

综述

脊髓磁共振成像技术：方法与应用

魏朝行^{1,2,#}, 王继源^{1,2,#}, 田广悦^{1,2}, 孔亚卓^{1,2,*}

¹中国科学院行为科学重点实验室(中国科学院心理研究所), 北京 100101; ²中国科学院大学心理系, 北京 100049

摘要: 脊髓磁共振成像是将磁共振成像应用于脊髓部分(主要是颈髓)的先进研究技术, 在人体感觉、运动等基础科学研究, 以及脊髓损伤、脊髓炎、慢性疼痛等疾病的临床应用中均已逐渐得到使用。脊髓磁共振成像的发展相比脑成像而言仍处于起步阶段, 这主要受限于目前的磁共振成像技术和数据分析方法。本文以认知神经科学和医学领域的基础研究为主, 聚焦于脊髓磁共振成像技术的方法与应用。首先介绍了常用多模态脊髓磁共振成像技术的成像原理、成像方法、测量指标及其应用现状, 具体包括脊髓定量磁共振成像(结构成像、弥散成像、波谱成像、髓磷脂水分分数成像、磁化转移成像和化学交换饱和转移成像等)和脊髓功能磁共振成像等; 其次从噪声控制、数据处理流程优化以及可重复性与可信度三个维度介绍了脊髓磁共振成像在数据分析上所面临的技术挑战以及应对策略; 最后对脊髓磁共振成像的应用现状和发展前景进行了总结与展望。

关键词: 脊髓磁共振成像; 定量磁共振成像; 脊髓功能磁共振成像; 脊髓病变

中图分类号: R445.2; R338.2+1; R744

Spinal cord magnetic resonance imaging: methods and applications

WEI Zhao-Xing^{1,2,#}, WANG Ji-Yuan^{1,2,#}, TIAN Guang-Yue^{1,2}, KONG Ya-Zhuo^{1,2,*}

¹CAS Key Laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100101, China; ²Department of Psychology, University of Chinese Academy of Sciences, Beijing 100049, China

Abstract: Spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) is an advanced imaging technique (mainly in the cervical cord) and has been gradually used in basic scientific research such as human sensation and motor function, and clinical applications such as spinal cord injury, myelitis, and chronic pain, *etc.* The development of spinal cord MRI is still at the early stage compared with brain MRI and limited by the current MRI technology and data analysis methods. This review focuses on the methods and applications of spinal cord MRI technology in the basic research fields of cognitive neuroscience and clinical application. Firstly, we will introduce the imaging principle, methods, measurement standards, and applications of most commonly used multimodal spinal cord MRI techniques, including quantitative spinal cord MRI (such as structural, diffusion, spectroscopy, myelin water, magnetization transfer, and chemical exchange saturation transfer imaging, *etc.*) and spinal functional MRI (fMRI). Secondly, we will discuss the technical challenges and possible solutions of spinal cord MRI data processing from the three dimensions of denoising, data processing pipeline optimization, and repeatability and reliability. Finally, we will discuss the application status and development prospects of spinal cord MRI.

Key words: spinal cord MRI; quantitative MRI; spinal fMRI; myelopathy

Received 2020-10-20 Accepted 2021-02-26

Research from the corresponding author's laboratory was supported by grants from the National Natural Science Foundation of China (No. 81871436, 82072010), the 13th Five-year Informatization Plan of the Chinese Academy of Sciences (No. XXH13506-306), and the Open Research Fund of the CAS Key Laboratory of Behavioral Science, Institute of Psychology.

[#]These authors contributed equally to this review.

*Corresponding author. Tel: +86-10-64864958; E-mail: kongyz@psych.ac.cn

磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 是神经科学领域针对中枢神经系统开展无创性研究的关键医学影像技术。目前临床上常规的结构 MRI 仅能够为疾病的诊断和进程进行宏观描述, 无法提供特异性的病理生理学信息, 预后价值有限^[1]。定量磁共振成像技术 (quantitative MRI, qMRI) 可以通过多种成像对比度非侵入性地获取诸如结构体积、灰质密度、白质纤维走向等生理解剖特征, 以及灌注、代谢等生理参数, 除应用于常规的临床诊断之外, 还可以为基础研究提供丰富的生物化学和生物物理信息; 功能磁共振成像技术 (functional MRI, fMRI) 则可以通过血氧水平依赖 (blood oxygen level dependent, BOLD) 信号间接反映静息状态和特定任务状态下中枢神经系统神经元的活动情况。近年来 fMRI 成像和分析技术得到了长足发展, 并广泛应用于人脑功能和认知的影像学研究中。

脊髓是中枢神经系统非常重要的组成部分, 承担着躯体感觉 (如本体感觉、触觉、疼痛和痒等) 和运动信息的传递、编码与加工。健康成年人脊髓的平均长度约为 45 cm, 最宽处位于颈髓, 约为 15 mm。脊髓部分的病变往往会对患者生活质量产生极大影响, 具有高度致残的风险, 常见疾病包括多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS)^[2]、脊髓损伤 (spinal cord injury, SCI)^[3]、脊髓炎 (myelitis)^[4]、肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS)^[5] 和视神经脊髓炎 (neuromyelitis optica, NMO) 等。

脊髓磁共振成像 (spinal MRI) 是将磁共振成像技术应用于脊柱部分的成像方法, 在 20 世纪 80 年代被提出并逐渐在临床上得到发展和推广^[6], 在神经科学领域主要针对脊髓的解剖结构、功能以及生物化学信息进行定量测量与分析。随着磁共振扫描仪硬件^[7,8] 和数据分析软件^[9,10] 的逐渐发展, 多模态、多参数的脊髓 MRI 开始得到应用和推广^[11]。目前常用的脊髓 MRI 方法包括结构成像、弥散成像和功能成像, 以及磁共振波谱成像、髓磷脂水分分数成像、磁化转移成像和化学交换饱和转移成像等^[12]。

目前临床上常用的磁共振场强是 1.5T 和 3T, 在少数科研机构或医院也会配备 7T 及以上场强的磁共振成像仪。一般而言, 随着场强增加, 图像信噪比、采集速度以及 BOLD 效应都会增强, 但是高场强下研究成本会大幅增加, 并且图像采集噪声及伪影也会相对增强。颈髓在脊髓所有分段中截面积最大, 目前 3T 场强下的常规磁共振平台 (如西门子、

GE、飞利浦等) 均已开发出头颈线圈, 可以针对颈部脊髓进行精确成像, 因此针对颈髓的临床和基础科学研究较多。脊髓 MRI 一方面可以为开展脊髓结构、功能研究提供非侵入性的研究技术, 另一方面还可以为脊髓疾病的发生、发展和预测控制提供更加具体和量化的生理指标, 对于基础研究和临床应用 (在本文中特指临床上的科研应用) 而言都具有非常重要的意义。本文针对 3T 场强下以人为对象的研究进展, 介绍常用颈部脊髓 MRI 技术的成像原理、成像方法及其在神经科学领域和临床转化中的应用现状; 随后从噪声控制、处理流程优化和可重复性与可信度的角度介绍了脊髓 MRI 数据处理方面的进展; 最后讨论了脊髓 MRI 的机遇和未来发展方向。

1 多模态脊髓MRI方法与应用

脊髓悬浮于脊柱椎管的脑脊液中^[13], 包括灰质和白质两部分。从横截面来看, 灰质位于中央, 呈蝴蝶型, 背侧的角为加工感觉信息的背角 (dorsal horn), 位于腹侧的角为负责传递运动信息的腹角 (ventral horn), 灰质中心区域为中央管, 白质则环绕于灰质周围^[14]。将定量 MRI 技术应用于脊髓时, 其复杂和困难程度相比脑成像会进一步增加, 但结构成像、弥散成像和功能成像均已在脊髓 (尤其是颈髓部分) 中得到应用 (图 1), 而且随着 MRI 硬件和数据分析软件技术的发展创新, 多种新型的成像和分析方法逐渐得到开发, 有力推进了脊髓 MRI 技术的发展。

1.1 结构成像

1.1.1 成像方法

结构成像具有较高的分辨率和图像对比度, 因此在临床诊断和科学研究中均具有重要的应用价值。结构成像是最常用而且比较成熟的脊髓 MRI 技术, 能对脊髓中的不同组织结构 (灰质、白质、脑脊液等) 进行清晰成像。根据图像对比度和成像方式的不同, 常用的脊髓结构成像主要包括 T1 加权结构像、T2 加权结构像和 T2* 加权结构像三种 (图 1A)。

目前, 基于各大平台的 T1 加权成像序列均可以获得高分辨率、高质量的三维解剖结构图像^[15], 包括基于西门子平台的磁化强度预备梯度回波序列 (magnetization prepared rapid acquisition gradient-echo sequences, MPRAGE)、基于 GE 平台的扰相梯

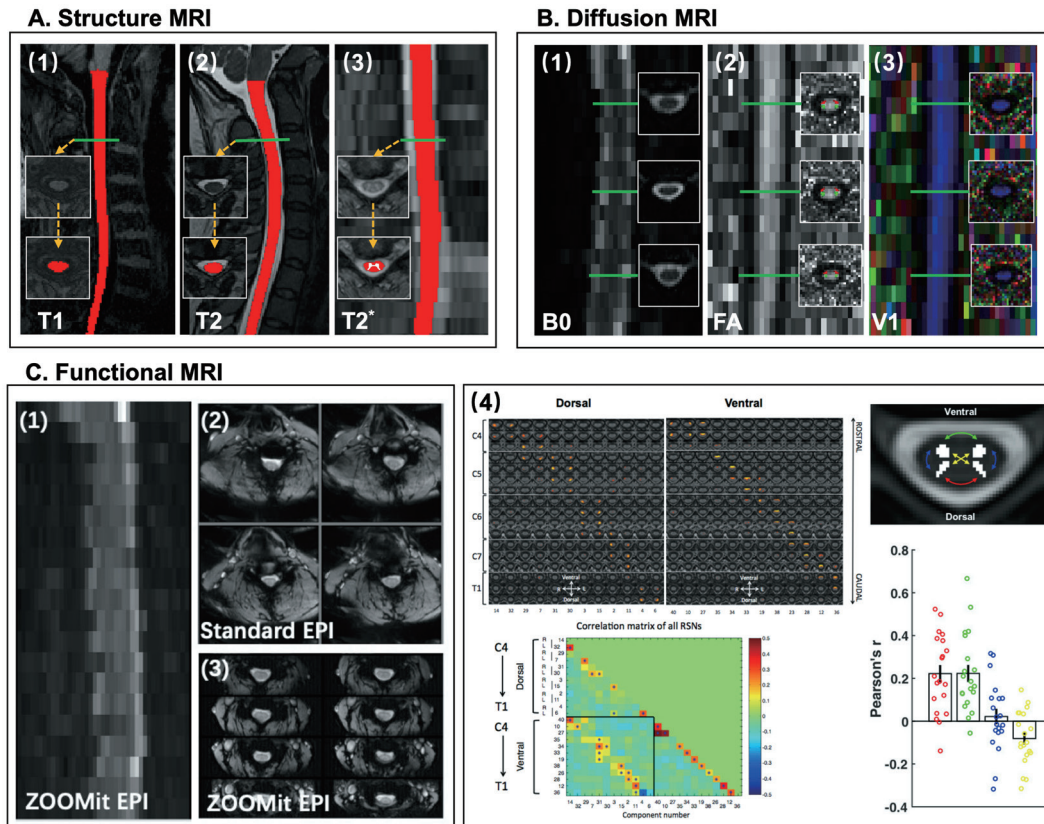


图 1. 多模态脊髓磁共振图像。A: 结构成像。(1) T1加权结构成像；(2) T2加权结构成像；(3) T2*加权结构成像。B: 弥散成像。(1) B0像；(2)各向异性分数(fractional anisotropy, FA)图；(3) V1图。C: 功能成像与功能网络。(1) ZOOMit平面回波成像(echo-planar imaging, EPI)矢状位图像；(2)标准EPI轴位图像；(3) ZOOMit EPI轴位图像；(4)脊髓中的静息态感觉和运动功能网络分布^[108, 109]。

Fig. 1. Multimodal spinal cord magnetic resonance imaging (MRI). A: Structure MRI. (1) T1 weighted image; (2) T2 weighted image; (3) T2* weighted image. B: Diffusion MRI. (1) B0 image. (2) Fractional anisotropy (FA) image. (3) V1 image. C: Functional MRI and functional network. (1) ZOOMit echo-planar imaging (EPI) sagittal image; (2) standard EPI axial image; (3) ZOOMit EPI axial image; (4) The distribution of resting-state sensory and motor function network of the spinal cord^[108, 109].

度回波序列 (spoiled gradient-recalled echo, SPGR) 以及基于飞利浦平台的涡轮场回波序列 (turbo field echo, TFE) 等。在针对脊髓时的常用成像参数范围: 重复时间 (repetition time, TR) 为 2 000~3 000 ms, 回波时间 (echo time, TE) 为 3~5 ms, 反转时间 (inversion time, TI) 为 750~900 ms, 分辨率 $0.5*0.5\sim 1*1\text{ mm}^2$, 层厚 0.5~1 mm, 通常采用矢状位扫描^[16-18]。

高分辨率、高对比度的三维 T2 加权结构图像在临床上常用于病变识别和检测, 可以通过基于西门子的可变翻转角快速自旋回波成像 (sampling perfection with application-optimized contrast using different flip angle evolutions, SPACE) 序列^[19]、基于 GE 平台的快速自旋回波脉冲序列 (fast spin-echo cube, FSE-Cube) 以及基于飞利浦平台的等体素快速自

旋回波采集序列 (volume isotropic turbo spin-echo acquisition, VISTA) 快速获取。在应用于脊髓时常用参数范围: TR 为 1 300~1 500ms, TE 为 100~120 ms, 分辨率为 $0.5*0.5\sim 1*1\text{ mm}^2$, 层厚为 0.5~1 mm, 常用矢状位扫描^[20-22]。

除此之外, 基于西门子磁共振平台的 T2* 对比度二维多回波合并 (multiple-echo data image combination, MEDIC) 成像序列, 基于 GE 平台的多回波扰相梯度回波序列 (multiple-echo recalled gradient echo, MERGE), 以及基于飞利浦平台的合并快速场回波 (merged fast field echo, M-FFE) 序列均能有效抑制脊髓血管搏动的伪影, 进而提高 T2* 图像的信噪比和对比度, 尤其对于脊髓灰、白质结构的呈现效果较好。

1.1.2 常用定量指标及应用

T1 加权、T2 加权和 T2* 加权结构成像在临床上常用于病灶识别和诊断, 在基础科研中可用于解剖结构定量分析, 相比仅将结构图像用于疾病诊断而言, 量化的脊髓结构指标可以进行重复测量和比较, 便于检测结构指标随时间的变化情况, 可以为脊髓相关疾病的病程发展提供更直接和精确的评估。结构成像还可以用于 fMRI 和弥散张量成像 (diffusion-tensor imaging, DTI) 等其他模态成像数据分析过程中的图像配准。在通常情况下, 其他模态成像技术相比于结构成像的分辨率较低, 借助结构成像进行配准可以进行更精确的灰、白质分割和特定区域相关指标提取。

横截面积 (cross sectional area, CSA) 是目前脊髓结构最常用的形态学量化指标, 通过测量脊髓的 CSA 可以获得脊髓萎缩和轴突损失的相关信息, 目前已经广泛应用于伴有脊髓萎缩的相关疾病的评估当中。一项针对青少年的脊髓 CSA 评估研究显示, 与颅内体积相比, 脊髓 CSA 随着年龄增长的变化更大^[23]。在一项 NMO 疾病相关研究中, 研究人员发现 NMO 患者的脊髓 CSA 显著低于健康对照, 并且萎缩程度和临床指标存在关联^[24]。ALS 的相关研究中也发现患者的 CSA 会随病程发展而呈现降低趋势^[25]。此外, 一项纵向研究对 MS 患者的脊髓 CSA 进行了追踪测量, 发现患者的脊髓 CSA 会随时间逐渐降低, 并与残疾程度高度相关^[26], 而且不同类型的 MS 患者之间的脊髓平均 CSA 也存在差异^[27]。

Prados 等人提出可以将广义边界位移积分 (generalised boundary shift integral, GBSI) 作为脊髓萎缩的评估指标, 并认为在随病程发展的脊髓萎缩水平评估方面, GBSI 比 CSA 更加稳定和准确^[28], 且具有较高的可重复性和较小的测量变异性^[29], 但目前其他团队针对 GBSI 用于脊髓萎缩评估的验证性应用较少, 其可信度和有效性仍有待进一步检验。除此之外, 脊髓中也可以开展基于体素的形态测量 (voxel-based morphometry, VBM), 例如 Valsasina 等人发现, 与对照组相比, 复发缓解型 MS 患者后索出现局部萎缩, 相反, 继发型 MS 患者则表现出广泛的脊髓萎缩模式, 并且主要集中于脊髓的后侧和外侧^[30]。

1.2 弥散成像

1.2.1 成像方法

DTI 和弥散加权成像 (diffusion-weighted imaging,

DWI) 在临床上应用较为广泛^[31]。在脊髓相关临床研究中, 脊髓弥散成像也是相对常见的成像技术, 单次激发平面回波成像 (single-shot echo planar imaging, ss-EPI) 序列在脊髓弥散成像中最常使用。该序列图像采集时间短, 可以减少运动对图像质量的影响, 并且可以通过更长的 TE 获得较高的分辨率, 但是由于沿相位编码方向的带宽较窄, 容易出现磁化不均, 而且 ss-EPI 对涡流较为敏感, 图像失真会随着分辨率的升高而增加^[32]。为弥补这些缺点, 通常可以在图像采集阶段选取合适的 B0 图像 [图 1B(1)], 对 DTI 进行涡流校正以提升图像质量。同样, 减小相位编码方向的视野 (reduced field-of-view, rFOV) 也可以相应地减少图像失真, 因此各大磁共振平台均开发了针对较小组织 (病灶、脊髓等) 的小视野成像方法, 如西门子平台的 ZOOMit 技术、飞利浦平台的 ZOOM 以及 GE 平台的 FOCUS 技术等。但是当成像 FOV 小于物体时图像会出现卷褶伪影, 研究人员常采用二维射频 (two dimensional radio frequency, 2DRF) 激发^[33]、局部放大斜位多层面 (zonally magnified oblique multi-slice, ZOOM) EPI^[34]、外部饱和带抑制 (outer volume suppression, OVS)^[35] 等方法来提升成像质量。一项研究比较了飞利浦和西门子公司平台 rFOV 与常规 OVS 方式获取的 DTI 图像质量^[36], 结果发现 rFOV 序列获取的图像相比仅使用 OVS 方法失真更少, 且在相同扫描平台的不同扫描机器获取的图像参数标准差更小, 可重复性更高, 因此开展多中心的脊髓弥散成像研究时, 更推荐选用减小视野的成像方法。

生理噪声也会对弥散成像质量产生影响, 研究人员发现脊髓 DWI 和 DTI 图像中的信号突降可能是由于非刚性的压缩、拉伸或者体素内的不连贯运动引起的。心电门控是弥散成像常用的生理噪声控制方式, 通过应用心电门控技术进行图像修正, 可以适当改善血管搏动引起的弥散张量特性的变化, 并且不会影响纤维束的体积^[37], 但是可能会延长图像采集时间, 降低信噪比^[38]。此外 RESTORE 是常用的追溯性伪影控制方法之一, 通过鲁棒性的拟合方式控制信号变异^[39], 从而降低生理噪声对 DTI 图像的影响^[40]。

脊髓 DTI 一般采用矢状位或轴位扫描, 常规参数设置时, TR 通常取 4 500~8 000 ms, TE 取 50~110 ms; 进行体素分辨率设置时, 多数研究采用较小的平面分辨率 (如 $0.8 \times 0.8 \sim 1 \times 1 \text{ mm}^2$) 与相对较大

层厚 (3~6 mm) 结合的方式^[41], 也有部分研究采用各向平均的体素分辨率 (例如 $1*1*1 \text{ mm}^3$); b 值对 DTI 图像质量而言非常重要, 常规大脑 DTI 一般设置 b 值为 $1\ 500\sim 2\ 000 \text{ s/mm}^2$, 针对脊髓进行成像时, 研究者们认为最佳 b 值约为 $500\sim 900 \text{ s/mm}^2$ ^[42]; 除此之外, 梯度场方向越多, 图像信噪比就越高, 相应的扫描时间就会延长, 因此需要针对扫描时长对梯度场方向进行折衷设置。一般建议至少设置 20 个非共线性方向的弥散敏感梯度数^[43], 但也有研究者指出由于脊髓存在轴对称性特征, 可以适当减少梯度方向数量^[44]。

1.2.2 常用定量指标及应用

DTI 和 DWI 图像可以用于创建三维可视化的白质纤维束, 这种方法称为纤维追踪 (fiber tracking) 或纤维束成像 (tractography)^[45]。评估纤维走向的算法分为概率性 (probabilistic) 和确定性 (deterministic) 两种, 目前在脊髓中较为常用的是确定性追踪方法, 需要确定目标白质的位置和起始点, 而概率性纤维束追踪在脊髓中的应用相对少见。

脊髓微观结构 (尤其是白质部分) 中的水分子位移呈高度各向异性, 因此弥散成像可以获取脊髓白质部分的量化指标^[46]。弥散成像常用的量化指标包括表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC), 轴向弥散率 (axial diffusivity, AD)、径向弥散率 (radial diffusivity, RD)、各向异性分数 (fractional anisotropy, FA)、平均弥散率 (mean diffusivity, MD)、各向异性模式 (model of anisotropy, MO) 以及纤维密度 (fiber density, FD) 等。这些量化指标对脊髓微结构完整性、脱髓鞘、轴突变性和炎症反应等都很敏感。脊髓工具包 (Spinal Cord Toolbox, SCT) 内置的白质模板可以实现纤维束的自动标记, 图 1B(2) 以 FA 值为例, 展示了 SCT 在不同节段水平上对于脊髓丘脑束 (红) 和皮质脊髓束 (绿) 的标记效果, 图 1B(3) 展示了主特征向量 (eigenvector 1, V1) 图, 其中蓝色代表上下方向, 红色代表左右方向, 绿色代表前后方向。

脊髓弥散成像已广泛用于临床研究中。有研究显示, MS 患者存在颈髓 FA 值降低的现象, 而且颈髓平均 FA 值与残疾程度存在显著相关性^[47]。FA 值对脊髓损伤的病理变化更敏感, 受损后脊髓狭窄节段的 FA 值相比非狭窄节段显著降低, 但这一差异却无法通过 T2 加权图像获取^[48]。而且, 脊髓空洞症患者脊髓丘脑束的 FA 值与疾病的临床及电生

理指标高度相关^[49]。最近的一项研究显示, 脊髓丘脑束 FA 值还可以预测脱髓鞘疾病的神经病理性疼痛强度^[50]。有动物研究表明, AD 对轴突变性更具特异性, RD 对脱髓鞘更具特异性, 而且 AD 和 RD 之间可能还存在交互作用^[51], 因此, 在实际应用中, 由 DTI 得出的脱髓鞘或者轴突变性的结果应该与实际临床指标对应验证。已有研究指出, 相比颈髓上部, 中下部颈髓的 FA 值较高^[34], 但也有研究者认为颈髓上部 (C2~C3) 的 FA 值比颈髓下部 (C4~C7) 更高^[52], 因此在进行 DTI 量化指标对比时, 应该确定具体的比较范围, 大范围的比较可能会影响结果的准确性和可信度。

1.3 其他定量MRI方法

1.3.1 磁共振波谱成像(MR spectroscopy, MRS)

MRS 也是一种临床上常用的成像方法, 可以通过量化感兴趣区域的代谢和生物化学状态^[53], 提供病理和生理状态的生物标记物, 具有传统成像方法无法代替的独特优势。脊髓 MRS 成像已在 1.5T 和 3T 磁场下用于量化颈髓中的代谢物浓度^[54], 其中最常使用的定量指标是 N-乙酰天冬氨酸 (N-acetyl-aspartate, NAA)^[55]、谷氨酸 (glutamate, Glu)、谷氨酰胺^[56] 以及肌醇^[57] 等。虽然目前这些化学物质的代谢和神经化学功能仍然存在一定争议, 但普遍认为能够体现神经元的健康性和完整性。

为了提升信噪比和降低运动伪影, 在脊髓 MRS 图像采集时通常需要添加复杂的匀场步骤以及心电图门控, 这些图像优化方式的引入会加长图像采集时间, 也会使代谢物的谱线变宽, 振幅降低, 增加信号检测的难度^[12]。健康人代谢物的浓度和比率也存在个体差异, 这在一定程度也反映了噪声对于 MRS 的干扰^[58]。

目前已有脊髓 MRS 研究显示, 颈髓复发型 MS 患者的 NAA 浓度相比健康对照显著降低^[59], 而且脊髓中的 NAA 浓度也会随着患者临床指征的改善而部分升高^[60]。但由于脊髓 MRI 固有的技术挑战, 如结构狭长、磁场不均以及生理运动等, 使得脊髓 MRS 所获得的代谢物信号通常较弱, 因此需要通过精心选择感兴趣区的体素位置, 采用更优化的数据采集方案来提高脊髓 MRS 的信效度。

1.3.2 髓磷脂水分分数(myelin water fraction, MWF) 成像

MWF 成像基于 T1 和 T2 弛豫时间来研究对 MRI 信号有贡献的组织环境, 从而获得细胞水平的组

织变化信息。MWF 代表与髓鞘结合的组织水的比例^[61], 是中枢神经系统组织中髓鞘形成的有效标志物, 在正常情况下, 脊髓的 MWF 会随年龄的增长而逐渐降低^[62,63]。

脊髓 MWF 成像在使用和推广中也面临诸多技术挑战。首先, 脊髓中髓磷脂信号的检测比较困难, 脊髓成像固有的生理运动伪影和磁场不均性问题会影响图像质量; 其次, 人们对健康群体中脊髓髓磷脂的特征仍不清楚, 对于相关研究结果的解释需要更加谨慎^[64]; 最后, 当下针对脊髓的 MWF 成像研究还是探索性的, 仍需进一步完善图像采集方法, 例如缩短成像时长等。

由于 MWF 成像可以提供有关组织髓鞘形成状态的特定信息, 因此该技术比较适用于 MS 等存在脊髓病变的疾病研究, 已有研究发现 MS 患者颈髓的 MWF 相比健康对照显著降低^[63], 另一项对 MS 患者进行为期两年的脊髓 MWF 成像纵向研究显示, 原发性 MS 患者的 MWF 每年下降约 5%^[65]。

1.3.3 磁化转移成像(magnetization transfer imaging, MTI)

MTI 是一种选择性的组织信号抑制成像技术, 可以间接探测组织内部存在的大分子相关的质子变化程度。磁化转移现象可以通过偶极子(dipole)之间的相互作用或直接的化学交换产生^[66], 目前最常用的量化指标是磁化转移比率(magnetization transfer ratio, MTR)^[67]。

已有脊髓 MTI 研究显示, MS 患者的脊髓 MTR 相比健康对照降低, 而且进行型 MS 在病程发展的整个阶段中脊髓 MTR 最低^[70]。MS 患者颈髓的 MTR 与临床指标的相关性高于常规成像方式^[68], 还可以准确区分病灶较少 MS 患者的高、低残疾水平^[71], 而且复发缓解型 MS 患者颈髓灰质的 MTR 降低与残疾量表(expanded disability status scale, EDSS)的评分相关^[72]。但是 MS 患者的脊髓 MTR 仅与大脑 MTR 存在中等程度的相关性, 说明该疾病在大脑和脊髓中的病理机制可能存在差异^[73]。

MTR 可以提供有关脊髓结构完整性和髓鞘完整性的信息, 可用作脱髓鞘和轴突损伤的间接标记物, 但将 MTI 应用于脊髓时会受到较多限制, 除与其他模态脊髓 MRI 共有的难题之外, 最主要的问题是在连续采集两组图像的过程中, 被试的运动会导致 MT0 和 MT1 图像出现错位, 影响脊髓 MTR 指标的准确性, 而且两次图像采集之间的位置差异^[74]

很难校正, 所以成像过程中保持患者头颈的稳定对于 MTI 来说至关重要^[69]。因此, MTI 通常在亟需用此方法进行病理评估的疾病中应用(如 NMO 和 MS^[75]等), 其余情况下较少使用。

1.3.4 化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer, CEST)成像

CEST 成像基于磁化转移成像和化学交换理论发展而来, CEST 是分子水平的 MRI 技术^[76], 其成像靶点通常是一些小分子化合物和游离性蛋白, 与磁化转移成像相比更具有分子特异性, 而且成像灵敏度更高^[77]。呼吸引起的磁场扰动会对脊髓 CEST 成像质量产生非常大的影响, 而产生 CEST 对比度需要在频谱上进行精确的射频发射, CEST 量化的准确性非常依赖于一致的基线信号, 因此, 选用合适的方法来纠正和控制脊髓 CEST 图像采集过程中的呼吸效应, 对于脊髓 CEST 成像质量的提升非常重要^[78]。

目前 CEST 成像已经应用于脊髓相关研究中, 例如, Glu 是大脑和脊髓中含量最丰富的兴奋性神经递质, 但常规场强(1.5T 和 3T)下获取的图像很难测量脊髓灰白质中 Glu 浓度的差异。有研究者在 7T 超高场强下发现脊髓中的 Glu CEST 非对称曲线指标(GluCESTasym)主要来自 Glu, 而且健康志愿者脊髓灰质中该指标显著高于白质^[79]。此外, 氨基质子转移(amide proton transfer, APT)的 CEST 可以间接检测与蛋白质和肽相关的氨基质子, 从而可能提供更多的病理学特异性, 目前该方法已应用于 MS 疾病的研究中^[78]。基于其成像特性和优点, 脊髓 CEST 成像在肿瘤识别和代谢性信息检测中具有很高的应用价值和发展潜力。

1.4 功能成像

1.4.1 成像方法

脊髓是大脑与躯体之间最主要的感觉和运动信号接口, 通过研究脊髓灰质部分的功能特性可以了解感觉、运动信号在中枢神经系统中输入和输出的完整机制。基于这一需求, 脊髓功能成像逐渐在基础研究领域得到探索和应用。fMRI 技术最早出现在脑功能研究中^[80], 因其具有无创性、空间分辨率高等优点, 在基础和临床研究中均得到了广泛的推广使用。常用的功能成像方法包括静息态 fMRI 和任务态 fMRI 两种。脊髓 fMRI 的技术挑战主要体现在两方面, 一方面是针对脊髓特殊的生理结构进行图像采集, 另一方面是脊髓 fMRI 的图像分析。

fMRI 技术在大脑中的应用已经相对成熟, 但脊髓 fMRI 在图像采集和数据分析方法上都要做出适当调整。

脊髓的结构形态相比大脑而言横截面狭小且细长, 因此功能成像时一般采用长方体体素的 2D 成像模式, 通过设置较高的平面分辨率 ($1\sim 2\text{ mm}^2$) 和相对较厚 ($3\sim 6\text{ mm}$) 的层厚, 运用轴位逐层成像的方式对脊髓进行图像采集。由于横截面水平上相比纵向维度存在更丰富的解剖细节, 运用这种成像方式可以获取更精细的图像信息。成像时 TE 通常设置为 $25\sim 35\text{ ms}$, TR 根据扫描范围和层数一般在 3 s 以内, 可以通过左右 (R-L) 方向的相位编码来减少心脏、肺和咽喉运动引起的前后 (A-P) 方向伪影。由于有效线圈的覆盖效率和穿透深度较低, 与大脑相比, 脊髓功能成像的信噪比较低^[81], 同时较高的平面分辨率也会进一步降低图像信噪比。此外, 随着扫描层数增多, 相对应的图像扫描时间也会增长, 因此在序列参数设置时, 需要针对研究目的对分辨率、扫描时长和信噪比等进行折衷。缩小视场成像技术^[82]和多频段同步激发 (multiband) 加速成像技术^[83]为脊髓磁共振成像的参数设置提供了更多选择空间。

脊髓周边组织 (如骨骼、软骨、空气等) 的磁化率差异很大, 这种磁场的不均匀性会导致功能图像出现较为明显的形变和信号丢失, 因此在进行扫描前往往要针对图像进行匀场优化, 提高静磁场均匀性, 但是这种针对完整图像的平滑匀场不能完全抵消局部的场不均匀性, 软骨节等组织的存在仍然会对图像信号产生很大影响。研究者们已经针对优化脊髓磁场不均匀性问题进行了多次尝试, 通过改进线圈设计提高并行成像性能和灵敏度^[84], 采用新型的匀场硬件^[85]和软件^[86]来补偿脊髓部分 B0 场的静态和动态变化, 例如分层磁化系数成像 (slice wise z-shim) 技术^[87]、动态逐层匀场 (dynamic per slice shimming)^[88]等均可以有效提升场均匀性, 改善图像质量。

脊柱在空间上与心脏、肺以及其他内脏器官紧密接触, 因此在功能成像过程中脊髓会受心跳、呼吸和脑脊液流动等自然生理节律的影响而不断移动。研究表明, 脑脊液流动的强度随着与头部距离的增大而减小^[89], 所以在当前研究最常关注的颈髓部分中脑脊液流动对图像质量的影响最大。生理运动会引起图像测量指标出现偏差^[90], 并产生运动伪影^[91], 借助外部装置 (如呼吸心跳门控装置^[92]或

生理记录仪) 记录心跳和呼吸的周期性信号^[93], 可以在一定程度上通过后期的数据分析减少甚至消除周期性生理运动对图像的干扰。此外, 头动和吞咽等受试者自身运动也会在图像上产生运动伪影, 针对这一问题, 可以通过在图像扫描时添加饱和和带^[94]的方式来掩蔽咽喉和胸腔壁运动对图像产生的影响, 还可以通过使用柔软颈托固定颈部^[95]的方式减少颈部的运动。

1.4.2 常用测量指标及应用

目前, 脊髓功能成像主要应用于基础研究, 在临床诊断中较少使用。早在 1996 年, Yoshizawa 等人开始使用任务态脊髓 fMRI 技术探究脊髓中运动任务导致的 BOLD 响应和变化^[96], 成功在健康被试脊髓中采集到了与任务刺激对应的 BOLD 信号, 这是梯度回波序列在脊髓功能成像领域的首次尝试。相比脑功能成像而言, 脊髓功能成像仍处于起步阶段, 目前以人类为被试的脊髓功能成像研究报道有 100 多篇, 以动物为对象的研究报道有 50 多篇^[93]。与脑功能成像类似, 脊髓静息态 fMRI 主要关注的定量指标包括功能连接 (functional connectivity, FC)^[97]、低频振幅 (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)^[98]以及独立成分 (independent component, IC)^[99]等, 用于探究脊髓静息状态下的生理特征以及疾病或特定状态引起的功能特征变化。脊髓任务态 fMRI 研究多围绕着感觉、运动两大主题开展^[100], 通过借助巧妙的实验设计诱发 BOLD 响应。目前常用的统计建模方法除一般线性模型 (general linear model, GLM)^[101]之外, 还有基于机器学习的多体素模式分析 (multivoxel pattern analysis, MVPA)^[95]等, 其余应用于脑任务态数据的统计分析方法在脊髓中的应用仍较少, 值得进一步探索和尝试。此外, 脑与脊髓同步功能成像技术具有非常巨大的应用前景, 虽然在成像序列和数据分析方面仍处于起步和探索阶段, 但是其作用和效果已经通过多项研究得到了证明^[102-104], 值得未来进行更加深入的探索和研究。

1.4.2.1 静息态功能连接和网络

静息态 fMRI 可以提供关于大脑皮层网络的丰富信息, 目前这一方法已经逐渐应用于脊髓和脑干。脊髓在静息状态下所表现出来的有组织和规律性的变化也许可以反映出躯体感觉和运动网络的某些特征^[105], 目前国内和国际上均已开展脊髓静息态相关的研究。

早期研究显示, 脊髓节段内部和节段之间存在由中间神经元构成的结构连接^[106], 同样, 脊髓内部也存在与解剖结构相对应的功能连接。例如, Barry 等已经在 7T 场强下发现静息状态下, 脊髓灰质双侧背角与腹角之间的低频 BOLD 信号存在较强的体素水平功能连接^[107]。随后 Kong 等人在应用较为普遍的 3T 场强下验证了脊髓灰质的功能连接规律^[108], 并针对其鲁棒性进行了检验。除功能连接之外, Kong 等人运用独立成分分析 (independent component analysis, ICA) 方法在脊髓中首次证明了符合生理特性分布的静息态功能网络的存在^[109], 并进一步证实脊髓功能网络均为节段内分布, 腹侧运动网络为双侧分布, 而背侧感觉网络仅为单侧分布。近期的一项研究则采用动态连通性方法证明了脊髓中还存在动态的功能网络^[110], 并进一步提出了可以用于表征脊髓功能环路的脊髓驱动共同激活模式 (spinal innovation-driven co-activation patterns, SpiCiCAP) 框架。

9.4T 超高磁场下的脊髓 fMRI 具有更高的空间分辨率, 能够更精确地展示脊髓内部的功能特性, 但较难开展以人为被试的研究。目前已经有研究借助动物超高磁场成像探索了非人灵长类动物^[111] 和小鼠^[112] 的颈髓内静息态功能连接特性, 除验证了左右背角和腹角之间存在较强的功能连接之外, 还发现同侧的腹背角之间存在较弱的功能连接, 而且相比功能连接而言, 双侧的感觉 - 运动网络仅具有中等的鲁棒性。

虽然目前脊髓静息态 fMRI 主要应用于基础研究, 但是在脊髓损伤、MS、肌纤维痛等脊髓相关疾病的临床应用方面具有很大应用潜力。例如, 有研究利用猴子制造的脊髓损伤模型, 发现功能连接的显著降低只在损伤位置之下的节段出现^[113]; Conrad 等对 MS 患者的脊髓静息态功能连接评估后发现, 复发缓解型 MS 患者的感觉、运动功能网络是完整的, 但脊髓灰质腹侧区域之间的功能连接更强, 而且病灶位置与功能连接的局部异常存在一定的关联性^[114]; 相比健康对照, 肌纤维痛患者的颈髓 ALFF 值在腹角更高, 但背角的 ALFF 值更低^[98]。这些研究证明脊髓静息态 fMRI 在脊髓功能研究以及临床诊断、病程追踪和疗效评估等方面存在巨大的应用价值。

1.4.2.2 感觉与运动激活特征

脊髓是中枢神经系统的重要组成部分, 主要负

责躯体感觉和运动信号在大脑和外周神经系统以及肌肉组织等区域的信号加工和传递^[115], 在这一过程中, 脊髓的每一个节段都对应传递来自身体不同皮节的信息^[116]。躯体感觉是脊髓任务态功能成像的一大研究主题, 包括但不限于温度刺激 (冷、热)、疼痛刺激、触觉刺激、痒觉刺激以及震动刺激等, 这些研究多关注于验证感觉刺激导致脊髓激活的节段与神经解剖图谱中皮节分布的一致性, 以及脊髓激活区域的空间分布特征。

以人为研究对象的早期研究关注于手和前臂不同皮节位置中冷刺激对脊髓节段的激活情况, 结果发现皮节的神经解剖分布与脊髓激活区域的分布一致, 例如刺激位于 C8 皮节的小指时, 脊髓激活分布在 C7 和 C8 节段^[117]; 而热刺激研究结果显示, 被激活的脊髓区域主要位于双侧背角顶部、刺激同侧的中心灰质以及中心位置的局部运动区^[100]; Stroman 等曾尝试对四个皮节区域分别施加热刺激, 结果发现每处皮节所对应的脊髓节段都存在连续的激活信号, 而且施加在双侧的刺激具有对称性的激活^[118]。

Backes 等人在 2001 年首次利用脊髓 fMRI 技术开展以人为被试的电刺激感觉研究, 在矢状位采集的颈髓下部发现了显著的单侧激活^[119], 但在近期的一些激光刺激研究中发现脊髓的激活是双侧的^[120]。Weber 等人采用 ZOOMit 成像方式比较温度刺激和疼痛性热刺激导致的脊髓 BOLD 信号变化, 结果发现无论在个体水平还是组织水平上, 激活都更多位于脊髓背角, 而且分布较为广泛和分散, 疼痛性热刺激获取的激活水平要比温度刺激强烈^[121]。在以动物为对象的研究中, Piche 等人对大鼠施加伤害性刺激^[122], 同时记录了脊髓的局部场电位和脊髓血流, 发现梯度强度的刺激会导致场电位和脊髓血流成比例的协同变化, 并且与平均动脉压变化相一致。在脊髓横切之后平均动脉压几乎不变, 但是局部场电位和血流的协同变化仍然存在, 这表明即使平均动脉压发生较大波动, 脊髓血液动力学变化仍然能反映神经元的活动, 这为脊髓 fMRI 的有效性以及在脊髓病患中的应用提供了有力的支持^[122]。

研究表明, 在躯体单侧施加机械触压觉刺激会引起同侧背角和脑干的激活增加^[123], Wu 等人记录了猴子脊髓中的触觉刺激诱发电位、自发放电活动以及局部场电位等指标, 发现在空间分布维度, 刺激引起的 BOLD 信号和电生理信号都位于刺激同侧

的背角中：在时间分布维度，刺激诱发 BOLD 信号与局部场电位和自发放电信号变化趋势一致，这与大脑中的分布特征相同^[124]。近期 Weber 与同事开展了以人为被试的触觉刺激诱发脊髓活动的空间分布特征研究^[125]，通过刺激双侧 C5 和 C7 皮节获取相应的脊髓激活，结果发现触觉刺激导致的激活在脊髓腹角和背角均有分布，并且分散在 C5、C6 和 C7 三个脊髓节段上，这与研究假设和先前的研究结果存在一定的不一致，但仍能够为脊髓感觉功能的标准化测量提供一定的借鉴和参考。

首个脊髓任务态功能成像研究就曾关注手部张合时的运动相关激活，并且在刺激同侧的脊髓中部和腹部灰质中均发现了 BOLD 信号波动^[96]，随后研究者们开始探究手指和手腕运动任务执行过程中颈髓的激活特征，包括针对手指运动任务^[126]、手指敲击任务^[127]以及手腕屈曲任务^[128]等。Kinany 等人分别记录了三种不同上肢运动任务（腕部伸展、腕部内收和手指外展）中的肌电图和脊髓 fMRI 图像，发现脊髓 fMRI 信号可以重新解码出与肌电记录一致的三种不同运动模式：腕部伸展引起的激活相对分散，主要分布在 C5~C7 节段，腕部内收主要集中在 C7 和 C8，手指外展动作的峰值更集中在 C8 节段上，而且根据激活图像使用特征分类器能够成功分离三种动作^[95]，这一研究进一步证明了脊髓任务态 fMRI 的效度，也为动作任务的选取提供了证据支持。

目前脊髓 fMRI 也被应用到脊髓相关病变的感觉和运动激活特征的评估中。几项早期研究已经利用脊髓 fMRI 技术探究 MS 患者施加触觉和本体感觉刺激时颈髓的激活情况，结果显示相比健康对照组，MS 患者的颈髓激活更强，并且双侧分布更加明显^[72, 129, 130]。Cadotte 等人对 SCI 患者损伤节段以上、以下部位对应皮节进行热刺激，发现 SCI 患者损伤节段以上脊髓 fMRI 信号和健康对照类似，但损伤节段以下的 fMRI 信号弥散范围更大，并且脊髓损伤程度越重，差别越大^[131]，这一结果说明脊髓 fMRI 信号的变化一定程度上可以反映 SCI 患者的损伤程度。另一项任务态脊髓功能成像研究则发现执行腿部主动和被动运动任务时，脊髓损伤节段以下的激活区域存在差异^[132]。

1.4.2.3 脑、脑干与脊髓的功能交互

脊髓可以在大脑与躯体之间双向传递感觉、运动和其他自主功能相关神经信号，为了阐明中枢神

经系统在感觉和运动加工中的特性，许多研究者开始利用 MRI 技术关注脑、脑干与脊髓的功能交互。有研究发现，不仅在脊髓内部存在结构连接和功能连接，脊髓和脑干之间也存在丰富的结构连接^[133]和功能连接^[134]，这说明脊髓和脑干之间或许也存在脑网络和脊髓网络类似的稳定功能网络，而且这一功能网络可能会受到个体唤醒水平、注意力水平和预期等心理因素的影响和调节^[135]。近期一项研究发现脑与颈髓在静息状态下的活动状态也存在密切相关性，而且这些功能网络遵循解剖原理，存在脊髓单侧与大脑半球的反向对应关系，以及感觉和运动功能通路的分离^[104]。

有部分研究曾同时关注脊髓和大脑在伤害性信息加工中的响应和变化。例如，一项关于音乐调节伤害性热刺激诱发疼痛的研究中^[136]，研究者分别独立采集了大脑和脊髓的 fMRI 图像，比较了伴随愉悦音乐的情境与无音乐伴随情境下伤害性热刺激诱发大脑皮层、脑干和脊髓的激活情况，结果发现音乐情境下背外侧前额皮层、中脑导水管周围灰质 (periaqueductal gray, PAG)、延髓腹内侧区以及脊髓灰质背角的激活显著下降；另一项研究则试图验证在伤害性热刺激下，脑干与脊髓的客观表征与主观疼痛等级评价之间的关系^[137]。但这种成像方式无法在时间维度上同时探究脑和脊髓对于伤害性刺激的响应与变化，脑与脊髓同步 fMRI 技术的开发为这一研究问题的解决提供了方法上的支持。

2010 年，Cohen-Adad 等人首次应用脑和脊髓同步功能成像技术针对高碳酸血症开展任务态研究^[138]，发现感兴趣区内脊髓中信号变化的生理噪声贡献要大于大脑，提出需要使用高度平行的线圈阵列和更优化的生理噪声模型来提高脊髓 MRI 的灵敏度。随后研究者们提出了一种新的同步成像方法，该方法针对脑和颈髓进行了不同的参数设置（如视野、平面分辨率、层厚以及信号接收器带宽等），此外接收线圈只针对可能贡献信号的区域进行采集，并且接受频率和线性匀场均会进行动态更新以适应脑和脊髓的体积差异^[139]。随后，基于这一研究序列的脑与脊髓同步功能成像技术逐渐开始被应用于感觉、运动相关的任务态研究中。一项利用脑与脊髓同步成像技术进行的运动序列学习研究^[140]显示，在新的手指运动序列学习的早期阶段，初级躯体感觉皮层 (primary somatosensory cortex, S1) 和小脑前部、脊髓之间存在动态调节的功能交互作用；

一项疼痛相关研究也应用该方法, 并发现脊髓与 PAG 的功能耦合强度可以预测个体的主观疼痛等级^[141]; 还有研究探究脑与脊髓在反安慰剂诱导痛觉敏化过程中的交互作用^[103], 结果发现喙侧前扣带回 (rostral anterior cingulate cortex, rACC)-PAG- 脊髓轴在疼痛调控过程中与疼痛下行调节通路存在灵活的交互机制, 这一结论为反安慰剂的作用原理提供了有力的证据。2019 年有一项研究对 Finsterbusch 等人的脑脊同步成像序列^[139]进行了改进, 提出了一种对大脑和脊髓进行逐层动态匀场的成像方法^[88], 该方法获取的高质量 T2* 图像成功观察到了握拳运动任务中运动皮层、小脑以及脊髓 C6~T1 节段的激活。

2 多模态脊髓MRI数据分析

数据分析是脊髓 MRI 应用过程中面临的另一项重大挑战。尽管目前已有多个针对脑图像数据分析的软件包得到了推广使用, 但是现有的脑图像分析软件和分析方法并不能直接应用于脊髓部分的数据处理。例如, 失真校正和匀场校正的方法需要经过复杂的调整才能将其应用于脊髓图像数据中; 脊髓的生理噪声建模相比大脑更加复杂; 常规的刚体变换已经不能满足运动校正的需求; 缺少稳定通用的配准方法和标准空间模板; 最重要的是, 脊髓图像的标准处理流程目前仍处于探索和完善过程中。

2.1 噪声控制

磁共振图像含有许多噪声, 根据来源可以分为设备采集噪声和被试生理噪声。设备采集噪声包括磁场不均匀性带来的形变、伪影、热噪声等; 被试生理噪声则包括心跳、呼吸、脑脊液流动以及吞咽、头动等。脊髓功能像相比脑图像而言更容易受到生理噪声的影响, 不进行去噪处理会严重影响统计的可信度。Kong 等人曾发现即使进行了运动校正、高通滤波、空间平滑等预处理步骤后, 脊髓功能像中仍存在弥散在整个频段的功率谱, 而生理噪声去除使这种趋势得到了很大改善, 对静息态功能连接的可信度提升具有重要作用^[109]。

噪声去除包括模型驱动和数据驱动两种方式。模型驱动的去噪方式需要在图像扫描的同时独立记录生理信号, 并通过低阶傅立叶建模在时间序列中去除噪声, 这种方式最早由 Glover 及其同事提出, 称为基于图像的回溯性校正 (retrospective image based correction, RETROICOR)^[142]。Brooks 等在此基础上

对 RETROICOR 进行了针对脊髓 fMRI 的去噪优化, 提出的生理噪声建模 (physiological noise model, PNM) 方法包含了呼吸、心跳、呼吸心跳的交互以及脑脊液低频噪声等四类噪声的建模, 并证明了对脊髓功能像的去噪性能具有显著提升作用^[143, 144]。Kong 等在 Brooks 的基础上对 PNM 进行了优化, 增加了心率、呼吸量、运动参数等可以引起 BOLD 信号变异的回归量, 并与平均滤波^[145]的去噪效果进行了对比, 证明了优化后的 PNM 在脊髓去噪中更具优势^[144], 目前已有多项研究采用了优化后的 PNM 进行噪声去除^[95, 108], 该方法是针对脊髓 fMRI 去噪最受推荐的模型驱动方式之一^[93]。

基于数据驱动的噪声去除主要依赖于 fMRI 数据本身构建噪声回归量, 而不对噪声信号进行特定的假设。目前常用的两种数据驱动去噪方法是基于成分的去噪 (component based noise correction, CompCor) 和基于空间 ICA 的结构噪声校正 (correction of structured noise using spatial independent component analysis, CORSICA)。CompCor 的前提假设是来自噪声发生区域的信号可以用于灰质中的生理波动建模, 这种方式最早由 Behzadi 开发并用于大脑 fMRI 的去噪^[146], 目前 Barry 等已将其应用于脊髓 fMRI 的噪声去除^[107, 147]。另一种常见的数据驱动去噪方法是利用空间 ICA 来校正结构噪声, 该方法认为生理噪声有其空间上的结构性, 其主要思想是通过 ICA 方法将数据分解成空间成分以及一系列相关联的时序成分, 根据与噪声区域的时序相似性来识别噪声成分, 用非噪声成分重建数据, 其中噪声区域的判断一般通过解剖上的先验经验^[148]或采用短 TR 的静息态图像评估噪声的空间分布^[149]。如何通过综合数据驱动和模型驱动的方式优化得到更准确、更适用于脊髓 fMRI 的去噪方式, 是目前亟需解决的问题。

2.2 数据处理流程优化

2.2.1 标准模板与配准

过去, 脊髓 MRI 数据的组分析方法一直是困扰研究者们的一大难题^[101, 150], 脊髓 MRI 研究初期尚无标准模板提出, 而标准模板可以减少手动绘制感兴趣区导致的主观偏差, 并且不同研究团队的研究者可以在同一参照范围内开展分析和研究, 这有助于脊髓 MRI 研究的可重复性验证, 因此研究者们对于脊髓图像标准模板开展了一系列探索性研究。例如, Stroman 研究组首先基于 8 位健康被试的 T2

加权结构像创建了脊髓模板雏形^[151]，随后又根据356位健康被试的结构图像生成了涵盖脑干和脊髓的T2加权结构像模板^[152]，并将其应用于疼痛相关的脊髓功能成像研究中^[153]。Eippert等曾采用随机选择组内一张图像作为配准目标的方法构建了颈髓T1加权结构像模板^[150]。而Valsasina等则对19位健康被试结构像进行了半自动化的分割，使用平均图像生成了T1加权结构像的模板，并应用于脊髓萎缩的测定^[154]，随后有研究人员采用类似的方式将脊髓长度标准化^[155]；近期De Leener所在研究团队提出了PAM50标准脑干和脊髓模板^[9]，并集成于SCT软件包中，现已开放获取(<https://github.com/neuropoly/template>)。该模板具有T1、T2和T2*对比度以及对应的灰白质概率图谱，并且与ICBM-152(MNI)^[156]模板坐标系合并，有望成为通用的脊髓模板。

配准是脊髓MRI分析中的重要步骤，脑图像的配准通常采用仿射变换或者非刚体变换方式进行^[157]。针对脊髓部分，Brooks等人也曾提出了脊髓T1加权结构像、fMRI-EPI图像与标准参考图像经过多次线性和非线性3D转换进行配准的处理框架^[158]。脊髓MRI图像的配准通常通过轴向平面内的仿射变换完成^[10]，脊椎骨节之间铰接的连接特性容易在配准时引起刚体形变，如果只进行仿射变换会影响配准的准确性。因此，脊髓MRI图像配准时需要对每一层轴向平面内的移动或旋转程度进行估计并逐层校正。SCT工具包则在逐层校正的基础上引入了Z维度正则化的优化配准方式，可以校正脊髓Z维度的平滑形变，而且这种配准方式相比单纯的刚体变换更加准确，也比未经正则化的逐层校正方式更加稳定^[159]。

2.2.2 分析流程标准化

研究者们已经针对脊髓数据分析的各个步骤进行了多次尝试和探索，并提出了部分性能较为稳定的处理方法，包括脊髓轮廓和灰白质分割^[160]、弥散张量指标提取^[39]、针对EPI时间序列图像的运动校正^[151, 161]以及针对功能成像的噪声控制和生理噪声建模^[93, 162]等。SCT软件包^[10]的开发和整合为脊髓多模态图像的标准处理流程提供了较为全面且可行的思路，涵盖了结构、功能、弥散以及磁化转移等多种常见图像类型的预处理和定量指标提取方法。目前，SCT已经可以通过与其他常用的脑图像分析软件(如FSL)相结合，实现常规的多模态脊

髓图像数据分析，但是现有的图像处理步骤仍需进一步改善，例如虽然目前已经可以运用深度学习的方法对脊髓结构像进行相对精准的自动分割，但功能像的分割效果仍然较差，需进行探索优化。建立脊髓图像数据分析的标准流程和方法将有助于开展多中心的大样本研究，提升研究的透明度、可信度和可重复性，有利于脊髓MRI技术在基础研究和临床转化中的进一步推广应用。

我们整合已有脊髓多模态MRI研究中采用的数据分析流程，并根据相关数据分析经验，尝试提出标准化的数据处理框架(图2)。多模态脊髓磁共振影像数据分析通常经过预处理、个体水平统计分析和组水平统计分析三个步骤。

在预处理阶段，结构MRI通常包含分割(segmentation)、椎节标注(vertebral labeling)、拉直(straightening)、模版变换(template transform)等步骤，目前，SCT软件包已经内置了T1加权、T2加权及T2*等不同对比度脊髓结构像的自动分割功能(图1A)。DTI需要进行形变校正(distortion correction)以及涡流校正(eddy current correction)；磁化转移成像则需要在MT0和MT1像之间进行联合配准；静息态和任务态fMRI数据的预处理过程通常包含生理噪声去除(PNM denoising)、分层运动校正(slice-wise motion correction)、时间层校正(slice timing correction)、空间平滑(spatial smoothing)以及高通滤波(high-pass filtering)等步骤。

预处理后的数据首先在个体空间进行个体水平的统计分析，不同模态下的MRI数据可对应进行指标的量化提取。脊髓静息态fMRI可以计算功能连接、功能网络以及低频振幅等指标用于分析；任务态数据则可探究不同刺激条件下的激活强度及激活模式。

个体水平统计分析结束后，需要将个体空间图像统一配准到标准的MNI-PAM50模板上，用于组水平统计分析。除结构像外，其他模态数据配准到标准空间均需经过两步，以预处理后的结构图像为基础，先将其他模态图像配准到结构像，再配准到标准空间进行统计分析(图2)。

2.3 可重复性与可信度

由于脊髓MRI仍处于起步阶段，其可重复性和可信度也一直倍受关注。以脊髓功能成像为例，目前脊髓静息态功能连接计算和获取方法的可靠性和可重复性并未得到一致性验证，如果将脊髓静息态

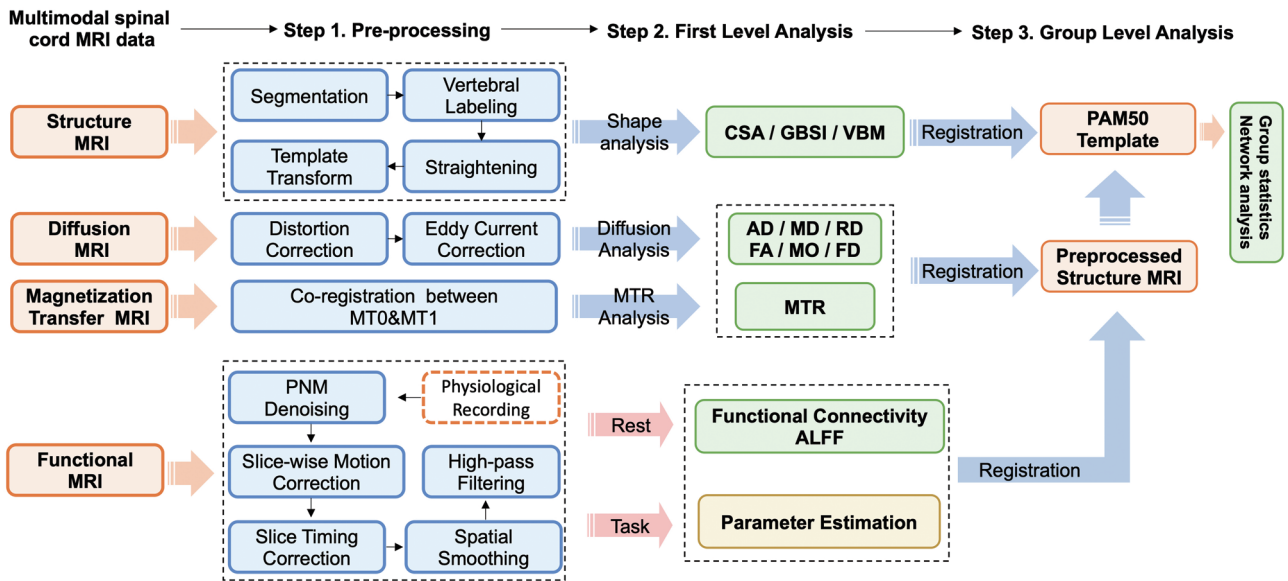


图 2. 多模态脊髓磁共振成像数据分析流程概述

Fig. 2. Overview of the multimodal spinal cord magnetic resonance imaging (MRI) data analysis pipeline. CSA: cross-sectional area; GBSI: generalized boundary shift integral; VBM: voxel-based morphometry; AD: axial diffusivity; MD: mean diffusivity; RD: radial diffusivity; FA: fractional anisotropy; MO: model of anisotropy; FD: fiber density; MTR: magnetization transfer ratio; ALFF: amplitude of low-frequency fluctuation.

功能连接作为神经活动的生物标记，乃至推广在临床当中使用，需要获得稳定的重测信度。组内相关系数 (intraclass correlation coefficient, ICC) 是目前常用的重测信度评估指标，可以用来评价同一指标在两次测量之间的一致性^[163]，主要受被试内变异和被试间变异两个因素的影响。根据 ICC 的取值范围，重测信度通常分为五个等级： $0 < ICC \leq 0.2$ (轻微)； $0.2 < ICC \leq 0.4$ (一般)； $0.4 < ICC \leq 0.6$ (中等)； $0.6 < ICC \leq 0.8$ (牢固)；以及 $0.8 < ICC < 1.0$ (近乎完美)。ICC 已经在脑功能连接重测信度的评估中得到实际应用^[164]，比较理想和可信的重测信度范围为中等到近乎完美 (ICC 取值 ≥ 0.4)^[165]。

针对脊髓静息态功能连接进行重测信度检验的研究中，其量化指标通常也选择 ICC。脊髓 fMRI 更易受到生理噪声的影响，且去噪等处理分析流程各异，所以脊髓 fMRI 的 ICC 相比大脑而言可能更不稳定^[147]。有研究者对不同处理流程下功能连接的鲁棒性进行了评估，发现除了带通滤波之外，其余处理方法中腹角内部功能连接都具有出色的鲁棒性，而背角仅具有中等水平的鲁棒性^[93]，但这项研究并未就重测信度进行检验。Kong 等人最先在脊髓静息态功能网络中使用 ICC 进行网络分析的分半信度验证，发现超过半数的腹角和背角体素 ICC 值

大于 0.4，并且腹角功能网络的 ICC 要高于背角^[109]。Hu 等人比较了间隔 30 min 的重复扫描图像，以及几种不同的去噪方法下脊髓功能连接的重测信度，发现使用其改进后的去噪方法获得的功能连接 ICC 达到了 0.766，而原始的 CORSICA 则只有 0.561^[99]。该研究组的另一项工作使用了图论的方法分析了静息态功能网络，同样获得了 0.4 以上的 ICC 值^[166]。Barry 等进行了间隔 20~35 min 的重复扫描，发现腹角功能连接和背角功能连接的 ICC 范围在 0.54~0.56 之间^[147]。目前，对于脊髓静息态功能连接而言，并不是所有的重测信度和分半信度均能达到理想的水平，其可靠性和可重复性有待进一步提升。

3 总结与展望

相比于脑部 MRI，脊髓 MRI 面临着诸多挑战，随着成像技术的改进及分析流程的开发，越来越多的研究开始聚焦于脊髓 MRI，多种针对脊髓的定量成像方法和 fMRI 技术也在临床和科研中得到逐步应用，可以对脊髓的感觉、运动加工及多种脊髓疾病的病理进程进行有效的评估，在基础研究以及临床应用中均具有较大潜力。

尽管脊髓 MRI 具有广阔的应用前景，但目前仍面临着成像质量相对较差以及数据处理流程不统一

等诸多问题。未来的脊髓 MRI 研究应更着重优化适用于脊髓的 MRI 序列, 以改善脊髓本身磁场不均等造成的图像质量问题, 同时应该逐步形成标准化的数据处理流程, 以减小不同处理方式造成的结果偏差。目前应用脊髓 fMRI、MTI 及 MRS 等技术开展的研究数量相对较少, 单个研究的样本量也较小, 未来需要更多的研究及更大的样本来检测研究结论的信效度, 且有必要对可重复性进行检测。

此外, 近十年间得到发展与推进的脑与脊髓同步成像技术具有非常广阔的应用前景, 该技术目前主要应用于功能成像, 虽然在图像获取和数据分析方面仍处于起步和探索阶段, 但是其意义和价值已经通过多项研究得到了证明。脑与脊髓同步 fMRI 可以用于探究感觉、运动信息加工过程中脑和脊髓的交互作用, 为无创性地探究中枢神经系统的功能打开了新的窗口。除功能成像之外, 脑与脊髓同步结构成像、DTI、MRS 等同样具有极高的科学研究和临床应用价值, 值得未来进行更加深入的探索和开发。

超高磁场成像在脊髓 MRI 中也已经展示出了巨大的应用潜力。具体而言, 7T 及以上场强下的 MRI 分辨率更高, 在临床上可以更准确地评估脊髓病变^[167], 甚至可能用于评估神经根健康状况。除此之外, 超高场强获取的图像可以进行更加精准的脊髓灰白质分割, 而且对 BOLD 信号变化的检测更灵敏。目前研究者们已在 7T 场强下发现并验证了脊髓中的静息态功能连接及功能网络, 而且已有部分 DTI 和 MRS 等定量成像研究在 7T 场强下开展, 未来可以应用超高磁场成像技术针对脊髓的感觉、运动信号传导功能进行更加精确的分区和验证。虽然超高场强的应用同样面临着巨大技术挑战, 如磁场不均匀、更高的磁化效应等, 幸运的是目前已有一些解决方案, 为超高磁场下的脊髓 MRI 研究提供了更多的可能性。

参考文献

- Cohen-Adad J. Microstructural imaging in the spinal cord and validation strategies. *Neuroimage* 2018; 182: 169–183.
- Kearney H, Miller DH, Ciccarelli O. Spinal cord MRI in multiple sclerosis--diagnostic, prognostic and clinical value. *Nat Rev Neurol* 2015; 11(6): 327–338.
- Ahuja CS, Wilson JR, Nori S, Kotter MRN, Druschel C, Curt A, Fehlings MG. Traumatic spinal cord injury. *Nat Rev Dis Primers* 2017; 3: 17018.
- Kong Y, Okoruwa H, Revis J, Tackley G, Leite MI, Lee M, Tracey I, Palace J. Pain in patients with transverse myelitis and its relationship to aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Sci* 2016; 368: 84–88.
- Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet J Rare Dis* 2009; 4(9769): 3.
- Krudy GA. MR myelography using heavily T2-weighted fast spin-echo pulse sequences with fat presaturation. *AJR Am J Roentgenol* 1992; 159(6): 1315–1320.
- Barry RL, Vannesjo SJ, By S, Gore JC, Smith SA. Spinal cord MRI at 7T. *Neuroimage* 2018; 168: 437–451.
- Duval T, McNab JA, Setsompop K, Witzel T, Schneider T, Huang SY, Keil B, Klawiter EC, Wald LL, Cohen-Adad J. *In vivo* mapping of human spinal cord microstructure at 300mT/m. *Neuroimage* 2015; 118: 494–507.
- De Leener B, Fonov VS, Collins DL, Callot V, Stikov N, Cohen-Adad J. PAM50: Unbiased multimodal template of the brainstem and spinal cord aligned with the ICBM152 space. *Neuroimage* 2018; 165: 170–179.
- De Leener B, Lévy S, Dupont SM, Fonov VS, Stikov N, Collins DL, Callot V, Cohen-Adad J. SCT: Spinal Cord Toolbox, an open-source software for processing spinal cord MRI data. *Neuroimage* 2017; 145: 24–43.
- Grussu F, Battiston M, Veraart J, Schneider T, Cohen-Adad J, Shepherd TM, Alexander DC, Fieremans E, Novikov DS, Gandini Wheeler-Kingshott CAM. Multi-parametric quantitative *in vivo* spinal cord MRI with unified signal readout and image denoising. *Neuroimage* 2020; 217: 116884.
- Martin AR, Aleksanderek I, Cohen-Adad J, Tarmohamed Z, Tetreault L, Smith N, Cadotte DW, Crawley A, Ginsberg H, Mikulis DJ, Fehlings MG. Translating state-of-the-art spinal cord MRI techniques to clinical use: A systematic review of clinical studies utilizing DTI, MT, MWF, MRS, and fMRI. *Neuroimage Clin* 2016; 10: 192–238.
- Bican O, Minagar A, Pruitt AA. The spinal cord: a review of functional neuroanatomy. *Neurol Clin* 2013; 31(1): 1–18.
- Goto N, Otsuka N. Development and anatomy of the spinal cord. *Neuropathology* 1997; 17: 25–31.
- Mugler JP, Brookeman JR. 3-Dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo imaging (3DMP-RAGE). *Magn Reson Med* 1990; 15(1): 152–157.
- Chien C, Juenger V, Scheel M, Brandt AU, Paul F. Considerations for mean upper cervical cord area implementation in a longitudinal MRI setting: methods, interrater reliability, and mri quality control. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41(2): 343–350.
- Zurawski J, Glanz BI, Healy BC, Tauhid S, Khalid F, Chitnis T, Weiner HL, Bakshi R. The impact of cervical spinal cord atrophy on quality of life in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*

- 2019; 403: 38–43.
- 18 Giesecke T, Gracely RH, Grant MA, Nachemson A, Petzke F, Williams DA, Clauw DJ. Evidence of augmented central pain processing in idiopathic chronic low back pain. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2): 613–623.
 - 19 Lichy MP, Wietek BM, Mugler JP, Horger W, Menzel MI, Anastasiadis A, Siegmann K, Niemeyer T, Konigsrainer A, Kiefer B, Schick F, Claussen CD, Schlemmer HP. Magnetic resonance imaging of the body trunk using a single-slab, 3-dimensional, T2-weighted turbo-spin-echo sequence with high sampling efficiency (SPACE) for high spatial resolution imaging - Initial clinical experiences. *Invest Radiol* 2005; 40(12): 754–760.
 - 20 Kralik SF, Murph D, Mehta P, O'Neill DP. Diagnosis of spinal dural arteriovenous fistula using 3D T2-weighted imaging. *Neuroradiology* 2017; 59(10): 997–1002.
 - 21 Koontz NA, Wiggins RH, Mills MK, McLaughlin MS, Pigman EC, Anzai Y, Shah LM. Less is more: efficacy of rapid 3D-T2 SPACE in ED patients with acute atypical low back pain. *Acad Radiol* 2017; 24(8): 988–994.
 - 22 Chokshi FH, Sadigh G, Carpenter W, Allen JW. Diagnostic quality of 3D T2-SPACE compared with T2-FSE in the evaluation of cervicit spine MRI anatomy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017; 38(4): 846–850.
 - 23 Papinutto N, Cordano C, Asteggiano C, Caverzasi E, Mandelli ML, Lauricella M, Yabut N, Neylan M, Kirkish G, Gorno-Tempini ML, Henry RG. MRI measurement of upper cervical spinal cord cross-sectional area in children. *J Neuroimaging* 2020; 30(5): 598–602.
 - 24 Lersy F, Noblet V, Willaume T, Collongues N, Kremer L, Fleury M, De Seze J, Kremer S. Identification and measurement of cervical spinal cord atrophy in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) and correlation with clinical characteristics and cervical spinal cord MRI data. *Rev Neurol* 2021; 177(1–2): 85–92.
 - 25 Wimmer T, Schreiber F, Hensiek N, Garz C, Kaufmann J, Machts J, Vogt S, Prudlo J, Dengler R, Petri S, Heinze HJ, Nestor PJ, Vielhaber S, Schreiber S. The upper cervical spinal cord in ALS assessed by cross-sectional and longitudinal 3T MRI. *Sci Rep* 2020; 10(1): 1783.
 - 26 Oh J, Chen M, Cybulsky K, Suthiphosuwana S, Seyman E, Dewey B, Diener-West M, van Zijl P, Prince J, Reich DS, Calabresi PA. Five-year longitudinal changes in quantitative spinal cord MRI in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021; 27(4): 549–558.
 - 27 Casserly C, Seyman EE, Alcaide-Leon P, Guenette M, Lyons C, Sankar S, Svendrovski A, Baral S, Oh J. Spinal cord atrophy in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimaging* 2018; 28(6): 556–586.
 - 28 Prados F, Moccia M, Johnson A, Yiannakas M, Grussu F, Cardoso MJ, Ciccarelli O, Ourselin S, Barkhof F, Wheeler-Kingshott C. Generalised boundary shift integral for longitudinal assessment of spinal cord atrophy. *Neuroimage* 2019; 209: 116489.
 - 29 Moccia M, Valsecchi N, Ciccarelli O, Van Schijndel R, Barkhof F, Prados F. Spinal cord atrophy in a primary progressive multiple sclerosis trial: improved sample size using GBSI. *Neuroimage Clin* 2020; 28: 102418.
 - 30 Valsasina P, Rocca MA, Horsfield MA, Absinta M, Messina R, Caputo D, Comi G, Filippi M. Regional cervical cord atrophy and disability in multiple sclerosis: a voxel-based analysis. *Radiology* 2013; 266(3): 853–861.
 - 31 Stroman PW, Wheeler-Kingshott C, Bacon M, Schwab JM, Bosma R, Brooks J, Cadotte D, Carlstedt T, Ciccarelli O, Cohen-Adad J, Curt A, Evangelou N, Fehlings MG, Filippi M, Kelley BJ, Kollias S, Mackay A, Porro CA, Smith S, Strittmatter SM, Summers P, Tracey I. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: methods. *Neuroimage* 2014; 84: 1070–1081.
 - 32 Farzaneh F, Riederer SJ, Pelc NJ. Analysis of T2 limitations and off-resonance effects on spatial resolution and artifacts in echo-planar imaging. *Magn Reson Med* 2010; 14(1): 123–139.
 - 33 Saritas EU, Cunningham CH, Lee JH, Han ET, Nishimura DG. DWI of the spinal cord with reduced FOV single-shot EPI. *Magn Reson Med* 2008; 60(2): 468–473.
 - 34 Wheeler-Kingshott CAM, Hickman SJ, Parker GJM, Ciccarelli O, Symms MR, Miller DH, Barker GJ. Investigating cervical spinal cord structure using axial diffusion tensor imaging. *Neuroimage* 2002; 16(1): 93–102.
 - 35 Wargo CJ, Gore JC. Localized high-resolution DTI of the human midbrain using single-shot EPI, parallel imaging, and outer-volume suppression at 7 T. *Magn Reson Imaging* 2013; 31(6): 810–819.
 - 36 Samson RS, Levy S, Schneider T, Smith AK, Smith SA, Cohen-Adad J, Wheeler-Kingshott CAM. ZOOM or non-ZOOM? Assessing spinal cord diffusion tensor imaging protocols for multi-centre studies. *PLoS One* 2016; 11(5): e0155557.
 - 37 Bopp MHA, Yang J, Nimsy C, Carl B. The effect of pulsatile motion and cardiac-gating on reconstruction and diffusion tensor properties of the corticospinal tract. *Sci Rep* 2018; 8(1): 1–12.
 - 38 Morozov D, Rios NL, Duval T, Foias A, Cohen-Adad J. Effect of cardiac-related translational motion in diffusion MRI of the spinal cord. *Magn Reson Imaging* 2018; 50: 119–124.
 - 39 David G, Freund P, Mohammadi S. The efficiency of retro-

- spective artifact correction methods in improving the statistical power of between-group differences in spinal cord DTI. *Neuroimage* 2017; 158: 296–307.
- 40 Chang LC, Walker L, Pierpaoli C. Informed RESTORE: A method for robust estimation of diffusion tensor from low redundancy datasets in the presence of physiological noise artifacts. *Magn Reson Med* 2012; 68(5): 1654–1663.
- 41 Alizadeh M, Fisher J, Saksena S, Sultan Y, Conklin C, Middleton D, Finsterbusch J, Krisa L, Flanders A, Faro S. Reduced field of view diffusion tensor imaging and fiber tractography of the pediatric cervical and thoracic spinal cord injury. *J Neurotrauma* 2018; 35(3): 452–460.
- 42 Lee JW, Kim JH, Kang HS, Lee JS, Choi JY, Yeom JS, Kim HJ, Chung HW. Optimization of acquisition parameters of diffusion-tensor magnetic resonance imaging in the spinal cord. *Invest Radiol* 2006; 41(7): 553–559.
- 43 Jones DK. The effect of gradient sampling schemes on measures derived from diffusion tensor MRI: A Monte Carlo study. *Magn Reson Med* 2004; 51(4): 807–815.
- 44 Schwartz ED, Chin CL, Shumsky JS, Jawad AF, Brown BK, Wehrli S, Tessler A, Murray M, Hackney DB. Apparent diffusion coefficients in spinal cord transplants and surrounding white matter correlate with degree of axonal dieback after injury in rats. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005; 26(1): 7–18.
- 45 Yamada K, Sakai K, Akazawa K, Yuen S, Nishimura T. MR tractography: a review of its clinical applications. *Magn Reson Med Sci* 2009; 8(4): 165–174.
- 46 Horsfield MA, Jones DK. Applications of diffusion-weighted and diffusion tensor MRI to white matter diseases - a review. *NMR Biomed* 2002; 15(7–8): 570–577.
- 47 Valsasina P, Rocca MA, Agosta F, Benedetti B, Horsfield MA, Gallo A, Rovaris M, Comi G, Filippi M. Mean diffusivity and fractional anisotropy histogram analysis of the cervical cord in MS patients. *Neuroimage* 2005; 26(3): 822–828.
- 48 Kara B, Celik A, Karadereler S, Ulusoy L, Ganiyusufoglu K, Onat L, Mutlu A, Ornek I, Sirvanci M, Hamzaoglu A. The role of DTI in early detection of cervical spondylotic myelopathy: a preliminary study with 3-T MRI. *Neuroradiology* 2011; 53(8): 609–616.
- 49 Hatem SM, Attal N, Ducreux D, Gautron M, Parker F, Plaghki L, Bouhassira D. Assessment of spinal somatosensory systems with diffusion tensor imaging in syringomyelia. *J Neurol Neurosurg Ps* 2009; 80(12): 1350–1356.
- 50 Mariano R, Messina S, Roca-Fernandez A, Leite MI, Kong Y, Palace JA. Quantitative spinal cord MRI in MOG-antibody disease, neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Brain* 2021; 144(1): 198–212.
- 51 Wheeler-Kingshott CA, Stroman PW, Schwab JM, Bacon M, Bosma R, Brooks J, Cadotte DW, Carlstedt T, Ciccarelli O, Cohen-Adad J, Curt A, Evangelou N, Fehlings MG, Filippi M, Kelley BJ, Kollias S, Mackay A, Porro CA, Smith S, Strittmatter SM, Summers P, Thompson AJ, Tracey I. The current state-of-the-art of spinal cord imaging: applications. *Neuroimage* 2014; 84: 1082–1093.
- 52 Mamata H, Jolesz FA, Maier SE. Apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy in spinal cord: Age and cervical spondylosis-related changes. *J Magn Reson Imaging* 2005; 22(1): 38–43.
- 53 Laxer KD. Clinical applications of magnetic resonance spectroscopy. *Epilepsia* 1997; 38: S13–S17.
- 54 Marliani AF, Clementi V, Riccioli LA, Agati R, Carpenzano M, Salvi F, Leonardi M. Quantitative cervical spinal cord 3T proton MR spectroscopy in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010; 31(1): 180–184.
- 55 Moffett JR, Ross B, Arun P, Madhavarao CN, Namboodiri AM. N-acetylaspartate in the CNS: From neurodiagnostics to neurobiology. *Prog Neurobiol* 2007; 81(2): 89–131.
- 56 Solanky BS, Abdel-Aziz K, Yiannakas MC, Berry AM, Ciccarelli O, Wheeler-Kingshott CAM. *In vivo* magnetic resonance spectroscopy detection of combined glutamate-glutamine in healthy upper cervical cord at 3T. *NMR Biomed* 2013; 26(3): 357–366.
- 57 Ciccarelli O, Thomas DL, DeVita E, Wheeler-Kingshott CAM, Kachramanoglou C, Kapoor R, Leary S, Matthews L, Palace J, Chard D, Miller DH, Toosy AT, Thompson AJ. Low myo-inositol indicating astrocytic damage in a case series of neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013; 74(2): 301–305.
- 58 Salamon N, Ellingson BM, Nagarajan R, Gebara N, Thomas A, Holly LT. Proton magnetic resonance spectroscopy of human cervical spondylosis at 3T. *Spinal Cord* 2013; 51(7): 558–563.
- 59 Ciccarelli O, Wheeler-Kingshott CA, McLean MA, Cercignani M, Wimpey K, Miller DH, Thompson AJ. Spinal cord spectroscopy and diffusion-based tractography to assess acute disability in multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130(Pt 8): 2220–2231.
- 60 Ciccarelli O, Altmann DR, McLean MA, Wheeler-Kingshott CA, Wimpey K, Miller DH, Thompson AJ. Spinal cord repair in MS Does mitochondrial metabolism play a role? *Neurology* 2010; 74(9): 721–727.
- 61 Whittall KP, MacKay AL, Graeb DA, Nugent RA, Li DKB, Paty DW. *In vivo* measurement of T-2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med* 1997; 37(1): 34–43.
- 62 MacMillan EL, Maedler B, Fichtner N, Dvorak MF, Li

- DKB, Curt A, MacKay AL. Myelin water and T-2 relaxation measurements in the healthy cervical spinal cord at 3.0T: Repeatability and changes with age. *Neuroimage* 2011; 54(2): 1083–1090.
- 63 Wu YJ, Alexander AL, Fleming JO, Duncan ID, Field AS. Myelin water fraction in human cervical spinal cord *in vivo*. *J Comput Assist Tomogr* 2006; 30(2): 304–306.
- 64 Liu H, Ljungberg E, Dvorak AV, Lee LE, Yik JT, MacMillan EL, Barlow L, Li DKB, Traboulsee A, Kolind SH, Kramer JLK, Laule C. Myelin water fraction and intra/extracellular water geometric mean T-2 normative atlases for the cervical spinal cord from 3T MRI. *J Neuroimaging* 2020; 30(1): 50–57.
- 65 Laule C, Vavasour IM, Zhao Y, Traboulsee AL, Oger J, Vavasour JD, Mackay AL, Li DKB. Two-year study of cervical cord volume and myelin water in primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2010; 16(6): 670–677.
- 66 Henkelman RM, Stanisz GJ, Graham SJ. Magnetization transfer in MRI: a review. *NMR Biomed* 2001; 14(2): 57–64.
- 67 Wolff SD, Balaban RS. Magnetization transfer contrast (MTC) and tissue water proton relaxation *in vivo*. *Magn Reson Med* 1989; 10(1): 135–144.
- 68 Oh J, Zackowski K, Chen M, Newsome S, Saidha S, Smith SA, Diener-West M, Prince J, Jones CK, Van Zijl PCM, Calabresi PA, Reich DS. Multiparametric MRI correlates of sensorimotor function in the spinal cord in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013; 19(4): 427–435.
- 69 Combes B, Monteau L, Bannier E, Callot V, Labauge P, Aygnac X, Daliere CC, Pelletier J, Maarouf A, de Seze J, Collongues N, Barillot C, Edan G, Ferre JC, Kerbrat A, Grp ES. Measurement of magnetization transfer ratio (MTR) from cervical spinal cord: Multicenter reproducibility and variability. *J Magn Reson Imaging* 2019; 49(6): 1777–1785.
- 70 Filippi M, Bozzali M, Horsfield MA, Rocca MA, Sormani MP, Iannucci G, Colombo B, Comi G. A conventional and magnetization transfer MRI study of the cervical cord in patients with MS. *Neurology* 2000; 54(1): 207–213.
- 71 Oh J, Saidha S, Chen M, Smith SA, Prince J, Jones C, Diener-West M, van Zijl PCM, Reich DS, Calabresi PA. Spinal cord quantitative MRI discriminates between disability levels in multiple sclerosis. *Neurology* 2013; 80(6): 540–547.
- 72 Agosta F, Valsasina P, Absinta M, Sala S, Caputo D, Filippi M. Primary progressive multiple sclerosis: tactile-associated functional MR activity in the cervical spinal cord. *Radiology* 2009; 253(1): 209–215.
- 73 Rovaris M, Bozzali M, Santuccio G, Iannucci G, Sormani MP, Colombo B, Comi G, Filippi M. Relative contributions of brain and cervical cord pathology to multiple sclerosis disability: a study with magnetisation transfer ratio histogram analysis. *J Neurol Neurosurg Ps* 2000; 69(6): 723–727.
- 74 Girard OM, Callot V, Prevost VH, Robert B, Taso M, Ribeiro G, Varma G, Rangwala N, Alsop DC, Duhamel G. Magnetization transfer from inhomogeneously broadened lines (ihMT): improved imaging strategy for spinal cord applications. *Magn Reson Med* 2017; 77(2): 581–591.
- 75 Rasoanandrianina H, Demortière S, Trabelsi A, Ranjeva J, Girard O, Duhamel G, Guye M, Pelletier J, Audoin B, Callot V. Sensitivity of the inhomogeneous magnetization transfer imaging technique to spinal cord damage in multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2020; 41(5): 929–937.
- 76 Ward KM, Aletras AH, Balaban RS. A new class of contrast agents for MRI based on proton chemical exchange dependent saturation transfer (CEST). *J Magn Reson* 2000; 143(1): 79–87.
- 77 Xu J, Zaiss M, Zu Z, Li H, Xie J, Gochberg DF, Bachert P, Gore JC. On the origins of chemical exchange saturation transfer (CEST) contrast in tumors at 9.4T. *NMR Biomed* 2014; 27(4): 406–416.
- 78 By S, Barry RL, Smith AK, Lyttle BD, Box BA, Bagnato FR, Pawate S, Smith SA. Amide proton transfer CEST of the cervical spinal cord in multiple sclerosis patients at 3T. *Magn Reson Med* 2018; 79(2): 806–814.
- 79 Kogan F, Singh A, Debrosse C, Haris M, Cai K, Nanga RP, Elliott M, Hariharan H, Reddy R. Imaging of glutamate in the spinal cord using GluCEST. *Neuroimage* 2013; 77: 262–267.
- 80 Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87(24): 9868–9872.
- 81 Cohen-Adad J. What can we learn from T2* maps of the cortex? *Neuroimage* 2014; 93 Pt2: 189–200.
- 82 Riffel P, Michaely HJ. Improved echo planar diffusion-weighted imaging of the head and neck using syngo ZOOMit. *Clin Oncol* 2013; 2: 68–71.
- 83 Todd N, Moeller S, Auerbach EJ, Yacoub E, Flandin G, Weiskopf N. Evaluation of 2D multiband EPI imaging for high-resolution, whole-brain, task-based fMRI studies at 3T: Sensitivity and slice leakage artifacts. *Neuroimage* 2016; 124: 32–42.
- 84 Zhang B, Seifert AC, Kim JW, Borrello J, Xu J. 7 Tesla 22-channel wrap-around coil array for cervical spinal cord and brainstem imaging. *Magn Reson Med* 2017; 78(4): 1623–1634.
- 85 Topfer R, Starewicz P, Lo KM, Metzemaekers K, Jette D, Hetherington HP, Stikov N, Cohen-Adad J. A 24-channel

- shim array for the human spinal cord: Design, evaluation, and application. *Magn Reson Med* 2016; 76(5): 1604–1611.
- 86 Finsterbusch J. B0 inhomogeneity and shimming. In: Cohen-Adad J, Wheeler-Kingshott CAM (eds.). *Quantitative MRI of the Spinal Cord*. Academic Press, 2014, 68–90.
- 87 Finsterbusch J, Eippert F, Buchel C. Single, slice-specific z-shim gradient pulses improve T2*-weighted imaging of the spinal cord. *Neuroimage* 2012; 59(3): 2307–2315.
- 88 Islam H, Law CSW, Weber KA, Mackey SC, Glover GH. Dynamic per slice shimming for simultaneous brain and spinal cord fMRI. *Magn Reson Med* 2019; 81(2): 825–838.
- 89 Figley CR, Stroman PW. Investigation of human cervical and upper thoracic spinal cord motion: Implications for imaging spinal cord structure and function. *Magn Reson Med* 2010; 58(1): 185–189.
- 90 Kharbanda HS, Alsop DC, Anderson AW, Filardo G, Hackney DB. Effects of cord motion on diffusion imaging of the spinal cord. *Magn Reson Med* 2006; 56(2): 334–339.
- 91 Clark CA, Barker GJ, Tofts PS. Improved reduction of motion artifacts in diffusion imaging using navigator echoes and velocity compensation. *J Magn Reson* 2000; 142(2): 358–363.
- 92 Summers P, Staempfli P, Jaermann T, Kwiecinski S, Kollias S. A preliminary study of the effects of trigger timing on diffusion tensor imaging of the human spinal cord. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27(9): 1952–1961.
- 93 Eippert F, Kong Y, Jenkinson M, Tracey I, Brooks JCW. Denoising spinal cord fMRI data: Approaches to acquisition and analysis. *Neuroimage* 2017; 154: 255–266.
- 94 Wilm BJ, Svensson J, Henning A, Pruessmann KP, Boesiger P, Kollias SS. Reduced field-of-view MRI using outer volume suppression for spinal cord diffusion imaging. *Magn Reson Med* 2010; 57(3): 625–630.
- 95 Kinany N, Pirondini E, Martuzzi R, Mattera L, Micera S, Van de Ville D. Functional imaging of rostrocaudal spinal activity during upper limb motor tasks. *Neuroimage* 2019; 200: 590–600.
- 96 Yoshizawa T, Nose T, Moore GJ, Sillerud LO. Functional magnetic resonance imaging of motor activation in the human cervical spinal cord. *NeuroImage* 1997; 4(3): 174–182.
- 97 Weber KA, Sentis AI, Bernadelhuey ON, Chen Y, Wang X, Parrish TB, Mackey S. Thermal stimulation alters cervical spinal cord functional connectivity in humans. *Neuroscience* 2018; 369: 40–50.
- 98 Martucci KT, Weber KA, Mackey S. Altered cervical spinal cord resting-state activity in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2019; 71(3): 441–450.
- 99 Hu Y, Jin R, Li G, Luk KDK, Wu EX. Robust spinal cord resting-state fMRI using independent component analysis-based nuisance regression noise reduction. *J Magn Reson Imaging* 2018; 48(5): 1421–1431.
- 100 Stroman PW, Ryner LN. Functional MRI of motor and sensory activation in the human spinal cord. *Magn Reson Imaging* 2001; 19(1): 27–32.
- 101 Brooks JC, Kong Y, Lee MC, Warnaby CE, Wanigasekera V, Jenkinson M, Tracey I. Stimulus site and modality dependence of functional activity within the human spinal cord. *J Neurosci* 2012; 32(18): 6231–6239.
- 102 Cohen LG, Vahdat S, Lungu O, Cohen-Adad J, Marchand-Pauvert V, Benali H, Doyon J. Simultaneous brain–cervical cord fMRI reveals intrinsic spinal cord plasticity during motor sequence learning. *PLoS Biol* 2015; 13(6): e1002186.
- 103 Tinnermann A, Geuter S, Sprenger C, Finsterbusch J, Buchel C. Interactions between brain and spinal cord mediate value effects in placebo hyperalgesia. *Science* 2017; 358(6359): 105–108.
- 104 Vahdat S, Khatibi A, Lungu O, Finsterbusch J, Doyon J. Resting-state brain and spinal cord networks in humans are functionally integrated. *PLoS Biol* 2020; 18(7): e3000789.
- 105 Eippert F, Tracey I. Functional MRI: The spinal cord is never at rest. *Elife* 2014; 3: e03811.
- 106 Jankowska E. Interneuronal relay in spinal pathways from proprioceptors. *Prog Neurobiol* 1992; 38(4): 335–378.
- 107 Barry RL, Smith SA, Dula AN, Gore JC. Resting state functional connectivity in the human spinal cord. *Elife* 2014; 3.
- 108 Eippert F, Kong Y, Winkler AM, Andersson JL, Finsterbusch J, Büchel C, Brooks JC, Tracey I. Investigating resting-state functional connectivity in the cervical spinal cord at 3 T. *Neuroimage* 2017; 147: 589–601.
- 109 Kong Y, Eippert F, Beckmann CF, Andersson J, Finsterbusch J, Buchel C, Tracey I, Brooks JC. Intrinsically organized resting state networks in the human spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(50): 18067–18072.
- 110 Kinany N, Pirondini E, Micera S, Van De Ville D. Dynamic functional connectivity of resting-state spinal cord fMRI reveals fine-grained intrinsic architecture. *Neuron* 2020; 108(3): 424–435.e4.
- 111 Chen LM, Mishra A, Yang P, Wang F, Gore JC. Injury alters intrinsic functional connectivity within the primate spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015; 112(19): 5991–5996.
- 112 Wu TL, Wang F, Mishra A, Wilson III GH, Byun N, Chen LM, Gore JC. Resting-state functional connectivity in the rat cervical spinal cord at 9.4 T. *Magn Reson Med* 2018; 79(5): 2773–2783.
- 113 Wu R, Yang PF, Chen LM. Correlated disruption of rest-

- ing-state fMRI, LFP, and spike connectivity between area 3b and S2 following spinal cord injury in monkeys. *J Neurosci* 2017; 37(46): 11192–11203.
- 114 Conrad BN, Barry RL, Rogers BP, Maki S, Mishra A, Thukral S, Sriram S, Bhatia A, Pawate S, Gore JC, Smith SA. Multiple sclerosis lesions affect intrinsic functional connectivity of the spinal cord. *Brain* 2018; 141: 1650–1664.
- 115 Wei ZX (魏朝行), Zhang M, Kong YZ. Neural similarities and differences between pain and itch: Reception, transmission and modulation. *Chin Sci Bull (科学通报)* 2020; 65(16): 1556–1568 (in Chinese with English abstract).
- 116 Wall PD. Sensory mechanisms of the spinal cord. *J Anat* 1992; 180(Pt 2): 352.
- 117 Stroman PW, Krause V, Malisza KL, Frankenstein UN, Tomanek B. Functional magnetic resonance imaging of the human cervical spinal cord with stimulation of different sensory dermatomes. *Magn Reson Imaging* 2002; 20(1): 1–6.
- 118 Stroman PW, Bosma RL, Tsyben A. Somatotopic arrangement of thermal sensory regions in the healthy human spinal cord determined by means of spinal cord functional MRI. *Magn Reson Med* 2012; 68(3): 923–931.
- 119 Backes WH, Mess WH, Wilmink JT. Functional MR imaging of the cervical spinal cord by use of median nerve stimulation and fist clenching. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22(10): 1854–1859.
- 120 Summers PE, Ferraro D, Duzzi D, Lui F, Iannetti GD, Porro CA. A quantitative comparison of BOLD fMRI responses to noxious and innocuous stimuli in the human spinal cord. *Neuroimage* 2010; 50(4): 1408–1415.
- 121 Weber II KA, Chen Y, Wang X, Kahnt T, Parrish TB. Functional magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord during thermal stimulation across consecutive runs. *NeuroImage* 2016; 143: 267–279.
- 122 Piche M, Paquette T, Leblond H. Tight neurovascular coupling in the spinal cord during nociceptive stimulation in intact and spinal rats. *Neuroscience* 2017; 355: 1–8.
- 123 Tracey I, Ploghaus A, Gati JS, Clare S, Smith S, Menon RS, Matthews PM. Imaging attentional modulation of pain in the periaqueductal gray in humans. *J Neurosci* 2002; 22(7): 2748–2752.
- 124 Wu TL, Yang PF, Wang F, Shi Z, Mishra A, Wu R, Chen LM, Gore JC. Intrinsic functional architecture of the non-human primate spinal cord derived from fMRI and electrophysiology. *Nat Commun* 2019; 10(1): 1416.
- 125 Weber II KA, Chen Y, Paliwal M, Law CS, Hopkins BS, Mackey S, Dhaher Y, Parrish TB, Smith ZA. Assessing the spatial distribution of cervical spinal cord activity during tactile stimulation of the upper extremity in humans with functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2020; 217: 116905.
- 126 Maieron M, Iannetti GD, Bodurka J, Tracey I, Bandettini PA, Porro CA. Functional responses in the human spinal cord during willed motor actions: evidence for side- and rate-dependent activity. *J Neurosci* 2007; 27(15): 4182–4190.
- 127 Xie CH, Kong KM, Guan JT, Chen YX, He JK, Qi WL, Wang XJ, Shen ZW, Wu RH. SSFSE sequence functional MRI of the human cervical spinal cord with complex finger tapping. *Eur J Radiol* 2009; 70(1): 1–6.
- 128 Weber II KA, Chen Y, Wang X, Kahnt T, Parrish TB. Lateralization of cervical spinal cord activity during an isometric upper extremity motor task with functional magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 2016; 125: 233–243.
- 129 Agosta F, Valsasina P, Caputo D, Stroman PW, Filippi M. Tactile-associated recruitment of the cervical cord is altered in patients with multiple sclerosis. *Neuroimage* 2008; 39(4): 1542–1548.
- 130 Valsasina P, Rocca MA, Absinta M, Agosta F, Caputo D, Comi G, Filippi M. Cervical cord fMRI abnormalities differ between the progressive forms of multiple sclerosis. *Hum Brain Mapp* 2012; 33(9): 2072–2080.
- 131 Cadotte DW, Bosma R, Mikulis D, Nugaeva N, Smith K, Pokrupa R, Islam O, Stroman PW, Fehlings MG. Plasticity of the injured human spinal cord: insights revealed by spinal cord functional MRI. *PLoS One* 2012; 7(9): e45560.
- 132 Kornelsen J, Stroman PW. Detection of the neuronal activity occurring caudal to the site of spinal cord injury that is elicited during lower limb movement tasks. *Spinal Cord* 2007; 45(7): 485–490.
- 133 Samuels ER, Szabadi E. Functional neuroanatomy of the noradrenergic locus coeruleus: its roles in the regulation of arousal and autonomic function part II: physiological and pharmacological manipulations and pathological alterations of locus coeruleus activity in humans. *Curr Neuropharmacol* 2008; 6(3): 254–285.
- 134 Harita S, Ioachim G, Powers JM, Stroman PW. Investigation of resting-state BOLD networks in the human brainstem and spinal cord. *Neuroscience* 2019; 404: 71–81.
- 135 Ioachim G, Powers JM, Warren HJM, Stroman PW. Coordinated human brainstem and spinal cord networks during the expectation of pain have elements unique from resting-state effects. *Brain Sci* 2020; 10(9): 568.
- 136 Dobek CE, Beynon ME, Bosma RL, Stroman PW. Music modulation of pain perception and pain-related activity in the brain, brain stem, and spinal cord: a functional magnetic resonance imaging study. *J Pain* 2014; 15(10): 1057–1068.

- 137 Khan HS, Stroman PW. Inter-individual differences in pain processing investigated by functional magnetic resonance imaging of the brainstem and spinal cord. *Neuroscience* 2015; 307: 231–241.
- 138 Cohen-Adad J, Gauthier CJ, Brooks JC, Slessarev M, Han J, Fisher JA, Rossignol S, Hoge RD. BOLD signal responses to controlled hypercapnia in human spinal cord. *Neuroimage* 2010; 50(3): 1074–1084.
- 139 Finsterbusch J, Sprenger C, Buchel C. Combined T2*-weighted measurements of the human brain and cervical spinal cord with a dynamic shim update. *Neuroimage* 2013; 79: 153–161.
- 140 Shahabeddin V, Ovidiu L, Julien CA, Veronique MP, Habib B, Julien D, Cohen LG. Simultaneous brain-cervical cord fmri reveals intrinsic spinal cord plasticity during motor sequence learning. *PLoS Biol* 2015; 13(6): e1002186.
- 141 Sprenger C, Finsterbusch J, Buchel C. Spinal cord-midbrain functional connectivity is related to perceived pain intensity: a combined spino-cortical FMRI study. *J Neurosci* 2015; 35(10): 4248–4257.
- 142 Glover GH, Li TQ, Ress D. Image-based method for retrospective correction of physiological motion effects in fMRI: RETROICOR. *Magn Reson Med* 2000; 44(1): 162–167.
- 143 Brooks JCW, Beckmann CF, Miller KL, Wise RG, Porro CA, Tracey I, Jenkinson M. Physiological noise modelling for spinal functional magnetic resonance imaging studies. *Neuroimage* 2008; 39(2): 680–692.
- 144 Kong Y, Jenkinson M, Andersson J, Tracey I, Brooks JC. Assessment of physiological noise modelling methods for functional imaging of the spinal cord. *Neuroimage* 2012; 60(2): 1538–1549.
- 145 Deckers RHR, van Gelderen P, Ries M, Barret O, Duyn JH, Ikonomidou VN, Fukunaga M, Glover GH, de Zwart JA. An adaptive filter for suppression of cardiac and respiratory noise in MRI time series data. *Neuroimage* 2006; 33(4): 1072–1081.
- 146 Behzadi Y, Restom K, Liao J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage* 2007; 37(1): 90–101.
- 147 Barry RL, Rogers BP, Conrad BN, Smith SA, Gore JC. Reproducibility of resting state spinal cord networks in healthy volunteers at 7 Tesla. *Neuroimage* 2016; 133: 31–40.
- 148 Perlberg V, Bellec P, Anton JL, Pelegrini-Issac M, Doyon J, Benali H. CORSICA: correction of structured noise in fMRI by automatic identification of ICA components. *Magn Reson Imaging* 2007; 25(1): 35–46.
- 149 Xie G, Piche M, Khoshnejad M, Perlberg V, Chen JI, Hoge RD, Benali H, Rossignol S, Rainville P, Cohen-Adad J. Reduction of physiological noise with independent component analysis improves the detection of nociceptive responses with fMRI of the human spinal cord. *Neuroimage* 2012; 63(1): 245–252.
- 150 Eippert F, Finsterbusch J, Bingel U, Buchel C. Direct evidence for spinal cord involvement in placebo analgesia. *Science* 2009; 326(5951): 404.
- 151 Stroman PW, Figley CR, Cahill CM. Spatial normalization, bulk motion correction and coregistration for functional magnetic resonance imaging of the human cervical spinal cord and brainstem. *Magn Reson Imaging* 2008; 26(6): 809–814.
- 152 Bosma RL, Stroman PW. Assessment of data acquisition parameters, and analysis techniques for noise reduction in spinal cord fMRI data. *Magn Reson Imaging* 2014; 32(5): 473–481.
- 153 Bosma RL, Ameli ME, Leung L, Pukall C, Staud R, Stroman PW. Neural correlates of temporal summation of second pain in the human brainstem and spinal cord. *Hum Brain Mapp* 2015; 36(12): 5038–5050.
- 154 Valsasina P, Horsfield MA, Rocca MA, Absinta M, Comi G, Filippi M. Spatial normalization and regional assessment of cord atrophy: voxel-based analysis of cervical cord 3D T1-weighted images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33(11): 2195–2200.
- 155 Mendili ME, Chen R, Turet B, Villard N, Trunet S, Pelegrini-Issac M, Lehericy S, Pradat P, Benali H. Fast and accurate semi-automated segmentation method of spinal cord MR images at 3T applied to the construction of a cervical spinal cord template. *PLoS One* 2015; 10(3): e0122224.
- 156 Lancaster JL, Tordesillas-Gutiérrez D, Martinez M, Salinas F, Fox PT. Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp* 2010; 28(11): 1194–1205.
- 157 Klein A, Andersson J, Ardekani BA, Ashburner J, Avants B, Chiang MC, Christensen GE, Collins DL, Gee J, Hellier P, Song JH, Jenkinson M, Lepage C, Rueckert D, Thompson P, Vercauteren T, Woods RP, Mann JJ, Parsey RV. Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 2009; 46(3): 786–802.
- 158 Brooks JC. Physiological noise modeling and analysis for spinal cord fMRI. In: Cohen-Adad J, Wheeler-Kingshott CAM (eds.). *Quantitative MRI of the Spinal Cord*. Academic Press, 2014, 240–257.
- 159 Cohen-Adad J, Levy S, Avants B. Slice-by-slice regularized registration for spinal cord MRI: SliceReg. Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine 23rd Annual Meeting and Exhibition, Toronto, Canada,

- 2015.
- 160 Asman AJ, Bryan FW, Smith SA, Reich DS, Landman BA. Groupwise multi-atlas segmentation of the spinal cord's internal structure. *Med Image Anal* 2014; 18(3): 460–471.
- 161 Cohen-Adad J, Rossignol S, Hoge RD. Slice-by-slice motion correction in spinal cord fMRI: SliceCorr. Proceedings of the 17th Annual Meeting of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2009.
- 162 Brooks JC, Beckmann CF, Miller KL, Wise RG, Porro CA, Tracey I, Jenkinson M. Physiological noise modelling for spinal functional magnetic resonance imaging studies. *Neuroimage* 2008; 39(2): 680–692.
- 163 McGraw KO, Wong SP. Forming inferences about some intraclass correlation coefficients. *Psychol Methods* 1996; 1(1): 30.
- 164 Zuo XN, Kelly C, Adelstein JS, Klein DF, Castellanos FX, Milham MP. Reliable intrinsic connectivity networks: test-retest evaluation using ICA and dual regression approach. *Neuroimage* 2010; 49(3): 2163–2177.
- 165 Zuo XN, Xing XX. Test-retest reliabilities of resting-state FMRI measurements in human brain functional connectomics: A systems neuroscience perspective. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 45: 100–118.
- 166 Liu X, Zhou F, Li X, Qian W, Cui J, Zhou IY, Luk KDK, Wu EX, Hu Y. Organization of the intrinsic functional network in the cervical spinal cord: a resting state functional mri study. *Neuroscience* 2016; 336: 30–38.
- 167 Dula AN, Pawate S, Dortch RD, Barry RL, George-Durrett KM, Lyttle BD, Dethrage LM, Gore JC, Smith SA. Magnetic resonance imaging of the cervical spinal cord in multiple sclerosis at 7T. *Mult Scler* 2016; 22(3): 320–328.