

功能 MRI 对左侧语言相关脑区肿瘤的术前评价

邹智彤 马林 翁旭初

【摘要】 目的 探讨联合应用 fMRI 及扩散张量纤维束成像对左侧语言相关脑区肿瘤的应用价值。方法 选取 15 例左侧语言相关脑区肿瘤患者行 fMRI 及 DTI。其中 3 例患者失语,余患者语言功能轻度受损或正常。功能 MR 扫描采用视觉呈现、组块设计模式,以及语义相关判断任务。fMRI 图像后处理采用个体化分析,在功能激活图与解剖图叠加的图像上测量获得的 Broca 区和中央前回“手结节”区边缘距离肿瘤边缘最短距离,并计算语言功能偏侧化指数(LI),DTI 图像后处理应用 Volume-one 软件进行纤维束追踪成像,观察额叶白质纤维束,主要是弓状束与肿瘤的位置关系。术前与神经外科医师共同根据脑功能激活图和纤维束图显示的肿瘤与功能区和纤维束解剖关系制定手术方案,术后 1 年进行影像和语言功能随访。结果 语义相关判断任务很好地激活了前、后语言区和中央前回“手结节”运动区。12 例患者患侧均可见 Broca 区、Wernicke 区和其他语言处理相关脑区神经网络的激活,并测量 Broca 区和中央前回“手结节”区距离肿瘤的最短距离,另 3 例患者因头动明显,数据处理失败。8 例患者为左侧语言优势半球,3 例患者为右侧语言优势半球,1 例患者为双侧语言优势。14 例患者纤维束重建后,3 例患者左侧弓状束受浸润破坏,6 例受压变形移位,5 例完全正常。1 例患者 DTI 图像头动伪影明显,图像处理失败。fMRI 和扩散张量纤维束成像成功地帮助神经外科制定个体化手术计划。术后 1 年随访,1 例患者死于并发症,其余患者没有发现肿瘤复发。术前语言功能受损的 3 例患者,因弓状束受浸润破坏语言表达能力轻度改善,其余患者语言表达能力明显改善或正常。结论 fMRI 及扩散张量纤维束成像联合应用能够更好地观察肿瘤、语言功能区及相关白质纤维束的解剖关系,辅助术前个体化手术方案的制定,最大程度地切除肿瘤,降低了术后语言功能障碍的比例。

【关键词】 脑肿瘤; 磁共振成像,弥散; 失语

Pre-surgical evaluation of the cerebral tumor in the left language related areas by functional MRI
ZOU Zhi-tong*, MA Lin, WENG Xu-chu. *Department of Radiology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

Corresponding author: MA Lin, Email: cjr. malin@vip. 163. com

【Abstract】 Objective To evaluate the application of combination of BOLD-fMRI and diffusion tensor tractography (DTT) in pre-operative evaluation of cerebral tumors located at the left language related areas. **Methods** A non-vocal button pressing semantic judging paradigm was developed and validated in 10 right-handed volunteers at 3 T. After validation, this protocol combined with DTI were applied to 15 patients with left cerebral tumor prior to surgical resection, and 3 of them had aphasia. fMRI data analysis was on subject-specific basis by one-sampled *t*-test. The distance from the tumor to Broca area and pre-central “hand-knot” area were measured separately. Functional language laterality index (LI) was calculated by taking out Broca area and Wernicke area. Three dimensional architecture of frontal lobe white matter fibers, especially arcuate fasciculus, were visualized using diffusion tensor tractography on Volume-one software. The images demonstrating relationship among tumor, language activation areas and white matter fibers were reviewed by neurosurgeons as part of pre-operative planning. One year after the operation, patients were followed up with MRI and language function test. **Results** The non-vocal semantic judging paradigm successfully detect Broca area, Wernicke area and pre-central “hand-knot” area. In 12 of

DOI:10. 3760/cma. j. issn. 1005-1201. 2010. 03. 004

基金项目:解放军总医院科技创新基金资助项目(07CX218)

作者单位:100853 北京,解放军总医院放射科(邹智彤、马林);中国科学院心理研究所(翁旭初)

通信作者:马林,Email:cjr. malin@vip. 163. com

15 patients, the relationship of Broca area and pre-central motor area to the left brain tumor in language related areas was identified, which make the pre-operative neurosurgical plan applicable to minimize the disruption of language and motor. 8 patients had the left language dominant hemisphere, 3 patients with the right language dominant hemisphere and 1 patient with bilateral dominance. The other 3 patients' fMRI data were corrupted by patients' motion. Diffusion tensor images were corrupted by motion in 1 patient but demonstrated the impact of tumor on left arcuate fasciculus in 14 patients. Diffusion tensor tractography showed disruption of left arcuate fasciculus in 3 patients, deviation/deformation in 6 cases and unaffected by tumor in the remaining 5 cases. Pre-operative review of language activation maps and diffusion tensor tractography of arcuate fasciculus influenced the surgical approach in all 12 patients. Post-operatively, one patient died accidentally, the remaining 14 patients showed no tumor recurrence after one year follow-up. No patient showed deterioration of language function, though 3 patients who had aphasia pre-operation improved slightly. **Conclusion** The combination of fMRI and diffusion tensor tractography is helpful for identifying the relationship of brain tumors with language cortex and white matter fibers, which is important for sparing language function during individually surgical plan.

[Key words] Brain neoplasms; Diffusion magnetic resonance imaging; Aphasia

国内外研究报道语言相关脑区肿瘤术后,患者短暂或永久性失语比率可高达 38%^[1-2],因此术前进行语言功能定位、保留重要功能联络纤维,从而使术后语言能力得以保留,是主侧半球尤其是靠近语言功能区肿瘤手术的关键,所以术前准确的定位、定性诊断以及制定详细的手术计划意义重大。本研究联合 fMRI 和扩散张量纤维束成像技术对 15 例邻近左侧语言功能区脑肿瘤患者进行 MR 检查,观察左侧语言功能区皮层及皮层间功能联络纤维的定位,探讨其在神经外科的应用价值,以及患者手术前后功能区的变化和恢复的情况。

资料与方法

1. 研究对象:选取本院 2007 年 1 月至 2008 年 8 月 15 例左侧语言相关脑区肿瘤患者,其中胶质瘤 13 例,生殖细胞瘤 1 例,海绵状血管瘤 1 例,年龄 14~59 岁,平均 40 岁。采用西部失语症检查表(中文翻译量表)^[3-4]进行语言测评,3 例患者为失语,其余患者的口语能力轻度受损或正常,所有患者文化程度均为初中以上水平。经标准中文版利手评价量表^[5]评价,所有受试者均为右利手。扫描前所有受试者均签署 MR 扫描知情同意书。本研究经医院医学伦理委员会批准。

2. 刺激方案:任务采用视觉呈现、组块设计模式(block design paradigm),分基线状态与刺激状态两个过程,采用静息-刺激模式,静息期与刺激期各为 20 s,共 8 个周期。1 个周期内有 20 个时间点,共采集 160 个时间点的数据,空扫(dummy scan)时间为 8 s,所采集的数据自动舍弃。

3. 语言任务:采用语义相关判断任务,静息期患者注视黑色屏幕中央白色的“+”号,刺激期“+”上方出现一个目标词,“+”下方出现两个检测词,

患者用左、右手大拇指按键选择“+”下方左或右哪个检测词与目标词语义相关,左、右手按键以伪随机的形式呈现,预设的按键频率即为屏幕语言任务呈现的时间 2 s。整个语义相关判断任务分为检测词中有语音相同干扰项及无语音相同干扰项两类,每类各 4 组,共 8 组,任务材料中的汉字均选自《现代汉语频率词典》7~12 笔画的高频汉语实义名词(名词频率 > 1000)。fMRI 扫描过程中通过 GE Brain Wave Real Time(RT)软件实时监控患者配合情况,即是否按键作出反应。按键选择-语义相关判断任务先期已经 10 名右利手志愿者进行验证,成功激活前、后语言功能区。

4. 扫描前培训:所有患者在检查前均先在病房判断语言功能,并进行语言功能的量化评价。MR 扫描前向患者详细解释整个扫描过程,并让受试者熟悉环境,减少紧张情绪,将语言材料预演使之适当熟悉,同时避免任务过于熟悉而精力无法集中,所有失语评定和预演的材料都不在正式扫描时出现。

5. MRI 方法:MR 扫描采用 GE Singa Excite 3.0 T 超导 MRI 系统(GE Healthcare, Milwaukee Wisconsin, USA)。患者取仰卧位,由真空枕将头固定在标准正交头线圈上。依次采集轴面 FSE 序列 T₁WI 基础解剖像、单次激发梯度回波-回波平面成像(GRE-EPI)功能像,应用 GE Brain Wave RT 图像采集系统进行 BOLD 成像的实时显示,其成像 FOV、层厚、层间隔、激发顺序、相位编码方向均与基础解剖像完全一致。扫描参数:TR 2000 ms, TE 30 ms, 层厚 4 mm, 间距为 0, FOV 240 mm × 240 mm, 矩阵 64 × 64, 每层采 160 帧。功能像扫描过程中,将 GE Brain Wave HW Lite Stimulus PC 编写的刺激任务通过液晶投影仪投射至毛玻璃屏幕上,患者经与 MR 机兼容的按键反馈系统作出判断,其按键率、反应时

间和正确率的行为学数据由反馈系统自动记录,与 BOLD 图像同时呈现在扫描过程中。除 1 例患者外,其余患者均静脉注射钆喷酸葡胺 15 ml,然后采用磁化准备快速扰相位梯度回波脉冲序列 (fast spoiled gradient recalled echo, IrP FSPGR) T_1 WI 采集三维全脑结构像,扫描参数:TR 10.2 ms, TE 4.9 ms, TI 400 ms, 层厚 0.9 cm, 反转角 15° , 带宽 15.63, 矩阵 256×256 , NEX 1.0, FOV $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$, 扫描范围从延髓下部到大脑半球顶部颅板下全脑范围,总层数为 152 层,采集时间为 312 s。最后采用单次激发 EPI 序列采集 DTI,扫描参数:TR 11000 ms, TE 72.3 ms, 层厚 3.0 mm, 间隔为 0, 矩阵 256×256 , FOV $240 \text{ mm} \times 240 \text{ mm}$, b 值为 0 和 1000 s/mm^2 , 25 个梯度方向采集数据。

6. 数据处理:扫描所采集到的图像数据传输至个人电脑,进行离线处理。

fMRI 图像后处理及分析:使用美国威斯康星医学院生物物理研究所研制的 AFNI 神经图像分析软件进行数据分析^[6]。首先进行头动矫正及各向同性高斯平滑,半高全宽 (FWHM) 5 mm。采取个体化分析,按照如下标准定义激活脑区:体素簇 (cluster) 最小半径 5 mm,最小体素簇内体素个数为 56 个,在此标准下将激活区叠加至三维解剖图像上,测量获得的 Broca 区和中央前回“手结节”区边缘距离肿瘤边缘最短距离,采用单样本 t 检验, $t > 2.32$ (AFNI 系统自动生成, <http://afni.nimh.nih.gov/>), $P < 0.03$ 为差异有统计学意义。患者肿瘤的边界定义为 T_1 WI 病变强化部分的边界,1 例患者未进行增强扫描,将 T_2 WI 病变与正常脑实质间信号改变部位定义为肿瘤的边界。语言优势半球的判断根据语言功能偏侧化指数^[7] (laterality index, LI) 计算,即 $LI = (L - R) / (L + R)$, L 和 R 分别代表左、右大脑半球 Broca 和 Wernicke 激活区的总体积, $LI \geq 0.10$ 为左侧偏侧化, $LI \leq -0.10$ 为右侧偏侧化。

DTI 图像数据后处理和扩散张量纤维束成像后处理:应用日本东京大学附属医院放射科影像计算和分析实验室研制的软件 Volume-one 进行后处理,在 Z 轴方向进行插值计算,最后体素大小为 $1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm} \times 1 \text{ mm}$,通过运算获得各向异性 (fractional anisotropy, FA) 图和方向编码彩色图 (directionally encoded color, DEC),同时计算肿瘤及健侧 FA 值,在 DEC 图的基础上进行纤维束追踪成像,纤维束追踪基于张量域流线型算法。纤维束追踪的控制参数包括 FA 阈值 (FA = 0.2)、角度阈值、步长等。主要将

额叶内联络纤维中的弓状束、钩状束、下额枕束,投射纤维丘脑前辐射,联合纤维胼胝体作为研究对象,尤其是连接额叶 Broca 区和颞叶 Wernicke 区的重要语言功能联络纤维弓状束。脑内肿瘤与相邻白质纤维束的解剖关系分为两类:一是肿瘤直接推移、分离相邻白质纤维束;二是肿瘤直接浸润、破坏相邻白质纤维束。前期试验 10 名志愿者均成功进行了 DTI 扫描,所得纤维束与经典解剖学描述比较^[8],结果高度一致。

7. 手术治疗:术前放射科与神经外科医师共同根据脑功能激活图和纤维束图显示的肿瘤与功能区和纤维束解剖关系制定手术方案,包括手术入路、肿瘤能否完全切除、功能区及纤维束的保护等。术中将 fMRI 激活图和扩散张量纤维束图叠加于解剖图像上,登录到立体定向神经外科导航仪,更加精确地了解功能区、联络纤维与病变的解剖关系,从而有效弥补术中定位的缺陷。术后 1 年进行影像和语言功能随访。

结 果

1. fMRI 结果:双侧枕叶视皮层 (BA17 ~ 19)、双侧主感觉运动区 (中央前、后回, BA1 ~ 4) 及双侧辅助运动区 (BA6) 可见明显激活。另外,语义相关判断任务对前、后语言区 (即 Broca 区和 Wernicke 区) 激活明显,主要激活区包括左侧额下回 (BA44、45)、左侧颞上回后部 (BA22)、双侧顶下小叶 (BA39、40)、双侧岛叶前部 (BA13)、双侧丘脑、基底节区及小脑上部 (图 1 ~ 3)。

将患者的功能图像进行头动矫正后,3 例患者因头动较大,数据予以排除,其余 12 例患者头动范围在 X、Y、Z 轴方向上均未超过 1 个体素 $3.75 \text{ mm} \times 3.75 \text{ mm} \times 4.00 \text{ mm}$ 的 1/4。12 例患者中 8 例患者左半球为语言优势半球 ($LI \geq 0.10$), 3 例患者表现出语言功能右侧偏侧化 ($LI \leq -0.10$), 1 例患者为双侧语言优势 ($-0.10 < LI < 0.10$), 患者肿瘤距中央前回“手结节”区和 Broca 区距离见表 1。

2. 扩散张量纤维束成像结果:患者 5 由于 DTI 图像运动伪影较大,DTI 数据不能进行后处理,予以剔除,其余 14 名患者 DTI 图像均成功地进行了纤维追踪。表 2 所列为患者术前额叶白质纤维束的改变,图 4 ~ 12 为患者 2 扩散张量纤维束图中肿瘤与额叶白质纤维束的关系图。

3. 患者手术前、后语言功能评价:术前 12 例患者获得脑功能激活图,14 例患者获得扩散张量纤维

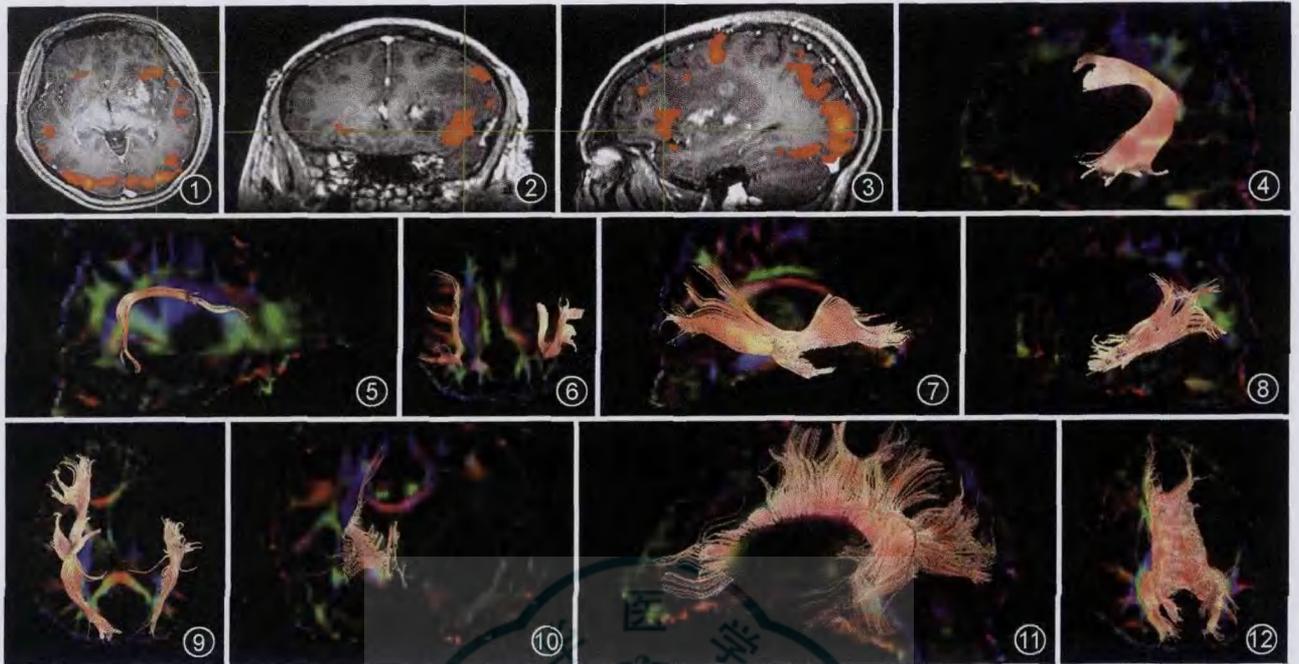


图 1~12 患者 2, 女, 14 岁, 初中生, 右侧肢体无力 3 个月, 术前评价失语指数为 98 分。常规 MR 扫描发现肿瘤位于左侧基底节区、岛叶及额叶中、下回后部, 增强扫描呈不规则强化。图 1~3 示 Broca 区(绿色十字交叉线所在处)在横轴、冠状和矢状面上与肿瘤的关系, Broca 区位于肿瘤的前下方, 距肿瘤的边缘 0.2 cm, 笔者根据肿瘤异常强化区域边缘界定肿瘤的边缘。因患者右侧肢体瘫痪, 右上肢肌力为 4 级, 不能执行按键动作, 故左侧中央前回“手结节”区未见激活。方向编码彩色图(DEC)上黑色区域为肿瘤所在区域, 左侧弓状束(图 4)前端已经被肿瘤浸润破坏, 右侧弓状束(图 5)未见异常改变。双侧弓状束对比(图 6)左侧弓状束前端自额叶发出的纤维束受浸润破坏致消失。右侧下额枕束和钩状束正常(图 7), 左侧下额枕束前端和钩状束已完全破坏消失(图 8), 双侧下额枕束和钩状束上面观(图 9), 直观地显示了受浸润破坏的纤维束。双侧丘脑前辐射前面观(图 10), 左侧丘脑前辐射浸润破坏, 仅残留有少量纤维。胼胝体左侧观(图 11), 额、顶叶内的放射状纤维束受破坏, 胼胝体上面观(图 12)侧脑室顶连接左、右半球的纤维束完好

表 1 fMRI 激活图中肿瘤与功能区的关系及患者术前、术后语言功能的变化

例序	术前 AQ	LI	肿瘤距“手结节”距离 (cm)	肿瘤距 Broca 区距离 (cm)	手术计划	术后 AQ
1	100.0	0.401	4.7	2.7	R/complete	100.0
2	98.0	0.493	3.7	0.2	R/part	98.0
3	98.0	0.323	2.6	1.4	R/complete	100.0
4	100.0	0.397	4.8	1.3	R/complete	100.0
5	100.0	0.266	1.4	3.4	R/complete	100.0
6	100.0	0.082	4.0	1.4	R/complete	100.0
7	85.0	0.441	1.6	3.2	R/part	94.5
8	97.4	—	—	—	R/complete	100.0
9	100.0	0.621	0.6	6.3	R/complete	100.0
10	91.6	—	—	—	R/complete	100.0
11	89.2	0.926	5.7	4.3	R/complete	—
12	100.0	-0.379	0.0	4.9	R/part	100.0
13	96.2	—	—	—	R/complete	100.0
14	98.0	-0.296	6.8	2.8	R/complete	100.0
15	100.0	-0.395	5.0	2.7	R/complete	100.0

注: AQ: 失语指数, < 93.8 可评为失语; LI: 语言功能偏侧化指数; 手术计划中 R: 可切除; complete: 完全切除; part: 部分切除; —: 因患者不能配合或头动较大, 无数据; 患者 11 术后意外死亡, 无法测量术后 AQ

束成像图, 11 例患者成功联合应用 fMRI 及扩散张量纤维束成像图帮助完成手术计划的制定。术后除 1 例患者(患者 11)意外死亡外, 其余患者 1 年内均进行了影像和语言功能随访, 无一例患者出现肿瘤复发。2 例术前失语患者(患者 7、10)中患者 7 由于弓状束受浸润破坏, 术后语言能力仅表现为轻度受损; 患者 10 术后语言能力恢复正常。另一名患者 2 弓状束同样受浸润破坏, 语言能力没有明显改善, 其余术前语言能力轻度受损或正常的患者, 术后均没有出现语言能力破坏或缺失的临床表现。

讨 论

1. fMRI 对肿瘤与语言功能区的评价价值: 国内外学者^[9-10]应用 fMRI 技术研究脑肿瘤运动、语言等皮质的功能定位, 并与术中皮层电刺激(ESM)功能定位进行比较, 发现 fMRI 可对皮质进行准确定位, 有助于术前手术方案的制定。fMRI 临床应用的两个基本条件是标准化设计的刺激模式和患者的良好配合^[11]。由于找词困难、命名不能是各种失语患者

表 2 扩散张量成像图中肿瘤与额叶内纤维束关系

例序	联络纤维			联合纤维	投射纤维
	弓状束	下额枕束	钩状束	胼胝体	丘脑前辐射
1	正常	部分浸润破坏	正常	部分浸润破坏	受压下移
2	部分浸润破坏	部分浸润破坏	浸润破坏	受压下移	浸润破坏
3	受压下移	正常	正常	受压下移	受压下移
4	正常	正常	正常	正常	正常
6	受压外移	部分浸润破坏	正常	部分浸润破坏	浸润破坏
7	部分浸润破坏	部分浸润破坏	浸润破坏	正常	正常
8	正常	正常	正常	正常	正常
9	受压外移	部分浸润破坏	正常	部分浸润破坏	正常
10	浸润破坏	部分浸润破坏	浸润破坏	受压上移	受压内移
11	受压, 向内上移位	受压上移	部分浸润破坏	受压内移	受压内移
12	受压, 向外后移位	部分浸润破坏	浸润破坏	受压, 向内上移位	受压内移
13	受压下移	受压外移	受压外移	受压上移	受压后移
14	正常	正常	受压内移	正常	正常
15	正常	受压下移	正常	正常	正常

的影响, 并得到患者的良好配合。

尽管 Wada 实验被认为是确定语言优势半球的金标准, 但是临床应用仍有很大困难, fMRI 因其无创并提供肿瘤与功能区的空间关系, 正在逐步取代 Wada 实验^[15]。尽管部分患者因占位病变而引起结构及功能发生重组^[16], 表现为语言功能的右侧偏侧化, 本研究仍成功地根据 LI 为 12 例患者确定了语言优势半球, 与 Peck 等^[17]取得的结果相符。图 1~3 可见患者 2 脑内激活的 Broca 区, 部分患者左侧额叶 Broca 区激活体积范围更大, 其原因可能为: (1) 肿瘤的占位效应导致正常解剖位置的改变, 在脑激活图上进行 ROI 分析时共同视为 Broca 激活区; (2) 肿瘤内或周边的异常增殖血管也参与激活区的构成。

研究报道肿瘤距语言功能区 > 1 cm 和距中央前回运动区 > 2 cm 时, 切除肿瘤后, 很少发生术后功能的缺失^[18-19]。在测量肿瘤边缘距功能区边缘距离时, 笔者将病变强化部分的边缘定义为肿瘤的边缘, 由于脑肿瘤特别是恶性程度较高的胶质瘤, 瘤周水肿往往较明显, 如单纯以 T₁WI 病变与正常脑实质间信号改变部位定义为肿瘤的边缘将会造成较大误差。患者 4 虽未做增强扫描, 但其为良性肿瘤性病变——海绵状血管瘤, 没有瘤周水肿存在, 对结果影响不大。本研究中术前患者 2 和患者 3 均表现为轻度失语, 患者 2 (图 1~3) 肿瘤边缘距 Broca 区仅 0.2 cm, 为了保护语言功能区, 术中未切除已被肿瘤累及的额下回后部, 虽然其术后语言表达能力无明显改善, 但是并没有出现短暂性或永久性的失语; 患者 3 因解除肿瘤占位所致对 Broca 区和中央前回“手结节”的压迫, 术后语言表达能力和右侧肢体肌力均较术前明显提高。其余患者在术中都很好地保护了 Broca 语言功能区, 术后语言功能均未出现下降或缺失现象。

术前 fMRI 临床应用的另一个限制就是手术开颅后脑组织的移位对功能区的影响, Rasmussen 等^[20]正试图努力解决术中这一问题, 可行的方案是执行术中 MRI 和 fMRI 的扫描, 进行脑组织移位的实时观察, 然而由于仪器设备和手术时间的延长, 临床的广泛应用仍有待进一步研究。

2. 扩散张量纤维束成像评价颅脑肿瘤与相邻脑白质纤维束解剖关系的价值: 皮层间的联络纤维在脑内神经网络的功能整合方面起着重要的作用, 在认知、行为异常如 Alzheimer's 病、传导性失语、失读和精神分裂症方面被发现有其独特作用。额叶内

最常出现的语言功能障碍表现形式, 因此在 fMRI 中常用图片命名作为刺激模式^[12], 它亦是术中 ESM 最常应用的语言任务, 但是对患者的参与状况不能进行量化评估, 同样名词复述和动词产生任务均因患者不能控制头动和未能客观监测患者的参与情况而予以排除。本研究采用语义相关判断任务, 语言任务中有语音干扰项在内, 需要经过视觉呈现、语义匹配、概念联想到语音输出、按键反应输出的全过程, 理论上能激活从视觉皮层、后语言区到前语言区的广泛的语言相关神经网络和按键所激活的中央前回“手结节”运动区。本研究的功能图像证明语义相关判断任务能够稳定地激活脑内主要语言功能区 (Broca 区和 Wernicke 区), 任务本身有可重复性, 此结果与既往国内汉语语义加工研究得到的结果基本一致^[13-14]。语义相关判断任务的实验任务设计考虑到了患者在学历和生活阅历上的不同, 所选词汇均为日常生活中高频词汇, 在尽可能通达语义的同时, 也最大程度地减少学历等无关变量对实验结果

