

Multimodal MRI in evaluating white matter hyperintensity penumbras in patients with subcortical vascular cognitive impairment

QIU Yage, WU Xiaowei, WANG Yao, SUN Yawen, DING Weina, HAN Xu, ZHOU Yan*

(Department of Radiology, Renji Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China)

[Abstract] **Objective** To explore the value of different MR techniques in evaluating white matter hyperintensity (WMH) penumbra (WMH-P) in patients with subcortical vascular cognitive impairment (SVCI). **Methods** A total of 29 SVCI patients underwent diffusion weight imaging (DTI), 3D-arterial spin labeling (3D-ASL) and chemical exchange saturation transfer amide proton transfer (CEST APT) scans as well as neuropsychological evaluation. WMH-P was defined in the range of 1 cm around WMH. Imaging parameters of WMH, WMH-P and normal appearing white matter (NAWM) outside WMH-P were measured and analyzed with cognitive scores. **Results** There were significant differences of FA and mean diffusivity MD values among WMH, WMH-P and NAWM outside WMH-P (all $P < 0.05$), also of cerebral blood flow (CBF) between WMH-P and NAWM outside WMH-P, as well as between WMH and NAWM outside WMH-P (all $P < 0.05$). FA value in WMH-P and NAWM outside WMH-P was positively correlated with Montreal cognitive assessment (MoCA) scores (all $P < 0.05$). **Conclusion** 3D-ASL and DTI techniques can be used to reflect the extent and progression of white matter lesions in patients with SVCI. FA value of WMH-P can well evaluate the cognitive function of SVCI patients.

[Keywords] cognitive dysfunction; penumbra; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.01.009

多模态 MRI 评价皮层下血管性认知功能障碍白质高信号半暗带

裘雅各, 吴小伟, 汪 耀, 孙雅文, 丁伟娜, 韩 旭, 周 滢*

(上海交通大学医学院附属仁济医院放射科, 上海 200127)

[摘要] **目的** 探讨不同 MR 成像技术评价皮层下血管性认知功能障碍 (SVCI) 患者脑白质高信号 (WMH) 半暗带 (WMH-P) 的价值。 **方法** 对 29 例 SVCI 患者行弥散加权成像 (DTI)、三维动脉自旋标记 (3D-ASL) 和酰胺质子化学交换饱和转移 (CEST APT) 扫描及神经心理学评估。将 WMH 周围 1 cm 范围为定义 WMH-P, 分别测量 WMH、WMH-P 及 WMH-P 以外正常表观白质 (NAWM) 的各项成像参数值, 并与认知评分进行相关性分析。 **结果** FA 和 MD 值在 WMH、WMH-P 及 WMH-P 以外 NAWM 之间差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05), 脑血流量 (CBF) 在 WMH-P 与 WMH-P 以外 NAWM 以及 WMH 与 WMH-P 以外 NAWM 之间均有统计学意义 (P 均 < 0.05)。WMH-P 和 WMH-P 以外 NAWM 的 FA 值与 MoCA 评分呈显著正相关 (P 均 < 0.05)。 **结论** DTI 技术与 3D-ASL 能反映 SVCI 患者脑白质病变范围及进展

[基金项目] 上海市科委西医引导项目 (17411964300)、上海交通大学高峰高原“双百人”计划 (20172013)、国家自然科学基金 (81901693)、上海交通大学医工交叉项目 (NoYG2017QN47)、上海交通大学医学院附属仁济医院临床科研创新培育基金计划 (PYIV-17-003)、仁济医院科研种子基金 (RJZZ18-003)。

[第一作者] 裘雅各 (1995—), 男, 浙江绍兴人, 在读硕士, 医师。研究方向: 多模态 MRI 技术与临床应用。E-mail: jacobqiu1@163.com

[通信作者] 周滢, 上海交通大学医学院附属仁济医院放射科, 200127。E-mail: clare1475@hotmail.com

[收稿日期] 2019-03-03 **[修回日期]** 2019-12-27

趋势; WMH-P 的 FA 值能较好地评价 SVCI 患者认知功能水平。

[关键词] 脑功能障碍; 半暗带; 磁共振成像

[中图分类号] R742; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2020)01-0032-05

皮层下血管性认知功能障碍(subcortical vascular cognitive impairment, SVCI)是由脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)引起的一组由轻度认知功能障碍到严重痴呆的认知障碍症状,占老年人认知障碍的第2位^[1]。SVCI在MR T2WI和液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion recovery, FLAIR)图像上表现为脑室周围和/或深部皮质下脑白质高信号(white matter hyperintensity, WMH)^[2]。研究^[3-5]表明,白质损伤不仅存在于可见的WMH中,也存在于WMH周围一定范围内的正常表观白质(normal-appearing white matter, NAWM)中,后者被称为WMH半暗带(WMH penumbra, WMH-P),存在与WMH相同的病理学改变,包括腔隙灶、白质脱髓鞘和微梗死及脑微出血灶等,仅程度不同^[6-7],且WMH-P较其较远侧健康白质区域更易转换为WMH^[5,8]。研究WMH-P可为临床全面评估病情、早期积极治疗、防止缺血核心区域进一步扩大提供重要信息^[9]。本研究比较弥散加权成像(diffusion weight imaging, DTI)、三维动脉自旋标记(3D-arterial spin labeling, 3D-ASL)和酰胺质子化学交换饱和转移(chemical exchange saturation transfer amide proton transfer, CEST APT)对评价SVCI患者WMH-P的价值及其与临床认知功能的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2018年1月—7月上海交通大学医学院附属仁济医院收治的SVCI患者,将皮层下缺血性脑血管疾病(subcortical ischemic vascular disease, SIVD)定义为T2-FLAIR序列图像中的皮质下白质高信号^[10],且脑内存在至少1个腔梗灶。依据NINDS-AIREN标准^[11],诊断皮层下血管性轻度认知功能障碍(subcortical vascular mid cognitive impairment, SVMCI)的标准为轻度神经认知功能受损^[12]。入组标准:①年龄50~85岁;②无卒中、头部外伤、脑炎、癫痫等中枢神经系统疾病史,无引起认知障碍的全身系统性疾病;③无先天精神发育迟缓或焦虑抑郁症等精神疾病史;④未服用影响认知功能的药物;⑤无MR检查禁忌证;⑥可以配合完成认知功能评价[蒙特利尔认知量表(Montreal cognitive assessment, MoCA)]。最后纳入29例SIVD,包括1例血管性痴呆和28例SVMCI,男24

例,女5例,年龄54~79岁,平均(67.9±6.6)岁,平均受教育年限(10.9±3.1)年,平均MoCA评分24.3±4.9。本研究经伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用GE 3.0T MR仪,8通道相控阵头部线圈。扫描序列:①矢状位三维快速扰相梯度回波序列(3D-SPGR, TR 6.1 ms, TE 2.8 ms, TI 450 ms, 层厚 1 mm, 层数 166, 层间距 0, 偏转角度 15°, FOV 256 mm×256 mm, 矩阵 256×256);②横断位 T2 加权快速自旋回波序列(TR 3 013 ms, TE 80 ms, 层厚 4 mm, 层数 34, FOV 256 mm×256 mm, 矩阵 512×512);③T2-FLAIR(TE 150 ms, TR 9 075 ms, TI 2 250 ms, 层厚 2 mm, 层数 66, FOV 256 mm×256 mm, 矩阵 128×128);④Pseudocontinuous ASL 背景抑制 3D 快速自旋回波序列(TR 4 580 ms, TE 9.8 ms, 层厚 4 mm, FOV 240 mm×240 mm, 矩阵 128×128, 偏转角度 155°),依据文献^[13],标记射频脉冲持续时间为 1 500 ms,延迟时间为 1 500 ms,脑血流量(cerebral blood flow, CBF)图由灌注加权图像使用二室模型^[14]计算得到;⑤DTI序列(TR 17 000 ms, TE 89.8 ms, 层厚 2 mm, 层数 66, 层间距 0, FOV 256 mm×256 mm, 矩阵 128×128, b 值 1 000 s/mm²);⑥选取病灶最大层面行 APT 序列扫描,基线与 FLAIR 序列平行采集。TR 3 000 ms, TE 18.6 ms, 层厚 8.0 mm, FOV 220 mm×220 mm, 矩阵 64×64, 适应序列的射频饱和脉冲功率为 2.0 μHz, 长度为 400 ms。数据采用 2 NEX 在 CEST APT 序列中获得,饱和频率列表为 15.6, ±6, ±5, ±4.5, ±4, ±3.75, ±3.5, ±3.25, ±3, ±2.5, ±2, ±1.5, ±1, ±0.75, ±0.5, ±0.25 和 0 ppm 及 1 个无饱和度图。

1.3 图像分析 使用 PANDA v1.3.1 工具(<https://www.nitrc.org/projects/panda>)处理 DTI 数据。用脑提取工具剥离颅骨后获得每例脑组织 b0 图像。通过仿射变换将每幅原始 DTI 图像配准到 b0 图,校正涡流引起的失真和头部运动伪影;然后经过由 b0 图创建的 mask 来计算 FA 和 MD 值。由 GE 工作站(GE workstation, version 4.4)Functool 软件直接产生 ASL 的 CBF 图和 APT 的磁化转移率(magnetization transfer ratio, MT Ratio)图、非对称性磁化转移率(magnetization transfer ratio asymmetry, MTRasym)图,然后使用 SPM8

(http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm8) 将每例 CBF、部分各向异性(fractional anisotropy, FA)、平均弥散率(mean diffusivity, MD)、MT Ratio 和 MTRasym 图配准到相应个体的 3D-SPGR 加权图。

采用 SPM 的工具 LST1.1.4 (www.statistical-modelling.de/lst.html) 进行 WMH 分割, 仔细检查并制作 WMH 周围 10 个 NAWM 的 mask, 每个 mask 宽 1 mm。根据文献[4], 将定义的二进制 WMH 线性配准到 T1WI 上, 创建每个单独的数据集。NAWM 的 mask 每层平行, 并逐层从 WMH 往外延伸 1 mm。为避免相邻 WMH 层之间的重叠, 在创建下一层之前, 将原有的 WMH 范围和新建的 NAWM mask 合并, 以创建新的“WMH mask”。运用 SPM8 软件将 3D-SPGR 图分割成灰质(gray matter, GM)、白质和脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)。将 GM 和 CSF 图放大 2 个体素后从 NAWM 层中去除, 以减小 GM 和 CSF 造成的部分容积效应的影响。

将每例的所有参数图统一配准到个体 T1 空间, 经过配准、分割等后处理, 计算得出 WMH、WMH-P 和 WMH-P 以外 NAWM 的各个影像学参数(图 1)。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 25.0 统计分析软件。以 Kolmogorov-Smirov 检验计量资料是否符合正态分布,

符合正态分布的数据采用单因素方差分析, 并采用 Bonferroni 事后检验进行两两比较; 对不符合正态分布的数据采用非参数检验。以 Pearson 相关分析评价各参数与 MoCA 评分的相关性。P<0.05 差异有统计学意义。

2 结果

2.1 SVCI 患者脑内不同区域间各序列参数比较 FA、MD、CBF、MTRasym 和 MT Ratio 值在 WMH、WMH-P 和 WMH-P 以外 NAWM 中的测量结果见表 1。不同区域间的 FA 和 MD 值差异均有统计学意义(P 均<0.05); CBF 除在 WMH 和 WMH-P 无差异外, 其余均存在显著差异(P 均<0.05)。MTRasym 和 MT Ratio 值在各区域间差异无统计学意义(P 均>0.05)。CBF 值自 WMH 由内向外逐渐升高, 而 FA 值则呈现出先升高后降低的趋势, WMH-P 区域内的 FA 值最高。MD 呈现逐渐降低趋势。见表 1、2。

2.2 SVCI 患者脑内不同区域影像参数与 MoCA 相关性分析 WMH-P 及 WMH-P 以外 NAWM 内的 FA 值与 SVCI 患者 MoCA 评分显著相关。见表 3、图 2。

3 讨论

既往多运用 ASL 和 DTI 的方法分别探索 WMH-P 的范围[4,15], 但对 WMH-P 与认知功能之间的关系

表 1 SVCI 患者脑内不同区域的各参数值

分组	FA	CBF	MD×10 ⁻³	MT Ratio	MTRasym
WMH	0.196±0.045	25.49±7.87	1.49±0.20	800.25±331.53	900.58±229.37
WMH-P	0.340±0.052	28.18±4.93	1.09±0.14	784.05±323.11	870.84±230.05
WMH-P 以外 NAWM	0.306±0.046	35.43±7.48	0.95±0.13	775.07±313.33	879.33±252.92

注: 参数图均经过后处理过程, 故数据均无单位

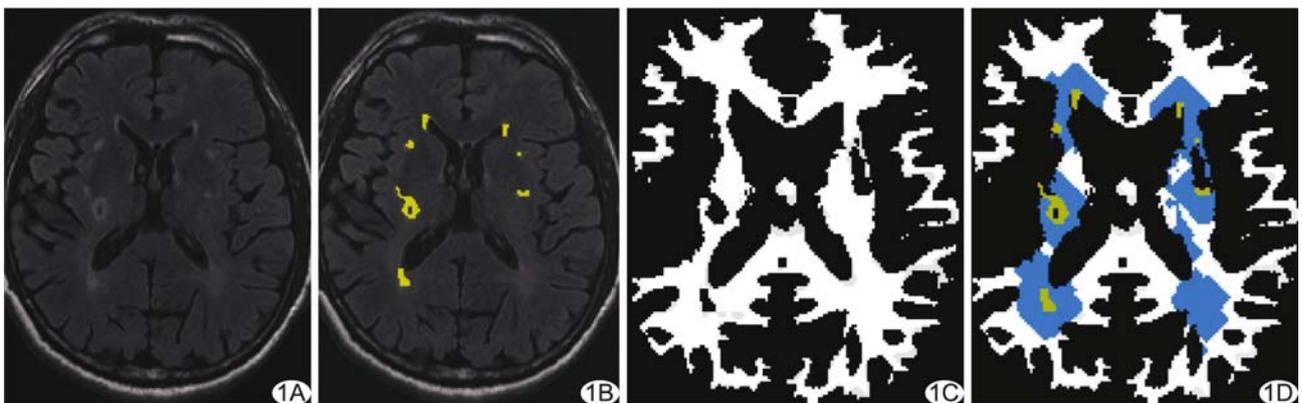


图 1 患者男, 55 岁, 病灶、白质及半暗带的 mask 示意图 A. T2-FLAIR 图像示脑白质高信号(WMH); B. 病灶分割后的 WMH mask 图, 其中黄色代表分割出来的 WMH 病灶; C. NAWM 的 mask 图, 其中白色代表 NAWM; D. 病灶、白质及半暗带的 mask 示意图, 其中黄色代表 WMH, 蓝色代表病灶的 WMH-P, 白色代表 WMH-P 以外 NAWM

研究尚不多见。本研究结果显示,FA 和 MD 值在 WMH 病灶、WMH-P 及 WMH-P 以外 NAWM 之间均具有差异性,CBF 在 WMH 与 WMH-P 以外 NAWM 以及 WMH-P 与 WMH-P 以外 NAWM 之间存在显著差异,表明白质完整性和灌注改变并不局限于 WMH 本身,同样存在于 WMH-P。

本研究虽然病例数较少,未能发现 WMH 与 WMH-P 之间 CBF 存在差异,但可见灌注改变趋势与既往文献报道^[4]一致,即 CBF 值自 WMH 至外逐渐升高。慢性缺血/低灌注是 SIVD 发病机制相关学说之一,CBF 值自 WMH 病灶至外逐渐升高,表明灌注自 WMH 至外逐渐改善。本组 FA 值呈现出先升高后降低的趋势,WMH-P 区域内的 FA 值高于 WMH 和 WMH-P 以外 NAWM,与既往报道^[9]不完全一致。影响 FA 值的因素很多,如髓鞘损伤会导致 FA 值降低,白质纤维束肿胀、纤维束间隙变小和迂曲则会使 FA 值升高^[16-17];而“位置效应”^[18]也是不可忽视的影响因素,如侧脑室旁白质位于高度髓鞘化结构(如胼胝体等)附近,故其 FA 值较高。另外,白质损伤的修复也会导致 FA 值改变^[19]。本研究发现 WMH-P 及 WMH-P 以外 NAWM 内的 FA 值与患者认知功能成显著正相关关系,提示 WMH-P 的 FA 值或可用于评估认知受损程度,有待进一步观察。

本研究中 FA 和 MD 值在 WMH、WMH-P 及 WMH-P 以外 NAWM 之间的差异较为显著。既往研究^[20]表明,脱髓鞘可能是 WMH 进展的主要病因,脱髓鞘反应活跃会导致大量巨噬细胞吞噬髓鞘片段,水分子扩散程度加强,反映在影像学指标上,导致 FA 值降低、MD 值升高。而 WMH-P 区域和 WMH-P 以外 NAWM 区域之间 FA 和 MD 值改变提示,WMH-P

表 2 SVCI 患者脑内不同区域各参数比较

不同区域	MTRasym	MT Ratio	CBF	FA	MD
P1-2	—	—	0.42	<0.001	<0.05
P2-3	—	—	<0.01	0.01	0.02
P1-3	—	—	<0.01	<0.01*	<0.05
F/H 值	0.20	0.34	16.18	71.79	56.69
P 值	0.82	0.84	<0.01	<0.001	<0.01

注:—,由于整体检验未显示出组间存在显著差异,故不再执行多重比较;P1、P2、P3 分别代表 WMH、WMH-P、WMH-P 以外 NAWM,P1-2 代表 WMH 与 WMH-P,P2-3 代表 WMH-P 与 WMH-P 以外 NAWM,P1-3 代表 WMH 与 WMH-P 以外 NAWM

表 3 各参数与 MoCA 评分的相关性分析

参数	区域	MoCA	
		r 值	P 值
CBF	WMH	-0.01	0.95
	WMH-P	0.12	0.55
	WMH-P 以外 NAWM	0.30	0.13
FA	WMH	0.21	0.29
	WMH-P	0.51	0.01
	WMH-P 以外 NAWM	0.39	0.04
MD	WMH	-0.15	0.47
	WMH-P	-0.02	0.94
	WMH-P 以外 NAWM	-0.05	0.81

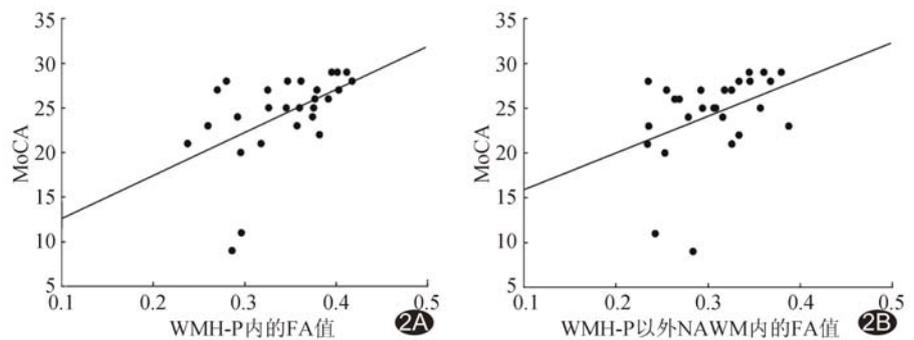


图 2 FA 值与 SVCI 患者的 MoCA 相关图 A. WMH-P 内的 FA 值与 SVCI 患者的 MoCA 评分呈正相关; B. WMH-P 以外 NAWM 内的 FA 值与 SVCI 患者 MoCA 评分呈正相关

在 WMH 可见病灶变化之前已发生微观结构改变。

本研究尝试采用 APT 技术观察慢性缺血性疾病。既往研究^[21]表明,急性缺血后可发生持续性组织酸化,随着中风发作时间延长,酸性环境会减轻。APT 信号强度可以反映缺血性脑卒中患者缺血脑组织在卒中早期不同阶段的 pH 值加权特性及动态变化。本研究收集的病例均处于非急性期,环境酸碱度改变有所减弱,导致 APT 在各区域间改变不明显。

本研究的主要局限性:①样本量较小;②纳入病例均有 1 个以上腔梗灶,但未控制腔梗灶数量上限和所在部位以及相应皮层损害对认知障碍的影响;③仅评

估了各种成像技术对于 WMH-P 的评价意义,未纳入相应的对照组。

综上所述,ASL-CBF 与 DTI-FA 在 WMH 病灶、WMH-P 及 WMH-P 以外 NAWM 之间具有差异,表明 WMH-P 中同样存在白质完整性和灌注异常。WMH-P 较 WMH 病灶本身更能反映患者认知功能水平,且 WMH-P 的 FA 值对于评价 SVCI 患者临床认知功能有一定价值。

[参考文献]

- [1] 张春燕,田玉玲,李阳,等. 血管性认知障碍非痴呆患者的神经心理学特征及相关影响因素[J]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版),2015,5(6):401-406.
- [2] CHUTINET A, ROST N S. White matter disease as a biomarker for long-term cerebrovascular disease and dementia [J]. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*, 2014,16(3):292.
- [3] MAILLARD P, FLETCHER E, HARVEY D J, et al. White matter hyperintensity penumbra [J]. *Stroke*, 2011, 42 (7): 1917-1922.
- [4] PROMJUNYAKUL N, LAHNA D, KAYE J, et al. Characterizing the white matter hyperintensity penumbra with cerebral blood flow measures[J]. *Neuro Image Clin*, 2015, 8:224-229.
- [5] MANIEGA S M, HERNANDEZ M D, CLAYDEN J D, et al. White matter hyperintensities and normal-appearing white matter integrity in the aging brain[J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(2): 909-918.
- [6] SIMPSON J E, INCE P G, HIGHAM C E, et al. Microglial activation in white matter lesions and nonlesional white matter of ageing brains[J]. *Neuropath Appl Neuro*, 2007,33(6):670-683.
- [7] GOUW A A, SEEWANN A, DER FLIER W M, et al. Heterogeneity of small vessel disease: A systematic review of MRI and histopathology correlations[J]. *J Neuro Neurosur PS*, 2011,82(2):126-135.
- [8] ZHONG G, ZHANG R, JIAERKEN Y, et al. Better correlation of cognitive function to white matter integrity than to blood supply in subjects with leukoaraiosis[J]. *Front Aging Neurosci*, 2017(9):185-185.
- [9] MAILLARD P, FLETCHER E, LOCKHART S N, et al. White matter hyperintensities and their penumbra lie along a continuum of injury in the aging brain[J]. *Stroke*, 2014,45(6):1721-1726.
- [10] GALLUZZI S, SHEU C, ZANETTI O, et al. Distinctive clinical features of mild cognitive impairment with subcortical cerebrovascular disease[J]. *Dement Geriatr Cogn*, 2005,19(4): 196-203.
- [11] ROMAN G C, TATEMICH T K, ERKINJUNTTI T, et al. Vascular dementia diagnostic criteria for research studies: Report of the NINDS-AIREN International Workshop [J]. *Neurology*, 1993,43(2):250-260.
- [12] FIRST M B. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition, and clinical utility[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2013,201(9):727-729.
- [13] JAIN V, DUDA J T, AVANTS B B, et al. Longitudinal reproducibility and accuracy of pseudo-continuous arterial spin - labeled perfusion MR imaging in typically developing children [J]. *Radiology*, 2012,263(2):527-536.
- [14] ALSOP D C, DETRE J A, DESPOSITO M, et al. Functional activation during an auditory comprehension task in patients with temporal lobe lesions[J]. *NeuroImage*, 1996,4(1):55-59.
- [15] de GROOT M, VERHAAREN B F, de BOER R, et al. Changes in Normal-Appearing White Matter Precede Development of White Matter Lesions [J]. *Stroke*, 2013, 44 (4): 1037-1042.
- [16] LIE C, HIRSCH J G, ROSMANITH C, et al. Clinicotopographical correlation of corticospinal tract stroke: A color-coded diffusion tensor imaging study[J]. *Stroke*, 2003, 35 (1):86-92.
- [17] LEE J S, HAN M, KIM S H, et al. Fiber tracking by diffusion tensor imaging in corticospinal tract stroke: Topographical correlation with clinical symptoms[J]. *Neuro Image*, 2005, 26 (3):771-776.
- [18] WALLIN A, OHRFELT A, BJERKE M, et al. Characteristic clinical presentation and CSF biomarker pattern in cerebral small vessel disease[J]. *J Neurol Sci*, 2012, 322(1):192-196.
- [19] PROMJUNYAKUL N O, LAHNA D, KAYE J, et al. Comparison of cerebral blood flow and structural penumbras in relation to white matter hyperintensities: A multi-modal magnetic resonance imaging study [J]. *J Cerebr Blood F Met*, 2016,36(9):1528-1536.
- [20] PROMJUNYAKUL N, DODGE H H, LAHNA D, et al. Baseline NAWM structural integrity and CBF predict periventricular WMH expansion over time [J]. *Neurology*, 2018,90(24): e2119-e2126.
- [21] SONG G, LI C, LUO X, et al. Evolution of cerebral ischemia assessed by amide proton transfer-weighted MRI [J]. *Front Neurol*, 2017(8):67.