基于多b值扩散磁共振成像的定量灌注与水转运时间模型，并通过中子俘获微球进行验证

Mira Liu Niloufar Saadat Yong Jeong Steven Roth 芝加哥大学 芝加哥大学 芝加哥大学 伊利诺伊大学 医学物理学 介入放射学 医学物理学 麻醉学 美国伊利诺伊州芝加哥 美国伊利诺伊州芝加哥 美国伊利诺伊州芝加哥 美国伊利诺伊州芝加哥liusarkarm@uchicago.edu niloufar.saadat@gmail.com yongjeong2013@u.northwestern.edu rothgas@uic.edu

Marek Niekrasz 芝加哥大学 外科学 美国伊利诺伊州芝加哥
marekniekrasz1@gmail.com

Mihai Giurcanu
芝加哥大学 统计学 美国伊利诺伊州芝加哥
giurcanu@uchicago.edu

Timothy Carroll
芝加哥大学
医学物理学
美国伊利诺伊州芝加哥
tjcarroll@uchicago.edu

Gregory Christoforidis
芝加哥大学
介入放射学
美国伊利诺伊州芝加哥
gchristofo@yahoo.com

摘要：

研究目的：在临床和研究中开展大型纵向及多中心试验时，以毫升/100克/分钟为单位对灌注进行定量，而非仅比较相对值，至关重要。体素内不相干运动（IVIM）是一种基于扩散的非对比剂磁共振成像（MRI）扫描，利用多个b值测量分子灌注和扩散的不同速度，从而避免定量成像中动脉输入函数或团注动力学带来的误差。关于信号来源，以及IVIM在病理状态下能否提供准确的定量灌注结果，仍存在疑问。因此，我们测试了一种新的IVIM定量方法，并在受控动物模型的三种生理状态下，将测量值与参考标准中子俘获微球进行比较。

材料与方法：我们通过求解三维高斯概率分布，并将水转运时间定义为仍留在目标组织中的分子达到50%时所需的时间，推导出毛细血管血流的定量表达式。在一项为期两天的受控实验中，我们对临床前犬模型中的六只动物进行了正常碳酸血症、二氧化碳诱导的高碳酸血症和大脑中动脉闭塞（缺血性卒中）研究，并验证了计算结果。IVIM灌注以毫升/100克/分钟为单位进行定量。将IVIM水转运时间（动态磁敏感对比“平均通过时间”（DSC MTT）的替代指标）与DSC MTT进行比较，并将IVIM梗死体积与扩散张量成像测得的梗死体积进行比较。通过模拟研究抑制非特异性脑脊液（CSF）的影响。

结果：梗死组织中的 MTT 与体素内不相干运动水运输时间不对称性之间的线性回归结果极佳（斜率 = .59，截距 = .3, R^2 = .93）。体素内不相干运动与参考标准测得的梗死体积之间也呈现很强的线性一致性（斜率 = 1.01, R^2 = .79）。通过反转恢复模拟脑脊液抑制后，血液信号因 T1 和 T2 效应的共同作用降低了 82%。对不同生理状态下灌注的比较显示可能存在部分容积效应，尤其是在疾病状态下，这一问题仍需进一步研究。体素内不相干运动与微球灌注的线性回归分析显示二者存在相关性（斜率 = .55，截距 = 52.5, R^2 = .64），Bland-Altman 平均差为 -11.8 ml/100g/min。

结论： 采用水转运时间进行定量时，在一系列生理状态下，体素内不相干运动梗死体积和定量脑灌注与参考标准值相关。体素内不相干运动的准确性和敏感性表明，观察到的信号变化反映了细胞毒性水肿和组织灌注。此外，为避免血液信号人为丢失，脑脊液的部分容积污染可能更适合在后处理中去除，而非采用反转恢复法。

引言：

体素内不相干运动（IVIM）是一种由 Le Bihan 引入的扩散磁共振成像扫描后处理算法[1]，利用多个*b*值同时评估组织水分子扩散和组织灌注。较长的扫描时间、易用性以及增强扫描所提供的灌注直接定量功能，使其在很大程度上取代了 IVIM 的临床应用地位。然而，随着更新、更快速的扫描仪硬件和软件显著缩短了扫描及图像处理时间，许多研究团队[2-6] 开始重新审视 IVIM 灌注-扩散成像，将其作为评估神经血管疾病的工具。IVIM 采集可能在神经血管疾病的管理中发挥重要作用，尤其适用于需要纵向成像的情况。此外，如果无需依赖器官特异性的毛细血管几何假设，即可将脑血流量定量为 ml/100g/min（定量脑血流，qCBF），那么 IVIM 除了能够进行患者体内纵向比较外，还有望实现多中心横断面比较，并应用于脑以外的其他器官[7,8]。

对于IVIM信号变化究竟代表什么，目前尚存疑问；观察到的“灌注”变化可能反映了血管周围脑脊液（CSF）的流动以及毛细血管床中的血液运动。本研究采用先前报道的急性缺血犬模型[9-11]，考察以ml/100g/min为单位量化的IVIM是否与灌注的定量参考标准值一致，并对生理变化（预测值和直接测量值）表现出相似的敏感性。在正常碳酸血症（动脉二氧化碳分压2 = 30-35 mmHg）、高碳酸血症（PaCO2 60-70mmHg）以及由大脑中动脉闭塞（MCAO）导致的局灶性缺血条件下，将IVIM脑灌注与中子俘获微球沉积进行比较；后者是组织灌注的既定参考标准。用于量化灌注的体素内不相干运动水运输时间，依据中心容积原理与相应的动态磁敏感对比（DSC）平均通过时间进行比较。最后，将基于IVIM估算的梗死体积与闭塞后2小时通过标准平均弥散率（MD）确定的梗死体积进行比较。该模型是一种具有临床应用可行性的诊断工具，可用于识别灌注/扩散变化，并能精确控制生理状态，且可直接与侵入性参考标准灌注值进行比较。

本文介绍的体素内不相干运动序列及后处理方案可在临床上实施，扫描时间为 5 分钟，可采集用于计算参数化灌注、扩散和水转运时间磁共振图像的数据。我们假设，利用水转运时间可以对体素内不相干运动灌注值进行定量（ml/100g/min），且其结果在一系列生理状态下与中子俘获微球一致。根据中心容积定理，体素内不相干运动水运输时间应与动态磁敏感对比平均通过时间相关。此外，我们假设，使用相同的体素内不相干运动采集方案，体素内不相干运动扩散阳性梗死体积与作为参考标准的磁共振成像平均弥散率梗死体积相比具有较高准确性。因此，本研究旨在评估一种新型定量方法在三种生理状态下对五分钟同步体素内不相干运动灌注和扩散进行定量的准确性和敏感性。

材料与方法

通过水转运时间进行体素内不相干运动定量：灌注值和扩散值采用自主开发的软件，根据多重 b 值体素内不相干运动扫描计算；该软件使用基于既往文献构建的两步拟合算法[1,7,8]。在我们的实现中，扩散区间（$b > 222\ s/mm^2$）拟合为单指数（$1-f$）e^{-Db}，灌注区间则拟合剩余部分 fe^{-D^*b}，从而逐体素得到以下双指数模型：

$$\frac{S(b)}{S(0)} = fe^{-D^*b} + (1-f)e^{-Db} \quad (1)$$

在公式 (1) 中，D^* 是伪扩散系数，f 是血液体积分数（CBV），D 是扩散系数。

通过双指数拟合得到伪扩散系数 D^* 的近似值后，这种灌注水的运动可表示为一维高斯分布 $\int_{-.5}^{.5} \frac{1}{\sqrt{4\pi D^* t}} e^{-\frac{x^2}{4D^*t}} dx$。随后，将“水转运时间”定义为毛细血管床中灌注水的浓度降至其初始值 50% 所需的时间。考虑三个方向后，可用球坐标表示三维伪扩散，并由式（2）求解 t，作为“水转运时间”。

$$\frac{4\pi}{\left(\sqrt{4\pi D^* t}\right)^3} \int_0^{.5} e^{-\frac{r^2}{4D^*t}} r^2 dr = 0.5 \quad (2)$$

图1展示了这种三维球形扩散、浓度随时间的变化，以及浓度降至初始值的 50% 时对应的“水转运时间”示例。将水转运时间的这一定义代入中央容积方程，即可计算定量脑血流量（CBF）；其中，水转运时间可由方程（2）解出，表示为 D^* $[mm^2/s]$ 的函数。单位水转运时间内的快速水分数（f）（t）与以 ml/100g/min 为单位的脑血流量成正比；代入假设值 $\rho = 1.04 g/mL$ 和含水量分数 $f_w = .79$，并换算为 100g/min，即得方程（3）。

$$qCBF\ [\text{ml/100g/min}] = \frac{CBV}{WTT} = \frac{f \times f_w}{\rho} \frac{2D^*}{(.32)^2} \approx fD^* \times 93{,}000 \quad (3)$$

将式（1）中的体素内不相干运动双指数参数代入式（3），即可得到单位为 ml/100g/min 的定量脑血流图，用于与参考标准值进行比较。

临床前模型： 所有实验均采用临床前犬模型，分别研究受控高碳酸血症和大脑中动脉闭塞[9,11]。为期两天的实验方案已获芝加哥大学机构动物护理与使用委员会批准，并按照 ARRIVE 指南的要求报告。芝加哥大学是经 AAALAC International 认证的机构，遵循以下指南、法规和政策：a)《实验动物护理和使用指南》（美国国家研究委员会），b)《美国农业部动物福利法》及《动物福利条例》，以及 c)《公共卫生服务关于人道护理和使用实验动物的政策》

犬模型与啮齿动物相比，在利用灌注和扩散成像研究评估梗死进展方面具有多项优势。犬具有脑回型新皮层，白质与灰质的比例相近[12-14]，软脑膜小动脉网络的组织结构也相似[15], ；这些特征对于模拟侧支动脉血供并预测人类梗死演变至关重要[16], 。此外，犬模型提供了足够的组织体积，可利用微球沉积评估缺血期间的梗死核心和半暗带。犬的神经血管结构也适用于多种血管内器械和介入放射学技术，能够以微创方式进行操作并实时观察闭塞，从而避免成像伪影，以及开放手术闭塞造成的创伤性脑血管反应。最后，所提出的大脑中动脉闭塞模型是研究急性缺血的非人灵长类动物模型的一种成本相对较低的替代方案。**实验方案：** 每只动物连续两天各进行一次实验，以验证我们的算法在高碳酸血症和大脑中动脉闭塞引发脑血管反应的情境下，以及大脑中动脉闭塞后血流增强对侧支动脉网络的影响[11,16]。本文分析了这些实验中在生理状态平稳时采集的中子俘获微球和体素内不相干运动数据。第一天，在基线状态（即正常碳酸血症）（目标动脉二氧化碳分压 PaCO2 = 30-35 mmHg）和高碳酸血症状态下对犬进行成像；高碳酸血症由卡bogen气体吸入诱发（吸入 5–7% 卡bogen气体，目标 PaCO2 为 60–70 mmHg；卡bogen气体含 5–7% 二氧化碳和 95% 氧气）。监测呼气末二氧化碳，以评估呼出气二氧化碳水平每分钟的变化；在灌注测量时，通过直接采集降主动脉动脉血，测量真实的动脉 PaCO2。

第二天，在透视引导下对犬实施永久性血管内大脑中动脉闭塞。随后通过选择性同侧和对侧颈内动脉及椎动脉造影确认闭塞[17]。闭塞后60分钟内，将实验对象送至磁共振成像室进行影像学检查。我们通过同时给予血管升压药和血管扩张剂来评估大脑中动脉闭塞期间的实验性血流增强，旨在提高脑血流量[10]；因此，根据实验设计，预计闭塞后全脑灌注会呈现高度动态变化且异常升高。整个实验过程中，生理参数均维持在正常范围内（涉及有意诱发高碳酸血症的实验除外，其动脉二氧化碳分压不在正常范围内；涉及血流增强的实验除外，其血压不在正常范围内）。

研究中使用的体素内不相干运动成像和微球检测在闭塞后第二天进行，两者间隔不足30分钟，以减轻灌注波动。此外，还监测了微球检测与体素内不相干运动成像之间的生理参数变化（心率、血压、呼气末二氧化碳）。注意到这些时间窗口内的生理参数存在较大变异。

微球采集：使用中子活化法测得稳定同位素微球脑血流量，单位为 ml/100g/min[17]。每次注射均将 4ml 稳定同位素标记的 15μm 微球（STERIspheres,

BioPal Inc，Medford，MA）在 10s 内注入左心室，同时以 10ml/min 的速度抽取 20ml 参考血液进行分析。取出脑组织并切分为感兴趣区域（ROI），见图 2；随后在独立实验室（BioPal Inc.，美国马萨诸塞州 Medford）通过中子活化法进行分析。

磁共振成像采集：所有磁共振成像扫描均使用一台 3T 磁共振成像扫描仪（Ingenia，Philips）进行，犬处于头先进、俯卧位，并使用 15 通道仅接收线圈。采用 10 个 b值（0 至 1000 s/mm^2（0、111、222、333、444、556、667、778、889、1000））和 3 个正交方向采集用于体素内不相干运动的扩散加权图像（DWI），以确保扫描时间符合临床实际需求（5:38 分钟）。体素内不相干运动扫描范围覆盖整个头部（2D 单次激发 EPI，TR/TE= 3056/91ms，50 层，2mm，FOV = 160mm，总扫描时间 = 332s，SENSE 因子=2）。动态磁敏感对比（DSC）图像采用 T1-Bookend 方法[17] 采集，时间在体素内不相干运动扫描后 30 分钟内（FOV/矩阵 = 220 mm/224，单次激发，EPI，脂肪饱和，层数 = 5，层厚 = 6 mm，TR/TE = 315/40，翻转角 = 75°，200 个时间点），并进行延迟和弥散校正[18] 以获得平均通过时间（MTT）。用于评估梗死体积进展的扩散张量成像（DTI）扫描范围覆盖整个头部（TR/TE = 2993/83ms，FA = 90°，BW = 1790 Hz/像素，FOV =160 mm，体素大小 = 1.75 × 1.75 × 2 mm^3，b值 = 0，800 s/mm^2，层数 = 50，32 个方向）。

灌注比较：如图2所示，受过培训且对所有灌注值不知情的操作者，在扩散图像的三个中央切片上手动绘制半球感兴趣区（ROI），以便与微球灌注进行比较。对IVIM切片取平均值，使其厚度与微球切片一致（6 mm）。为去除拟合不佳造成的错误值，$D^* \geq .10$ 已被剔除。通过手动避开蛛网膜下腔和脑室，并采用留一交叉验证的T2图阈值，从分析中剔除以脑脊液为主的体素。Kwong等人[19] 建议使用反转恢复饱和脉冲，以去除推测由类淋巴系统造成的脑内灌注值偏高伪影。本研究通过模拟探究该饱和脉冲对血液信号的影响。**通过时间比较：**大脑中动脉闭塞（MCAO）后，操作者在对生理状态不知情的情况下，于预处理后的IVIM和DSC图像上绘制解剖学上的皮层中部ROI，分别位于闭塞同侧和对侧。

梗死体积比较：平均弥散率（MD）与应用更广泛的表观扩散系数（ADC）类似，采用 5.7e-4[9] 的自动阈值确定真实梗死体积。应用先前确定的自动体素内不相干运动 D 梗死阈值 5.15e-4，计算体素内不相干运动梗死体积。

统计分析： 对所有生理状态汇总后进行了线性回归分析，并报告了决定系数（R^2）、p值（p）、斜率（m）、偏移量（b），以及相应的Bland-Altman平均差和95%置信区间。通过半球配对比较，绘制了各生理状态下包含均值、第一和第三四分位数以及须线的Tukey箱线图。统计一致性

采用Wilcoxon符号秩检验研究了生理状态内的一致性。使用Lin一致性相关系数（CCC）确定多个定量测量值之间的一致性，该系数综合评估了沿通过原点的45度线的两次读数之间的准确性和精密度[20]。此外，通过报告受试者层面的CCC展示了不同受试者之间CCC的变异性。所有统计显著性均以1%（p <.01）水平作为假设检验标准。

结果：共分析了 n=6 次实验（平均年龄 = .72 岁，平均体重 = 25.1 千克，5 名女性，1 名男性），详细信息见表 1。图 3A）展示了正常碳酸血症、高碳酸血症及大脑中动脉闭塞后定量灌注图像的代表性图像；图 3B）展示了大脑中动脉闭塞后的通过时间；图 3C）展示了大脑中动脉闭塞后的扩散阳性图。

图4A-B）显示了体素内不相干运动与微球灌注的线性回归、Lin’s CCC 及相应的

闭塞后灌注的平均值和范围。并按同侧半球和对侧半球划分。高碳酸血症式闭塞后半球之间均无显著差异，但正常碳酸血症时差异具有统计学意义（p=0.005）。闭塞后，体素内不相干运动水转运时间中部皮层个对称性的线性回归显示其与动态磁敏感对比平均通过时间相关（图5A）：Tukey 相线图显示，同侧半球的通过时间如预期般增加，但数值的平均值和范围有所不同（图5B）。体素内不相干运动估计算的校先降低了 MD 呈强线性相关（slope = 1.01；

不相干运动水转运估计量显示，最佳拟合的定量因子为 （图6）

讨论

本研究发现，在一系列相关生理状态下，5分钟的IVIM 10个b值序列能够在临床可接受的扫描时间内，通过水转运时间获得定量脑灌注。CBF对正常碳酸血症、高碳酸血症以及MCAO术后急性缺血的敏感性表明，IVIM图像可能对脑血管疾病的管理产生影响。此外，IVIM图像能够预测受控二氧化碳变化（脑血管反应性）下的qCBF，无需反复给予对比剂，这对于慢性疾病的评估具有优势[7,21]。此外，该研究提示了一种可能的定量因子，该因子仅依赖于伪扩散水转运，而不依赖于器官特异性的毛细血管几何结构。IVIM与微球在三种生理状态下的所有比较均显示出线性回归相关性，并且Lin一致性相关系数（CCC）分析所显示的一致性进一步支持了这一结果。

既往研究将IVIM脑灌注与MR脑血流测量进行比较，但取得的成功程度各不相同[7,22,23]。多项研究比较了DSC脑血容量和IVIM f [7,22]，而一项研究（$R^2 = 0.42$）比较了相对IVIM脑血流fD*和相对DSC脑血流[23]。相比之下，本研究发现，定量IVIM脑血流fD*（单位：ml/100g/min）与中子俘获微球qCBF（单位：ml/100g/min）之间存在较强相关性（$R^2 = 0.64$）。由于线性回归显示了三种生理状态下的敏感性，生理状态内的配对一致性支持在多日受控临床前模型中对半球灌注进行定量，而无需毛细血管几何假设；据我们所知，此类研究此前尚未发表。然而，该研究也突出了脑脊液去除仍面临的一个难题：在图4C所示的正常碳酸血症下，脑脊液的部分容积污染可能会错误地增加灌注信号），且在正常碳酸血症下$p < .01$。

用于量化灌注的水转运时间与大脑中动脉闭塞后受影响的中部皮质区域中经延迟和弥散校正的DSC平均通过时间不对称性呈线性相关。将IVIM WTT与DSC进行比较时，DSC需要经过延迟和弥散校正，即使用局部动脉输入函数，以考虑IVIM的动脉输入函数独立性。若不对DSC进行此项校正，定量脑血流与通过时间之间的相关性会较弱。观察到的通过时间范围差异值得注意（图4B），这可能是由于测量属性不同，以及内源性测量与外源性测量之间的差异所致。

既往研究也报告了缺血区域和正常区域中表观扩散系数与IVIM 扩散系数之间呈正相关（$R^2 = 1, R^2 = 1$）[24]和（$R^2 = .98$, $R^2 = .81$）[25]。尽管本研究的一致性低于既往研究（斜率= 1.01, $R^2 = .79$），但应注意，进行比较的IVIM和弥散张量成像扫描来自动态梗死扩展期间的不同磁共振扫描，而既往研究使用相同图像获取表观扩散系数和IVIM扩散系数。为更好地比较IVIM扩散系数与独立的临床梗死体积标准，研究采用了两次独立扫描和序列来测量IVIM扩散系数、平均扩散率及梗死体积。结合来自同一次IVIM扫描的IVIM定量脑血流（此前研究未纳入此项），结果表明，单次IVIM双指数拟合同时获得的灌注和扩散成分，与相应的灌注和扩散参考标准值一致。

IVIM成像利用扩散加权对水分子运动敏感这一特性，因此能够识别脑内水分因细胞毒性水肿而被封闭在细胞内的位置。[26] 在极低b值（$b \leq 200\ s/mm^2$）下，扩散加权主要对较快的水分子运动敏感，例如毛细血管水平血流[8, 21, 27-29]。快速水分子运动信号的来源仍存在疑问；Kwong等人[19] 显示，使用反转恢复脉冲可显著降低皮质灰质的伪扩散分数，这表明双指数行为很大程度上源于脑脊液污染，而非灌注[19]。图6展示了反转恢复自旋回波

抑制会同时抑制脑脊液和血液，这意味着脑脊液抑制所导致的信号损失，可能是反转恢复通过T1和T2效应同时降低脑脊液和血液信号所致。此外，根据莫罗-凯利假说，高碳酸血症时脑毛细血管扩张会促使脑血容量和脑血流量增加，同时脑脊液减少，以维持颅内压[30]。如果快速流动的IVIM信号完全由脑脊液污染导致，那么吸入二氧化碳后fD^*应降低，但本研究并未观察到这一现象（图4C）。采用绝对T2阈值去除脑室和蛛网膜下腔中以脑脊液为主的体素，降低了区域选择中人为偏差的影响。然而，内源性对比无法证实信号来源，部分容积效应仍需进一步研究，尤其是在疾病状态下。本研究提供的证据表明，观察到的IVIM信号变化反映了细胞毒性水肿和组织灌注。

动脉自旋标记（ASL）是一种成熟、普及且完全定量的无创脑灌注成像方法[31]。然而，在卒中研究中，ASL 面临的一个挑战是近端血管闭塞导致动脉到达时间延迟[32,33]。因此，与 ASL 和动态磁敏感对比增强磁共振成像（DSC-MRI）相比，体素内不相干运动（IVIM）不受动脉输入函数或团注动力学影响，是该序列的一大优势。此外，IVIM 还能够同时识别细胞毒性水肿，而 ASL 和 DSC-MRI 均无法做到这一点。

本研究也存在一些局限性。高度动态的生理状态给在严格的时间窗口内通过磁共振成像和侵入性中子俘获微球测量获取正常碳酸血症、高碳酸血症及大脑中动脉闭塞后的数据带来了挑战。IVIM 与微球灌注结果存在较大差异的两个病例中，血压和二氧化碳也快速变化，与所观察到的差异相符（图 4B），但无法证明两者存在因果关系。虽然观察到了对生理变化的敏感性，但 IVIM 的敏感性似乎弱于微球所显示的灌注效应。值得注意的是，正常碳酸血症时 IVIM 灌注值较高，这可能是脑脊液部分容积污染所致。指数拟合误差，尤其是伪扩散系数的拟合误差，仍是一个持续存在的问题。尽管设置了限值以使伪扩散系数保持在预期范围内，但由于伪扩散系数与水转运时间呈反比，伪扩散误差会产生很大影响。此外，由于供应商返回零值以及生理状态动态变化，部分数据因不可控因素而丢失，这凸显了微球灌注测量的复杂性。最后，这种灌注测量方法能否应用于人体尚不明确。

结论

总之，在一系列生理状态下，扩散阳性体积和定量脑灌注均与参考标准值一致。体素内不相干运动的敏感性表明，观察到的信号变化反映了细胞毒性水肿和组织灌注。通过采集五分钟的非增强扩散加权图像获得体素内不相干运动图像，并采用不依赖毛细血管几何假设的水转运时间进行定量；结果与中子俘获

微球在多种生理状态下的结果一致，例如正常碳酸血症、高碳酸血症和梗死。这为进一步开发和完善体素内不相干运动技术，以无创测量定量灌注和扩散提供了支持。

图和表。

	正常碳酸血症	**高碳酸血症**	**闭塞**
体素内不相干运动 & 微球	5 (病例 1 体素内不相干运动不完整)	5 (病例 4 体素内不相干运动不完整)	5 (病例 5 蛛网膜下腔出血出血)

表1。在所研究的6个病例中，显示了每种生理状态下可用的病例数，所有测量均在彼此相隔30分钟内完成。MCAO术后有2个病例因微球供[illegible]切出。

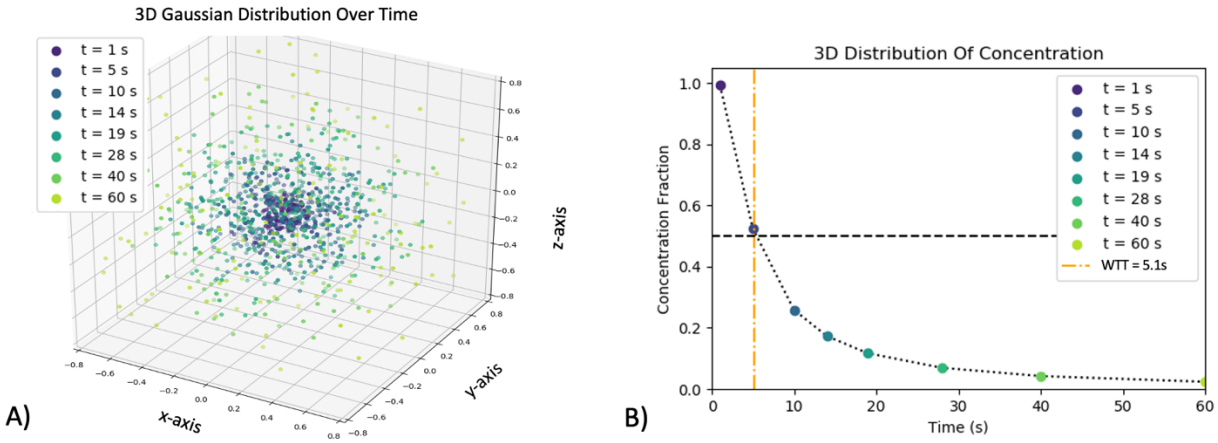

图1。A）对伪扩散系数为$D^* = .009$的体素进行三维扩散模拟，并绘制其随时间扩散的分布。B）显示相应的浓度随时间下降的情况，橙色线表示浓度降至初始值50%时的水转运时间。这是本研究采用的通过时间示例，用于根据中心容积原理量化体素内不相干运动灌注。

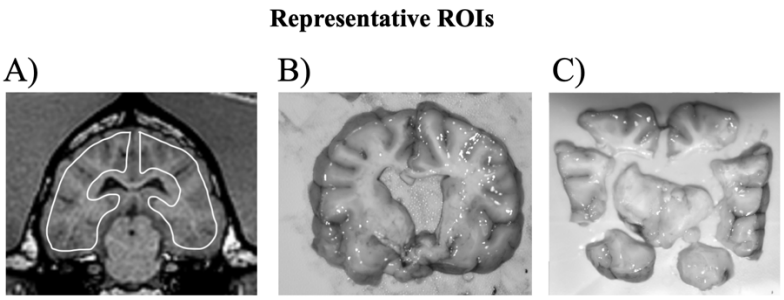

图2。在解剖T1加权磁共振成像（A）上，展示三层切片中的一层上绘制的半球感兴趣区，以及在体素内不相干运动和动态磁敏感对比图像上的代表性图像。为避免包含蛛网膜下腔脑脊液和动态磁敏感对比伪影，避开了边缘区域。脑切片（B）被分为八个区域（C），用于微球分析，并取平均值以获得半球定量脑血流。

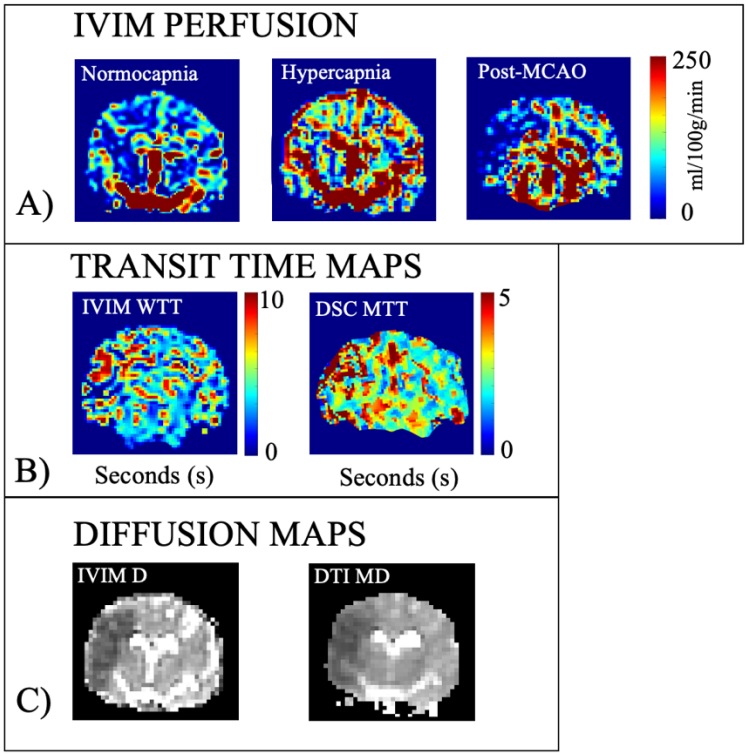

图3。A）分别展示正常碳酸血症、高碳酸血症和大脑中动脉闭塞后的代表性定量体素内不相干运动灌注。定量脑血流图像的动态范围为0至250 ml/100g/min。B）大脑中动脉闭塞后的通过时间图，分别为（右）延迟和弥散校正的动态磁敏感对比平均通过时间，以及（右）体素内不相干运动水运输时间。C）大脑中动脉闭塞后，用于计算梗死体积的扩散图像及其平均扩散率图（右），并与体素内不相干运动扩散系数图像（左）进行比较。另提供一例未接受血流增强治疗的病例，以突出大脑中动脉闭塞后的扩散异常。

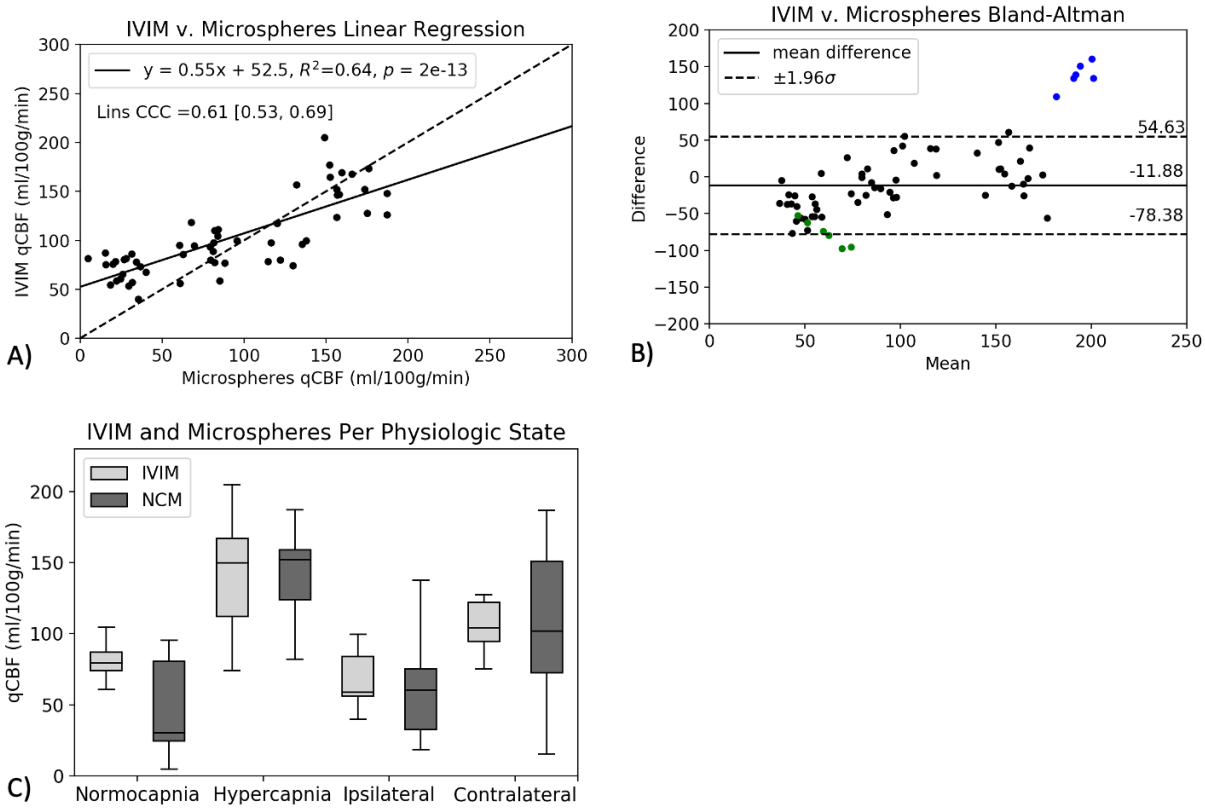

图4。A）所有生理状态下，微球测得的定量脑血流与定量IVIM定量脑血流的半球相关性。线性回归图中的实线表示回归线，虚线表示等值线，供参考。B）Bland-Altman图，实线表示平均差，虚线表示95%置信区间。蓝色和绿色分别表示两个病例：尽管IVIM与微球注射均在采集后30分钟内完成，但两者之间的血压和二氧化碳变化较大。由于生理状态不稳定，这些病例未纳入统计分析，但为完整起见，在Bland-Altman图中作为离群值展示。C）所有生理状态下半球数值的Tukey箱线图。为简洁起见，微球简称为“NCM”。正常碳酸血症和高碳酸血症均包括左、右半球；闭塞和对侧则分别对应各自半球。请注意，由于采用了强力血流增强，大脑中动脉闭塞模型中的数值明显较高[16]。

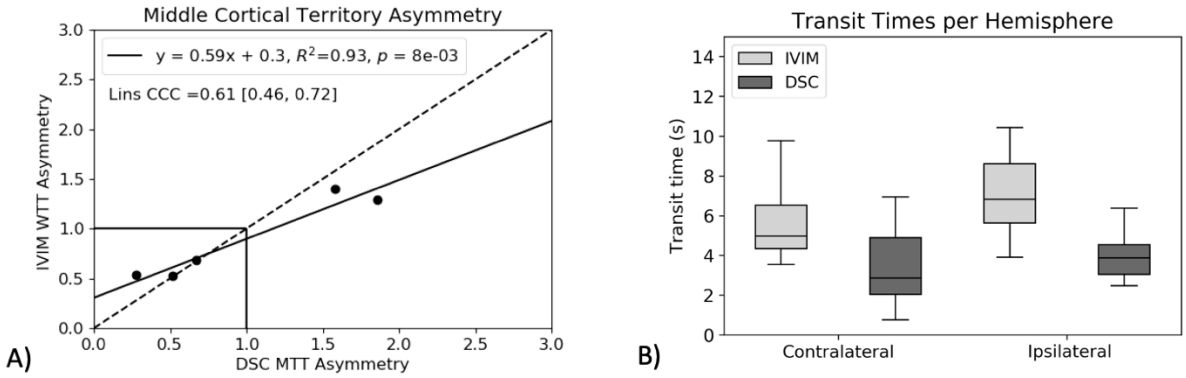

图5. A) 大脑中动脉闭塞后五名受试者中部皮质区域不对称性（左/右）的相关性。B) 大脑中动脉闭塞后中部皮质区域的 Tukey箱线图，展示体素内不相干运动和动态磁敏感对比所得通过时间的均值和范围，并区分对侧半球和同侧半球。

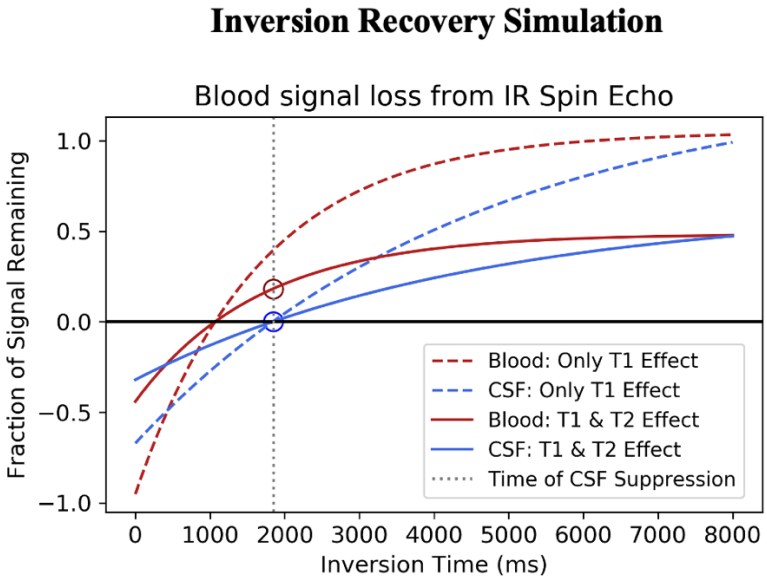

图6. 反转恢复自旋回波抑制模拟（TR=5000ms，TE=37ms）显示反转恢复脉冲后脑脊液（蓝色）和血液（红色）的剩余横向信号；模拟采用不同反转时间，并同时考虑文献报道的 T1 和 T2 效应。反转时间为 = 1850ms 时（垂直虚线），脑脊液抑制效果最佳（蓝色圆圈），但血液信号被抑制至原始信号的 18%（红色圆圈）。仅考虑 T1效应时（虚线），血液信号显示出一定程度的再生；但同时考虑 T1 和 T2 效应时（实线），血液信号无法恢复（红色圆圈）。

参考文献

1. Le Bihan D、Breton E、Lallemand D、Grenier P、Cabanis E、Laval-Jeantet M。体素内不相干运动的磁共振成像：在神经系统疾病扩散和灌注中的应用。*Radiology.* 1986;161(2):401-407。2. Zhu G、Federau C、Wintermark M 等。大血管闭塞所致急性缺血性卒中的磁共振成像体素内不相干运动与磁共振灌注成像比较。*Int J Stroke.* 2020;15(3):332-342。3. Federau C、Cerny M、Roux M 等。体素内不相干运动灌注分数可预测脑胶质瘤患者的生存。*Clinical neuroradiology.* 2017;27(4):485-492。4. Fujiwara S、Mori Y、de la Mora DM 等。利用11.7T磁共振成像扩散加权成像获得的体素内不相干运动参数检测普通颈动脉闭塞大鼠缺血性改变的可行性。*Sci Rep.* 2020;10(1):8404。5. Bergamino M、Nespodzany A、Baxter LC 等。阿尔茨海默病体素内不相干运动扩散加权磁共振成像（IVIM-DWI）指标的初步评估。*J Magn Reson Imaging.* 2020;52(6):1811-1826。6. Paschoal AM、Leoni RF、Dos Santos AC、Paiva FF。体素内不相干运动磁共振成像在神经系统和脑血管疾病中的应用。*Neuroimage Clin.* 2018;20:705-714。7. Wirestam R、Borg M、Brockstedt S、Lindgren A、Holtas S、Stahlberg F。体素内不相干运动磁共振成像中的灌注相关参数与动态磁敏感对比磁共振技术测得的脑血容量和脑血流量的比较。*Acta Radiol.* 2001;42(2):123-128。8. Le Bihan D、Turner R。毛细血管网络：体素内不相干运动与经典灌注之间的联系。*Magn Reson Med.* 1992;27(1):171-178。9. Christoforidis GA、Rink C、Kontzialis MS 等。用于研究软脑膜侧支募集的血管内犬大脑中动脉闭塞模型。*Investigative radiology.* 2011;46(1):34-40。10. Liu M、Saadat N、Jeong YI 等。在实验性急性大脑中动脉闭塞中同时使用血管扩张剂和正性肌力药物增强灌注：一项初步研究。*J Neurointerv Surg.* 2022。11. Jeong YI、Christoforidis GA、Saadat N 等。绝对定量磁共振灌注及其与稳定同位素微球的比较。*Magn Reson Med.* 2019。12. Thomsen BB、Gredal H、Wirenfeldt M 等。犬脑自发性缺血性卒中病灶：神经病理学特征及其与人类缺血性卒中的比较。*Acta Vet Scand.* 2017;59(1):7。13. Zhang K、Sejnowski TJ。大脑皮层灰质与白质之间的普适尺度定律。*Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(10):5621-5626。14. Traystman RJ。局灶性和全脑缺血的动物模型。*ILAR J.* 2003;44(2):85-95。15. McHedlishvili G、Kuridze N。系统发育中软脑膜动脉系统的模块化组织。*J Cereb Blood Flow Metab.* 1984;4(3):391-396。16. Saadat N、Christoforidis GA、Jeong YI 等。同时使用升压药和血管扩张药对实验性急性大脑中动脉闭塞中梗死扩大进程的影响。*J Neurointerv Surg.* 2020。17. Jeong YI、Christoforidis GA、Saadat N 等。绝对定量磁共振灌注及其与稳定同位素微球的比较。*Magn Reson Med.* 2019;0(0):1-11。18. Mouannes-Srour JJ、Shin W、Ansari SA 等。绝对定量脑灌注动态磁敏感对比磁共振成像中的动脉-组织延迟和弥散校正。*Magn Reson Med.* 2012;68(2):495-506。19. Kwong KK、McKinstry RC、Chien D、Crawley AP、Pearlman JD、Rosen BR。脑脊液抑制定量单次激发扩散成像。*Magn Reson Med.* 1991;21(1):157-163。20. Lin LI。用于评估可重复性的 concordance 相关系数。*Biometrics.* 1989;45(1):255-268。21. Federau C、Maeder P、O'Brien K、Browaeys P、Meuli R、Hagmann P。利用体素内不相干运动磁共振成像定量测量脑灌注。*Radiology.* 2012;265(3):874-881。22. Wu WC、Chen YF、Tseng HM、Yang SC、My PC。使用体素内不相干运动磁共振成像测量人脑灌注指数时需注意的问题。*European radiology.* 2015;25(8):2485-2492。23. Federau C、O'Brien K、Meuli R、Hagmann P、Maeder P。利用体素内不相干运动（IVIM）测量脑灌注：初步临床经验。*J Magn Reson Imaging.* 2014;39(3):624-632。24. Suo S、Cao M、Zhu W 等。利用体素内不相干运动扩散加权磁共振成像评估卒中。*NMR Biomed.* 2016;29(3):320-328。

25. Gao QQ、Lu SS、Xu XQ 等。利用体素内不相干运动磁共振成像定量评估超急性脑梗死：犬卒中模型的初步经验。*J Magn Reson Imaging.* 2017;46(2):550-556。26. Iima M、Le Bihan D。临床体素内不相干运动与扩散磁共振成像：过去、现在与未来。*Radiology.* 2016;278(1):13-32。27. Le Bihan D。体素内不相干运动磁共振成像能显示什么？*Neuroimage.* 2019;187:56-67。28. Jalnefjord O、Andersson M、Montelius M 等。体素内不相干运动（IVIM）扩散系数（D）和灌注分数（f）估计方法的比较。*MAGMA.* 2018;31(6):715-723。29. Le Bihan D、Breton E、Lallemand D、Aubin ML、Vignaud J、Laval-Jeantet M。体素内不相干运动磁共振成像中扩散与灌注的分离。*Radiology.* 1988;168(2):497-505。30. van der Kleij LA、De Vis JB、de Bresser J、Hendrikse J、Siero JCW。高碳酸血症期间动脉二氧化碳压力变化与脑实质体积变化相关。*European Radiology Experimental.* 2020;4(1):17。31. Detre JA、Alsop DC。连续动脉自旋标记灌注磁共振成像：中枢神经系统中的方法与临床应用。*Eur J Radiol.* 1999;30(2):115-124。32. Haller S、Zaharchuk G、Thomas DL、Lovblad KO、Barkhof F、Golay X。脑动脉自旋标记灌注：新兴临床应用。*Radiology.* 2016;281(2):337-356。33. Yao Y、Zhang S、Tang X 等。卒中患者的体素内不相干运动扩散加权成像：初步临床经验。*Clin Radiol.* 2016;71(9):938 e911-936。34. Abramowitz M、Stegun IA。数学函数手册：含公式、图表和数学表。华盛顿：美国政府印刷局；1964。

经费支持

本研究由美国国家神经疾病与卒中研究所（R01- NS093908）、美国国家科学基金会（DGE-1746045）和美国心脏协会（GRNT-20380798）资助。

附录

水转运时间的逐步推导。先从一维情形开始，以便进行简单的思想实验：一个扩散粒子被限制在一条直线上，分子从直线中点开始扩散。如果粒子起初以一个狄拉克函数的形式集中在这条一维直线的中心，那么按照扩散定律，示踪剂动力学（即动态磁敏感对比中的建模方式）描述的粒子分布将随时间变化，并按照 $\sigma = \sqrt{2Dt}$ 的函数关系呈正态分布。在一维情况下，这可以求解

$$\int_{-.5}^{.5} \frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma} e^{-\frac{x^2}{2\sigma^2}} dx = .50$$

$$.6745\sigma = .6745\sqrt{2Dt} = .50$$

$$WTT = \frac{(.741)^2}{2D}$$

换言之，对于一群沿一维直线扩散、扩散系数为 D 且历时 t 的分子，其中一半移动距离超过 1 mm，另一半则没有。这就是一维水输运时间。再来看图1所示的三维情形，可得：

$$\int_{-.5}^{.5}\int_{-.5}^{.5}\int_{-.5}^{.5} \frac{1}{\sqrt{(2\pi)^3(2Dt)^3}} e^{-\frac{x^2}{4D_x t}} e^{-\frac{y^2}{4D_y t}} e^{-\frac{z^2}{4D_z t}} = .50$$

对于各向同性三维扩散，在球坐标中可写为

$$\int_0^{2\pi}\int_0^{\pi}\int_0^{.5}\frac{1}{\sqrt{(2\pi)^3(2Dt)^3}}e^{-\frac{r^2}{4Dt}}r^2\sin\theta dr d\theta d\phi = .50$$

$$\frac{4\pi}{\left(\sqrt{4\pi Dt}\right)^3}\int_0^{.5}e^{-\frac{r^2}{4Dt}}r^2\,dr = .50 \tag{1}$$

随着水分子从球体中扩散出去，浓度会随时间降低。求解浓度降至 50%（即 WTT）时的时间如下所示。为简便起见，将 $4Dt$替换为s，并通过分部积分求解该积分。

$$\int e^{-\frac{r^2}{s}}r^2dr$$

$$\int udv = uv - \int vdu$$

$$u = r,\ du = dr$$

$$v = -\frac{s}{2}e^{-\frac{r^2}{s}},\ dv = -\frac{s}{2}\left(-\frac{2r}{s}e^{-\frac{r^2}{s}}\right) = re^{-\frac{r^2}{s}}$$

$$= -r\left(\frac{s}{2}e^{-\frac{r^2}{s}}\right) + \int\frac{s}{2}e^{-\frac{r^2}{s}}dr$$

将积分限设为从 0 到 。5，得到如下结果：

$$\int_0^{.5}e^{-\frac{r^2}{s}}r^2dr$$

$$= -r\left(\frac{s}{2}e^{-\frac{r^2}{s}}\right)\Big|_0^{.5} + \int_0^{.5}\frac{s}{2}e^{-\frac{r^2}{s}}dr$$

$$= -.5\left(\frac{s}{2}e^{-\frac{.5^2}{s}}\right) + \frac{s}{2}\frac{\sqrt{\pi s}}{2}\operatorname{erf}\left(\frac{r}{\sqrt{s}}\right)\Big|_0^{.5}$$

$$= -.25s\left(e^{-\frac{.25}{s}}\right) + \frac{\sqrt{\pi}}{4}s^{\frac{3}{2}}\operatorname{erf}\left(\frac{.5}{\sqrt{s}}\right)$$

将其代回方程 1 得到：

$$\frac{4\pi}{(\pi s)^{\frac{3}{2}}}\left[-.25s\left(e^{-\frac{.25}{s}}\right) + \frac{\sqrt{\pi}}{4}s^{\frac{3}{2}}\operatorname{erf}\left(\frac{.5}{\sqrt{s}}\right)\right] = 0.5$$

$$-\frac{1}{\sqrt{\pi s}}e^{-\frac{.25}{s}} + \operatorname{erf}\left(\frac{.5}{\sqrt{s}}\right) = 0.5$$

由于 erf(*x*) 的性质，该方程无法通过解析方法求解。因此，需要对 erf(*x*) 进行数值近似。根据《数学函数手册：公式、图表和数学表》[34] 中公式 7.1.27 对 erf(*x*) 的近似会返回错误 $\leq 5e^{-4}$，具体如下：

$$\operatorname{erf}(x) = \frac{2}{\sqrt{\pi}}\int_0^x e^{-t^2}dt = 1 - (1 + .278393x + .230389x^2 + .000972x^3 + .078108x^4)^{-4}$$

代入后得到以下方程，可据此求解*s*。

$$-\frac{1}{\sqrt{\pi s}}e^{-\frac{.25}{s}} + \left[1 - \left(1 + .278393\left(\frac{.5}{\sqrt{s}}\right) + .230389\left(\frac{.5}{\sqrt{s}}\right)^2 + .000972\left(\frac{.5}{\sqrt{s}}\right)^3 + .078108\left(\frac{.5}{\sqrt{s}}\right)^4\right)^{-4}\right] = 0.5$$

$$s \approx .21$$

将 $4Dt = s \approx .21$ 代入方程 1，可按如下方式验证：

$$\frac{4\pi}{\left(\sqrt{.21\pi}\right)^3}\int_0^{.5} e^{-\frac{r^2}{.21}}r^2\,dr = .50281$$

若将 $\sigma = \sqrt{2Dt} = \frac{\sqrt{s}}{\sqrt{2}}$ 代入高斯扩散参数，就可以求解 $\sigma = \sqrt{.21}\sqrt{2}$，并得到 $\sigma \approx .32$。

将此方程整理为以 D 表示 t，可得：

$$WTT = \frac{(.32)^2}{2D}$$

这与直接根据*s*的近似求解以*t* 表示*D* 相同，只是这里采用了 σ 三维高斯模型的形式，以便与直观的一维模型进行比较。推导并直观解释水转运时间后，我们可以将其代入中心体积方程，得到 IVIM 体积中快速运动成分的校准系数 f 以及伪扩散系数 D^*。

$$qCBF = \frac{CBV}{WTT} = \frac{f \times f_w}{\rho}\frac{2D^*}{(.32)^2}$$

需要强调的是，这是一种近似。体素 f_w 的含水量分数、密度 ρ、求解 erf(*x*) 时采用的数值估算方法，以及将其假设为球体的假设，都会影响上述定量因子。这是在假设方面与毛细血管床网络假设相比所作的权衡。采用基于 WTT 的灌注模型：

$$qCBF_{WTT} = fD^* \times \frac{2f_w}{\rho(.32)^2}$$

预印本

$$= fD^* \times \frac{2(.79)}{1.0\frac{g}{mL}(.32)^2} \times 100g \times 60\frac{s}{min}$$

$$\approx fD^* \times 93000$$