

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.14.045

基于体素的形态测量学在阿尔茨海默病及轻度认知功能障碍研究中的应用*

郭艳娥 张 熙[△] 周 波 王 盼 尚延昌

(解放军总医院南楼神经内科 北京 100853)

摘要: 阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)是发生于老年和老年前期、以进行性认知功能障碍和行为异常为特征的中枢神经系统退行性疾病,是老年痴呆中最常见类型。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老和痴呆之间的一种中间状态,指有轻度的记忆或认知损伤,但尚未达到痴呆程度的一种状态,日常生活和社会功能不受影响,其中很大一部分患者最终进展为 AD。临床诊断 AD 患者多已达中晚期,为了能早期诊断 AD 及预测 MCI 的转归,有关 AD 的生物学标志物的研究成为近年来的科研热点。AD 患者颅脑的大体病理特征为脑萎缩,其萎缩有别于正常老龄化所致的退行性改变,有其自身特点,这种特定形式的萎缩有可能成为 AD 早期诊断的生物学标志物。基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)是一种基于像素水平对脑核磁共振图像进行自动、全面、客观分析的技术,可以定量分析全脑结构、刻画出局部脑区结构特征,是一种较好的脑形态分析工具,广泛用于阿尔茨海默病及轻度认知功能障碍的研究中,本文综述了近年来其研究进展,期望为临床及科研提供参考。

关键词: 阿尔茨海默病;轻度认知功能障碍;基于体素的形态测量学

中图分类号: R74 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)14-2779-04

Voxel-based Morphometry's Application in Studies of Alzheimer's Disease and Mild Cognition Impairment*

GUO Yan-e, ZHANG Xi[△], ZHOU Bo, WANG Pan, SHANG Yan-chang

(Department of Neurology, south Building of General Hospital of PLA, Beijing, 100853, China)

ABSTRACT: Alzheimer's disease (AD) is the most frequent cause of dementia in the general population. It is a progressive, neuro-degenerative disorder occurring in or pre geriatric period with cognitive impairment and abnormal behavior as its main manifestations. Mild cognitive impairment (MCI) is the intermediate stage between the cognitive changes of normal aging and dementia. The cognitive loss in MCI patients can't satisfy the criteria of dementia and many of them transferred to AD patients. As most of the clinical diagnosed AD patients are in middle to late stages, the biomarker for early diagnosis became the hot point of research in recent years. The specific atrophy pattern of brain may be one of the biomarkers. Voxel-based morphometry (VBM) is a voxel-based method that allows automatic hypothesis-free comparisons of regional brain indices across the whole brain. Recent morphometric MRI studies have investigated brain volume abnormalities of AD and mild cognitive impairment using VBM. This article reviews these findings in order to provide cues for clinical practice and scientific research.

Key words: Alzheimer's disease; Mild cognitive impairment; Voxel-based morphometry

Chinese Library Classification(CLC): R74 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2014)14-2779-04

痴呆是一种获得性智能损害综合征。阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD),又称老年性痴呆,是最常见的痴呆类型,约占到痴呆病人的 60%-70%。主要表现为以记忆障碍为主的智能损害。轻度认知功能障碍(mild cognitive impairment, MCI)是介于正常衰老和痴呆之间的一种中间状态,指有轻度的记忆或认知损伤,但尚未达到痴呆程度的一种状态,日常生活和社会功能不受影响。随着磁共振及计算机处理技术的进步,近年来磁共振影像学研究成为 AD 研究的热点之一,结构磁共振成像已经作为 AD 的生物学标志物之一被引入新的诊

断标准^[1]。

基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)是一种基于像素水平对脑核磁共振图像进行自动、全面、客观分析的技术,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^[2]。具体过程为:首先需要通过空间标准化以实现体素间的配准,之后借助解剖知识和聚类算法,分离出图像的灰质、白质和脑脊液,再经过平滑化处理来提高信噪比,最后根据实验目的在一定的显著性水平下进行基于广义线性模型的假设检验,得到与研究目的相关的脑组织

* 基金项目:国家自然科学基金项目(60831004)

作者简介:郭艳娥(1981-),女,硕士,医师,电话:15910761837, E-mail: jiguoyane@sohu.com

[△] 通讯作者:张熙, E-mail: zhangxi@301hospital.com.cn

(收稿日期:2013-06-27 接受日期:2013-07-25)

密度存在统计学差异的区域。利用该方法可以了解脑形态学改变特点,纵向跟踪脑萎缩的特点,近年来广泛的应用于AD及MCI的研究中,现有关其研究进展综述如下。

1 AD的灰质萎缩特点

一些研究评估了AD的局部灰质萎缩情况,比较一致的发现为内侧颞叶结构的萎缩:海马、杏仁核、内嗅皮层和海马旁回。这些结构为AD病理变化的其起始部位。还有一些研究显示在颞叶其他部位、顶叶、额叶、尾状核、丘脑存在萎缩。不同的研究间差异比较大,主要原因可能如下:1、研究的方法不完全一样,有的研究采用标准的VBM处理方法,有的研究采用改进的方法,所选的参数及比较的阈值也不尽一致;2、入组标准不完全一致,AD疾病本身有很大的异质性,入组AD患者痴呆严重程度、年龄及样本量等均有差异;3、各研究采用不同的核磁机器及所选参数的差异也会对结果产生一定影响。Schroeter ML检索了2007年之前的研究进行meta分析,发现AD患者的灰质萎缩主要位于双侧内侧颞叶结构、左侧内侧丘脑、岛叶后部、左侧颞中回近颞上沟部^[9]。Yang J对发表于1995年1月至2011年4月之间的AD的VBM研究进行meta分析,发现AD患者的灰质萎缩主要位于内侧颞叶、丘脑、颞顶交界、额叶皮层、扣带回及岛叶皮层^[4]。

不同类型的AD灰质萎缩分布不同。按发病年龄,AD可分为早发型及晚发型AD,65岁之前发病的AD患者为早发型AD患者,65岁及以后发病的为晚发型AD患者。有研究显示,早发型与晚发型AD患者的灰质萎缩不同,早发型AD患者的灰质萎缩主要位于右侧海马旁回、双侧顶下小叶、右侧额下回、左侧楔前叶、左侧岛盖;晚发型AD患者的灰质萎缩主要位于双侧海马^[5]。

2 MCI的灰质萎缩特点

由于很难获得MCI患者的颅脑病理结果,VBM方法可以简单全面的分析全脑结构,成为研究MCI患者颅脑结构改变的重要方法。许多有关MCI的VBM研究显示MCI与AD具有相似的灰质萎缩特点,但结果不尽一致。Derflinger S的研究显示MCI组灰质萎缩主要位于左侧海马、海马旁回、杏仁核、枕中回、扣带回中部、额中回,右侧眶上回^[6]。Karas GB的研究认为MCI组灰质萎缩的部位为双侧丘脑、双侧颞叶上部、左侧岛叶、双侧海马^[7]。Shiino A的研究显示MCI灰质萎缩位于双侧杏仁核/海马前部、右后部海马、右侧后部皮层、左侧扣带回后部^[8]。近来,Yang J检索了1995年1月至2011年4月有关对MCI患者的颅脑核磁图像进行VBM分析的文献并进行meta分析显示,发现MCI患者的灰质萎缩位于双侧海马旁回/杏仁核/海马/内嗅皮层、左侧颞上回、双侧丘脑、左侧后扣带回/楔前叶、双侧前扣带回、双侧钩回、右侧后扣带回/楔前叶、左侧颞中回^[4]。

MCI按临床表现可分为遗忘型MCI和非遗忘型MCI。遗忘型MCI指以记忆损害为主的MCI;非遗忘型MCI表现为:记忆损害不重,存在其他如语言、执行功能、视空间功能等领域的认知损害。按照损害认知领域的多少又可将遗忘型MCI分为单纯遗忘型MCI和多领域损害遗忘型MCI,将非遗忘型

MCI分为单领域损害非遗忘型MCI及多领域损害非遗忘型MCI。上述大多数研究均未将入组的MCI患者进行进一步的分类,且上述meta分析纳入的MCI患者也是既包括遗忘型MCI又包括非遗忘型MCI,既包括单领域损害MCI又包括多领域损害MCI。近来,有一些研究探讨不同类型的MCI患者的灰质萎缩特点,单纯遗忘型MCI患者的左侧内嗅皮层及顶下小叶的体积明显减小,而多领域损害MCI的右侧额下回、右侧颞中回和双侧颞上回体积明显减小^[9]。Whitwell等的研究显示,单纯遗忘型MCI患者的灰质萎缩主要位于内侧下颞叶;多领域损害MCI位于后部颞顶叶交界皮层和后扣带回;单纯语言功能损害的患者左侧前下颞叶萎缩;注意力和执行功能受损的患者的灰质萎缩主要位于前部颞脑底部和下丘脑^[10]。总的来说,这些研究发现遗忘型MCI与内侧颞叶(多为海马和内嗅皮层)明显萎缩有关。多领域损害遗忘型MCI萎缩部位扩展到更广泛皮层,萎缩模式与AD患者更接近。这些发现反映了从单纯的记忆损害到更广泛的智能损害再发展为AD的神经解剖基础。

3 VBM用于MCI预后的辅助判断

轻度认知功能损害为症状性诊断,所以该组人群的病因不一,预后也具有较大的异质性,部分进展为AD,部分认知功能相对稳定,部分好转。AD患者的早期诊断及干预可以改善其预后,因此,寻找与转化为AD相关的生物学标志物成为目前研究的热点。由于VBM分析具有简单、易行、客观的特点,目前有很多研究利用该方法寻找转化为AD的结构影像生物学标志物。Chételat等随访18个月,发现与未进展为AD的MCI患者比较,进展组双侧海马及海马旁结构、颞中下回、梭状回、后扣带回和楔前叶灰质萎缩明显^[11],他还发现进展为AD的MCI患者海马萎缩速度较快,且变化明显的部位位于CA1区^[12]。Bell-McGinty等平均随访2年,发现进展组左侧内嗅皮层、双侧颞上回和右侧额下回萎缩较非进展组明显^[9]。Bozzali等发现进展组皮质萎缩更广泛、更接近于AD组,进展组的双侧额下回、左侧缘上回和右侧海马萎缩更明显^[13]。Whitwell等发现进展组内侧及下部颞叶、颞顶皮层、扣带回前部及后部、楔前叶及额叶萎缩较明显^[14]。Karas等发现进展组左侧角回、顶下小叶、颞上回、颞中回萎缩明显^[15]。Whitwell的随访研究发现,在诊断AD3年前,与健康对照组比较,遗忘型MCI灰质萎缩主要局限于内侧颞叶,包括杏仁核、海马前部和内嗅皮层,部分累及梭状回;在诊断AD1年前,灰质萎缩的范围较前扩大,在颞叶,萎缩扩展到颞中回,并向后扩展包含颞叶后部的更多区域,扩展至全部海马,顶叶开始受累;当符合AD的诊断标准时,萎缩进一步扩大和加重,累及内侧颞叶、颞顶交界皮层,额叶开始受累^[16]。近来,还有研究发现进展为AD的MCI患者内侧颞叶的萎缩速度更快^[17],内侧颞叶萎缩速度较快可能为MCI转化AD的一个特征。临床中,如发现MCI患者内侧颞叶萎缩,尤其是对于内侧颞叶萎缩速度较快的患者应该积极的给予药物干预,可改善患者的生活质量,有可能延缓严重痴呆症状的出现。

4 VBM用于AD或MCI相关症状神经解剖基础的研究

VBM方法简单易行,近来有一些研究分析AD及MCI患者某些症状与萎缩部位的相关性来探讨各种症状的神经解剖基础。

Leube DT通过分析脑灰质萎缩与词语记忆测验的相关性得出,情景记忆编码相关部位为左侧扣带皮层前腹侧部、双侧海马、右侧内嗅皮层后部、左侧内嗅皮层、左侧海马旁回、右侧颞中回^[18]。Paola MD研究显示左侧内嗅皮层体积与延迟回忆有关^[19]。Sarazin M发现语言情景记忆与左侧海马、海马旁回、内嗅皮层、杏仁核和丘脑有关^[20]。Philippi N应用VBM方法研究了AD患者自传性记忆损害的神经解剖基础,发现自传性记忆功能障碍与局部脑萎缩有关,左侧跟远期自传性记忆有关,右侧海马与近期记忆有关,这可能与右侧海马对视觉及空间处理有关^[21]。有关执行功能解剖基础的研究较少,Nho K等研究发现记忆功能与内外侧颞叶萎缩有关,执行功能主要的相关部位主要为左侧颞下小叶,其次为右侧颞下小叶、双侧顶上小叶、双外侧颞叶^[22]。

5 VBM用于AD的诊断及鉴别的研究

近来,有一些研究用来评估VBM的诊断价值,Matsunari I发现,利用VBM方法鉴别AD与健康对照组的正确率为85%^[23]。Ishii K应用个体z值(个体局部脑灰质密度与对照组均值之间的差异)来进行ROC曲线分析来区分早发型AD、晚发型AD与健康对照组,早发型AD与健康组比较的曲线下面积为0.9435,晚发型AD与健康组比较的曲线下面积为0.9018^[5]。Matsuda应用改进的VBM方法来鉴别AD与健康组,发现其对于极轻度AD、轻度AD、中重度AD与健康组的正确率分别为91.6%、95.8%和98.2%^[24]。

还有一些研究对比了以VBM为基础的脑形态分析与其他影像学检查对于AD的诊断价值。例如有一个研究发现,基于VBM的诊断正确率($Az=0.96$)高于基于感兴趣区的海马体积测量($Az=0.89$)^[25]。还有两个研究直接对比VBM方法与¹⁸F-脱氧葡萄糖PET(FDG-PET)的诊断价值,Kawachi等发现,对于极轻度AD组和健康组,FDG-PET的诊断正确率为89%,仅仅稍高于VBM(83%),而对于轻度AD组与健康组,FDG-PET与VBM的诊断正确率无显著性差异^[26]。Matsunari等报道,在鉴别诊断方面,FDG-PET优于VBM仅仅是在早发型AD,而对于晚发型AD,FDG-PET并不优于VBM^[23]。有关VBM用于AD与其他类型的痴呆的鉴别的研究相对较少,有一个研究发现AD患者的后扣带回、顶叶、杏仁核和前颞叶萎缩,这些部位的萎缩对于区分语义性痴呆(额颞叶痴呆的一种类型)和AD的正确率为96%^[27]。

以上这些研究证明,AD的特殊的萎缩形式可以用于帮助诊断AD,但需要指出,VBM方法的设计本身是用于组间比较用的,不适用于个体。为此,一种新的适用于个体诊断的全自动分析方法已经发明-支持向量机,这种方法与VBM方法有较大的重叠,是基于VBM方法发展起来的。已经有研究表明,其对于AD及MCI的诊断及鉴别有较高价值^[28,29]。

综上所述,VBM研究为发现AD进程中的脑灰质萎缩的动态演变提供了强有力的工具,目前较为肯定的是,萎缩由内侧颞叶开始,随着疾病的进展,逐渐扩展至额叶、颞顶叶交界皮

层、扣带回、岛叶、楔前叶、丘脑和基底节。但仍有很多不一致的地方,未找到明确的AD特异性的影像学标志物,主要原因可能为AD及MCI的临床异质性,所以需要更有力的大样本量的研究,以探讨不同类型AD患者脑萎缩的特点,寻找对临床切实可行的生物学标志物。

参考文献(References)

- [1] McKhann, G.M., D.S. Knopman, H. Chertkow, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease[J]. *Alzheimers Dement*, 2011, 7(3): 263-269
- [2] Ashburner, J. K.J. Friston. Voxel-based morphometry--the methods[J]. *Neuroimage*, 2000, 11(6 Pt 1): 805-821
- [3] Schroeter, M.L., T. Stein, N. Maslowski, et al. Neural correlates of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a systematic and quantitative meta-analysis involving 1351 patients[J]. *Neuroimage*, 2009, 47(4): 1196-1206
- [4] Yang, J., P. Pan, W. Song, et al. Voxelwise meta-analysis of gray matter anomalies in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment using anatomic likelihood estimation [J]. *J Neurol Sci*, 2012, 316(1-2): 21-29
- [5] Ishii, K., T. Kawachi, H. Sasaki, et al. Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(2): 333-340
- [6] Derflinger, S., C. Sorg, C. Gaser, et al. Grey-matter atrophy in Alzheimer's disease is asymmetric but not lateralized [J]. *J Alzheimers Dis*, 2011, 25(2): 347-357
- [7] Karas, G.B., P. Scheltens, S.A. Rombouts, et al. Global and local gray matter loss in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Neuroimage*, 2004, 23(2): 708-716
- [8] Shiino, A., T. Watanabe, K. Maeda, et al. Four subgroups of Alzheimer's disease based on patterns of atrophy using VBM and a unique pattern for early onset disease[J]. *Neuroimage*, 2006, 33(1): 17-26
- [9] Bell-McGinty, S., O.L. Lopez, C.C. Meltzer, et al. Differential cortical atrophy in subgroups of mild cognitive impairment [J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(9): 1393-1397
- [10] Whitwell, J.L., R.C. Petersen, S. Negash, et al. Patterns of atrophy differ among specific subtypes of mild cognitive impairment[J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(8): 1130-1138
- [11] Chetelat, G., B. Landeau, F. Eustache, et al. Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI: a longitudinal MRI study [J]. *Neuroimage*, 2005, 27(4): 934-946
- [12] Chetelat, G., M. Fouquet, G. Kalpouzos, et al. Three-dimensional surface mapping of hippocampal atrophy progression from MCI to AD and over normal aging as assessed using voxel-based morphometry [J]. *Neuropsychologia*, 2008, 46(6): 1721-1731
- [13] Bozzali, M., M. Filippi, G. Magnani, et al. The contribution of voxel-based morphometry in staging patients with mild cognitive impairment[J]. *Neurology*, 2006, 67(3): 453-460
- [14] Whitwell, J.L., M.M. Shiung, S.A. Przybelski, et al. MRI patterns of atrophy associated with progression to AD in amnesic mild cognitive

- impairment[J]. *Neurology*, 2008, 70(7): 512-520
- [15] Karas, G., J. Sluimer, R. Goekoop, et al. Amnesic mild cognitive impairment: structural MR imaging findings predictive of conversion to Alzheimer disease[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(5): 944-949
- [16] Whitwell, J.L., S.A. Przybelski, S.D. Weigand, et al. 3D maps from multiple MRI illustrate changing atrophy patterns as subjects progress from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease [J]. *Brain*, 2007, 130(Pt 7): 1777-1786
- [17] Brys, M., L. Glodzik, L. Mosconi, et al. Magnetic resonance imaging improves cerebrospinal fluid biomarkers in the early detection of Alzheimer's disease[J]. *J Alzheimers Dis*, 2009, 16(2): 351-362
- [18] Leube, D.T., S. Weis, K. Freymann, et al. Neural correlates of verbal episodic memory in patients with MCI and Alzheimer's disease--a V-BM study[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2008, 23(11): 1114-1118
- [19] Di Paola, M., E. Macaluso, G.A. Carlesimo, et al. Episodic memory impairment in patients with Alzheimer's disease is correlated with entorhinal cortex atrophy. A voxel-based morphometry study[J]. *J Neurol*, 2007, 254(6): 774-781
- [20] Sarazin, M., V. Chauvire, E. Gerardin, et al. The amnesic syndrome of hippocampal type in Alzheimer's disease: an MRI study[J]. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(1): 285-294
- [21] Philippi, N., V. Noblet, A. Botzung, et al. MRI-based volumetry correlates of autobiographical memory in Alzheimer's disease [J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e46200
- [22] Nho, K., S.L. Risacher, P.K. Crane, et al. Voxel and surface-based topography of memory and executive deficits in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease[J]. *Brain Imaging Behav*, 2012, 6(4): 551-567
- [23] Matsunari, I., M. Samuraki, W.P. Chen, et al. Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance [J]. *J Nucl Med*, 2007, 48(12): 1961-1970
- [24] Matsuda, H., S. Mizumura, K. Nemoto, et al. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(6): 1109-1114
- [25] Testa, C., M.P. Laakso, F. Sabattoli, et al. A comparison between the accuracy of voxel-based morphometry and hippocampal volumetry in Alzheimer's disease[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2004, 19(3): 274-282
- [26] Kawachi, T., K. Ishii, S. Sakamoto, et al. Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease[J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2006, 33(7): 801-809
- [27] Boxer, A.L., K.P. Rankin, B.L. Miller, et al. Cinguloparietal atrophy distinguishes Alzheimer disease from semantic dementia[J]. *Arch Neurol*, 2003, 60(7): 949-956
- [28] Davatzikos, C., Y. Fan, X. Wu, et al. Detection of prodromal Alzheimer's disease via pattern classification of magnetic resonance imaging [J]. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(4): 514-523
- [29] Vemuri, P., J.L. Gunter, M.L. Senjem, et al. Alzheimer's disease diagnosis in individual subjects using structural MR images: validation studies[J]. *Neuroimage*, 2008, 39(3): 1186-1197

(上接第 2778 页)

- Huang Ya-lan, Xu Jie, Peng Hong. The design and application of nasogastric tube fixed band [J]. *Journal of nursing science*, 2009, 24(19): 27
- [20] 陈丹.“八字形”结在胃管固定中的应用效果观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2011, 20(2): 227-228
- Chen Dan. The effect observation of applying 8 shaped-form to fix stomach tube [J]. *Modern journal of integrated traditional Chinese and western medicine*, 2011, 20(2): 227-228
- [21] 徐新华, 吕毅, 严小鹏, 等. 一种防滑脱式双气囊胃管: 中国, 201120058732.8[P]. 2011-11-23
- Xu Xin-hua, Lv Yi, Yan Xiao-peng, et al. A novel type slippage-preventing bi-gasbag stomach tube: China, 201120058732.8[P]. 2011-11-23