

· 综 述 ·

# 弥漫性轴索损伤的神经网络研究进展

姚 顺 综述 徐国政 审校

【关键词】弥漫性轴索损伤;神经网络;MRI;研究进展

【文章编号】1009-153X(2015)01-0052-03 【文献标志码】B 【中国图书资料分类号】R 651.1\*5

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)一般可分为局限性和弥散性脑损伤(diffuse brain injury, DBI)<sup>[1]</sup>。局限性脑损伤可导致局部神经功能障碍,而弥漫性脑损伤主要造成意识障碍,同时还会引起情感、记忆力、注意力、执行力等认知功能障碍,原因是包括网状激活系统、广泛大脑皮层在内的弥漫性轴索损伤(diffuse axonal injury, DAI)。其中“高水平”的认知功能是由大脑不同区域间进行信息处理并整合的结果,DAI则破坏了大脑固有神经网络(intrinsic connectivity networks, ICNs)节点间的白质纤维连接,最终造成许多神经认知功能障碍<sup>[2]</sup>。

## 1 DAI 导致的神经网络改变

DAI是在特殊外力机制作用下,脑内以神经元轴索肿胀、断裂和轴索球形成为主要病理特征的特殊类型TBI,临床诊断和治疗困难,预后不佳。

1.1 结构改变 研究DAI的损伤程度和范围,或者它的功能重要性曾经很困难。因为常规头颅CT和标准MRI检查都会低估DAI后白质纤维束的损伤程度,虽然T<sub>2</sub>加权梯度回波MRI和磁敏感成像技术可检测到微出血灶,但是微出血灶仅仅展示了潜在DAI的“冰山一角”<sup>[3]</sup>。不过,近十年大量研究发现,弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术则可以很好地反映DAI损伤程度并预测某些认知功能障碍,是诊断DAI的金标准之一。这种技术的基础是观察白质中水自我弥散的各向异性,各向异性被认为是来自弥散的有组织性或弛豫边界(例如大分

子和细胞膜),所以我们可以从DTI中得到两种信息,即反映轴突保留情况和水弥散的定量参数。国内有学者用影像学联合组织病理学对大鼠DAI模型的对照研究发现,伤后早期进行DTI检查可以无创地、客观地实现DAI微结构损伤的定量评估<sup>[4]</sup>。在定量评估中,部分各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值是DTI检查最常用的特征性量化参数,FA值的改变与DAI患者的损伤程度和预后有关。Huisman等<sup>[5]</sup>对20例DAI患者早期行DTI检查,结果发现胼胝体压部和内囊的FA值与Rankin评分存在显著相关。对于高级别的认识功能,如注意力、记忆力和执行功能,ICNs的破坏对这些认知缺陷有很大影响。例如,穹窿部是海马的主要神经传出通路,它的损伤程度与DAI后常见的联想记忆障碍有关<sup>[2]</sup>。Gu等<sup>[6]</sup>对DAI患者早期(受伤后7 d内)进行DTI检测大脑不同区域FA值的研究发现,DAI患者钩束、上纵束、下纵束及扣带束的FA值与工作记忆呈正相关;内囊后肢、前辐射冠、上纵束及下纵束的FA值与注意力呈负相关。因此,对DAI患者早期进行DTI检查不仅可以明确诊断,还可根据颅内神经网络结构损伤情况判断预后,为临床治疗提供依据<sup>[7]</sup>。

1.2 功能改变 大脑功能网络是对大脑结构网络上不同的神经元、神经元集群或脑区之间动态活动交互整合的直观描述。ICNs由呈现出时间相关性神经活动的大脑区域构成,这些神经网络功能连接,在一定程度上反映了潜在的解剖结构连接,即表现出相似功能特性的脑区间的白质纤维连接强度通常比较高<sup>[7]</sup>。目前主要通过先进的神经影像技术和计算机成像技术来研究神经网络功能,结果显示功能网络异常的模式复杂而矛盾,这些异常表现在节点之间相互作用的变化,即功能连接的改变,或者神经网络节点活动性的改变。

在无特定任务状态下给患者行血氧依赖性功能磁共振检查,即静息态功能磁共振,可以广泛地观察

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.01.018

基金项目:全军医学科技“十二五”第一批课题计划项目(BWS11J066)

作者单位:430070 武汉,南方医科大学武汉临床学院神经外科(姚顺、徐国政)

通讯作者:徐国政, E-mail: xu-gz@163.com

到 DAI 患者 ICNs 功能连接异常<sup>[8]</sup>, 包括默认网络 (default mode network, DMN) 和突显网络 (salience network, SN), 其中既有功能连接的升高, 也有功能连接的降低。有研究表明, 这些连接异常与认知障碍或脑震荡后遗症是相关的<sup>[9]</sup>。利用脑电图和具有比功能 MRI 更高时间分辨率的脑磁图研究也证实, 经历不同严重程度的 TBI 后, 其功能连接会遭到破坏<sup>[11]</sup>。

人脑在静息状态下某些区域表现出较强的活动状态, 并且在有认知活动时呈现负激活状态, Fox 等<sup>[11]</sup>将这组具有高度协调性的大脑区域定义为 DMN, 这些脑区包括后扣带回/楔前叶、内侧前额叶、双侧角回、双侧外侧颞叶及双侧海马。已经有研究证实 DAI 意识状态改变的患者存在神经功能连接异常<sup>[12]</sup>, DMN 内功能连接的破坏在多种意识状态中都有所报道, 包括麻醉状态、最小意识状态、植物生存状态、脑死亡和昏迷<sup>[13]</sup>, 对于不同程度的意识障碍, DMN 整体的功能连接有不同比例的下降。神经外科意识障碍患者较多, 意识水平的判断对于临床治疗显得尤为重要, 而传统的行为量表评分很难区分临床植物生存状态和最小意识状态。近些年许多学者应用功能 MRI 做了大量研究表明, 后扣带回/楔前叶是 DMN 的中枢节点<sup>[14]</sup>, 且楔前叶是植物状态患者最早恢复的脑区, 这项研究结果具有重要的临床意义<sup>[15]</sup>。同时在 DAI 患者中, 还可看到扣带回和内侧前额叶之间的扣带束有不同程度的损害<sup>[16]</sup>, 这些部位的损伤与持续注意功能障碍有关系, 也就是说患者无法在同一物体上保持长时间的注意力。扣带束的损伤越重, 注意功能就越差, 这种注意功能缺陷可以通过 DMN 内的功能连接度降低来预测<sup>[16]</sup>。在许多类型的神经精神疾病的观察中都可以发现这些节点的结构和功能连接有损伤。Song 等<sup>[17]</sup>与正常老年人相比研究发现, 阿尔兹海默病患者的 DMN 活动明显下降, 且阿尔兹海默病患者的颞叶内侧体积萎缩程度大于轻度认知功能障碍患者, 并由此推测阿尔兹海默病是轻度认知功能障碍进一步加重的结果。Zhang 等<sup>[20]</sup>研究发现海马硬化的颞叶内侧癫痫患者的 DMN 绝大多数区域和其他区域的功能连接和结构连接显著下降, DMN 功能连接的降低可能与结构性病变相关。这些研究阐述了 ICN 结构破坏是怎样改变 ICN 的功能连接并影响该网络所表达的认知功能的。所以, 这些来源于每个 DAI 患者 ICN 完整性的神经网络水平描述都具有潜在的预后及治疗意义。

1.3 小世界网络改变 脑功能网络的小世界性质也

是近些年的研究热点。小世界理论认为, 神经网络是介于规则网络和完全随机网络之间的一种网络, 因为它既具有与规则网络类似的较高类聚特性, 又具有与随机网络类似的最短路径长度, 任何距离的两个节点间仅需几步即可互相关联。在 TBI 中, DAI 对长距离白质纤维束的损伤被认为是破坏了大脑“小世界结构”的主要原因。对于这一假设的证据来源于 DTI 和功能 MRI 的数据分析<sup>[19]</sup>, 即应用图论方法研究 DMN 和 SN 的功能性交互动作用, 并应用 rs-fMRI 成像研究 TBI 后有认知障碍及有证据表明白质纤维束受损的患者, 与对照组相比, DAI 患者的整体功能连接降低, 神经网络中节点间的连接平均需要更长的路径, 并且网络效能是降低的。这些结果表明, DMN 和 SN 因 DAI 而被移离正常的“小世界结构”, 如果 DAI 破坏了处理模块间的长距离连接, 那么结果就是可以被预知的。在 DAI 患者的神经网络中, 具有高度连接性枢纽区域的功能连接是特别容易改变的, 且大都伴随着后扣带回功能连接的显著降低。类似的枢纽区域的功能连接性降低在其他类型 TBI 的昏迷患者中已经有报道<sup>[20]</sup>。

2 研究 DAI 导致神经网络改变的临床意义

神经网络水平的诊断信息可以用来开展旨在改善特定神经网络功能障碍的治疗方法。因为反复出现的神经网络异常在一定条件下可以被检测到, 并可作为一种标志物来指导基于神经网络疗法的发展。用电生理技术来刺激或者抑制特定的 ICNs 就是一种很有前景的治疗方法。例如, 侵入性丘脑深部电刺激已经被证明有益于 TBI 后最小意识状态患者, 这可能是通过调节递质活动、增强神经电生理活动、增强皮层与皮层间的相互影响, 以逐渐起到唤醒作用<sup>[21]</sup>。然而, 这种侵入性的特点限制了它的广泛应用。所以科学家们发明了一种可替代侵入性脑刺激的新疗法——无创性脑刺激。例如经颅磁刺激和经颅直流电刺激, 在患者头皮特定的位置, 通过使用头皮刺激来诱导大脑皮层的潜在电流变化, 进而调节被刺激部位的大脑皮层的兴奋性<sup>[7]</sup>。所以, 应用 MRI 技术不仅可为 DAI 患者提供一个集成神经结构和功能信息的网络诊断及预后评估, 同时为干预治疗提供一个清晰的理论依据, 还可以根据患者的这些神经网络信息来选择科学、合理的治疗方法。

3 展 望

当今神经网络科学的快速发展让我们进一步了

解DAI的生物学机制,MRI技术可对DAI后大脑神经网络结构和功能进行成像,并提供一个信息水平的定量参数,我们可以通过患者神经网络水平的异常来预测TBI后所产生的认知功能障碍。所以,未来的临床工作不应该“一刀切”的治疗TBI,可以结合神经影像技术来对DAI患者进行个体化评估并选择更为科学及更具针对性的新疗法。

### 【参考文献】

- [1] Gentleman SM, Roberts GW, Gennarelli TA, *et al.* Axonal injury: a universal consequence of fatal closed head injury [J]? *Acta Neuropathol*, 1995, 89(6): 537-543.
- [2] Kinnunen KM, Greenwood R, Powell JH, *et al.* White matter damage and cognitive impairment after traumatic brain injury [J]. *Brain*, 2011, 134(Pt 2): 449-463.
- [3] Scheid R, Preul C, Gruber O, *et al.* Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2\*-weighted gradient-echo imaging at 3 T [J]. *Am J Neuroradiol*, 2003, 24(6): 1049-1056.
- [4] Li J, Li XY, Feng DF, *et al.* Quantitative evaluation of microscopic injury with diffusion tensor imaging in a rat model of diffuse axonal injury [J]. *Eur J Neurosci*, 2011, 33(5): 933-945.
- [5] Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, *et al.* Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury [J]. *Am J Neuroradiol*, 2004, 25(3): 370-376.
- [6] Gu L, Li J, Feng DF, *et al.* Detection of white matter lesions in the acute stage of diffuse axonal injury predicts long-term cognitive impairments: a clinical diffusion tensor imaging study [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 74(1): 242-247.
- [7] Sharp DJ, Scott G, Leech R. Network dysfunction after traumatic brain injury [J]. *Nat Rev Neurol*, 2014, 10(3): 156-166.
- [8] Hillary FG, Sclocomb J, Hills EC, *et al.* Changes in resting connectivity during recovery from severe traumatic brain injury [J]. *Int J Psychophysiol*, 2011, 82(1): 115-123.
- [9] Caeyenberghs K, Leemans A, Leunissen I, *et al.* Altered structural networks and executive deficits in traumatic brain injury patients [J]. *Brain Struct Funct*, 2014, 219(1): 193-209.
- [10] Tarapore PE, Findlay AM, Lahue SC, *et al.* Resting state magnetoencephalography functional connectivity in traumatic brain injury [J]. *J Neurosurg*, 2013, 118(6): 1306-1316.
- [11] Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, *et al.* The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(27): 9673-9678.
- [12] Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, *et al.* Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients [J]. *Brain*, 2010, 133(Pt 1): 161-171.
- [13] Guldenmund P, Vanhaudenhuyse A, Boly M, *et al.* A default mode of brain function in altered states of consciousness [J]. *Arch Ital Biol*, 2012, 150(2-3): 107-121.
- [14] Utevsky AV, Smith DV, Huettel SA. Precuneus is a functional core of the default-mode network [J]. *J Neurosci*, 2014, 34(3): 932-940.
- [15] Laureys S, Goldman S, Phillips C, *et al.* Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET [J]. *Neuroimage*, 1999, 9(4): 377-382.
- [16] Bonnelle V, Leech R, Kinnunen KM, *et al.* Default mode network connectivity predicts sustained attention deficits after traumatic brain injury [J]. *J Neurosci*, 2011, 31(38): 13442-13451.
- [17] Sorg C, Riedl V, Muhlau M, *et al.* Selective changes of resting-state networks in individuals at risk for Alzheimer's disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104(47): 18760-18765.
- [18] Zhang Z, Lu G, Zhong Y, *et al.* fMRI study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low-frequency fluctuation analysis [J]. *Hum Brain Mapp*, 2010, 31(12): 1851-1861.
- [19] Pandit AS, Expert P, Lambiotte R, *et al.* Traumatic brain injury impairs small-world topology [J]. *Neurology*, 2013, 80(20): 1826-1833.
- [20] Achard S, Delon-Martin C, Vertes PE, *et al.* Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109(50): 20608-20613.
- [21] Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, *et al.* Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury [J]. *Nature*, 2007, 448(7153): 600-603.

(2014-04-29收稿,2014-06-09修回)