

## White matter fiber tracking method for the study of aging-quantitative diffusion tensor imaging analysis of ninety healthy adult Chinese

CHEN Yu<sup>1,2</sup>, WU Ming-xiang<sup>2</sup>, XU Jian-min<sup>2\*</sup>, FENG Gan-sheng<sup>1</sup>, SUN Guo-ping<sup>2</sup>,  
GONG Jing-shan<sup>2</sup>, LI Ying<sup>2</sup>, ZHANG Jing-zhong<sup>2</sup>, ZHU Jin<sup>2</sup>

(1. Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong Science and Technology University, Wuhan 430022, China; 2. Department of Radiology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the difference and significance of fractional anisotropy (FA) of precentral portion of the pyramidal tract (PRPT, from cerebral peduncle to precentral gyrus) in different age-groups healthy volunteers using quantitative diffusion tensor imaging (DTI) based on fiber tractography. **Methods** Quantitative DTI based on fiber tractography was performed in 90 healthy volunteers (20–83 years, divided into 6 age groups) at a 1.5T MR scanner. Standardized images data was analyzed for the relationship between FA values of PRPT and aging. **Results** The FA value of bilateral PRPT in each age group distributed similarly, in which FA value of corona radiata was the lowest and the posterior limb of the internal capsule was the highest. The FA values of sections were declining with aging, the fibers of these parts had significantly aging, and the most obvious aging part was the frontal lobe. The procedure of aging in the frontal lobe and cerebral peduncle existed mutation period. **Conclusion** DTI is a sensitive method for detecting the microstructural changes and aging process of brain white matter. Whether the mutation of aging in the frontal lobe and cerebral peduncle is the physical signs of aging should be further examined.

**[Key words]** Brain white matter; Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging; Fractional anisotropy; Fiber tracking

## DTI 纤维追踪法定量分析 90 名正常国人脑白质老化

陈宇<sup>1,2</sup>, 吴明祥<sup>2</sup>, 徐坚民<sup>2\*</sup>, 冯敢生<sup>1</sup>, 孙国平<sup>2</sup>, 龚静山<sup>2</sup>, 李莹<sup>2</sup>, 张景中<sup>2</sup>, 朱进<sup>2</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科, 湖北 武汉 430022; 2. 深圳市人民医院放射科, 广东 深圳 518020)

**[摘要]** **目的** 采用 DTI 纤维追踪法定量比较不同年龄组正常自愿者椎体束从大脑脚到中央前回部分 (PRPT) FA 值的差别及其意义。 **方法** 将 90 名正常志愿者按年龄分为 6 组, 进行基于纤维追踪的定量 DTI 研究, 图像标准化后分析各组 PRPT 的 FA 值与年龄组老化的关系。 **结果** 各年龄组双侧 PRPT 的 FA 值分布相似, 最低点在放射冠处, 最高峰为内囊后肢; 各段 FA 值随年龄增长呈下降趋势, 表明这些部位的纤维随年龄增长发生了老化, 其中以额叶老化最为明显; 并发现额叶及大脑脚白质老化过程中存在突变。 **结论** DTI 可以作为评价脑组织细微结构变化和老化过程的敏感工具; 额叶及大脑脚白质老化过程中存在突变是否为脑生理上老化的标志有待进一步研究。

**[关键词]** 脑白质; 磁共振成像; 扩散张量成像; 相对各向异性; 纤维追踪法

**[中图分类号]** R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2009)03-0369-04

老龄化过程中人脑功能会发生各种程度的衰退, 这些脑功能的衰退与脑皮质和白质的退行性变化有密切的联系, 且大量研究表明<sup>[1]</sup> 白质的老化比皮质更加明显。

扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 技术是目前

惟一能在活体人脑组织显示白质纤维束的走行、方向、排列、紧密度、髓鞘化等信息的无创伤性检查手段<sup>[2]</sup>。DTI 通过水分子的弥散特性来反映髓鞘密度和完整性等纤维束的微观特性。各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 是 DTI 中用来衡量脑白质完整性的最重要参数之一。以往研究方法主要包括感兴趣区 (region of interesting, ROI) 法和体素分析法 (voxel based measure, VBM), 而纤维追踪法沿着纤维束经

**[基金项目]** 2006 年深圳市卫生局科技重点项目 (200604)。

**[作者简介]** 陈宇 (1970 -), 男, 湖南长沙人, 华中科技大学同济医学院附属协和医院在职博士, 现工作于深圳市人民医院 CT 室, 副主任医师。研究方向: 中枢神经系统。E-mail: chenyu1722@163.com

**[通讯作者]** 徐坚民, 深圳市人民医院放射科, 518020。

E-mail: xjmxs@21cn.com

**[收稿日期]** 2008-08-01 **[修回日期]** 2008-12-26

过的体素对脑白质进行精确 FA 值测量,可以得到更加准确可靠的信息。

本研究采用基于纤维追踪的定量 DTI 测量方法,并结合空间标准化使之适用于组分析,定量比较不同年龄组人群皮质脊髓束从大脑脚到中央前回部分 (precentral portion of the pyramidal tract, PRPT)<sup>[3]</sup> 不同部位脑白质 FA 值的差别及其意义。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 90 名正常中国成人志愿者,包括男 39 名,女 51 名,年龄 20~83 岁,平均(50.8 ± 16.3)岁,以 10 岁间隔分组,从 >20 岁组到 >70 岁组共 6 组,每组分别有 13、11、12、25、17、12 名。排除标准:神经系统疾病病史,意识障碍,精神异常,颅脑外伤,常规扫描脑内异常者。所有被试者都仔细阅读并签署了知情同意书。

1.2 数据采集 采用 Siemens Avanto 1.5T 超导 MR 机检查所有被试者,多通道相控阵头颅线圈,DTI 采用平面回波序列 (EPI),mSENSE 并行采集技术,横轴位扫描,TR/TE 4900/88 ms,b 值为 0、1000 s/mm<sup>2</sup>,6 个方向,FOV 230 mm × 230 mm,矩阵 192 × 192,层厚 4 mm,层间距 1.2 mm。

1.3 EPI 图像的几何变形矫正 采用英国牛津大学的 FMRIB Software Library (FSL) 软件提供的 eddy\_correct 工具,以 b = 0 s/mm<sup>2</sup> 的 EPI 图像为基准,对其他 EPI 图像进行线性变形校正。

### 1.4 数据处理

1.4.1 根据弥散张量梯度矩阵计算生成 FA 图。

1.4.2 纤维束的追踪 分别画出大脑脚及中央前回两个 ROI,然后以大脑脚 ROI 为种子,追踪所有到达并经过中央前回 ROI 的纤维,排除不同时经过这两个区域的纤维束。纤维追踪的算法采用联通性概率指数算法 (PICo),得到的追踪结果不仅显示了纤维束的走行和结构,还用数值代表了每个体素与种子点的关联强度。

1.4.3 图像的空间标准化<sup>[4]</sup> 在分析前对所有被试图像进行空间标准化处理。首先提取 DTI 图像中 b = 0 s/mm<sup>2</sup> 时的 T2\* 图像,以 Talairach 解剖图像为模板,通过线性变换配准到 Talairach 标准空间,同时获得 16 个参数的配准矩阵,将 FA 图和纤维束图像都按照该矩阵的参数标准化,变换和重采样后,所有图像的体素大小均为 1 mm × 1 mm × 1 mm。

1.4.4 纤维束 FA 值的测量 测量范围为 Talairach 坐标系 Z 轴的 -8~64 mm,对应解剖位置为大脑脚至中央前回顶部层面。对于有纤维束通过的体素,逐层计算其加权平均值。计算公式为:

$$FA_{av} = \frac{\sum_{i=1}^x PDFs(x) \times P(x)}{\sum_{i=1}^x PDFs(x)}$$

FA<sub>av</sub> 代表加权平均的 FA 值,PDFs 代表体素与种子点的关联强度,

P 代表体素的参数值,x 代表该层有纤维束通过的体素数。加权平均目的是使关联强度越大的体素对平均值的贡献越大,提高数据的准确性

1.5 统计分析 绘制出 PRPT 各部位不同年龄段的 FA 值柱形图,并用 SPSS 14.0 软件对各年龄段之间进行 one-way ANOVA 分析,两两比较采用 Tamhane's 方法。在方差分析结果基础上采用 K-Means Cluster 方法对有统计学意义的大脑脚和额叶资料 (连续性数据) 进行进一步聚类分析。

### 2 结果

2.1 90 名被试者的数据经过处理均得到完整的 PRPT 纤维束图和 FA 图 (图 1)。

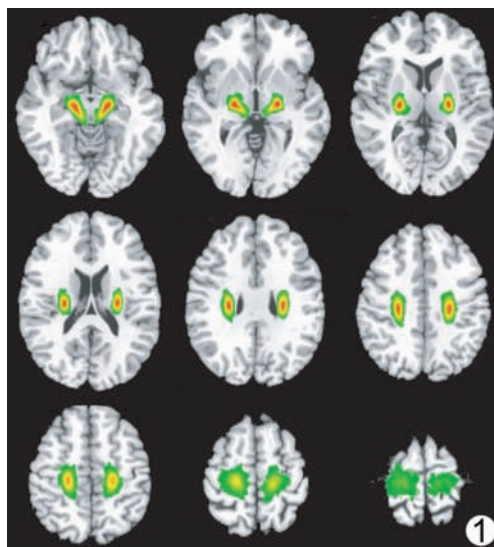


图 1 90 名被试者 PRPT 的叠加图 根据叠加程度进行颜色编码,红色代表叠加程度最高(90),绿色代表最低(2)。叠加到放到 Talairach 标准 T1WI 图像上。可以看到 PRPT 从中央前回偏内侧发出,经放射冠,沿侧脑室体旁向下弯曲走行,穿过内囊后肢到达大脑脚外侧。纤维束在额叶顶部重合程度较低

2.2 各年龄组的 PRPT 的 FA 值测量结果 本研究中各组性别差异无统计学意义。从大脑脚到额叶顶部的 FA 值的变化呈波浪形。FA 值最低点是放射冠处,两个波峰分别是内囊后肢和中央前回处,内囊后肢处为最高峰 (图 2)。左右侧 PRPT

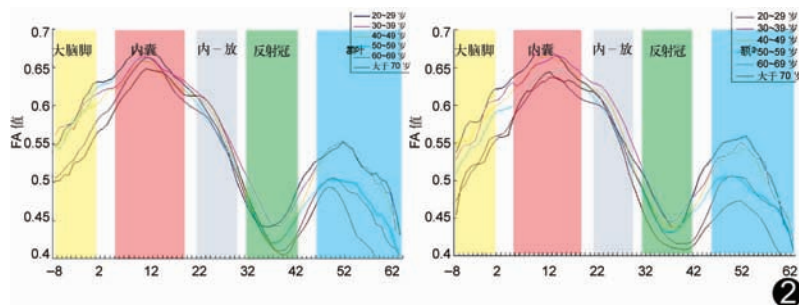


图 2 PRPT 的 FA 值曲线图 A. 左侧;B. 右侧。X 坐标为 Talairach 坐标系 Z 轴的 -8~62 mm,Y 坐标代表 FA 值

的 FA 值曲线均按照年龄大小大体呈高低分布,年轻组位置较高,老龄组位置较低。

2.3 年龄组间 FA 值分析(图 3) 大脑脚部分:60 岁之前各组间的 FA 值差异无统计学意义,60 岁之前和 60 岁之后 FA 值存在组间差异有统计学意义(左侧  $P < 0.0001$ ,右侧  $P = 0.0205$ )。额叶部分:50 岁以前各组之间的 FA 值差异无统计学意义,50 岁之后的两组之间差异无统计学意义,但 50 岁之前和 50 岁之后 FA 值存在组间差异有统计学意义(左侧  $P = 0.0068$ ,右侧  $P = 0.0090$ )。两侧半球均呈现以上趋势。其他部分相邻组间 FA 值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

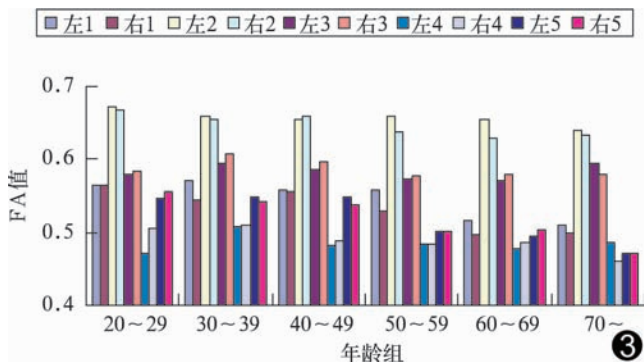


图 3 PRPT 各部位的 FA 值——年龄组间直方图 1~5 分别代表大脑脚、内囊、内囊-放射冠、放射冠、额叶

聚类分析结果:大脑脚部分:60 岁之前和 60 岁之后各组 FA 值分别归为 2 类,对聚类结果的类别间距离差异  $P$  值左侧 = 0.000,右侧 = 0.010,表明聚类效果好。额叶部分:50 岁之前和 50 岁之后各组 FA 值分别归为 2 类,对聚类结果的类别间距离差异  $P$  值左侧 = 0.003,右侧 = 0.012,表明聚类效果好。

### 3 讨论

DTI 是目前惟一能在活体人脑显示白质纤维束走行、方向、排列、紧密度、髓鞘化等信息的无创性检查手段,可定量得到 ADC、FA、VR 和 RA 等多个参数,其中以 FA 值最为常用及重要,已成为研究脑微结构改变和组织发育老化等功能变化的主要工具之一。

以往脑白质 DTI 研究大量基于 ROI 法和体素形态学 (voxel-based morphometry, VBM) 法。ROI 法选择白质的某些特定区域进行分析,人脑中白质纤维束走行复杂,主观画出的 ROI 难以避免包括目标区域外的其他组织,且在被试者间容易产生主观误差。VBM 法虽可避免以上误差,但存在配准误差<sup>[5]</sup>,且 VBM 主要用于两个时间点之间的比较,不便提供更多的信息,如 FA 值随年龄变化趋势等。

基于以上情况,Jeffrey 等<sup>[6]</sup>提出了一种新的基于纤维追踪的定量 DTI 测量方法,它沿着纤维束经过的体素来对脑白质进行参数测量,为特定纤维的精细分析提供了可能,并具有重复性好、敏感性高的优点。

3.1 PRPT 的走行和结构 锥体束起源于中央前回、中央旁小叶前部等额顶叶皮层的巨型锥体细胞 (Betz 细胞),包括皮

质脊髓束和皮质核束,皮质脊髓束主要起始于中央前回上部,在放射冠中集聚下行,经内囊后肢前部、大脑脚底中 3/5 的外侧部,达延髓锥体后部分交叉,进入脊髓。皮质核束主要起始于中央前回下部,在放射冠集聚后,与皮质脊髓束紧密相伴下行,穿过内囊区域,但其大部分纤维弥散地中止于中脑的各个核团。锥体束的中央前回部分是其主要成分。本研究对 PRPT 进行分析,得到的纤维追踪结果与传统解剖学定义相符合。从 90 名被试者的叠加图可以看出,PRPT 接近额叶皮层部分重叠程度较低,说明这些部位变异较大,与对人脑进行神经染色研究 PRPT 变异程度的结果相仿。其他 DTI 研究<sup>[7]</sup>也得到相似结果。

3.2 各年龄组的 PRPT 的 FA 值特点及意义 本组 PRPT 从大脑脚到额叶顶部的 FA 值变化呈波浪形。FA 值最低点在放射冠处,两个波峰分别是内囊后肢和中央前回,内囊后肢为最高峰。左右侧 PRPT 的 FA 值曲线均按照年龄大小大体呈高低分布,年轻组位置较高,老龄组位置较低。与 Madden 等 ROI 法<sup>[8]</sup>与 Reich 等<sup>[9]</sup>的纤维追踪法测量结果相近。

一般认为,引起纤维束各向异性程度增高的因素有<sup>[10]</sup>:①轴索排列更加紧密;②髓鞘渗透性降低或髓鞘增厚;③较少斜行方向走行的轴索;④单个轴索半径的改变;⑤限制水分子弥散的某种结构。推测 PRPT 内囊后肢段的 FA 值高可能与以上因素有关。对早产儿的研究发现,放射冠处的波谷在 42 周胎龄时出现,认为这种情况与脑发育过程中新生的联络纤维穿过该区域有关。

3.3 额叶及大脑脚区域脑白质老化过程中存在突变,这是否是脑生理上老化的标志有待于多学科进一步研究。组织学研究已表明,随着年龄增加,神经纤维数量减少,髓鞘脱失,有髓轴突消失、神经纤维长度变短、排列紧密度下降,细胞外间隙扩大等改变随之发生。本研究发现 PRPT 随年龄老化均呈现不同程度的退变,其中以额叶老化最为明显,这与大部分 DTI 研究结果相符合。Sullivan 等<sup>[11]</sup>率先报道老年人脑白质 FA 值下降最显著的部位是前额叶,并得到后续研究的证实。也有报道内囊后肢和脑室旁后部白质 FA 值下降亦显著<sup>[12]</sup>。Abe 等<sup>[13]</sup>对额叶、顶叶等对各个部位的 ROI 分析中,发现一些部位的 FA 值与年龄存在线性递减关系。有作者认为老年人前额叶 FA 值下降的原因主要是在  $\lambda_2$  和  $\lambda_3$  方向上弥散半径的增加,推测其组织病理学机制主要是白质微结构和髓鞘程度的改变,而不仅仅是触突的缺失。Bartzokis 等<sup>[14]</sup>则认为额叶含有大量细小纤维易受损伤。

本研究发现额叶及大脑脚白质老化过程中存在突变:大脑脚在 60 岁以前的 FA 值降低较为缓和,但超过 60 岁后发生明显的下降而额叶也呈现了相似的特征,其突变年龄在 50 岁,早于大脑脚 10 岁。对老化过程一直猜测有两种模式:一种是渐进式的过程;另一种是存在突变期,该时期老化速度加快。额叶早于大脑脚符合大多数人认可的脑白质退变从前向后的结论。Salat 等<sup>[15]</sup>研究表明,相比 40 岁以下的被试者,60 岁与 70 岁以上的人脑白质体积有明显的缩小。Marnier 等<sup>[16]</sup>动物实验也提示脑白质 FA 值下降在中年有一平台期存在;Yoon 等<sup>[17]</sup>发现前扣带回 FA 值同样存在突然下降。但突变

产生的原因及意义尚不清楚,脑白质老化中存在的突变现象是否是脑生理上老化的标志,这一问题值得多学科进一步研究。

### [参考文献]

- [1] Raz N, Lindenberger U, Rodrigue KM, et al. Regional brain changes in aging healthy adults: general trends, individual differences and modifiers. *Cerebral Cortex*, 2005, 15(11): 1676-1689.
- [2] Sullivan EV, Pfefferbaum A. Diffusion tensor imaging and aging. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 2006, 30(6): 749-761.
- [3] Rademacher J, Burgel U, Geyer S, et al. Variability and asymmetry in the human precentral motor system. A cytoarchitectonic and myeloarchitectonic brain mapping study. *Brain*, 2001, 124(11): 2232-2258.
- [4] Wu MX, Xu JM, Zhang JZ, et al. Fusion of functional MR imaging and diffusion tensor imaging: an exploratory study. *Chin J Med Imaging Technol*, 2007, 23(5): 777-780.  
吴明祥, 徐坚民, 张景忠, 等. 功能磁共振成像与扩散张量成像融合技术初探. *中国医学影像技术*, 2007, 23(5): 777-780.
- [5] Kanaan RA, Shergill SS, Barker GJ, et al. Tract-specific anisotropy measurements in diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res*, 2006, 146(1): 73-82.
- [6] Jeffrey IB, Pratik M, Savannah CP, et al. Quantitative diffusion tensor MRI fiber tractography of sensorimotor white matter development in premature infants. *NeuroImage*, 2005, 27(4): 862-871.
- [7] Newton JM, Ward NS, Parker GJ, et al. Non-invasive mapping of corticofugal fibres from multiple motor areas-relevance to stroke recovery. *Brain*, 2006, 129(7): 1844-1858.
- [8] Ling XY, Huang L, Liu SR, et al. The preliminary diffuse tensor MR

imaging study of correlation of white matter anisotropy with age in normal adults. *Chin J Geriatr*, 2005, 9(24): 667-669.

- [9] Reich DS, Smith SA, Jones CK, et al. Quantitative characterization of the corticospinal tract at 3T. *Am J Neuroradiol*, 2006, 27(10): 2168-2178.
- [10] Chepuri NB, Yen YF, Burdette JH, et al. Diffusion anisotropy in the corpus callosum. *Am J Neuroradiol*, 2002, 23(5): 803-808.
- [11] Sullivan EV, Adalsteinsson E, Hedeus M, et al. Equivalent disruption of regional white matter microstructure in ageing healthy men and women. *Neuroreport*, 2001, 12(1): 99-104.
- [12] 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.
- [13] Abe O, Aoki S, Hayashi N, et al. Normal aging in the central nervous system: quantitative MR diffusion-tensor analysis. *Neurobiol Aging*, 2002, 23(3): 433-441.
- [14] Bartzokis G. Age-related myelin breakdown: a developmental model of cognitive decline and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(1): 5-18.
- [15] Salat DH, Tuch DS, Hevelone ND, et al. Age-related changes in prefrontal white matter measured by diffusion tensor imaging. *Ann NY Acad Sci*, 2005, 1064(12): 37-49.
- [16] Marner L, Nyengaard JR, Tang Y, et al. Marked loss of myelinated nerve fibers in the human brain with age. *J Comp Neurol*, 2003, 462(2): 144-152.
- [17] Yoon B, Shim YS, Lee KS, et al. Region-specific changes of cerebral white matter during normal aging: a diffusion-tensor analysis. *Arch Gerontol Geriatr*, 2008, 47(1): 129-138.

## 国家级继续教育项目《磁共振成像序列设计理论与实践应用》 学习班报名通知(第一轮正式通知)

由北京大学第三医院承办的国家级继续教育项目“磁共振成像序列设计理论与实践应用”拟定于 2009 年 10 月 9 日—10 月 11 日在北京举行。

“磁共振成像序列设计与实践应用”是由北医三院韩鸿宾研究员承担的北京大学“985-Ⅱ期”学科建设项目。学习班采用多学科交叉授课模式,将邀请 MRI 研发基地的工程师、临床磁共振成像序列设计技术专家以及临床疾病影像诊断专家共同授课。学习班以磁共振成像序列设计为切入点,配合各系统疾病 MRI 诊断的具体序列设计应用,系统地介绍 MRI 的成像原理与临床应用。学习班将授予学员国家级继续教育 I 类学分 6 分。

为提高学习效率与切实解决学员在 MRI 序列与成像原理方面的问题,学习班为报名学员准备预习材料与预习提纲,请拟参加的学员根据预习资料提前作好准备,学习班期间会安排专家为学员就技术问题进行答疑。

报名与索取预习材料可联系北医三院放射科实验室 和清源。

相关详细信息可登陆北医三院网站:<http://www.bysy.edu.cn/> (左侧下载专区)

地址 北京大学第三医院科研楼 807 室 和清源 收

联系方式 (010)-82266972 或 82266699-8512; 13260362541

E-mail heqingyuan@bjmu.edu.cn; jiabinzm@163.com