

# 基于体素的轻度阿尔茨海默病全脑 灰质 MRI 成像分析

李亚迪<sup>1</sup> 何慧瑾<sup>1</sup> 冯晓源<sup>1</sup> 丁汀<sup>2</sup> 郭起浩<sup>2</sup> 汤伟军<sup>1</sup> 赵倩华<sup>2</sup> 陈美蓉<sup>2</sup>

**【摘要】目的:**利用磁共振 T<sub>1</sub>WI 3D 成像研究轻度阿尔茨海默病患者相对于正常老年人灰质体积改变的特点。**方法:**对 21 例轻度 AD 患者及 18 例正常老年人进行三维 T<sub>1</sub>WI 扫描,利用基于 SPM 5 的 DARTEL 工具箱对扫描获得的结构图像进行预处理,再对轻度 AD 组和对照组的全脑灰质体积进行基于体素的统计学比较。**结果:**轻度 AD 组的双侧海马、海马旁回及杏仁核、双侧丘脑、双侧颞枕叶皮质、双侧顶下小叶、双侧楔前叶、左侧中央后回、右侧额下回等结构与对照组的灰质密度差异具有统计学意义 [ $P < 0.05(\text{FDR})$ ]。**结论:**基于体素的形态学研究能够发现轻度 AD 患者中大脑灰质广泛的及细微的结构萎缩,从而能够更加早期、全面、客观地反映轻度 AD 患者的脑结构改变。

**【关键词】** 阿尔茨海默病;磁共振成像;灰质;基于体素的形态学分析

中图分类号: R749.16 文献标志码: A 文章编号: 1006-5741(2009)-02-097-05

## Voxel-based MRI Analysis of Whole Brain Gray Matter in Patients with Mild Alzheimer's Disease

LI Ya-di, HE Hui-jin, Feng Xiao-yuan, DING Ding, GUO Qi-hao,  
TANG Wei-jun, ZHAO Qian-hua, CHEN Mei-rong

**【Abstract】 Purpose:** To study the gray matter changes of the whole brain in patients with mild Alzheimer's disease (AD) by voxel-based morphometry (VBM). **Methods:** Twenty-one patients with mild AD and eighteen normal ageing volunteers as control subjects were enrolled in the study. Gray volume differences of the whole brain were assessed using SPM5-based DARTEL toolbox to make voxel-based morphometric comparison between patients and the control subjects. **Results:** The volume of the bilateral hippocampi, parahippocampal gyri, amygdalae, thalami, temporo-occipital gyri, inferior parietal lobules, precuneuses and left postcentral gyrus, and right inferior frontal gyrus, etc in the patient group was significantly smaller than that in the controls ( $P < 0.05$ , FDR corrected). **Conclusion:** VBM can reveal widespread volumetric reduction of gray matter's fine structure in mild Alzheimer's disease with the advantage of objectivity.

**【Key words】** Alzheimer's disease; Magnetic resonance imaging; Gray matter; Voxel-based morphometry

阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 是一种起病隐匿的进行性发展的痴呆,临床以记忆障碍、失语、失用、失认、视空间技能损害、抽象思维和计算损害、人格和行为改变为特征。AD 是老年痴呆最常见的

原因。随着人口老龄化及 AD 发病年龄的年轻化,AD 已成为我国一大社会问题。AD 患者在早期就可出现灰质的萎缩。传统的灰质体积测量方法是基于感兴趣区域的,不仅费时、费力,还由于主观性强、缺乏明确统

中国医学计算机成像杂志, 2009, 15: 97-101

作者单位: 1 复旦大学附属华山医院放射科

2 复旦大学附属华山医院神经内科

通信地址: 上海市乌鲁木齐中路 12 号, 上海 200040

通信作者: 冯晓源 (电子邮箱: xyfeng@shmu.edu.cn)

基金项目: 本课题受上海市科委重大基础课题 (课题编号 07DJ14005) 和卫生部卫生行业科研专项项目 (项目编号 200802099) 共同资助

Chin Comput Med Imag, 2009, 15: 97-101

Department of Radiology, Huashan Hospital, Fudan University

Address: 12 Middle Wulumuqi Rd., Shanghai 200040, P. R. C.

Address Correspondence to FENG Xiao-yuan (E-mail: xyfeng@shmu.edu.cn)

Foundation Item: Shanghai Science Committee Fund for Key Research Project (NO. 07DJ14005); Scientific Research Program on Health Care, Ministry of Health (NO. 200802099)

一的标准, 导致可重复性较差。不同于传统的测量方法, 笔者将正常老年人和轻度 AD 患者的全脑容积扫描的数据进行计算机后处理, 对全脑灰质进行基于体素的形态学 (voxel based morphometry, VBM) 比较, 探讨轻度 AD 患者灰质萎缩的特点。

## 方 法

### 1. 研究对象

1.1 患者组: 2008 年 3 月至 2008 年 8 月华山医院神经内科“老年记忆障碍”专病门诊就诊的 21 例病例, 其中男性 9 例, 女性 12 例, 年龄 54~85 岁, 平均 70.3 岁。所有患者符合《美国精神疾病诊断及统计手册》(第四版) (DSM-IV) 的痴呆标准和美国神经病学、语言障碍和卒中—老年性痴呆和相关疾病学会 (NINCDS-ADRDA) 制定的很可能 AD 诊断标准; 简易精神状态检查 (mini mental state examination, MMSE) 评分 18~24 分, 平均 21.5 分, 临床痴呆分级 (clinical dementia rating, CDR) 为 1, 均属于轻度 AD。

1.2 健康老年对照组: 从社区招募正常老年志愿者, 其中男性 8 例, 女性 10 例, 年龄 55~78 岁, 平均 69.8 岁, 没有神经或精神疾病史, 没有脑外伤与脑卒中史, 没有精神药物依赖史, 在社区有独立生活能力, 接受测验时不需要言语和行为上的帮助。

所有受试者均为右利手, 体内均无金属植入物或没有 MRI 检查禁忌证, 自愿参加并签署知情同意书。

### 2. 磁共振成像

所有扫描均使用 GE 公司生产的 Signa 3.0T 磁共振成像系统, 8 通道头颅线圈。常规三平面定位后, 采用快速扰相位梯度回波翻转恢复 (FSPGR) 脉冲序列 (T<sub>1</sub>WI), 行结构像横断位扫描, 扫描范围从颅顶至枕骨大孔, TR=11.1ms, TE=5ms, FLA=20°, 层数=146 层, 层厚=1.0mm, 无间隔连续扫描, FOV=240mm×240mm, 矩阵=256×256, Nex=1。

### 3. 图像后处理及统计分析

将个体原始图像导入个人电脑工作站, 采用 MRIcro 软件 (Chris Rorden, <http://www.psychology.nottingham.ac.uk/staff/cr1/micro.html>), 将原始 DICOM 图像转化成可分析的文件格式, 然后使用 SPM5 (SPM, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK) 软件进行分析, 在 MatLab (Mathworks, Inc., Sherborn, Mass) 上执行操作。

结构图像的预处理采用基于 SPM 5 的 DARTEL 工具箱: ①对所有受试者的原始结构图像进行分割, 获得 segsn.mat 文件, 在 DARTEL 内运算获得每位受试者的灰质图像; ②使用 DARTEL 制作灰质模板; ③使用生成的模板对所有受试者的灰质图像进行标化;

表 1 轻度 AD 组与正常对照组相比灰质萎缩脑区分布 ( $P < 0.05$ , FDR corrected)

解剖部位(左侧)	体素	MNI 坐标			T 值	Z 值	解剖部位(右侧)	体素	MNI 坐标			T 值	Z 值
		X	Y	Z					X	Y	Z		
海马	1259	-23	-9	-18	5.58	4.51	海马	902	30	-21	-9	5.73	4.59
海马旁回	368						海马旁回	335					
杏仁核	288	-21	-3	-23	5.27	4.33	杏仁核	59					
丘脑	67	6	-15	4	4.10	3.58	丘脑	309					
扣带回中部	221	-6	-40	37	5.38	4.40	扣带回中部	240					
扣带回后部	198	3	-36	30	4.73	4.00	扣带回后部	442	6	-45	18	5.06	4.21
颞上回	183	-42	-34	6	4.57	3.9	颞上回	184	37	-54	21	4.34	3.75
颞中回	1957	-48	-42	-3	5.61	4.53	颞中回	858	54	-25	-3	4.03	3.54
颞下回	574	-44	-1	-42	5.21	4.30	颞下回	124					
顶下小叶	175	-42	-30	39	4.26	3.70	顶下小叶	98	39	-46	34	4.92	4.12
枕中回	146	-24	-81	1	4.01	3.52	枕中回	217	33	-63	39	4.98	4.16
楔前叶	568	-11	-60	27	6.52	5.01	楔前叶	45	9	-69	34	3.83	3.39
角回	59						角回	156	39	-46	34	4.92	4.12
缘上回	280	-47	-43	24	4.97	4.15	缘上回	154	57	-40	28	4.11	3.59
楔叶	330						额下回岛盖部	108	36	3	22	5.36	4.38
枕下回	120	-23	-85	-6	4.33	3.74	梭状回	322	24	-73	-6	5.11	4.23
距状回	57	-2	-85	6	4.78	3.36	舌回	96	18	-76	-5	3.99	3.51
中央后回	82	-39	-34	45	4.53	3.87							

注: FDR, False Discovery Rate.

④ 标化后的灰质图像以高斯函数卷积进行平滑 (FWHM=8mm) 以得到更高的信噪比和减小个体间的解剖差异。

定量统计分析: 经过处理后的个体灰质结构图像, 采用两样本  $t$  检验, 所有受试者年龄、性别及受教育程度作为协变量, 进行患者组及正常对照组之间的比较分析,  $P < 0.05$  (FDR),  $t < 3.65$  认为有统计学意义。将具有统计学意义的体素叠加于标准化后的 3D T<sub>1</sub>WI 上生成伪彩图。选取体素阈值为 50 个相邻体素, 分析 AD 患者灰质萎缩的区域。

## 结 果

结果如图 1 显示, 对照组和轻度 AD 组的双侧海马、海马旁回、杏仁核、丘脑、扣带回中部及后部、颞上回、颞中回、颞下回、顶下小叶、枕中回、楔前叶、角回、缘上回的灰质体积差异均有统计学意义, 此外左侧楔叶、枕下回、距状回、中央后回及右侧额下回、梭状回、舌回灰质体积差异也有统计学意义, 说明在以上区域轻度 AD 组相对于对照组存在灰质萎缩。表 1 列出了差异具有统计学意义的灰质区域, 受累范围大小以体素数目表示。

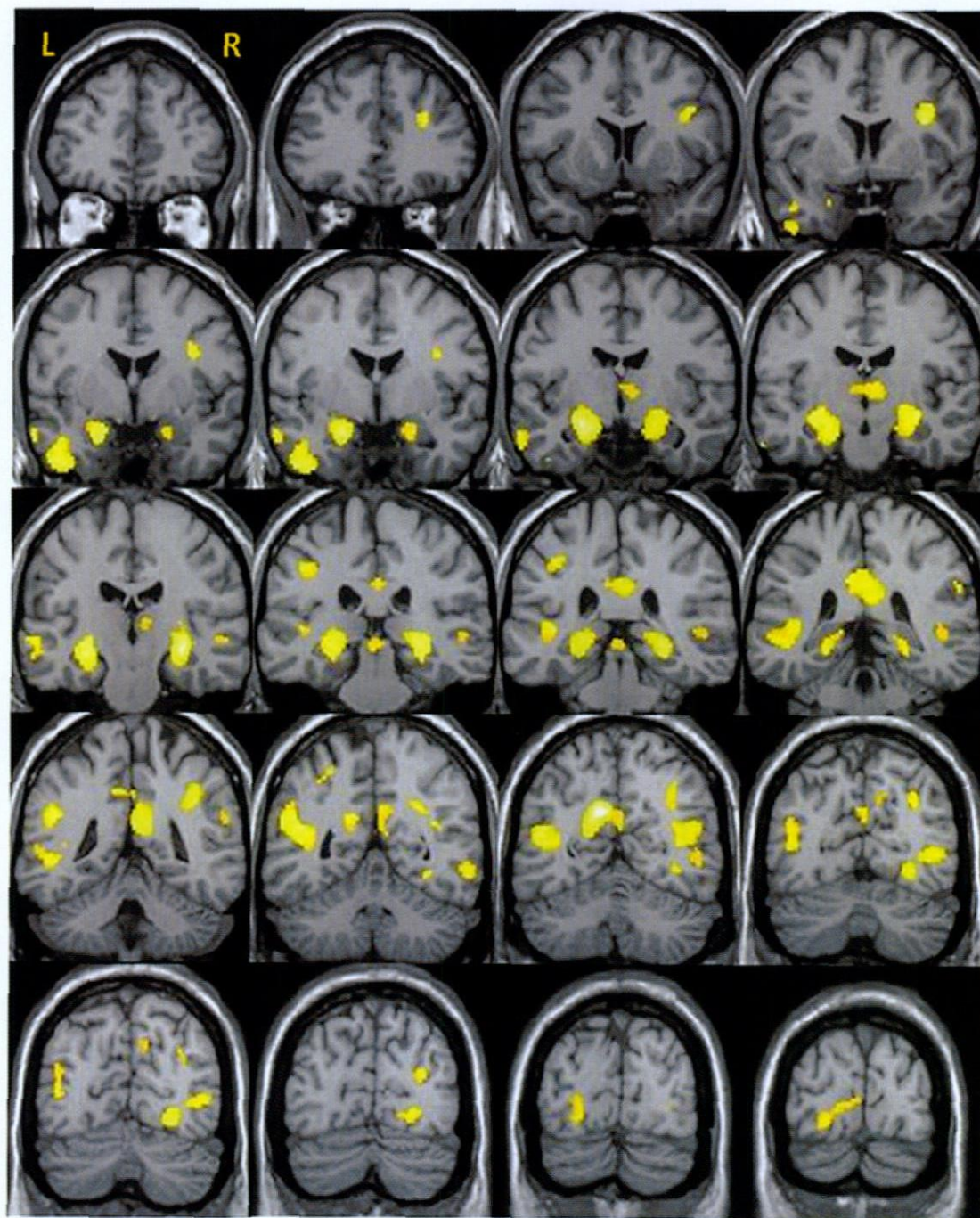


图 1 轻度 AD 组与正常对照组相比灰质萎缩脑区分布。

## 讨 论

AD 是发生在老年人中的一种中枢神经系统退行性病变, 现在有年轻化的趋势。由于 AD 患者大脑灰质神经元的大量“丢失”, 从而引起脑灰质严重萎缩及脑功能缺陷。MRI T<sub>1</sub>WI 能提供良好的灰白质对比, 可以用于 AD 的形态学评价。

### 1. VBM 基本原理及优缺点

VBM 是基于体素的分析, 标准的 VBM 方法是首先把被研究的所有个体的脑结构图像在空间上标准化到一个完全相同的立体空间中; 然后将经过标准化的脑结构图像进行有效分割, 得到灰质、白质和脑脊液, 然后平滑, 最后对平滑的脑组织成分图像建模, 利用参数统计检验, 对每个像素进行统计分析。较之传统的体积测量方法 (即基于感兴趣区域), VBM 是一种自动、全面、客观的分析技术, 可以同时全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的差异<sup>[1]</sup>。但是有学者认为以上所述图像预处理过程存在问题: ①标准的 VBM 方法, 比较的是局部灰质密度的差别, 而没有考虑体积萎缩造成的影响。②AD 患者较对照组萎缩部位有不同的结构特征 (主要是侧脑室扩大及结构移位), 尤其是靠近梯度强度高的部位, 测量到的主要是结构移位, 其次才是萎缩<sup>[2]</sup>, 因此对照组比 AD 组更好的适应标准模板。因此他们认为需要研制特异的模板, Good 等<sup>[3]</sup>提出了一种基于 SPM2 的优化的 VBM 方法, 该方法加入了调制函数, 可以分析体积的变化。但是优化的 VBM 法在确定所创建的模板和标准化模板的位置对应关系转换时, 将会是一个难题<sup>[4]</sup>。较 SPM2, SPM5 采用了新的分割算法, 减少了模板对结果的影响<sup>[5]</sup>。在进行分割时有一个选项是选择采用体积调制与否。经过体积调制后体素灰度值反映的是该点的体积差异, 而未经体积调制后体素灰度值反映的是该点的密度差异。

本研究中, 笔者选用了 Ashburner<sup>[6]</sup> 开发的基于 SPM5 的 DARTEL 工具箱, 较之其他方法, 其通过反复的运算创建所有对象结构图像的平均模板, 能够将所有对象的脑结构图像进行更将精确的配准, 该方法缺点之一就是耗时较长。

VBM 方法也有其局限性: ①灰质体积分析时阈值的设定是人为的, 但这是 SPM 内在的一个局限性。②组越大越能发现差异。组越小, 只能设定较低的可能阈值, 这样增加了敏感性, 却降低了特异性。

### 2. 轻度 AD 的脑萎缩部位及其意义

Smith<sup>[7]</sup> 综述了关于 AD 脑萎缩的假说: 在疾病非常早的阶段, 只有内嗅皮质 (entorhinal cortex) 受影响。随后, 影响到内侧颞叶 (medial temporal lobe, MTL)。来自 MTL 的投射神经元的死亡, 破坏了它们对于联合皮质内锥体细胞的神经营养支持, 根据 MTL 的投射方向, 颞顶区域的皮质是下一个受影响的区域, 其他皮质区域随后才开始出现萎缩。疾病晚期, 整个新皮质都受累, 而枕叶及小脑相对未受影响。

本组轻度 AD 患者双侧内侧颞叶 (内嗅皮质、海马、海马旁回、杏仁核) 出现了明显的萎缩, 这与大多数神经病理研究及基于感兴趣区<sup>[8-10]</sup>和基于体素分析的研究结果差不多<sup>[3, 11, 12]</sup>, 其中海马几乎全长出现了萎缩。内侧颞叶是边缘系统的重要组成部分, 其中海马及海马旁回在长时记忆尤其是情景记忆的存储与再现方面发挥着重要的作用, 而情节记忆的障碍是最早期也是最明显的神经心理症状<sup>[13]</sup>, 而杏仁核与短时记忆中的情绪记忆密切相关。VBM 还未开发出检测脑内不同区域的灰质差异的功能 (即位于左及右侧某区域间的差异), 但是我们可以通过双侧 MTL 受累体素数量进行比较。有研究发现正常人的右侧 MTL 萎缩重于左侧<sup>[14]</sup>, 本研究与其他几项研究发现 AD 患者左侧为著<sup>[15, 16]</sup>。可能是由于左半球对于该疾病有更大的敏感性, 或者是由于 AD 早期左侧优势半球的微小的功能异常会引起患者或医生的注意。但也有研究者申报道 AD 左右侧半球病变情况是差不多的<sup>[17]</sup>, 一些人甚至发现了 AD 及正常人右侧为著<sup>[18]</sup>。

本组 AD 患者的颞上回、颞中回、颞下回、顶下小叶都出现了萎缩, 其中左侧颞中回尤为显著。而双侧额叶中仅右侧额下回岛盖部出现了萎缩。符合上述 Smith<sup>[7]</sup> 综述的关于 AD 萎缩的假说, 即额叶灰质在颞顶联合皮质之后出现萎缩。Braak 等<sup>[13]</sup>的组织病理分期指出, 在边缘期 (limbic stages) 中的 III 期, 病理改变扩展至海马复合体, 导致情节记忆缺失, 到了 IV 期, 病理改变就进入外侧颞叶新皮质, 导致语义记忆缺失; 在新皮质期的 V 期, 就会出现广泛的新皮质的破坏, 内科医生所作的 AD 诊断通常都处于 V 期甚至是更晚的 VI 期。

本组 AD 患者双侧丘脑出现了萎缩, 右侧为著, 双侧丘脑萎缩主要位于背内侧核。丘脑也是边缘系统的组成部分, 其背内侧核与内侧颞叶边缘系统有广泛的联系, 因此可以认为丘脑受累与记忆障碍有关。此外,



轻度 AD 患者双侧扣带回后部也出现了萎缩, 右侧更加明显。根据功能 MRI 数据提供的信息, 轻度 AD 患者扣带回后部(PCC)的萎缩可能是记忆功能障碍重要的提示信息<sup>[19]</sup>。PCC 的病理改变可能导致 AD 患者时间、空间概念的紊乱<sup>[20]</sup>。提示 PCC 在 AD 患者的病理生理学中发挥了重要的作用, 与临床 AD 患者定向障碍有关。

与以往研究结果不同的是, 本组轻度 AD 患者出现了左侧中央后回、双侧枕叶、双侧扣带回中部的萎缩。Rombouts 等<sup>[1]</sup>报道中央前后回的萎缩, 谢晟等<sup>[21]</sup>曾报道枕叶的萎缩。这与 Smith<sup>[7]</sup>综述的脑灰质萎缩模式不符, 可能的原因有样本量不够、本组患者病情较重甚至由于无法取得病理诊断, 有的患者属于混合性痴呆, 这需要进一步的研究。

综上所述, 本研究使用基于 SPM5 的 DARTEL 工具箱分析轻度 AD 患者发现其双侧海马、海马旁回及杏仁核、双侧丘脑、双侧颞枕叶皮质、双侧顶下小叶、双侧楔前叶、左侧中央后回、右侧额下回等较正常老年对照者萎缩, 反映了疾病对大脑灰质结构具有特征性的广泛影响。本课题仍需要将来进一步的大样本研究。此外, 结构 MRI 如与 fMRI、PET 及 DTI 等方法联合更精确地定位异常区的血流、代谢及神经递质受体情况, 因此若采用结构和功能的联合研究来确定脑结构、功能改变将具有重要的意义。

### 参 考 文 献

- Rombouts SA, Barkhof F, Witter MP, et al. Unbiased whole-brain analysis of gray matter loss in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 2000 285:231-233
- Bookstein FL. "Voxel-based morphometry" should not be used with imperfectly registered images. *Neuroimage*, 2001, 14: 1454-1462
- Good CD, Johnsrude I, Ashburner J, et al. Cerebral asymmetry and the effects of sex and handedness on brain structure: a voxel-based morphometric analysis of 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 2001, 14:685-700
- 董问天, 刘琳, 裴新龙, 等. 基于象素形态测量法分析精神分裂症患者脑白质结构. *中国组织工程研究与临床康复*, 2007 11: 2454-2458
- Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*, 2005, 26:839-851
- Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 2007 38:95-113
- Smith AD. Imaging the progression of Alzheimer pathology through the brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002 99:4135-4137
- Deweert B, Lehericy S, Pillon B, et al. Memory disorders in probable Alzheimer's disease: the role of hippocampal atrophy as shown with MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1995, 58: 590-597
- Fox NC, Warrington EK, Freeborough PA, et al. Presymptomatic hippocampal atrophy in Alzheimer's disease. A longitudinal MRI study. *Brain*, 1996, 119:2001-2007
- Petersen RC, Jack CR Jr, Xu YC, et al. Memory and MRI-based hippocampal volumes in aging and AD. *Neurology*, 2000, 54: 581-587
- Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, et al. Detection of gray matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 73:657-664
- Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, et al. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002 99: 4703-4707
- Braak E, Giffing K, Arai K, et al. Neuropathology of Alzheimer's disease: what is new since A Alzheimer? *Eur Arch Psychiatry clin Neurosci*, 1991, 249:14-22
- Mega MS, Small GW, Xu M, et al. Hippocampal atrophy in persons with age-associated memory impairment: volumetry within a common space. *Psychosom Med*, 2002, 64:487-492
- Rusinek H, Endo Y, de Santi S, et al. Atrophy rate in medial temporal lobe during progression of Alzheimer disease. *Neurology*, 2004, 63:2354-2359
- Thompson PM, Mega MS, Woods RP, et al. Cortical change in Alzheimer's disease detected with a disease-specific population-based brain atlas. *Cereb Cortex*, 2001, 11:1-13
- Chan D, Fox NC, Scahill RI, et al. Patterns of temporal lobe atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, 2001, 49:433-442
- Mega MS, Small GW, Xu M, et al. Hippocampal atrophy in persons with age-associated memory impairment: volumetry within a common space. *Psychosom Med*, 2002, 64:487-492
- Desgranges B, Baron JC, Eustache F. The functional neuroanatomy of episodic memory: the role of the frontal lobes, the hippocampal formation and other areas. *Neuroimage*, 1998, 8: 198-213
- Hirono N, Mori E, Ishii K, et al. Hypofunction in the posterior cingulate gyrus correlates with disorientation for time and place in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998 64: 552-554
- 谢晟, 武鸿坤, 肖江喜, 等. 轻度 Alzheimer 病患者与正常老年人全脑灰质基于体素的形态学比较. *中华放射学杂志*, 2006 40: 1136-1138

(收稿时间:2008.10.06;修回时间:2009.02.11)