

DTI 技术在多发性硬化中的应用研究

田香珠 葛宇星

【中图分类号】 R744.5⁺1 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)01-0069-03
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.01.0020

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是中枢神经系统中最常见的慢性炎症性疾病^[1],其病理变化与临床表现复杂多样,早期诊断对于患者的治疗及预后有着积极的临床意义。传统的扩散加权成像可以追踪炎症、病灶的数量和体积等,但不能检出具体的组织病理状态如轴突丧失、Wallerian 变性、胶质细胞增生、炎症和脱髓鞘等^[2]。DTI 技术利用水的扩散原理,为脑白质纤维束创建一个包含每个体素扩散的三维空间,从而观察神经纤维束的变化、判断其神经功能。目前该技术已广泛运用于脑发育、探测正常人群年龄相关的神经系统退行性变、脑缺血、弥漫性轴索损伤(Diffuse axonal injury, DAI)等相关脑损伤领域。DTI 除监测可视性病灶外,还可检测组织中的隐匿性损害,为监测疾病演变和评价临床疗效提供有效的指标。现已证实 DTI 技术是目前非侵入性监测脑白质改变的最有效手段^[3]。

1 DTI 的基本原理

扩散张量成像(DTI)的物理学原理就是通过对水分子扩散能力的检测,反映生物体的组织结构和微观病理改变^[4]。与常规 T₁、T₂ 加权像不同,其图像对比度主要是由于组织的扩散运动特性差异造成的。在体内水分子的扩散运动主要有两种形式:各向同性(isotropy)扩散运动和各向异性(anisotropy)扩散运动。在布朗运动的作用下水分子的扩散在各个方向上的扩散能力相同,且扩散率不随方向而改变,这种现象称为扩散各向同性,而在人体中水分子的扩散不仅受组织细胞本身特征的影响,而且还受周边细胞结构的影响向各个方向扩散是不相同的,称为扩散各向异性。水分子在白质纤维束中具有较高的方向选择性,通常在平行于神经纤维束走行的方向上扩散受限最小,运动最快,而在与神经纤维束垂直的方向扩散会受限最大,运动最慢。利用水分子扩散的各向异性不仅可以追踪神经纤维的走行,可以评估组织结构的完整性。

DTI 技术中最常应用的参数:表观扩散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)和各向异性分数(fractional anisotropy, FA)。ADC 测量了所有方向上水分子扩散的平均值,反映水分子整体扩散水平,能间接反映细胞膜或髓鞘结构的完整性,其值越高,水分子扩散运动越强。MD 值是扩散张量在 x、y、z 三个方向

上水分子扩散的平均值,是指水分子在组织内的平均弥散幅度,反映分子整体的弥散水平和弥散阻力情况,只表示弥散的大小,而与弥散的方向无关^[4]。FA 反映水分子扩散的各向异性成分占总的弥散张量的比例,代表水分子扩散在空间各个方向上的差异程度,它与髓鞘的完整性、纤维的密度及行走方向有关;数值 0~1 之间,其值越大各向异性越大,0 代表弥散不受限制,比如脑脊液的 FA 值接近 0。在脑白质中 FA 与髓鞘的完整性、纤维的致密性及平行性呈正相关。FA 值大的区域,纤维束走向较为一致,髓鞘结构完好,FA 值较正常减低表明纤维的细微结构存在某种形式的损害。径向扩散系数(radial diffusivity, RD)为垂直于白质纤维束的扩散系数,髓鞘破坏导致 RD 值升高;轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)为平行于纤维束的扩散系数,AD 值升高与轴突损伤有关^[5]。

纤维示踪成像(fiber tractography, FT)是 DTI 技术的进一步发展,利用 DTI 数据对脑白质内的神经纤维进行三维重建,直观显示特定白质纤维束的走行及完整性,是目前在活体上重建脑白质内神经纤维的唯一方法,有助于理解神经通路的损伤及其与功能缺损的关系。主要根据轴索的三维细胞骨架结构,即纵向的微管、神经丝蛋白和髓鞘,这种特定的组织结构导致水分子的扩散通常更倾向于沿神经纤维走形的方向,而很少沿着垂直于神经纤维束走行的方向扩散^[6]。首先计算出每一个体素的扩散张量矩阵(该体素中水分子各向异性方向和程度),再通过张量矩阵计算出相对应的主特征向量,从而估算出纤维的走形方向;同时,结合各向异性参数的筛选标准,避免追踪进入非纤维区域;最后把相邻体素间的纤维束走形方向连接起来,就可以构成一条纤维束,从而实现纤维追踪和重建。

2 DTI 检测多发性硬化的病理改变

多发性硬化是以神经髓鞘脱失为主,神经元胞体及其轴索相对受累较轻的一组疾病,主要包括复发缓解型(RRMS)、继发进展型(SPMS)、原发进展型(PPMS)和进展复发型(PRMS)。其病理特征包括血脑屏障的破坏、多灶性炎症、髓鞘脱失、少突胶质细胞的丢失、胶质细胞增生以及不同程度的轴索损伤,从短暂的功能障碍到不可逆转的病理状态^[7]。中枢神经系统髓鞘是由少突胶质细胞的片状突起包绕神经元轴突而形成的螺旋形多层膜性结构,它对神经元轴突具有支持、保护和电绝缘等作用,是维持正常神经活动的重要结构基础。正常人脑白质纤维束饱满,具有明显的方向

基金项目:国家自然科学基金青年项目(NO. 81301104)

作者单位:200072 上海,同济大学附属第十人民医院神经内科

[田香珠 葛宇星(通信作者)]

性,其传导结构完整。若中枢神经系统髓鞘脱失,其病灶部位白质纤维束中断,远端缺失,纤维束就会变得稀薄,而在扩张张量成像(DTI)中其三维结构可见“斑块回避”现象。有研究证实各向异性分数(FA)可以反映与轴突相关的微组织变化,对白质纤维束的变化及微观组织的完整性具有高度特异性、敏感性^[8]。此外,FA值还可以提供方向性扩散程度信息,极其敏感,白质区可视性病灶及看似正常病灶(normal appearing white matter, NAWM)均可引起FA值降低^[9]。

除了各向异性分数(FA)以外,在脱髓鞘和髓鞘形成的动物模型的各种研究表明,径向扩散系数(RD)对髓鞘也具有高度敏感性,髓鞘的丢失可引起径向扩散系数(RD)的增加,而轴向扩散系数(AD)的增加与轴索损伤相关,与髓鞘脱失没有明显的相关性^[2]。有证据表明垂直于脑白质纤维束的扩散(径向扩散RD)因受到轴突膜和髓鞘的限制,明显低于平行于脑白质纤维束的扩散(轴向扩散AD)^[10]。表观弥散系数(ADC)和平均弥散率(MD)两者结合可以反映细胞的大小及完整性。脑组织结构被破坏,脑白质脱髓鞘改变伴轴索损伤和神经元丢失,可导致细胞间隙扩大,水分子弥散增加,引起ADC值和MD值升高。病灶内ADC及MD值升高的幅度越大,病情程度越严重。多发性硬化(MS)的病变特征是脑白质脱髓鞘改变为主的一组慢性炎症性病变,相对于正常脑组织,病灶脑白质区的FA值和RD值明显减低,ADC值和MD值升高。

3 DTI 技术在临床诊断多发性硬化中的应用

在传统上多发性硬化被认为是脑白质脱髓鞘疾病^[11],在疾病的早期即可出现白质损伤。基于DTI技术对于水分子扩散大小和方向的敏感性,可以在病变早期对病灶及假定正常病灶脑白质提供完整性评价。Giorgio等证实在MS患者中与临床症状相关的白质纤维束的径向扩散发生改变,FA值也出现相应的变化^[12],造成这一结果的原因为髓鞘丢失和轴索破坏,胶质增生或炎症反应作为限制水分子运动屏障结构的损害会引起FA值下降。Raz等对34位首次发作3个月内的MS患者与16位健康对照组行DTI检测,发现了MS组FA值大幅度的降低,尤其在皮质脊髓束和胼胝体。在MS早期灰质区域没有明显变化时即可检测出白质区域的弥漫性损害。这提示白质损害早于灰质损害检测出^[13]。脑白质纤维束中断是判断预后(如视野缺损、肢体肌力减退、认知功能障碍等)的重要指标;髓鞘量化在疾病的不同过程中具有重要意义^[14]。

近期有人利用一种感兴趣区域(ROD)的方法探索复发缓解型患者(RRMS)脑白质纤维束损伤时间与病程之间的关系。联合DTI与TBSS(tract-based spatial statistics,基于白质纤维束的空间统计)分析,证实在复发-缓解型患者中脑白质纤维束的大范围损害。与对照组相比,短期、中期及长期病程的MS患者的FA值均降低。即使病程未满1年的MS组患者的脑白质纤维束的弥漫性变化依然很明显。与之前研究结果相同,早期FA值改变主要发生于皮质脊髓束和胼胝体,尤其以左下纵束改变最为显著。在临床发作1年

内即可出现白质纤维束损害,而在接下来的5年内就进入平台期,只有当病理伤害过程累积,额外的白质损害才能被检测到。这就为早期治疗疾病提供了重要的治疗时间窗^[15]。

除可视性病灶外,DTI还可以检测隐匿性病灶。传统的T₂加权像、FLAIR像可以显示病变斑块的异常信号,但对不同位置的病灶的检出敏感性不同,FLAIR像对脑脊液旁病变敏感性最高,但对后颅窝敏感性低,且很难对幕上皮质内和皮质旁及灰白质混合区域准确分类。T₂加权像对幕上皮质内病变检出有一定困难,而DTI具有强大的优势。急性炎症性脱髓鞘导致大量的轴突横断性病变,造成病灶纤维的近端和远端神经功能退化,皮层纤维跟踪显示RD大幅度增加,而轴向扩散系数也显著增加,AD值升高。近期研究发现,与正常组相比,RRMS组患者看似正常脑白质区(NAWM)非皮层纤维RD值显著增高(尽管与病灶区相比规模较小),而AD却无明显改变^[8]。虽然NAWM区非皮层纤维系数的改变不能排除较远病灶跨突触变化,但只有RD值单方面增加(未检测出AD值变化)可能与微小的脱髓鞘的潜在参与有关(而常规MRI无法检测),这也与MS患者死后大脑验尸结果相符合^[16]。Michael Deppe等人发现常规MRI未检测出小脑病灶的RRMS患者,小脑白质区受损严重,FA值显著降低。早期MS患者甚至临床无小脑症状的患者也可检出FA值异常,且FA值降低与EDSS(Expanded Disability Status Scale,扩展残疾状态量表)、病程、白质/灰质体积比减少有关。提示着小脑微结构变化与疾病严重程度密切相关^[14]。

视觉障碍是MS常见的一种症状。Dasenbrock等人利用34例MS患者和26名健康志愿者全脑DTI数据,重建视神经纤维图像,量化特定的扩散指标,明确“看似正常”视束有无损伤。分析得出MS组径向扩散系数(RD值)和平均弥散率(MD值)高于健康对照组,而各向异性分数(FA值)降低。表明了MS组“看似正常”视束确实存在轴突损失,这些病灶极其微小而不被常规MRI所检测^[17]。与正常区域相比,FA值降低提示组织损失,而RD值升高代表髓磷脂的丢失,神经纤维不完整。Klistorner等也利用纤维成像技术证实视网膜视神经纤维丢失与视辐射脱髓鞘相关,但并没有证明二者的因果关系。实验过程中同健康对照组相比,MS组呈现出高RD值和低FA值^[18]。

Michael Deppe等人认为在多发性硬化发展中相对于病灶检测,脑白质萎缩更具有特异性,并且提出假设几乎每1例MS患者早期即出现白质萎缩。通过DTI观察皮质表面积、白质体积及全脑皮质外平均曲率(Whole-brain-averaged cortical extrinsic curvature;皮质外平均曲率作为大脑皮层复杂度的测量,常被用于大脑结构形态学研究中^[19]),联合FA与EDSS分析发现30例MS患者中约13%存在白质萎缩。同时发现全脑皮层平均外曲率是脑白质体积皮质不均衡性的一个具体的定量标记,即皮质外曲率增加提示白质丢失。白质-灰质比例失调和皮质曲率测量可作为破坏性、退行性疾病的潜在监测工具,应用于今后多发性硬化进一步研究的评估^[20]。

4 总结与展望

扩散张量成像(DTI)因其本身对组织结构的高度敏感性,已广泛应用于临床及科研工作中,是一种真正的定量技术。在多发硬化化的临床诊断和病理研究上具有广阔的应用前景,随着扩散张量成像(DTI)的研究逐步进入实用化,预示着人类对脑功能的认识将达到一个更高的水平。

参 考 文 献

- [1] Friesse MA, L. Fugger, mechanisms of neurodegeneration and axonal dysfunction in multiple sclerosis[J]. Nat Rev Neurol, 2014, 10(4): 225-238.
- [2] Janve VA, Zu Z, Yao SY, et al. The radial diffusivity and magnetization transfer pool size ratio are sensitive markers for demyelination in a rat model of type III multiple sclerosis (MS) lesions[J]. Neuroimage, 2013, 74(7): 298-305.
- [3] Yu HJ, Christodoulou C, Bhise V, et al. Multiple white matter tract abnormalities underlie cognitive impairment in RRMS[J]. Neuroimage, 2012, 59(4): 3713-3722.
- [4] Winston GP. The physical and biological basis of quantitative parameters derived from diffusion MRI[J]. Quant Imaging Med Surg, 2012, 2(4): 254-265.
- [5] Klawiter EC, Xu J, Naismith RT, et al. Increased radial diffusivity in spinal cord lesions in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis[J]. Mult Scler, 2012, 18(9): 1259-1268.
- [6] Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review[J]. NMR Biomed, 2002, 15(7/8): 435-455.
- [7] Dutta R, Trapp BD. Mechanisms of neuronal dysfunction and degeneration in multiple sclerosis[J]. Prog Neurobiol, 2011, 93(1): 1-12.
- [8] Budde MD, Janes L, Gold E, et al. The contribution of gliosis to diffusion tensor anisotropy and tractography following traumatic brain injury: validation in the rat using Fourier analysis of stained tissue sections[J]. Brain, 2011, 134 (Pt 8): 2248-2260.
- [9] Roosendaal SD, Geurts JJ, Vrenken H, et al. Regional DTI differences in multiple sclerosis patients [J]. Neuroimage, 2009, 44(4): 1397-1403.
- [10] Klistorner A, Vootakuru N, Wang C, et al. Decoding diffusivity in multiple sclerosis; analysis of optic radiation lesional and non-lesional white matter [J]. PLoS One, 2015, 10 (3): e0122114.
- [11] Deppe M, Tabelow K, Kr mer J, et al. Evidence for early, non-lesional cerebellar damage in patients with multiple sclerosis: DTI measures correlate with disability, atrophy, and disease duration[J]. Mult Scler, 2016, 22(1): 73-84.
- [12] Giorgio A, Palace J, Johansen-Berg H, et al. Relationships of brain white matter microstructure with clinical and Mr measures in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. J Magn Reson Imaging, 2010, 31(2): 309-316.
- [13] Raz E, Cercignani M, Sbardella E, et al. Clinically isolated syndrome suggestive of multiple sclerosis: voxelwise regional investigation of white and gray matter[J]. Radiology, 2010, 254(1): 227-234.
- [14] Sämann PG, Knop M, Golgor E, et al. Brain volume and diffusion markers as predictors of disability and short-term disease evolution in multiple sclerosis[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2012, 33(7): 1356-1362.
- [15] Asaf AE, A. Anat. injury to white matter tracts in relapsing-remitting multiple sclerosis; a possible therapeutic window within the first 5 years from onset using diffusion-tensor imaging tract-based spatial statistics[J]. Neuroimage Clin, 2015, 8: 261-266.
- [16] Kolasinski J, Stagg CJ, Chance SA, et al. A combined post-mortem magnetic resonance imaging and quantitative histological study of multiple sclerosis pathology[J]. Brain, 2012, 135 (Pt 10): 2938-2951.
- [17] Dasenbrock HH, Smith SA, Ozturk A, et al. Diffusion tensor imaging of the optic tracts in multiple sclerosis; association with retinal thinning and visual disability[J]. J Neuroimaging, 2011, 21(2): e41-e49.
- [18] Klistorner A, Sriram P, Vootakuru N, et al. Axonal loss of retinal neurons in multiple sclerosis associated with optic radiation lesions[J]. Neurology, 2014, 82(24): 2165-2172.
- [19] 陶龙香. 探讨偏执型精神分裂症患者的脑灰质皮层厚度及平均曲率的变化[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2014.
- [20] Deppe M, Marinell J, Krämer J, et al. Increased cortical curvature reflects white matter atrophy in individual patients with early multiple sclerosis[J]. Neuroimage Clin, 2014, 6: 475-487.

(2016-06-03 收稿)

• 消 息 •

2017 年《卒中与神经疾病》征订启事

《卒中与神经疾病》为中国科技论文统计源期刊、中国科技核心期刊、中国科学引文数据库来源期刊、中国学术期刊综合评价数据库来源期刊,是全国各地广大医务工作者,特别是从事神经科临床和科学研究工作人员,切磋技艺、交流学术经验和更新知识的园地。辟有论著与学术交流、短篇与病例报告、综述、述评、专题专座、专刊评价、临床药物治疗、会议(座谈)纪要、临床病理(病例)讨论、技术信息、新药新仪器、新书介绍以及国内外学术动态报道等多个栏目,欢迎您向当地邮局或本刊编辑部订阅(邮发代号:38-305,订价:12 元/册,年订价:72 元)。地址:430060 武汉市,武昌紫阳路 5 号《卒中与神经疾病》编辑部,业务联系人:聂传云,联系电话:(027)88328261,帐号:556057523377 中国银行洪山支行。