

中枢神经影像学

Study on the brain gray matter in spinal form of multiple sclerosis using diffusion tensor imaging

YU Chun-shui¹, LIN Fu-chun², LI Kun-cheng^{1*}, JIANG Tian-zi², ZHU Chao-zhe², QIN Wen¹, CHEN Biao³
 (1. Department of Radiology, 3. Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital University of Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. National Laboratory of Pattern Recognition, Institute of Automation, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080, China)

[Abstract] **Objective** To investigate whether patients with spinal form of multiple sclerosis (SMS) have brain gray matter (GM) damage by using diffusion tensor imaging (DTI) histogram analysis, and whether DTI-derived measures of the gray matter correlate with clinical scores. **Methods** Conventional and DTI scans were obtained from 25 patients with SMS and 35 control subjects. After segmentation of the brain GM, the abnormal changes of the mean diffusivity (MD) and fractional anisotropy (FA) histograms of the GM were studied. **Results** The average GM volume of patients with SMS was significantly lower than that of controls ($P < 0.001$). All the MD and FA histogram-derived measures of the GM were significantly different between patients with SMS and controls ($P < 0.01$). In patients with SMS, none of the considered measures correlated with Expanded Disability Status Scale (EDSS) scores. However, the pyramidal and sensory system (PSS) scores correlated with the average MD ($r = 0.54$, $P = 0.005$) and MD peak height ($r = -0.41$, $P = 0.04$) of the NAGM. **Conclusion**

The brain GM of patients with SMS had atrophy and occult damage, which probably caused by a retrograde degeneration of neurons secondary to spinal cord damage.

[Key words] Spinal form of multiple sclerosis; Brain gray matter; Diffusion tensor imaging; Histogram analysis

脊髓型多发性硬化脑灰质弥散张量成像研究

于春水¹, 林富春², 李坤成^{1*}, 蒋田仔², 朱朝喆², 秦文¹, 陈彪³

(1. 首都医科大学宣武医院放射科, 3. 神经内科, 北京 100053;
 2. 中国科学院自动化研究所模式识别国家重点实验室, 北京 100080)

[摘要] **目的** 运用 DTI 直方图分析, 研究脊髓型多发性硬化(SMS)患者是否存在脑灰质异常及脑灰质 DTI 指标与临床评分的相关性。**方法** 对 25 例 SMS 患者和 35 例正常志愿者行常规 MRI 和 DTI 检查, 分割提取脑灰质后, 研究 SMS 患者脑灰质平均弥散率(MD)和分数各向异性(FA)直方图的异常变化。结果 OSMS 患者脑灰质体积明显小于正常志愿者($P < 0.001$)。OSMS 患者脑灰质 MD 和 FA 直方图指标与正常志愿者间存在显著差异($P < 0.01$)。在 OSMS 患者, 所有脑灰质 DTI 直方图指标与扩展残疾状态评分(EDSS)均无相关性, 但锥体束和感觉系统(PSS)评分与脑灰质平均 MD ($r = 0.54$, $P = 0.005$)和 MD 直方图峰高 ($r = -0.41$, $P = 0.04$)中度相关。结论 OSMS 患者脑灰质存在明显萎缩和弥散异常, 这可能与继发于脊髓病变的逆行性脑灰质神经元变性有关。

[关键词] 脊髓型多发性硬化; 脑灰质; 弥散张量成像; 直方图分析

[中图分类号] R322.81; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2005)09-1364-04

脊髓型多发性硬化(spinal form of multiple sclerosis, SMS)多见于亚洲人, 其特点是选择性累及视神经和脊髓, 脑

组织多表现正常^[1,2]。在西方国家, 类似病例被诊断为复发性视神经脊髓炎(relapsing neuromyelitis optica, NMO)^[3,4]。弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可显示经典多发性硬化(multiple sclerosis, MS)患者表现正常脑灰质的异常改变^[5,6], 但 SMS 患者是否存在脑灰质异常尚不清楚。为此, 我们利用 DTI 直方图分析, 明确 SMS 患者是否存在脑灰质损伤及脑灰质的 DTI 直方图指标与扩展残疾状态评分(expanded disability status scale, EDSS)及锥体束和感觉系统(pyramidal and sensory system, PSS)评分之间有无相关

[基金项目] 本课题为北京市优秀人才培养专项资助经费资助项目。

[作者简介] 于春水(1970—), 男, 天津市人, 副主任医师, 博士后。研究方向: 神经影像学。E-mail: ycs826@eyou.com

[通讯作者] 李坤成, 首都医科大学宣武医院放射科, 100053。

E-mail: likuncheng1955@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2005-05-09 **[修回日期]** 2005-07-15

性。

1 资料与方法

1.1 患者资料 SMS 患者 25 例,男 3 例,女 22 例,平均年龄 34.6 岁(19~55 岁),平均病程 3.8 年(1~8 年),平均 EDSS 评分 2.8(0~5),平均 PSS 评分 2.6(0~7)。SMS 患者入组标准:①临床推测主要病变位于视神经和脊髓;②无大脑及小脑症状;③可有轻微的脑干定位体征;④至少 1 次复发;⑤病程≥1 年;⑥常规脑 MRI 检查阴性。前 4 条是国际通用的 SMS 诊断标准^[7],后 2 条标准是为了保证 SMS 诊断的特异性。对照组为 35 例健康志愿者,均无神经病史且神经系统查体正常,男 14 例,女 21 例,平均年龄 26.3 岁(23~35 岁)。

1.2 图像采集 用 SIEMENS Sonata 1.5 T MR 机采集数据,所有序列均采用相同的层位置:层数为 30 层,层厚 4 mm,层间隔 0.4 mm。其他扫描参数如下:① T1WI: TR/TE/NEX = 650/6/3, Matrix = 256 × 224, FOV 240 mm × 210 mm; ② T2WI: TR/TE/NEX = 5500/94/3, matrix = 256 × 224, FOV 240 mm × 210 mm; ③ DTI: TR/TE/NEX = 5000/100/10, matrix = 128 × 112, FOV 240 mm × 210 mm, 6 组图像施加非共线弥散梯度($b=1000 \text{ s/mm}^2$),1 组图像不使用弥散梯度($b=0 \text{ s/mm}^2$)。

1.3 图像分析 我们根据 T2WI,除外存在脑内病灶的 SMS 患者和志愿者。弥散张量计算公式为^[8]:

$$S_i = S_0 \exp(-bg_i^T D g_i) \quad (i = 1, L, 6)$$

S_i 为测到的信号强度, S_0 为 T2WI 信号强度, g_i 为弥散敏感梯度, D 为 3×3 弥散张量。弥散张量的估计使用最小平方的方法,对数据进行线性拟合^[8]。平均弥散率(mean diffusivity, MD)和分数各向异性(fractional anisotropy, FA)的计算公式为^[9]:

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

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

λ_i ($i=1, 2, 3$)为弥散张量 D 的本征值。然后,使用 SPM2 软件包,采用标准化互信息的方法,将 DTI 的 T2WI 与常规 T1WI 配准,使用相同的转换参数配准 MD 和 FA 图像。

采用 MRIcro 软件提供的半自动分割技术,从 T1WI 中去除含有脑外组织的体素。根据 T1WI,使用多上下文模糊聚类的方法^[10]将脑组织自动分割为灰质、白质和脑脊液,由此可获得脑灰质 masks,再将脑灰质 masks 叠加到 MD 和 FA 图像上,从而得到脑灰质的 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,据此绘制出脑灰质 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。

脑组织分割后,可测量出脑灰质的绝对体积。由于本研究中志愿者年龄低于 SMS 患者,为了消除年龄和性别因素对脑灰质体积变化的影响,我们从入组试验者中选择出 13 对年龄和性别匹配的 SMS 患者和正常志愿者(男 2 例,女 11 例)

进行脑灰质体积研究。此外,为了消除脑大小变异对脑灰质体积测量的影响,我们引入了脑灰质体积比(脑灰质体积比=脑灰质体积/脑组织体积)的概念。

1.4. 统计方法 SMS 患者与正常志愿者之间脑灰质 MD 和 FA 直方图指标和脑灰质体积的比较,采用独立样本 t 检验, $P < 0.01$ 被认为有统计学意义。13 对性别和年龄匹配的 SMS 患者和正常志愿者脑灰质体积比的比较采用配对 t 检验, $P < 0.01$ 被认为有统计学意义。Spearman 等级相关用于评价 MD 和 FA 直方图指标与 EDSS 和 PSS 的相关性, $P < 0.05$ 认为有统计学意义。

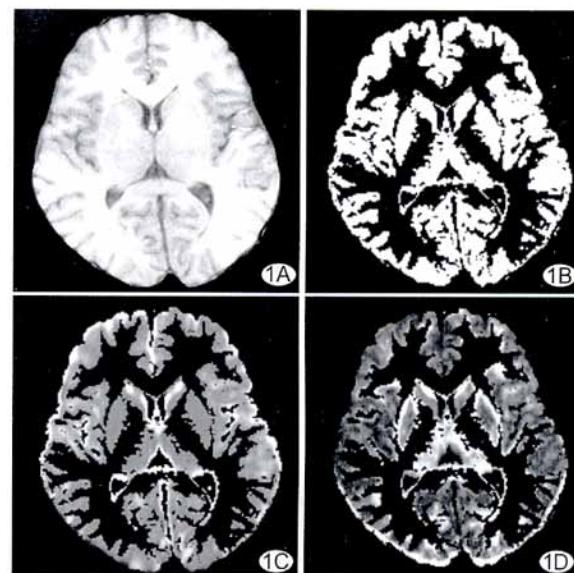


图 1 脊髓型多发性硬化患者,女,36岁 A. 基底节水平 T1WI 显示灰质、白质和脑脊液;B. 与 A 同一层面,脑灰质图显示脑灰质被准确分割出来;C. 与 B 同一层面的脑灰质 MD 图;D. 与 B 同一层面的脑灰质 FA 图

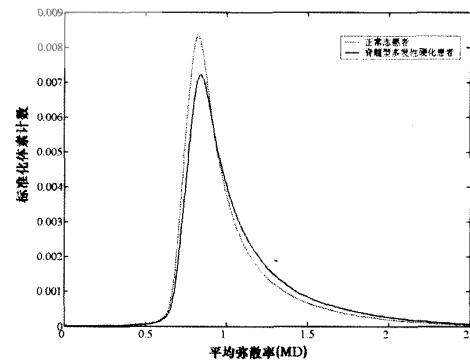


图 2 SMS 患者(实线)和正常志愿者(虚线)脑灰质平均 MD($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)直方图显示 SMS 患者脑灰质平均 MD 直方图明显右移,峰高降低

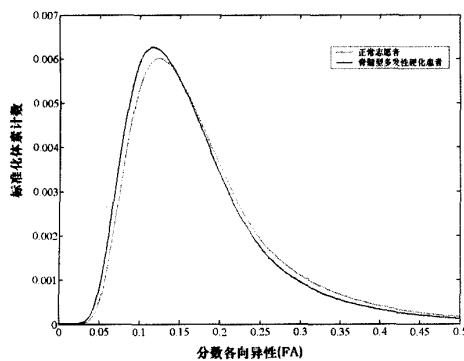


图 3 SMS 患者(实线)和正常志愿者(虚线)脑灰质平均 FA 直方图显示 SMS 患者脑灰质平均 FA 直方图明显左移, 峰高增加

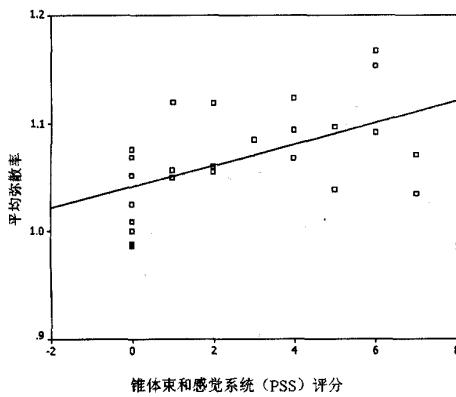


图 4 散点图显示 SMS 患者脑灰质平均弥散率 (mm^2/s) 与椎体束和感觉系统 (PSS) 评分中度相关

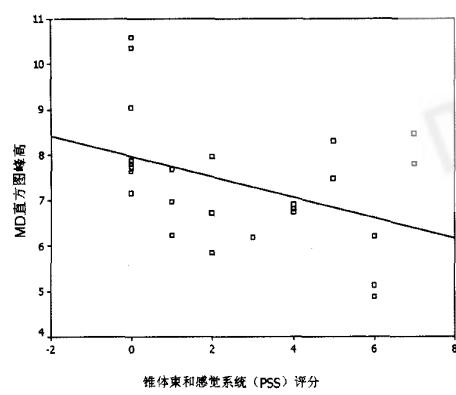


图 5 散点图显示 SMS 患者脑灰质 MD 直方图峰高 (%) 与椎体束和感觉系统 (PSS) 评分中度相关

绝对体积($603.0 \pm 53.7 \text{ ml}$)明显低于正常志愿者($683.6 \pm 60.5 \text{ ml}$)($P < 0.001$)。SMS 患者脑灰质体积比[($52.9 \pm 1.7\%$)]也明显低于正常志愿者[($55.9 \pm 2.2\%$)]($P = 0.001$)。

与正常志愿者比较, SMS 患者脑灰质平均 MD 直方图明显右移(图 2);脑灰质平均 FA 直方图略左移(图 3)。SMS 患者与正常志愿者之间脑灰质的 MD 和 FA 直方图指标均存在显著性差异($P < 0.01$, 表 1)。在 SMS 患者, 所有脑灰质 MD 和 FA 直方图指标与 EDSS 评分均无显著相关性。然而, PSS 评分与脑灰质平均 MD($r = 0.54$, $P = 0.005$, 图 4)和 MD 直方图峰高($r = -0.41$, $P = 0.042$, 图 5)中度相关(表 2)。

表 1 SMS 患者和正常志愿者脑灰质 MD 和 FA 直方图指标比较

指标	正常志愿者 (35 例)	SMS 患者 (25 例)	P
平均 MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	1.01(0.05)	1.07(0.05)	<0.001
MD 峰高 (%)	8.49(1.25)	7.38(1.37)	0.002
MD 峰位置 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.83(0.02)	0.84(0.02)	0.003
平均 FA	0.187(0.008)	0.176(0.010)	<0.001
FA 峰高 (%)	6.13(0.27)	6.40(0.41)	0.004
FA 峰位置	0.124(0.008)	0.117(0.009)	0.004

SMS: 脊髓型多发性硬化, MD: 平均弥散率, FA: 分数各向异性

表 2 SMS 患者脑灰质 MD 和 FA 直方图指标与 EDSS 和 PSS 评分的相关性

指标	SMS 与 EDSS		SMS 与 PSS	
	r	P	r	P
平均 MD ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	0.218	0.294	0.543	0.005
MD 峰高 (%)	-0.177	0.398	-0.410	0.042
MD 峰位置 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	-0.087	0.678	0.204	0.327
平均 FA	-0.065	0.758	-0.341	0.096
FA 峰高 (%)	-0.009	0.964	0.000	0.999
FA 峰位置	-0.038	0.858	-0.193	0.356

SMS: 脊髓型多发性硬化; MD: 平均弥散率; FA: 分数各向异性; EDSS: 扩展残疾状态评分; PSS: 椎体束和感觉系统评分

2 结果

多上下文模糊聚类分割方法可较为准确地将脑灰质分割出来, 并获得脑灰质的 MD 和 FA 图像(图 1)。入选的 SMS 患者和正常志愿者脑扫描均无异常发现。SMS 患者脑灰质

3 讨论

SMS 多见于亚洲人, 是一种较为常见的选择性累及脊髓和视神经的脱髓鞘疾病, 也被称为视神经脊髓型 MS^[1,2]。在西方国家, 类似的病例被诊断为 NMO^[3,4]。在临床诊断标准

方面, SMS 和复发性 NMO 唯一区别是 SMS 可合并轻微的脑干体征, 而复发性 NMO 不允许存在任何脑异常体征。为了建立一组与复发性 NMO 具有相同临床诊断标准的 SMS, 本研究从 SMS 患者中, 除了具有任何脑 MRI 异常的病例。由于在疾病早期阶段表现为视神经脊髓炎的患者随后可演变为 MS, 本研究也去除了病程小于 1 年的患者, 以确保 SMS 诊断的特异性。

本研究发现 SMS 患者存在脑灰质萎缩, 为了验证这一发现, 我们从入组试验者中选择出 13 对年龄和性别匹配的 SMS 患者和正常志愿者进行脑灰质体积研究。此外, 为了消除脑大小变异对脑灰质体积测量的影响, 我们引入了脑灰质体积比进行分析。结果证实 SMS 患者的确存在脑灰质萎缩。我们推测 SMS 患者脑灰质萎缩可能是由于继发于脊髓和视神经病变的神经元逆行性变性所致。

DTI 可测量水分¹²的随机运动, 能提供脑组织大小、形状和方向的信息^[12]。在国外, 该技术已经广泛用于 MS 患者的评价, 并显示出 MS 患者不仅病灶处存在异常, 而且表现正常脑灰质也存在显著异常^[5,6]。但未见关于 SMS 患者是否存在隐匿性脑组织损伤的报道。仅有两篇报道评价 NMO 患者是否存在脑组织损伤^[13,14]。一项研究^[13]使用磁化传递成像研究 8 例 NMO 患者表现正常脑组织的隐匿性损伤, 但未发现具有统计学意义的异常。另一项研究^[14]运用磁化传递和弥散张量成像研究 10 例 NMO 患者脑灰质的异常改变, 显示出脑灰质磁化传递率降低和 MD 增高, 提示这些患者脑灰质损伤, 但他们没有研究 FA 的异常变化和 DTI 指标与临床评分的相关性。

本研究显示, 与正常志愿者比较, SMS 患者脑灰质的所有 MD 和 FA 直方图指标均存在显著异常, 提示这些患者存在脑灰质损伤。这一结果向传统的“SMS 患者脑组织不受累及”的观点发出挑战。尽管在脑萎缩时, 脑脊液引起的部分容积效应可以造成脑灰质弥散指标的异常变化, 我们仍然确信这一发现, 因为我们采用的分割方法可以较为准确的分割灰质和脑脊液, 使部分容积效应降至最小。由于 SMS 患者平均年龄高于正常志愿者, 年龄相关的变化也可能是 SMS 患者脑灰质异常的原因之一, 但这种可能性基本被排除, 因为有研究证实 MD 不随年龄变化而改变^[15]。而且, 我们将有统计意义水准设为 $P < 0.01$ 以减小采样误差进而增加结果的可靠性。

本研究也显示: 尽管在 SMS 患者, 所有脑灰质 MD 和 FA 直方图指标与 EDSS 评分均无显著相关性, 而 PSS 评分与脑灰质平均 MD 和 MD 直方图峰高中度相关。这一结果提示 SMS 患者脑灰质的弥散异常可能与脊髓损害有关。这些指标能否用于监测 SMS 患者的临床进展, 仍需要大样本资料进一步证实。

本研究显示 SMS 患者存在脑灰质损害, 但脑灰质损害的确切原因尚不清楚, 可能解释为: ①所有 SMS 患者具有较严重的视神经和脊髓损伤, 且部分 MD 直方图指标与 PSS 评分相关, 我们认为较合理的解释为 SMS 患者脑灰质异常变化的一个重要原因是继发于脊髓病变的逆行性脑灰质神经元变性所致; ②SMS 患者脑灰质内可能存在常规 MRI 不能检测到

的微小病变。当然, 若要澄清这些问题 SMS 患者脑组织活检或尸检研究是必要的。

〔参考文献〕

- [1] Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Pure optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan[J]. Brain, 2002, 125(11):2460-2468.
- [2] Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study [J]. Neurology, 2005, 64(4):621-630.
- [3] Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica: clinical predictors of a relapsing course and survival[J]. Neurology, 2003, 60(5):848-853.
- [4] Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, et al. Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica [J]. Neurology, 2004, 62(1):144-146.
- [5] Rovaris M, Gallo A, Valsasina P, et al. Short-term accrual of gray matter pathology in patients with progressive multiple sclerosis: an in vivo study using diffusion tensor MRI[J]. Neuroimage, 2005, 24(4):1139-1146.
- [6] Bozzali M, Cercignani M, Sormani MP, et al. Quantification of brain gray matter damage in different MS phenotypes by use of diffusion tensor MR imaging[J]. Am J Neuroradiol, 2002, 23(6):899-900.
- [7] Kira J, Kanai T, Nishimura Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders[J]. Ann Neurol, 1996, 40(4):569-574.
- [8] Basser 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.
- [9] Basser PJ, Pierpaoli C. Microstructural features measured using diffusion tensor imaging[J]. J Magn Reson B, 1996, 111(3):209-219.
- [10] Zhu C, Jiang T. Multicontext fuzzy clustering for separation of brain tissues in magnetic resonance images[J]. Neuroimage, 2003, 18(3):685-696.
- [11] Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, et al. Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica [J]. Neurology, 2004, 62(1):144-146.
- [12] Le Bihan D, Turner R, Pekar J, et al. Diffusion and perfusion imaging by gradient sensitization: design, strategy and significance[J]. J Magn Reson Imaging, 1991, 1(1):7-8.
- [13] Filippi M, Rocca M, Moiola L, et al. MRI and magnetization transfer imaging changes in the brain and cervical cord of patients with Devic's neuromyelitis optica [J]. Neurology, 1999, 53(8):1705-1710.
- [14] Rocca MA, Agosta F, Mezzapesa DM, et al. Magnetization transfer and diffusion tensor MRI show gray matter damage in neuromyelitis optica[J]. Neurology, 2004, 62(3):476-478.
- [15] Helenius J, Soinne L, Perkio J, et al. Diffusion-weighted MR imaging in normal human brains in various age groups[J]. Am J Neuroradiol, 2002, 23(2):194-199.