

房间隔缺损新生儿脑体积的MRI研究

王 颖¹, 边传振¹, 蒋艳丽¹, 杨 明¹, 朱美娇¹, 孙炜航², 高修成^{1*}

¹南京医科大学附属儿童医院放射科, 江苏 南京 210008; ²东南大学生物科学与医学工程学院, 江苏 南京 210018

[摘要] 目的: 采用磁共振成像技术评估先天性房间隔缺损新生儿脑体积的发育。方法: 选择经临床确诊未手术的先天性房间隔缺损新生儿55例作为先心病组, 选择头皮血肿新生儿40例作为对照组。调阅两组新生儿头颅磁共振图像, 利用医学影像分析软件(MRIcron)对两组图像大脑及小脑解剖轮廓进行分层勾绘, 并生成容积文件voi, 依据voi文件统计大脑、小脑区域内的体素数(a), 获得感兴趣区内每个体素的空间分辨率(b), 区域脑体积(V)估算通过 $V=a \times b$ 获得。运用独立双样本t检验比较组间差异。结果: 先心病组全脑体积 $[(385 \pm 45) \text{cm}^3]$ 较对照组 $[(412 \pm 44) \text{cm}^3]$ 显著减小($t=-2.217, P < 0.05$), 大脑体积 $[(360 \pm 42) \text{cm}^3]$ 较对照组 $[(385 \pm 42) \text{cm}^3]$ 显著减小($t=-2.155, P < 0.05$), 小脑体积 $[(24 \pm 4) \text{cm}^3]$ 较对照组 $[(26 \pm 3) \text{cm}^3]$ 亦显著减小($t=-2.112, P < 0.05$)。结论: 房间隔缺损新生儿在全脑, 包括大脑及小脑体积生长发育上较正常新生儿迟缓, 可能为该类先心病患儿脑功能发育不良的一个影响因素。

[关键词] 先天性心脏病; 房间隔缺损; 脑体积

[中图分类号] R445.2

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)11-1622-03

doi: 10.7655/NYDXBNS20181132

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)是最常见的出生缺陷, 占出生婴儿的8%^[1]。心脏是胚胎发育形成的第一个器官, 胎儿心脏与神经系统的发育有大量时间上的重叠^[2], 心脏发育异常将直接影响大脑的血氧输送, 进而影响大脑发育。随着诊断技术和外科手术的进步, 复杂CHD患儿的存活率明显改善, 然而CHD患儿在成长过程中会出现一系列神经发育不良现象, 表现为视觉定位、认知、运动、注意力等方面的异常^[3-4], 要改善该类人群的神经发育结局, 至关重要的是了解神经损伤的性质、时间及大脑发育的改变。既往研究主要关注于CHD患儿的心脏大血管异常及脑损伤^[5], 对于新生儿期脑体积的研究不多。本研究利用医学影像分析软件, 计算CHD患儿全脑、大脑及小脑体积, 评价CHD患儿与正常新生儿之间的差异, 为CHD患儿的脑发育研究提供资料。

1 对象和方法

1.1 对象

回顾性分析南京医科大学附属儿童医院2015年

[基金项目] 江苏省妇幼保健科研项目(F201554); 南京市科技发展项目(2015sc511023); 江苏省“六大人才高峰”项目(WSN-192)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: gausli@sina.com

1月—2016年12月间, 先天性房间隔缺损新生儿的头颅磁共振图像(magnetic resonance imaging, MRI), 入组55例, 为CHD组, 皆为单纯房间隔缺损, 所有病例皆经心脏彩超确诊且行磁共振检查时尚未接受手术治疗。平均胎龄 $(289 \pm 12) \text{d}$, 平均出生体重 $(3.02 \pm 0.49) \text{kg}$, 男37例, 女18例, 其中房间隔缺损 $< 3 \text{mm}$ 者4例, 缺损 $> 8 \text{mm}$ 者6例, $3 \sim 8 \text{mm}$ 之间45例。对照组新生儿40例, 为头皮血肿的正常足月新生儿。平均胎龄 $(293 \pm 10) \text{d}$, 平均出生体重 $(3.08 \pm 0.61) \text{kg}$, 男19例, 女21例。排除标准: 先天性神经缺陷、胎龄 < 38 周或 > 40 周、低体重儿及巨大儿、多胞胎、染色体异常或综合征、脑积水、脑部感染、缺血缺氧性脑病、其他类型CHD等。

1.2 方法

西门子MAGNETOM Avanto 1.5T磁共振, 所有新生儿采用相同的MRI扫描方案, 选取横断位T2WI TSE序列($\text{TR}=5\,570 \text{ms}$, $\text{TE}=117 \text{ms}$, 层厚4.5 mm, 层间距1 mm)图像进行处理。为保证检查的顺利进行, 获得理想图像, 所有新生儿扫描前20 min按1 mL/kg标准, 口服5%水合氯醛镇静, 检查过程中实时监测血氧和心电图。

医学影像分析软件MRIcron是一个单机运行程序, 可以在Windows操作系统下高效浏览和处理医学图像, 是SPM(statistical parametric mapping)软件

的重要补充。本研究利用MRIcron32分层勾绘感兴趣区(region of interest, ROI)的轮廓,结合生成文件的体素数量,依据dicom文件Tag获取的体素分辨率(作为单个体素体积),使脑容积测量变得直观且可行^[6]。这种容积测量方式是一种估算方法,不是绝对容积显示,但是在研究线性量变比较研究中完全可行,因为即使存在误差,其误差方向一致,操作者在使用这一程序时需要尽最大精确程度勾勒ROI轮廓,尽可能将估算值逼近解剖学参数。本研究由2名有经验的医师双盲法对图像进行分割。

本组研究从医学影像存档与通讯系统(picture archiving and communication system, PACS)调阅入组患儿MRI图像,保存为dicom文件格式,利用MRIcron中数据转换程序dem2nii,把dicom文件格式转换为4D NIFTI nii格式,之后图像载入Mricron32,分层勾绘两组大脑及小脑解剖轮廓并填充(图1),生成三维容积voi文件,依据voi文件统计大脑及小脑区域内的体素数(a);抽取dicom文件的Tag获得感兴趣区内每个体素的空间分辨率(b),区域脑体积(V)估算通过 $V=a \times b$ 获得。全脑体积取大脑与小脑体积

之和。

1.3 统计学方法

采用SPSS19.0统计软件,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异运用独立双样本t检验(单尾), $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义;利用Pearson相关分析统计CHD组全脑、大脑及小脑体积与房间隔缺损大小之间的关系。进行统计处理的数据为2位测量者所测得数据的平均值。

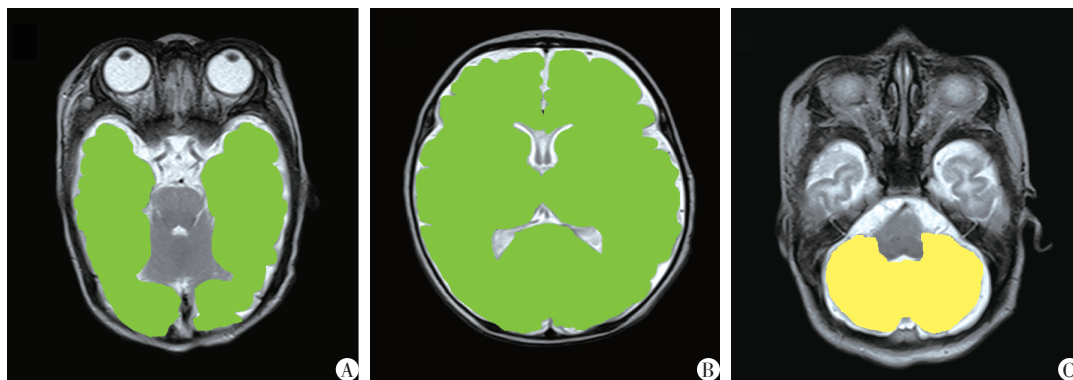
2 结果

2.1 基本人口学资料

CHD组与对照组在胎龄、出生体重、性别差异上无统计学意义($t=0.12, P=0.77; t=0.63, P=0.57; \chi^2=0.59, P=0.53$)。

2.2 CHD组与对照组脑体积

本研究中新生儿全脑、大脑及小脑体积测量值见表1,可见CHD组的整体脑体积、大脑体积、小脑体积均小于对照组($P < 0.05$)。CHD组内Pearson相关分析得出,全脑、大脑及小脑体积与房间隔缺损大小之间无明显相关性($P > 0.05$)。



A: 大脑眼球正中层面; B: 大脑基底节层面; C: 小脑。

图1 大脑及小脑分层填充

表1 CHD组与对照组脑体积测量结果 (cm³)

体积	CHD组	对照组	t值	P值
全脑	385 ± 45	412 ± 44	-2.217	0.03
大脑	360 ± 42	385 ± 42	-2.155	0.03
小脑	24 ± 4	26 ± 3	-2.112	0.04

3 讨论

胎儿脑发育是一个受精密调控且严格遵守时钟特性的动态过程,这一过程始于怀孕第3周,贯穿于整个妊娠期,在出生后1年内脑组织容积增长约100%,第2年增长约15%;这段时间是脑组织发育的关键时间节点^[7]。因此,脑容积大小也是衡量脑

发育状况的一个最直接的指标,对于房间隔缺损患儿来说,如果在此时间节点出现了脑体积异常,也可能预示着脑功能发育不良。故本研究将脑容积大小作为研究内容。

研究发现胎儿神经网络(脑白质)的形成在脑成熟过程中扮演着重要角色,胎儿神经网络的形成开始于妊娠中期,各区域神经网络联接的成熟优劣决定了胎儿脑成熟的水平^[8]。CHD患儿常表现为脑白质的发育损伤及成熟障碍,患儿在注意力、记忆力、视觉空间定位、动作执行能力和情感状态等表现中,至少有一项存在缺陷^[9]。而神经网络发育状况会明显影响脑体积大小,本研究结果显示CHD患

儿脑体积减少,与国内相关研究一致。如龙璨等^[10]发现在孕晚期(≥ 30 孕周)的CHD胎儿表现出全脑体积较正常组进行性减低。曾施等^[11]研究显示从孕晚期28周开始,CHD组胎儿小脑体积也明显小于正常组。胎儿期与新生儿CHD患儿脑体积的减少可能是多因素叠加结果,但不排除神经网络发育异常是一个独立的潜在因素^[8]。

以往脑体积研究重点主要关注复杂CHD,如法洛三联症、左心发育不良综合征等患儿脑功能发育状况,这些复杂CHD患儿通常会出现脑室周白质软化、白质胶质细胞增生等变化,本研究没有发现这些病理变化。可能的解释是:所选择的病例为单纯房间隔缺损,缺损较小,且没有右向左分流,其所导致的血流及血氧变化较小,尚不足以引起脑白质的器质性病理改变,而复杂CHD患儿会出现明显的血氧低灌注状态,对脑组织的损伤可能更为严重。本研究选择了临床更为常见的CHD——房间隔缺损,发现虽然脑组织在MRI图像上没有出现肉眼可见的器质性损伤,但仍出现了脑体积较正常新生儿明显减小,这说明单纯房间隔缺损患儿的脑组织生长与同龄儿相比已经表现出了迟缓。磁共振波谱成像研究显示其可能原因为^[12]:在先于脑组织结构发育异常之前,区域神经元的代谢完整性已经出现失调,表现为区域脑组织内天门冬氨酸与胆碱含量的比值减少,这种变化如果出现在室周脑白质则会诱发脑组织发育迟缓。纳入本研究的病例不排除已经出现了神经元代谢功能异常,进而引起脑体积改变。

本研究没有发现CHD组内房间隔缺损大小与脑体积之间具有明显相关性,可能是样本量不够大,CHD组房间隔缺损大小差异不显著,尚不足以引起脑容积发育差异。

本研究的局限性为仅对大脑及小脑体积做了测量,未进一步细化到脑叶,没有提供脑组织不同部位的发育情况信息;这是由于目前尚无公认的对婴儿大脑三维全脑体积测量方法的标准,测量方法的准确性及可靠性需进一步研究验证;本研究只是对新生儿期的脑容积进行了研究,这种差别是否持续存在,需要进一步随访。

总之本研究显示,房间隔缺损新生儿的脑体积较正常新生儿减少,提示临床医师需要关注这类儿童的脑生长发育。今后将对该病例组进行随访,并结合

智力量表,分析该类患儿的神经发育结局,以确定房间隔缺损对神经发育的影响程度及延续时间。

[参考文献]

- [1] Marelli A, Mackie AIR, Rahme E, et al. Congenital heart disease in the general population: changing prevalence and age distribution[J]. *Circulation*, 2007, 115(2): 163-172
- [2] Mcquillen PS, Miller SP. Congenital heart disease and brain development[J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2010, 1184(1): 68-86
- [3] Goldberg CS, Lu M, Sleeper LA, et al. Factors associated with neurodevelopment for children with single ventricle lesions[J]. *J Pediatric*, 2014, 165(3): 490-496
- [4] Owen M, Shevell M, Donofrio M, et al. Brain volume and neurobehavior in newborns with complex congenital heart defects[J]. *J Pediatric*, 2014, 164(5): 1121-1127
- [5] 徐燕,胡娅莉,茹彤,等.“胎儿心脏筛查指南”在胎儿先天性心脏病产前诊断中的应用[J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2010, 30(6): 877-880
- [6] Kurth F, Gaser C, Luders E. A 12-step user guide for analyzing voxel-wise gray matter asymmetries in statistical parametric mapping (SPM) [J]. *Nature Protoc*, 2015, 10(2): 293-304
- [7] Knickmeyer RC, Gouttard S, Kang C, et al. A structural MRI study of human brain development from birth to 2 years[J]. *J Neurosci*, 2008, 28(47): 12176-12182
- [8] Qiu A, Mori S, Miller MI. Diffusion tensor imaging for understanding brain development in early life[J]. *Ann Rev Psychol*, 2015, 66(1): 853-876
- [9] Andropoulos DB, Hunter JV, Nelson DP, et al. Brain immaturity is associated with MRI brain injury before and after neonatal cardiac surgery with high-flow bypass and cerebral oxygenation monitoring[J]. *J Thora Cardiovas Surg*, 2010, 139(3): 543-556
- [10] 龙璨,周启昌,曹丹鸣,等.应用三维超声测量正常胎儿与先天性心脏病胎儿全脑容积的研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2014, 9(4): 278-282
- [11] 曾施,周启昌,周嘉炜,等.三维超声评价先天性心脏病胎儿小脑发育的临床价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2015, 24(6): 500-503
- [12] Kendall GS, Melbourne A, Johnson S, et al. White matter NAA/Cho and Cho/Cr ratios at MR spectroscopy are predictive of motor outcome in preterm infants [J]. *Radiology*, 2014, 271(1): 230-238

[收稿日期] 2018-03-03