

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2015.09.039

· 专论与综述 ·

脑白质疏松症弥散张量成像的探讨\*

赵琳琳<sup>1</sup> 孙夕林<sup>1</sup> 王凯<sup>1</sup> 黄涛<sup>1</sup> 王丹<sup>1</sup> 申宝忠<sup>1,2,△</sup>

(1 哈尔滨医科大学附属第四医院医学影像中心 黑龙江哈尔滨 150010;

2 黑龙江省高校分子影像重点实验室 黑龙江哈尔滨 150001)

摘要: 脑白质疏松症发病率逐渐增高,其相关的神经功能障碍严重影响生活质量,因此早期发现 LA 患者存在的隐匿性损伤对早期治疗及预防有重要临床意义。LA 的病理生理学特点为血管内皮细胞的受损引起血管通透性的改变,从而使周围组织的弥散程度发生改变,细胞外水分子运动对信号的改变起主导作用。DTI 是目前检测脑白质唯一的无创性方法,可从量和方向上反映成像的体素内水分子扩散的变化,可以测量组织中扩散的各向异性。DTI 较传统的 MR 能更好的反应神经系统白质的超微结构的改变,为影像学与其病理生理的相关性研究提供新的方法。目前对脑白质疏松的研究主要集中在与神经功能相关区域 DTI 量化指标的改变,因此本文对脑白质疏松的 DTI 技术的应用及发展趋势进行综述。

关键词: 脑白质疏松;弥散张量成像;脑白质纤维束成像

中图分类号:R742 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2015)09-1748-04

The Investigation of Leukoaraiosis in Diffusion Tensor Imaging\*

ZHAO Lin-lin<sup>1</sup>, SUN Xi-lin<sup>1</sup>, WANG Kai<sup>1</sup>, HUANG Tao<sup>1</sup>, WANG Dan<sup>1</sup>, SHEN Bao-zhong<sup>1,2,△</sup>

(1 Center of medical imaging of fourth Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin, Heilongjiang, 150001, China;

2 Key Laboratory of molecular imaging Heilongjiang province Universities, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

ABSTRACT: The leukoaraiosis incidence is increasing, related neurological dysfunction seriously affect the quality of life. Early found the occult injury of LA is very important to clinical significance for early treatment and prevention. The pathophysiology of LA is vascular endothelial cell damage caused by vascular permeability changes, Thereby the degree of dispersion of the surrounding tissue changed. Water molecular motion in cellular played a leading role in signal change. DTI is the only noninvasive method to detect brain white matter microstructure, which can be reflected from the amount and direction of changes in water diffusion imaging voxel and can be measured diffusion anisotropy in the organization. Compared with conventional MR, DTI reactivated the nervous system white matter ultrastructural changes. Provide a new method for imaging which related to its pathophysiology. The research of leukoaraiosis mainly concentrated in the DTI quantitative indicators of changes in nerve function related regional. In this paper, the white matter of brain DTI technological application and development tendency were reviewed.

Key words: Leukoaraiosis; Diffusion tensor imaging; Diffusion tensor tractography(DTT)

Chinese Library Classification(CLC):R742 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2015)09-1748-04

脑白质疏松症(leukoaraiosis,LA)是一种常见的、高并发症的神经系统疾病。随着人口老龄化的加剧,脑白质疏松症的患者逐渐增多,表现为执行能力的减退,进而记忆力及反应能力等的神经系统功能障碍,最终发展为血管性痴呆,LA 被认为是脑损伤早期的一个重要标志。LA 的病理生理学特点是深部穿支小动脉的阻塞进而引起了进行性的动脉纤维玻璃样变,导致弥漫性脑白质变性。血管内皮细胞的受损引起血管通透性的改变,从而使周围组织的弥散程度发生改变,细胞外水分子运动对信号的改变起主导作用。早期、活体检测相关区域病理改变及与相关神经功能连接对评价 LA 程度及评估其早期预防治

疗方法的疗效有重要意义。常规 MRI 扫描序列对评价 LA 的严重程度及隐匿性病理性改变时缺乏可靠的定量指标,在 LA 严重程度的分级方面主观性强而低估其损伤的程度,不能显示隐匿性微结构的改变及神经功能状态,影响治疗效果。

1 DTI 技术的进展

1.1 DTI 技术

1994 年 Basser<sup>[1]</sup>等提出 DTI 的技术构想,1996 年 Pierpaoli 等<sup>[2]</sup>首次在 Radiology 上发表关于人脑的弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)的研究成果,通过该技术在活体内勾

\* 基金项目:国家自然科学基金重点项目(81130028);国家自然科学基金重大国际(地区)合作项目(31210103913);

黑龙江省科技攻关重大项目(GA12C302)

作者简介:赵琳琳(1986-),女,硕士研究生,主要研究方向:中枢神经系统疾病的 MR 成像,E-mail:liner889@sina.com

△ 通讯作者:申宝忠(1961-),男,教授、主任医师,博士生导师,主要研究方向:分子影像学,E-mail:shenbzh@vip.sina.com

(收稿日期:2014-08-08 接受日期:2014-08-31)

画出了主要脑白质纤维的解剖图,它在一定程度上生动的反映了脑白质纤维的走行方向及立体形态。DTI 技术在的神经系统疾病中的临床应用备受关注。但在临床应用中也会受到限制,其原因在于:(1)脑组织结构和功能的复杂性,对一些功能和结构的网络体系的研究还不详尽。(2)尽管技术在不断完善,但脑脊液的流动所产生的运动伪影仍不可避免,EPI 序列存在的图像的变形,图像的信噪比(SNR)、部分容积效应及空间分辨力等问题依然存在。(3)DTI 还会受到 b 值及选择的成像方向数目的影响,可能存在多群交叉的纤维束或小纤维不能显示。而 Pfefferbauer<sup>[9]</sup>报道一种用双重回波的 FSE 序列来定位选取感兴趣区的方法,再结合 EPI-FA 图来进行分析,而使白质纤维束的精确度有所改善,并使一系列编码各向异性扩散的梯度方向最优化。

现在用于脑的 DTI 序列主要包括:(1)快速自旋回波序列(fast spin-echo, FSE),可以减少脑脊液的运动伪影且扫描速度相对较快。(2)单次激发快速自旋回波序列(single-shot fast spin-echo),具有高信噪比和较高的成像质量,采集速度更快,但空间分辨力欠佳。

目前脑部最常用的是回波平面序列(echo-planar imaging sequence, EPI),它结合了梯度脉冲回波序列(GRE)和快速自旋回波序列(FSE),利用连续的梯度场(正负极连续变换)采集一系列的梯度回波,将此回波信号读入到 K 空间。因此把 EPI 作为一种采集方法更为确切。

## 1.2 DTI 的定量指标

扩散张量成像用于描述各向异性扩散的参数目前最常用的量化指标有部分各向异性 FA(fractional anisotropy)、表观弥散系数 ADC、相对各向异性 RA(relative anisotropy)、容积比 VR(volume ratio)等,这些参数与扩散张量的本征值相关。

(1)弥散的主要方向,水分子的运动是个三维过程,张量(tensor)即表示实体内三维矢量的张力。生物体内的水分子各向异性扩散在 9 个矢量方向上,有 3 个方向的量是对称的,所以各向异性扩散的椭圆形球体的形状可以由 6 个参数决定。因此从理论上而言,更多矢量方向的信息采集能更精确的反映水分子各向异性的扩散特征。(2)ADC(apparent diffusion coefficient),表示组织内水分子的不同扩散程度。DTI 对于人体的研究是基于人体内水分子的扩散均表现为各向异性扩散。一般用扩散系数 D 来表示组织内的扩散特征。由于人体在静止状态下仍会受到呼吸运动、血液循环等因素的影响,人体内测得的 D 值不能完全准确的代表水分子的扩散特征,所以通常用 ADC 来表示扩散程度。(3)平均扩散率(mena diffusivity, MD), MD 是在 3 个正交方向上取得表观弥散系数的平均值,可以消除各向异性的影响,单位是  $\text{mm}^2/\text{s}$ 。(4)各向异性,包括各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、容积比指数(volume ratio, VR)、相对各向异性(relative anisotropy, RA)。FA,则是各向异性成分与整个扩散张量的比值,它是一个无量纲的量,范围 0-1,即在完全各向同性的组织结构中,FA=0;而 FA=1 则表示是在完全各向异性的组织结构中。RA 表示 3 个方向上的平均扩散率的标准偏差,更直观的为表示为本征值的变量与平均值的

比值,与 FA 值相似的在完全各向同性的组织中 RA=0。VR 表示椭圆形球体的体积与半径为平均扩散率的球体的体积之比,取值范围亦是在 0-1 之间。

总之,常用的量化指标是代表某一提速内的水分子扩散程度的平均扩散率和反映水分子间的扩散方向性的各向异性指数。FA 值和 ADC 值应用的最为普遍。在临床应用中,FA 图像显示脑灰白质的对比效果较好,因而易于感兴趣区的选择,且 FA 图测值较准确。FA 值反映的是组织的物理特性,不同设备的旋转坐标系方向的改变不会引起 FA 值的改变。

## 1.3 DTI 的脑白质纤维束成像技术(diffusion tensor tractography, DTT)

在 FA 图中可以显示脑内白质纤维束大致的走行方向及各向异性。脑内纤维束包括联络纤维,联合纤维及投射纤维。白质纤维束本身相互交叉,而在 FA 图上不能显示纤维束的连接方式及特点;DTI 序列所获得的原始数据经过工作站的处理,可以清晰立体的显示白质纤维束的三维图像,更直观的显示神经纤维再生及连接特点,这是常规的 MRI 无法显示的。弥散纤维束成像是目前唯一可以活体显示脑白质纤维束技术。白质纤维束的成像过程是 DTI 可以将多个相邻的图像像素的方向轨迹进行连接,对不连续的组织的微观结构进行后处理,从而显示白质纤维的通路走行,以便于观察其正常或是异常的影像学表现<sup>[9]</sup>。研究表明,FA 阈值的选择对重建的白质纤维束与解剖学的一致性方面是至关重要的,但目前还没有统一的标准。现在通过计算机技术,多种重建软件应用于白质纤维束的研究中,进一步完善 DTT 的成像效果及显像的准确性。

## 2 DTI 技术的临床应用

### 2.1 DTI 在正常人脑中的研究

2.1.1 DTI 在人脑发育过程中的应用 在脑组织中,和成年人一样使用相同的序列及后处理方法对儿童进行 DTI 检查,由于儿童脑白质发育不完全,b 值的选择一般选取  $700-800 \text{ mm}^2/\text{s}$  (一般成人为  $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ )。已有研究表明<sup>[20,21]</sup>,脑组织的 ADC 值及 FA 值会随年龄变化而变化。新生儿脑组织的 FA 值明显低于成年人,ADC 值明显高于成年人。随着儿童脑组织发育不断趋于成熟,ADC 值会逐渐下降至成人水平,各向异性指数上升。在婴儿出生的最初六个月,ADC 值的变化被认为与脑组织水容量的下降、髓鞘形成及白质纤维结构成型有关。

2.1.2 DTI 在老年脑中的应用 国内外已用 DTI 对不同的年龄阶段人群的脑白质进行诸多研究<sup>[9]</sup>。在正常老年脑的 DTI 研究中,Pfefferbaum<sup>[9]</sup>等的研究是关于 DTI 在正常老年人的不同区域 FA 弥散程度,提出与年龄相关的脑白质微结构的定量测量方法,本研究特别侧重于探索弥散程度的不同与纤维结构的均一性相关。通过对 5 个感兴趣区(胼胝体膝部、压部、半卵圆中心及左右额、顶叶、胼胝体周围)来对比 FA 和体素间的连通性,通过测量发现区域间的明显差异。从小到大的 FA 值依次是胼胝体周围额叶白质、半卵圆中心、胼胝体周围顶叶白质、胼胝体压部、膝部。对于感兴趣区的 FA 值是与年龄呈负相关。且相关性在额顶部及半卵圆中心表现的较为显著。在正常人体

素内与体素间的连通性的不同表明白质纤维的连通性指数低,不代表异常或是变性,但它却表示正常脑白质微结构的基本特性。

另外,研究表明白质的萎缩可能源于神经纤维数量的减少。Nusbaum<sup>[6]</sup>等的研究指出,在MRI常规扫描序列所呈现出的异常信号区,白质的弥散较为明显。组织学已证实了胼胝体膝部、压部弥散减少,随着年龄的增加,神经纤维的细胞外间隙也随之增加。有同样的报道显示与年龄相关的白质容积的减少实际是髓鞘纤维的整体容积的减少,即髓鞘纤维的整体长度的缩短。

## 2.2 DTI 在脑白质疏松中的应用

在以往的研究中,DTI的量化指标MD及FA应用的较多,主要反映小血管细胞膜的完整性及髓鞘的完整程度。脑白质疏松症潜在的病理特点都是缺血性的。

随着年龄的增长,LA是老年人脑损害的标志之一。Steingart等<sup>[7]</sup>认为正常老年人也可能存在LA,在105例表现正常志愿者之中发现9例有LA,并被认为可能是血管性痴呆早期的标志。而Masden<sup>[8]</sup>对20名易摔倒的老年者进行研究,发现其脑白质损害的程度与步态的受累及平衡障碍是一致的。

Mascalchi等<sup>[9]</sup>对10名脑白质疏松的患者进行了大约两年的随访调查,并进行两次MRI、全脑ADC图及临床检查,比较常规的MR图像上目测的LA病灶的范围与全脑ADC值的测定,突出后者的敏感性。研究结果表明ADC值和T1WI、T2WI成像结合是无创性活体检验LA的重要手段<sup>[10]</sup>。Derek<sup>[11]</sup>等对9例缺血型脑白质疏松患者及10名年龄相匹配的对照组进行DTI研究,测量其两测大脑半球前后脑白质的弥散张量部分各向异性(FA),结果表明LA患者的DTI所见与胶质细胞增生及轴索缺失在弥散方向上的减弱是一致的。此项研究表明DTI可以检测活体组织的疾病的发展过程,并进一步了解LA在认知功能及执行功能减退的发病机制。因脑白质疏松的早期的神经病理的组织学改变很难获得,而DTI可以无创的测得活体内水分子的弥散方向并可以检测脑白质结构的各向异性,了解脑白质疏松的微结构的变化。

O,sullivan<sup>[12]</sup>等对36例LA患者及19例健康志愿者进行DTI及传统MRI检查,并与之神经心理评估结果进行对比分析,得出以下结论:DTI较T2WI所示病变程度而言,LA患者的认知能力和DTI的测量结果之间存在更大的相关性。此外,在常规的MRI图像上看似正常的脑白质(normal-appearing white matter, NAWM)与正常的对照组相比FA值降低,ADC值升高,说明内部水分子的扩散能力增加。此外,研究表明NAWM所测得的MD值和LA患者的全量表智商(fun scale IQ,FSIQ)及行为能力的测试结果有相关性。这是之前的MRI普通扫描序列所显示的病变程度与此测试内有相关性。因此,DTI可以作为一种检测疾病进展的新的指标。它可在活体无创的反应脑白质的微结构的改变,与尸检的病理结果相似<sup>[13]</sup>。

Li chuo<sup>[14]</sup>等对20例LA患者及20例健康者进行DTI检查及MRS检查,与简易精神量表的评分结果比较得出以下结论:病变组与正常对照组相比,侧脑室前后角及丘脑FA值明

显降低,MD值明显增高。侧脑室前角的MD值与执行功能及MMSE评分有密切相关性,而侧脑室后角的MD值仅与执行功能障碍有相关性。此外,有研究表明,枕叶的DTI参数与执行功能具有密切相关性<sup>[15]</sup>。额叶和丘脑相联系,这种联系可能与执行功能具有相关性<sup>[16]</sup>。研究表明LA患者丘脑区域的脑血流量(CBF)显著下降<sup>[17,18]</sup>,这可能与脑部小血管疾病引起的丘脑微结构的改变及新陈代谢的损害。

DTI对脑白质疏松研究的优势在于DTI为LA患者提供脑实质内微结构详细的量化指标,较敏感的反映了LA患者髓鞘的脱失引起的病理改变及损伤,这是常规MRI无法显示的。其意义在于DTI有助于认知脑白质病变的部位及与神经功能活动的关系,揭示心理、神经功能活动与白质环路之间的关系,探讨缺血、损伤及老化等诸多因素下脑白质疏松患者神经细胞及胶质细胞的状态。

## 3 总结与展望

多篇文章阐明脑白质疏松患者DTI的改变,病变区域及相邻的看似正常区域的各向异性(包括额、颞、顶叶、胼胝体及内囊白质),随病情的严重程度的加重及年龄的改变,各向异性值减低,多反映了因脑内穿支小动脉的病变或是髓鞘、轴索纤维的缺失而引起脑部微结构的改变。这种表现与组织学是一致的,从而得出基于DTI的水分子弥散测量可以高度敏感的观察常规MR所观察不到的脑部微结构的改变。

弥散张量成像已成功运用于脑部、脊髓及中枢神经系统之外的多系统的疾病诊断及鉴别诊断,随着功能影像学的不断发展,DTI作为现今传统影像的有力补充,对颅内病变所导致的传导通路受损,病程的检测,治疗和预后的评估发挥重要的作用。现今,DTI的技术还有进一步的发展空间,许多潜在的技术尚待开发以进一步完善这项技术。

### 参考文献(References)

- [1] Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging[J]. *Biophys J*, 1994, 66(1): 259-267
- [2] Pierpaoli C, Jezzard P, Basser PJ, et al. Diffusion tensor MR imaging Of the human brain[J]. *Radiology*, 1996, 201(3): 637-648
- [3] Pfefferbaum A, Sullivan EV, Hedehus M, et al. Age-related decline in brain white matter anisotropy measured with spatially corrected echo-planar diffusion tensor imaging [J]. *Magn Reson Med*, 2000, 44(2): 259-268
- [4] Jeffry R. Alger. The Diffusion Tensor Imaging Toolbox [J]. *J. Neurosci.*, 2012, 32(22): 7418-7428
- [5] Pfefferbaum A, Sullivan EV, HedehusM, et al. In vivo deterioration and function correlates of white matter microstructural disturbance in chronic alcoholism[J]. *Alcohol Clin Exp Res*, 2000, 24:1214-1221
- [6] Nusbaum AQ, Tang CY, Buchsbaum MS, et al. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging [J]. *Am.J. Neuroradiol*, 2001, 22(1): 136-142
- [7] Steingart A, Hachinski VC, Lau C, et al. Cognitive and neurologic findings in demented patients with diffusion white matter luencies computed tomography scan[J]. *Arch Neurol*, 1987, 44(1): 36-39

- [8] Masden JC, Wolfson L, Lantos G, et al. Brain white matter changes in the elderly prone to falling[J]. Arch Neurol, 1989, 46(12): 1292-1297
- [9] Michael J. Firbank, Andrew Teodorczuk, Wiesje M. van der Flier, et al. Relationship between progression of brain white matter changes and late-life depression: 3-year results from the LADIS study[J]. The British Journal of Psychiatry, 2012, 201: 40-45
- [10] Aristotle N. Voineskos, b, Tarek K. Rajji, et al. Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study [J]. Neurobiol Aging, 2010, 02: 009
- [11] Derek K, David L, Mark A, et al. Characterization of white matter damage in ischemic leukoariosis with diffusion tensor MRI [J]. Stroke, 1999, 30: 393-397
- [12] O'Sullivan M, Morris R, Hucstep B, et al. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoariosis[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(3): 441-447
- [13] Basil E Grueter, Ursula G Schulz. Age-related cerebral white matter disease (leukoariosis): a review[J]. Postgrad Med J 2012, 88: 79-87
- [14] Chuo L, Xueying L, Sirun L, et al. Abnormalities of magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging are correlated with executive dysfunction in patients with ischemic leukoariosis[J]. Journal of Clinical Neuroscience, 2011, 19: 718-722
- [15] Shenkin SD, Bastin ME, Macgillivray TJ, et al. Cognitive correlates of cerebral white matter lesions and water diffusion tensor parameters in communitydwelling older people [J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 20: 310-318
- [16] Price CC, Jefferson AL, Merino JG, et al. Subcortical vascular dementia: integrating neuropsychological and neuroradiologic data[J]. Neurology, 2005, 65: 376-382
- [17] Kato H, Yoshikawa T, Oku N, et al. Statistical parametric analysis of cerebral blood flow in vascular dementia with small-vessel disease using Tc-HMPAO SPECT[J]. Cerebrovasc Dis, 2008, 26: 556-562
- [18] Shim YS, Yang DW, Kim BS, et al. Comparison of regional cerebral blood flow in two subsets of subcortical ischemic vascular dementia: statistical parametric mapping analysis of SPECT [J]. J Neurol Sci, 2006, 250: 85-91
- [19] Elias R. Melhem, Diffusion Tensor MR Imaging of the Brain and White Matter Tractography[J]. AJR, 2002, 178:3-16
- [20] Park KC, Yoon SS, Khee HY. Executive dysfunction associated with stroke in the posterior cerebral artery territory [J]. J Clin Neurosci, 2011, 18: 203-208
- [21] Masafumi Ihara, MD, PhD, FACP, Yoko Okamoto, MD, PhD, et al. Association of Physical Activity with the Visuospatial/Executive Functions of the Montreal Cognitive Assessment in Patients with Vascular Cognitive Impairment Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases, 2012: 1-6

(上接第 1727 页)

- [12] Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, et al. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease[J]. Health Qual Life Outcomes, 2013, 11: 37
- [13] Hilton RC, Rengasamy M, Mansoor B, et al. Impact of Treatments for Depression on Comorbid Anxiety, Attentional, and Behavioral Symptoms in Adolescents With Selective Serotonin Reuptake Inhibitor-Resistant Depression [J]. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 2013, 52(5): 482-492
- [14] MN Igwe, R Uwakwe, CA Ahanotu, et al. Factors associated with depression and suicide among patients with diabetes mellitus and essential hypertension in a Nigerian teaching hospital [J]. Afr Health Sci, 2013, 13(1): 68-77
- [15] Donner NC, Lowry CA. Sex differences in anxiety and emotional behavior[J]. Pflugers Arch, 2013, 46(5): 601-626
- [16] Rustad JK, Stern TA, Hebert KA, et al. Diagnosis and Treatment of Depression in Patients With Congestive Heart Failure: A Review of the Literature[J]. Prim Care Companion CNS Disord, 2013, 15(4): 7
- [17] Chen YH, Keller JK, Kang JH, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Subsequent Risk of Depressive Disorder: A Population-Based Follow-up Study[J]. J Clin Sleep Med, 2013, 15(5): 417-423
- [18] Phillip J Tully, Robert A Baker. Depression, anxiety, and cardiac morbidity outcomes after coronary artery bypass surgery: a contemporary and practical review [J]. J Geriatr Cardiol, 2012, 9(2): 197-208
- [19] Bair MJ, Poleshuck EL, Wu J, et al. Anxiety but not Social Stressors Predict 12-Month Depression and Pain Severity[J]. Clin J Pain, 2013, 29(2):95-101
- [20] Zhou B, Sun X, Zhang M, et al. The symptomatology of climacteric syndrome: whether associated with the physical factors or psychological disorder in perimenopausal/postmenopausal patients with anxiety-depression disorder [J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 285(5):1345-1352