

神经系统疾病专题 · 论著

早产儿微小型脑白质损伤的 MRI-DTI 评价

刘骁 毛健 李娟 陈丹 祁英 高军

(中国医科大学附属盛京医院新生儿内科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 应用磁共振弥散张量成像 (DTI) 对不同程度的微小型脑白质损伤 (CWMD) 进行评价, 探讨 DTI 在早产儿 CWMD 中的应用价值。**方法** 选取 2011 年 11 月至 2012 年 4 月住院治疗的 31 例早产儿, 分为局灶性 CWMD 组 11 例, 广泛性 CWMD 组 10 例, 同时正常对照组 10 例, 比较三组患儿侧脑室旁的表观弥散系数 (ADC) 值及各向异性 (FA) 值, 应用 Pearson 系数检验 ADC 值及 FA 值变化的相关性, 同时观察三组患儿的彩色 FA 图。**结果** 局灶性 CWMD 组及广泛性 CWMD 组的 ADC 值均高于正常组, 差异有统计学意义。局灶性 CWMD 组及广泛性 CWMD 组 FA 值均低于正常组, 广泛性 CWMD 组 FA 值低于局灶性 CWMD 组, 差异均有统计学意义。经过后处理的 FA 彩图提示侧脑室周围白质区域的 FA 值按正常组、局灶 CWMD 组及广泛 CWMD 组顺序依次减低。**结论** 弥散张量成像技术可定量评估微小型 CWMD 程度。在 CWMD 评价方面, FA 值比 ADC 值可能更加准确。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(6): 554-559]

[关键词] 微小型脑白质损伤; 弥散张量成像; 表观弥散系数; 各向异性分数, 早产儿

MRI-DTI evaluation of punctate cerebral white matter damage in preterm infants

LIU Xiao, MAO Jian, LI Juan, CHEN Dan, QI Ying, GAO Jun. Department of Neonatology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China (Mao J, Email: maojian827@yahoo.com.cn)

Abstract: Objective To evaluate different degrees of punctate cerebral white matter damage (CWMD) using diffusion tensor imaging (DTI), and to investigate the value of DTI for CWMD in preterm infants. **Methods** Thirty-one preterm infants who were hospitalized in the Shengjing Hospital of China Medical University between November 2011 and April 2012 were enrolled and divided into focal CWMD ($n=11$), widespread CWMD ($n=10$), and normal groups ($n=10$). The apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) values were determined in the periventricular regions of patients in three groups, and comparison of the two indices between the three groups was performed using one-way analysis of variance. The correlation between the changes in ADC and FA values was analyzed using the Pearson coefficient, and the color-encoded FA maps in the three groups were evaluated. **Results** The ADC values in the focal CWMD and widespread CWMD groups were both significantly higher than in the normal group, while the FA values in the focal CWMD and widespread CWMD groups were both significantly lower than in the normal group. The FA value in the widespread CWMD group was significantly lower than in the focal CWMD group. The color-encoded FA maps after post-processing indicated that the normal group had the highest FA value in the periventricular white matter regions, followed by the focal CWMD group and the widespread CWMD group. **Conclusions** The DTI technique can quantitatively evaluate the degree of punctate CWMD. The FA value may be more accurate than the ADC value in the evaluation of CWMD.

[Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(6): 554-559]

Key words: Punctate cerebral white matter damage; Diffusion tensor imaging; Apparent diffusion coefficient; Fractional anisotropy; Preterm infant

脑白质损伤 (cerebral white matter damage, CWMD) 是早产儿比较特异的脑损伤类型, 是导致存活早产儿产生神经发育缺陷的重要原因。在美

国, 极低及超低出生体重儿占每年新生儿的 1.5%, 其中有 50% 通过头 MRI 检查发现患有不同程度的 CWMD^[1], 存活者中 5%~10% 患有脑瘫, 50% 的患

[收稿日期] 2014-10-18; [接受日期] 2014-12-05

[作者简介] 刘骁, 男, 硕士研究生, 医师。

[通信作者] 毛健, 男, 教授。

儿存在认知,行为或注意力缺陷方面问题^[2]。白质病变唯一确诊依据就是影像学证据,CT有射线损害,且对白质病变早期诊断的敏感性及特异性差,在新生儿的临床应用受到限制。超声可作为CWMD早期诊断的常规筛查项目,但对非囊性脑室周围白质损伤诊断的特异性不高,且对中度以下的损害诊断效果欠佳,相关研究发现超声通常难以分辨出小于0.5 cm的病灶^[3]。常规MRI序列很难早期发现局部病变,常用于晚期的随访,目前已应用较广泛的弥散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)技术,利用水分子的弥散运动特性成像,可用于CWMD早期诊断,相关的临床报道也很多。但以上检查手段均是对脑损伤进行定性评价,近些年新出现的弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术是目前唯一可以无创的观察和定量描述活体脑白质纤维束的检查方法,相对T1加权、T2加权及DWI序列,弥散张量成像在检测脑白质的髓鞘化及发育中白质的微细结构变化方面具有明显优势,能定量的评估白质纤维的发育及损伤情况,经过后期处理后获得的各向异性图及白质纤维束的显示使对脑白质的观察更加直观。目前DTI在早产儿CWMD中的应用国内仍少有报道。

微小型CWMD是根据MRI表现定义的脑损伤类型,表现为T1加权高信号和T2加权低信号,伴随MRI应用的普遍,此种损伤类型越来越多见^[4-5],本研究在分析早产儿常规头MRI序列及DWI的变化基础上,利用DTI的表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)值及各项异性分数(fractional anisotropy, FA)值对不同损伤程度的微小型CWMD进行了定量评价。

1 资料与方法

1.1 研究对象及分组

选取2011年11月至2012年4月在中国医科大学附属盛京医院住院治疗的31例早产儿,住院期间平均在校正胎龄35周时完成常规MRI、DWI及DTI序列,入选条件为:(1)母亲产前有不良病史(胎膜早破、母孕期患病、宫内窘迫、胎盘早剥和前置胎盘等);(2)产时、生后有窒息、

复苏抢救史、代谢性酸中毒、电解质紊乱、循环功能障碍和感染等危险因素;(3)住院期间临床表现有呼吸暂停、抽搐、喂养困难、原始反射异常和肌张力改变;(4)排除其他脑病,如遗传代谢性脑病、低血糖脑病、胆红素脑病、先天性脑发育异常、围产期窒息等所致急性选择性神经元坏死及脑室周围出血性及缺血性梗死。根据影像学检查将31例早产儿分为正常组($n=10$)、局灶性CWMD组($n=11$)和广泛性CWMD组($n=10$)。本研究获得监护人同意。

1.2 头部MRI检查及DTI图像处理

采用GE Signa Hbxt 3.0 T磁共振仪,扫描参数:T1WI, SE序列 TR=320 ms, TE=9.28 ms,常规进行矢状面和轴面扫描;T2WI:快速FSE序列, TR=5 500 ms, TE=100 ms,常规进行轴面扫描;视野17 cm×17 cm~22 cm×22 cm,矩阵182×256,层厚5 mm。DWI采用EPI-SE法, TR=5 500 ms, TE=88 ms,梯度磁场从x、y、z轴3个方向施加, b值均为700 s/mm²。视野19 cm×38 cm,矩阵:128×72,层厚5 mm。DTI序列采用非同一直线上的13个弥散梯度,所有序列耗时约20 min左右,扫描前以苯巴比妥钠5 mg/kg静脉注射镇静。

利用GE公司Functool软件对DTI原始图像进行处理得FA值、ADC值及彩色FA图像,感兴趣区在DWI上选定,为侧脑室顶层面,临近侧脑室周围区域,因为此处为CWMD的高发区。

1.3 CWMD分类

目前国际上尚无早产儿CWMD的分类标准,本研究基于MRI检查技术,根据病灶范围来界定白质损伤的程度^[6],结合DWI及常规序列表现分为:局灶性CWMD:侧脑室前后角、半卵圆中心白质有单个或多个(<3处)局灶性损伤;广泛性CWMD:病灶数>3处或胼胝体等深层脑白质受累,而不伴有皮层下白质受累。

1.4 统计学分析

采用SPSS 17.0统计学软件进行处理,计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以率(%)表示。组间比较采用单因素方差分析或 χ^2 检验,相关性分析采用Pearson系数检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

三组的性别、分娩方式、胎龄、出生体重、检查时间及校正胎龄的差别均无统计学意义。广泛CWMD组的1 min及5 min Apgar评分明显低于局灶CWMD组和正常组，差异有统计学意义，局灶组与正常组之间Apgar评分的差别无统计学意义。见表1~2。

2.2 常规MRI序列及DWI序列表现

局灶性CWMD表现为侧脑室前后角、半卵圆中心白质有小于3处的局灶性损伤（图1），广泛性CWMD表现为胼胝体等深层脑白质受累，或病灶处>3处，而不伴有皮层下白质受累（图2）；急性期T1WI为高信号或正常，T2WI为低信号或正常。部分严重病例常规T1WI及T2WI改变不明显，

主要为DWI高信号，晚期复查时严重病例可形成囊性脑室周围白质软化（PVL），表现为T2WI高信号或T2WI大片不规则的高信号常伴有脑室扩张。

本研究中，局灶性CWMD组11例中伴有白质软化灶的3例，广泛性CWMD组10例中伴有I~II级脑室内出血的3例，伴有软化灶的4例，有脑室扩张的2例。

表1 各组性别及分娩方式构成比较 [例(%)]

组别	例数	性别		分娩方式	
		男	女	产道分娩	剖宫产
正常组	10	5(50)	5(50)	4(40)	6(60)
局灶CWMD组	11	6(55)	5(45)	1(9)	10(91)
广泛CWMD组	10	6(60)	4(40)	4(40)	6(60)
χ^2 值		0.202		3.291	
P 值		0.904		0.193	

表2 各组的基本临床资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	出生胎龄 (周)	出生体重 (g)	检查时间 (周)	校正胎龄 (周)	Apgar 评分 (1 min)	Apgar 评分 (5 min)
正常组	10	31.3 ± 2.3	1731 ± 460	3.7 ± 3.5	35.0 ± 1.5	9.1 ± 1.5	9.6 ± 0.5
局灶CWMD组	11	33.1 ± 2.3	1972 ± 397	2.6 ± 2.0	36.0 ± 1.2	9.5 ± 0.7	9.6 ± 0.5
广泛CWMD组	10	32.7 ± 2.4	2018 ± 385	3.7 ± 2.1	35.5 ± 1.9	7.8 ± 1.8 ^{a,b}	9.2 ± 0.8 ^{a,b}
F 值		1.755	1.388	0.491	1.069	5.029	4.147
P 值		0.191	0.266	0.617	0.357	0.014	0.026

注：a 示与正常组比较， $P < 0.05$ ；b 示与局灶CWMD组比较， $P < 0.05$ 。

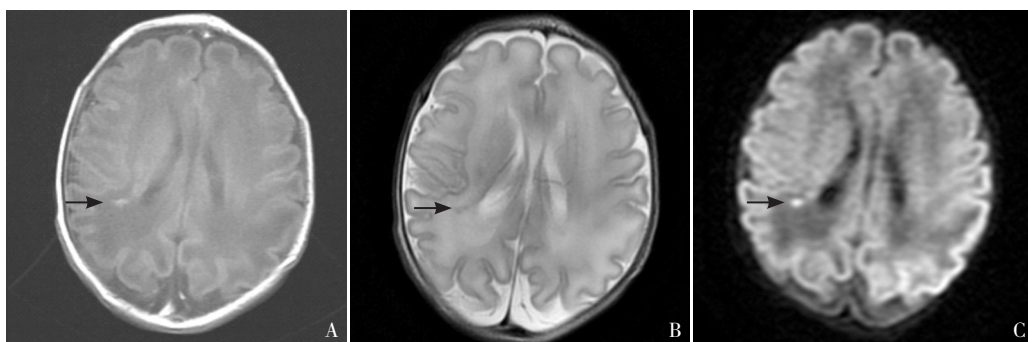


图1 局灶性CWMD组常规序列及DWI序列表现 A、B、C分别为局灶性CWMD的患儿T1WI、T2WI及DWI，右侧侧脑室后角可见点状病灶（箭头所示），T1WI呈高信号，T2WI呈低信号，DWI呈高信号。

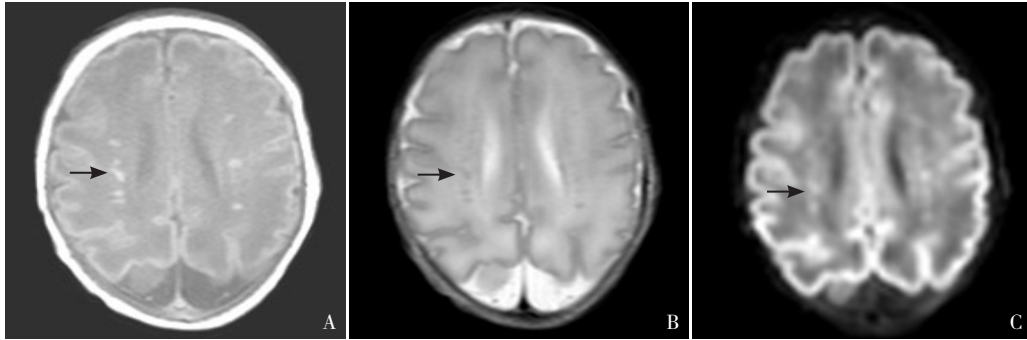


图2 广泛性CWMD组常规序列及DWI序列表现 A、B、C分别为广泛性CWMD患儿T1WI、T2WI及DWI，可见侧脑室周围点状病灶（箭头所示），T1WI呈高信号，T2WI呈低信号病灶>3处，DWI呈高信号。

2.3 DTI检查ADC值及FA值比较

三组的侧脑室周围ADC值差异有统计学意义 ($P<0.05$)，表现为局灶性CWMD组及广泛性CWMD组的ADC值高于正常组，但局灶性CWMD组与广泛性CWMD组之间差异无统计学意义 ($P>0.05$)。3组的侧脑室周围FA值差异有统计学意义，表现为局灶性CWMD组和广泛性CWMD组均低于正常组，广泛性CWMD组明显低于局灶性CWMD组，差异均有统计学意义 ($P<0.05$)。见表3，图3~4。

2.4 ADC及FA相关性分析

三组ADC值及FA值呈负相关 ($r=-0.617$, $P<0.01$)。

2.5 FA图比较

通过后处理的彩色FA图可观察FA值的高低，

红色的FA值最高，蓝色的最低。本研究从FA图可看出，侧脑室周围白质区域的FA值随正常组、局灶CWMD组及广泛CWMD组依次减低，见图5。

表3 各组ADC值及FA值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	ADC值 ($\times 10^{-9} \text{ mm}^2/\text{s}$)	FA值
正常组	1.37 ± 0.07	0.28 ± 0.042
局灶CWMD组	1.51 ± 0.11^a	0.23 ± 0.030^a
广泛CWMD组	1.56 ± 0.08^a	$0.19 \pm 0.020^{a,b}$
F值	11.8	22.6
P值	<0.001	<0.001

注：a示与正常组比较， $P<0.05$ ；b示与局灶CWMD组比较， $P<0.05$ 。

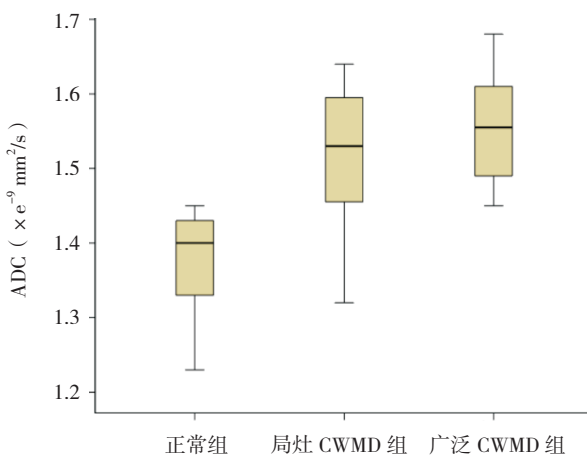


图3 各组ADC(表观弥散系数)值分布差异 可见正常组与局灶性损伤组及广泛性损伤组比较分布差异均较大，而两个损伤组之间比较分布差异不大。

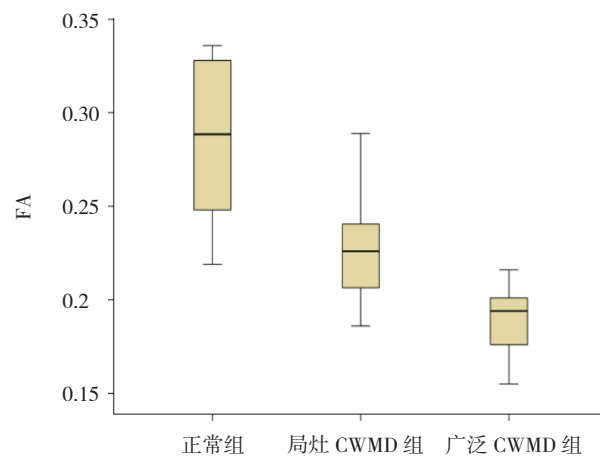


图4 各组FA(各项异性分数)值分布差异 可见三组之间分布差异均较大。

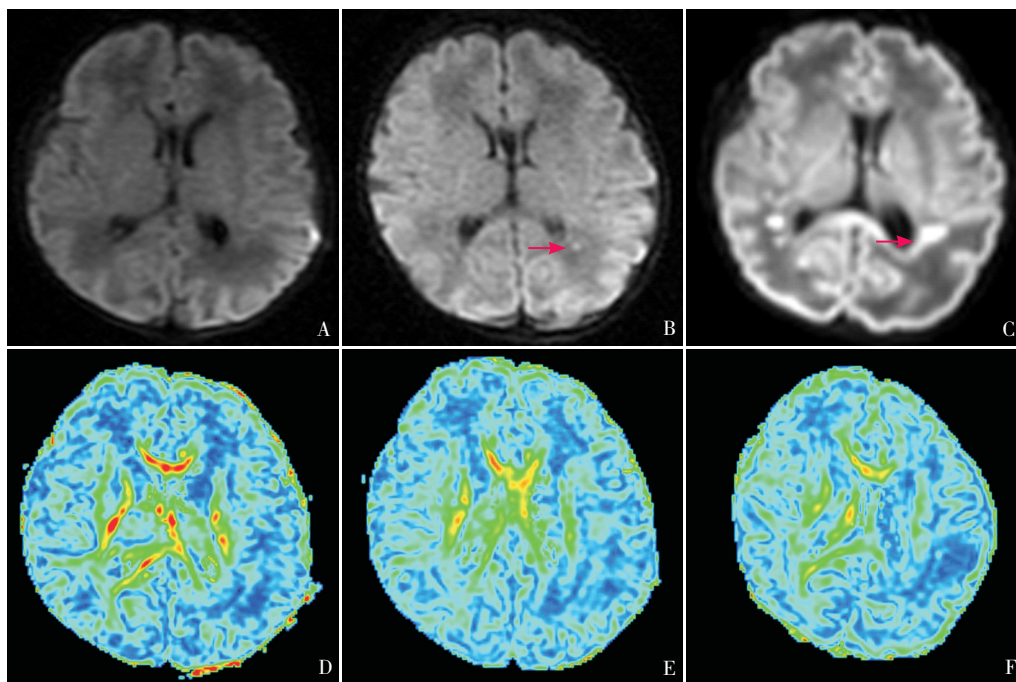


图5 三组同一层面DWI序列及彩色FA图对比 A、B、C为同一层面DWI序列,A为正常组;B为局灶性CWMD组,可见左侧侧脑室后脚高信号改变(箭头所示);C为广泛性CWMD组,可见两侧侧脑室后脚多处高信号,局部融合成片(箭头所示),且有胼胝体受累。D、E、F为同一层面的彩色FA图,可见随损伤程度加重侧脑室周围红色逐渐减少,蓝色逐渐增多。

3 讨论

CWMD是早产儿比较特异的脑损伤形式,缺氧缺血和宫内感染是其最重要的致病因素^[7]。大脑前、中、后动脉深穿支的终末供血区均位于侧脑室旁白质,对缺氧缺血的耐受差,易受损伤,因此侧脑室旁为CWMD的高发区,所以本研究选取侧脑室旁为感兴趣区(ROI)进行研究。

脑白质髓鞘化是脑发育成熟的重要标志,形成髓鞘的少突胶质细胞(oligodendrocyte, OL)一旦受损便会引起髓鞘化延迟,但它的易损性是成熟依赖性的^[6],成熟的OL相对不容易受损伤,23~32周早产儿脑白质OL前体细胞较多,损伤后会导致髓鞘化不良,引起白质减少及脑室扩大。

现已应用较广泛的DWI技术无论何种程度的白质损伤在早期便可显示病变区域的高信号,本研究中广泛性CWMD组有的病例首次头MRI检查在生后1~2周内完成,表现为DWI高信号,伴有深层脑白质受累,T1WI及T2WI无明显信号改变,提示早期诊断方面DWI比常规MRI更具优势,此点已被证实^[8-9]。

DTI是DWI基础上发展起来的一种新的磁共振成像技术,其在扫描过程中施加一个弥散敏感

梯度脉冲,通过对各种参数的测定定量分析水分子的在各个方向的弥散特征反映白质的发育及损伤情况,在各种参数中ADC值及FA值是比较敏感的^[10];ADC反映了水分子的弥散能力,主要是由组织的含水量决定的,而脑白质中,水分子主要沿轴突的方向弥散,这种弥散方向的依赖性称为各向异性,而FA被认为是最理想测定各向异性的参数^[11],它代表了沿轴突的弥散与总弥散的比值,取值范围0~1,越接近1表示各向异性程度越大,正常脑白质发育过程中含水量逐渐减少,ADC值逐渐降低,而伴随轴突髓鞘化的逐步完善,神经纤维逐渐成熟,水分子的在垂直轴突方向上弥散受到限制,各向异性FA值逐渐增加^[12],因此ADC值及FA值会随胎龄及日龄的不同而不同,而本研究在中各组在胎龄及日龄上都是有均衡可比性的。

一般认为,各向异性的变化与轴突的完整性和髓鞘的成熟度有关^[13],CWMD是常伴有白质细微结构及水分子扩散度的改变,而这些改变往往是与损伤程度相关的,研究表明髓鞘形成迟缓及神经束受损的情况下,其各向异性会明显降低,因此DTI能早期客观的评价CWMD^[14-16],本研究中局灶性CWMD组及广泛性CWMD组与正常组比较,

FA值及ADC值均有明显变化,差异有统计学意义,证实了DTI在CWMD评价中的意义。

本研究中有5例患儿为头MRI复查,比较相同校正胎龄的正常组患儿ADC值高,而FA值低,提示CWMD后的神经纤维的发育受到了影响。

ADC值与FA值在评价脑白质发育及损伤中敏感度也不相同,本研究中ADC值及FA值存在一定相关性,但局灶CWMD组与广泛CWMD组之间ADC值比较差异不明显,这里可能受到样本量少的影响,但也可能提示在脑白质的发育损伤的评价中参数FA要比ADC值更精确,相关研究发现健康的早产儿在纠正胎龄足月时与正常足月儿相比较,ADC值无明显差异,而早产儿组中中央白质区域的FA值要比足月儿组低^[17],这可能是因为相对组织中水含量的变化,轴突髓鞘化及发育的变化程度更大,持续时间更长,而后者往往更能体现白质纤维的发育及损伤程度。

基于DTI技术经后期处理得到的各向异性FA图可较直观的观察白质区域的成熟度,本研究中随损伤程度的加重,FA图的颜色变化较明显,且常常为整体的颜色变化,提示并非单一的神经纤维发育受累;本研究中检查的时间大部分脑白质处在髓鞘化过程中,尚未发育成熟,图像中为大片的蓝、绿颜色,对某一具体部位的病变的可能并不能用肉眼分辨,仍需测量FA值做定量的分析。

综上DTI技术可定量评估微小型CWMD程度。在CWMD评价方面,FA值比ADC值可能更加准确。同时,DTI也可用于远期预后的评估,国外有关于早产儿在学龄期或青春期的认知运动缺陷与DTI参数之间关系的研究,证明有认知及运动缺陷的早产儿特定部位的FA值都较低^[18]。因此进行不同程度CWMD的动态DTI研究对判断远期预后是有重要意义的。

[参 考 文 献]

- [1] Volpe JJ. Cerebral white matter injury of the premature infant-more common than you think[J]. Pediatrics, 2003, 112(1): 176-179.
- [2] Wilson-Costello D, Friedman H, Minich N, et al. Improved neurodevelopmental outcomes for extremely low birth weight infants in 2000-2002[J]. Pediatrics, 2007, 119(1): 37-45.
- [3] Inder TE, Huppi PS, Zientara GP, et al. Early detection of periventricular leukomalacia by diffusion weighted magnetic resonance imaging techniques[J]. J Pediatr, 1999, 134(5): 631-634.
- [4] Niwa T, de Vries LS, Benders MJ, et al. Punctate white matter lesions in infants: new insights using susceptibility-weighted imaging[J]. Neuroradiology, 2011, 53(9): 669-679.
- [5] Bassi L, Chen A, Merchant N, et al. Diffusion Tensor Imaging in preterm infants with punctate white matter lesions[J]. Pediatric Research, 2011, 69(6): 561-566.
- [6] 陈丹, 毛健, 李娟, 等. 晚期早产儿CWMD临床特点及磁共振影像学发现[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(5): 321-326.
- [7] Back SA, Riddle A, McClure MM. Maturation-dependent vulnerability of perinatal white matter in premature birth[J]. Stroke, 2007, 38(2 Suppl): 724-730.
- [8] Counsell SJ, Allsop JM, Harrison MC, et al. Diffusion-weighted imaging of the brain in preterm infants with focal and diffuse white matter abnormality[J]. Pediatrics, 2003, 112(1): 1-7.
- [9] Inder TE, Scott JW, Mogridge NB, et al. Defining the nature of the cerebral abnormalities in the premature infant: a qualitative magnetic resonance imaging study[J]. J Pediatr, 2003, 143(2): 171-179.
- [10] Van Pul C, Buijs J, Janssen MJA, et al. Selecting the best index for following the temporal evolution of apparent diffusion coefficient and diffusion anisotropy after hypoxic-ischemic white matter injury in neonates[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2005, 26(3): 469-481.
- [11] Sorensen AG, Wu O, Copen WA, et al. Human acute cerebral ischemia: detection of changes in water diffusion anisotropy by using MR imaging[J]. Radiology, 1999, 212(3): 785-792.
- [12] Lebel C, Walker L, Leemans A, et al. Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood[J]. NeuroImage, 2008, 40(3): 1044-1055.
- [13] Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, et al. Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2002, 23(5): 794-802.
- [14] Chenevert TL, Brunberg JA, Pipe JG. Anisotropic diffusion in human white matter: demonstration with MR techniques in vivo[J]. Radiology, 1990, 177(2): 401-405.
- [15] Tam EW, Ferriero DM, Xu D, et al. Cerebellar development in the preterm neonate: effect of supratentorial brain injury[J]. Pediatr Res, 2009, 66(1): 102-106.
- [16] Neil J, Miller J, Mukherjee P, et al. Diffusion tensor imaging of normal and injured developing human brain - a technical review[J]. NMR Biomed, 2002, 15(7-8): 543-552.
- [17] Huppi PS, Murphy B, Jeier SE, et al. Microstructural brain development after perinatal cerebral white matter injury assessed by diffusion tensor magnetic resonance imaging[J]. Pediatrics, 2001, 107(3): 455-460.
- [18] Skranes JS, Vangberg TR, Kulseng S, et al. Clinical findings and white matter abnormalities seen on diffusion tensor imaging in adolescents with very low birth weight[J]. Brain, 2007, 130(3): 654-666.

(本文编辑: 王庆红)