

早期阿尔茨海默病脑白质改变和认知功能损伤的相关性

倪红艳 王明时 祁吉

【摘要】 目的 探讨早期阿尔茨海默病(AD)脑白质变化与认知功能改变的关系。方法 对 14 例早期 AD 患者(AD 组)和 18 名健康老年人(ON 组)在 1.5 T MR 扫描仪上进行扩散张量成像(DTI)扫描。在 9 个感兴趣区测量并比较各向异性分数(FA)和平均扩散系数(λ)。对 2 组研究对象进行 8 个标准的神经心理测试,以评价其基本认知能力状态,并对测试结果进行比较。分析所有研究对象 DTI 的 FA 和 λ 测量结果与神经心理测试评分的相关性。结果 与 ON 组相比,AD 患者在胼胝体压部(分别为 0.25 ± 0.03 和 0.49 ± 0.03)和后顶-颞叶(分别为 0.30 ± 0.02 和 0.28 ± 0.01) FA 降低(t 值分别为 2.481、1.991, P 值均 < 0.05)、在胼胝体压部 λ 提高($t = 1.751, P < 0.05$)。在 8 个神经心理行为测试中,AD 患者的评分均低于 ON 组(t 值 2.803 ~ 4.691, P 值均 < 0.05)。相关性研究结果显示,AD 患者胼胝体压部和后顶-颞叶的 FA 与多个神经心理测试评分呈正相关(r 值 0.355 ~ 0.499, P 值均 < 0.05),而在较分散的多个部位 λ 与多个神经心理测试评分呈负相关(r 值 - 0.518 ~ - 0.350, P 值均 < 0.05)。结论 在 AD 早期阶段,患者不仅有认知功能的改变,而且还有白质结构的变化,两者存在一定的相关性,表现为脑白质的选择区域性损害,这种损害反映了 AD 病理机制中皮质间联系的丢失。

【关键词】 阿尔茨海默病; 磁共振成像; 认知障碍

Correlation between white matter alterations and cognitive function decline in early Alzheimer's disease NI Hong-yan*, WANG Ming-shi, QI Ji. * Department of Radiology, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of early stage Alzheimer's disease (AD) on white matter (WM) integrity using diffusion tensor imaging (DTI) and its relationship with cognitive function decline. Methods DTI was performed in 32 subjects, including 14 early AD patients and 18 elder controls (ON) with a 1.5 T MR scanner. Fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (λ) values were computed and compared for 9 regions of interest (ROI). Eight standard neuropsychological tests were performed and compared between AD and ON to evaluate basic cognitive capacities of AD. Correlation analysis was applied between FA, λ values and scores of neuropsychological tests for all subjects. Results FA significantly decreased in splenium of the corpus callosum and the posterior parietal-temporal region (S2), and λ significantly increased in the splenium in AD patients ($P < 0.05$). AD patients showed lower scores compared with ON in all neuropsychological tests ($P < 0.05$). FA of the splenium and S2 positively correlated with several tests scores, while λ of multiple ROIs negatively correlated with several tests scores ($P < 0.05$). Conclusions In the early stage of AD, neuropathology has effect not only on cognitive function, but also on white matter structure, and they have strong relationship. AD patients show white matter changes in specific regions, which reflect loss in cortico-cortical connections.

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

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是发生在老年期及老年前期、临床上突出表现为记忆、注意力和感知等认知功能损伤的多种神经退化性疾病^[1]。目前认为 AD 主要是皮质性痴呆,以往很多

的 AD 影像学研究集中在脑灰质损害,对白质研究较少,但是尸体头颅研究证明,脑白质的病理改变与 AD 密切相关^[2-3]。笔者应用扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)测量 AD 患者脑白质结构的变化,并采用 8 个标准的神经心理行为测试指标评价 AD 患者认知功能异常,探讨 AD 患者特定的功能损伤与其脑白质微观结构改变之间的相关

作者单位:300192 天津市第一中心医院放射科(倪红艳、祁吉);
天津大学精密仪器与光电子工程学院(王明时)

性。本研究着重于 AD 的早期改变, 并采用多种神经心理测试提高研究的准确性。

资料与方法

一、研究对象

健康老年志愿者 18 名(ON 组), 男、女各 9 名, 年龄 63 ~90 岁, 平均(75 ±7) 岁, 简易智能状态检测(mini-mental state examination, MMSE)^[4] 评分 27 ~30 分, 平均 29 分; 均无痴呆家族史、无神经系统疾病和其他影响中枢神经系统的全身性疾病以及脑外伤病史。AD 患者(美国罗彻斯特大学医学中心)(AD 组) 14 例, 男 8 例, 女 6 例, 年龄 62 ~88 岁, 平均(76 ±8) 岁, MMSE 评分 20 ~24 分, 平均 21 分。分别经 χ^2 检验和独立样本 t 检验分析 2 组性别($\chi^2 = 0.161, P > 0.05$)、年龄($t = 0.124, P > 0.05$) 差异均无统计学意义。AD 患者的选择根据美国神经病学、语言障碍及卒中-阿尔茨海默病和相关疾病学会(NINCDS-ADRDA) 的诊断标准, 本研究 AD 患者的 MMSE 评分 >20 以保证所选 AD 患者处于早期疾病状态。所有受试者均在知情同意后各项检测。

二、神经心理测试

对 2 组受试对象进行 8 个标准的神经心理测试, 用于评价基本认知能力状态, 包括: (1) MMSE, 用于测量痴呆的全面损伤。该检测是由有限的一套简短认知测试组成, 包括对时间、方向、地点、名称、数字、注意力和回忆的测试, 最高评分为 30 分。(2) 道路地图检测(road map test, RST), 用来评价受试者确认地形方向的能力, 最高得分为 32 分。(3) 口头配对相关测试(verbal paired associates test, VPAT), 用于评价即刻的口头记忆, 最高分数为 24 分。(4) 延时记忆测试(delayed memory test, DMT), 用于评价延时的口头记忆, 最高分数为 8 分。(5) 形象记忆测试(figural memory test, FMT), 用于评价即刻的视觉识别记忆, 最高分数为 10 分。(6) 肖像识别测试(facial recognition test, FRT), 用于评价不涉及记忆的视觉空间处理过程, 共有 52 个配对像, 最高 52 分。(7) 直线方向判断测试(judgment of line orientation test, JLOT), 用于评价空间关系的视觉处理能力, 最高 30 分。(8) 种类名称提取测试(category name retrieval test, CNRT), 用来评价记忆提取、认知灵活性和语言流利程度。这个测试不设最高分, 一般平均在 15 分。

三、DTI 测量

1. MR 成像序列: 所有图像均在 1.5 T MR 扫描仪(GE Signa, Excite 11.0) 上获得。DTI 采用单次激发平面回波成像(EPI) 序列、冠状面采集数据, 在 20 个不同方向施加扩散敏感梯度, 每个方向采用扩散敏感系数(b) 值 0 和 1000 s/mm², TR 8000 ms, TE 85 ms, 视野(FOV) 22 cm × 22 cm, 采集矩阵 128 × 128。采集垂直于前连合和后连合连线的 22 个层面, 层厚 7 mm, 覆盖全脑。

2. 图像后处理: DTI 图像采用本实验室自编软件在 PC 机进行后处理。首先使用 Andersson 和 Skare^[5] 提出的算法, 对所有扩散加权图像(DWI) 进行伪影校正(包括涡流伪影和运动伪影)。然后基于所有 DWI, 首先计算每个体素的扩散张量 D, 将 D 对角化生成扩散张量本征值, 再计算平均扩散系数(λ) 和各向异性分数(fractional anisotropy, FA), 并生成各自相应图像。

3. 感兴趣区的选择及数据测量: 在 DTI 上测量 13 个感兴趣区(ROI) 的 λ 和 FA。ROI 包括额叶(S1) 和后顶-颞叶(S2) 的皮层下白质、胼胝体膝(CCA)、胼胝体干(CCM)、胼胝体压部(CCP)、上纵束左侧的中、后部和右侧的中、后部(S-ML、S-PL、S-MR、S-PR)、扣带左侧的中、后部和右侧的中、后部(C-ML、C-PL、C-MR、C-PR)。为保证测量的精确性, 在勾画 ROI 时包括整个特定结构。ROI 的确定如图 1 所示。对于皮层下白质测量, 在 b = 0 的 DTI 参考像上画 ROI, 通过设置阈值 FA < 0.15 将 ROI 内灰质和脑脊液(CSF) 的像素去除。其他 ROI 在基于 FA 的彩色编码图上手动勾画 ROI, 通过设置阈值 FA < 0.01 和 $\lambda > 1.70 \times 10^{-3}$ mm²/s 过滤去除 CSF 像素对 ROI 测量的污染。对于每个 ROI, 要测量 3 个相邻层面并进行平均。在对同一研究对象的同样 ROI 多次勾画测量中, 结果差异无统计学意义。

四、统计学分析

采用 SPSS 12.0 统计软件进行统计分析, 扣带和上纵束的左右两侧 ROI 的 DTI 测量结果采用配对 t 检验进行比较; AD 和 ON 组每个 ROI 的 FA 和 λ 值, 以及神经心理测试评分的差异比较, 当计量资料满足正态分布及方差齐性时应用两个独立样本 t 检验, 当不满足这些条件时应用两样本秩和检验; 对 ROI 的 FA 和 λ 与 8 个神经心理测试评分结果之间的关系, 应用 Person 相关分析(因 AD 样本量太小而使得相关性不明显, 故将 AD 和 ON 2 组数据合并进行相关性分析), P < 0.05 认为差异有统计学意义。

结 果

一、DTI 测量结果

受试者左右大脑半球扣带和上纵束 ROI 的 DTI 差异无统计学意义, 故取两侧平均值作为中、后部上纵束(S-M、S-P)和扣带(C-M、C-P), 13 个 ROI 变为 9 个, 进行统计学处理。与 ON 组相比, AD 组在 CCP 和 S2 白质 FA 降低, 在 CCP 的 珣提高($P < 0.05$), 见表 1, 2。

二、神经心理测试结果

8 个神经心理检测的评价得分见表 3, AD 组与 ON 组年龄差异无统计学意义, 但是 AD 组所有神经心理检测得分均低于 ON 组($P < 0.05$)。

三、DTI 检查结果和受试者认知功能的相关性

对每个 ROI 的 FA 和 珣与 8 个神经心理测试评分的结果进行相关性分析, 其中具有统计学意义的相关结果见表 4。图 2 为显示 DTI 测量值与神经心理测试评分之间关系的散点图。

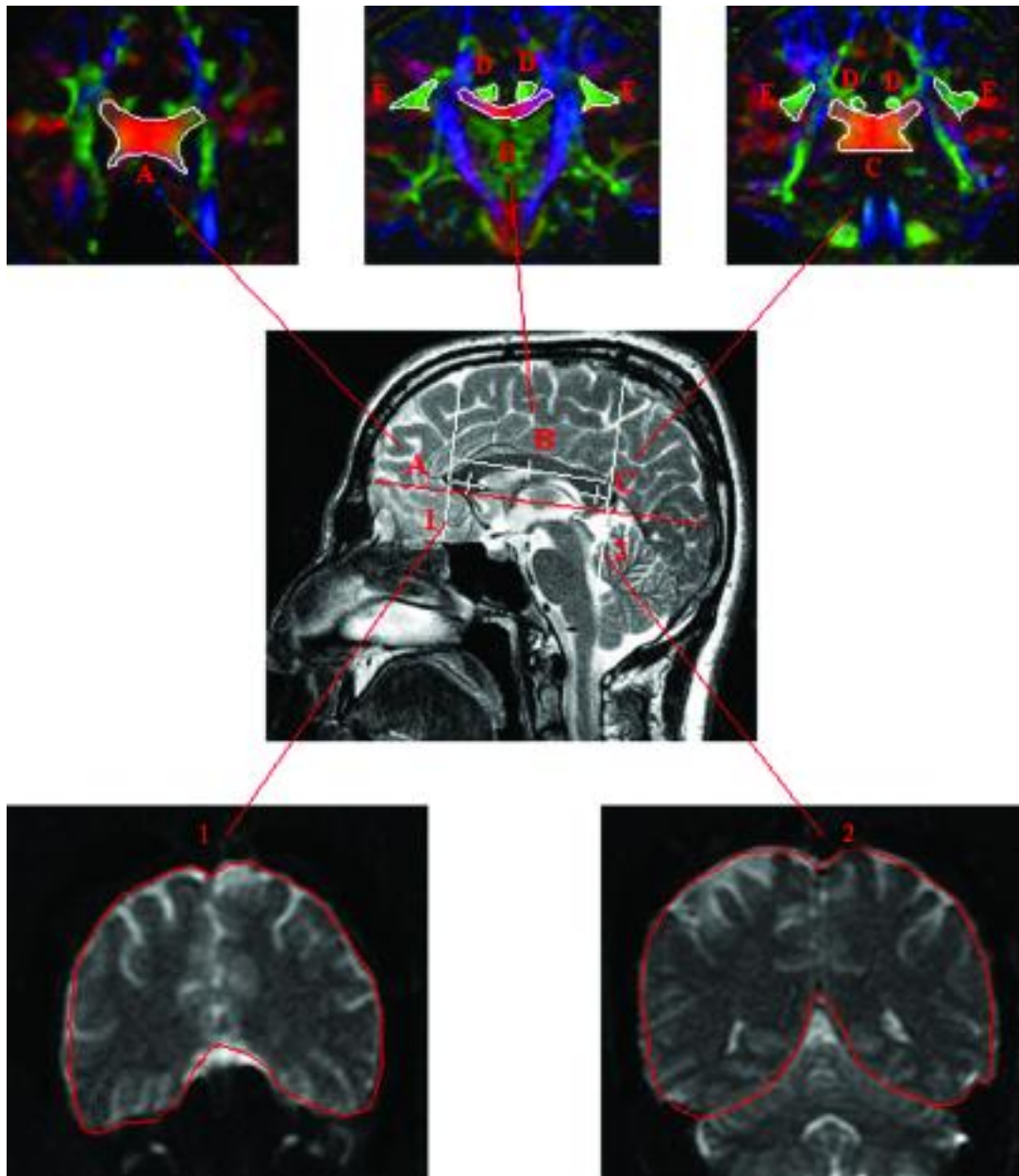


图 1 扩散张量成像感兴趣区的确定。1: 额叶(S1), 2: 后顶-颞叶(S2), A: 胼胝体膝(CCA), B: 胼胝体干(CCM), C: 胼胝体压部(CCP), D: 扣带左侧的中、后部和右侧的中、后部(C-ML、C-PL、C-MR、C-PR), E: 上纵束左侧的中、后部和右侧的中、后部(S-ML、S-PL、S-MR、S-PR)

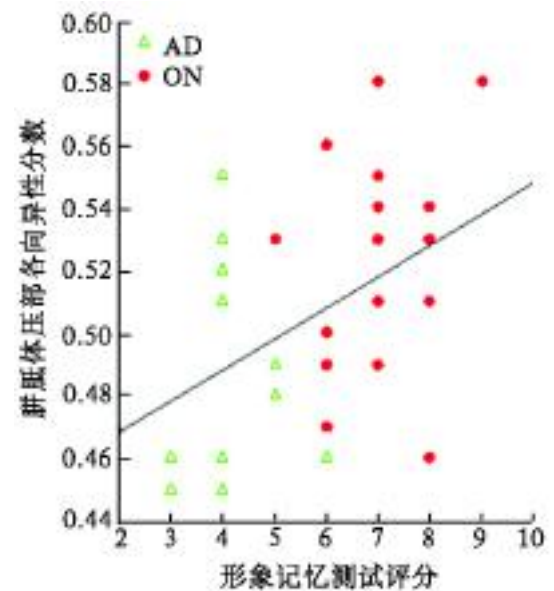


图 2 所有研究对象胼胝体压部各向异性分数值(FA)与形象记忆测试(FMF)评分之间关系的散点图和直线拟合。AD: 阿尔茨海默病, ON: 志愿者

讨 论

神经心理测试能够反映受试者的记忆、语言、空间识别等认知方面的状况, 是目前临床诊断和监测 AD 的重要和常用手段之一。认知功能是建立在脑组织结构的基础上, 脑组织微观结构的损害会直接影响认知功能。为此本研究采用可评价白质束完整性的 DTI 技术探讨脑白质微观结构的改变, 并通过白质改变与认知功能的相关性研究, 进一步揭示 AD 患者的脑病变特征。

根据 AD 患者视觉空间识别和感知的模型^[6], 笔者推测 S1 和 S2 的皮层下白质改变与 AD 有关, 连接 S1 和后顶叶皮层的白质(上纵束)以及联系两侧大脑半球的白质纤维胼胝体的完整性与 AD 有关, 并假定 AD 患者中从皮层传入海马和从海马传出到皮层的主要白质束(扣带)也受到损伤。由于 EPI 序列图像磁敏感伪影影响, 本研究没有包含前部扣带。笔者采用 DTI 对 9 个 ROI 的定量测定结果表明, 与正常人比较, AD 患者在 CCP 和 S2 白质的 FA 值下降, 在 CCP 值 珣升高, 该结果与国内有关报道部分一致^[7-12]。白质区 FA 值的降低和 珣值升高可能反映髓鞘的瓦解和神经轴突的损伤, 这揭示轴突完整性的退化和皮层连接的丧失。AD 患者仅在脑后部的白质变化支持了 AD 的特定区域性

表 1 AD 组和 ON 组各向异性分数(FA) 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S1	S2	CCA	CCM	CCP	C-M	C-P	S-M	S-P
AD 组	14	0.31 \pm 0.04	0.28 \pm 0.01	0.48 \pm 0.06	0.59 \pm 0.05	0.49 \pm 0.03	0.47 \pm 0.04	0.39 \pm 0.04	0.42 \pm 0.05	0.42 \pm 0.04
ON 组	18	0.32 \pm 0.03	0.30 \pm 0.02	0.51 \pm 0.06	0.57 \pm 0.05	0.52 \pm 0.03	0.48 \pm 0.06	0.38 \pm 0.05	0.42 \pm 0.03	0.41 \pm 0.03
t 值		0.879	1.991	0.877	0.841	2.481	0.229	0.420	0.286	0.782
P 值		0.380	0.046	0.380	0.400	0.013	0.819	0.674	0.775	0.434

注: AD 组、ON 组分别为阿尔茨海默病患者组和健康老人组, S1: 额叶, S2: 后顶-颞叶, CCA: 胼胝体膝, CCM: 胼胝体干, CCP: 胼胝体压部, C-M: 扣带中部, C-P: 扣带后部, S-M: 上纵束中部, S-P: 上纵束后部

表 2 AD 组和 ON 组平均扩散系数(\bar{x}) 的比较($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	S1	S2	CCA	CCM	CCP	C-M	C-P	S-M	S-P
AD 组	14	1.07 \pm 0.05	1.06 \pm 0.05	1.18 \pm 0.10	1.01 \pm 0.07	1.19 \pm 0.08	0.88 \pm 0.06	0.87 \pm 0.07	0.90 \pm 0.07	0.91 \pm 0.06
ON 组	18	1.05 \pm 0.09	1.03 \pm 0.07	1.13 \pm 0.10	0.96 \pm 0.08	1.13 \pm 0.09	0.87 \pm 0.07	0.88 \pm 0.06	0.89 \pm 0.06	0.90 \pm 0.06
t 值		0.934	1.278	1.902	1.636	1.751	1.010	0.761	0.476	0.782
P 值		0.351	0.201	0.057	0.102	0.049	0.313	0.447	0.634	0.434

注: 同表 1

表 3 阿尔茨海默病组和健康志愿者组 8 种神经心理行为测试评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MMSE	RST	FMT	VPAT	DMT	CNRT	JLOT	FRT
AD 组	14	23.8 \pm 2.6	24.8 \pm 3.5	4.5 \pm 1.0	7.4 \pm 4.7	2.9 \pm 1.8	12.4 \pm 4.7	21.6 \pm 3.7	41.5 \pm 5.6
ON 组	18	28.9 \pm 1.2	30.6 \pm 2.2	7.0 \pm 1.0	18.6 \pm 3.2	7.1 \pm 0.9	22.9 \pm 3.7	25.6 \pm 3.3	47.2 \pm 3.6
t 值		4.730	4.143	4.406	4.571	4.691	4.356	2.803	2.851
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.005	0.004

注: MMSE: 简易智能状态检测, RST: 道路地图检测, FMT: 形象记忆测试, VPAT: 口头配对相关测试, DMT: 延时记忆测试, CNRT: 种类名称提取测试, JLOT: 直线方向判断测试, FRT: 肖像识别测试

表 4 各向异性分数、平均扩散系数与神经心理测试的相关性分析中有统计学意义的结果

神经心理测试-ROI	各向异性分数		神经心理测试-ROI	平均扩散系数	
	r 值	P 值		r 值	P 值
MMSE-S2	0.405	0.022	FMT-CCA	-0.369	0.038
MMSE-CCP	0.405	0.022	FMT-CCM	-0.412	0.019
RST-CCP	0.376	0.034	FMT-CCP	-0.368	0.038
FMT-S2	0.390	0.027	VPAT-CCP	-0.397	0.024
FMT-CCP	0.444	0.011	FRT-S2	-0.383	0.031
VPAT-S2	0.410	0.020	FRT-CCM	-0.518	0.002
VPAT-CCP	0.355	0.046	FRT-CCP	-0.467	0.007
DMT-S2	0.435	0.013	FRT-C-M	-0.404	0.022
CNRT-CCP	0.499	0.004	FRT-S-M	-0.518	0.002
JLOT-S2	0.364	0.041	FRT-S-P	-0.350	0.049

注: 同表 1, 3

疾病机制的观点, 这种选择性损害很可能与 AD 病理特征的分布特点以及脑内白质纤维的相互联系有关^[13]。

根据本研究中 AD 患者多个神经心理测试评分与 CCP 和 S2 的 FA 呈正相关, 与较分散的多个部位 \bar{x} 呈负相关的结果, 提示降低的 FA 和增大的 \bar{x} 与较差的神经心理行为测试表现存在相关性。

CCP 的纤维主要联系颞叶及顶叶。顶叶联合皮质则是高级认知功能的重要结构, 可接受颞上回、额叶皮质和扣带回等部位的投射纤维, 同时也可发出

纤维到前额叶、颞叶皮质和扣带回等部位。上述各结构与 AD 患者临床表现有着密切的关系。CCP 的 FA 值降低可能反映作为脑后部皮层网络基础的皮层-皮层连接在特定区域被损坏^[14]。有证据表明^[15], AD 的皮层-皮层投射神经元存在缺陷。AD 患者 FA 值降低和 \bar{x} 值增高, 也许是神经元死亡的二级效应和相继的神经轴突退化。

笔者所见的国内报道中^[9], AD 患者患病时间在 6 ~15 年之间, MMSE 评分为(12.9 \pm 7.8) 分。而本研究着重于 AD 早期阶段, 所选患者其 MMSE 评分均 >20 分。

在 DTI 测量技术中, 本研究采用对 \bar{x} 值和 FA 值设置阈值滤过, 有效并最大限度地减少了 CSF 和灰质像素对 ROI 分析结果的干扰。这一步骤很重要, 因为 CSF 具有很高的 \bar{x} 值和很低的 FA 值, 即使 ROI 中含有几个 CSF 像素, 也会使组织的测量数值分布严重歪斜。同时, 没有阈值的设置, 灰质信号也会干扰额叶和顶-颞叶皮层下白质的测量结果。本研究将可能的 CSF 和灰质干扰分离开, 获得了真正的脑白质 DTI 结果。

综上所述, 笔者将 AD 认知功能损伤与白质改变连接起来, 证明在 AD 早期阶段, 患者不仅有认知

功能的改变, 而且还有白质结构的变化, 两者存在一定的相关性。AD 的早期异常不仅存在于脑灰质, 还涉及白质结构。AD 患者表现为脑白质的选择区域性损害, 这种损害反映了 AD 病理机制中皮质间联系的丢失。DTI 技术可结合神经心理行为测试提高对早期 AD 的评价。

参 考 文 献

- [1] Cummings JL. Cognitive and behavioral heterogeneity in Alzheimer s disease: seeking the neurobiological basis. *Neurobiol Aging*, 2000, 21: 845-861.
- [2] Brun A, Englund E. A white matter disorder in dementia of the Alzheimer type: a pathoanatomical study. *Ann Neurol*, 1986, 19: 253-262.
- [3] Bronge L, Bogdanovic N, Wahlund LO. Postmortem MRI and histopathology of white matter changes in Alzheimer brains. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2002, 13: 205-212.
- [4] Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. " Mini-mental state ": a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 1975, 12: 189-198.
- [5] Andersson JH, Skare S. A model-based method for retrospective correction of geometric distortions in diffusion-weighted EPI. *Neuroimage*, 2002, 16: 177-199.
- [6] Kavcic V, Duffy CJ. Attentional dynamics and visual perception: mechanisms of spatial disorientation in Alzheimer s disease. *Brain*, 2003, 126: 1173-1181.

- [7] 孙焯, 杜湘珂, 孙治国, 等. MR 扩散张量成像在阿尔茨海默病评估中的作用. *中华放射学杂志*, 2001, 39: 43-45.
- [8] 谢晟, 武鸿坤, 肖江喜, 等. 胼胝体压部 FA 值在轻度阿尔茨海默病中的诊断价值. *实用放射学杂志*, 2006, 22: 1025-1027.
- [9] 孙焯, 杜湘珂, 张振馨, 等. 阿尔茨海默病磁共振扩散张量成像与临床认知评价相关性. *中国医学科学院学报*, 2004, 26: 134-138.
- [10] Head D, Buckner RL, Shimony JS, et al. Differential vulnerability of anterior white matter in nondemented aging with minimal acceleration in dementia of the Alzheimer type: evidence from diffusion tensor imaging. *Cereb Cortex*, 2004, 14: 410-423.
- [11] Medina D, De Toledo-Morrell L, Urresta F, et al. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*, 2006, 27: 663-672.
- [12] Naggara O, Oppenheim C, Rieu D, et al. Diffusion tensor imaging in early Alzheimer s disease. *Psychiatry Res*, 2006, 146: 243-249.
- [13] Rogers J, Morrison JH. Quantitative morphology and regional and laminar distributions of senile plaques in Alzheimer s disease. *J Neurosci*, 1985, 5: 2801-2808.
- [14] Huang H, Zhang J, Jiang H, et al. DTI tractography based parcellation of white matter: application to the mid-sagittal morphology of corpus callosum. *Neuroimage*, 2005, 26: 195-205.
- [15] Hof PR, Morrison JH. Quantitative analysis of a vulnerable subset of pyramidal neurons in Alzheimer s disease: II. Primary and secondary visual cortex. *J Comp Neurol*, 1990, 301: 55-64.

(收稿日期: 2007-05-17)

(本文编辑: 高宏)

第八届全国儿科放射学术大会征文通知

由中华医学会放射学分会儿科学组主办, 江西省医学会放射学分会、江西省儿童医院承办的中华放射学会第八届全国儿科放射学术大会拟定于 2008 年 9 月中、下旬在江西省井冈山市召开。本届年会将同时举办儿科影像新进展继续教育学习班。届时将组织著名专家讲座, 优秀论文发言、疑难病例讨论及部分专题讨论等多种学术交流活动, 参会者将授予国家级继续教育学分。欢迎广大同道特别是儿科工作者踊跃投稿, 报名。现征文通知如下:

1. 征文内容: 儿科 X 线、CT、MRI、正电子发射计算机断层成像 (PET)、介入放射、超声诊断、多种影像诊断对比、分子影像学、放射学管理、质量控制及影像技术方面的论著、讲座、综述、述评、短篇报道及病例讨论等。

2. 征文要求: (1) 按中华医学会系列杂志稿约要求撰写

800 字左右结构式摘要, 包括目的、方法、结果、结论四要素 (讲座、综述、述评要求全文)。(2) 已在全国公开发行的刊物上发表的论文不再采用。

3. 投稿方式: 网上投稿信箱: Jxeylcj@163.com; 邮寄投稿采用 Word 格式电脑打印并附软盘 (请自留底稿, 恕不退稿); 投稿时请写清楚作者姓名、单位详细地址、手机号码及邮政编码。截稿日期: 2008 年 7 月 15 日。邮寄地址: 江西省南昌市阳明路 122 号, 江西省儿童医院放射科 丁山主任收。邮政编码: 330006; 联系电话: 0791-6816942; 13007207738。

(中华医学会放射学分会儿科学组
江西省医学会放射学分会
江西省儿童医院)