

· 研究原著 ·

文章编号 1000-2790(2007)02-0172-03

## 氯胺酮麻醉对犬脑功能影响的 fMRI 显像研究

孙绪德<sup>1</sup> 张 惠<sup>2</sup> 徐礼鲜<sup>2</sup> 柴 伟<sup>1</sup> 葛雅丽<sup>3</sup> 张劲松<sup>3</sup> 张贵和<sup>1</sup> 高昌俊<sup>1</sup> 韩丽春<sup>1</sup>

(第四军医大学:<sup>1</sup> 唐都医院麻醉科 陕西 西安 710038, <sup>2</sup> 口腔医院麻醉科, <sup>3</sup> 西京医院放射科 陕西 西安 710033)

### fMRI study on effect of ketamine on cerebral function in dogs

SUN Xu-De<sup>1</sup>, ZHANG Hui<sup>2</sup>, XU Li-Xian<sup>2</sup>, CHAI Wei<sup>1</sup>, GE Ya-Li<sup>3</sup>, ZHANG Jin-Song<sup>3</sup>, ZHANG Gui-He<sup>1</sup>, GAO Chang-Jun<sup>1</sup>, HAN Li-Chun<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Anesthesiology, Tangdou Hospital, Xi'an 710038,

<sup>2</sup>Department of Anesthesiology, Qindu Stomatological Hospital,

<sup>3</sup>Department of Radiology, Xijing Hospital, Fourth Military Medical University, Xi'an 710033, China

**【Abstract】** AIM: To study the changes of NMR signal intensity in dog's cerebral regions after ketamine application, and to investigate specific brain regions that are sensitive to the anesthetic.

**METHODS:** Stimulation procedure was performed from consciousness, to sedation, to unconsciousness, and finally to anaesthesia. Scan lasted 60 Dy. Ketamine was injected at a dose of 2 mg/kg with a constant speed infusion pump. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) was applied during the entire experiment. A dynamic single-shot EPI sequence was used to perform BOLD functional MR imaging on a 1.5T Philips Gyroscan MR system and the Functool software was also used to analyze these images. **RESULTS:** For the ketamine anesthesia groups, the decreased signal intensity was observed at sensory cortex ( $r=0.79$ , 19.5%), at motor cortex ( $r=0.81$ , 16.6%), at thalamus ( $r=0.66$ , 4.5%), and at callosal gyrus ( $r=0.68$ , 4.7%). The changes of signal intensity were synchronous. However, there was no significant change in other subcortex regions.

**CONCLUSION:** Ketamine anesthesia suppressed such regions as sensory cortex, motor cortex, thalamus and callosal gyrus, which might be the key targets for ketamine action.

**【Keywords】** ketamine; magnetic resonance imaging; Anesthesia; Brain

**【摘要】** 目的:应用磁共振成像技术,研究全麻药氯胺酮对犬脑磁共振信号强度变化的影响,探索麻醉药在脑内的可能作用部位。方法:刺激程序采用清醒-镇静-意识消失-苏醒的动

态过程,扫描为60个动态。氯胺酮麻醉按2 mg/kg通过采用

恒速泵静脉注射,用药方式为输注。采用1.5T Philips Gyroscan 磁共振系统,运用单次激发EPI扫描序列进行脑功能

BOLD法成像并应用Functool软件进行功能分析。结果:氯胺酮麻醉可降低感觉皮层、运动皮层的信号强度,其 $r$ 值分别为0.79,0.81,信号变化强度分别为19.5%,16.6%;丘脑和扣带回区信号也受到抑制, $r$ 值分别为0.66,0.68,信号变化强度为4.5%,4.7%。上述4个区域信号的抑制变化过程同步;皮层下其他区域包括海马基底节区未引出激活点。结论:氯胺酮麻醉抑制感觉皮层、运动皮层、丘脑和扣带回区域信号强度,而这些区域则可能是氯胺酮作用的靶位。

**【关键词】** 氯胺酮 磁共振成像 麻醉 脑

**【中图分类号】** R614.24 **【文献标识码】** A

收稿日期 2006-09-28; 接受日期 2006-11-06

基金项目 国家自然科学基金资助项目(30271257)

通讯作者 徐礼鲜。Tel:(029)84776015 Email:kqmzk@fmmu.edu.cn

作者简介 孙绪德。副主任医师,副教授。Tel:(029)84777539 Email:sunxd65@163.com

态过程,扫描为60个动态。氯胺酮麻醉按2 mg/kg通过采用恒速泵静脉注射,用药方式为输注。采用1.5T Philips Gyroscan 磁共振系统,运用单次激发EPI扫描序列进行脑功能BOLD法成像并应用Functool软件进行功能分析。结果:氯胺酮麻醉可降低感觉皮层、运动皮层的信号强度,其 $r$ 值分别为0.79,0.81,信号变化强度分别为19.5%,16.6%;丘脑和扣带回区信号也受到抑制, $r$ 值分别为0.66,0.68,信号变化强度为4.5%,4.7%。上述4个区域信号的抑制变化过程同步;皮层下其他区域包括海马基底节区未引出激活点。结论:氯胺酮麻醉抑制感觉皮层、运动皮层、丘脑和扣带回区域信号强度,而这些区域则可能是氯胺酮作用的靶位。

**【关键词】** 氯胺酮 磁共振成像 麻醉 脑

**【中图分类号】** R614.24 **【文献标识码】** A

## 0 引言

fMRI 技术是把神经活动和高分辨率磁共振成像技术完美结合,用解剖形态学方法进行功能、代谢显像综合分析技术,它提供了在体研究各种刺激条件下局部脑功能变化的真实情况,因此,能直接在人体探索全麻药的中枢作用部位,并且能够获得更加真实、可靠的信息。与核医学中PET, SPECT显像技术相比,fMRI不仅具有更好的时间和空间分辨率,而且无创伤,不需要放射活性示踪剂<sup>[1-4]</sup>。本实验我们将应用fMRI技术,从形态和功能相结合的角度研究吸入麻醉药氯胺酮对犬脑的影响,以探明全麻药在脑内的敏感部位。

## 1 对象和方法

**1.1 对象** 健康杂种雄性犬12只(第四军医大学西京医院动物中心提供),体质量( $17 \pm 3$ ) kg。实验前8h禁食水,扫描前1h避免剧烈活动。整个扫描过程为60个动态(Dy),时间总计为18 min。首先在清醒状态下扫描(0~10 Dy),随后于静脉注射氯胺酮,镇静期(10~20 Dy),麻醉期(20~55 Dy)和苏醒期(55~60 Dy)进行连续动态扫描。

**1.2 方法** 麻醉诱导以维库溴铵0.01 mg/kg肌注。完成气管双腔插管,用英国百斯Frontline Genius™ MRI麻醉呼吸机控制呼吸,进入磁共振扫描室后平卧固定在扫描床上,头部保持固定位置不动。戴眼罩、

耳塞以尽可能避免视觉和听觉刺激,用磁共振成像系统内置的监护 ECG, MAP, HR, SpO<sub>2</sub>, RR, 用 PHILIPS Intellivue MP60 监护仪监测脑电双频谱指数 (BIS), 氯胺酮按 2 mg/kg 通过恒速泵静脉输入, 注射时间为 90 s, 在 20 Dy, 60 Dy 时进行镇静评分 (OAA/S)。解剖及功能成像扫描层厚均为 10 mm, 间隔 0 mm, 首先使用 TSE 序列获取二维图像, 矩阵 256 × 256。然后使用单次激发快速场回波 (fast field echo, FFE) 平面回波序列 (EPI), 即 FEEPI 序列进行 BOLD 成像, FOV300 × 300, 扫描矩阵 96 × 96, 重建矩阵 128 × 128。EPI 扫描参数为: TR/TE = 3000/50 ms, 翻转角 90°。扫描范围包括颅顶至延髓, 功能成像全部运用自动匀场和抑脂技术 (SPIR)。

统计学处理: 将全部图像数据传入 SUN 工作站, 采用 Easy Vision (Release 5.1) 功能软件包行 BOLD 图像分析。首先在 Z - SCORE 视窗调节阈值 (threshold) 选取大脑激活点并逐个显示其动态-信号曲线, 同时与理想参考波形相对照, 通过 BOLD ANALYSIS 软件包测试并记录交叉相关系数 (r 值), Z 值, P 值和信号变化强度, 若相关系数 > 0.45, Z > 4 (P < 0.001), 即说明该激活点与七氟醚麻醉有可靠的相关性, 将该点叠加到解剖图像上构成功能激活图像。统计各激活点的位置、相关系数及信号变化强度, 进行比较分析。本研究在各部位相关系数超过 0.45, Z > 4 的激活点中寻找各个部位的具有最大信号强度变化值的点作为该部位信号强度变化值纳入统计分析。不同状态下生理指标的比较采用随机区组设计的方差分析或 Friedman 检验。

## 2 结果

2.1 生理指标的变化 与清醒状态时比较, 镇静状态下除 OAA/S 降低外 (P < 0.05), MAP, HR 和 BIS 等指标均升高, 具有统计学差异。而意识消失状态下 OAA/S 评分降为零 (P < 0.05), 但 BIS 反而升高, MAP, RR 和 HR 升高, 均具有统计学差异 (表 1)。

表 1 氯胺酮对犬生理指标的影响 (n = 12,  $\bar{x} \pm s$ )

意识状态	MAP (mmHg)	HR (次/min)	SpO <sub>2</sub> (%)	OAA/S	BIS
清醒	149 ± 5	95 ± 5	99 ± 1	5 ± 1	90 ± 7
镇静	167 ± 12 <sup>a</sup>	115 ± 8 <sup>a</sup>	99 ± 1	2 ± 1 <sup>a</sup>	91 ± 4 <sup>a</sup>
意识消失	198 ± 15 <sup>o</sup>	132 ± 6 <sup>o</sup>	98 ± 2	0 ± 0	97 ± 5

<sup>a</sup>P < 0.05 vs 清醒状态; <sup>o</sup>P < 0.05 vs 镇静状态。

### 2.2 氯胺酮麻醉脑敏感部位及信号参数统计 12

只犬均不同程度引出大脑相关部位激活点。氯胺酮麻醉可降低感觉皮层、运动皮层的信号强度, 其中感觉皮层的信号强度, 出现频率为 12/12, 平均 r 值为 0.79, 信号变化强度为 (19.5 ± 6.7)%; 运动皮层激活频率为 12/12, 平均 r 值为 0.81, 平均变化强度为 (16.6 ± 5.7)%。丘脑激活的频率为 10/12, 平均 r 值为 0.66, 信号变化强度为 (4.5 ± 2.5)%。扣带回激活的概率为 10/12, 平均 r 值为 0.68, 信号变化强度为 (4.7 ± 2.7)%。感觉皮层、运动皮层和丘脑和扣带回信号抑制变化过程同步。皮层下其它区域包括海马、基底节区和下丘脑未引出激活点 (图 1~4)。

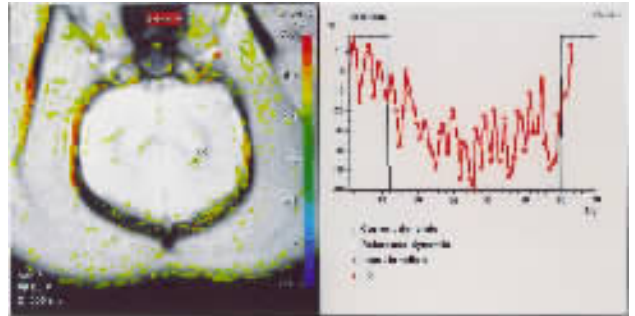


图 1 氯胺酮麻醉后感觉皮层信号强度变化 (左侧为功能解剖图像, 右侧为信号变化曲线)

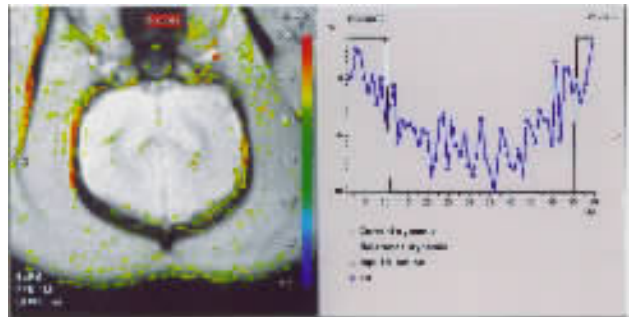


图 2 氯胺酮麻醉后运动皮层信号强度变化 (左侧为功能解剖图像, 右侧为信号变化曲线)

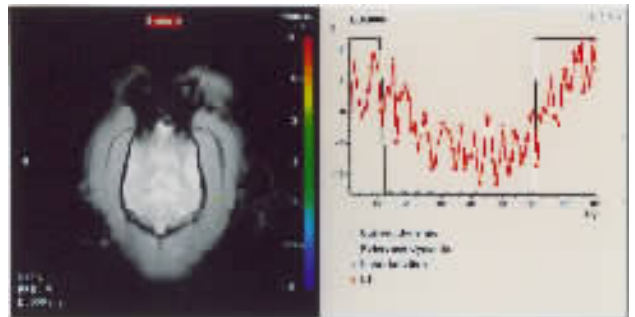


图 3 氯胺酮麻醉后丘脑信号强度变化 (左侧为功能解剖图像, 右侧为信号变化曲线)

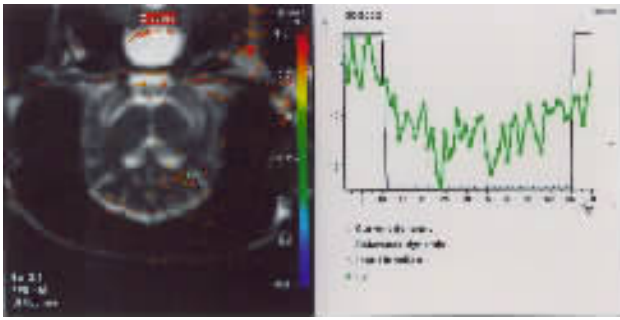


图4 氯胺酮麻醉后扣带回信号强度变化(左侧为功能解剖图像,右侧为信号变化曲线)

### 3 讨论

fMRI 技术使得在无创的情况下能“看到”正常大脑内部工作的实况,为活体脑结构和功能之间的复杂关系提供了一种直观的有效研究途径。BOLD-fMRI 检测脑活性依赖于器官的血流的变化,局部脑皮质通过外在特定的刺激后,局部脑血流(rCBF)增加,由于脑血流的增加超过了局部脑代谢的增加,导致局部脱氧血红蛋白比率降低,从而使 fMRI 的信号增加。fMRI 检测的信号可由计算机分析并根据不同的脑区标记不同的颜色。因此, fMRI 可用于脑功能区的定位,并能够准确地反映大脑兴奋灶的位置<sup>[1-4]</sup>。

fMRI 技术是通过一定刺激使相应大脑功能区在磁共振成像仪上成像的方法,能无创地了解人脑的神经反应和作用机制,具有较好的定位性和时相性,已广泛应用于精神和神经解剖等神经科学研究<sup>[5-8]</sup>,但在麻醉机理研究领域中还未见报道。

本研究我们把氯胺酮麻醉作为一种刺激条件,整个扫描过程经历清醒—意识消失—苏醒过程。由于氯胺酮麻醉后可使特定区域神经元的兴奋性受到抑制,使得局部脱氧血红蛋白的比率增加,导致 fMRI 的信号降低,随着麻醉作用逐渐消失, fMRI 的信号又逐渐升高。通过这种信号的变化,就可以找到与氯胺酮麻醉作用相关的靶位。

氯胺酮在脑内确切的作用部位还不清楚。前面应用的 PET 技术研究发现,镇静状态下全脑葡萄糖代谢没有明显的变化,在意识消失状态下全脑葡萄糖代谢增加。本实验应用 fMRI 技术,动态地观察了氯胺酮从清醒-镇静-意识消失-苏醒的过程中脑功能的变化,结果显示,氯胺酮影响的是感觉皮层、运动皮层,这些区域信号的变化是同步的,已知感觉皮层、运动

皮层是识别特异性信号刺激的基础,皮层可能对信号刺激进行最终的处理形成意识<sup>[9-11]</sup>;丘脑和扣带回与睡眠的调节密切相关,提示氯胺酮的意识消失产生都是通过对丘脑、皮层上与觉醒和记忆相关脑区神经活动的结果。虽然如此,仍然可以看出丘脑等皮层下结构与麻醉药物的作用密切相关。有资料显示皮层下区域如丘脑、边缘系统等对意识的不同水平进行调节,尤其是丘脑的特殊部位在保持和调节意识、警觉和注意方面起重要的作用。综合分析认为丘脑和扣带回等可能是氯胺酮作用的关键靶位。

### 【参考文献】

- [1] Calamante F, Thomas DL, Pell GS, et al. Measuring cerebral blood flow using magnetic resonance imaging techniques[ J ]. J Cereb Blood Flow Metab, 1999, 19(7) 701-735.
- [2] Raichle M. Behind the scenes of functional brain imaging: A historical and physiological perspective[ J ]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(3) 765-772.
- [3] Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, et al. Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans[ J ]. Anesthesiology, 2003, 99(3) 603-613.
- [4] Noda A, Takamatsu H, Minoshima S, et al. Determination of kinetic rate constants for 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose and partition coefficient of water in conscious macaques and alterations in aging or anesthesia examined on parametric images with an anatomic standardization technique[ J ]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23(12) 1441-1447.
- [5] Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, et al. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome[ J ]. Arch Gen Psychiatry, 1998, 55(4) 326-633.
- [6] Stein EA, Pankiewicz J, Harsch HH, et al. Nicotine-induced limbic cortical activation in the human brain: A functional MRI study[ J ]. Am J Psychiatry, 1998, 155(8) 1009-1015.
- [7] Antognini JF, Buonocore MH, Disbrow EA, et al. Iso-flurane anesthesia blunts cerebral responses to noxious and innocuous stimuli: A fMRI study[ J ]. Life Sci, 1997, 61(24) PL 349-354.
- [8] Martin E, Thiel T, Joeri P, et al. Effect of pentobarbital on visual processing in man[ J ]. Hum Brain Mapp, 2000, 10(3) 132-139.
- [9] Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome[ J ]. Brain, 1998, 121(Pt 4) 561-579.
- [10] Audoin B, Ibarrola D, Duong MV, et al. Functional MRI study of PASAT in normal subjects[ J ]. MAGMA, 2005, 11(1) 120-125.
- [11] Grachev ID, Apkarian AV. Chemical mapping of anxiety in the brain of healthy humans[ J ]. Hum Brain Mapp, 2000, 11(4) 261-272.

编辑 袁天峰