

fMRI 结合术中皮层电刺激在语言区附近肿瘤切除中的临床研究*

黄伟^{①②} 吴亮^① 马辉^① 王晓东^③ 陈学新^④ 孙胜玉^① 孙涛^①
夏鹤春^①

摘要 目的: 探讨功能磁共振(functional magnetic resonance imaging, fMRI)联合术中直接皮层电刺激(electrical cortical stimulation, ECS)技术在定位患者语言功能区中的作用及其临床应用价值。**方法:** 术前利用fMRI技术,定位Broca或Wernicke区,术中唤醒麻醉下采用ECS定位语言功能区,与术前fMRI定位结果对比,语言功能区保护下显微切除肿瘤。**结果:** 10例语言功能区附近肿瘤的患者中,在术中唤醒麻醉下采用ECS定位语言功能区成功8例,与术前fMRI结果对比,6例为重叠,2例为邻近关系。**结论:** fMRI可以作为语言功能区附近肿瘤术前无创伤性、个体化定位的一种有效方法,fMRI与术中ECS的联合应用能够实现可视化保护语言功能的同时最大化地切除肿瘤组织,从而提高了患者的术后生活质量,具有良好的临床应用价值。

关键词 功能磁共振 语言功能区 术中唤醒 皮层电刺激

doi:10.3969/j.issn.1000-8179.2012.14.012

Effectiveness of Functional Magnetic Resonance Imaging Combined with Electrical Cortical Stimulation under Awake Craniotomy for Lesions Involving the Eloquent Language Area of the Brain

Wei HUANG, Liang WU, Hui MA, Xiaodong WANG, Xuexin CHEN, Shengyu SUN, Tao SUN, Hechun XIA

Correspondence to: Hechun XIA; E-mail: xhechun@yahoo.com.cn

Department of Neurosurgery, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan 750004, China

Abstract Objective: To evaluate the effectiveness of functional magnetic resonance imaging (fMRI) and electrical cortical stimulation (ECS) under awake craniotomy in localizing the functional areas of language of a patient. **Methods:** Oxygen-dependent fMRI technology was used to activate Broca's and Wernicke's areas. ECS was used to localize the language areas under awake craniotomy. The results were compared with those of preoperative localization and microscopic removal of the lesions under protection of the language areas. **Results:** Among 10 patients with lesions involving the language areas of the brain, successful localization of the functional areas of language using ECS under awake craniotomy was observed in 8 patients. A comparison of the intra-operative localization of the language area with the preoperative results of fMRI revealed overlapping in 6 cases and neighborhood in 2. **Conclusion:** fMRI can be used as a non-invasive, precise, and effective method for localizing the language areas and assessing the dominant hemisphere. fMRI and ECS under awake craniotomy can improve tumor excision as well as the quality of life of a patient, and has good clinical application value.

Keywords Functional magnetic resonance imaging; Language areas; Awake craniotomy; Electrical cortical stimulation

语言是人类特有的功能,语言功能的缺失将严重影响患者的生活质量,在语言功能区附近占位病变尤其是脑胶质瘤的外科治疗中,如何有效地保护语言功能的同时尽可能地切除病灶是每一位神经外科医生的追求与挑战。fMRI已经成为神经科学无创化探索脑神经功能的一项重要技术。本研究探讨了fMRI联合术中直接皮层电刺激技术在定位患者语言功能区中的作用及其临床应用价值,报告如下。

1 材料与方法

1.1 研究对象

选择宁夏医科大学附属医院神经外科自2008年12月至2011年3月收治的语言功能区附近肿瘤患者10例,其中脑膜瘤9例,海绵状血管瘤1例(表1)。入选患者均听力正常,母语为汉语,采用爱丁堡利手评分量表(Edinburgh Handedness Questionnaire)^[1]进行利手评分,右利手9例,左利手1例。其中7例患者语言

作者单位:①宁夏医科大学总医院神经外科(银川市750000);②陕西省汉中市中心医院神经外科;③宁夏医科大学总医院放射科;④宁夏医科大学总医院麻醉科

* 本文课题受宁夏回族自治区科技攻关计划项目基金(编号:2011-25)资助

通信作者:夏鹤春 xhechun@yahoo.com.cn

功能正常,3例患者具有不同程度的语言功能障碍,本研究无运动性失语患者。

1.2 方法

1.2.1 试验方案 试验采用组块设计(block-design),分为静息期和刺激期2个时相,各30 s共由5个周期组成。本试验采用朗读任务激活 Broca 区,刺激期患者反复朗读一段熟悉的唐诗;对理解性语言区(Wernicke 区)的激活主要通过语音辅助设备对 E-prime 软件所编写的汉语语段进行播放来实现,要求患者理解其主要内容。扫描过程中要求患者始终闭眼并尽可能地避免头动及上下肢的活动。

1.2.2 功能磁共振成像 采用本院的美国 GE 公司 3.0T 超导 MRI 系统进行 BOLD 序列扫描。受试者取仰卧位,头戴耳机,用海绵枕将头固定在正交头线圈上。分别扫描横轴位 T1 加权像,单激发平面回波扫描序列(single-shot echo-planar imaging, EPI),三维结构像扫描范围包括全脑(从头皮开始至小脑结束)。行 BOLD-fMRI 数据扫描,数据参数为:TR/TE 3 000 ms/35 ms, FOV 24 cm, 矩阵 64×64, 层厚 4 mm, 层间距 0 mm, 层数 23; 共采集 108 个时相, 时间 324 s, 去除前 24 s 扫描的数据以避免干扰。

1.2.3 术中唤醒手术操作 1) 唤醒麻醉: 使用短效异丙酚和瑞芬太尼全身麻醉, 置入喉罩, 手术开始后在钻颅骨前静脉输注地塞米松 5 mg 和 20% 甘露醇 250 mL。待硬膜剪开, 相关皮层暴露, 患者生命特征稳定时, 逐步减少麻醉药剂量, 患者清醒后由语言治疗师及麻醉师对患者的清醒程度及生命特征进行评分以确定患者能否进行唤醒下语言功能测试。2) 神经导航设备辅助: 利用本院的美国美敦力神经导航系统术前定位肿瘤, 明确语言功能激活区的体表投影, 设计皮瓣, 在微创的前提下尽可能的暴露肿瘤相关的语言功能区皮层以进行 ECS。术中利用消毒灭菌后的纸片, 大小约 5 mm×5 mm, 以备用于标记皮层上的阳性刺激位点, 导航辅助下 ECS 阳性位点与术前

fMRI 结果进行对比。3) 术中唤醒 ECS 定位语言功能区: 利用 ECS 刺激器及相关的监护设备术中定位语言功能区, 相关参数为双相方波脉冲、频率 60 Hz、电流 1~16 mA, ECS 持续时间为 6s, 每次刺激后电流增加 1 mA, 语言区的 ECS 采用电流 4~10 mA^[2]。语言区的相关皮层均进行 ECS, 包括计划切除的皮层, 由同一手术组完成。在术中 ECS 的同时, 患者执行计数及图片命名任务以定位 Broca 或 Wernicke 区, 当患者出现言语中断、命名不能、构音障碍时认为患者目前所刺激的为语言相关功能区皮层, 利用之前准备的消毒纸片行皮层标记。术前 fMRI 定位的语言功能区与术中唤醒 ECS 定位的语言功能区位点之间可分为关系重叠(<1 cm)、关系邻近(1~2 cm)、关系不吻合(≥2 cm)^[3]。4) 肿瘤切除与语言功能区皮层保护: 在 ECS 定位语言功能区后, 以安全距离 10 mm 保护定位的语言功能区^[4], 在显微镜下及根据术中冰冻病理结果确定肿瘤边界, 尽可能的切除肿瘤。

1.3 数据处理及统计学分析

利用 SPM5 软件(<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>)进行离线后处理。舍弃头动明显的的数据, 经过配准(realign)、空间标准化(normalization)、平滑(smooth)等数据预处理后, 阈值设定为 0.001, 获取时间功能激活图像。将功能激活图像及解剖图像经 Talairach 软件与 xjview8 软件配准化后, 进行相关测量与分析, 对所获数据进行 *t* 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。利用时间信号曲线计算判断激活脑区与语言任务的相关性, 利用 xjview8 计算各个脑区与脑叶的激活体素并根据功能偏侧化指数(laterality index, LI)^[5]计算并判断语言优势半球。计算方法为 $LI = (L - R) / (L + R)$, L 和 R 分别代表左、右大脑半球在语言刺激任务时激活的体素, 如 $LI \geq 0.10$ 则为左侧偏侧化, 评估左侧大脑为优势半球, 如 $LI \leq -0.10$ 为右侧偏侧化, 评估右侧大脑为优势半球。

表 1 患者临床资料及病理

Table 1 Clinical and pathological data of the patients

年龄/岁	性别	病变位置	临床表现	肿瘤大小/cm	术后病理	术中 ECS 与术前 fMRI 对语言区定位的关系
45	女	右侧额叶	正常	3.0	海绵状血管瘤	邻近
42	男	左侧额叶	头痛	4.5	胶质瘤 1 级	重叠
35	女	左侧额颞叶	语言功能障碍	5.0	星型胶质细胞瘤 2 级	重叠
60	男	左侧额叶	头痛、恶心呕吐	6.0	少突胶质细胞瘤 3 级	不吻合
43	女	左侧额叶前部	语言功能障碍	5.5	胶质瘤 2~3 级	重叠
46	男	左侧额叶	正常	6.4	胶质瘤 2 级	邻近
50	男	左侧额颞叶	语言功能障碍	6.5	星型胶质细胞瘤 3 级	重叠
55	男	左侧额叶	正常	5.6	胶质瘤 1 级	重叠
44	男	左侧额叶	癫痫	3.4	少突胶质细胞瘤 2 级	重叠
47	女	左侧额叶深部	头痛	4.3	胶质母细胞瘤	不吻合

2 结果

2.1 术前fMRI定位语言功能区结果

10位患者成像均满意,除1例患者是左利手右侧优势半球外,其余9位患者均为右利手左侧优势半球。在朗读任务下可见左侧额下回(BA44、45)激活明显、同时可见运动区的激活;在段落理解任务激活左侧颞上回后部(BA22)的同时,左右侧大脑对应的听觉语言区也有明显激活。

2.2 术前fMRI与术中ECS位点的相关性

本组术中唤醒下10例,8例唤醒满意,2例因术中患者配合困难无法进行语言任务,6例为重叠,2例为邻近关系。

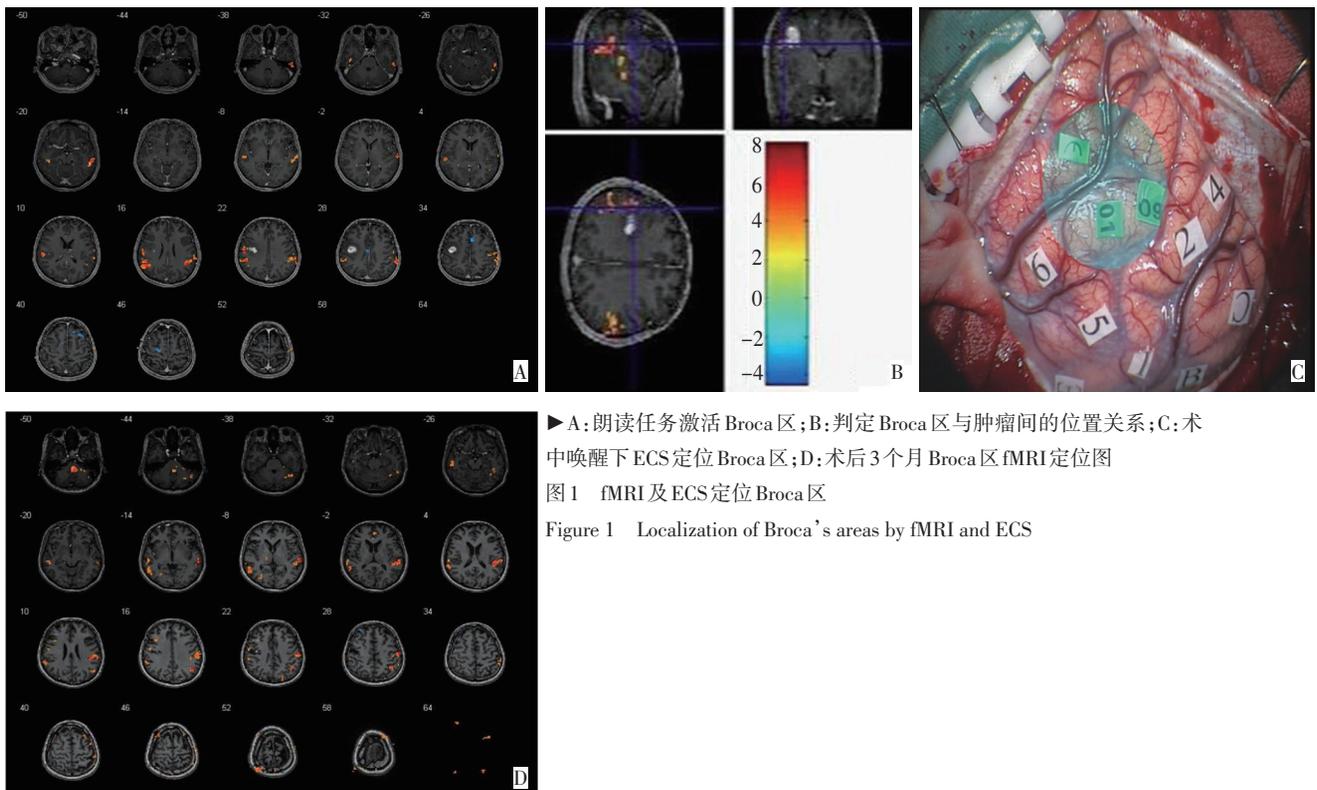
2.3 术后疗效及随访

病变全切除6例,次全切除2例,大部分切除2例。术中唤醒ECS监测满意者8例中6例病变全切除,2例次全切除。2例因术中唤醒期间未能完成任

务的患者行大部分切除术。术中、术后均未出现癫痫、颅内压增高及脑膨出等。术后所有患者均行正规放射治疗,其中8例患者同步行蒂清口服化疗。术后随访时间4~12个月,平均时间5个月。术后语言明显改善者4例,无变化者5例,短暂性感觉性失语1例,未出现语言功能恶化病例。2例患者术后3个月再次行fMRI对语言功能区定位,可见功能区重塑。

2.4 典型病例分析

1例左利手患者术前朗读任务可见Broca区激活明显,Broca区与肿瘤关系邻近,计算偏侧化指数,右侧为优势半球。在术中唤醒下对该患者行ECS定位Broca区及运动区,如图1所示蓝色区域为肿瘤皮层投影,白色纸片为运动区定位,绿色纸片为Broca区定位;01代表患者完成数数字任务时犹豫、09代表语言中断、€代表完成图片命名任务时出现犹豫,术后3个月采用相同fMRI语言任务定位语言功能区显示术后Broca区分布。



► A: 朗读任务激活 Broca 区; B: 判定 Broca 区与肿瘤间的位置关系; C: 术中唤醒下 ECS 定位 Broca 区; D: 术后 3 个月 Broca 区 fMRI 定位图
图 1 fMRI 及 ECS 定位 Broca 区

Figure 1 Localization of Broca's areas by fMRI and ECS

3 讨论

fMRI 原理在于患者按照指令执行特定任务时,与任务相关的脑功能区神经细胞激活,局部血氧含量增加^[6]。在目前的 fMRI 定位语言功能区的研究中,采用何种语言刺激模式并能够可靠地检测语言区仍然未形成统一标准。国内患者多以汉语为母语,但汉语为表意文字,其外观性质、形音、形义联系

方式等有别于英语等拼音文字,因而探讨在汉语语言加工过程中的脑激活模式,了解相应皮质活动中枢的分布及双侧大脑半球的工作策略,对准确定位国人汉语语言区有重要意义。目前,无声的词语生成任务、图片命名、语义决定、韵律检测、词干完成、默读任务都是最常使用的^[7]。本研究中发现,由于脑肿瘤患者语言功能区的再分布,患者自身文化程度

的差别及心理压力的不同,即使经过严格的BOLD-fMRI数据扫描前语言任务训练,要求脑肿瘤患者完成一些复杂的语言刺激任务仍是很困难的,因此研究中主要采用了朗读任务来激活运动性语言区。在对Wernicke区的fMRI成像方面,本研究让患者完成对汉语语段听力材料理解的任务来实现理解性语言区的激活,图像处理后发现该刺激模式激活效果良好,且易于临床操作,而且对相关辅助刺激设备的要求相对较低,与国内的相关研究结果类似^[8]。

语言功能区具有个体化差异,甚至在不同民族、不同语言、不同的母语之间都有可能存在差异^[9]。临床实践已经证实仅凭解剖指标确定语言区并不十分的可靠^[10],为了保留神经功能,进行术前乃至术中的功能区定位对临床工作有着重要的指导意义。多项研究表明,肿瘤的浸润性生长可侵袭到语言功能区,尤其是在低级别胶质瘤这类生长缓慢的肿瘤中,外观异常的脑组织亦有可能存在有功能的组织,即使按常规方式在显微镜下认真区分肿瘤边界来切除肿瘤也往往出现意想不到的术后失语、偏瘫等神经功能的缺损,影响了手术治疗效果。对于验证语言功能区,ECS仍然被认为是最可靠的标准,但是其必须在术中唤醒下进行。脑磁图(MEG)、PET也可以术前无创地定位功能区,但是极高的检查费用和需众多维护运行设备的人员等因素影响了广泛使用^[11]。随着国内高场强核磁共振仪的逐渐普及,具有良好时间与空间分辨率的可操作性的fMRI必将有良好的应用空间,尤其在语言区的术前定位中将发挥越来越重要的作用。利用fMRI术前对语言功能区定位所提供的有效信息,不但可以为患者个体化手术方案的设计提供帮助,还为评估术中ECS的必要性提供了有利依据。本研究证实fMRI能够在术前提供无创的个体化语言功能区分布信息,可以为术中ECS提供刺激靶点。采用术中唤醒下ECS的患者术中尽可能的采用大骨瓣开颅,由于手术暴露大脑皮层有限,不可能定位全部的语言功能区,因此有可能出现假阴性^[12],但是术前BOLD-fMRI可以缩短ECS的时间,减少术中唤醒对患者生理、心理造成的不良影响。

fMRI已经在神经外科脑功能区定位中得到了广泛的应用,目前对fMRI术前定位语言功能区的敏感性与可靠性的验证主要依赖于术中ECS技术。本研究唤醒后ECS与术前fMRI定位的语言功能区对比,6例为重叠,2例为邻近关系。在目前的研究中fMRI术前定位语言功能区的敏感度与特异性为96.2%~100%和66.7%~69.8%^[13],可能是脑叶的位置与测试的任务不同,出现结果的差异。而fMRI与ECS之间结果难以验证的一个很重要的原因是两种技术原

理本质上的差异。

大多数低级别胶质瘤术前往往往以癫痫起病,但无神经功能缺失,语言功能测试往往无变化,本研究发现低级别胶质瘤的生长往往会累及功能区,这种病理生理机制异常导致语言功能区的重新分布,因此术前定位个体化的语言功能区具有现实意义与必要性,fMRI结合术中唤醒ECS,在可视下保护语言功能的同时最大程度切除肿瘤组织,提高了患者术后生活质量,具有良好的临床应用价值。

参考文献

- 1 Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory[J]. *Neuropsychologia*, 1971, 9(1): 97-113.
- 2 吴劲松,毛颖.脑胶质瘤手术理念和研究热点[J].*中国神经精神疾病杂志*,2009,35(6):376-379.
- 3 Hirsch J, Ruge MI, Kim KH, et al. An integrated functional magnetic resonance imaging procedure for preoperative mapping of cortical areas associated with tactile, motor, language, and visual functions[J]. *Neurosurgery*, 2000, 47(3): 711-721.
- 4 Szaflarski JP, Holland SK, Jacola LM, et al. Comprehensive presurgical functional MRI language evaluation in adult patients with epilepsy[J]. *Epilepsy Behav*, 2008, 12(1): 74-83.
- 5 吴南,谢兵,张久权,等.fMRI功能导航下切除汉语运动性语言区附近病变[J].*中国神经精神疾病杂志*,2010,36(1):34-38.
- 6 Ogawa S, Lee TM, Kay AR, et al. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1990, 87(24): 9868-9872.
- 7 Grummich P, Nimsky C, Fahlbusch R, et al. Observation of unaveraged giant MEG activity from language areas during speech tasks in patients harboring brain lesions very close to essential language areas: expression of brain plasticity in language processing networks[J]? *Neurosci Lett*, 2005, 380(1-2): 143-148.
- 8 吴南,谢兵,王健,等.正常人汉语语言Broca区的fMRI刺激模式筛选[J].*中国神经精神疾病杂志*,2008,34(3):174-176.
- 9 Perani D, Dehaene S, Grassi F, et al. Brain processing of native and foreign languages[J]. *Neuroreport*, 1996, 7(15-17): 2439-2444.
- 10 冯晓源,张家文.功能磁共振成像在脑肿瘤术前的应用研究[J].*中华医学杂志*,2008,88(23):1585-1588.
- 11 张久权,冯华.脑磁图在语言功能成像中的应用进展[J].*中华神经外科杂志*,2010,26(9):857-859.
- 12 Stefan AR, Dockery CR, Baguley BM, et al. Microextraction, capillary electrophoresis, and mass spectrometry for forensic analysis of azo and methine basic dyes from acrylic fibers[J]. *Anal Bioanal Chem*, 2009, 394(8): 2087-2094.
- 13 Sanai N, Mirzadeh Z, Berger MS. Functional outcome after language mapping for glioma resection[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(1): 18-27.

(2012-01-08收稿)

(2012-05-14修回)

(本文编辑:张佖)