❖中枢神经影像学

Pharmacokinetic parameters of dynamic contrast enhanced MRI in differential diagnosis of primary central nervous system lymphoma and glioblastoma

ZHANG Yu[1], ZHANG Qian[1], LUO Xiangwei[1], DENG Xuefei[2], ZHU Youzhi[1*]

(1. Department of Medical Imaging, the 105th Hospital of PLA, Hefei 230031, China; 2. Teaching and Research Section of Human Anatomy, Anhui Medical University, Hefei 230032, China)

[**Abstract**] **Objective** To explore the difference of pharmacokinetic parameters derived from dynamic contrast enhanced (DCE) MRI between primary central nervous system lymphoma (PCNSL) and glioblastoma (GBM). **Methods** Data of 17 patients with PCNSL and 21 patients with GBM were retrospectively analyzed. All patients underwent DCE MRI. The pharmacokinetic parameters (K^{trans}, K_{ep}, V_e) and the initial (60 s) area under the Gd concentration-time curve (iAUC) of peri-tumoral parenchymas (PT), enhancement tumors (ET) and contralateral normal parenchyma (NP) were obtained. The differences of various parameters were compared among different regions of PCNSL and GBM using one-way ANOVA. The differences of various parameters of PT, ET and NP were compared using independent samples *t*-test. **Results** There were statistical differences of K^{trans}, K_{ep} in ET, K_{ep} in PT between PCNSL and GBM patients (all $P<0.05$), as well as of K^{trans}, K_{ep}, V_e, iAUC in PCNSL and GBM patients between ET and PT (all $P<0.05$). However, K^{trans} and K_{ep} of PT showed statistical differences compared with those of NP in GBM patients (both $P<0.05$), so did K^{trans} between PT and NP in PCSL patients ($P<0.05$). **Conclusion** The pharmacokinetic parameters derived from DCE MRI based on extended Tofts Linear can promote differential diagnosis between PCNSL and GBM.

[**Key words**] Central nervous system; Lymphoma; Glioblastoma; Magnetic resonance imaging; Pharmacokinetics

DOI: 10.13929/j.1003-3289.201701111

动态对比增强 MRI 衍生的药代动力学参数鉴别诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤与胶质母细胞瘤

张　禹[1], 张　茜[1], 骆祥伟[1], 邓雪飞[2], 朱友志[1*]

(1. 中国人民解放军第 105 医院医学影像科, 安徽 合肥　230031;
2. 安徽医科大学解剖教研室, 安徽 合肥　230032)

[**摘　要**] **目的**　探讨原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)与胶质母细胞瘤(GBM)动态对比增强 MRI 衍生的药代动力学参数差异。**方法**　收集 17 例 PCNSL 与 21 例 GBM, 均接受常规及动态对比增强 MR 检查, 测量双室 Tofts 模型下药代动力学参数容量转移常数(K^{trans})、回流速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积分数(V_e), 及初始(60 s)对比剂浓度-时间曲线下面积(iAUC)。采用单因素方差分析比较 PCNSL 与 GBM 各自的强化瘤灶(ET)、瘤旁脑组织(PT)、正常侧脑组织(NP)间各参数差异; 采用独立样本 *t* 检验比较二者间 ET、PT、NP 各参数的差异。**结果**　PCNSL 与 GBM 间 ET 的 K^{trans}、K_{ep} 差异均有统计学意义(P 均<0.05), PT 的 K_{ep} 差异有统计学意义($P<0.05$)。PCNSL、GBM 的 ET 与 PT 间 K^{trans}、

[**基金项目**] 安徽省卫生和计划生育委员会科研计划项目(2016QK080)。

[**第一作者**] 张禹(1980—), 男, 安徽滁州人, 本科, 主治医师。研究方向: 功能 MRI。E-mail: zhangyu105fsk@163.com

[**通信作者**] 朱友志, 中国人民解放军第 105 医院医学影像科, 230031。E-mail: zyz105f@163.com

[**收稿日期**] 2017-01-19　　[**修回日期**] 2017-09-20

K_{ep}、V_e、iAUC 差异均有统计学意义(P 均<0.05);PCNSL 的 PT 与 NP 间 K^{trans} 差异有统计学意义(P<0.05);GBM 的 PT 与 NP 间 K^{trans} 及 K_{ep} 差异均有统计学意义(P 均<0.05)。**结论** 动态对比增强 MRI 基于 Tofts 双室模型的药代动力学分析对 PCNSL 与 GBM 具有鉴别诊断价值。

[**关键词**] 中枢神经系统;淋巴瘤;胶质母细胞瘤;磁共振成像;药代动力学
[**中图分类号**] R739.41;R445.2 [**文献标识码**] A [**文章编号**] 1003-3289(2017)11-1630-06

常规 MRI 鉴别诊断原发性中枢神经系统淋巴瘤(primary central nervous system lymphoma, PCNSL)与胶质母细胞瘤(glioblastoma, GBM)较困难。由于二者临床处理路径和预后不同,故准确诊断具有重要意义[1-2]。近年研究[3-4]表明,功能 MRI,如 DWI、DTI、PWI 及 MRS 等,可为 PCNSL 与 GBM 鉴别诊断提供丰富信息,但某些方面仍存在局限性,如肿瘤出血影响参数值稳定性、b 值选择不统一、PWI 及 MRS 仍为半定量分析等。基于动态增强(dynamic contrast enhanced, DCE)T1 加权 MRI 药代动力学参数可定量分析微血管功能,且重复性和稳定性较好、序列参数较易调整[5-7]。本研究回顾性分析 PCNSL 与 GBM 药代动力学参数变化,旨在探讨其在二者鉴别诊断中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2010 年 1 月—2014 年 12 月在我院就诊的 17 例 PCNSL 患者及 21 例 GBM 患者的资料。PCNSL 患者年龄 34～69 岁,平均(52.9±11.5)岁;GBM 患者 28～83 岁,平均(56.9±18.7)岁。所有患者均于术前或定向穿刺活检前接受 MR 检查。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Verio 3T MR 仪,8 通道头颅正交线圈。平扫序列及参数:SE-T1WI,TR 220 ms,TE 3.15 ms;TSE-T2WI,TR 4 200 ms,TE 108 ms;层厚 5 mm,层间距 15%,FOV_{read} 300 mm,FOV_{phase} 100%,激励次数 1～2,矩阵 256×256。平扫后以高压注射器经肘前静脉团注 Gd-DTPA 注射液,采用随机轨迹时间分辨率成像序列行 DCE 扫描,参数:A 区 15%,B 区 30%,TR 3.31 ms,TE 1.15 ms,FOV_{read} 300 mm,FOV_{phase} 100%,FA 25°,矩阵 256×230,激励次数 1,并行加速因子 2,首个时相 9.6 s,其余每个时相 3.8 s,层厚 5 mm,层间距 15%,扫描 100 个时相,共时间为 6 min 32 s,首个时相后立即注射对比剂,剂量 0.1mmol/kg 体质量,流速 4 ml/s,而后以同样速率注入生理盐水 20 ml,DCE 扫描后再行常规增强扫描。所有序列以前后联合连线为基线,扫描范围从枕骨大孔至颅顶。

1.3 图像处理及数据分析 将 DCE 图像传至 Siemens VB17 独立工作站 TISSUE-4D 软件平台。由 2 名具有 5 年以上 MRI 诊断经验的医师共同完成所有数据分析,意见不一致时请第 3 名医师参与讨论。选定右侧大脑中动脉水平段,生成动脉输入函数(arterial input function, AIF)曲线,在 DCE 后期选取肿瘤主体层面手动勾画 ROI,瘤灶 ROI 包含整个强化灶,瘤旁脑组织(peri-tumoral parenchymas, PT)的 ROI 在距离强化灶边缘 10 mm 内环绕勾画,正常侧脑组织(contralateral normal parenchyma, NP)的 ROI 勾画包含整个对侧半卵圆中心主体层面,所有 ROI 尽量避开囊变/坏死区、大血管、颅骨(图 1)。选择 Tofts 双室模型,由软件自动获得容量转移常数(K^{trans})、回流速率常数(K_{ep})、血管外细胞外间隙容积分数(V_e)和初始(60 s)对比剂浓度-时间曲线下面积(initial area under the Gd concentration-time curve, iAUC)值及伪彩图。分别记录 GBM 和 PCNSL 的强化瘤灶(en-

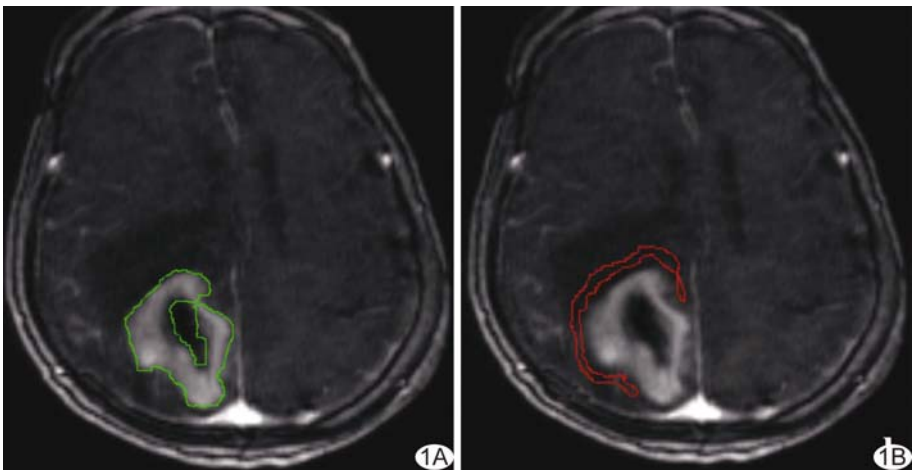


图 1 在肿瘤主体层面勾画整个 ET(A)及距离强化灶边缘 10 mm 范围内环绕勾画 PT(B),尽量避开明显的囊变、坏死、大血管及颅骨

hancement tumors，ET)、PT、NP 各参数值，伪彩图色阶由蓝至红代表参数值由低到高。

1.4　统计学分析　采用 SPSS 21.0 统计分析软件。定量资料经正态性检验，符合正态分布，以 $\overline{x}\pm s$ 表示。采用方差分析比较 PCNSL、GBM 的 ET、PT、NP 间 K^{trans}、K_{ep}、V_e、iAUC 值差异，两两比较采用 SNK 法；采用独立样本 t 检验比较 PCNSL 与 GBM 间 ET、PT、NP 的 K^{trans}、K_{ep}、V_e、iAUC 值差异。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　PCNSL 与 GBM 常规 MRI 表现　17 例 PCNSL 均为弥漫大 B 细胞淋巴瘤，MR 平扫瘤实质 T1WI 呈稍低信号(图 2A)，T2WI 呈稍高信号(图 2B)；增强扫描 12 例呈较均匀明显强化，5 例呈环形强化(图 2C～2G)，瘤周均见轻-中度水肿。21 例 GBM 的 MR 平扫瘤实质 T1WI 呈不均匀稍低信号(图 3A)，T2WI 呈不均匀稍高信号(图 3B)；增强扫描 14 例呈环形强化，7 例呈不均匀强化(图 3C～3G)，瘤周均见中度至明显水肿。

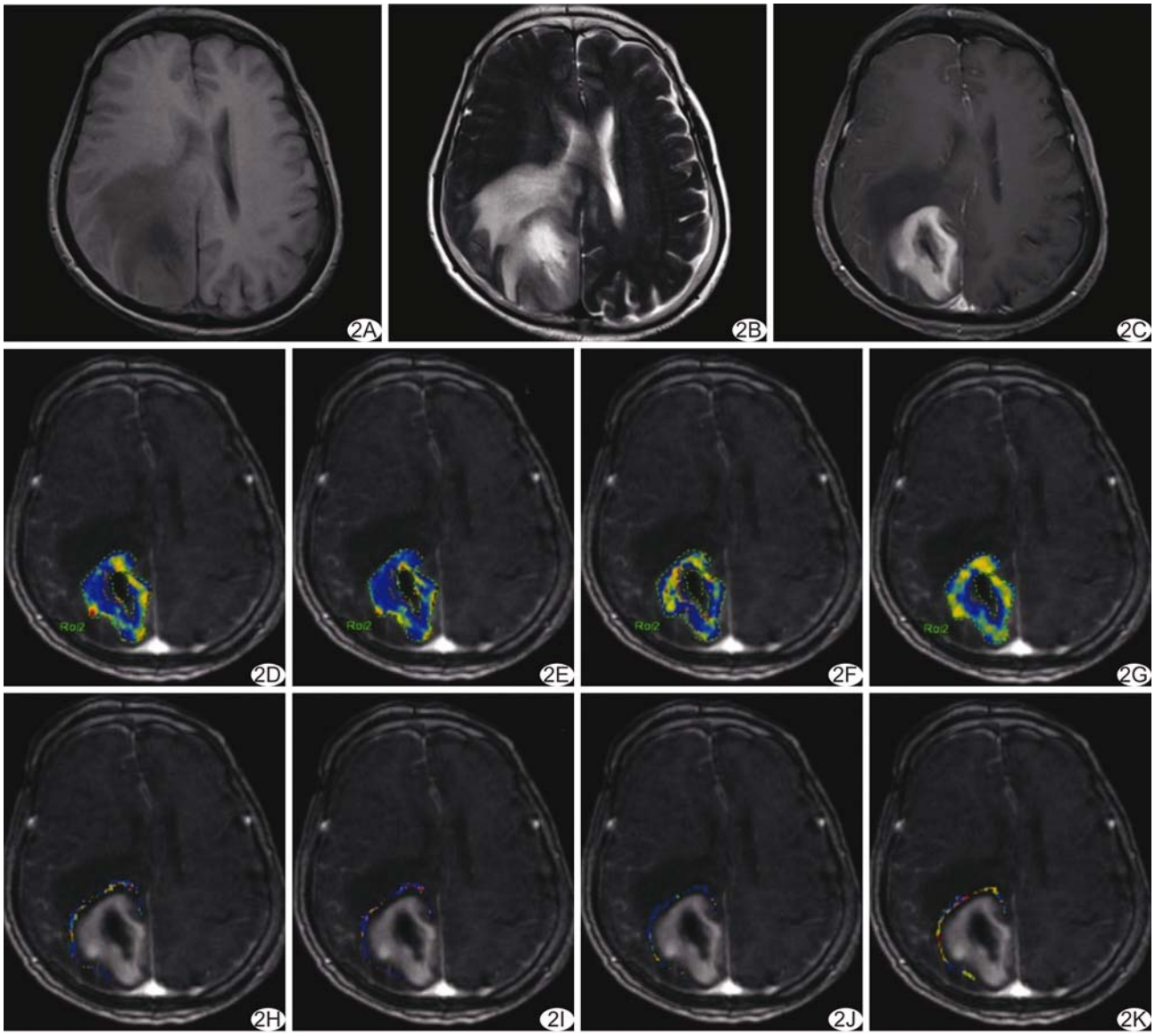


图 2　患者女，66 岁，右侧枕叶 PCNSL　A. T1WI 呈稍低信号；B. T2WI 呈稍高信号；C. 增强扫描呈环形强化；D～G. ET 参数伪彩图示 K^{tran} 图以蓝黄色为主，K^{tran} 值 0.220 min^{-1}(D)，K_{ep} 伪彩图以蓝色为主夹杂黄色，K_{ep} 值 0.287 min^{-1}(E)，V_e 图以蓝黄色为主夹杂散在红色，V_e 值 0.831(F)，iAUC 图以深黄红色为主夹杂蓝色，iAUC 值 49.323(G)；H～K. PT 参数伪彩图示 K^{trans} 图以蓝色为主夹杂黄色，K^{trans} 值 0.123 min^{-1}(H)，K_{ep} 图以蓝色为主夹杂散在黄色，K_{ep} 值 0.072 min^{-1}(I)，V_e 图以蓝色为主，V_e 值 0.048(J)，iAUC 图以蓝黄色为主夹杂散在红色，iAUC 值 3.252(K)

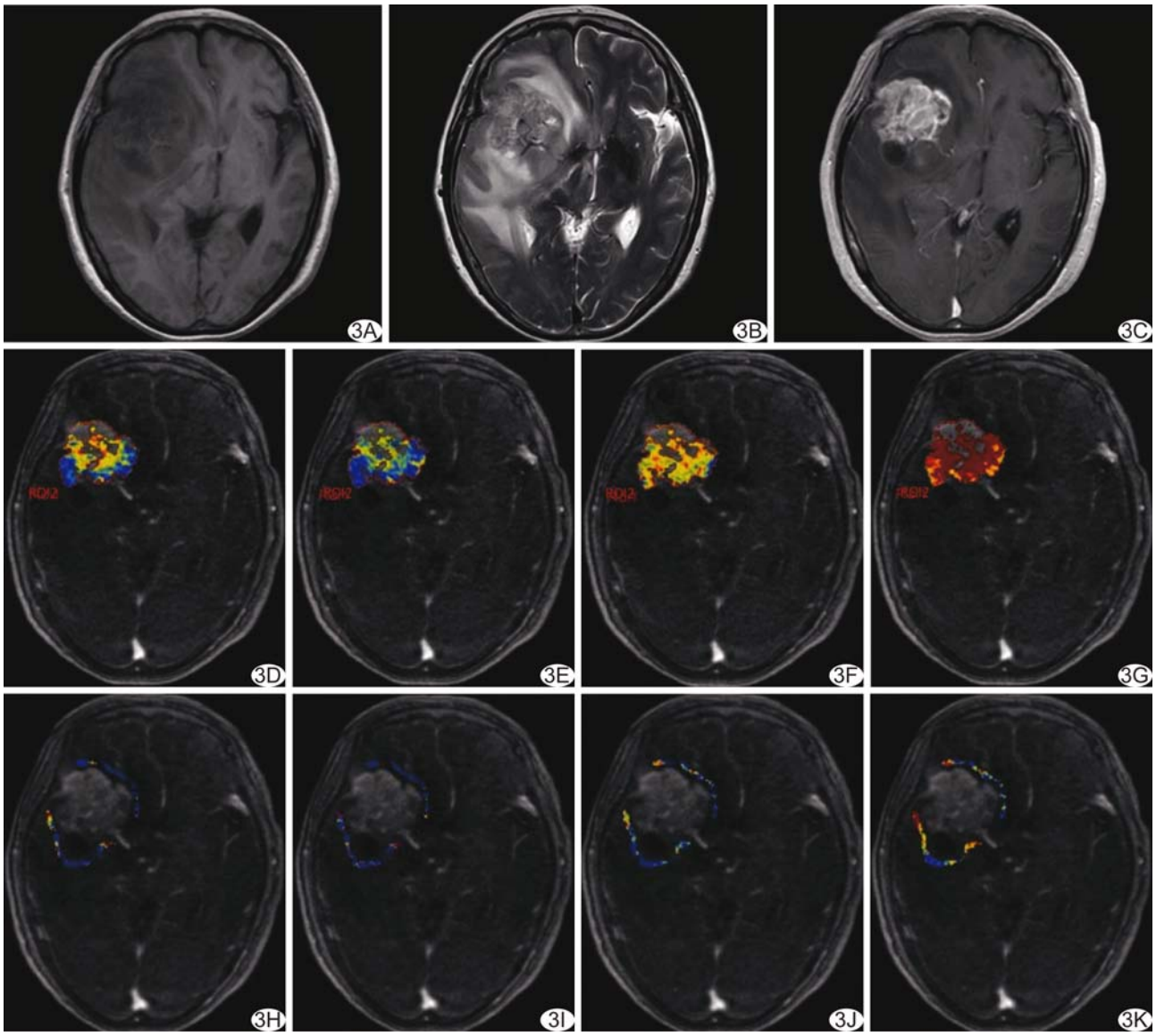


图 3　患者女，70 岁右侧额叶 GBM　A. T1WI 呈不均匀稍低信号；B. T2WI 呈不均匀稍高信号；C. 增强扫描呈不均匀明显强化；D～G. ET 参数伪彩图示 K^{trans} 图以蓝黄色为主夹杂散在红色，K^{trans} 值 0.299 min^{-1}(D)，K_{ep} 图以蓝黄色为主，K_{ep} 值 0.608 min^{-1}(E)，V_e 图以黄色为主，V_e 值 0.515(F)，iAUC 图以红色为主夹杂黄色，iAUC 值 41.385(G)；H～K. PT 参数为彩图示 K^{trans} 图以蓝色为主夹杂散在黄色，K^{trans} 值 0.141 min^{-1}(H)，K_{ep} 图以蓝色为主夹杂红黄色，K_{ep} 值 0.295 min^{-1}(I)，V_e 图以蓝色为主夹杂散在黄色，V_e 值 0.071(J)，iAUC 图呈蓝黄红色混杂，iAUC 值 8.555(K)

2.2　各参数的比较　PCNSL 患者中，ET 的 K^{trans} 大于 PT($P=0.014$)，PT 大于 NP($P=0.001$)；ET 的 K_{ep}、V_e 和 iAUC 均大于 PT($P=0.001$、<0.001、<0.001)和 NP(P 均<0.001)，PT 与 NP 的 K_{ep}、V_e、iAUC 差异均无统计学意义($P=0.504$、0.598、0.482)。见图 2H～2K。

GBM 患者中，ET 的 K^{trans}、K_{ep}、V_e、和 iAUC 均大于 PT($P<0.001$、0.030、<0.001、<0.001)和 NP($P=0.010$、<0.001、<0.001、0.044)；PT 的 K^{trans}、K_{ep} 和 iAUC 大于 NP($P=0.01$、0.006、0.044)，PT 与 NP 的 V_e 差异无统计学意义($P=0.304$)。见表 1、图 3H～3K。

PCNSL 与 GBM 的 NP 间 K^{trans}、K_{ep}、V_e 及 iAUC 差异均无统计学意义，见表 1。PCNSL 与 GBM 的 ET 间 K^{trans} 和 K_{ep} 差异均有统计学意义($t=-2.110$，$P=0.042$；$t=-2.955$，$P=0.007$)，V_e 和 iAUC 差异无统计学意义($t=0.957$，$P=0.348$；$t=0.320$，$P=0.751$)；PCNSL 与 GBM 间 PT 的 K_{ep} 差异有统计学意义($t=-5.218$，$P<0.001$)，K^{trans}、V_e 和 iAUC 差异无统计学意义($t=0.610$，$P=0.545$；$t=-0.641$，$P=0.526$；$t=-1.887$，$P=0.069$)。

表 1　PCNSL 和 GBM 药代动力学参数比较（$\bar{x}\pm s$）

病变类型	K^{trans}（min^{-1}）	K_{ep}（min^{-1}）	V_e	iAUC
PCSNL（n=17）				
ET	0.13±0.08*#	0.52±0.515*#	0.49±0.271*#	24.74±16.20*#
PT	0.09±0.05*	0.15±0.08	0.05±0.02	3.81±1.34
NP	0.02±0.01	0.08±0.03	0.02±0.01	1.53±0.73
F 值	19.800	10.586	47.679	31.522
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
GBM（n=21）				
ET	0.20±0.12*#$	1.54±1.47*#$	0.41±0.163*#	23.35±10.3*#
PT	0.08±0.04*	0.90±0.65*$	0.05±0.02	5.07±0.67*
NP	0.02±0.01	0.08±0.03	0.02±0.01	1.16±0.44
F 值	35.345	13.034	111.871	77.323
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

注：*：与 NP 相比较，P<0.05；#：与 PT 相比较，P<0.05；$：与 PCSNL 相应部位相比较，$P$<0.05

3　讨论

Tofts 双室模型将血浆视为中央室，而血管外细胞外间隙（extra-vascular extra-celluar space，EES）为周边室[8]，组织内对比剂浓度在两室间的变化可用公式 $dC_t/dt=K^{trans}C_p-K_{ep}C_t$ 来表示，C_p 和 C_t 分别代表血浆和组织中对比剂浓度，其通过获取 AIF 得到，计算得出各药代动力学参数，如 K^{trans}、K_{ep}、V_e 等，这些参数均可反映血管通透性，但也受到多种血管生理因素的影响。K^{trans} 代表对比剂从血管进入组织间隙的速度，单位 min^{-1}，由血流速度、血管通透性、血管床面积等因素决定；K_{ep} 是组织中对比剂在微血管中每分钟从 EES 回到血浆的速率，单位 min^{-1}，与血管通透性、肿瘤血管密度、血管内外交换速率有关；V_e 代表 ESS 容积分数，反映对比剂在 ESS 空间容量，与细胞外基质性状、ESS 容积及其内对比剂被血管收集并流出的速度相关[6,9-10]。有关学者[11]尝试多室模型药代动力学 DCE-MRI 定量分析，但运算复杂，参数稳定性有待商榷，目前双室模型临床应用最广泛。

研究[1-2]显示，PCNSL 新生血管少，微循环灌注低，其强化依赖于肿瘤对血脑屏障的破坏，而 GBM 是高度血管化的恶性肿瘤，其强化由新生血管增生及血脑屏障破坏共同决定[12]。由此推测除血脑屏障破坏外，GBM 丰富且不成熟血管引起的高血管密度和血流速度、较大血管床面积及增加的通透性，均会导致对比剂分子更易“外漏”。GBM 血脑屏障破坏及新生血管壁缺陷引起的通透性“双重”增加，可能导致对比剂分子渗漏的速率、数量及从 ESS 回到血管内的交换速率均高于 PCNSL，且 PCNSL 丰富的网状纤维也使对比剂的渗透及回流受到束缚而缓慢[3-4]。这些因素可能是最终导致 PCNSL 与 GBM 的 K^{trans}、K_{ep} 存在差异的原因。

研究[1,13-15]认为 PCNSL 与 GBM 均可浸润 PT，且 GBM 的 PT 内有新生血管发生[14,16]，PCNSL 对 PT 的浸润主要是破坏血脑屏障的完整性[15,17]。本研究发现 PCNSL、GBM 的 PT 与 NP 间 K^{trans} 值均有统计学差异（P 均<0.05），表明 PT 的微血管特性发生变化。但本研究中，PCNSL 与 GBM 间 PT 的 K^{trans} 差异无统计学意义（P>0.05）而 K_{ep} 差异有统计学意义（P<0.05），提示二者 PT 受侵状态不同。PCNSL 和 GBM 对血脑屏障的破坏及 GBM 的新生血管通透性变化为不均质性[3-4,18]，且二者浸润 PT 引起的微血管性状变化均较轻微[16-18]。PCNSL 与 GBM 间 PT 的 K^{trans}，即反映对比剂分子渗漏速度的值，在不均匀、低强度的微血管功能变化基础上保持相似性，但 GBM 对 PT 浸润引起的微血管生成，可致 Gd-DTPA 接触血管面积增大、局部血流加快，最终或许促进 Gd-DTPA 分子的回流，成为 GBM 瘤旁 K_{ep} 值大于 PCNSL 的原因。张晓琦等[19]研究 GBM 与转移瘤时有类似发现，即 GBM 瘤周 K_{ep} 值高于转移瘤周而接近瘤灶。

本研究显示 PCNSL 与 GBM 的 ET 间 V_e 值差异无统计学意义（P>0.05），原因可能是二者均为高度恶性肿瘤，细胞密度高，ESS 容量相似。但有研究[20]认为 V_e 稳定性较差，有时与 K^{trans}、K_{ep} 抵触，这与血管内外水分子交换、体素内对比剂扩散运动、血管内外对比剂分布稳态等有关，可能无法单独评价微血管功能。

iAUC 与瘤内各种影响灌注和强化的生理因素有关，如血流量、组织间隙大小、间质压力等，理论上可综合反映 K^{trans}、K_{ep}、V_e 的变化，但其受多因素影响，重复性差，严格意义上其主要反映的是特定周期内组织的血容量情况[21]。本研究中，PCNSL 与 GBM 间 ET 的 iAUC 差异无统计学意义（P>0.05），表明尽管二者组织中血管内外交换状态及微循环灌注不同，但特定时间内通过及滞留于瘤内的 Gd-DTPA 总容量相似，这与二者均明显强化的特点一致。此外，GBM 的 PT 与 NP 间 iAUC 差异有统计学意义（P<0.05），而 GBM 与 PCNSL 间 PT 的 iAUC 差异无统计学意义（P>0.05），表明 GBM 的 PT 血容量可能升高，间接证实

GBM 瘤旁新生血管较丰富。

总之,PCNSL 与 GBM 间基于 Tofts 双室模型 DCE-MRI 药代动力学参数存在差异。与正常脑组织相比,PCNSL 与 GBM 瘤旁参数也有变化,意味着瘤周微血管特性已发生改变,且 GBM 较明显。

[参考文献]

[1] Wang S, Kim S, Chawla S, et al. Differentiation between glioblastomas, solitary brain metastases, and primary cerebral lymphomas using diffusion tensor and dynamic susceptibility contrast-enhanced MR imaging. Am J Neuroradiol, 2011,32(3):507-514.

[2] 张禹,张茜,朱友志,等.原发性中枢神经系统淋巴瘤 ADC 值与预后的相关性.中国医学影像技术,2015,31(5):711-715.

[3] 张禹,张龙江,葛锐,等.原发性脑淋巴瘤的 MRI 功能成像和延迟强化特点.中国医学计算机成像杂志,2011,17(2):97-103.

[4] 方向,黄周,孟倩,等.原发性中枢神经系统淋巴瘤 MRI 表现.中国介入影像与治疗学,2016,13(1):37-41.

[5] 贾龙威,牛蕾,马文帅,等.血流动力学双室模型 Extended Tofts Linear 在脑胶质瘤 DCE-MRI 渗透性定量分析的复测性及有效性研究.磁共振成像,2015,6(8):571-574.

[6] Steingoetter A, Menne D, Braren RF. Assessing antiangiogenic therapy response by DCE-MRI: Development of a physiology driven Multi-Compartment model using population pharmacometrics. PLoS One, 2011,6(10):e26366.

[7] 张禹,邓雪飞,张峰.软骨定量 MRI 新技术的研究进展.中华解剖与临床杂志,2015,20(4):361-364.

[8] Tofts PS, Brix G, Buckley DL, et al. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: Standardized quantities and symbols. J Magn Reson Imaging, 1999,10(3):223-232.

[9] Kalpathy-Cramer J, Gerstner E, Emblem KE, et al. Advanced magnetic resonance imaging of the physical processes in human glioblastoma. Cancer Res, 2014,74(17):4622-4637.

[10] Eliat PA, Olivié D, Saïkali S, et al. Can dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging combined with texture analysis differentiate malignant glioneuronal tumors from other glioblastoma? Neurol Res Int, 2012,2012(5):195176.

[11] Steingoetter A, Menne D, Braren RF. Assessing antiangiogenic therapy response by DCE-MRI: Development of a physiology driven multi-compartment model using population pharmacometrics. PLoS One, 2011,6(10):e26366.

[12] Yamashita K, Yoshiura T, Hiwatashi A, et al. Differentiating primary CNS lymphoma from glioblastoma multiforme: Assessment using arterial spin labeling, diffusion-weighted imaging, and ^{18}F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography. Neuroradiology, 2013,55(2):135-143.

[13] Blasel S, Jurcoane A, Baehr O, et al. MR perfusion in and around the contrast-enhancement of primary CNS lymphomas. J Neurooncol, 2013,114(1):127-134.

[14] Xing Z, You RX, Li J, et al. Differentiation of primary central nervous system lymphomas from High-Grade gliomas by rCBV and percentage of signal intensity recovery derived from dynamic susceptibility-weighted contrast-enhanced perfusion MR imaging. Clin Neuroradiol, 2014,24(4):329-336.

[15] Da Rocha AJ, Sobreira GB, Da Silveira DT, et al. Modern techniques of magnetic resonance in the evaluation of primary central nervous system lymphoma: Contributions to the diagnosis anddifferential diagnosis. Rev Bras Hematol Hemoter, 2016,38(1):44-54.

[16] Mangla R, Kolar B, Zhu T, et al. Percentage signal recovery derived from Mr dynamic susceptibility contrast imaging is useful to differentiate common enhancing malignant lesions of the brain. Am J Neuroradiol, 2011,32(6):1004-1010.

[17] Takeuchi H, Matsuda K, Kitai R, et al. Angiogenesis in primary central nervous system lymphoma (PCNSL). J Neurooncol, 2007,84(2):141-145.

[18] Chakravorty A, Steel T, Chaganti J. Accuracy of percentage of signal intensity recovery and relative cerebral blood volume derived from dynamic susceptibility-weighted, contrast-enhanced MRI in the preoperative diagnosis of cerebral tumours. Neuroradiol J, 2015,28(6):574-583.

[19] 张晓琦,李永丽,窦社伟,等.动态对比增强 MRI 在胶质母细胞瘤与脑转移瘤鉴别诊断中的应用.中华放射学杂志,2015,49(6):410-413.

[20] Barnes SL, Quarles CC, Yankeelov TE. Modeling the effect of Intra-Voxel diffusion of contrast agent on the quantitative analysis of dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging. PLoS One, 2014,9(10):e108726.

[21] Mills SJ, Soh C, Oconnor JP, et al. Enhancing fraction in glioma and its relationship to the tumoral vascular microenvironment: A dynamic contrast-enhanced MR imaging study. Am J Neuroradiol, 2010,31(4):726-731.