

◆ 中枢神经影像学

Study of inhomogeneous magnetization transfer
imaging in multiple sclerosisKANG Yu¹, HONG Nan^{1*}, WU Bing²

(1. Department of Radiology, Peking University People's Hospital, Beijing 100044, China;

2. MR Advanced Application Team, GE Healthcare, Beijing 100176, China)

[Abstract] **Objective** To observe the value of inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) imaging in diagnosis of multiple sclerosis (MS). **Methods** Totally 18 patients with clinical diagnosed MS and 16 healthy volunteers were enrolled. ihMT imagings were obtained, while magnetic transfer ratio (MTR), quantitative magnetization transfer (qMT) value, inhomogeneous magnetization transfer ratio (ihMTR) and inhomogeneous quantitative magnetization transfer (qihMT) value of MS lesions and normal white mater of volunteers were measured, respectively. ihMT metrics were compared between MS patients and volunteers. *Spearman* correlation was conducted to analyze the correlation of MTR, qMT, ihMTR and qihMT values and clinical expanded disability status scale (EDSS) for MS patients. **Results** MTR, qMT, ihMTR and qihMT of MS patients were significantly lower than those of volunteers (all $P < 0.001$). There was moderate negative correlation between MTR, qMT and EDSS ($r = -0.440, -0.572, P = 0.004, 0.002$), also significant negative correlation between ihMTR, qihMT and EDSS ($r = -0.704, -0.739$, both $P < 0.001$). **Conclusion** ihMTR and qihMT values are sensitive to detect the changes of myelin content and have good correlation with clinical symptoms, therefore having good prospects for clinical application.

[Keywords] multiple sclerosis; inhomogeneous magnetization transfer imaging; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201901082

多发性硬化的非均匀磁化传递成像研究

康 钰¹, 洪 楠^{1*}, 吴 冰²

(1. 北京大学人民医院放射科, 北京 100044; 2. 通用电气医疗集团 MR 科研部, 北京 100176)

[摘要] **目的** 评价非均匀磁化传递 (ihMT) 成像诊断多发性硬化 (MS) 的价值。 **方法** 对 18 例临床诊断为 MS 的患者及 16 名健康志愿者行 ihMT 成像, 测量并比较 MS 患者白质内病灶与健康志愿者白质区磁化传递率 (MTR)、量化磁化传递值 (qMT)、非均匀磁化传递率 (ihMTR) 和非均匀量化磁化传递值 (qihMT) 的差异, 并采用 *Spearman* 相关分析评价 MS 患者 ihMT 成像参数与临床扩展致残量表评分 (EDSS) 的相关性。 **结果** MS 病灶的 MTR、qMT、ihMTR、qihMT 均低于健康志愿者脑白质 (P 均 < 0.001); MTR、qMT 与 EDSS 呈中等负相关 ($r = -0.440, -0.572, P = 0.004, 0.002$), ihMTR、qihMT 与 EDSS 呈强负相关 ($r = -0.704, -0.739, P$ 均 < 0.001)。 **结论** ihMTR 和 qihMT 值能准确反映白质髓鞘含量的变化, 且与 MS 临床症状相关性好, 具有较好的临床应用前景。

[关键词] 多发性硬化; 非均匀磁化传递成像; 磁共振成像

[中图分类号] R744.51; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)07-0981-04

磁化传递 (magnetization transfer, MT) 是指自由水中的质子和与大分子结合的质子之间的相互作用。施加偏共振射频时, 大分子结合的质子被磁化饱和, 而通过 MT 效应将饱和效应转移到自由水的质子, 而

[第一作者] 康钰 (1978—), 男, 北京人, 本科, 副主任技师。研究方向: MRI 影像技术学。E-mail: 2702251427@qq.com

[通信作者] 洪楠, 北京大学人民医院放射科, 100044。E-mail: hongnan@pkuph.edu.cn

[收稿日期] 2019-01-13 **[修回日期]** 2019-05-04

导致自由水组织信号下降^[1]。MT 效应可通过施加射频脉冲前后信号强度的差异进行量化,这种差异称之为 MT 比(MT ratio, MTR)。脑白质受 MT 效应的影响,因而理论上可通过 MTR 的变化评价脑白质脱髓鞘病变;然而研究^[2]发现 MTR 的变化通常很小,同时结果的可重复性差。量化 MT(quantitative MT, qMT)经高级算法模型矫正,可提高诊断的特异度。既往研究^[3]均假定 MT 效应均匀对称,而实际上白质髓鞘存在多层脂质结构,MT 效应并不均匀,因此 MTR 及 qMT 均不能完全真实地反映脑白质结构的变化。本研究探讨非均匀 MT(inhomogeneous MT, ihMT)成像技术在多发性硬化(multiple sclerosis, MS)脱髓鞘病变中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 8 月—2018 年 6 月我院 18 例 MS 患者(MS 组)的 ihMT 成像和临床资料,男 4 例,女 14 例,年龄 26~38 岁,平均(31.5±3.2)岁;均符合 2017 年 McDonald 诊断标准^[4],病程 4~12 年,临床分型均为复发-缓解型。由同 1 名神经内科副主任医师对所有患者进行神经学检查及临床扩展致残量表评分(expanded disability status scale, EDSS)。收集同期性别、年龄相匹配的 16 名健康志愿者为对照组,男 4 名,女 12 名,年龄 22~36 岁,平均(28.8±4.3)岁。本研究通过我院伦理委员会审核,并获得所有受试者的知情同意。

1.2 仪器与方法 采用 GE Discovery MR750W 3.0T 超导型 MR 扫描仪,24 通道相控阵头颈联合线圈。扫描序列包括常规 T1 FLAIR(TE 24 ms, TR 1 750 ms, FOV 24 cm×24 cm, 矩阵 320×256, 层厚 5 mm)、T2 FLAIR(TE 95 ms, TR 8 600 ms, TI 2 100 ms, FOV 24 cm×24 cm, 矩阵 288×224, 层厚 5 mm)及 ihMT 序列。轴位 3D ihMT 序列扫描时定位线与 T2 FLAIR 一致,TE 2.6 ms, TR 11.5 ms, FOV 24 cm×24 cm, 矩阵 192×192, 层厚 5 mm, 激励次数 1, 共采集 22 期。

1.3 图像分析 采用 ihMT 软件生成 MTR、qMT、非均匀 MT 率(inhomogeneous MT ratio, ihMTR)及非均匀量化 MT(inhomogeneous quantitative MT, qihMT)参数图。于 4 个参数图上,由 2 名分别有 6 年及 10 年中枢神经系统 MRI 诊断经验的主治医师在 T2 FLAIR 图像清晰显示的 MS 病

灶(共 46 个病灶,主要分布于额颞枕叶白质、内囊及胼胝体)上勾画 ROI,大小约为 5~10 mm²,测量 3 次,取平均值;同时在健康志愿者对应部位正常脑白质区(额颞枕叶白质 16 个,内囊和胼胝体各 15 个)勾画相同大小 ROI,计算 MS 病灶及健康志愿者相应部位的 MTR、qMT、ihMTR 及 qihMT 值。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计分析软件。以 K-S 拟合优度检验数据分布,MS 组和对照组的 MTR、qMT、ihMTR 及 qihMT 数据均符合正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示;2 组间比较采用两独立样本 *t* 检验。使用组内相关系数(intraclass correlation coefficient, ICC)评价 2 名医生间测量结果的一致性(ICC<0.4 为一致性较低;0.4≤ICC≤0.80 为一致性中等;ICC>0.8 为一致性好)。采用 Spearman 相关分析评价 MS 患者的 MTR、qMT、ihMTR 及 qihMT 值与 EDSS 评分的相关性(|*r*|<0.4 为弱相关;0.4≤|*r*|<0.6 为中等相关;0.6≤|*r*|<0.8 为强相关;|*r*|≥0.8 为极强相关)。P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

在 MTR、qMT、ihMTR 及 qihMT 图上,对照组白质呈均匀高信号,MS 组脱髓鞘病灶信号较正常白质信号减低(图 1、2)。

2 名医师对 MS 组脱髓鞘病灶和对照组的 ihMT 各参数测量结果的一致性(ICC 均>0.8,表 1)。MS 组脱髓鞘病灶的 MTR、qMT、ihMTR 及 qihMT 均低于对照组脑白质(P 均<0.001,表 2)。MTR 和 qMT 与 EDSS 呈中等负相关(*r*=−0.440、−0.572, *P*=0.004、0.002);ihMTR 和 qihMT 与 EDSS 呈强负相关(*r*=−0.704、−0.739, *P* 均<0.001,图 3)。

表 1 2 名医师对 MS 组和对照组 ihMT 成像各参数测量结果的 ICC 值

组别	MTR	qMT	ihMTR	qihMT
MS 组	0.865	0.814	0.863	0.832
对照组	0.884	0.847	0.907	0.876

3 讨论

MS 是一种自身免疫性脱髓鞘病变,其病理改变包

表 2 MS 组与对照组 ihMT 参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	MTR	qMT	ihMTR	qihMT
MS 组(<i>n</i> =18)	2 404.03±497.22	570.04±128.26	110.48±25.18	25.02±8.60
对照组(<i>n</i> =16)	2 844.23±262.63	754.38±66.78	184.12±14.32	75.96±6.25
<i>t</i> 值	5.309	8.646	17.234	32.503
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

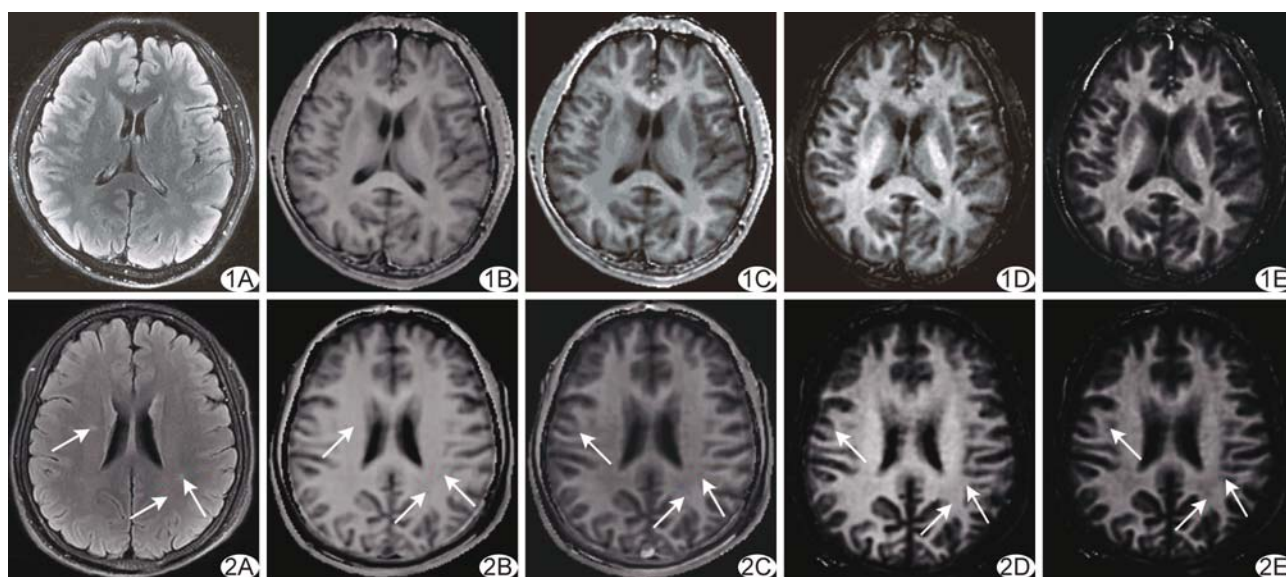


图1 健康志愿者男, 28岁 A~E. 分别为 T2 FLAIR、MTR、qMT、ihMTR 和 qihMT 图, ihMT 各参数图均显示灰白质对比良好, 白质信号较高 图2 MS 患者女, 32岁 A~E. 分别为 T2 FLAIR、MTR、qMT、ihMTR 和 qihMT 图, ihMT 各参数图均显示病灶信号较白质降低(箭)

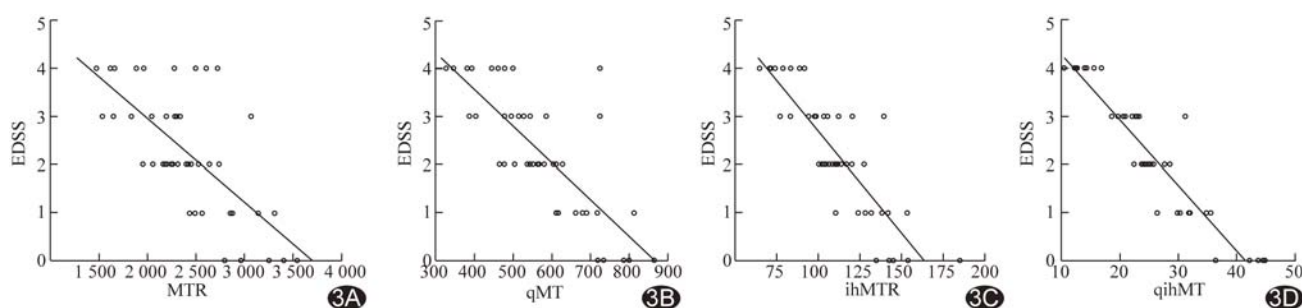


图3 ihMT 各成像参数与 EDSS 相关性散点图 A. MTR; B. qMT; C. ihMTR; D. qihMT

括血管周围炎症、髓鞘脱失、胶质增生及轴突损伤等, 白质髓鞘脱失是其最具特征性的改变。常规 MRI 是诊断 MS 及评估病情进展的首选方法, T2 FLAIR 序列能敏感地检出 MS 病变斑块, 但形态学成像不能发现 MS 所致细微病变, 也无法量化评价髓鞘脱失的程度, 因此在评价病变进展及指导治疗方面存在一定局限性。MR 功能成像能在细胞分子水平反映病变特征, 在揭示 MS 的病理及代谢变化方面具有更大优势^[5]。扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)可通过测量水分子的扩散运动间接反映白质髓鞘的完整性。郭油油等^[6]报道, MS 患者听觉传导通路的部分 FA 显著减低, 而平均扩散系数(mean diffusivity, MD)升高。陈璇等^[7]采用 MRS 对 MS 的病变进行成像, 谱线表现为氮-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)峰下降, 且下降幅度与病变严重程度有关。

在中枢神经系统 MT 成像中, 有报道^[8] MTR 改变与髓鞘结构的变化直接相关, 这是因为髓鞘结构属于氢质子结合池, 因而髓鞘的脱失会导致 MTR 下降; 但在 MS 的 MT 成像研究中, 对于 MTR 的变化报道不一。Mottershead 等^[9]观察 MS 患者死后的新鲜大脑标本, 发现 MTR 主要与髓鞘含量相关; 而 Vavasour 等^[10]认为 MTR 和 qMT 的影响因素主要是白质内水的含量, 而水含量与病变部位水肿及炎症的进展有关。近年来研究^[11-13]发现, 对于髓鞘这类含多层脂质的结构而言, 两侧依次施加相同偏中心射频产生的 MT 效应与一次同时施加相同的偏中心射频并不一致, 其 MT 效应的差异比率即 ihMTR。Zhang 等^[14]研究表明, ihMT 成像得到的 ihMTR 等参数在健康志愿者中具有很好的稳定性。本研究进一步探讨 ihMT 在 MS 中的应用, 结果表明, 在 ihMT 参数图中, MS 脱髓鞘斑块信号均低于正常白质, 提示 ihMT

有助于检出脱髓鞘病变。此外,对于传统 MT 成像与临床症状之间的关系也存在争议。Vrenken 等^[15]报道称 EDSS 与看似正常白质(normal appearing white matter, NAWM)的 MTR 值呈显著负相关,而与病变白质的 MTR 值相关性较低;而 Amann 等^[16]指出 MS 病情进展与白质病变有关,而与 NAWM 无关。上述不同结果提示 MS 病变存在可能多种病理生理机制,其综合效应影响最终的 MT 信号。本研究中白质病变的 MTR 和 qMT 与 EDSS 呈中等负相关,而 ihMTR 和 qihMT 与 EDSS 呈强负相关,与 Van Obberghen 等^[17]的研究结果一致。ihMT 反映白质髓鞘的完整性,与临床症状直接相关,而 MT 与髓鞘的完整性和水含量均有关,因此与 EDSS 相关性相对较低。ihMT 成像过程也可以得到 MT 的定量参数,这为全面了解 MS 的病理机制提供了可能。

本研究存在一些不足,首先,样本量较小,需要更大样本量并结合病程分析,以得到更稳定的结果;且本组病例中包括部分 MS 复发患者,与首发 MS 患者的 EDSS 的评分结果有所区别,因而会影响研究结果。其次,受扫描条件限制,本研究未能测量 T2 值以评估水含量,对于 ihMT 与 MS 脱髓鞘及水含量的关系仍需进一步探讨^[18]。再次,目前 ihMT 扫描序列的分辨率较低,且 MS 病灶均较小,测量结果会受到部分容积效应的影响^[19];同时此序列扫描时间较长,运动伪影可能影响测量结果。

综上所述,ihMT 成像能准确反映白质髓鞘含量的变化,其定量参数与 MS 临床症状有较好的相关性,具有潜在临床应用价值。

[参考文献]

- [1] Tambasco N, Nigro P, Romoli M, et al. Magnetization transfer MRI in dementia disorders, Huntington's disease and parkinsonism. *J Neurol Sci*, 2015, 353(1-2):1-8.
- [2] Sled JG. Modelling and interpretation of magnetization transfer imaging in the brain. *Neuroimage*, 2018, 182(11):128-135.
- [3] Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: A review. *NMR Biomed*, 2001, 14(2):57-64.
- [4] Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 2018, 17(2):162-173.
- [5] Fox RJ, Beall E, Bhattacharyya P, et al. Advanced MRI in multiple sclerosis: Current status and future challenges. *Neurol Clin*, 2011, 29(2):357-380.
- [6] 郭油油,李咏梅,刘义,等.多发性硬化患者中枢听觉传导通路的扩散张量成像. *中国医学影像技术*, 2016, 32(11):1654-1658.
- [7] 陈璇,李咏梅,欧阳羽,等.不同回波时间氢质子磁共振波谱多体素技术检出多发性硬化病灶和看似正常脑白质区. *中国医学影像技术*, 2011, 27(1):32-36.
- [8] De Stefano N, Battaglini M, Stromillo ML, et al. Brain damage as detected by magnetization transfer imaging is less pronounced in benign than in early relapsing multiple sclerosis. *Brain*, 2006, 129(Pt 8):2008-2016.
- [9] Mottershead JP, Schmierer K, Clemence M, et al. High field MRI correlates of myelin content and axonal density in multiple sclerosis—a post-mortem study of the spinal cord. *J Neurol*, 2003, 250(11):1293-1301.
- [10] Vavasour IM, Laule C, Li DK, et al. Is the magnetization transfer ratio a marker for myelin in multiple sclerosis? *J Magn Reson Imaging*, 2011, 33(3):713-718.
- [11] Varma G, Duhamel G, de Bazelaire C, et al. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines: A potential marker for myelin. *Magn Reson Med*, 2015, 73(2):614-622.
- [12] Manning AP, Chang KL, MacKay AL, et al. The physical mechanism of "inhomogeneous" magnetization transfer MRI. *J Magn Reson*, 2017, 274(1):125-136.
- [13] Mchinda S, Varma G, Prevost VH, et al. Whole brain inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) imaging: Sensitivity enhancement within a steady-state gradient echo sequence. *Magn Reson Med*, 2018, 79(5):2607-2619.
- [14] Zhang L, Chen T, Tian H, et al. Reproducibility of inhomogeneous magnetization transfer (ihMT): A test-retest, multi-site study. *Magn Reson Imaging*, 2019, 57(4):243-249.
- [15] Vrenken H, Pouwels PJ, Ropele S, et al. Magnetization transfer ratio measurement in multiple sclerosis normal-appearing brain tissue: Limited differences with controls but relationships with clinical and MR measures of disease. *Mult Scler*, 2007, 13(6):708-716.
- [16] Amann M, Papadopoulou A, Andelova M, et al. Magnetization transfer ratio in lesions rather than normal-appearing brain relates to disability in patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2015, 262(8):1909-1917.
- [17] Van Obberghen E, Mchinda S, le Troter A, et al. Evaluation of the sensitivity of inhomogeneous magnetization transfer (ihMT) MRI for multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(4):634-641.
- [18] Girard OM, Prevost VH, Varma G, et al. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT): Experimental optimization of saturation parameters for human brain imaging at 1.5 Tesla. *Magn Reson Med*, 2015, 73(6):2111-2121.
- [19] Geeraert BL, Lebel RM, Mah AC, et al. A comparison of inhomogeneous magnetization transfer, myelin volume fraction, and diffusion tensor imaging measures in healthy children. *Neuroimage*, 2018, 182(11):343-350.