

论 著

BOLD-MRI时间信号强度曲线评估肌肉萎缩侧索硬化的感觉神经损害*

应伟峰 陈 穹* 张 莹
刘慧黎 侯羽宇 叶 飞
翁慧超

上海市徐汇区大华医院放射科
(上海 200237)

【摘要】目的 分析通过血氧水平依赖(BOLD)功能MRI(fMRI)时间信号曲线(TIC)评估肌肉萎缩侧索硬化患者(ALS)的感觉神经损害。方法 对16例经临床确诊的ALS患者(ALS组)与16例性别、年龄匹配的健康志愿者(对照组)进行钝头竹签规律刺激右小腿后侧中下1/3处皮肤同时行大脑BOLD扫描,所有受试者均知情同意,均为右利足,统计比较两组大脑最高激活区域分布差异、TIC类型及信号强度平均值(SImean)和信号强度标准差(SD)。结果 大脑最高激活区分布比例差异:左顶叶 对照组>ALS;左额叶及其他部位 ALS>对照组($P<0.05$);上升型TIC: ALS组>对照组($P<0.05$),水平型TIC: ALS<对照组($P<0.05$),下降型TIC: ALS<对照组($P=0.248$);SImean: 两组间差异无统计学意义($P=0.058$);SD: ALS组>对照组($P<0.05$)。结论 BOLD-fMRI的TIC类型和SD是潜在评估ALS感觉神经损害的手段之一,ALS中上升型TIC多见,可能是感觉神经损害的证据。

【关键词】肌肉萎缩侧索硬化;磁共振成像;血氧水平依赖成像

【中图分类号】R322.81; R445.2

【文献标识码】A

【基金项目】上海市徐汇区医学科研项目计划任务(SHXXH201808)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2022.06.003

Evaluation of Sensory Nerve Damage in Amyotrophic Lateral Sclerosis by BOLD-MRI Time-signal Intensity Curves*

YING Wei-feng, CHEN Qiong*, ZHANG Ying, LIU Hui-li, HOU Yu-yu, YE Fei, WENG Hui-chao.
Department of Radiology, Dahua Hospital, Xuhui District, Shanghai, Shanghai 200237, China

ABSTRACT

Objective To evaluate the sensory nerve damage in patients with amyotrophic lateral sclerosis (ALS) by blood oxygen level-dependent (BOLD) functional MRI (fMRI) time-signal intensity curves (TIC). **Methods** Brain BOLD scanning was performed in 16 patients with clinically confirmed ALS (ALS group) and 16 gender- and age-matched healthy volunteers (control group) simultaneously regularly stimulating their skin at the lower-middle 1/3 of the right posterior lower leg using blunt-headed bamboo sticks. All the participants were right-footed and signed the informed consent. The distribution difference of the most-activated brain area, TIC type, mean signal intensity (SImean), and standard deviation (SD) of signal intensity were compared between the two groups. **Results** The distribution proportion of the most-activated brain area in the left parietal lobe was higher in the control group than the ALS group, and those in the left frontal lobe and other parts were higher in the ALS group than the control group (both $P<0.05$). Rising TIC was more commonly-seen in the ALS group than the control group ($P<0.05$), while horizontal and descending TIC were less common in the ALS group than the control group ($P<0.05$ and $P=0.248$ respectively). SImean showed no statistically significant difference between the two groups ($P=0.058$). The standard deviation of signal intensity was higher in the ALS group compared with the control group ($P<0.05$). **Conclusion** The type and signal intensity standard deviation of BOLD-fMRI TICs are one of the potential means to evaluate the sensory nerve damage in patients with ALS. In ALS of this study, rising TIC is more common, maybe used as evidence of the existence of sensory nerve damage in ALS.

Keywords: Amyotrophic Lateral Sclerosis; Magnetic Resonance Imaging; Blood oxygen Level-dependent Imaging

肌肉萎缩侧索硬化(amyotrophic lateral sclerosis, ALS)是以渐进性上、下神经元共同受累为主要特征的罕见病,过去认为ALS仅累及运动系统,最近10余年有一些研究发现ALS可伴有认知和行为障碍、额颞叶痴呆、感觉神经损伤等^[1-3]。而感觉神经损伤可能是ALS患者短期生存的预测因素之一^[4-5],这些临床研究过去主要集中在激活区体积(体素)、部位,感觉神经激活区体积与部位个体差异较大,所以研究结果不甚统一^[6-7]。实际上目前为止ALS的诊断标准未将感觉神经损害纳入。此次研究的血氧水平依赖(blood oxygen level-dependent, BOLD)功能fMRI(functional magnetic resonance imaging, fMRI)时间信号强度曲线(time-intensity curve, TIC)运用在ALS患者神经损害检测是一种创新性的方法,且ALS对神经损伤的分析主要为静息态fMRI^[8],主动刺激后收集ALS患者感觉神经损伤方面的BOLD分析报道也少见,本次研究通过主动刺激腓肠神经感受区后,采集大脑的BOLD时间信号强度曲线数据,分析ALS患者的感觉中枢反馈情况与健康对照组的差异,以验证此方法的有效性并寻找ALS患者存在感觉神经损害的证据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性搜集我院2019年1月至2020年12月经临床确诊、病程2年内(平均15个月)的16例ALS患者(ALS组),其中男9名,女7名,年龄43~78岁,平均年龄(56.38 ± 8.76)岁。

纳入标准:均符合世界神经病学联盟提出的E1 Escorial修订版诊断标准^[9]。排除标准:有药物或酒精依赖病史、精神疾病史者;有其他神经系统病变者;有激素及化疗药物应用史者;有MRI禁忌证者。并选择同一时期性别、年龄与ALS组相匹配

【第一作者】应伟峰,男,主治医师,主要研究方向:肌肉萎缩侧索硬化MRI、心血管CT及MRI。E-mail: alexying@vip.sina.com

【通讯作者】陈 穹,男,副主任医师,主要研究方向:肌肉萎缩侧索硬化MRI、心血管CT及MRI。E-mail: cq1444@sina.com

的16名健康志愿者为对照组,男9名,女7名,年龄43~77岁,平均年龄(56.25±8.51)岁,纳入标准:无神经系统及相关慢性疾病。排除标准:有MRI禁忌证者,一年内服用过影响神经系统的药物者。本研究经我院医学伦理委员会批准(批准文号:20180926),所有受试者均知情同意,均为右利足。

1.2 仪器与方法 使用联影uMR560 1.5T MR扫描仪,6通道头线圈。采用平面回波(echo planar imaging, EPI)血氧水平依赖功能成像(blood oxygen level-dependent, BOLD)序列,扫描范围头顶至枕骨大孔,使用平面回波(echo planar imaging, EPI)血氧水平依赖序列采集大脑的BOLD图像:层厚3.5mm,层间距0mm,FOV 23×23cm,矩阵256×256,TE 30ms,TR 3000ms,翻转角90°,持续扫描249s,含扫描次数80次(3s/次),每10次扫描为一个周期,分8个扫描周期;试验采用组块设计,包含静止-刺激-静止-刺激-静止-刺激-静止-刺激8个组块,每个组块一一对应前述8个扫描周期,每个周期30s,在每个刺激周期内由经过系统训练的同一名医师持续规律、均匀的使用钝头竹签刺激受试者右侧腓肠神经感受区(右小腿中下1/3处外侧皮肤)30次(刺激频率1次/s),刺激强度标准为皮肤凹陷5mm。

1.3 图像处理与分析 图像处理软件:uWS-MR联合神经,版本:SW001.003(R003)。首先进行运动校正,然后在原始空间内按20/80次为间隔进行计算,血氧饱和度伪彩阈值 $P<0.05$,由放射科具有丰富神经系统疾病诊断经验的2名主治医师采用双盲法独立对大脑血氧饱和度反馈区进行感兴趣区(ROI)勾勒,计算2名医师记录ROI的信号强度平均值(mean signal intensity, SI_{mean}),选择最高平均信号强度ROI(以下简称最高反馈区),软件自动生成此ROI时间信号强度曲线TIC及SI_{mean}、信号强度标准差(standard deviations, SD)。

由前述2名主治医师对图像进行评估,意见不一致时相互协商后达成共识。(1)比较ALS与对照组最高平均信号强度BOLD激活区(以下简称最高激活区)分布差异;(2)以TIC图表X轴为基准,将最高激活区TIC曲线分成上升型(斜率 $\geq 10^\circ$)、水平型(斜率在 $\pm 10^\circ$ 之间)、下降型(斜率 $\leq -10^\circ$)三种类型,对比ALS组与对照组内最高激活区各TIC类型所占比例的差异;(3)对比ALS组与对照组TIC的SI_{mean}、SD的差异。

1.4 统计学分析 采用SPSS 23.0统计软件,符合正态分布计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以例或百分比表示;两组间最高激活区分布差异、各TIC类型所占比例比较采用皮尔逊 χ^2 检验;采用配对样本t检验对比两组TIC的SI_{mean}、SD差异; $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ALS组、对照组BOLD最高激活区分布情况差异 最高激活区位于常规感觉中枢左顶叶以外区域:ALS组>对照组(P 均 <0.05 ,表1)。

2.2 ALS组、对照组BOLD最高激活区TIC曲线类型分布情况及比较 ALS组最高激活区上升型TIC多见,对照组水平型TIC多见, (P 均 <0.05 ,表2)。

2.3 ALS组与对照组TIC的最高激活区SI_{mean}差异 无统

计学意义($P=0.058$),TIC的最高激活区SD:ALS组>对照组($P<0.05$,表3)。

表1 ALS组、对照组BOLD最高激活区分布情况(例)

组别/TIC	左侧顶叶 (包括中央后回)	左侧额叶 (包括中央前回)	大脑其他部位 (包括对侧)
ALS	8	5	3
对照组	14	1	1
χ^2 值	32.190	20.726	7.726
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

表2 ALS组、对照组BOLD最高激活区TIC类型分布情况及比较(例)

组别/TIC	上升型	水平型	下降型
ALS	11	3	2
对照组	4	9	3
χ^2 值	38.860	29.205	1.337
P 值	<0.05	<0.05	0.248

表3 ALS组、对照组BOLD最高激活区TIC的SI_{mean}、SD差异

组别/TIC	SI _{mean}	SD
ALS	1025.06±104.670	110.56±33.615
对照组	927.56±117.623	50.94±20.564
t 值	2.054	5.332
P 值	0.058	<0.05

3 讨论

ALS为罕见病,主要累及运动神经元,国外对ALS小鼠实验研究后认为存在感觉神经损害的现象^[10],也有一些ALS患者研究找到感觉神经损害的蛛丝马迹^[11-13],当然也有ALS不存在感觉神经损害的相反观点^[14],鉴于结果差异较大,可能主要与检测或研究方法、标准不够统一有关。脑部功能MRI成像技术研究和应用广泛^[15-16],近年来国内外有较多关于BOLD、DTI等fMRI应用于ALS的研究^[7-8,17],其中部分研究表明,MRI功能成像大脑激活区体积与部位个体差异较大^[6-7],所以结果有待进一步商榷,实际上本组数据也表明ALS感觉神经最高激活区分布各异,虽然大部分分布在符合感觉中枢的左侧顶叶中央后回,也有不少分布在其他部位如左额叶等甚至对侧大脑半球(图3A)。另外本研究及其他研究表明,极少数健康人群感觉神经反馈部位也不在相应感觉中枢^[18](图4A),但是本次ALS组中这种情况明显多见(表1),也显示了ALS存在明显多于健康对照组的反馈中枢分布紊乱现象。

BOLD对氧分压的变化较敏感^[19],有国内学者应用BOLD及其TIC研究不同嗅觉刺激后的反馈、正常胎盘和植入胎盘的氧合功能^[20-21]。本研究尝试运用BOLD-fMRI的时间信号曲线(TIC)可以较好的避开激活体积、部位差异较大所致结果差异明显等缺点,希望可以较为客观的表述研究结果。另外,研究证实ALS运动神经损害大多起始于下肢^[22],所以本研究选择刺激下肢腓肠神经感受区,期待可以找到相关感觉神经损害的证据。本研究此次研究结果表明持续刺激腓肠神经分布区后大脑BOLD激活区被发现TIC主要有三种类型:上升型、水平型、下降型。ALS组上升型TIC多见(表2、图1B、图3B),

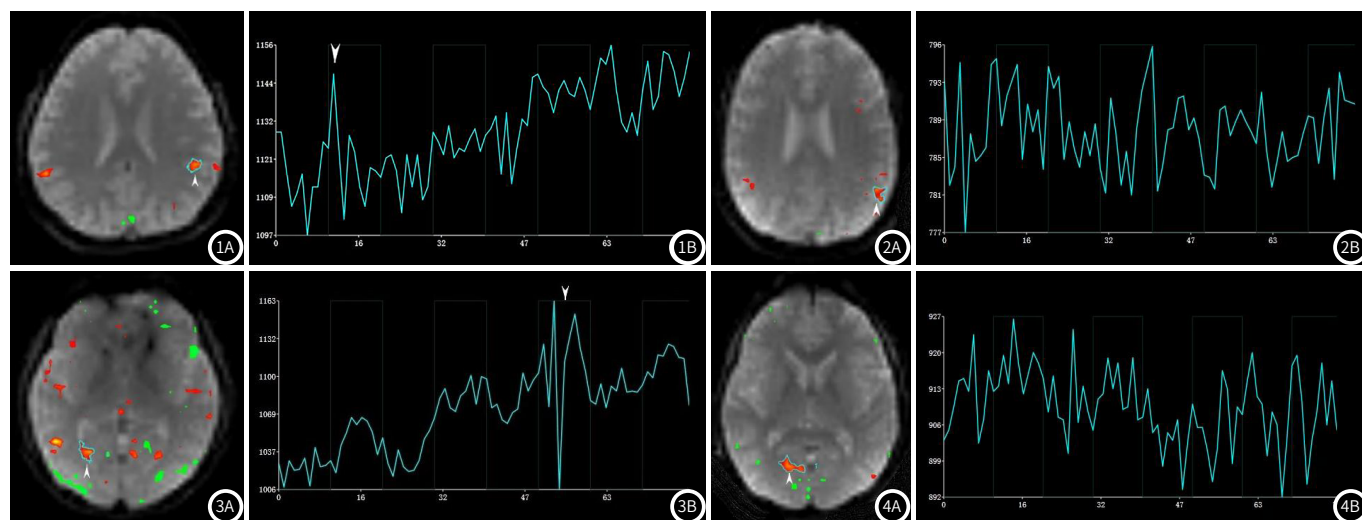


图1 男, 57岁, 确诊ALS 1年, 红色为激活区, 绿色为杂波(下同); 图1A: 左顶叶红中带黄的最高激活区勾勒(箭头); 图1B: 最高激活区BOLD的上升型TIC(斜率 $\geq 10^\circ$); TIC的SImean为1085, 可见持续约20s时间的波幅明显扩大(箭头), SD为157。 **图2** 男, 57岁 健康志愿者; 图2A: 左顶叶最高激活区勾勒(箭头); 图2B: 最高激活区BOLD的水平型TIC(斜率在 $\pm 10^\circ$ 之间), SImean为787, SD为19。 **图3** 女, 61岁, 确诊ALS 1年半, 可以看到红色激活区明显代偿性增多; 图3A: 最高激活区位于非相应感觉中枢的右顶叶近枕叶交界处(箭头); 图3B: 最高激活区BOLD的上升型TIC, TIC的SImean为1128, 可见持续约15s时间的波幅明显扩大(箭头), SD为59。 **图4** 女, 61岁, 健康志愿者; 图4A: 右顶叶最高激活区勾勒(箭头); 图4B: 最高激活区BOLD的水平型TIC, SImean为910, SD为35。

健康对照组水平型TIC多见(图2B、图4B); 在SImean方面, ALS组信号强度SI>对照组, 但两组间差异无明显统计学意义($P=0.058$); 而ALS组信号强度SD>对照组($P<0.05$, 表3)。

一项正中神经、尺神经电生理研究发现脊髓运动神经元对联合输入的反应在ALS中特别增强, 他们认为脊髓网络特性可能补偿传入输入的抑制导致运动神经元超兴奋性, 而超兴奋性可能导致兴奋性毒性^[5]。有些电生理研究表明ALS患者存在感觉皮层过度兴奋的现象, 被认为这可能是患者短生存期的预测因素^[4,23]。本组ALS上升型TIC多见, 表明由于持续刺激腓肠神经分布区后大部分ALS患者大脑相关感觉中枢区域血氧饱和度也渐进性上升, 代表患者对痛觉的反馈逐步加重, 与ALS不同, 对照组大部分患者腓肠神经分布区持续受刺激后大脑相关感觉中枢保持较为稳定的血氧饱和度, 代表这部分志愿者对痛觉的反馈较为恒定; 而且对照组与ALS的平均信号强度(SImean)相仿, 但是标准差(SD)有差异, 分析这些数据及本组所有TIC图, 发现大多数ALS在受刺激之初痛觉反馈接近对照组, 在随后的时间推移中ALS组痛觉反馈逐渐超过对照组, 且部分ALS受刺激反馈过程中波动幅度(SD)会出现短暂的约15~20秒的增大(图1B、图3B); 另外, 本次研究还发现部分ALS患者感觉激活区多于对照组的发现, 且病程越长者越明显(图3A), 这些印证了前述研究者认为ALS可能存在感觉神经异常兴奋的假设, 当然, 也验证了ALS感觉神经可能存在损害现象。本次研究存在缺陷一: 与大多数国内外ALS研究相似, 样本量较少。缺陷二: 由于辅助刺激设备含有金属无法进入MRI室而采用经过系统刺激标准训练后的同一名医师刺激, 其强度及频率仍然存在轻微差异等因素导致研究结果可能具有一定的偏倚, 期待未来可以进一步完善此类研究。

综上所述, 刺激腓肠神经后采集大脑BOLD-fMRI时间信号强度曲线类型和信号强度标准差是潜在评估ALS感觉神经损害的手段之一, 与对照组不同的大脑BOLD激活区上升型时间信号强度曲线类型可能可以作为在ALS存在感觉神经损害的证据。

参考文献

- [1]Shellikeri S, Myers M, Black S E, et al. Speech network regional involvement in bulbar ALS: A multimodal structural MRI study[J]. Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener, 2019, 20(5-6): 385-395.
- [2]Jelsone-Swain L, Persad C, Burkard D, et al. Action processing and mirror neuron function in patients with amyotrophic lateral sclerosis: An fMRI study[J]. PLoS One, 2015, 10(4): e0119862.
- [3]Isak B, Tankisi H, Johnsen B, et al. Involvement of distal sensory nerves in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Muscle Nerve, 2016, 54(6): 1086-1092.
- [4]Shimizu T, Bokuda K, Kimura H, et al. Sensory cortex hyperexcitability predicts short survival in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Neurology, 2018, 90(18): e1578-e1587.
- [5]Sangari S, Iglesias C, El Mendili M M, et al. Impairment of sensory-motor integration at spinal level in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Clin Neurophysiol, 2016, 127(4): 1968-1977.
- [6]Rajagopalan V, Pioro E P. Unbiased MRI analyses identify micropathologic differences between upper motor neuron-predominant ALS phenotypes[J]. Front Neurosci, 2019, 13: 704.
- [7]Trojsi F, Sorrentino P, Sorrentino G, et al. Neurodegeneration of brain networks in the amyotrophic lateral sclerosis-frontotemporal lobar degeneration (ALS-FTLD) continuum: Evidence from MRI and MEG studies[J]. CNS Spectr, 2018, 23(6): 378-387.
- [8]Zhou F, Gong H, Li F, et al. Altered motor network functional connectivity in amyotrophic lateral sclerosis: A resting-state functional magnetic resonance imaging study[J]. Neuroreport, 2013, 24(12): 657-662.
- [9]Pratt A J, Getzoff E D, Perry J J. Amyotrophic lateral sclerosis: Update and new developments[J]. Degener

- Neurol Neuromuscul Dis, 2012(2): 1-14.
- [10] Sassone J, Taiana M, Lombardi R, et al. ALS mouse model SOD1G93A displays early pathology of sensory small fibers associated to accumulation of a neurotoxic splice variant of peripherin[J]. Hum Mol Genet, 2016, 25(8): 1588-1599.
- [11] Taniguchi T, Hokezu Y, Okada T, et al. A amyotrophic lateral sclerosis (ALS) 4 family misdiagnosed as hereditary spastic paraplegia—a case report [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2017, 57(11): 685-690.
- [12] Nolano M, Provitera V, Manganeli F, et al. Non-motor involvement in amyotrophic lateral sclerosis: New insight from nerve and vessel analysis in skin biopsy[J]. Neuropathol Appl Neurobiol, 2017, 43(2): 119-132.
- [13] Akaishi T, Takahashi T, Abe M, et al. Consideration of gravity as a possible etiological factor in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Med Hypotheses, 2019, 132: 109369.
- [14] Matamala J M, Howells J, Dharmadasa T, et al. Excitability of sensory axons in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Clin Neurophysiol, 2018, 129(7): 1472-1478.
- [15] 刘伟, 吕国士, 潘征, 等. 轻型创伤性脑损伤扩散峰度成像研究[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(5): 430-434.
- [16] 魏志鹏, 李海军, 张娟, 等. 首诊重度阻塞性睡眠呼吸暂停男性脑白质结构与认知功能的关系[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(5): 415-419.
- [17] 韩静, 马林, 娄昕, 等. 肌萎缩侧索硬化症患者大脑运动皮层的功能MRI研究[J]. 中华放射学杂志, 2008, 42(4): 350-354
- [18] Isak B, Tankisi H, Johnsen B, et al. Involvement of distal sensory nerves in amyotrophic lateral sclerosis[J]. Muscle Nerve, 2016, 54(6): 1086-1092.
- [19] 王黎, 陈昆涛. 功能磁共振成像在肾功能评估中的研究进展[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(6): 173-176.
- [20] 张慧, 孙海珍, 赵延通, 等. 不同嗅觉刺激模式对嗅觉fMRI的影响研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2016, 14(4): 1-3.
- [21] 包雨微, 庞颖, 孙子燕, 等. 应用BOLD MRI评价正常胎盘和植入胎盘的氧合功能[J]. 磁共振成像, 2018, 9(11): 825-830.
- [22] Pinto W B V R, Nunes P P, Lima E Teixeira I, et al. O'Sullivan-McLeod syndrome: Unmasking a rare atypical motor neuron disease[J]. Rev Neurol (Paris), 2019, 175(1/2): 81-86.
- [23] Imai E, Nakamura T, Atsuta N, et al. A nerve conduction study predicts the prognosis of sporadic amyotrophic lateral sclerosis[J]. J Neurol, 2020, 267(9): 2524-2532.

(收稿日期: 2021-11-06)