

基于纤维束的空间统计方式的复发缓解型多发性硬化患者磁共振扩散张量成像与正常人对照

秦耿耿,代月黎,陈卫国,欧阳晨雨,何子龙,曾辉,马乐,吴元魁
南方医科大学南方医院放射科,广东 广州 510515

【摘要】目的:利用基于纤维束的空间统计(TBSS)方式结合磁共振扩散张量成像技术(DTI)综合评价DTI对复发缓解型多发性硬化(RRMS)患者全脑白质微结构改变与正常人的对比,并探讨其应用价值。**方法:**实验组和对照组均进行全脑轴位常规扫描及DTI扫描,数据进行TBSS后处理,生成三维平均各向异性系数纤维骨架并进行非参数统计比较。**结果:**RRMS患者全脑双侧额叶、颞叶、顶叶及枕叶脑白质区域纤维素呈广泛性各向异性系数值减低、平均扩散率值升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论:**RRMS患者双侧额叶、颞叶、顶叶及枕叶脑白质区存在广泛的脑白质损伤,TBSS后处理方法能较为准确地定位和定量监测、评估及发现RRMS病灶。

【关键词】多发性硬化;扩散张量成像;复发缓解型;基于纤维束的空间统计

【中图分类号】R445.2

【文献标志码】A

【文章编号】1005-202X(2016)08-0799-06

Evaluating DTI of RRMS patients and normal controls based on TBSS

QIN Geng-geng, DAI Yue-li, CHEN Wei-guo, OUYANG Chen-yu, HE Zi-long, ZENG Hui, MA Le, WU Yuan-kui
Department of Radiology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Abstract: Objective To comprehensively evaluate the effect of diffusion tensor imaging (DTI) on the microstructure of whole brain white matter of patient with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and that of normal controls by using tract-based spatial statistics (TBSS) combined with DTI, and to discuss on the application value of TBSS combined with DTI. **Methods** The experimental group and control group underwent routine scan of whole brain shaft and DTI scan. The TBSS post-processing method was used to process the obtained data, generating three-dimensional average fractional anisotropy (FA) fiber skeleton, and the nonparametric statistical comparison was performed. **Results** The fiber of whole brain bilateral frontal lobe, temporal lobe, parietal and occipital lobe brain white matter of RRMS patients showed extensive reduction of FA value, increased mean diffusivity value, with statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** RRMS patients show extensive cerebral white matter lesions in bilateral frontal lobe, temporal lobe, parietal and occipital lobe brain white matter regions. TBSS post-processing method can accurately locate and quantitatively monitor, evaluate and find RRMS lesions.

Key words: multiple sclerosis; diffusion tensor imaging; relapsing-remitting; tract-based spatial statistics

前言

多发性硬化(MS)是一种较常见由CD4⁺T细胞介导的中枢神经系统慢性进行性自身免疫性脱髓鞘疾病,复发-缓解型MS(RRMS)是临床最常见的类型,

约占总体85%,是近几年国内外的研究热点。核磁共振成像(MRI)是诊断RRMS的首选影像学手段,本文将结合基于纤维束的空间统计(TBSS)在扩散张量成像技术(DTI)的检测基础上,对RRMS患者与正常人进行比较,进行三维FA纤维骨架的评估,定量、定位分析全脑白质纤维束,从而为临床提供客观有效的影像诊断分析,使临床医生对RRMS患者病情有更全面的认识。

1 材料与方法

1.1 研究对象

本研究搜集2012年10月~2014年2月在广州南方医院接受MRI检查的RRMS患者共21例,男6例,

【收稿日期】2016-07-07

【基金项目】广东省科技计划项目(2015B020233002,2015B020233008,2016ZC0058);广州市科技计划项目(201604020058)

【作者简介】秦耿耿,硕士研究生,主治医师,讲师,主要研究方向:数字化乳腺影像诊断及技术,E-mail:2248166@163.com

【通信作者】吴元魁,博士,副教授,主要研究方向:神经影像诊断及影像诊断技术,E-mail:zealotq@smu.edu.cn

女15例;年龄27~61岁,平均 (45.48 ± 12.87) 岁;病程0.04~15.50年,平均 (7.09 ± 5.46) 年;复发缓解次数2~7次,平均 (3.71 ± 1.85) 次。正常对照组21例,男9例,女12例;年龄26~60岁,平均年龄 (46.71 ± 11.68) 岁。

1.2 病例纳入及排除标准

纳入标准:RRMS患者符合2010年McDonald的MS诊断标准。本研究组病例由经验丰富的神经内科医生按2010年修订版McDonald诊断标准选取。

排除标准:(1)图像质量差。(2)病前存在痴呆或可疑认知功能损害;心、肺、肝、肾等重要器官功能衰退;脑血管意外、颅脑手术或躯体疾病等影响认知的其他神经精神病史;近2个月服用糖皮质激素药物或精神药物史;严重视力或运动障碍等影响测试结果。(3)年龄超过65岁(避免在MRI上区分年龄相关和脑白质变性或脑萎缩)。所有被试者体内均无金属植入物或没有MRI检查禁忌证,自愿参加并知情同意。

1.3 磁共振检查设备

磁共振扫描仪使用荷兰Philips公司Achieva 3.0 T超导磁共振扫描仪。采用头颅8通道专用线圈,受试者头部采用海绵垫固定,减少移动。头颅常规平扫参数如下:轴位TSE T₂WI(TR/TE=3 000/80 ms),轴位T₁WI(TR/TE=2 000/120 ms),轴位FLAIR(TR/TE=9 000/120 ms),翻转角=90°,矩阵=460×268,视野(FOV)=230 mm×230 mm,激励次数=1,层厚=6.0 mm,层数=20,层间距=0。头颅常规DTI扫描参数:采用单次激发自旋回波平面序列,SPIR压脂扫描,扫描以大脑前-后联合连线平面为参考平面。TR/TE=9 000/85 ms,FOV=230 mm×230 mm,矩阵=92×108,弥散敏感系数b值=0、1 000 s/mm²,层厚=2 mm,层间距0,激励次数=2,扩散方向32个,共扫描60层。扫描时间9 min 27 s。

1.4 图像后处理

具体为以下4个步骤(图1):(1)采用MRICron将每个被试者的1组B0图像与相应的32组扩散加权二维图像DICOM数据格式转化为包含三维影像的四维NIFTI数据格式。(2)使用FSL软件套件中的Eddy Correct函数对DTI数据进行头动及涡流校正;利用BET套件,分别将每个被试者的B0图像作为依据产生各自的脑Mask;通过FDT中的DTIFIT函数,将梯度磁场方向、磁场强度数值以及四维NIFTI的格式图像,连同每个被试的Mask输入DTIFIT函数中进行扩散张量计算。(3)输出的结果包含部分各向异性系数(FA)、平均扩散率(MD)图像及相对应的3个特征向量(V₁、V₂、V₃)。TBSS分析主要包括tbss_1_preproc、tbss_2_reg-T、tbss_3_postreg-S、tbss_4_prestats命令。(4)利用FSL中的FSLview显示统计分析结

果。利用Randomize命令对RRMS组与正常对照组的FA骨架进行基于体素的全脑参数统计比较,置换次数(Permutation)设为5 000($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),在Randomize命令中加入了无阈值簇增强选项,校正多重比较中I类错误;MD的TBSS处理过程直接引用FA非线性配准到平均图像过程中的变换矩阵,利用Tbss_non_FA MD, Randomize命令变换矩阵将参数值配准到相应的平均FA纤维束骨架上。各参数图两组间比较结果通过FSLView工具叠加到FM-RIB58_FA模板上,采用FSL自带的白质纤维束图谱对有统计学意义的差异区进行识别。以上述过程中有统计学双差异的脑白质区域为感兴趣区,提取双侧扣带束、上纵束、下纵束、上枕额束、下额枕束、胼胝膝部、体部、内囊前肢、后肢、双侧外囊及双侧钩束纤维素的FA值、MD值。

1.5 统计学分析

采用SPSS 20.0进行统计学处理,采用两独立样本t检验方法对RRMS组及正常对照组之间的年龄进行组间分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。DTI参数(FA、MD)组间基于体素的比较,采用以置换为基础的工具进行非参数统计阈值分析,通过FSL软件内置的Randomize工具实现,置换测试次数为5 000,多重比较校正采用以簇为基础的校正方法。 $P < 0.05$ 且簇>50个体素(体素大小:1 mm×1 mm×1 mm)有统计学意义, $P < 0.01$ 为差异有显著统计学意义。按MNI152分区法计算坐标值及体素区间。采用偏相关分析方法,以患者年龄及复发缓解次数为协变量,比较病程与组间有显著差异脑区的FA值、MD值的相关性;以年龄及病程为协变量,比较复发缓解次数与组间有显著差异脑区的FA值、MD值的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RRMS组患者及正常对照组的人口统计学资料

RRMS组患者及正常对照组的年龄($t=0.326$, $P=0.746$)、性别($\chi^2=0.933$, $P=0.334$)差异无统计学意义($P > 0.05$)。所有受试者均为右利手,分组均衡性尚可。

2.2 RRMS患者及正常对照组比较TBSS结果

RRMS组患者全脑双侧额、颞、顶、枕叶多个脑白质区域纤维素广泛性FA值减低、MD值升高(图2)($P < 0.05$)。左侧上纵束、双侧下纵束、左侧上枕额束、双侧下额枕束、胼胝体膝部、压部、右侧扣带束、左侧钩束、右侧内囊前肢、双侧外囊FA值明显减低,与对照组比较差异有显著统计学意义($P < 0.01$)。左侧下纵束、双侧下枕额束、胼胝体膝部、压部、右侧扣带

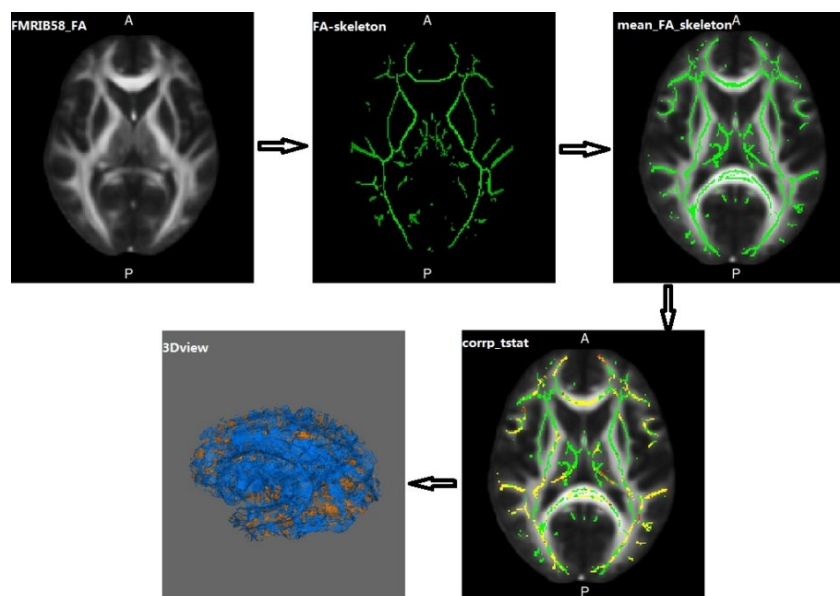


图1 基于白质纤维束示踪的空间统计步骤

Fig.1 Procedure of tract-based spatial statistics (TBSS)

束、左侧钩束、右侧内囊前肢、双侧外囊FA值明显减低($P<0.001$)。左侧上纵束、双侧下纵束、双侧上枕额束、双侧下额枕束、胼胝体膝部、压部、双侧扣带束、双侧钩束、左侧内囊前肢、左侧内囊后肢、双侧外囊MD值明显升高,差异有显著统计学意义($P<0.01$)。

双侧下纵束、双侧上枕额束、胼胝体膝部、压部、左侧扣带束、双侧钩束、左侧内囊后肢MD值较对照组显著升高($P<0.001$)。RRMS组未发现FA值明显增高的纤维束,亦未发现MD值减低的纤维束,具体的FA值的TBSS表示如图2所示。

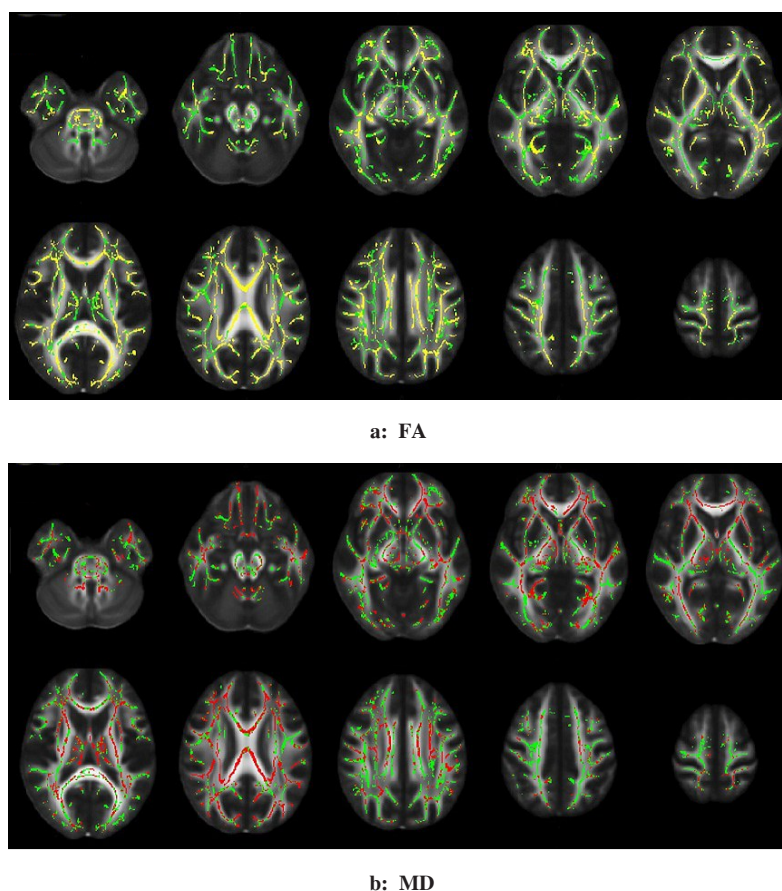


图2 FA值和MD值的TBSS结果

Fig.2 TBSS result of fractional anisotropy (FA) value and mean diffusivity (MD) value

2.3 RRMS患者全脑主要白质区域FA值统计结果

RRMS组与对照组主要白质区平均FA值比较如表1所示。图2a中TBSS结果,黄色表示RRMS组与对照组比较全脑平均FA值减低区域,绿色为平均纤维骨架;图2b红色代表全脑平均MD值升高白质区域($P<0.05$,多重比较校正)

2.4 RRMS患者全脑主要白质区域MD值统计结果

RRMS组与对照组主要白质区平均MD值比较如表2所示。图3为左侧上纵束,图4为左侧下纵束,RRMS组与正常对照组比较,左侧上纵束、双侧下纵束FA值明显减低,与对照组比较差异有显著统计学意义($P<0.01$)

3 讨论

近年来MS已成为国内外学者研究的热点,其中RRMS更是焦点所在。对于RRMS的常规检出多运用MRI的DTI结合临床病史,且多需要发病时进行扫描^[1-2]。同时,缺乏时效性与敏感性,并不能对病情的改变进行检测。而TBSS结合DTI是统计后处理结合影像方式,能在空间纤维骨架上示意神经束的改变。

本次研究发现RRMS患者全脑广泛的白质纤维素改变,与既往研究结果大致相符^[3]。国外学者的

TBSS研究结果亦显示全脑多部位FA值减低,轴向弥散AD值和横向弥散RD值变化区域不一致^[4-5]。另外笔者发现左侧上纵束、双侧下纵束、左侧上枕额束、双侧下额枕束、胼胝体膝部、压部、右侧扣带束、左侧钩束、右侧内囊前肢、双侧外囊FA值减低更为明显。且皮质萎缩与相邻近的白质纤维素的FA值减低有关,本组研究中,随着年龄的增长,FA值减低越明显。但对于两者的因果关系和灰质的损伤是否继发于白质改变等问题仍需纵向研究^[6]。RRMS的病灶中,由于髓鞘变薄和脱失,FA值降低;同时由于轴索裸露,失去了髓鞘的营养支持,又受到炎症因子和自由基的作用而发生退变,FA值进一步减低。

在MD值方面,本文研究结果发现RRMS患者全脑MD值发生弥漫性改变,以左侧上纵束、双侧下纵束、双侧上枕额束、双侧下额枕束、胼胝体膝部、压部、双侧扣带束、双侧钩束、左侧内囊前肢、左侧内囊后肢、双侧外囊改变更为显著。这可能与RRMS脑白质脱髓鞘改变有关,使得细胞外间隙扩大,水分子弥散增加,因此病灶内部表观弥散系数(Apparent Diffusion Coefficient, ADC)值、MD值升高。而其升高程度与髓鞘脱失和轴突缺失的程度有关,升高的幅度越大时,提示病情越严重^[7]。

同时,本文研究发现MD值明显升高的区域多于

表1 RRMS组与对照组主要白质区平均FA值比较($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of average FA values in main white matter regions between RRMS group and control group (Mean \pm SD)

Item	RRMS	Controls	<i>t</i> value	<i>P</i> value	
Right	CG	0.641±0.122	0.779±0.095	-4.074	0.000
	ALIC	0.582±0.789	0.707±0.108	-4.281	0.000
	EC	0.396±0.106	0.580±0.121	-5.234	0.000
	IFO	0.444±0.128	0.630±0.064	-5.952	0.000
	ILF	0.501±0.104	0.604±0.805	-3.593	0.001
Left	EC	0.412±0.083	0.555±0.079	-5.709	0.000
	SLF	0.492±0.113	0.624±0.072	-4.528	0.000
	SFO	0.485±0.081	0.563±0.065	-3.454	0.001
	IFO	0.421±0.115	0.636±0.089	-6.789	0.000
	ILF	0.517±0.128	0.681±0.081	-4.958	0.000
	UNC	0.442±0.128	0.619±0.130	-4.456	0.000
	gCC	0.734±0.117	0.847±0.063	-3.894	0.000
	sCC	0.705±0.064	0.814±0.113	-3.855	0.000

RRMS: Relapsing-remitting multiple sclerosis; FA: Fractional anisotropy; CG: Cingulum bundle; ALIC: The anterior limb of internal capsule; EC: External capsule; IFO: Inferior frontal occipital tract; ILF: Fasciculi longitudinalis inferior; SLF: Fasciculi fronto-occipitalis; SFO: Superior occipital tract; UNC: Unciform fasciculus; gCC: The genu of corpus callosum; sCC: The splenium of the corpus callosum.

表2 RRMS组与对照组主要白质区平均MD值比较($\bar{x} \pm s$)

Tab.2 Comparison of MD values in main white matter regions between RRMS group and control group (Mean±SD)

Item		RRMS	Controls	<i>t</i> value	<i>P</i> value
Right	CG	0.684±0.168	0.523±0.128	3.484	0.001
	EC	0.773±0.118	0.617±0.150	3.743	0.001
	SFO	0.940±0.111	0.740±0.124	5.487	0.000
	IFO	0.936±0.215	0.729±0.186	3.347	0.002
	ILF	1.149±0.292	0.816±0.149	4.651	0.000
	UNC	1.140±0.282	0.723±0.176	5.744	0.000
Left	CG	1.092±0.188	0.878±0.146	4.110	0.000
	ALIC	0.634±0.169	0.438±0.181	3.628	0.001
	PLIC	1.009±0.314	0.798±0.128	3.939	0.000
	EC	0.768±0.162	0.622±0.137	3.157	0.003
	SLF	0.865±0.154	0.684±0.166	3.665	0.001
	SFO	0.990±0.164	0.718±0.169	5.256	0.000
	IFO	0.890±0.157	0.702±0.183	3.759	0.001
	ILF	0.918±0.149	0.678±0.199	4.428	0.000
	UNC	1.055±0.222	0.750±0.202	4.664	0.000
	gCC	0.793±0.250	0.576±0.166	3.923	0.000
	sCC	0.851±0.195	0.635±0.123	4.287	0.000

MD: Mean diffusivity; PLIC: The posterior limb of the internal capsule.

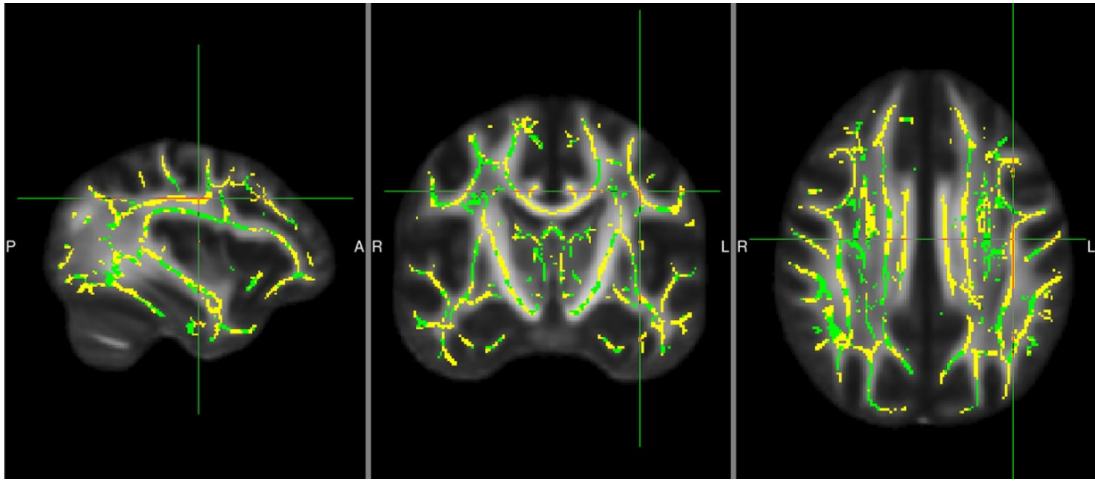


图3 左侧上纵束MD值TBSS结果
Fig.3 TBSS result of MD values of left superior longitudinal fasciculus

FA值明显减低的区域,这表明白质纤维束在微观病理改变存在区域的不均衡性。笔者认为这种不均衡的改变与病灶内髓鞘脱失有关。国内有学者分析发现:与正常志愿者比较,RRMS患者平均全脑MD直方图明显右移,说明患者MD有增高趋势,但MD直

方图峰高降低,提示具有正常扩散值的体素减少;RRMS患者平均全脑FA直方图左移,提示RRMS患者FA值全面降低。笔者在MS患者随访的过程中发现,如果病灶的ADC值逐渐升高,提示可能出现了更严重的不可逆的病理损伤;如果ADC值逐渐降低,则

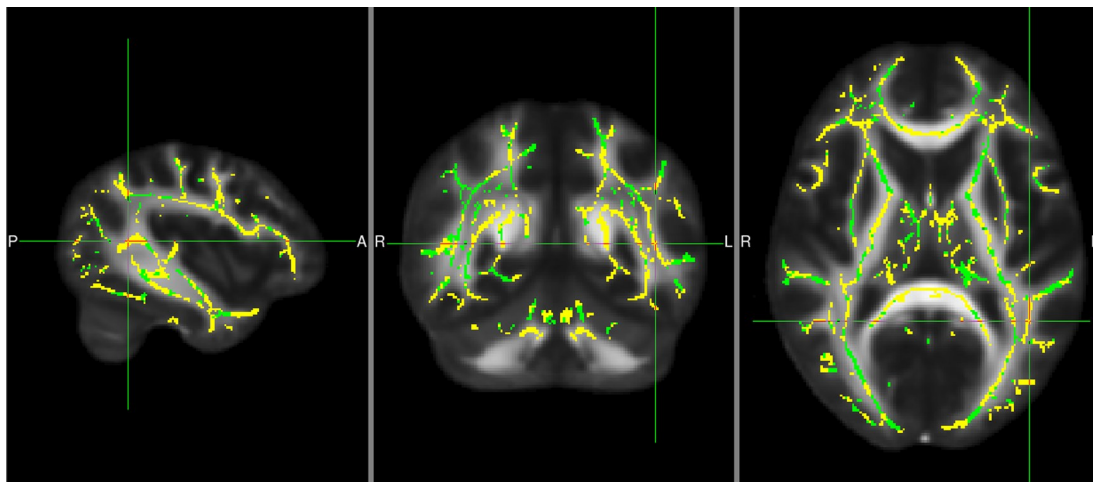


图4 左侧下纵束MD值TBSS结果

Fig.4 TBSS result of MD values of left inferior longitudinal fasciculus

提示可能出现了髓鞘再生等自我修复机制。因此,量化分析ADC值能够为临床的治疗与监测提供非常有价值的信息。

本文使用的TBSS是近年来发展起来的一种新的DTI处理方法^[8],使用标准配准算法,采用非线性配准方法将多个被试的FA图像标准化到一个空间,标准空间以FA图模板作为配准的靶图像^[9]。采用FNIRT方法处理FA图非线性配准,能自动、准确地分析张量数据,对不同被试者的主要纤维束进行对齐,达到精准的组间比较,能对脑白质异常的区域进行更准确的定位。

总之,基于TBSS统计的DTI成像能更好地观察RRMS患者中双侧额叶、颞叶、顶叶及枕叶脑白质区存在广泛的脑白质损伤,具有更好的敏感性。且构成的空间纤维束骨架与正常人神经束纤维骨架的对比,能让临床医师对病变的范围及神经的改变有更为直观的认识。

【参考文献】

- [1] ROOSENDAAL S, GEURTS J, VRENKEN H, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients[J]. Neuroimage, 2009, 44(4): 1397-1403.
- [2] SMITH S M, JENKINSON M, JOHANSEN-BERG H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data[J]. Neuroimage, 2006, 31(4): 1487-1505.
- [3] SASTRE-GARRIGA J, ARÉVALO M J, RENOM M, et al. Brain

volumetry counterparts of cognitive impairment in patients with multiple sclerosis[J]. J Neurol Sci, 2009, 282(1-2): 120-124.

- [4] 陈琪. 复发缓解型多发性硬化丘脑形态、结构、功能改变的MRI研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2012.

CHEN Q. MRI study on the morphological, structural and functional changes of the thalamus in the recurrence of multiple sclerosis [D]. Nanchang: Nanchang University, 2012.

- [5] 张雨涵. 复发缓解型多发性硬化壳核功能及结构改变的MRI研究[D]. 南昌: 南昌大学, 2014.

ZHANG Y H. Relapsing remitting MRI changes of putamen function and structure of multiple sclerosis [D]. Nanchang: Nanchang University, 2014.

- [6] HASAN K M, WALIMUNI I S, ABID H, et al. Human brain atlas-based multimodal MRI analysis of volumetry, diffusometry, relaxometry and lesion distribution in multiple sclerosis patients and healthy adult controls: implications for understanding the pathogenesis of multiple sclerosis and consolidation of quantitative MRI results in MS[J]. J Neurol Sci, 2012, 313(1-2): 99-109.

- [7] 吴华旺. 颅脑多发性硬化MRI诊断及胼胝体扩散张量成像研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2008.

WU H W. MRI diagnosis of brain multiple sclerosis and study of diffusion tensor imaging of corpus callosum [D]. Guangzhou: Southern Medical University, 2008.

- [8] NAGAHARA Y, NAKAMAE T, NISHIZAWA S, et al. A tract-based spatial statistics study in anorexia nervosa: abnormality in the fornix and the cerebellum[J]. Prog Neuro-Psychoph, 2014, 51(12): 72-77.

- [9] NATARAJAN R, HAGMAN S, WU X, et al. Diffusion tensor imaging in NAWM and NADGM in MS and CIS: association with candidate biomarkers in sera[J]. Mult Scler Int, 2013: 265259.

(编辑:陈丽霞)