

· 中枢神经与头部颈影像学 · 复发好转型多发性硬化表现正常脑白质 DTI 研究

于春水, 李坤成, 林富春, 蒋田仔, 秦文

【摘要】 目的:利用扩散张量成像(DTI)直方图分析,明确复发好转型多发性硬化(RRMS)患者表现正常脑白质(NAWM)的异常改变及 DTI 直方图指标与扩展残疾状态(EDSS)评分的相关性。**方法:**对 29 例 RRMS 患者和 35 例健康志愿者行常规 MRI 和 DTI 检查,分割提取 NAWM 后,绘制出 NAWM 的平均扩散率(MD)和部分各向异性(FA)直方图,并对其进行分析。**结果:**与健康志愿者比较,RRMS 患者 NAWM 平均 MD 直方图右移、峰高降低;平均 FA 直方图左移、峰高增高。RRMS 患者 NAWM 的平均 MD、MD 直方图峰位置和 FA 直方图峰高明显著高于健康志愿者($P<0.001$),而 MD 直方图峰高和平均 FA 明显低于健康志愿者($P<0.001$)。在 RRMS 患者,所有 NAWM 的 MD 和 FA 直方图指标与 EDSS 评分均无相关性。**结论:**RRMS 患者 NAWM 内存在明显扩散异常。

【关键词】 多发性硬化; 磁共振成像; 扩散张量成像

【中图分类号】 R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2005)12-1039-04

Diffusion Tensor Imaging of the Normal-appearing White Matter in Relapsing-remitting Multiple Sclerosis YU Chun-shui, LI Kun-cheng, LIN Fu-chun, et al. Department of Radiology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, P. R. China

【Abstract】 Objective: To detect the abnormal changes in the normal-appearing white matter (NAWM) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RPMS) by using diffusion tensor imaging (DTI) histogram analysis and to determine the correlations between DTI histogram measures and expanded disability status scale (EDSS) scores. **Methods:** Conventional and DTI scans were performed in 29 patients with RRMS and 35 controls. After segmentation of the NAWM, the mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) histograms of the NAWM were created and analyzed. **Results:** Compared with those of control subjects, the average MD histogram of the NAWM in RRMS patients shifted to the right with a lower peak height, while the average FA histogram of them shifted to the left with a higher peak height. The average MD, MD histogram peak location and FA histogram peak height were significantly higher than those of subjects in control group ($P<0.001$), while the MD histogram peak height and the average FA were significantly lower than those of control group ($P<0.001$). None of the MD and FA histogram measures of the NAWM of RRMS patients was correlated with EDSS scores. **Conclusion:** Patients with RRMS had overt abnormal diffusion in the NAWM.

【Key words】 Multiple sclerosis; Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统最常见的脱髓鞘疾病,是中青年非外伤性致残最常见原因之一,可分为复发好转型(relapsing-remitting MS, RRMS)、原发进展型和继发进展型,其中 RRMS 约占 80%以上^[1]。目前,国内多采用常规 MRI 研究 MS^[2-3],虽然其对 MS 病灶敏感,但缺乏特异性^[4]。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可测量组织内水分子的随机运动,进而提供脑组织微观结构变化的信息。有学者^[5]发现 MS 患者除病灶处存在扩散异常外,表现正常脑白质(normal-appearing white matter, NAWM)也存在扩散异常。本文采用能

反映 NAWM 整体受累情况的 DTI 直方图分析,研究 RRMS 患者 NAWM 的异常改变及 DTI 直方图指标与扩展残疾状态(expanded disability status scale, EDSS)评分的相关性。

材料与方法

搜集 RRMS 患者 29 例,男 10 例,女 19 例,年龄 18~55 岁,平均 32.5 岁,平均病程 5 年(1~20 年),平均 EDSS 评分 2.9 分(1~5 分)。根据 Lublin 等^[6]提出的诊断标准,所有 29 例 MS 患者均符合 RRMS。对照组为 35 例健康志愿者,男 14 例,女 21 例,年龄 23~35 岁,平均 26.3 岁,均无神经系统疾病病史,且神经系统未见异常。

使用 1.5T MR 扫描仪(Siemens Sonata)采集数据。扫描参数:所有序列均采用相同的层位置,层数为

作者单位: 100053 北京,首都医科大学宣武医院放射科(于春水、李坤成、秦文); 100080 北京,中国科学院自动化研究所模式识别国家重点实验室(林富春、蒋田仔)
作者简介:于春水(1970—),男,天津市人,副主任医师,主要从事神经影像学研究工作。

30 层,层厚 4 mm,层间隔 0.4 mm,视野 240 mm × 210 mm。①T₁WI:TR 650 ms,TE 6 ms,3 次信号平均,矩阵 256 × 224;②FSE T₂WI:TR 5500 ms,TE 94 ms,3 次信号平均,矩阵 256 × 224,回波链长度 11;③DTI:TR 5000 ms,TE 100 ms,10 次信号平均,矩阵 256 × 224,共采集 7 组图像,其中 6 组图像施加非共线扩散敏感梯度($b=1000 \text{ s/mm}^2$),1 组图像不使用扩散敏感梯度。

扩散张量计算公式如下^[7]:

$$S_i = S_0 \exp(-bg_i^T Dg_i) \quad (i=1, \dots, 6) \quad ①$$

S_i 为测到的信号强度, S_0 为 T₂WI 信号强度, g_i 为扩散敏感梯度, D 为 3 × 3 扩散张量。扩散张量的估计使用最小平方法,对数据进行线性拟合^[7]。平均扩散率(mean diffusivity, MD)和部分各向异性(fractional anisotropy, FA)的计算公式为^[8]:

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad ②$$

$$FA = \sqrt{\frac{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_1 - \lambda_3)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2}{2(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)^2}} \quad ③$$

$\lambda_i (i=1, 2, 3)$ 为扩散张量 D 的本征值。然后,使用 SPM₂ 软件包,采用标准化方法,将 DTI T₂WI 与常规 T₂WI 配准,使用相同的转换参数配准 MD 和 FA 图像。

采用 MRICro 提供的半自动分割技术,从 T₂WI 中去除含有脑外组织的体素。然后相应的体素也从 T₁WI、MD 和 FA 图像中去除。由 1 位有经验的放射科医生,使用 MRICro 图像处理软件,从 T₂WI 上辨认并提取病灶,同时测量 T₂WI 病灶体积。然后,从 T₁WI 中去除病灶。根据 T₁WI,使用多上下文模糊聚类的方法^[9],将脑组织自动分割为灰质、白质和脑脊液,由此可得到所有受试者的 NAWM 模板。然后将 NAWM 模板叠加到 MD 和 FA 图像上,从而得到 NAWM 的 MD 和 FA 图像。根据 MD 和 FA 值的范围,脑内体素被分为大小不等的 1000 份,据此绘制出 NAWM 的 MD 和 FA 直方图。为了补偿脑体积大小的变异,用每份中体素个数除以统计体素总数对其进行标准化。从这些直方图中可以提取出下列指标:平均值、直方图峰高和峰位置。

统计方法:RRMS 患者与健康志愿者之间 NAWM 的 MD 和 FA 直方图指标的比较,采用独立样本 t 检验, $P < 0.01$ 被认为差异有极显著性意义。Spearman 等级相关分析用于评价 RRMS 患者 NAWM 的 MD 和 FA 直方图指标与 EDSS 评分的相关性, $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。

结 果

多上下文模糊聚类分割方法可较为准确地将 RRMS 患者和健康志愿者的 NAWM 分割出来,并获得 NAWM 的 MD 和 FA 图像(图 1)。RRMS 患者平均 T₂WI 病灶体积为 $(16.0 \pm 17.7) \text{ ml}$ 。RRMS 患者的 NAWM 的平均 MD 和 FA 直方图形态与健康志愿者明显不同。与健康志愿者比较,RRMS 患者 NAWM 平均 MD 直方图明显右移,且峰高降低(图 2);NAWM 平均 FA 直方图左移,且峰高增高(图 3)。RRMS 患者 NAWM 的平均 MD、MD 直方图峰位置和 FA 直方图峰高明显高于健康志愿者,而 MD 直方图峰高和平均 FA 明显低于健康志愿者(表 1)。在

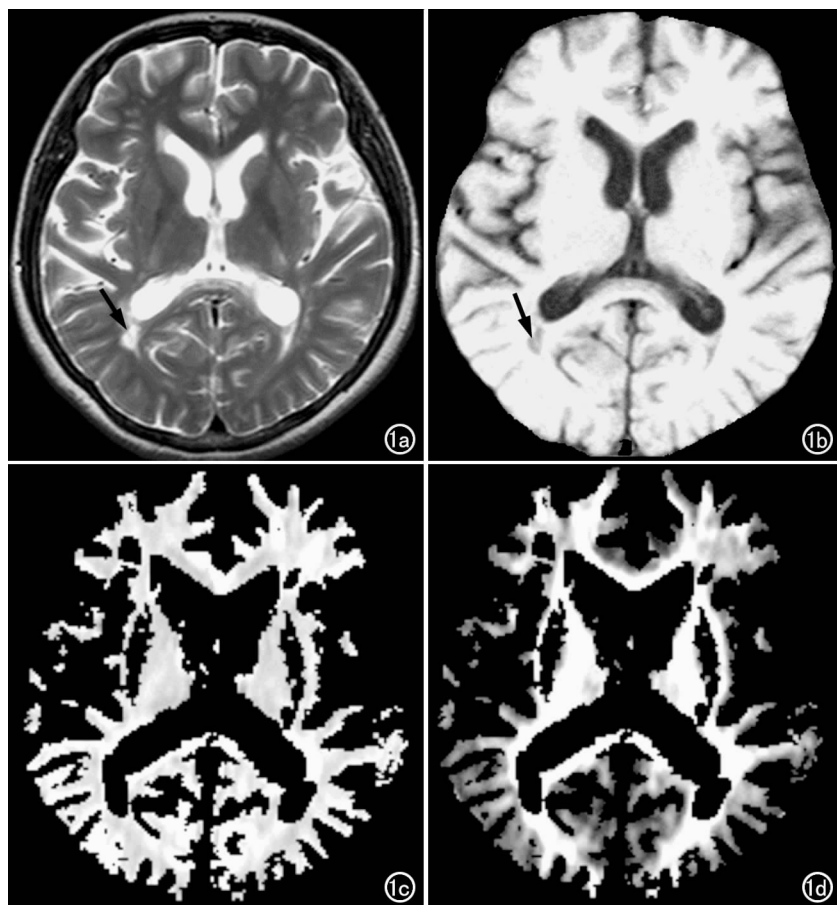
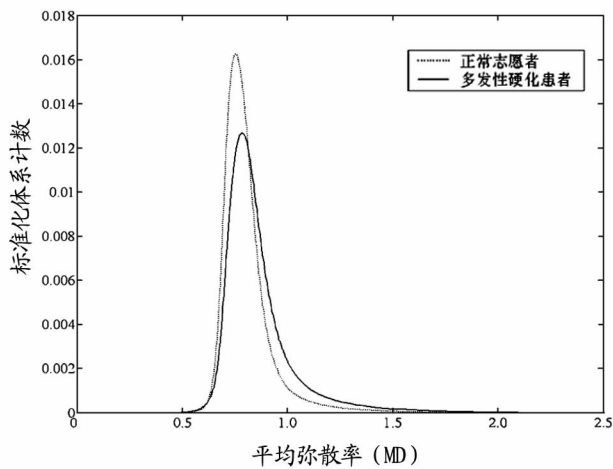
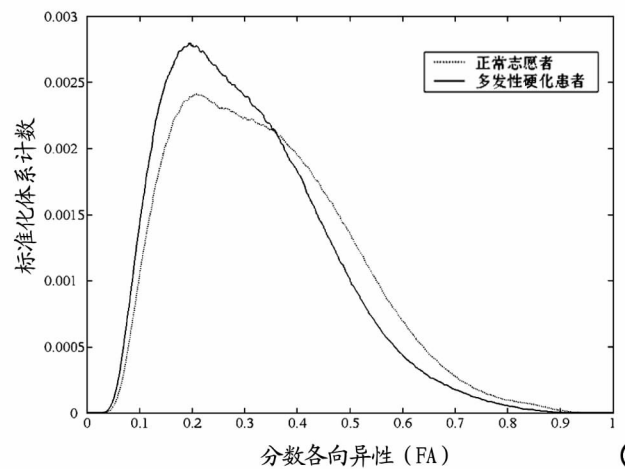


图 1 RRMS。a) T₂WI 显示双侧侧脑室周围高信号病灶(箭); b) T₁WI 示病灶呈低信号(箭); c) NAWM 的 MD 图,显示 NAWM 被准确分割出来; d) NAWM 的 FA 图。



②



③

图 2 NAWM 的平均 MD 直方图与健康志愿者的直方图比较,可见 RRMS 患者的曲线(实线)明显右移,峰高降低。

图 3 NAWM 的平均 FA 直方图与健康志愿者的直方图比较,可见 RRMS 患者曲线(实线)明显左移,峰高增加。

表 1 RRMS 患者和健康志愿者 NAWM 的 DTI 直方图指标及与 EDSS 评分的相关性

各项指标	健康志愿者	RRMS 患者	t 检验		相关性	
			t 值	P 值	r 值	P 值
平均 MD($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.81 ± 0.02	0.87 ± 0.04	-7.240	<0.001	0.198	0.303
MD 峰高(‰)	16.79 ± 1.39	13.51 ± 2.17	7.307	<0.001	-0.309	0.103
MD 峰位置($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.75 ± 0.02	0.79 ± 0.04	-5.554	<0.001	0.044	0.821
平均 FA	0.34 ± 0.01	0.31 ± 0.03	6.989	<0.001	-0.034	0.859
FA 峰高(‰)	2.55 ± 0.19	2.98 ± 0.46	-4.929	<0.001	-0.074	0.704
FA 峰位置	0.24 ± 0.06	0.21 ± 0.05	2.279	0.026	0.127	0.511

RRMS 患者,所有 NAWM 的 MD 和 FA 直方图指标与 EDSS 评分均无相关性(表 1)。

讨 论

RRMS 是 MS 中最常见的临床类型,表现为复发与好转不断交替的临床过程。扩散成像包括扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)和扩散张量成像(DTI),可反映组织内水分子的运动状态。由于水分子的扩散受细胞膜和细胞器等组织微观结构的限制,故生物组织的扩散系数低于自由水,又称为表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)。通过 DWI 即可获得 ADC 信息,它主要反映了水分子的平均扩散速度。但是,该指标测量的是沿着 3 个相互垂直的扩散敏感梯度方向上水分子扩散速度的平均值,故 ADC 因扩散敏感梯度方向的不同而改变。由于组织(尤其是脑组织)内髓鞘和细胞结构的存在,使得其内水分子的扩散速度因方向而异,这种现象被称为各向异性。扩散张量可全面反映水分子的运动特征(同

时包含扩散速度和扩散方向的信息),根据 DTI 数据可推导出 2 个不随参考框架而变化的指标:①平均扩散率(MD),是度量水分子的平均运动速度,与水分子运动方向及扩散敏感梯度方向无关,受细胞大小和完整性的影响^[7];②部分各向异性(FA),是反映水分子运动方向性的指标,反映纤维束内细胞结构排列的一致性和这些结构的完整性^[8]。近年来,基于 DTI 技术开发出了扩散张量纤维束成像技术,可活体显示脑白质纤维束^[10]。

在 MS 患者,DTI 可提供常规 MRI 无法显示的细微异常改变。较早的研究多是用感兴趣区分析的方法研究 MS,并提出 MS 病灶的 ADC 和 MD 高于、而 FA 低于 NAWM,而 MS 患者 NAWM 的 ADC 和 MD 高于、而 FA 低于健康志愿者的脑白质^[11,12]。但是,感兴趣区分析耗时、具有操作者依赖性、易受部分容积效应的影响且不能全面评价 NAWM 的隐匿性损害,而 DTI 直方图分析可更全面评价 NAWM 的扩散异常^[13,14]。

本文显示 RRMS 患者的 NAWM 的平均 MD 和 FA 直方图形态明显不同于健康志愿者。与健康志愿者比较,RRMS 患者 NAWM 平均 MD 直方图明显右移,提示该区域存在常规 MRI 无法显示的损伤;MD 直方图峰高降低,提示具有正常扩散值的脑白质体素减少,进而间接提示 NAWM 内存在隐匿性损伤。RRMS 患者 NAWM 平均 FA 直方图左移,且峰高增高,提示 RRMS 患者 NAWM 中 FA 值较高的体素数量明显减少,也就是说高度各向异性区域的脑白质内存在隐匿性损伤。RRMS 患者 NAWM 的 DTI 直方图指标与 EDSS 评分的相关性研究,表明在 RRMS 患者,NAWM 的所有 DTI 直方图指标与 EDSS 评分均无相关性。这可能与 NAWM 的 DTI 直方图指标未将脑、视神经和脊髓内病灶包括在内有关,而这些病灶对患者的神经功能障碍可能存在较大影响。

参考文献:

- [1] 于春水,李坤成. MRI 技术在多发性硬化中的应用进展[J]. 临床放射学杂志,2003,22(12):1067-1070.
- [2] 姚凤清,李家德,李晓东,等. 多发性硬化的脑 CT、MRI 表现与临床对照分析[J]. 医学影像学杂志,2003,13(12):960-961.
- [3] 王立非,刘士立,宋军宏,等. 多发性硬化的临床与 MRI 分析(附 50 例报告)[J]. 中国医学影像技术,1998,14(11):805-808.
- [4] Miki Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Longitudinal Analysis of MR Images Lack of Correlation between Changes in T₂ Lesion Volume and Clinical Findings [J]. Radiology, 1999, 213(2):395-399.
- [5] Guo AC, Macfall JR, Provenzale JM. Multiple Sclerosis: Diffusion Tensor MR Imaging for Evaluation of Normal-Appearing White

- Matter [J]. Radiology, 2002, 222(3):729-736.
- [6] Lublin FD, Reingold SC. Defining the Clinical Course of Multiple Sclerosis: Results of an International Survey[J]. Neurology, 1996, 46(4):907-911.
- [7] Bassar PJ, Mattiello J, le Bihan D. Estimation of the Effective Self-diffusion Tensor from the NMR Spin-echo[J]. J Magn Reson B, 1994, 103(3):247-254.
- [8] Bassar PJ, Pierpaoli C. Microstructural and Physiological Features of Tissues Elucidated by Quantitative-diffusion-tensor MRI[J]. J Magn Reson B, 1996, 111(3):209-219.
- [9] Zhu C, Jiang T. Multicontext Fuzzy Clustering for Separation of Brain Tissues in Magnetic Resonance Images[J]. Neuroimage, 2003, 18(3):685-696.
- [10] 于春水,李坤成,李永忠,等. 人脑联合纤维的扩散张量纤维束成像初步研究[J]. 放射学实践,2004,19(9):623-626.
- [11] Werring DJ, Clark CA, Barker GJ, et al. Diffusion Tensor Imaging of Lesions and Normal-Appearing White Matter in Multiple Sclerosis[J]. Neurology, 1999, 52(8):1626-1632.
- [12] Ciccirelli O, Werring DJ, Wheeler-Kingshott CA, et al. Investigation of MS Normal-Appearing Brain Using Diffusion Tensor MRI with Clinical Correlations[J]. Neurology, 2001, 56(7):926-933.
- [13] Rashid W, Hadjiprocopis A, Griffin CM, et al. Diffusion Tensor Imaging of Early Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis with Histogram Analysis Using Automated Segmentation and Brain Volume Correction[J]. Mult Scler, 2004, 10(1):9-15.
- [14] Rovaris M, Bozzali M, Iannucci G, et al. Assessment of Normal-appearing White and Gray Matter in Patients with Primary Progressive Multiple Sclerosis: a Diffusion-Tensor Magnetic Resonance Imaging Study [J]. Arch Neurol, 2002, 59(9):1406-1412.

(收稿日期:2005-05-11 修回日期:2005-08-04)

欢迎订阅 2006 年《放射学实践》

《放射学实践》是由国家教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,与德国合办的全国性影像学学术期刊,由国内著名影像专家郭俊洲教授担任主编,至今创刊已 20 周年。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向,关注国内外影像医学的新进展、新动态,全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果,受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库统计源期刊,在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中,被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊。

主要栏目:论著、继续教育园地、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、影像技术学、外刊摘要、学术动态、读片追踪、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊,112 页,每册 8 元,全年定价 96 元。

国内统一刊号:ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R 邮政代号:38-122

电话:(027)83662875 传真:(027)83662887 E-mail:radio@tjh. tjmu. edu. cn

编辑部地址:430030 武汉市解放大道 1095 号 同济医院《放射学实践》编辑部