

论 著

联合静息态与DTI探究AD患者大脑的早期改变*

1. 福建医科大学福总临床医学院影像科 (福建 福州 350025)

2. 南京军区福州总医院医学影像中心 (福建 福州 350025)

林亚妹¹ 王晓阳² 付丽媛²
肖慧² 李辉² 陈建新²
陈自谦^{1,2}

【摘要】目的 通过探究阿尔茨海默病(AD)的ALFF值差异相关脑区的FA值,为AD的早期诊断提供功能与分子影像学依据。**方法** 采用西门子Trio 3.0T磁共振对17例AD病人及17例对照组被试进行静息态fmri、DTI检查。对静息态、DTI原始数据进行预处理,得到ALFF图和FA图,并进行组间独立双样本t检验,得到具有统计学意义的差异脑区,做成mask用于FA图的统计,然后进行组间独立样本t检验。**结果** AD组和健康对照组相比,AD组患者ALFF值在右侧后扣带回、双侧中央前回及左侧额中回等脑区降低,在左侧丘脑、右侧海马旁回及右侧颞上回等脑区增高,同时这些脑区的FA值均增高。**结论** 阿尔茨海默病患者与健康对照组相比,ALFF值异常的脑区,如右侧后扣带回、左侧额中回、右侧颞下回等默认网络脑区,FA值也同时存在异常,说明AD患者功能存在异常的脑区的微观结构也同时存在异常,这为早期客观有效地诊断阿尔茨海默病提供了可能。

【关键词】 阿尔茨海默病; 功能磁共振; 低频振幅; 弥散张量成像

【中图分类号】 R445.2; R741

【文献标识码】 A

【基金项目】 福建省科技计划重点项目(NO. 2012Y0057)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.02.008

通讯作者: 陈自谦

A United Study of ALFF and DTI on Alzheimer's Disease*

LIN Ya-mei, WANG Xiao-yang, FU Li-yuan. et al., Department of Radiology, Fuzhou General Hospital of Fu jian Medical University, Fuzhou 350025, Fujian Province China

[Abstract] Objective To investigate reference criteria for early diagnostic of Alzheimer's disease by exploring the FA values of the related brain regions that their ALFF values are different. **Methods** 17 AD patients and 17 healthy man underwent rest state FMRI scans and DTI scans using Siemens Trio 3.0T MR scanner. ALFF maps and FA maps were obtained, first the ALFF maps of two groups were compared, then we take the result as the mask used for the comparison of the FA maps. **Results** The zones that the FA values of are abnormal is the same as the zones that ALFF are abnormal,at the same time,the FA values of AD are lower. **Conclusion** There were typical changes of FA and ALFF in AD patients, it may help the early diagnositic of AD.

[Key words] Alzheimer's Disease; FMRI; ALFF; DTI

阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)是一种进行性不可逆的神经脑退行性病变,以记忆力及认知功能减退甚至行为改变为特征,个人生活自理能力和情感人格基本丧失^[1]。其临床诊断主要依赖临床体检和神经心理学测试,想要进行确诊,仍需病理学检查,目前AD的唯一金标准仍是大量神经纤维缠结和老年斑^[2]。由于缺乏客观的诊断标志物,确诊率很低,因此有必要寻找可靠的神经影像学标志以提高早期诊断AD的确诊率。低频振幅(Amplitude of low frequency fluctuation, ALFF)是由国内臧玉峰教授提出的一种静息态研究方法,该方法通过计算一段较短时间内,被试者大脑的低频振荡信号的平均幅度,从而间接反映大脑在该段时间内的自发活动强度^[3]。弥散张量成像(Diffusion tensor imaging, DTI)是在弥散加权成像(Diffusion weighted imaging, DWI)基础上发展而来的一种用于研究人体组织中水分子运动的无创性磁共振成像技术,DTI不仅可以观测组织中水分子运动的快慢,还可以分析组织内水分子在不同方向上的扩散。本研究将对AD患者的ALFF和FA值的改变进行研究,以期AD的早期诊断提供影像学依据。

1 材料与方 法

1.1 临床资料

1.1.1 AD患者组: 选取17例AD患者,其中男10例,女7例,平均年龄(79.88±2.90)岁,教育年限均初中毕业及以上。入组标准如下: ①依据美国神经病、语言沟通和卒中研究所、老年性痴呆及相关疾病学会(NICNDS-ADRDA)制订的标准确定有AD; ②临床痴呆分级(clinical dementia rating, CDR)为1; ③His缺血指数表得分小于4分,排除外血管性痴呆及混合性痴呆; ④应用简易精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)评分小于23分; ⑤无任何精神病史、明显器质性病变。

1.1.2 健康对照组: 从社区招募正常老年志愿者17例,其中男9例,女8例,年龄(77.65±4.256)岁,教育年限均初中毕业及以上。入组标准如下: ①有独立的行为能力且神经检查正常; ②临床痴呆分级

(CDR)为0; ③MMSE评分 ≥ 27 分; ④无任何精神病史、明显器质性病变。

所有被试者均自愿参加并签署知情同意书,可行MRI检查,无禁忌症。本研究已获福州总医院伦理委员会批准。

1.2 扫描方法及参数 采用德国SIEMENS公司的Magnetom TrioTim 3.0 T(德国西门子公司设计制造)超导磁共振,头部相控阵线圈。常规扫描T2WI、DWI,确定无器质性病变后,进行3D-T1WI全脑结构像、静息态及DTI扫描。3D-T1WI全脑结构像采用磁化准备快速梯度回波成像(magnetization prepared rapid acquisition gradient echo,MPRAGE)序列,扫描范围覆盖全脑。TR1900ms,TE2.53ms,flip angle 9° ,FOV 25cm \times 25cm,矩阵256 \times 256,层厚1mm,间隔0.55mm,激励采集1次,扫描时间为366s,共连续采集176层矢状位图像覆盖全脑。静息态采用EPI序列,扫描方向与前颅底和前后联合平行,扫描参数:FOV240mm \times 240mm,TR2000ms,TE30ms,层数33,层厚4.0mm,层间距0,Flip angle 90° ,矩阵64 \times 64,NEX 1,体素大小3.8mm \times 3.8mm \times 4.0mm,扫描时间488s。DTI采用单次激发自旋回波平面成像(single shot spin echo echo-planar imaging, single shot SE EPI)序列,轴位扫描,扫描层面平行于前后连合线,FOV240mm \times 240mm,TR2000ms,TE30ms,层厚4mm,层间距0,Flip angle 90° ,矩阵64 \times 64,扩散敏感梯度方向数为30,DTI扫描时间为488s。

1.3 静息态及DTI数据后处理 静息态数据利用基于MATLAB2007b的DPARSF软件处理。为减少患者初期不适应,去除前5个时间点,对余下的235个时间点进行时间校

正、头动校正、空间标准化、及FWHM为6mm的空间平滑,去线性漂移之后,0.01~0.08低频滤波,经过傅里叶变换、开平方等得到ALFF图。采用REST1.8自带的双样本独立样本t检验,去除年龄、性别等协变量进行统计分析,未多重校正,取 $P < 0.05$,cluster size > 50 ,得到mask及ALFF值差异图。

DTI原始DICOM数据转为nifit格式,用Diffusion Toolkit软件重建(Reconstruction)处理得到各向异性(Fractional Anisotropy,FA)图,利用SPM8将 $b=0$ 的DTI数据配准到解剖图像T1模板上,然后将配准所得参数应用于相应FA图上,使所有被试FA图空间标准化,使用上一步得到的mask,利用REST1.8进行组间独立样本t检验,FDR校正, $P < 0.05$,cluster size > 20 ,得到具有统计学意义的结果图。

1.4 统计学处理 采用SPSS 18.0软件对数据进行处理分析。两组被试的受教育年限、年龄和MMSE量表评分用($\bar{x} \pm s$)表示,采用独立样本t检验进行统计分析;两组间性别采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 基本资料比较 17例AD患者及17例健康对照的性别、年龄、受教育年限及MMSE评分的具体情况详(见表1),两组被试间性别、年龄及受教育年限差异均无统计学意义($P > 0.05$);两组间MMSE评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 AD组和正常对照组ALFF组间分析结果 采用双样本t检验比较AD组与正常组ALFF值进行比较分析,发现左侧小脑前叶、右侧后扣带回、右侧中央前回、左侧额中回、左侧中央前回、辅

助运动区及右侧颞下回ALFF值降低,左侧小脑后叶、右侧小脑上脚、右侧海马旁回、右侧颞上回及胼胝体ALFF值升高,差异具有统计学意义(见表2、图1)。

2.3 AD组和正常对照组FA值分析结果 采用双样本t检验比较AD组与正常组FA值进行比较分析,发现左侧小脑前叶、右侧后扣带回、左侧后扣带回、右侧中央前回、左侧额中回、左侧中央前回、辅助运动区、左侧颞下回、左侧小脑后叶、右侧小脑上脚、右侧海马旁回、右侧颞上回、左侧丘脑、右侧楔前叶、左侧楔前叶FA值降低,差异具有统计学意义(见表3、图2)。

3 讨 论

本研究中AD患者ALFF值存在异常的脑区的FA值相对于正常对照组普遍降低,这些现象间接反映出了该区域的神经元凋亡和轴突密度降低的病理表现已经发生,功能也出现了异常。FA值降低的现象,赵^[4]认为这可能是由AD患者大脑局部存在微血管功能障碍、自由基毒性以及 β 淀粉样沉积引发,某些正常神经元受到这些刺激后发生变性和坏死,残存细胞之间的细胞间隙增大,于是间隙内水分子扩散受到的阻碍作用减弱,水分子扩散速度和方向性就会增加,从而FA值减低,这种解释也得到了Fellfiebels等^[5]研究的支持。Yong等^[6]认为是神经纤维的华勒氏变性、神经元丢失以及血管外淀粉样物质的大量沉积引发的血管病变引起上述结果。

AD组和对照组的全脑ALFF值进行组间比较之后发现,AD组患者在左侧额中回、右侧后扣带回、右侧颞下回、双侧中央前回、左侧小脑前叶、辅助运动区的ALFF值较对照组降低,FA值也

表1 AD组与对照组性别、年龄、受教育年限及MMSE评分比较

	性别(男/女)	年龄	受教育年限	MMSE评分
AD组	10/7	79.88 ± 2.895	8.25 ± 3.531	20.13 ± 4.829
对照组	9/8	77.65 ± 4.256	7.53 ± 3.986	28.35 ± 0.862
t值		1.767	0.55	-6.716
P值	0.728	0.091	0.586	0.000

表2 AD组较对照组ALFF值有差异的脑区(P < 0.05, cluster size > 50)

No.	Region	Cluster size	Peak MNI			Peak T Value
			x	y	z	
1	左侧小脑前叶	15	-12	-54	-24	-3.3408
2	右侧后扣带回	42	18	-54	18	-4.3031
3	右侧中央前回	34	39	-9	42	-3.684
4	左侧额中回	22	-21	-3	48	-3.0008
5	左侧中央前回	17				
6	辅助运动区	30	-12	15	63	-4.911
7	右侧颞下回	17	54	-24	-33	-4.0468
8	左侧小脑后叶	17	-24	-57	-54	3.573
9	右侧小脑上脚	89	51	-72	-30	3.8985
10	右侧海马旁回	14	36	-33	9	3.3558
11	右侧颞上回	28	45	-21	0	3.2439
12	胼胝体	21	6	3	27	5.9598

表3 AD组较对照组FA值有差异的脑区(FDR校正, P < 0.05, cluster size > 20)

No.	Region	Cluster size	Peak MNI			Peak T Value
			x	y	z	
1	左侧小脑前叶	52	-10	-54	-20	-1.9349
2	右侧后扣带回	126	-12	-46	30	-12.3344
3	左侧后扣带回	80				
4	右侧中央前回	118	46	-12	44	-11.3174
5	左侧额中回	98	38	20	8	-11.451
6	左侧中央前回	49	-22	-6	48	-9.2203
7	辅助运动区	114	-8	-4	62	-8.1294
8	左侧颞下回	14	-32	6	-16	-12.5226
9	左侧小脑后叶	80	0	-56	-44	-6.9432
10	右侧小脑上脚	41	48	-58	-28	-8.6961
11	右侧海马旁回	40	24	-38	-2	-13.3243
12	右侧颞上回	119	44	-18	-2	-12.3733
13	左侧丘脑	152	-2	-18	14	-10.7062
14	右侧楔前叶	62	-6	-42	64	-11.5619
15	左侧楔前叶	27				

相对降低, 这些异常脑区中包括了部分被认为是默认模式神经网络(default mode network, DMN)

的脑区, 国内学者肖慧、李辉采用ALFF、FA的ROI法也发现了默认网络的相关脑区的ALFF值和FA

值减低^[7-8]。默认网络脑区的ALFF和FA值的异常, 提示默认网络的功能与结构均出现了异常。默认模式神经网络一直被认为是大脑的总指挥师, 大脑在形成记忆、认知或者运动等事件为未来事件做准备神经系统时, 可能就是采用默认模式神经网络预先设定好的模式进行。它在确保大脑中相互竞争的子系统同步活动的同时, 又不相互影响系统的同步进行^[9]。有研究认为, 一旦DMN遭到破坏, 将会出现老年痴呆、精神错乱等疾病。随着病程的加重, 这将会引发AD患者记忆障碍、失语、执行功能障碍以及人格行为改变等全面性痴呆的表现。

同时我们还发现, 在左侧小脑后叶、右侧小脑上脚、右侧海马旁回、左侧丘脑及胼胝体的ALFF值较对照组升高, 同时FA值相对较低^[10]。ALFF的增高可认为是一种代偿机制, Hamalainen等^[11]学者采用任务态方法研究轻度认知障碍患者脑功能改变时, 也发现边缘系统在记忆任务过程中呈高激活状态。而Wang等^[12]学者也在其研究中提出AD患者在双侧海马旁回ALFF升高。可能的解释为, 这些脑区的FA值减低, 早期结构发生异常, 其功能随之受到一定影响, AD患者为了保持认知完整的老年人的行为表现, 自身会出现一种神经补偿机制, 凭借这种神经元的补偿机制, AD患者有能力完成部分情景记忆任务, 但是随着痴呆程度的加重, 这种补偿机制可能会逐渐减少。行为学的研究也发现AD患者大多表现为短期情景记忆减低, 而远期记忆仍然保持部分完整^[13-15]。同时ALFF升高的脑区中不包含默认模式网络的脑区, 也提示了这种增高现象只是暂时的功能代偿。

综上所述, 本研究同时采用DTI和静息态, 同时从结构与功

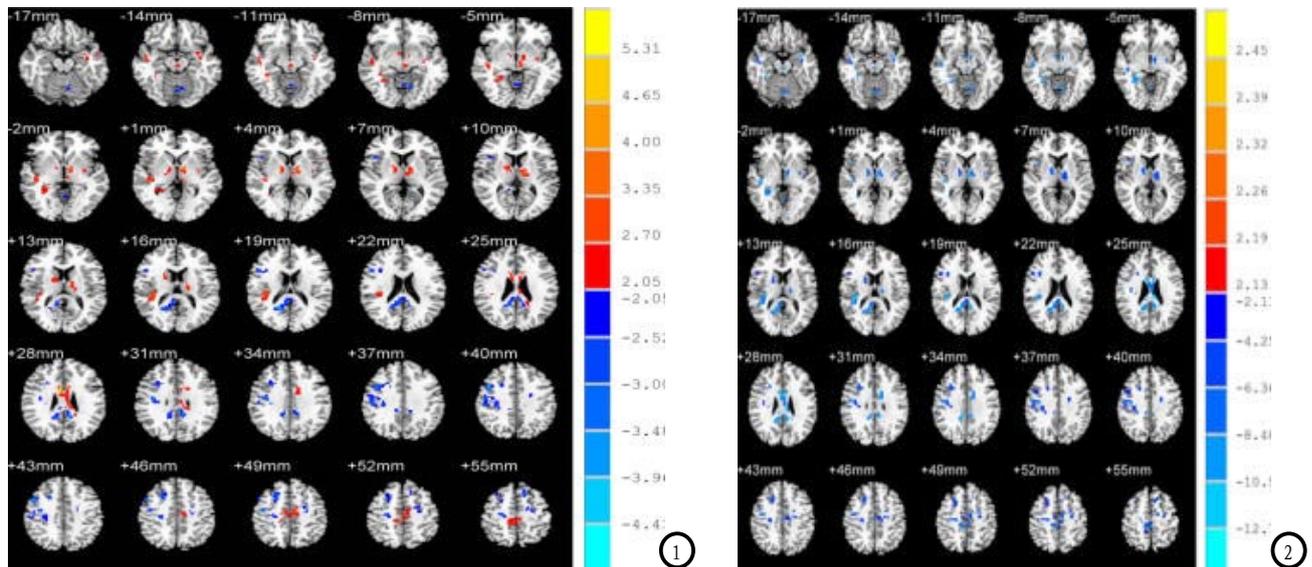


图1 AD组较正常对照组ALFF差异图,蓝色代表降低区域,红色代表增高区域($P < 0.05$, cluster size > 50)。图2 AD组较正常对照组FA差异图,蓝色代表降低区域,红色代表增高区域(FDR校正, $P < 0.05$, cluster size > 20)。

能的角度,发现了AD患者脑内神经元的功能与结构广泛存在着异常,且ALFF值与FA值互相佐证,一定程度上提高了这一发现的可信度,这一发现在默认模式网络的脑区中更加直观、统一。ALFF值存在增高及降低两种现象时,FA值的全面减低提示DTI对AD患者的脑病理学改变更加敏感、直观,这就为AD患者的早期分子影像诊断提供了可能。但是由于AD患者的脑病理学改变极其复杂,单一地应用DTI技术来诊断AD可能会存在片面性。要完全达到静息态比较困难,而神经心理学略显主观,DTI作为一种简便、客观的定量分析工具,与功能影像学相互补充,为进一步提高AD的早期诊断率提供更加客观可靠的方法。

参考文献

[1] Zhang ZX, Zahner GE, Roman GC, et al. Dementia subtypes in China: prevalence in Beijing, Xian, Shanghai and Chengdu[J]. Arch Neurol, 2005, 62: 447-453.
 [2] Prvulovic D, Hampel H, Amyloid β (A β) and phosphor-tau(p-tau) as diagnostic biomarkers in Alzheimer's disease[J]. Clin Chem Lab Med, 2011, 49 (3): 367-74.
 [3] Zang YF, He Y, Zhu CZ, Cao QJ, Sui MQ, Liang M, Tian LX T, Jiang

TZ, Wang YF. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. Brain Dev. 2007, 29 (2): 83-91.
 [4] 赵强. 磁共振弥散张量成像在轻度认知功能障碍中的应用价值研究[D]. 山东: 山东大学医学院, 2012.
 [5] Fellgiebel A, Muller M J, Wille P, et al. Color-coded diffusion-tensor-imaging of posterior cingulate fiber tracts in mild cognitive impairment[J]. Neurobiol Aging, 2005, 26 (8), 1193-1198.
 [6] Yong S, Shim, Bora Yoon, Young-Min Shon, et al. Difference of the hippocampal and white matter microalterations in MCI patients according to the severity of subcortical vascular changes: Neuropsychological correlates of diffusion tensor imaging[J]. Clin Neurol and Neurosur, 2008, 110 (6): 552-561.
 [7] 肖慧, 吴应行, 陈自谦, 等. 阿尔茨海默病不同频段低频振幅静息态功能磁共振成像研究[J]. 中国医疗设备, 2014, 29 (11): 5-10.
 [8] 李辉, 陶磊, 倪萍, 等. 阿尔兹海默病患者弥散张量成像研究[J]. 中国医疗设备, 2014, 29 (11): 1-4.
 [9] Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function[J]. PNAS, 2001, 98 (2), 676-682.
 [10] Bozzali M1, 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): 239-46.
 [11] Hamalainen A, Pihlajamaki M, Tanila, et al. Increased fMRI responses during Encoding in mild cognitive impairment[J]. Neurobiol Aging, 2007, 28 (12): 1889-1903.
 [12] Wang Z, Yan C, Zhao C, et al. Spatial patterns of intrinsic brain activity in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a resting-state functional MRI study[J]. Hum Brain Mapp. 2011, 32 (10): 1720-1740.
 [13] Cha J1, Jo HJ, Kim HJ, et al. Functional alteration patterns of default mode networks: comparisons of normal aging, amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. Eur J Neurosci. 2013, 37 (12): 1916-24.
 [14] Dunn CJ, Duffy SL, Hickie IB, et al. Deficits in episodic memory retrieval reveal impaired default mode network connectivity in amnesic mild cognitive impairment[J]. Neuroimage Clin. 2014, 4: 473-80.
 [15] Wang K, Liang M, Wang L, Tian L, Zhang X, Li K, et al. Altered functional connectivity in early Alzheimer's disease: A resting-state fMRI study[J]. Human Brain Mapping, 2007, 28 (10), 967-978.

(本文编辑: 汪兵)

【收稿日期】2017-01-13