

## Application of magnetic resonance diffusion tensor imaging in normal brain aging

HUANG Gan<sup>1,2</sup>, YAO Xufeng<sup>1,2\*</sup>, HUANG Gang<sup>1,2</sup>

(1. School of Medical Instrument and Food Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200082, China; 2. College of Medical Imaging, Shanghai University of Medicine and Health Sciences, Shanghai 200120, China)

**[Abstract]** Brain aging refers to the gradual decline of brain tissue structure, function and morphology with age. The cognitive dysfunction is an important marker of brain aging. Degenerative brain white matter changes may be an important factor in brain aging. DTI and its image processing techniques can noninvasively display the microstructure of human brain in vivo. Additionally, it is beneficial to analyze aging process of brain and related diseases of brain aging. The current status and progresses of diffusion tensor imaging in normal brain aging were reviewed in this article.

**[Key words]** Diffusion tensor imaging; Brain aging; White matter

DOI:10.13929/j.1003-3289.201702075

## 磁共振扩散张量成像在正常脑老化研究中的应用

黄 干<sup>1,2</sup>, 姚旭峰<sup>1,2\*</sup>, 黄 钢<sup>1,2</sup>

(1. 上海理工大学医疗器械与食品学院, 上海 200082; 2. 上海健康医学院医学影像学院, 上海 200120)

**[摘要]** 脑老化指随着年龄增长, 大脑组织结构、功能、形态逐渐出现衰退的现象, 其中认知功能减退是脑老化的重要标志, 脑白质的退行性改变可能是造成脑老化的重要因素。DTI 及其图像处理技术能够无创显示活体人脑组织微观结构, 有利于分析脑老化过程及脑老化相关疾病。本文对 DTI 技术在正常脑老化中的研究现状及进展做一综述。

**[关键词]** 扩散张量成像; 脑老化; 脑白质

**[中图分类号]** R741; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2017)11-1716-04

目前在社会文明不断进步的同时, 人口老龄化问题也日益突出。正常脑老化是继脑发育与脑成熟之后的又一自然发展阶段, 脑老化过程中脑组织微观结构发生退变, 从而导致脑相关功能的衰退。通过对正常人脑随年龄变化的研究, 可进一步了解人类大脑老化进程及其发展机制, 从而提高老年人的生活质量, 以及对与脑老化相关疾病的预防。以往脑老化研究者更多

关注的是灰质体积和皮层厚度的改变, 而对脑深部白质的定量研究较少。DTI 作为新兴的脑功能成像技术, 可对活体脑组织中白质纤维束进行多参数显示<sup>[1]</sup>, 从而为有关大脑神经网络方向的研究提供依据。

### 1 DTI 技术简介

DTI 在 DWI 技术基础上进行改进, 通过水分子扩散运动的各向异性进行成像, 反映纤维束的完整性等微观特性。扩散即布朗运动, 扩散的方式可分为各向同性扩散和各向异性扩散。各向同性扩散是指分子在各个方向上的运动距离相等, 不受限制。而各向异性扩散方式则在各个方向运动距离是参差不齐的, 具有方向依赖性<sup>[2]</sup>。DTI 常用描述图像特征的参数有 FA、ADC 及平均扩散率 (mean diffusivity, MD)。由于 FA 值表示组织的物理特性, 测量相对更为准确, 且

**[基金项目]** 上海市自然科学基金(16ZR1416000)、上海健康医学院协同创新项目(HMCI-16-11-002)。

**[第一作者]** 黄干(1992—), 男, 安徽池州人, 在读硕士。研究方向: 医学图像处理与分析。E-mail: huang8603@foxmail.com

**[通信作者]** 姚旭峰, 上海理工大学医疗器械与食品学院, 200082; 上海健康医学院医学影像学院, 200120。E-mail: yao6636329@hotmail.com

**[收稿日期]** 2017-02-20 **[修回日期]** 2017-08-15

FA 图像的灰白质对比明显,可以更加直观地选择 ROI,因此在临床得到较为普遍的应用。

## 2 正常人脑白质老化特征和 DTI 表现

脑老化是大脑有关部位表现出来的与年龄相关的正常组织生理退行性变化<sup>[3]</sup>。人脑的诸多功能在脑老化过程中会出现不同程度的衰退,脑皮质和白质的退行性改变对脑功能的衰退有关键影响。脑白质位于大脑深部,由神经纤维聚集而成,连接不同脑区,构成了复杂的脑神经网络。有研究<sup>[4]</sup>通过对比健康老年人与青年人的脑体积发现,相比灰质区,白质区体积的减少量更加明显,达到 11% 左右,约为灰质区体积减少量的 3 倍。且研究<sup>[3]</sup>发现脑白质体积变化规律呈现非线性的倒“U”型的曲线轨迹。在 40 岁之前全脑白质体积随着年龄增长逐渐增加并达到峰值,40~50 岁之间脑白质体积略有波动,几乎无明显变化,而 50 岁之后全脑白质体积及质量逐渐下降,约以每 10 年 5% 的速率减少,与年龄具有高度的相关性<sup>[5]</sup>。正常的脑老化不但与脑白质体积减少有关,还与某些局部相关区域的萎缩有关。有研究<sup>[6]</sup>发现正常脑老化过程中存在明显萎缩的区域位于大脑三角部额下回、海马、后扣带回。而通过对比老年人与青年人的脑体积发现,额叶和胼胝体是发生萎缩的主要区域<sup>[4]</sup>,且额叶萎缩在 Grieve 等<sup>[7]</sup>的有关研究中已经得到证实。Schmidt 等<sup>[8]</sup>通过纵向实验研究脑萎缩与脑白质改变之间的变化关系发现,正常老年人脑白质发生改变的年龄要早于脑体积减少的年龄。

目前国内外主要从功能学上基于 DTI 等技术对脑白质老化进行研究。有研究<sup>[9]</sup>表明,脑组织退行性改变 DTI 主要表现为 ADC 值的升高及 FA 值的降低,并认为这种改变主要是在增龄过程中神经纤维数量、长度和排列紧密程度发生改变,髓鞘脱失以及细胞外间隙扩大等原因造成的<sup>[10]</sup>。前额叶是最早被证实老年人脑白质 FA 值下降最显著的部位<sup>[11]</sup>。倪建明等<sup>[12]</sup>通过对脑组织扩散各向异性在正常脑老化过程中变化规律的研究,发现额叶白质 FA 值随着年龄的增长而逐渐下降。Damoiseaux 等<sup>[13]</sup>通过与青年组对比,发现健康老年组 FA 值的减少区域主要集中在额叶、顶叶和皮层下。在之后的有关研究中,有学者<sup>[14]</sup>发现正常脑老化的 DTI 异常区域除额叶白质外,前扣带回和胼胝体膝部等区域也有异常。Bendlin 等<sup>[15]</sup>发现胼胝体压部 FA 值与年龄无相关性,而胼胝体膝部 FA 值与年龄的相关系数非常高。该现象有学者<sup>[12]</sup>解释为胼胝体膝部与两侧大脑半球的前额叶皮质之间有

许多重要的纤维束相联系。此外,还有学者<sup>[16]</sup>发现随着年龄增长 FA 值下降的脑区还包括内囊后肢和脑室旁后部,提示这几个部位的退行性改变与年龄具有很高的相关性。值得一提的是, Sala 等<sup>[17]</sup>和 Groves 等<sup>[18]</sup>的研究结果一致表明,除右侧胼胝体和两侧钩回 FA 值随年龄增长呈线性增加外,其他所有脑白质在随年龄增长的过程中 FA 值均呈线性减少,ADC 值呈线性增加。

## 3 DTI 技术在脑老化研究中的应用

3.1 体素分析法 (voxel based measure, VBM) 和 ROI 法 早期主要是通过 VBM 和 ROI 法对脑白质进行研究。VBM 是基于体素水平,通过对局部灰白质密度和体积进行定量测量计算,研究其改变规律<sup>[19]</sup>。VBM 首先将不同检查者脑结构图像通过空间标准化进行匹配,然后对图像进行组织分割,采用相应的算法将体素进行归类处理,从而得到灰白质及脑脊液图像。对分割后的图像进行平滑处理,通过建模并运用统计学方法,获得有显著差异的脑区,以研究这些脑区白质的变化规律。但 VBM 法不能保证图像配准完全精确,且在进行平滑处理后不但会降低研究结果的可比性,还可能加剧部分容积效应,出现假阳性结果。ROI 法主要是选择特定的脑白质区域进行真实测量分析<sup>[20]</sup>,具有目的性强、操作简单等优点。然而大脑白质纤维束在空间方位上错综复杂,ROI 位置及大小的确定完全取决于操作者的主观经验和相关技能,可重复性差,且无明确统一的参照标准,很难保证精确性,不利于相互之间的研究比较。

3.2 纤维束追踪 (white matter tractography, WMT) 技术 WMT 技术通过局部脑组织的扩散张量信息,选取其中某一体素为“种子点”,计算该种子点的最大本征向量并沿该向量方向进行追踪,跟踪到下一新的体素,再以新的体素作为起点,同样计算出方向向量并进行追踪,如此多次重复,在该纤维束方向上追踪出多个不连续的点,将这些追踪出的点平滑相连即代表白质纤维的主方向<sup>[21]</sup>。WMT 算法可分为确定性算法和概率算法。确定性算法实现过程较简单,通过预先设定的方法将追踪的相邻体素进行连接。该方法不能有效解决白质纤维束交叉等问题,且追踪精度和稳定性受数据采集过程中噪声和部分容积的影响较大<sup>[22]</sup>。概率算法则用概率分布函数对各体素进行相关性量化分析,通过张量模型估计各体素的纤维束走行,该方法虽能提高追踪的精度,且能有效解决纤维交叉等复杂纤维结构问题<sup>[23]</sup>,但其算法复杂费时。众多研究者将

WMT 技术与图论分析等数学方法相结合,在人脑结构与功能连接网络等方面的研究取得了诸多进展,为神经疾病的病理机制研究搭建了新平台。有研究者<sup>[24]</sup>利用 DTI 定量测量方法,以追踪出的纤维束经过的体素为目标,对脑白质相关参数进行精确测量,得到了更为准确的信息,有望为之后研究中对特定脑区纤维进行精确分析提供重要的参考依据。

3.3 基于纤维束示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)法 DTI 大脑老化研究还可采用 TBSS 方法<sup>[25]</sup>。该方法是一种基于纤维示踪的配准算法,采用“骨架化”处理思想,对图像进行校准并计算 DTI 相关参数等预处理后,将 FA 数据通过非线性配准算法配准到目标模板;配准完成后,将所有的数据对齐到蒙特利尔神经研究所(MNI)标准空间;而后在 MNI 标准空间中计算出所有被试 FA 的平均值,提取构建图像的平均 FA 骨架图;再将被试个体的 FA 值投射到该骨架图上,进行解剖定位;最后利用统计分析工具对所得 FA 骨架图进行分析<sup>[26]</sup>。TBSS 法不仅能够克服 ROI 法空间位置不匹配、主观性强等缺陷,还可有效避免 VBM 在图像配准时带来的不精确和平滑处理所带来的误差等问题。由于采用“骨架化”的处理方法,通过对不同被试主要纤维束进行对齐,精确定位脑白质异常区域,使产生假阳性结果的可能性明显下降<sup>[27]</sup>。李瑞利等<sup>[28]</sup>采用 TBSS 法研究表现正常的获得性免疫缺陷综合征(acquired immuno deficiency syndrome, AIDS)患者脑白质发现,患者组的胼胝体、双侧前辐射冠、内囊前肢以及外囊和扣带回等脑区 MD 值相对正常组均升高,扩散张量成像 TBSS 分析技术能够敏感地发现常规 MRI 表现正常的 AIDS 患者脑白质微观结构变化。而且,有学者<sup>[29]</sup>在研究内侧颞叶癫痫时发现, TBSS 方法可对胼胝体、内囊前肢等白质异常区域进行精确定位。

3.4 人脑连接组 大脑中无数神经元细胞通过突触相连,组成庞杂的脑结构网络。由于人脑连接组能够对大脑内部神经纤维组织进行全面而细致地刻画,其也成为脑老化研究的热点。近年来,已有诸多脑神经研究者通过构建人脑结构网络在脑功能研究领域取得重大突破。人脑连接组最先由美国著名脑网络分析专家 Sporns 等<sup>[30]</sup>于 2005 年提出,其研究思路是对经过预处理的 DTI 影像进行大脑结构网络连接的构建,而后结合现代数学图论中的网络分析法深入揭示大脑网络拓扑结构,从而对大脑内部的信息处理与传输机制作进一步了解<sup>[31]</sup>。通过构建大脑结构连接网络,

Gong 等<sup>[32]</sup>发现脑结构网络的连接密度随着年龄的增长逐渐减弱。Hagmann 等<sup>[33]</sup>利用 DTI 技术建立基于个体的近千个脑区的大脑结构网络,并确立了大脑结构网络中的核心节点,描绘出精细的人脑白质纤维束结构连接图。有研究者<sup>[34]</sup>就结构脑连接组方法对大脑进行正常老化研究,采用图论方法分析构建的白质纤维网络中拓扑参数变化,建立较好的大脑正常老化预测模型。

#### 4 不足和展望

DTI 作为一种新兴的无创的脑结构成像技术,目前已经普遍应用于脑老化及相关脑疾病的研究,因而大大拓展了脑白质老化的研究深度。但是其仍然存在很多不足之处:①DTI 图像的分辨率有限,而其采集数据时获得的体素较大,对于体素内微米级的纤维不能够精确表示,而且在纤维交叉部位容易形成部分容积效应;②DTI 成像时噪声相对较多,图像 SNR 较低,影响 FA 等参数的计算及纤维束的追踪;③DTI 是目前唯一基于活体人脑组织无创伤的检查方法,但还未建立对活体人脑白质纤维成像进行评价的金标准,重建出的纤维束只能与传统解剖学描述进行比较。

总之,随着 MR 技术以及软件的发展,上述问题将会逐步得到解决。作为一种快捷、无创的脑成像技术,并结合基于大数据的影像组学研究,DTI 对神经系统的生理功能和病理状态的研究可以开拓出一种定量、直观地描述扩散特征的崭新方法,进而达到对神经系统疾病进行精确治疗,在认知科学和临床实践中具有广阔的应用前景。

#### [参考文献]

- [1] Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neurosci Biobehav Rev*, 2006, 30(6):749-761.
- [2] 徐茵. 磁共振弥散张量成像对健康成人主要脑白质纤维束的初步研究. 苏州:苏州大学, 2009:30-32.
- [3] 刘海静. 正常脑老化中脑白质改变的 MRI 研究. 石家庄:河北医科大学, 2014:39-42.
- [4] Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: General trends, individual differences and modifiers. *Cereb Cortex*, 2005, 15(11):1676-1689.
- [5] Shankar SK. Biology of aging brain. *Indian J Pathol Microbiol*, 2010, 53(4):595-604.
- [6] 彭飞. 应用 MRI 探讨大脑正常老化过程中灰质体积改变的研究. 石家庄:河北医科大学, 2013:34-39.
- [7] Grieve SM, Clark CR, Williams LM, et al. Preservation of limbic and paralimbic structures in aging. *Hum Brain Mapp*, 2005, 25

- (4):391-401.
- [8] Schmidt R, Ropele S, Enzinger C, et al. White matter lesion progression, brain atrophy, and cognitive decline: The Austrian stroke prevention study. *Ann Neurol*, 2005, 58(4):610-616.
- [9] Lebel C, Caverhill-Godkewitsch S, Beaulieu C. Age-related regional variations of the corpus callosum identified by diffusion tensor tractography. *Neuroimage*, 2010, 52(1):20-31.
- [10] Voineskos AN, Rajji TK, Lobaugh NJ, et al. Age-related decline in white matter tract integrity and cognitive performance: A DTI tractography and structural equation modeling study. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(1):21-34.
- [11] Sullivan EV, Adalsteinsson E, Hedehus M, et al. Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women. *Neuroreport*, 2001, 12(1):99-104.
- [12] 倪建明, 张追阳, 张威江. 正常脑老化过程中脑组织弥散各向异性的变化规律研究. *中国医学计算机成像杂志*, 2013, 19(4):307-311.
- [13] Damoiseaux JS, Smith SM, Witter MP, et al. White matter tract integrity in aging and Alzheimer's disease. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(4):1051-1059.
- [14] Barrick TR, Charlton RA, Clark CA, et al. White matter structural decline in normal ageing: A prospective longitudinal study using tract-based spatial statistics. *Neuroimage*, 2010, 51(2):565-577.
- [15] Bendlin BB, Fitzgerald ME, Ries ML, et al. White matter in aging and cognition: A cross-sectional study of microstructure in adults aged eighteen to eighty-three. *Dev Neuropsychol*, 2010, 35(3):257-277.
- [16] Salat DH, Tuch DS, Greve DN, et al. Age-related alterations in white matter microstructure measured by diffusion tensor imaging. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(8):1215-1227.
- [17] Sala S, Agosta F, Pagani E, et al. Microstructural changes and atrophy in brain white matter tracts with aging. *Neurobiol Aging*, 2012, 33(3):488-498.
- [18] Groves AR, Smith SM, Fjell AM, et al. Benefits of multi-modal fusion analysis on a large-scale dataset: Life-span patterns of inter-subject variability in cortical morphometry and white matter microstructure. *Neuroimage*, 2012, 63(1):365-380.
- [19] 马帅, 陈楠, 秦媛, 等. 中国健康成人丘脑体积与年龄的相关性. *中国医学影像技术*, 2012, 28(1):19-22.
- [20] 陈宇, 吴明祥, 徐坚民, 等. DTI 纤维追踪法定量分析 90 名正常人脑白质老化. *中国医学影像技术*, 2009, 25(3):369-372.
- [21] 张艳, 宋志坚. 脑白质纤维束跟踪算法的研究进展. *复旦学报(医学版)*, 2014, 41(1):1-7.
- [22] 李永欣, 刘哲星, 黄文华. 扩散张量成像数据分析方法概述. *中国医学影像技术*, 2015, 31(6):953-956.
- [23] 杨志飞, 吕晓琪, 张明, 等. 基于相邻体素选择的脑白质纤维交叉分叉问题解决方法. *计算机应用研究*, 2016, 33(8):2539-2542.
- [24] Ye J, Milone P, Ventura F. Quantitative diffusion tensor MRI fiber tractography of sensorimotor white matter development in premature infants. *Neuroimage*, 2005, 27(4):862-871.
- [25] Smith SM, Jenkinson M, Johansenberg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 2006, 31(4):1487-1505.
- [26] 张静娜, 邱明国, 谢兵, 等. 基于纤维束骨架的空间统计方法研究创伤后应激障碍患者脑白质结构变化. *第三军医大学学报*, 2011, 33(19):2077-2080.
- [27] Xue H, Boyle CP, Jaroslaw H, et al. Disrupted cerebral metabolite levels and lower nadir CD4<sup>+</sup> counts are linked to brain volume deficits in 210 HIV-infected patients on stable treatment. *Neuroimage Clin*, 2013, 3(3):132-142.
- [28] 李瑞利, 米海峰, 李宏军, 等. 常规 MRI 表现正常的 AIDS 患者脑白质弥散张量成像 TBSS 分析. *首都医科大学学报*, 2016, 37(4):454-459.
- [29] Chuanjian XU, Tao L, Guangming LU, et al. Diffusion tensor imaging analysis with tract-based spatial statistics in patients with mesial temporal lobe epilepsy. *Acta Biophysica Sinica*, 2012, 28(6):477-485.
- [30] Sporns O, Tononi G, Kötter R. The human connectome: A structural description of the human brain. *Plos Comput Biol*, 2005, 1(4):e42.
- [31] Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: Graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci*, 2009, 10(3):186-198.
- [32] Gong G, Rosa-Neto P, Carbonell F, et al. Age- and gender-related differences in the cortical anatomical network. *J Neurosci*, 2009, 29(50):15684-15693.
- [33] Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PloS Biol*, 2008, 6(7):e159.
- [34] 徐小亭, 林岚, 吴水才. 基于 DTI 影像建立大脑老化预测模型的研究. *中国医疗设备*, 2014, 12:19-23.