

慢性创伤性脑病的 MRI 研究进展

卢锦江 张志浩 综述 宋 健 徐国政 审校

【关键词】慢性创伤性脑病;磁共振成像;反复性脑创伤
【文章编号】1009-153X(2020)11-0801-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1*5

近年来,随着轻型颅脑损伤研究的进展,慢性创伤性脑病(chronic traumatic encephalopathy, CTE)的概念逐步被临床理解并接受。目前普遍认为,CTE 的重要病因是与重复的头部创伤相关的慢性进展性神经退行性病变,皮质血管周围的脑沟大量磷酸化 tau 蛋白沉积是其病理特点^[1]。此外,反复多次轻型颅脑损伤也可导致脑内淀粉样斑块沉积、小胶质细胞激活、星型胶质细胞增生、白质萎缩、轴突损伤等^[2]。CTE 对病人的情绪、行为等都有不同程度的影响,晚期可出现认知功能障碍甚至痴呆,严重影响病人生活质量^[3]。由于职业特征,CTE 在从事对抗性运动的运动员中报道最为广泛^[4]。据美国的流行病学调查显示约有 1.9% 的足球运动员退役后(30~49 岁)出现一定程度的认知障碍、痴呆、情绪不稳和抑郁等 CTE 相关症状^[5]。CTE 在军人中也有类似的病例报道^[6]。然而,对 CTE 的理解仅限于观察性研究,确诊方法也仅为病理活检(常常是病人死亡后的尸检),目前,尚无特异性影像学检查或生物标记物。随着影像学技术的飞速发展,不少学者依据 MRI 的高空间分辨率的特性,对 CTE 病人脑内微观结构的变化展开了研究,寻找 CTE 的影像学标记物,以期早期诊断,早期干预,及时治疗。本文就近年来采用 MRI 技术对 CTE 的研究进展进行综述。

1 常规 MRI 序列

常规 MRI 序列包括 T₁、T₂ 及 FLAIR 成像,凭借其高空间分辨率,是观察脑结构成像最常用的影像学

技术。常规 MRI 序列通过白质和灰质之间的对比能为许多神经系统疾病提供量化指标,并可以测量脑容量的改变,从而发现脑萎缩。在 CTE 进展的后期,病人常出现脑萎缩和脑室扩张^[7]。基于这一特征,Wilde 等^[8]应用常规 MRI 序列分析拳击手遭受反复头部创伤后的脑结构变化,发现拳击运动员的 Evans 指数显著高于健康对照组,证实了拳击手存在脑萎缩。Schultz 等^[9]则通过测量退役球员丘脑灰质体积,发现丘脑体积与职业生涯的起始时间和长短相关,即职业生涯开始的越早、持续时间越长,丘脑体积越小。以上研究均为横向研究,以反复颅脑损伤的运动员为对象阐述 CTE 的常规 MRI 变化,但其仍缺乏一定特异性,敏感度亦难以判定。

鉴于 CTE 是慢性进展性疾病,其纵向研究的价值要远大于横向研究。Raji 等^[10]对一名高中橄榄球运动员进行了长达 4 年的追踪调查,该运动员由于具有反复脑震荡病史及相应的临床症状而疑似诊断为 CTE,4 年内对该病人进行的两次 MRI 扫描发现其大脑灰质总量大约减少了 14%,其中腹侧间脑和额叶减少最为明显。但由于是单一样本研究,不具备代表性。类似的研究以拳击手为对象进行了纵向研究,随着时间推移,拳击运动员的左丘脑、前中脑胼胝体和中央脑胼胝体的体积逐渐下降^[11]。上述研究表明,遭受反复脑部冲击的病人会有脑部组织结构的进行性改变。

既往研究发现反复脑部冲击伤是透明隔腔未闭的独立危险因素^[12]。而 CTE 病人尸检发现,约有 65% 的 CTE 病例存在透明隔腔未闭^[13]。这可能与多次颅脑损伤导致颅内压的反复突升,迫使脑脊液通过间隔小叶的小缺损,进而形成透明隔腔有关。基于此,Koerte 等^[12]对 72 名有症状的退役职业橄榄球运动员(年龄 40~69 岁)进行常规 MRI 序列扫描,与正常对照相比,退役运动员透明隔腔未闭的比例明显增高,此外,透明隔腔长度>6 mm 的球员在认知测

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.11.026
基金项目:军队后勤科研项目(CLB18J042;CLB20J042);军事医学创新工程专项(16CXZ022);
作者单位:510515 广州,南方医科大学第一临床学院(卢锦江、张志浩)430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院神经外科(宋健、徐国政)
通讯作者:徐国政,E-mail:xu-gz@163.com

试和语言智力测试中的得分显著低于透明隔腔长度 <3 mm 的球员,因此,作者认为透明隔腔 >6 mm 可能是 CTE 现患或潜在发病风险的指标。类似的,Manley 等^[14]也发现病人透明隔腔长度与记忆测试、单词发音测试中的表现呈负相关。最新的一项研究也表明,在头部受到反复撞击的人群中,透明隔腔未闭出现的几率较大且其长度与认知功能障碍的严重程度显著相关,但其与情绪和行为测试的相关性并不明显^[15]。然而,透明隔腔并非仅仅存在于 CTE 病人,其特异性不强,但因其高灵敏度,结合病史,有助于鉴别 CTE 的高危群体。

2 弥散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)

DTI 是基于分子在不同组织中具有不同的扩散特性。在非大脑结构中(如脑脊液),分子可以自由均匀地向各个方向扩散,这叫做各向同性。在高密度的结构组织中(如胼胝体),分子的扩散会受到细胞膜和髓鞘等细胞结构的限制,水倾向于沿着轴突扩散,这种扩散方向称为各向异性。DTI 主要参数包括各向异性分数(fractional anisotropy,FA)、平均扩散率(mean diffusivity,MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity,AD)和径向扩散系数(radial diffusivity,RD),其中 FA 和 MD 较为常用^[16,17]。研究表明 CTE 常伴随轴索损伤,主要为白质束的变性,而 DTI 对微观纤维束的特征非常敏感,能够间接反映髓鞘化程度或纤维束的完整性,因此 DTI 是一种合适的检测方法^[18]。研究发现 DTI 的变化指标与 CTE 病人认知障碍密切相关,例如退役足球运动员右上纵束 FA 出现降低^[19],拳击手左侧腹侧纹状体 MD 增加与陈述性记忆任务的表现和对重复数字序列的反应时间呈负相关^[20]。这种联系与腹侧纹状体和海马体之间的相互作用在学习过程中扮演重要角色的证据是一致的。Coughlin 等^[21]也发现,足球运动员右侧丘脑后辐射 FA 和左侧前冠辐射 MD 发生显著变化。Holleran 等^[22]依据 CTE 的 tau 蛋白沉积于脑沟处这一特征,使用 DTI 对病人进行扫描,发现 FA 与轴突破坏显著相关,FA 越低,与沉积有高磷化 tau 蛋白的脑沟附近的白质轴突破坏也就越大。另有研究发现,具有反复脑损伤史的小鼠从第 21 天开始,白质 FA 显著降低,而从第 35 天开始,灰质 FA 显著增加^[23]。虽然 DTI 指标在部分脑区域的变化可能与 CTE 症状有关,但这些变化并不能一致地区分疑似 CTE 病例和健康对照,原因可能是:首先,DTI 指标的变化可能反应的是认知障碍的病理过程,但这与 CTE 无关;第

二,这些研究中疑似 CTE 病例的病情严重程度不足以使 DTI 指标发生显著变化;第三,传统的 DTI 度量对症状较轻的 CTE 中发生的细微的白质变化并不敏感。

3 静息态的功能磁共振(resting state function MRI,rs-fMRI)

rs-fMRI 是一种先进的测量静息状态下脑部自发神经活动的技术,主要根据神经元兴奋后局部耗氧与血流增幅不一致的原理,通过测量脑血氧水平依赖信号间接反映神经元功能,当局部血液含氧量增加,去氧血红蛋白水平相对降低时,造成磁场不均匀,产生 T₂ 信号改变,从而获得相应脑区活动的数据及影像,其中低频波动幅度(amplitude of low frequency fluctuation,ALFF)是通过计算低功率频谱的平方根,进而反映神经元的活动^[24]。在 rs-fMRI 的扫描过程中,ALFF 增高提示脑区神经元兴奋性增强,反之则提示神经元受到抑制、活动减弱^[25]。CTE 病人的静息态网络是学者使用该技术研究的常用对象,静息态脑网络包括默认网络(default mode network,DMN)、中央执行网络(executive network,CEN)和突显网络(salience network,SN)等,其中 DMN 包括前额叶内侧、后扣带回、楔前叶及双侧顶下叶区域,与脑静息活动及能量代谢密切相关,是调控认知功能及注意力,调节情感等至关重要的中线结构^[26]。因默认网络与人类的认知功能相关,而 CTE 的晚期会出现认知障碍,基于此,Han 等^[27]系统地研究 CTE 病人 DMN、背侧注意网络(dorsal attention network,DAN)和额顶叶控制网络(frontoparietal control network,FPCN)在休息状态的功能连接,结果发现 CTE 病人 DMN 内、FPCN 内、DMN-DAN 和 DMN-FPCN 间的功能连接都减少。类似的,Nordin 等^[28]也发现有疲劳症状的 CTE 病人的丘脑及内侧额叶回间的脑网络功能连接增加。这可能与颅脑损伤后,基于神经的可塑性,各脑区域之间的功能连接代偿机制相关。这表明,CTE 病人在休息状态时部分脑网络的连接性发生了改变,这为 CTE 的影像学诊断提供新的方法。

4 磁共振波普分析(magnetic resonance spectroscopy,MRS)

MRS 是一种先进的神经成像技术,可在体内测量人类脑组织代谢物质的改变,主要测量的物质是谷氨酰胺、胆碱、肌酸和 n-乙酰天冬氨酸等神经代

谢产物。CTE 可能会导致神经炎症、神经元丢失和轴索损伤,进而导致代谢产物的异常,因此,MRS 也可作为 CTE 的识别和诊断提供有价值的信息。Alosco 等^[29]对橄榄球运动员行 MRS 扫描发现,其顶叶白质乙酰天门冬氨酸浓度明显降低,反复脑创伤因素的暴露与顶叶白质肌酸水平呈反比关系,即反复脑创伤暴露程度越高,肌酸水平越低。最近,一项研究发现退役足球运动员扣带后回胆碱和肌醇有所升高,肌醇和谷胱甘肽的浓度与反复脑创伤暴露次数也具有相关性^[30]。Hetherington 等^[31]发现多次暴露于爆炸环境的退伍军人海马 N-乙酰天冬氨酸/胆碱比值和 N-乙酰天冬氨酸/肌酸比值明显降低。近年来,一种新的 MRS 技术被开发出来,称为局域相关光谱,利用一个三脉冲磁共振序列提供一个二维的 MRS 谱,提高了信噪比,并可对更多的大脑分子进行采样^[32, 33]。最近一项研究使用局域相关光谱对 5 名职业男运动员进行研究,发现退役运动员血脑屏障谷氨酰胺增加 30%,而扣带后回胆碱水平增加 65%;苏氨酸、岩藻糖、乳酸盐和苯丙氨酸等光谱区域(这些代谢物不能用一维磁共振测量到)含量也增高^[34]。这些颅内代谢物质的改变并不仅仅出现于反复脑震荡病人,在轴索损伤、兴奋性毒性和/或神经炎症等疾病机制中也会出现,所以,特异性不高。

综上所述,在 CTE 微结构改变的检测上,磁共振检查较为通用。常规序列 MRI 可作为该疾病的一种测量方法,为脑萎缩、体积损失和皮质厚度减少的研究提供 MRI 形态学的数据补充。DTI 能检测到白质纤维束的损伤,为白质的长期损伤提供证据;MRS 也能为 CTE 后脑部的化学成份改变提供客观的依据。到目前为止,还没有足够的证据证明 MRI 的某种序列检测的某种成份对 CTE 的诊断具有高特异性。未来需要更先进的影像学技术或联合多种序列,不断地扩大样本容量,建立完善的研究机制,对该疾病进行研究,期待发现客观、定量的生物学指标,不仅可早期识别 CTE 高风险病人,且能对评估 CTE 伤情及监测预后起关键作用。

【参考文献】

[1] Omalu B, Bailes J, Hamilton RL, *et al.* Emerging histomorphologic phenotypes of chronic traumatic encephalopathy in American athletes [J]. *Neurosurgery*, 2011, 69(1): 173-183.

[2] Stein TD, Montenigro PH, Alvarez VE, *et al.* Beta-amyloid

deposition in chronic traumatic encephalopathy [J]. *Acta Neuropathologica*, 2015, 130(1): 21-34.

[3] Montenigro PH, Bernick C, Cantu RC. Clinical features of repetitive traumatic brain injury and chronic traumatic encephalopathy [J]. *Brain Pathol*, 2015, 25(3): 304-317.

[4] Maroon JC, Winkelman R, Bost J, *et al.* Chronic traumatic encephalopathy in contact sports: a systematic review of all reported pathological cases [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e117338.

[5] Amen DG, Wu JC, Taylor D, *et al.* Reversing brain damage in former NFL players: implications for traumatic brain injury and substance abuse rehabilitation [J]. *J Psychoact Drugs*, 2011, 43(1): 1-5.

[6] Sparks P, Lawrence T, Hinze S. Neuroimaging in the diagnosis of chronic traumatic encephalopathy: a systematic review [J]. *Clin J Sport Med*, 2020, 30 Suppl 1: S1-S10.

[7] Mckee AC, Cantu RC, Nowinski CJ, *et al.* Chronic traumatic encephalopathy in athletes: progressive tauopathy after repetitive head injury [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2009, 68(7): 709-735.

[8] Wilde EA, Hunter JV, Li X, *et al.* Chronic effects of boxing: diffusion tensor imaging and cognitive findings [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(7): 672-680.

[9] Schultz V, Stern RA, Tripodis Y, *et al.* Age at first exposure to repetitive head impacts is associated with smaller thalamic volumes in former professional American football players [J]. *J Neurotrauma*, 2018, 35(2): 278-285.

[10] Raji CA, Merrill DA, Barrio JR, *et al.* Progressive focal gray matter volume loss in a former high school football player: a possible magnetic resonance imaging volumetric signature for chronic traumatic encephalopathy [J]. *Am J Geriatr Psychiatry*, 2016, 24(10): 784-790.

[11] Bernick C, Shan G, Zetterberg H, *et al.* Longitudinal change in regional brain volumes with exposure to repetitive head impacts [J]. *Neurology*, 2020, 94(3): e232-e240.

[12] Koerte IK, Hufschmidt J, Muehlmann M, *et al.* Cavum septi pellucidi in symptomatic former professional football players [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(4): 346-353.

[13] Smith DH, Johnson VE, Stewart W. Chronic neuropathologies of single and repetitive TBI: substrates of dementia [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(4): 211-221.

[14] Manley G, Gardner AJ, Schneider KJ, *et al.* A systematic review of potential long-term effects of sport-related concussion [J]. *Br J Sports Med*, 2017, 51(12): 969-977.

- [15] Lee JK, Wu J, Bullen J, *et al.* Association of cavum septum pellucidum and cavum vergae with cognition, mood, and brain volumes in professional fighters [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(1): 35.
- [16] Zhu D, Zhang T, Jiang X, *et al.* Fusing DTI and fMRI data: a survey of methods and applications [J]. *Neuroimage*, 2014, 102 Pt 1: 184-191.
- [17] 陈皓, 洪楠, 于欣, 等. 磁共振扩散张量成像评价轻度认知障碍病人的脑白质变化[J]. *中国医学影像技术*, 2009, 25(8): 1358-1360.
- [18] Mayinger MC, Merchant-Borna K, Hufschmidt J, *et al.* White matter alterations in college football players: a longitudinal diffusion tensor imaging study [J]. *Brain Imaging Behav*, 2018, 12(1): 44-53.
- [19] Multani N, Goswami R, Khodadadi M, *et al.* Erratum to: The association between white-matter tract abnormalities, and neuropsychiatric and cognitive symptoms in retired professional football players with multiple concussions [J]. *J Neurol*, 2016, 263(7): 1342.
- [20] Sours C, Zhuo J, Roys S, *et al.* Disruptions in resting state functional connectivity and cerebral blood flow in mild traumatic brain injury patients [J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e134019.
- [21] Coughlin JM, Wang Y, Minn I, *et al.* Imaging of glial cell activation and white matter integrity in brains of active and recently retired national football league players [J]. *JAMA Neurol*, 2017, 74(1): 67-74.
- [22] Holleran L, Kim JH, Gangolli M, *et al.* Axonal disruption in white matter underlying cortical sulcus tau pathology in chronic traumatic encephalopathy [J]. *Acta Neuropathol*, 2017, 133(3): 367-380.
- [23] Kao YJ, Lui YW, Lu CF, *et al.* Behavioral and structural effects of single and repeat closed-head injury [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40(4): 601-608.
- [24] 吕贵文, 范国光, 金蓉, 等. DKI联合ALFF在全面特发性癫痫病人基底核-丘脑-皮层环路中的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(5): 692-696.
- [25] Yin Y, Li L, Jin C, *et al.* Abnormal baseline brain activity in posttraumatic stress disorder: a resting-state functional magnetic resonance imaging study [J]. *Neurosci Lett*, 2011, 498(3): 185-189.
- [26] Alhourani A, Wozny TA, Krishnaswamy D, *et al.* Magnetoencephalography-based identification of functional connectivity network disruption following mild traumatic brain injury [J]. *J Neurophysiol*, 2016, 116(4): 1840-1847.
- [27] Han K, Chapman SB, Krawczyk DC. Disrupted intrinsic connectivity among default, dorsal attention, and frontoparietal control networks in individuals with chronic traumatic brain injury [J]. *J Int Neuropsychol Soc*, 2016, 22(2): 263-279.
- [28] Nordin LE, Moller MC, Julin P, *et al.* Post mTBI fatigue is associated with abnormal brain functional connectivity [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 21183.
- [29] Alosco ML, Jarnagin J, Rowland B, *et al.* Magnetic resonance spectroscopy as a biomarker for chronic traumatic encephalopathy [J]. *Semin Neurol*, 2017, 37(5): 503-509.
- [30] Koerte IK, Lin AP, Muehlmann M, *et al.* Altered neurochemistry in former professional soccer players without a history of concussion [J]. *J Neurotrauma*, 2015, 32(17): 1287-1293.
- [31] Hetherington HP, Hamid H, Kulas J, *et al.* MRSI of the medial temporal lobe at 7 T in explosive blast mild traumatic brain injury [J]. *Magn Reson Med*, 2014, 71(4): 1358-1367.
- [32] Ramadan S, Andronesi OC, Stanwell P, *et al.* Use of in vivo two-dimensional MR spectroscopy to compare the biochemistry of the human brain to that of glioblastoma [J]. *Radiology*, 2011, 259(2): 540-549.
- [33] Thomas MA, Yue K, Binesh N, *et al.* Localized two-dimensional shift correlated MR spectroscopy of human brain [J]. *Magn Reson Med*, 2001, 46(1): 58-67.
- [34] Lin AP, Ramadan S, Stern RA, *et al.* Changes in the neurochemistry of athletes with repetitive brain trauma: preliminary results using localized correlated spectroscopy [J]. *Alzheimer Res Ther*, 2015, 7(1): 13.

(2020-07-10收稿, 2020-08-24修回)