

磁共振弥散张量成像在儿童脑性瘫痪诊疗中的研究进展*

吕小筱¹ 李 兵² 鲁 俊³ 眭昕¹ 白子荣¹ 王 萌^{1,4}

脑性瘫痪(以下简称脑瘫)是脑发育期非进行性脑损伤所导致的一组以持续存在的中枢性运动障碍、姿势发育障碍和活动受限为特征的症候群^[1]。早期精准诊断、个性化干预对预防功能障碍的发生,提高康复疗效、降低康复成本、改善患儿家庭成员的生活质量具有重要意义^[2]。

脑瘫临床常用的神经影像学检测工具包括磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)、经颅多普勒超声、头颅CT平扫、脑干听觉诱发电位、常规脑电图等。尽管MRI技术是公认的效度较好的小儿脑瘫神经影像学检测工具^[3-4],但在检测大脑微观病理变化方面仍存在不足。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术是在MRI基础上发展起来的成像及后处理技术。DTI可通过对大脑白质中水分子的扩散过程进行安全无创的活体成像,敏感地记录脑白质的发育情况^[5-6],可弥补MRI的不足。DTI安全无辐射,在DTI相关脑瘫患儿临床研究中,无不良事件的报道。

近十年来,DTI技术在脑瘫的临床应用涉及早期预测、临床分型、严重程度与康复疗效评估等各个方面。然而国内儿童康复学界对该技术相关基本概念、临床应用仍了解不够,本文就DTI相关概念及其在小儿脑性瘫痪康复诊疗中的应用进展进行综述。

1 DTI概述

1.1 DTI的生理基础

DTI的生理基础是水分子在不同组织弥散的各向异性。弥散是人体生理功能活动中的一种重要物理过程,也是分子的随机运动,即水分子自由扩散(布朗运动)。人体不同组织的微结构会影响水分子的扩散方式。在组织有序的微结构中,如大脑白质区域,水分子在各个方向上扩散所受到的弥散阻力是不相等的,表现为显著的各向异性^[7]。DTI可利用水分子的扩散模式来追踪神经通路的走行,并揭示正常或患病状态下的组织结构的微观改变^[8]。DTI可对大脑白质中水分子的扩散过程进行无创的活体成像。

1.2 DTI的常用参数

DTI的研究主要分为两大方向,一是定量研究,二是纤维束追踪技术(fiber tractography, FT)。随着DTI分辨率的不断提高,大脑白质微观结构的病理特异性细节的检测得到了进一步的发展^[9],可用来诊断传统MRI技术早期不能发现的疾病。

DTI常用参数主要包括部分各向异性(fractional anisotropy, FA)、平均弥散系数(mean diffusivity, MD)、表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、相对各项异性参数(relative anisotropy, RA)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)和径向扩散系数(radial diffusivity, RD)。其中,FA和ADC是DTI中最常使用的参数^[10-11],FA反映水分子扩散各向异性成分与整个扩散张量的比值,范围大小从0(无限各项同性)到1(无限各项异性),其数值大小与白质纤维束的方向性和完整性密切相关;ADC反映组织中水分子扩散运动的快慢^[12]。理论上,FA可以随着AD的降低、RD的增加或两者的结合而出现降低的情况,建议使用多个DTI参数进行分析,以更好地表征白质的微观结构^[13]。

1.3 DTI的数据分析方法

DTI量化方法中,最简单、成熟的方法是选取感兴趣区域(region of interest, ROI),该方法用于对脑内特定解剖结构的研究。对于特定疾病的未知影像变化,全脑分析是最佳的选择^[14]。全脑分析主要包括基于体素的纤维束分析(voxel-based analysis, VBA)和基于图谱的纤维束分析(atlas-based analysis, ABA)。VBA和ABA两者在多模态全脑分析中互补。VBA适用于全年龄段人群,可提供较精确的解剖定位信息;ABA可使用分割图谱(parcellation map)来获得较高的图像量化精确度,从而可以促进建立多机构共享的标准百分位图^[15]。

2 DTI在儿童脑性瘫痪的临床应用

2.1 早期预测

DOI: 10.3969/j.issn.1001-1242.2020.12.022

*基金项目:国家自然科学基金青年科学基金项目(81704138)

1 南京中医药大学针灸推拿学院·养生康复学院,江苏省南京市,210023; 2 滨州医学院烟台附属医院影像科; 3 南京医科大学第一附属医院康复医学科; 4 通讯作者

第一作者简介:吕小筱,女; 收稿日期:2020-04-01

我国脑瘫患病率为2.46‰^[16]。70%—80%的脑瘫发病是产前因素造成的^[17]。脑瘫高风险状态儿发生脑瘫的概率高达95%^[18]。研究显示,大脑在早期发育阶段具有良好的可塑性^[19]。因此早期对脑瘫患儿进行精准预测,对脑瘫患儿的成长发育至关重要。

早产和低出生体重是脑瘫发生极其重要的风险因素,在脑瘫患儿中,早产儿与低出生体重儿的比例分别为40.4%和47.4%^[20]。DTI可早期安全有效地对早产儿及低出生体重儿进行脑瘫预测,FA值的降低往往预示着大脑白质纤维束的损伤,且FA值小于0.5被认为是预测脑瘫的一项指标。Son等学者^[21]对2例早产、低体重高危儿43周(患者1)和33周(患者2)时进行研究时,采用DTI、常规MRI、丹佛发展筛选测试、粗大运动功能评估量表和Erhardt抓握发育量表对患儿进行评估,除DTI检测结果显示异常外,其他检测均未见异常表现。DTI检查结果显示,两例患儿双侧脑室不对称,与正常一侧脑室相比,其病损侧脑室表现为脑室周围白质的低FA值和皮质脊髓束纤维束数量的减少。在之后的随访中,2例患儿分别在6岁(患者1)和3岁(患者2)时确诊为偏瘫型脑瘫。研究表明,DTI技术可以观测到MRI结果阴性的脑瘫患儿脑部神经纤维束的减少,并能客观地反映神经纤维束受损的程度,提高脑瘫诊断的准确率。De Bruine等^[22]对64例先天性脑发育异常的早产儿(孕周<32周)进行DTI检测,其中5例早产儿DTI检测结果异常,影像结果显示内囊后肢FA值显著降低,两年后经粗大运动功能分级系统(gross motor function classification system, GMFCS)评估,5例患儿运动发育落后,且临床确诊为脑瘫。研究表明,早产儿的DTI检测结果可对其运动功能发育进行预测,且对脑瘫的预测早于临床诊断。Kim等^[23]采用DTI对62例极低出生体重儿(<1000g)进行影像学检测。5例患儿DTI检测结果异常,影像结果显示胼胝体、内囊前后肢、双侧丘脑后辐射、半卵圆中心的FA值降低。2岁时经贝利婴儿发育量表III评估,5例患儿发育落后,临床诊断为痉挛型脑瘫。该研究表明,极低出生体重儿的DTI异常表现先于其运动功能障碍和/或认知功能障碍的临床表现,早期FA值的降低对脑瘫具有预测价值。

脑室周围白质损伤(periventricular white matter injury, PWMI)和脑室周围出血性梗死(periventricular hemorrhagic infarction, PVHI)是痉挛型脑瘫的常见原因。DTI可对PWMI和PVHI患儿进行脑瘫早期预测。Jiang等^[24]对39例PWMI患儿,在平均6—18月龄时进行DTI检测,在平均年龄24—30月龄时,通过BSID-III、GMFM、原始反射、姿势反应、肌力等对PWMI患儿进行神经发育学评估。DTI结果显示,20例PWMI患儿双侧大脑脚、内囊和放射冠皮质脊髓束的FA值降低,均<0.5。经神经发育学评估,结果显示,20例患儿均被诊断为双侧痉挛型脑瘫。该研究表明,DTI可早期有

效地对痉挛型脑瘫患儿进行诊断,且皮质脊髓束FA值的降低可作为检测指标,具有较高的预测价值。Roze等^[25]对23例PVHI早产儿(孕周≤34周)出生后0—22天进行DTI检查,并使用ABA和视觉评估方法对DTI结果进行分析。结果显示,6例患儿内囊后肢表现出双侧FA值明显的不对称,在校正年龄15个月后的随访显示,上述患儿均被确诊为单侧痉挛型脑瘫。研究表明,PVHI早产儿出生后4周内FA值的不对称性可对脑瘫进行预测。

2.2 临床分型

目前主要通过运动功能障碍的类型和损伤部位对脑瘫进行分型,包括痉挛型四肢瘫、痉挛型双瘫、痉挛型偏瘫、不随意运动型、共济失调型、混合型。痉挛型脑瘫和不随意运动型脑瘫是最常见的脑瘫类型^[26]。为探讨DTI成像是否可作为脑瘫患儿分类诊断的检测工具,Yoshida等^[27]对7例2—12岁的不随意运动型脑瘫患儿(孕周23—40周)、11例2—15岁痉挛型脑瘫患儿(孕周29—40周)和20例2—13岁的健康儿童(孕周37—41周)进行了DTI检测,并应用ABA的方法进行全脑分析。结果显示,与健康儿童相比,痉挛型患儿胼胝体、丘脑和脑室周围深部白质的FA值降低,不随意运动型患儿表现为脑部大范围的FA值显著降低,脑皮质及深部灰质MD值增加。准确判断脑瘫的临床分型对患儿的预后评估及个性化康复治疗方案的制定具有重要意义。DTI提供的更为精确的影像学诊断依据,为脑瘫患儿临床分型的鉴别提供了新的思路。但目前DTI应用于脑瘫分型鉴别的研究较少,其临床应用效果有待进一步的探究。

2.3 严重程度

功能障碍严重程度与脑瘫康复预后直接相关,为康复医疗资源的分配提供参考。DTI影像学结果报告可以提示脑瘫患儿功能障碍的严重程度。Hoon等^[28]对28例脑瘫患儿进行了DTI检测及感觉功能、运动功能的评估,感觉测试包括精细触觉和本体感觉评估,运动功能测试使用MicroFET2手持数字肌力测试仪对所有受试者的肌肉力量进行评估。DTI影像报告提示,脑瘫患儿丘脑后辐射束严重损伤。上述患儿对侧躯体感觉、对侧本体感觉减弱,下肢肌肉力量降低。且丘脑后辐射束损伤的严重程度与患儿感觉、运动障碍的严重程度呈正相关。该研究表明,脑瘫患儿感觉和运动的障碍的严重程度与丘脑后辐射束的DTI数值异常存在相关性,DTI可用作脑瘫患儿功能障碍严重程度评估的辅助检测手段。

DTI参数与脑瘫临床常用的功能分级量表评估报告结果之间存在相关性。Arrigoni^[29]对25例轻、中度运动功能障碍的痉挛型双瘫患儿(孕周<37周)进行DTI检测(采用VBA和ABA两种方法联合进行全脑分析),并对DTI数值与GMFCS和手功能分级系统(manual ability classification system, MACS)测量指标的相关性进行探讨。结果显示,FA

值与患儿运动功能水平存在显著相关性,特别是皮质脊髓束、丘脑后束、冠状束和上纵束的FA值与GMFCS和MACS均呈显著负相关,小脑下梗、额枕下筋膜束、下纵筋膜束、钩状筋膜束的FA值与GMFCS呈显著负相关,与MACS无显著相关性。脑部特定区域FA值越低的患儿,其运动功能表现越差。该研究表明痉挛型双瘫患儿运动功能表现与脑部特定区域的FA值存在相关性,脑部特定区域FA值越低的患儿,其运动功能表现越差。在针对不同类型脑瘫患儿的研究中也得到了类似的结论,Yoshida^[30]在对19例痉挛型双瘫患儿、8例痉挛型偏瘫患儿、6例痉挛型四肢瘫患儿、1例痉挛型三肢瘫患儿与21例健康儿童进行DTI评价时,对患儿和健康儿童两组间参数的差异进行了对比,并将DTI各数值与GMFCS水平进行了相关性分析。DTI检测结果显示,脑瘫患儿皮质脊髓束、丘脑后辐射的FA值降低、神经纤维数量减少。且皮质脊髓束纤维数量、FA值与GMFCS水平呈显著负相关。该研究表明各种类型脑瘫患儿的FA值及神经纤维数量的异常均与患儿的运动功能表现存在相关性,且皮质脊髓束的DTI检测结果更具有代表性。

2.4 康复疗效

脑瘫儿童的康复是一个长期的过程,对其疗效的阶段性评估是非常有必要的,目前多采用量表进行临床评估。DTI技术可通过对大脑神经纤维束的成像为临床评估提供客观的数值分析,并能够为主观的量表评估结果做进一步补充,有助于对脑瘫患儿康复疗效的全面观测。另外,影像学数据的积累与整理能够为儿童康复专业人员后期康复方案的制订提供参考。

DTI可以为康复干预效果的评估提供更为精准的数据。Trivedi等^[31]对8例平均年龄6.13岁的痉挛型四肢瘫患儿在康复干预前后进行了DTI检测,康复干预手段包括:理疗、肉毒素注射及神经发育学治疗(每天至少2小时),康复疗程为6个月。康复干预前后的DTI数据分析显示,与干预前相比,患儿内囊后肢水平皮质脊髓束的FA值由0.39增加为0.44,与临床评分的改善一致。研究表明,DTI可为康复干预效果的评估提供更为精准的数据,且FA值的变化有助于康复干预效果的量化评估。

Kim等^[32]对36例脑瘫偏瘫患儿(平均年龄1岁)进行DTI检测,所有患儿都接受了包括任务导向训练在内的集中式作业治疗,6—12月后随访时再次进行DTI检测,并采用偏瘫功能水平量表(FxL)评价其康复治疗的临床疗效。康复前后DTI检查结果显示,患者双侧皮质脊髓束的纤维数量、FA、ADC的初始值与随访值对比分析,均有显著改善;损伤侧半球与对侧半球相比,纤维数量、FA值增加显著,但ADC值的变化量无显著性差异。临床疗效评估显示,36例患儿中35例患儿上肢偏瘫症状均得到明显改善,FxL评分平均值由初

始值 2.4 ± 2.2 显著增加为 7.1 ± 2.1 。

Reed等^[33]对8例平均年龄为11.6岁的运动性语言障碍的脑瘫患儿进行了DTI检测,该研究进行了3次DTI检测,分别在接受康复治疗前,接受治疗后,接受治疗12周后进行。并对试验中获取的声学数据进行分析。研究结果显示,治疗后患儿右侧内囊后肢的FA值与治疗前相比显著增加,患儿句子发音的清晰度明显提高。对FA值变化与行为指标变化相关性分析发现,治疗前后胼胝体FA值的变化与音量的变化之间显著相关。

3 小结

越来越多的研究证实了DTI作为一种非侵入性成像技术的应用潜力,它的临床及科研意义也得到了广泛的认可,被应用于新的领域。DTI有助于临床医生进一步了解脑瘫患儿的病情,其定量评估所得的参数信息能够准确反映脑瘫患儿损伤的情况,可为脑瘫临床康复决策提供客观参考。未来康复评估的最佳组合极可能是DTI参数指标与临床功能指标相结合的组合方式。但目前该领域的研究尚缺乏大样本、高质量的临床试验证据,且大数据库缺乏,进行量化分析的标准也有待于进一步的统一。

目前,国外DTI在儿童保健、儿童康复方面的临床应用与相关研究日渐成熟,然而国内该领域临床研究较少,亟待探索。未来随着高质量的DTI技术的相关研究进展,DTI在儿童康复领域的应用价值将不断提高。

参考文献

- [1] 李晓捷,唐久来,马丙祥,等. 脑性瘫痪的定义、诊断标准及临床分型[J]. 实用儿科临床杂志, 2014, 29 (19):1520.
- [2] 李晓捷,唐久来. 以循证医学为依据的脑性瘫痪早期诊断与早期干预[J]. 华西医学, 2018, 33(10):1213—1218.
- [3] 张婷,李海峰,肖农. 2017年JAMA Pediatrics《脑性瘫痪早期精准诊断与早期干预治疗进展》中国专家解读[J]. 中国实用儿科杂志, 2018, 33(10):743—749.
- [4] Novak I, Morgan C, Adde L, et al. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA Pediatr, 2017, 171(9): 897—907.
- [5] Merhar SL, Gozdas E, Tkach JA, et al. Neonatal functional and structural connectivity are associated with cerebral palsy at two years of age[J]. Am J Perinatol, 2020, 37(2): 137—145.
- [6] Pecheva D, Kelly C, Kimpton J, et al. Recent advances in diffusion neuroimaging: applications in the developing preterm brain[J]. F1000Res, 2018, 7:1326.
- [7] Tae WS, Ham BJ, Pyun SB, et al. Current clinical applica-

- tions of diffusion-tensor imaging in neurological disorders[J]. J Clin Neurol, 2018, 14(2):129—140.
- [8] Shaikh S, Kumar A, Bansal A. Diffusion tensor imaging: an overview[J]. Neurology India, 2018, 66(6):1603—1611.
- [9] Drake-Pérez M, Boto J, Fittsiori A, et al. Clinical applications of diffusion weighted imaging in neuroradiology[J]. Insights Imaging, 2018, 9(4):535—547.
- [10] Dubois J, Kulikova S, Hertz-Pannier L, et al. Correction strategy for diffusion-weighted images corrupted with motion: application to the DTI evaluation of infants' white matter[J]. Magnetic resonance imaging, 2014, 32(8):981—992.
- [11] 胡睿, 李青春, 阳光辉. 扩散张量成像FA值在新生儿HIE早期诊断及预后判断中的价值[J]. 检验医学与临床, 2019, 16(14):2013—2015.
- [12] Zhang J, Aggarwal M, Mori S. Structural insights into the rodent CNS via diffusion tensor imaging[J]. Trends Neurosci, 2012, 35:412—421.
- [13] Alexander AL, Lee JE, Lazar M, et al. Diffusion tensor imaging of the brain[J]. Neurotherapeutics, 2007, 4:316—329.
- [14] Deshpande R, Chang L, Oishi K. Construction and application of human neonatal DTI atlases[J]. Front Neuroanat, 2015, 9:138.
- [15] Qiu A, Mori S, Miller MI. Diffusion tensor imaging for understanding brain development in early life[J]. Annu Rev Psychol, 2015, 66:853—876.
- [16] 李晓捷, 邱洪斌, 姜志梅, 等. 中国十二省市小儿脑性瘫痪流行病学特征[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(5):378—383.
- [17] MacLennan AH, Thompson SC, Gecz J. Cerebral palsy: causes, pathways, and the role of genetic variants[J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(6):779—788.
- [18] Byrne R, Noritz G, Maitre NL. Implementation of early diagnosis and intervention guidelines for cerebral palsy in a high-risk infant follow-up clinic[J]. Pediatr Neurol, 2017, 76:66—71.
- [19] Smithers-Sheedy H, Badawi N, Blair E, et al. What constitutes cerebral palsy in the twenty-first century?[J]. Dev Med Child Neurol, 2014, 56(4):323—328.
- [20] 邵旭, 于炎冰, 张黎. 脑性瘫痪及其诊断与治疗的研究进展[J]. 临床神经外科杂志, 2020, 17(2):236—240.
- [21] Son SM, Park SH, Moon HK, et al. Diffusion tensor tractography can predict hemiparesis in infants with high risk factors[J]. Neurosci Lett, 2009, 451(1):94—97.
- [22] De Bruïne FT, Van Wezel-Meijler G, Leijser LM, et al. Tractography of white-matter tracts in very preterm infants: a 2-year follow-up study[J]. Dev Med Child Neurol, 2013, 55(5):427—433.
- [23] Kim DY, Park HK, Kim NS, et al. Neonatal diffusion tensor brain imaging predicts later motor outcome in preterm neonates with white matter abnormalities[J]. Ital J Pediatr, 2016, 42(1):104.
- [24] Jiang H, Li X, Jin C, et al. Early diagnosis of spastic cerebral palsy in infants with periventricular white matter injury using diffusion tensor imaging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2019, 40(1):162—168.
- [25] Roze E, Benders MJ, Kersbergen KJ, et al. Neonatal DTI early after birth predicts motor outcome in preterm infants with periventricular hemorrhagic infarction[J]. Pediatr Res, 2015, 78:298—303.
- [26] 唐久来, 秦炯, 邹丽萍, 等. 中国脑性瘫痪康复指南(2015):第一部分[J]. 中国康复医学杂志, 2015, 30(7):747—754.
- [27] Yoshida S, Faria AV, Oishi K, et al. Anatomical characterization of athetotic and spastic cerebral palsy using an atlas-based analysis[J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 38(2):288—298.
- [28] Hoon AH, Stashinko EE, Nagae LM, et al. Sensory and motor deficits in children with cerebral palsy born preterm correlate with diffusion tensor imaging abnormalities in thalamocortical pathways[J]. Dev Med Child Neurol, 2009, 51:697—704.
- [29] Arrigoni F, Peruzzo D, Gagliardi C, et al. Whole-Brain DTI assessment of white matter damage in children with bilateral cerebral palsy: evidence of involvement beyond the primary target of the anoxic insult[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2016, 37(7):1347—1353.
- [30] Yoshida S, Hayakawa K, Yamamoto A, et al. Quantitative diffusion tensor tractography of the motor and sensory tract in children with cerebral palsy[J]. Dev Med Child Neurol, 2010, 52(10):935—940.
- [31] Trivedi R, Gupta RK, Shah V, et al. Treatment-induced plasticity in cerebral palsy: A diffusion tensor imaging study[J]. Pediatr Neurol, 2008, 39:341—349.
- [32] Kim JH, Kwon YM, Son SM. Motor function outcomes of pediatric patients with hemiplegic cerebral palsy after rehabilitation treatment: a diffusion tensor imaging study[J]. Neural Regen Res, 2015, 10(4):624—630.
- [33] Reed A, Cummine J, Bakhtiari R, et al. Changes in white matter integrity following intensive voice treatment (LSVT LOUD®) in children with cerebral palsy and motor speech disorders[J]. Dev Neurosci, 2017, 39(6):460—471.