

痉挛型脑瘫执行功能损伤的MRI研究进展*

1.南京医科大学附属无锡儿童医院影像科 (江苏 无锡 214000)

2.西安交通大学附属儿童医院影像科 (陕西 西安 710003)

蒋昊翔^{1, #} 钱 俊^{1, *} 宋 娟¹ 徐丹丹¹ 邱 露¹ 白慧萍² 彭 瑾²

【摘要】痉挛型脑瘫是胎儿或婴儿期大脑非进行性脑损伤导致肢体运动受限，肌张力持续性增高。脑室周围白质损伤(PWMI)作为新生儿最常见的脑损伤，是痉挛型脑瘫的主要发病原因。以往研究主要聚焦于PWMI所致痉挛型脑瘫运动功能障碍。然而，脑瘫常伴随高级认知过程-执行功能损伤。执行功能损伤对脑瘫的康复治疗、生活技能及生存质量产生重大影响。因此，本文就痉挛型脑瘫执行功能损伤的MRI研究进行综述，旨在为临床及时有效地干预及精准诊疗提供影像标记物，提高患儿生存质量，减轻家庭及社会的负担。

【关键词】痉挛型脑瘫；执行功能；磁共振成像

【中国分类号】R742；R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】陕西省自然科学基金研究计划面上项目(2021JM-558)；西安市卫生健康委员会面上培育项目(2021ms14)；江苏省医学创新团队(CXTDB2017016)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2021.07.001

Research Progress on MRI of Executive Function Injury of Spastic Cerebral Palsy*

JIANG Hao-xiang^{1, #}, QIAN Jun^{1, *}, SONG Juan¹, XU Dan-dan¹, QIU Lu¹, BAI Hui-ping², PENG Jin².

1.Department of Imaging, the Affiliated Wuxi Children's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214000, Jiangsu Province, China

2.Department of Imaging, the Affiliated Children's Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710003, Shanxi Province, China

【Abstract】Spastic cerebral palsy is a non-progressive brain injury in the fetus or infant, resulting in limited limb movement and a continuous increase in muscle tone. Periventricular white matter injury (PWMI), as the most common brain injury in neonates, is the leading cause of spastic cerebral palsy. Previous studies mainly focused on the motor dysfunction of spastic cerebral palsy caused by PWMI. However cerebral palsy is often accompanied by impairment of higher cognitive process-executive function. The Injury of executive function can greatly influence rehabilitation treatment, life skills, and quality of life of cerebral palsy. Therefore, this paper reviews the MRI studies on the executive function of spastic cerebral palsy, aiming to provide imaging markers for timely and effective clinical intervention and accurate diagnosis and treatment, improve the quality of life of children, and reduce the burden on families and society.

Keywords: Spastic Cerebral Palsy; Executive Function; Magnetic Resonance Imaging

痉挛型脑瘫是胎儿或婴儿期大脑非进行性脑损伤导致肢体运动受限，主要表现为肌张力持续性增高^[1]。脑室周围白质损伤(periventricular white matter injury, PWMI)作为新生儿最常见的脑损伤，是痉挛型脑瘫的主要发病原因^[2]。近年来，随着围产技术发展及早产儿存活率的提高，PWMI所致痉挛型脑瘫发病率居高不下，对公共卫生健康带来巨大的挑战^[3]。如

何在提高新生儿尤其是早产儿存活率的基础上进一步改善患儿预后日益引起重视。

以往研究主要聚焦于脑瘫患儿运动功能障碍^[4-5]，然而《Nature Reviews Disease Primers》^[1]指出：脑瘫常伴随高级认知过程-执行功能损伤。执行功能是个体在设定目标、制定计划并有效实施计划所需要相互协同的一系列高级认知功能。执行功能在行为调节、社交能力和日常生活中起着重要作用^[6]，其损伤对脑瘫患儿的康复治疗、生活技能及生存质量产生重大影响，容易导致患儿社会参与度降低及学习障碍^[7]。相对物理康复治疗，患儿执行功能训练及生存质量是未来社会关注的重点^[8]。因此，本文就痉挛型脑瘫执行功能损伤的MRI研究进行综述，旨在为临床及时有效地干预及精准诊疗提供影像标记物。

1 PWMI所致痉挛型脑瘫MRI表现

PWMI病理改变为早期缺血缺氧性脑损伤导致少突胶质细胞及其前体细胞毒性水肿，阻碍髓鞘形成及发育^[1]。PWMI在新生儿期表现为脑室周围多发点状、线状及簇状T₁高信号(非囊性PWMI)或囊状T₁低信号，T₂高信号(囊性PWMI)，脑室不同程度扩大(图1)。PWMI后遗症期主要表现为脑室周围白质体积减少，T₂加权像及T₂ FLAIR像上可见多发条片状高信号，部分呈囊变，邻近侧脑室不规则扩大，可合并胼胝体、丘脑、基底节及脑干损伤、萎缩(图2)。

根据脑白质损伤的程度，PWMI可以分为轻-中-重度：(1)轻度：脑室周围白质T₂及FLAIR像信号增高，伴轻度白质减少，病灶主要局限于侧脑室三角部及体后部，通常不伴有侧脑室扩大；(2)中度：脑室周围白质区可见多发条片状T₂及FLAIR像高信号，白质明显减少，大脑皮层向内伸入并贴近侧脑室壁，侧脑室呈轻-中度不规则扩大；(3)重度：脑室周围白质区可见巨大的或广泛的囊腔形成，白质显著减少，侧脑室呈明显不规则扩大^[9]。PWMI严重程度与患儿运动及认知功能相关。重度PWMI容易导致痉挛型脑瘫及执行功能障碍，而轻-中度PWMI对脑瘫及其执行功能的早期预测仍然面临重要挑战^[9-10]。

#第一作者：蒋昊翔，男，副主任医师，主要研究方向：婴幼儿脑损伤的神经影像学。E-mail: wyshzl@126.com

*通讯作者：钱 俊，男，教授，主要研究方向：儿童内科疾病的诊治。
E-mail: 13358113939@189.cm

2 痉挛型脑瘫执行功能损伤的神经网络机制

脑结构-功能改变是痉挛型脑瘫执行功能损伤的基础。神经影像研究发现：痉挛型脑瘫不仅损伤与执行功能相关的脑室周围白质^[11]，还累及丘脑、基底节、大脑皮层及小脑。这些大脑灰质及小脑结构也参与患儿的执行功能^[12-14]。与支配运动功能的感觉运动网络不同，PwMI所致痉挛型脑瘫执行功能损伤主要累及以前额叶为核心的高级认知网络(图3)^[14-15]。然而，执行功能不是单一概念，具体包括抑制、转换、情绪控制、工作记忆及组织计划^[6]。不同的执行功能可能对应不同的功能性脑区或神经环路。痉挛型脑瘫主要存在哪些方面执行功能缺陷及其相应的脑损伤机制需要进一步探讨。

2.1 额叶-纹状体-丘脑环路 额叶-纹状体-丘脑环路是执行功能的经典环路，参与自主运动控制、复杂的运动计划及执行等高级认知活动^[14]，前额叶皮层是此环路的核心脑区。腹外侧前额叶负责视觉工作记忆信息的储存和提取，背外侧前额叶负责空间工作记忆的加工。背外侧前额叶损伤可能导致工作记忆、空间定位、认知活动整合、运动控制(抑制)等功能障碍。而眶额叶损伤则与情感控制、模式维持和行为调节等功能障碍有关^[16]。MRI显示痉挛型脑瘫患儿执行功能降低，但脑损伤模式(PwMI与局灶性血管损伤)与执行功能的差异无关。相反，额叶局灶性病灶与患儿注意力控制低下及认知灵活性欠佳有关，而与目标设定或信息处理无关^[10]。功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)研究显示认知功能障碍的脑瘫患儿左额上回及右额中回ReHo值下降，提示神经元活动趋于紊乱^[17]。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究显示脑瘫患儿额叶各项异性指数(fractional anisotropy, FA)与认知功能损害相关^[18]。除额叶外，纹状体在脑瘫患儿工作记忆训练中扮演着重要角色。工作记忆容量与腹侧纹状体的信号激活相关^[19]。另外，丘脑作为



蒋昊翔，博士，副主任医师，南京医科大学附属无锡儿童医院影像科学科带头人，原陕西省抗癌协会青年委员，省科技专家库专家及自然科学基金项目评审专家。《中国CT和MRI杂志》青年编委、西安交通大学医学影像学科发展论坛组织委员。主要研究方向：婴幼儿脑损伤及脑发育的MRI新技术临床应用。近年来发表论著及会议论文40篇(SCI收录11篇)，多次在国际磁共振年会及北美放射年会做大会发言。主持省市自然科学基金及科技计划项目4项，参与国家自然科学基金及国家十三五重点项目3项。荣获2016年西安市科技进步三等奖(排名1)、2019年陕西省医院医管圈大赛三等奖。



钱俊，主任医师、南京医科大学教授、硕士生导师。“十三五”江苏省“科教强卫工程”医学创新团队(儿科学)领军人才、“太湖人才计划”高端人才。现任中华医学会儿科学分会儿童用药委员会委员、江苏省医学会儿科学分会常委兼全科学组副组长、江苏省医师协会儿科医师分会副会长、江苏省医院协会儿童医院分会副主任委员。近5年主持参与省市科研项目5项，发表论文20余篇。多次获得江苏省科技进步三等奖、江苏省医学科技二等奖、江苏省医学新技术引进二等奖、江苏省妇幼健康引进新技术二等奖、无锡市有突出贡献的中青年专家荣誉称号。

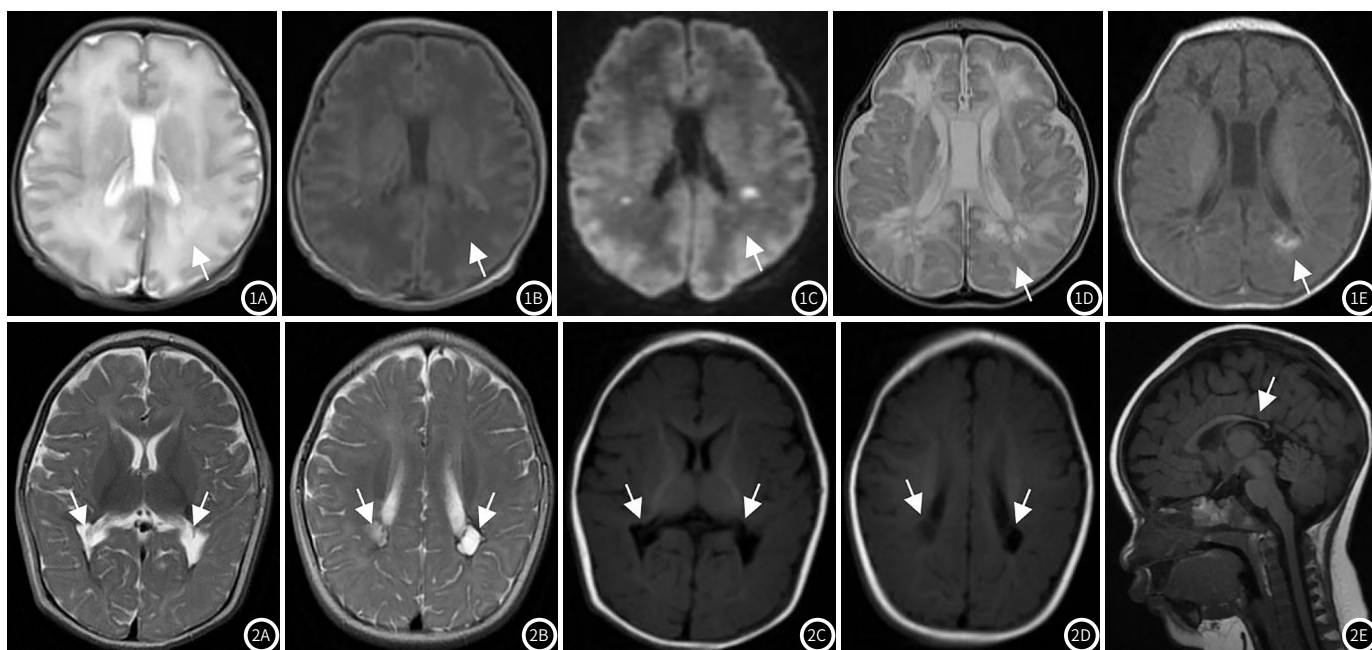


图1 PwMI新生儿期MRI表现，图1A~图1C：男，早产，生后7d MRI显示：脑室周围点簇状T₁高信号，T₂等低信号，DWI呈高信号(非囊性PwMI)；图1D~图1E：男，早产，生后16d MRI显示：脑室周围多发T₁低信号，T₂高信号，合并出血(囊性PwMI)。**图2** 男，6个月，PwMI所致痉挛型脑瘫MRI表现，图2A~图2D：T₂/T₁加权轴位成像显示：双侧侧脑室周围白质模型减少，可见多发条片状高信号，部分囊变，伴双侧脑室不规则扩大；图2E：T₁加权矢状位成像显示胼胝体变薄，以体后部及压部为著。

大脑损伤的核心区域,与大脑皮层、纹状体及小脑广泛联系,通过多个环路参与患儿的认知功能^[20]。DTI联合fMRI研究显示:早产儿丘脑皮层联系可以预测2岁后的认知功能,损伤的视空间工作记忆与降低的丘脑体积及丘脑皮层纤维联系相关,视空间工作记忆任务可以激活相应的丘脑功能区^[20-21]。而视空间工作记忆与脑瘫患儿运动障碍相关^[22]。基于DTI的结构脑网络研究发现PwMI所致痉挛型脑瘫额叶-纹状体通路连接性增强,考虑与患儿大脑损伤后神经重塑有关^[23-24]。因此,上述环路的脑微观结构改变与痉挛型脑瘫执行功能的映射关系还有待进一步研究。

2.2 额叶-小脑-丘脑环路 小脑通过额叶-小脑-丘脑环路调节大脑皮层的兴奋性。小脑皮层的外侧区和齿状核,通过其与大脑皮层之间的相互联系,在随意运动发生的早期与大脑皮层联络区、基底神经核团、丘脑腹外侧核等神经结构一起,参与随意运动的组织计划和运动程序的编制,而小脑皮层的间位区和间位核则参加随意运动的执行^[25]。当执行认知任务时,小脑与前额叶功能性连接增强。经颅磁刺激显示:右侧小脑与语义记忆的整合相关,参与语义记忆及认知功能的预测^[26]。通过小脑顶核电刺激联合鼠神经生长因子穴位注射治疗可有效改善痉挛型脑瘫患儿运动及认知功能^[27]。DTI纤维束追踪进一步证实小脑通过中脚及上脚与幕上结构联系,最后经过丘脑将白质纤维束投射至额叶及顶后叶皮层,与PwMI所致痉挛型脑瘫患儿的运动及认知/执行功能障碍相关^[28]。功能-结构影像为小脑参与痉挛型脑瘫执行功能损伤提供了理论依据。

2.3 额顶控制网络 额顶控制网络在痉挛型脑瘫执行功能中起着重要作用。该网络主要由前额中回、前扣带回、脑岛、顶下小叶、顶上小叶、楔前叶和角回组成,也包括额顶部的白质结构(如胼胝体、上纵束、下纵束、弓状束),共同参与认知控制、工作记忆、活动抑制及转换、躯体感知觉和痛觉的处理等高级执行功能^[13,29]。fMRI研究显示前扣带回、左侧额下回、视觉皮层和顶上小叶功能激活与工作记忆容量相关,前扣带回在执行功能网络中扮演着重要角色,是前额叶及顶叶的连接桥梁^[30]。DTI研究显示PwMI所致痉挛型脑瘫前扣带回-额上回纤维束减少与执行功能减弱相关,可作为患儿执行功能损伤的早期预测指标^[31]。而经胼胝体的运动纤维束降低的FA值与脑瘫患儿损害的手运动功能相关。四肢痉挛、肌张力亢进和过多的

运动反射提示对周围环境调控性减弱,影响患儿执行控制和身体协调性^[12,32]。胼胝体压部则协调两侧半球的视觉工作记忆容量,增加的FA值与提高的视觉短期记忆相关,从而有利于患儿工作记忆损伤后补偿性重塑^[33]。另外,相关研究显示海马及杏仁核与语言工作记忆的储存和恢复密切相关^[14]。尽管执行功能的神经网络机制还不够清晰,但MRI新技术有助于寻找与痉挛型脑瘫执行功能损伤相关的特异性脑区及神经环路。

3 痉挛型脑瘫执行功能的MRI预测

先前的研究认为痉挛型脑瘫损伤类型与执行功能相关。与单侧病变相比,双侧病变与降低的执行功能相关性更大。而与左侧偏瘫患儿相比,右侧偏瘫患儿在执行功能方面表现更差^[34]。但大脑损伤区域与执行功能损伤的具体映射关系还不够明确。执行功能作为高级认知活动,其发展贯穿整个儿童期,在学龄前期发展更为迅速^[34],并且执行功能相关脑区具有年龄差异性^[35]。一项fMRI研究发现工作记忆任务分别与8个月婴幼儿全脑皮层、4岁半儿童额中回及8岁儿童右额叶的信号激活相关^[36]。fMRI联合DTI研究显示正常儿童执行功能网络发育是动态的过程,白质纤维束FA值与尾状核的功能性激活可以预测将来的工作记忆能力^[7]。然而,相关研究认为如果不进行干预,脑瘫患儿的执行功能在整个发育过程中可能保持稳定,其执行功能网络发育是静止还是动态取决于有效干预计划的实施^[34]。因此,脑结构-功能MRI可以早期预测执行功能及评估疗效。

4 结论与展望

近年来,机器学习方法已应用于痉挛型脑瘫临床研究。主要通过视频及运动系统记录患儿早期的运动表现,通过聚类分析提取运动相关特征,运用人工神经网络、判别分析、朴素贝叶斯、决策树、支持向量机和随机森林等监督机器学习算法分析及评估患儿运动/认知功能及预测脑瘫,最后使用10折交叉验证对诊断性能进行评估^[37]。基于机器学习的神经影像及网络分析也应用于儿童多动症、青少年抑郁症,并有助于区分正常及异常脑发育^[38-39],但研究脑瘫执行功能的文献较少。因此,将人工智能与结构-功能MRI及脑网络组学相结合,可以提高我们对痉挛型脑瘫执行功能损伤机制的深入认识和早期诊治能力。

致谢

蒋昊翔副主任医师起草了论文初稿;
钱俊教授指导论文选题并审阅论文;
宋娟及徐丹丹共同参与了论文选题、文献资料收集并完善和修改了论文。

感谢邱露、白慧萍、彭瑾对本论文提出的修改建议。
感谢陕西省自然科学基金面上项目(2021JM-558)、
西安市卫生健康委员会面上培育项目(2021ms14)、江苏省医学创新团队(CXTDB2017016)提供经费支持。

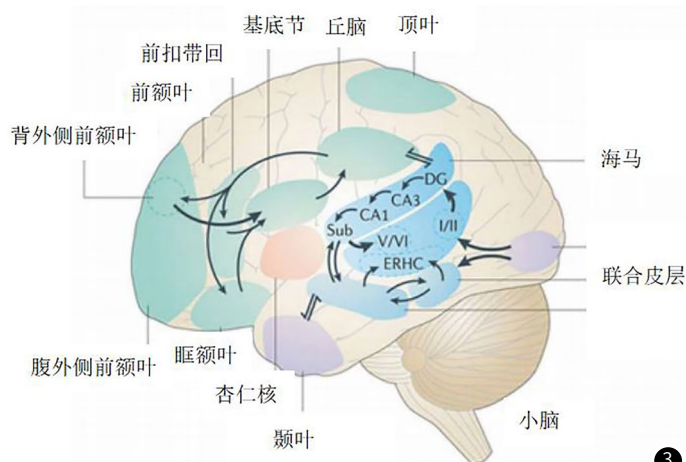


图3 执行功能相关脑区及神经网络示意图^[15]

参考文献

- [1]Graham H K,Rosenbaum P,Paneth N,et al.Cerebral palsy[J].Nat Rev Dis Primers,2016,2:15082.
- [2]Reid L B,Rose S E,Boyd R N.Rehabilitation and neuroplasticity in children with unilateral cerebral palsy[J].Nat Rev Neurol,2015,11(7):390-400.
- [3]Younge N,Goldstein R F,Bann C M,et al.Survival and neurodevelopmental outcomes among periviable infants[J].N Engl J Med,2017,376(7):617-628.
- [4]Korzeniewski S J,Slaughter J,Lenski M,et al.The complex aetiology of cerebral palsy[J].Nat Rev Neurol,2018,14(9):528-543.
- [5]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.
- [6]García-Galant M,Blasco M,Reid L,et al.Study protocol of a randomized controlled trial of home-based computerized executive function training for children with cerebral palsy[J].BMC Pediatr,2020,20(1):9.
- [7]Darki F,Klingberg T.The role of fronto-Parietal and fronto-striatal networks in the development of working memory:A longitudinal study[J].Cereb Cortex,2015,25(6):1587-1595.
- [8]Stirrups R.Cerebral palsy:managing expectations and optimising outcomes[J].Lancet Child Adolesc Health,2020,4(3):179-180.
- [9]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.
- [10]Crichton A,Ditchfield M,Gwini S,et al.Brain magnetic resonance imaging is a predictor of bimanual performance and executive function in children with unilateral cerebral palsy[J].Dev Med Child Neurol,2020,62(5):615-624.
- [11]Sakash A,Broman A T,Rathouz P J,et al.Executive function in school-aged children with cerebral palsy: Relationship with speech and language[J].Res Dev Disabil,2018,78:136-144.
- [12]Bettcher B M,Mungas D M,Patel N,et al.Neuroanatomical substrates of executive functions:Beyond prefrontal structures[J].Neuropsychologia,2016,85:100-109.
- [13]Dixon M L,La Vega A D,Mills C,et al.Heterogeneity within the frontoparietal control network and its relationship to the default and dorsal attention networks[J].Proc Natl Acad Sci,2018,115(7):178863.
- [14]Leisman G,Braunbenjamin O,Melillo R.Cognitive-motor interactions of the basal ganglia in development[J].Front Syst Neurosci,2014,8:16.
- [15]Jiang H,Liu H,Huang T,et al.Structural network performance for early diagnosis of spastic cerebral palsy in periventricular white matter injury[J].Brain Imaging Behav,2021,15(2):855-864.
- [16]Roca M,Parr A,Thompson R,et al.Executive function and fluid intelligence after frontal lobe lesions[J].Brain,2010,133(1):234-247.
- [17]张晓明,郝明珠,王志伟,等.脑瘫儿认知功能损害的3T多模态脑功能MR成像3T[J].中国医学计算机成像杂志,2020,26(1):1-8.
- [18]郝明珠,张晓明,王志伟,等.DTI基于白质骨架的纤维束空间统计分析对认知障碍脑瘫患儿的研究[J].中国CT和MRI杂志,2020,18(9):1-3,10.
- [19]Constantinidis C,Klingberg T.The neuroscience of working memory capacity and training[J].Nat Rev Neurosci,2016,17(7):438-449.
- [20]Ball G,Pazderova L,Chew A,et al.Thalamocortical connectivity predicts cognition in children born preterm[J].Cereb Cortex,2015,25(11):4310-4318.
- [21]Menegaux A,Meng C,Neitzel J,et al.Impaired visual short-term memory capacity is distinctively associated with structural connectivity of the posterior thalamic radiation and the splenium of the corpus callosum in preterm-born adults[J].Neuroimage,2017,150:68-76.
- [22]Bartonek A,Piccardi L,Guariglia C.Topographical working memory in children with cerebral palsy[J].J Mot Behav,2021,53(2):200-208.
- [23]Ceschin R,Lee V K,Schmithorst V,et al.Regional vulnerability of longitudinal cortical association connectivity:Associated with structural network topology alterations in preterm children with cerebral palsy[J].Neuroimage Clin,2015,9:322-337.
- [24]Laporta-Hoyos O,Pannek K,Ballester-Plané J,et al.White matter integrity in dyskinetic cerebral palsy:Relationship with intelligence quotient and executive function[J].Neuroimage Clin,2017,15:789-800.
- [25]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.
- [26]Gatti D,Van Vugt F,Vecchi T.A causal role for the cerebellum in semantic integration:a transcranial magnetic stimulation study[J].Sci Rep,2020,10(1):18139.
- [27]赵征.小脑顶核电刺激联合鼠神经生长因子穴位注射对痉挛型脑瘫患儿GMFM评分及认知功能的影响[J].四川解剖学杂志,2018,26(1):51-53.
- [28]Wang S,Fan G G,Xu K,et al.Altered microstructural connectivity of the superior and middle cerebellar peduncles are related to motor dysfunction in children with diffuse periventricular leukomalacia born preterm:a DTI tractography study[J].Eur J Radiol,2014,83(6):997-1004.
- [29]Leech R,Sharp D J.The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease[J].Brain,2014,137(1):12-32.
- [30]Ide J S,Li C R.A cerebellar thalamic cortical circuit for error-related cognitive control[J].Neuroimage,2011,54(1):455-464.
- [31]Scheck S M,Pannek K,Raffelt D,et al.Structural connectivity of the anterior cingulate in children with unilateral cerebral palsy due to white matter lesions[J].Neuroimage Clin,2015,9:498-505.
- [32]Koerte I K,Pelavin P E,Kirmess B,et al.Anisotropy of transcallosal motor fibres indicates functional impairment in children with periventricular leukomalacia[J].Dev Med Child Neurol,2011,53(2):179-186.
- [33]Menegaux A,Meng C,Neitzel J,et al.Impaired visual short-term memory capacity is distinctively associated with structural connectivity of the posterior thalamic radiation and the splenium of the corpus callosum in preterm-born adults[J].Neuroimage,2017,150:68-76.
- [34]Pereira A,Lopes S,Magalhaes P,et al.How executive functions are evaluated in children and adolescents with cerebral palsy? a systematic review[J].Front Psychol,2018,9:21-21.
- [35]Karchbach J,Unger K.Executive control training from middle childhood to adolescence[J].Front Psychol,2014,5:390-390.
- [36]Best J R,Miller P H.A developmental perspective on executive function[J].Child Dev,2010,81(6):1641-1660.
- [37]Ihlen E A F,Støen R,Boswell L,et al.Machine learning of infant spontaneous movements for the early prediction of cerebral palsy:A multi-Site cohort study[J].J Clin Med,2019,9(1):5.
- [38]Zhang H,Shen D,Lin W.Resting-state functional MRI studies on infant brains:A decade of gap-filling efforts[J].Neuroimage,2019,185:664-684.
- [39]Sun H,Chen Y,Huang Q,et al.Psychoradiologic utility of MR Imaging for diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder:A radiomics analysis[J].Radiology,2018,287(2):620-630.

(收稿日期:2021-04-10)