・中枢神经影像学・ DTT及VBM联合评价精神发育迟滞患者脑白质变化

成丽娜,汪文胜,温金峰,欧阳兵,黄泽春,李松涛

【摘要】目的:联合使用扩散张量纤维束示踪成像(DTT)及基于体素的形态分析法(VBM),探讨精神发育迟滞 (MR)患者的脑白质变化。方法:精神发育迟滞患者 16 例及同龄健康志愿者 16 例(对照组),均行 MR 3D-T₁WI 及 DTI 扫描,采用 VBM 方法比较患者组与对照组中脑白质体积的差异。同时使用 DTT 重建特定脑白质纤维束,比较患者组与 对照组中白质纤维束的 FA 值、ADC 值、数量和长度的差异。结果:与正常对照组比较,MR 患者的脑白质体积总量减少 (t=2.457,P<0.01),和带束、下额枕束的 FA 值降低(t=-2.561,-2.92,P=0.013,0.005),胼胝体束、下额枕束、皮质 脊髓束和扣带束的 ADC 值增高(t=3.039,2.524,2.483,2.292,P=0.006,0.016,0.016和0.025),皮质脊髓束、胼胝体束 的数量减少(t=-2.195,-2.385,P=0.033,0.024),胼胝体束、皮质脊髓束、扣带束长度减小(t=-2.146,-2.364,-2.048,P=0.040,0.021,0.045),差异均有统计学意义(P<0.05)。结论:DTT 及 VBM 方法均可发现精神发育迟滞患 者脑白质异常变化,两者联合使用对精神发育迟滞的评估有重要价值。

【关键词】 精神发育迟滞;磁共振成像;扩散张量成像;基于体素的形态学分析;脑白质 【中图分类号】R445.2;R749.93 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2015)08-0806-05 DOI:10.13609/j. cnki.1000-0313.2015.08.002

A study of white matter in mental retardation patients by combining diffusion tensor tractography and voxel-based morphometry CHENG Li-na, WANG Wen-sheng, WEN Jin-feng, et al. Department of Radiology, Guangdong 999 Brain Hospital, Guangzhou 510510, P. R. China

[Abstract] Objective: To investigate abnormalities of cerebral white matter in patient with mental retardation by using diffusion tensor tractography (DTT) and voxel-based morphometry (VBM). Methods: Three dimensional T_1 WI and diffusion tensor imaging were performed both from 16 patients and 16 age and gender matched healthy controls using 1.5T MR scanner (Philips). The data were processed with DTT and VBM, including the whole brain white matter analysis and some special white matter fibers. Results: The whole white matter volume decreased in patients when compard with that in healthy controls (t=2, 457, P<0, 01). Compared with healthy controls, the FA value in cingulate fasciculus and fronto-occipital fasciculus, corticospinal tracts and cingulate fasciculus statistically significantly decreased (t=-2, 561 and -2, 92, P=0, 013 and 0, 005), the ADC value in corpus callosum, fronto-occipital fasciculus, corticospinal tracts and cingulate fasciculus statistically significantly decreased (t=-2, 195 and -2, 385, P=0, 033 and 0, 024, respectively), and the virtual fiber lengths of corpus callosum, corticospinal tracts and cingulate fasciculus were significantly decreased (t=-2, 146, -2, 364 and -2, 048, P=0, 04, 0, 021 and 0, 045). Conclusion; Both DTT and VBM can measure the changes of white matter in mental retardation patients. Combination of DTT and VBM is a sensitive method to display and evaluate alteration of white matter in mental retardation.

(Key words) Mental retardation; Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging; Voxel-based morphometry; White matter

精神发育迟滞(mental retardation,MR)又称精神 发育不全,是一种可由多种原因引起的脑发育障碍所 致的综合征,以智力低下和社会适应困难为主要特征, 可伴有某种精神或躯体疾病^[1]。目前精神发育迟滞的 诊断主要依靠临床表现,结合详细的养育史和家庭环 境、社会环境等因素,并参考正常儿童发育标准进行综 合判断。磁共振成像的应用提高了对精神发育迟滞病 因诊断的准确性,但是临床上部分患者在常规 MRI 检 查中为阴性表现。脑白质纤维发育成熟是儿童期脑发 育成熟很重要的一部分,白质纤维发育受阻则导致相 关功能低下。根据精神发育迟滞患者的临床表现,可 推测出其脑部病变应累及语言、运动、智力等多种功能 相对应的脑区,也可能为白质部分联络、投射或连合纤 维束的损伤^[2]。磁共振扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)能够获得反映组织内水分扩散运动 幅度和各向异性的指标,如表观扩散系数(apparent diffusion coefficient,ADC)、各向异性分数(fractional anisotropy,FA)。DTI可显示新生儿大脑灰质和白质 超微结构的演变过程,观察不同脑白质区随年龄变化 的发育差异^[3-5]。基于以上特性,在DTI 基础上发展

作者单位:510510 广东,广东三九脑科医院影像中心 作者简介:成丽娜(1982-),女,山西太原人,硕士学位,中级职称,

主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

通讯作者:汪文胜, E-mail: wws161616@ sina. com

的扩散张量纤维束示踪成像(diffusion tensor tractography,DTT)可以在活体上直观、无创地对脑白质纤 维束的形态结构完整性和功能等进行研究。基于体素 的形态分析法(voxel-based morphometry,VBM)是一 种以体素为基本单位对全脑进行分析比较的一种形态 学研究方法,它可以单独将脑白质分割后定量地分析 脑白质容积。本文通过联合运用 DTT 和 VBM 方法 来分析精神发育迟滞患者脑白质的情况。

材料与方法

1. 研究对象

研究对象纳入标准:按照《中国精神疾病分类与诊断标准(第三版》(CCMD-3)中精神发育迟滞诊断标准 入组,16 例精神发育迟滞患者的常规 MRI 平扫图像 均经 2 位放射科主治医师分别阅片,均未发现明显异 常。排除标准:影像学检查不能配合者,并排除其他精 神及神经疾患。2013-2014 年在本院确诊的精神发 育迟滞患者共16 例,并选择年龄和性别与患者组相匹 配的16 例健康志愿者作为对照组。患者组中男12 例,女4 例,年龄 6~17 岁,平均(9.53±2.42)岁,均为 右利手;对照组中男13 例,女3 例,年龄 6~18 岁,平 均(10.87±3.67)岁,均为右利手。本研究经本院医学 伦理委员会批准,所有患儿及家长均自愿参加本研究 并签署知情同意书。

2. 扫描方法

使用 Philips Gyroscan Inetra 1.5T 磁共振成像系 统,标准八通道相控阵头部线圈。患者取仰卧位,以胼 胝体前后联合连线(AC-PC 线)为基准,扫描范围覆盖 全脑。受试者均行 3D-FFE T₁WI及 DTI 检查。3D-FFE 序列 T₁WI:TR 7.5 ms,TE 3.5 ms,矩阵 240× 240,激励次数 1,视野 24 cm×24 cm。DTI 图像采用 单次激发双自旋回波 EPI 序列:TR 9512 ms,TE 82 ms,矩阵 128×128,激励次数 3,视野 24 cm× 24 cm,层厚 2 mm,间隔 0 mm,回波因子 59,b 值取 0 和 800 s/mm²,在 15 个非线性方向上施加梯度磁场。

3. 数据处理及分析

VBM:在 Matlab2013a 及 Statistical Parametric Mapping SPM8 软件环境中,采用优化 VBM 法。主 要步骤如下:①预处理。将 T₁WI 图像标准化到自定 义全脑模板,因本组受试者均为 18 岁以下未成年人, 故自定义全脑模板使用 Template-O-Matic (TOM8) Toolbox 组件^[6],选择年龄、性别等相匹配的标准模板 (Age=10.7308)。分割出白质(white matler,WM); 随后检查分割和标准化的质量,并对预处理好的组织 图像采用 $8 \times 8 \times 8$ 高斯核进行平滑。②统计分析通过 Specify 2nd Level 模块应用配对 t 检验模型 对受试者 脑白质体积进行统计分析。采用 Estimate 模块定义 评估模型,Results 模块观测结果,可获得脑白质分析 后每个簇(Cluster)中T值最大的体素在 MNI 空间的 坐标值,利用 xjVIEW 将具有统计学意义的簇叠加于 高分辨力 avg152 T1 模板上生成伪彩图,显示方式包 括横轴面切层显示及表面显示。在 aal 模板中分析精 神发育迟滞患者白质萎缩的具体脑区。

DTT 扫描:将原始 DTI 数据传输至工作站,采用 Fiber tracking 软件进行后处理,使用种子纤维示踪 法进行感兴趣白质纤维束重建。选取观察和分析的脑 白质纤维束包括皮质脊髓束、扣带束、胼胝体束和下额 枕束。重建时选择两个感兴趣区(ROI)作为种子进行 定向示踪,排除不同时经过这两个区域的纤维束,种子 区域的选择应以包括上述白质纤维束在 FA 伪彩图上 结构最大的层面为宜(图 1),两个种子 ROI 具体选择 依次为皮质脊髓束(脑桥、内囊后肢)、扣带束(扣带回 中部、扣带回后部)、胼胝体束(胼胝体矢状断面两层)、 下额枕束(一侧侧脑室前角旁及后角旁)。重建 后自动 获得各个白质纤维束的 FA 值、ADC 值、数目和长度。

4. 统计学分析

对脑白质体积的分析采用 SPM8 自带统计软件 包进行统计分析(P<0.01),阈值定为 10 个体素,凡 在阈值以上的脑区代表有统计学意义,即 10 个以上连 续一体的体素的高亮区视为两组间有显著差异的脑 区,得到统计差异图。对感兴趣脑白质纤维束的统计 分析采用 SPSS 17.0 软件。计量数据用均数±标准差 表示。对 2 组中感兴趣白质纤维束 FA 值、ADC 值、 数目和长度的比较采用独立样本 *t* 检验。*P*<0.05 为 差异有统计学意义。

结 果

精神发育迟滞患者全脑脑白质体积与对照组比较 明显减少,差异有统计学意义(t=2.457,P<0.01); 体积明显减少的脑白质主要分布于左侧楔前叶、左侧 顶上回、左侧顶下缘角回、右侧角回、右侧枕中回、右侧 额中回、双侧颞下回和左侧中央前回(表 1,图 2)。

表1 精神发育迟滞组与正常对照组比较脑白质体积减少的脑区

体素	脑区(aal)	MNI 坐标			1 /ts	口店
		x	у	Z	t 1	PL
243	楔前叶(左侧)	-15.0-	-66.0	49.5	4.95	0.000
237	顶上回(左侧)	-15.0-	-66.0	49.5	4.95	0.000
102	顶下缘角回(左侧)	-48.0-	-34.5	42.0	3.44	0.001
59	角回(右侧)	37.5 -	-67.5	37.5	3.65	0.000
50	枕中回(右侧)	37.5 -	-67.5	37.5	3.65	0.000
42	额中回 右侧)	37.5	19.5	46.5	3.24	0.001
33	颞下回(右侧)	45.0 -	-55.5	-15.0	3.29	0.001
30	中央前回(左侧)	-33.0	1.50	45.0	2.75	0.005
22	颞下回(左侧)	-51.0-	- 58. 5	-7.5	2.73	0.005

注:采用非校正法,P<0.01,体素阈值K>10。



图 1 利用种子纤维示踪法重建白质纤维束 ROI 选择示意图。a)皮质脊髓束 ROI 选择横轴面脑桥、内囊后肢区域(箭);b) 扣带束 ROI 选择冠状面扣带回中部、扣带回后部区域(箭);c) 胼胝体束 ROI 选择胼胝体矢状面两层(箭);d) 下额枕束 ROI 选择一侧侧脑室前角旁及后角旁区域(箭)。

DTT 显示精神发育迟滞患者的胼胝体束、额枕 束、皮质脊髓束和扣带束中可见一条或多条白质纤维 束异常(图 3),表现为 FA 值减低,ADC 值增高,纤维 数量减少,长度变短(表 2);与对照组比较,MR 患者的皮质脊髓束、胼胝体束中白质纤维数量 显著减少(t = -2.195、-2.385,P = 0.033、 0.024),扣带束、额枕束 FA 值明显降低(t = -2.561、-2.920,P = 0.013、0.005),胼胝体 束、额枕束、皮质脊髓束和扣带束 ADC 值均增 高(t = 3.039、2.524、2.483和 2.292,P = 0.006、0.016、0.016和 0.025),胼胝体束、皮质 脊髓束、扣带束的长度明显缩短(t = -2.146、-2.364和 -2.048,P = 0.040、0.021和 0.045),差异均有统计学意义(P < 0.05)。

讨 论

本研究中通过联合应用 DTT 和 VBM 法 进行分析和观察,发现精神发育迟滞患者全脑 白质体积较正常对照组明显减少,且体积减少 的脑白质分布于多个脑叶,以顶叶(左侧楔前 叶、左侧顶上回、左侧顶下缘角回及右侧角回) 相对显著。其中楔前叶及顶上回均属于顶上

区,其与定位感觉、运动方向感觉和工作空间 记忆等功能有密切关系^[7];顶下缘角回及角回属于顶 下区,可产生与语言相关的大脑高级功能障碍。同时

表 2 患者组合对照组中各神经纤维束的测量结果

指标	皮质脊髓束		扣带束		胼胝体束		额枕束	
	患者组	对照组	患者组	对照组	患者组	对照组	患者组	对照组
FA 值	0.535±0.018	0.542 ± 0.029	0.428±0.022*	0.447±0.034	0.483±0.031	0.497±0.022	0.453±0.025*	0.473 ± 0.028
ADC 值($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0.866±0.028*	0.848 ± 0.028	0.866±0.036*	0.845 ± 0.034	0.997±0.065*	0.941 ± 0.031	0.893±0.050*	0.869 ± 0.021
数量	145.718±115.956*	228.937 ± 180.413	878.000±398.277	1055.000 ± 436.979	1998.000±526.258*2	2381.250±369.103	399.590±258.795	459.500 ± 407.356
长度(mm)	112,220±15,227*	122.400±19.001	62.431±11.573*	68.505±12.147	73.376±9.277*	80.704±10.019	119.175 ± 16.928	126.472 ± 19.524

注:* P<0.05,差异有统计学意义。



图 2 将患者组脑白质体积明显小于健康对照组的区域以伪彩色叠加于 T₁ 模板图像上,可见精神发育迟滞的患者脑白质体积 减少的区域主要位于侧楔前叶、左侧顶上回(箭),其次是左侧顶下缘角回、右侧角回(体素>50)等。



图 3 男,8岁,精神发育迟滞患者 DTT 伪彩图。a) 胼胝体束部分中断、缺如 (箭);b) 右侧扣带束细小(箭);c) 左侧皮质脊髓束稀疏细小(箭);d) 双侧下额 枕束稀疏、细小。

上述脑区的改变都以左侧更明显,考虑与优势半球的 因素有关,并在一定程度上反映了精神发育迟滞患者 多出现语言、操作等功能表现不佳所可能存在的损伤 机制。双侧颞下回脑白质体积减少,会对面部认知产 生影响。另外,可见额中回、枕中回等区域的脑白质改 变,额中回是视运动语言中枢及双眼同向运动中枢,而 枕中回参与视觉中枢,上述改变提示精神发育迟滞患 者的语言和视觉中枢在发育过程中可能存在迟缓。左 侧中央前回的脑白质体积减少,仍考虑为存在优势半 球的因素,同时表明影响运动功能发育的可能原因。

脑白质中主要有三大类白质纤维:①联络纤维是 连接一侧的大脑半球不同部位(叶与叶、回与回等)皮 质的神经纤维,其中长联络纤维连接一侧大脑半球的 各叶,神经纤维多聚集成束;②投射纤维是联系大脑皮 质与皮质下结构的上、下行纤维;③连合纤维是连接两 侧大脑半球皮质的纤维。DTT 可针对感兴趣的脑白 质束进行具体分析,本研究中分别选择了三类白质纤 维中的皮质脊髓束、额枕束(下额枕束)、扣带束及胼胝 体束作为研究对象,也是基于上述白质束重建技术相 对可靠、真实的原因。与其它研究中仅仅勾画脑白质 束走行区的某一个或多个感兴趣区的局部分析方法不 同,本研究中采用 DTT 重建可较完整地观察该白质 束的全貌,可全面分析其各项参数。

本组研究结果显示,与对照组比较,精神发育迟滞 患者上述 4 个白质纤维束的 FA 值减低, ADC 值增

高,纤维数量减少、长度变短。①FA 值 能反映脑组织中水分子扩散的各向异性 的程度,勾画出白质纤维束的分布及排 列。成人各部位脑白质 FA 值比新生儿 及婴儿高,随着髓鞘化的进展脑白质的 FA 值逐渐增高,所以 FA 值是反映脑白 质发育成熟程度的一项独特的指标。在 髓鞘化过程中若出现发育障碍、轴突直 径减小、少突胶质细胞包绕轴突不正常 及轴突生长异常、白质纤维束方向异常 及断裂等均可引起水分子扩散增加,因 此 FA 值降低可用于评价儿童脑白质的 发育情况及相关神经系统疾病,既可直 观、明确地显示,又可进行定量分析[8]。 本研究结果显示,与正常人群比较,MR 患者的扣带束和下额枕束的 FA 值明显 减低,提示髓鞘化进程出现异常在长联 络纤维中更明显。扣带束是边缘系统中 的重要纤维,它将扣带回与丘脑、前额 叶、顶叶和颞叶联系起来,该环路联接紊 乱可以解释部分患者出现的认知功能障 碍[9]。也有文献报道,扣带回在婴幼儿

及儿童早期与运动、语言及认知功能明显相关^[10]。此 外,有研究者通过 DTI 检查发现在早期阿尔兹海默病 患者中海马与扣带束的联系可能受到损害[11]。上述 研究结果均表明联络纤维损伤会对患者的认知功能产 生影响。②在人体生理环境中常用 ADC 值来衡量水 分子在组织环境中的扩散运动,即把影响水分子运动 的所有因素(随机和非随机)都叠加成一个观察值,反 映扩散敏感梯度方向上水分子位移强度并利用 ADC 值分布成像。ADC 值越高,提示组织内水分子扩散运 动越强,在DWI图上表现为低信号;相反,ADC值越 低,在DWI图上表现为高信号。本组研究结果显示, 各个感兴趣白质纤维束均出现了 ADC 值增高,提示 水分子扩散异常增加,考虑精神发育迟滞患者脑白质 结构松散程度增加,脑白质束纤维出现不同程度的髓 鞘化发育异常;而且,FA 值分析结果也进一步提示在 髓鞘化方向上也存在异常,两个指标相结合则更具说 服力。③本组研究结果显示,与正常对照组比较,皮质 脊髓束、胼胝体束中神经纤维的数量明显减少。皮质 脊髓束支配对侧骨骼肌的随意运动^[12-13]。Lennartsson 等^[14]对正常及脑瘫患儿进行 DTI 研究,结果显示 偏瘫患儿病变侧皮质脊髓束有神经退行性变。有学者 采用 DTI 和 BOLD 技术进行研究,发现胼胝体参与嗅 觉、味觉、运动、部分感觉以及听觉等多种功能[15]。精 神发育迟滞患者常常出现胼胝体变细、变短等形态学

异常,但在常规 MRI 平扫中不易明确,纤维束数量减 少有助于解释这种轻度的病理变化。④脑白质纤维束 长度也是反映其病理变化的一个指标,本研究中发现 皮质脊髓束、胼胝体束、扣带束的长度缩短,在 DTT 图像上其终末端常常显示不佳,中段部分显示尚可,考 虑到终末端白质束本身较细小且趋向逐渐分散,因此 终末端髓鞘化微观结构的异常变化更容易被发现,表 现为重建图像上纤维束长度缩短。

综上所述,精神发育迟滞患者的多个脑区存在脑 白质体积异常,而且某些脑白质纤维束的 FA 值、ADC 值、数量、长度等可存在不同程度的异常,均提示精神 发育迟滞患者脑白质不仅存在宏观的结构变化,而且 某些部位的白质纤维还存在微观结构的改变,并且这 些白质异常改变会累及高级认知网络。

本研究中也存在一些不足之处:①如纳入实验组 和对照组的样本量仍偏少,两组受试者的年龄尚不能 完全标准化配对,使得结论可能存在一定的偏倚;②除 VBM 方法外,目前也有基于体素分析(VBA)、基于纤 维束追踪空间统计分析(TBSS)等其它脑白质分析方 法,在本研究中未能联合运用这些方法;③DTT 重构 脑白质纤维走向,为特定纤维的精细分析提供了可能, 然而此法也有局限,因为对活体的纤维追踪尚缺乏金 标准,且其结果容易受到容积效应和噪声的影响,有可 能使追踪结果偏离真实轨迹,存在得到不准确结果的 可能:另外,以往研究中分析较多的,如上纵束、下纵 束、弓状束等异常也可导致不同脑功能异常^[16-18],而本 文中未对上述脑白质纤维束进行研究。

参考文献:

- [1] 王珺,王立文.1329 例精神发育迟滞/迟缓患儿临床分析与病因研究[J].临床儿科杂志,2010,28(5):450-454.
- [2] Dennis EL, Thompson PM. Typical and atypical brain development: a review of neuroimaging studies[J]. Dialogues Clin Neurosci,2013,15(3):359-384.
- [3] Yoshida S, Oishi K, Faria AV, et al. Diffusion tensor imaging of normal brain development[J]. Pediatr Radiol, 2013, 43(1):15-27.
- [4] 侯欣,杨健,鱼博浪.磁共振扩散张量成像在新生儿脑发育的应用 及展望[J].磁共振成像,2012,3(1):74-78.
- [5] 李文,任转琴.磁共振弥散张量成像在儿童脑发育的应用及展望

[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(20):3679-3682.

- [6] Wilke Marko, Holland Scott K, Altaye Mekibib, et al. Template-O-Matic: a toolbox for creating customized pediatric templates[J]. NeuroImage, 2008, 41(3): 903-913.
- [7] 郑金龙,吴永明,舒斯云,等.人脑顶叶在空间记忆认知功能中的 作用[J].天津医药,2008,36(2):81-83.
- [8] 何丽,任庆云,刘斋,等. 婴幼儿发育迟缓的脑磁共振扩散张量成 像研究[J]. 临床放射学杂志,2012,31(1):111-115.
- [9] 张超,陈楠,李坤成.前扣带回结构和功能影像学研究进展[J].中 国医学影像技术,2012,(1):28-31.
- [10] Spann MN, Bansal R, Rosen TS, et al. Morphological features of the neonatal brain support development of subsequent cognitive, language and motor abilities[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(9): 4459-4474.
- [11] Fu JL, Liu Y, Li YM, et al. Use of diffusion tensor imaging for evaluating changes in the microstructural integrity of white matter over 3 years in patients with amnesic-type mild cognitive impairment converting to Alzheimer's disease[J]. Neuroimaging, 2014, 24(4):343-348.
- [12] Back SO, Jang SH, Lee E, et al. CST recovery in pediatric hemiplegic patients: diffusion tensor tractography study[J]. Neurosci Lett, 2013, 557(1):79-83.
- [13] Kim EH, Lee J, Jang SH. Motor outcome prediction using diffusion tensor tractography of the corticospinal tract in large middle cerebral artery territory infarct[J]. Neuro Rehabil, 2013, 32(3): 583-590.
- [14] Lennartsson F, Holmstr? m L, Eliasson AC, et al. Advanced fiber tracking in early acquired brain injury causing cerebral palsy [J]. AJNR, 2015, 36(1):181-187.
- [15] Fabri M, Pierpaoli C, Barbaresi P, et al. Functional topography of the corpus callosum investigated by DTI and fMRI[J]. World J Radiol, 2014, 6(12):895-906.
- [16] Chang SE,Zhu DC,Choo AL, et al. White matter neuroanatomical differences in young children who stutter[J]. Brain,2015,138 (3):694-711.
- [17] Langevin LM, Macmaster FP, Crawford S, et al. Common white matter microstructure alterations in pediatric motor and attention disorders[J]. J Pediatr, 2014, 164(5):1157-1164.
- [18] Girbau-Massana D, Garcia-Marti G, Marti-Bonmati L, et al. Gray-white matter and cerebrospinal fluid volume differences in children with specific language impairment and/or reading disability[J]. Neuropsychol, 2014, 56(1):90-100.

(收稿日期:2015-04-02 修回日期:2015-06-09)