

轻度认知障碍患者空间导航障碍与脑白质高信号的相关性

李卫萍¹ 孙艺¹ 闫娴¹ 陈钱¹ 刘佳妮¹ 武文博¹ 张鑫¹ 青钊¹ 尹震宇²
赵辉³ 徐运³ 张冰¹

¹南京大学医学院附属鼓楼医院医学影像科,南京 210008; ²南京大学医学院附属鼓楼医院老年科南京 210008; ³南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科,南京 210008

通信作者:张冰,Email:zhangbing_nanjing@vip.163.com

【摘要】 目的 探索轻度认知障碍(MCI)患者脑白质病变与空间导航能力之间的关系。方法 选取2015年1月至2018年2月在南京大学医学院附属鼓楼医院就诊的32例MCI患者[年龄(66±11)岁,男16例,女16例]以及年龄、性别、受教育程度匹配的28位健康对照组(NC)[年龄(70±11)岁,男19名,女9名]进行空间导航能力测试和神经行为心理学量表评价;采用横断面研究,所有被试同时均进行3.0T磁共振三维液体反转恢复序列及高分辨T₁加权成像扫描,采用白质高信号分割工具包(W2MHS)自动标记并提取白质高信号的体积。结果 MCI患者自我参照导航($P=0.002$)、环境参照导航($P=0.039$)的平均误差距离均大于对照组,混合(环境参照和自我参照)导航的平均误差距离与正常对照组无差异($P=0.070$),而全脑白质高信号体积、侧脑室旁白质高信号体积、深部白质高信号体积组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。偏相关分析显示控制年龄、性别、教育程度及全脑容积后,MCI患者混合(环境参照和自我参照)导航的平均误差距离与全脑白质高信号体积、深部白质高信号体积及侧脑室旁白质高信号体积呈正相关($r=0.469, 0.434, 0.512$,均 $P<0.05$),环境参照导航的平均误差距离与侧脑室旁白质高信号体积($r=0.403, P=0.033$)正相关,自我参照导航平均误差距离与脑白质高信号体积无关联性。结论 MCI患者空间导航能力与脑白质病变有关,对进一步研究影响人类空间导航能力的潜在生物学机制具有重要意义。

【关键词】 认知障碍; 空间导航; 脑白质高信号

基金项目:国家自然科学基金重大研究计划衰老专项(91649116);国家自然科学基金面上项目(81720108022, 81571040);江苏省医学重点人才“十三五”兴卫工程(B.Z.2016-2020);江苏省科技计划项目社会发展课题(BE2016605, BE201707)

DOI:10.3760/cma.j.cn 112137-20200325-00895

Correlation between spatial navigation disorder and white matter hyperintensity in patients with mild cognitive impairment

Li Weiping¹, Sun Yi¹, Yan Xian¹, Chen Qian¹, Liu Jiani¹, Wu Wenbo¹, Zhang Xin¹, Qing Zhao¹, Yin Zhenyu², Zhao Hui³, Xu Yun³, Zhang Bing¹

¹Department of Radiology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; ²Department of Geriatrics, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China; ³Department of Neurology, the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, China

Corresponding author: Zhang Bing, Email: zhangbing_nanjing@vip.163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between white matter lesions and spatial navigation ability in patients with mild cognitive impairment (MCI). **Methods** A total of 32 MCI patients [age (66±11) years, 16 males and 16 females] who were treated in the Affiliated Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School from January 2015 to February 2018 were selected, and matched with age, gender and education level of 28 healthy controls (NC) [age (70±11) years, 19 males and 9 females] underwent spatial navigation ability test and neuropsychology scale evaluation. In the cross-sectional study, all subjects simultaneously underwent 3.0T magnetic resonance three-dimensional liquid inversion recovery

sequence and high-resolution T_1 weighted imaging scan. The Wisconsin White Matter Hyperintensities Segmentation Toolbox (W2MHS) was used to automatically mark and extract the volume of the white matter hyperintensity. **Results** The average error distances of egocentric virtual ($P=0.002$) and allocentric virtual ($P=0.039$) of MCI patients are greater than that of the control group, but the average error distance of mixed (allocentric-egocentric virtual) navigation had no statistic difference between two groups ($P=0.070$). The volume of the whole white matter hyperintensity, periventricular white matter hyperintensity, and deep white matter hyperintensity showed no significant differences between two groups (all $P>0.05$). Partial correlation analysis showed that after controlling for age, gender, education level and whole brain volume, the average error distance of mixed (allocentric-egocentric virtual) navigation in MCI patients was positively correlated to the volume of the whole white matter hyperintensity, deep white matter intensity, and periventricular white matter hyperintensity ($r=0.469, 0.434, 0.512$, all $P<0.05$). The average error distance of allocentric virtual navigation is positively correlated with the volume of periventricular white matter hyperintensity ($r=0.403, P=0.033$). There is no correlation between the average error distance of egocentric virtual navigation and the hyperintensity of white matter. **Conclusions** The spatial navigation ability of patients with MCI is related to white matter lesions, which is of great significance for further research on the potential biological mechanisms affecting human spatial navigation ability.

【Key words】 Cognition disorders; Spatial navigation performance; White matter lesions

Fund program: National Natural Science Foundation of China in aging project (91649116); National Natural Science Foundation of China (81720108022, 81571040); "13th Five-Year" health promotion project of Jiangsu province key medical personnel (B. Z. 2016-2020); Social Development Project of Science and Technology Project in Jiangsu Province (BE2016605, BE201707)

DOI:10.3760/cma.j.cn 112137-20200325-00895

空间导航是指人们在不同地点移动时,运用自身及环境线索选择、确定并执行导航路线的一种能力,包括执行功能、计划、注意、空间记忆、路线学习、方位等^[1],其中最为重要的是自我参照和环境参照导航^[2]。阿尔茨海默症(AD)患者,甚至是其临床前期状态即轻度认知障碍(MCI)时,空间导航能力就出现明显受损。50%~89%的AD患者出现在熟悉环境中迷路,25%的MCI患者也表现出在陌生环境中失去方向感^[3]。目前的研究认为右侧海马、尾状核和楔前叶体积与路径整合导航能力和空间记忆力有关^[4,5],但白质相关病变对空间导航影响的研究较少。脑白质高信号是脑小血管病的一种表现,与认知障碍密切相关^[6],主要表现为执行功能下降。空间导航能力是一种复杂的认知功能,与皮层下功能有关,研究表明执行功能与空间导航能力表现有关^[7],然而关于空间导航损害的脑白质微结构基础研究较少,因此探究空间导航能力减退相关的脑白质病变从而指导临床进行痴呆的早期诊疗尤为重要。

对象与方法

一、研究对象

1. 纳入标准: MCI 的诊断参照 Petersen^[8] 的标准: (1) 主诉记忆障碍且有知情者证实; (2) 有记忆

损害的客观证据; (3) 总体认知功能呈轻度异常: 简易智能状态检查量表(MMSE)评分 25~26 分, 蒙特利尔认知评价量表(MoCA) 19~25 分; (4) 日常生活活动能力(ADL)正常。

2. 排除标准: 严重抑郁症、精神分裂症等精神疾病患者; 既往有脑肿瘤、脑血管病史、癫痫患者; 有磁共振成像(MRI)禁忌的患者。

3. 患者: 采用横断面研究, 收集 2015 年 1 月至 2018 年 2 月南京大学医学院附属鼓楼医院神经内科和老年科就诊的 MCI 患者 32 例(其中男 16 例, 女 16 例)。28 名认知正常的健康对照者(NC)来自同期门诊(其中男 19 名, 女 9 名), 性别、年龄、受教育程度与 MCI 组匹配, 无认知功能障碍, 无痴呆家族史。入组的所有被试 MRI 检查除脑萎缩和三维液体反转恢复序列(3D FLAIR)显示不同程度脑白质高信号外, 无其他异常改变。本研究经南京大学医学院附属鼓楼医院道德伦理委员会审核批准(2016-065-01), 所有受试者或其家属均知情同意并签署知情同意书。

二、方法

1. 空间导航能力测试: 采用计算机空间导航障碍测试系统(AMUNET, 奥地利 NeuroScios GmbH 公司)进行空间导航能力测试。该测试系统基于人类水迷宫试验, 使用计算机模拟空间导航评价空间导航能力。测试内容包括自我按照导航、环境参照导

航。测试方法为隐藏目标测验,如图 1 所示^[9],要求受试者在计算机虚拟环境中寻找到隐藏的目标(通过鼠标在计算机屏幕上定位),分为 3 项子任务,即混合(自我和环境)参考系、自我参考系、环境参考系,每项子任务包括 8 项试验以评价受试者学习能力,计算机自动生成学习曲线,记录每项试验中鼠标停留位置与真实目标位置之间的误差距离,每项子任务取 8 次试验的平均值作为空间导航能力评分。误差距离越大,提示受试者偏离真实目标位置的距离较大,表明空间导航能力越差。

2. MRI: 使用荷兰 Philips Achieva 3.0T TX MR 扫描仪,8 通道头线圈采集数据。所有受试者均先行常规 MRI 检查[三维 T₁ 加权成像(3D T₁WI), T₂ 加权成像(T₂WI), 弥散加权成像(DWI)]以除外神经系统疾病。3D T₁WI 扫描参数:重复时间(TR) 9.80 ms、回波时间(TE) 4.60 ms,体素大小(voxel) 1 mm×1 mm×1 mm,视野(FOV) 256 mm×256 mm,层厚 1 mm、扫描时间 7 min 18 s,共扫描 192 层。3D FLAIR 扫描参数如下:重复时间(TR)/回波时间(TE) = 4 500 / 339 ms;视野(FOV) 为 247 mm² × 190 mm²,体素大小为 0.95 mm×0.95 mm×0.95 mm,扫描时间 5 min 15 s,共扫描 200 层。

3. 脑白质高信号体积定量: W2MHS (<http://www.nitrc.org/projects/w2mhs>) 软件是由威斯康辛州阿尔茨海默研究中心开发的白质高信号分割工具包^[10],是一款基于 MATLAB 与 SPM 的开源工具包,包含 3 个模块:(1)预处理模块:首先将 3D T₁WI 与 3D FLAIR 数据配准到标准空间,并基于 SPM12 提取白质、灰质、脑脊液的部分容积估计值;(2)分割模块:采用基于随机森林和支持向量机构的分类器来检测白质病变的分布;(3)定量模块:计算白质病变所占有的体素数量,然后乘以 FLAIR 图像的体素分辨率即可得到白质高信号体积(mm³),最终得到侧脑室旁白质高信号体积、深部脑白质高信号体积和全脑白质高信号体积。

4. 统计学方法:应用 SPSS 21.0 软件进行数据

处理与分析。年龄、教育程度、MMSE 评分、MoCA 评分、空间导航平均误差距离和脑白质高信号体积符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;采用独立样本 *t* 检验进行两组间比较;采用率和频数描述性别等定性资料。空间导航能力与脑白质高信号体积的相关性采用 Pearson 相关分析。双侧检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

结 果

一、被试基本信息比较

MCI 组 32 例,年龄(66±11)岁,健康对照组 28 名,年龄(70±11)岁。年龄、性别及教育程度组间差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。MCI 组及正常对照组间的 MMSE 评分和 MoCA 评分差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组被试的基本信息详见表 1。

表 1 MCI 组及对照组两组被试基本情况

项目	NC (n=28)	MCI (n=32)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	70±11	66±11	1.315	0.194
性别(男/女)	19/9	16/16	1.927	0.196
教育程度(年, $\bar{x} \pm s$)	18±4	13±3	1.378	0.173
MMSE 评分($\bar{x} \pm s$)	28.9±1.0	26.0±0.7	6.442	<0.001
MoCA 评分($\bar{x} \pm s$)	27.4±2.4	21.8±2.1	9.677	<0.001

注:NC 为健康对照, MCI 为轻度认知障碍; MMSE 为简易智力状态检查量表, MoCA 为蒙特利尔认知评估量表

二、空间导航能力与脑白质高信号体积的组间比较

MCI 患者自我参照导航、环境参照导航的平均误差距离均大于对照组(均 $P<0.05$),表明 MCI 患者存在空间导航能力障碍,而混合(环境参照和自我参照)导航的平均误差距离与正常对照组差异无统计学意义($P=0.070$)。两组被试的全脑白质高信号体积、侧脑室旁白质高信号体积、深部白质高信号体积以及全脑体积差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)(表 2)。

三、空间导航能力与脑白质高信号体积的相关性分析

偏相关分析显示控制年龄、性别、教育程度以及全脑容积后, MCI 患者混合(环境参照和自我参照)导航的平均误差距离与全脑白质高信号体积、深部白质高信号体积及侧脑室旁白质高信号体积正相关(*r* 值

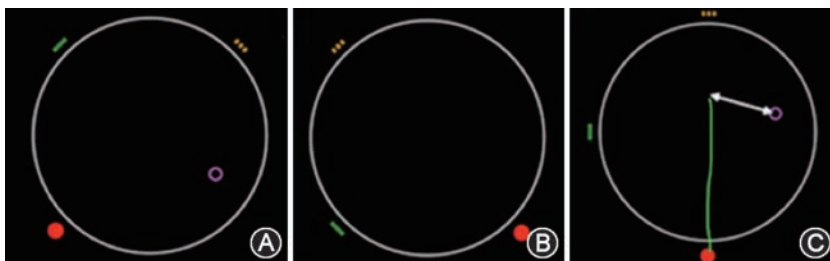


图 1 计算机模拟空间导航能力测试的示意图

表2 MCI组及对照组被试空间导航及脑白质高信号体积比较($\bar{x} \pm s$)

项目	NC (n=28)	MCI (n=32)	t值	P值
环境+自我参照导航(像素)	7.9±1.1	8.3±1.0	-1.864	0.070
自我参照导航(像素)	4.9±1.5	5.1±1.1	-3.186	0.002
环境参照导航(像素)	13±8	19±7	-2.112	0.039
全脑白质高信号体积 (mm ³ ×10 ³)	39±4	35±4	0.385	0.702
侧脑室旁白质高信号体积 (mm ³ ×10 ³)	14.0±9.2	13.5±1.1	0.194	0.847
深部白质高信号体积 (mm ³ ×10 ³)	25±3	22±3	0.423	0.674
全脑容积 (mm ³ ×10 ³)	1 404±167	1 472±191	-1.469	0.147

注:NC为健康对照,MCI为轻度认知障碍

分别为0.469、0.434、0.512,均 $P<0.05$),环境参照导航的平均误差距离与侧脑室旁白质高信号体积正相关($r=0.403, P=0.033$),自我参照导航平均误差距离与脑白质高信号体积无相关性(表3及图2)。正常对照组中,脑白质高信号体积与空间导航能力的相关性无统计学意义(表4)。

讨 论

本研究发现MCI患者自我参照导航、环境参照导航均出现不同程度受损。自我参照系导航是以自身位置信息解码空间信息来保持移动时的方向感,其结构基础主要位于顶叶皮层、纹状体和尾状核^[5],而环境参照系导航则依赖于认知地图,要求人以探索性的视角记忆并分析环境信息,包括地标的位置、起点与目标的距离与方向等,海马、海马旁回和内嗅皮层等主要负责其功能^[11]。而在AD的病理进程中,内嗅皮层和海马是首先出现A β 沉积

与tau蛋白表达的位置^[12],这些脑区的病变可能造成边缘系统与大脑高级皮层的失连接,从而出现空间导航受损的表现。

有研究认为脑白质病变与认知功能障碍有关,而且随着病变严重程度的增加,认知功能下降越严重^[13]。同时脑白质病变导致的认知障碍主要表现为执行功能下降、信息处理速度减慢^[14]。执行功能障碍可能是由于额叶-皮层下环路破坏所致,同时海马背侧区有少数特定的神经元直接投射到内侧前额叶皮层的边缘下区和前区^[15],脑白质病变可能引起这些神经环路的破坏,从而引起混合(环境参照和自我参照)导航能力的减退。人类空间导航网络是涉及枕叶-顶叶-额叶-颞叶等广泛的脑区活动。与深部脑白质病变相比较, Kim等^[16]认为侧脑室旁的脑白质病变对患者信息处理速度、执行功能等影响更大,而且一般脑室周围脑白质病变范围以及病灶的体积比深部白质病变范围更广,可以引起更广的认知域损害。本研究也发现了侧脑室旁白质高信号病变越严重,环境参照导航能力损害越大。

本研究也存在不足之处,首先,研究的样本量偏小,后续将会进一步收集被试,对研究结果的稳定性进行验证;其次,本研究针对脑白质病变分别进行了侧脑室旁和深部白质病变的体积测量,后续计划进一步对病变进行精细化分割,如对额叶、顶叶、颞叶等部位的脑白质病变分别进行测量,后续研究将会进一步完善。综上所述,本研究探索了MCI患者空间导航能力与脑白质病变的相关性,发现全脑白质病变越严重,混合导航能力越差,侧脑室旁白质病变越重,环境导航能力越差,这对进一步理解空间导航障碍的神经机制具有重要意义。

表3 轻度认知障碍患者空间导航能力与脑白质高信号体积的相关性

项目	全脑白质高信号体积		深部白质高信号体积		侧脑室旁白质高信号体积	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
环境+自我参照导航	0.469	0.012	0.434	0.021	0.512	0.005
自我参照导航	0.088	0.654	0.074	0.710	0.172	0.381
环境参照导航	0.270	0.165	0.246	0.207	0.403	0.033

表4 健康对照组空间导航能力与脑白质高信号体积的相关性

项目	全脑白质高信号体积		深部白质高信号体积		侧脑室旁白质高信号体积	
	r值	P值	r值	P值	r值	P值
环境+自我参照导航	0.061	0.777	0.047	0.828	0.085	0.694
自我参照导航	-0.288	0.172	-0.312	0.138	-0.170	0.427
环境参照导航	0.067	0.756	0.034	0.875	0.138	0.521

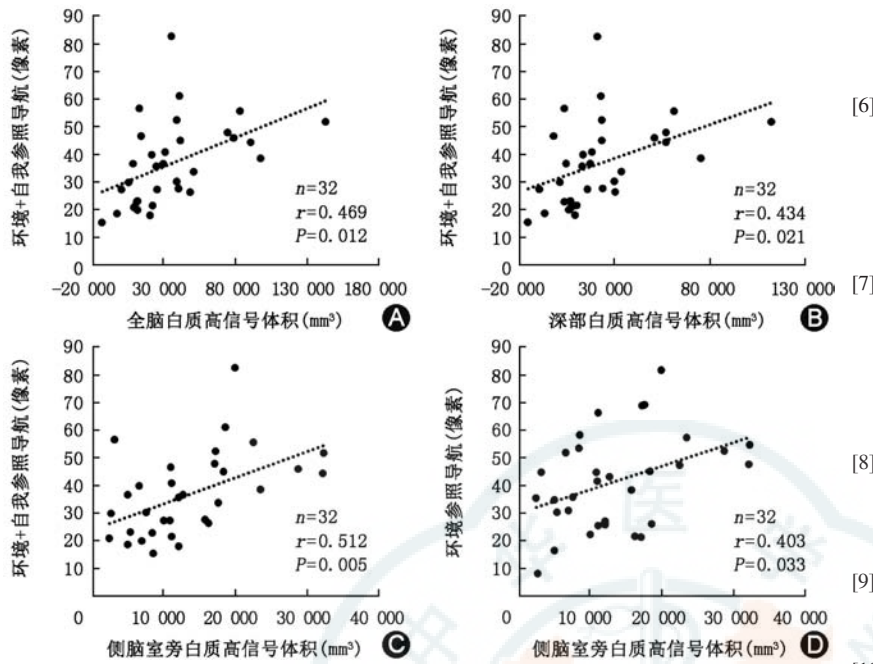


图2 轻度认知功能障碍患者空间导航能力与脑白质高信号体积的偏相关分析 A:混合(环境参照和自我参照)导航平均误差距离与全脑白质高信号体积正相关;B:混合(环境参照和自我参照)导航平均误差距离与深部白质高信号体积正相关;C:混合(环境参照和自我参照)导航平均误差距离与侧脑室旁白质高信号体积正相关;D:环境参照导航平均误差距离与侧脑室旁白质高信号体积正相关。偏相关分析的 r 和 P 值为控制年龄、性别、教育程度以及全脑容积后, $P<0.05$ 为差异有统计学意义

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

[1] Lithfous S, Dufour A, Després O. Spatial navigation in normal aging and the prodromal stage of Alzheimer's disease: insights from imaging and behavioral studies[J]. Ageing Res Rev, 2013, 12(1):201-213. DOI: 10.1016/j.arr.2012.04.007.

[2] Nedelska Z, Andel R, Laczó J, et al. Spatial navigation impairment is proportional to right hippocampal volume[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2012, 109(7): 2590-2594. DOI: 10.1073/pnas.1121588109.

[3] Pai MC, Jacobs WJ. Topographical disorientation in community-residing patients with Alzheimer's disease[J]. Int J Geriatr Psychiatry, 2004, 19(3): 250-255. DOI: 10.1002 / gps.1081.

[4] Wegman J, Fonteijn HM, van Ekert J, et al. Gray and white matter correlates of navigational ability in humans[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(6): 2561-2572. DOI: 10.1002 / hbm.22349.

[5] Weniger G, Ruhleder M, Lange C, et al. Egocentric and allocentric memory as assessed by virtual reality in individuals with amnesic mild cognitive impairment[J].

Neuropsychologia, 2011, 49(3): 518-527. DOI: 10.1016 / j. neuropsychologia.2010.12.031.

[6] van den Berg E, Geerlings MI, Biessels GJ, et al. White matter hyperintensities and cognition in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a domain-specific meta-analysis[J]. J Alzheimers Dis, 2018, 63(2):515-527. DOI: 10.3233/JAD-170573.

[7] Korthauer LE, Nowak NT, Frahmnd M, et al. Cognitive correlates of spatial navigation: associations between executive functioning and the virtual Morris Water Task[J]. Behav Brain Res, 2017, 317: 470-478. DOI: 10.1016/j.bbr.2016.10.007.

[8] Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity[J]. J Intern Med, 2004, 256(3): 183-194. DOI: 10.1111 / j.1365-2796.2004.01388.x.

[9] 武文博, 刘任远, 周飞, 等. 中国人群不同认知状态下空间导航能力的初步研究[J]. 中国临床神经科学, 2015, (3):316-320.

[10] Ithapu V, Singh V, Lindner C, et al. Extracting and summarizing white matter hyperintensities using supervised segmentation methods in Alzheimer's disease risk and aging studies[J]. Hum Brain Mapp, 2014, 35(8): 4219-4235. DOI: 10.1002/hbm.22472.

[11] Doeller CF, Barry C, Burgess N. Evidence for grid cells in a human memory network[J]. Nature, 2010, 463(7281):657-661. DOI: 10.1038/nature08704.

[12] Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes[J]. Acta Neuropathol, 1991, 82(4): 239-259. DOI: 10.1007/BF00308809.

[13] Sugimoto T, Ono R, Kimura A, et al. Cross-sectional association between cognitive frailty and white matter hyperintensity among memory clinic patients[J]. J Alzheimers Dis, 2019, 72(2):605-612. DOI: 10.3233/JAD-190622.

[14] Bolandzadeh N, Davis JC, Tam R, et al. The association between cognitive function and white matter lesion location in older adults: a systematic review[J]. BMC Neurol, 2012, 12: 126. DOI: 10.1186/1471-2377-12-126.

[15] O'Sullivan M, Jones DK, Summers PE, et al. Evidence for cortical "disconnection" as a mechanism of age-related cognitive decline[J]. Neurology, 2001, 57(4): 632-638. DOI: 10.1212/wnl.57.4.632.

[16] Kim JH, Hwang KJ, Kim JH, et al. Regional white matter hyperintensities in normal aging, single domain amnesic mild cognitive impairment, and mild Alzheimer's disease[J]. J Clin Neurosci, 2011, 18(8): 1101-1106. DOI: 10.1016 / j. joen.2011.01.008.

(收稿日期:2020-03-25)

(本文编辑:李君)