

Quantitative diffusion tensor imaging of normal-appearing white matter fiber tracts of the brainstem in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

ZHOU Fu-qing^{1,2}, ZEE Chi-Shing², GONG Hong-han^{1*}, ZHANG Xing-wei³, SHIROISHI Mark²

(1. Department of Imaging, the First Affiliated Hospital, Nanchang University, Nanchang 330006, China;

2. Department of Neuroradiology, Keck School of Medicine, University of Southern California,

Los Angeles 90033, USA; 3. Department of Radiology, Zhongshan Hospital,

Fudan University, Shanghai 200032, China)

[Abstract] **Objective** To assess the changes in normal-appearing white matter fiber tracts of the brainstem in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) quantitatively with diffusion tensor imaging (DTI). **Methods** Fifty patients with RRMS were recruited, and twenty five healthy volunteers with the same gender and age were selected as controls. Conventional magnetic resonance imaging and DTI was performed. Quantitative indexes as fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) values in the brainstem fiber tracts, including corticopontine tract/corticospinal tract (cpt/cst), superior cerebellar peduncle (scp), middle cerebellar peduncle (mcp), inferior cerebellar peduncle (icp), and medial lemniscus (ml) were measured and analyzed. **Results** In comparison with controls, decreasing FA values in cpt/cst (L: $P=0.030$; R: $P=0.020$), icp (L: $P=0.030$; R: $P=0.037$), scp (L: $P=0.036$; R: $P=0.041$) and ml (L: $P=0.014$; R: $P=0.035$), as well as increasing MD values in cpt/cst (L: $P=0.004$; R: $P=0.046$), icp (L: $P=0.047$; R: $P=0.011$), scp (L: $P=0.021$; R: $P=0.011$) and ml (L: $P=0.002$; R: $P=0.044$) were found in patients with RRMS. No significant difference of FA and MD values was found in mcp between patients with RRMS and controls ($P>0.05$). None of the MD or FA values in fiber tracts of the brainstem in patients with RRMS was correlated with brain parenchymal fraction (BPF) or T2 lesion volume. **Conclusion** The relevant abnormalities which were found in normal-appearing white matter fiber tracts of the brainstem in RRMS patients by DTI scanning suggested pathological changes. It is presumed that the changes may be due to demyelination caused by hiding lesions.

[Key words] Multiple sclerosis, relapsing-remitting; Diffusion tensor imaging; Fractional anisotropy; Nerve fibers; Brain stem

磁共振弥散张量成像定量分析复发-缓解型多发性硬化患者表现正常的脑干白质纤维束

周福庆^{1,2}, ZEE Chi-Shing², 龚洪翰^{1*}, 张兴伟³, SHIROISHI Mark²

(1. 南昌大学第一附属医院影像科, 江西 南昌 330006; 2. Department of Neuroradiology,

Keck School of Medicine, University of Southern California, Los Angeles, 90033;

3. 复旦大学附属中山医院放射科, 上海 200032)

[摘要] **目的** 应用磁共振弥散张量成像 (DTI) 定量分析复发-缓解型多发性硬化 (RRMS) 患者表现正常的脑干白质纤维束的改变。 **方法** 对 50 例 RRMS 患者 (RRMS 组) 及 25 名年龄和性别相匹配的健康志愿者 (对照组) 行磁共振扫描, 获取常规 MR 图像和 DTI 图像。比较两组脑干主要纤维束 (皮质脊髓束/皮质脑桥束、小脑上、中、下脚纤维束和内侧丘系纤维束) 的部分各向异性分数 (FA) 和平均弥散系数 (MD) 的变化。 **结果** 排除年龄、性别等因素影响后, 经 ANCOVA 协方差分析, RRMS 组患者皮质脊髓束/皮质脑桥束 (L: $P=0.030$; R: $P=0.020$)、小脑下脚 (L: $P=0.030$; R: $P=0.037$)、小脑上脚 (L: $P=0.036$; R: $P=0.041$)、内侧丘系 (L: $P=0.014$; R: $P=0.035$) 的 FA 值较对照组明显降低。RRMS 组患者皮质脊髓

[作者简介] 周福庆 (1980—), 男, 江西吉安人, 在读博士。研究方向: 神经影像学。E-mail: fukingzhou@yahoo.com.cn

[通讯作者] 龚洪翰, 南昌大学第一附属医院影像科, 330006。E-mail: honghan_gong@sina.com

[收稿日期] 2009-09-25 [修回日期] 2009-11-22

束/皮质脑桥束(L:P=0.004;R:P=0.046)、小脑中脚(L:P=0.047;R:P=0.011)、小脑上脚(L:P=0.021;R:P=0.011)、内侧丘系(L:P=0.002;R:P=0.044)的 MD 值较对照组明显增高。小脑中脚的 MD 值及 FA 值两组间差异均无统计学意义(P>0.05)。RRMS 患者表现正常脑干白质纤维束的 MD 值及 FA 值与脑实质分数(BPF)、T2 病灶容积之间均无相关性。

结论 RRMS 患者表现正常脑干白质纤维束 DTI 的异常发现,提示上述纤维束存在微观病变,推测病变可能是局部隐匿性病灶导致的髓鞘脱失、轴突破坏。

[关键词] 多发性硬化,复发-缓解型;弥散张量成像;部分各向异性分数;神经纤维;脑干

[中图分类号] R774.51; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2010)03-0460-04

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)表现正常脑白质(normal-appearing white matter, NAWM)是指常规 T2WI 和(或)FLAIR 扫描显示正常的脑白质。已有活检或尸体检查报告证实,MS 患者表现正常脑白质中存在微观病变,包括胶质细胞增生、髓鞘脱失及轴突破坏等。于春水等^[1]通过弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)直方图研究,也证实了 MS 表现正常脑白质存在隐匿性损伤。目前关于 MS 患者表现正常脑干白质纤维束的 DTI 研究相对较少。本研究采用定量弥散张量成像技术对复发-缓解型多发性硬化(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)患者脑干主要白质纤维束进行 DTI 定量检测,观测表现正常的脑干白质纤维束是否存在隐匿性损伤,并研究平均弥散系数(mean diffusivity, MD)及部分各向异性分数(fractional anisotropy, FA)与脑实质分数(brain parenchymal fraction, BPF)、T2 病灶容积的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2008 年 1 月—2009 年 7 月期间临床确诊的 RRMS 患者 50 例(RRMS 组),其中男 17 例,女 33 例,年龄 18~64 岁,平均(44.1±8.7)岁,病程 0.3~16.7 年,平均

(7.8±3.5)年。RRMS 入选标准:依据 McDonald 诊断标准^[2],且所有 RRMS 患者常规 MR 扫描脑干白质表现正常。另选取年龄、性别相匹配的健康志愿者 25 名为对照组,其中男 8 名,女 17 名,年龄 18~64 岁,平均(44.2±8.8)岁。所有研究对象均无脑血管疾病史或经证实的小血管缺血性病变,均知情同意并接受常规、增强 MR 扫描及 DTI。

1.2 仪器与方法 采用 GE 3.0T Signa Echo speed 磁共振扫描仪,8 通道头颅线圈,梯度场强为 40 mT/m,梯度切换率为 150 mT/(m·ms)。常规扫描包括轴位自旋回波(spin echo, SE)序列 T1WI (TR 600 ms, TE 10 ms),T2WI (TR 3000 ms, TE 30 ms/122 ms)及 T2-FLAIR (TR 8800 ms, TE 30 ms/158 ms)。扫描参数:矩阵 256×256,FOV 240 mm×240 mm,层厚 5 mm。常规扫描后按 0.3 mmol/kg 体质量静脉注射 Gd-DT-PA 行增强扫描。DTI 使用脉冲梯度自旋回波序列平面回波成像(pulsed gradient spin echo-echo planar imaging, PGSE-EPI)。扫描参数:TR 2000 ms, TE 74 ms,矩阵 256×256,FOV 240 mm×240 mm,层厚 5 mm, b 值取 1000 s/mm²,15 个弥散敏感梯度方向。

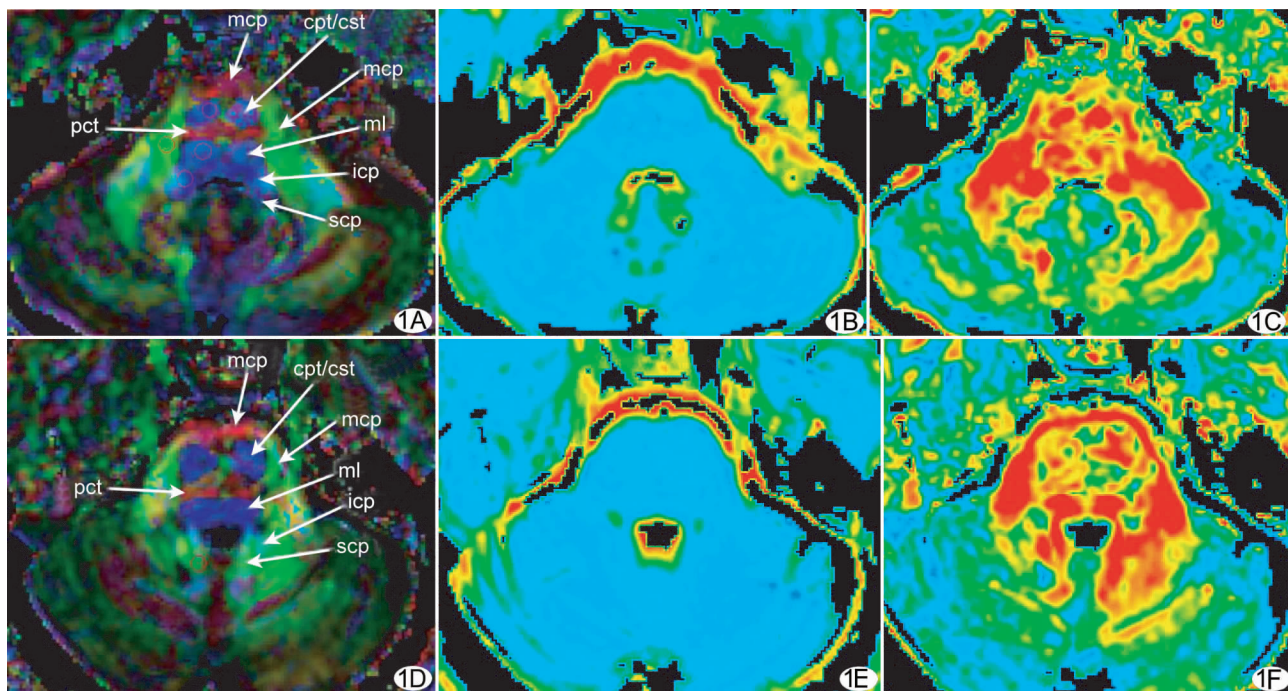


图 1 脑干主要白质纤维束 DTI A、D 为相邻层面 2D 彩色编码图; B、C 及 E、F 分别为 A、D 对应层面的 MD 图及 FA 图,红色环形表示不同纤维束 ROI 的位置 (cpt/cst:皮质脊髓束/皮质脑桥束; icp:小脑下脚; mcp:小脑中脚; scp:小脑上脚; ml:内侧丘系; pct:脑桥交叉纤维束)

1.3 图像后处理及数据分析

1.3.1 图像后处理及 DTI 定量指标的测量 DTI 原始数据通过 GE Advantage Windows 4.1 工作站进行后处理和定量分析, 选取 MD 和 FA 作为 DTI 定量指标。在校正变形、选定阈值后计算获得 MD 图和 FA 图。MD 是反映组织内水分子弥散运动能力的指标, 其测量值表示水分子弥散能力的大小, 并无方向性。FA 值介于 0(各向同性弥散) 和 1(无限各向异性) 之间, 反映水分子运动的方向性, 可用于表示纤维束内细胞结构排列的一致性和完整性。MD 和 FA 的计算公式分别为:

$$MD = (\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3) / 3$$

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

其中 $\lambda_i (i = 1, 2, 3)$ 为弥散张量 D 的本征值。

本研究所观察的表现正常的脑干白质纤维束主要包括小脑上脚、小脑中脚、小脑下脚、皮质脊髓束/皮质脑桥束和内侧丘系。将感兴趣区 (regions of interest, ROI) 放置在二维弥散张量成像图上, 同时获取 FA 值和 MD 值 (图 1)。

1.3.2 BPF 和 T2 病灶容积的测量 BPF 是脑实质容积与包含脑脊液 (cerebrospinal fluid, CSF) 在内的全脑容积的比, 即 $BPF = \text{脑实质容积} / (\text{脑实质} + \text{CSF}) \text{容积}$ 。BPF 通过半自动计算机辅助分割技术获得。通过 GE Advantage Windows 4.1 工作站 volume view 软件手动分割、蒙片、阈值等 (参考 Anderson VM 的方法^[31]) 获得 T2WI; T2 病灶容积通过 volume view 软件半自动计算机辅助分割技术获得^[4]。

1.4 统计学分析 应用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析。排除年龄、性别等因素影响后, 采用 ANCOVA 协方差分析检验两组间脑干主要白质纤维束 DM 值及 FA 值的差异性, 使用 Pearson 相关分析法分析 RRMS 患者表现正常脑干白质纤维束 DM 值及 FA 值与 BPF、T2 病灶容积之间的相关性, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 RRMS 组与对照组脑干主要白质纤维束 FA 值比较 RRMS 组患者皮质脊髓束/皮质脑桥束 (左侧: $F = 4.887, P = 0.030$; 右侧: $F = 5.693, P = 0.020$)、小脑下脚 (左侧: $F = 4.892, P = 0.030$; 右侧: $F = 4.537, P = 0.037$)、小脑上脚 (左侧: $F = 4.588, P = 0.036$; 右侧: $F = 4.349, P = 0.041$)、内侧丘系 (左侧: $F = 6.357, P = 0.014$; 右侧: $F = 4.59, P = 0.035$) FA 值较对照组明显降低, 差异有统计学意义; 小脑中脚 (左侧: $F = 0.161, P = 0.69$; 右侧: $F = 0.584, P = 0.447$) FA 值与对照组比较, 差异无统计学意义 (图 2)。

2.2 RRMS 组与对照组脑干主要白质纤维束 MD 值比较 RRMS 组患者皮质脊髓束/皮质脑桥束 (左侧: $F = 8.94, P = 0.004$; 右侧: $F = 4.137, P = 0.046$)、小脑下脚 (左侧: $F = 4.065, P = 0.047$; 右侧: $F = 6.874, P = 0.011$)、小脑上脚 (左侧: $F = 5.57, P = 0.021$; 右侧: $F = 6.733, P = 0.011$)、内侧丘系 (左侧: $F = 10.18, P = 0.002$; 右侧: $F = 4.218, P = 0.044$) MD 值较对照组明显增高, 差异有统计学意义; 小脑中脚 (左侧: $F = 0.518, P = 0.474$; 右侧: $F = 0.351, P = 0.556$) MD 值与对照组比较, 差异无统计学意义 (图 3)。

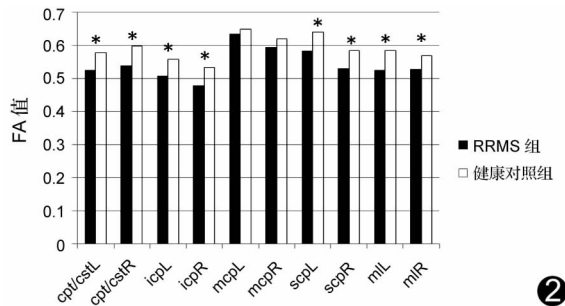


图 2 RRMS 组和对照组脑干主要白质纤维束 FA 值比较 (cpt/cst: 皮质脊髓束/皮质脑桥束; icp: 小脑下脚; mcpr: 小脑中脚; scpr: 小脑上脚; ml: 内侧丘系; R: 右侧; L: 左侧。*: $P < 0.05$)

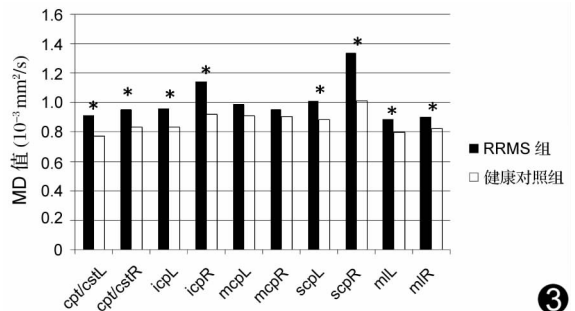


图 3 RRMS 组和对照组脑干主要白质纤维束 MD 值比较 (cpt/cst: 皮质脊髓束/皮质脑桥束; icp: 小脑下脚; mcpr: 小脑中脚; scpr: 小脑上脚; ml: 内侧丘系; R: 右侧; L: 左侧。*: $P < 0.05$)

2.3 RRMS 患者表现正常脑干白质纤维束 MD 值及 FA 值与 BPF、T2 病灶容积的相关性 RRMS 患者表现正常脑干白质纤维束 MD 值、FA 值分别与 BPF (0.851 ± 0.0387 , 范围: $0.76 \sim 0.916$)、T2 病灶容积 [$(24.0920 \pm 14.8438) \text{ mm}^3$, 范围: $2.13 \sim 55.92 \text{ mm}^3$] 之间均无相关性 (表 1)。

3 讨论

DTI 测量能够在微观水平反映组织内水分子扩散速度和扩散方向的信息, 反映组织弥散速度的 MD 值和组织内弥散方向的 FA 值是 DTI 测量中最常用的指标^[5-6]。

MS 患者可见病灶的 MD 值及 FA 值较对照组分别表现为升高和降低已成为共识^[7], 但 MS 可见病灶常不能完全解释其临床改变, 使 NAWM 的微观病变研究逐渐受到重视。有研究^[1,7-8]通过 DTI 直方图研究证实在 NAWM 中 DTI 定量指标存在类似于病灶的变化; 而 Roosendaal 等^[9]的研究表明在 MS 患者的 NAWM 存在区域性改变的不均衡性, 提示可对 NAWM 进行整体分析的直方图研究并不能判断局部白质纤维束是否存在隐匿性损伤以及损伤程度。

脑干是联系大脑、小脑与脊髓的重要通路,其内含有大脑上、下行传导纤维束以及脑干各部所发出的神经纤维。在 DTI 中,脑干白质纤维束主要包括小脑上脚、小脑中脚、小脑下脚、皮质脊髓束/皮质脑桥束和内侧丘系^[10]。在李坤成等^[11]的研究中,健康志愿者皮质脊髓束的 FA 值(男:0.501 ± 0.026,女:0.493 ± 0.024;左侧:0.500 ± 0.031,右侧:0.494 ± 0.024)无性别和侧别差异;RRMS 患者皮质脊髓束 FA 值较

对照明显降低。本研究使用 ROI 法对脑干主要白质纤维束的 DTI 定量指标进行观测,发现 RRMS 组患者表现正常脑干白质纤维束与对照组比较,有 MD 值增高、FA 值降低的趋势,其中双侧皮质脊髓束/皮质脑桥束、小脑下脚、小脑上脚、内侧丘系纤维束的 MD 值(P 均 < 0.05)和 FA 值(P 均 < 0.05)两组间差异有统计学意义,与文献报道的结果一致^[11-14];分析原因,可能为上述脑干纤维束通路上存在常规 MR 无法检测出的离散小病灶,引发髓鞘脱失、轴突破坏,或由于纤维束远处病变引起继发性华氏变性所致。同时,本研究发现 RRMS 组患者双侧小脑中脚存在 MD 值和 FA 值的改变,但与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);可能与小脑中脚纤维束相对于脑干其他纤维束更不易受损有关。

对于 MS 患者,脑萎缩代表脑组织破坏,导致容积丧失。已有研究发现 MS 患者每年的脑容积下降率约为 0.5 ~ 0.8%。脑实质分数是评价脑萎缩的重要指标,与患者劳动能力的丧失程度和预后密切相关^[15]。T2 病灶容积可在一定程度上反映病变局部的炎症和轴突破坏的程度。本研究中 RRMS 患者表现正常的脑干白质纤维束的 DM 值及 FA 值与脑实质分数、T2 病灶容积之间均无相关性($P > 0.05$),提示脑干纤维束的微观病理改变并非由于脑组织慢性萎缩和(或)远处 MS 病灶引起炎症所致,进一步表明脑干主要白质纤维束的隐匿性离散小病灶是导致 DTI 定量指标改变的主要原因,与以往的研究^[11-13]结果不同。如何在活体条件下证实 DTI 定量检测发现的这些纤维束的改变,是隐匿性病灶,抑或其他,仍需进一步探讨研究。

本研究不足之处:①本研究针对 RRMS 患者,所得结论可能不适用于其他类型 MS 患者;②样本数相对较少,可能是小脑中脚纤维束 DTI 改变与对照组比较差异无统计学意义的原因;③未将脑干纤维束 DTI 定量指标和临床功能评分进行相关分析。

总之,DTI 是检测 RRMS 患者表现正常脑干白质纤维束变化的敏感工具。RRMS 患者表现的正常脑干白质纤维束存在微观病变,推测病变可能为局部隐匿性病灶导致的髓鞘脱失、轴突破坏。

[参考文献]

[1] 于春水,李坤成,林富春,等.复发好转型多发性硬化患者中表现正常的脑组织的 DTI 研究.中华医学杂志,2006,86(18):1260-1264.

表 1 MD 值及 FA 值与 BPF、T2 病灶容积之间的相关性

纤维束	MD 值		FA 值	
	与 BPF 的相关性	与 T2 病灶容积的相关性	与 BPF 的相关性	与 T2 病灶容积的相关性
cpt/cstL	$r=0.179, P=0.214$	$r=0.038, P=0.802$	$r=0.219, P=0.127$	$r=-0.148, P=0.327$
cpt/cstR	$r=0.234, P=0.101$	$r=0.234, P=0.106$	$r=0.159, P=0.269$	$r=-0.248, P=0.082$
icpL	$r=-0.061, P=0.732$	$r=0.122, P=0.490$	$r=0.043, P=0.808$	$r=-0.142, P=0.422$
icpR	$r=-0.045, P=0.799$	$r=-0.147, P=0.423$	$r=-0.062, P=0.724$	$r=0.060, P=0.743$
mcpL	$r=0.089, P=0.539$	$r=-0.117, P=0.420$	$r=-0.203, P=0.158$	$r=0.036, P=0.802$
mcpR	$r=0.098, P=0.500$	$r=-0.229, P=0.109$	$r=0.004, P=0.979$	$r=0.123, P=0.393$
scpL	$r=0.002, P=0.001$	$r=-0.265, P=0.072$	$r=-0.115, P=0.426$	$r=0.032, P=0.829$
scpR	$r=0.116, P=0.423$	$r=-0.193, P=0.194$	$r=-0.214, P=0.135$	$r=-0.077, P=0.609$
mlL	$r=-0.092, P=0.527$	$r=-0.049, P=0.736$	$r=-0.016, P=0.910$	$r=-0.160, P=0.266$
mlR	$r=-0.216, P=0.133$	$r=-0.158, P=0.272$	$r=-0.031, P=0.831$	$r=-0.154, P=0.286$

注:cpt/cst:皮质脊髓束/皮质脑桥束;icp:小脑下脚;mcp:小脑中脚;scp:小脑上脚;ml:内侧丘系;R:右侧;L:左侧

[2] McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2001, 50(1):121-127.

[3] Anderson VM, Fox NC, Miller DH. Magnetic resonance imaging measures of brain atrophy in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*, 2006, 23(5):605-618.

[4] Rovaris M, Filippi M, Calori G, et al. Intra-observer reproducibility in measuring new putative MR markers of demyelination and axonal loss in multiple sclerosis: a comparison with conventional T2-weighted images. *J Neurol*, 1997, 244(4):266-270.

[5] Assaf Y, Pasternak O. Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci*, 2008, 34(1):51-61.

[6] Fox RJ. Picturing multiple sclerosis: conventional and diffusion tensor imaging. *Semin Neurol*, 2008, 28(4):453-466.

[7] Filippi M, Cercignani M, Inglese M, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology*, 2001, 56(3):304-311.

[8] 于春水,李坤成,林富春,等.复发好转型多发性硬化表现正常脑白质 DTI 研究.放射学实践,2005,20(12):1039-1042.

[9] Roosendaal SD, Geurts JJJ, Vrenken H, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients. *NeuroImage*, 2009, 44(4):1397-1403.

[10] 洪楠,孙治国,蒋全胜,等.脑干白质纤维束磁共振弥散张量成像研究.中国医学影像技术,2002,18(8):749-751.

[11] 李坤成,于春水,秦文,等.多发性硬化皮质脊髓束的扩散张量纤维束成像定量研究.中华放射学杂志,2006,40(11):1125-1128.

[12] Reich DS, Zackowski KM, Gordon-Lipkin EM, et al. Corticospinal tract abnormalities are associated with weakness in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(2):333-339.

[13] Reich DS, Smith SA, Jones CK, et al. Quantitative characterization of the corticospinal tract at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27(10):2168-2178.

[14] Nucifora P, Verma R, Lee SK, et al. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology*, 2007, 245(2):367-384.

[15] Korteweg T, Rovaris M, Neacsu V, et al. Can rate of brain atrophy in multiple sclerosis be explained by clinical and MRI characteristics? *Multiple Sclerosis*, 2009, 15(4):465-471.