

❖ 综述

Research progresses of diffusion tensor imaging for evaluation on relationship of cerebral small vessel disease and cognitive impairment

WU Yan¹, HU Ying¹, YANG Yifeng¹, LIU Jun², NIE Shengdong^{1*}

(1. Institute of Medical Imaging Engineering, University of Shanghai for Science and Technology, Shanghai 200093, China; 2. Department of Radiology, Tong Ren Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200050, China)

[Abstract] Cerebral small vessel disease (CSVD) may cause cerebral apoplexy and dementia closely related to cognitive impairment. Diffusion tensor imaging (DTI) could detect subtle changes of the structures of white matter fibers, hence being helpful to the study of cognitive impairment of CSVD. The research progresses of DTI for relationship of CSVD and cognitive impairment were reviewed in this article.

[Keywords] cerebral small vessel disease; cognition disorders; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.035

弥散张量成像观察脑小血管病与认知障碍的关系研究进展

武 燕¹, 胡 颖¹, 杨一风¹, 刘 军², 聂生东^{1*}

(1. 上海理工大学医学影像工程研究所, 上海 200093; 2. 上海交通大学医学院附属同仁医院放射科, 上海 200050)

[摘 要] 脑小血管病(CSVD)可导致脑卒中和痴呆, 并与认知障碍密切相关。弥散张量成像(DTI)能发现脑白质纤维结构细微改变, 有助于研究 CSVD 认知障碍。本文对 DTI 研究 CSVD 与认知障碍关系的进展进行综述。

[关键词] 脑小血管病; 认知障碍; 磁共振成像

[中图分类号] R743; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2021)12-1906-04

脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)泛指脑小血管病变的一系列继发综合征^[1], 可致认知障碍、运动功能障碍及排尿障碍等^[2], 以认知障碍最为常见。明确 CSVD 所致认知障碍的机制对早期诊断和精准治疗具有重要意义。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术可定量观察组织内水分子弥散, 获取脑组织结构信息^[3], 评估白质纤维束的完整性。本文对 DTI 用于 CSVD 与认知障碍相关性的研究进展进行综述。

1 CSVD 与认知障碍

CSVD 包括颅内小动脉、微动脉、毛细血管和小静脉等疾病^[4], 且均存在广泛内在性小血管病变^[5], 故可视为全脑疾病^[6]。认知障碍主要为萎缩退行性疾病及脑血管疾病所致, 主要表现为处理信息速度缓慢及执行功能障碍, 而记忆及行为障碍不明显^[7]。CSVD 患者认知障碍发病率高^[8]。

2 DTI 用于观察 CSVD 与认知障碍的关系

2.1 基于白质结构完整性 常用于表征白质结构完

[第一作者] 武燕(1996—), 女, 河北张家口人, 在读硕士。研究方向: 磁共振技术。E-mail: 18832345832@163.com

[通信作者] 聂生东, 上海理工大学医学影像工程研究所, 200093。E-mail: nsd4647@163.com

[收稿日期] 2020-12-13 **[修回日期]** 2021-07-30

整性的 DTI 量化参数包括平均弥散系数 (mean diffusivity, MD)、部分各向异性指数 (fractional anisotropy, FA)、轴向弥散系数 (axial diffusivity, AD) 和径向弥散系数 (radio diffusivity, RD) 等。MD 反映分子整体弥散水平和弥散阻力^[9], 与神经变性相关; FA 与神经纤维的完整性、排列情况及走行方向密切相关^[3]。

基于白质结构完整性的评估方法包括分析特定 ROI 和基于纤维束追踪空间统计 (tract based spatial statistics, TBSS) 分析。分析特定 ROI 时, 主要测量其内的 DTI 参数, 通过统计学分析可显示白质结构异常, 有助于观察 CSVD 不同脑白质区 DTI 参数与认知障碍的关系。有学者^[10]对 CSVD 患者行全认知域神经心理测查, 并测量 ROI 的 FA、MD、AD 和 RD; 相关性分析显示无认知障碍 (no cognitive impairment, NCI) 组、血管性认知障碍 (vascular cognitive impairment, VCI) 组及正常对照 (normal control, CN) 组脑室旁 (periventricular, PV) 和放射冠 (corona radiata, CR) 区 MD 存在显著差异, 且与执行功能和视空间功能显著相关, 其中 CR 区 MD 亦与记忆功能相关, 而组间 FA、AD 和 RD 则无显著差异。DOBRYNINA 等^[11]采用二元逻辑回归分析 CSVD 不同 ROI 中的 FA、MD、AD 和 RD, 发现根据额叶后侧脑室周围正常白质、右侧扣带束中部和胼胝体中后部的 AD 可预测 CSVD 进展为血管性和混合性退行性认知障碍, 即 CSVD 患者特定脑区白质结构改变可引起认知功能损伤, 提示 CSVD 为认知障碍的主要病因。

利用 TBSS 分析可将 DTI 参数投射到白质骨架以进行组间比较, 以精确反映 CSVD 患者白质纤维束微结构的受损程度^[12]。ZHOU 等^[13]采用 TBSS 分析观察 CSVD 患者全脑白质的不对称性, 发现 CSVD 患者左脑白质 FA 显著大于右脑, 提示右脑白质受损可能为 CSVD 所致认知障碍的主要原因。另外一项 TBSS 分析^[14]整合了体素内 FA 及 MD 和体素间局部弥散均匀性 (local diffusion homogeneity, LDH) 等多项指标, 发现白质微结构改变在 CSVD 认知障碍中起重要作用。MASCALCHI 等^[15]采用 TBSS 分析评估血管性轻度认知障碍 (vascular mild cognitive impairment, VMCI) 患者和 CSVD 患者基于体素的全脑白质 FA、MD、AD 和 RD 与整体认知功能的相关性, 发现 VMCI 与 CSVD 患者整体认知功能与大脑半球内及半球间、丘脑皮质和小脑-丘脑连接处白质纤维束的微结构变化有关。因此, TBSS 分析可用于评估

脑白质受损, 观察白质结构改变与 CSVD 认知障碍进展的关系。

2.2 基于脑网络分析 CSVD 的潜在机制是破坏脑网络的连通性, 阻碍大脑快速传递信息; 而常规影像学并不能显示 CSVD 完整的病理生理变化过程, 尤其白质早期隐匿损伤^[16]。脑网络分析有助于明确 CSVD 认知障碍的机制, 其构建流程^[17]如下: ①利用模板将大脑划分为多个 ROI; ②通过纤维追踪观察脑区间的连接, 进一步明确网络节点之间的边; ③二值化或加权化相关矩阵, 得到脑区连接矩阵及相应脑结构和脑网络的属性。此外, 通过图论分析法可得到脑网络的部分拓扑属性, 包括网络强度、网络整体效率、网络局部效率、网络中心性和富人俱乐部 (Rich-Club, RC) 现象等; 这些拓扑属性和脑网络的结构连接构成基于全脑水平研究 CSVD 与认知障碍关系的新思路。LAWRENCE 等^[18]评估 CSVD 患者 90 个大脑皮层及皮层下区域间的连通性, 发现其脑白质网络的连通性较对照组显著降低, 且与认知障碍有关, 即或可根据脑网络的连通性有效监测 CSVD 认知障碍进展。TULADHAR 等^[19]采用自动解剖标记 (anatomical automatic labeling, AAL) 模板将大脑划分为 90 个 ROI, 以明确网络节点, 通过 DTI 和确定型纤维束追踪技术对 436 例 CSVD 患者行基于全脑体素的纤维重建, 构建脑结构性网络; 此后随访 5 年, 发现其中 32 例发展为痴呆, 且其总网络强度、网络整体效率和局部效率均较低。以上结果提示, 脑白质网络中断可能是痴呆发生的关键因素之一, 并且根据脑结构网络属性预测 CSVD 早期进展优于传统 MRI 指标。进一步观察脑结构网络效率与认知功能下降的相关性, 发现 CSVD 患者脑结构网络的全局效率随时间推移而降低, 且其纵向变化与严重白质高信号组的信息处理速度下降和认知指数下降有关^[20]。KIM 等^[21]对 232 例 CSVD 认知障碍患者 DTI 数据进行图论分析, 构建大脑白质纤维束结构网络, 并以某区域白质网络连通性为区域节点效率, 发现 CSVD 患者大脑额叶和颞顶区白质网络中断, 引起相应皮质萎缩, 最终导致认知障碍。HEINEN 等^[22]构建 173 例 CSVD 患者的脑结构网络, 并采用图论分析和线性回归分析评估 CSVD 总负担评分、整体网络效率和认知功能之间的关系, 结果表明血管性脑损伤患者的 CSVD 总负担评分与整体网络效率呈负相关, 且整体网络效率介导 CSVD 总负担与大脑处理信息速度间的关联性, 即整体网络效率可用于临床研究 CSVD 认知障碍进展。

REIJMER 等^[23]将脑白质网络划分为中心网络和非中心网络,并分析二者 FA、执行功能及 CSVD 标记物间的相关性;与非中心网络相比,脑白质中心网络的 FA 较低,且与执行功能受损的关系更密切,即脑白质中心网络结构改变可显著影响全局网络效率及执行功能。

RC 连接是核心节点紧密相连所构成的网络结构^[24]。DU 等^[25]采用 DTI 观察非痴呆 CSVD 患者临床前期认知障碍 (preclinical cognitive impairment, PCI) 和轻度认知障碍 (mild cognitive impairment, MCI) 脑网络 RC 结构的变化,发现 MCI 患者脑结构网络大量 RC 连接被破坏,而 PCI 患者则无明显变化,提示 RC 连接可反映 CSVD 认知障碍的严重程度。

2.3 基于骨架化平均弥散率峰宽 (peak width of skeletonized mean diffusivity, PSMD) 传统 CSVD 的特征性影像学标志 (脑皮质下小面积新发梗死灶、脑白质高信号、轻微脑出血、脑萎缩、脑腔隙灶及脑血管周围间隙扩大^[16]) 与认知障碍呈弱相关,且用于判断 CSVD 认知障碍缺乏特异性。CSVD 患者脑白质弥散各向异性变化出现时间可能早于上述标志,并对 CSVD 进展高度敏感。存在弥漫性脑白质病变的 CSVD 患者全脑 DTI 直方图可定量反映疾病严重程度,其直方图参数 (平均值、中位数、峰位、峰高等) 与临床评分相关^[26]。虽然已有临床研究表明 DTI 直方图参数可反映 CSVD 微结构变化,且敏感度较高,但尚待多中心研究结果加以证实。

BAYKARA 等^[27]提出可用于常规临床大样本研究的基于 DTI 及 DTI 直方图分析白质纤维束骨架的 MRI 标志——PSMD,其计算步骤分为 MD 数据骨架化和直方图分析,骨架内基于体素 MD 的第 95 个百分点与第 5 个百分点间的差值即为 PSMD;该研究采用连线测验 (trail making test, TMT) 建立信息处理速度评分,通过逐步回归分析发现 PSMD 与所有 CSVD 患者 (包括遗传性 CSVD、散发型 CSVD 和存在白质高信号的 CSVD 认知障碍患者) 大脑信息处理速度分数呈密切且独立相关,提示 PSMD 可作为反映大脑信息处理速度的新型影像学标志。WEI 等^[28]观察 PSMD 与 CSVD 白质病变 (white matter lesions, WML) 患者认知功能的相关性,发现 PSMD 与认知功能呈明显负相关,即 PSMD 越高,认知功能、特别是执行功能得分越低。PSMD 可基于常

表 1 3 种用于观察 CSVD 与认知障碍关系的 DTI 技术

研究方法	优点	缺点
白质结构完整性	DTI 参数对脑白质纤维微结构损伤较敏感,其中 FA 下降和 MD 升高提示 CSVD 认知障碍	未明确不同脑结构损伤的关系及反映 CSVD 认知障碍患者整体脑白质结构损伤
脑网络分析	相比 DTI 参数可更好地反映脑白质纤维的连通性和连接完整性的受损程度及其对 CSVD 认知障碍的影响	多为结构网络分析,追踪复杂神经纤维较为困难
PSMD	对 CSVD 早期认知功能、特别是执行功能和记忆功能受损较敏感	多为横断面研究

规 MR 检查结果进一步观察 CSVD 患者与认知功能障碍的关系。LOW 等^[29]对比观察 PSMD 和传统 CSVD 影像学标志 (白质高信号、血管周围间隙扩大、轻微脑出血和腔隙性梗死) 与认知功能的相关性,发现 PSMD 检测认知功能障碍的能力优于传统 CSVD 影像学标志。PSMD 计算过程快速且全程自动完成,可用于大样本量研究,监测 CSVD 进展。

3 小结与展望

常用于研究 CSVD 认知障碍的 3 种 DTI 技术见表 1。相比传统 MRI 技术,DTI 可更早发现脑白质纤维束超微结构损伤;用于研究 CSVD 认知障碍的 DTI 已从局部脑区发展为脑网络水平。但 CSVD 机制复杂,脑功能分析技术不够成熟,仍存在亟待解决的问题:①CSVD 认知障碍的病理机制尚未明确,对 CSVD 所致认知障碍及 CSVD 和认知障碍共同导致痴呆的机制均有待后续研究;②部分 CSVD 影像学标志与认知功能中的执行功能、计算力和记忆等的相关性尚不明确;③尚未获得与 CSVD 认知障碍相关性最高的 DTI 参数。

或可针对以下方面开展后续研究:①结合脑结构网络和功能网络观察 CSVD 患者全脑属性,以更全面地理解 CSVD 影像学及病理改变;②建立 CSVD 认知障碍严重程度的评价体系;③进行多模态、多中心、大样本的前瞻性纵向研究,观察 CSVD 与认知障碍的关系;④采用人工智能技术分析 DTI 图像,以实现自动、快速、准确诊断 CSVD 并评估 CSVD 认知障碍进展。

[参考文献]

- [1] WARDLAW J M, SMITH C, DICHGANS M. Small vessel disease: Mechanisms and clinical implications[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7):684-696.
- [2] LI Q, YANG Y, REIS C, et al. Cerebral small vessel disease[J]. Cell Transplant, 2018, 27(12):1711-1722.
- [3] DSOUZA M M, GORTHY S P, VADWALA K, et al. Diffusion tensor tractography in cerebral small vessel disease: Correlation

- with cognitive function[J]. *Neuroradiol J*, 2018, 31(1):83-89.
- [4] 肖云月, 徐艳. 脑小血管病病理生理机制研究进展[J]. *中国卒中杂志*, 2014, 9(8):703-707.
- [5] RENSMAS P, van SLOTEN T T, LAUNER L J, et al. Cerebral small vessel disease and risk of incident stroke, dementia and depression, and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis[J]. *Neurosci Biobehav Rev*, 2018, 90:164-173.
- [6] TER TELGTE A, van LEIJSEN E M C, WIEGERTJES K, et al. Cerebral small vessel disease: From a focal to a global perspective[J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(7):387-398.
- [7] TENG Z, DONG Y, ZHANG D, et al. Cerebral small vessel disease and post-stroke cognitive impairment[J]. *Int J Neurosci*, 2017, 127(9):824-830.
- [8] 刘莹, 刘巍松. 脑小血管病所致认知障碍的诊断与评估新进展[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2021, 29(2):123-127.
- [9] LOPE-PIEDRAFITA S. Diffusion tensor imaging (DTI) [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1718:103-116.
- [10] 赵薇, 卢东, 杜静, 等. 脑小血管病患者认知障碍的弥散张量成像研究[J]. *阿尔茨海默病及相关病*, 2018, 1(3):193-198.
- [11] DOBRYNINA L A, GADZHIEVA Z S, SHAMTIEVA K V, et al. Microstructural predictors of cognitive impairment in cerebral small vessel disease and the conditions of their formation[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2020, 10(9):720.
- [12] 李一帆, 赵中. 脑小血管病患者的认知损害: MRI 总体负担与基于纤维束空间统计的弥散张量成像的比较[J]. *国际脑血管病杂志*, 2019, 27(10):736-742.
- [13] ZHOU H, TANG Y, YUAN Z. White matter asymmetries in patients with cerebral small vessel disease [J]. *J Integr Neurosci*, 2018, 17(2):159-167.
- [14] CHEN H J, GAO Y Q, CHE C H, et al. Diffusion tensor imaging with tract-based spatial statistics reveals white matter abnormalities in patients with vascular cognitive impairment[J]. *Front Neuroanat*, 2018, 12:53.
- [15] MASCALCHI M, SALVADORI E, TOSCHI N, et al. DTI-derived indexes of brain WM correlate with cognitive performance in vascular MCI and small-vessel disease. A TBSS study[J]. *Brain Imaging Behav*, 2019, 13(3):594-602.
- [16] 刘健萍, 赵海, 高明勇, 等. 基于动脉自旋标记及 DTI 评价脑小血管病患者脑灌注及白质微结构变化[J]. *中国医学影像技术*, 2016, 32(8):1170-1174.
- [17] BASSETT D S, SPORNS O. Network neuroscience [J]. *Nat Neurosci*, 2017, 20(3):353-364.
- [18] LAWRENCE A J, CHUNG A W, MORRIS R G, et al. Structural network efficiency is associated with cognitive impairment in small-vessel disease[J]. *Neurology*, 2014, 83(4):304-311.
- [19] TULADHER A M, van UDEN I W, RUEETN-JACOBS L C, et al. Structural network efficiency predicts conversion to dementia[J]. *Neurology*, 2016, 86(12):1112-1119.
- [20] TULADHER A M, TAY J, van LEIJSEN E, et al. Structural network changes in cerebral small vessel disease[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(2):196-203.
- [21] KIM H J, IM K, KWON H, et al. Clinical effect of white matter network disruption related to amyloid and small vessel disease[J]. *Neurology*, 2015, 85(1):63-70.
- [22] HEINEN R, VLEGELS N, de BRESSER J, et al. The cumulative effect of small vessel disease lesions is reflected in structural brain networks of memory clinic patients [J]. *Neuroimage Clin*, 2018, 19:963-969.
- [23] REIJMER Y D, FOTIADIA P, PIAANTONI G, et al. Small vessel disease and cognitive impairment: The relevance of central network connections [J]. *Hum Brain Mapp*, 2016, 37(7):2446-2454.
- [24] GRIFFA A, VAN den HEUVEL M P. Rich-club neurocircuitry: Function, evolution, and vulnerability [J]. *Dialogues Clin Neurosci*, 2018, 20(2):121-132.
- [25] DU J, ZHU H, ZHOU J, et al. Structural brain network disruption at preclinical stage of cognitive impairment due to cerebral small vessel disease [J]. *Neuroscience*, 2020, 449:99-115.
- [26] HOLMANNSPOTTER M, PETERS N, OPHERK C, et al. Diffusion magnetic resonance histograms as a surrogate marker and predictor of disease progression in CADASIL: A two-year follow-up study[J]. *Stroke*, 2005, 36(12):2559-2565.
- [27] BAYKARA E, GESIERICH B, ADAM R, et al. A novel imaging marker for small vessel disease based on skeletonization of white matter tracts and diffusion histograms[J]. *Ann Neurol*, 2016, 80(4):581-592.
- [28] WEI N, DENG Y, YAO L, et al. A neuroimaging marker based on diffusion tensor imaging and cognitive impairment due to cerebral white matter lesions[J]. *Front Neurol*, 2019, 10:81.
- [29] LOW A, MAK E, STEFANIAK J D, et al. Peak width of skeletonized mean diffusivity as a marker of diffuse cerebrovascular damage[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:238.