

常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病患者的 MR 定量指标及其与临床的关系

谢晟 肖江喜 刘洋 袁云

【摘要】 目的 对常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病(CADASIL)患者的白质高信号和脑体积进行定量分析,并探讨其与临床的关系。方法 15例通过病理检查确诊为CADASIL的患者进行常规MR扫描,统计脑半卵圆中心、内囊后肢、外囊、胼胝体和颞极白质受病变累及情况。利用计算机后处理软件计算标准化颅脑体积和白质高信号占颅脑体积的百分比,并与年龄、美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)和简易精神状态检查(MMSE)量表评分进行Spearman相关性分析。结果 CADASIL患者的白质病变累及部位依次为:半卵圆中心(13/15)、颞极白质(10/15)、外囊(8/15)、内囊后肢(5/15)、胼胝体(4/15)。白质高信号占颅脑体积的百分比为 $(5.7 \pm 1.4)\%$,标准化颅脑体积为 $(1602 \pm 58) \times 10^3 \text{ mm}^3$ 。年龄与标准化颅脑体积呈负相关($r = -0.555$, $P < 0.05$);白质高信号百分比与NIHSS、MMSE量表评分分别呈正、负相关($r = 0.522$, $P < 0.05$; $r = -0.679$, $P < 0.01$);标准化颅脑体积与NIHSS评分呈负相关($r = -0.624$, $P < 0.05$)。结论 CADASIL患者的白质高信号和脑体积可以定量测量,这两种影像学指标可以在一定程度上反映患者的病情。白质高信号的发展可能预示患者认知功能的下降。

【关键词】 脑白质病,进行性多病灶; 磁共振成像

Quantitative MR measures in patients with cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy and their relationships with clinical scales XIE Sheng*, XIAO Jiang-xi, LIU Yang, YUAN Yun. * Department of Radiology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

【Abstract】 Objective To analyze white matter hyperintensities (WMH) and brain volumes quantitatively in patients with Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL) on conventional MRI and correlate them with clinical parameters. Methods Fifteen patients with CADASIL confirmed by pathological investigation underwent conventional MRI examinations. Involvement of centrum semiovale, posterior limbs of the internal capsule, corpus callosum, external capsules and white matter of the temporal poles was determined by an experienced radiologist. Normalized brain volume (NBV) and the percentage of WMH to brain volume were calculated with softwares and they were correlated with NIHSS and MMSE statistically. Results Involvement of white matter in the brains of patients with CADASIL included: semiovale centrum in 13 cases, white matter of the temporal poles in 10 cases, external capsules in 8 cases, posterior limbs of the internal capsule in 5 cases, corpus callosum in 4 cases. The percentage of WMH to brain volume was $(5.7 \pm 1.4)\%$, and the NBV was $(1602 \pm 58) \times 10^3 \text{ mm}^3$. Spearman test showed a significant relationship between age and NBV ($r = -0.555$, $P < 0.05$). There was a significant relationship between NBV and NIHSS ($r = -0.624$, $P < 0.05$). The percentage of WMH to brain volume correlated significantly with NIHSS and MMSE ($r = 0.522$, $P < 0.05$; $r = -0.679$, $P < 0.01$). Conclusions The white matter hyperintensities and brain volume in patients with CADASIL can be assessed quantitatively, which showed correlation with severity of the clinical scale. The development of WMH may reflect the degree of cognitive impairment in CADASIL.

【Key words】 Leukoencephalopathy, progressive multifocal; Magnetic resonance imaging

CADASIL) 是由位于 19p13 染色体的 Notch 3 基因突变导致的罕见的遗传性脑动脉病, 该病的诊断首次于 1993 年由法国人 Tournier-Lasserre 等^[1] 提出。在 CADASIL 患者中, 白质内异常信号的发生、发展与疾病的严重程度相关, 并且是导致血管性痴呆的主要因素。笔者采用常规颅脑 MRI 显示 15 例 CADASIL 患者脑白质的信号异常, 通过后处理软件对病灶和脑萎缩程度予以定量分析, 并探讨其与临床量表评分的关系。

资料和方法

1. 临床资料: 搜集国内来自 6 个家系的 15 例患者, 在北京大学第一医院进行了常规颅脑 MR 扫描。其中男 4 例, 女 11 例; 年龄 31 ~ 58 岁, 平均 46.4 岁。15 例患者全部进行了皮肤活检, 电镜下观察到平滑肌细胞表面存在团状聚集的嗜钺性颗粒物质, 9 例患者基因检查证实存在 Notch 3 基因突变。所有患者均由神经科医师进行了美国国立卫生研究院卒中量表 (national Institute of health stroke scale, NIHSS) 和简易精神状态检查 (mini-mental state examination, MMSE) 量表评分。15 例患者的 NIHSS 评分为 0 ~ 10 分, 平均 2.9 分; MMSE 量表评分为 21 ~ 30 分, 平均 26.4 分。

2. 扫描设备及参数方法: 常规颅脑 MRI 在 GE Signa 3.0 T MR 扫描仪上进行, 采集轴面液体衰减反转恢复 (fluid attenuation inversion recovery, FLAIR) 序列 T_1 WI, TR 2616 ms, TE 24 ms, 反转时间 (TI) 920 ms, 视野 (FOV) 24 cm × 18 cm, 矩阵 512 × 224, 激励次数 (NEX) 2; 轴面 T_2 WI, TR 5000 ms, TE 127 ms, FOV 24 cm × 18 cm, 矩阵 512 × 512, NEX 2; 轴面 FLAIR 序列 T_2 WI, TR 9602 ms, TE 115 ms, TI 2400 ms, FOV 24 cm × 18 cm, 矩阵 288 × 256, NEX 2。轴面的定位方法: 在矢状正中层面上平行胼胝体膝部-压部连线定位, 层厚 5 mm, 层间距为 0, 范围从头顶至颅底。

3. 图像处理: 白质高信号的评价由 1 名资深的 MR 医师在对临床资料不知情的情况下进行。统计半卵圆中心、内囊后肢、外囊、胼胝体和颞极白质受累及情况。图像的后处理首先利用 SIENAX 软件 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk>) 在 T_1 WI 上自动去除头皮等脑外组织, 然后进行组织分割, 计算脑组织体积。SIENAX 同时可以将患者头颅形状标准化, 得到标准化后的脑组织体积。白质高信号体积测量的软件由北京大学提供, 基本步骤为: 以 FLAIR 图

像为原始数据, 去除头皮等脑外组织, 利用 k-均值聚类算法分割病灶组织, 以分割出的病灶为种子点进行区域增长, 得到病变的体积 (图 1)。白质高信号的体积除以颅脑组织体积可以得到白质高信号占脑组织的百分比。由于本研究中, 白质高信号的体积测量在 FLAIR 图像上进行, 因此它同时包括了腔隙性梗死和白质脱髓鞘病灶的体积。

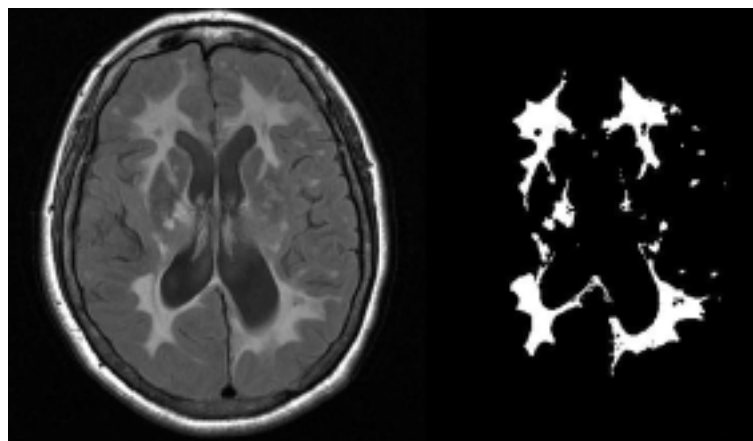


图 1 在轴面液体衰减反转恢复 (FLAIR) 图像上进行白质高信号的病灶分割。左图为原始图像, 右图为分割后的病灶

4. 统计学方法: 将患者的标准化颅脑体积、白质高信号百分比分别和 NIHSS、MMSE 量表评分、年龄进行 Spearman 相关性分析。P < 0.05 为差异具有统计学意义。

结 果

15 例 CADASIL 患者的脑白质病变程度不一, 最轻者正常, 严重者表现为大脑广泛的对称性脱髓鞘改变, 累及双侧额叶、顶叶、枕叶和颞叶, 病变相连成片。

白质高信号占脑组织的百分比为 (5.7 ± 1.4) %。以平均值为标准, 将 15 例 CADASIL 患者分为轻度病变组和重度病变组。两组白质受累的部位分布见表 1。

表 1 CADASIL 患者轻度病变组和重度病变组的白质受累部位 (例)

分组	例数	半卵圆中心	内囊后肢	胼胝体	外囊	颞极白质
轻度病变组	8	6	1	1	1	3
重度病变组	7	7	4	3	7	7
合计	15	13	5	4	8	10

注: CADASIL: 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病

15 例患者的标准化颅脑体积为 (1602 ± 58) × 10³ mm³。相关性分析表明, 年龄与标准化颅脑体积呈负相关 (r = -0.555, P < 0.05); 白质高信号百分比与 NIHSS 评分呈正相关 (r = 0.522, P < 0.05),

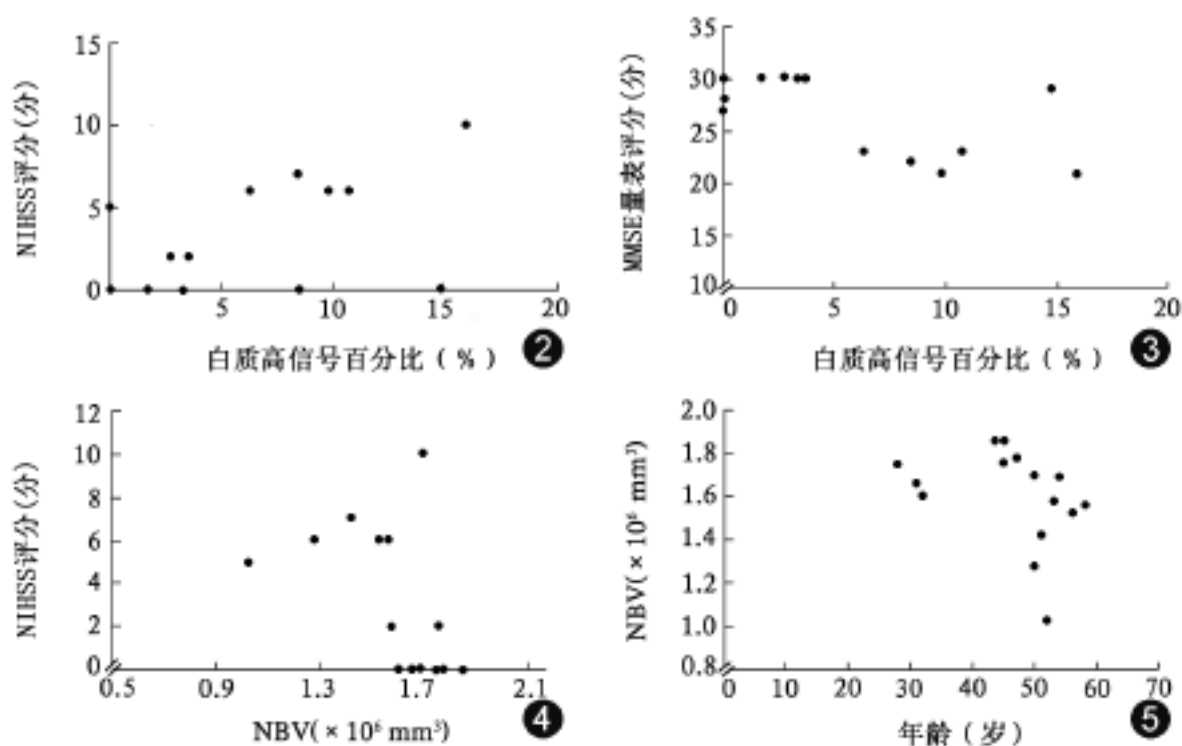


图 2 ~5 常染色体显性遗传性脑动脉病伴皮层下梗死和白质脑病(CADASIL)患者白质高信号百分比和美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分, 简易精神状态检查(MMSE)量表评分之间的关系散点图(图 2, 3); 标准颅脑体积(NBV)与年龄、NIHSS 评分之间的关系散点图(图 4, 5)

与 MMSE 量表评分呈负相关($r = -0.679$, $P < 0.01$); 标准化颅脑体积与 NIHSS 评分呈负相关($r = -0.624$, $P < 0.05$), 与 MMSE 量表评分无相关性($r = 0.335$, $P > 0.05$)(图 2 ~5)。

讨 论

CADASIL 是由位于 19p13 染色体的 Notch 3 基因突变导致的遗传性脑动脉病。电子显微镜检查发现血管平滑肌细胞基底膜内出现颗粒状嗜钨物质是本病诊断的金标准^[2]。患者的典型临床表现为成年早期发病, 以偏头痛或缺血性卒中发作为首发症状, 多次反复发作的缺血性卒中和进行性或阶梯样发展的智能减退至痴呆, 可伴有精神症状。国内虽然也发现了几个 CADASIL 家族, 但都是个案报道^[3], 笔者对国内的多个家族进行临床和影像的调查分析。

1. CADASIL 患者的白质信号异常: 患者的头部 MRI 主要改变是皮层下和中央灰质的多发腔隙性梗死以及深部脑白质疏松。文献报道, 双侧颞叶前部白质出现长 T_2 信号对于诊断 CADASIL 具有很高的敏感性和特异性, 被认为对 CADASIL 具有特征性诊断价值^[4]。本研究发现, 在 CADASIL 患者中, 并非所有病例的颞极白质都会有异常信号, 本组 8 例轻度患者中, 颞极白质高信号出现的是 3 例。笔者推测, 随着白质病变的加重, 这部分患者将表现出该部位的异常。除了颞极白质外, 外囊的异常在轻度病变组和重度病变组间也存在较大差别。此外, 从

表 1 中还可以看出, 胼胝体是早期 CADASIL 患者中白质病变不易累及的部位。半卵圆中心是该疾病最多累及的部位, 即使在症状轻微的早期病例中, 也能够发现散在分布的点状白质高信号。

CADASIL 患者颅脑白质高信号的病理基础包括神经元及其轴突脱失、脱髓鞘、轻度水肿、反应性胶质增生以及偶尔伴随的炎症反应^[5-6]。基因的突变可能在多种水平上通过多种机制起作用, 如血管内皮细胞的功能障碍, 脑灌注的调节机制, 神经元对于缺血的反应和修复机制, 进而造成了 CADASIL 患者中的白质信号异常^[7-8]。

2. 标准化颅脑体积的测量: 脑

萎缩主要表现为脑回变窄, 脑沟加宽, 脑室体积扩大, 这些变化在正常老年人中主要发生在脑皮质的额叶, 其次是顶叶和颞叶。CADASIL 患者由于多发的梗死和白质病变, 脑萎缩过程较正常人明显加速。但是由于大脑结构上的复杂性, 使得手工测量几乎不可行。以往的测量技术都是定义某些线性指标如沟间距, 或者某些特殊结构进行测量^[9]。但是这些指标仅仅只能反映局部脑区, 其实并不能代替整体的脑萎缩状况; 其次, 正常老年人和不同疾病状态下对脑的影响差别很大, 比如阿尔茨海默病患者的海马萎缩较快, 而在正常老年人中并不明显。

SIENAX 是近年发展的一种 MRI 图像后处理技术软件, 可以自动化测量不同人群的标准化颅脑体积。其基本步骤: 先将全脑图像、颅骨外形与标准模板进行配准, 分割出脑组织计算其体积, 然后利用颅骨外形配准时得出的变形系数计算标准化颅脑体积, 该数值消除了头颅大小形状带来的差异, 可以用于不同人群间的比较。该方法已经得到国际公认, 并且被用于 CADASIL 的研究^[10-11]。在关于 CADASIL 的脑体积变化的研究中, Peters 等^[10]发现年龄与标准化颅脑体积呈负相关, 与本研究结果一致。

3. CADASIL 患者的影像指标与临床的关系: CADASIL 被认为是小血管病变导致皮层下缺血性血管性痴呆的典型疾病, 因此这种疾病对于研究缺血病灶对临床转归的影响具有重要意义。国外关于 CADASIL 的大样本研究发现, 腔隙性梗死病灶的体

积对于认知功能的评分有显著影响, 同时与残疾评分的关系也具有统计学意义^[12]。本研究测量的白质高信号同时包括了腔隙性梗死和白质脱髓鞘病灶, 由于此病中白质高信号同样反映了小血管病变引起的缺血性病变^[13], 因此这项指标与认知功能的 MMSE 量表评分和神经学 NIHSS 评分之间的相关性仍然较高。在国外关于 CADASIL 患者的脑萎缩研究中, 研究人员在校正了年龄和性别的影响后, 发现脑实质分数, 即脑实质占颅内容积的百分比, 与痴呆评分和 MMSE 量表评分之间显著相关^[14]。本研究仅发现标准化颅脑体积与 NIHSS 评分有相关性, 而与 MMSE 量表评分无相关性, 可能与本研究样本量较小有关。

综上所述, CADASIL 患者的白质高信号随着病变的进展, 由最初的累及半卵圆中心, 逐渐扩展到双侧颞极白质、外囊和胼胝体。白质高信号百分比与认知功能的 MMSE 量表评分和神经学 NIHSS 评分之间具有相关性, 标准化颅脑体积与 NIHSS 评分具有相关性。本研究提示, 控制白质病变, 尤其是腔隙性梗死的发生和发展, 对于预防小血管病变演变为血管性痴呆具有重要意义。

参 考 文 献

[1] Tournier-Lasserre E, Joutel A, Melki J, et al. Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy maps to chromosome 19q12. *Nature Genetics*, 1993, 3: 256-259.

[2] Davous P. CADASIL: a review with proposed diagnostic criteria. *Eur J Neurol*, 1998, 5: 219-233.
 [3] 谢晟, 闫锐, 肖江喜, 等. 2 个 CADASIL 患者的弥散张量成像与 20 例正常人的比较. *实用放射学杂志*, 2005, 21: 358-360.
 [4] Markus HS, Martin RJ, Simpson MA, et al. Diagnostic strategies in CADASIL. *Neurology*, 2002, 59: 1134-1138.
 [5] Ruchoux MM, Maurage CA. CADASIL: cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *J Neuropathol Exp Neurol*, 1997, 56 : 947-964.
 [6] Feuerhake F, Volk B, Ostertag CB, et al. Reversible coma with raised intracranial pressure: an unusual clinical manifestation of CADASIL. *Acta Neuropathol*, 2002, 103: 188-192.
 [7] Hassan A, Hunt BJ, O sullivan M, et al. Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction. *Brain*, 2004, 127(Pt 1): 212-219.
 [8] Hoy A, Leininger-Muller B, Poirier O, et al. Myeloperoxidase polymorphism in brain infarction: association with infarct size and functional outcome. *Atherosclerosis*, 2003, 167: 223-230.
 [9] 袁慧书, 谢敬霞, 刘溢, 等. 阿尔茨海默病与血管性痴呆的胼胝体 MR 定量研究. *中华放射学杂志*, 2003, 37: 243-246.
 [10] Peters N, Holtmannspotter M, Opherk C, et al. Brain volume changes in CADASIL: a serial MRI study in pure subcortical ischemic vascular disease. *Neurology*, 2006, 66: 1517-1522.
 [11] Opherk C, Peters N, Holtmannspotter M, et al. Heritability of MRI lesion volume in CADASIL: evidence for genetic modifiers. *Stroke*, 2006, 37: 2684-2689.
 [12] Viswanathan A, Gschwendtner A, Guichard JP, et al. Lacunar lesions are independently associated with disability and cognitive impairment in CADASIL. *Neurology*, 2007, 69: 172-179.
 [13] Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*, 1997, 28: 652-659.
 [14] Jouvent E, Viswanathan A, Mangin JF, et al. Brain atrophy is related to lacunar lesions and tissue microstructural changes in CADASIL. *Stroke*, 2007, 38: 1786-1790.

(收稿日期: 2007-07-25)

(本文编辑: 张琳琳)

· 消 息 ·

《冠状动脉多排螺旋 CT 成像》出版

由戴汝平、高建华教授主编的《冠状动脉多排螺旋 CT 成像》一书已由科学出版社出版, 全国新华书店发行。该书根据我国应用多排螺旋 CT(MSCT) 的临床经验编撰, 对各种影像学方法与 MSCT 对照研究的最新成果做了详尽的介绍, 影像联系临床, 理论融入实际, 配有 450 余幅精美插图, 图文并茂。全书共分 13 章, 系统介绍了 MSCT 的工作原理、三维重组原理及检查方法, 特别对冠状动脉 MSCT 解剖、冠状动脉粥样硬化 MSCT 的基本征象、心肌灌注研究及临床应用、先天性冠状动脉畸形的 MSCT 诊断做了详尽叙述, 并专门邀

请临床专家撰写了选择性冠状动脉造影与 MSCT 冠状动脉成像的对照研究、血管内超声在冠状动脉疾病诊断中的应用以及光学相干体层成像在冠状动脉疾病诊断中的应用等新技术。针对目前 MSCT 心脏成像中剂量过高问题, 本书根据研究成果专门撰写“ X 射线剂量及降低 CT 剂量的技术 ” 一章, 供临床检查中参考。本书是心血管专科医师、影像学医师、相关医技人员及医学生的重要参考书。

(高建华)