

◆ 中枢神经影像学

Evaluation on changes of white matter microstructure in neuromyelitis optica spectrum disorders with tract-based spatial statistics

LUO Qi, LI Yongmei*, HAN Yongliang, LIAO Dan, ZENG Chun,
WANG Jingjie, DU Silin, ZHANG Xiaohui

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing
Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To assess the changes of white matter microstructure in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) with DTI based on tract-based spatial statistics (TBSS) method. **Methods** Conventional MR and DTI were performed in 20 NMOSD patients (NMOSD group) and 20 healthy volunteers (control group). DTI data were analyzed with TBSS procedure, which was a part of FSL software packages, and non-parametric statistical analysis was performed on the whole brain. Correlation between FA value of tracts with significant difference in NMOSD group and expanded disability status scale (EDSS) scores was analyzed. **Results** TBSS analysis revealed significantly ($P < 0.05$, FWE corrected) extensive decrease of FA value in cerebrum and cerebellum white matter fiber bundles, i. e. corpus callosum, fornix, corticospinal tract, unciform fasciculus, cerebellar peduncles etc. in NMOSD group, and decrease of AD value, increase of RD value in cingulum bundle, corpus callosum and fornix, while MD value only increased in fornix and retrolenticular part of the left internal capsule ($P < 0.05$, FWE corrected). Negative correlations were found between FA value of left uncinate fasciculus, right external capsule, left inferior cerebellar peduncle, bilateral anterior limb of internal capsule, medial lemniscus and EDSS scores (all $P < 0.05$). **Conclusion** Widespread white matter damage is observed in cerebrum and cerebellum in NMOSD patients by using TBSS analysis, which may partly correspond to the disabilities of NMOSD patients. However, the other microstructural changes of white matter tracts may suggest complicated pathological mechanism of NMOSD.

[Key words] Neuromyelitis optica; Diffusion tensor imaging; Tract-based spatial statistics

DOI:10.13929/j.1003-3289.201707058

基于纤维束空间统计学分析视神经脊髓炎谱系疾病脑白质微结构改变

罗琦, 李咏梅*, 韩永良, 廖旦, 曾春, 王静杰, 杜思霖, 张小辉

(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 采用 DTI 基于纤维骨架空间统计方法 (TBSS) 分析视神经脊髓炎谱系疾病 (NMOSD) 患者脑白质纤维束微结构的改变。**方法** 对 20 例 NMOSD 患者 (NMOSD 组) 和 20 名健康志愿者 (正常对照组) 行全脑常规 MR 和 DTI 扫描, 使用 FSL 软件包中 TBSS 步骤对 DTI 数据行全脑非参数统计分析, 并对 NMOSD 组有统计学差异的纤维束 FA 值

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81371523)、重庆市卫生计生委医学科研项目 (2016ZDXM002、2012-1-017)。

[第一作者] 罗琦 (1991—), 女, 四川南充人, 在读硕士。研究方向: 神经影像学。E-mail: luo70304@163.com

[通信作者] 李咏梅, 重庆医科大学附属第一医院放射科, 400016。E-mail: lymzhang70@aliyun.com

[收稿日期] 2017-07-13 **[修回日期]** 2017-12-02

与临床扩展残疾状态量表(EDSS)评分进行相关性分析。**结果** 与正常对照组比较,NMOSD 组大脑及小脑白质区纤维束如胼胝体、穹隆、皮质脊髓束、钩束、小脑脚等广泛 FA 值减低($P<0.05$, FEW 校正),其中扣带束、胼胝体、穹隆等 AD 值减低, RD 值增高,穹隆和左侧内囊豆核后部 MD 值升高($P<0.05$, FEW 校正)。NMOSD 患者左侧钩束、右侧外囊、左侧小脑下脚及双侧内囊前肢、内侧丘系 FA 值与 EDSS 评分呈负相关(P 均 <0.05)。**结论** TBSS 显示 NMOSD 患者大脑及小脑存在广泛脑白质损伤,可解释 NMOSD 部分临床症状,与残疾症状无关的脑区纤维束微结构改变提示 NMOSD 患者这些区域病变可能存在更复杂的病理机制。

[关键词] 视神经脊髓炎;扩散张量成像;基于纤维束空间统计学

[中图分类号] R744.3; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)02-0190-05

视神经脊髓炎谱系疾病(neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD)是一组主要由体液免疫参与、抗原-抗体介导的中枢神经系统炎性脱髓鞘谱系疾病,伴或不伴水通道蛋白 4(aquaporin-4, AQP4)阳性,女性高发,男女患病比约 1:(9~11),为青壮年高复发、高致残性疾病^[1]。多数 NMOSD 患者以视神经炎和脊髓炎为主要特征,但也包括一些非视神经和脊髓病变。常规脑 MRI 显示 NMOSD 典型病灶大部分位于室管膜周围 AQP4 高表达区,但 NMOSD 仍存在较多非典型白质病灶,且病灶定位与 AQP4 分布关系亦不明确。本研究在 DTI 基础上采用基于纤维束骨架的空间统计方法(tract-based spatial statistics, TBSS)分析 NMOSD 脑白质纤维束的改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 9 月—2016 年 11 月于我院就诊的 NMOSD 患者 20 例(NMOSD 组),其中男 1 例,女 19 例,年龄 23~62 岁,平均(39.8 ± 13.2)岁;病程 1~26 年,中位病程 5.5 年;平均受教育年限(12.47 ± 3.56)年;MR 扫描前,由 2 名神经科医师根据临床扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)进行协商评分,得分 0~5 分,中位数 1.5 分。纳入标准:①临床表现、实验室检查和影像学特点符合 2015 年 NMOSD 诊断标准国际共识^[2];②常规 MR 检查无脑梗死、肿瘤及脑萎缩;③既往无脑血管病、脑肿瘤等神经系统疾病史;④右利手。同期收集健康志愿者 20 名为正常对照组,男 3 名,女 17 名,年龄 21~67 岁,平均(38.2 ± 13.8)岁,平均受教育年限(12.95 ± 3.63)年;纳入标准:右利手,既往均无神经精神、神经系统疾病史,无神经系统症状;体检无明确神经系统阳性体征;常规 MR 检查无异常。本研究经我院医学伦理委员会批准,受试者或其家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 系统,8 通道头线圈。采用常规轴位 T1W(TR 250 ms, TE 2.86 ms)、T2W(TR 3 600 ms, TE 120 ms)、液体

衰减反转恢复(TR 8 000 ms, TE 120 ms)序列,层厚 5.0 mm,层数 20 层;轴位 DTI 采用单次激发自旋回波-回波平面成像序列,TR 15 000 ms, TE 86.8 ms, FOV 24 cm×24 cm,矩阵 128×128,层厚 2.4 mm,层间距 0.53 层,b 值分别为 0 和 1 000 s/mm²,30 个不同扩散方向。

数据分析:①格式转换,将所有被试原始 DICOM 数据导入 MRIcron 软件(<http://www.nitrc.org/projects/mricron>),转化为 NIfTI 格式;②预处理,采用 Funtional MRI Software Library (FSL, Version 5.0.8; <http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl>)对转换后的 DTI 图像行头动涡流校正、去除多余头皮及骨组织并提取扩散指标,生成 FA 图、平均弥散(mean diffusion, MD)图、轴向扩散(axial diffusion, AD)图及径向扩散(radial diffusion, RD)图;③配准,通过 FSL 中非线性配准将被试 FA 图像配准到 FSL 自带的标准模板 FMRI58_FA_1mm;④生成平均 FA 图及骨架图,利用配准后 FA 图计算平均 FA 图并生成平均 FA 骨架图;⑤生成个体 FA 骨架,设定 FA 阈值为 0.2,生成平均 FA 骨架 mask,将配准后 FA 图投射到平均 FA 骨架图,生成个体 FA 骨架;⑥生成非 FA 扩散指标骨架,将 MD 等其他扩散指标写入标准 MNI 空间。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件,对 2 组年龄、受教育年限进行独立样本 t 检验,性别分布行 χ^2 检验。在 FSL 软件中设计统计矩阵后,对组间 DTI 参数采用置换检验行非参数统计分析,置换次数 5 000,并在无阈值簇增强(threshold-free cluster enhancement, TFCE)水平行 FWE 多重比较校正。将 TBSS 差异结果图与约翰·霍普金斯大学制作的标准白质纤维束图谱模板进行对应,定位异常的白质纤维束;对存在差异的纤维束 FA 值与 EDSS 评分进行 Spearman 相关性分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2 组受检者年龄($t=-0.527$, $P=0.600$)、性别

($\chi^2 = -0.278, P = 0.598$)及教育年限($t = 0.568, P = 0.574$)差异均无统计学意义。NMOSD 组中, 13 例 AQP4 阳性, 12 例常规 MRI 显示存在非特异性脑白质病灶, 散在分布于脑室旁、半卵圆中心、皮层下, 形态大多呈小圆形, 直径 < 5 mm。

与正常对照组比较, NMOSD 组大脑及小脑白质区, 如胼胝体、穹隆、皮质脊髓束、双侧内囊前后肢、双侧外囊、放射冠、内侧丘系、丘脑后辐射(视辐射)、小脑脚、双侧上纵束、钩束、扣带、下纵束、下额枕束等 FA 值减低($P < 0.05$, FWE 校正), 见图 1。

与正常对照组比较, NMOSD 组仅穹隆和左侧内囊豆状核后部 MD 值升高($P < 0.05$, FWE 校正; 图 2), 右侧上纵束、双侧扣带束、右侧下纵束、下额枕束、胼胝体、穹隆、外囊、放射冠、右侧丘脑后辐射 AD 值减低($P < 0.05$, FWE 校正; 图 3); 双侧上纵束、左侧钩束、扣带束、双侧下纵束、下额枕束、胼胝体、穹隆、皮质脊髓束、内囊前后肢、放射冠、内侧丘系、丘脑后辐射 RD 值增高($P < 0.05$, FWE 校正; 图 4); 未见 MD 值减低、AD 值增高或 RD 值减低区域。

NMOSD 患者左侧钩束、右侧外囊、左侧小脑下脚及双侧内囊前肢、内侧丘系 FA 值与 EDSS 评分呈不同程度负相关, 见表 1。

3 讨论

DTI 是一种可无创显示活体组织水分子扩散特性的成像技术, 可用于评价脑白质纤维完整性。TBSS 克服了人工勾划 ROI 的主观性强、可重复性差以及基于体素分析方法校准和平滑不足的局限性, 对脑白质定位更准确^[3]。常规脑 MR 检查显示无明显病灶的阿尔茨海默病^[4]、终末期肾病^[5]等, 采用 TBSS 均可检出不同程度脑白质微结构异常。

表 1 NMOSD 主要纤维束与 EDSS 的相关性

项目	r 值	P 值
右侧钩束	-0.018	0.912
左侧钩束	-0.422	0.008
右侧内囊前肢	-0.448	0.005
左侧内囊前肢	-0.581	<0.001
右侧丘脑后辐射	-0.228	0.168
左侧丘脑后辐射	-0.261	0.114
右侧外囊	-0.338	0.038
左侧外囊	-0.296	0.072
右侧内侧丘系	-0.411	0.010
左侧内侧丘系	-0.755	<0.001
右侧小脑下脚	-0.277	0.093
左侧小脑下脚	-0.749	<0.001

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica, NMO)是不同于多发性硬化的中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病。2015 年 NMOSD 诊断标准国际共识将 NMO 纳入 NMOSD。脑 MRI 显示约 30%~60% 的 NMOSD 患者存在脑白质广泛病变^[6], 不仅位于脑干、最后区、间脑以及脑室旁等, 也存在于 AQP4 正常表达的广泛脑白质区, 这些病灶小、不连续且位置非特异^[7], 与本研究脑白质病变特点基本一致。尽管多数 NMOSD 病灶可能解释为该区域血脑屏障薄弱, 通过高表达 AQP4 并特异性结合相关抗体导致病变, 但 NMOSD 非特异性白质病变的病因、机制以及存在何种程度脑结构损害尚未明确。

本研究结果显示除 MD 值外, NMOSD 患者全脑存在广泛不均匀 FA 值、AD 值降低以及 RD 值升高, 与 von Glehn 等^[8]研究结果一致, 提示 NMOSD 患者存在广泛脑白质微结构损害。Jeong 等^[9]采用髓鞘水成像序列显示, NMOSD 患者全脑看似正常白质髓鞘水分数较对照组显著减低, 表明全脑白质区存在广泛

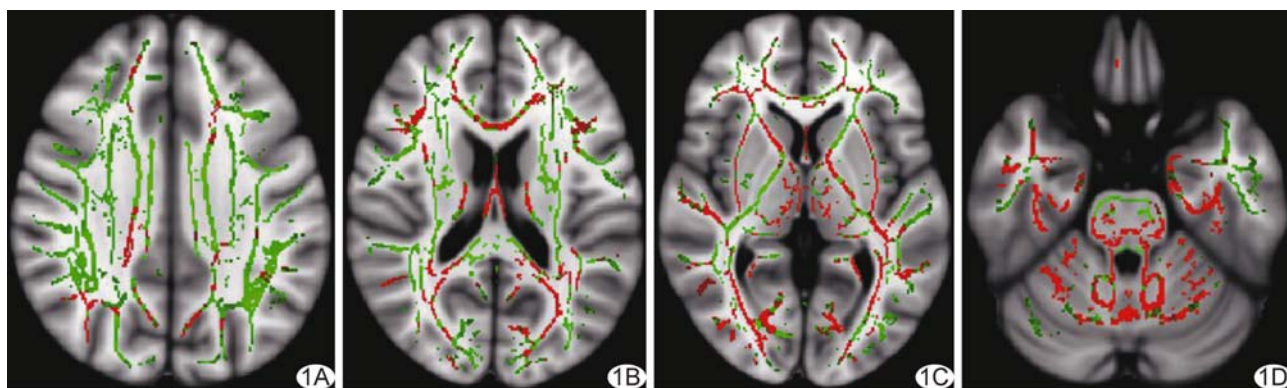


图 1 NMOSD 组与正常对照组 FA 值存在差异脑区图 与正常对照组比较, NMOSD 组额顶叶放射冠、胼胝体体部等 FA 值减低(A), 穹隆、胼胝体、其他额顶叶纤维束 FA 值减低(B), 前放射冠、内外囊、丘脑后辐射等 FA 值减低(C), 小脑半球、小脑脚、内侧丘系及颞叶纤维束 FA 值减低(D) (底图为标准脑 T1 图, 绿色为全脑纤维骨架图, 红色为差异区)

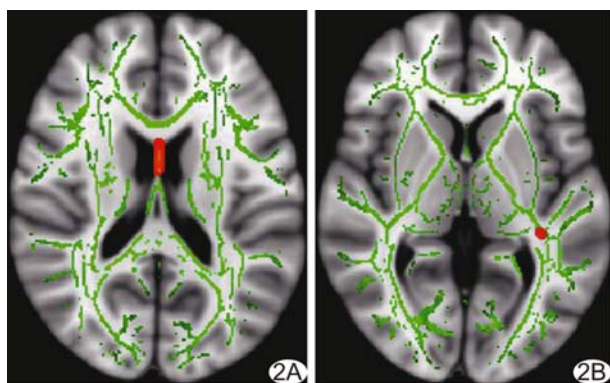


图 2 NMOSD 组与正常对照组 MD 值差异脑区图 与正常对照组比较, NMOSD 组穹隆 MD 值增加(A), 左侧内囊豆状核后部局部 MD 值增加(B) (绿色为全脑纤维骨架图, 红色为差异区)

的髓鞘脱失。尽管运动感觉系统通路(如脊髓—小脑传入传出纤维、大脑脚、皮质脊髓束等)及视放射通路(如丘脑后辐射等)相关扩散参数改变可提示存在继发于脊髓或视神经病灶的顺行或逆行性变性^[10], 但仍不能除外 NMOSD 本身病理改变损伤髓鞘导致的参数

改变。本研究 NMOSD 患者 MD 值显著增加的区域仅局限于穹隆及左侧内囊豆状核后部。穹隆是海马的主要传出纤维, 内囊豆状核后部是内囊视放射部分通路, 提示 NMOSD 患者除视放射损伤显著外, 亦存在穹隆损伤。既往研究^[11]发现 NMO 患者海马萎缩与白质完整性相关, 且可预测患者认知表现, 提示本研究部分患者可能存在海马萎缩和 NMOSD 相关的认知功能损害。

AD 值代表与轴突方向平行的水分子扩散度, AD 值减低提示急性轴突丢失或损伤^[12]; RD 值代表与轴突方向垂直的水分子扩散度, RD 值增加提示髓鞘脱失以及髓鞘完整性破坏^[13]。本研究发现 NMOSD 患者 FA 值增加与 RD 值增加范围基本重合, 与 AD 值变化范围差异较大, 提示 FA 值减低可能为髓鞘损伤而不是沃勒变性, 与 Rueda 等^[14]研究结果相符。此外, 本研究显示 NMOSD 患者右侧上纵束、双侧扣带、右侧下纵束、下额枕束、胼胝体、穹隆、外囊、放射冠等 AD 值减低, 并未发现 AD 值增加区域, 与 Liu 等^[15]研

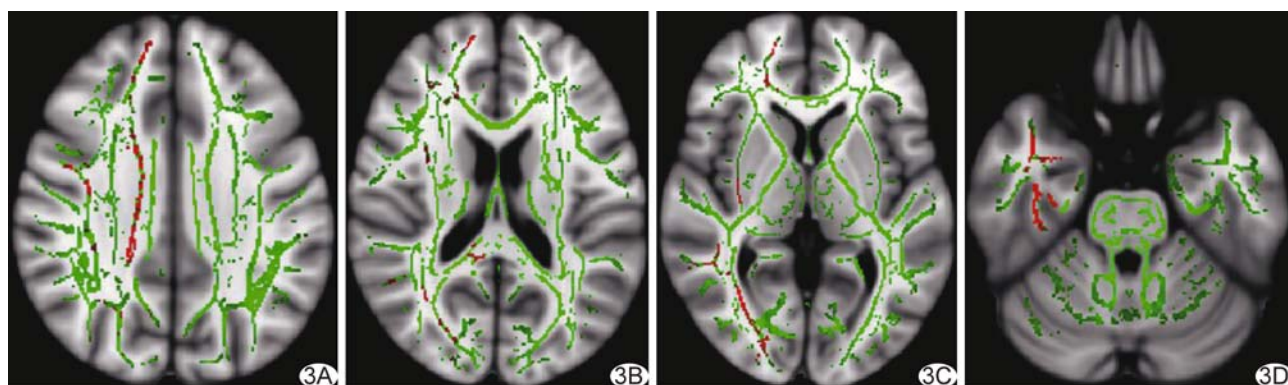


图 3 NMOSD 组与正常对照组 AD 值差异脑区图 与正常对照组比较 NMOSD 组右侧额顶叶放射冠、胼胝体部 AD 值减低(A), 右侧胼胝体压部及额顶叶纤维束局部 AD 值减低(B), 右侧前放射冠、外囊、丘脑后辐射等 AD 值减低(C), 右侧额顶叶部分纤维束 AD 值减低(D)

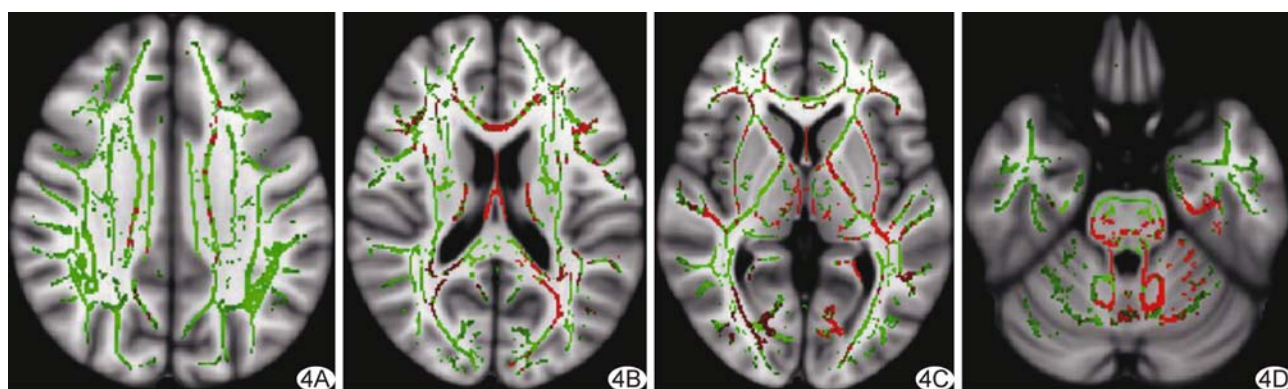


图 4 NMOSD 组与正常对照组 RD 值差异脑区图 A. 额顶叶放射冠、胼胝体部散在 RD 值增加; B. 穹隆、胼胝体、额顶叶纤维束 RD 值增加; C. 前放射冠、内外囊、丘脑后辐射等 RD 值增加; D. 左侧小脑半球、双侧小脑脚、内侧丘系以及左侧额顶叶纤维束 RD 值增加

究不符,后者发现 NMOSD 患者 AD 值增加,并推测可能存在继发于纤维重组、细胞膜渗透性增加、细胞内成分破坏等细微组织改变导致的水分子非既定扩散方向扩散加快。而 Pache 等^[16]研究显示 NMOSD 与正常对照组 AD 值无显著差异,可能因 NMOSD 纤维束轴突损伤处于不同时期、状态,相应病理改变存在差异,提示 AD 值可能对预测 NMOSD 患者纤维轴突损伤状态有重要提示意义。

EDSS 评分是临床最普遍的残疾程度测评量表,残疾程度越严重,评分越高。本研究结果显示,大部分纤维束 FA 值与 EDSS 评分存在负相关,以运动感觉系统纤维束为主,证实纤维骨架 FA 值改变与患者临床残疾症状有关。本研究左右侧运动纤维与 EDSS 评分相关性存在差异,提示 NMOSD 病理损伤可能存在偏侧倾向。EDSS 评分与扣带束、穹隆、胼胝体等无显著相关性,提示 NMOSD 脑白质可能存在更为复杂的病理改变,也可能因本研究患者 EDSS 评分较低,未显示出与这些纤维束的相关性,还需进一步增大样本量并加入其他临床相关量表进行分析;此外,还不能除外当前病理与影像学尚未发现的隐匿性改变。

总之,本研究采用 TBSS 方法对 DTI 数据进行分析,发现 NMOSD 患者除运动感觉系统及视觉系统损伤外,还存在其他广泛白质微结构损伤。但本组样本量小,未涉及具体亚型分类,且未与更多临床信息相关联,还需进一步扩大样本量,收集更多神经心理学测试等信息,联合功能 MRI 进行纵向研究。

[参考文献]

- [1] Ochi H, Fujihara K. Demyelinating diseases in Asia. *Curr Opin Neurol*, 2016, 29(3):222-228.
- [2] Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 2015, 85(2):177-189.
- [3] Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: Voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage*, 2006, 31(4):1487-1505.
- [4] 唐俊婷,洪汛宁,程虹,等.阿尔茨海默病脑白质的扩散张量成像研究:基于纤维束示踪的空间统计学分析结果. *临床放射学杂志*, 2014, 33(7):968-971.
- [5] 李朋,丁墩,马雪英,等.基于弥散张量成像的终末期肾病脑白质结构异常与认知功能障碍相关性分析. *中国医学影像技术*, 2016, 32(8):1179-1183.
- [6] Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*, 2012, 9: 14.
- [7] Matthews L, Marasco R, Jenkinson M, et al. Distinction of seropositive NMO spectrum disorder and MS brain lesion distribution. *Neurology*, 2013, 80(14):1330-1337.
- [8] von Glehn F, Jarius S, Cavalcanti Lira RP, et al. Structural brain abnormalities are related to retinal nerve fiber layer thinning and disease duration in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler*, 2014, 20(9):1189-1197.
- [9] Jeong IH, Choi JY, Kim SH, et al. Normal-appearing white matter demyelination in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Eur J Neurol*, 2017, 24(4):652-658.
- [10] Yu C, Lin F, Li K, et al. Pathogenesis of normal-appearing white matter damage in neuromyelitis optica: Diffusion-tensor MR imaging. *Radiology*, 2008, 246(1):222-228.
- [11] Liu Y, Fu Y, Schoonheim MM, et al. Structural MRI substrates of cognitive impairment in neuromyelitis optica. *Neurology*, 2015, 85(17):1491-1499.
- [12] Song SK, Sun SW, Ju WK, et al. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage*, 2003, 20(3): 1714-1722.
- [13] Song S K, Yoshino J, Le TQ, et al. Demyelination increases radial diffusivity in corpus callosum of mouse brain. *Neuroimage*, 2005, 26(1):132-140.
- [14] Rueda LF, Doring T, Martins C, et al. The role of demyelination in neuromyelitis optica damage: Diffusion-tensor MR imaging study. *Radiology*, 2012, 263(1):235-242.
- [15] Liu Y, Duan Y, He Y, et al. A tract-based diffusion study of cerebral white matter in neuromyelitis optica reveals widespread pathological alterations. *Mult Scler*, 2012, 18(7):1013-1021.
- [16] Pache F, Zimmermann H, Finke C, et al. Brain parenchymal damage in neuromyelitis optica spectrum disorder—A multimodal MRI study. *Eur Radiol*, 2016, 26(12):4413-4422.