

精神分裂症患者的扩散张量成像与认知功能相关性研究

武止戈,王惠玲

摘要 目的:了解精神分裂症(SCZ)患者的脑白质损害的特点及其与临床症状、认知功能损害之间的关系。方法:招募精神分裂症患者(SCZ组)及健康对照(HC组)各30例,对2组进行磁共振扩散张量成像(DTI)扫描,及临床症状评定、SCZ认知功能简明评测量表(BACS)测评;采用优化的空间统计方法(TBSS)对DTI数据进行分析,分析两组之间DTI扫描结果的差异及其与临床症状、BACS得分的相关性。结果:SCZ组全脑多处纤维束FA值低于对照组($P<0.05$);左侧小脑上脚FA值与符号编码得分呈正相关($r=0.384$, $P=0.039$)。结论:SCZ患者存在全脑多处白质纤维损害,且部分重要白质纤维损害与认知障碍存在相关性。

关键词 精神分裂症;扩散张量成像;脑白质损害;空间统计方法

中图分类号 R741; R749.3 文献标识码 A DOI 10.16780/j.cnki.sjssgncj.20210045

本文引用格式:武止戈,王惠玲.精神分裂症患者的扩散张量成像与认知功能相关性研究[J].神经损伤与功能重建,2021,16(11):629-632.

作者单位

武汉大学人民医院
精神卫生中心

武汉 430061

收稿日期

2021-01-15

通讯作者

王惠玲

hlwang@whu.edu.cn

cn

Correlation between Diffusion Tensor Imaging and Cognitive Dysfunction in Patients with Schizophrenia WU Zhi-ge, WANG Hui-ling. Mental Health Center, Remin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430061, China

Abstract Objective: To study characteristics of cerebral white matter damage in schizophrenia (SCZ) patients and its correlation with clinical symptoms and cognitive impairment. **Methods:** Total 30 SCZ patients (SCZ group) and 30 healthy controls (HC group) were enrolled. Diffusion tensor imaging (DTI) scanning and the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) were performed in both groups, and optimized Tract-Based Spatial Statistics (TBSS) was used for analysis. The difference in DTI scans between the two groups was compared, and the correlation between DTI scan results and BACS score was analyzed. **Results:** The whole brain FA value of the SCZ group was lower than that of the HC group ($P<0.05$); the FA value of the left superior cerebellar peduncle was positively correlated with the Digit Symbol Coding Task score ($r=0.384$, $P=0.039$). **Conclusion:** SCZ patients suffer extensive white matter fiber damage throughout the whole brain, and damage to certain important white matter fibers is associated with cognitive impairment.

Key words schizophrenia; diffusion tensor imaging; white matter damage; Tract-Based Spatial Statistics

精神分裂症(schizophrenia, SCZ)是一种严重的慢性致残性精神疾病,其症状主要出现在青春期或成年早期,终生患病率约为1%^[1]。存在一定程度的认知功能损害是SCZ患者的重要特征之一,主要包括语言记忆、工作记忆、语言流畅性、执行功能等^[2]。研究发现,SCZ与脑白质异常有关^[3]。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种基于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)发展而来的无创检查。该方法利用四种主要参数:各向异性分数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)和径向扩散系数(radial diffusivity, RD)对脑白质纤维的情况进行评价^[4]。

assessment of cognition in schizophrenia, BACS)是广泛使用的评估SCZ患者神经认知功能的成套检测工具,具有较高的信度、效度及敏感性,且耗时较少(30~40 min完成);是评价SCZ患者认知受损的有效工具,可反映受试者的语言能力、记忆力、信息处理速度、视觉能力、注意力、运动能力、解决问题能力等^[5,6]。目前针对SCZ患者认知功能损害的脑部研究多集中在灰质区域^[7],对脑白质损害与认知损害的关系研究较少,且结论一致性差。本研究使用DTI的空间统计方法(tract-based spatial statistics, TBSS)分析SCZ患者脑白质损害情况,探索其与认知功能损害之间的关系。

SCZ 认知功能简明评测量表(brief

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入2019年12月至2020年12月武汉大学人民医院精神卫生中心收治的SCZ患者30例为SCZ组,患者均经过2名有经验的精神科医师诊断。入组标准:符合DSM-V中的SCZ诊断标准,且阳性和阴性症状量表(positive and negative syndrome scale, PANSS)评分>60分;年龄16~45岁;右利手;高中以上文化程度。排除标准:脑器质性疾病;物质依赖或滥用;曾接受电休克治疗;不能配合完成测试或MRI检查。另外招募健康志愿者30例为健康对照组(HC组),纳入标准:年龄16~45岁;右利手;无任何符合DSM-V的精神障碍及严重躯体疾病;无三代以内亲属患精神疾病史;高中以上文化程度。所有受试者均知情同意。本研究获得武汉大学人民医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 BACS数据采集 所有受试者由经过训练的精神科医师在安静、无干扰环境中采用BACS中译版进行测试,包括语言记忆、数字序列任务、代币运动、符号编码、语义流畅性、口语流畅性(2次测试)、伦敦塔等。

1.2.2 磁共振数据采集 采用GE Discovery MR750w 3.0T磁共振扫描仪进行头颅扫描,8通道相控阵头部线圈,使用海绵枕头、耳塞等减轻噪音影响。DTI扫描主要参数:32个梯度方向,b=2 000 s/mm²,TR=16 500 ms,TE=最小,层厚=2 mm,间距=0,FOV=256 mm×256 mm,矩阵128×128(体素大小2 mm×2 mm×2 mm),采集5个b₀数据。

1.2.3 DTI图像后处理 预处理:对所有患者的DTI数据使用MRICron软件转换为NIFTI格式,并将5个b₀数据进行平均;依次进行头动涡流校正;排除质量较差的图像;剥除脑组织外的结构;按平均b₀图像重新获取mask图像;计算出各被试的FA、MD等图像。TBSS处理:将所有数据相互配准,找到最具代表性的图像作为模板,将其他图像配准到模板上,再配准到标准MNI空间(使用-n参数);将所有被试配准后的FA图制作为平均FA图并制成平均FA纤维骨架(阈值=0.2),再将每个被试的FA值配准至平均纤维骨架上;进行全脑非参数统计(randomize命令,设P<0.05为检验标准,进行10 000次比较),使用FSL软件识别有统计学差异的脑区,并导出数据供后续分析使用。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件分析数据,使用K-S检验对所有资料进行正态分布检验,计量资料以(均数±标准差)表示,计数资料以例(%)表示,不符合正态分布者以中

位数及四分位数表示,组间比较采用独立样本t检验及独立样本U检验,相关分析采用Pearson分析及Spearman分析。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组一般资料比较

2组的性别、年龄、受教育年限比较差异无统计学意义(P>0.05)。在BACS评分中,除代币运动项目外,2组其余项目的评分差异有统计学意义(P<0.05),SCZ组低于HC组。此外,SCZ组PANSS总分为(82.65±15.58)分,其中阳性因子分为(22.75±5.84)分;阴性因子分为(20.96±7.91)分;一般精神病理因子分为(38.93±8.96)分,见表1。

2.2 2组TBSS比较

SCZ组在左上纵束、右穹窿、双侧丘脑后辐射、胼胝体、左内囊、大脑脚、小脑上脚、颞上回等可见多发FA值降低,见表2、图1。

2.3 2组TBSS与BACS相关性分析

左小脑上脚的FA值与BACS中的符号编码评分呈正相关(r=0.384,P=0.039),其余主要区域的FA值与BACS评分、PANSS评分相关性无统计学意义,见表3。

3 讨论

DTI成像中的各项参数可反映受试者脑白质纤维的完整性。其中最重要的为FA值,该值与脑白质纤维完整性呈正相关,FA值降低提示脑白质纤维损害^[8]。本研究发现SCZ患者在右内囊后肢、双侧前放射冠、上放射冠、丘脑后辐射、胼胝体、左大脑脚、颞上回等FA值降低,这提示SCZ患者存在全脑多发的脑白质纤维损害,与既往研究的结果一致^[9,10]。本研究发现BACS评分与左侧小脑上脚FA值存在正相关,这说明SCZ患者认知功能下降与脑白质纤维损害有关。

认知障碍是SCZ的一个核心症状,认知损害与预后不良亦存在相关^[11]。认知障碍与脑白质纤维损害是否存在相关性尚存在差异,究其原因,笔者认为可能与受试人群的选择、认知评测工具的选择、磁共振仪器的参数设置等有关。部分研究支持脑白质损害与认知障碍间存在相关性^[12,13],本研究的结果亦支持该观点。

符号编码任务是BACS的一个分测试,最初来源于韦氏成人智力量表,主要考察被试者的信息处理、视觉扫描、灵活性和运动能力^[14]。编码任务对疾病的生物学基础特别敏感,与SCZ的认知障碍模型也一致,既往研究假设认知障碍与皮质-小脑-丘脑-皮质回路的连

表1 2组一般资料及BACS评分比较

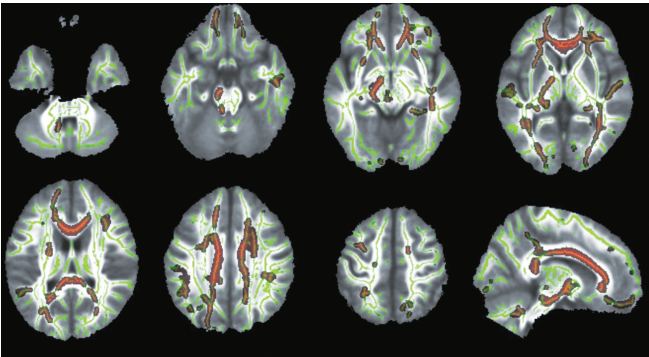
组别	例数	女性/ (例, %)	年龄/ [岁, M (P ₂₅ , P ₇₅)]	受教育水平/ [年, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	语言记忆/ [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	数字序列/ (分, $\bar{x}\pm s$)
HC组	30	19(63%)	23(22, 25)	14(13.5, 15)	48(44, 50)	22.59±2.37
SCZ组	30	18(60%)	24(20, 28)	15(12, 16)	31(23, 40)	20.03±4.46
t/Z值		-0.26	-0.14	-0.29	-5.33	2.72
P值		0.79	0.88	0.76	<0.01	0.01

组别	代币运动/ (分, $\bar{x}\pm s$)	语义流畅性/ (分, $\bar{x}\pm s$)	口语流畅性 1/ (分, $\bar{x}\pm s$)	口语流畅性 2/ [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	符号编码/ [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	伦敦塔/ [分, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
HC组	66.62±7.62	18.10±4.18	6.79±1.84	5(3, 6)	52(46, 59)	19(17.50, 21.50)
SCZ组	62.62±14.92	14.17±5.75	5.07±2.56	4(3, 4)	41(29, 45)	17(13, 18)
t/Z值	1.28	2.98	2.94	-2.44	-4.51	-4.11
P值	0.2	0.01	0.01	0.01	<0.01	<0.01

表2 主要显著区域坐标与平均FA值

	左上纵束	右穹窿	右丘脑后辐射	左小脑上脚	左内囊	胼胝体
中心位置坐标/(x, y, z)	(67, 48, 53)	(58, 48, 41)	(62, 34, 41)	(43, 44, 27)	(38, 60, 37)	(48, 79, 37)
HC组平均FA/($\bar{x}\pm s$)	0.54±0.02	0.50±0.02	0.54±0.03	0.60±0.03	0.62±0.01	0.55±0.01
SCZ组平均FA/($\bar{x}\pm s$)	0.49±0.03	0.46±0.03	0.47±0.06	0.57±0.03	0.60(0.59, 0.60)	0.52±0.02
统计值	5.69	4.95	5.01	3.85	-4.51	6.75/
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注:使用cluster与atlasquery命令,对比JHU脑白质图谱得出。统计值表示为t值(U值),SCZ组左内囊平均FA不符合正态分布,故采用四分位数表示[M(P₂₅, P₇₅)]



注:绿色表示全脑白质骨架,红色线条表示HC组与SCZ组对比后差异有统计学意义的区域

图1 全脑FA值对比图

接异常有关,这种回路的连接异常会导致运动和精神活动的困难,进而导致认知障碍。

小脑上脚是连接脑干与小脑的部分,有大量混合神经元群,可能对脑网络有重要作用^[15],该区域有脚桥核(pedunculopontine nucleus, PPN),该神经元簇是近年来受到关注的帕金森病治疗靶点,在此靶点进行脑深部刺激治疗(deep brain stimulation, DBS)对帕金森病患者的减少跌倒,改善认知、步态均有效果^[16],该核团亦包含谷氨酸能、胆碱能、GABA等受体^[15],这些受体的异常与传统的SCZ发病假说吻合^[17]。近年来,研究亦提示PPN与SCZ的睡眠障碍症状有关^[18,19]。PPN的异常,使SCZ患者可能产生睡眠碎片化症状^[18],使患

者难以维持觉醒状态并集中注意力,这可能是SCZ患者的认知功能降低的原因之一,但缺乏进一步研究。由于脑白质损害^[20]及认知障碍^[21]均是帕金森病与SCZ的部分共同特征,且本研究证实符号编码测验为代表的认知障碍与小脑上脚的白质损害有关,故笔者推测对PPN的干预可能也对SCZ有一定的治疗意义。

此外,本研究的一个优点在于采用了改良的DTI成像方法。TBSS方法相对于传统的基于预定区域(ROI)分析方法,有着更精确、全面,误差小等优点^[22],已基本取代后者成为主流的DTI分析方法。既往研究在TBSS后处理过程中多采用将被试数据一步配准至牛津大学提供的FMRIB58_FA模版上(-T参数,见<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/TBSS/UserGuide>),此方法的优点是较节省时间,但可能会因为中国居民与欧洲居民的人种学差异、头颅形状、扫描时头颅位置误差等因素造成数据不准确。本研究先将所有受试者图像相互配准,选出最具代表性的图像再配准至标准空间,通过二步配准,提升了数据的精确性,见图2。

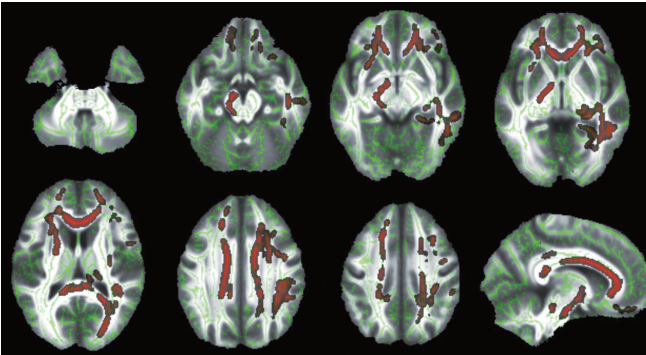
综上所述,SCZ患者的部分认知功能下降与脑白质纤维损害有关,支持SCZ脑白质损害的假说^[23]。本研究亦因样本量偏小,故结果可能存在一定程度偏倚。其次本研究未对SCZ患者的病程及治疗进一步分组,可能会对患者的DTI成像结果造成一定影响。

表3 主要区域的FA值相关分析

区域	语言记忆	数字序列	语义流畅性	口语流畅性 1	口语流畅性 2
左上纵束	-0.12/0.51	-0.04/0.81	0.31/0.09	-0.15/0.41	-0.13/0.51
右穹窿	0.19/0.32	0.13/0.47	0.08/0.67	0.31/0.11	0.20/0.28
右丘脑后辐射	-0.15/0.45	-0.01/0.98	0.07/0.71	-0.15/0.42	-0.11/0.59
左小脑上脚	0.32/0.09	0.03/0.86	0.11/0.54	0.01/0.98	0.07/0.71
左内囊	0.21/0.27	-0.08/0.67	-0.01/0.97	0.12/0.54	0.11/0.58
胼胝体	-0.154/0.42	0.14/0.43	0.05/0.77	-0.18/0.34	-0.23/0.22

区域	符号编码	伦敦塔	PANSS 阳性因子分	PANSS 阴性因子分	PANSS 一般精神病理因子分
左上纵束	-0.21/0.29	-0.07/0.70	-0.15/0.42	0.11/0.57	0.07/0.70
右穹窿	-0.01/0.94	0.20/0.29	0.07/0.70	-0.33/0.08	0.07/0.68
右丘脑后辐射	0.17/0.35	0.03/0.85	0.16/0.39	-0.35/0.06	-0.13/0.49
左小脑上脚	0.38/0.03	0.12/0.53	-0.06/0.72	-0.02/0.91	-0.15/0.41
左内囊	0.10/0.61	-0.05/0.79	-0.01/0.99	-0.07/0.71	-0.07/0.70
胼胝体	0.17/0.36	-0.14/0.46	-0.05/0.77	0.06/0.75	-0.00/0.96

注:表示为r值/ P值



注:与二步配准法相比,一步配准所得图像存在差异,在右侧大脑半球存在更多阳性结果,亦存在散在的阴性结果。这些结果可能为配准不精确造成的假阳性与假阴性结果

图2 同批被试者图像使用一步配准所得FA图(-T参数)

TBSS分析方法只能计算异常区域的平均FA指标,可能会掩盖纤维束局部的病变。因此,未来仍需要更大样本的研究及更优化的分析方法,以进一步深入研究SCZ的脑白质改变。

参考文献

[1] Hasan A, Falkai P, Lehmann I, et al. Schizophrenia[J]. Dtsch Arztebl Int. 2020, 117: 412-419.

[2] Green MF, Kern RS, Braff DL, et al. Neurocognitive deficits and functional outcome in schizophrenia: are we measuring the "right stuff"? [J]. Schizophr Bull, 2000, 26: 119-136.

[3] Dwork AJ, Mancevski B, Rosoklija G. White matter and cognitive function in schizophrenia[J]. Int J Neuropsychopharmacol, 2007, 10: 513-536.

[4] Catani M, Howard RJ, Pajevic S, et al. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain[J]. Neuroimage, 2002, 17: 77-94.

[5] Keefe RS, Goldberg TE, Harvey PD, et al. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery[J]. Schizophr Res, 2004, 68: 283-297.

[6] Wang LJ, Lin PY, Lee Y, et al. Validation of the Chinese version of Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia[J]. Neuropsychiatr Dis Treat, 2016, 12: 2819-2826.

[7] Guo JY, Ragland JD, Carter CS. Memory and cognition in

schizophrenia[J]. Mol Psychiatry, 2019, 24: 633-642.

[8] Price G, Cercignani M, Parker GJ, et al. Abnormal brain connectivity in first-episode psychosis: a diffusion MRI tractography study of the corpus callosum[J]. Neuroimage, 2007, 35: 458-466.

[9] Kunimatsu N, Aoki S, Kunimatsu A, et al. Tract-specific analysis of white matter integrity disruption in schizophrenia[J]. Psychiatry Res, 2012, 201: 136-143.

[10] Domen PA, Michielse S, Gronenschild E, et al. Microstructural white matter alterations in psychotic disorder: a family-based diffusion tensor imaging study[J]. Schizophr Res, 2013, 146: 291-300.

[11] Garcia-Rill E, D'Onofrio S, Mahaffey S, et al. Pedunculopontine arousal system physiology-Implications for schizophrenia[J]. Sleep Sci, 2015, 8: 82-91.

[12] Erkol C, Cohen T, Chouinard VA, et al. White Matter Measures and Cognition in Schizophrenia[J]. Front Psychiatry. 2020, 11: 603.

[13] Castro-De-Araujo L, Allin M, Picchioni MM, et al. Schizophrenia moderates the relationship between white matter integrity and cognition[J]. Schizophr Res, 2018, 199: 250-256.

[14] Gonzalez-Blanch C, Perez-Iglesias R, Rodriguez-Sanchez JM, et al. A digit symbol coding task as a screening instrument for cognitive impairment in first-episode psychosis[J]. Arch Clin Neuropsychol, 2011, 26: 48-58.

[15] Sherman D, Fuller PM, Marcus J, et al. Anatomical Location of the Mesencephalic Locomotor Region and Its Possible Role in Locomotion, Posture, Cataplexy, and Parkinsonism[J]. Front Neurol, 2015, 6: 140.

[16] Garcia-Rill E, Saper CB, Rye DB, et al. Focus on the pedunculopontine nucleus. Consensus review from the May 2018 brainstem society meeting in Washington, DC, USA[J]. Clin Neurophysiol, 2019, 130: 925-940.

[17] Peng S, Li W, Lv L, et al. BDNF as a biomarker in diagnosis and evaluation of treatment for schizophrenia and depression[J]. Discov Med, 2018, 26: 127-136.

[18] Garcia-Rill E, Mahaffey S, Hyde JR, et al. Bottom-up gamma maintenance in various disorders[J]. Neurobiol Dis, 2019, 128: 31-39.

[19] Garcia-Rill E, D'Onofrio S, Mahaffey S, et al. Pedunculopontine arousal system physiology-Implications for schizophrenia[J]. Sleep Sci, 2015, 8: 82-91.

[20] Zhang Y, Burock MA. Diffusion Tensor Imaging in Parkinson's Disease and Parkinsonian Syndrome: A Systematic Review[J]. Front Neurol, 2020, 11: 531993.

[21] 赵鹏, 张延军, 李荣, 等. 帕金森病合并主观认知功能减退的临床特点[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14: 19-21, 25.

[22] Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data[J]. Neuroimage, 2006, 31: 1487-1505.

[23] Mouchlianitis E, Mccutcheon R, Howes OD. Brain-imaging studies of treatment-resistant schizophrenia: a systematic review[J]. Lancet Psychiatry, 2016, 3: 451-463.

(本文编辑:王晶)