

· 中枢神经影像学 ·

基于体素的形态测量学在阿尔茨海默病和轻度认知障碍中的应用价值

胡凌, 左萍萍, 有慧, 冯逢, 金征宇, 王振常

【摘要】 目的:应用基于体素的形态测量学(VBM)方法比较阿尔茨海默病(AD)和轻度认知障碍(MCI)患者和健康老年人灰质体积的不同,探讨 VBM 方法在 AD、MCI 诊断中的应用价值。**方法:**本研究包括 10 例 AD 患者(AD 组)、9 例 MCI 患者(MCI 组)、10 例老年健康志愿者(健康对照组),检查系列包括头常规轴面 T₂WI、T₁WI、轴面 FLAIR、矢状面 T₁WI,全脑 3D-SPGR。应用 VBM 方法处理数据,把脑组织分割成灰质、白质和脑脊液,最后应用两样本 *t* 检验两两比较灰质体积改变。**结果:**AD 组与正常对照组脑灰质体积比较:AD 组大脑皮层灰质体积弥漫减少,激活区域几乎分布整个大脑半球,以两侧内侧颞叶(海马、梨状皮层、内嗅皮层)为著。右侧海马减少的体素总数为 2358 个,左侧海马减少的体素总数为 2967 个,前后扣带回体素明显减少;MCI 组与正常对照组比较:MCI 组灰质减少的区域依然较多,但与 AD 和对照组相比,激活区域明显减少。其中最明显的是内侧颞叶内嗅皮层、海马旁回区域,右侧体素减少总数为 1368,左侧 1135;MCI 组和 AD 组的比较:MCI 组较 AD 组灰质减少的区域更多,内侧颞叶和海马区域基本没有激活区域,较明显的激活区域位于双侧额顶颞叶、扣带回。双侧尾状核头部和左侧丘脑亦有较明显激活,而豆状核没有明显激活。**结论:**内侧颞叶和海马体积减小是评价 AD 和 MCI 最敏感的区域,VBM 可以有效评价灰质体积的改变。

【关键词】 磁共振成像;阿尔茨海默病;认知障碍;图像处理,计算机辅助

【中图分类号】 R749.16; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2010)01-0024-05

Preliminary Study of the Clinical Value of Voxel-based Morphometry Technique in Alzheimer's Disease and Mild Cognition Impairment HU Ling, ZUO Ping-ping, YOU Hui, et al. Department of Radiology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, P. R. China

【Abstract】 Objective: Using voxel based morphometry (VBM) technique to compare the differences of grey matter volume in Alzheimer's disease (AD), mild cognition impairment (MCI) and normal healthy aged volunteers and to evaluate the clinical value of VBM in the diagnosis of AD and MCI. **Methods:** 10 AD patients, 9 MCI patients and 10 volunteers were included in the study. MRI with routine axial T₂WI, T₁WI, FLAIR; sagittal plane T₁WI sequences and whole brain 3D-SPGR images were performed. All data were studied by VBM technique, the brain was segmented to grey matter, white matter and cerebral spinal fluid (CSF), lastly *t* test was used to compare the grey matter volume of every two groups in this study. **Results:** Comparison of AD and normal aged volunteers, the grey matter volume of AD was much less than that of normal volunteers, the activated area distributed in almost the whole hemisphere cortex, especially the medial temporal lobe (hippocampus, pyriform cortex, internal olfactory cortex). The total voxel number reduced in the right hippocampus were 2358 and in the left were 2967, the voxel number in anterior and posterior of gyri cinguli were markedly reduced too. Comparison of MCI and normal groups, the reduction area of grey matter was still obvious, but compared with that of AD, the activated areas were markedly lesser, especially the internal olfactory cortex of medial temporal lobe and pare-hippocampus gyri area. The total reduction voxel numbers in the right were 1368 and in the left were 1135. Comparison of AD and MCI patients, the reduction area of grey matter in MCI were more than that of AD, basically there was no activated area in hippocampus and medial temporal lobe. The more obviously activated regions located at bilateral frontal, parietal and temporal lobes and gyri cinguli. There were relatively obviously activated regions in bilateral caudate nucleus head and left thalamus, yet no obvious activation was assessed in nucleus lentiformis. **Conclusion:** Reduction of the volume of medial temporal lobe and hippocampus is the most sensitive approach in the evaluation of AD and MCI. VBM is a valuable technique to evaluate the change of grey matter volume.

【Key words】 Magnetic resonance image; Alzheimer's disease; Congnition disorders; Image processing, computer-assisted

近年来,由于医学影像和计算机技术的飞速发展,

使得通过活体研究脑的结构和功能成为可能。基于像素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)^[1]是一种基于像素对脑结构磁共振图像的自动、全面、客观的分析技术,可以同时对整个脑定量地检测脑组织成分的密度,从而刻画出局部脑区的特征和脑组织成分

作者单位:100730 北京,首都医科大学附属北京同仁医院放射科(胡凌、王振常);100050 北京,中国医学科学院基础医学研究所北京协和医学院药理学室(左萍萍);100760 北京,中国医学科学院北京协和医院放射科(有慧、冯逢、金征宇)

作者简介:胡凌(1975—),女,山东聊城人,博士,主治医师,主要从事中枢及耳鼻喉影像诊断工作。

的差异。本研究应用 VBM 方法分析阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 和轻度认知功能障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 患者的全脑结构变化, 旨在评价其诊断价值。

材料与方法

1. 临床资料

本研究包括 10 例 AD 患者、9 例 MCI 患者、10 例老年健康志愿者。AD 采用美国国立神经及交流疾病和卒中研究所、阿茨海默病及相关疾病协和标准^[2]。MCI 诊断采用以下标准^[3]: ①有记忆力逐渐下降的主诉并持续 6 个月以上; ②有记忆力减退和学习能力下降的客观证据(可查出与年龄不相符的记忆障碍, 即比正常值低 1.5 个标准差); ③其他认知功能正常; ④日常生活能力正常; ⑤没有引起记忆损害的其它神经、精神疾病; ⑥尚不符合痴呆的诊断标准。全组病例均经神经内科系统检查和 MR 常规扫描排除其他各种已知原因所致的痴呆。

10 例 AD 患者中, 男 6 例, 女 4 例, 年龄 56~79 岁 (66.5±8.7 岁)。9 名 MCI 患者中男 5 例, 女 4 例, 年龄 53~76 岁 (64.3±9.6 岁)。AD 患者的病程为 2~13 年, MCI 患者为 3~4 年。AD 患者的简易智能量表 (mini-mental state examination, MMSE) 评分为 4~25 (中位数 16), MCI 患者 MMSE 评分均高于 25 分。

10 例老年志愿者均经神经科医生排除神经系统疾病, 其中男 6 例, 女 4 例, 年龄 58~76 岁, 平均 (63.9±7.9) 岁。

2. MRI 检查方法

所有检查均在 3.0T 扫描仪上进行 (GE Signa VH/i EXCITE II 3.0T), 检查计划包括头常规轴面 T₂WI、T₁WI、FLAIR、矢状面 T₁WI, 全脑三维扰相梯度回波 (three-dimensional spoiled gradient recalled acquisition, 3D-SPGR), 其中常规序列用于排除其它脑内疾病, 全脑 3D-SPGR 序列用于 VBM, 分割脑灰质、白质和脑脊液。

3. VBM 分析方法

首先使用 SPM99 软件对三维 MR 图像数据进行预处理, 步骤如下:

空间标准化: 由于被试者间大脑结构上的差异, 需要把不同的大脑图像进行空间标准化处理, 即将其转化为大小和朝向都相同的标准化图像, 使其处于同一个标准的三维立体空间, 具有同样的坐标系。VBM 是以蒙特利尔神经学研究所的脑地形图分析系统国际协会 (international consortium for brain mapping, ICBM) 152 人标准脑图谱进行标准化的, 通过标准化避免了个体差异的影响。

脑组织分割: SPM 软件将经过标准化的整个脑图像, 根据每种成分的亮度不同分割成灰质图、白质图和脑脊液图, VBM 方法主要是对每个体素的脑灰质图和白质图进行浓度和体积的定量分析。

图像平滑: 图像中不可避免地存在噪声, 图像平滑的目的是减少噪声, 提高信噪比; 平滑使被试间的比较在合理的空间标度范围内进行, 便于被试间的平均化; 平滑也使数据更接近高斯随机场模型, 增加了参数统计检验的有效性^[4]。

统计学分析: VBM 中多采用两个样本的广义线性模型^[5], 本研究采用两样本的 t 检验, 结果显示组间灰质浓度和体积的差异区域。通过公式将蒙特利尔 MRI 坐标转化为 Talairach 坐标, 进行定位分析^[4]。每个脑区的空间位置通过 Talairach 坐标值 X、Y、Z (mm) 表示, 按照坐标进行解剖定位并确定相关脑区 (Brodmann area, BA)。

叠加图的生成: 把实验数据叠加到标准脑图像中, 获得一种由统计量所表达的叠加图, 即由解剖图像 (背景) 和统计参数图 (前景) 相叠而成。

最终目的是脑组织的灰质密度的组间比较, 脑灰质减少的体素总数以 K 值表示, 设定统一阈值 $P < 0.05$, 凡在阈值以上的脑区认为有统计学差异。

结果

1. 脑组织分割后结果

应用 SPM99 软件, 对每个受试者 3D-MR 图像进行分割, 得到每个受试者脑灰质、脑白质和脑脊液的分割后图像。

2. AD 组与正常老年人脑灰质体积的比较

AD 组大脑皮层灰质体积呈弥漫减少, 双侧基本对称, 激活区域几乎分布整个大脑半球, 以两侧内侧颞叶 (海马、梨状皮层、内嗅皮层) 为著 (图 1)。右侧海马减少的体素总数为 2358 个, 左侧海马减少的体素总数为 2967 个。但感觉运动皮层、枕叶及小脑的灰质结构相对保持完好; 此外, 前后扣带回体素减少明显, 共减少体素 3983 个。其他双侧额叶、顶叶和颞叶灰质体积均有减少。同时双侧额叶以额中回减少最多, 减少较明显的还有颞上回 (图 2)。

3. MCI 组与正常对照组比较结果

MCI 组与正常对照组灰质减少的区域依然较多, 其中最明显的是内侧颞叶内嗅皮层、海马旁回区域, 其右侧减少的体素总数为 1368, 左侧 1135。其他体素较多的激活部位还有左侧颞上回、右侧额中回、右侧颞上回、左侧岛叶、左侧额中回、右侧额中回和左侧额上回 (图 3)。

4. MCI 和 AD 组的比较

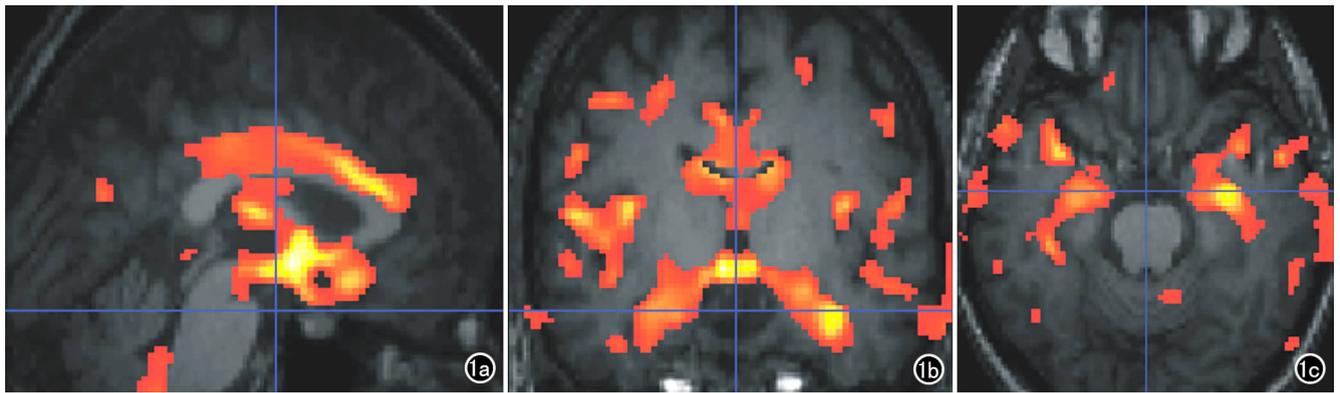


图 1 AD 组和对照组脑灰质体积比较,显示双侧内侧颞叶(海马部位)体积有明显差异(伪彩部分代表体积有差别部位)。a) 矢状面; b) 冠状面; c) 横断面。

MCI 组与 AD 组灰质减少的区域均较多,双侧基本对称,内侧颞叶和海马区域此次基本没有激活区域,较明显的激活区域位于双侧额顶颞叶、扣带回。双侧尾状核头部和左侧丘脑亦有较明显激活,而豆状核没有明显激活(图 4)。

讨 论

AD 是一种进行性退行性神经系统疾病,原因不明,临床以进行性记忆丧失和后天获得的知识丧失为特征,病程发展最终导致患者完全丧失生活能力。MCI 是指超过年龄和教育影响之外的记忆障碍,但没达到痴呆。MCI 是介于健康老年人与 AD 患者之间的一种临床状态,其中一部分患者将转化为 AD,其年转化率约为 12%^[6]。因此,有人认为 MCI 是 AD 的超早期阶段。

AD 的三大病理学特征是:老年斑、神经纤维缠结神经元缺失。这些病理改变出现的时间和部位均不相同。按照严重程度,AD 病理改变分为 VI 期, I ~ II 期病理改变主要局限在内嗅皮层,无临床症状。 III ~ IV 期病理改变累及边缘系统,包括海马、海马旁回、杏仁体等,临床出现轻度认知功能障碍和记忆障碍,即 MCI 期。 V ~ VI 期病理改变进一步累及大脑皮层的新皮层区,以额颞叶皮质区的损害较重,如扣带回,之后扩展到新皮层联合区,最早累及颞顶叶,然后是额叶,临床出现明显症状,而原始运动区、感觉区及视皮层至病变晚期才会受累^[7,8]。影像学技术的发展为脑结构的活体形态测量提供了可能条件,学者们首先进行海马及其周围结构的形态学测量研究^[9-12]。但是这种基于感兴趣区(ROI)测量的技术受主观因素的影响较大,可重复性不佳,在一定程度上影响了研究的精确度。VBM 法是以像素为基础的自动分析软件,以 SPM 为平台的 VBM 技术克服了视觉判断的主观性,把全脑作为整体,通过分析 MRI 图像中脑灰质密度的

变化来评价相应解剖结构的差异,并可定量计算局部灰质体素的多少和体积大小,从而能客观、全面地评价 AD 脑神经解剖的异常变化^[1,4,13,14]。

本研究结果显示,AD 患者大脑呈现弥漫对称性萎缩,其中双侧海马区域和前后扣带回灰质体素大量缺失,体积明显缩小,与文献表述应用 ROI 方法计算体积的方法所得结果一致。本组结果发现扣带回是较严重累及的区域,这与用正电子发射体层摄影(positron emission tomography, PET)结果显示早期 AD 患者在静息状态下扣带回即有葡萄糖代谢减低的结论一致。其他双侧额叶、顶叶和颞叶灰质体积均有减少,但感觉运动皮层、枕叶及小脑的灰质结构相对保持完好,这与 AD 病理改变的发展变化基本一致。

MCI 组依然在较广泛的区域内灰质体积较正常老年人少,但 MCI 组与对照组的全脑灰质体积改变与 AD 组和对照组的改变相比,MCI 患者灰质减少的程度远远小于 AD 患者。并且 MCI 组的激活区域同样多位于内侧颞叶、海马区域,这和 MCI 病理变化首先出现在这一区域一致。但海马区域较内嗅皮层激活区域即红色伪彩区域较少,且仅限于海马头部,说明内嗅皮层是更加敏感区域。其他大脑半球区域在扣带回、额中回、岛叶等区域也有激活区域,说明在广泛区域 MCI 灰质体积仍然小于正常老年人。

MCI 和 AD 组的比较结果比较有趣,上两组中明显激活的内侧颞叶区域基本无红色伪彩,激活区域多位于双侧额顶颞叶和扣带回,双侧尾状核头部和左侧丘脑亦有较明显激活,而豆状核没有明显激活。考虑原因为 AD 和 MCI 的病变最早均发生于内侧颞叶和海马区域,当病变时间较长时,MCI 患者的海马区域也已经萎缩到比较严重的程度,因此与 AD 患者比较内侧颞叶和海马区域反而没有明显差别。而在大脑半球的其他区域,随着病程的进展,AD 患者已经明显有了体积萎缩,MCI 患者病变程度没有如此严重,因此

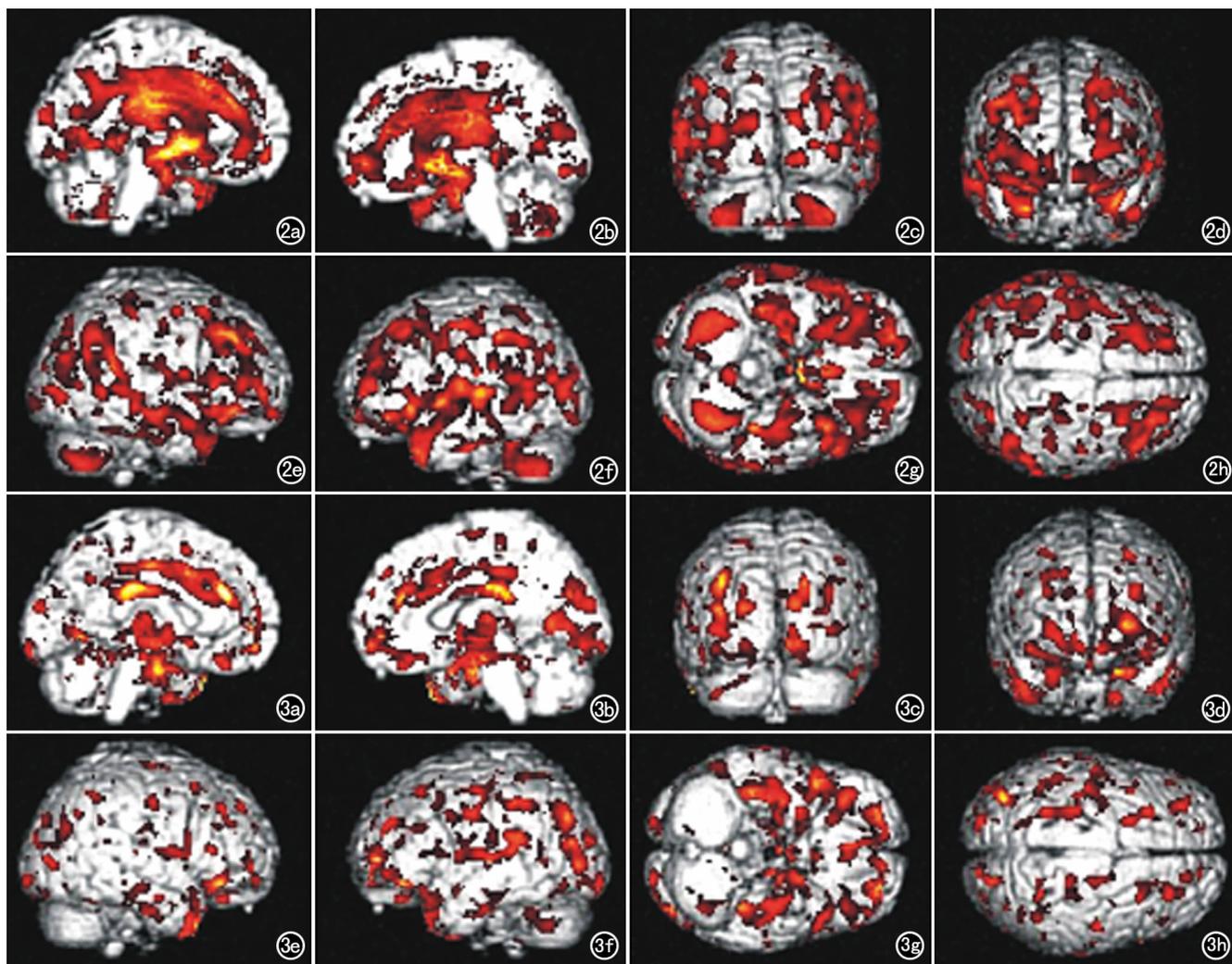


图2 AD组与对照组脑灰质体积比较。三维表面投影图从8个角度分别显示相关灰质体积减少区域的位置分布。a) 左内侧面; b) 右内侧面; c) 左外侧面; d) 右外侧面; e) 前面; f) 后面; g) 上面; h) 下面。图3 MCI组与对照组脑灰质体积比较。三维表面投影图从8个角度分别显示相关灰质体积减少区域的位置分布。a) 左内侧面; b) 右内侧面; c) 左外侧面; d) 右外侧面; e) 前面; f) 后面; g) 上面; h) 下面。

在比较体积时会出现额顶颞叶的差别。对于双侧尾状核头部体积的差别,与 Rombouts 等^[15]采用 VBM 方法分析 1 组 AD 患者脑结构的结果一致。

应该指出,VBM 方法也具有以下缺陷:①本研究把 AD 和正常老年对照组的数据经标准化、分割和平滑等预处理后,叠加在某 1 个痴呆患者标准化后的结构脑上,虽然比叠加在 SPM 原来模板(152 例健康年轻人 MR 结构图像平均后得到)上合理,但还有一定误差。因此,将来有必要建立适合特定研究人群的特异性标准模板。②在分割过程中,由于脑实质与脑脊液交界区体素量差别很大,容易产生伪影。③AD 患者常伴有脑室增大等脑萎缩表现,在进行空间标准化处理时,为能与 SPM 99 的模板对齐,脑室周围会出现变形,从而影响比较的准确性。

扫描 3D 序列时,如果受试者出现头动,则在标准化时会产生误差。不能单独评价具体某个脑区的体

积。

应用 VBM 的方法评价全脑灰质体积在 AD、MCI 和正常老年对照组之间的差别得到如下结果:①AD 组和对照组比较,双侧大脑半球广泛灰质体积减少,特别明显的区域为内侧颞叶海马区域。②MCI 组和对照组比较,双侧大脑半球灰质体积同样减少,但激活区域数量较 AD 组明显较少,最明显的区域依然是内侧颞叶区域。③MCI 组和 AD 组比较,灰质体积减少的区域位于双侧额顶颞叶和扣带回、双侧尾状核头部,内侧颞叶和海马体积变化不明显。④VBM 技术可在活体状态全面客观分析 AD、MCI 患者脑内神经解剖异常变化,研究结果与组织病理所见有良好的-一致性,具有广阔的临床应用前景。⑤VBM 技术尽管存在一定缺陷,但随着后处理技术的不断改进,其研究结果的准确性必将进一步提高。

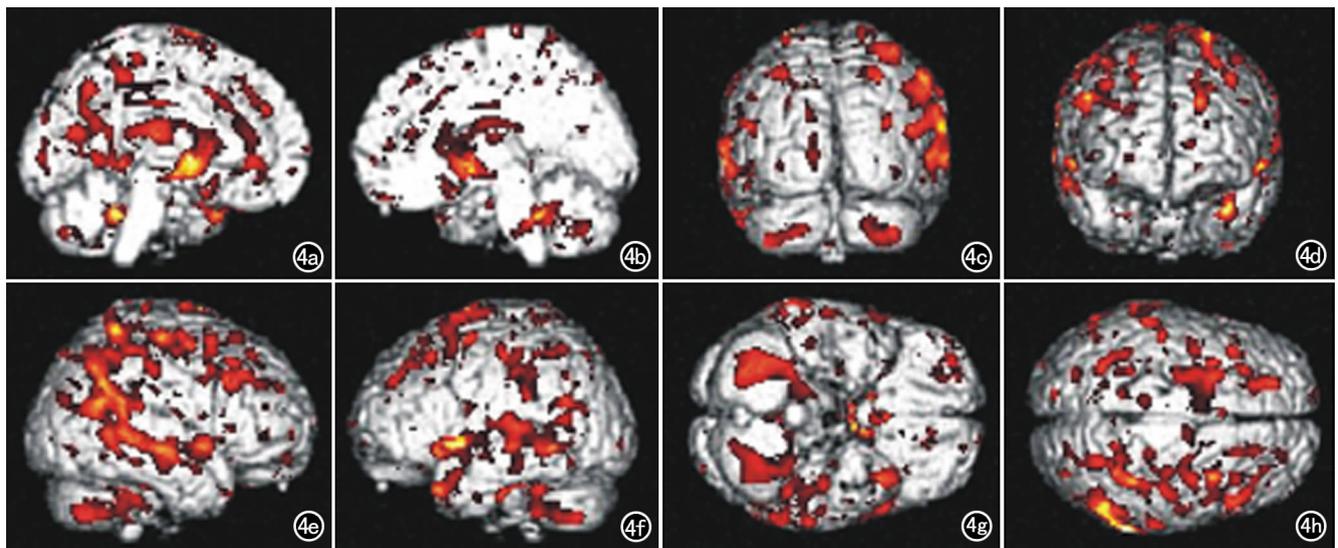


图 4 AD 组与 MCI 组脑灰质体积比较。三维表面投影图从 8 个角度分别显示相关灰质体积减少区域的位置分布。a) 左内侧面; b) 右内侧面; c) 左外侧面; d) 右外侧面; e) 前面; f) 后面; g) 上面; h) 下面。

参考文献:

- [1] Wright IC, McGuire PK, Poline JB, et al. A Voxel-based Method for the Statistical Analysis of Grey and White Matter Density Applied to Schizophrenia[J]. Neuro Image, 1995, 2(4): 244.
- [2] McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical Diagnosis of Alzheimer's Disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group Under the Auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease[J]. Neurology, 1984, 34(7): 939-944.
- [3] Peterson RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild Cognitive Impairment: Clinical Characterization and Outcome[J]. Arch Neurol, 1999, 56(3): 303.
- [4] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based Morphometry: the Methods[J]. Neuro Image, 2000, 11(6): 805.
- [5] Salmond CH, Ashburner J, Vargha-Khadem F, et al. Distributional Assumptions in Voxel-based Morphometry[J]. Neuroimage, 2002, 17(2): 1027.
- [6] Eibenstein A, Fioretti AB, Simaskou MN, et al. Olfactory Screening Test in Mild Cognitive Impairment[J]. Neurol Sci, 2005, 26(3): 156.
- [7] Luis CA, Loewenstein DA, Acevedo A, et al. Mild Cognitive Impairment Directions for Future Research[J]. Neurology, 2003, 61(4): 438.
- [8] Storandt M, Grant EA, Miller JP, et al. Rates of Progression in Mild Cognitive Impairment and Early Alzheimer's Disease[J]. Neurology, 2002, 59(7): 1034.
- [9] De Leon M, Bobinski M, Convit A, et al. Usefulness of MRI Measures of Entorhinal Cortex Versus Hippocampus in AD[J]. Neurology, 2001, 56(6): 820.
- [10] Jack CR, Petersen RC, Xu YC, et al. Medial Temporal Atrophy on MRI in Normal Aging and Very Mild Alzheimer's Disease[J]. Neurology, 1997, 49(3): 786.
- [11] Juottonen K, Laakso MP, Insausti R, et al. Volumes of the Entorhinal and Perirhinal Cortex in Alzheimer's Disease[J]. Neurobiol Aging, 1998, 19(1): 15.
- [12] Insausti R, Juottonen K, Soinen H, et al. MR Volumetric Analysis of the Human Entorhinal Perirhinal and Temporopolar Cortices[J]. AJNR, 1998, 19(4): 659.
- [13] Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, et al. In Vivo Mapping of Gray Matter Loss with Voxel-based Morphometry in Mild Alzheimer's Disease[J]. Neuroimage, 2001, 14(2): 298.
- [14] Karas GB, Burton EJ, Rombouts SA, et al. A Comprehensive Study of Gray Matter Loss in Patients with Alzheimer's Disease Using Optimized Voxel-based Morphometry[J]. Neuroimage, 2003, 18(4): 895.
- [15] Rombouts SA, Barkhof F, Witter MP, et al. Unbiased Whole-brain Analysis of Gray Matter Loss in Alzheimer's Disease[J]. Neurosci Lett, 2000, 9(3): 231.

(收稿日期: 2009-04-07 修回日期: 2009-09-16)