

- [ 16 ] Srinivasan S, Hanes MA, Dickens T, et al. A mouse model for hereditary hemorrhagic telangiectasia ( HHT ) type 2. *Hum Mol Genet*, 2003, 12 ( 5 ):473-482.
- [ 17 ] Hall CJ, Flores MV, Davidson AJ, et al. Radar is required for the establishment of vascular integrity in the zebrafish. *Dev Biol*, 2002, 251 ( 1 ):105-117.
- [ 18 ] Sure U, Butz N, Schlegel J, et al. Endothelial proliferation, neoangiogenesis, and potential de novo generation of cerebrovascular malformations. *J Neurosurg*, 2001, 94 ( 6 ):972-977.
- [ 19 ] 赵阳, 吕仁荣, 霍然等. PTEN 和磷酸化 Akt 在婴幼儿血管瘤中的表达及意义. *山东大学学报*, 2009, 47 ( 5 ):95-98.
- [ 20 ] Zhou X, Hampel H, Thiele H, et al. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet*, 2001, 358 ( 9277 ): 210-211.
- [ 21 ] Pilarski R, Stephens JA, Noss R, et al. Predicting PTEN mutations: an evaluation of Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome clinical features. *J Med Genet*, 2011, 48 ( 8 ):505-512.
- [ 22 ] Palencia R, Ardura J. Bannayan syndrome with intracranial arteriovenous malformations. *An Esp Pediatr*, 1986, 25 ( 6 ):462-466.
- [ 23 ] Srinivasa RN, Burrows PE. Dural arteriovenous malformation in a child with Bannayan-Riley-Ruvalcaba Syndrome. *Am J Neuroradiol*, 2006, 27 ( 9 ):1927-1929.

## 多发性硬化的磁共振成像研究进展

朱洪<sup>1,2</sup> 综述 谭长连<sup>1</sup> 审校

1. 中南大学湘雅二医院放射科,湖南省长沙市 410011
2. 中南大学湘雅二医院 2006 级临床八年制,湖南省长沙市 410011

**摘要:**不断发展的磁共振成像(MRI)新技术,如磁化传递成像(MTI)、扩散加权成像(DWI)、扩散张量成像(DTI)、磁共振波谱(MRS)、MR灌注成像(PWI)、功能磁共振成像(fMRI)等,为多发性硬化(MS)研究提供了新的视角,在MS的早期诊断、鉴别诊断、病程进展监测、疗效评估、病理机制及神经心理变化等方面发挥越来越重要的作用。

**关键词:**多发性硬化;磁共振成像

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统慢性脱髓鞘疾病,其病理特征为中枢神经系统多灶性炎症、脱髓鞘、轴索缺失、神经胶质增生等,病变常累及侧脑室周围白质、小脑、脑干、脊髓及视神经。由于临床表现复杂,磁共振成像(MRI)已成为诊断MS的主要影像检查手段。近年来一些MRI新技术在MS中的应用越来越广泛,对MS的病变显示更加敏感并能动态监测病变进展,同时也广泛应用于评估MS药物疗效、探究MS病理机制、显示MS脑功能损害及其代偿改变以及反映皮质重塑与心理变化情况等<sup>[1]</sup>。

### 1 MS的扩散张量成像(DTI)、弥散加权成像(DWI)研究

#### 1.1 MS的DTI和DWI研究

DTI和DWI可对MS进行量化分析和连续测量,尤其对探测短时间内的演变过程非常敏感,典型表现为径向扩散系数(radial diffusion coefficient, RD)升高、轴向扩散系数(axial diffusion coefficient, AD)轻度升高而各向异性指数值(fractional anisotropy, FA)与磁化传递率(magnetization transfer ratio, MTR)均降低。DTI能检测MS患者白质中心病灶、显示外观正常表现脑白质(normal-appearing white matter, NAWM)微小病灶及病理变化,准确显示病

收稿日期:2011-07-12;修回日期:2011-09-13

作者简介:朱洪(1987-),男,现为中南大学临床医学八年制学生。

通讯作者:谭长连(1964-),男,放射科副主任,教授,主要从事神经系统的影像研究。

灶范围及其严重程度,利于 MS 的早期诊断及分期分型<sup>[2]</sup>,而 DTI 对匹格列酮防治 MS 的效果评估证实匹格列酮可降低 NAWM 向显性病灶转化的风险<sup>[3]</sup>。DTI 探索 MS 发病机制也有重大进展,新近有研究提示灰质在 MS 患者认知障碍的发病机理上有一定的作用<sup>[4]</sup>。DTI 和 DWI 还可以较准确地鉴别 MS 和症状性颈动脉阻塞,特别是 DWI 对急性脑缺血反应迅速而敏感<sup>[5]</sup>。

目前 DTI 和 DWI 对 MS 的研究热点在于进一步证实扩散与病灶组织病理的相关性、阐明伴发病理改变反向影响组织扩散和各向异性特征的机理等。

## 1.2 DTI 和 DWI 技术新进展

### 1.2.1 Q-space DWI 技术

DWI 技术可获得分子扩散的概率密度函数 (probability density function, PDF),通过 PDF 评估分子扩散并量化分析 DWI 信号的技术即 Q-space DWI 技术,是基于 DWI 的一项新分析技术,常用如下参数反映分子扩散特点:平均扩散位移 (mean displacement of the diffusion)、零位移概率 (probability for zero displacement)、函数陡峭度 (kurtosis of the function)。Q-space DWI 技术可探测 MS 患者早期轴突重建,对 MS 病变及白质损伤评估很有帮助<sup>[6]</sup>。

### 1.2.2 钆增强的 DTI 技术

即以钆螯合物作为对比剂的 DTI 技术,广泛用于病变增强检查和血管成像,可显示微小病变与血供状况并能进行灌注成像等功能研究。活动性 MS 病灶的钆增强 DTI 显示 RD 升高而 FA 下降,提示更多更严重的组织损伤存在<sup>[7]</sup>。

### 1.2.3 髓鞘水加权 DTI 技术 (myelin water weighted DTI, MWW-DTI)

MWW-DTI 是对髓鞘微组织施加一个较敏感的 DTI 回波刺激,该刺激产生的短回波时间使源于髓鞘微组织的短  $T_2$  信号得以保存并通过磁传递进一步区分该信号的敏感性。与常规 DTI 相比,MWW-DTI 有相同的主要扩散向量,但由于降低了 RA 而使 FA 明显上升,MWW-DTI 对 MS 的病理学评估和早期检测具有相当大的潜力<sup>[8]</sup>。

## 2 MS 的磁共振波谱 (MRS) 研究

MRS 是目前对 MS 唯一无创且高敏感的技术,N-乙酰天门冬氨酸 (NAA) 的  $^1\text{H}$ -MRS 检测最常用,NAA 降低可反映脱髓鞘所致的可逆性神经元或轴索损害、与病变相关的神经元代谢改变以及轴索萎缩或丢失等,特别是 NAWM 的 NAA 降低可反映 MS 病变的进展特点<sup>[9]</sup>。近年来,肌酸 (Cr)、乳酸

(Lac)、脂质 (Lip)、胆碱 (Cho)、肌醇 (MI) 和磷酸激酶 (PCr) 等代谢物的检测也逐渐增多,游离 Lip 峰可预测新病灶的发生,MI 升高反映胶质增生比 NAA 更敏感,短 TR 获取的 MRS 校正 Cho 后可以更准确地量化 MS 病变的微妙变化<sup>[10]</sup>。代谢物的联合检测以及 MRS 与其他技术的联用使 MRS 在 MS 的应用范围和应用深度得到了拓展,特别是对 MS 的动态监测和有关评估都取得了长足发展,联用 MRS 和磁化传递成像 (MTI) 可以有效评估 NAWM 的初始病情并监测病程<sup>[11]</sup>,联用  $^1\text{H}$ -MRS 和容积成像发现 MS 患者 NAA 水平与康复程度呈正相关,而 NAA 水平与线粒体活动密切相关,可以尝试调节线粒体促进康复<sup>[12]</sup>,DTI 和 MRS 的量化检测证明氟西汀对 MS 患者具有神经保护效应<sup>[13]</sup>,这些对治疗与预后都具有重要的指导意义。

目前 MRS 焦点是 MS 患者灰质的代谢变化,已有 MRS 研究支持灰质病理改变在 MS 中具有重要作用的假设<sup>[14]</sup>。

## 3 MS 的磁化传递成像 (MTI) 研究

脑白质中  $T_2$  越短,磁化传递效应越大,而脱髓鞘则会导致脑组织中高分子与周围环境中磁化交换能力缩小。MTI 通常选取 MTR 反映髓鞘完整性,MTR 减低表示脱髓鞘或轴索缺失,而 MTR 回复性增加往往指示髓鞘再生。定量 MTI 可以评估 MS 组织损伤的不同病理基础及其变化特点,NAWM 区的 MTR 值变化能敏感地指示隐匿性病灶从而有助于 MS 的早期诊断,MTR 明显异常则往往提示病灶具有活动性以便评估 MS 的进展<sup>[15]</sup>。MTI 研究表明 MS 患者长期功能障碍的病理机制可能是灰质损伤或丘脑萎缩<sup>[16]</sup>,多途径的 MRI 联用 (如定量 MTI 和髓鞘水成像) 发现 MS 患者的康复机制与炎症吸收、髓鞘再生、功能恢复等相关,这为制定合理的康复策略提供了更多依据<sup>[17]</sup>。MTI 还能估计 MS 预后,特别是 NAWM 的 MTR 可以提供短期临床预后信息。

然而,MTI 对 MS 各种评价很难标准化,评价各种病理基础也缺乏特异性,且常依赖于各种机器、软件的敏感性和操作人员技术水平。近年有人尝试联用 Voxel-wise 技术和 TFCE (threshold-free cluster enhancement) 技术以提高 MTI 对 MS 的敏感性<sup>[18]</sup>。

## 4 MS 的 MR 灌注成像 (PWI) 研究

PWI 对毛细血管网血流改变引发的局部磁变化非常敏感,PWI 信号变化与血容量正相关,血容

量大的区域显示为亮信号,血容量小的区域显示为暗信号。PWI信号还可以间接估计血容量(BV)、血流量(BF)和平均通过时间(MTT),从而提供有关血液动力学和神经活动等重要信息,对MS脑血管系统的病理变化评估、诊断、鉴别诊断、病理机制探索、随访、治疗及疗效监测等方面有重要作用<sup>[19]</sup>。早前有研究发现,相对于正常对照组白质,MS病灶以及NAWM的MTT均延长,BF均有不同程度降低,但BV则增减不一,部分增强组和部分非增强组BV值轻度增高,部分非增强病变BV、BF值显著减低<sup>[20]</sup>。PWI对脑MS与脑肿瘤以及MS与急性缺血性中风的鉴别诊断的价值已经得到确证。Law等<sup>[21]</sup>发现MS的NAWM的BF和BV明显降低而MTT延长,表明存在弥漫性的血流动力学降低,而脑室周围区域更易受累则说明病变影响脑内微血管结构具有一定的选择性,进一步支持MS存在血管性发病机理的可能性。Hakyemez等<sup>[22]</sup>用激素和干扰素治疗MS患者4个月后随访发现MS患者PWI相对rBV并无增加,病灶内rBV较对侧NAWM低,病灶明显缩小,可据此评估该治疗方案的效果。最近由自旋回波PWI衍生的ASL(arterial spin labelling)也已被证明是一种很有前途的能测量脑灌注的MRI技术,对MS也有较大应用价值<sup>[23]</sup>。

## 5 MS的神经、心理变化的功能磁共振成像(fMRI)研究

fMRI可反映MS神经兴奋性变化以及心理变化。研究MS患者额顶叶注意网络时发现MS患者双侧楔前叶和下顶叶区域脑回、左侧脑中央回和角回以及右侧顶叶等涉及选择性注意和工作记忆功能的区域兴奋性明显增加,与fMRI显示的结构改变明显相关,为将来评估MS潜在的异常皮质活化奠定了基础<sup>[24]</sup>。最近对功能连通性的fMRI研究发现特定的脑区域存在一些新的功能连接和网络活化,MS在一些与白质纤维束连接的特定区域的损伤会使感觉网络的活化和功能连接增强<sup>[25]</sup>。对特定情绪的功能研究也已展开,左前岛叶活化下降与心理测试任务失败密切相关,而行为精确性下降与左颞叶白质病变有关<sup>[26]</sup>。fMRI也研究了MS脊髓功能和下行调节机制,对于脊髓损伤评估同样重要<sup>[27]</sup>。

## 6 MS患者皮质功能的重塑的fMRI研究

长期有效的保护性脑自适应性的皮质功能重塑可以减轻MS患者的临床表现。fMRI可以显示

MS患者运动网络广泛的皮质功能重塑,其重塑程度与脑内NAA浓度明显相关,fMRI也提示MS早期局限性的同步化病变与静息状态网络皮质功能重塑有关,大脑皮质功能重塑在不同MS阶段对结构性损伤的神经心理变化起着一定的自限作用<sup>[28]</sup>,因此对皮质适应性重塑的任一有利措施均应该考虑作为MS治疗的可能策略。

然而目前fMRI对MS患者皮质功能的研究仍存在许多问题,如fMRI对皮质可塑性的研究不多;对MS下肢运动系统活动的有关研究几乎没有<sup>[29]</sup>;还不清楚在整个疾病过程中皮质功能性变化是稳定的还是随着疾病发生进展性变化<sup>[30]</sup>;fMRI对于皮质功能重塑是否涉及相关行为也存在较大争议。

## 7 总结

综上所述,MRI新技术对MS研究的广度和深度都有了相当大的拓展,在MS的临床应用中也发挥着越来越重要的作用。然而,由于MS的复杂性和技术的局限性,这些技术对MS研究仍然存在一些问题,如诊断的敏感性与特异性、临床分期分型的标准化、病理机制的深入探究、治疗预后的循证评估以及复杂的功能变化研究等等,将成为MS的MRI研究的主要方向。随着人们对MS认识的深入和MRI及其相关技术的发展,MRI在MS的研究中必将发挥更大的作用。

## 参 考 文 献

- [1] Haller S, Pereira VM, Lalive PH, et al. Magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Top Magn Reson Imaging*, 2009, 20(6): 313-323.
- [2] 龚霞荣,包颜明,田伟.弥散张量成像在认知功能中的研究现状. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2010, 37(3): 286-289.
- [3] Shukla DK, Kaiser CC, Stebbins GT, et al. Effects of pioglitazone on diffusion tensor imaging indices in multiple sclerosis patients. *Neurosci Lett*, 2010, 472(3): 153-156.
- [4] Akbar N, Lobaugh NJ, O'Connor P, et al. Diffusion tensor imaging abnormalities in cognitively impaired multiple sclerosis patients. *Can J Neurol Sci*, 2010, 37(5): 608-614.
- [5] Lou X, Jiang W, Ma L, et al. Lower fractional anisotropy at the anterior body of the normal-appearing corpus callosum in multiple sclerosis versus symptomatic carotid occlusion. *Neuroradiology*, 2009, 51(9): 557-561.
- [6] Farrell JA, Smith SA, Gordon-Lipkin EM, et al. High b-value q-space diffusion-weighted MRI of the human cervical spinal cord in vivo: feasibility and application to multiple

- sclerosis. *Magn Reson Med*, 2008, 59 ( 5 ) : 1079-1089.
- [ 7 ] Naismith RT, Xu J, Tutlam NT, et al. Increased diffusivity in acute multiple sclerosis lesions predicts risk of black hole. *Neurology*, 2010, 74 ( 21 ) : 1694-1701.
- [ 8 ] Avram AV, Guidon A, Song AW. Myelin water weighted diffusion tensor imaging. *Neuroimage*, 2010, 53 ( 1 ) : 132-138.
- [ 9 ] Aboul-Enein F, Krssák M, H? ftberger 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.
- [ 10 ] Brief EE, Vavasour IM, Laule C, et al. Proton MRS of large multiple sclerosis lesions reveals subtle changes in metabolite T ( 1 ) and area. *NMR Biomed*, 2010, 23 ( 9 ) : 1033-1037.
- [ 11 ] Bellmann-Strobl J, Stiepani H, Wuerfel J, et al. MR spectroscopy (MRS) and magnetisation transfer imaging (MTI), lesion load and clinical scores in early relapsing remitting multiple sclerosis: a combined cross-sectional and longitudinal study. *Eur Radiol*, 2009, 19 ( 8 ) : 2066-2074.
- [ 12 ] Ciccarelli O, Altmann DR, McLean MA, et al. Spinal cord repair in MS: does mitochondrial metabolism play a role? *Neurology*, 2010, 74 ( 9 ) : 721-727.
- [ 13 ] Sijens PE, Mostert JP, Irwan R, et al. Impact of fluoxetine on the human brain in multiple sclerosis as quantified by proton magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging. *Psychiatry Res*, 2008, 164 ( 3 ) : 274-282.
- [ 14 ] Geurts JJ, Reuling IE, Vrenken H, et al. MR Spectroscopic Evidence for Thalamic and Hippocampal, but not Cortical, Damage in Multiple Sclerosis. *Magn Reson Med*, 2006, 55 ( 3 ) : 478-483.
- [ 15 ] Yulin G, Grossman RI, Udupa JK, et al. In multiple sclerosis demyelinating plaques, white matter ischemic lesions and edema. *AJNR*, 1996, 17 : 1051.
- [ 16 ] Rocca MA, Mesaros S, Pagani E, et al. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis. *Radiology*, 2010, 257 ( 2 ) : 463-469.
- [ 17 ] Zaaraoui W, Rico A, Audoin B, et al. Unfolding the long-term pathophysiological processes following an acute inflammatory demyelinating lesion of multiple sclerosis. *Magn Reson Imaging*, 2010, 28 ( 4 ) : 477-486.
- [ 18 ] Dwyer M, Bergsland N, Hussein S, et al. A sensitive, noise-resistant method for identifying focal demyelination and remyelination in patients with multiple sclerosis via voxel-wise changes in magnetization transfer ratio. *J Neurol Sci*, 2009, 282 ( 1-2 ) : 86-95.
- [ 19 ] Weinstein JS, Varallyay CG, Dosa E, et al. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles: diagnostic magnetic resonance imaging and potential therapeutic applications in neurooncology and central nervous system inflammatory pathologies, a review. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2010, 30 ( 1 ) : 15-35.
- [ 20 ] Ge Y, Law M, Johnson G, et al. Dynamic susceptibility contrast perfusion MR imaging of multiple sclerosis lesions: characterizing hemodynamic impairment and inflammatory activity. *Am J Neu-roradiol*, 2005, 26 ( 6 ) : 1539-1547.
- [ 21 ] Law M, Saindane AM, Yulin G, et al. Microvascular Abnormality in relapsing-remitting multiple sclerosis: Perfusion MR Imaging Findings in Normal-appearing white Matter. *Neuroradiology*, 2004, 231 : 645.
- [ 22 ] Hakyemez B, Erdogan C, Yildiz H, et al. Tumefactive demyelinating lesion: Perfusion-weighted imaging findings. *Eur J Radiol Extra*, 2005, 53 : 95.
- [ 23 ] MacIntosh BJ, Pattinson KT, Gallichan D, et al. Measuring the effects of remifentanyl on cerebral blood flow and arterial arrival time using 3D GRASE MRI with pulsed arterial spin labelling. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28 ( 8 ) : 1514-1522.
- [ 24 ] Shindo K. Sympathetic neurograms in patients with neurodegenerative disorders-an overview. *Brain Nerve*, 2009, 61 ( 3 ) : 263-269.
- [ 25 ] Ciccarelli A, Rocca MA, Valsasina P, et al. Structural and functional magnetic resonance imaging correlates of motor network dysfunction in primary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurosci*, 2010, 31 ( 7 ) : 1273-1280.
- [ 26 ] Krause M, Wendt J, Dressel A, et al. Prefrontal function associated with impaired emotion recognition in patients with multiple sclerosis. *Behav Brain Res*, 2009, 205 ( 1 ) : 280-285.
- [ 27 ] Stroman PW. Spinal fMRI investigation of human spinal cord function over a range of innocuous thermal sensory stimuli and study-related emotional influences. *Magn Reson Imaging*, 2009, 27 ( 10 ) : 1333-1346.
- [ 28 ] Filippi M, Rocca MA. MRI and cognition in multiple sclerosis. *Neurol Sci*, 2010, 31 ( Suppl 2 ) : S231-234.
- [ 29 ] Harirchian MH, Rezvanizadeh A, Fakhri M, et al. Non-invasive brain mapping of motor-related areas of four limbs in patients with clinically isolated syndrome compared to healthy normal controls. *J Clin Neurosci*, 2010, 17 ( 6 ) : 736-741.
- [ 30 ] Schoonheim MM, Geurts JJ, Barkhof F. The limits of functional reorganization in multiple sclerosis. *Neurology*, 2010, 74 ( 16 ) : 1246-1247.