

· 中枢神经影像学 ·

治疗前男性精神分裂症内囊前肢的 DTI 研究

邹立秋, 裴新龙, 袁慧书, 董问天, 刘鹏程, 谢敬霞

【摘要】 目的:应用磁共振扩散张量成像(DTI)探讨男性精神分裂症患者治疗前两侧内囊前肢神经纤维束的微观结构改变。**方法:**对 13 例治疗前(病程<5 年)的男性精神分裂症患者(病例组)和 11 例年龄相匹配的男性健康志愿者(对照组)行 DTI 检查,在 12 个方向施加扩散梯度磁场,采用小兴趣区(ROI)法测量并比较两组受试者内囊前肢各向异性分数(FA)值和表观扩散系数(ADC)值的差异。**结果:**病例组左、右侧内囊前肢的 FA 值分别为 0.587 ± 0.034 和 0.620 ± 0.042 , ADC 值分别为 (7.349 ± 0.414) 和 $(7.359 \pm 0.340) \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$, 对照组左、右侧内囊前肢的 FA 值分别为 0.627 ± 0.032 和 0.639 ± 0.045 , ADC 值分别为 (7.186 ± 0.302) 和 $(7.243 \pm 0.389) \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$ 。病例组左侧内囊前肢 FA 值低于对照组,差异有显著性意义($t=2.297, P<0.05$),两组右侧内囊前肢 FA 值和双侧内囊前肢 ADC 值的差异均无显著性意义($P>0.05$)。**结论:**治疗前男性精神分裂症患者白质微观结构发生改变,提示左侧丘脑与前额叶、扣带回前部相互联系的白质功能障碍,可以解释男性精神分裂症的一些临床症状和认知缺陷。

【关键词】 精神分裂症; 扩散张量成像; 脑

【中图分类号】 R445.2; R749.3 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2009)07-0704-04

Diffusion Tensor Imaging of the Anterior Limb of Internal Capsule in Male Schizophrenic Patients before Neuroleptic Therapy

ZOU Li-qiu, PEI Xin-long, YUAN Hui-shu, et al. Department of Radiology, the Third Hospital of Peking University, Beijing 100086, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the micro-structural changes of fibrous tract in anterior limb of bilateral internal capsules in male schizophrenic patients before neuroleptic therapy with diffusion tensor imaging (DTI). **Methods:** 13 male schizophrenic patients (with the course <5 years) before neuroleptic therapy and 11 age-matched male healthy controls were studied with DTI in 12 different directions and small region of interest (ROI) were used. Fractional anisotropy (FA) and average diffusion coefficient (ADC) of the anterior limb of bilateral internal capsules were measured and compared. **Results:** FA of left and right anterior limb in internal capsules of the patients' group were 0.587 ± 0.034 and 0.620 ± 0.042 respectively; the ADC value were (7.186 ± 0.302) and $(7.243 \pm 0.389) \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$ respectively. FA of the left and right anterior limb in bilateral internal capsules of the control group were 0.627 ± 0.032 and 0.639 ± 0.045 ; the ADC values were (7.186 ± 0.302) and $(7.243 \pm 0.389) \times 10^{-4} \text{mm}^2/\text{s}$ respectively. FA in the left anterior limb of internal capsule of the patients before neuroleptic therapy was lower than that of control group, with significant difference ($t=2.297, P<0.05$). No statistic difference of FA in the right anterior limb of internal capsule and ADC in the bilateral internal capsules was existed in both patients' group as well as the control group. **Conclusion:** The micro-structural changes in male schizophrenia patients suggested that functional abnormalities in the white matter were existed in left thalamus and connected anterior frontal lobe as well as anterior cingulate gyrus, therefore certain clinical symptoms and recognition abnormalities of male schizophrenia patients before neuroleptic therapy can be interpreted.

【Key words】 Schizophrenia; Diffusion tensor imaging; Brain

精神分裂症经历了一百多年的研究历程,其发病机制尚不清楚。越来越多的研究^[1,2]认为精神分裂症的临床症状可能不是脑内某一局部的功能改变,而是脑内神经元间相互联系异常(神经纤维束的微观结构异常)的一种疾病。在疾病早期,脑白质的微观结构是

否存在异常对研究精神分裂症动态病理过程是非常重要的。近年来,利用 MR 扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)成为研究脑白质神经纤维束微观结构的重要手段。

本研究利用 DTI 测量精神分裂症患者发病早期两侧内囊前肢的各向异性分数(fractional anisotropy, FA)和表观扩散系数(average diffusion coefficient, ADC)值并与正常对照组进行比较,旨在探讨精神分裂症患者内囊前肢白质细微结构是否存在异常。

作者单位:100083 北京,北京大学第三医院放射科(邹立秋 袁慧书 裴新龙 谢敬霞);518036 广东,北京大学深圳医院放射科(邹立秋、刘鹏程);100083 北京,北京大学第六医院(董问天)

作者简介:邹立秋(1971-),女,黑龙江鸡西人,博士,副主任医师,主要从事 MRI 功能成像研究。

通讯作者:谢敬霞, E-mail: baszqlq@163.com

材料与方法

1. 临床资料

精神分裂症组:2005年4月~2006年4月在北京大学精神卫生研究所和回龙观医院住院的男性精神分裂症患者,共13例,均为男性,平均年龄28.9岁。入选标准:①符合ICD-10、DSM-IV精神分裂症偏执型诊断标准;②年龄为18~50岁,病程在5年以下;③入院前从未使用抗精神病药物或者停用抗精神病药达5个半衰期以上;④检查合作;⑤均为右利手。排除标准:①有电休克史;②有慢性神经系统或严重躯体疾病史;③有酒精或非法物质滥用史;④有精神活性物质滥用及依赖;⑤精神发育迟滞、神经系统疾病或其它可能影响脑结构或功能的疾病。

对照组:选择年龄与病例组相匹配的健康男性志愿者11例,均为右利手,平均年龄28.9岁。

本试验得到了北京大学医学部伦理委员会的批准,所有受试者在得知本试验的详细情况后,均签署了知情同意书。

2. MRI设备及序列

采用Siemens Sonata 1.5T超导型磁共振成像系统,标准头线圈,受试者取仰卧位,扫描时保持静止不动并固定头部以减少头部运动,使用耳塞和耳机减少扫描噪音对受试者的干扰。对病例组及对照组均行头颅MRI扫描,扫描层面平行于前-后联合连线,范围自延髓至颅顶。成像序列及参数:横轴面 T_1WI ,TR 450 ms,TE 7.7 ms,视野220 mm×220 mm,层厚5 mm,层间隔1 mm; T_2WI ,TR 4630 ms,TE 95 ms,矩形视野230 mm×183 mm;FLAIR序列,TR 9000 ms,TE 108 ms,TI 2500 ms,翻转角150°。 T_2WI 与FLAIR序列的扫描层面、层间距均与 T_1WI 相同。DTI采用EPI序列:TR 4900 ms,TE 96 ms,视野210 mm×210 mm,矩阵128×128,激励次数3,层厚3 mm,层间距1 mm,像素大小1.6 mm×1.6 mm×3.0 mm,共30层,采用2个扩散权重,b值分别为0和1000 s/mm²,在空间12个方向上施加扩散敏感梯度磁场,扫描时间3.18 min。

3. DTI图像处理及数据分析

将DTI扫描获得的原始数据传至PC机上,采用DTI-studio软件(version 2.4)进行图像后处理,获得ADC和FA图及代表水分子扩散特征矢量方向的彩色编码的扩散张量图像(绿色代表前-后走行方向的神经纤维,红色代表左-右走行方向,蓝色代表上-下走行方向)。不同走行方向的神经纤维颜色不同,易于辨

别,有助于准确选择兴趣区。内囊前肢的丘脑前脚连接丘脑与前额叶和扣带回前部,其神经纤维为前-后走行方向,在图像上为绿色(图1),测量在横轴面图像上选择中间两层主要层面,去除上下边缘两层以除外部分容积效应,测量前界为外囊与内囊前肢的交点,后界为内囊膝部,采用2×2像素大小的兴趣区,每个层面每侧内囊前肢共测量20~24个像素的FA值和ADC值的平均数并记录。分别获得病例组和对照组两侧内囊前肢的FA值和ADC值,共获得8组数据。统计学分析采用成组资料配对 t 检验,应用SPSS 11.0统计分析软件包。

结果

病例组和对照组双侧内囊前肢(ALIC)的FA值、ADC值的测量结果见表1。

表1 两侧内囊前肢的FA值和ADC值

组别	FA值	ADC值($\times 10^{-4}$ mm ² /s)
病例组(13例)		
左侧	0.587±0.034	7.349±0.414
右侧	0.620±0.042	7.359±0.340
对照组(11例)		
左侧	0.627±0.032	7.186±0.302
右侧	0.639±0.045	7.243±0.389

1. 组内分析

将病例组和对照组的左、右侧内囊前肢的FA值和ADC值分别进行组内比较,13例病例组的左、右两侧内囊前肢的FA值和ADC值差异均无显著性意义($P>0.05$)。11例对照组的左、右两侧内囊前肢的FA值和ADC值差异无显著性意义($P>0.05$)。

2. 组间分析

将病例组和对照组的左、右侧内囊前肢的FA值和ADC值分别进行组间比较,结果显示,病例组和对照组左侧内囊前肢的FA值差异有统计学意义($t=-2.797, P<0.05$),病例组的FA值低于正常对照组。两组右侧内囊前肢的FA值差异无统计学意义($t=-2.032, P>0.05$)。病例组和对照组的左、右侧内囊前肢的ADC值差异无显著性意义($P>0.05$)。

讨论

大量的研究证实精神分裂症患者存在明显的认知功能障碍,认为是不同脑区的神经元之间相互联系异常的一种疾病,以广泛分布的脑部回路中断为特征^[1,2],而不是单一的脑区损害,这样可以解释精神分裂症患者的一些临床症状和认知缺陷。基于此,促使我们关注精神分裂症患者脑内神经纤维束是否存在微

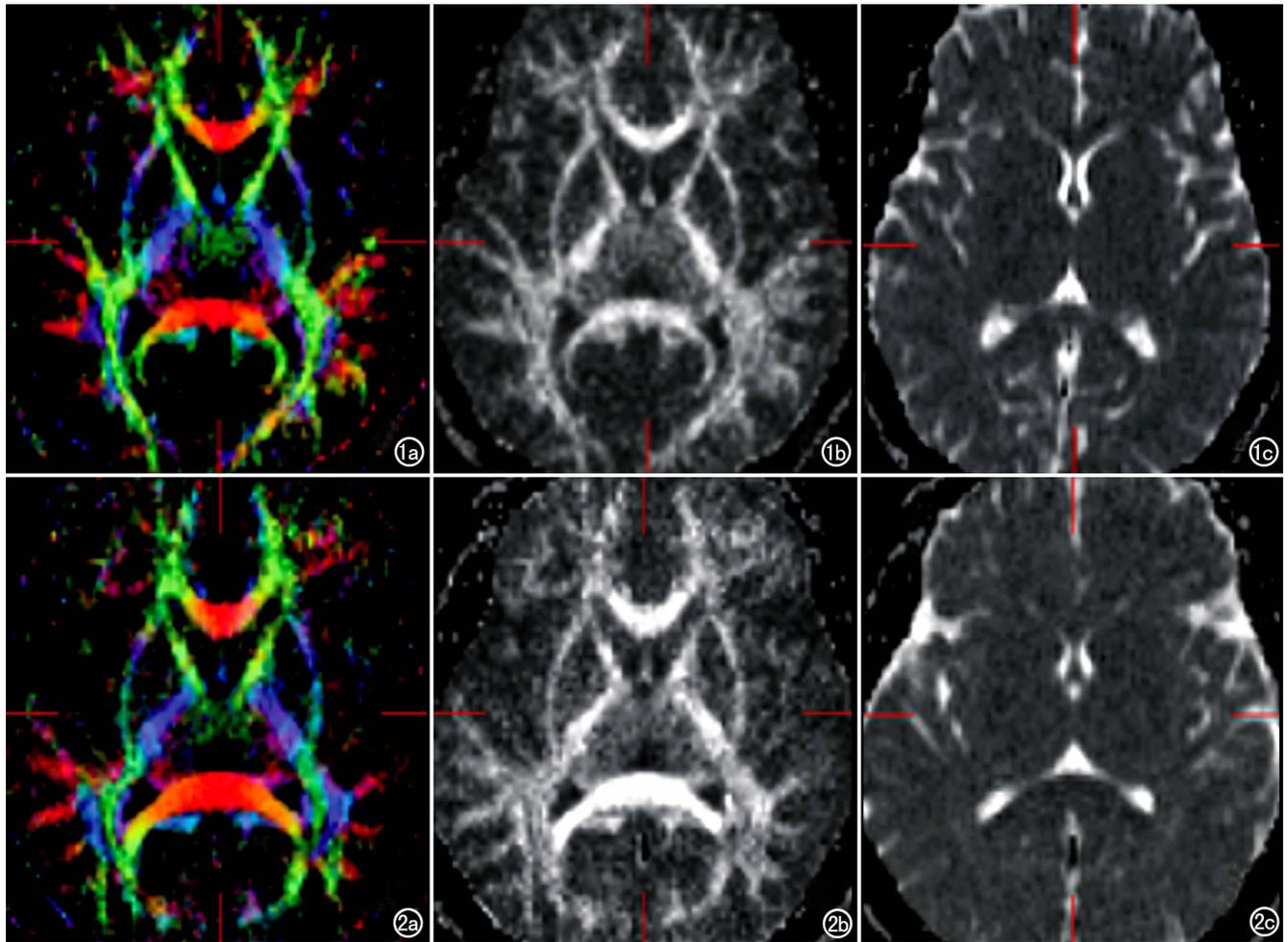


图1 对照组内囊前肢层面DTI。a) 彩色编码图示内囊前肢内的神经纤维束为前-后走行呈绿色,胼胝体膝部及压部的神经纤维束左-右走行呈红色,上-下走行的神经纤维束为蓝色; b) FA图中高信号的区域表示FA值较大(如胼胝体压部),其内神经纤维束走行较一致; c) ADC图示脑脊液为高信号,灰白质及基底节结构分辨不清。图2 精神分裂症患者内囊前肢层面DTI。a) 彩色编码图示内囊前肢内神经纤维束走行方向无明显异常; b) FA图示内囊前肢呈高信号; c) ADC图示内囊前肢边界欠清。

观结构的病理改变。

丘脑-皮层投射连接额叶、扣带回前部与丘脑,是高级认知反馈回路的最后通路,额叶是工作记忆的中央执行系统,许多神经影像学和尸检研究也已证实分裂症患者额叶的结构异常。丘脑是调解来自皮层、边缘系统的信息的中继站,也是感觉传导通路的门控过滤器,参与注意力和信息的加工^[3]。前额叶与丘脑相互联系的丘脑前脚和皮质丘脑束走行于内囊前肢,这些促使我们更关注精神分裂症患者脑白质(内囊前肢)是否存在异常。就功能神经解剖学而言,内囊前肢包含两个边缘环路:内侧边缘环路(由海马结构、乳头体、丘脑前核和扣带回组成)和底外侧边缘环路(由眶额皮质、背内侧丘脑核、杏仁核和颞叶的前部相互连接),内囊前肢的结构缺陷可能导致这些环路的分裂和颞叶与前额叶间的功能联系中断(颞叶与前额叶的部分联系

也需要这些环路)^[1]。Lang等^[4]报道治疗前首发分裂症患者两侧内囊前肢的体积缩小,已说明在疾病的早期内囊前肢体积的异常就已经存在。

在自由水中,水分子的热运动(布朗运动)在所有方向均相同,一段时间后其运动轨迹位于球体内,这种扩散过程称各向同性(isotropic diffusion)。而在人体组织内,水分子的扩散运动受多种因素的影响,水分子的运动在各个方向不相等,水分子的运动轨迹处于椭球体内^[3,5],这种扩散过程称为各向异性(anisotropy diffusion)。反映扩散的各向异性特性,基于特征值的定量指标有FA、平均ADC和指数ADC等。

DTI已广泛应用于动物试验及临床研究,如模拟动物脑弥漫轴索损伤的DTI研究、正常婴儿的髓鞘发育、儿童脑白质病变、多发性硬化、脑中风、脑肿瘤、脑外伤及精神疾病等方面的研究;它不仅能发现常规

MRI 成像难以显示的病变,还可以对神经纤维的走向进行三维立体成像。

脑白质内水分子的扩散运动受神经纤维的宏观及超微结构的影响,如神经轴索的密度、细胞膜、神经纤维的超微结构(如细胞骨架)、水容量及髓鞘化的程度等因素的改变都将影响脑白质各向异性。

与 MRI 结构方面的研究不同,DTI 通过研究有方向性的组织水分子扩散运动的改变,评价其结构的完整性,从而提示白质纤维束的微观结构的改变。FA 值和 ADC 值分别代表水分子扩散的方向和程度。定量地测量、分析病例组和对照组的 FA 值和 ADC 值的差别,可以发现精神分裂症白质内水分子扩散运动的异常,FA 值减低,提示白质的微观结构异常。如近来一些 DTI 研究已报道弓状束、钩状束、胼胝体和扣带束等白质的 FA 值降低^[5-9]。Buchsbaum 等^[10]研究发现分裂症内囊前肢 FA 值降低,而另一些学者^[5,7,9]并没有发现内囊的 FA 异常。但需要指出这些研究中多数研究对象是经过治疗、病情稳定的慢性分裂症患者。过去对精神分裂症白质的研究结果不一致的原因之一可能是数据的获得和分析及后处理没有标准化;另外,性别、年龄、病程、样本量等及 DTI 检查时小兴趣区和信噪比低、采集的角度、梯度磁场和部分容积效应等因素都影响 FA 值和 ADC 值的测量。

本组研究对象选择病程在 5 年以下治疗前的男性精神分裂症患者,基本去除了性别和药物对实验结果的影响并采用小兴趣区法测量,发现分裂症的左侧内囊前肢 FA 值较对照组减低,说明轴索内水分子扩散的方向性降低,提示精神分裂症患者在疾病早期左侧内囊前肢轴索内限制水分子扩散的正常微观结构发生改变^[10];而平均扩散系数在 2 组间无显著差异,分析原因如下:①可能在精神分裂症的疾病早期微观结构的改变尚未引起扩散程度的改变;②可能由于样本量较少所致,还不足以发现扩散位移的差异,在今后进一步研究要扩大样本量。

总之,本研究第一次利用 DTI 兴趣区法测量男性未用药精神分裂症内囊前肢的扩散各向异性分数和平

均扩散系数,发现未用药男性精神分裂症患者在疾病早期左侧内囊前肢存在着水分子扩散异常,有助于加深对精神分裂症的一些临床症状和认知缺陷的认识和理解。今后,我们将进一步研究精神分裂症患者白质的微观结构改变是否存在着性别的差异等。

参考文献:

- [1] Zhou SY, Suzuki M, Hagino H, et al. Decreased Volume and Increased Asymmetry of the Anterior Limb of the Internal Capsule in Patients with Schizophrenia[J]. *Biol Psychia*, 2003, 54(4): 427-436.
- [2] Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, et al. White Matter Abnormalities in First Episode Schizophrenia or Schizoaffective Disorder: a Diffusion Tensor Imaging Study[J]. *Am J Psychia*, 2005, 162(3): 602-605.
- [3] Lang DJ, Khorrani B, Goghari VM, et al. Reduced Anterior Internal Capsule and Thalamic Volumes in First-episode Psychosis[J]. *Schizoph Res*, 2006, 87(1-3): 89-99.
- [4] Lang DJ, Kopala LC, Vidorpe RA, et al. An MRI Study of Basal Ganglia Volumes in First-episode Schizophrenia Patients Treated with Risperidone[J]. *Am J Psychia*, 2001, 158(4): 625-631.
- [5] Foong J, Maier M, Clark CA, et al. Neuropathological Abnormalities of the Corpus Callosum in Schizophrenia: a Diffusion Tensor Imaging Study[J]. *J Neurol Neurosurg Psychia*, 2000, 68(2): 242-244.
- [6] Kubicki M, Westin CF, Maier SE, et al. Uncinate Fasciculus Findings in Schizophrenia: a Magnetic Resonance Diffusion Tensor Imaging Study[J]. *Am J Psychia*, 2002, 159(5): 813-820.
- [7] Sun Z, Wang F, Cui L, et al. Abnormal Anterior Cingulum in Patients with Schizophrenia: a Diffusion Tensor Imaging Study[J]. *Neuroreport*, 2003, 14(14): 1833-1836.
- [8] Lim KO, Hedehus M, Moseley M, et al. Compromised White Matter Tract Integrity in Schizophrenia Inferred from Diffusion Tensor Imaging[J]. *Arch Gen Psychia*, 1999, 56(4): 367-374.
- [9] Agartz I AJ, Skare S. Abnormal Brain White Matter in Schizophrenia: A Diffusion Tensor Imaging Study[J]. *Neuroreport*, 2001, 12(10): 2251-2254.
- [10] Buchsbaum MS, Tang CY, Peled S, et al. MRI White Matter Diffusion Anisotropy and PET Metabolic Rate in Schizophrenia[J]. *Neuroreport*, 1998, 9(3): 425-430.

(收稿日期:2009-01-02 修回日期:2009-03-21)