

首发儿童青少年精神分裂症脑磁共振弥散张量成像研究*

姜红燕¹, 李宗芳^{2#}, 杨涛³, 许秀峰¹, 程宇琪¹, 边海月², 钱晶晶², 田伟²

(1. 昆明医科大学第一附属医院精神科, 昆明 650031; 2. 昆明医科大学第一附属医院影像科, 昆明 650031; 3. 长江大学附属第一医院神经内科, 湖北荆州 434000)

摘要:目的 应用弥散张量成像(DTI)技术获取全脑白质各向异性(FA)值,研究首发儿童青少年精神分裂症全脑白质纤维是否受到损害,探讨首发精神分裂症的白质异常与精神分裂症的关联性。方法 入组符合 DSM-IV 诊断标准的首发精神分裂症患者共 19 例(患者组),患者年龄均小于 18 岁,没有使用过任何抗精神病药物。同时选取 19 名年龄、性别相匹配的健康自愿者(对照组)。所有的患者和健康对照者都接受了 DTI 和结构相的磁共振成像(MRI)扫描。检测大脑各区域的 FA 值,分析患者组与健康对照组之间 FA 值的差异。结果 患者组左额下回、左颞下回、左枕叶、右颞中回白质 FA 值显著低于健康对照组($P < 0.001$)。结论 首发儿童青少年精神分裂症患者脑区存在广泛的白质损伤,提示白质异常可能与首发精神分裂的发病相关。

关键词: 首发精神分裂症; 磁共振; 弥散张量成像; 白质纤维; 各向异性

中图分类号: R749.3; R445.2

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2014)24-3130-03

A diffusion tensor imaging study of white matter in first episode neuroleptic-naïve early-onset schizophrenia*

Jiang Hongyan¹, Li Zongfang^{2#}, Yang Tao³, Xu Xiufeng¹, Cheng Yuqi¹, Bian Haiyue², Qian Jingjing², Tian Wei²

(1. Department of Psychiatry, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, China; 2. Department of Imageology, the First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650031, China; 3. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Changjiang University, Jingzhou, Hubei 434000, China)

Abstract: Objective To investigate cerebral structural connectivity and its relationship to neuroleptic-naïve individuals with first episode early-onset schizophrenia using diffusion tensor imaging (DTI) which could demonstrate the white matter integrity.

Methods We recruited subjects with first episode DSM-IV early-onset schizophrenia who had never been exposed to antipsychotic medication ($n=19$) and sex, age-matched healthy volunteers ($n=19$). All subjects received DTI and structural magnetic resonance imaging scans. Voxel-based analysis was performed to investigate brain regions fractional anisotropy (FA) values. **Results** Statistics revealed that schizophrenia patients showed significant FA reduction in left inferior frontal gyrus, left temporal gyrus, left occipital lobe and right middle temporal gyrus as compared to healthy subjects. **Conclusion** Deficits of white matter integrity in widespread brain regions of the first episode neuroleptic-naïve early-onset schizophrenia patients. The presence of white matter abnormalities in the early-onset patients is suggestive of being related to the etiology of schizophrenia.

Key words: early-onset schizophrenia; magnetic resonance imaging; diffusion tensor imaging; white matter; fractional anisotropy

精神分裂症是一种患病率高、致残率高的重症精神疾病,终身患病率高达 1%。精神分裂症多在青壮年发病,少数在 18 岁以前发病,称为首发精神分裂症(early-onset schizophrenia, EOS)。精神分裂症的病因极其复杂,至今其发病机制还不清楚。其中,神经发育异常假说是精神分裂症重要的假说之一,该假说认为精神分裂症的病理生理学基础是脑发育早期的损害。磁共振弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是一种磁共振成像技术,它可显示白质(white matter, WM)纤维的走行,评价局部脑白质组织的密度及连续性,观察脑白质完整性的异常。白质束联络大脑各个区域形成功能网络,它的异常可能与精神分裂症的病理生理相关。这个假设被尸体解剖和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)研究所验证,研究发现精神分裂症患者的大脑白质的完整性普遍遭到破坏^[1-3]。检测大脑白质的一个重要指标是各向异性(fractional analysis, FA),它可以提供有关白质纤维的密度、直径、髓鞘形成和连贯性的信息。不同的发病年龄白质的完整性破坏也会不同^[4],且 DTI 对白质的检测会受到药物因素的影响。因此,

本研究对首发未用过精神药物的儿童青少年精神分裂症与健康对照者的全脑 FA 值进行比较分析,可以有效地排除药物对脑白质的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 详细地向所有入组的患者和健康对照者介绍研究计划及目的,口头讲解并且有书面的研究目的和过程的介绍。所有参与人员均是自愿的,可以任何时间没有任何理由拒绝参加。因患者是未成年人,而且在精神疾病发作期间往往没有自知力,故知情同意书是由其直系亲属签署。患者组:收集 2009 年 10 月至 2011 年 9 月昆明医学院第一附属医院精神科门诊或住院部的儿童青少年精神分裂症共 19 例患者(年龄小于 18 岁);其中,男 9 例,女 10 例,年龄 12~17 岁,平均(15±1.73)岁;患者均为首发,且没有服用过任何抗精神病药物,均为右利手。对照组:为自愿参加本研究的 19 名健康者,其中,男 9 例,女 10 例,年龄 12~17 岁,平均(15±1.85)岁。其年龄、性别、利手、受教育程度与患者组相匹配,经独立样本 t 检验,两组在性别和年龄方面比较差异无统计学意义($P >$

0.05)。排除标准:严重的身体或神经疾病,除了烟草以外的物质滥用,有电休克的治疗史或有伴有意识丧失的颅脑损伤,头部 MRI 平扫未发现明显脑结构异常者,MRI 扫描时不能合作,头部晃动者。

1.2 头颅磁共振扫描 DTI 的数据是在 1.5T 的机器上获取。具体的方法:使用美国 GE 公司 1.5T Signa MRI 超导磁共振成像系统(General Electric, Milwaukee, USA),8 通道相控阵头正交线圈。扫描时受试者平卧,用专用泡沫垫固定头部以减少头部晃动。用一个标准头线圈发射和接收核磁共振信号,采用单次激发自旋-平面成像(SE-EPI)序列进行轴位扫描,以正中矢状位平行前后联合连线(AC-PC)为定位线,常规磁共振 T1W1 和 T2W1 平扫,以轴位做 T1W1 和 T2W1 扫描。T1W1 扫描参数:重复时间/回波时间(TR/TE)=2 064 ms/9.5 ms,层厚/间隔=6 mm/6 mm,矩阵=320×192,激励次数(NEX)=1.0,层数=17 层。T2W1 扫描参数:重复时间/回波时间(TR/TE)=4 160 ms/99.1 ms,层厚/间隔=6 mm/2 mm,矩阵=320×224,激励次数(NEX)=1.0,层数=17 层。DTI 图像采集方法:扫描参数:重复时间/回波时间(TR/TE)=10 000 ms/97.2 ms,层厚/间隔=4 mm/0 mm,矩阵=128×128,激励次数(NEX)=2.0,层数=31 层,体素大小 1.02 mm×1.02 mm×4 mm。扫描时间:340 s,扫描层面与前后联合连线平行。

1.3 图像分析方法 将扫描获得的 DCOM 数据输入 DTIStudio(version 2.40, Johns Hopkins University Baltimore, MD)软件中,计算出弥散张量成像的 FA 图像及 B0 图像,然后采用基于 Matlab 7.11 软件的 SPM8 软件将每个受试者的 b=0 图像标准化到蒙特利尔神经学研究所标准脑图谱(montreal neurological institute, MNI)的空间模板上,然后将变换矩阵应用到每个受试者对应的 FA 图像,最后对标准化及平滑后的 FA 图进行双样本 T 检验。

1.4 统计学处理 SPM8 中建立双样本 t 检验统计模型,以 $P < 0.001$,22 个以上连续一体的高亮像素集中区域视为组间有显著性差异区域,这个激活范围阈值是采用蒙特卡罗模拟法,使矫正后的阈值达到 $P < 0.05$,在脑功能成像分析软件(analysis of functional neuroimages, AFNI)中计算获得。分别比较精神分裂症患者组和健康的对照组白质纤维 FA 值的差异,对获得的差异区域 MNI 坐标用 Talairch Daemon Client 软件判定对应脑区,具体每个脑区的空间位置通过 X、Y、Z(ram)表示。

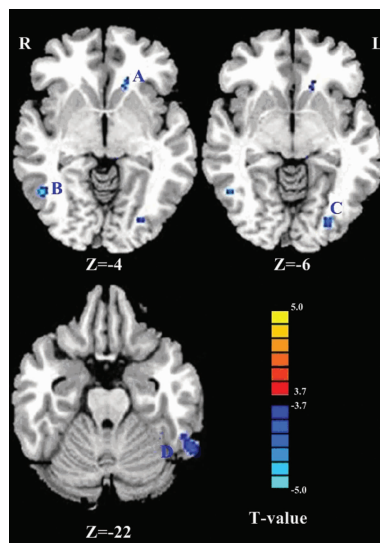
2 结 果

用基于像素 FA 值的统计检验分析,发现左额下回、左额下回、左枕叶、右颞中回等脑区白质,患者组的 FA 值显著小于对照组($P < 0.001$)。FA 值显著下降的区域见表 1 和图 1。没有区域发现 FA 值有明显增高。

表 1 精神分裂症患者组与对照组比较 FA 值显著下降的区域($P < 0.001$)

FA 值有显著性差异的脑区	大脑半球左/右侧	Voxels 数目	MNI 坐标(X, Y, Z)	Z	P
额下回	左	40	-16, 26, -4	3.82	0.000
额下回	左	71	-62, -56, -22	3.65	0.000
枕叶	左	48	-28, -82, -6	3.68	0.000
颞中回	右	30	50, -60, -4	4.07	0.000

体素范围(K 值)≥22(AlphaSim 校正)。



A:左额下回;B:右颞中回;C:左枕叶;D:左额下回。

图 1 精神分裂症患者相对于健康者的 FA 值下降的脑区

3 讨 论

精神分裂症是一种复杂的精神疾病,白质纤维联络大脑各个区域的神经紊乱,白质纤维束的异常,有可能去理解精神分裂症的大脑结构和功能的异常^[5]。随着 DTI 技术的迅速发展,发现精神分裂症患者不同脑区白质的异常,FA 值明显降低,胼胝体、左颞上回、海马回、颞中回、顶叶、枕叶中部等脑区均有报道 FA 值普遍降低^[6-8]。

目前,有关早发精神分裂症的 DTI 研究并不多。早发性精神分裂症和成年开始的精神分裂症可能有相似的病理生理特征,但是,其早发的基础还不清楚。Kamm 等^[9]认为,脑的发育延迟可能诱发 EOS 发病前的异常和易患增加。研究发现 EOS 患者,一些杏仁核和海马的脑区受到影响,其他的脑区,如颞叶在症状发作时出现受损,在急性期出现更加严重的损伤,随之又会平稳^[10]。Kumra 等^[11]对儿童、青少年期 EOS 进行 DTI 研究,结果显示扣带回和尾状核 FA 值较低,提示精神分裂症发病早期已经存在大脑白质完整性异常,且可能与儿童精神分裂症的动机缺乏、注意力、记忆和高级执行功能缺陷有关。Kyriakopoulos 等^[12]发现 EOS 患者的小脑和顶叶白质 FA 值较正常对照组明显下降,提示小脑白质和顶叶区白质的异常可能与青少年的精神症状的发作有关。Freitag 等^[13]应用纤维束示踪的空间统计分析(TBSS)方法,结果发现 EOS 患者的整个胼胝体和视辐射区白质的 FA 值明显下降,支持精神分裂症与神经发育障碍相关。Peters 等^[14]通过 DTI 研究正常青少年的白质发育发现,左侧上纵束白质纤维的 FA 值明显增高,提示青少年期的上纵束连通性明显增高,鉴于有证据发现首发精神分裂症和高危患精神分裂症者的上纵束的白质完整性受损,提示青少年期的上纵束发育成熟异常可能是精神分裂症神经发育的一个重要指标。Clark 等^[15]研究白质完整性与儿童期发病的精神分裂症言语功能的关联性发现,有言语缺陷的儿童期发病的精神分裂症患者具有更严重白质完整性的损伤。Henze 等^[16]发现首发青少年期发病的精神分裂症患者的胼胝体白质 FA 值明显下降。Schneiderman 等^[17]采用横断面研究和纵向研究方法调查青少年期发病的精神分裂症和成年时期发病的精神分裂症,以及健康对照组之间在灰质体积和白质微观异常的变化。研究结果提示,青少年期发病的精神分裂症与成年期发病的精神分裂症的病因学机制是一样的,神经发育期

进程上的异常,而在青少年期发病的精神分裂症的这种异常更加显著。EOS 的 DTI 研究结果有不同脑区的 FA 值的下降,这些不同可能是由于精神分裂症的复杂、具有异质性,加之研究方法的多样性,其结果是多样的。

本研究用基于像素 FA 值的统计检验分析,发现 EOS 患者组一些脑区白质纤维的部分各项异性值(FA 值)显著低于健康对照组,这些脑区包括左额下回、左颞下回、左枕叶、右颞中回白质。提示与健康对照相比,早发未服药的首发精神分裂症患者在这些区域白质完整性有损伤,皮层之间的功能连接受到影响。与国内魏钦令等^[18]研究精神分裂症早发的 DTI 研究结果有共同之处,发现左侧颞叶区域、左侧额叶的 FA 值降低。本研究的结果支持精神分裂症白质的不连续性可能是精神分裂症的病理学机制,未用过药物的 EOS 的白质研究为理解精神分裂症的各种表型和发病机制提供一个有用的方法。

参考文献:

[1] Davis KL, Stewart DG, Friedman JI, et al. White matter changes in schizophrenia: evidence for myelin-related dysfunction[J]. *Arch Gen Psychiatry*, 2003, 60(5): 443-456.

[2] Spalletta G, Tomaiuolo F, Marino V, et al. Chronic schizophrenia as a brain misconnection syndrome: a white matter voxel-based morphometry study[J]. *Schizophr Res*, 2003, 64(1): 15-23.

[3] Uranova N, Orlovskaya D, Vikhreva O, et al. Electron microscopy of oligodendroglia in severe mental illness[J]. *Brain Res Bull*, 2001, 55(5): 597-610.

[4] Kyriakopoulos M, Perez-Iglesias R, Woolley JB, et al. Effect of age at onset of schizophrenia on white matter abnormalities[J]. *Br J Psychiatry*, 2009, 195(4): 346-353.

[5] Fitzsimmons J, Kubicki M, Shenton ME, et al. Review of functional and anatomical brain connectivity findings in schizophrenia[J]. *Curr Opin Psychiatry*, 2013, 26(2): 172-187.

[6] Minami T, Nobuhara K, Okugawa G, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging of disruption of regional white matter in schizophrenia[J]. *Neuropsychobiology*, 2003, 47(3): 141-145.

[7] Lee DY, Smith GN, Su W, et al. White matter tract abnormalities in first-episode psychosis[J]. *Schizophr Res*, 2012, 141(1): 29-34.

[8] Chen L, Chen X, Liu W, et al. White matter microstructural abnormalities in patients with late-onset schizophrenia identified by a voxel-based diffusion tensor imaging[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 212(3): 201-207.

[9] Kamm S, Ashtari M, McMeniman M, et al. Reduced frontal white matter integrity in early-onset schizophrenia: a preliminary study[J]. *Biol Psychiatry*, 2004, 55(12): 1138-1145.

[10] Chiapponi C, Piras F, Fagioli S, et al. Age-related brain trajectories in schizophrenia: a systematic review of structural MRI studies[J]. *Psychiatry Res*, 2013, 214(2): 83-93.

[11] Kumra S, Ashtari M, Cervellione KL, et al. White matter abnormalities in early-onset schizophrenia: a voxel-based diffusion tensor imaging study[J]. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 2005, 44(9): 934-941.

[12] Kyriakopoulos M, Vyas NS, Barker GJ, et al. A diffusion tensor imaging study of white matter in early-onset schizophrenia[J]. *Biol Psychiatry*, 2008, 63(5): 519-523.

[13] Freitag MT, van Bruggen T, Fritzsche KH, et al. Reduced lateralization in early onset schizophrenia[J]. *Neurosci Lett*, 2013, 537: 23-28.

[14] Peters BD, Szeszko PR, Radua J, et al. White matter development in adolescence: diffusion tensor imaging and meta-analytic results[J]. *Schizophr Bull*, 2012, 38(6): 1308-1317.

[15] Clark K, Narr KL, O'Neill J, et al. White matter integrity, language, and childhood onset schizophrenia[J]. *Schizophr Res*, 2012, 138(2-3): 150-156.

[16] Henze R, Brunner R, Thiemann U, et al. White matter alterations in the corpus callosum of adolescents with first-admission schizophrenia[J]. *Neurosci Lett*, 2012, 513(2): 178-182.

[17] Schneiderman JS, Buchsbaum MS, Haznedar MM, et al. Age and diffusion tensor anisotropy in adolescent and adult patients with schizophrenia[J]. *Neuroimage*, 2009, 45(3): 662-671.

[18] 魏钦令, 康庄, 韩自立, 等. 精神分裂症早发患者脑白质的弥散张量成像研究[J]. *中华精神科杂志*, 2011, 44(3): 131-134.

(收稿日期: 2014-01-21 修回日期: 2014-05-07)

(上接第 3129 页)

using a manual technique[J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2006, 445(1): 186-191.

[20] Bosker BH, Verheyen CC, Horstman WG, et al. Poor accuracy of freehand cup positioning during total hip arthroplasty[J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2007, 127(5): 375-379.

[21] 吴坚, 吕明, 柳剑, 等. 传统手术方法安放髋臼假体准确性的三维 CT 研究[J]. *中国矫形外科*, 2013, 21(15): 1528-1532.

[22] Hohmann E, Bryant A, Tetsworth K. A comparison between imageless navigated and manual freehand technique acetabular cup placement in total hip arthroplasty[J]. *J*

Arthroplasty, 2011, 26(7): 1078-1082.

[23] Kanoh T, Hasegawa Y, Masui T, et al. Accurate acetabular component orientation after total hip arthroplasty using an acetabular alignment guide[J]. *J Arthroplasty*, 2010, 25(1): 81-86.

[24] Pierchon F, Pasquier G, Cotten A, et al. Causes of dislocation of total hip arthroplasty. CT study of component alignment[J]. *J Bone Joint Surg Br*, 1994, 76(1): 45-48.

[25] Wines AP, Mc Nicol D. Computed tomography measurement of the accuracy of component version in total hip arthroplasty[J]. *J Arthroplasty*, 2006, 21(5): 696-701.

(收稿日期: 2014-01-08 修回日期: 2014-04-08)