

## Advances of MRI quantitative evaluation on fetal myelination

JIA Fenglin, QU Haibo\*, NING Gang

(Department of Radiology, Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children [Sichuan University], Ministry of Education, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China)

**[Abstract]** Myelination is the last stage of brain maturation, which begins in the mid-pregnancy and lasts after birth, plays a key role in establishing and maintaining coordinated communication within the brain. MRI quantitative analysis of fetal brain myelin can accurately assess the progress of prenatal myelination and provide quantitative indicators for myelin pathological changes. The research progresses of MR technologies for quantitative evaluation on fetal myelin were reviewed in this article.

**[Keywords]** fetus; magnetic resonance imaging; myelination

**DOI:**10.13929/j.issn.1003-3289.2020.08.005

## MRI 定量评估胎儿髓鞘研究进展

贾凤林, 曲海波\*, 宁 刚

(四川大学华西第二医院放射科 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

**[摘 要]** 髓鞘化是脑成熟的最后阶段, 始于中孕期, 出生后持续, 在建立和维持脑内协调沟通方面发挥关键作用。MRI 可精准显示胎儿髓鞘化进程, 为量化观察髓鞘病理变化提供指标。本文就 MR 技术用于定量评估胎儿髓鞘的研究进展进行综述。

**[关键词]** 胎儿; 磁共振成像; 髓鞘形成

**[中图分类号]** R714.5; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2020)08-1140-04

髓鞘是包裹在神经元轴突周围的脂质双分子层, 在轴突发育、树突发芽和突触生成过程中起着关键作用。人体通过上述过程建立跨神经系统的综合通信通路, 并确保有效的大脑信息传递功能。髓鞘形成自下而上、从中心向周围进展, 在感觉通路中比在运动通路、在投射纤维中比在联合纤维中更早、更快<sup>[1-4]</sup>。HASEGAWA 等<sup>[5]</sup>运用免疫组织化学方法观察脑部早期髓鞘形成, 发现妊娠 25 周时胎儿髓鞘形成首先在苍白球、内囊后肢和丘脑发生, 35 周时纹状体、中央前回和中央后回可见髓鞘形成, 37 周时内囊前肢和视辐

射可见髓鞘形成。光镜下出现髓鞘 1~3 个月之后, T1WI 可见髓鞘高信号。

目前通常采用胎儿脑部常规 T1WI、T2WI 评价胎儿髓鞘发育, 多以单发快速自旋回波(single-shot fast spin-echo, SSFSE)、快速反转恢复运动抑制(fast inversion recovery motion insensitive, FIRM)序列获取图像。T1WI 出现高信号与髓鞘形成过程中胆固醇和糖脂含量增加有关<sup>[6]</sup>, 也可能与细胞密度增大有关<sup>[7]</sup>。GAREL 等<sup>[8]</sup>发现胎儿小脑中脚、蚓部及中脑被盖于妊娠 22~23 周出现 T1WI 高信号, 脑桥(被盖

**[基金项目]** 国家重点研发计划(2018YFC1002202-2)。

**[第一作者]** 贾凤林(1987—), 女, 四川绵阳人, 在读硕士, 医师。研究方向: 妇儿影像学。E-mail: jiafenglin1987@126.com

**[通信作者]** 曲海波, 四川大学华西第二医院放射科 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 610041。E-mail: windowsqhb@126.com

**[收稿日期]** 2019-10-22 **[修回日期]** 2020-03-18

除外)在 27 周出现 T1WI 高信号,内囊后肢、壳核及丘脑 T1WI 高信号分别出现在 29~30、31 及 36 周。妊娠 22~38 周时,半卵圆中心、尾核和内囊前肢常无 T1WI 高信号。但 T1WI 不能对髓鞘进行定量分析,存在较强主观性,无法精准评估髓鞘发育。髓鞘发育异常可能源于产前各种中枢神经系统损害或先天性发育异常,如中毒、感染、缺氧/缺血、营养不良及遗传代谢性脑病等。量化分析髓鞘可为观察髓鞘发育、评估疾病严重程度、评价治疗效果和预后等提供新的指标或途径。用于定量分析胎儿髓鞘的狭义 MR 技术指弛豫时间测量技术,广义技术较多,如磁化转移成像、DWI、磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)等。本文就 MRI 定量评估胎儿髓鞘研究进展进行综述。

## 1 基于弛豫时间的 MR 定量技术

1.1 T1、T2 T1、T2 弛豫时间是组织的固有特性,在一定温度和条件下维持不变。T1、T2 mapping 序列较多,通过设置不同参数可获得弛豫时间,如设置多个不同反转恢复(inversion recovery, IR)获取 T1、多个不同 TE 获取 T2。髓鞘脂质丰富,蛋白质含量低。髓鞘形成伴随着脑脂质和蛋白含量增加,而其含水量减少导致 T1 和 T2 均缩短,但时间进程不同,T1 缩短早于 T2,T2 缩短与髓鞘化学成熟在时间上相关。T1 可作为髓鞘含量的定量标记,对髓鞘含量敏感,是测量髓鞘含量的快速、简单的方法。另一方面,并非只有髓鞘化可致 T1、T2 改变,HARKINS 等<sup>[9]</sup>研究显示,虽然髓鞘形成可能是决定白质 T1 的主要因素,但与髓鞘体积分数无关的白质微结构变化也可能造成区域或整体 T1 差异。组织的弛豫特性与不同的生化和生物物理变化密切相关,但并无特异性,故将 T1 和 T2 变化仅归因于髓鞘含量变化时应持谨慎态度<sup>[1]</sup>。

### 1.2 髓鞘水分分数(myelin water fraction, MWF)

MR 髓鞘水成像对大脑白质中的髓鞘具有较高敏感度和组织特异性,通过计算 MWF 可为检测白质纤维完整性提供定量依据。MWF 与评估髓鞘含量的组织学金标准密切相关<sup>[10]</sup>。在脑组织中至少有 2 个不同的水池产生 T1 和 T2 信号:髓鞘水(显示相对较短 T1 和 T2 弛豫时间)及细胞内、细胞外水(更长的 T1 和 T2)。在髓鞘水成像中,T2 衰减曲线被分解成指数分量,并以 T2 分布(信号振幅与 T2 时间的关系图)表示,MWF 通常被定义为髓鞘水 T2 分布面积与整个 T2 分布面积之比<sup>[11-13]</sup>。对每个体素计算 MWF 后,可得到髓鞘水图像。对 T1 和 T2 弛豫数据的多组分

(multicomponent relaxometry, MCR)分析是一种定量成像技术,对髓鞘含量的变化敏感且特异,MCR 将测量到的 MR 信号分解成髓鞘水、细胞内水、细胞外水,并计算 MWF。但 MWF 也存在一些局限型,水分子的交换、与非水组织的磁化交换、髓鞘损伤产生的髓鞘碎片等因素可能影响 MWF 准确性<sup>[11-13]</sup>。DEONI 等<sup>[1,14]</sup>应用 MWF 对早产儿、婴幼儿脑部的白质发育进行研究,显示 MWF 随年龄增长而增加。由于 MWF 图像的采集时间较长,使其在胎儿脑部中的应用受到限制。随着 MR 技术的发展,MWF 有望应用于胎儿脑部。

MCR 的定量特性有助于进行纵向和基于人群的比较,在反映髓鞘含量变化方面优于 DTI 衍生的扩散各向异性。多种方法可用于 MCR 分析,其中多组分驱动平衡单脉冲观测 T1 和 T2 (multicomponent driven equilibrium single pulse observation of T1 and T2, mcDESPOT)方法近年来备受关注。mcDESPOT 使用系以平衡稳态自由进动(balanced steady-state free precession, bSSFP)和扰相梯度回波(spoiled gradient echo, SPGR)获取,不同于传统 MRC,将数据转换为三池模型,包括 2 个交换水池(髓鞘水和轴突内/外水)和 1 个非交换的“自由”水池,不依赖于测量 T2 衰减曲线,能快速覆盖全脑,可同时得到 T1、T2 弛豫时间和 MWF,提高了对发育或病理相关组织变化的敏感性和特异性<sup>[1,15]</sup>。

## 2 磁化转移成像

大分子质子分数(macromolecular proton fraction, MPF)是较新的定量 MRI 方法,为磁化转移双池模型参数之一,描述组织中与自由水质子交叉弛豫并引起磁化转移效应的大分子质子的数量<sup>[6,16]</sup>。在动物模型中,MPF 经组织学证实为髓鞘的生物标志物,而髓鞘是在脑组织中观测到的 MPF 的主要来源<sup>[17-20]</sup>。

MPF mapping 扫描时间亦可接受<sup>[21]</sup>,近年来用于临床观察胎儿大脑。YARNYKH 等<sup>[22]</sup>采用 MPF mapping 定量评估胎儿脑部髓鞘化,认为髓磷脂是决定脑组织中 MPF 的主要因素,MPF mapping 对胎儿脑髓鞘形成的早期阶段很敏感,可临床应用。KOROSTYSHEVSKAYA 等<sup>[21]</sup>将 ADC 及 MPF 作为胎儿脑成熟的定量生物标志物,并进行对比,发现 MPF 对胎儿期髓鞘形成带来的脑结构变化更为敏感。

## 3 DWI

3.1 ADC 值 DWI 是临床应用最多的功能 MR 序

列,通过测量 ADC 值量化活体组织中水分子的弥散运动情况;获取 2 个 b 值下 DWI 信号强度,依据公式  $S(b) = S(0) \times \exp(-b \times ADC)$  计算得出 ADC 值<sup>[23]</sup>。

ADC 值可用于评估胎儿大脑皮层及白质发育过程。BOYER 等<sup>[24]</sup>观察 50 胎 19~37 孕周正常胎儿脑部 ADC 值,发现其在基底核区、额部、顶叶、颞部和枕部白质和半月形中心区保持不变,而在小脑、脑桥和丘脑则随孕周增长而显著下降。HAN 等<sup>[25]</sup>测量 40 胎 24~42 孕周正常胎儿脑部 ADC 值,发现基底核与丘脑、小脑半球 ADC 值无显著差异,额叶白质、枕叶白质、丘脑及小脑半球 ADC 值则存在显著差异;枕叶白质、丘脑、小脑半球 ADC 值与孕周呈显著负相关,额叶白质 ADC 值与孕周无明显相关性,由此认为 ADC 值可用于定量评价胎儿脑发育,且具有较高可靠性和可重复性。ARTHURS 等<sup>[23]</sup>发现宫内生长受限胎儿额叶白质、丘脑、半月形中心和脑桥 ADC 值低于正常对照组,而常规 MRI 未见异常信号,提示白质 ADC 值降低可能与成熟异常有关。ADC 值随孕周增加而降低可用渐进性髓鞘形成加以解释<sup>[26]</sup>。ADC 是胎儿脑成熟的定量生物标志物,可在一定程度上评估髓鞘化水平,但并不仅仅代表髓鞘水分子弥散情况,故其敏感性高而特异性较低,且测值易受伪影影响。

3.2 DTI DTI 反映脑内水扩散的各向异性,可无创显示脑白质纤维束结构,利用多项参数,能具体量化白质微观结构变化,其参数包括部分各向异性指数(fractional anisotropy, FA)、平均扩散率(mean diffusivity, MD)、径向扩散系数(radial diffusivity, DR)和轴向扩散系数(axial diffusivity, DA)<sup>[27]</sup>。早期 FA 随年龄增长的原因在于轴突周围少突胶质细胞包裹。AD、RD 和 MD 减少与早期髓鞘形成有关。解释 DTI 参数存在一定难度,将所见变化归因于任何特定微观结构属性时均应该谨慎。另一方面,DTI 虽有助于观察脑白质,但目前尚无易于解释的测量髓鞘含量的具体方法<sup>[28]</sup>。ESTRIN 等<sup>[29]</sup>以 DTI 定量分析胎儿及早产儿脑部发育,发现 FA 值随胎龄增加而增加,在胎儿所见与对于胎龄匹配的早产儿的观察结果相符合,认为 DTI 用于观察胎儿脑部是可行的,并能作为设定弥散特性的正常参考值提供依据。

#### 4 MRS

MRS 能提供大脑化学成分信息。URBANIK 等<sup>[30]</sup>观察胎儿和 6~11 岁儿童大脑<sup>1</sup>H MRS 的差异,发现大脑新陈代谢从胎儿时期到儿童时期有明显变

化。URBANIK 等<sup>[31]</sup>用 MRS 定量分析 18~40 周胎儿脑部代谢物浓度,发现随孕周增长,<sup>1</sup>H MRS 变化明显,与 EVANGELOU 等<sup>[32]</sup>的结果类似,这些代谢物浓度的改变可能与突触和树突发育及髓鞘形成有关;但由于胎头体积过小,无法仅获取白质信号<sup>[31]</sup>,该方法对髓鞘的特异性较低。<sup>1</sup>H MRS 用于临床产前诊断有待进一步优化。

#### 5 小结

传统胎儿脑部 MR 序列只能对白质进行定性分析,不能提供髓鞘的定量信息。定量 MR 技术定量评估髓鞘更具优势,其中 MCR 因敏感性和特异性均较高而备受关注,MWF 则对髓鞘定量有明显优势。目前研究多针对正常胎儿脑部,MRI 能否定量髓鞘病理变化尚需更多研究加以验证。

#### [参考文献]

- [1] DEONI S C, DEAN D C, O'MUIRCHEARTAIGH J, et al. Investigating white matter development in infancy and early childhood using myelin water fraction and relaxation time mapping [J]. *Neuroimage*, 2012, 63(3):1038-1053.
- [2] BAUMANN N, PHAM-DINH D. Biology of oligodendrocyte and myelin in the mammalian central nervous system [J]. *Physiol Rev*, 2001, 81(2):871-927.
- [3] KINNEY H C, BRODY B A, KLOMAN A S, et al. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. II. Patterns of myelination in autopsied infants [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1988, 47(3):217-234.
- [4] BRODY B A, KINNEY H C, KLOMAN A S, et al. Sequence of central nervous system myelination in human infancy. I. An autopsy study of myelination [J]. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1987, 46(3):283-301.
- [5] HASEGAWA M, HOUDOU S, MITO T, et al. Development of myelination in the human fetal and infant cerebrum: A myelin basic protein immunohistochemical study [J]. *Brain Dev*, 1992, 14(1):1-6.
- [6] BRANSON H M. Normal myelination a practical pictorial review [J]. *Neuroimaging Clin N Am*, 2013, 23(2):183-195.
- [7] GIRARD N, RAYBAUD C, PONCET M. In vivo MR study of brain maturation in normal fetuses [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1995, 16(2):407-413.
- [8] GAREL C. MRI of the fetal brain: Normal development and cerebral pathologies [M]. Berlin: Springer-Verlag, 2004: 113-114.
- [9] HARKINS K D, XU J, DULA A N, et al. The microstructural correlates of T1 in white matter [J]. *Magn Reson Med*, 2016, 75(3):1341-1345.
- [10] CHEN H S, HOLMES N, LIU J, et al. Validating myelin

- water imaging with transmission electron microscopy in a rat spinal cord injury model[J]. *Neuroimage*, 2017, 153:122-130.
- [11] MACKAY A L, LAULE C. Magnetic resonance of myelin water: An in vivo marker for myelin[J]. *Brain Plast*, 2016, 2(1):71-91.
- [12] SPADER H S, ELLERMEIER A, O'MUIRCHEARTAIGH J, et al. Advances in myelin imaging with potential clinical application to pediatric imaging[J]. *Neurosurg Focus*, 2013, 34(4):E9.
- [13] DEONI S C, ZINKSTOK J R, DALY E, et al. White-matter relaxation time and myelin water fraction differences in young adults with autism[J]. *Psychol Med*, 2015, 45(4):795-805.
- [14] Chen Y, Chen M H, Baluyot K R, et al. MR fingerprinting enables quantitative measures of brain tissue relaxation times and myelin water fraction in the first five years of life [J]. *Neuroimage*, 2019, 186:782-793.
- [15] BOUHRARA M, SPENCER R G. Rapid simultaneous high-resolution mapping of myelin water fraction and relaxation times in human brain using BMC-mcDESPOT[J]. *Neuroimage*, 2017, 147:800-811.
- [16] YARNYKH V L. Fast macromolecular proton fraction mapping from a single off-resonance magnetization transfer measurement [J]. *Magn Reson Med*, 2012, 68(1):166-178.
- [17] UNDERHILL H R, ROSTOMILY R C, MIKHEEV A M, et al. Fast bound pool fraction imaging of the in vivo rat brain: Association with myelin content and validation in the C6 glioma model[J]. *Neuroimage*, 2011, 54(3):2052-2016.
- [18] KHODANOVICH M Y, SOROKINA I V, GLAZACHEVA V Y, et al. Histological validation of fast macromolecular proton fraction mapping as a quantitative myelin imaging method in the cuprizone demyelination model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7:46686.
- [19] KHODANOVICH M Y, KISEL A A, AKULOV A E, et al. Quantitative assessment of demyelination in ischemic stroke in vivo using macromolecular proton fraction mapping[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2018, 38(5):919-931.
- [20] LU J, SYNOWIEC S, LU L, et al. Microbiota influence the development of the brain and behaviors in C57BL/6J mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(8):e0201829.
- [21] KOROSTYSHEVSKAYA A M, PRIHODKO I Y, SAVELOV A A. Direct comparison between apparent diffusion coefficient and macromolecular proton fraction as quantitative biomarkers of the human fetal brain maturation[J]. *J Magn Reson Imaging*, 2019, 50(1):52-61.
- [22] YARNYKH V L, PRIHODKO I Y, SAVELOV A A, et al. Quantitative assessment of normal fetal brain myelination using fast macromolecular proton fraction mapping[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39(7):1341-1348.
- [23] ARTHURS O J, REGA A, GUIMIOT F. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging of the fetal brain in intrauterine growth restriction [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2017, 50(1):79-87.
- [24] BOYER A C, GONÇALVES L F, LEE W, et al. Magnetic resonance diffusion-weighted imaging: Reproducibility of regional apparent diffusion coefficients for the normal fetal brain [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2013, 41(2):190-197.
- [25] HAN R, HUANG L, SUN Z, et al. Assessment of apparent diffusion coefficient of normal fetal brain development from gestational age week 24 up to term age: A preliminary study[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2015, 37(2):102-107.
- [26] BIEGON A, HOFFMANN C. Quantitative magnetic resonance imaging of the fetal brain in utero: Methods and applications[J]. *World J Radiol*, 2014, 6(8):523-529.
- [27] QIU A, MORI S, MILLER M I. Diffusion tensor imaging for understanding brain development in early life [J]. *Annu Rev Psychol*, 2015, 66:853-876.
- [28] OUYANG M, DUBOIS J, YU Q, et al. Delineation of early brain development from fetuses to infants with diffusion MRI and beyond[J]. *Neuroimage*, 2019, 185:836-850.
- [29] ESTRIN G L, WU Z Q, DEPREZ M, et al. White and grey matter development in utero assessed using motion-corrected diffusion tensor imaging and its comparison to ex utero measures [J]. *MAGMA*, 2019, 32(4):473-485.
- [30] URBANIK A, CICHOCKA M, KOZUB J, et al. Brain maturation-differences in biochemical composition of fetal and child's brain[J]. *Fetal Pediatr Pathol*, 2017, 36(5):380-386.
- [31] URBANIK A, CICHOCKA M, KOZUB J, et al. Evaluation of changes in biochemical composition of fetal brain between 18th and 40th gestational week in proton magnetic resonance spectroscopy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2019, 32(15):2493-2499.
- [32] EVANGELOU I E, du PLESSIS A J, VEZINA G, et al. Elucidating metabolic maturation in the healthy fetal brain using <sup>1</sup>H MR spectroscopy [J]. *Am J Neuroradiol*, 2016, 37(2):360-366.