

〔文章编号〕 1007-0893(2021)24-0133-04

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.24.044

特发性正常压力脑积水的放射影像学研究进展

杨晓琳^{1,2} 夏 军^{1,2*}

(1. 广东医科大学, 广东 湛江 524023; 2. 深圳市第二人民医院, 广东 深圳 518035)

〔摘要〕 特发性正常压力脑积水 (iNPH) 是一组以步态障碍、认知障碍和膀胱功能障碍为三联征表现的临床综合征。经脑脊液分流手术后, iNPH 的临床症状可得到不同程度的改善, 因而该病被认为是一种可治性痴呆。随着研究者们对该病的进一步探索, iNPH 的放射影像学相关研究有了新的进展。本研究从脑室扩大的评估、脑网络变化和脑白质纤维变化这三个方面对 iNPH 的放射影像学研究现状进行综述。

〔关键词〕 特发性正常压力脑积水; 放射影像学; 磁共振成像; 脑室扩大

〔中图分类号〕 R 742.7 〔文献标识码〕 B

Advances in Radiographic Studies of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus

YANG Xiao-lin^{1,2}, XIA Jun^{1,2*}

(1. Guangdong Medical University, Guangdong Zhanjiang 524023; 2. Shenzhen Second People's Hospital, Guangdong Shenzhen 518035)

〔Abstract〕 Idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) is a clinical syndrome characterized by triad of gait disturbance, cognitive impairment, and urinary incontinence. After cerebrospinal fluid shunt surgery, the clinical symptoms of iNPH can be improved to varying degrees, so the disease is considered to be a treatable dementia. With the further exploration of the disease by researchers, new progress has been made in the studies on radiographic imaging of iNPH. This study reviewed the current status of radiographic researches on iNPH from three aspects: assessment of ventriculomegaly, changes in brain networks, and abnormalities in white matter fibers.

〔Key Words〕 Idiopathic normal pressure hydrocephalus; Radiography; Magnetic resonance imaging; Ventricular enlargement

特发性正常压力脑积水 (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH) 是一种病因不明的, 以步态障碍、认知障碍和膀胱功能障碍三联征为主要临床表现的综合征, 影像学检查显示其脑室扩大但脑脊液压力处于正常范围。iNPH 好发于老年人, 可表现为一种潜伏的进行性慢性疾病, 易被误诊为阿尔茨海默病、帕金森病或其他神经退行性疾病。早期发现 iNPH 患者非常重要, 因为及时通过脑脊液分流手术, 患者的临床症状可有不同程度的改善^[1]。对于 iNPH 的诊断及预后评估, 影像学检查是一种很重要的技术方法。近年来, 随着人们对该疾病的关注度增加和进一步探索, iNPH 的放射影像学相关研究有了一些新的进展。本研究主要对 iNPH 脑室扩大的评估、脑网络变化和脑白质纤维变化这三个方面的放射影像学研究现状作一综述。

iNPH 脑室扩大的评估, 以往学者们提出了一些放射影像学衡量指标和征象, 有 Evans 指数 (Evans' index, EI)、胼胝体角 (callosal angle, CA) 和蛛网膜下腔不成比例扩大的脑积水征 (disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus, DESH) 等。近两年, 有一些研究提出了新的 iNPH 脑室扩大评估指标如侧脑室前后径指数 (anteroposterior diameter of the lateral ventricle index, ALVI)、脾角 (splenial angle, SA)。另外, 在 iNPH 脑室容积测量方面也有了新突破。

1.1 EI

EI 是指在轴位上双侧侧脑室前角最大横径与同层面的最大颅内径之比。iNPH 指南^[1]提出使用 EI 作为脑室扩大的放射影像学评估指标, 并将 EI ≥ 0.3 定义为脑室扩大。学者 Evans^[2]在研究小儿脑室大小时最先提出 EI, 并认为 EI 高于 0.3 表示明确的脑室增大。他将该指数与侧脑室前角横

1 脑室扩大的评估

在影像学上, 脑室扩大是 iNPH 最重要的表现。关于

〔收稿日期〕 2021 - 10 - 11

〔基金项目〕 国家自然科学基金面上项目资助课题 (82171913)

〔作者简介〕 杨晓琳, 女, 住院医师, 主要研究方向是中枢神经系统疾病的影像诊断。

〔* 通信作者〕 夏军 (E-mail: xiajun@email.szu.edu.cn; Tel: 13828792422)

径测量的变异性进行比较, 得出结论为该指数的变异系数更小, 比简单测量前角横径更重要。Zatz^[3] 则指出 Evans 是基于计算误差而得出的结论, 应为 EI 比测量前角横径变化更大, 故 EI 的重要性更小。随后, 有研究^[4] 发现在不同扫描平面和角度所测得的同一患者的 EI 结果差别很大。Naruse 等^[5] 认为表示脑室向两侧扩大的 EI 不适用于脑室向长轴方向扩大的 iNPH 患者。另有研究^[6] 表明将脑室扩大定义为 EI ≥ 0.3 这个阈值不能可靠地区分正常和扩大的脑室。有学者^[7] 认为较高的 EI 是分流术后长期认知改善的预测指标, 但还没有临界值显示出足够的精确度来选择 iNPH 分流候选者。有研究^[8] 分析显示 EI 的综合灵敏度和特异度分别为 96% 和 83%。

1.2 CA

CA 是指在垂直前后联合平面的冠状位测量后联合层面上侧脑室间胼胝体的角度。研究发现, iNPH 患者的 CA 明显小于阿尔兹海默病患者及正常老年人的 CA。目前使用最广泛的标准是 CA $< 90^\circ$ ^[1]。小的 CA 也与更好的脑脊液分流反应相关^[9]。Park 等人^[8] 分析发现, CA 诊断 iNPH 的综合灵敏度和特异度分别为 91% 和 93%; 进行亚组分析比较 EI 和 CA 的诊断效果时, 发现 CA 的特异度明显高于 EI。另一方面, 有研究^[10] 认为测量 CA 时, 在寻找相对正确的冠状面上存在一定的难度与可变性; 与 EI 相比, 实现可重复 CA 测量的培训更复杂及所需时间更长。

1.3 DESH

DESH 是指在冠状位显示大脑凸面的脑沟、蛛网膜下腔变窄, 而侧裂池及腹侧脑沟脑池增宽。DESH 征由 Kitagaki 等^[11] 首次提出, 被认为是 iNPH 的特征性影像学表现, 部分患者可无 DESH 征。有学者^[12] 基于磁共振成像制定了一个 DESH 评分量表, 对五项征象(脑室扩大、侧裂池增宽、大脑凸面的挤压、CA 减小和局部脑沟增宽)进行量化评分, 认为此量表有助于预测 iNPH 术后神经功能症状的改善。一项 Meta 分析^[13] 显示, 在 iNPH 中 DESH 征发生率相对较低, 且诊断效果较差; DESH 征预测分流术治疗反应的综合灵敏度和特异度分别为 59% 和 66%。

1.4 ALVI

有研究^[14] 新提出一个简单的线性指标用于神经影像学评估 iNPH 脑室大小, 称为 ALVI。该研究将 ALVI 定义为侧脑室直径测量值与同一平面内(沿大脑镰)颅骨前后内径最大宽度的比值。该研究认为, 与 EI 相比, ALVI 是一个更准确、定义更明确的脑室容积衡量指标, 可以有效地评估脑室扩大。该研究还建议健康老年人的脑室增大由 ALVI > 0.50 来定义。

1.5 SA

SA 是侧脑室内侧壁胼胝体后连合纤维压缩和拉伸的角度定量测量, 以脑中线为轴心, 其臂沿胼胝体大钳肢的

中心对齐, 反映的是 iNPH 侧脑室扩张的水平角度。该放射学指标由 Chan 等人^[10] 提出: 使用弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI) 的彩色分数各向异性(fractional anisotropy, FA) 图, 当沿头颅方向滚动时, 在包含红色编码的完整胼胝体的第一个轴向切片上测量 SA。该研究发现, 与 CA 相比, SA 易于测量, 并显示出鉴别 iNPH 与神经退行性疾病的优越性能, 以及对分流术后 iNPH 的脑室变化敏感。

1.6 脑室容积测量

EI 等线性指标的测量受不同扫描基线和不同测量平面的影响, 并不能完全评估脑室的大小, 仅能反映所选层面的脑室局部情况。有学者^[4] 发现 EI 与脑室容积的相关性仅为 0.619。测量脑室容积以评估脑室扩大是最准确的方式, 可由手动分割或自动分割实现。当处理很多数据时, 手动分割脑室耗时、主观且重复性较差, 不利于临床工作的开展。有研究^[15] 基于深度学习建立了一种系统全面的自动脑室分割方法, 该方法具有广泛的适用性和临床实用性, 不仅可以应用于计算机断层扫描(computer tomography, CT) 和磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI), 还可应用于具有不同切片厚度的图像, 并产生了出色的分割结果。脑室容积的自动测量有望成为评估 iNPH 脑室扩大更准确、便利的工具。

2 脑网络变化

人脑是一个复杂且相互作用的网络, 具有重要的拓扑性质。许多具有认知、知觉和运动等症状的慢性脑部疾病与脑网络的异常有关。Khoo 等^[16] 运用静息态功能磁共振成像(resting-state functional MRI, rs-fMRI) 检测到 iNPH 患者的默认网络(default mode network, DMN) 功能连接变化, 认为 DMN 连接可能是 iNPH 患者临床症状严重程度的有用指标。结构网络为功能网络的形成提供了发生功能性相互作用的解剖框架。因此, Yin 等^[17] 假设 iNPH 患者的脑结构网络存在异常。他们利用基于结构磁共振成像(structural magnetic resonance imaging, sMRI) 数据的区域灰质体积之间的协方差构建了 iNPH 的脑灰质结构协变网络, 研究发现 iNPH 组的模块化(量化模块与网络其他部分的分离程度) 较正常对照组显著增加, 提示模块化分析可能是选择分流反应患者的潜在生物标志物。

3 脑白质纤维变化

研究脑白质纤维通道受病变的影响情况, 可为 iNPH 疾病发生的病理生理改变及其发病原因的探讨提供结构形态学依据, 对临床上理解 iNPH 患者脑功能障碍和临床症状具有重要的价值。DTI 是一种基于磁共振成像的无创性检查技术, 可以反映脑白质微结构的变化。FA 值是最常用的 DTI

参数,反映轴突的完整性。目前,基于 DTI 数据评估脑白质纤维完整性变化的分析方法主要有以下几种:感兴趣区(region-of-interest, ROI)分析、特定纤维束分析和基于纤维束示踪的空间统计分析(tract-based spatial statistics, TBSS)等。

3.1 DTI

3.1.1 ROI 分析 ROI 分析可以在研究者勾画的任何 ROI 内分析 DTI 参数。Kim 等^[18]选择了多个 ROI 进行分析时发现分流反应性 iNPH 患者内囊后肢的 FA 值高于健康对照组和其他痴呆组。该研究还发现内囊后肢的 FA 值用于区分分流反应性 iNPH 与其他痴呆时具有 95% 的特异度;将内囊后肢的 FA 值和 EI 联合的诊断特异度为 100%。另一项基于 ROI 分析的研究^[19]显示 iNPH 患者在胼胝体体部后 1/3、胼胝体压部、双侧额顶叶皮质旁白质、侧脑室周围白质的 FA 值明显低于健康对照组。然而,ROI 分析可能会因主观性而产生偏差,难以一致地放置 ROI,可重复性不佳。另一方面,ROI 分析非常耗时,需要熟悉解剖学知识,且只在勾画的脑区中准确测量的少数部分变化敏感,大部分脑区没有被分析^[19]。

3.1.2 特定纤维束分析 特定纤维束分析(tract-specific analysis)是通过定义种子和目标 ROI 来绘制某条纤维束并沿着追踪的纤维束来分析 DTI 参数。Hattori 等^[19]基于该方法提取 iNPH 患者的皮质脊髓束(corticospinal tract, CST),并将 CST 分为 4 个区域:区域 1 定义为位于上纵束最上部以上的 CST 部分,区域 2~4 定义为从上纵束最上部到大脑脚之间 CST 的 1/3 等分,测量这 4 个区域的 FA 值。其发现 iNPH 患者双侧 CST 区域 1 的 FA 值显著低于对照组,双侧 CST 区域 2~3 的 FA 值显著高于对照组。iNPH 患者的多方面病理可能会导致 FA 值降低^[19]:(1)脑室扩大产生的机械压力拉伸和压缩到脑室周围白质和胼胝体,导致轴突丢失;(2)因脑脊液充盈,可能在脑室周围白质区出现间质性水肿;(3)因脑脊液周转减少引起弥漫性代谢紊乱,出现神经毒性物质的累积也可能导致弥漫性脑白质损伤。此外,脑室扩大机械地拉伸和压缩了神经纤维的轴突,导致水分子沿轴突方向排列,可能会显示出 FA 值升高;此外,在纤维交叉的地方,FA 值较低,交叉纤维完整性降低也可能导致 FA 值升高^[19]。

3.1.3 TBSS TBSS 是一种基于体素的分析方法,无需预先指定 ROI,可对不同受试者的白质纤维束对齐、配准,通过两组之间的体素比较自动执行整个大脑的统计分析,达到较精准的组间比较,对白质异常区域的定位更完整。基于 TBSS 的 DTI 研究^[19]显示:与正常对照相比,iNPH 患者胼胝体后部及压部、脑室周围白质和额顶叶皮质旁白质的 FA 值明显降低;在内囊 FA 值明显升高,延伸至半卵圆中心的白质(包括 CST)。TBSS 分析方法较 ROI 分析方法对白质

异常区域的分析更完整。然而,该研究还发现基于 TBSS 方法定义的纤维束与在人脑中纤维束的实际位置之间只有适度的一致性,在 iNPH 患者中出现了丘脑、穹窿周围和侧脑室后部的一些区域配准错误的情况。另外,基于体素的技术无法提供每条纤维束上白质完整性变化的具体定位特性^[19-20]。iNPH 白质纤维的异常是局限于纤维束的特定哪一区段还是散布在整条纤维束中,仍有待进一步研究探索。

3.2 弥散频谱成像

随着对脑白质纤维的研究逐渐深入,人们发现脑内纤维束存在弯曲、交叉、缠绕等现象,DTI 的算法在评估这类复杂的情况上存在不足。弥散频谱成像(diffusion spectrum imaging, DSI)是一种多 b 值多方向的 q 空间成像技术,以概率密度函数(probability density function, PDF)来描述非高斯分布的水分子弥散信号,有效弥补 DTI 算法的不足并具有更高的角度分辨率,可精确显示复杂交叉缠绕走行的纤维束^[21]。有研究^[22]运用 DSI 技术提取 iNPH 患者的 CST 并计算多个 DSI 参数进行分析,发现 iNPH 组 CST 的定量各向异性(quantitative anisotropy, QA)值和各向同性弥散分量(isotropic diffusion component, ISO)值明显低于正常对照组。QA 表示纤维束的各向异性程度,其降低反映 iNPH 患者的 CST 可能存在轴突或髓鞘完整性的损伤。ISO 代表水分子在细胞内或细胞间的各向同性扩散,该研究认为 ISO 降低可能是因为 iNPH 患者侧脑室扩大的压迫引起细胞间隙变小,水分子在各向同性扩散受到限制。两组之间的广义分数各向异性(general fractional anisotropy, GFA)值没有显著差异;对此,该研究认为参数 QA 不易受水肿和交叉纤维的影响,比 GFA 更适合用于脑积水的分析。另外,最常用的 DTI 参数 FA 值在两组之间也没有观察到显著差异。DTI 技术无法处理具有复杂纤维方向的区域,因此它在白质分析中存在一些局限性。DSI 弥补了 DTI 的不足,DSI 参数可能会更准确地反映 iNPH 患者白质纤维结构的微观变化,但有待进一步的研究。

4 总结与展望

越来越多的研究表明,运用放射影像学技术检测 iNPH 脑室扩大、脑网络和脑白质纤维等方面的变化在 iNPH 与其他具有相似临床和影像学特征的疾病的鉴别诊断、其分流术后反应及预后评估中发挥着重要的作用。然而,大部分研究还处于小样本、单中心的探索阶段,有些研究得出的结果是截然不同的,很多放射影像学指标和结论尚未达成共识,因而未能在临床中广泛应用,仍需进行大规模、多中心等进一步研究,或采用广泛接受的成像方案,以提高研究的可重复性和诊断准确性。随着影像学技术的发展和研究的深入,将有助于我们更好地理解 iNPH 的发病机制,并有可能发现更有效的 iNPH 疾病诊断、预测手术预后的相关影像学标记物。

[参考文献]

- (1) Nakajima M, Yamada S, Miyajima M, et al. Guidelines for Management of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (Third Edition): Endorsed by the Japanese Society of Normal Pressure Hydrocephalus (J) . *Neurologia medico-chirurgica*, 2021, 61(2): 63-97.
- (2) Evans WA. An encephalographic ratio for estimating ventricular enlargement and cerebral atrophy (J) . *Archives of Neurology And Psychiatry*, 1942, 47(6): 931-937.
- (3) Zatz LM. The Evans ratio for ventricular size: a calculation error (J) . *Neuroradiology*, 1979, 18(2): 81.
- (4) Toma AK, Holl E, Kitchen ND, et al. Evans'index revisited: the need for an alternative in normal pressure hydrocephalus (J) . *Neurosurgery*, 2011, 68(4): 939-944.
- (5) Naruse H, Matsuoka Y. Post-operative improvement of 14 cases who were considered iNPH despite Evans'index of 0.3 or less (J) . *No Shinkei Geka*, 2013, 41(1): 25-30.
- (6) Brix MK, Westman E, Simmons A, et al. The Evans'Index revisited: New cut-off levels for use in radiological assessment of ventricular enlargement in the elderly (J) . *Eur J Radiol*, 2017, 95(6): 28-32.
- (7) Subramanian HE, Fadel SA, Matouk CC, et al. The Utility of Imaging Parameters in Predicting Long-Term Clinical Improvement After Shunt Surgery in Patients with Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (J) . *World Neurosurg*, 2021, 149(3): e1-e10.
- (8) Park HY, Kim M, Suh CH, et al. Diagnostic performance and interobserver agreement of the callosal angle and Evans'index in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis (J) . *Eur Radiol*, 2021, 31(7): 5300-5311.
- (9) Virhammar J, Laurell K, Cesarini K G, et al. The callosal angle measured on MRI as a predictor of outcome in idiopathic normal-pressure hydrocephalus (J) . *J Neurosurg*, 2014, 120(1): 178-184.
- (10) Chan LL, Chen R, Li H, et al. The splenial angle: a novel radiological index for idiopathic normal pressure hydrocephalus (J) . *Eur Radiol*, 2021, 31(12): 9086-9097.
- (11) Kitagaki H, Mori E, Ishii K, et al. CSF spaces in idiopathic normal pressure hydrocephalus: morphology and volumetry (J) . *AJNR Am J Neuroradiol*, 1998, 19(7): 1277-1284.
- (12) Shinoda N, Hirai O, Hori S, et al. Utility of MRI-based disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus scoring for predicting prognosis after surgery for idiopathic normal pressure hydrocephalus: clinical research (J) . *J Neurosurg*, 2017, 127(6): 1436-1442.
- (13) Park HY, Park C R, Suh CH, et al. Prognostic Utility of Disproportionately Enlarged Subarachnoid Space Hydrocephalus in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Treated with Ventriculoperitoneal Shunt Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis (J) . *AJNR Am J Neuroradiol*, 2021, 42(8): 1429-1436.
- (14) He W, Fang X, Wang X, et al. A new index for assessing cerebral ventricular volume in idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a comparison with Evans'index (J) . *Neuroradiology*, 2020, 62(6): 661-667.
- (15) Zhou X, Ye Q, Jiang Y, et al. Systematic and Comprehensive Automated Ventricle Segmentation on Ventricle Images of the Elderly Patients: A Retrospective Study (J) . *Front Aging Neurosci*, 2020, 12(12): 618538.
- (16) Khoo H M, Kishima H, Tani N, et al. Default mode network connectivity in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus (J) . *J Neurosurg*, 2016, 124(2): 350-358.
- (17) Yin LK, Zheng JJ, Tian JQ, et al. Abnormal Gray Matter Structural Networks in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (J) . *Front Aging Neurosci*, 2018, 10(1): 356.
- (18) Kim MJ, Seo SW, Lee KM, et al. Differential diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus from other dementias using diffusion tensor imaging (J) . *AJNR Am J Neuroradiol*, 2011, 32(8): 1496-1503.
- (19) Hattori T, Ito K, Aoki S, et al. White matter alteration in idiopathic normal pressure hydrocephalus: tract-based spatial statistics study (J) . *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(1): 97-103.
- (20) Grazzini I, Venezia D, Cuneo GL. The role of diffusion tensor imaging in idiopathic normal pressure hydrocephalus A literature review (J) . *Neuroradiol J*, 2021, 34(2): 55-69.
- (21) 宫智波, 陈宏海, 刘书峰, 等. 磁共振弥散频谱成像原理及其在神经系统的研究进展 (J) . *磁共振成像*, 2020, 11(9): 809-812, 816.
- (22) Zhang H, He WJ, Liang LH, et al. Diffusion Spectrum Imaging of Corticospinal Tracts in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus (J) . *Front Neurol*, 2021, 12(2): 636518.