论著

文章编号:1000-5404(2009)02-0166-03

脑组织正常老化的弥散张量成像研究

钟维佳,赵建农,吴 伟,陈维娟 (重庆医科大学附属第二医院放射科,重庆 400010)

摘 要:目的 通过核磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)来反映由于正常老化引起的脑组织弥散及各项异性改变。**方法** 通过对年轻组及其年老组脑组织的弥散张量成像,获得脑组织的平均弥散(average diffusion coefficient, ADC)图及部分各项异性(fractional anisotropy, FA)图,分别测量不同兴趣部位(region of interest, ROI)的ADC值及FA值,通过统计学分析来反映2组相应部位脑组织弥散及各项异性的差异,并探讨引起这种改变的原因。**结果** 分别对于年轻组和年老组的对称部位而言,左右侧的ADC值及FA值没有差异($P>0.05$)。除内囊膝部外,年老组各个兴趣区的ADC值均大于年轻组($P<0.05$);而对于FA值而言,所有测量部位的FA值在年老组均比年轻组低($P<0.05$)。**结论** DTI可以反映由于正常老化所引起的脑组织弥散、各向异性改变,从而反映脑组织微结构及完整性的改变。

关键词: 脑正常老化;弥散张量成像

中图法分类号: R322.81;R339.34;R445.2 **文献标识码:** A

A diffusion tensor imaging study of usual aging in human brain

ZHONG Wei-jia, ZHAO Jian-nong, WU Wei, CHEN Wei-juan (Department of Radiology, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To investigate the usual aging-related changes in diffusivity and anisotropy of the brain by diffusion tensor imaging (DTI). **Methods** Average diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) maps of brain were gained by DTI. We measured ADC and FA values of interested structures for the changes in diffusivity and anisotropy, and attempted to discover the underlying microstructure changes. **Results** In young (20 – 39 years of age) and old (more than 60 years of age) groups without brain disease-related aging, ADC and FA values of symmetric structures had no statistical significance ($P>0.05$). ADC values in the old group were higher than those in the young group ($P<0.05$), except the values in bilateral genu of internal capsules. Meanwhile, FA values of the old group were lower in all ROIs than those in the young group ($P<0.05$). **Conclusion** DTI reflects the changes in diffusivity and anisotropy of brain caused by usual aging, and the underlying changes of microstructure and integrity.

Key words: usual brain aging; diffusion tensor imaging

随着生活水平的不断提高,人寿命不断延长。社会的老龄化越来越明显,由此带来了许多社会学、心理学、医学问题。许多学者进行了多方面的研究,在神经放射学方面对脑组织正常老化的研究一直是神经放射学的热点。正常老化是指无疾病老化[1]。研究脑组织正常老化过程不仅具有巨大的科学价值[2],还与解决由老化引出的社会经济问题有关。随着DTI技术的出现,使得利用核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)无损伤反映活体有序组织的微结构成为可能[3]。

通过DTI探查脑组织正常老化微结构的改变,不仅可以增进我们对脑组织整个发生、发展过程的认识[4],还可以对由于这种改变引起的功能改变进行进一步的解释。近年来国外学者在脑组织正常老化方面做了一些工作[5],但对亚洲人群的研究并不多见,国内的相关研究也少见。本研究主要运用DTI来探测正常老化引起的脑组织弥散及各项异性的改变,并探讨产生这种改变的机制。

1 资料与方法

1.1 研究对象及纳入标准

在本院2007年3-9月行MRI检查年轻组(20~39岁)及年老组(≥60岁)的人群中,随机得到符合研究要求的正常人共67例,其中年轻组共35例,包括男性21例,女性14例(20~39岁,平均30.29岁);年老组共32例,包括男性19例,女性13例(60~84岁,平均66.41岁)。正常人的诊断标准如下:临床上无症状,或仅有轻微的头晕、头痛,神经系统及其他系统物理查无阳性发现。无头外伤史、意识障碍史、精神异常史以及其他影响中枢神经系统的疾病。常规MRI成像(包括T_1WI、T_2WI、T_2Flair)为正常。

作者简介:钟维佳,男,重庆市人,博士研究生,主治医师,主要从事神经放射学方面的研究。电话:(023)63693064, E-mail: zhongweijia@gmail.com

通信作者:赵建农,电话:(023)63693060, E-mail:zhaojiannong@tom.com

收稿日期:2008-03-18;修回日期:2008-05-30

1.2　成像方式

采用 GE Signa Excite Ⅱ 1.5T 超导型核磁共振扫描仪,运用 8 通道神经血管(neurovascular, NV) 线圈,行常规 T_1WI、T_2WI、T_2Flair 横断扫描。扫描参数分别如下:T_1WI(T_1Flair 序列),TR 2 162 ms ,TE 10.1 ms,TI 750 ms,采集矩阵 384 × 224;T_2WI (FSE 序列),TR 4 560 ms,TE 111 ms,采集矩阵 448 × 288;T_2 Flair(T_2Flair 序列),TR 9 002 ms ,TE 138 ms,TI 2 200 ms,采集矩阵 320 × 192;以上序列均采用 6.5 mm 层厚,1.5 mm 层间距,FOV 240 mm × 240 mm。DTI 扫描采用单次激发回波平面成像(echo-planar imaging, EPI),行横断扫描,扫描参数为:TR 6 000 ms, TE 66.7 ms, 层厚 5 mm,层间距 0 mm,FOV 240 mm × 240 mm,采集矩阵 128 × 128。在 25 个方向上施加弥散梯度,弥散加权系数(b 值)为 0、1 000 s/mm^2。

1.3　图像后处理及分析

将原始 DTI 数据导入 GE 公司提供的工作站(AW4.1),利用 Functool 内的 DTI 后处理软件进行处理。获得每位研究对象的 ADC 图及 FA 图。分别测量双侧半卵圆中心、胼胝体压部、膝部、尾状核头部、内囊前肢、后肢、膝部、侧脑室前角以及后角周围的白质、丘脑、额叶白质的 ADC 值及 FA 值。

1.4　统计学处理

数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 SPSS 11.5 统计软件行 t 检验来比较这 2 组人群在 ADC 及 FA 值的差异和对称部位参数左右侧的差异。

2　结果

对于对称部位而言,无论年轻组还是年老组,左右侧 ADC 及 FA 差异没有统计学意义($P > 0.05$);年老组在双侧半卵圆中心,胼胝体压部、膝部,尾状核头部,内囊前肢、后肢,侧脑室前角以及后角周围的白质,额叶白质,丘脑处的 ADC 值均大于年轻组相应部位的 ADC 值($P < 0.05$),而内囊膝部,年老组与年轻组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但存在上升趋势。FA 值在兴趣区均为年轻组大于年老组($P < 0.05$),见表 1。

表 1　年轻组和年老组不同部位 ADC 值和 FA 值比较($\bar{x} \pm s$)

部位	ADC 值($\times 10^{-3}$ mm^2/s)		FA 值	
	年轻组	年老组	年轻组	年老组
右侧半卵圆中心	0.70 ± 0.05	0.78 ± 0.06[a]	0.43 ± 0.05	0.38 ± 0.03[a]
左侧半卵圆中心	0.69 ± 0.05	0.77 ± 0.06[a]	0.42 ± 0.05	0.39 ± 0.04[a]
胼胝体膝部	0.77 ± 0.06	0.85 ± 0.05[a]	0.74 ± 0.03	0.69 ± 0.04[a]
胼胝体压部	0.76 ± 0.05	0.80 ± 0.04[a]	0.78 ± 0.05	0.72 ± 0.04[a]
右侧内囊前肢	0.68 ± 0.06	0.76 ± 0.06[a]	0.58 ± 0.05	0.52 ± 0.05[a]
左侧内囊前肢	0.69 ± 0.04	0.75 ± 0.04[a]	0.57 ± 0.05	0.52 ± 0.04[a]
右侧内囊后肢	0.68 ± 0.04	0.74 ± 0.05[a]	0.67 ± 0.05	0.61 ± 0.04[a]
左侧内囊后肢	0.68 ± 0.04	0.73 ± 0.05[a]	0.67 ± 0.04	0.62 ± 0.03[a]
右侧内囊膝部	0.68 ± 0.05	0.69 ± 0.03	0.63 ± 0.04	0.57 ± 0.03[a]
左侧内囊膝部	0.67 ± 0.05	0.68 ± 0.06	0.65 ± 0.05	0.59 ± 0.04[a]
右侧额叶	0.73 ± 0.04	0.79 ± 0.05[a]	0.46 ± 0.07	0.39 ± 0.03[a]
左侧额叶	0.73 ± 0.05	0.80 ± 0.06[a]	0.46 ± 0.05	0.41 ± 0.04[a]
右侧侧脑室前角周围白质	0.75 ± 0.05	0.80 ± 0.05[a]	0.40 ± 0.05	0.33 ± 0.04[a]
左侧侧脑室前角周围白质	0.76 ± 0.04	0.80 ± 0.04[a]	0.38 ± 0.04	0.33 ± 0.03[a]
右侧侧脑室后角周围白质	0.77 ± 0.04	0.80 ± 0.05[a]	0.44 ± 0.04	0.37 ± 0.05[a]
左侧侧脑室后角周围白质	0.77 ± 0.05	0.81 ± 0.06[a]	0.45 ± 0.05	0.37 ± 0.05[a]
右侧丘脑	0.72 ± 0.06	0.79 ± 0.04[a]	0.32 ± 0.05	0.25 ± 0.03[a]
左侧丘脑	0.73 ± 0.05	0.79 ± 0.05[a]	0.31 ± 0.04	0.26 ± 0.04[a]
右侧尾状核头部	0.74 ± 0.05	0.81 ± 0.06[a]	0.19 ± 0.04	0.14 ± 0.02[a]
左侧尾状核头部	0.74 ± 0.05	0.82 ± 0.05[a]	0.18 ± 0.03	0.14 ± 0.02[a]

a: $P < 0.05$, 与年轻组比较

3　讨论

随着年龄的增大,脑组织会经历一系列改变。如 20 ~ 80 岁总有髓神经纤维明显下降,且细的神经纤维丢失更明显,而粗的相对保存。这种有髓神经纤维随年龄增大而明显丢失,也许可以解释老年人部分认知力的下降[6]。随着年龄的增长,虽然 4 种主要髓鞘蛋白质成分的比例不改变,但纯髓鞘脂质总量却随着年龄的增长逐渐下降。这反映出由于年龄增大所至的髓鞘丢失,这还可能同神经元的丢失有关[7]。另外随年龄的增大,局部白质体积或密度以及灰质体积或密度存在下降,有些区域还存在相对加速下降的改变[5, 8]。

本研究反映出年龄因素所造成的不同脑结构在弥散和各项异性方面的改变。年老组与年轻组比较,除内囊膝部外,弥散均增高($P < 0.05$),虽然内囊膝部弥散的增高无统计学意义($P > 0.05$),但也存在上升的趋势;而对于各项异性而言,兴趣区各项异性均下降($P < 0.05$),而这种改变反映了一定的病理生理学基础。

DTI 通过对处于组织微环境中的水分子成像,可以测量活体组织微结构方面的特性,并可产生一系列的参数来反映白质纤维的连续性完整性。其中 ADC 与 FA 是 DTI 成像方式反映水分子弥散及各项异性的重要参数。ADC 反映的是单位时间内水分子弥散的面积,游离水含量越高水分子扩散能力越强[9]。弥散张量成像可以测量水分子布朗运动的幅度,使 ADC 对水分子的运动轨迹敏感[3]。FA 是指弥散张量各项异性成分与整个弥散张量之比,它代表了由水分子各项异性弥散决定的张量成分大小 。

我们利用 DTI 进行老化对脑组织弥散及各项异性的研究反映出与年龄有关脑组织在弥散和各项异性的改变(即年老组 ADC 的增高,FA 的降低)。具体而言,年老组在双侧半卵圆中心,胼胝体压部、膝部,尾状核头部,内囊前肢、后肢,侧脑室前角以及后角周围的白质、额叶白质、丘脑处 ADC 值均大于年轻组相应部位的 ADC 值($P < 0.05$);内囊膝部年老组与年轻组比较,虽然差异无统计学意义($P > 0.05$),但存在上升趋势。而 FA 值在上述区域中,年老组均比年轻组低($P < 0.05$)。我们认为随着年龄不断增大,脑组织会产生轴突的改变、髓鞘的丢失、细胞外间隙的扩大,这些与老年组 FA 值的下降[4],ADC 值的增高有关。

有学者也观察到了与我们类似的改变[10-13],即作为白质完整性指针的各项异性在年老组下降,以及弥散在年老组中的升高。并且这些改变同一些脑功能在

年老组的下降存在相关性。

FA 作为体素内连贯性测量的参数,可以反映组织微结构的完整性,如髓鞘化、微管、微纤维的状况和连续性。随年龄增长而下降的 FA 值,也许反映了在正常老化中组织学研究所发现的轻度脱髓鞘和有髓轴索的丢失[14]。Nusbaum 等[13]研究显示各项异性随年龄增大在胼胝体膝部、压部、额叶白质、侧脑室周围白质的下降,以及 ADC 值在年老组的升高,并认为以下的证据支持他们的发现:①在尸检中发现的老化过程中存在 36% 干脑固态物质的丢失(尤其是髓鞘脂质及神经细胞膜)。②虽然主要髓鞘蛋白比例保持不变,但纯髓鞘脂质却下降,并提示老化相关的髓鞘丢失。③由于老化,胼胝体总神经纤维丢失的区域伴有细胞外间隙的扩大。④立体定向研究中发现的总白质体积、总有髓神经纤维体积及有髓神经纤维长度随年龄的增大而下降。

我们观察到内囊各项异性在年老组比年轻组低,这同文献[9]结论相同,但与 Nusbaum 等[13]观察到的结果相反。他们将这考虑为内囊结构与邻近灰质在弥散性质上巨大差异所造成。我们认为这种差异可能是由于研究样本量以及分析方法的差异所致。对于他们的解释,我们认为也有这种可能性的存在。我们观察到弥散在年老组除内囊膝部的所有测量部位均高于年轻组,脑组织高的弥散可能反映了潜在的病理学变化,比如髓鞘的丢失、轴突的丧失以及细胞间隙的扩大[13]。

我们认为脑组织正常老化过程中产生的微结构改变,如轴突的改变、髓鞘的丢失、细胞外间隙的扩大等,会破坏脑组织结构的完整性和有序性,尤其是白质纤维。常规的 T_1WI、T_2WI、T_2Flair 不能反映出异常信号变化,而 DTI 的 FA 及 ADC 值,尤其是 FA 值,可以反应出这种微结构的改变,这样 DTI 就可以成为研究脑组织正常老化的一个十分有用的无创性量化工具。

最近运用 DTI 对老化的研究还表明[15],不同白质区域对老化的反映不同,年龄因素所造成白质各项异性的改变在整个脑并不一致。另外,利用统计参数图对 DTI 图像的研究[5]也反映出正常老化过程中选择性退化的存在。我们进一步的研究工作需要增加研究样本量,并使用基于体素的形态学测量的分析方法,揭示更广范围正常老化所致脑组织弥散和各项异性的改变。

总之,DTI 作为一种反映水分子运动的成像技术,可以反映由正常老化引起的脑组织弥散、各项异性改变,从而反映脑组织微结构及完整性改变,并可以提供一个全面关于脑组织正常老化微结构改变模式。这样不仅可以为我们更好理解正常老化所致认知下降等功能改变提供合理的解释,而且还可以为认识神经退变性疾病提供一个很好的背景。

参考文献:

[1] Killiany R J, Meier D S, Guttmann C R. Image processing: global and regional changes with age[J]. Top Magn Reson Imaging, 2004, 15(6): 349 - 353.

[2] Kapeller P, Schmidt R, Fazekas F. Qualitative MRI: evidence of usual aging in the brain[J]. Top Magn Reson Imaging, 2004, 15(6): 343 - 347.

[3] Moseley M. Diffusion tensor imaging and aging-a review[J]. NMR Biomed, 2002, 15(7 - 8): 553 - 560.

[4] Wozniak J R, Lim K O. Advances in white matter imaging: a review of *in vivo* magnetic resonance methodologies and their applicability to the study of development and aging[J]. Neurosci Biobehav Rev, 2006, 30(6): 762 - 774.

[5] Lehmbeck J T, Brassen S, Weber-Fahr W, *et al*. Combining voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging to detect age-related brain changes[J]. Neuroreport, 2006, 17(5): 467 - 470.

[6] Marner L, Nyengaard J R, Tang Y, *et al*. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age[J]. J Comp Neurol, 2003, 462(2): 144 - 152.

[7] Berlet H H, Volk B. Studies of human myelin proteins during old age [J]. Mech Ageing Dev, 1980, 14(1 - 2): 211 - 222.

[8] Good C D, Johnsrude I S, Ashburner J, *et al*. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains[J]. Neuroimage, 2001, 14 (1 Pt 1): 21 - 36.

[9] 张春燕, 张云亭, 张 敬, 等. 正常成人脑结构年龄相关性变化的扩散张量成像研究[J]. 中华放射学杂志, 2006, 40(1): 22 - 28.

[10] O'Sullivan M, Jones D K, Summers P E, *et al*. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline[J]. Neurology, 2001, 57(4): 632 - 638.

[11] Pfefferbaum A, Sullivan E V. Increased brain white matter diffusivity in normal adult aging: relationship to anisotropy and partial voluming [J]. Magn Reson Med, 2003, 49(5): 953 - 961.

[12] Madden D J, Whiting W L, Huettel S A, *et al*. Diffusion tensor imaging of adult age differences in cerebral white matter: relation to response time[J]. Neuroimage, 2004, 21(3): 1174 - 1181.

[13] Nusbaum A O, Tang C Y, Buchsbaum M S, *et al*. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2001, 22(1): 136 - 142.

[14] Pfefferbaum A, Sullivan E V, 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.

[15] Salat D H, Tuch D S, Greve D N, *et al*. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging[J]. Neurobiol Aging, 2005, 26(8): 1215 - 1227.

(编辑 王 红)