

语义性痴呆结构性磁共振成像研究

赵铮 杨延辉 卢春明 周爱红 李坤成

【摘要】 目的 分析语义性痴呆患者灰质和白质结构变化,提高对其病理改变和发生机制的认识。方法 采用 3.0T MRI 扫描仪对 16 例语义性痴呆患者和 17 例正常对照者进行全脑扫描,扫描序列包括三维高分辨力结构像和扩散张量成像(DTI)。通过专业统计软件分别对全脑灰质密度和白质纤维束部分各向异性(FA)值进行分析,比较两组受试者全脑灰质密度($P < 0.001$, Voxel > 338)和白质纤维束 FA 值($P < 0.005$, Voxel > 103)。结果 与对照组相比,语义性痴呆组患者双侧颞叶,特别是颞极表现为灰质密度显著降低,以左侧大脑半球额颞顶叶灰质密度减低区域更为广泛,包括左侧颞下回、缘上回、顶下回和额中回;同时双侧颞叶白质纤维束 FA 值显著降低,包括双侧钩束、左侧扣带(海马)纤维和双侧下额枕束。白质纤维束 FA 值分析结果与 VBM 法所显示的灰质密度在解剖学上呈现极高的一致性。结论 本研究在体揭示了语义性痴呆的病理学和解剖学基础,为理解语义性痴呆的病理学机制提供了客观佐证。

【关键词】 痴呆; 额叶; 颞叶; 磁共振成像

A structural MRI study on semantic dementia

ZHAO Zheng¹, YANG Yan-hui¹, LU Chun-ming², ZHOU Ai-hong³, LI Kun-cheng¹

¹Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging and Brain Informatics, Key Laboratory for Neurodegenerative Diseases of Ministry of Education, Capital Medical University, Beijing 100053, China

²National Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning & IDG/McGovern Institute for Brain Research, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

³Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LI Kun-cheng (Email: cjr.likuncheng@vip.163.com)

【Abstract】 **Objective** To analyze the structural changes of cerebral gray and white matter in patients with semantic dementia (SD), and to promote the knowledge of its pathological changes and mechanisms. **Methods** Sixteen SD patients and 17 normal controls were scanned with a 3.0T MR scanner and the whole brain three-dimensional high-resolution structural images and diffusion tensor imaging (DTI) images were acquired. The gray matter density and fractional anisotropy (FA) values of white matter fiber tracts were analyzed by professional statistical softwares or packages respectively. The statistical analysis of gray matter density and FA values between 2 groups were processed by two sample *t* test, and the statistical threshold were set as $P < 0.001$, Voxel > 338 and $P < 0.001$, Voxel > 103 respectively. **Results** Compared with the healthy controls, SD patients appeared significantly reduced gray matter density in bilateral temporal lobes, particularly in temporal pole. In addition, SD group showed more areas with grey matter loss in the left cerebral hemisphere, including the left inferior temporal gyrus, left supramarginal gyrus, left inferior parietal gyrus and left middle frontal gyrus. SD group also showed an obviously lower FA value in bilateral white matters of temporal lobe, including bilateral uncinate fasciculus, left cingulum (hippocampus) and bilateral fronto-occipital fasciculus. The abnormal areas of gray matter and white matter showed a high consistency in their anatomical connection. **Conclusions** The study helps to reveal the pathological and

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2014.04.007

基金项目:国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:30900394);北京市卫生系统高层次卫生技术人才队伍建设项目(项目编号:2011-3-089)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院放射科 磁共振成像脑信息学北京市重点实验室 神经变性病教育部重点实验室(赵铮、杨延辉、李坤成),神经内科(周爱红);100875 北京师范大学认知神经科学与学习国家重点实验室 IDG/麦戈文脑科学研究院(卢春明)

通讯作者:李坤成(Email:cjr.likuncheng@vip.163.com)

anatomical basis of semantic dementia, and provides objective evidence for understanding the pathogenesis of semantic dementia.

【Key words】 Dementia; Frontal lobe; Temporal lobe; Magnetic resonance imaging

This study was supported by Program of National Natural Science Fund for Young Scientist (No. 30900394) and Team Building Program of Beijing Health System for High-Level Technical Personnel (No. 2011-3-089).

语义性痴呆(SD)是以进行性语义记忆和语义理解障碍为临床特点的神经变性疾病,属额颞叶变性(FTLD)临床亚型之一^[1]。表现为对常见事物命名困难,以及对词语和人、事物的语义知识进行性缺失,从而严重影响患者交流能力和社会功能。语义性痴呆临床相对少见,目前我国仅有少数个案报道^[2-3],对其影像学改变的研究则更少,且以非定量观察为主。在本研究中,我们对 16 例语义性痴呆患者进行头部 MRI 扫描,获取全脑三维结构像和扩散张量成像(DTI)数据,通过计算机图像后处理对灰质密度和白质部分各向异性(FA)进行定量分析,旨在提高对语义性痴呆患者脑结构改变的认识,并探讨其病理学和解剖学机制。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1)所有受试者均接受一般体格检查、神经系统专科检查和相关神经心理学测验。(2)语义性痴呆由临床经验丰富的神经内科医师根据国际通用标准进行诊断^[4]。(3)排除其他中枢神经系统疾病或精神疾病患者、罹患影响认知功能的全身性或系统性疾病患者、常规 MRI 显示存在其他颅内病灶患者、由于头动等原因造成图像无法分析者。(4)均经爱丁堡利手问卷鉴定为右利手。(5)受试者对本研究知情,并签署知情同意书。

2. 一般资料 (1)语义性痴呆组:选择 2008 年 1 月-2011 年 6 月在首都医科大学宣武医院神经内科认知障碍专科门诊就诊的语义性痴呆患者 16 例,男性 8 例,女性 8 例;年龄 49.30~79.10 岁,平均为(62.41±8.46)岁;简易智能状态检查量表(MMSE)评分 0~27 分,平均(12.63±9.84)分。(2)正常对照组(对照组):选择同期在我院进行体格检查的健康志愿者 17 例,男性 6 例,女性 11 例;年龄 56~79 岁,平均(66.47±7.33)岁;MMSE 评分 21~30 分,平均(28.24±2.08)分。两组受试者性别(Mann-Whitney U 检验: $U=116.000, P=0.488$)和年龄($t=1.475, P=$

0.151)比较,差异均无统计学意义;而 MMSE 评分($t=-6.409, P=0.000$),组间差异有统计学意义。

二、研究方法

1. MRI 检查 所用设备为德国 Siemens 公司生产的 Magnetom Trio Tim 3.0T 超导型全身 MRI 扫描仪,梯度场强 45 mT/m,12 通道相控阵头部线圈获得全脑三维结构像和 DTI 图像。(1)磁化准备快速梯度回波(MPRAGE)序列:获得全脑三维结构像,扫描层面为矢状位,扫描参数为重复时间(TR)1600 ms、回波时间(TE)2.25 ms,翻转角度(FA)9°,视野(FOV)256 mm×256 mm,矩阵 256×256,共扫描 192 层,层厚 1 mm、层间距 0.50 mm,体素 1 mm×1 mm×1 mm,扫描时间 344 s。(2)DTI:为扩散敏感单次激发自旋回波(SE)-回波平面成像(EPI),扫描参数为重复时间 11 000 ms、回波时间 98 ms,翻转角度 90°,视野 256 mm×232 mm,矩阵 128×116,层厚 2 mm,采用 AC-PC 定位线共获得 60 层无间隔横断面图像,体素 2 mm×2 mm×2 mm,2 个扩散权重,b 值分别为 0 和 1000 s/mm²,于 30 个方向上分别施加扩散敏感梯度,扫描时间 366 s。

2. 图像后处理和统计分析 (1)基于体素的形态学分析(VBM):采用 SPM8 软件中的 VBM 工具包对所得图像进行分析(<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm/>)。首先经标准化程序将数据转换至加拿大蒙特利尔神经病学研究所(MNI)标准化坐标空间,图像被分割为灰质、白质和脑脊液;然后采用半高全宽(FWHM)为 8 mm 的三维高斯核函数对图像进行空间平滑,以提高图像信噪比(SNR),并增加统计效率。统计分析采用两独立样本 t 检验对语义性痴呆组和对照组受试者全脑灰质密度进行比较,以基于激活簇的蒙特卡罗模拟方法行数据矫正($P<0.001, \text{Voxel}>338$)。(2)DTI 数据分析:采用 FMRIB 软件库(FSL, <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)中的 TBSS 工具对 DTI 数据进行分析。首先经预处理对头动和涡流进行矫正,提取脑组织后行扩散张量拟合,获得每个体素之 FA 值。然后通过 TBSS 非线性配准程序将

表 1 语义性痴呆组患者灰质密度显著降低脑区分析

Table 1. Analysis of brain regions with obviously reduced gray matter in SD group

Brain region	BA	Cluster size	MNI (mm)			t value	P value	Brain region	BA	Cluster size	MNI (mm)			t value	P value
			x	y	z						x	y	z		
Left							Right								
Temporal pole	36	303 368	-21	8	-35	13.970	0.000	Temporal pole	36	8 640	20	15	-38	6.770	0.000
Inferior temporal gyrus	20		-33	-12	-36	12.940	0.000	Parahippocampal gyrus	34		18	0	-18	5.630	0.000
Supramarginal gyrus	40	5 728	-59	-39	28	7.170	0.000	Hippocampal gyrus	28		26	-1	-23	5.600	0.000
Inferior parietal gyrus	40		-59	-54	40	5.830	0.000	Inferior temporal gyrus	20	12 784	50	-3	-38	6.420	0.000
Middle frontal gyrus	8	2 872	-32	20	51	6.360	0.000	Middle temporal gyrus	21		56	5	-21	6.080	0.000
Middle frontal gyrus	9		-27	29	42	5.150	0.000	Inferior temporal gyrus	20		44	3	-42	6.040	0.000

BA, Brodmann's area, Brodmann 分区; MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所

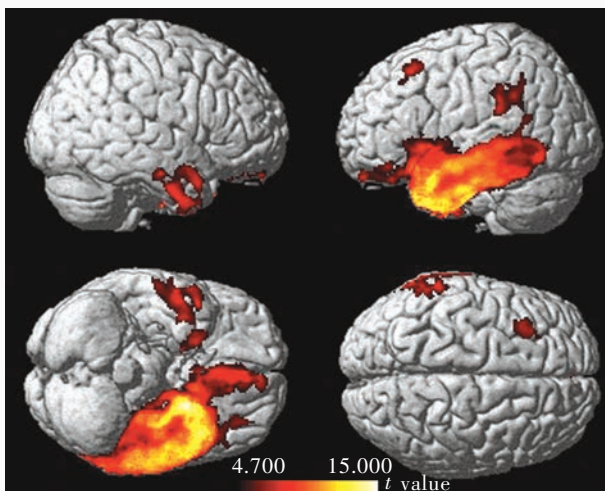


图 1 语义性痴呆组患者灰质密度显著降低脑区,其中左侧大脑半球颞叶灰质密度明显减低,以颞极最为显著(红色和黄色区域所示,颜色越浅亮、灰质密度降低越显著)

Figure 1 The Brodmann's areas with obviously reduced gray matter in SD group. It showed the significantly reduced gray matter density in left temporal lobe, in particularly temporal pole (red and yellow areas indicate; the lighter the color is, the more the gray matter density is reduced).

获得的 FA 图像配准至标准模板 FMRIB58_FA (http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/data/FMRIB58_FA.html),并对所有受试者配准后获得的 FA 图像进行平均,生成平均 FA 纤维骨架图,代表受试者白质纤维束的平均位置。最后将每例受试者配准后的 FA 图像投射至平均 FA 纤维骨架图,生成该例受试者的 FA 图像。采用随机化统计软件(<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/randomise/index.html>)的非参数随机排列检验,对语义性痴呆组与对照组受试者的 FA 图像进行比较,以基于激活簇的蒙特卡罗模拟方法进行矫正($P < 0.005, V_{\text{voxel}} > 103$)。(3)相关分析:为检验两组受试者灰质密度与白质纤维束 FA 值间的一致性,对所有脑区进行 Pearson 相关分析,获得相关矩阵图($P < 0.05$)。

结 果

VBM 法检测显示,与对照组相比,语义性痴呆组患者双侧颞叶,尤其是颞叶前部灰质密度显著降

低(均 $P = 0.000$,表 1),包括双侧颞极外侧和内侧。左侧大脑半球呈现较多灰质密度降低区域,包括颞下回、顶下回、缘上回和额中回;右侧大脑半球灰质密度明显降低区域包括海马回、海马旁回、颞下回和颞中回(图 1)。

DTI 图像显示,与对照组相比,语义性痴呆组患者双侧颞叶白质纤维束 FA 值显著降低(均 $P = 0.000$,表 2),包括双侧钩束、左侧扣带(海马)纤维和双侧下额枕束(图 2)。而且该项分析结果与 VBM 法所示的灰质密度在解剖关系上呈现极高的一致性。

为验证上述差异在两组受试者之间的一致性,对所有脑区进行相关分析,结果显示,不同脑区之间均呈显著相关性(均 $P < 0.05$,图 3),提示两组受试者之间具有较高的一致性。

讨 论

额颞叶变性是一组以进行性行为 and 人格改变、语言障碍为特征的神经变性疾病,但其遗传学、神

表 2 语义性痴呆组患者 FA 值显著降低白质纤维束分析

Table 2. Analysis of the white matter areas with obviously reduced FA values in SD group

Brain region	Voxel	MNI (mm)			t value	P value	Brain region	Voxel	MNI (mm)			t value	P value
		x	y	z					x	y	z		
Left						Right							
Uncinate fasciculus	410	-37	7	-30	-6.075	0.000	Uncinate fasciculus	111	42	11	-24	-4.481	0.000
Cingulum (hippocampus)	329	-22	-16	-26	-5.329	0.000	Inferior fronto-occipital fasciculus	105	18	-2	-8	-4.365	0.000
Inferior fronto-occipital fasciculus	140	-23	3	-9	-5.742	0.000							

MNI, Montreal Neurological Institute, 加拿大蒙特利尔神经病学研究所

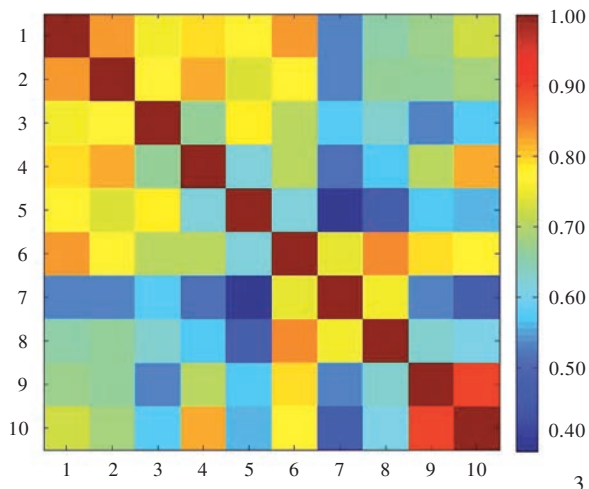
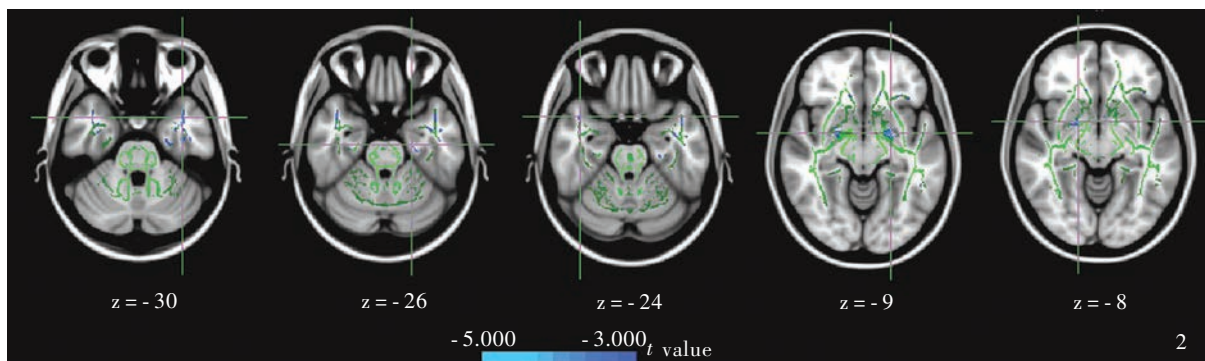


图 2 语义性痴呆组患者 FA 值显著降低白质纤维束(蓝色区域所示) 图 3 各脑区之间灰质密度与白质纤维束 FA 值相关矩阵图[1, left uncinate fasciculus, 左侧钩束; 2, left cingulum (hippocampus), 左侧扣带(海马); 3, left inferior fronto-occipital fasciculus, 左侧下额枕束; 4, right uncinate fasciculus, 右侧钩束; 5, right inferior fronto-occipital fasciculus, 右侧下额枕束; 6, left temporal pole, 左侧颞极; 7, left supramarginal gyrus, 左侧缘上回; 8, right temporal pole, 右侧颞极; 9, right inferior temporal gyrus, 右侧颞下回; 10, left middle frontal gyrus, 左侧额中回]

Figure 2 The white matter areas with obviously reduced FA values in SD group (blue areas indicate). Figure 3 The correlation matrix of all areas with obviously reduced gray matter and FA values. [1, left uncinate fasciculus; 2, left cingulum (hippocampus); 3, left inferior fronto - occipital fasciculus; 4, right uncinate fasciculus; 5, right inferior fronto-occipital fasciculus; 6, left temporal pole; 7, left supramarginal gyrus; 8, right temporal pole; 9, right inferior temporal gyrus; 10, left middle frontal gyrus]

经病理学和临床症状存在明显异质性^[5], 主要包括 3 种临床亚型, 即额颞叶痴呆行为异常型(bvFTD)、语义性痴呆和进行性非流利性失语(PNFA)^[6]。额颞叶痴呆行为异常型以人格改变、行为异常为主要表现; 进行性非流利性失语表现为进行性加重的非流利性失语; 语义性痴呆出现最早、最突出的症状是语义障碍且贯穿于疾病全程, 而语法和发音相对保留。语义性痴呆是对人和事物的语义知识进行性缺失、语义理解障碍, 表现为命名困难、语言缺乏实词、内容空洞, 但语法正确、语速流利且无发音错

误^[7]。发病初期, 其他认知损害较轻, 随病情进展逐渐至全面性失语, 与此同时, 定向力、记忆力等其他认知功能亦出现退行性变, 日常生活活动能力(ADL)和社会功能全面下降。

灰质变性、萎缩一直被认为是神经变性疾病的主要解剖学基础。额颞叶变性的皮质萎缩主要发生在前额叶、颞叶和外侧裂周围, 但具体受累部位依不同亚型和病程而有所不同。本研究 VBM 法显示, 与正常对照组相比, 语义性痴呆组患者双侧颞叶, 特别是颞极出现显著灰质密度降低, 以左侧颞

极为明显;左侧颞下回、缘上回、顶下回和右侧颞中回、颞下回均出现明显的灰质密度降低区域。这些解剖部位均是语义记忆和语义理解的核心脑区。语义性痴呆患者左侧大脑半球颞顶叶出现范围较大、程度较严重的灰质密度减低区域,与文献报道相符^[8],证实优势半球相应部位萎缩是语义障碍的病理学和解剖学基础。除左侧颞叶外,语义性痴呆患者右侧海马回、海马旁回和左侧额顶叶部分脑区也明显萎缩,与其表现出不同程度的记忆力减退、人格和行为变化相符^[9]。

白质纤维束病理改变在神经变性疾病发病机制中的作用,是目前研究的热点。DTI可以提供髓鞘或轴突完整性发生变化的信息,FA值降低提示白质纤维束完整性受损。在本研究中,与正常对照组相比,语义性痴呆组患者双侧颞叶白质纤维束FA值显著降低,包括双侧钩束、左侧扣带(海马)纤维和双侧下额枕束。双侧钩束连接额叶的额中下回、眶回和颞叶前部皮质;而左侧扣带(海马)纤维是左侧大脑半球内侧面的主要联系纤维,起自胼胝体嘴下方,沿胼胝体向后下延伸至颞极相毗邻脑组织;扣带回-海马纤维经扣带直接终止于海马或经下托中继后再终止于海马;双侧下额枕束为上纵束的一部分,连接额颞顶枕叶。既往对阿尔茨海默病的病理学研究显示,白质纤维束,尤其是胼胝体、颞叶和顶叶白质纤维束可能与发生在特定区域的灰质病变有关^[10],是灰质神经元缺失所引起的相应白质华勒变性。在本研究中,白质纤维束FA值与VBM法所显示的灰质密度在解剖学上呈现了极高的一致性^[11];而且相关分析表明,在灰质密度降低和白质纤维束FA值下降的10个主要脑区中,任意两个脑区之间均呈显著相关,提示这些脑区改变在不同患者之间具有较高的一致性。对于语义性痴呆患者白质的病理变化是原发性改变还是继发于皮质神经元缺失而发生的华勒变性抑或二者并存,尚不十分清楚,但白质纤维束病变应该是进行性语义障碍的原因之一,其在语义性痴呆的发病机制中可能具有重要临床意义。

本研究采用VBM法对16例语义性痴呆患者灰质和白质结构变化进行定量分析,相对于既往个案报道对语义性痴呆脑萎缩的大体描述,提供了更为精确客观的数据。本研究结果揭示了语义性痴呆

患者语义障碍相关脑区灰质萎缩和白质纤维束破坏程度,于在体显示其病理学和解剖学的基础上,为理解语义性痴呆的病理学机制提供了客观佐证。但本研究未对语义性痴呆患者脑结构变化与神经心理学测验进行相关分析;此外,病例数较少且缺乏随访数据,尚待进一步扩大样本量细化研究,以揭示语义性痴呆的确切发病机制。

参 考 文 献

- [1] Ikeda M, Ishikawa T, Tanabe H. Epidemiology of frontotemporal lobar degeneration. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2004, 17:265-268.
- [2] Qin XM, Wang RQ, Lü J. A case report of semantic dementia. *Zhongguo Shi Yong Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 13:93-94. [秦晓明, 王润青, 吕娟. 语义性痴呆1例报告. 中国实用神经疾病杂志, 2010, 13:93-94.]
- [3] Min BQ, Zhou AH, Chu CB, Wei CB, Wang XL, Yang PJ, Jia JP. Clinical, imaging and linguistic profiles of primary progressive aphasia. *Shen Jing Ji Bing Yu Jing Shen Wei Sheng*, 2010, 10:554-557. [闵宝权, 周爱红, 楚长彪, 魏翠柏, 王宪玲, 杨培杰, 贾建平. 原发性进行性失语的临床、影像及语言特征. 神经疾病与精神卫生, 2010, 10:554-557.]
- [4] Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, Stuss D, Black S, Freedman M, Kertesz A, Robert PH, Albert M, Boone K, Miller BL, Cummings J, Benson DF. Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, 1998, 51:1546-1554.
- [5] Seelaar H, Rohrer JD, Pijnenburg YA, Fox NC, van Swieten JC. Clinical, genetic and pathological heterogeneity of frontotemporal dementia: a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82:476-486.
- [6] Pickering-Brown SM. Review: recent progress in frontotemporal lobar degeneration. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2010, 36:4-16.
- [7] Kertesz A, Jesso S, Harciarek M, Blair M, McMonagle P. What is semantic dementia: a cohort study of diagnostic features and clinical boundaries? *Arch Neurol*, 2010, 67:483-489.
- [8] Krueger CE, Dean DL, Rosen HJ, Halabi C, Weiner M, Miller BL, Kramer JH. Longitudinal rates of lobar atrophy in frontotemporal dementia, semantic dementia, and Alzheimer's disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, 2010, 24:43-48.
- [9] Rohrer JD, Warren JD, Modat M, Ridgway GR, Douiri A, Rossor MN, Ourselin S, Fox NC. Patterns of cortical thinning in the language variants of frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 2009, 72:1562-1569.
- [10] Medina D, DeToledo-Morrell L, Urresta F, Gabrieli JD, Moseley M, Fleischman D, Bennett DA, Leurgans S, Turner DA, Stebbins GT. White matter changes in mild cognitive impairment and AD: a diffusion tensor imaging study. *Neurobiol Aging*, 2006, 27:663-672.
- [11] Studholme C, Cardenas V, Blumenfeld R, Schuff N, Rosen HJ, Miller B, Weiner M. Deformation tensor morphometry of semantic dementia with quantitative validation. *Neuroimage*, 2004, 21:1387-1398.

(收稿日期:2014-02-12)