

综述

基于弥散张量成像的脑白质微结构量化分析方法及其在慢性疼痛研究中的应用

李睿泉, 穆俊娅*, 刘继欣*

西安电子科技大学生命科学技术学院, 西安 710126

摘要: 大脑的中枢神经系统主要由白质和灰质组成, 其中白质主要由神经元的轴突集聚而成, 构成的神经纤维用于各个脑区之间的信息传递, 实现整个大脑的协调运作。早期对白质的研究只能通过对动物活体或人类尸体进行解剖, 直至1994年Basser等人提出弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术, 该技术能够无创地在活体中检测大脑内水分子的扩散运动, 根据白质内水分子的弥散特性来获取白质纤维束的走行方向信息以及微观解剖结构信息。利用DTI技术显示和分析白质纤维束的解剖结构, 探索微观病理改变, 辅助临床诊断和神经生理学研究, 已经成为脑科学研究的热点之一。慢性疼痛是指持续3个月以上的疼痛, 严重影响了躯体和社会功能, 较大程度地降低了患者的生活质量。已有研究发现长期的疼痛刺激可能会使中枢神经系统发生病理性重构, 并且对慢性疼痛患者进行影像学检查时发现了脑白质异常。本文在介绍基于DTI的大脑白质纤维束微结构量化分析方法的同时, 阐述了其在慢性疼痛研究中的应用, 进一步讨论DTI技术对慢性疼痛临床研究的应用价值。

关键词: 弥散张量成像; 白质; 量化分析方法; 慢性疼痛

中图分类号: R445; R441.1

Quantitative analysis methods of white matter microstructure based on diffusion tensor imaging and its application in chronic pain research

LI Rui-Xiao, MU Jun-Ya*, LIU Ji-Xin*

College of Life Science and Technology, Xidian University, Xi'an 710126, China

Abstract: As the two essential components, the white matter and gray matter compose the central nervous system of the brain. Widely known that axons of neurons mainly form the white matter, and these formed nerve fibers are responsible for transmitting information among various brain regions to achieve the coordinated operation of the entire brain. Early research on the white matter could only be done by dissecting living animals or human cadavers, until Basser *et al.* proposed diffusion tensor imaging (DTI) technology in 1994, which could detect the diffusion characteristics of water in the brain *in vivo* noninvasively. Accordingly, this technology could be applied to investigate the diffusion movement of water in white matter to obtain the information of direction and micro-anatomy of white matter fiber bundles. With the advancement on the display and analysis of the anatomical structure of white matter fiber bundles, the exploration of microscopic pathological changes, and the assistance of clinical diagnosis and neurophysiological research, DTI technology has become one of the most popular topics in brain science research. Chronic pain refers to pain lasting more than three months, which not only seriously affects the patient's physical and social functions, but also dramatically reduces the quality of life. It was reported that long-term pain stimulation might cause pathological remodeling of the central nervous system, and abnormalities in white matter were found in imaging examinations of patients with chronic pain. This review introduces the quantitative analysis methods

Received 2020-06-05 Accepted 2020-11-04

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Key Research and Development Project (No. 2019YFC1709701) and the National Natural Science Foundation of China (No. 81871330 and 81901821).

*Corresponding authors. LIU Ji-Xin: Tel: +86-29-81891070; E-mail: liujixin@xidian.edu.cn; MU Jun-Ya: Tel: +86-29-81891070; E-mail: jymu@xidian.edu.cn

of white matter fiber bundle microstructure based on DTI and its application in chronic pain, and further discusses the application value of DTI technology on clinical research of chronic pain.

Key words: diffusion tensor imaging; white matter; quantitative analysis method; chronic pain

1 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)及相关测度

1.1 DTI简介

DTI 是一种常用的非侵入性的中枢神经系统成像方式, 通过估计大脑组织中水分子的扩散特性了解白质纤维束的连接模式, 被广泛地应用于中枢神经系统白质微结构特性的研究。此外, 纤维束追踪技术能够对 DTI 中水分子的主扩散方向进行重建, 从而实现白质纤维束的可视化, 这使得白质纤维束的活体研究成为可能。白质纤维束的生理结构可使不同的脑区之间进行信息传递, 从而实现大脑各个脑区功能的协同作用。近年来, DTI 技术发展迅速, 为揭示大脑组织结构、探索中枢神经异常提供了新技术和新思路。

1.2 DTI原理

DTI 主要利用水分子在外加磁场的作用下, 在不同的大脑组织结构中表现出不同的扩散特性进行成像。扩散是一种常见的随机现象, 描述了物质(如水分子)随时间从一个空间位置转移到其他位置的过程。在三维空间中, 扩散系数用爱因斯坦方程表示^[1] (1-1):

$$D = \frac{\langle \Delta r^2 \rangle}{2n\Delta t} \quad (1-1)$$

D 表示扩散系数。通过均方位移 Δr^2 除以维数 n 和弥散时间 Δt 获得。在没有边界限制的情况下, 水分子的扩散密度由高斯概率密度来描述 (1-2):

$$P(\Delta r, \Delta t) = \frac{1}{\sqrt{(2\pi D\Delta t)^3}} \exp\left(\frac{-\Delta r^2}{4D\Delta t}\right) \quad (1-2)$$

水在生物组织中的扩散主要发生在细胞内部、外部和周围。细胞膜阻碍水的扩散, 导致水分子走向更曲折的路径, 从而减少均方位移。扩散弯度和相应的表观扩散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) 可以通过细胞肿胀或细胞密度的增加而增加。相反, 坏死细胞导致细胞膜的破坏, 减少弯曲度, 增加弥散性。细胞内的水分子往往受到细胞膜的限制(而不是阻碍)。限制扩散也降低了 ADC, 但随

着扩散时间的增加而趋于平稳。受阻扩散和受限扩散都降低了水的 ADC。在包括白质在内的纤维组织中, 水沿平行于纤维方向的扩散相对畅通, 相反, 水在垂直于纤维方向上的扩散受到高度限制和阻碍。

DTI 技术是扩散加权成像 (diffusion-weighted imaging, DWI) 的进一步扩展, 常用的 DWI 方法有单次激发平面回波成像 (echo planar imaging, EPI) 和短脉冲的脉冲梯度自旋回波 (pulsed-gradient spin echo, PGSE)^[2]。EPI 脉冲最简单的配置是在 180 度重聚焦脉冲的两侧放置一对大梯度脉冲。第一个梯度脉冲对整个(或成像中的体素)的磁化进行衰减; 第二个梯度脉冲重新磁化。对于非扩散分子, 两个梯度脉冲诱导的相位将完全抵消, 磁化强度将是最大的相干性, 并且不会因扩散而产生信号衰减。在应用梯度方向的相干影响的情况下, 体块运动将导致每个脉冲的信号相位发生不同程度的变化, 从而产生与位移、扩散梯度脉冲的面积(由振幅 G 、持续时间 d 和脉冲之间的间隔 D 定义)成正比的净相位差。如公式 (1-1) 所述, 水扩散的位移用分布来描述^[3]。因此, 在扩散梯度存在的情况下, 水分子会积累不同的相位。磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 信号与体素中所有水分子的磁化分量的总和成正比。因此, 相位的扩散会引起信号的衰减。对于简单的各向同性高斯扩散, 扩散梯度脉冲的信号衰减为^[2]:

$$s = s_0 e^{-bD} \quad (1-3)$$

公式中 s 是弥散加权信号, s_0 是没有任何弥散加权信号的磁共振信号, D 是扩散系数, b 是由脉冲对性质描述的扩散加权系数^[2] (式 1-4):

$$b = (r\delta G)^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) \quad (1-4)$$

其中, b 为扩散敏感系数, 一般采用的值是 $1\ 000\ \text{s}/\text{mm}^2$ 。但是, DWI 成像存在它的缺点, 它与磁场的坐标系以及所加扩散敏感梯度脉冲方向是相关的。Basser 等人^[4] 提出用一个二阶张量 D 的数学模型来解决这个问题, 并且系统地提出了 DTI 成像理论。如公式 (1-5) 所示, 水分子的扩散被描述

为一个空间对称的过程，矩阵中的每个分量代表水分子在该方向上的扩散率。

$$D = \begin{bmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{bmatrix} \quad (1-5)$$

对扩散张量矩阵进行化简可得：

$$D = [e_1 e_2 e_3] \begin{bmatrix} \lambda_1 & 0 & 0 \\ 0 & \lambda_2 & 0 \\ 0 & 0 & \lambda_3 \end{bmatrix} [e_1 e_2 e_3]^T \quad (1-6)$$

在几何上，扩散张量矩阵 D 可以表示为一个椭球^[5]。这样，椭球的三个轴的方向对应于 D 的 3 个特征向量： e_1 、 e_2 和 e_3 ；而三个轴的长度对应于 D 的 3 个特征值： λ_1 、 λ_2 和 λ_3 （假设 λ_1 、 λ_2 和 λ_3 是从大到小递减排列的）。其中最大特征值 λ_1 所对应的特征向量 e_1 称为主特征向量，描述水分子扩散运动时沿神经纤维走向的方向。这些特征值相对大小可以粗略地描述椭球的几何特征。当 $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$ 时，椭球变为球体，这表示各个方向扩散能力完全相同。脑脊液以及一些灰质内的水分子扩散一般属于这种情况^[4]。当 $\lambda_1 = \lambda_2 \gg \lambda_3$ 时，椭球成圆饼状，这表示扩散主要集中在由 e_1 与 e_2 所张成的平面内，而垂直于该平面方向上的扩散能力很弱。在一些纤维交叉区域的水分子的扩散一般是这种情况^[4]。当 $\lambda_1 \gg \lambda_2 = \lambda_3$ 时，椭球变为纺锤状，这表示扩散主要集中在 e_1 方向上，而在垂直于 e_1 的任意方向上只有微弱的扩散存在。在那些纤维排列方向一致的白质区域内的水分子的扩散一般是这种情况^[4]。

1.3 DTI相关测度

虽然根据特征值的相对大小可以描述水分子扩散状态，但上述的特征值只能粗略地描述水分子的弥散特性。研究人员进一步定义了一系列的弥散特性指标，用于描述大脑中的白质微结构特性，具体的量化指标如下所示^[6,7]。

在计算 DTI 的相关测度之前，由于涡流、主体运动和磁场不均匀性的共同作用，可能会导致图像的失真和误配。所以，我们需要对 DTI 图像进行头动和涡流校正。

1.3.1 平均弥散率(mean diffusivity, MD)^[6]

MD 主要用于描述大脑中水分子的平均弥散程度，反映了水分子的整体扩散情况，MD 越小，扩散程度越弱。如公式 (1-7) 所示， λ_1 、 λ_2 和 λ_3 表示

扩散张量矩阵的 3 个特征值。

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} \quad (1-7)$$

1.3.2 各向异性分数(fractional anisotropy, FA)^[6]

FA 主要描述了大脑中的水分子在各个方向的扩散与总体扩散的比值。FA 的取值在 0~1 之间，在白质纤维束中，FA 值趋向于 1；在灰质或者脑脊液中，FA 值趋向于 0。如公式 (1-8) 所示，其中 $\bar{\lambda}$ 表示的是平均弥散率。

$$FA = \sqrt{\frac{3\{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2\}}{2(\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2)}} \quad (1-8)$$

1.3.3 轴向扩散率(axial diffusivity, AD)^[6]

AD 主要描述的是水分子沿着主轴的扩散速率。通常来讲，取最大特征值方向所在的轴称为主轴。如公式 (1-9) 所示。

$$AD = \lambda_1 \quad (1-9)$$

1.3.4 径向扩散率(radial diffusivity, RD)^[6]

RD 主要描述的是水分子沿主轴的垂直方向的扩散情况。如公式 (1-10) 所示。

$$RD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2}{2} \quad (1-10)$$

1.3.5 各向异性模式(model of anisotropy, MO)^[8]

MO 表示了白质纤维束复杂程度，MO 的取值范围由 -1 到 1 之间，越接近 -1 表示是多重纤维方向。如公式 (1-14) 所示，其中 \bar{D} 代表张量中各向同性的部分， D 代表张量矩阵， \tilde{D} 代表矩阵中各向异性的部分。

$$D = \bar{D} + \tilde{D} \quad (1-11)$$

$$\bar{D} = \frac{1}{3} \text{tr}(D)I = \frac{1}{3} (D:I)I \quad (1-12)$$

$$\tilde{D} = D - \frac{1}{3} \text{tr}(D)I = D - \frac{1}{3} (D:I)I \quad (1-13)$$

$$MO = 3\sqrt{6} \det(\tilde{D} / \text{norm}(D)) \quad (1-14)$$

1.3.6 纤维密度(fiber density, FD)^[9]

FD 描述的是受限制的水的体积在体素内的分布情况。由于水分子在轴突内部进行扩散，水分子的扩散在垂直于轴突走形的方向上受到限制。FD

降低表示体素内轴突体积减小, 水分子受限制体积也减小, 表现在 DTI 上就是每个体素上加权信号的改变。因此, 2012 年, Raffelt 等人提出了 FD 该量化指标, 来评估体素内轴突的体积^[9], 具体计算方法是采用单层 3 组织限制球形反褶积 (single-shell 3-tissue constrained spherical deconvolution, SS3T-CSD) 来估计出 FD 值。

1.3.7 纤维横截面积(fiber cross-section, FC)^[9]

FC 描述的是一簇纤维束整体的轴突的体积。轴突内的缺失是源于疾病和炎症的影响, 清理掉缺失的轴突部分, 整簇纤维束会发生萎缩的状态, 因此 FC 的降低可能代表纤维束出现了萎缩。如公式 (1-15) 所示, 其中 J 代表反映局部体积差异的雅克比矩阵, V 代表定义纤维的单位向量^[10]。

$$FC = \frac{\det(J)}{\|JV\|} \quad (1-15)$$

1.3.8 纤维密度和纤维横截面积(fiber density and cross-section, FDC)^[10]

在许多情况下, 白质结构的变化可能同时表现为 FD 和 FC 的变化。因此, 为了获得与纤维束内轴突总体积更全面的测量, 需要同时考虑 FD 和 FC, 并将二者理想地结合起来, 用 FDC 来表示, 如公式 (1-16) 所示。

$$FDC = FC \times FD \quad (1-16)$$

当该簇纤维束中 FDC 降低时, 表明纤维束 FC 和 FD 均发生改变, 也意味着该簇纤维束的信息传递能力下降^[10]。

1.4 DTI 测度与髓鞘、轴突之间的关系

DTI 测度可初步测量水分子的扩散特性, 既可对大脑微观结构进行评估, 又可对髓鞘化程度和纤维完整性进行考察。

Beaulieu 等人的研究报告, FA 在测量轴突膜结构特性时起重要作用, 同时 FA 数值变化也可反映髓鞘的特性^[11]。Pierpaoli 等人指出纤维结构的改变伴随着 DTI 弥散测量数值的变化, 松散的纤维束表现为较低的 FA 值^[12]。此外, 轴突的形态和密度也可由 FA、AD 值体现^[13]。MacKay 等人的研究第一次说明了人体内髓鞘微结构的定量测量具有重要的临床应用价值。在骨髓碎屑性疾病的患者中, 精确监测髓鞘微结构变化有助于理解疾病特性, 并将提供一个实用的标准以判断干预治疗的有效性^[14]。RD 与髓鞘密度和完整性密切相关, Song 等人在对小鼠

的研究中发现, RD 的变化与小鼠脑胼胝体髓鞘化特点紧密相关, 可体现髓鞘结构完整性伴随时间进程的变化特点^[15]。另一方面, 在 Brusini 等人的研究中, RD 也被认为是髓鞘含量变化的影像学标记^[16]。

近年来, 越来越多的研究者认识到, 虽然 DTI 相关弥散指标可能体现髓鞘、轴突的微结构信息, 但仅仅依靠这些指标评估髓鞘完整性远远不够。Arshad 等人指出, 年龄与 DTI 指数之间存在线性关联, 且在不同的感兴趣区域检测中关联的大小、方式各不相同^[17]。伴随着年龄的增长, 部分纤维束出现 FA、RD 数值下降的现象, 但这不能说明这些纤维束出现髓鞘完整性异常的问题。因此, 在脑疾病研究中, 若要考察纤维束髓鞘、轴突形态学特性问题, 需综合其他生物学信息, 才能做出恰当的推论。

1.5 DTI 测度在慢性疼痛中的应用

慢性疼痛是指持续 3 个月以上的疼痛, 借助 DTI 技术探索长期疼痛对大脑白质微结构的不良影响是慢性疼痛的热点研究问题之一。Gomez-Beldarrain 等人借助 DTI 技术发现认知储备、偏头痛频率和右前脑岛叶、钩状束的 FA 之间有显著的相关性。长期慢性偏头痛患者与健康人相比表现出异常的前脑岛白质束, 特别是右半脑, 参与疼痛调节, 这些区域的弥散特性与认知储备有关^[18]。Bishop 等人发现慢性骨骼背痛患者全脑的 RD 水平普遍比健康人更高。这些微观结构的差异延伸到整个疼痛机制, 包括传递感觉、运动、情感和认知信息的神经束。除此之外, 与健康对照组相比, 肌肉骨骼疼痛患者的一些神经束表现出明显较低的 MO, 主要包括左脑脚、胼胝体脾和双侧外包膜。额枕下束右侧颞段和胼胝体脾的 FD 值在组间有显著性差异^[8]。以上研究均表明慢性疼痛患者普遍表现出大脑白质微结构特性的改变。

借助 DTI 技术, 科学家发现慢性疼痛患者大脑在疼痛状态下的行为学表现, 不是仅仅由一个或者几个脑区的功能异常导致, 而是与整个中枢神经系统的异常传递有关, 这就涉及到不同大脑区域在神经纤维连接下的相互协调运作。Frokjaer 等人的一项研究表明^[19], 在慢性疼痛中, 脑岛和前额叶皮层白质区域的弥散特性发生变化, 并且在岛叶和次级感觉皮层中, 持续发作的疼痛对大脑的影响也有所改变。此外, 已有研究表明, 与疼痛感知相关的大脑结构主要包括初级躯体感觉皮层、次级躯体感觉皮层、前扣带皮层、前额叶皮层、岛叶皮层、杏仁核、

丘脑、小脑和环脑区。这些区域在功能上相互连接，通过白质纤维束进行信息传递，从而实现对疼痛信号的处理^[20]。

2 基于DTI的脑白质微结构量化分析方法及其在慢性疼痛研究中的应用

慢性疼痛，如腰痛、带状疱疹后神经痛和纤维肌痛等，通常是由外伤或疾病引发的，但也可能是由上述原因以外的因素造成的。慢性疼痛患者求医问药，但他们往往没有得到有效的治疗。通常慢性疼痛患者在接受短暂的疼痛治疗后，疼痛症状缓解，但是这并不能彻底地解决潜在的病理过程，患者的疼痛症状在一段时间后可能会反复或者加剧。此外，压力、环境和情感等因素都可能加剧疼痛强度和持续性。疼痛的感受最终集合于大脑皮层，疼痛的意识体验也是中枢神经系统共同参与的结果。已证实慢性疼痛患者可能存在中枢神经系统的变化^[18-20]。大脑疼痛处理方式经过长期的疼痛刺激会发生改变，以使疼痛对身体的影响降到最低。目前已有许多研究报道了关于慢性疼痛与脑白质的联系^[21-27]，如：慢性疼痛患者存在脑白质微结构的改变，以及这种改变与症状的严重程度存在相关性等。

为了进一步量化大脑白质微结构特性，科研人员提出了一系列基于DTI的白质纤维束量化分析方法，主要包括：基于感兴趣区域感兴趣区域(region of interest, ROI)的分析方法、基于体素的分析方法(voxel-based analysis, VBA)、基于纤维束的空间统计分析方法(tract-based spatial statistics, TBSS)、基于Fixel的分析方法(Fixel-based analysis, FBA)、纤维束自动定量法(automated fiber quantification, AFQ)以及基于图谱的白质纤维束分析方法(tractography atlas-based analysis, TABS)。这些分析方法都是探索白质纤维束损伤模式的重要工具，能够加深人们对白质纤维束损伤机制的理解和认识。我们将针对这几种白质微结构量化分析方法及其在慢性疼痛研究中的应用进行阐述。

2.1 基于ROI的分析方法

2.1.1 简介

基于ROI的分析方法是指研究者或者临床专家选取某一个特定的解剖位置作为ROI进行分析。ROI的选择主要分为手动圈选和基于公共图谱提取。手动圈选ROI时，研究者根据一定的先验知识，利用现有的工具软件，例如DTI-Studio ([\[dsi-studio.labsolver.org/\]\(http://dsi-studio.labsolver.org/\)\)、MarsBaR \(<http://marsbar.sourceforge.net/>\)和英国牛津大学的脑功能核磁共振研究中心的FMRIB Software Library \(FSL, <https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>\)等，在被试的FA图像或者MD图像上手动圈选出与研究目标相关的ROI，然后对ROI内部的参数值进行平均操作，最后对比实验组与对照组相对应ROI内部平均后的弥散测量值是否存在组间差异。为了避免手动圈选ROI带来的人为偏差，在选取ROI时也可利用已有研究提出的公共图谱。比如ICBM-DTI-81图谱\(\[http://www.bmap.ucla.edu/portfolio/atlas/ICBM_DTI-81_Atlas/\]\(http://www.bmap.ucla.edu/portfolio/atlas/ICBM_DTI-81_Atlas/\)\)是目前被广泛使用的白质图谱。在图谱上提取需要的ROI后，利用被试个体到图谱所在标准空间之间的配准参数，将图谱ROI反变换回个体空间，即可获取个体ROI，最后将ROI内参数值平均，进行后续的分析。](http://</p></div><div data-bbox=)

2.1.2 应用

越来越多的证据指出慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)患者中枢神经系统疼痛处理异常^[28-35]。Frokjaer等人^[19]研究了腹痛病人在处理内脏疼痛的大脑区域微结构是否发生了变化，他们对23例CP疼痛患者和14例对照组进行3T MR扫描，并对杏仁核、扣带皮层、脑岛、前额叶皮层和次级感觉皮层的ADC和FA值进行了评估。在调查前一周收集每日疼痛评分和简短疼痛调查表。结果显示，灰质方面，患者在杏仁核、扣带皮层、脑岛和前额叶皮层的ADC值较高，扣带皮层和次级感觉皮层的FA值较低。白质方面，脑岛和前额叶皮层ADC值升高，脑岛和前额叶皮层FA值较低。脑岛和次级感觉层疼痛模式(发作与持续疼痛)改变($P < 0.05$)。扣带皮层和前额叶皮层的微结构改变与患者的临床疼痛评分相关。该研究结果表明CP患者的大脑组织结构发生了变化，这些变化可能是持续疼痛导致神经基质结构重组的结果，类似结果也在其他慢性疼痛研究中被报道^[36]。

多发性硬化症(multiple sclerosis, MS)相关的疼痛已经被广泛关注，其中一个假说是脊髓-丘脑-皮层网络损伤后的传入神经阻滞可引起中枢疼痛。然而，这一假说由于疼痛发作和病变部位之间缺乏强有力的联系而受到了限制。Deppe等人^[37]认为常规MRI检测不到的丘脑临时组织改变可能解释MS患者的局灶性、阵发性中枢疼痛发作。为了进行显微组织评估，他们采用了10个纵向DTI检查，

即在疼痛发作期进行了 10 次 MRI 扫描, 每次均选择左右丘脑 ROI, 并计算 FA、AD、RD 和 MD 的平均值。结果显示, 在受疾病影响身体侧的对侧丘脑出现了暂时性 FA 异常。在疼痛发作前和疼痛缓解后, MS 患者的 FA 恢复到与 100 名健康对照组一样的水平。结果表明, MRI 检测正常 (normal-appearing) 的丘脑的这种暂时性的病理过程或许可以解释中枢疼痛发作症状。

三叉神经痛 (trigeminal neuralgia, TN) 是一种罕见的特发性面部疼痛综合征, 它有两个亚型, 阵发性的疼痛为 1 型 (TN1), 持续的疼痛为 2 型 (TN2)。已有 DTI 研究发现单侧 TN 患者症状性的三叉神经根部及根桥脑端存在微观结构改变。Willsey 等人^[38]探讨了 TN 的子类尤其是 TN1 和 TN2 之间三叉神经脑桥部分的 DTI 参数差异。借助 DTI 数据, 研究者选取三叉神经束桥段的 ROI 进行参数测量, 比较各组间 DTI 参数, 结果显示: TN1 患者脑桥桥段的 RD 和 ADC 均高于 TN2 患者和对照组。TN2 的 DTI 测量值与对照组相比无统计学意义。比较 TN1 患者的症状侧和无症状侧时, 有症状侧的 RD 增加、FA 降低、ADC 增加, 且具有统计学意义。由此可见, 对 TN 患者进行三叉神经束桥段 ROI 分析可以提高对 TN 亚型 (如 TN1 和 TN2) 的诊断。已有研究证明 TN1 患者的手术结果优于 TN2 患者^[39], 他们认为在未来的研究中, 将 DTI 测量应用于 TN 患者手术干预或者预后研究中, 或许可提高患者的预后和治疗效率。

2.1.3 评价

ROI 分析方法使 DTI 数据的分析过程非常直观, 且具有目的性强、方法容易实现、结果易于理解的特点。然而需要指出的是, 手动圈选 ROI 不需要配准, 但不同研究者甚至同一研究者对同一目标的两次圈选, 可能会存在一定的偏差, 对 ROI 的理解和 ROI 位置的圈选操作受研究者的主观影响, 导致结果重复性不佳。上述问题在一定程度上影响了研究结果的可信度, 且仔细圈选也需耗费大量时间。同时, 由于不同被试大脑形态的不同, 也可能导致 ROI 的圈选存在误差, 导致被试间的比较结果不可靠。另一方面, ROI 分析方法受先验知识的约束, 因此很难发现先验知识外的解剖区域异常情况: 仅对 ROI 内部的参数值进行简单的平均分析, 只能观察该 ROI 整体层面的情况, 无法确定其内部更小的 ROI 中是否存在异常体素。若 ROI 整体上呈现出异

常, 也难以获取异常体素的具体位置。

2.2 VBA

2.2.1 简介

VBA 是一种通过图像配准的方式面向全脑的分析方法, 可以利用 Friston 等人在 MATLAB 开发的软件 Statistical Parametric Mapping (SPM, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) 来实现。VBA 方法克服了由手动圈选 ROI 带来的研究者间的主观偏差或者操作误差, 不需要先验假设条件, 通过配准将不同被试间对应的大脑体素点一一对应, 可以更客观全面地评价脑部异常情况。

VBA 主要步骤如下: (1) 获取 B0 图像与标准模板之间的配准参数。首先从被试的原始 DTI 数据中获取未添加梯度方向的基准图像即 B0 图像, 利用分析软件将 B0 图像与标准模板进行配准, 得到配准参数。(2) 空间标准化。将配准参数作用到被试的全脑 FA 图像或 MD 图像上, 进行空间标准化, 使被试间相应解剖位置在空间上能够一一对应。(3) 图像平滑。为了降低图像伪影或噪声对结果的影响, 对数据做平滑处理, 最后逐体素地对比实验组与对照组对应体素上的参数值。

2.2.2 应用

肠易激综合征 (irritable bowel syndrome, IBS) 是一种常见的胃肠道疾病, 其特征是反复出现的腹痛, 与排便习惯的改变有关。Ellingson 等人假设, 与健康对照组相比, 与 IBS 相关的慢性内脏疼痛患者大脑可能存在微观结构差异, 慢性疼痛通路和感觉整合相关的区域可能存在长期的神经重组^[23]。他们对 IBS 表型患者 (33 例) 和对照组 (93 例) 进行了 VBA 和概率型追踪。结果显示, 患者的丘脑区、基底节区、感觉和运动相关区域的体素 FA 较低, 额叶区、胼胝体区的体素 FA 较高。此外, 患者在苍白球 (globus pallidus, GP) 内的体素 MD 降低, 而在丘脑、内囊和放射冠的体素 MD 升高, 表明这些区域的轴突 / 树突密度存在差异。FA 和 MD 在患者中存在性别差异, 但在健康对照组中没有。患者的概率型纤维追踪结果证实, 丘脑与前额叶皮层之间、丘脑内侧背核与前扣带皮层之间的连接程度较高, 而 GP 与丘脑之间的连接程度较低。综上所述, 借助 VBA 分析方法, 这些结果支持以上假设: IBS 引起的慢性反复内脏疼痛可能引起大脑白质部分体素微观结构变化, 特别是在与感觉信息整合和皮质丘脑调节相关区域的体素。

在轻度创伤性颅脑损伤 (mild traumatic brain injury, mTBI) 中, DTI 具有识别与后震荡性症状 (post concussive symptoms, PCS) 相关的重要区域异常的潜力^[40-46]。Chu 等人采用 VBA 方法来检查急性 mTBI 患者的大脑白质变化情况^[47], 对 10 例 mTBI 青少年患者和 10 例年龄匹配的对照组, 在受伤后的 1~6 天内, 采用 VBA 方法对白质进行评估。他们研究了 ADC 与 PCS 严重程度评分之间的关系, 以及 ADC 与 mTBI 相关情绪症状的简易症状问卷 (brief symptom inventory, BSI) 评分之间的关系。已有研究显示 TBI 患者额颞区域内的胼胝体在急性期和慢性期损伤中存在 DTI 异常^[48-53]。于是他们假设额颞的白质改变与 PCS 相关症状有关, 并在 BSI 上确认。VBA 的结果显示, mTBI 患者在左侧丘脑的 ADC 显著降低, 并且这些变化与 PCS 的严重程度和情绪困扰高度相关。所有受损伤影响的区域均存在 RD 下降, AD 未改变, FA 升高的现象, 这与轴突细胞毒性水肿一致, 提示急性损伤。结果表明, 全脑白质 DTI 检测可以发现与青少年 PCS 相关的急性 mTBI 异常。

2.2.3 评价

VBA 方法无需先验假设, 对全脑体素整体快速分析, 通过配准方式逐体素对应和统计比较。与基于 ROI 的分析方法相比, VBA 的优势明显, 基于全脑体素分析且能够跳出先验知识的局限, 可发现未知的病变脑区。随着脑科学研究的发展, 人们对脑区结构和功能的了解不断深入, VBA 方法相对于 ROI 方法, 分析范围细化到每个体素, 定位更精确, 为深入研究疾病引起的白质微结构改变机制提供重要支持。需要指出的是, VBA 也存在一定的不足之处, VBA 方法受配准和平滑技术的影响很大。VBA 是基于 B0 图像来获取空间标准化的配准参数, 但 B0 图像相对于结构像即 T1 图像而言, 其纹理对比度较差, 配准结果不佳, 可能存在较大误差。这便导致了 VBA 结果的准确精度不足, 存在一定的假阳性和假阴性结果, 不能确定是真实存在显著性差异还是由于图像未对齐所带来的误差。VBA 需要利用平滑来解决配准问题, 但是还没有一个客观的方法来选择平滑程度。

2.3 TBSS

2.3.1 简介

TBSS 是 2006 年由 Smith 等人提出的一种基于纤维束骨架化的空间统计分析方法^[54]。TBSS 对受

试者全脑的定量测度数据, 如 FA、MD、RD、AD 等, 计算生成白质纤维束骨架, 并将所有受试者的局部定量测度投影到白质纤维束骨架上, 来实现组间分析。下文将以 FA 图像为例, 对 TBSS 进行介绍。TBSS 首先将所有受试者的 FA 图像由各自的空间对齐到一个由靶图像定义的公共空间, 然后在公共空间内计算出一个平均 FA 骨架, 该 FA 骨架被认为是所有受试者共有纤维束的中心, 最后将所有受试者的 FA 值投影到平均 FA 骨架上进行分析。

TBSS 主要步骤如下: (1) 定义靶图像。TBSS 选取靶图像主要有三种方式: 第一种, 使用 TBSS 的默认模板 FMRIB58_FA_1mm, 此模板是由来自 20~50 岁的健康男性和女性受试者的 58 张高质量 FA 图像对 MNI152 (Montreal Neurological Institute) 标准空间进行迭代配准, 最后平均得到的; 第二种, 研究者自己输入一张图像作为靶图像; 第三种, TBSS 自动从所有受试者的图像中选取一个靶图像, 它先将所有受试者的图像两两配准, 找出一个配准到其他形变量最小的受试者, 将其图像定义为靶图像。(2) 图像配准到标准空间并平均。所有受试者的图像需要变换到同一空间, 实现解剖结构的跨受试者对齐。首先使用非线性配准将所有受试者的 FA 图像配准到靶图像上, 然后为了方便结果解释和图像展示, 将所有配准后的 FA 图像变换到 MNI 标准空间, 最后将所有标准化的 FA 图像进行平均, 得到一个平均 FA 图像。(3) 对平均 FA 图像进行骨架化。TBSS 采用纤维骨架生成算法来计算并提取平均 FA 图的白质骨架。首先在全脑范围内计算局部纤维束的垂直方向, 然后沿垂直方向寻找 FA 值最大的体素, 用这些体素形成骨架, 骨架被认为代表纤维束的中心, 最后使用阈值 (默认 0.2) 来滤除一些噪声点和非白质点, 得到最终的平均 FA 骨架图。(4) 将个体数据填充到平均 FA 骨架图并统计分析。该步骤将每个受试者的 FA 数据投影到平均 FA 骨架上, 实现受试者之间的对齐, 然后进行统计分析。在每个受试者标准化后的 FA 图像中, 沿着垂直骨架的方向搜寻最大的 FA 值, 然后将最大 FA 值填充到相应的骨架体素中。这样每个受试者的个体数据都投影到了骨架上, 即可在骨架体素上进行跨受试者的统计分析。

2.3.2 应用

TBSS 的方法从 2006 年被提出之后, 获得了广泛的应用, 已经成为一个基于体素分析 DTI 数据的

标准方法。目前, 已有许多研究者将 TBSS 应用于各种疼痛相关的疾病研究中, 如背痛、偏头痛、原发性痛经、TN 等。

已有大量研究表明, 慢性疼痛的持续性与中枢神经系统的神经元重组和胶质细胞变化有关^[55]。但是, 大脑中与急性疼痛向慢性疼痛转变相关的神经机制尚不明确。Baliki 等人以发作过一次亚急性背痛 (subacute back pain, SBP) 的患者为样本, 对 SBP 发作之后疼痛消失 (SBPr) 和持续疼痛 (SBPp) 的两组患者进行了为期一年的脑成像纵向研究。他们首先使用 fMRI 影像研究两组患者的大脑功能连接性, 发现在症状发生后的几周内, SBP 患者的内侧前额叶皮层 (medial prefrontal cortex, mPFC) 与伏隔核 (nucleus accumbens, NAc) 之间的功能连接强度能够准确预测 SBP 发作一年后向慢性疼痛的转变^[56]。但尚不清楚 mPFC 与 NAc 之间的功能连接变化是由于大脑对疼痛刺激的过度反应, 还是由于大脑已有的内部改变。因此, 该研究组在 SBP 患者发病之后一年内 4 次采集 DTI 数据, 使用 TBSS 的方法分析 SBPr 患者和 SBPp 患者之间的白质结构完整性和连通性, 并与健康对照组和慢性背痛 (chronic back pain, CBP) 患者做了对比^[57]。结果显示, 与 SBPr 患者相比, SBPp 患者在白质骨架的三个集群上 FA 较低, 三个集群为: 左侧上纵束颞部、左侧内囊的后凸部分和外囊、内囊的左前肢和包含前冠的部分胼胝体。将上述三个集群的所有骨架体素里的 FA 值进行平均, 定义为 grp-FA 值。研究结果显示, 与 SBPr 患者相比, SBPp 患者的 grp-FA 值显著降低。研究者使用第一次扫描的 grp-FA 值对 SBP 患者进行分类, 发现其能准确预测 SBP 患者 1 年后的疼痛持续情况, 并且在另一组人中得到了验证。这意味着在 SBP 患者背痛发作后的早期, 虽然所有患者的疼痛强度和持续时间相近, 但是通过检测大脑白质的差异即可预测 1 年后的疼痛持续性。此外, SBPp 患者与 CBP 患者的 grp-FA 值相似, 说明这两组患者白质结构相近。健康人的 grp-FA 值与 SBPr 患者和 SBPp 患者都有显著差异, 且介于二者之间, 这可能由于健康人中包含与 SBPr 患者白质微结构相似的人和与 SBPp 患者白质微结构相似的人。这意味着 SBP 患者向慢性疼痛转变的倾向可能是先天的大脑白质结构造成的。研究者还将 SBP 患者 mPFC 和 NAc 两区域的 FA 值与 mPFC-NAc 功能连接强度进行相关分析, 发现仅在 SBPr 患者观察到了相

关关系。结合 fMRI 影像的研究结果, 这说明在 SBPr 患者中, mPFC 和 NAc 的微观结构特性是相互关联的, 且与两个区域之间的信息共享程度有关, 而在 SBPp 患者中不存在这些关系。该研究结果证明, 与背痛无关的先天大脑结构差异会使 SBP 患者更容易发展成慢性背痛。

有研究指出, 每年有 2%~3% 的偏头痛患者会从发作性偏头痛 (episodic migraine, EM) 转化为慢性偏头痛 (chronic migraine, CM)^[58]。这两种疾病关联密切, 既可以被认为是不同发作频率的同类偏头痛, 也可以被认为是两类偏头痛, 因此 Planchuelo-Gomez 等人使用 TBSS 的方法来寻找 EM 患者和 CM 患者的大脑白质结构差异, 并研究了两种患者的弥散参数与头痛起始时间、头疼频率等临床参数之间的关系^[59]。为了更好地识别纤维束, 他们使用了约翰斯·霍普金斯大学的 ICBM-DTI-81 白质标签图谱对大脑进行区域划分。该研究首先对 EM 患者和 CM 患者的白质骨架上的 FA、MD、RD 和 AD 值进行对比, 结果发现与 EM 患者相比, CM 患者在基于 ICBM-DTI-81 模板的 38 个白质区域上 AD 值显著偏小, 说明两组患者在全脑大范围区域存在差异。研究者还将 EM 患者和 CM 患者白质骨架上的弥散参数与两组患者偏头痛持续时间和频率、CM 患者的偏头痛起始发作时间进行相关分析, 发现在 CM 患者中, 骨架上双侧外囊区域的平均 FA 值与偏头痛起始发作时间显著正相关, 相同区域的平均 MD 值与偏头痛起始发作时间显著负相关。结果表明, 与 EM 患者相比, CM 患者有可能在偏头痛发作伊始就出现了神经元轴突损伤。整个基于 EM、CM 患者的全脑白质骨架的研究表明, 这两种疾病在大脑白质层面上有很大不同, 很可能是两种病理不同的疾病。

原发性痛经 (primary dysmenorrhea, PDM) 是一种女性在月经期出现下腹痉挛疼痛的慢性内脏疼痛疾病^[60]。有许多研究指出 PDM 患者大脑中与疼痛传导和调节的系统存在结构和功能差异, 但关于 PDM 患者的经期和非经期的白质特性研究较少, 因此 Dun 等人使用 TBSS 方法研究了 PDM 患者的疼痛传导和调节通路的大脑结构差异^[61]。他们首先在白质骨架上考察了 PDM 患者和健康受试者的大脑白质微结构特性 (FA、MD、AD 和 RD) 的组间差异, 然后采用视觉模拟评分法 (visual analogue scale, VAS) 对排卵期和月经期的腹痛强度进行评分, 将

此评分与全脑白质骨架上白质微结构特性进行相关分析。结果显示，与健康女性相比，PDM患者在大范围的白质骨架区域中存在较低的FA和较高的MD、RD，其中包括胼胝体的脾部，内囊的后肢、前冠、上冠、后冠以及丘脑后辐射，这些弥散参数与月经期VAS分数之间密切相关。此外，该研究还发现排卵期PDM患者在与疼痛传导和调节通路有关的骨架上存在白质异常，这些白质异常可能与疼痛的强度密切相关。

2.3.3 评价

TBSS提出了将全脑数据投影到白质骨架上的方法，这种寻找纤维束中心来代替纤维束的方法保证了在骨架上跨受试者的对齐，与VBA的方法相比减少了对图像配准精度的要求^[62]。上文中提到的VBA的分析方法需要空间平滑，这会导致两个问题：一是平滑范围的选择不明确，二是平滑会加剧白质与灰质交接处不同组织的混合^[54]，TBSS在图像处理时不需要空间平滑，避免了这两个问题。但是，TBSS也存在一定的局限性，由于它将纤维束进行骨架化，破坏了弥散参数与真实解剖结构之间的对应关系，使骨架上的差异结果难以解释，并且它无法对特定纤维束进行分析。除此之外，由于TBSS允许白质骨架在纤维束交叉的区域不连续，因此它无法对纤维束交叉的区域精准分析^[54]。

2.4 FBA

2.4.1 简介

FBA方法是2015年由Raffelt等人提出的用于评估大脑中白质纤维束形态学的方法^[63]。前文中提及，TBSS方法将从弥散张量模型导出的定量度量，如FA、MD、RD和AD，来代表白质纤维束微结构特性，并通过将局部定量度量投影到白质纤维骨架上，以减少VBA方法中图像配准对解剖学对应关系的影响^[54]。然而，一个白质体素一般存在多个纤维群组，每个群组都属于一个特定的白质纤维束，并且具有独特的功能，这种纤维束叫做交叉纤维^[63]。早在2013年，已经有证据表明，高达90%的白质体素中至少包含有两个或者更多的纤维群组^[64]。TBSS或者VBA得到的定量度量（如FA）代表的是该体素中纤维束微结构特性的均值。因此，该定量度量并不具有特异性，甚至可能因为存在方向相差很大的纤维群组，导致得到错误的度量^[64]。2015年，Raffelt等人基于已有DTI分析在交叉纤维处的局限性，创造了一个新的术语“Fixel”，将该术语用于

描述大脑中交叉纤维的某一纤维群体^[63]。随后该团队提出了更加先进的弥散张量模型（限制球体反褶积模型），从而使FBA方法能够在交叉纤维中识别不同的白质通路^[65]。使用这种方法，研究者提供了一种可以用于检测特定白质束形态学的方法，即可以比较任何纤维方向上与体素内轴突总体积相关的度量^[63, 66]。因此，FBA可用于估计：(1) 纤维束内FD的差异；(2) 纤维束FC的差异；或(3) 由于这两种退化过程的结合(FDC)而产生的白质微结构异常。

FBA的具体步骤如下^[66]。(1) 估算纤维取向分布图。应用限制球形反褶积(constrained spherical deconvolution, CSD)的方法估算出纤维取向分布(fibre orientation distribution, FOD)图，用于评估交叉纤维的纤维群体分布。(2) 构建FOD模板。对于白质纤维束的统计分析，重中之重的一步是将不同个体中相同解剖位置的白质特性进行一一对应。因此，需要构建代表性的模板，将不同的个体的图像进行空间归一化^[67]。FBA方法中模板的构建过程如下：首先将每个个体的FA图像配准到标准空间，将所有个体平均的标准化FA图像作为中间模板。之后每个个体的FA图像配准到该中间模板，得到个体到中间模板的变换参数。之后将该变化参数应用到对应个体的FOD图像上，对FOD进行初步标准化，并进行平均得到FOD初步模板。之后将每个个体的FOD图像应用对称微分同胚的FOD配准方法配准到初步模板，平均得到第二个FOD模板^[68, 69]。该配准过程迭代15次，每次通过平均更新FOD模板，将第15次平均后的模板作为最终模板。(3) 计算个体的Fixel、FD和FC。将所有个体的FOD图非线性配准到步骤(2)中生成的FOD模板上，生成标准化后的FOD图和相应的配准参数。从个体FOD图中估算FD，从个体到模板的配准参数中估计FC。(4) Fixel空间对应。为了将不同个体中对应体素的Fixel进行一一对应，首先需要构建一个Fixel模板掩膜。因为步骤(2)中得到的模板是一个基于组平均的无偏模板，从模板中估算出的Fixel代表了所有被研究对象的Fixel位置和方向，因此将从FOD模板分割得到Fixel图像作为代表群组的Fixel模板掩膜。将个体和模板对应体素的Fixel方向（方向最接近的Fixel）进行对应，并将个体估算出的FD分配给模板相应的Fixel。需要注意的是，如果个体中的Fixel与模板中Fixel的方向夹角相差超过30°，则给该个体分配到模板的FD值为

0。(5) 统计分析。通过 FC 与空间对应的 FD 估算 FDC, 并对 FC、FD 和 FDC 进行后续的统计比较。

2.4.2 应用

FBA 分析方法是一种比较新的白质纤维束宏观结构评估方法, 目前还没有研究者将该方法应用于疼痛研究之中, 但是已有大量研究借助 DTI 技术探索慢性疼痛患者疼痛慢性化与纤维束异常白质微结构特性的关系^[70, 71]。然而, 这些研究只能表明慢性疼痛患者大脑白质微结构的改变, 对于是否存在白质宏观结构的变化尚不清晰。此外, 现有 DTI 研究无法很好地解决传统白质纤维束分析在交叉纤维处的局限性。因此, 在以后的研究中, 可考虑应用 FBA 方法研究慢性痛患者大脑白质宏观结构的改变与慢性痛患者疼痛强度的关系, 从微观和宏观多个角度探索更全面的慢性痛患者白质结构损伤模式。

2.4.3 评价

FBA 方法不仅能够解决已有的白质分析方法在交叉纤维处的局限性, 并且对比于目前应用最多的白质分析方法 TBSS, 该方法可以在全脑中进行统计分析, 而不是仅仅局限于白质骨架。同时, FBA 方法通过测量轴突内部体积, 估算 FD 和 FC, 从而可以对白质纤维束的宏观结构进行评估^[63]。比如 FD 减小时一般表示纤维束可能存在轴突的缺失, FC 减小表示纤维束可能存在退化^[63, 66]。除此之外, FBA 分析框架对轴突内部体积相关的度量同样可以进行统计分析, 如 Fixel 扩散度、弛豫时间等, 但需要指出的是该分析框架不适用于与轴突内体积无关的变量分析^[66]。白质宏观结构的改变固然重要, 然而白质微观结构特性也不容忽视, 因此可将该方法与其他测量白质微观结构的方法(如 TBSS)相结合, 从宏观和微观的角度更加全面地对白质结构特性进行描述。

2.5 AFQ

2.5.1 简介

AFQ 是 2012 年由 Yeatman 等人^[72]提出的一种沿纤维束走形分析白质纤维束的框架。与 TBSS 和 FBA 方法不同, 该方法根据 DTI 数据对大脑白质微结构进行沿纤维束走形方向的量化。AFQ 使用 ROIs 模板从个体确定型全脑纤维束追踪结果上, 提取相同解剖位置的感兴趣纤维束, 对其进行细化、整理和离散化, 根据离散节点的弥散参数实现沿纤维束的统计比较。

AFQ 主要处理步骤如下: (1) 全脑纤维束追踪。

对 DTI 数据进行头动、涡流矫正和去脑壳等预处理后, 基于四阶 Runge-Kutta 的确定型纤维束追踪算法, 在个体内部设定步长、角度阈值和纤维长度最低阈值等约束条件进行全脑纤维束追踪, 得到个体纤维束分布。(2) 感兴趣纤维束提取。基于 Wakana 等人提出的 ROIs 模板^[73]提取感兴趣的纤维束。Wakana 等人将 ROI 模板定位在偏离感兴趣纤维束中心但向皮层扩散之前的位置, 纤维束两端各定位一个 ROI 模板, 最终为 11 个主要白质纤维束定义了 20 个片状 ROI 模板。AFQ 将感兴趣纤维束通过 ROIs 模板从 MNI 模板反变换回个体空间, 提取同时经过两 ROI 的纤维, 得到个体原始感兴趣纤维束。(3) 纤维束细化。基于 Hua 等人^[74]创建的纤维概率图谱将原始感兴趣纤维束中出现在低概率区域的纤维视为噪声纤维并删去, 完成对纤维束的细化。Hua 等人^[74]根据 28 名健康受试者的 DTI 数据, 对受试者的纤维进行了手动的分割和配准, 得到了每个体素点在受试者中具有纤维的概率, 并由此创建了主要纤维束的概率图。AFQ 将纤维束概率图从 MNI 模板反变换到个体空间上, 每个体素点存放该点有纤维通过的概率值, 根据概率值为上一步骤得到的纤维束中的每根纤维分配分数, 出现在低概率区域的纤维被视为噪声纤维并删去, 得到符合概率图定义的感兴趣纤维束。(4) 纤维束整理。由于数据存在噪声、停止追踪标准模糊和纤维方向复杂等不足, 确定型纤维束追踪结果可能出现误差, 一些纤维可能与纤维束中其他纤维不属于同一解剖位置, 因此需要对纤维束进行整理。AFQ 将每根纤维重采样为 100 个等距节点, 节点坐标视为高斯分布, 计算纤维束在每个节点上坐标的平均值作为核心纤维的坐标, 计算纤维束上每一节点与核心纤维上节点的马氏距离, 得到每一纤维节点属于该纤维束节点高斯分布的概率, 去除偏离平均纤维长度 4 个标准差以上或偏离核心纤维节点 5 个标准差以上的纤维, 多次重复直到没有纤维被删去, 由此得到一个紧密的纤维束, 实现纤维束的整理。(5) 纤维束量化。AFQ 认为两 ROIs 间的部分在个体间是一致的, 因此保留两 ROI 间的纤维束为最终感兴趣纤维束。为了对纤维束进行量化分析, AFQ 将每根纤维重采样为 100 个等距节点, 利用插值法计算每个纤维节点的扩散特性; 因距离中心纤维远的纤维可能受到灰质和脑脊液的影响, 所以根据该节点距核心纤维对应节点的马氏距离来计算该节点的弥散特性的权重

值，根据权重值对每根纤维该节点处的弥散特性值进行加权平均值计算，会得到代表该纤维束的100个节点对应的扩散特性向量，根据扩散特性向量进行后续统计比较。

2.5.2 应用

当前，虽然还没有研究者将AFQ方法应用于疼痛患者的大脑白质结构研究之中，但是已有大量研究借助DTI技术探索慢性疼痛患者疼痛慢性化与纤维束异常白质微结构特性的关系^[57, 75-78]，但这些方法存在一些局限，例如：基于ROI分析方法手动圈画ROI耗时、重复性差；基于TBSS的分析方法只能分析骨架上的纤维束。AFQ分析方法在慢性疼痛患者上的使用可以节省手动圈画ROI的时间，在受试者间的纤维束匹配上更加精准，找到慢性疼痛患者纤维束上出现异常的节点区域，给研究慢性痛与纤维束异常间的交互问题提供更多信息。

2.5.3 评价

AFQ分析方法相比于以往的DTI分析方法优势在于可以沿纤维束走形方向分析白质组织特征。它将每一条纤维束用多个点表示（默认点数为100），一定程度上保留了纤维束上更多的信息。对比于目前应用较多的白质分析方法TBSS，AFQ可以沿着纤维束走向进行统计分析，增加了白质纤维的方向信息；对比于基于ROI的分析方法，AFQ可以节省人工手动圈画ROI的时间，大大降低数据分析的时间成本。同时AFQ也存在一定的局限性，离散量化过程中使用的等距采样的个体间对应点匹配法在分析弧形或形状复杂的纤维束时可能会存在误差；AFQ只能对20条感兴趣纤维束进行分析，缺少对其他纤维的分析；AFQ只能分析由ROIs模板定义的固定纤维束，在纤维束分析上缺少活动性。

2.6 TABS

2.6.1 简介

TABS是Liu等人^[79]提出的一种白质纤维束分析框架。该方法对DTI数据中白质纤维束的微结构进行量化，通过在组水平上对白质纤维束建模，将不同个体的相同解剖位置上的白质纤维束一一对应，从而实现沿着纤维束的统计比较。虽然TABS与AFQ同样是对感兴趣纤维束进行逐点统计比较，但TABS在个体间对应点的匹配上比AFQ的均匀采样法更为精准合理。而且不同于TBSS只能分析白质骨架上的纤维束，AFQ只能分析20条感兴趣纤维束，TABS能对全脑任意纤维束进行分析。

TABS主要有以下步骤。(1)构建弥散张量图模板。为了对应不同个体之间的解剖位置，需要构建统一的解剖空间，整合所有个体的空间信息和弥散张量信息，构建弥散张量模板，以便后续对不同个体间进行统计比较。当前，构建模板的方法较多。在本研究组的研究中^[79]，我们首先将个体FA图像标准化，获取个体到ICBM标准空间的配准参数；然后应用2008年由Van Hecke等人提出的基于人口(population-based, PB)的配准策略^[80]，获取该个体到组最短的配准参数；再将个体到标准空间的配准参数与个体到组的配准参数进行融合，接着作用到该个体的弥散张量图像上，对每个个体的弥散张量图像进行标准化并且方向矫正；最后将所有个体矫正后的标准弥散张量图像进行平均，得到最终的弥散张量模板。(2)选取感兴趣纤维束。借助基于四阶Runge-Kutta的确定型纤维追踪算法，将得到的弥散张量模板进行确定型纤维束追踪，得到全脑的纤维束图谱。基于研究者不同的研究目的，可选择感兴趣的纤维束进行后续分析。(3)纤维束参数化。为了将不同个体间的纤维束归一化，通过构建一个弧长坐标系，进行纤维束参数化。首先进行纤维束绑定，去除感兴趣纤维束中异常的或者与感兴趣纤维束不归属于同一组织结构的纤维；然后利用Batchelor等人^[81]文章中提及的局部密度加权法，选择最具代表性的纤维作为原型纤维，将其作为靶向纤维；接着将原型纤维离散化，建立原型纤维的弧长坐标系；最后进行纤维点匹配，把原型纤维的坐标传递给其他的纤维，从而找到不同纤维之间的对应关系^[82]。(4)反变换到个体空间。最后将标准空间参数化后的纤维束反变换回个体空间，提取个体空间相对应位置的白质特征，进行后续的统计比较。

2.6.2 应用

PDM相关病理学研究认为由于前列腺素(prostaglandins, PGs)的过量产生与释放，将引起子宫肌层过收缩，进一步导致子宫缺血缺氧，最终导致痛经产生。研究指出，周期性的子宫痉挛性疼痛刺激增加大脑中伤害性感受相关神经信号输入，这可能与疼痛相关大脑网络的结构改变和功能重组有关，或可以解释PDM患者在月经周期的非疼痛期中为何也有增强的疼痛敏感性。针对PDM女性，本研究组考察了患者非疼痛期大脑默认网络与疼痛期的疼痛强度的关系。借助DTI数据集，我们选取了扣

带束作为感兴趣纤维束, 借助 TABS 方法分析痛经女性和健康女性大脑白质微结构特性。结果显示: 与健康女性相比, PDM 患者扣带束背后侧纤维束的 FA 值、AD 值显著减低, MD 值和 RD 值显著增高; 扣带束靠近旁海马部位 FA 值显著减低, MD 值和 RD 值显著增高。相关分析结果显示, 痛经女性月经期血清 PGs 浓度、扣带束白质微结构与疼痛强度分数显著相关; 此外, 即便回归了 PGs 这一因素, 非疼痛期白质弥散特性与疼痛期疼痛强度评分显著相关依然存在。这些结果提示扣带束白质纤维束结构完整性对 PDM 患者疼痛期的疼痛感知具有重要影响^[79]。

本研究组于 2017 年报道, 基线下 mPFC 的灰质体积及其相关功能连接度可预测偏头痛患者经过 8 周假针刺治疗后的安慰剂治疗效果, 此外治疗有效组与治疗无效组在基线下杏仁核脑区灰质体积之间存在显著性组间差异^[83]。基于此结果, 我们进一步探讨 mPFC- 杏仁核白质纤维通路的解剖结构特性在安慰剂治疗有效和无效的偏头痛患者之间是否存在差异。借助 DTI 数据集, 我们选取了 mPFC- 杏仁核白质纤维束作为 ROI, 借助 TABS 分析方法探索基线下该结构通路白质弥散特性与安慰剂治疗效果之间的关系。研究结果显示, 外囊区域和前扣带皮层 /mPFC 区域的白质弥散特性可有效预测安慰剂疗效有效组和无效组^[84]。该研究进一步揭示了 DTI 技术在慢性疼痛患者镇痛效果预测研究中的潜在价值。

2.6.3 评价

TABS 分析方法针对以往 DTI 分析方法主要关注共同坐标系上的标量信息, 而缺乏关注对推导脑连接起关键作用的方向信息进行了改良。它基于体素地沿着白质纤维束统计比较白质特性, 在检测和理解白质微结构差异上存在优势。在感兴趣纤维束的选择上, TABS 可以满足全脑任意白质纤维束的分析^[85]。已经证实在构建统一的解剖空间时, 使用的特征图像会通过影响每个个体的空间一致性来影响 TABS 统计分析的灵敏度, 选用 FA 图像可以获得更精确的空间对齐和更一致的矢量信息。同时, TABS 也存在一定的局限性, 在进行确定型纤维束追踪时缺乏对交叉和接触性纤维进行描述; 所使用的配准算法对每个体素的局部张量方向匹配的一致程度影响较大; 反变换回个体的纤维束空间位置是否足够真实可靠, 仍需要进一步的改进。

3 总结

DTI 是目前能够在活体中研究人脑白质纤维束微观结构的一种优良工具, 能够有效探索患者白质纤维束的损伤模式, 为慢性疼痛的研究提供更有效的方法、更广阔的视野。利用 DTI 技术, 能够加深人们对慢性疼痛中枢机制的认识, 进一步帮助患者尽早控制疼痛、延缓疾病进展以及减轻患者的生理负担。随着脑科学研究的不断深入, 研究人员对 DTI 白质微结构的量化分析方法也不断推陈出新, 针对面临的不同难题提出更科学准确的分析方法。ROI 分析方法针对 ROI 内的白质微结构测度进行综合性分析, 简单直观; VBA 分析方法针对全脑体素整体性分析, 客观全面; TBSS 针对白质骨架上的微结构特性进行分析, 降低了配准和平滑带来的误差; FBA 分析方法针对交叉纤维, 以新的角度来评估白质纤维束的宏观结构; TABS 分析方法针对纤维束, 对体素沿着纤维束方向分析。但它们都普遍存在一些问题, 比如: 除了 TABS 分析方法, 其他方法都是对标量进行分析, 缺乏方向性信息; 除手动圈选 ROI 分析方法以外, 其他的结果均受配准技术的限制; 除了 FBA、AFQ 和 TABS 分析方法, 其他方法未考虑到纤维束层面等。在进行白质微结构分析时, 应针对不同的研究问题, 选择合适的分析方法, 同时对现有方法进行优化, 提高结果质量。本文列举了基于 DTI 研究白质微结构常用的几种量化分析方法, 并针对慢性疼痛研究领域给出了一些实际的应用和参考资料。

参考文献

- 1 Woolard EW, Einstein A, Furth R, Cowper AD. Investigations on the Theory of the Brownian Movement. Dover Publications 1956; 17.
- 2 Alexander AL, Lee JE, Lazar M, Field AS. Diffusion tensor imaging of the brain. *Neurotherapeutics* 2007; 4(3): 316–329.
- 3 Bihan DL. Molecular diffusion, tissue microdynamics and microstructure. *NMR Biomed* 1995; 8(7): 375–386.
- 4 Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994; 66(1): 259–267.
- 5 Roberts RE, Anderson EJ, Husain M. White matter microstructure and cognitive function. *Neuroscientist* 2013; 19(1): 8–15.
- 6 Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13(4): 534–

- 546.
- 7 Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994; 103(3): 247–254.
 - 8 Bishop JH, Shpaner M, Kubicki A, Clements S, Watts R, Naylor MR. Structural network differences in chronic musculoskeletal pain: Beyond fractional anisotropy. *Neuroimage* 2018; 182: 441–455.
 - 9 Raffelt D, Tournier JD, Rose S, Ridgway GR, Henderson R, Crozier S, Salvado O, Connelly A. Apparent Fibre Density: A novel measure for the analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images. *Neuroimage* 2012; 59(4): 3976–3994.
 - 10 Raffelt DA, Tournier JD, Smith RE, Vaughan DN, Jackson G, Ridgway GR, Connelly A. Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. *Neuroimage* 2017; 144(Pt A): 58–73.
 - 11 Beaulieu C. The basis of anisotropic water diffusion in the nervous system - a technical review. *NMR Biomed* 2002; 15(7–8): 435–455.
 - 12 Pierpaoli C, Basser PJ. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996; 36(6): 893–906.
 - 13 De Santis S, Drakesmith M, Bells S, Assaf Y, Jones DK. Why diffusion tensor MRI does well only some of the time: Variance and covariance of white matter tissue microstructure attributes in the living human brain. *Neuroimage* 2014; 89(100): 35–44.
 - 14 MacKay A, Whittall K, Adler J, Li D, Paty D, Graeb D. *In vivo* visualization of myelin water in brain by magnetic resonance. *Magn Reson Med* 1994; 31(6): 673–677.
 - 15 Song SK, Sun SW, Ju WK, Lin SJ, Cross AH, Neufeld AH. Diffusion tensor imaging detects and differentiates axon and myelin degeneration in mouse optic nerve after retinal ischemia. *Neuroimage* 2003; 20(3): 1714–1722.
 - 16 Brusini L, Menegaz G, Nilsson M. Monte Carlo simulations of water exchange through myelin wraps: implications for diffusion MRI. *IEEE Trans Med Imaging* 2019; 38(6): 1438–1445.
 - 17 Arshad M, Stanley JA, Raz N. Adult age differences in subcortical myelin content are consistent with protracted myelination and unrelated to diffusion tensor imaging indices. *Neuroimage* 2016; 143: 26–39.
 - 18 Gomez-Beldarrain M, Oroz I, Zapirain BG, Ruanova BF, Fernandez YG, Cabrera A, Anton-Ladislao A, Aguirre-Larracochea U, Garcia-Monco JC. Right fronto-insular white matter tracts link cognitive reserve and pain in migraine patients. *J Headache Pain* 2016; 17: 4.
 - 19 Frokjaer JB, Olesen SS, Gram M, Yavarian Y, Bouwense SAW, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Altered brain microstructure assessed by diffusion tensor imaging in patients with chronic pancreatitis. *Gut* 2011; 60(11): 1554–1562.
 - 20 Yang S, Chang MC. Chronic pain: structural and functional changes in brain structures and associated negative affective states. *Int J Mol Sci* 2019; 20(13): 3130.
 - 21 Buckalew N, Haut MW, Aizenstein H, Rosano C, Edelman KD, Perera S, Marrow L, Tadic S, Venkatraman V, Weiner D. White matter hyperintensity burden and disability in older adults: is chronic pain a contributor? *PM R* 2013; 5(6): 471–480.
 - 22 Chen JY, Blankstein U, Diamant NE, Davis KD. White matter abnormalities in irritable bowel syndrome and relation to individual factors. *Brain Res* 2011; 1392: 121–131.
 - 23 Ellingson BM, Mayer E, Harris RJ, Ashe-McNally C, Naliboff BD, Labus JS, Tillisch K. Diffusion tensor imaging detects microstructural reorganization in the brain associated with chronic irritable bowel syndrome. *Pain* 2013; 154(9): 1528–1541.
 - 24 Geha PY, Baliki MN, Harden RN, Bauer WR, Parrish TB, Apkarian AV. The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions. *Neuron* 2008; 60(4): 570–581.
 - 25 Lutz J, Jager L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, Beyer A, Stahl R, Zirngibl B, Morhard D, Reiser M, Schelling G. White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum* 2008; 58(12): 3960–3969.
 - 26 Moayed M, Weissman-Fogel I, Salomons TV, Crawley AP, Goldberg MB, Freeman BV, Tenenbaum HC, Davis KD. White matter brain and trigeminal nerve abnormalities in temporomandibular disorder. *Pain* 2012; 153(7): 1467–1477.
 - 27 Sundgren PC, Petrou M, Harris RE, Fan X, Foerster B, Mehrotra N, Sen A, Clauw DJ, Welsh RC. Diffusion-weighted and diffusion tensor imaging in fibromyalgia patients: a prospective study of whole brain diffusivity, apparent diffusion coefficient, and fraction anisotropy in different regions of the brain and correlation with symptom severity. *Acad Radiol* 2007; 14(7): 839–846.
 - 28 Dimcevski G, Staahl C, Andersen SD, Thorsgaard N, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Assessment of experimental pain from skin, muscle, and esophagus in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas* 2007; 35(1): 22–29.
 - 29 Dimcevski G, Schipper KP, Tage-Jensen U, Funch-Jensen P, Krarup AL, Toft E, Thorsgaard N, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Hypoalgesia to experimental visceral and somatic stimulation in painful chronic pancreatitis. *Eur J Gastroenterol*

- Hepatology 2006; 18(7): 755–764.
- 30 Dimcevski G, Sami SA, Funch-Jensen P, Le Pera D, Valeriani M, Arendt-Nielsen L, Drewes AM. Pain in chronic pancreatitis: the role of reorganization in the central nervous system. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1546–1556.
- 31 Drewes AM, Krarup AL, Detlefsen S, Malmstrom ML, Dimcevski G, Funch-Jensen P. Pain in chronic pancreatitis: the role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* 2008; 57(11): 1616–1627.
- 32 Drewes AM, Gratkowski M, Sami SA, Dimcevski G, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L. Is the pain in chronic pancreatitis of neuropathic origin? Support from EEG studies during experimental pain. *World J Gastroenterol* 2008; 14(25): 4020–4027.
- 33 Buscher HC, van Goor H, Wilder-Smith OH. Effect of thoracoscopic splanchnic denervation on pain processing in chronic pancreatitis patients. *Eur J Pain* 2007; 11(4): 437–443.
- 34 Olesen SS, Brock C, Krarup AL, Funch-Jensen P, Arendt-Nielsen L, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Descending inhibitory pain modulation is impaired in patients with chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(8): 724–730.
- 35 Ceyhan GO, Bergmann F, Kadihasanoglu M, Altintas B, Friess H. Pancreatic neuropathy and neuropathic pain—a comprehensive pathomorphological study of 546 cases. *Gastroenterology* 2008; 136(1): 177–186.
- 36 Gustin SM, Wrigley PJ, Siddall PJ, Henderson LA. Brain anatomy changes associated with persistent neuropathic pain following spinal cord injury. *Cereb Cortex* 2010; 20(6): 1409–1419.
- 37 Deppe M, Muller D, Kugel H, Ruck T, Wiendl H, Meuth SG. DTI detects water diffusion abnormalities in the thalamus that correlate with an extremity pain episode in a patient with multiple sclerosis. *Neuroimage Clin* 2013; 2: 258–262.
- 38 Willsey MS, Collins KL, Conrad EC, Chubb HA, Patil PG. Diffusion tensor imaging reveals microstructural differences between subtypes of trigeminal neuralgia. *J Neurosurg* 2019; 19: 1–7.
- 39 Li ST, Wang X, Pan Q, Hai J, Liu N, Shen F, Liu Z, Guan Y. Studies on the operative outcomes and mechanisms of microvascular decompression in treating typical and atypical trigeminal neuralgia. *Clin J Pain* 2005; 21(4): 311–316.
- 40 Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain* 2007; 130: 2508–2519.
- 41 Lee H, Wintermark M, Gean AD, Ghajar J, Manley GT, Mukherjee P. Focal lesions in acute mild traumatic brain injury and neurocognitive outcome: CT versus 3T MRI. *J Neurotrauma* 2008; 25(9): 1049–1056.
- 42 Levine B, Kovacevic N, Nica EI, Cheung G, Gao F, Schwartz ML, Black SE. The Toronto traumatic brain injury study: injury severity and quantified MRI. *Neurology* 2008; 70(10): 771–778.
- 43 Lipton ML, Gellella E, Lo C, Gold T, Ardekani BA, Shifteh K, Bello JA, Branch CA. Multifocal white matter ultrastructural abnormalities in mild traumatic brain injury with cognitive disability: a voxel-wise analysis of diffusion tensor imaging. *J Neurotrauma* 2008; 25(11): 1335–1342.
- 44 Niogi SN, Mukherjee P, Ghajar J, Johnson C, Kolster RA, Sarkar R, Lee H, Meeker M, Zimmerman RD, Manley GT, McCandliss BD. Extent of microstructural white matter injury in postconcussive syndrome correlates with impaired cognitive reaction time: a 3T diffusion tensor imaging study of mild traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29(5): 967–973.
- 45 Lepage C, de Pierrefeu A, Koerte IK, Coleman MJ, Pasternak O, Grant G, Marx CE, Morey RA, Flashman LA, George MS, McAllister TW, Andaluz N, Shutter L, Coimbra R, Zafonte RD, Stein MB, Shenton ME, Bouix S. White matter abnormalities in mild traumatic brain injury with and without post-traumatic stress disorder: a subject-specific diffusion tensor imaging study. *Brain Imaging Behav* 2018; 12(3): 870–881.
- 46 Xu J, Rasmussen IA, Lagopoulos J, Haberg A. Diffuse axonal injury in severe traumatic brain injury visualized using high-resolution diffusion tensor imaging. *J Neurotrauma* 2007; 24(5): 753–765.
- 47 Chu Z, Wilde EA, Hunter JV, McCauley SR, Bigler ED, Troyanskaya M, Yallampalli R, Chia JM, Levin HS. Voxel-based analysis of diffusion tensor imaging in mild traumatic brain injury in adolescents. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(2): 340–346.
- 48 Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, Alexander AL, Dempsey RJ, Rowley HA, Sherman JE, Johnson SC. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *Neuroimage* 2008; 42(2): 503–514.
- 49 Ewing-Cobbs L, Prasad MR, Swank P, Kramer L, Cox CS Jr, Fletcher JM, Barnes M, Zhang X, Hasan KM. Arrested development and disrupted callosal microstructure following pediatric traumatic brain injury: relation to neurobehavioral outcomes. *Neuroimage* 2008; 42(4): 1305–1315.
- 50 Kumar R, Husain M, Gupta RK, Hasan KM, Haris M, Agarwal AK, Pandey CM, Narayana PA. Serial changes in the white matter diffusion tensor imaging metrics in moderate traumatic brain injury and correlation with neuro-cognitive function. *J*

- Neurotrauma 2009; 26(4): 481–495.
- 51 Sidaros A, Engberg AW, Sidaros K, Liptrot MG, Herning M, Petersen P, Paulson OB, Jernigan TL, Rostrup E. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome: a longitudinal study. *Brain* 2008; 131(Pt 2): 559–572.
- 52 Wilde EA, McCauley SR, Hunter JV, Bigler ED, Chu Z, Wang ZJ, Hanten GR, Troyanskaya M, Yallampalli R, Li X, Chia J, Levin HS. Diffusion tensor imaging of acute mild traumatic brain injury in adolescents. *Neurology* 2008; 70(12): 948–955.
- 53 Yuan W, Holland SK, Schmithorst VJ, Walz NC, Cecil KM, Jones BV, Karunanayaka P, Michaud L, Wade SL. Diffusion tensor MR imaging reveals persistent white matter alteration after traumatic brain injury experienced during early childhood. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28(10): 1919–1925.
- 54 Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, Rueckert D, Nichols TE, Mackay CE, Watkins KE, Ciccarelli O, Cader MZ, Matthews PM, Behrens TE. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006; 31(4): 1487–1505.
- 55 Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D. Cellular and molecular mechanisms of pain. *Cell* 2009; 139(2): 267–284.
- 56 Baliki MN, Petre B, Torbey S, Herrmann KM, Huang LJ, Schnitzer TJ, Fields HL, Apkarian AV. Corticostriatal functional connectivity predicts transition to chronic back pain. *Nat Neurosci* 2012; 15(8): 1117–1119.
- 57 Mansour AR, Baliki MN, Huang L, Torbey S, Herrmann KM, Schnitzer TJ, Apkarian AV. Brain white matter structural properties predict transition to chronic pain. *Pain* 2013; 154(10): 2160–2168.
- 58 Lipton RB, Fanning KM, Buse DC, Martin VT, Reed ML, Manack Adams A, Goadsby PJ. Identifying natural subgroups of migraine based on comorbidity and concomitant condition profiles: results of the chronic migraine epidemiology and outcomes (CaMEO) study. *Headache* 2018; 58(7): 933–947.
- 59 Planchuelo-Gomez A, Garcia-Azorin D, Guerrero AL, Aja-Fernandez S, Rodriguez M, de Luis-Garcia R. White matter changes in chronic and episodic migraine: a diffusion tensor imaging study. *J Headache Pain* 2020; 21(1): 1.
- 60 Ju H, Jones M, Mishra G. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. The prevalence and risk factors of dysmenorrhea. *Epidemiol Rev* 2014; 36: 104–113.
- 61 Dun WH, Yang J, Yang L, Ma SH, Guo CG, Zhang XN, Zhang HW, Liu HJ, Zhang M. Abnormal white matter integrity during pain-free periovulation is associated with pain intensity in primary dysmenorrhea. *Brain Imaging Behav* 2017; 11(4): 1061–1070.
- 62 Bach M, Laun FB, Leemans A, Tax CM, Biessels GJ, Stieltjes B, Maier-Hein KH. Methodological considerations on tract-based spatial statistics (TBSS). *Neuroimage* 2014; 100: 358–369.
- 63 Raffelt DA, Smith RE, Ridgway GR, Tournier JD, Vaughan DN, Rose S, Henderson R, Connelly A. Connectivity-based fixel enhancement: Whole-brain statistical analysis of diffusion MRI measures in the presence of crossing fibres. *Neuroimage* 2015; 117: 40–55.
- 64 Jeurissen B, Leemans A, Tournier JD, Jones DK, Sijbers J. Investigating the prevalence of complex fiber configurations in white matter tissue with diffusion magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapp* 2013; 34(11): 2747–2766.
- 65 Maxime C, Kevin W, David F, David M, Maxime D. Real-time multi-peak tractography for instantaneous connectivity display. *Front Neuroinform* 2014; 8: 59.
- 66 Raffelt DA, Tournier JD, Smith RE, Vaughan DN, Jackson G, Ridgway GR, Connelly A. Investigating white matter fibre density and morphology using fixel-based analysis. *Neuroimage* 2017; 144(Pt A): 58–73.
- 67 Hecke WV, Leemans A, Sage CA, Emsell L, Veraart J, Sijbers J, Sunaert S, Parizel PM. The effect of template selection on diffusion tensor voxel-based analysis results. *Neuroimage* 2011; 55(2): 566–573.
- 68 Raffelt D, Tournier JD, Crozier S, Connelly A, Salvado O. Reorientation of fiber orientation distributions using apodized point spread functions. *Magn Reson Med* 2012; 67(3): 844–855.
- 69 Raffelt D, Tournier JD, Fripp J, Crozier S, Connelly A, Salvado O. Symmetric diffeomorphic registration of fibre orientation distributions. *Neuroimage* 2011; 56(3): 1171–1180.
- 70 Mayer EA, Gupta A, Kilpatrick LA, Hong JY. Imaging brain mechanisms in chronic visceral pain. *Pain* 2015; 156 Suppl 1(0 1): S50–S63.
- 71 Szabo N, Kincses ZT, Pardutz A, Tajti J, Szok D, Tuka B, Kiraly A, Babos M, Voros E, Bomboi G, Orzi F, Vecsei L. White matter microstructural alterations in migraine: a diffusion-weighted MRI study. *Pain* 2012; 153(3): 651–656.
- 72 Yeatman JD, Dougherty RF, Myall NJ, Wandell BA, Feldman HM. Tract profiles of white matter properties: automating fiber-tract quantification. *PLoS One* 2012; 7(11): e49790.
- 73 Wakana S, Caprihan A, Panzenboeck MM, Fallon JH, Perry M, Gollub RL, Hua K, Zhang J, Jiang H, Dubey P, Blitz A, van Zijl P, Mori S. Reproducibility of quantitative tractography methods applied to cerebral white matter. *Neuroimage* 2007; 36(3): 630–644.
- 74 Hua K, Zhang J, Wakana S, Jiang H, Li X, Reich DS,

- Calabresi PA, Pekar JJ, van Zijl PC, Mori S. Tract probability maps in stereotaxic spaces: analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification. *Neuroimage* 2008; 39(1): 336–347.
- 75 Seo CH, Park CH, Jung MH, Baek S, Song J, Cha E, Ohn SH. Increased white matter diffusivity associated with phantom limb pain. *Korean J Pain* 2019; 32(4): 271–279.
- 76 Lieberman G, Shpaner M, Watts R, Andrews T, Filippi CG, Davis M, Naylor MR. White matter involvement in chronic musculoskeletal pain. *J Pain* 2014; 15(11): 1110–1119.
- 77 Qin ZX, He XW, Zhang JL, Xu S, Li GF, Su JJ, Shi YH, Ban SY, Hu Y, Liu YS, Zhuang MT, Zhao R, Shen XL, Li JQ, Liu JR, Du XX. Structural changes of cerebellum and brainstem in migraine without aura. *J Headache Pain* 2019; 20(1): 93.
- 78 Chen F, Chen F, Shang Z, Shui Y, Wu G, Liu C, Lin Z, Lin Y, Yu L, Kang D, Tao W, Li Y. White matter microstructure degenerates in patients with postherpetic neuralgia. *Neurosci Lett* 2017; 656: 152–157.
- 79 Liu JX, Liu HJ, Mu JY, Xu Q, Chen T, Dun WH, Yang J, Tian J, Hu L, Zhang M. Altered white matter microarchitecture in the cingulum bundle in women with primary dysmenorrhea: a tract-based analysis study. *Human Brain Mapp* 2017; 38(9): 4430–4443.
- 80 Van Hecke W, Sijbers J, D’Agostino E, Maes F, De Backer S, Vandervliet E, Parizel PM, Leemans A. On the construction of an inter-subject diffusion tensor magnetic resonance atlas of the healthy human brain. *Neuroimage* 2008; 43(1): 69–80.
- 81 Batchelor PG, Calamante F, Tournier JD, Atkinson D, Hill DL, Connelly A. Quantification of the shape of fiber tracts. *Magn Reson Med* 2006; 55(4): 894–903.
- 82 O’Donnell LJ, Westin CF, Golby AJ. Tract-based morphometry for white matter group analysis. *Neuroimage* 2009; 45(3): 832–844.
- 83 Liu JX, Ma SH, Mu JY, Chen T, Xu Q, Dun WH, Tian J, Zhang M. Integration of white matter network is associated with interindividual differences in psychologically mediated placebo response in migraine patients. *Human Brain Mapp* 2017; 38(10): 5250–5259.
- 84 Liu JX, Mu JY, Chen T, Zhang M, Tian J. White matter tract microstructure of the mPFC-amygdala predicts interindividual differences in placebo response related to treatment in migraine patients. *Human Brain Mapp* 2019; 40(1): 284–292.
- 85 Mu JY, Xu Q, Tian J, Liu JX. The effect of feature image on sensitivity of the statistical analysis in the pipeline of a tractography atlas-based analysis. *Sci Rep* 2017; 7(1): 12669.