- [2] Holm L, Cassidy JD, Carroll LJ, et al. Summary of the WHO Collaborating Centre for Neurotrauma Task Force on Mild Traumatic Brain Injury[J]. J Rehabil Med, 2005, 37(3): 137—141.
- [3] Halbauer JD, Ashford JW, Zeitzer JM, et al. Neuropsychiatric diagnosis and management of chronic sequelae of war-related mild to moderate traumatic brain injury[J]. Journal of Rehabilitation Research & Development, 2009, 46(6): 757—796.
- [4] 刘诗翔, 刘波, 汪洪, 等. 26例脑外伤后综合征10年后临床随访[J]. 疑难病杂志, 2005, 4(5): 257—259.
- [5] Davidoff G, Doljanac R, Berent S, et al. Galveston Orientation and Amnesia Test: its utility in the determination of closed head injury in acute spinal cord injury patients[J]. Arch Phys Med Rehabil, 1988, 69(6): 432—434.
- [6] Bode RK, Heinemann AW, Semik P, et al. Measurement properties of the Galveston Orientation and Amnesia Test (GOAT) and improvement patterns during inpatient rehabilitation[J]. Journal of Head Trauma Rehabilitation, 2000, 15(1): 637—655.
- [7] Eyres S, Carey A, Gilworth G, et al. Construct validity and reliability of the Rivermead Post-Concussion Symptoms Questionnaire[J]. Clin Rehabil, 2005, 19(8): 878—887.
- [8] King NS, Crawford S, Wenden FJ, et al. The Rivermead Post Concussion Symptoms Questionnaire: a measure of symptoms commonly experienced after head injury and its reliability[J]. Journal of Neurology, 1995, 242(9): 587—592.
- [9] Chen JK, Johnston KM, Collie A, et al. A validation of the post concussion symptom scale in the assessment of complex concussion using cognitive testing and functional MRI[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2007, 78: 1231—1238.
- [10] Lange RT, Iverson GL, Brooks BL, et al. Influence of poor effort on self-reported symptoms and neurocognitive test performance following mild traumatic brain injury[J]. J Clin Exp Neuropsychol, 2010, 32(9): 961—972.
- [11] Tombaugh TN, Rees L, Stormer P, et al. The effects of mild and severe traumatic brain injury on speed of information processing as measured by the computerized tests of information processing (CTIP) [J]. Archives of Clinical Neuropsychology, 2007, 22(1): 25—36.
- [12] Kennedy MR, Wozniak JR, Muetzel RL, et al. White matter and neurocognitive changes in adults with chronic traumatic brain injury[J]. J Int Neuropsychol Soc, 2009, 15(1): 130—136.
- [13] 吕俊芳, 赵坤. 脑震荡患者恢复期智力测试成绩的特征分析[J]. 现代医学, 2006, 34(4): 235—238.
- [14] McAllister TW, Saykin AJ, Flashman LA, et al. Brain activation during working memory 1 month after mild traumatic brain injury: a functional MRI study[J]. Neurology, 1999, 53(6): 1300—1308.
- [15] Vanderploeg RD, Curtiss G, Belanger HG. Long-term neuropsychological outcomes following mild traumatic brain injury[J]. Journal of the International Neuropsychological Society, 2005, 11: 228—236.
- [16] Soeda A, Nakashima T, Okumura A, et al. Cognitive impairment after traumatic brain injury: a functional magnetic resonance imaging study using the Stroop task[J]. Neuroradiology, 2005, 47: 501—506.
- [17] Chen JK, Johnston KM, Frey S, et al. Functional abnormalities in symptomatic concussed athletes: an fMRI study[J]. Neuroimage, 2004, 22(1): 68—82.
- [18] McAllister TW, Sparling MB, Flashman LA, et al. Differential working memory load effects after mild traumatic brain injury[J]. Neuroimage, 2001, 14: 1004—1012.
- [19] Slobounov SM, Zhang K, Pennell D, et al. Functional abnormalities in normally appearing athletes following mild traumatic brain injury: a functional MRI study[J]. Exp Brain Res, 2010, 202(2): 341—354.
- [20] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2001, 98: 676—682.
- [21] Greicius MD, Flores BH, Menon V, et al. Resting-state functional connectivity in major depression: abnormally increased contributions from subgenual cingulate cortex and thalamus[J]. Biol Psychiatry, 2007, 62(5): 429—437.
- [22] Mayer AR, Mannell MV, Ling J, et al. Functional connectivity in mild traumatic brain injury[J]. Hum Brain Mapp, 2011, 21: 1—11.
- [23] Slobounov SM, Gay M, Zhang K, et al. Alteration of brain functional network at rest and in response to YMCA physical stress test in concussed athletes: RsfMRI study[J]. NeuroImage, 2011, 55(4): 1716—1727.
- [24] Nakamura T, Hillary FG, Biswal BB, et al. Resting network plasticity following brain injury[J]. PLOS ONE, 2009, 4(12): 8220—8229.
- [25] Warner MA, Marquez de la Plata C, Spence J, et al. Assessing spatial relationships between axonal integrity, regional