

综述

DKI和SWI在阿尔兹海默症脑微结构损害中的应用研究

兰州大学第一医院放射科

(甘肃 兰州 730000)

朱道明 郭顺林

【关键词】阿尔兹海默症; DKI; SWI; 脑微结构损害

【中图分类号】R651.1

【文献标识码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.11.044

通讯作者: 郭顺林

AD是以记忆功能减低和空间定向能力改变为主的老年慢性进展性中枢神经系统疾病。随着中国老年化程度的逐渐加重, AD的发生率会逐渐增加。AD主要引起脑实质结构的改变, 随病程进展会逐渐丧失全部认知功能。AD患者现在公认的发病机制是 β -淀粉样蛋白沉积, β -淀粉样蛋白沉积使神经元纤维缠结和胆碱能神经元死亡, 从而引发脑血管淀粉样变性。磁共振DKI和SWI都是在显示脑细微结构上有优势, DKI能够精准显示脑灰白质细微结构的改变, 而SWI则可以精准显示脑微出血灶及铁质沉积, 因此, 这两种技术对AD疾病中的评价、诊断、治疗和预后等方面的应用有着重要价值。

1 DKI在AD脑微结构损害中的应用研究

1.1 DKI DKI是由DTI发展而来, 于2005年由Jenson等^[1-2]提出, 之后, 吴学奎^[3]对DKI参数进行进一步发展和完善, 现逐渐应用于神经系统并得到较好的研究效果。DKI主要通过分析不同方向上水分子非高斯分布情况, 较为准确、真实的反映组织的细微结构变化。而且, 峰度参数受到的干扰因素较扩散参数小^[4], 获得的信息准确度更高。

1.2 DKI对AD患者脑灰白质微结构改变的显示 AD患者脑实质因 β -淀粉样蛋白沉积使神经元纤维缠结和胆碱能神经元死亡, 使细胞结构从细胞水平发生变化, 细胞结构改变必然导致脑组织微结构使得发生变化, 脑组织中水分子受到的约束和限制下降, 水分子各方向弥散率发生改变。

Struyfs H等^[5-6]对AD患者较对照组的脑组织KA值及KA值均降低。Gong N-J等^[7]和郭龙军等^[8]通过显著增加扩散率和减低峰度参数观察发现AD患者较对照组MK值、AK值均与MMSE评分呈正相关, MD值与MMSE评分呈负相关。这说明DKI可以通过脑白质和灰质的特征性微结构改变来评价AD患者脑损害情况。另有Bartzokis G等^[9]研究表明, AD患者胼胝体受损非常明显, 且胼胝体的膝部和压部病变发生机制不同, 压部是灰质神经元损害, 膝部则是髓鞘损害, 并且KA及MK值与MMSE评分有相关性。Zhu W-z等^[10]研究表明, AD患者的灰质核团中MK值和KA值均升高, 这说明AD患者各向异性弥散差别增大, 水分子弥散限制能力下降, 通过KA值的变化能够反应出阿尔兹海默患者疾病进展情况。

由上述研究我们可以得到, DKI各参数能够对阿尔兹海默患者脑细微结构改变作较为精准的反映。在DKI各参数中, MK值与AD患者脑微结构损害的相关性最高, 对评价脑微结构损害最为准确, 可以推测MK值将成为评价AD脑微结构损害的更加精准的一个指标, 这对AD早期诊断具有重要的临床指导意义。

1.3 DKI参数结果支持AD与糖尿病有相似性 Kandimalla R等^[11]和Mittal K等^[12]研究表明, AD与糖尿病在分子学和生化等特性有诸多重叠, 且人类研究证据和动物实验模型研究结果均支持AD是一种糖尿病。Vanhoutte G等^[13]的动物实验表明, 糖尿鼠脑组织中 β -淀粉样蛋白增多, 而 β -淀粉样蛋白在脑组织的沉积是AD的发病机制。Wang A等^[14]研究表明AD患者的胰岛素和胰岛素样生长因子表达水平明显下降, 说明AD的胰岛素和胰岛素样生长因子表达和信号机制受损, 因此AD被认为是第三类糖尿病。

胼胝体、额叶及扣带回等区域的变化会导致的认知功能出现问题,糖尿病患者和AD患者在这些区域的微结构方面有共同结构基础。Falangola M F等^[15]和Yau PL等^[16]对于糖尿病人的研究发现,糖尿病人视辐射、辐射冠、额颞叶皮层FA值明显减低。Hsu等^[17]和Reijmer等^[18]的研究表明糖尿病患者与正常对照组脑组织尤其是双侧大脑半球纤维素MD值升高,额叶白质的KA值明显减低。而关于AD患者的研究中,Prete等^[19]研究发现,胼胝体、扣带回、额叶等区域KA减低。

以这些参数值的变化说明糖尿病患者和AD患者的类似功能核团区神经纤维变得稀疏,出现脑白质脱髓鞘改变。AD患者和糖尿病患者在脑组织相应区域和核团的有相似影像表现,这也从影像学角度印证了相关生化和分子学上二者具有共同病理基础。

DKI通过非高斯曲线得到的水分子扩散偏离模型能获取更多信息来描述体内扩散受限过程。Vanhoutte G等^[13]的动物实验证实,DKI获取更加敏感提供扩散和峰度系数,从而使许多脑白质纤维束微结构变化在DKI参数值上显示出来。DKI还可以对神经细胞数量及组织结构分布进行较精确的显示,对复杂脑组织结构和随病程进展脑灰质结构的变化具有独特的优势。

2 SWI在AD脑微结构损害中的应用研究

2.1 SWI SWI原理是采用低通滤波后的复数图像与原始复数图像相除,从而获得高通滤波的相位图像,高通滤波能过滤背景场中的低频成份,进而形成SWI图像。SWI采用流动补偿三维梯度回

波序列采集数据^[20],对顺磁性物质敏感性高,对微出血灶及铁质沉积等的检出率高,并实现亚毫米级微小血管显影。

2.2 SWI对AD铁质沉积的应用研究 Takano K等^[21]研究表明AD患者脑组织中铁及铁蛋白明显增多。Wee C-Y等^[22]研究表明铁质沉积程度与AD患者疾病进展有密切关系。Wang D等^[23]通过尸检表明AD患者的基底节区有铁质异常集聚。Parks-Medina E等^[24]和Moon Y等^[25]的研究表明 β -淀粉样蛋白沉积是导致AD患者铁质沉积的原因。 β -淀粉样蛋白沉积导致氧化应激,使得脑组织内铁氧化,而氧化应激又会导致 β -淀粉样蛋白沉积,进而加重氧化应激,这样恶性循环导致铁质在AD患者脑组织中聚集。

脑组织内铁质沉积的量可以通过SWI相位图反映出来,测量特定区域校正后的相位图的相位值可以相应反映出该区域的铁质含量。Liu C等^[26]及Liu H等^[27]研究表明AD患者皮质下区、海马区、苍白球、基底节区的铁质沉积较正常对照组多。Wang D等^[23, 28]所述文献均表明,双侧海马区、尾状核、丘脑区、苍白球等区域铁质沉积与MMSE评分量表有明显相关性,且随着病程进展铁质沉积会越多。Ding B等^[29]通过SWI相位图研究发现脑部诸区域中,海马区铁质沉积与MMSE评分量表的相关性最高。

以上文献研究结果说明AD患者主要铁质沉积区域为海马区、丘脑区、基底节区,并随着病程进展铁质沉积量亦逐渐增加,铁质沉积的量与MMSE评分量表有很好的相关性,这在临床上对疾病诊断有很重要的应用价值。

2.3 SWI对AD微出血灶的应用研究 脑微出血灶中的铁均为顺

磁性物质,能够产生局部磁场不均匀的磁敏感效应,SWI能够将这种局部磁敏感效应捕捉并显示出来,得到清晰的微出血灶。

SWI能将直径小于1mm的脑微出血灶在相位图上显示。Guo等^[30]研究表明SWI对微出血灶的检出率较常规序列要高。Sepehry A A等^[31]、刘劲峰等^[32]和Buch S等^[33]研究表明,SWI脑微出血灶检出率要优于T1WI和T2WI,对脑实质出血的敏感性和准确性能接近100%。

Matsushita T等^[34]实验表明SWI所测病灶体积要大于标本所测值。SWI分辨率很高,增强的相位图使得失相位表现为低信号而产生放大现象。因此,SWI对出血灶显示病灶比真实病灶体积大,反映病灶真实大小不如T2WI,所以微出血灶要多序列综合评价才能做出准确诊断。

3 SWI及DKI在AD患者脑微结构损害的相关性研究

铁在体内能使DNA底物氧化,影响DNA自身修复而引起DNA损伤^[35]。细胞内如果DNA损伤会带给细胞正常的生命活动带来很严重的影响,细胞的损伤必然引起组织结构功能异常,如果损伤的是在脑细胞,就会引起患者认知功能的障碍。AD最早表现出来的就是认知功能障碍,Yates P等^[36]文献表明,轻度脑认知功能障碍患者中约3/4最终发展成为AD,而AD中月2/3是由轻度认知功能障碍进展而来。

Zhu W-z等^[10]通过对脑灰质核团用ROI法发现AD患者异常铁质沉积区的MK值和KA值的升高,说明AD患者灰质核团MK值和KA值与铁质沉积存在相关性。van Rooden S等^[37]研究发现,认知功能障碍患

者壳核区的铁含量比正常对照组要高,并且研究过程中脑微出血患者部分进展为AD,这表明SWI可以作为评价认知功能障碍向AD进展的方法。

以上研究说明AD患者灰质核团区的铁质沉积是有相关性,对于两者之间具体联系目前研究尚少,还有待于进一步研究。

综上所述,磁共振DKI和SWI能够显示脑组织微结构变化,DKI能对灰白质细微结构进行精准显示,SWI则是对脑微出血和铁质沉积进行较为精确的显示。目前已经有研究者在关注白质纤维与铁质沉积之间的关系,但仍需从病理、生化和分子生物学等多学科上对二者的相关性做进一步研究,从而有更充分的证据来支持影像学结论,以便更有理有据的将这些新的前沿技术应用于临床,进而更好揭示疾病发生发展规律及各种病变间的相互关联。

参考文献

- [1] Jensen JH, Helpert JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging[J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2005, 53(6): 1432-1440.
- [2] Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis[J]. *NMR in Biomedicine*, 2010, 23(7): 698-710.
- [3] Wu EX, Cheung MM. MR diffusion kurtosis imaging for neural tissue characterization[J]. *NMR in Biomedicine*, 2010, 23(7): 836-848.
- [4] Hu C, Jensen J, Falangola M, Helpert J, editors. CSF partial volume effect for diffusional kurtosis imaging[J]. *Proc Int Soc Magn Reson Med*, 2008.
- [5] Struyfs H, Van Hecke W, Slaets S, et al. DIFFUSION KURTOSIS IMAGING: A BIOMARKER FOR EARLY DIAGNOSIS OF ALZHEIMER'S DISEASE[J]. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2014, 10(4): P169-P170.
- [6] Struyfs H, Van Hecke W, Veraart J, et al. Diffusion Kurtosis Imaging: a possible MRI biomarker for AD diagnosis[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2015, 48(4): 937-948.
- [7] Gong N-J, Wong C-S, Chan C-C, 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]. *Magnetic resonance imaging*, 2013, 31(5): 688-694.
- [8] 郭龙军, 李坤成, 陈忠伟. 磁共振检查技术DTI在阿尔茨海默病与轻度认知障碍中的应用[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2015, 13(11): 1-3.
- [9] Bartzokis G. Alzheimer's disease as homeostatic responses to age-related myelin breakdown[J]. *Neurobiology of aging*, 2011, 32(8): 1341-1371.
- [10] Zhu W-z, Zhong W-d, Wang W, et al. Quantitative MR Phase-corrected Imaging to Investigate Increased Brain Iron Deposition of Patients with Alzheimer Disease 1[J]. *Radiology*, 2009, 253(2): 497-504.
- [11] Kandimalla R, Thirumala V, Reddy P H. Is Alzheimer's disease a Type 3 Diabetes? A critical appraisal[J]. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease*, 2016.
- [12] Mittal K, Mani R J, Katara D P. Type 3 Diabetes: Cross Talk between Differentially Regulated Proteins of Type 2 Diabetes Mellitus and Alzheimer's Disease[J]. *Scientific reports*, 2016, 6.
- [13] Vanhoutte G, Pereson S, Delgado y Palacios R, et al. Diffusion kurtosis imaging to detect amyloidosis in an APP/PS1 mouse model for Alzheimer's disease[J]. *Magnetic Resonance in Medicine*, 2013, 69(4): 1115-1121.
- [14] Wang A, Lucero E, Bennett S, et al. TYPE 3 DIABETES IN ALZHEIMER'S DISEASE: AB-MEDIATED INHIBITION OF EG5/KINESIN 5 LEADS TO INSULIN RECEPTOR AND GLUCOSE TRANSPORTER MIS-LOCALIZATION AND DYSFUNCTION[J]. *Alzheimer's & Dementia: The Journal of the Alzheimer's Association*, 2016, 12(7): P338.
- [15] Falangola M F, Jensen J H, Tabesh A, et al. Non-Gaussian diffusion MRI assessment of brain microstructure in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Magnetic resonance imaging*, 2013, 31(6): 840-846.
- [16] Yau PL, Javier D, Tsui W, et al. Emotional and neutral declarative memory impairments and associated white matter microstructural abnormalities in adults with type 2 diabetes[J]. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2009, 174(3): 223-230.
- [17] Hsu J-L, Chen Y-L, Leu J-G, et al. Microstructural white matter abnormalities in type 2 diabetes mellitus: a diffusion tensor imaging study[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(2): 1098-1105.
- [18] Reijmer YD, Brundel M, De Bresser J, et al. Microstructural white matter abnormalities and cognitive functioning in type 2 diabetes A diffusion tensor imaging study[J]. *Diabetes care*, 2013, 36(1): 137-144.
- [19] Preti MG, Baglio F, Laganà MM, et al. Assessing corpus callosum changes in Alzheimer's disease: comparison between tract-based spatial statistics and atlas-based tractography[J]. *PloS one*, 2012, 7(4): e35856.
- [20] Haacke EM, Xu Y, Cheng YCN, Reichenbach JR. Susceptibility weighted imaging (SWI) [J]. *Magnetic resonance in medicine*, 2004, 52(3): 612-618.
- [21] Takano K, Shiba N, Wakui K, et al. Elevation of neuron specific enolase and brain iron deposition on susceptibility-weighted

- imaging as diagnostic clues for beta-propeller protein-associated neurodegeneration in early childhood: Additional case report and review of the literature[J]. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2016, 170(2): 322-328.
- [22] Wee C-Y, Yap P-T, Zhang D, et al. Identification of MCI individuals using structural and functional connectivity networks[J]. *Neuroimage*, 2012, 59(3): 2045-2056.
- [23] Wang D, Zhu D, Wei X-E, et al., Using susceptibility-weighted images to quantify iron deposition differences in amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neurology India*, 2013, 61(1): 26.
- [24] Parks-Medina E, Redman R, Reed S, et al. The Mutation of Amyloid Precursor Protein and the Development of Alzheimer's Disease[J]. 2016.
- [25] Moon Y, Han S H, Moon W J. Patterns of Brain Iron Accumulation in Vascular Dementia and Alzheimer's Dementia Using Quantitative Susceptibility Mapping Imaging[J]. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2016 (Preprint): 1-9.
- [26] Liu C, Li C, Yang J, et al. Characterizing brain iron deposition in subcortical ischemic vascular dementia using susceptibility-weighted imaging: An in vivo MR study[J]. *Behavioural brain research*, 2015, 288: 33-38.
- [27] Liu H, Wang X. Correlation of iron deposition and change of gliocyte metabolism in the basal ganglia region evaluated using magnetic resonance imaging techniques: an in vivo study[J]. *Archives of medical science: AMS*, 2016, 12(1): 163-171.
- [28] Wang D, Li Y-Y, Luo J-H, et al. Age-related iron deposition in the basal ganglia of controls and Alzheimer disease patients quantified using susceptibility weighted imaging[J]. *Archives of gerontology and geriatrics*, 2014, 59(2): 439-449.
- [29] Ding B, Chen KM, Ling HW, et al. Correlation of iron in the hippocampus with MMSE in patients with Alzheimer's disease[J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2009, 29(4): 793-798.
- [30] Guo L, Wang G, Zhu X, et al. Comparison of ESWAN, SWI-SPGR, and 2D T2*-weighted GRE sequence for depicting cerebral microbleeds[J]. *Clinical neuroradiology*, 2013, 23(2): 121-127.
- [31] Sepehry A A, Lang D, Hsiung G Y, et al. Prevalence of Brain Microbleeds in Alzheimer Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis on the Influence of Neuroimaging Techniques[J]. *American Journal of Neuroradiology*, 2016, 37(2): 215-222.
- [32] 刘劲峰. 磁敏感加权成像在出血性脑梗死中的诊断价值分析[J]. *中国CT和MRI杂志*, 2015, 13(9): 36-38.
- [33] Buch S, Cheng Y C N, Hu J, et al. Determination of detection sensitivity for cerebral microbleeds using susceptibility-weighted imaging[J]. *NMR in Biomedicine*, 2016.
- [34] Matsushita T, Anami D, Arioka T, et al. Basic study of susceptibility-weighted imaging at 1.5 T[J]. *Acta Medica Okayama*, 2008, 62(3): 159.
- [35] Hegde ML, Hegde PM, Holthauzen LM, et al. Specific inhibition of NEIL-initiated repair of oxidized base damage in human genome by copper and iron potential etiological linkage to neurodegenerative diseases[J]. *Journal of Biological Chemistry*, 2010, 285(37): 28812-28825.
- [36] Yates P, Sirisriro R, Villemagne VL, et al. Cerebral microhemorrhage and brain β -amyloid in aging and Alzheimer disease[J]. *Neurology*, 2011, 77(1): 48-54.
- [37] van Rooden S, Maat-Schieman ML, Nabuurs RJ, et al. Cerebral Amyloidosis: Postmortem Detection with Human 7.0-T MR Imaging System 1[J]. *Radiology*, 2009, 253(3): 788-796.

(本文编辑: 谢婷婷)

【收稿日期】2017-09-18