

MRI 扩散成像技术在阿尔兹海默病研究中的应用进展

徐男, 刘一帆, 郭效宾, 保莎莎, 杨军, 廖承德

【摘要】 阿尔兹海默病(AD)是以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的神经系统退行性疾病, 最常见于中老年人, 其病因机制尚不十分明确。近年来随着 MRI 技术的不断发展, 扩散成像在 AD 的早期诊断、鉴别诊断、治疗监测等方面起着重要作用, 其中包括了扩散张量成像、神经突方向分散度和密度成像、扩散峰度成像、自由水扩散成像等技术。

【关键词】 阿尔兹海默病; 扩散加权成像; 磁共振成像; 扩散张量成像; 扩散峰度成像

【中图分类号】 R741.04; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)09-1175-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.09.019

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种以进行性认知功能障碍和记忆损害为特征的神经系统退行性疾病^[1], 是痴呆症的最常见原因。目前, 针对阿尔茨海默病的痴呆症仍然没有确定的检测手段, 其中病理活检是主要的诊断方法, 典型病理特征为由 β -淀粉样蛋白($\text{amyloid-}\beta$, A β)沉积形成的老年斑和由过磷酸化 tau 蛋白组成的神经原纤维缠结以及大量神经元凋亡^[2,3]; 在临床实践中, 诊断还包括了排除法和相关临床神经心理量表法^[4]。

近年来, 随着 MRI 技术的不断发展, 扩散成像技术在 AD 中的应用逐渐增多, 包括扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、神经突方向分散度和密度成像(neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI)、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)和自由水扩散成像(Free-water diffusion MRI)等。

扩散张量成像

DTI 最早由 Bassar 等^[5]提出, 是扩散加权成像技术的发展和深化。DTI 技术对水分子在人体组织细胞外空间的自由扩散进行评估, 量化各向异性的程度并用向量图或彩色编码来表示。此外, DTI 技术用于观察活体组织中结构的完整性和连通性, 可以显示脑白质内神经传导束的走行方向以及对神经纤维精细成像^[6,7]。其中, 各向异性分数(fractional anisotropy, FA)值是 DTI 最重要的定量指标, 能够反映脑白质结构完整性, 对纤维束方向和一致性敏感, FA 值下降提

示脑白质完整性受损。以 FA 值为图像信号强度拟合的 FA 图, 直接反映水分子各向异性的程度, 间接反映组织水扩散的快慢^[8]。

通过 DTI 技术并进行体素的形态计量学分析, 可以发现 AD 患者的海马、杏仁核以及颞叶、顶叶和额叶灰质区域的平均扩散率(mean diffusivity, MD)显著升高, 内囊的丘脑、顶叶白质和后肢内的 FA 显著降低^[9]。此外, 主观认知下降(subjective cognitive decline, SCD)和轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)往往是 AD 的临床前阶段, DTI 同样可以发现 SCD 和 MCI 导致的 FA 降低和 MD 升高, 便于及时检测 AD 风险增加的个体^[10,11]。除了海马、内囊等结构外, 对小脑中脚和左右小脑上脚进行 DTI 重建, 可以发现小脑中脚、左右小脑上脚均表现出较低的 FA 和较高的径向扩散率; 并且, 左右小脑上脚的 MD 较高, 左小脑上脚的轴向扩散系数较高。DTI 技术在 AD 患者小脑的研究应用突破了早前小脑中 WM 束在 AD 中不受影响的观点, 从而更好地寻找治疗干预新靶点^[12]。在细胞病理水平方面, p301L tau 小鼠注射 A β 后, 通过 DTI 观察小鼠视神经束和视神经的变化, 可以检测到 A β 诱导 p301L 小鼠的逆行轴突损伤^[13]。

虽然, DTI 技术能将脑白质等结构可视化, 但 A β 堆积和白质异常变化与年龄有关, DTI 对于检测不同年龄阶段 AD 的病理改变可能存在差异^[14]。此外, 神经突密度降低、脑区的脱髓鞘等因素也会影响 DTI 对 AD 中细微白质变化的特异性^[15]。与内侧颞叶体积测量方法相比, DTI 技术检测早期 AD 的能力仍有待改善^[16,17]。

神经突方向分散度和密度成像

由于 DTI 对评估白质纤维束病变的特异性较低,

作者单位: 650118 昆明, 云南省肿瘤医院(昆明医科大学第三附属医院)放射科

作者简介: 徐男(1997—), 男, 黑龙江人, 硕士研究生, 主要从事肿瘤影像检查技术工作。

通讯作者: 廖承德, E-mail: chengdeliao@qq.com

基金项目: 云南省卫生健康委员会-医学学科带头人项目资助(D-2018009)

Zhang 等^[18]提出了一种新的扩散成像技术-神经突方向分散度和密度成像。基于神经组织中细胞内、外水分子扩散方式的不同,NODDI 利用新的多室扩散模型来区分并表征细胞内、外以及脑脊液之间的差异;每个脑组织区室通过影响水分子扩散,从而产生 MR 信号^[19]。NODDI 在评估神经突密度和纤维方向离散度方面表现出较高的敏感性和特异性,使得它被广泛用于生长发育和老化、神经退行性疾病等方面的研究^[20]。与 DTI 的 FA 相比,此类神经突指标与脑组织微观结构直接相关,提供了更具体的观察参数,包括神经突密度指数(neurite density index,NDI)、方向扩散指数(orientation dispersion index,ODI)等。NDI 代表神经突内空间中神经突的体积分数,ODI 评估神经突外空间中神经突角度变化的特征,并反映白质中纤维取向的变化,这些参数(包括神经突密度和纤维取向分散度)都会影响 FA 值^[21,22]。

将 NODDI 应用于 tau 蛋白病变小鼠模型(rTg4510),可以发现小鼠中脑皮质、海马和胼胝体的 NDI 值和 ODI 值存在明显差异,并且 NDI 值与组织学测得的高度磷酸化 Tau 蛋白水平显著相关^[23]。通过 NODDI 能够观察到 Tau 的聚集和神经炎性病变可能会降低 NDI,尤其是在颞叶内侧和外侧。结合图像的分析结果,NODDI 指标较好反映了神经微结构的退行性改变,帮助了解轻度认知功能障碍和 AD 患者早期发病机制的过程;轻度认知功能障碍患者整个颞叶和顶叶皮质区域的 NDI 显著降低,而 AD 患者整个顶叶、颞叶和额叶区域的 NDI 和 ODI 均较低^[24]。NODDI 在评估 AD 风险以及研究病理变化机制方面具有较大潜力,但也存在一定局限性,如现有 NODDI 模型在描述非对称性分布的方向离散模式时可能会缺乏精确度。此外,NODDI 需要用到较高的 b 值,对 MRI 的软硬件配置提出了较高的要求,并且高 b 值导致扫描时间过长以及降低 MRI 图像的信噪比,无法及时为临床提供参考结果^[25]。

扩散峰度成像

基于组织结构的非高斯扩散,DKI 技术利用脉冲场梯度 MRI 估算体内水扩散的过量峰度,需要的最大 b 值通常是 DWI 的 2 倍约为 2000 s/mm²。其中,平均峰度(mean kurtosis,MK)是 DKI 临床应用中最具代表性的指标^[26],是反映扩散受限程度的无量纲参数;结构越复杂,水分子非高斯扩散受限越显著,MK 值越大。DKI 可以提供敏感的影像-生物标记物,用以预测 AD 患者或动物模型中认知障碍的严重程度;除此之外,它还能通过表征 AD 的微观结构来开展 AD 早期和进展阶段的监测。

对 AD 患者进行 DKI 检查并观察大脑微结构变化,结果发现在顶叶和枕叶中,灰质以及白质的扩散系数显著增加,峰度参数降低^[27,28]。研究发现,与常规参数(如 MD 和 FA)相比,DKI 的平均峰度能反映深层灰质中微结构区域更加广泛的异常变化,提示微结构区域的神经元细胞体、轴突、突触等可能消失。另一方面,有研究表明 tau 蛋白病变的出现可能早于海马体积的减小,并且 tau 蛋白病变和海马体积减小可能不存在半球差异^[29];对 DKI 参数与灰质的厚度和体积进行比较研究,同样发现 AD 患者大脑中微观结构的变化可能先于宏观结构改变的结果,且大范围形态学的改变可能会影响扩散成像捕获微观区域的异常变化^[28]。除了海马、内嗅皮层的神经影像学改变,利用 DKI 技术和容积分析也可观察到 AD 患者皮质下核团体积减小,并且与轻度 AD 相比,平均峰度在评估重度 AD 皮质下核团变化方面更加敏感^[30]。在病理方面,对 APP/PS1 转基因小鼠进行 DKI 以及淀粉样蛋白斑的组织学评估,得到了包括海马、丘脑、小脑等多个区域的 DKI 参数,发现小鼠皮质和丘脑的平均峰度增加,淀粉样蛋白染色明显。多数检测方法是针对 AD 进展晚期的临床症状,而 β -淀粉样蛋白的沉积要先于临床症状。在淀粉样变性转基因小鼠中,DKI 表现出对于早期 AD 检测的高灵敏度和有效性^[31],可帮助临床改善早期 AD 的治疗以及延缓疾病进展。

自由水扩散成像

自由水是指发生流动且不受周围环境限制的水分子,存在于脑室和脑实质周围的脑脊液。受部分容积效应的影响,在含有脑脊液成分的体素中,ADC 值升高,FA 值降低,从而使 DTI 的参数不能完全展示出组织的特点^[32,33]。Pasternak 等^[34]提出了可以预测自由水污染的双张量模型,该模型能够获得常规 DTI 技术采集的自由水,从而更好估计组织特异性指标以及区分脑组织(各向异性)和细胞外空间(各向同性)中的水扩散变化。双张量模型为评估大脑的特异性组织提供了校正的 DTI 参数,包括了各向异性分数、平均扩散率、轴向扩散率和径向扩散率等^[35]。人脑中的细胞外自由水以脑脊液的形式存在,而且脑部疾病可能在脑实质中的细胞外空间积聚^[36]。双张量模型可计算体素内细胞外自由水(freewater,FW)的体积分数,并且 FW 图能够起到神经炎症生物标志物的作用^[37]。

对 AD 患者进行自由水扩散张量扫描,并收集脑脊液样本,获得了成像参数和与 AD 相关的脑脊液生物标志物。结果发现,白质变性是 AD 的一种早期病理特征,自由水扩散张量成像可用于早期疾病监测以及作为临床实验的结果指标^[38]。与标准 DTI 技术相

比,利用双张量模型的自由水扩散张量成像技术能够消除自由水污染的影响,其 FW 量与脑脊液生物标志物密切相关,提示它对早期 AD 患者的大脑变化更加敏感。除此之外,海马的体积萎缩等病理变化是诊断 AD 的重要依据,而海马自由水扩散成像可以检测 AD 不同进展阶段变化的差异。研究人员观察到早期 MCI 患者的海马自由水升高,并且与体积成像相比,其平均扩散率对海马变化具有灵敏性;此外,通过海马自由水扩散成像,可以发现早期 AD 的病理变化可能与左海马的微结构变化有关,为研究 AD 的神经变性等提供了更多的影像依据,有望成为新的 AD 生物标记物^[39]。

展望

磁共振扩散成像技术作为临床诊断的重要工具,通过组织中扩散的水分子位移来评估大脑微结构的复杂性和完整性,无创检测 AD 患者大脑的病理变化;然而,每种扩散成像技术在 AD 中的应用都各有不同。DTI 在 AD 中的研究应用最多,也是扩散成像最常用的方法;在 AD 和 MCI 中,DTI 主要观察大脑白质区域的变化,多数发现集中在海马 MD 的升高。与 DTI 相比,DKI 技术采用更贴近水分子扩散的非高斯模型,准确反映了 AD 患者大脑白质和灰质的细微改变,并且 FA 受限于各向异性环境,峰度参数则在各向同性和各向异性环境中都能用于评估水扩散的状态。由于 DKI 的峰度参数缺乏特异性,导致部分病理变化机制无法阐释清楚;NODDI 的神经突密度指数(NDI)则可以解释 FA 等参数变化背后的机制,以及 AD 不同病理阶段对 FA、MD 的影响。此外,NODDI 还可研究灰质中皮质的扩散和萎缩,并且 NODDI 成像参数与神经心理学测试的表现有着紧密联系。自由水扩散成像采用了与上述三种成像技术不同的双张量模型,准确反映了水扩散的变化,解决了脑脊液的部分容积效应。与 DTI 相比,自由水扩散成像产生的图像偏差更小,并且和测量的信号更加吻合。同时,自由水扩散成像的扫描时间较 NODDI 等复杂扩散成像技术明显缩短,减少了受检者负担,使临床影像学检查更加便捷。

总之,扩散成像技术应用于包括纹状体、丘脑等皮质下核团,将会帮助临床进一步评估 AD 进展;同时,扩散成像技术和临床生物学标记相结合、提高技术的特异性以及进一步扩大病理样本量将会是 MRI 在 AD 应用的深化。未来,扩散成像技术会在 AD 的早期诊断、鉴别诊断、治疗监测方面发挥越来越重要的作用。

参考文献:

[1] Soria Lopez JA, González HM, Léger GC. Alzheimer's disease[J].

Handb Clin Neurol, 2019, 167(2): 231-255.

- [2] Guo C, Jeong HH, Hsieh YC, et al. Tau activates transposable elements in Alzheimer's disease[J]. Cell Rep, 2018, 23(10): 2874-2880.
- [3] Barage SH, Sonawane KD. Amyloid cascade hypothesis: pathogenesis and therapeutic strategies in Alzheimer's disease[J]. Neuropeptides, 2015, 52(1): 1-18.
- [4] Arvanitakis Z, Shah RC, Bennett DA. Diagnosis and management of dementia; review[J]. Jama, 2019, 322(16): 1589-1599.
- [5] Bassar PJ, Mattiello J, Lebihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging[J]. Biophys J, 1994, 66(1): 259-267.
- [6] Zhang Y, Schuff N, Jahng GH, et al. Diffusion tensor imaging of cingulum fibers in mild cognitive impairment and Alzheimer disease[J]. Neurology, 2007, 68(1): 13-19.
- [7] Bozzali M, Macpherson SE, Cercignani M, et al. White matter integrity assessed by diffusion tensor tractography in a patient with a large tumor mass but minimal clinical and neuropsychological deficits[J]. Funct Neurol, 2012, 27(4): 239-246.
- [8] 曾洪武, 王培军. 磁共振扩散加权与弥散张量成像原理分析及比较[J]. 中国医学影像技术, 2005, 21(12): 1945-1947.
- [9] Rose SE, Janke AL, Chalk JB. Gray and white matter changes in Alzheimer's disease: a diffusion tensor imaging study[J]. J Magn Reson Imaging, 2008, 27(1): 20-26.
- [10] Sexton CE, Kalu UG, Filippini N, et al. A meta-analysis of diffusion tensor imaging in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Neurobiol Aging, 2011, 32(12): 2322. e5-18.
- [11] Brueggen K, Dyrba M, Cardenas-Blanco A, et al. Structural integrity in subjective cognitive decline, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease based on multicenter diffusion tensor imaging[J]. J Neurol, 2019, 266(10): 2465-2474.
- [12] Toniolo S, Serra L, Olivito G, et al. Cerebellar white matter disruption in Alzheimer's disease patients: a diffusion tensor imaging study[J]. J Alzheimers Dis, 2020, 74(2): 615-624.
- [13] Nishioka C, Liang HF, Barsamian B, et al. Amyloid-beta induced retrograde axonal degeneration in a mouse tauopathy model[J]. Neuroimage, 2019, 189(5): 180-191.
- [14] Song SK, Kim JH, Lin SJ, et al. Diffusion tensor imaging detects age-dependent white matter changes in a transgenic mouse model with amyloid deposition[J]. Neurobiol Dis, 2004, 15(3): 640-647.
- [15] Shen Z, Lei J, Li X, et al. Multifaceted assessment of the APP/PS1 mouse model for Alzheimer's disease: Applying MRS, DTI, and ASL[J]. Brain Res, 2018, 1698(11): 114-120.
- [16] Andica C, Kamagata K, Hatano T, et al. MR biomarkers of degenerative brain disorders derived from diffusion imaging[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52(6): 1620-1636.
- [17] Clerx L, Visser PJ, Verhey F, et al. New MRI markers for Alzheimer's disease: a meta-analysis of diffusion tensor imaging and a comparison with medial temporal lobe measurements[J]. J Alzheimers Dis, 2012, 29(2): 405-429.
- [18] Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, et al. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain[J]. Neuroimage, 2012, 61(4): 1000-1016.
- [19] Fu X, Shrestha S, Sun M, et al. Microstructural white matter al-

- terations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease; study based on neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI)[J]. *Clin Neuroradiol*, 2020, 30(3):569-579.
- [20] Kamiya K, Hori M, Aoki S. NODDI in clinical research[J]. *J Neurosci Methods*, 2020, 346(12):108908.
- [21] Merluzzi AP, Dean DC, Adluru N, et al. Age-dependent differences in brain tissue microstructure assessed with neurite orientation dispersion and density imaging[J]. *Neurobiol Aging*, 2016, 43(7):79-88.
- [22] Tariq M, Schneider T, Alexander DC, et al. Bingham-NODDI: mapping anisotropic orientation dispersion of neurites using diffusion MRI[J]. *Neuroimage*, 2016, 133(6):207-223.
- [23] Colgan N, Siow B, Ocallaghan JM, et al. Application of neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) to a tau pathology model of Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2016, 125(1):739-744.
- [24] Vogt NM, Hunt JF, Adluru N, et al. Cortical microstructural alterations in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease dementia[J]. *Cereb Cortex*, 2020, 30(5):2948-2960.
- [25] 宋玉坤, 初建平. 神经突起方向离散度与密度成像的技术原理与临床研究进展[J]. *影像诊断与介入放射学*, 2017, 26(2):157-161.
- [26] 王利, 印隆林, 白林, 等. 磁共振扩散峰度成像技术的基本原理及应用现状[J]. *实用医院临床杂志*, 2015, 12(6):168-171.
- [27] Gong NJ, Wong CS, Chan CC, et al. Correlations between microstructural alterations and severity of cognitive deficiency in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment; a diffusional kurtosis imaging study[J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(5):688-694.
- [28] Gong NJ, Chan CC, Leung LM, et al. Differential microstructural and morphological abnormalities in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease; evidence from cortical and deep gray matter[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(5):2495-2508.
- [29] 盖新亭, 吴琛, 徐凯. 基于 ADNI 数据的海马结构亚区体积及 Tau 病变与认知损伤的相关性研究[J]. *放射学实践*, 2020, 35(12):1493-1498.
- [30] Wang ML, Wei XE, Fu JL, et al. Subcortical nuclei in Alzheimer's disease; a volumetric and diffusion kurtosis imaging study[J]. *Acta Radiol*, 2018, 59(11):1365-1371.
- [31] Praet J, Manyakov NV, Muchene L, et al. Diffusion kurtosis imaging allows the early detection and longitudinal follow-up of amyloid- β -induced pathology[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2018, 10(1):1.
- [32] Alexander AL, Hasan KM, Lazar M, et al. Analysis of partial volume effects in diffusion-tensor MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2001, 45(5):770-780.
- [33] Papadakis NG, Martin KM, Mustafa MH, et al. Study of the effect of CSF suppression on white matter diffusion anisotropy mapping of healthy human brain[J]. *Magn Reson Med*, 2002, 48(2):394-398.
- [34] Pasternak O, Sochen N, Gur Y, et al. Free water elimination and mapping from diffusion MRI[J]. *Magn Reson Med*, 2009, 62(3):717-730.
- [35] Kamagata K, Andica C, Hatano T, et al. Advanced diffusion magnetic resonance imaging in patients with Alzheimer's and Parkinson's diseases[J]. *Neural Regen Res*, 2020, 15(9):1590-1600.
- [36] Oestreich LKL, Lyall AE, Pasternak O, et al. Characterizing white matter changes in chronic schizophrenia; A free-water imaging multi-site study[J]. *Schizophr Res*, 2017, 189(11):153-161.
- [37] Andica C, Kamagata K, Hatano T, et al. Free-water imaging in white and gray matter in Parkinson's disease[J]. *Cells*, 2019, 8(8):839.
- [38] Hoy AR, Ly M, Carlsson CM, et al. Microstructural white matter alterations in preclinical Alzheimer's disease detected using free water elimination diffusion tensor imaging[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0173982.
- [39] Ofori E, Dekosky ST, Febo M, et al. Free-water imaging of the hippocampus is a sensitive marker of Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage Clin*, 2019, 24(1):101985.

(收稿日期:2020-10-27 修回日期:2021-03-08)