

临床上常用脑萎缩评定方法及其进展

童宣霞 综述 孙中武 审校

安徽医科大学第一附属医院神经内科,安徽省合肥市 230022

摘要: 脑萎缩指由各种原因引起脑组织结构体积缩小,重量减轻,影像学表现为脑沟增宽加深,脑回变平,脑室、脑池和蛛网膜下腔扩大。临床工作及科研工作均需要对脑萎缩与否做出判断。目前常用的脑萎缩影像学评定方法主要有线性测量、面积测量、目测法及容积测量等。本文就几种评定方法进行介绍,并就有关临床应用进展进行综述。

关键词: 脑萎缩; 体层摄影术; X 线计算机; 磁共振成像; 图像处理; 计算机辅助

近年,脑萎缩在疾病中的作用机制引起广泛关注,特别是脑萎缩与认知功能损害之间的相互关系成为研究的热点。大量研究显示脑萎缩与认知功能密切相关^[1-2],在疾病的诊断和治疗中具有重要意义。为了评判脑萎缩与否,并判断哪些区域存在容积下降,学者们开展了一系列的研究,并提出了多种评定方法。

1 脑萎缩评定方法发展简史

最初脑萎缩的评判只能依靠尸体解剖,无法探查活体脑萎缩情况。1918 年气脑造影术的提出使活体测量脑室大小成为可能。但气脑造影术具有侵袭性,因焦距、头位、注射剂量等问题对操作者要求高,适用范围有限。这使得研究者们迫切需要一种非侵袭性的测量方法。电子计算机断层扫描(CT)技术于 1972 年被 Hounsfield 发明后,迅速被广泛应用于临床。研究者借助头部 CT 非侵袭性地检查活体颅脑情况。此后,由于 CT 图像存在空间分辨率低、组织对比度差、颅骨伪影、部分容积效应等限制,研究者们又研发了无伪影、灰白质及脑脊液对比度清晰的磁共振成像技术(MRI)技术,并于 1980 年将 MRI 应用于头部检查。借助头颅 CT 和头颅 MRI,研究发现很多种疾病确实存在脑萎缩,但缺乏统一的影像学评定标准,于是学者们提出了一系列评定方法,主要包括线性测量、面积测量、目测法和容积测量等。

2 临床上常用影像学评定方法及应用

2.1 线性测量

基于脑萎缩常常表现为脑室及蛛网膜下腔的

扩大、纵裂和外侧裂的增宽等,Huckman 等^[3]于 1975 年首次提出成人脑萎缩线性测量标准。线性测量主要指利用头颅 CT 或 MRI 图像手动对脑室系统指标、皮质及皮质下萎缩指标进行一维线性测定。此后提出的线性测量方法参考 Huckman 法并加以改进。Zhang 等^[4]最新提出的线性测量方法,测量指标包括哈氏值、Evans 指数、第三脑室宽度、额角最大宽度、脑室指数、颞角比、鞍上池指数等。

线性测量操作简单、方便,结果较为可靠,受到青睐,不仅被应用于判断是否萎缩,还可用于鉴别诊断、评估功能障碍等,如第三脑室宽度即三脑室最宽横径可用于反映半球深部结构萎缩情况,反映颞叶萎缩的侧脑室下角指数和鞍上池指数可帮助鉴别阿尔茨海默病(AD)和其他类型痴呆^[4],胼胝体膝部厚度可作为老年人步态障碍的影像学标记^[5]等。由于线性测量多基于 CT 图像,而 CT 本身易产生伪影,不同操作者的定位扫描基线及扫描角度会存在误差而造成同一扫描层面的结构图像不完全一致,使 CT 线性测量评定者信度一致性差,导致测量结果不够准确。因此,线性测量方法尚不能作为脑萎缩评定的金标准,仅能作为初步筛查工具。

2.2 面积测量

脑呈“核桃状”,脑内组织结构的不规则性使线性测量存在一定的局限性,所以有研究者将焦点转移到二维分析方法即面积测量上。通过分别测量颅内各部分的面积,达到间接反映脑容积目的,较线性测量法更敏感、更直接。Synek 等^[6]于 1976

基金项目:安徽省自然科学基金项目(1508085SMH228)

收稿日期:2015-08-11;修回日期:2015-10-18

作者简介:童宣霞(1989-),女,在读硕士研究生。

通讯作者:孙中武(1964-),男,教授、主任医师,医学博士、博士生导师,主要从事老年神经病学研究。Email: sunzhwu@hotmail.com。

年首次报道采用面积测量方法衡量脑室大小,进而评定脑萎缩情况。考虑到人类头颅形态各异,大小不同,直接用面积测量数值来表示脑萎缩情况不具有可比性,Synek 等^[6]运用脑室面积与相应层面颅内面积比值即“室脑比”作为脑萎缩的评定标准。因此,实际临床工作中采用面积测量方法评定脑萎缩,都将测量数值换算成相对值进行比较,如鞍上池指数为鞍上池面积与颅内面积之比乘以 100,第四脑室指数为第四脑室面积与后颅凹面积之比乘以 100 等。

面积法多用于脑室扩大明显或胼胝体体积改变明显的神经精神疾病,例如 Lopez-Larson 等^[7]利用面积法评定双相障碍患者胼胝体体积变化情况。最新研究显示^[8],可通过分析毗邻矢状位图像改进胼胝体面积测量方法。面积测量虽较线性测量具有一定的优势,但其客观性及可重复性等方面仍存在很多不足,且操作繁琐、费时,难以广泛应用于临床。

2.3 目测法

目测法指运用视觉等级量表评估相应区域萎缩程度,主要包括 Scheltens 等^[9]提出的颞叶萎缩视觉等级量表、Victoroff 等^[10]提出的广泛皮质视觉等级量表、Koedam 等^[11]提出的后皮质萎缩视觉等级量表及 Jang 等^[12]提出的综合视觉等级量表等。目测法为一种半定量方法,简单易行,根据不同的研究目的评定不同的萎缩部位,评分范围一般为 0 ~ 3 分或 0 ~ 4 分。

临床应用最为广泛的为颞叶萎缩标准化视觉等级量表,其借助脉络膜裂宽度、颞角宽度及海马高度来评定萎缩程度,评分范围为 0 ~ 4 分,主要用于评价 AD 患者的颞叶萎缩情况。Victoroff 等^[10]提出的视觉等级量表一般用于皮质萎缩如额叶、颞叶及顶叶萎缩情况的评定,还可以用于评定脑室旁白质及半卵圆中心高信号等。Koedam 等^[11]提出后皮质视觉等级量表可作为颞叶萎缩量表的补充,用于鉴别 AD 与其他类同样存颞叶萎缩的痴呆如额颞叶痴呆和路易体痴呆等。为了确立视觉等级量表的有效性,研究者将量表评分与定量的脑容积相比较,发现视觉等级量表不仅可有效、可靠地反映萎缩情况,且临床实用价值大^[13]。但受到评定者神经解剖知识、工作经验及头颅个体差异等的影响,结果欠客观准确。视觉评定量表仅能粗略地评定脑萎缩,可作为初筛工具应用于临床。

2.4 容积测量法

容积测量法指借助计算机图像处理技术直接计算全脑容积或区域脑容积。该方法多基于 MRI 图像,但因 MRI 图像的颅内分割技术大多需要利用手工或半手工方法剔除头皮和颅骨结构,难以实现完全自动化,而 CT 扫描可实现完全自动化,且检查费用低,故也存在一些基于 CT 图像的容积测量方法。随着技术的进步,容积测量方法由最初的人工感兴趣区域(ROI)测量,发展为完全自动分割测量脑容积。目前我国的容积测量方法主要包括 ROI 测量、基于 CT 的脑容积自动定量测量、全自动分割容积分析法等。由于头颅大小个体差异,实际工作中无法将脑容积测量结果直接用于评定脑萎缩,需要将颅腔容积进行标准化处理^[14],目前普遍采用 Fisher 等^[15]提出的脑分数值法,即脑容积与颅腔容积的比值(BPF)。

2.4.1 ROI 测量 1992 年, Murphy 等^[16]首先提出应用 ROI 测量脑容积,指利用软件或直接手工逐一勾画 ROI 的边界,经计算机处理获得单幅图像 ROI 的面积值,重复测量后取平均值,将每一层面的面积值逐层相加,再乘以层厚,即可获得 ROI 容积,BPF 标准化处理后即可进行萎缩程度的比较。很多软件可以实现 ROI 容积测量,目前常用 Efilm、3D-DOCTOR、东软公司开发的专门用于大脑图像处理软件(Midob)及 CT 或 MRI 工作站自带的图像分割软件等。临床中,多采用半自动 3D ROI 测量软件测定多种疾病的容积,如借助 ROI 软件测量听力障碍老人的脑容积变化,发现周围性听力下降与右侧颞叶萎缩相关^[17]。但 ROI 容积测量法对操作者要求比较高,可重复性欠佳,存在视觉判断的主观性,只能对某个特定的 ROI 进行研究,不能同时提供整个脑区的形态变化情况,同时采用此种方法需要先验假设,因此难以在临床工作中推广。

2.4.2 基于 CT 的脑容积自动定量测量 早在 1987 年就有外国学者提出基于 CT 图像的简单的脑萎缩定量诊断算法。2005 年,我国学者李传富等^[18]利用 CT 图像的特性,结合医学知识及 BPF 法,提出了一种针对头颅 CT 测量脑容积的自动化的定量诊断算法,并通过对 2388 例头颅 CT 病例的定量分析以验证其有效性。具体算法如下: $y = -0.0008x^2 + 0.0184x + 95.1090$, 其中 x 为受试者年龄, y 为受试者 BPF 的正常值,低于 y 值则提示可能存在脑萎缩。此种方法可快速评定是否存在

在脑萎缩,可用于大样本病例的初步评定标准。但因其存在诸多问题,如未能涵盖每一年龄段人群、区域萎缩特异性差等,尚需要进一步深入研究。

2.4.3 全自动分割容积分析法 当今,越来越多的软件包被开发用于脑分割和形态学研究。这些软件中,FSL^[19]、基于体素形态学测量(VBM)^[20]、Freesurfer^[21]和 NeuroQuant^[22]最值得关注。前三个软件技术较成熟,可在多种研究环境下全自动分割、处理图像信息,而 NeuroQuant 是 Freesurfer 的子项目^[23]。这四个软件采用的是目前最常用的三种分割方法即 FSL 选用基于强度的分割、Freesurfer 及 NeuroQuant 选用基于表面积的分、VBM 选用基于体素的分割方法。

VBM 为目前国内外应用最广泛的脑容积测量方法,已被广泛应用于 AD、多发性硬化、帕金森病、精神分裂症等神经精神科疾病的研究。VBM 是一种基于体素对脑组织结构 MRI 进行分析的技术,可以定量地计算分析灰、白质密度和体积变化,借此反映相应解剖结构的差异,从而对活体脑组织结构的形态学变化进行精确地研究。所有 VBM 处理步骤是通过 Matlab 平台下的统计参数图(SPM)软件实现的。基本步骤如下:首先,对图像进行预处理即空间标准化、灰白质及脑脊液分割、高斯核空间平滑;然后,对灰质或白质体素逐个进行参数统计分析;最后,利用 xjVIEW 将具有统计学意义的体素叠加于高分辨率的模板上生成伪彩图,并计算其解剖学位置和范围。然而,传统的 VBM 方法对图像进行空间标准化处理的同时使图像的密度值发生改变,一些非脑成分被误以为是灰质,从而出现局部分割错误,且不断有新的问题被发现,为此,学者们进行了一系列的改进。2001 年,Good 等^[24]提出了优化 VBM 算法,2007 年,Ashburner 等^[25]提出了 DARTEL 算法。总的来说,VBM 作为一种新型的形态学研究方法,与传统的测量方法相比具有很多优势,比如可以更准确、更全面地评价颅内组织结构的形态学变化;不仅可以用于灰质的研究,也可以同时研究白质的变化,甚至可以结合弥散张量成像(DTI)技术分析白质纤维情况;自动化程度高、可重复性好、客观且无需先验假设等。

近年来,美国哈佛大学开发的 Freesurfer 软件被广泛应用于脑组织结构形态学方面的分析,尤其是对脑皮质厚度的研究。另外,FSL 软件的两种重要组成部分即 SIENA 和 SIENAX,也被广泛应用于脑

容积的测量中。SIENA 主要用于横断面的容积分析,SIENAX 因可减低扫描仪漂移及不同扫描仪间的差异,主要被应用于纵向研究脑容积变化的分析^[26]。

3 展望

总之,临床工作紧张而忙碌,可靠且简便的诊疗手段才能广泛应用于临床。基于以上测量方法的特点,我们可以设想将线性测量或目测法作为脑萎缩评定的初筛工具,结合患者的临床症状及其他辅助检查结果,决定是否有必要进行容积测量,再根据实际需要决定采取恰当的自动分割软件进行精确测量。

参 考 文 献

- [1] Jokinen H, Lipsanen J, Schmidt R, et al. Brain atrophy accelerates cognitive decline in cerebral small vessel disease: the LADIS study. *Neurology*, 2012, 78(22): 1785-1792.
- [2] 李兴强. 脑老化与 β 淀粉样蛋白沉积. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2013, 40(5): 466-470.
- [3] Huckman MS, Fox J, Topel J. The validity of criteria for the evaluation of cerebral atrophy by computed tomography. *Radiology*, 1975, 116(1): 85-92.
- [4] Zhang Y, Londos E, Minthon L, et al. Usefulness of computed tomography linear measurements in diagnosing Alzheimer's disease. *Acta Radiol*, 2008, 49(1): 91-97.
- [5] Han Q, Cheng K, Zhong H, et al. Linear measurements of healthy adults' coronal section of hippocampus on brain magnetic resonance imaging. *J Craniofac Surg*, 2013, 24(1): 197-199.
- [6] Synek V, Reuben JR. The ventricular-brain ratio using planimetric measurement of EMI scans. *Br J Radiol*, 1976, 49(579): 233-237.
- [7] Lopez-Larson M, Breeze JL, Kennedy DN, et al. Age-related changes in the corpus callosum in early-onset bipolar disorder assessed using volumetric and cross-sectional measurements. *Brain Imaging Behav*, 2010, 4(3-4): 220-231.
- [8] Wade BS, Stockman M, McLaughlin MJ, et al. Improved corpus callosum area measurements by analysis of adjoining parasagittal slices. *Psychiatry Res*, 2013, 211(3): 221-225.
- [9] Scheltens P, Leys D, Barkhof F, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(10): 967-972.
- [10] Victoroff J, Mack WJ, Grafton ST, et al. A method to improve interrater reliability of visual inspection of brain MRI

- scans in dementia. *Neurology*, 1994, 44(12): 2267–2276.
- [11] Koedam EL, Lehmann M, van der Flier WM, et al. Visual assessment of posterior atrophy development of a MRI rating scale. *Eur Radiol*, 2011, 21(12): 2618–2625.
- [12] Jang JW, Park SY, Park YH, et al. A comprehensive visual rating scale of brain magnetic resonance imaging: application in elderly subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal cognition. *J Alzheimers Dis*, 2015, 44(3): 1023–1034.
- [13] Moller C, van der Flier WM, Versteeg A, et al. Quantitative regional validation of the visual rating scale for posterior cortical atrophy. *Eur Radiol*, 2014, 24(2): 397–404.
- [14] Hansen TI, Brezova V, Eikenes L, et al. How Does the Accuracy of Intracranial Volume Measurements Affect Normalized Brain Volumes? Sample Size Estimates Based on 966 Subjects from the HUNT MRI Cohort. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2015, 36(8): 1450–1456.
- [15] Fisher E, Rudick RA, Cutter G, et al. Relationship between brain atrophy and disability: an 8-year follow-up study of multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 2000, 6(6): 373–377.
- [16] Murphy DG, DeCarli C, Schapiro MB, et al. Age-related differences in volumes of subcortical nuclei, brain matter, and cerebrospinal fluid in healthy men as measured with magnetic resonance imaging. *Arch Neurol*, 1992, 49(8): 839–845.
- [17] Lin FR, Ferrucci L, An Y, et al. Association of hearing impairment with brain volume changes in older adults. *Neuroimage*, 2014, 90: 84–92.
- [18] 李传富, 周康源, 陈曾胜, 等. 颅脑 CT 检查的自动化脑萎缩定量诊断算法. *中国医疗器械杂志*, 2005, 29(5): 316–320.
- [19] Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TE, et al. FSL. *Neuroimage*, 2012, 62(2): 782–790.
- [20] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *Neuroimage*, 2000, 11(6): 805–821.
- [21] Fischl B. FreeSurfer. *Neuroimage*, 2012, 62(2): 774–781.
- [22] Brewer JB. Fully-automated volumetric MRI with normative ranges: translation to clinical practice. *Behav Neurol*, 2009, 21(1): 21–28.
- [23] Ochs AL, Ross DE, Zannoni MD, et al. Comparison of Automated Brain Volume Measures obtained with NeuroQuant (R) and FreeSurfer. *J Neuroimaging*, 2015, 25(5): 721–727.
- [24] Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J, et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. *Neuroimage*, 2001, 14(1): 21–36.
- [25] Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 2007, 38(1): 95–113.
- [26] Takao H, Hayashi N, Ohtomo K. Effect of scanner in longitudinal studies of brain volume changes. *J Magn Reson Imaging*, 2011, 34(2): 438–444.