

◆ 中枢神经影像学

Application of inline measurement of cerebral grey matter in diagnosis of Alzheimer disease

QI Zhigang^{1,2}, QIAN Tianyi³, AN Yanhong^{1,2}, ZHANG Mo^{1,2},
CHEN Nan^{1,2}, LI Kuncheng^{1,2*}

(1. Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China;

2. Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Beijing 100053, China;

3. Siemens Healthcare, MR Collaborations NE Asia, Beijing 100102, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the value of inline morphometry analysis package in Alzheimer disease (AD) diagnosis. **Methods** Three groups were enrolled, including 28 normal control (NC), 36 cases in mild cognitive impairment (MCI) group, 29 cases in AD group and 28 healthy elders in normal control (NC) group. Three dimensional MRI structural data was obtained. The relative quantity volume of brain regions were calculated through the online software. The MRI data were transferred to the inline software. And volume of each brain area were normalized to an index number of percentage using the whole brain volume. Brain areas with statistical volumetric differences were obtained with *one-way* ANOVA and non-parametric rank sum test. The diagnosis efficacy of different brain regions was evaluated with ROC curve and support vector machine (SVM) among three groups. **Results** The volume of bilateral hippocampus, left and right cingulate cortex, insula, bilateral frontal, bilateral temporal, and bilateral parietal lobe showed significant differences among NC, MCI and AD groups ($P < 0.001$). And the difference were also found between AD group and MCI group, AD group and NC group. ROC analysis showed that the highest the highest area under the curve (AUC) value between AD group and NC group, MCI group and NC group, AD group and MCI group, AD+MCI groups and NC group were observed in the left temporal lobe (0.95), left insula (0.69), right cingulate lobe (0.85) and left temporal lobe (0.80). SVM analysis showed that the highest classification accuracy rates between AD group and NC group, MCI group and NC group, AD group and MCI group, AD+MCI groups and NC group were observed in bilateral hippocampus (89.09%), left insula (64.52%), right hippocampus (77.78%) and left hippocampus (71.11%), respectively. Accuracy rate as high as 94.55% was obtained with combination analysis between AD group and NC group. **Conclusion** The individual-level inline morphometry analysis is consistent with the Alzheimer pathology, and the software can be applied in the clinics.

[Key words] Mild cognitive impairment; Alzheimer disease; Magnetic resonance imaging; Measurement

DOI:10.13929/j.1003-3289.2016.08.004

联机测量灰质皮层体积在阿尔茨海默病诊断中的应用

齐志刚^{1,2}, 钱天翼³, 安彦红^{1,2}, 张 默^{1,2}, 陈 楠^{1,2}, 李坤成^{1,2*}

(1. 首都医科大学宣武医院放射科, 北京 100053; 2. 磁共振成像脑信息学

北京市重点实验室, 北京 100053; 3. 西门子医疗 MRI 东北亚合作中心, 北京 100102)

[摘要] **目的** 探讨采用联机软件测量脑灰质体积对阿尔茨海默病(AD)患者的诊断价值。**方法** 对 36 例轻度认知

[基金项目] 国家自然科学基金(81471649、81271556)、国家“十二五”科技支撑计划课题项目(2012BAI10B04)、北京市医院管理局重点医学专业发展计划(ZYLX201609)。

[第一作者] 齐志刚(1972—),男,安徽桐城人,博士,副主任医师。研究方向:老年痴呆发病机制及其早期诊断的神经影像学研究。

E-mail: qizhigang2007@163.com

[通信作者] 李坤成,首都医科大学宣武医院放射科,100053;磁共振成像脑信息学北京市重点实验室,100053。E-mail: cjr.likuncheng@vip.163.com

[收稿日期] 2016-04-01 **[修回日期]** 2016-06-07

障碍(MCI)患者(MCI组)、29例AD患者(AD组)进行MR扫描,正常对照(NC)组为28名认知正常的老年人。获得三维脑结构数据,通过联机软件计算各脑区体积的相对定量值。采用单因素方差分析和非参数秩和检验获得组间差异脑区,并利用ROC曲线和支持向量机(SVM)分析各脑区在组间鉴别诊断中的效能。**结果** 3组双侧海马体积、左侧和右侧海马体积及双侧扣带回、岛叶、额叶、顶叶、颞叶体积差异均有统计学意义(P 均 <0.001),且AD组与MCI组、AD组与NC组间差异均有统计学意义(P 均 <0.001)。ROC分析显示,鉴别诊断AD组与NC组、MCI组与NC组、AD组与MCI组、(AD组+MCI组)与(NC组)时,最大AUC值分别位于左侧颞叶(0.95)、左侧岛叶(0.69)、右侧扣带回(0.85)、左侧颞叶(0.80)。SVM分析结果提示,AD组与NC组、MCI组与NC组、AD组与MCI组、(AD组+MCI组)与(NC组)中分类准确率最高的区域分别位于双侧海马(89.09%)、左侧岛叶(64.52%)、右侧海马(77.78%)和左侧海马(71.11%);综合海马、颞叶与岛叶体积鉴别AD/NC的准确率高达94.55%。**结论** 联机测量反映的脑区改变符合AD病理改变及其发展过程,可以用于临床诊断。

[关键词] 轻度认知障碍;阿尔茨海默病;磁共振成像;测量

[中图分类号] R749.16, R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2016)08-1165-04

阿尔茨海默病(Alzheimer disease, AD)是导致老年性痴呆最常见的神经系统退行性疾病。早期诊断AD是早期干预的前提,而神经心理学量表测试明显滞后于脑结构改变^[1]。2011年新的AD诊断指南中指出以颞叶内侧结构为代表的脑结构改变可作为诊断AD的生物学指标^[2]。本研究探讨通过联机测量灰质皮层体积早期准确诊断AD的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年8月—2015年8月于我院就诊的轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)患者(MCI组)和AD患者(AD组),其中MCI组36例,男15例,女21例,年龄56~78岁,平均(68.1 ± 6.9)岁;AD组29例,男11例,女18例,年龄55~87岁,平均(67.9 ± 10.7)岁。同期选取认知正常的老年人28名为正常对照(normal control, NC)组,男11名,女17名,年龄55~78岁,平均(66.8 ± 8.4)岁。AD与MCI的诊断符合2011年度美国国立老化研究所-阿尔茨海默病协会(National Institute on Aging-Alzheimer Association, NIA-AA)诊断标准^[2-3]。3组受试者均接受血液生化检查、神经心理及神经系统专科检查。神经心理检查包括简易智能(mini-mental state examination, MMSE)量表、临床痴呆评定(clinical dementia rating, CDR)量表、蒙特利尔认知评估(Montreal cognitive assessment scale, MoCA)量表。排除标准:①脑梗死、脑肿瘤等明显器质性病变;②丘脑、海马、桥脑等关键部位腔隙性脑梗死;③脑白质变性Fazekas评分 ≥ 3 。本次研究经首都医科大学宣武医院伦理委员会批准,所有受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用Siemens Trio 3.0T磁共振扫描仪,12通道头线圈,三维磁化准备快速梯度回波序

列成像获得T1WI全脑结构像,TR 1 900 ms, TE 2.2 ms, TI 900 ms, FA 9°, FOV 256 mm $\times$ 256 mm, 矩阵256 $\times$ 256, 176层,体素大小1 mm $\times$ 1 mm $\times$ 1 mm。

1.3 MRI数据后处理 对所有脑三维结构数据应用联机测量软件(Siemens MorphoBox prototype)^[4]进行后处理,软件自动将全脑分割为灰质、白质、脑脊液3个部分,解剖结构的细分由软件自带模板设定(图1)。通过脑区体积的绝对定量值与全脑体积进行标准化,获得的相对定量值(%),每个脑区体积相对定量值的正常范围通过一项人口数据集获得,比对后超过正常范围则被认为是异常^[4]。

1.4 统计学分析 采用SPSS 19.0统计分析软件,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料以百分率表示。组间比较采用单因素方差分析和非参数秩和检验,获得脑区体积相对定量值差异有统计学意义的脑区;采用ROC曲线和支持向量机(Support Vector Machine, SVM)分析评估组间有差异脑区在鉴别诊断中的作用。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

3组受试者年龄、性别、受教育程度差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。AD、MCI和NC组MMSE评分分别为(14.18 ± 5.59)、(25.47 ± 2.42)、(28.46 ± 1.35)分;CDR评分分别为1~2、0.5、0;MoCA评分为(11.04 ± 4.62)、(20.92 ± 3.78)、(26.64 ± 1.73)分。

3组双侧海马体积、左侧和右侧海马体积及双侧扣带回、岛叶、额叶、顶叶、颞叶体积差异均有统计学意义(P 均 <0.001),且AD组与MCI组、AD组与NC组间差异均有统计学意义(P 均 <0.001),MCI组与NC组间以上脑区差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。

表 1 各组间以不同脑区体积相对定量值进行鉴别诊断的 ROC 曲线分析

组别	阈值	敏感度(%)	特异度(%)	AUC 值	P 值
AD/NC					
双侧海马	0.445	100	78.6	0.911	<0.001
左侧颞叶	4.05	85.2	92.9	0.950	<0.001
MCI/NC					
双侧海马	0.455	92.6	42.9	0.680	0.016
左侧岛叶	0.355	85.2	51.4	0.693	0.010
AD/MCI					
右侧扣带回	0.485	97.1	57.1	0.853	<0.001
左侧额叶	6.425	51.4	96.4	0.811	<0.001
(AD+MCI)/NC					
左侧海马	0.225	96.3	52.4	0.770	<0.001
左侧颞叶	4.225	70.4	79.4	0.795	<0.001

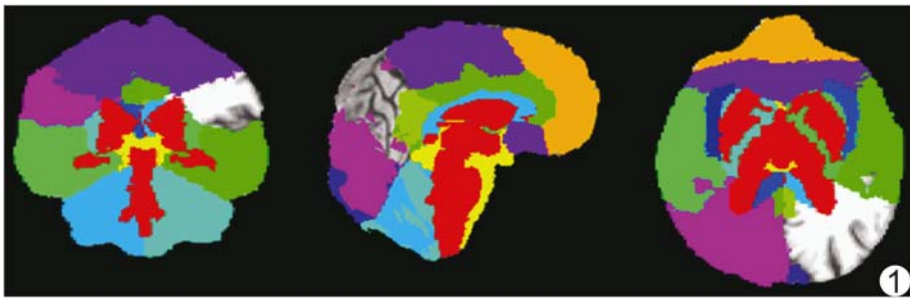


图 1 联机测量软件脑区分割示意图 不同的颜色代表不同的区域,包括各脑叶皮层灰质、皮层下灰质核团、白质和脑脊液

组间鉴别诊断时,各脑区体积相对定量值的敏感度、特异度、ROC 曲线下面积(area under the curve, AUC)值及鉴别诊断阈值见表 1。AD 组与 NC 组(AD/NC):左侧颞叶体积 AUC 值(0.95)最大,特异度(92.9%)最高;双侧海马体积敏感度(100%)最高,其特异度和 AUC 分别为 78.6%和 0.91。MCI 组与 NC 组(MCI/NC):左侧岛叶体积 AUC 值(0.69)最大,且特异度(51.4%)最高,敏感度为 85.2%;双侧海马体积敏感度(92.6%)最高。AD 组与 MCI 组(AD/MCI):右侧扣带回体积 AUC 值(0.85)最大,敏感度(97.1%)最高,而特异度仅为 57.1%;左侧额叶体积特异度(96.4%)最高,但敏感度仅为 51.4%。AD 组+MCI 组与 NC 组[(AD+MCI)/NC]:左侧颞叶体积 AUC 值和特异度最高,分别为 0.80 和 79.4%,敏感度为 70.4%;而左侧海马体积敏感度最高,为 96.3%。

表 2 各组间 SVM 分析分类准确率(%)

组别	双侧海马	左侧海马	右侧海马	左侧颞叶新皮层	右侧颞叶新皮层	左侧岛叶	右侧岛叶
AD/NC	89.09	81.82	87.27	85.45	83.64	85.45	74.55
MCI/NC	59.68	61.29	56.45	58.06	61.29	64.52	59.68
AD/MCI	71.43	65.08	77.78	73.02	71.43	71.43	65.08
(AD+MCI)/NC	70.00	71.11	65.56	68.89	68.89	70.00	65.56

SVM 分析显示,在 AD/NC、MCI/NC、AD/MCI、(AD+MCI)/NC 中分类准确率最高的区域分别为双侧海马(89.09%)、左侧岛叶(64.52%)、右侧海马(77.78%)和左侧海马(71.11%),见表 2。综合组间分类准确率较高的双侧海马总体积、单侧海马、颞叶、岛叶体积进行 SVM 分析,AD/NC 间分类准确率最高,为 94.55%;MCI/NC、AD/MCI、(AD+MCI)/NC 的分类准确率分别为 83.87%、88.89%、81.11%。

3 讨论

早期对 AD 患者脑结构测量多采用手工勾画,近年多采用计算机辅助的形态学测定法。两种方法各有优缺点,前者可进行个体测量,但操作繁琐,不同测量者间的偏倚较大;后者主要是评估全脑结构改变,多用于组间分析。

本研究采用 Siemens MorphoBox prototype,通过结合计算机辅助与个体诊断结果,发现 3 组间双侧岛叶、扣带回、额、颞、顶叶和双侧海马、右侧海马、左侧海马体积差异有统计学意义。ROC 分析显示,最大 AUC 值于 AD/NC(0.950)、AD/MCI(0.853)、MCI/NC(0.693)逐渐降低,提示组间存在统计学差异的脑区体积相对定量值对 AD 患者与认知功能正常者的鉴别诊断效率最高,而对 MCI 患者与认知功能正常者的鉴别诊断效率最低。联合多个脑区的 SVM 分析,也提示最高分类准确率仍然见于 AD/NC,与 MCI 是 NC 向 AD 发展的一个中间病理过程一致,提示联机测量结果符合 AD 的病理发展模式^[5]。

颞叶内侧结构是诊断 AD 的敏感脑区^[2]。AD 病理改变最先在颞叶内侧被证实^[6],内嗅皮层最先出现萎缩,然后是海马、杏仁核和海马旁回^[7-8]。轻度 AD

的海马体积每年萎缩 3%~5%, MRI 评估海马体积萎缩被认为对 AD 有预测价值^[9]。本研究中, 双侧海马体积变化诊断 AD 的敏感度达 100%, 特异度和 AUC 值也较高, 分别为 78.6% 和 0.91。

有学者^[10]认为 MCI 患者 (MMSE 评分 24~30), 内嗅皮层体积已减少 20%~30%, 海马体积减少 15%~25%, 内嗅皮层体积变化对于识别 MCI 更敏感, 但本研究联机测量软件未配置标记内嗅皮层的模板, 因而无法测量内嗅皮层体积, 是鉴别诊断 MCI 能力较差的主要原因。MCI 被认为是 AD 的前驱期, 而临床预测 MCI 是否会进展到 AD 仍存在困难, 研究^[11-12]显示评估颞叶内侧结构萎缩有助于预测 MCI 向 AD 的转化, 其敏感度和特异度为 50%~70%, 因此精细脑区的联机测量对于临床诊断更有意义。

颞叶外侧新皮层形态学变化也是诊断 AD 生物指标之一^[2]。本研究中, 左侧颞叶皮层体积不仅在 AD/NC 中 AUC 值最大, 而且在 (AD+MCI)/NC 的鉴别诊断中差异有统计学意义 ($P<0.05$), 与既往研究^[13]报道相符。扣带回及岛叶在 AD 鉴别诊断中也有较重要意义。后扣带回 (posterior cingulate cortex, PCC) 被认为是 AD 病程中最早出现代谢降低的区域^[14], 该区域与海马功能连接的降低是 AD 患者情节记忆损害的生物学基础。PCC 萎缩在 MCI 和 AD 患者中已经出现, 而且是预测 MCI 是否向 AD 转化的标志物之一^[15-16]。岛叶广泛接收感觉传入, 与边缘系统有密切联系。尸体检查提示 AD 病变程度与岛叶无颗粒层的神经原纤维缠结密度相关, 无颗粒层是岛叶细胞结构中较为原始的部分, 与内嗅区有相互连接^[17]。AD 患者的双侧岛叶萎缩与焦虑以及攻击性有关^[18], 可利用神经精神症状问卷进行评估。

本研究应用 SVM 对单项脑区的分析结果显示, 双侧海马总体积 (89.09%)、右侧海马 (77.78%)、左侧海马 (71.11%) 和左侧岛叶体积 (64.52%) 对 AD、MCI、NC 组间的鉴别诊断具有较高的分类准确率; 综合双侧海马总体积、单侧海马、颞叶、岛叶体积进一步分析, 结果显示在 AD/NC 间分类的准确率达 94.55%, 而在 MCI/NC 间的准确率较低 (83.87%); 提示左侧岛叶萎缩可能在 MCI 与 NC 的鉴别中有意义, 如能实现内嗅皮层体积测量, 可能会提高对 MCI 的诊断准确率。

本研究的不足: ①样本量有限; ②缺乏分子特异性, 脑区萎缩是分子病理下游改变, 是神经元损失的非特异性结果, 而类似变化也见于其他的神经变性疾病。采用更加精准细分的脑区模板, 实现对内嗅皮层、岛叶

前部等敏感脑区的测量, 将有助于对 AD 的鉴别诊断。

总之, 联机测量反映的各脑区体积变化符合 AD 病理改变及其发展过程, 可用于临床诊断。

[参考文献]

- [1] Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol*, 2010, 9(1):119-128.
- [2] McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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. *Alzheimer's Dement*, 2011, 7(3):263-269.
- [3] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement*, 2011, 7(3):270-279.
- [4] Schmitter D, Roche A, Maréchal B, et al. An evaluation of volume-based morphometry for prediction of mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin*, 2014, 7:7-17.
- [5] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, 1991, 82(4):239-259.
- [6] Schill RI, Schott JM, Stevens JM, et al. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci*, 2002, 99(7):4703-4707.
- [7] Dickerson BC, Goncharova I, Sullivan MP, et al. MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2001, 22(5):747-754.
- [8] Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology*, 2002, 58(8):1188-1196.
- [9] Barnes J, Bartlett JW, van de Pol LA, et al. A meta-analysis of hippocampal atrophy rates in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2009, 30(11):1711-1723.
- [10] Schuff N, Woerner N, Boreta L, et al. MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers. *Brain*, 2009, 132(4):1067-1077.
- [11] Korf ES, Wahlund LO, Visser PJ, et al. Medial temporal lobe atrophy on MRI predicts dementia in patients with mild cognitive impairment. *Neurology*, 2004, 63(1):94-100.
- [12] DeCarli C, Frisoni GB, Clark CM, et al. Qualitative estimates of medial temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia. *Arch Neurol*, 2007, 64(1):108-115.
- [13] Eskildsen SF, Coupé P, Fonov VS, et al. Structural imaging biomarkers of Alzheimer's disease: Predicting disease progression. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(Suppl 1):S23-S31.