

液体衰减反转恢复预脉冲弥散成像检测 短暂性脑缺血发作急性缺血病灶的限度

倪建明¹ 张威江¹ 唐平¹ 徐慧婷¹ 鲁晓杰² 胡瑶¹ 苗增利²

¹南京医科大学附属无锡第二医院影像科 214002; ²南京医科大学附属无锡第二医院
脑科中心 214002

通信作者:苗增利, Email: drmiao858@sina.com

【摘要】 目的 探讨液体衰减反转恢复预脉冲弥散成像 (FLIPD) 技术对急性脑缺血灶检测能力的限度。**方法** 2012 年 1 月至 2014 年 3 月间 49 例 [男 33 例, 女 16 例, 年龄 (55.6±12.3) 岁] 临床诊断为短暂性脑缺血发作 (TIA) 的患者, 在发病 3 d 内进行了头颅常规弥散加权成像 (DWI) 和 FLIPD 检查。比较 2 种技术对 TIA 后脑内急性缺血灶的检出能力, 并比较急性缺血灶在常规 DWI 和 FLIPD 中的相对信号强度 (rSI) 和表观弥散系数 (ADC)。采用 *Kappa* 检验和两样本 *t* 检验进行数据分析。**结果** 常规 DWI 检出 21 例患者有颅内急性缺血灶, 共 87 个; 而 FLIPD 检出 19 例患者的 54 个颅内急性缺血灶 (*Kappa* = 0.916, *P* < 0.05)。FLIPD 中缺血灶的 rSI 明显低于常规 DWI 中的相应值 (1.37±0.22 与 1.57±0.26; *t* = 6.647, *P* < 0.001), ADC 略低于常规 DWI 中相应值 [(0.54±0.10) × 10⁻³ 与 (0.57±0.13) × 10⁻³ mm²/s; *t* = 2.120, *P* < 0.05]。FLIPD 漏检的病灶位于白质 (*n* = 18), 小脑和脑干 (*n* = 8), 皮质区 (*n* = 7)。**结论** 轻微的弥散异常在 FLIPD 中会被漏诊, 该法不适合急性缺血病灶的检测。FLIPD 技术仍有待改进。

【关键词】 脑缺血发作, 短暂性; 磁共振成像, 弥散; 液体衰减反转恢复序列

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.009

Pitfall in the detection of acute lesions of transient ischemic attack with fluid-inversion prepared diffusion weighted imaging

Ni Jianming¹, Zhang Weijiang¹, Tang Ping¹, Xu Huiting¹, Lu Xiaojie², Hu Yao¹, Miao Zengli²

¹Medical Imaging Center, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China; ²Brain Center, Wuxi Second Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi 214002, China
Corresponding author: Miao Zengli, Email: drmiao858@sina.com

【Abstract】 Objective To explore the limits of fluid-inversion prepared diffusion weighted imaging (FLIPD) in detection of acute cerebral ischemic lesions. **Methods** From January 2012 to March 2014, forty-nine patients (33 males, 16 females, age (55.6±12.3) years) clinically diagnosed as transient ischemic attack (TIA) were included. Patients underwent brain MRI (conventional diffusion weighted imaging (DWI) and FLIPD) within 3 d after the onset of TIA. The detection ability of MRI with the two sequences was compared, and the relative signal intensity (rSI) and apparent diffusion coefficient (ADC) of acute ischemic lesions based on two sequences were compared. *Kappa* test and two-sample *t* test were used to analyze the data. **Results** A total of 87 acute ischemic lesions were detected in 21 patients by conventional DWI, and 54 were detected in 19 patients by FLIPD (*Kappa* = 0.916, *P* < 0.05). The rSI of ischemic lesions on FLIPD was significantly lower than that on conventional DWI (1.37±0.22 vs 1.57±0.26; *t* = 6.647, *P* < 0.001). The ADC value of ischemic lesions on FLIPD was slightly lower than that on conventional DWI: (0.54 ± 0.10) × 10⁻³ mm²/s vs (0.57±0.13) × 10⁻³ mm²/s (*t* = 2.120, *P* < 0.05). The missed lesions on FLIPD were located in the white matter (*n* = 18), cerebellum and brainstem (*n* = 8), and the cortex (*n* = 7). **Conclusions** A slight diffuse abnormality may be missed on FLIPD, so this method is not suitable for the detection of acute ischemic lesions. FLIPD technology still needs improvement.

【Key words】 Ischemic attack, transient; Diffusion magnetic resonance imaging; Fluid attenuated inversion recovery sequence

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-2848.2019.03.009

磁共振弥散加权成像 (diffusion weighted imaging, DWI) 不仅可以对脑组织的水分子布朗运动进行显像, 还可以通过表观弥散系数 (apparent diffu-

sion coefficient, ADC) 对水分子的随机运动进行定量分析, 其是近几十年内发展的磁共振分子影像技术中唯一真正进入临床应用的技术。除了被广泛应

用于急性脑缺血的早期诊断,缺血区早期的 ADC 降低还被用来预测组织是否会梗死或梗死组织出血性转化的风险,ADC 定量分析也被用于脑肿瘤、神经退行性疾病及一些精神障碍的研究中^[1-3]。脑脊液的 ADC 是正常脑组织的数倍,因此灰、白质交界区和脑室周围脑组织的 ADC 测定常受到脑脊液部分容积效应的影响,出现假性升高^[4]。这种假性升高也会影响弥散张量的数据分析,导致计算各项异性系数时出现假性降低^[5]。老年人由于存在脑萎缩,这个问题更加明显^[6]。

Kwong 等^[7]最早在 DWI 前施加液体衰减反转恢复预脉冲(fluid-inversion prepared DWI, FLIPD)以抑制自由水的信号,减少其对 ADC 的影响。采用 FLIPD 技术可使弥散异常区更易被检出,且数据测量者间的变异度得到改善^[8-9],FLIPD 对于计算弥散各项异性系数和脑组织纤维束追踪也有很大的优势^[10]。反转恢复预脉冲最大的不足是降低了组织信号强度,导致信噪比和病灶对比度下降,因而可能降低 DWI 检测轻微缺血的能力,但这个问题没有引起足够的重视^[11]。短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)后,约一半的患者会出现缺血相关的 DWI 异常灶^[12]。本研究通过比较常规 DWI 和 FLIPD 对 TIA 发作 3 d 内的急性缺血灶的检测能力,探讨 FLIPD 是否适用于检测轻微缺血性病灶。

资料与方法

1.研究对象。纳入 2012 年 1 月至 2014 年 3 月间本院神经内科的初发 TIA 患者,所有患者均符合 TIA 诊断标准^[13],并在发病 3 d 内进行了颅脑 MRI。排除标准:(1)既往有精神疾病;(2)药物、酒精依赖史;(3)脑肿瘤、脑积水、帕金森病等所致痴呆。研究符合《赫尔辛基宣言》的原则,所有入选者均被告知研究方法,并签署知情同意书。

总共 49 例患者入组,其中男 33 例,女 16 例,年龄(55.6±12.3)岁。症状持续时间中位数为 94 min(范围:1 min~12 h)。TIA 的症状包括:失语(12 例),肢体乏力(21 例),感觉障碍(16 例),视野缺损(4 例),脑干症状(7 例),小脑症状(4 例)。21 例患者有多次 TIA 临床发作,最后 1 次 TIA 发作距 MRI 检查的中位时间为 36.5 h(范围:2.0~63.0 h)。所有患者都能配合完成检查,图像质量均满足诊断要求。

2. MRI 检查。设备为美国 GE Signa VH/i 3.0 T 超导 MR 仪,梯度场强为 30 mT/m,梯度切换率为 150 mT·m⁻¹·ms⁻¹,配鸟笼式头部正交线圈。所有

患者均进行常规 MRI、轴位常规 DWI 和 FLIPD。常规 MRI 序列包括矢状面 T₁ 加权成像(weighted imaging, WI),横断位 T₁WI、T₂WI、液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)。常规 DWI 采用单次激发自旋回波平面序列,重复时间(repetition time, TR)8 000 ms,回波时间(echo time, TE)102 ms,视野(field of vision, FOV)220 mm×220 mm,矩阵 128×128,层厚 8 mm,间隔 2 mm,层数 14 层,激励次数 1,扩散梯度因子 *b* 为 0 和 1 000 s/mm²,在 *x*、*y*、*z* 方向上分别施加弥散梯度,扫描时间 24 s。FLIPD 扫描参数:TR 10 000 ms,TE 102 ms,反转时间(time of inversion, TI)2 250 ms,其余参数同 DWI,扫描时间为 40 s。整个采集时间约为 15 min。

3.图像分析。常规 DWI 和 FLIPD 图像由 2 位受过训练的神经影像诊断医师在 Functool 工作站(ADW 4.0)进行独立阅片,阅片者知道患者是脑缺血发作,但不知道其临床症状、体征及 DWI 所采用的扫描技术。为避免阅片者的记忆效应,对常规 DWI 和 FLIPD 图像进行了匿名化处理,49 例患者的常规 DWI 和 FLIPD 图像随机呈现给阅片者,要求其记录有无缺血病灶、病灶数量和部位。缺血病灶定义为:DWI 高信号且 ADC 图上为低信号,并能在相应的 FLAIR 图像上得到确认,同时排除磁敏感性伪影造成的假性信号升高。如 2 位阅片者诊断意见不一致,则 2 位在不知道各自原始诊断的情况下进行联合读片,协商达成一致。

对于有急性缺血者,其常规 DWI 和 FLIPD 图像原始数据被分别传入 Functool 中进一步的数据分析。采用手工勾画感兴趣区(region of interest, ROI)的方法在 DWI 高信号的中心放置大小为 2~4 个像素的圆形 ROI,并在对侧正常半球镜像区放置同样大小的 ROI 作为对照,分别获得缺血灶和对照脑组织的 DWI 信号强度和 ADC,并计算其相对信号强度(relative signal intensity, rSI)。对每例患者的 DWI 和 FLIPD 图像,均按先后顺序进行序贯分析,以尽可能保证 2 个图像上 ROI 勾画的一致性。

4.统计学处理。应用 SPSS 17.0 软件处理数据,符合正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示。2 种方法检出的 DWI 阳性(至少有 1 个病灶)比率的比较采用 McNemar 检验,通过计算 *Kappa* 值评价阅片者及 2 种成像方法对是否有缺血灶的判断一致性。对于 DWI 和 FLIPD 均显示的病灶,采用配对 *t* 检验比较 2 种技术计算得到的病灶 rSI 和 ADC 差异。用两样本 *t* 检验比较 2 种序列均能显示的缺血灶和仅在常

规 DWI 上显示的病灶的 rSI 和 ADC 差异。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

在常规 DWI 图像上,2 位阅片者对于 DWI 是否阳性的判断完全一致,对 FLIPD 图像判断的一致性也较好 ($Kappa = 0.874, P < 0.01$)。经共同协商确认后,在 DWI 图像上共诊断出 21 例 (43%) DWI 阳性患者,而根据 FLIPD 图像诊断出 19 例 (39%; 2 种成像方法的一致性检验: $Kappa = 0.916, P < 0.05$)。有 2 例患者常规 DWI 结果为阳性,而 FLIPD 结果为阴性,没有发现 FLIPD 阳性而常规 DWI 阴性的病例。常规 DWI 共检出 87 个急性缺血灶(平均 4.14 个/人),而 FLIPD 检出 54 个(平均 2.84 个/人)。常规 DWI 提示为多发缺血灶的 14 例中 3 例在 FLIPD 图像上被判为单发缺血灶。典型病例图像见图 1, 2。

对于 2 个序列都能显示的缺血灶, FLIPD 中的 rSI 低于常规 DWI 的相应指标 (1.37 ± 0.22 与 $1.57 \pm 0.26; t = 6.647, P < 0.001$), ADC 略低于常规 DWI 的值: $(0.54 \pm 0.10) \times 10^{-3}$ 与 $(0.57 \pm 0.13) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($t = 2.120, P < 0.05$)。FLIPD 上不能显示的病灶位于白质 (18 例), 小脑和脑干 (8 例), 皮质区 (7 例)。33 个仅能在常规 DWI 上显示的病灶的 rSI 低于 2 个序列成像都能显示的病灶 (1.35 ± 0.20 与 $1.57 \pm 0.26; t = 4.120, P < 0.01$), 其 ADC 下降也不如后者明显, ADC 分别为 $(0.64 \pm 0.12) \times 10^{-3}$ 与 $(0.57 \pm 0.13) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ($t = 2.797, P < 0.01$)。

讨 论

Kwong 等^[7]提出的 FLIPD 技术可抑制脑脊液的 MRI 信号,校正 ADC。这种技术后来被进一步改进,并延伸到磁共振弥散张量成像中。由于脑脊液

抑制弥散序列提供了更接近真实的水分子弥散定量参数,其可能有助于区别可恢复缺血组织和不可恢复组织间的细微 ADC 差异^[2],脑肿瘤的相关研究也显示水分子弥散定量参数与肿瘤病理改变更相关^[3],因此也有助于提供更好的肿瘤分级。但衰减反转恢复脉冲的图像信号强度和对比度均低于常规 DWI。Simon 等^[11]报道 FLIPD 图像的信噪比下降可以达到 18%~40%。信噪比的轻度下降,对于大面积完全性脑梗死的检测影响不大,但是可能明显影响对小而轻度缺血的病灶的检测。

TIA 患者 DWI 异常的比例高,而且存在 DWI 异常的患者发生脑梗死的风险也升高^[12]。与脑梗死患者相比,TIA 患者缺血灶的 ADC 降低和 DWI 信号强度都不如前者明显^[14]。本组资料显示,使用 FLAIR 不仅降低了缺血灶 DWI 的信号对比度,更会导致假阴性的诊断;病灶 rSI 的降低,也降低了阅片者判断的一致性。另外,DWI 异常的模式与临床预后、TIA 复发和发生脑梗死的风险相关^[15]。本研究结果显示,使用 FLIPD 会降低缺血灶的检出数量,有 3 例常规 DWI 示多发 DWI 阳性的患者,在 FLIPD 图像上被错误地分类为单发 DWI 异常。

由于反转恢复脉冲导致信号下降,以及邻近正常脑组织的部分容积效应,导致本研究中 FLIPD 漏检了那些弥散改变轻微的小病灶。同时,笔者发现 FLIPD 漏检的病灶主要分布在白质内。分析原因如下:对异常的视觉识别不仅取决于病灶本身的信号强度,还依赖于异常病变和邻近正常背景组织形成的信号对比度;由于白质含脑脊液量远远低于皮质,施加 FLAIR 后其信号强度下降要低于皮质,另外白质纤维的各项异性也增加了白质背景信号强度,病灶在白质内的对比度相对较低。

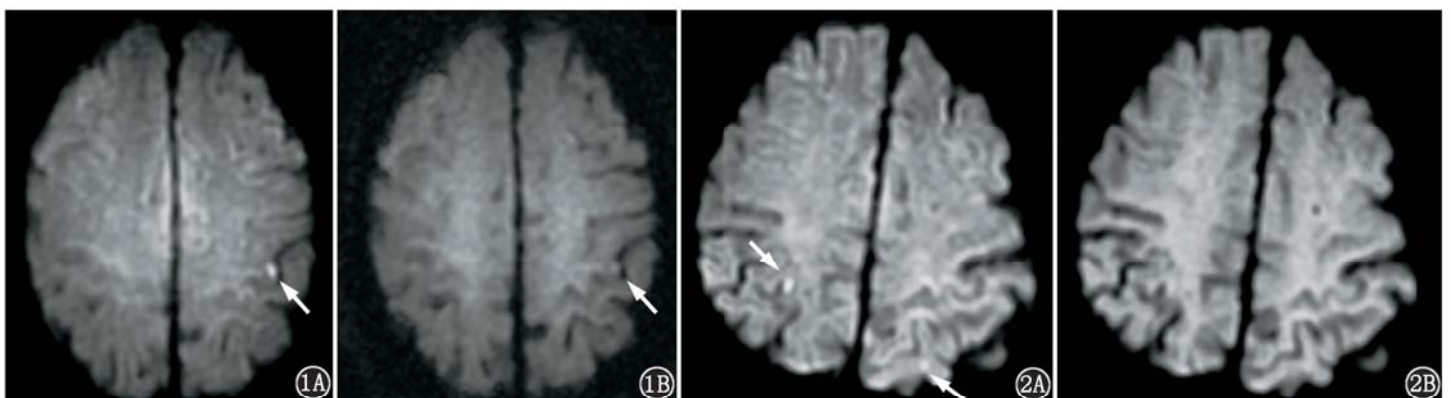


图 1 短暂性脑缺血发作(TIA)患者(男,67岁)MRI图。发病 15 h 后行 MRI 检查。1A.常规磁共振弥散加权成像(DWI)上显示左侧中央前回点状高信号(箭头示);1B.液体衰减反转恢复预脉冲弥散成像(FLIPD)图像上病灶的信号强度(箭头示)明显低于 DWI 所示 图 2 TIA 患者(女,67岁)MRI图。发病 36 h 后进行 MRI 检查。2A.常规 DWI 显示两侧顶叶 2 个高信号病灶(箭头示);2B. FLIPD 图像上 2 个病灶均不能显示

尽管 FLIPD 在 ADC 定量分析中的优势引起了科研工作者的关注,但其自身固有的不足可能会限制其临床应用。有研究采用高 b 值进行 FLIPD 来检测急性缺血灶,但结果也显示该方法会降低灵敏度和阴性预测值,不适合用于临床^[16]。增加扫描激励次数,增加弥散方向,降低扫描层厚有助于提高图像信噪比和病灶对比度,但这也会导致采集时间成倍的增加^[17]。Jung^[5] 仅仅对 b_0 图像进行水抑制,而不对高 b 值 DWI 进行 FLIPD 扫描,在保留了 ADC 定量准确性的同时,又不牺牲 DWI 的信号强度,也缩短了扫描时间。本研究提示了轻微弥散改变在 FLIPD 图像上会被漏诊,这种方法不适合于急性缺血病灶的检测,仍然需要不断改进 FLIPD 技术,在保持 FLAIR 弥散对比的同时,不牺牲弥散图像的信号强度或增加扫描时间。

本研究中,所有 FLIPD 都在常规 DWI 完成后进行,没有采用随机的方式。尽管 TIA 容易反复多次发作,但患者都是在 TIA 发作缓解后完成 MRI,而且 2 个序列的扫描间隔时间非常短(小于 1 min),因此图像采集顺序的非随机化造成的结果偏倚的影响可以忽略。研究显示 DWI 异常病灶可以自发性恢复正常,而且这些弥散异常病灶常小且轻微^[14]。FLIPD 漏诊的病灶正是那些轻微弥散受限的病灶,本研究没有对这些患者进行进一步随访复查,有待以后进一步研究。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] von KR, Dzialowski I. Imaging of cerebral ischemic edema and neuronal death [J]. *Neuroradiology*, 2017, 59(6): 545-553. DOI:10.1007/s00234-017-1847-6.
- [2] Shinoda N, Hori S, Mikami K, et al. Prediction of hemorrhagic transformation after acute thrombolysis following major artery occlusion using relative ADC ratio: a retrospective study[J]. *J Neuroradiol*, 2017, 44(6): 361-366. DOI:10.1016/j.neurad.2017.07.003.
- [3] Zhang L, Min Z, Tang M, et al. The utility of diffusion MRI with quantitative ADC measurements for differentiating high-grade from low-grade cerebral gliomas: evidence from a meta-analysis [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 373: 9-15. DOI:10.1016/j.jns.2016.12.008.
- [4] Salminen LE, Conturo TE, Bolzenius JD, et al. Reducing CSF partial volume effects to enhance diffusion tensor imaging metrics of brain microstructure [J]. *Technol Innov*, 2016, 18(1): 5-20. DOI:10.21300/18.1.2016.5.
- [5] Jung KJ. Removal of partial volume averaging with free water in MR diffusion tensor imaging using inversion recovery for b_0 image [J]. *Magn Reson Imaging*, 2014, 32(6): 619-624. DOI:10.1016/j.mri.2014.02.020.
- [6] Hoy AR, Ly M, Carlsson CM, et al. Microstructural white matter alterations in preclinical Alzheimer's disease detected using free water elimination diffusion tensor imaging [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0173982. DOI:10.1371/journal.pone.0173982.
- [7] Kwong KK, McKinstry RC, Chien D, et al. CSF-suppressed quantitative single-shot diffusion imaging [J]. *Magn Reson Med*, 1991, 21(1): 157-163.
- [8] 倪建明,黄钢,沈天真,等.液体衰减反转恢复预脉冲序列在缺血性脑梗死表观扩散系数定量研究中的应用价值 [J]. *中华放射学杂志*, 2009, 43(2): 150-155. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2009.02.009.
- [9] Ni JM, Huang G, Shen TZ, et al. Clinical application of fluid attenuated inversion recovery in apparent diffusion coefficient quantitative measurements of ischemic brain infarction [J]. *Chin J Radiol*, 2009, 43(2): 150-155. DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2009.02.009.
- [10] Albi A, Pasternak O, Minati L, et al. Free water elimination improves test-retest reproducibility of diffusion tensor imaging indices in the brain: a longitudinal multisite study of healthy elderly subjects [J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(1): 12-26. DOI:10.1002/hbm.23350.
- [11] Baron CA, Beaulieu C. Acquisition strategy to reduce cerebrospinal fluid partial volume effects for improved DTI tractography [J]. *Magn Reson Med*, 2015, 73(3): 1075-1084. DOI:10.1002/mrm.25226.
- [12] Simon JE, Czechowsky DK, Hill MD, et al. Fluid-attenuated inversion recovery preparation: not an improvement over conventional diffusion-weighted imaging at 3T in acute ischemic stroke [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, 25(10): 1653-1658.
- [13] 王光胜,周倩茹,童道明,等.磁共振弥散加权成像及血管造影对短暂性脑缺血发作后卒中复发风险的评估 [J]. *中华老年心脑血管疾病杂志*, 2015, 17(9): 919-921. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2015.09.007.
- [14] Wang GS, Zhou QR, Tong DM, et al. Value of DWI and MRA in assessing the recurrent risk of ischemic stroke following transient ischemic attack [J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2015, 17(9): 919-921. DOI:10.3969/j.issn.1009-0126.2015.09.007.
- [15] Albers GW, Hart RG, Lutsep HL, et al. AHA Scientific Statement. Supplement to the guidelines for the management of transient ischemic attacks: a statement from the Ad Hoc Committee on Guidelines for the Management of Transient Ischemic Attacks, Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 1999, 30(11): 2502-2511.
- [16] Brátane BT, Bastan B, Fisher M, et al. Ischemic lesion volume determination on diffusion weighted images vs. apparent diffusion coefficient maps [J]. *Brain Res*, 2009, 1279: 182-188. DOI:10.1016/j.brainres.2009.05.002.
- [17] van Rooij FG, Plaizier NO, Vermeer SE, et al. Subjective cognitive impairment, depressive symptoms, and fatigue after a TIA or transient neurological attack: a prospective study [J]. *Behav Neurol*, 2017, 2017: 5181024. DOI:10.1155/2017/5181024.
- [18] Purroy F, Begue R, Quílez A, et al. Contribution of high- b -value diffusion-weighted imaging in determination of brain ischemia in transient ischemic attack patients [J]. *J Neuroimaging*, 2013, 23(1): 33-38. DOI:10.1111/j.1552-6569.2011.00696.x.
- [19] Havsteen I, Ovesen C, Willer L, et al. Comparison of 3- and 20-gradient direction diffusion-weighted imaging in a clinical subacute cohort of patients with transient ischemic attack: application of standard vendor protocols for lesion detection and final infarct size projection [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 691. DOI:10.3389/fneur.2017.00691.

(收稿日期:2018-08-16)