

◆ 中枢神经影像学

Quantitative analysis of iron deposition in the deep nucleus of relapsing-remitting multiple sclerosis and relapsing neuromyelitis optica with ESWAN

CHEN Xuan, LI Yong-mei*, LUO Tian-you, OUYANG Yu,

LV Fa-jin, ZEN Chun, WANG Zhong-ping

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To quantitatively assess brain iron deposition in the deep nucleus of relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and relapsing neuromyelitis optica (RNMO) on phase images using 3.0T MR 3D enhanced T2* weighted angiography (ESWAN). **Methods** Conventional MRI and ESWAN were performed in 50 RRMS patients (RRMS group), 50 RNMO patients (RNMO group) and 50 age- and gender- matched normal subjects (control group). Each of the above three groups was respectively divided into two age subgroups, i.e. 20—39 years old subgroup and 40—59 years old subgroup. Bilateral mean phase values (MPVs) of globus pallidus (GP), putamen (PUT), head of caudate nucleus (HCN), thalamus (THA), substantia nigra (SN), red nucleus (RN) and dentate nucleus (DN) were measured and compared with same aged subgroups. **Results** Bilateral SN of the controls (left: $t = -5.04$, $P < 0.01$; right: $t = -2.82$, $P = 0.02$) and of RNMO (left: $t = -4.79$, $P < 0.01$; right: $t = -3.27$, $P = 0.01$) of 20—39 subgroups were significantly lower ($P < 0.05$). All MPVs of deep nucleus in RNMO patients were lower than those of control group, but no significant variation of MPVs was not found ($P > 0.05$). In RRMS group, the iron concentration in bilateral HCN (left: $r = -0.42$, $P = 0.01$; right: $r = -0.43$, $P = 0.01$) and DN (left: $r = -0.42$, $P = 0.02$; right: $r = -0.36$, $P = 0.04$) were correlated with disease duration. The expanded disability status scale (EDSS), which was contributed to measure the severity of physical disability in RRMS, was not correlated with MPV ($P > 0.05$). In RNMO group, no correlation between MPV and disease duration was found ($P > 0.05$). **Conclusion** ESWAN can be used to evaluate iron accumulation in RRMS and RNMO. Observation of brain iron deposition in the deep nucleus in RRMS and RNMO is helpful to understand of the pathological changes of both diseases.

[Key words] Multiple sclerosis, relapsing-remitting; Relapsing neuromyelitis optica; Iron; Magnetic resonance imaging

复发-缓解型多发性硬化与复发型视神经脊髓炎脑深部灰质核团铁沉积的 ESWAN 对比定量分析

陈璇, 李咏梅*, 罗天友, 欧阳羽, 吕发金, 曾春, 王忠平

(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

[摘要] 目的 用3.0T MR 3D增强型T2*加权血管成像(ESWAN)相位图测量复发-缓解型多发性硬化(RRMS)与复发型视神经脊髓炎(RNMO)患者脑深部灰质核团的铁含量。方法 选取RRMS患者50例(RRMS组)、RNMO患者

[基金项目] 重庆市卫生局资助项目(2010-1-004, 2011-1-031)、重庆市自然科学基金(CSTC2011JJA1073)、国家自然科学基金(81171309)。

[作者简介] 陈璇(1986—), 女, 四川江油人, 硕士。研究方向: 神经影像学。E-mail: martha860831@sina.com

[通讯作者] 李咏梅, 重庆医科大学附属第一医院放射科, 400016。E-mail: lymzhang70@yahoo.com.cn

[收稿日期] 2011-09-26 **[修回日期]** 2011-11-04

50例(RNMO组)和年龄、性别相匹配的50名健康志愿者(对照组)行常规MR ESWAN扫描。以上3组分别分为20~39岁和40~59岁两个亚组,测量双侧苍白球(GP)、壳核(PUT)、尾状核头(HCN)、丘脑(THA)、黑质(SN)、红核(RN)及齿状核(DN)的平均相位值(MPVs),比较3个研究组间上述核团MPV在同年龄亚组间的差异。结果 RRMS患者20~39岁组双侧SN与同年龄对照组(左: $t=-5.04$, $P<0.01$;右: $t=-2.82$, $P=0.02$)和RNMO组(左: $t=-4.79$, $P<0.01$;右: $t=-3.27$, $P=0.01$)差异有统计学意义($P<0.05$);同年龄RNMO患者脑深部核团MPVs均低于对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$)。RRMS患者双侧HCN(左: $r=-0.42$, $P=0.01$;右: $r=-0.43$, $P=0.01$)和双侧DN(左: $r=-0.42$, $P=0.02$;右: $r=-0.36$, $P=0.04$)的MPV与病程呈负相关,但其扩展残疾状态量表评分与脑深部核团MPV未见明显相关性($P>0.05$);RNMO患者脑深部各核团MPV与病程之间亦未见明显相关性($P>0.05$)。结论 ESWAN相位图可量化评价脑铁含量;探讨上述两种病变深部灰质核团铁沉积的变化有助于理解脑深部灰质核团的病理改变。

[关键词] 多发性硬化,复发-缓解型;复发型视神经脊髓炎;铁;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(2012)04-0630-05

复发-缓解型多发性硬化(relapsing-remitting multiple sclerosis, RRMS)是中枢神经系统脱髓鞘疾病多发性硬化(multiple sclerosis, MS)中最常见的一个临床亚型。复发型视神经脊髓炎(relapsing neuro-myelitis optica, RNMO)是临幊上以损伤视神经和脊髓为主的脱髓鞘疾病,对于其为MS亚型之一还是一种独立的疾病一直存在争议。目前越来越多的证据^[1]表明RNMO是一种不同于RRMS的离子通道疾病。研究^[2]发现MS患者脑深部核团中存在过量铁沉积,而关于NMO脑铁沉积的研究鲜见报道。本研究采用高分辨率SWI 3D增强型T2*加权血管成像(3D enhanced T2* weighted angiography, ESWAN)定量测量RRMS患者和RNMO患者脑深部核团铁含量,观察此两种疾病脑铁变化是否存在差异及病理改变与临床进展的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2009年7月—2011年1月期间在我院住院治疗和门诊随访的RRMS患者50例(RRMS组),其临床表现、实验室检查和影像学特点均符合McDonald诊断标准(2005年修订版)^[3],其中男26例,女24例,年龄20~57岁,平均(35.6±6.9)岁,病程0.4~6.5年,平均(2.9±1.5)年;所有患者均接受扩展残疾状态量表(expended disability status scale, EDSS)评分,得分0.5~6.5分,平均(3.6±2.0)分。同时收集满足Wingerchuk等^[4]推荐诊断标准的RNMO患者50例(RNMO组),男15例,女35例,年龄20~58岁,平均(32.0±8.6)岁;病程0.8~10年,平均(4.5±2.3)年。选择于我院接受体检的50名健康志愿者作为对照组,男25名,女25名,年龄20~59岁,平均(37.1±7.2)岁。将以上3组各自分为20~39岁及40~59岁两个年龄亚组。所有受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用GE Signa HDxt 3.0T MR系统,头部正交或8通道相控阵线圈,进行国际MS诊断小组中心制定的标准MR序列扫描^[5]:轴位双回波质子密度(PD/T2WI)序列、轴位液体衰减反转恢复(flip-angle attenuated inversion recovery, FLAIR)序列和FLAIR T1W,扫描范围从颅顶至枕骨大孔,层厚5 mm,无间隔,FOV 24 cm×24 cm。ESWAN采用三维高分辨率8个回波梯度序列成像,扫描参数:TR 60 ms,有效TE 6 ms(TEi 5.8~54.4 ms,回波间隔7 ms),矩阵448×320,NEX 0.75,FOV 22 cm×22 cm,层厚2 mm,层块64,带宽62.5 kHz,翻转角20°。所有轴位扫描均在正中矢状位定位,中心线与前后联合线平行。

1.3 ESWAN数据处理及分析 检查结束后,将ESWAN数据传输到GE AW 4.4后处理站,利用Functool软件进行后处理,得到相位图和幅度图,以DICOM格式保存并复制于电脑上,利用免费(<http://www.swi-mri.com/index.html>)神经放射学信号处理(signal process in neuroradiology, SPIN)软件在相位图像上分别选取脑深部核团如双侧苍白球(globus pallidus, GP)、壳核(putamen, PUT)、尾状核头(head of caudate nucleus, HCN)、丘脑(thalamus, THA)、黑质(substantia nigra, SN)、红核(red nucleus, RN)以及齿状核(dentate nucleus, DN)最清楚的层面,勾画每个结构的边界,设定各核团的ROI,SPIN软件自动算出ROI内的平均相位值(mean phase value, MPV)。由同1名影像学医师盲法选取每个结构面积最大层面及其上下各一层共3层进行测量,取其平均值;间隔1个月后以同样方法重复测量1次,取2次测量的平均值。

1.4 统计学分析 采用SAS 9.1统计软件进行数据分析。符合正态分布的资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不满足正态

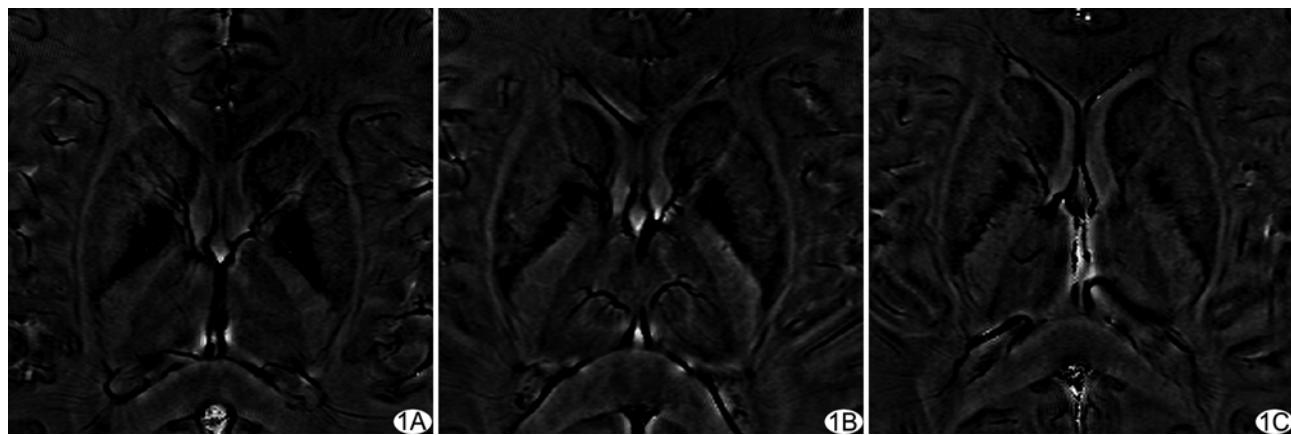


图1 RRMS患者(A)、RNMO患者(B),均为女性,21岁,与对照组(C)相比双侧GP信号明显降低

分布的资料以中位数±四分位间距表示。采用成组设计的方差分析比较3组计量指标,组间两两比较采用Bonferroni法。采用成组设计的t检验以及Kruskal-Wallis秩和检验比较两组计量资料,以Spearman秩相关分析观察两组计量指标的相关性。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 RRMS组、RNMO组与对照组脑深部灰质核团MPV比较 RRMS患者相位图与同年龄对照组和

RNMO患者比较,20~39岁亚组双侧SN与对照组(左侧: $t=-5.04$, $P<0.01$;右侧: $t=-2.82$, $P=0.02$)及与RNMO组(左侧: $t=-4.79$, $P<0.01$;右侧: $t=-3.27$, $P=0.01$)差异有统计学意义,其他诸结构的MPV与对照组间差异无统计学意义($P>0.05$)。RNMO组各灰质核团MPV低于与同年龄对照组,但差异均无统计学意义($P>0.05$,表1,图1)。

2.2 RRMS和RNMO脑深部核团铁总量与患者EDSS评分、病程之间的相关性 RRMS患者双侧

表1 RRMS组、RNMO组与对照组各核团MPV

组别	亚组 (岁)	GP		PUT		HCN		THA	
		左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
RRMS组	20~39	1881.39±37.66	1901.01±45.76	1904.71±29.11	1924.71±33.62	1971.22±47.91	1991.38±33.55	2013.23±68.23	2022.71±16.29
	40~59	1985.92±39.83	1918.61±29.89	1895.93±47.20	1931.84±27.43	1952.81±59.12	1951.82±67.82	2014.39±13.77	2021.56±13.23
RNMO组	20~39	1893.33±41.01	1922.69±44.91	1912.04±20.29	1936.72±35.09	1988.00±31.01	1995.28±46.81 [#]	2021.41±28.92	2027.32±15.12
	40~59	1894.34±45.53	1926.04±50.18	1909.51±59.47	1932.03±37.89	1959.47±81.27	1966.93±78.75 [#]	2024.15±16.73	2026.02±11.41
对照组	20~39	1902.57±46.98	1928.88±30.42	1917.58±26.64	1938.35±23.02	1989.67±38.01	1999.51±23.86	2026.27±25.86	2028.24±9.24
	40~59	1894.04±57.93	1926.67±37.43	1912.06±43.93	1934.13±36.65	1963.23±56.91	1967.72±59.62	2026.16±14.99	2028.34±12.92
F值	20~39	0.99	3.97	0.63	1.74	0.50	2.76 [*]	4.80 [*]	1.62
	40~59	0.35	0.34	0.92	0.29	1.98	3.54 [*]	3.08	0.06
P值	20~39	0.38	0.32	0.54	0.19	0.61	0.25	0.09	0.21
	40~59	0.70	0.71	0.41	0.75	0.15	0.17	5.55	0.07
组别	亚组 (岁)	SN		RN		DN			
		左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧		
RRMS组	20~39	1855.86±28.44	1875.66±41.56	1977.53±46.53 [#]	1927.38±56.62	1971.24±68.58 [#]	1977.53±46.53 [#]		
	40~59	1897.13±53.04	1897.94±39.67	1988.59±51.37	1888.33±74.66	1974.52±45.71 [#]	1988.59±51.37		
RNMO组	20~39	1916.29±40.10	1907.71±40.72	1991.52±28.67	1935.35±54.51	1988.02±28.61	1991.52±28.67		
	40~59	1908.98±58.28	1905.25±53.66	1995.27±27.58	1906.62±55.57	1984.44±12.21	1995.27±27.58		
对照组	20~39	1918.53±26.77	1910.54±25.45	1994.02±30.46	1937.36±31.23	1988.02±25.74	1994.02±30.46		
	40~59	1913.72±39.28	1907.01±59.02	1996.79±12.56	1907.97±52.41	1984.18±59.81	1996.79±12.56		
F值	20~39	19.39	6.55	0.14 [*]	2.04	3.97	0.14 [*]		
	40~59	1.90	0.16	0.10	1.46	4.53 [*]	0.10		
P值	20~39	<0.01	<0.01	0.36	0.14	2.07	0.36		
	40~59	1.42	0.25	0.35	0.24	1.08	0.35		

注:[#]:以中位数±四分位间距表示;^{*}:Kruskal-Wallis秩和检验

HCN(左侧: $r=-0.42$, $P=0.01$;右侧: $r=-0.43$, $P=0.01$)和双侧DN(左侧: $r=-0.42$, $P=0.02$;右侧: $r=-0.36$, $P=0.04$)的MPVs与病程呈负相关,但与RRMS的EDSS评分未见明显相关性($P>0.05$);RNMO患者脑深部各核团MPVs与病程之间均未见明显相关性($P>0.05$)。

3 讨论

3.1 ESWAN原理 ESWAN是以T2*为基础的三维高分辨率多回波梯度成像序列,利用不同组织间磁敏感性的差异产生图像对比。本研究采用的是8个回波梯度序列,多回波序列较单回波序列有许多优势,能改善组织间对比度,提高信噪比,减少化学伪影,使相位图上铁含量的测量更加准确^[6]。ESWAN经过后处理得到幅度图和相位图,滤过的相位图像反映组织局部磁场的不均匀性,由于顺磁性物质和逆磁性物质均可导致局部场强不均匀,所以利用相位图可以观察铁的分布^[7]。铁属顺磁性物质,可使T2降低而在相位图表现为低信号,根据公式 $\phi=-r\Delta BTE$ (ϕ 是相位值,r是磁旋率, ΔB 是组织间磁场强度的变化,TE是回波时间)和 $\Delta B=cV\Delta xB_0$ (c代表铁含量,V代表像素的大小, Δx 含铁组织的磁化率变化)可知,TE相同时,铁含量与相位值的变化呈负相关,即组织内铁含量越多,相位值越小^[8]。本研究根据此原理评估RRMS组、RNMO组和对照组之间脑深部核团铁含量是否存在差异。

3.2 RRMS患者及RNMO患者脑深部灰质核团铁含量的对比 本研究结果显示,同年龄组RRMS患者双侧深部核团的MPVs均低于对照组,提示RRMS患者脑深部核团铁含量较正常人增多,与之前的研究^[9-11]一致。RRMS是一种中枢神经系统自身免疫性炎性疾病,当炎症反应发生时,全脑均受累;在脑深部灰质核团,轴索损伤导致铁传输中断,促使神经元内铁过度沉积。神经核团内过量的铁被转化成含铁血黄素和其他氧化氢类衍生物,更易与周围分子进行电子交换。另外,过量的铁可改变细胞周围环境,使其对毒素或致病因子更敏感。本研究还发现,在双侧SN铁显著增加,而其他灰质核团未见明显统计学意义,与苗延巍等^[10]的研究相符合;但Burgetova等^[11]发现铁含量在双侧HCN和PUT差异有统计学意义。笔者认为造成结果差异的原因首先在于量化铁的MRI方法不同,如以T2WI进行测量时,周围组织中的水是影响信号的主要因素,而MPV仅受周围不同组织的磁敏感的变化影响;其次可能与各研究纳入的患者数量、病程、EDSS评分存在差异有关。关于RRMS脑内铁沉积

的原因尚不清楚,目前主要有两种理论:其一认为异常沉积的铁是一种神经毒素介质,是引起组织损伤和神经代谢的主要原因;另一种则认为铁沉积仅是MS进展的一种继发病理生理学改变^[2]。尽管Burgetova等^[11]的研究结果还不能解释灰质区过量铁沉积的原因,但其多结构分析发现随着MS病程延长,各核团中铁聚集的速度并不一致,其中HCN和DN首先受累。这一脑深部核团铁含量变化速度不同步的特点^[11-12]提示对于脑深部各核团铁含量变化需分别进行观察。

本研究发现,同年龄组RNMO患者脑深部核团MPV介于对照组和RRMS患者之间,且与对照组间差异无统计学意义,提示RNMO患者脑深部核团铁含量有增加趋势,但程度较RRMS患者轻。RRMS和RNMO均属中枢神经系统脱髓鞘性疾病,既往认为后者是前者的一个亚型,近来发现两者的病理机制不同:前者主要是炎性反应、脱髓鞘和轴索损伤,而后者主要是轴索损伤。RNMO的病理变化主要与NMO-IgG和水通道蛋白-4(aquaporin-4, AQP4)有关,这两种物质在颅内主要分布于双侧视神经,所以RNMO颅内病变主要累及视神经。但也有报道^[13]称在RNMO患者颅内其他区域也发现了病灶。因此,MRI难以鉴别RRMS和RNMO。de Seze等^[14]利用¹H-MRS测量视神经髓鞘炎患者正常脑白质和正常灰质的代谢物变化,发现与正常人比较无显著异常。本研究组之前对RNMO双侧THA的¹H-MRS研究^[15]也未发现明显异常。本研究并未发现RNMO患者脑深部灰质核团铁含量与患者病程明显相关,对RNMO患者脑铁含量的变化与病理机制之间的关系应作进一步研究。

总之,脑深部核团铁沉积是RRMS和RNMO两种疾病的一个不容忽视的病理改变。利用ESWAN技术,不仅可提高测量脑铁含量的准确性,还可观察两种疾病的病理特点。目前缺乏对于RRMS和RNMO患者脑深部核团铁含量变化与病程、EDSS评分间关系的纵向观察,这将是今后的研究方向之一。

[参考文献]

- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: Distinction from multiple sclerosis. Lancet, 2004, 364(9451):2106-2112.
- 王忠平.磁共振成像评价多发性硬化脑内铁异常沉积的研究进展.中国医学影像技术,2011,27(3):635-638.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol, 2005, 58(6):840-846.

- [4] Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*, 2006, 66(10):1485-1489.
- [5] Filippi M, Falini A, Arnold DL, et al. Magnetic resonance techniques for the in vivo assessment of multiple sclerosis pathology: Consensus report of the white matter study group. *J Magn Reson Imaging*, 2005, 21(6):669-675.
- [6] Denk C, Rauscher A. Susceptibility weighted imaging with multiple echoes. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(1):185-191.
- [7] Mittal S, Wu Z, Neelavalli J, et al. Susceptibility-weighted imaging: Technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(2):232-252.
- [8] Haacke EM, Ayaz M, Khan A, et al. Establishing a baseline phase behavior in magnetic imaging to determine normal vs. abnormal iron content in the brain. *J Magn Reson Imaging*, 2007, 26(2):256-264.
- [9] Hammond KE, Metcalf M, Carvajal L, et al. Quantitative in vivo magnetic resonance imaging of multiple sclerosis at 7 Tesla with sensitivity to iron. *Ann Neurol*, 2008, 64(6):707-713.
- [10] 苗延巍,蔡兆诚,宋清伟,等.多发性硬化脑深部灰质核团铁沉积的SWI定量研究.中国临床医学影像杂志,2010,21(3):153-156.
- [11] Burgetova A, Seidl Z, Krasensky J, et al. Multiple sclerosis and the accumulation of Iron in the basal ganglia: Quantitative assessment of brain Iron using MRI T_2 relaxometry. *Eur Neurol*, 2010, 63(3):136-143.
- [12] Neema M, Arora A, Healy BC, et al. Deep gray matter involvement on brain MRI scans is associated with clinical progression in multiple sclerosis. *J Neuroimaging*, 2009, 19(1):3-8.
- [13] Kim W, Park MS, Lee SH, et al. Characteristic brain magnetic resonance imaging abnormalities in central nervous system aquaporin-4 autoimmunity. *Mult Scler*, 2010, 16(10):1229-1236.
- [14] de Seze J, Blanc F, Kremer S, et al. Magnetic resonance spectroscopy evaluation in patients with neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81(4):409-411.
- [15] 陈璇,李咏梅,罗天友,等.磁共振波谱成像观察多发性硬化与视神经脊髓炎患者丘脑代谢产物.中国介入影像与治疗学,2011,8(5):380-383.

Ultrasonic diagnosis of easily missed iliac artery stenosis: Case report 超声诊断易漏诊的髂动脉狭窄1例

林中能,周晨,蔡雪阳

(温州市中医院超声科,浙江 温州 325000)

[Key words] Ultrasonography, Doppler, color; Arterial occlusive diseases; Iliac artery; Femoral artery

[关键词] 超声检查,多普勒,彩色;动脉闭塞性疾病;髂动脉;股动脉

[中图分类号] R543.5; R445.1 **[文献标识码]** B **[文章编号]** 1003-3289(2012)04-0634-01

患者男,82岁,主因“眩晕”就诊。既往有高血压史10年,查体未见异常。超声:腹主动脉、髂总动脉、左侧髂外动脉、双侧股总动脉未见明显狭窄。右侧髂外动脉起始处狭窄段由相距约1cm的两段组成,每段各长约0.5cm,狭窄段收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)为400cm/s,右髂总动脉PSV为123cm/s,二者比值3.25,狭窄程度介于50%~75%之间

(图1、2);右髂外动脉中段射流区PSV为170cm/s,髂外动脉远段反向波消失,右股浅动脉频谱PSV为46cm/s,收缩早期加速度(accelerated speed, AC)为4.5m/s²,左股浅动脉频谱PSV为59cm/s,AC为7.2m/s²。超声诊断:右侧髂外动脉起始处>50%狭窄。

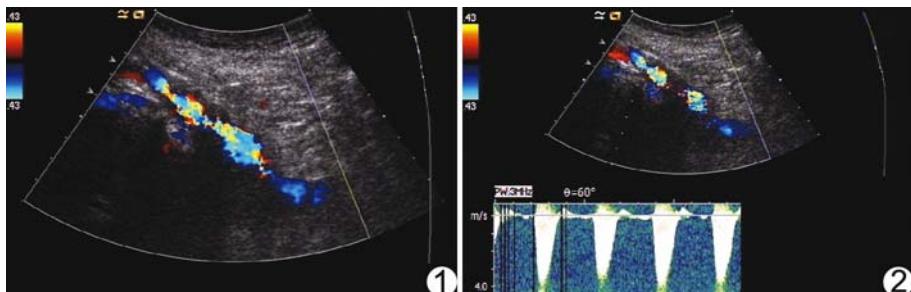


图1 右侧髂外动脉起始处狭窄彩色血流图

图2 右侧髂外动脉起始处狭窄血流频谱图

讨论 本例患者年龄较大,无明显下肢动脉缺血症状,家属拒绝进行其他影像学检查。但基于“右侧髂外动脉起始处狭窄段PSV达400cm/s及髂外动脉远段反向波消失”,超声判断右侧髂外动脉起始处>50%狭窄。相对于左侧,右侧股浅动脉频谱PSV和AC稍低,但未出现反向波消失,考虑原因在于:①狭窄程度为中度,而非重度狭窄;②股浅动脉距离狭窄段较远;③不排除存在侧支循环。本例患者无明显症状,股动脉频谱也不具有典型的反向波消失特征,下肢动脉超声检查中易漏诊髂动脉病变,应注意与双侧下肢动脉血流频谱对照分析。

[基金项目] 温州市卫生局课题(2011B028)。

[作者简介] 林中能(1975—),男,浙江苍南人,本科,主治医师。

E-mail: 13353392272@163.com

[收稿日期] 2011-12-15 **[修回日期]** 2011-12-31