

◆ 综述

Progresses of MRI in normal appearing white matter in multiple sclerosis patients

SHI Qihong, WANG Xiaoming*

(Department of Radiology, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110004, China)

[Abstract] Multiple sclerosis (MS) is one of the most common chronic inflammatory demyelinating diseases in the central nervous system. There is also a subtle pathological metabolic change in white matter that appears to be normal in routine sequence MRI. The application of multiple MR sequences and post-processing techniques provide a basis for explaining the pathophysiological changes of MS from the neuroimaging perspective. The progresses of MRI in assessment of normal appearing white matter region in MS patients were reviewed in this article.

[Key words] Multiple sclerosis; Normal appearing white matter; Magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.1003-3289.201801060

多发硬化患者看似正常脑白质区 MRI 应用进展

石秋宏 综述, 王晓明* 审校

(中国医科大学附属盛京医院放射科, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] 多发硬化(MS)是中枢神经系统最常见的慢性炎性脱髓鞘病变之一。在常规序列 MRI 中看似正常的脑白质中,同样存在细微的病理代谢变化。多种 MR 序列及后处理技术的应用,为从神经影像学角度阐释 MS 病理生理改变提供依据。本文对 MRI 评估 MS 患者看似正常脑白质区域中的应用进展进行综述。

[关键词] 多发性硬化;看似正常脑白质;磁共振成像

[中图分类号] R744.51; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2018)09-1414-04

多发硬化(multiple sclerosis, MS)是一种免疫介导的中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘疾病,女性多发^[1]。诊断 MS 的核心证据是病变在时间和空间上的播散^[2]。临床上 MS 分为缓解复发型(relapsing remitting MS, RRMS)、原发进展型(primary progressive MS, PPMS)和继发进展型(secondary progressive MS, SPMS)。MS 症状和体征多样,主要特点有肢体无力、感觉异常、眼部症状及共济失调等,具体发病原因和机制尚不清楚,除遗传因素外,多种环

境因素均与 MS 密切相关^[3]。MS 患者看似正常脑白质(normal appearing whiter matter, NAWM)是指常规 MR T1WI 和 T2WI 表现正常的白质,而在非常规序列检查中可发现 NAWM 存在细微病变。常规 MR 序列图像以解剖学显示为主,不能定量分析;而非常规 MR 检查较常规 MR 更敏感,可显示早期病变。MR 多种序列及技术的应用,对早发现、早诊断及早治疗 MS 具有重要价值。本文对 MRI 评估 MS 患者 NAWM 区中的应用进展进行综述。

1 病理生理机制

MS 是由免疫介导的神经元疾病,炎症细胞攻击中枢神经系统髓鞘,导致大脑和脊髓神经轴突损伤、脱髓鞘和胶质细胞增生,白质和灰质均可受累^[4]。NAWM 区存在胶质细胞增生、炎症细胞浸润、水肿、髓鞘变薄、轴索变性等^[5]。MS 多位于血管周围,以静

[基金项目] 盛京自由研究者基金(201402)。

[第一作者] 石秋宏(1993—),女(蒙古族),黑龙江双鸭山人,在读硕士。研究方向:中枢神经系统影像学。E-mail: 18004028439@163.com

[通信作者] 王晓明,中国医科大学附属盛京医院放射科,110004。E-mail: wangxm024@163.com

[收稿日期] 2018-01-09 **[修回日期]** 2018-06-25

脉为中心,沿静脉分布,在多数 MS 病变中可检测到中央静脉^[6]。研究^[7]发现 MS 患者 NAWM 区血管壁常见水肿样、洋葱皮样改变及淋巴细胞浸润;NAWM 区弥漫性静脉炎产生炎性细胞因子,引起缺血致代谢降低,进而导致脑实质损伤。此外,有学者^[1]发现 MS 早期即可出现脑萎缩,并认为脑萎缩的加速发展是反映疾病进展的参数之一。MS 患者的 NAWM 区还可见铁沉积及轴索变性^[8-11]。上述研究表明,NAWM 虽未形成典型的脱髓鞘斑块,但已出现缺血、炎性细胞浸润及髓鞘损伤等改变,脑损伤随病情发展而加重。

2 MRI 在 MS 患者 NAWM 区诊断中的应用

应用 MR 新技术可提高 NAWM 微小病变的检出率,如三维准连续脉冲动脉自旋标记技术(3D pseudocontinuous arterial spin labeling, 3D pCASL)、体素内不相干运动(intravoxel incoherent motion imaging, IVIM)、扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、扩散峰度成像(diffusional kurtosis imaging, DKI)以及 MRS 等。

2.1 NAWM 血脑屏障通透性变化及灌注改变 马笑笑等^[11]采用 3D pCASL 定量分析 RRMS 微循环的灌注情况,发现 NAWM 区脑血流量明显降低,提示 MS 病灶可能由于长期缺血而致闭塞性小静脉炎,最终导致病灶产生。有学者^[12]认为多数 MS 病灶存在静脉病变,因此建议将病灶内静脉改变补充为 MR 诊断 MS 的标准之一。Paling 等^[13]采用 MRI 比较 33 名健康志愿者脑白质与 35 例 RRMS 患者 NAWM 区动脉血流动力学参数和脑血流量的差异,发现 RRMS 患者 NAWM 区对比剂到达时间延长、脑血流量升高,可能是继发于血管扩张、血管横截面积增加。MS 背景下炎症和胶质细胞活动增加可致动脉血管扩张。IVIM 成像能定量检测组织微环境的灌注特点。尹平等^[14]发现 IVIM 可定量分析 RRMS 病灶与 NAWM 区组织的扩散及灌注特点,有助于推测病灶的病理改变,为损伤分类及鉴别诊断提供帮助。Moll 等^[15]分析 MS 患者 NAWM 区磁化传递率(magnetic transfer ratio, MTR)和 DTI 参数异常与病理生理机制的关系,发现 MS 患者 NAWM 区的病理改变与和病灶的距离有关:靠近病灶的 NAWM 区微细改变可能与小胶质细胞的活化和轴突的病理改变有关,远离病灶的微细变化可能与皮质区的小胶质细胞活化有关。

Cramer 等^[16]采用动态对比增强 MRI 比较 MS 患者与健康者血脑屏障的通透性,发现 MS 患者脑室旁 NAWM 通透性高于健康人,并认为可将通透性逐渐

下降作为评价免疫调节治疗疗效的指标之一。Lund 等^[17]定量比较注射对比剂前后 RRMS 患者 NAWM 区与健康人 T1 的差异,发现增强后 RRMS 患者 NAWM 区 T1 时间显著短于健康人,提示 NAWM 区血脑屏障完整性被破坏。在 MS 的发展过程中,血脑屏障破坏出现较早,评估 NAWM 区血脑屏障完整性对 MS 的诊断、监测以及疗效验证至关重要。尹平等^[18]采用动态对比增强 MR 联合 Tofts 模型进行后处理,发现 MS 患者 NAWM 区存在微血管渗透及灌注异常,提示其血脑屏障通透性已发生变化。上述研究结果有所差异,可能与纳入研究的样本量较少和疾病处于不同阶段等因素有关。

2.2 NAWM 白质纤维束病变 MS 病变多位于脑白质,DTI 可显示白质纤维束的完整性(white matter tract integrity, WMTI),反映 NAWM 微观病变。有学者^[19]采用 DKI 对比观察 MS 患者 NAWM(病例组)和健康志愿者(对照组)WMTI 及 NAWM 病变的性质和程度,并记录 2 组平均扩散系数(mean diffusivity, MD)、FA 和 WMTI 指标,包括轴突扩散率、轴突含水量(myelin water fraction, MWF)、弯曲度、径向轴索外扩散率,发现病例组 MD 和径向轴索外扩散率显著高于对照组,而 FA、MWF、轴突扩散率和弯曲度均低于对照组,且胼胝体 MWF 与扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分密切相关。Bonnier 等^[20]采用 DTI 发现早期 MS 患者轴突变性,FA 值下降。Chen 等^[21]发现 MS 患者 NAWM 区 FA 值低于对照组,而 MD 值高于对照组。Temel 等^[22]对 MS 患者病灶、病灶对侧 NAWM 区、病灶旁白质弥散系数进行定量分析,并观察弥散系数与 EDSS 的相关性,结果显示弥散系数与 EDSS 无相关,且 MS 病灶 FA 值最低,其次为病灶旁、病灶对侧 NAWM 区,由此认为越远离病灶,NAWM 区 FA 值越高。Banaszek 等^[23]采用 DTI 分析 NAWM 区是否存在纤维束走行分布异常,发现与健康人相比,MS 患者 NAWM 区 FA 值均下降,其中下纵束、额枕下束、左侧小脑中脚、右侧上纵束尤为明显,可能是由于小神经胶质细胞缺失所致。上述结果提示,FA 值可作为无创评估 MS 患者 NAWM 区微结构改变的神经影像学标志物之一。

Faizy 等^[24]采用髓鞘水成像(myelin water imaging, MWI)发现 MS 患者 NAWM 区 MWF 是健康志愿者的 37%,而另有研究^[25]报道 NAWM 区 MWF 值为健康志愿者的 6%~23%,可能是由于

MWI 技术不同所致。Huang 等^[26]采用高场强 DWI 比较 MS 病灶和 NAWM 轴索的差别,发现 MS 病灶轴索直径大于 NAWM 区,而密度低于 NAWM 区。

2.3 NAWM 生化改变 MRS 是目前唯一能对活体组织进行生化代谢定量以及定性分析的检查方法。Sun 等^[27]采用多体素 MRS 分析 MS 患者 NAWM 区的氮-乙酰天门冬氨酸(N-acetylaspartate, NAA)、胆碱(choline, Cho)、肌酸(creatine, Cr)、脂质(lipid, Lip)、乳酸(lactic acid, Lac)等产物的代谢变化,发现 MS 患者 NAA/Cr 下降,且 Cho/NAA 比率升高;与健康志愿者相比,MS 患者顶叶 NAWM 区 NAA/Cr 的减少幅度明显高于额叶和枕叶,提示 MS 患者病变不仅仅出现在常规序列所示病灶处,而是存在广泛的轴突功能障碍,且 NAWM 区代谢异常与不同脑叶相关。曾春等^[28]采用长回波点分辨率波谱和激励回波采集模式比较 MS 病灶、NAWM 区和对照组不同代谢物的比率,发现差异有统计学意义。陈璇等^[29]采用多体素短回波时间比较 RRMS 病灶及病灶对侧 NAWM 区、健康对照组 NAA/Cr、Cho/Cr 和 Lac+Lip/Cr,发现 NAWM 区代谢存在异常,提示 NAWM 区存在隐匿性损害。Aboulenein 等^[30]认为 NAA 值下降是反映 MS 患者 NAWM 病变加重的指标之一。Obert 等^[31]对 36 例 MS 患者进行 2 年随访(每 6 个月 1 次),发现 SPMS 患者 NAWM 区 NAA 水平明显下降,而 RRMS 患者 NAWM 区 Ins/NAA 变化与 EDSS 评分呈正相关。Tiberio 等^[32]指出 NAWM 区 NAA 水平下降可在一定程度上逆转,采用适当的治疗干预可挽救轴突损伤。上述研究结果提示 MRS 可早期发现 NAWM 的生化改变,对预测 MS 新病灶的发生有较高价值。

2.4 诊断 NAWM 后处理技术 Shepherd 等^[8]采用可精确测量 T2 值的新回波调制曲线算法分析 RRMS 患者,发现其 NAWM 区 T2 值微小改变,可能与轴突和髓鞘的炎症以及神经退化有关。纹理分析通过提取、比较图像的灰度、亮度、颜色、粗糙度等特征,能定量显示像素值及其排列方式的细微变化。刘卫芳等^[33]采用灰度差分统计法和游程长矩阵比较健康者脑白质、MS 病灶及其 NAWM 的 8 种纹理特征差别,发现 NAWM 区 8 种纹理特征参数均处于正常脑白质与 MS 病灶之间,符合从正常脑白质经 MS 隐匿性病变到有形病灶的病理发展过程,并认为纹理分析可揭示 MS 的隐匿性病变。Abbasian Ardakani 等^[34]发现采用主成分分析和线性判别分析诊断 NWMA 区的敏

感和特异度均较高。上述研究结果提示,计算机后处理技术的应用对微小病变的检出更敏感,对诊断 NAWM 具有重要参考价值。

3 展望

越来越多的研究从分子、细胞、病理等水平分析 NAWM 区改变,提出 NAWM 与疾病进展具有相关性。随着多种 MR 长期动态观察技术、扫描技术及后处理技术的成熟,NAWM 病灶将更易于检出。明确 NAWM 病理生理学机制与影像学改变的关系,可为评估治疗效果、检测复发等提供有价值的信息。

[参考文献]

- [1] Wattjes MP, Steenwijk MD, Stangel M. MRI in the diagnosis and monitoring of multiple sclerosis: An update. *Clin Neuroradiol*, 2015, 25(Suppl 2):157-165.
- [2] Fox RJ. Refining diagnosis of multiple sclerosis with revised MRI criteria. *Lancet Neurol*, 2016, 15(3):238-240.
- [3] Akkad DA, Lee DH, Bruch K, et al. Multiple sclerosis in families: Risk factors beyond known genetic polymorphisms. *Neurogenetics*, 2016, 17(2):131-135.
- [4] Al-Iedani O, Lechner-Scott J, Ribbons K, et al. Fast magnetic resonance spectroscopic imaging techniques in human brain-applications in multiple sclerosis. *J Biomed Sci*, 2017, 24(1):17.
- [5] Neema M, Goldberg-Zimring D, Guss ZD, et al. 3 T MRI relaxometry detects T2 prolongation in the cerebral normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neuroimage*, 2009, 46(3):633-641.
- [6] Brownlee WJ, Hardy TA, Fazekas F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: Progress and challenges. *Lancet*, 2017, 389(10076):1336-1346.
- [7] Adhya S, Johnson G, Herbert J, et al. Pattern of hemodynamic impairment in multiple sclerosis: Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging at 3.0 T. *Neuroimage*, 2006, 33(4):1029-1035.
- [8] Shepherd TM, Kirov II, Charlson E, et al. New rapid, accurate T₂ quantification detects pathology in normal-appearing brain regions of relapsing-remitting MS patients. *Neuroimage Clin*, 2017, 14:363-370.
- [9] Bjartmar C, Kinkel RP, Kidd G, et al. Axonal loss in normal-appearing white matter in a patient with acute MS. *Neurology*, 2001, 57(7):1248-1252.
- [10] Haacke EM, Makki M, Ge Y, et al. Characterizing Iron deposition in multiple sclerosis lesions using susceptibility weighted imaging. *J Magn Reson Imaging*, 2009, 29(3):537-544.
- [11] 马笑笑,吕晋浩,唐静,等.复发缓解型多发性硬化患者看似正常脑白质区脑血流量分析. *磁共振成像*, 2017, 8(4):270-275.
- [12] Campion T, Smith RJP, Altmann DR, et al. FLAIR* to

- visualize veins in white matter lesions: A new tool for the diagnosis of multiple sclerosis? *Eur Radiol*, 2017, 27 (10): 4257-4263.
- [13] Paling D, Thade Petersen E, Tozer DJ, et al. Cerebral arterial bolus arrival time is prolonged in multiple sclerosis and associated with disability. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34 (1): 34-42.
- [14] 尹平, 周津如, 韩永良, 等. MR 体系内不相干运动成像对复发-缓解型多发性硬化微循环的研究. *中国医学影像学杂志*, 2016, 24 (12): 881-883.
- [15] Moll NM, Rietsch AM, Thomas S, et al. Multiple sclerosis normal-appearing white matter: Pathology-imaging correlations. *Ann Neurol*, 2011, 70(5): 764-773.
- [16] Cramer SP, Simonsen H, Frederiksen JL, et al. Abnormal blood-brain barrier permeability in normal appearing white matter in multiple sclerosis investigated by MRI. *Neuroimage Clin*, 2013, 4: 182-189.
- [17] Lund H, Krakauer M, Skimminge A, et al. Blood-brain barrier permeability of normal appearing white matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56375.
- [18] 尹平, 刘义, 周津如, 等. 动态对比增强磁共振成像观察复发缓解型多发性硬化微循环改变. *中国医学影像技术*, 2016, 32 (7): 1010-1014.
- [19] De Kouchkovsky I, Fieremans E, Fleysher L, et al. Quantification of normal-appearing white matter tract integrity in multiple sclerosis: A diffusion kurtosis imaging study. *J Neurol*, 2016, 263(6): 1146-1155.
- [20] Bonnier G, Roche A, Romascano D, et al. Advanced MRI unravels the nature of tissue alterations in early multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*, 2014, 1(6): 423-432.
- [21] Chen JF, Zhou CK, Zhu LJ, et al. Magnetic resonance diffusion tensor imaging for occult lesion detection in multiple sclerosis. *Exp Ther Med*, 2017, 13(1): 91-96.
- [22] Temel S, Keklikoğlu HD, Keklikoğlu HD, et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in patients with multiple sclerosis and its relationship with disability. *Neuroradiol J*, 2013, 26(1): 3-17.
- [23] Banaszek A, Bladowska J, Pokryszko-Dragan A, et al. Evaluation of the degradation of the selected projectile, commissural and association white matter tracts within normal appearing white matter in patients with multiple sclerosis using diffusion tensor MR imaging—a preliminary study. *Pol J Radiol*, 2015, 80: 457-463.
- [24] Faizy TD, Thaler C, Kumar D, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions in multislice myelin water imaging. *PLoS One*, 2016, 11(3): e0151496.
- [25] Kolind S, Matthews L, Johansen-Berg H, et al. Myelin water imaging reflects clinical variability in multiple sclerosis. *Neuroimage*, 2012, 60(1): 263-270.
- [26] Huang SY, Tobyn SM, Nummenmaa A, et al. Characterization of axonal disease in patients with multiple sclerosis using high-gradient-diffusion MR imaging. *Radiology*, 2016, 280(1): 244-251.
- [27] Sun J, Song H, Yang Y, et al. Metabolic changes in normal appearing white matter in multiple sclerosis patients using multivoxel magnetic resonance spectroscopy imaging. *Medicine*, 2017, 96(14): e6534.
- [28] 曾春, 李咏梅, 谢鹏, 等. PRESS 和 STEAM 波谱在多发性硬化病灶和看似正常表现脑白质区中的价值. *第三军医大学学报*, 2010, 32(13): 1408-1412.
- [29] 陈璇, 李咏梅, 欧阳羽, 等. 不同回波时间氢质子磁共振波谱多体素技术检出多发性硬化病灶和看似正常脑白质区. *中国医学影像技术*, 2011, 27(1): 32-36.
- [30] Aboulenein F, Krššák M, Höftberger R, et al. Reduced NAA-levels in the NAWM of patients with MS is a feature of progression. A Study with quantitative magnetic resonance spectroscopy at 3 tesla. *PLoS One*, 2010, 5(7): e11625.
- [31] Obert D, Helms G, Sättler MB, et al. Brain metabolite changes in patients with relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis: A two-year follow-up study. *PLoS One*, 2016, 11(9): e0162583.
- [32] Tiberio M, Chard DT, Altmann DR, et al. Metabolite changes in early relapsing-remitting multiple sclerosis. A two year follow-up study. *J Neurol*, 2006, 253(2): 224-230.
- [33] 刘卫芳, 夏翊, 周震, 等. 多发性硬化患者脑磁共振图像的纹理分析. *中国医学影像学杂志*, 2013, 29(4): 297-300.
- [34] Abbasian Ardakani A, Gharbali A, Saniei Y, et al. Application of texture analysis in diagnosis of multiple sclerosis by magnetic resonance imaging. *Glob J Health Sci*, 2015, 7(6): 68-78.