

ПРИМЕНЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЕЛОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ И ГИПОКСИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ МОЗГА

© 2012 г. Е. В. Фуфаева*, Ж. Б. Семенова*, Т. А. Ахадов*, Н. А. Семенова*, А. В. Петрайкин*, Н. Ю. Семенова*, С. В. Сидорин*, В. Л. Ушаков**, ***

* НИИ неотложной детской хирургии и травматологии ДЗ г. Москвы, Россия

** Национальный исследовательский ядерный университет “МИФИ”

*** НИЦ Курчатовский институт

Поступила в редакцию 01.03.2011 г.

Обобщен опыт применения и оценена информативность функциональной магнитно-резонансной томографии для детей в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания после травматического и нетравматического повреждения головного мозга в клинической практике. Данные функциональной магнитно-резонансной томографии были сопоставлены с данными магнитно-резонансной спектроскопии и с данными акустических вызванных потенциалов головного мозга. Представлен анализ исходов и оценка уровня когнитивных функций у детей после повреждения головного мозга травматического и нетравматического характера.

Ключевые слова: функциональная магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная спектроскопия, вегетативное состояние, дети.

1. ВВЕДЕНИЕ

Среди всех травматических повреждений в детском возрасте 30–50% составляет черепно-мозговая травма, среди которой доля тяжелой составляет около 10% [1]. С развитием высоких технологий, в том числе методов нейровизуализации, с совершенствованием нейрореаниматологии снизились показатели летальности. Это в свою очередь привело к резкому увеличению числа глубоких инвалидов, среди которых наиболее тяжелым контингентом остаются пациенты, длительно находящиеся в вегетативном состоянии. В публикациях последних лет все большее внимание уделяется качеству жизни и вопросам восстановления функций детей после тяжелой черепно-мозговой травмы.

Мнения специалистов о перспективе восстановления функций детей носят противоречивый характер, но в большинстве работ подчеркивается, что после длительного вегетативного состояния именно пациенты детского возраста имеют лучший исход по сравнению со взрослыми. Так, при травматическом повреждении мозга по данным MSTF (Multi Society Task Force) было показано, что 29% (из 106 детей, участвующих в исследовании) вышли из вегетативного состояния даже через 3 месяца после травмы. Отмечались случаи, когда дети начинали восстанавливаться спустя

один год пребывания в вегетативном состоянии [2, 3]. Данные факты еще раз доказывают, что пациентов детского возраста отличает высокая пластичность нервной системы, возможность к более быстрым перестройкам функциональных систем, лучшая метаболическая активность мозга, что обеспечивает лучшие компенсаторные возможности, характерные для детского возраста [4].

Классическая неврологическая диагностика с оценкой уровня сознания не всегда дает полное представление о возможностях восстановления пациента. Вместе с тем, более точное определение уровня сознания после повреждения головного мозга является значимым для дальнейшего прогноза восстановления и постановки реабилитационных целей, а также оценки его ближайшей зоны восстановления. Вследствие этого данные нейрофизиологических и нейровизуализационных методов являются дополнительным инструментарием к неврологической диагностике. Одним из нейрофизиологических методов диагностики функционального состояния проводящих нервных сенсорных путей и корковых центров является метод регистрации вызванных потенциалов мозга на различные стимулы (слуховой (АКВП), зрительный). Несмотря на то, что функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) основательно зарекомендовала себя в прехирургическом планировании [5], на сего-

дняшний день в ряде исследований активно обсуждаются другие области применения фМРТ, в частности, в качестве прогноза восстановления и уточнения состояния сознания пациентов в вегетативном состоянии и в состоянии минимального сознания [6, 7]. МРТ в сочетании с магнитно-резонансной спектроскопией (МРС) являются диагностически ценными и значимыми методами в нейровизуализации. Магнитно-резонансная спектроскопия дает уникальную возможность неинвазивно определить концентрации ряда ключевых метаболитов в локальных структурах мозга, оценить уровень функционально полноценных нейронов и обнаружить нарушения метаболизма в мозговой ткани.

Поскольку большинство исследований последнего времени проведено с участием взрослых пациентов, целью данной работы являлась оценка информативности и прогностической значимости фМРТ у пациентов детского возраста после поражения головного мозга различной этиологии.

2. ПОСТАНОВКА ЗАДАЧ И ОПИСАНИЕ МАТЕРИАЛОВ И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в 2 этапа. Первый этап включал в себя оценку прогностической значимости магнитно-резонансной спектроскопии и акустических вызванных потенциалов в различных группах детей (в группе здоровых детей, детей в вегетативном состоянии и в состоянии минимального сознания). Для этого была сформулирована следующая задача:

(1) проведение МРС и АКВП детям в вегетативном состоянии, в состоянии минимального сознания, в группе здоровых детей и сравнение полученных результатов;

Второй этап включал в себя оценку прогностической значимости фМРТ в группах детей с травматическим и постгипоксическим поражением головного мозга. Задачами данного этапа стали:

(2) проведение фМРТ детям в вегетативном состоянии после тяжелой черепно-мозговой травмы и гипоксического поражения мозга и сопоставление полученных результатов фМРТ с данными магнитно-резонансной спектроскопии (МРС) и акустических вызванных потенциалов мозга (АКВП);

(3) оценка динамики восстановления психической деятельности и исходов у детей через 3 месяца и 6 месяцев после травматического и нетравматического поражения мозга и сопоставление динамики восстановления детей после травматического и нетравматического поражения мозга с данными функциональной МРТ.

3. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследованную группу вошли 11 пациентов, поступивших в НИИ НДХиТ: 3 пациента с гипоксическим поражением головного мозга вследствие утопления в пресной воде и 8 — с тяжелой черепно-мозговой травмой.

В контрольную группу вошли 16 здоровых детей: 15 из них прошли магнитно-резонансную спектроскопию (МРС) и 1 ребенок был включен в группу исследований фМРТ для оценки адекватности применяемых аудиопарадигм.

Пациенты были исследованы в разный период восстановления сознания: 7 детей — в вегетативном состоянии (3 — с гипоксическим повреждением и 4 — с травматическим повреждением головного мозга). Четверем пациентам МР-спектроскопия проводилась в состоянии минимального сознания.

В исследовании использовались следующие методы:

1. Акустические вызванные потенциалы мозга — коротколатентные (стволовые) и длиннолатентные (корковые). АКВП проводились по стандартной методике с использованием прибора фирмы Nicolet (США) с 4-х канальной схемой регистрации.

2. МРТ исследования, которые проводились на МР томографе Achieva Philips Голландия, с индукцией магнитного поля 3.0 Тесла, оснащенный градиентной системой Dual Quasar и 8-канальной приемной радиочастотной катушкой для головы:

2.1. Сканирование в аксиальной плоскости, лежащей в направлении близком к линии передняя-задняя комиссура (AC-PC line) в режиме “анатомическая” T1 инверсия—восстановление. Использовалась последовательность Инверсия—Восстановление (T1W_IR_ref CLEAR TR 2987 мс, TE 15 мс, TI 400 мс, TurboFactor5, FOV 240, Matrix 253/560 г, дополнительно SPIR сатурация, Thk 4 мм, NSA = 1);

2.2. Сканирование в аксиальной плоскости в режиме EPI BOLD. Координаты сканирования в точности соответствовали сканированию 2.1 (см. выше). Использовалась последовательность T2 EPI (FE_EPI SENSE TR 3000 мс, TE 30 мс, EPI Factor 69, FOV 240, Matrix 69/160 г, 160/160 на изображении, дополнительно SPIR сатурация, Thk — 4 мм, NSA = 1) 60 динамик по 3 цикла отдых-активация. МРТ данные обрабатывались с помощью общей линейной модели с T-границей более 4;

2.3. Аудиостимулы трех видов при проведении фМРТ:

- Вербальные аудиостимулы представляли собой пассивное слушание рассказа, прочитанного в одном случае голосом матери ребенка (эмоционально-значимый стимул), а в другом — незнакомым женским голосом (эмоционально-незначимый стимул). Рассказ являлся воспроизведением

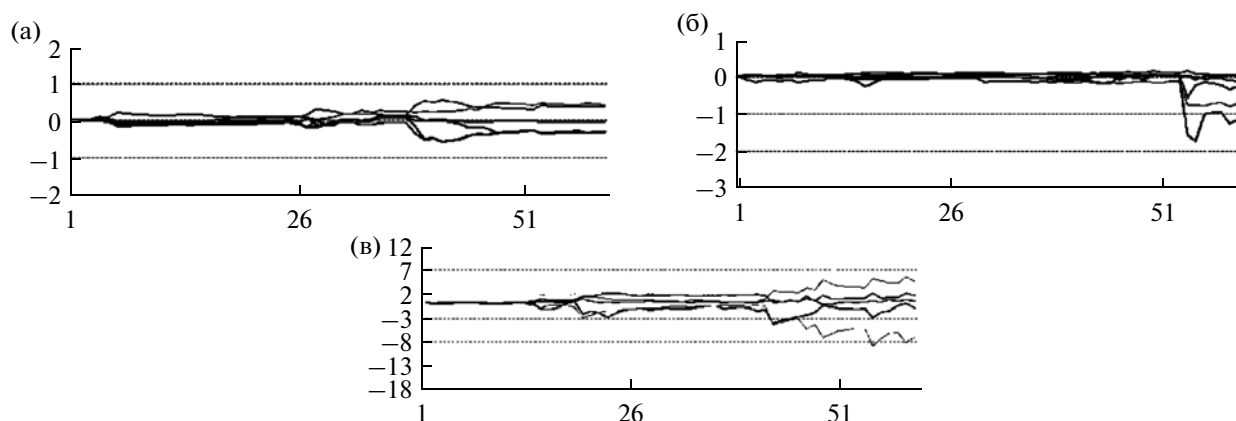


Рис. 1. Регистрация движений головы пациентов: (а) регистрация движений головы здорового ребенка (б) ребенка в вегетативном состоянии (с) максимальный размах движений головы пациента в вегетативном состоянии (соответственно в дальнейшем пациент был исключен из анализа). Оси: горизонтальная — динамика фМРТ исследования, вертикальная — отклонение головы пациента в мм.

народной сказки, наиболее читаемой и узнаваемой детьми.

- Невербальные аудиостимулы представляли собой звуки животных и звуки естественной окружающей среды, знакомые детям.

2.4. Дополнительно проводилась оценка движений головы пациента для последующего исключения из исследования тех, кто имел некомпенсируемые артефакты движения при проведении фМРТ. В ходе предобработки в программе IViewBold первичная оценка проводилась с помощью опции Motion Correction, далее с использованием программы Brain Voyager QX (рис. 1).

3. Дополнительное сканирование в режиме локализованной МР спектроскопии. После получения диагностических МРТ изображений спектроскопический воксель ориентировали на неповрежденное вещество лобной коры головного мозга. Выделение правильной ориентации объема интереса (VOI) осуществлялось с помощью импульсной последовательности PRESS с $TE = 35$ мс и $TR = 2000$ мс, где TE — время эхо, а TR — время задержки между повторяющимися импульсами. Объем вокселя $V = 3 \text{ см}^3$.

4. Для оценки динамики восстановления когнитивных функций детей и исхода после тяжелой черепно-мозговой травмы и гипоксического поражения мозга применялись следующие шкалы:

- Шкала Исходов Глазго, в которой оценка 1 соответствует смерти, 2 — вегетативному состоянию, 3 — нарушению тяжелой степени, 4 — нарушению средней степени выраженности, 5 — хорошему восстановлению.

- Шкала Rancho Los Amigos Medical Center, Levels of Cognitive Functioning — уровни когнитивных функций, медицинский центр Ранхо Лос Амо-

гос (описательная шкала от 1 (кома) до 10 (целенаправленное адекватное поведение))[8].

Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете Statistica 6.0. Для оценки различий был применен непараметрический критерий Манна–Уитни, различия считались достоверными для $p < 0.05$.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ результатов МР спектроскопии здоровых детей и детей с различной степенью нарушения сознания (в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания) показал, что для больных в вегетативном состоянии и больных в состоянии минимального сознания по сравнению со здоровыми детьми характерно уменьшение содержания N-ацетил аспартата (NAA) — общего показателя метаболической активности мозга и уровня содержания функционально активных нейронов в коре головного мозга (рис. 2).

Анализ результатов фМРТ исследования показал, что пациенты, перенесшие тяжелую черепно-мозговую травму, имели гемодинамический ответ на все виды стимуляции, в то время как в группе детей с гипоксическим поражением мозга значимого гемодинамического ответа получено не было (рис. 3).

Полученные результаты соотносятся с данными МР спектроскопии, по которым уровень NAA у детей, перенесших гипоксическое поражение головного мозга, ниже, чем у детей после тяжелой черепно-мозговой травмы (рис. 4).

При регистрации акустических ВП мозга у детей с гипоксическим поражением мозга и отсутствием ответа по фМРТ было выявлено нарушение проведения по слуховым путям на уровне

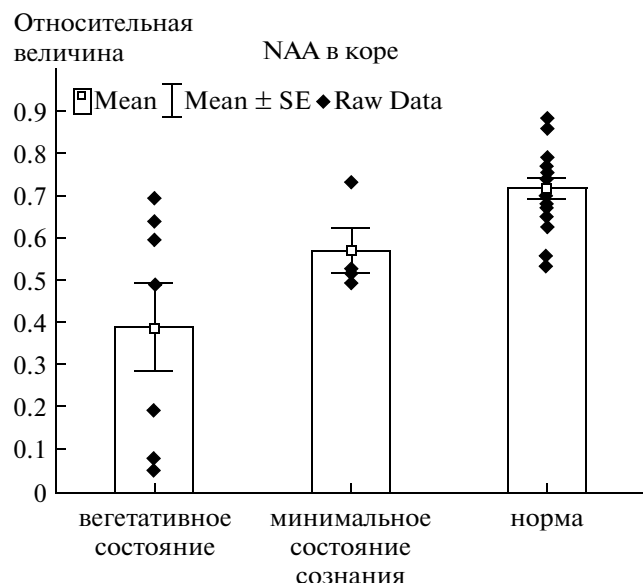


Рис. 2. Уровень N-ацетил аспартата (NAA) в коре головного мозга у больных в вегетативном состоянии ($N = 7$, слева) и больных в состоянии минимального сознания ($N = 4$, по центру) в сравнении со здоровыми детьми ($N = 15$, справа) по данным локализованной МР спектроскопии (для оценки различий применен непараметрический критерий Манна–Уитни, различия достоверны для $p < 0.05$).

ствола мозга с двух сторон и отсутствие стабильных корковых длиннотентных вызванных потенциалов. У детей в вегетативном состоянии после тяжелой ЧМТ наблюдалось одностороннее нарушение проведения на стволовом уровне, при этом длиннотентные ВП регистрировались, но имели измененные параметры.

Пациенты с травматическим повреждением головного мозга в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания имели различную степень гемодинамического ответа при вербальной эмоционально-незначимой для пациента аудиостимуляции. Данные согласуются с

результатами МР спектроскопии, при которых наблюдается уменьшение содержания N-ацетил аспартата (NAA) в коре головного мозга у больных в вегетативном состоянии и в состоянии минимального сознания по сравнению со здоровыми детьми (рис. 2).

В дальнейшем проводилась оценка 7 пациентов по шкале исходов Глазго (ШИГ) через 3 и 6 месяцев после получения повреждения. Отмечены различия в динамике восстановления психической деятельности. Все пациенты в группе тяжелой черепно-мозговой травмы вышли из вегетативного состояния через 3 месяца и вошли в 3 группу по шкале исходов Глазго (нарушение тяжелой степени), но с различным когнитивным дефицитом. В группе детей с гипоксическим поражением мозга и отсутствием гемодинамического ответа при фМРТ исследовании наблюдалось длительное вегетативное состояние (2 группа по шкале исходов Глазго).

При оценке по шкале уровней когнитивных функций, медицинский центр Ранхо Лос Амогос, все пациенты распределились в разные группы. Пациенты с гипоксическим поражением мозга, отсутствием положительной динамики данных вызванных потенциалов (ВП) мозга и отсутствием гемодинамического ответа на фМРТ достигли только 2 уровня восстановления когнитивных функций (уровень генерализованных реакций, что соответствует вегетативному состоянию). Пациенты с тяжелой черепно-мозговой травмой достигли 3–6 уровня восстановления (от уровня локализованной реакции до уровня спутанного/адекватного поведения, что соответствует состоянию минимального сознания и/или ясного сознания). При дальнейшей оценке динамика восстановления в этих группах пациентов имела аналогичную тенденцию (таблица).

Данные фМРТ, оценки когнитивных функций и исхода травмы пациентов в вегетативном состоянии после травматического и гипоксического повреждения мозга

№ пациента	Пол	Возраст	Клинический диагноз	Повреждение	фМРТ	ШИГ	RLAS через 3 мес.	RLAS через 6 мес.
1	М	7.5	ВС	Гипоксическое	—	2	2	2
2	М	3	ВС	Гипоксическое	—	2	2	2
3	Ж	8.5	ВС	Гипоксическое	—	2	2	2
4	М	8.3	ВС	ТЧМТ	+	3	3	3
5	М	15.6	ВС	ТЧМТ	+	3	3	3
6	М	5.7	ВС	ТЧМТ	+	3	5	6
7	Ж	13	ВС	ТЧМТ	+	3	6	7

Сокращения в таблице: ВС — вегетативное состояние, ТЧМТ — тяжелая черепно-мозговая травма. ШИГ — шкала исходов Глазго, RLAS — шкала уровней когнитивных функций, Ранхо Лос Амогос.

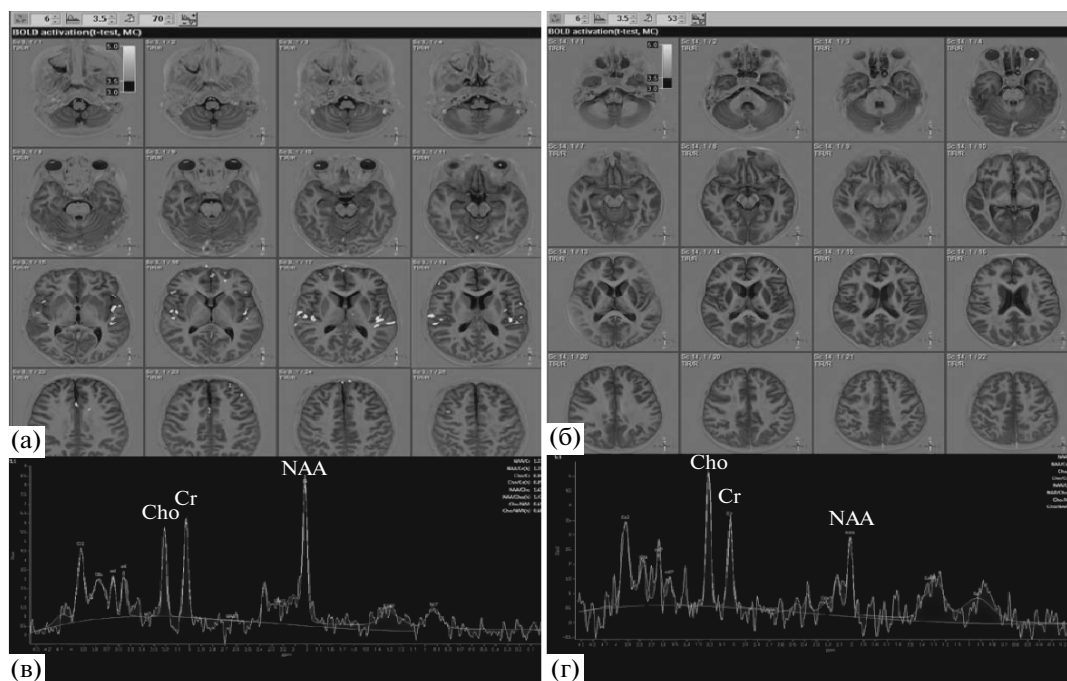


Рис. 3. Аксиальный срез фМРТ и МР спектроскопии (слева — данные пациента с тяжелой черепно-мозговой травмой, а справа — с гипоксическим поражением мозга). При фМРТ использована пассивная парадигма — вербальные аудио-стимулы — пассивное слушание рассказа, прочитанного голосом матери (эмоционально-значимый стимул).

4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Полученные как по данным фМРТ, так и по МРС результаты нашли свое отражение в клинической картине восстановления сознания после гипоксического повреждения мозга, что подтверждает более грубые поражения коры головного мозга при гипоксии различного генеза, а следовательно, и более грубые последствия и длительное восстановление психической деятельности.

Полученные данные, подтверждающие снижение общего показателя метаболической активности при тяжелой черепно-мозговой травме у детей, соотносятся с результатами, полученными в исследованиях с участием взрослой группы пациентов и описанными в литературе [9].

Впервые гемодинамический ответ на слуховой стимул у взрослого пациента в вегетативном состоянии был выявлен при проведении позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Исследователи наблюдали гемодинамический ответ в коре головного мозга пациента при чтении истории мамой пациента в сравнении с предъявлением бессмысленных слов. При этом отмечалось изменения кровотока в височной коре. Данные трактовались как эмоциональные реакции на речь [10]. Гемодинамический ответ на аудиостимуляцию при фМРТ был выявлен в ряде исследований с участием взрослых пациентов в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания [11–15]. В нашей работе не было получено досто-

верных различий при использовании эмоционально-значимых (обращение к пациенту по имени и чтение ему рассказа матерью) и эмоционально-незначимых (обращение к пациенту по имени и чте-

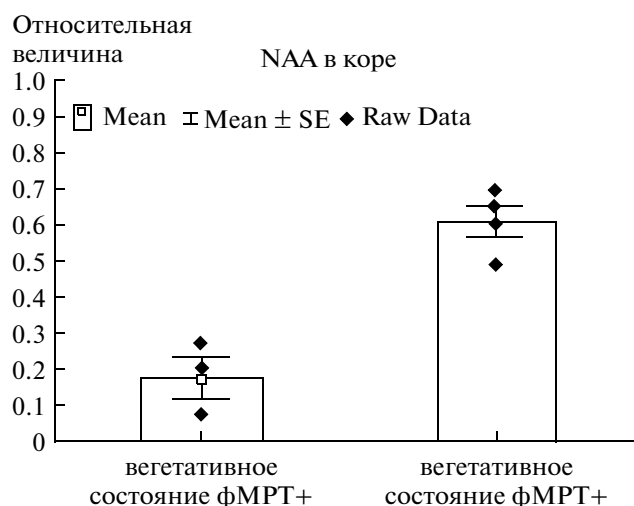


Рис. 4. Уровень N-ацетил аспартата (NAA) в коре головного мозга у детей, которые не имели гемодинамический ответ при фМРТ ($N = 3$) по сравнению с детьми, которые имели гемодинамический фМРТ ответ ($N = 4$). Слева группа пациентов с отсутствием гемодинамического ответа при фМРТ. Для оценки различий применен непараметрический критерий Манна–Уитни, различия достоверны для $p < 0.05$.

ние ему рассказа чужим женским голосом) вербальных стимулов у пациентов в вегетативном состоянии и состоянии минимального сознания.

При оценке исхода после травматического и нетравматического повреждения головного мозга наблюдалось более длительное восстановление сознания и отсутствие выраженной динамики в течение 6 месяцев после поражения при гипоксическом поражении головного мозга. При травматическом повреждении головного мозга наблюдалась диффузная картина восстановления психической деятельности. Некоторые дети восстановились до состояния минимального сознания, а другие полностью, но с разной степенью выраженности когнитивных и поведенческих нарушений. Не получено достоверных данных о том, что наличие гемодинамического ответа у пациентов в вегетативном состоянии является прогностическим показателем степени выраженности последующего когнитивного дефицита: выхода пациента в состояние минимального сознания или в ясное сознание с когнитивными и поведенческими нарушениями.

5. ВЫВОДЫ

Выявлено различие гемодинамического ответа при функциональной магнитно-резонансной томографии в группе детей в вегетативном состоянии с тяжелой черепно-мозговой травмой и у пациентов с гипоксическим поражением мозга вследствие утопления в пресной воде. Отсутствие гемодинамического ответа обнаружено у детей с гипоксическим поражением мозга. Полученные результаты соответствовали как данным магнитно-резонансной спектроскопии, по которым общий показатель метаболической активности мозга оказался достоверно ниже у детей данной группы, так и результатам акустических вызванных потенциалов (АКВП) мозга, которые указывали на грубое нарушение функционального состояния слуховых путей.

Дети с травматическим повреждением головного мозга в зависимости от уровня сознания (вегетативное состояние или состояние минимального сознания) имели различную степень гемодинамического ответа при вербальной эмоционально-незначимой для пациента аудиостимуляции. Данные согласовывались с результатами МР спектроскопии, по которым наблюдалось уменьшение общего показателя метаболической активности в коре головного мозга у больных в вегетативном состоянии и пациентов в состоянии минимального сознания по сравнению со здоровыми детьми.

Дети с гипоксическим поражением мозга, которые демонстрировали отсутствие гемодинамического ответа при фМРТ исследовании и снижение общего показателя метаболической ак-

тивности в коре головного мозга, оставались в вегетативном состоянии даже через 6 месяцев после повреждения — в отличие от детей с травматическим повреждением головного мозга.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Доброхотова Т.А.* Нейропсихиатрия. Новосибирск, 2006. С. 304.
2. *Ashwal S.* Recovery of consciousness and life expectancy of children in a vegetative state. *Neuropsychological Rehabilitation*, 2005. V. 15 (3/4). P. 190–197.
3. *Kriel R.L., Krach L.E., Jones-Saete C.* Outcome of children with prolonged unconsciousness and vegetative state. *Pediat Neurol*, 1993. V. 9. P. 362–368.
4. *Спрингер С., Дейч Г.* Левый мозг, правый, мозг: Пер. с англ. М.: Мир, 1983. С. 256.
5. *Jezzard P., Matthews P., Smith S.* Functional MRI: an introduction to methods. Oxford University Press, 2001.
6. *Owen A.M., Coleman M., Pickard J.* Functional imaging and the vegetative state. *ACNR*. 2007. V. 7. № 2.
7. *Laureys S., Owen A.M., Schiff N.D.* Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*. 2004. № 3. P. 537–546.
8. *Белова А. Н.* Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. М., 2004. С. 432.
9. *Laureys S., Maquet P.* Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999. № 67. P. 121–133.
10. *De Jong B.M., Willemsen A.T.M., Paas A.M.J.* Regional cerebral blood flow changes related to affective speech presentation in persistent vegetative state. *Clin Neurol Neurosurg*. 1997. № 99. P. 213–216.
11. *Owen A.M., Coleman M.R.* Functional neuroimaging of the vegetative state. *Nat Rev Neurosci*. 2008. № 9. P. 235–243.
12. *Coleman M.R., Rodd J.M., Davis M.H. et al.* Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. *Brain*. 2007. V. 130. P. 2494–2450.
13. *Boly M., Faymonville M., Damas P., Lambermont B., Del Fiore G., Degueldre C. et al.* Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the vegetative state. *Arch Neuro*. 2004. № 61. P. 233–238.
14. *Perrin F., Schnakers C., Schabus M., Degueldre.* Brain Response to One's Own Name in Vegetative State, Minimally Conscious State, and Locked-in Syndrome. *Arch Neurol*. 2006. № 63. P. 562–569.
15. *Cochrane T.I.* Is fMRI a Useful Prognostic Tool in Early Vegetative State? *Journal Watch Neurology*. May 15, 2007.

Application of Functional Magnetic Resonance Tomography in Clinical Practice for Children with Heavy Traumatic Brain Injury and Hypoxic Brain Damage

**E. V. Fufaeva^a, Zh. B. Semenova^a, T. A. Akhadov^a, N. A. Semenova^a, A. V. Petryaikin^a,
N. Yu. Semenova^a, S. V. Sidorin^a, and V. L. Ushakov^{b, c}**

^a *Research Institute of Emergency Pediatric Surgery and Traumatology, Public Health Department of Moscow, Moscow, Russia*

^b *National Research Nuclear University MEPhI, Kashirskoe sh. 31, Moscow, 115409 Russia*

^c *National Research Centre Kurchatov Institute, pl. Akademika Kurchatova 1, Moscow, 123182 Russia*

Received March 1, 2011

The experience of the application of functional magnetic resonance tomography for children in the vegetative state and minimum consciousness state after traumatic and nontraumatic brain damage in clinical practice has been reviewed. The functional magnetic resonance tomography data have been compared with the magnetic resonance spectroscopic data and with the data on the induced acoustic potentials of brain. The results have been analyzed and cognitive functions of children after traumatic and nontraumatic brain injury damage have been estimated.

Keywords: functional magnetic resonance tomography, the magnetic resonance spectroscopy, vegetative state, children.