

## BOLD-fMRI 和 DTI 在神经外科中的应用

谢涛(综述) 张晓彪<sup>△</sup>(审校)

(复旦大学附属中山医院神经外科 上海 200032)

**【摘要】** 近年来,血氧水平依赖的脑功能成像(blood oxygen level dependent fMRI, BOLD-fMRI)和弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)的出现,使得对脑结构和功能的研究成为热点。本文就两者在神经外科疾病的诊断、治疗及预后的应用情况进行综述。

**【关键词】** 血氧水平依赖功能磁共振成像; 神经外科; 弥散张量成像

**【中图分类号】** R 445.9 **【文献标志码】** B

### Advances in research on diffusion tensor imaging and blood oxygen level dependent fMRI in the neurosurgery

XIE Tao, ZHANG Xiao-biao<sup>△</sup>

(Department of Neurosurgery, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

**【Abstract】** In the recent years, the research on cerebral structure and function has been a hot spot since the development of blood oxygen level dependent fMRI (BOLD-fMRI) and diffusion tensor imaging (DTI). A review is given on BOLD-fMRI and DTI performed in the diagnosis, therapy and post-operative assessment for neurosurgical diseases.

**【Key words】** blood oxygen level dependent fMRI; neurosurgery; diffusion tensor imaging

1990年, Ogawa等<sup>[1]</sup>根据脑功能活动区氧合血红蛋白(HbO<sub>2</sub>)含量的增加导致磁共振信号增强的原理得到了人脑的功能性磁共振图像,即血氧水平依赖的脑功能成像(blood oxygen level dependent fMRI, BOLD-fMRI)。1994年, Bassler等<sup>[2]</sup>探究了人脑的弥散张量成像技术(diffusion tensor imaging, DTI)。在短短十余年时间,这两种新的影像学技术的在脑功能成像和白质纤维结构成像上的发展突飞猛进,使脑皮质功能区和皮质下传导束的研究融为一体。从而使神经外科手术理念从单一的脑皮质功能区的保护转变到同时保护白质功能传导束,极大地提高了手术的全切率,降低了术后病残率。

#### BOLD-fMRI 和 DTI 的基本原理

**BOLD 的基本原理** 脑组织内含有丰富的毛细血管,其内含有丰富的含氧和脱氧血红蛋白,脱氧血红蛋白在高场磁体中具有磁化敏感效应,可使脑组织的 T2WI 信号下降,而含氧血红蛋白不具有磁化敏感效应,不使脑组织信号产生变化。这样,在含氧和缺氧血红蛋白之间造成了一个天然的对比,可利用各种指令性行为活动或感官刺激激发相应的脑皮质功能域。此时功能域的局部微循环含氧血红蛋白增加,脱氧血红蛋白相对降低,在用对 T2W 敏感的 MRI 序列时,脱氧血红蛋白就相当于一种内源性造影剂。脱氧血红蛋白相

对浓度降低,磁化敏感效应下降,信号强度升高,在最后的 BOLD 输出图像中,受激发的脑皮质功能域表现为局部高信号的激活区<sup>[3]</sup>。

**DTI 的基本原理** 弥散(diffusion)是机体生理过程中实现物质转运功能的一个基本物理现象。自由分子在纯净液体中的弥散是各向同性(isotropy)的,弥散的平均距离只与液体分子的性质及平均温度有关,采用弥散系数来度量。脑组织中的水分子也在不断地进行着弥散运动,它不仅受组织细胞本身特征的影响,还与细胞内部结构等因素有关。在具有固定排列顺序的组织结构中,水分子在各个方向的弥散是不同的,通常更倾向于沿着纤维束走行的方向,而很少沿着垂直于纤维束走行的方向进行弥散,这种具有方向依赖性的弥散即称为弥散的各向异性(anisotropy)<sup>[4]</sup>。DTI 是弥散成像的较高级形式,可以定量评价脑白质的各向异性,全面描述水分子在各个方向上的运动,并显示了不同方向之间的相关性。其中最常用的参数是部分各向异性(fractional anisotropy, FA),FA 值是指水分子各向异性成分占整个弥散张量的比例,各向异性系数越大,表示组织的各向异性越强,组织结构排列越规律、越紧密。FA 值能更稳定地反映扩散的各向异性,因而在临床已被广泛采用。弥散张量纤维束成像(diffusion tensor

<sup>△</sup>Corresponding author E-mail: xiaobiaozhang@yahoo.com.cn

tractography, DTT)、纤维跟踪技术(fiber tractograph, FT)是近年来 MR 技术的一项重大进展,它是利用弥散张量数据在活体上三维显示脑白质纤维束的一种无创性成像方法。

#### **BOLD-fMRI 和 DTI 在神经外科疾病诊断与鉴别诊断中的应用**

运用 BOLD-fMRI 和 DTI 鉴别不同类型的颅内占位性病变 由于不同类型的肿瘤的血运特点、血液流入效应、引流小静脉、血细胞比容、局部脑血容量(regional cerebral blood volume, Rcbv)、细胞增殖特性及水肿区域的大小均能影响 BOLD 的信号强弱<sup>[5]</sup>。Holodny 等<sup>[6]</sup>通过对 10 例位于或临近运动区的脑肿瘤进行对指运动研究,发现与对侧正常皮层激活区相比,肿瘤侧的被激活区体积明显缩小,尤以胶质母细胞瘤最明显。Schreiber 等<sup>[7]</sup>报道了 15 例位于或临近感觉运动区的脑肿瘤,并将其分为胶质瘤组和非胶质瘤组,以对指运动激发,对照研究两组肿瘤对 BOLD 信号的影响,结果显示胶质瘤组被激活的肿瘤侧功能区体积比非胶质瘤组的小 14%,两组间差异有显著统计学意义。

在弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)成像中表观弥散系数(apparent diffusion coefficients, ADC)值代表每个体素内分子的综合微观运动,代表了人体内所有影响水分子运动的因素叠加成的一个观察值。使用 ADC 值和 FA 值有助于区分不同类型的占位病变。Lu 等<sup>[8-9]</sup>利用 DTI 研究了 12 例高度恶性胶质瘤和 12 例转移性脑肿瘤的瘤周水肿 ADC 值和 FA 值情况,发现 ADC 值的变化在鉴别胶质瘤与转移瘤时有意义,后者明显高于前者;并发现肿瘤浸润系数(tumor infiltration index, TII)能较好地地区分肿瘤浸润性的水肿和单纯性血管性水肿,从而对手术方式等产生一定的影响。Toh 等<sup>[10]</sup>研究发现原发性大脑恶性淋巴瘤实质强化部分的 FA 值和 ADC 值明显低于多形性成胶质细胞瘤;Dutt 等<sup>[11]</sup>发现由于蛛网膜囊肿与表皮样囊肿所含内容物的不同致 FA 值和 ADC 值的不同,故而使两者易于区分;Ebisu 等<sup>[12]</sup>利用 DTI 技术较好地地区分了脑脓肿和坏死或囊性变的肿瘤。

运用 BOLD-fMRI 和 DTI 鉴别肿瘤良恶性及恶性程度分级 Chen 等<sup>[13]</sup>研究了在运动皮层区胶质瘤的患者年龄和肿瘤级别(I~IV级)对 BOLD 信号的影响,结果显示随着年龄和肿瘤恶性程度的增加,BOLD 信号强度对肿瘤的反应有所不同。Liu 等<sup>[14]</sup>研究显示,BOLD 图像上的信号强度至少与肿瘤的类型和肿瘤距离初级、次级运动中枢的位置有关,对不同类型肿瘤的 BOLD 图像的识别可对手术规划起到积极的作用。Toh 等<sup>[15]</sup>研究显示,不典型脑膜瘤和典型脑膜瘤 ADC 值和 FA 值有较明显的统计学差异,典型脑膜瘤有更低的瘤内 FA 值,更高的 ADC 值及球形张量系数,DTI 能在区分不典型和典型脑膜瘤中起重要作用。Le Bihan 等<sup>[16]</sup>也发现密集的肿瘤细胞能抑制水分子的有效运动,肿瘤 ADC 值与病理分级有相关性,以胶质母细胞瘤等高度恶性肿瘤的 ADC 值最低,间变性星形细胞瘤的 ADC 值居中,I~II 级星形细胞瘤的 ADC 值最高。ADC 值也能用来区分正常白质、脑水肿区和强化的肿瘤边缘,反映胶质瘤细胞的增殖状况,并可作为胶质瘤恶性程度和侵袭性的指标。由此,fMRI 和 DTI 能弥补常规 MRI 对颅内占位病变诊断信息

的不足,将其进行有效结合从而更有利于肿瘤性质及特征的评估。

#### **BOLD-fMRI 和 DTI 在神经外科疾病治疗中的应用**

BOLD-fMRI 运用于定位病灶与皮层功能区之间的关系及功能神经导航的运用 由于占位效应致皮层功能区解剖结构的移位,及成人皮层的可塑性和重组性<sup>[17]</sup>致使肿瘤邻近部位的皮层功能区难以辨认,BOLD-fMRI 可在术前无创显示颅内病灶与其相邻重要功能区之间的关系,确定相邻重要功能区的位置,对于术前选择最佳的手术路径以减少术后致残率方面起重要作用。Klings 等<sup>[18]</sup>对中央沟区域肿瘤进行 BOLD-fMRI 研究观察了初级运动皮层、辅助运动区(supplement motor area, SMA)、运动前区及顶上小叶 4 个区域信号变化与偏瘫的关系,结果发现初级运动皮层激活程度随偏瘫程度增加而下降,然而肿瘤未侵犯的辅助运动区激活范围明显增大,辅助运动区激活范围随偏瘫程度增大而增大,可能是因为皮层运动系统发生了功能重组,具有运动皮层重组现象的术后恢复情况明显好于没有功能皮层重组者。Foki 等<sup>[19]</sup>认为,对于岛盖部病变综合分析术前 BOLD-fMRI 有助于避免术后发生永久性运动和语言障碍。除了脑肿瘤外,fMRI 在顽固性癫痫手术中也有很好的应用价值,利用 fMRI 技术可定位全脑皮层功能区及精确确定各类癫痫的致痫灶,从而了解致痫灶与皮层功能区的关系,这对手术效果、手术风险的评估及手术方案的制定具有重要价值,且为术中病灶切除的手术方式及切除范围提供客观依据。fMRI 能在术前评估由于治疗(手术、放疗等)或病变继续发展所产生的潜在的认知、语言、运动、感觉功能的丧失,将术前 fMRI 的图像融进导航系统,可达到功能神经导航(functional neuronavigation),使得术者能在术中了解到病变和功能区位置,从而达到提高肿瘤切除率的同时最大化保护脑功能区的目的。Wilkinson 等<sup>[20]</sup>和 Gumprecht 等<sup>[21]</sup>利用 fMRI 图像进行导航手术与普通导航手术相比都取得了理想的效果。

DTI 运用于了解病灶与周边重要神经纤维束的解剖位置关系 近年来,DTI 技术及随之发展起来的弥散张量纤维束成像技术、纤维跟踪技术和 FA 彩色编码图技术可使大脑白质纤维走行及其周边组织的解剖位置关系得以清晰显示,从而最大程度切除病灶的同时减少对功能纤维的永久性损伤。Witwer 等<sup>[22]</sup>对 9 例胶质瘤患者术前行 DTI 检查,采用后处理图像指导手术计划的制定与修正,结果术中均顺利切除肿瘤,术后症状均得到改善,没有新的神经功能丧失。Nimsky 等<sup>[23]</sup>利用 DTI 数据在神经导航上进行纤维束示踪(DTI-FT 技术),FT 在 DTI 数据基础上对纤维束进行二维或三维可视化,形象地显示纤维束的空间位置和走行,将其纤维束重建图像注册到导航系统中来指导肿瘤的切除,从而优化了手术方案并提高了手术的准确性。Wu 等<sup>[24]</sup>通过对涉及锥体束的脑肿瘤(特别是胶质瘤)应用 DTI 重建以锥体束为主的脑白质纤维束,将 DTI 与传统导航影像融合,应用于脑肿瘤切除手术,发现 DTI 影像可提供病灶与邻近锥体束之间的三维可视觉解剖信息,指导最大范围切除肿瘤并有效保护锥体束,显著提高肿瘤的全切除率,降低患者术后致残率,甚至改善术前已存在的运动功能障碍,并缩短住院时间。

BOLD-fMRI 和 DTI 图像融合在神经导航手术中的运用

对于邻近脑功能区的病变只有对脑皮质功能区和皮质下重要白质纤维束的同时保护,才有可能实现真正意义上的脑功能完整性的保护。fMRI与DTI的融合实现了脑结构与功能的完美结合。Klings等<sup>[25]</sup>将两种方法联合应用于肿瘤手术中,可以显示侵及运动通路的肿瘤其皮质下白质纤维束与功能区的关系,从而对于不同类型、不同生长方式的肿瘤,对功能区皮质和白质纤维束侵犯情况有一个整体的了解,对于制定手术计划尤为重要。Rasmussen等<sup>[26]</sup>将12例患者fMRI与DTT图像融合注册到导航工作站,发现fMRI的图像对术前定位起主要作用而DTT图像在肿瘤切除过程中起主要作用。通过术前MRI图像和术中三维超声图像的再注册,可以减少脑移位对融合图像导航产生的影响。近来,Feigl等<sup>[27]</sup>研究显示,利用实时fMRI-t图与普通MRI注册进行导航手术取得了良好的效果,从而避免了繁琐的融合图像的后处理工作。功能磁共振成像技术对显示脑皮层、脑白质功能有重要价值,功能神经图像在神经导航系统中的融合是神经导航发展的必然趋势,这使神经导航系统不但能指导病变的显露和切除,而且还注重了对正常脑的功能的保护。

在神经外科疾病预后评价中的应用 运用BOLD-fMRI技术观察运动中枢病变患者治疗前后的中枢激活体积的变化,能定量评价临床康复治疗效果。DWI可获得间接的细胞构成信息,对评价胶质瘤放疗后肿瘤的复发、进展与放射性脑实质损害有重要价值。术后DTI能量化评估肿瘤切除后白质纤维束的保留情况<sup>[28]</sup>,并能利用ADC值监测肿瘤对放、化疗的反应,区分肿瘤复发和放射性坏死<sup>[29]</sup>。

#### 存在的问题与展望

随着BOLD-fMRI和DTI技术的出现和不断发展,脑功能区域的研究和脑白质纤维结构的研究必然走向交叉,最终实现活体、无创地对人脑进行皮质功能和皮质下结构结合的研究,从而更好地解释神经系统疾病发病机制以及正常人脑功能和结构基础。但两者都存在着一一定的局限性,部分容积效应的影响、图像伪影的处理、感兴趣区的选择等均受人为因素的影响,仍需要进一步的研究。

#### 参 考 文 献

- [1] Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87(24): 9 868 - 9 872.
- [2] Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging [J]. *Biophys*, 1994, 66 (1): 259 - 267.
- [3] Duyu JH, Mone CW, Van GH, et al. Inflow versus deoxy-Hemoglobin effects in BOLD functional MRI using gradient echoes at 1.5T[J]. *NMR Biomed*, 1994, 7(1-2): 83 - 88.
- [4] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system—a technical review[J]. *NMR Biomed*, 2002, 15(7-8): 435 - 455.
- [5] Klings T, Reinges MH, Willmes K, et al. Factors related to the magnitude of T2\* MR signal changes during functional imaging[J]. *Neuroradiology*, 2002, 44(6): 459 - 466.
- [6] Holodny AI, Schulder M, Liu WC, et al. The effect of brain tumors on BOLD functional MR imaging activation in the adjacent motor cortex: implications for image-guided neurosurgery[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(8): 1 415 - 1 422.
- [7] Schreiber A, Hubbe U, Ziyeh S, et al. The influence of gliomas and nonglial space-occupying lesions on blood-oxygen-level dependent contrast enhancement [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2000, 21(6): 1 055 - 1 063.
- [8] Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24(5): 937 - 941.
- [9] Lu S, Ahn D, Johnson G, et al. Diffusion-tensor MR imaging of intracranial neoplasia and associated peritumoral edema: introduction of the tumor infiltration index [J]. *Radiology*, 2004, 232(1): 221 - 228.
- [10] Toh CH, Castillo M, Wong AM, et al. Primary cerebral lymphoma and glioblastoma multiforme: differences in diffusion characteristics evaluated with diffusion tensor imaging [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(3): 471 - 475.
- [11] Dutt SN, Mirza S, Chavda SV, et al. Radiologic differentiation of intracranial epidermoids from arachnoid cysts [J]. *Otol Neurotol*, 2002, 23(1): 84 - 92.
- [12] Ebisu T, Tanaka C, Umeda M, et al. Discrimination of brain abscess from necrotic or cystic tumors by diffusion-weighted echo planar imaging [J]. *Magn Reson Imaging*, 1996, 14(9): 1 113 - 1 116.
- [13] Chen CM, Hou BL, Holodny AI. Effect of age and tumor grade on BOLD functional MR imaging in preoperative assessment of patients with glioma [J]. *Radiology*, 2008, 248 (3): 971 - 978.
- [14] Liu WC, Feldman SC, Schulder M, et al. The effect of tumour type and distance on activation in the motor cortex [J]. *Neuroradiology*, 2005, 47(11): 813 - 819.
- [15] Toh CH, Castillo M, Wong AM, et al. Differentiation between classic and atypical meningiomas with use of diffusion tensor imaging [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(9): 1 630 - 1 635.
- [16] Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders [J]. *Radiology*, 1986, 161 (2): 401 - 407.
- [17] Holodny AI, Schulder M, Ybasco A, et al. Translocation of Broca's area to the contralateral hemisphere due to a growth of a left inferior frontal glioma [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2002, 26(6): 941 - 943.
- [18] Klings T, Reul J, Spetzger U, et al. Functional magnetic resonance mapping of sensory motor cortex for image-guided neurosurgical intervention [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 1998, 140(3): 215 - 222.
- [19] Foki T, Geissler A, Gartus A, et al. Cortical lateralization of bilateral symmetric chin movements and clinical relevance in tumor patients - a high field BOLD-fMRI study [J]. *Neuroimage*, 2007, 37(1): 26 - 39.
- [20] Wilkinson ID, Romanowski CA, Jellinek DA, et al. Motor functional MRI for pre-operative and intraoperative neurosurgical guidance [J]. *Br J Radiol*, 2003, 76(902): 98 - 103.