

NODDI 在脑胶质瘤分级中的初步探讨

王婧妍, 初建平, 赵静, 李欣蓓, 王玉亮, 严序

【摘要】 目的:回顾性探讨神经突起方向离散度与密度成像(NODDI)参数对胶质瘤分级的诊断价值。**方法:**高、低级别胶质瘤共 29 例,男 18 例、女 11 例,平均年龄 45 岁,其中高级别胶质瘤 16 例,低级别胶质瘤 13 例。患者术前行常规 MRI 及高级扩散扫描,经后处理软件得到神经突内体积分数图(ficvf)和神经突方向离散度图(ODI),分别测量肿瘤实质区(TP)、瘤周水肿区域(PT)和对侧正常参照区域的 $\text{ficvf}_{\text{mean}}$ 、 $\text{ficvf}_{\text{min}}$ 、 $\text{ficvf}_{\text{max}}$ 、 ODI_{mean} 、 ODI_{min} 和 ODI_{max} 值,并通过受试者工作特征(ROC)曲线进行比较分析。**结果:**低级别胶质瘤和高级别胶质瘤肿瘤实质区 ficvf 各参数值均较正常对照区低,差异有统计学意义($P < 0.05$);高级别胶质瘤肿瘤实质区 ficvf、ODI 值均比低级别胶质瘤肿瘤实质区要高,差异有统计学意义($P < 0.05$);高级别胶质瘤瘤周水肿区个别 ficvf、ODI 值比低级别胶质瘤肿瘤实质区要低,差异无统计学意义($P > 0.05$);独立参数肿瘤实质区 ficvf、ODI 的 ROC 曲线下面积(AUC)均大于 0.5 ($P < 0.05$),其中肿瘤实质区 $\text{ficvf}_{\text{mean}}$ 、 $\text{ficvf}_{\text{max}}$ 值的 AUC 均为 0.81。**结论:**NODDI 参数 ficvf、ODI 能鉴别高低级别胶质瘤,其中 ficvf 值效果更优。

【关键词】 磁共振成像;神经突起方向离散度与密度成像;胶质瘤;术前分级

【中图分类号】 R445.2;R739.41 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)07-0664-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.07.002

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Preliminary study on NODDI in cerebral glioma staging WANG Jing-yan, CHU Jian-ping, ZHAO Jing, et al. Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510080, China

【Abstract】 Objective: The purpose of this study was to explore the diagnostic value of neuronal-oriented dispersibility and density imaging (NODDI) parameters in glioma grading. **Methods:** 29 patients (13 low-grade gliomas including 9 males and 4 females, with 45-year-old mean age; 16 high-grade gliomas including 9 males and 7 females, with 52-year-old mean age) were prospectively recruited undergo whole-brain NODDI examination. Intracellular volume fraction (ficvf) and orientation dispersion index (ODI) maps were derived. ROIs were manually placed on tumor parenchyma (TP), peritumoral area (PT) and contralateral normal-appearing white matter. The average values of ficvf and ODI were calculated and their diagnostic efficiency was assessed by receiver operating characteristic (ROC). **Results:** The ficvf values in the TP area of high-grade gliomas and low-grade gliomas were significantly lower than those in the normal control group ($P < 0.05$). The ficvf and ODI values in the TP and PT area of high-grade gliomas were significantly higher than those in low-grade gliomas ($P < 0.05$). The area under the ROC curve of ficvf and ODI was greater than 0.5 ($P < 0.05$), while the area under curve of $\text{ficvf}_{\text{mean}}$ and $\text{ficvf}_{\text{max}}$ was 0.81. **Conclusion:** NODDI parameters ficvf and ODI have a good predicting value in gliomas grading, ficvf is better than ODI.

【Key words】 Magnetic resonance imaging; Neurite orientation dispersion and density imaging; Glioma; Preoperative grade

脑胶质瘤是最常见的中枢神经系统肿瘤,占原发性中枢神经系统恶性肿瘤的 80%^[1],肿瘤的预后与肿

作者单位:510080 广州,中山大学附属第一医院放射科(王婧妍、初建平、赵静、李欣蓓、王玉亮);201318 上海,西门子医疗(严序)

作者简介:王婧妍(1992-),女,安徽芜湖人,住院医师,主要从事神经系统诊断工作。

通讯作者:初建平, E-mail: truechu@hotmail.com

基金项目:国家自然科学基金青年基金项目(81201074);中央高校基本科研业务费(中山大学青年教师培育计划,13ykpy14)

瘤分级显著相关,准确对肿瘤进行分级对指导治疗及预后判断具有重要的临床意义。胶质瘤分级的金标准仍基于肿瘤的组织学和免疫组化特征,必须依赖活检或手术切除肿瘤的侵入式操作。相比之下,磁共振成像技术如扩散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)等非侵入式检查能更广泛应用于临床实践,在胶质瘤的分级应用中亦有较多报道,它们在术前对胶质瘤分级均具有一定的价值^[2-4]。但 DTI 和 DKI 都不能解释肿瘤生长和转化期间发生的结构变化。神经突起方向离散度与密度成像(neuronal-oriented dispersibility and density imaging, NODDI)是一种基于磁共振扩散成像技术的新兴成像方法,可用于评估轴突和树突微结构的复杂性,可以反映脑组织中不同组织的信息,它是 DWI 技术的扩展,对脑组织的变化比 DWI 和 DTI 更敏感。它可以更直接、更具体地测量组织微结构,弥补了 DTI 和 DKI 的局限性。NODDI 的代表性参数是神经突内体积分数(ficvf)和神经突方向离散度(ODI)。近年来, NODDI 已被初步应用于临床研究,如脑卒中^[5]、帕金森病^[6]、局灶性脑皮层发育不良^[7]等。Wen 等^[8]通过 7T MRI 多回波段成像探讨了 NODDI 在胶质瘤分级的可行性。本研究尝试通过定量 NODDI 参数研究不同级别的胶质瘤肿瘤实性区域和瘤周水肿区域,从分子水平分析 NODDI 参数在胶质瘤术前分级中的应用价值。

材料与方法

1. 一般资料

回顾性分析 2015 年 4 月—2016 年 4 月的 29 例经手术病理证实的脑胶质瘤患者,男 18 例,女 11 例,平均年龄 45 岁。按照 2016 年世界卫生组织(WHO)脑肿瘤分级标准,低级别胶质瘤 13 例,男性 9 例,女性 6 例,高级别胶质瘤 16 例,男 9 例,女 5 例。

2. 检查方法

所有患者于术前均采用 Siemens Magnetom Trio 3.0T MR 扫描仪,12 通道头线圈进行扫描,常规序列包括头颅平扫和增强,后行轴位高级扩散扫描。横轴面 T_1 WI(SE, TR 400 ms, TE 8.9 ms, 视野 230 mm×230 mm, 层厚 5.0 mm, 层间距 0.5 mm, 层数 19)、横轴面 T_2 WI(FSE, TR 4000 ms, TE 100 ms, 视野 230 mm×230 mm, 层厚 5.0 mm, 层间距 0.5 mm, 层数 19)、冠状面 T_2 WI-FLAIR (TR 9000 ms, TE 110 ms, TI 2500 ms, 视野 230 mm×230 mm, 层厚 6.0 mm, 层间距 1.2 mm, 层数 20)。增强扫描后矢状面 3D- T_1 WI(MPRAGE, TR 1750 ms, TE 2.88 ms, 视

野 260 mm×260 mm, TI 900 ms, 层厚 0.7 mm, 层数 256), 增强扫描 MR 对比剂使用钆喷酸葡胺注射液(Gd-DTPA, 拜耳), 剂量 0.1 mmol/kg。DKI 扫描参数: TR 8700 ms, TE 88 ms, 视野 220 mm×220 mm, 层厚 4.0 mm, b 值为 0、1000、2000 s/mm², 每个非零 b 值 30 个方向, DKI 采集时间为 6 min 3 s。

3. 数据分析

将扫描得到的 DKI 中的 DICOM 文件转换成 4dNifti 文件,在 Matlab Toolbox (Version 7.11.0.584)中使用 NODDI 编程软件后处理得到 ficvf 图和 ODI 图。

兴趣区(ROI)的选取:由 2 名高年资放射科医生共同分析图像,意见有分歧时协商后达成一致,采用 Image J (Version 1.46r)图像处理软件,选择肿瘤实质区较大层面及瘤周水肿区域(离肿瘤强化边界 1 cm 范围)进行 ROI 的勾画,肿瘤实质有强化的病例以 3D- T_1 WI 重建后配准图参考,肿瘤实质无强化或强化轻微的病例以配准后的 T_2 -FLAIR 图参考,结合 Image J 软件中的自动阈值选择工具和魔法工具,尽量避开水肿区和坏死囊变区,对同一层面的所有肿瘤实质区进行勾画,每例肿瘤选取肿瘤最大的几个相邻层面并每层勾画 6~10 个 ROI,同时在对层面的一侧正常脑白质区(normal appearing white matter, NAWM)分别选取 6~10 个 ROI,每个 ROI 大小 100~150 mm²,分别测定 ficvf_{mean}、ficvf_{min}、ficvf_{max}、ODI_{mean}、ODI_{min}、ODI_{max} 值。

4. 统计分析

将测得的数据导入 SPSS 13.0 统计分析软件,对高、低级别胶质瘤的各参数值行 Mann-Whitney U 检验及 ROC 曲线分析,数据用中位数(四分位间距)表示,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

29 例脑胶质瘤患者中,少突胶质细胞瘤 II—III 级 5 例(图 1)、星形细胞瘤 II—III 级 8 例(图 2)、间变性胶质瘤 III 级 5 例、多形性胶质母细胞瘤 IV 级 11 例。

16 例高级别胶质瘤和 13 例低级别胶质瘤肿瘤实性区域 ficvf_{mean}、ficvf_{min}、ficvf_{max}、ODI_{mean}、ODI_{min}、ODI_{max} 值见表 1。ROC 曲线下面积分别为 0.81、0.72、0.81、0.65、0.62、0.59 (P 均 <0.05 , 图 3)。高、低级别胶质瘤组肿瘤实性区域 ficvf 各参数值均较正常对照区低,差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。高级别胶质瘤组肿瘤实性区域 ficvf、ODI 各参数值均高于低级别组,差异具有统计学意义 ($P<0.05$),其中

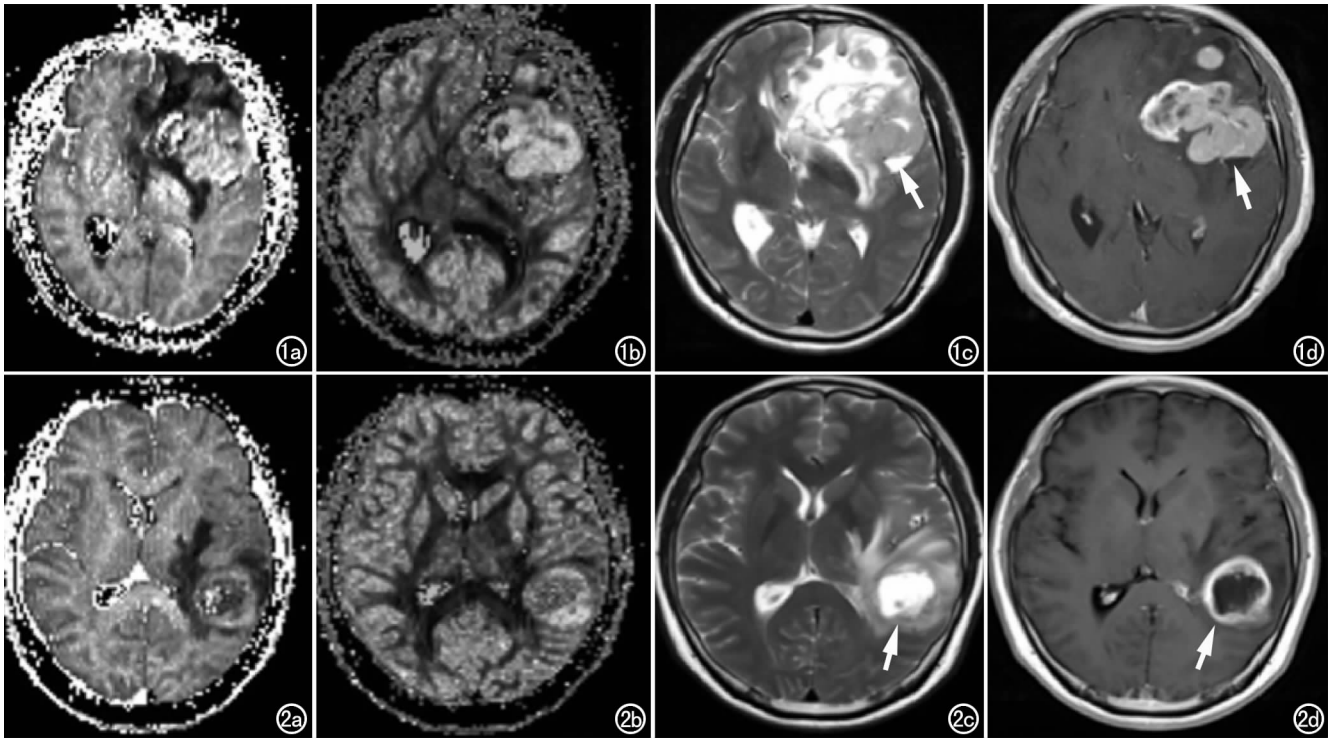


图 1 左侧额颞岛叶间变性少突胶质瘤Ⅲ级。a) 后处理后得到的 ficvf 图; b) 后处理后得到的 ODI 图; c) T₂WI 示肿块呈混杂高信号(箭),前方见稍高信号结节,病灶周围见水肿带; d) 增强扫描是肿块不均匀强化(箭),前方结节均匀强化。 图 2 左侧颞顶叶肥胖型星形细胞瘤Ⅱ级。a) 后处理后得到的 ficvf 图; b) 后处理后得到的 ODI 图; c) T₂WI 示肿块呈混杂高信号(箭),周围见水肿带,左侧脑室受压、变窄; d) 增强扫描示肿块环形强化(箭)。

ficvf_{mean} 诊断价值最高,ROC 曲线下面积为 0.81,特异度为 82%)。

16 例高级别胶质瘤和 13 例低级别胶质瘤周水肿区域的 ficvf_{max}、ODI_{mean} 和 ODI_{max} 值见表 2。高、低级别胶质瘤组周水肿区域 ficvf、ODI 各参数值均较正常对照区低,差异具有统计学意义($P<0.05$);高级别胶质瘤组周水肿区域 ficvf、ODI 各参数值均高于低级别组,差异具有统计学意义($P<0.05$),其中 ficvf_{max} 诊断价值最高,ROC 曲线下面积为 0.61,特异度为 86%。

表 1 高、低级别胶质瘤肿瘤实性区域 ficvf 和 ODI 参数值

参数	低级别胶质瘤	高级别胶质瘤	P	Z 值
ficvf _{mean}	0.202(0.186)	0.398(0.199)	<0.05	-8.969
ficvf _{min}	0.132(0.145)	0.224(0.2)	<0.01	-6.425
ficvf _{max}	0.324(0.24)	0.623(0.324)	<0.05	-8.948
ODI _{mean}	0.292(0.177)	0.375(0.177)	<0.05	-4.445
ODI _{min}	0.135(0.157)	0.194(0.132)	<0.01	-3.673
ODI _{max}	0.656(0.28)	0.693(0.244)	<0.05	-2.726

表 2 高、低级别胶质瘤肿瘤周水肿区域 ficvf 和 ODI 参数值

参数	低级别胶质瘤	高级别胶质瘤	Z 值	P
ficvf _{mean}	0.230(0.098)	0.236(0.153)	-0.763	>0.05
ficvf _{min}	0.152(0.096)	0.122(0.109)	-1.139	>0.05
ficvf _{max}	0.334(0.159)	0.421(0.346)	-2.273	<0.05
ODI _{mean}	0.208(0.151)	0.246(0.172)	-2.077	<0.05
ODI _{min}	0.100(0.128)	0.100(0.151)	-0.602	>0.05
ODI _{max}	0.397(0.283)	0.481(0.332)	-2.275	<0.05

讨 论

目前 DTI 是临床上应用较广泛的检查大脑微观组织结构的方法。它的应用前提是水分子扩散呈高斯分布,即生物组织中水分子以自由、非受限的形式进行扩散运动。然而,DTI 无法充分描述水在复杂大脑组织中的扩散行为,缺乏特异性,不能正确地分析白质纤维交叉和分叉,对各向同性组织(如灰质)的微观结构的敏感性不高。Zhang 等^[9]提出 NODDI,它是基于水分子受阻和受限扩散模型发展的,采用三室生物物理组织模型来区分细胞内(被神经突膜限制的空间)、细胞外(神经突起周围空间,包括神经胶质细胞、灰质中的细胞体等)和脑脊液三种微结构环境,能够推断和量化神经突的方向和结构(轴突和树突)。NODDI 最初应用于正常人群的大脑年龄相关研究,反映了人类大脑发育和神经系统微结构变化的衰老过程。但 NODDI 在脑肿瘤的应用刚刚起步,有待将来更详细、深入的研究。

在本研究中,NODDI 提供了脑组织变化的微结构信息。高、低级别胶质瘤肿瘤细胞在肿瘤实性区域引起组织结构变化,导致水分子扩散的能力发生变化,其原因很可能和肿瘤细胞的密度有关。主要是由于脑肿瘤的恶性程度越高,肿瘤细胞数越多,轴突密度越高,

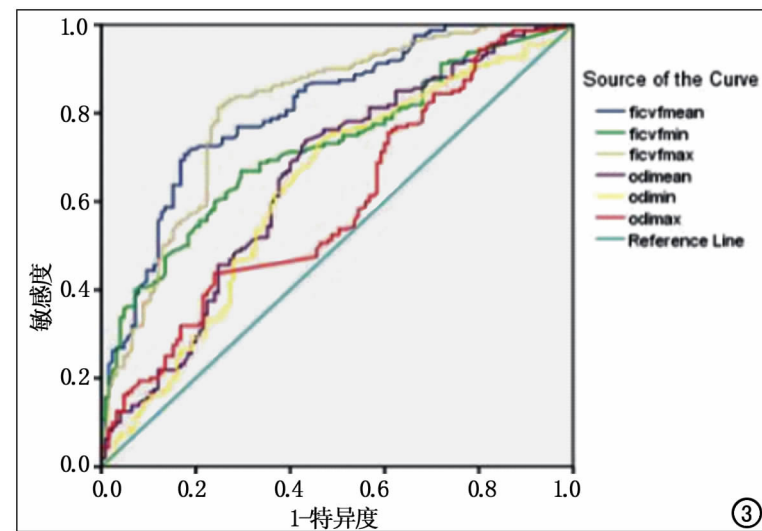


图3 高、低级别胶质瘤肿瘤实性区域的 ROC 曲线显示 ficvfmean 和 ficvfmax 曲线下面积最大。

水分子运动受阻的几率越高。而沿着神经纤维侵袭生长的肿瘤细胞与神经突起周围空间的神经胶质细胞共存,属于细胞外结构,组织中水分子扩散能力主要取决于其细胞外部分^[10-11],与低级别胶质瘤相比,高级别胶质瘤具有更高的细胞密度、核异形性、内皮增殖和微血管密度,可通过阻断和限制扩散来限制水分子各向同性扩散运动,故高级别胶质瘤组肿瘤实性区域 ficvf、ODI 各参数均高于低级别组。当正常细胞被肿瘤细胞代替时,细胞内水分子扩散受限,故高、低级别胶质瘤组肿瘤实性区域 ficvf 各参数值均较正常对照区低。胶质瘤周水肿除血管源性水肿外,还包括大量浸润性肿瘤细胞生长,故高、低级别胶质瘤组瘤周水肿区域 ficvf 各参数值均较正常对照区低。

本研究对比了 NODDI 参数 ficvf 和 ODI 在脑胶质瘤分级应用中的价值,发现高级别胶质瘤组肿瘤实性区域 ficvf、ODI 各参数均高于低级别组,提示级别更高的胶质瘤肿瘤细胞增殖更活跃、组织微结构复杂程度更高,表明 NODDI 可反映组织微结构的复杂性, NODDI 具有以下优势:①NODDI 在微观结构中从白质扩展到灰质,并可以定量评估树突的分布,故可以反映大脑皮质和灰质核团的复杂性^[12]。②NODDI 将扩散成像的应用从过于理想的数学模型扩展到更接近人类大脑真实结构的生物物理模型,可以更准确地解释生物组织微结构的复杂度^[13]。

本研究有两大局限性:第一,样本量较小,没有 I 级胶质瘤的数据,涵盖所有对于胶质瘤内精细结构的

描述仍需扩展,有待今后进一步扩大样本量来进行研究。第二,后处理步骤繁琐、时间较长,不能及时为临床提供分析结果。

综上所述, NODDI 的肿瘤实质定量指标和部分瘤周水肿的定量指标可以帮助胶质瘤的分级,其中肿瘤实质的 ficvfmean 敏感度较高, ficvfmax 特异度较高。

参考文献:

- [1] Goodenberger ML, Jenkins RB. Genetics of adult glioma [J]. Cancer Genet, 2012, 205(12): 613-621.
- [2] Tropine A, Vucurevic G, Delani P, et al. Contribution of diffusion tensor imaging to delineation of gliomas and glioblastomas [J]. Magn Reson Imaging, 2004, 20(6): 905-912.
- [3] Jiang R, Jiang J, Zhao L, et al. Diffusion kurtosis imaging can efficiently assess the glioma grade and cellular proliferation [J]. Oncotarget, 2015, 6(39): 42380-42393.
- [4] Bai Y, Lin Y, Tian J, et al. Grading of gliomas by using monoexponential, biexponential, and stretched exponential diffusion-weighted MR imaging and diffusion kurtosis MR imaging [J]. Radiology, 2016, 278(2): 496-504.
- [5] Adluru G, Gur Y, Anderson JS, et al. Assessment of white matter microstructure in stroke patients using NODDI [J]. Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, 2014, 2014: 742-745.
- [6] Kamagata K, Hatano T, Okuzumi A, et al. Neurite orientation dispersion and density imaging in the substantia nigra in idiopathic Parkinson disease [J]. Eur Radiol, 2016, 26(8): 2567-2577.
- [7] Winston GP, Micallef C, Symms MR, et al. Advanced diffusion imaging sequences could aid assessing patients with focal cortical dysplasia and epilepsy [J]. Epilepsy Res, 2014, 108(2): 336-339.
- [8] Wen Q, Kelley DA, Banerjee S, et al. Clinically feasible NODDI characterization of glioma using multiband EPI at 7T [J]. Neuroimage Clin, 2015, 9: 291-299.
- [9] Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, et al. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain [J]. Neuroimage, 2012, 61(4): 1000-1016.
- [10] Assaf Y, Cohen Y. Assignment of the water slow-diffusing component in the central nervous system using q-space diffusion MRS: implications for fiber tract imaging [J]. Magn Reson, 2000, 43(2): 191-199.
- [11] 谭朝元, 杨晶, 严开心. 扩散峰度成像对高级别胶质瘤及单发脑转移瘤的鉴别诊断价值 [J]. 放射学实践, 2017, 32(3): 218-222.
- [12] Haroon HA, Binney RJ, Parker GJM. Probabilistic quantification of regional cortical microstructural complexity [C]. Ismrm-Es-mrmb Joint Meeting, 2009.
- [13] 宋玉坤, 初建平. 神经突起方向离散度与密度成像的技术原理与临床研究进展 [J]. 影像诊断与介入放射学, 2017, 26(2): 157-161.

(收稿日期: 2017-11-29)