

科技部補助

大專學生參與專題研究計畫研究成果報告

* ***** ***** *
* 計畫 : 雙高斯擴散波數平面磁振造影量測人腦胼胝體之尺寸 *
* 名稱 : 與密度 *
* ***** ***** *

執行計畫學生： 林思妤
學生計畫編號： NSC 102-2815-C-040-004-E
研究期間： 102年07月01日至103年02月28日止，計8個月
指導教授： 翁駿程

處理方式： 本計畫涉及專利或其他智慧財產權，2年後可公開查詢

執行單位： 中山醫學大學醫學影像暨放射科學系

中華民國 103年03月27日

摘要

胼胝體是胎盤哺乳動物大腦間的重要聯絡纖維束，在人腦中由大約2-3億的軸突細胞組成，從而構成中樞神經系統最為龐大得白質連絡纖維束[1]，它連接大腦的左右兩個半球，大腦兩半球間的通信多數是通過胼胝體進行的，因此胼胝體可被視為一個以電纜或網絡連接兩個不可思議的速度和無比強大的計算機處理器(左右腦)，每個左右腦接受相同的資料，但卻以自己不同的程式運行。研究顯示許多生理與病理現象都與胼胝體有關，一些精神疾病如癲癇、精神分裂症、老年性及血管性痴呆、繼發性神經變性疾病伴隨有胼胝體形態學和病理學的變化[2]。本研究提出一個新技術：擴散波數平面造影(q-planar imaging, QPI)，並運用於研究人腦胼胝體的神經尺寸，由於我們將QPI運用於複雜的生物體內，為了計算出更符合真實情況的結果，因此假設細胞內與細胞外水分子擴散機率密度函數分為二種高斯分佈(bi-Gaussian distribution)，我們利用雙高斯曲面來描繪磁振擴散訊號的衰減，我們利用QPI所得到的是水分子擴散機率密度函數在正中冠狀切面的投影量，經過橢圓擬合後，進一步找出橢圓的短軸來表示細胞尺寸的資訊，再將實驗結果與最廣為使用的人腦胼胝體正中矢狀切面分區法驗證，將可提供臨床診斷一個新方法，結果並與通用擴散波數取樣造影(generalized q-space imaging, GQI)比較。

關鍵字：胼胝體、擴散波數平面造影、擴散機率密度函數、雙高斯曲面、通用擴散波數取樣造影

目 錄

摘要.....	i
目錄.....	ii
第一章、導論.....	1
(一)研究動機與研究問題.....	1
(二)文獻回顧與討論.....	1
第二章、研究方法與步驟.....	4
(一)研究步驟.....	4
(二)研究方法.....	4
(三)實驗分析.....	4
第三章、結果與討論.....	6
第四章、結論.....	9
參考文獻.....	10

第一章、導論

(一)研究動機與研究問題

胼胝體是雙側大腦皮質功能區的連接通道，在傳遞大腦訊息過程中扮演重要角色，它負責雙側大腦皮質神經衝動的傳遞和協調功能，被證實在人眼的視覺感知、運動和立體視覺辨別，雙眼協調運動及聽覺定位等功能上發揮重要功能[3-6]。目前已有一些擴散磁共振造影(diffusion MRI)的技術被用來探討大腦白質的結構及功能[7]，而MRI訊號是機率密度函數在q-space的傅立葉轉換(Fourier Transform)，所謂的q-space就是水分子因擴散而位移之擴散空間頻率，因此一維擴散波數空間造影(1D q-space imaging, QSI)利用在擴散波數空間作高密度與高梯度磁場的取樣來量測物質在一維的顯微結構尺寸的分佈[8, 9]。另一個則是擴散譜磁共振造影(diffusion spectrum imaging, DSI)，是一種三維q-space中的取樣技術，可以造影出三維空間中的水分子擴散機率，主要的計算方式是在q-space中做擴散編碼，再將此信號值填入三維的q-space中，再作三維的傅立葉轉換，便可以得到三維的水分子之擴散機率分佈函數(probability distribution function, PDF)，但由於造影時間過長，會造成病人的移動而降低影像解析度，以及擴散頻譜影像需要夠大的脈衝磁場強度以滿足奈奎斯特取樣定理(Nyquist sampling theorem)，才不會產生交疊(aliasing)現象而導致神經組織中擴散運動的失真，因此目前並未廣泛應用於臨床。

本計劃將提出二維擴散波數平面造影(q-planar imaging, QPI)，可以得到水分子擴散機率分佈函數在切面的投影量，經傅立葉轉換進一步獲得顯微細胞尺寸的資訊，而不犧牲波數空間取像密度與兼顧臨床造影時間。我們將提出的QPI與之前的方法做比較，因為DSI是全部q-space的取樣，因此QPI可較DSI省時間，其次QPI可看到神經細胞軸突切面的非等張性則是QSI所無法看到的。此外QPI是傳統擴散磁共振造影的變化，因此保留了傳統擴散磁共振造影快速掃瞄與非侵入式的特點，我們預估每位受試者的造影時間約17分鐘左右，且得到的影像其資訊的尺度遠小於傳統磁共振造影影像的空間解析度。不同神經軸突密度、尺寸與形狀會受到疾病發展、左右半腦交通損傷等因素影響，結構會發生改變，因此我們可將這項新技術用於研究神經發展與疾病上。

(二) 文獻回顧與討論

2-1 胼胝體之特徵及重要性

胼胝體連接左右腦半球之神經，使左右腦能夠協同合作，一般為水平走向，位於大腦正中央，向下包覆丘腦及第三腦室，通過胼胝體之接合神經纖維延伸後，與投射神經纖維交錯，並呈放射狀發散至左右腦半球的各皮質區，與人類各種認知行為有密切關係。人類繁瑣的認知行為是左右腦分工合作的結果，西元1981年諾貝爾生理醫學獎得主Sperry認為：人類左右腦半球分別容易專注於不同類型

的訊息，並以不同的方式來處理訊息。美國加州大學教授Orrestein的研究指出，透過左右腦半球的合作進行思考，可使訊息處理的速度增加5至10倍[10]。

左右腦半球間溝通橋樑的接合神經纖維約93%為胼胝體，經由胼胝體連接的皮質區包含：管理情緒调控的前額葉、管理意識、語言及動作額葉、管理感覺和邏輯的頂葉，以及分別管理聽覺和視覺的顳葉及枕葉。因此，若胼胝體受到外傷、病變或發育缺陷而導致損傷，將會嚴重的影響到左右半腦接的協調溝通的能力，而造成其他認知行為的異常。

2-2 胼胝體正中矢狀切面分區

採用Witelson分區法將胼胝體對應到不同的大腦皮質區，是利用胼胝體總長度之分率將胼胝體分割成5區，將胼胝體範圍的最前端及最末端之間的距離為前後徑，並定義為1，在依照「1/3, 1/2, 2/3, 4/5」此比例將胼胝體分區，分為喙部和膝部(rostrum and genu, CC1)、前體部(anterior body, CC2)、後體部(posterior body, CC3)、峽部(isthmus, CC4) 與壓部(splenium, CC5)。每個子分區的神經纖維均有不同的連結標的，例如：喙部和膝部之神經連結到情緒调控的前額葉；喙體部之神經連結到動作前區，前、後體部的神經分別連結到動作區與感覺區，峽部神經連到上顳葉及後頂葉；壓部神經連到管理聽覺的下顳葉及管理視覺的枕葉[11]。

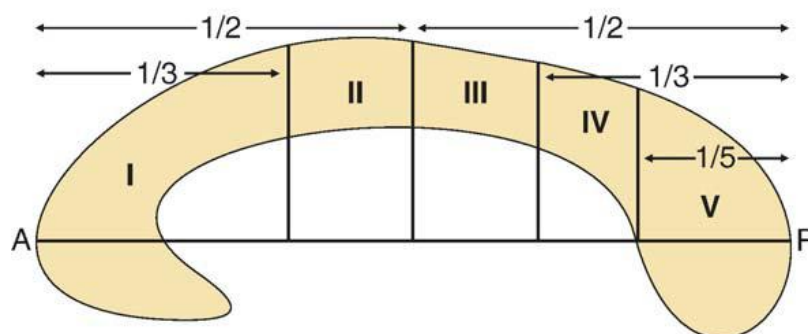


Fig.1 Witelson分區法

2-3 分子的擴散及布朗運動

分子的擴散是連續快速且不規則的隨機運動，由於分子本身帶有的熱能轉換為動能，使分子不斷的與周圍分子產生連續碰撞的結果，稱為布朗運動(Brownian motion)，其擴散路徑易受到周圍屏障影響而產生變化。在周圍沒有屏障阻隔的理想狀況下，當擴散時間增加時分子擴散的路徑也隨著增加，此時分子在各方向的擴散能力均等，呈現等張性(isotropy)；假如擴散路徑受到屏壁阻擋，分子在各方向的擴散能力無法均等，擴散運動則呈現非等張性(anisotropy)。水分子於生物體內的擴散不僅跟布朗運動有相同的特性，更同時與生物體內的細胞膜、神經纖維、髓鞘以及其他巨型分子等結構，產生碰撞、跨越及交互作用。為了測量分子隨機且不規則的運動，愛因斯坦使用機率的方法推測分子的擴散運動，證明出分

子在一段固定時間內的位移是符合高斯分佈(Gaussian distribution) [12]。

2-4 通用擴散波數取樣造影 (generalized q-sampling imaging, GQI)

我們的擴散波數平面造影結果亦與通用擴散波數取樣造影(generalized q-sampling imaging, GQI)比較。GQI是利用MR訊號和擴散位移量做傅立葉轉換所得的SDF (spin distribution function)來表示，而使用此種關係來造影的方法即為通用擴散波數取樣造影，用來描述複雜的纖維及辨別其方向。2010年Yeh等人提出並驗證GQI的準確度，且和QBI (q-ball imaging)、DSI (diffusion spectrum imaging)兩種技術做出的結果一起比較相似度，QBI使用Funk-Radon transform，而QBI可視為GQI的特例，當QBI的diffusion sampling length (ΔL)設為無窮大時即為GQI；DSI重建依賴於Hanning filter，以減少傅立葉轉換的截斷假影，而GQI提供了一個明確的控制參數 ΔL 來減少假影[10]。Yeh有提到雖然目前尚不清楚哪一種方法比較好，但GQI提供了一個明確的控制參數與其他方法比較其有準確的再現性。GQI的優勢，不需做反卷積(de-convolution)運算 而是做卷積(convolution)運算分析也比較簡單且可適用於不同的取樣方法但須建立在平衡情況之下。

第二章、研究方法及步驟

(一) 研究步驟

1. 編寫擴散波數平面造影的脈波序列程式
2. 擴散波數平面參數最佳化
3. 14個受試者以最佳化的參數運用於胼胝體正中冠狀面於MR下進行造影
4. 將造影後所得的資料以Matlab進行bi-Gaussian fitting等影像分析
5. 研究討論

(二) 研究方法

我們使用 3T Siemens Tim Trio MRI 的機器收集 14 位正常健康成年人，包含男 9 名、女性 5 名，慣用手都為右手，受試者無腦部受傷、精神疾病、神經疾病等病史，以臨床磁振造影機器進行造影大腦胼胝體的正中冠狀切面得到 T2 權重影像(T2-weighted image, T2WI)與擴散波數平面影像，而擴散波數平面造影為數千張擴散權重面迴訊造影(diffusion-weighted echo planar imaging (EPI) sequence with a twice-refocused balanced echo)組合，使用的參數為重複時間(repetition time, TR) = 800 ms 並配合最小迴訊時間(echo time, TE)、空間解析度= $1.7 \times 1.7 \times 10 \text{ mm}^3$ 、訊號平均次數(number of excitation, NEX) = 1，並確定於 10mm 內胼胝體為垂直切面走向。平行大腦胼胝體正中冠狀切面收集 1009 個不同擴散大小與方向的擴散權重影像，而擴散敏感係數(b values)將由 0 增加至最大值(b_{\max})。

為了決定擴散波數平面造影最佳參數，於一個受試者在相同條件下改變擴散敏感係數(cut-off b value, b_{\max})和擴散波數平面取像數(q number, q#)進行 5 組不同參數的照射，第一組為 $b_{\max}=5000$ 、 $q\#=1009$ ，第二組為 $b_{\max}=7000$ 、 $q\#=1009$ ，第三組為 $b_{\max}=3000$ 、 $q\#=1009$ ，第四組為 $b_{\max}=5000$ 、 $q\#=709$ ，第五組為 $b_{\max}=5000$ 、 $q\#=317$ ，但是為了時間一致，不同的取像數(317, 709, 1009)將有不同的訊號平均次數(NEX = 3, 2, 1)，來評估何種掃描參數為最佳的掃描參數。

(三) 實驗的分析

由於我們將 QPI 運用於複雜的生物體上，擴散機率密度函數可能受到部分體積效應(partial volume effect)、細胞內與細胞外交互作用、細胞膜與離子通道的通透性等各種因素影響，所以在一維的擴散波數空間造影有複雜系統模型被提出來，同樣地我們可以將複雜系統運用於二維擴散波數平面造影中，假設細胞內與細胞外水分子擴散分為慢速與快速二種高斯分佈(Gaussian distribution)，以雙高斯曲面來描繪磁振擴散訊號的衰減，計算出更符合真實情況的結果，因此我們自

行編寫程式來分析影像數據，將細胞內與細胞外的水分子擴散造成訊號雙高斯曲面衰減資訊進一步區分開，此外，因 MRI 出來的訊號有雜訊影響，所以資料需再利用自行編寫的程式進行二維高斯擬合，得到較平滑的曲線，之後再利用橢圓擬合找到橢圓的短軸來表示細胞密度的資訊。

利用 MATLAB 圈選 ROI 的方法，將胼胝體根據 Witelson 的分區方法分為五個區域，胼胝體的分區定義在正中矢狀面上，利用胼胝體範圍的最前端與最末端之間的距離為前後徑，定義為 1，依據比例將胼胝體區分成五個區域，分別是 CC1、CC2、CC3、CC4 與 CC5。再利用擴散波數平面造影量測此五區神經軸突的尺寸，並將其結果與 Aboitiz 發表[6]的胼胝體神經軸突尺寸分佈組織切片作比較與驗證，此外，我們也將我們提出的 QPI 之結果與 14 個受試者的 GQI 資料比較，包括胼胝體神經纖維 normalized quantitative anisotropy (NQA)、generalized fractional anisotropy (GFA)、isotropic value of the ODF (ISO) 等擴散指標。

第三章、結果與討論

實驗的過程中，首先我們先採用雙指數曲線(bi-exponential curve)來估計擴散訊號衰減，接著擴散訊號衰減經過 Fourier transform 之後，就可以得到組織內水分子擴散位移的機率分佈的曲線。之後再利用橢圓擬合，進一步獲得橢圓短軸得到細胞尺寸的資訊，並且將之作成 bixel-by-pixel 的影像，以提供了新的對比方式來表示水分子在組織內不同擴散微觀環境所反映出的不同微觀結構。

由於我們將細胞內外的水分子擴散以雙高斯曲面描繪，目前有些假設提到，慢速擴散的部分是細胞內(intracellular)的擴散，快速擴散的部分是細胞外(extracellular)的擴散，因此我們將 2 個高斯分佈分別做討論。首先為細胞內的擴散，分析結果如下圖 Fig. 2a 是不同參數的分析影像，為大腦胼胝體正中矢狀切面，左側為受試者在相同 b_{max} 值($b_{max}=5000 \text{ s/mm}^2$)的情況下，以不同 Q 值進行造影得到的影像，右側則是相同 Q 值情況下，以不同 b_{max} 值進行造影得到的影像，而我們也將此數據以不同 cutoff point 做雙高斯曲線分析，Fig. 2b 是分析的結果，由此圖顯示出 cutoff point 為 10 是最符合切片於光顯微鏡下的結果。Fig. 2c, 2d 則是以 cutoff point 為 10 去做不同的造影參數分析，Fig. 2c 是同一個受試者固定相同 b_{max} 值($b_{max}=5000 \text{ s/mm}^2$)的情況下，以不同 Q 值進行造影，可以由圖中明顯看到 Q 值為 1009 時，最符合切片於光學顯微鏡下的趨勢，利用較多的擴散波數平面取像數得到最符合細胞顯為結構的資訊；Fig. 2b 則是固定相同 Q 值情況下，以不同 b_{max} 值進行造影，圖中顯示當 b_{max} 值為 5000 是最佳的參數設計。因此我們利用 Q 值為 1009 以及 b_{max} 值為 5000 來收集其他 13 位受試者的影像。

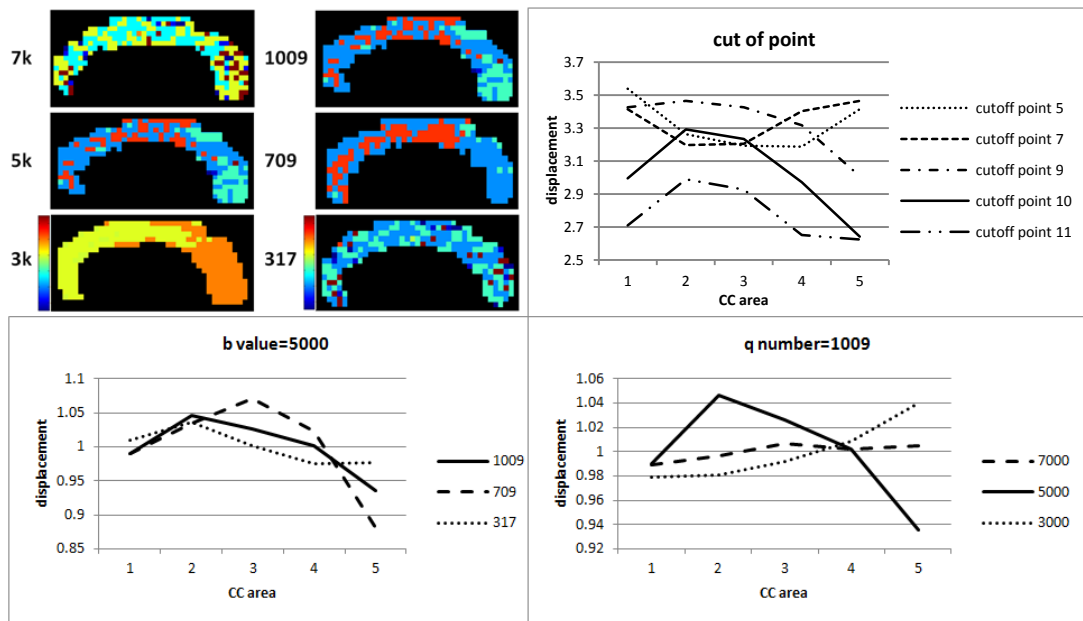


Fig. 2 (a)為不同參數的分析結果影像。(b)同一個受試者利用不同 cutoff point 的數據分析。(c)同一個受試者固定相同 b_{max} 值的情況下，以不同 Q 值進行造影的數據分析。(d)同一個受試者固定相同 Q 值情況下，以不同 b_{max} 值進行造影的數據分析。

Fig. 3a 分別為男性以及女性大腦胼胝體正中矢狀切面的分析影像，而 Fig. 3c 則是量化數據分析的結果，依據 Witelson 研究提出劃分胼胝體正中矢狀切面為 5 個區域，已知在光學顯微鏡下發現胼胝體纖維各區域的差異有一貫性，而在神經纖維的尺寸上，最緻密處是位於後中段 (posterior midbody) [13]，與我們實驗結果是一致的，另外我們也將實驗結果與 Fig. 3d 切片於光學顯微鏡下的結果來做比較，可以發現我們的趨勢跟此圖大致相同。而 Fig. 3b 則是細胞外的水分子擴散，也就是細胞外空間的尺寸，數據上來說是沒有趨勢。此外我們也將 5 個區域取平均的曲面圖來呈現，Fig. 4 依照順序由左至右為 CC1 到 CC5，可以將其跟 Fig.3b 來做比較，可以更明顯的看到曲面的變化。

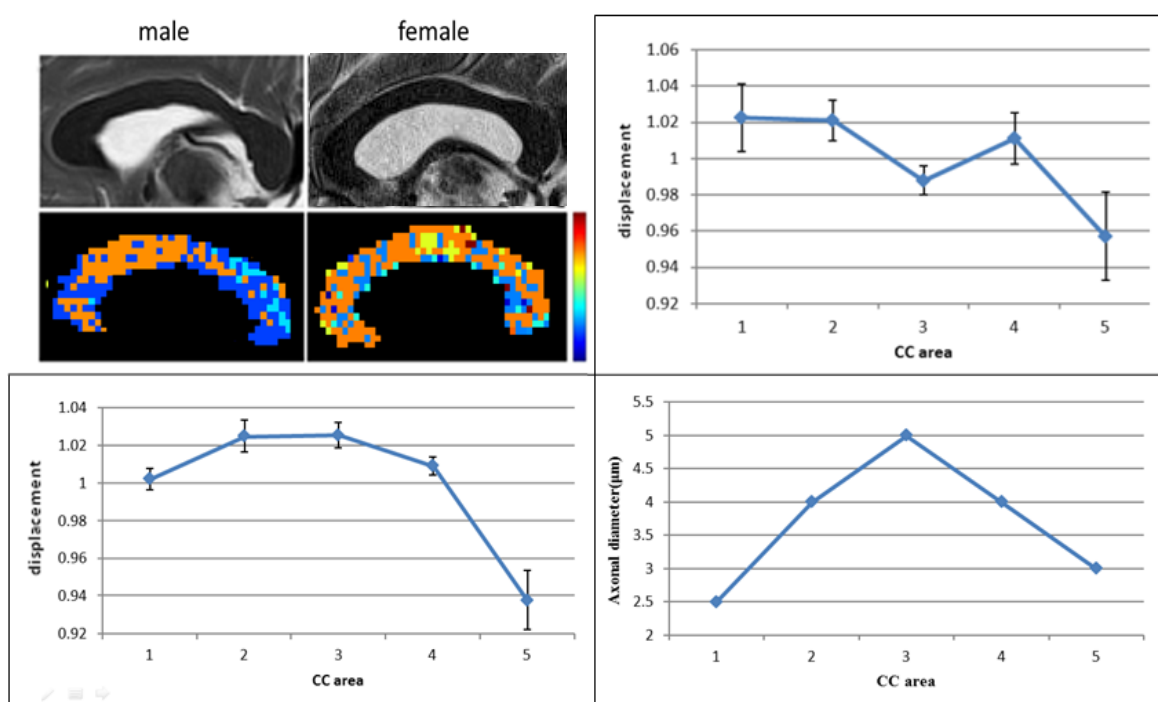


Fig. 3 為 14 受試者的分析結果

- (a) 大腦胼胝體正中矢狀切面的影像，上排為 T2WI，下排則是細胞內水分子擴散位移量的影像
- (b) 胼胝體五個區域細胞外的水分子擴散位移的分析結果
- (c) 胼胝體五個區域細胞內水分子擴散位移的量化數據，代表細胞尺寸分佈
- (d) 切片於光學顯微鏡下觀察胼胝體五個區域細胞尺寸的結果

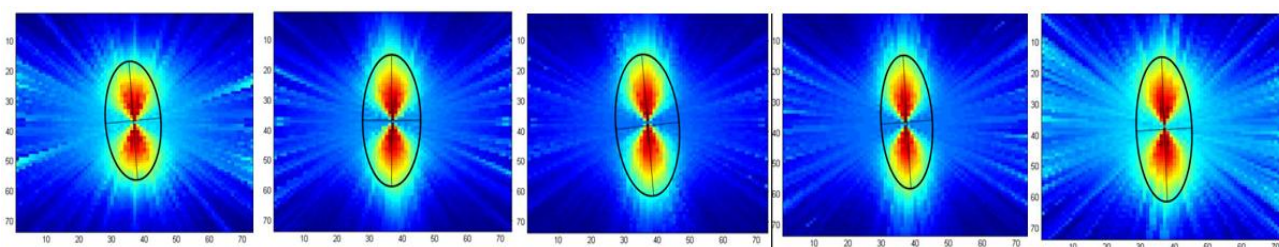


Fig. 4 為胼胝體不同區域在細胞內擴散的高斯曲面圖。將其跟 Fig.3b 來做比較，可以更明顯的看到曲面的變化。

此外將 14 位受試者的資料利用通用擴散波數取樣造影 (generalized Q-Sampling Imaging, GQI) 進行分析，GQI 是藉由 MR 訊號和擴散位移量進行傅立葉轉換所得的 SDF 表示，用於描述複雜的纖維及辨別其方向，進而計算出神經纖維之 normalized quantitative anisotropy (NQA)、generalized fractional anisotropy (GFA)、isotropic value of the ODF (ISO) 等擴散指標，另一方面 GQI 亦可用於分析平面資訊。最終我們將 ISO 擴散指標與 GQI 的結果做相關性分析，因為 ISO 接近於水分子擴散的等張性，因此意義類似於水分子的尺寸資訊，下圖 Fig. 5 為 GQI 以及 QPI 的相關性分析，可以發現是呈現正相關性的。

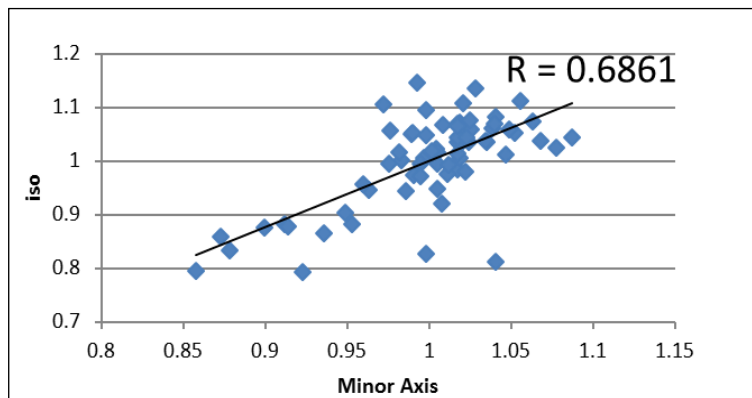


Fig. 5 為 GQI 和 QPI 的相關性分析

第四章、結論

QPI可用於量測神經細胞軸突切面的非等張性，其是一維QSI無法得到的，並且此研究利用bi-Gaussian將細胞內外水分子擴散的資訊進一步區分開，得到人腦胼胝體神經軸突尺寸的資訊，並將結果與切片於光學顯微鏡下結果來做比較，可以透過上述的結果驗證最佳化QPI的結果與Aboitiz發表的切片結果具有一致性，證實了非侵入式QPI於臨床機器的可行性，可進一步發展為相關疾病診斷平台，提高診斷成效。

不同區域的胼胝體受到疾病進程發展、大腦認知功能、左右半腦交通損傷等因素影響，其結構會產生改變，包含軸突尺寸，因此我們可將這項新技術運用於研究神經發展及疾病上。

參考文獻

1. Funnell MG, Corballis PM, Gazzaniga MS. *Cortical and subcortical interhemispheric interactions following partial and complete callosotomy*. Arch Neurol, 2000, 57:185–189.
2. Hidekazu Tomimoto, Jin-Xi Lin, Akinori Matsuo, et al. *Different mechanisms of corpus callosum atrophy in Alzheimer's disease and vascular dementia*. J Neurol, 2004, 251: p.398–406.
3. Gazzanig MS. *Cerebral specialization and interhemispheric communication: does the corpus callosum enable the human condition*. Brain, 2000, 123:1293–1326.
4. Deng J, Elberger AJ. *The role of pioneer neurons in the development of mouse visual cortex and corpus callosum*. Anat Embryol, 2001, 204:437–453.
5. Schalomon PM, Wahlsten D. *Wheel running behavior is impaired by both surgical section and genetic absence of the mouse corpus callosum*. Brain Res Bull, 2002, 57:27–33.
6. Aboitiz F, Lopez J, Montiel J. *Long distance communication in the human brain: timing constraints for interhemispheric synchrony and the origin of brain lateralization*. Biol Res, 2003, 36:p. 89–99.
7. Le Bihan, D., *Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure*. NMR Biomed, 1995. 8(7-8): p. 375-86.
8. Assaf, Y., et al., *AxCaliber: a method for measuring axon diameter distribution from diffusion MRI*. Magn Reson Med, 2008. 59(6): p. 1347-54.
9. Barazany, D., P.J. Basser, and Y. Assaf, *In vivo measurement of axon diameter distribution in the corpus callosum of rat brain*. Brain, 2009. 132(Pt 5): p. 1210-20.
10. Pin-Yi Chiang, *Abnormal Brain Commissural Connectivity in Schizophrenia: A DTI Study of Subdivided Corpus Callosum*.
11. Witelson, S.F., *Hand and sex differences in the isthmus and genu of the human corpus callosum. A postmortem morphological study*. Brain, 1989. 112 (Pt 3): p. 799-835.
12. David S. Tuch *Q-ball imaging*. Magnetic Resonance in Medicine, 2004. 52 : p.1358-1372.
13. Aboitiz, F., et al., *Fiber composition of the human corpus callosum*. Brain Res, 1992. 598(1-2): p. 143-53.
14. Liu, F., et al., *Sex differences in the human corpus callosum microstructure: A combined T(2) myelin-water and diffusion tensor magnetic resonance imaging study*. Brain Res, 2010.