

· 中枢神经影像学 ·

基于纤维束空间统计分析多参数 DTI 在遗忘型轻度认知障碍的应用

李亚迪, 董海波, 谢国民, 冯晓源, 何慧瑾

【摘要】 目的:采用基于纤维束空间统计分析(TBSS)的方法分析遗忘型轻度认知障碍(aMCI)患者 DTI 多参数图,以研究其全脑白质纤维束损害的特点以及可能的病理机制。**方法:**选取 29 例 aMCI 患者和 30 名正常老年人(正常对照组),对全脑进行 1.5T 磁共振 DTI 序列扫描。采用 FSL 软件对被试的 DTI 扫描数据进行预处理后对 aMCI 组、正常对照组的各向异性、平均弥散、轴向弥散、径向弥散图进行基于体素的全脑非参数统计学比较。**结果:**与正常对照组比较,aMCI 组的双侧皮质脊髓束、双侧扣带束中部、双侧胼胝体、左侧内囊前肢、左侧外囊、双侧下额枕束、左侧上纵束、左侧膝状体内视路、右侧钩束、右侧视放射出现 FA 值减低;胼胝体膝部及体部、左侧皮质脊髓束、左侧内囊前后肢、左侧外囊、左侧上纵束出现 MD 值增加;DR 值增高的区域与 FA 值类似;DA 图未发现异常;左侧白质改变多于右侧。aMCI 组全脑白质各参数图与简易智能精神状态检查量表(MMSE)评分没有相关性。**结论:**相对于正常老年人,aMCI 患者脑内多发纤维束出现损害,其 DTI 多参数图改变特点提示白质纤维束的损害可能主要是由退行性改变(retrogenesis)导致的。DTI 各参数图的变化可能无法反映患者总体认知功能障碍的严重程度,但这还需要进一步的大样本研究。

【关键词】 认知障碍;阿尔茨海默病;磁共振成像

【中图分类号】 R592; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2012)06-0598-05

Application of TBSS-based multiple DTI index analysis in amnesic MCI LI Ya-di, DONG Hai-bo, XIE Guo-ming, et al. Department of Radiology, Ningbo Medical Center Lihuili Hospital, Zhejiang 315040, P. R. China

【Abstract】 Objective: To evaluate the pattern of whole brain white matter (WM) fiber tracts impairment in patients with amnesic mild cognitive impairment (aMCI) by analyzing multiple DTI index using the tract-based spatial statistics procedure (TBSS). **Methods:** Twenty-nine cases of aMCI and 30 normal aging volunteers as control subjects were scanned with diffusion tensor imaging (DTI) using 1.5T MR system. Following the preprocessing of DTI data, fractional anisotropy (FA), mean diffusion, axial diffusion, radial diffusion maps were compared between aMCI group and control group using non-parametric analysis. **Results:** Compared to the control group, significant changes of DTI index in aMCI group included: FA reduction in corticospinal tracts, middle part of cingulum, corpus callosum, inferior fronto-occipital fasciculi, left anterior part of internal capsule, left external capsule, left superior longitudinal fasciculus, left geniculate body, right optic radiation and uncinata fasciculus; MD increase in corpus callosum, left corticospinal tract, left internal and external capsule, left superior longitudinal fasciculus was observed. The distribution of white matter tract with DR increase in aMCI group was similar with that of FA. No areas with DA changes were found in aMCI group. There is more white matter impairment in left hemisphere than that in the right. No significant correlation between DTI index in aMCI groups and mini-mental state examination (MMSE) scores was detected. **Conclusion:** Compared to the normal aged, multiple WM fiber tracts were damaged in aMCI patients. The pattern of WM fiber tracts impairment may indicate retrogenesis as the main cause. DTI index can hardly reflect the severity of cognitive function damage in aMCI, which requires a further large-sample study.

【Key words】 Cognition disorders; Alzheimer's disease; Magnetic resonance imaging

遗忘型轻度认知障碍(amnesic-type mild cognitive impairment, aMCI)患者是阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)的高危人群,尤其是携带 APOE4/4 等位基因的 aMCI 患者更有可能发展为 AD,已受到越来越多的关注。研究已经发现在 AD 早期阶段除了出现脑灰质的萎缩,还存在大量的白质异常改变^[1]。

磁共振 DTI 技术通过测量脑白质束各向异性分数(FA)值就可以在体观察成像体素水平脑白质束的完整性与方向性。但是影响 FA 值的因素较多,包括髓鞘化程度、轴索密度、轴索细胞膜完整性、轴索直径以及纤维束在体素水平的方向性的连贯性。研究者若想进一步了解白质纤维束改变的病理机制,有必要对 DTI 扫描所得数据进行多参数分析。这些参数还包括平均扩散率(mean diffusivity, MD)、径向扩散率(radial diffusivity, DR)、轴向扩散率(axial diffusivity, DA)。本研究旨在利用纤维束空间统计学(tract-

作者单位:315040 浙江,宁波市医疗中心李惠利医院放射科(李亚迪、董海波),神经内科(谢国民);200030 上海,复旦大学华山医院放射科(冯晓源、何慧瑾)

作者简介:李亚迪(1979-),男,江苏苏州人,博士,主治医师,主要从事影像诊断及神经影像研究工作。

基金项目:宁波市社会发展科研项目(2011C50012)

based spatial statistics procedure, TBSS)的分析方法研究 aMCI 患者相对于正常老年对照的 DTI 多参数 (FA、MD、DR、DA)图改变特点,并与 aMCI 患者灰、白质萎缩特点进行综合分析。

材料与方 法

1. 研究对象

aMCI 患者组:2010 年 1 月—2010 年 11 月宁波市医疗中心李惠利医院神经内科“老年记忆障碍”专病门诊就诊的 29 例病例,其中男 15 例,女 14 例,年龄 50~85 岁,教育程度均初中毕业及以上。所有患者均符合以下诊断标准^[2]:①有记忆减退主诉;②有记忆减退的客观证据,表现为听觉词语记忆测验的延迟回忆得分 \leq 正常老人的均数-1.5 个标准差,在本研究中为 12 个词语学习 3 次后间隔 30min 回忆的词语数(即延迟回忆得分)均 \leq 4 分;③其余认知功能相对正常,在本研究中为 MMSE 总分 \geq 24 分;④日常活动能力无显著缺损;⑤非痴呆,不符合 DSM-IV 和 NINDS 系统有关痴呆的诊断标准;⑥无任何精神或神经病史;MRI 检查发现除了脑萎缩和深部白质少量 T₂WI 高信号(最大直径 $<$ 1 cm)外,无其它异常改变。

健康老年对照组:从社区招募正常老年志愿者 30 例,其中男 16 例,女 14 例,年龄 50~78 岁,教育程度均初中毕业及以上。所有志愿者均符合以下诊断标准:①有独立的行为能力且神经检查正常;②无任何精神或神经病史;③MRI 除了脑萎缩和深部白质少量 T₂WI 高信号(最大直径 $<$ 1 cm)外,无其它异常改变;④MMSE 评分 \geq 28 分。

所有被试者体内均无金属植入物或没有 MRI 检查禁忌证,自愿参加并签署知情同意书。

2. 磁共振成像

所有扫描均使用 GE 公司生产的 Signa Excite 1.5T 磁共振成像系统,8 通道头颅线圈。先行常规扫描,包括 SE T₁WI 和快速 SE T₂WI 横轴面及矢状面扫描,以排除颅脑其它器质性病变。DTI 扫描以前后联合的连线作为扫描基线,行斜轴面扫描,使用单次激发自旋回波的平面回波成像序列(spin echo echo-planar imaging, SE-EPI), TR 8000 ms, TE 88 ms,视野 24 cm \times 24 cm,矩阵 128 \times 128,激励次数 1。扫描范围从颅顶至枕骨大孔,层厚 4 mm,无间隔连续扫描。b 值分别为 0 和 1000 s/mm²,在 15 个不同的非线性方向上施加弥散敏感梯度。

3. 数据分析

数据分析过程基本采用软件 FSL 4.1.6 内 TBSS 的标准流程,步骤如下:①所有被试的 DTI 原始 DICOM 数据转换成 Nifti 格式;②对数据进行电涡流校

正(eddy current correction);③去除头皮及颅骨;④经 DTIFIT 工具计算出各 DTI 参数(FA、MD、DR、DA)图;⑤所有被试的 FA 图经非线性配准到标准模板 FMRIB58_FA;⑥将所有被试配准后得到的 FA 图平均化,生成平均 FA 纤维束骨架(skeleton)图,该图中的线条代表各个纤维束的中线;⑦所有被试配准后的 FA 图投射到该平均 FA 纤维束骨架内生成各自的 FA 骨架;⑧对 aMCI 与正常老年对照组的 FA 骨架进行基于体素的全脑非参数统计比较(randomize),排列(permutation)值设为 5000, $P<$ 0.05,在 randomize 命令中内加入了无阈值簇增强(threshold-free cluster enhancement, TFCE)选项以校正多重比较中 I 类错误;⑨将所有被试各自的 FA 图非线性配准曲力场(warp field)加到其余各参数(MD、DR、DA)图上,生成各自的配准后的参数图,并将之投射到平均 FA 纤维束骨架上,再进行与步骤 8 相同的两组间比较;⑩将 aMCI 组所有被试的 MMSE 评分作为自变量,FA、MD、DR、DA 值分别作为因变量,进行回归分析(randomize, $P<$ 0.05, TFCE),以找到与 MMSE 评分变化相关的白质区域;⑪各参数图两组间比较结果通过 FSLView 工具叠加到 FMRIB58_FA 模板上,采用 FSL 自带的白质纤维束图谱对有统计学意义的差异区进行识别。

结 果

两组被试年龄、性别、教育程度、MMSE 评分信息见表 1,年龄、性别及教育程度无组间差异,两组间 MMSE 差异有显著性意义。

表 1 两组被试者一般资料比较

组别	aMCI 组	正常对照组	统计量	P 值
例数	33	31		
年龄(岁)	73.1 \pm 7.4	71.6 \pm 9.2	$t=0.75$	>0.05
性别			$\chi^2=1.33$	>0.05
男	17	16		
女	16	15		
教育程度(年)	11.68 \pm 3.51	13.10 \pm 2.87	$t=1.54$	>0.05
MMSE 评分	26.9 \pm 2.0	29.5 \pm 0.8	$t=5.70$	<0.05

注:aMCI 为遗忘型轻度认知障碍;MMSE 为简易智能精神状态检查量表。

aMCI 较正常对照组 FA 值减低的纤维束(表 2、图 1)主要包括双侧皮质脊髓束(部分位于双侧内囊后肢内)、左侧内囊前肢(主要是上额枕束)、双侧扣带束中部、双侧胼胝体全长(多位于膝部及体部)、左侧外囊(含下额枕束、钩束)、双侧下额枕束、右侧钩束、左侧上纵束、左侧膝状体内视路、右侧视放射。左侧白质改变明显多于右侧,右侧视放射除外。

aMCI 组 MD 值明显增高的纤维束(表 3、图 2)主要包括:胼胝体膝部及体部、左侧皮质脊髓束、左侧内

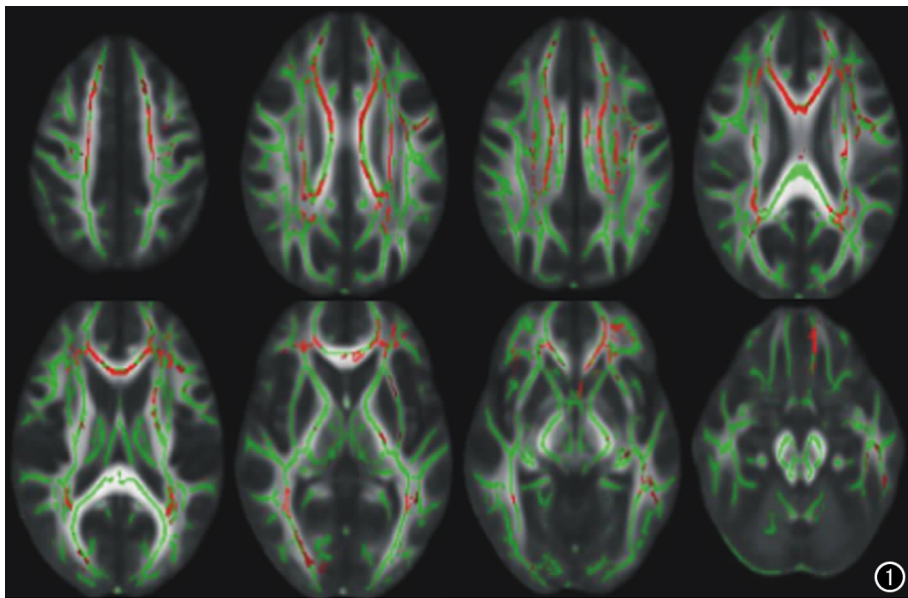


图1 aMCI组相对于正常对照组FA值减低的纤维束(红色),具体见表2。绿色为平均FA纤维束骨架。

囊前后肢、左侧外囊、左侧上纵束。

表2 2组相比FA值减低的白质纤维束分布

纤维束	FA值减低区 体积(体素)	峰值体素 坐标(体素)	P值
左侧皮质脊髓束	361	113 108 106	0.006
右侧皮质脊髓束	257	68 108 115	0.008
左侧上额枕束	107	65 146 88	0.006
右侧上额枕束	89	113 152 83	0.004
左侧扣带束	371	99 134 97	0.006
右侧扣带束	346	78 143 91	0.006
胼胝体	3549	91 144 91	0.004
左侧钩束	822	112 161 74	0.004
右侧钩束	181	67 160 72	0.006
左侧下额枕束	862	112 162 74	0.004
右侧下额枕束	319	65 158 80	0.006
左侧上纵束	295	113 125 101	0.004
左侧视放射	1306	126 90 72	0.012
右侧视放射	1369	61 63 82	0.012

表3 2组相比MD值增高的白质纤维束分布

纤维束	MD值增高区 体积(体素)	峰值体素 坐标(体素)	P值
左侧皮质脊髓束	334	114 108 97	0.006
左侧下额枕束	646	114 150 78	0.005
左侧钩束	550	114 155 77	0.007
左侧上纵束	500	120 120 95	0.004
胼胝体	2123	100 139 93	0.006

aMCI组未发现DA值明显减低或增高的纤维束。aMCI组DR值明显增高的纤维束(表4、图3)与FA图相仿,但胼胝体体部及压部FA值减低区多于DR值增高区,右侧扣带束中部未发现DR值增高区,左侧外囊及右侧上纵束、下额枕束DR值增高区则大于FA值减低区。

aMCI组未发现FA值明显增高的纤维束,亦未发现MD值及DR值明显减低的纤维束。

回归分析未发现FA、MD、DR、DA值与MMSE评分相关的白质区域。

讨论

1. DTI参数图分析方法

已有的对DTI参数图进行组间比较的分析方法主要有基于感兴趣区(region of interest, ROI)的分析方法及基于体素的分析方法(voxel-based analysis, VBA)。ROI分析中ROI的位置及大小的选择是主观的,缺乏明确统一的标准,可重复性较差,不利于不同研究者之间进行比较。VBA方法虽然能够较客观地对全脑DTI参数图进行自动分析,但是仍然存在一些问题,侧脑室大小不同会导致标

化不准确,高斯平滑核的大小不同也会影响分析结果^[3]。TBSS在标化过程中采用了非线性配准方法,并将单个体内纤维束的FA值投射到平均的FA纤维束骨架模板上,则能较好的克服VBA中的标化问题,此外TBSS也不需要高斯平滑^[3]。

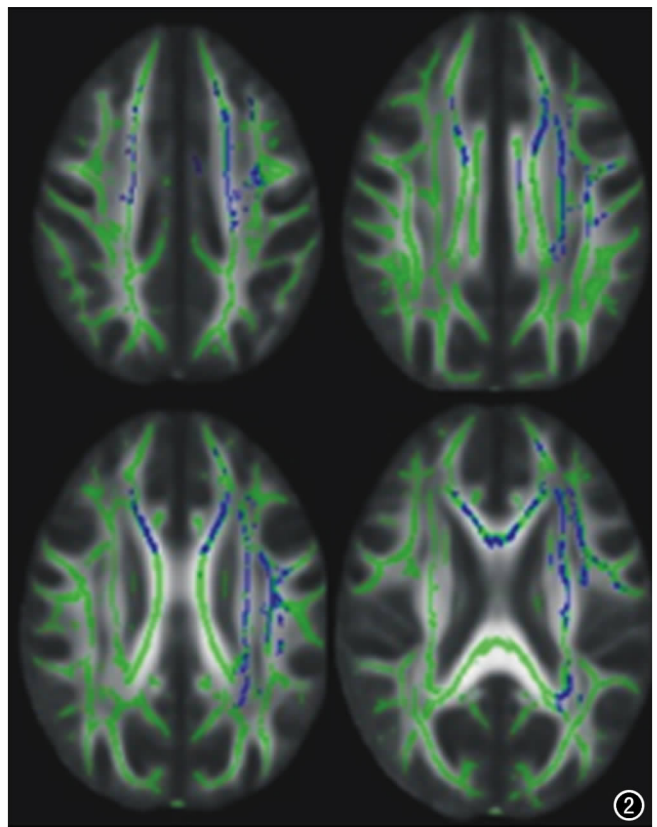


图2 aMCI组相对于正常对照组MD值增高的纤维束(蓝色),具体见表3。绿色为平均FA纤维束骨架。

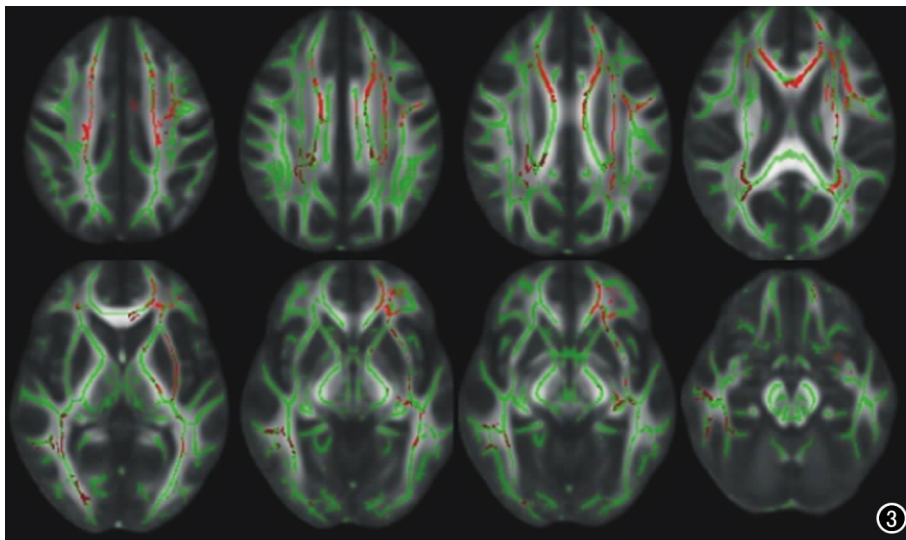


图3 aMCI组相对于正常对照组DR值增高的纤维束(红色),具体见表4。绿色为平均FA纤维束骨架。

表4 aMCI组与正常老年组相比DR值增高的白质纤维束分布

纤维束	DR值增高区 体积(体素)	峰值体素 坐标(体素)	P值
左侧皮质脊髓束	345	113 107 99	0.003
右侧皮质脊髓束	232	68 104 113	0.004
左侧上额枕束	90	66 133 95	0.004
右侧上额枕束	80	112 140 87	0.003
左侧扣带束	346	99 135 95	0.003
胼胝体	3224	89 118 91	0.003
左侧钩束	1773	114 155 74	0.003
右侧钩束	61	63 160 78	0.005
左侧下额枕束	2813	117 133 76	0.003
右侧下额枕束	1541	59 83 82	0.003
左侧上纵束	276	121 115 93	0.003
右侧上纵束	287	50 87 80	0.003
左侧视放射	935	123 87 76	0.006
右侧视放射	1103	55 75 77	0.008

2. DTI各参数图意义

FA值反映的是水分子各向异性成分占整个弥散张量的比例,间接反映了白质纤维束的完整性。MD值反映的是分子整体的弥散水平和弥散阻力的整体情况。MD值增加提示细胞退行性改变导致的细胞膜密度减低,水分子弥散增加。其只表示弥散程度的大小,而与弥散的方向无关。DA值反映的是与轴索平行方向上的弥散情况,而DR值反映的是与轴索垂直方向上的弥散状况。DA值减低可能与轴索丢失有关。DR值增加则可能意味着退行性改变(retrogenesis)导致的髓鞘的完整性破坏,这种病理机制使得晚髓鞘化的纤维束(如额叶纤维束、胼胝体膝部)较早髓鞘化的纤维束(如胼胝体的压部)先受到损害^[4]。此外,DR值增加也可能是远处病变的继发结果^[5]。Sun等^[6]在动物缺血模型中发现DA值减低伴随DR值增加反映了wallerian变性这一病理过程。

3. aMCI脑白质纤维束改变特点

扣带束是扣带回与其他脑灰质结构之间的联系纤维,也是一个多突触通路(polysynaptic pathway)^[7]中一条重要的白质纤维,该通路包括海马、海马旁回、丘脑前核、扣带回前部等灰质结构,与情节记忆功能关系密切,而情节记忆的障碍是MCI最早期也是最明显的神经心理症状。本研究发现aMCI患者组双侧扣带束中部FA值减低、左侧扣带束中部DR值增高,提示该通路的纤维连接已经受累,但未发现Vidar等^[5]报道的扣带束后部的异常。

本研究中aMCI双侧皮质脊髓束出现FA值减低、DR值增高,左侧皮质脊髓束则出现MD值增高。

皮质脊髓束的异常会导致肢体运动功能的障碍。有VBA分析^[8]也发现轻度AD患者双侧内囊FA值减低,提示皮质脊髓束受到了累及。虽然一般认为运动功能障碍是AD晚期才会出现的症状,但有文献^[9]报道在MCI期、轻度AD期病人即可出现运动功能的异常。此外,本研究中aMCI组左侧膝状体内视路、右侧视放射均出现了FA值减低、DR值增加,提示aMCI患者视觉功能受到了损害。李延峰等^[10]通过神经心理学测验已经发现MCI患者视觉功能的障碍。因此,aMCI患者中皮质脊髓束的损伤与运动功能障碍的相关性、视路中哪一部分纤维束的改变与视觉功能障碍相关仍需要进一步研究。

上纵束为人脑中最大的联络纤维,分成SLFI、SLFII、SLFIII、AFv 4个部分。本研究中上纵束受损部分主要位于SLFII,与Medina等^[11]报道的一致。该纤维束将与视空间相关的信息由顶叶传递至前额皮质,其损害提示aMCI患者空间工作记忆可能已经受损。

生化研究发现AD患者纤维束髓鞘变化可能继发于灰质的萎缩后的wallerian变性。但是,白质的退行性改变在早期无灰质异常的AD患者中已经发现。本研究中aMCI组较正常对照组多发纤维束FA值减低、DR值增加,而DA值未出现异常,提示aMCI阶段患者脑白质的损害多是由退行性改变导致的。此外,胼胝体损害主要位于前部,而压部明显损害较少,也符合前述退行性改变易损害晚髓鞘化纤维束之特点。

本研究发现左侧FA值减低区与MD值增加区多于右侧,Stricker等^[4]与Damoiseaux等^[12]在AD患者中也发现这一不对称现象。这一发现提示左侧脑半球

的白质更易受到损害。这可能与本研究被试均为右利手有关。

本研究中 FA 值减低的区域通常伴有 MD 值与 DR 值的增高,但 FA 值减低的区域大于 MD 值增高的区域,提示 MD 值反映白质纤维束损害的能力可能不如 FA 值,这与 Bosch 等^[13] 研究结果不一致,可能与样本不同有关。FA 值减低区与 DR 值增高区也存在不一致的情况,如胼胝体体部及压部 FA 值减低区多于 DR 值增高区,右侧扣带束中部未发现 DR 值增高区,可能 aMCI 阶段除了退行性改变还有其他病理机制导致了白质纤维束的损害。此外,左侧外囊及右侧上纵束、下额枕束 DR 值增高区大于 FA 值减低区, Bosch 等^[13] 研究中也发现这一现象,其病理机制仍需要进一步的研究。

本研究中回归分析未发现 aMCI 组患者脑白质中有区域的 FA、MD、DR、DA 值与 MMSE 评分存在相关性,研究者认为脑白质 DTI 参数图的变化可能无法反映患者认知功能障碍的严重程度,但不排除样本量比较小等原因。关于 FA 值与 MMSE 评分的相关性,不同的研究结果差异较大, Naggaraa 等^[14] 在患者额叶、颞叶、顶叶、枕叶、胼胝体设定 ROI,未发现 FA 值与 MMSE 评分有相关性,而廖晶等^[15] 发现患者额叶、颞叶、顶叶、海马旁回、后扣带回、半卵圆中心的 FA 值与 MMSE 评分呈正相关。

本研究采用 TBSS 的方法对被试 DTI 多参数图进行基于体素的全脑白质分析,其较基于 ROI 及 VBA 方法结果更加准确,可重复性更高。但是 DTI 扫描的采集层厚仍然较厚(4mm),使得参数图的纵向分辨率较低。总之,进一步增加样本量,采用前瞻性研究及更为优化的成像方法,将会更加有助于对 aMCI 与 AD 患者脑白质的病变研究。

参考文献:

[1] Han X. Potential mechanisms contributing to sulfatide depletion at the earliest clinically recognizable stage of Alzheimer's disease: a tale of shotgun lipidomics[J]. *J Neurochem*, 2007, 103(Suppl 1): 171-179.

[2] Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome[J]. *Arch Neurology*, 1999, 56(6): 303-308.

[3] Jones DK, Chitnis XA, Job D, et al. What happens when nine different group analyze the same DT-MRI data set using voxel-based methods[J]. *Proc Int Soc Magn Reson Med*, 2007, 15(1): 74.

[4] Stricker NH, Schweinsburg BC, Delano-Wood LW, et al. Decreased white matter integrity in late-myelinating fiber pathways in Alzheimer's disease supports retrogenesis[J]. *Neuroimage*, 2009, 45(1): 10-16.

[5] Vidar S, Atle B, Anders MF, et al. Cingulum fiber diffusivity and CSF T-tau in patients with subjective and mild cognitive impairment[J]. *Neurobiol Aging*, 2011, 32(4): 581-589.

[6] Sun SW, Liang HF, Cross AH, et al. Evolving Wallerian degeneration after transient retinal ischemia in mice characterized by diffusion tensor imaging[J]. *Neuroimage*, 40 (1): 1-10.

[7] Paola MD, Macaluso E, Carlesimo GA, et al. Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study[J]. *J Neurology*, 2007, 254(6): 774-781.

[8] Xie S, Xiao JX, Gong GL, et al. Voxel-based detection of white matter abnormalities in mild Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2006, 66(12): 1845-1849.

[9] Pettersson AF, Olsson E, Wahlund LO. Motor function in subjects with mild cognitive impairment and early Alzheimer's disease[J]. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2005, 19(5-6): 299-304.

[10] 李延峰, 张俊保. 帕金森病与轻度认知功能障碍患者视觉相关认知功能检查[J]. *中国神经免疫学和神经病学杂志*, 2008, 15(3): 209-217.

[11] Medina D, Leyla de Toledo-Morrell, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: A diffusion tensor imaging study[J]. *Neurobiol Aging*, 2006, 27(5): 663-672.

[12] Damoiseaux JS, Smith SM, Witter MP, et al. White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease[J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(4): 1051-1059.

[13] B Bosch, Eider M, Arenaza-Urquijob, et al. Multiple DTI index analysis in normal aging, amnesic MCI and AD. Relationship with neuropsychological performance[J]. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1): 61-74.

[14] Naggaraa O, Oppenheima C, Rieub D, et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer's disease[J]. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2006, 146(3): 243-249.

[15] 廖晶, 袁慧书, 朱明, 等. 轻度认知功能障碍及阿尔茨海默病脑白质的 MR 扩散张量成像研究[J]. *中华放射学杂志*, 2009, 43(5): 490-494.

(收稿日期: 2011-06-14 修回日期: 2012-02-27)