

# 特发性正常压力脑积水的影像学研究进展

何文杰, 滑炎卿

**【摘要】** 特发性正常压力脑积水(iNPH)好发于老年人,是一组以步态障碍、认知功能障碍和膀胱功能障碍三联征为临床表现的综合征。随着临床对该病的认识加深和影像技术的发展,iNPH 影像学研究有了不少进展。而国内对该疾病的研究处于起步阶段,鲜有影像学方面的研究。本文对近年来国外关于 iNPH 的脑室大小、脑脊液、脑白质纤维束等方面的影像学研究进展进行梳理综述。

**【关键词】** 特发性正常压力脑积水; 影像学; 脑脊液分流术

**【中图分类号】** R445.2; R742.7 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2018)11-1221-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2018.11.023

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



特发性正常压力脑积水(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)是以进行性的步态障碍、认知功能障碍和膀胱功能障碍三联征为临床表现的一组综合征,影像表现为脑室扩大,脑脊液压力测定在正常范围,通过脑脊液分流术后临床症状可有不同程度改善<sup>[1]</sup>。虽然正常压力脑积水的概念被提出已有五十余年,但在很长一段时间里,临床对该病认识不深。近十几年,随着 iNPH 指南发布,该疾病才逐渐被系统熟悉、重视。近年来,国外关于 iNPH 发病机制、影像征象与临床症状关系以及预后评估等研究有了很大的进展。然而国内对该病的研究起步晚,2016 年才发布中国第一版专家共识,iNPH 影像学方面的研究更是鲜有报道。故本文对近年来 iNPH 影像学研究的进展进行梳理,总结近年来影像学方面的研究热点,希望能让大家清晰了解该疾病影像学的研究进展。

## 脑室容积的评估

### 1. Evans 指数的应用及局限

脑室扩大是 iNPH 最重要的影像学表现。iNPH 指南推荐在 CT 或 MRI 中使用 Evans 指数(Evans' index, EI)作为脑室扩大评估参数,并以  $EI \geq 0.3$  表示脑室扩大,而非直接测量脑室容积。EI 是轴位上两侧侧脑室前角间最大距离与相同层面的最大颅内径的比值,最早由 Evans 在 1942 年利用气脑造影术测量小儿脑室大小时所使用,并且确立  $EI \geq 0.3$  作为脑室扩大<sup>[2]</sup>。随后,EI 的测量方法及脑室扩大的界限均直接在 CT、MRI 沿用,未作修改。尽管 EI 是最常用的评估脑室大小的指标,但是其准确性及界限一直受到质疑。Toma 等<sup>[3]</sup>认为在不同的 CT 层面测量所得的 EI

变化很大。Ambarki 等<sup>[4]</sup>认为 EI 与脑室体积反映出不同的性质,EI 仅反映所选择测量层面的局部信息而非整个脑室的信息。日本学者在对 14 例  $EI < 0.3$  的临床可疑 iNPH 患者进行脑脊液放液试验后,发现患者症状可有改善,认为 EI 是表示脑室向两侧扩大敏感,而不适用于以长轴方向扩大的 iNPH<sup>[5]</sup>。正常老年人中 EI 的范围很宽, $EI \geq 0.3$  并不能区分脑室容积正常者与扩大者,甚至需要一个  $> 0.3$  的界限<sup>[6-7]</sup>。可见 EI 的准确性及界限存在不少争议。甚至有学者提议用直接测量的脑室容积代替 EI。但现有的研究以及 iNPH 的指南中均未明确体积具体脑室容积数值作为脑室扩大的界限,并且直接测量脑室容积仍需较长的时间和相应后处理软件支持,不利于临床工作开展。围绕着 EI 准确性和界限的质疑仍有待进一步研究。

### 2. 胼胝体角的应用

胼胝体角(callosal angle, CA)定义为在前后联合平面垂直的冠状面上,后联合层面上侧脑室间的胼胝体角度。不少研究表明,iNPH 患者的 CA 明显小于正常年龄匹配的老年人群、阿尔兹海默病或者其他有脑萎缩表现患者的 CA。但是,CA 的界限标准不一,现公认的标准是 Ishii 等<sup>[8]</sup>设定的 CA 为锐角,可区别 iNPH 和正常对照组。CA 的大小不仅可以区别 iNPH 和其他疾病,还可能对判断手术预后有一定价值。有研究发现脑脊液分流手术有效者的术前 CA 明显小于无效者的 CA,CA 越小的 iNPH 患者术后越有可能改善症状<sup>[9]</sup>。目前研究多将 CA 与脑室系统扩大的其他测量指标联合进行分析。

### 3. DESH 征及 DESH 评分量表的应用

Kitagaki 等<sup>[10]</sup>首次在 iNPH 患者中提出蛛网膜下腔不成比例扩张性脑积水征(disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus, DESH),该征象现已被公认为 iNPH 特征性影像学表现,对诊断

作者单位:200040 上海,复旦大学附属华东医院放射科  
 作者简介:何文杰(1991-),男,广东茂名人,硕士研究生,主要从事中枢神经影像学研究。  
 通讯作者:滑炎卿, E-mail: cjr.huayanqing@vip.163.com

iNPH 有重要价值。经过多个研究的发展,现 DESH 影像表现包括脑室扩大、侧裂池扩大、局部脑沟增宽和大脑凸面内侧面的蛛网膜下腔变窄<sup>[11]</sup>。有研究认为 DESH 征对预测脑脊液分流手术预后有一定价值<sup>[12]</sup>。在此基础上,Shinoda 等<sup>[13]</sup>联合神经外科、神经内科及影像科医生,在原有的 DESH 征象中加入 CA 的评估,对 DESH 的五个征象进行量化评分,每个征象均分为 0~2 级,制定了基于 MRI 的 DESH 评分量表,认为该评分量表能有效地评估脑脊液分流术后的预后情况,较高的 DESH 评分对于术后神经功能症状的改善有着重要的预测价值。但是,该研究仅是 DESH 评分的首个研究,DESH 的评分系统预测手术预后的准确性仍有待进一步研究。

### 脑脊液流体力学改变的研究

脑脊液(cerebrospinal fluid, CSF)是 iNPH 影像学研究的热点,特别是在中脑导水管的脑脊液流速、流动方式等方面。以往的研究认为,CSF 的产生、吸收障碍、流速和空间分布改变等均可能是 iNPH 的发病机制。Bradley 等<sup>[14]</sup>首次利用相位对比 MRI(phase contrast MRI, PC-MRI)报道了导水管 CSF 流空效应的增加与 iNPH 的良好的分流效应存在关系,并且使得 CSF 流速的定量研究成为现实。随后,很多学者对中脑导水管多个参数进行分析,发现部分参数可以区分 iNPH 与其他疾病,甚至可用于预测手术预后。其中,导水管每搏量(aqueductal stroke volume, ASV)是最常被研究的参数之一。部分研究表明 ASV 有助于 iNPH 的诊断以及评估分流手术的选择<sup>[15]</sup>。但亦有学者认为 ASV 不能反映颅内脑脊液搏动情况和临床症状,仅反映导水管的面积和侧脑室体积,且相关性不高<sup>[16]</sup>。有学者在 ASV 的基础上,以颅脑-马尾方向为正向,以马尾-颅脑方向为逆向,提出净导水管每搏量概念(正向每搏量与逆向每搏量之差),发现大部分 iNPH 患者的净 ASV 方向为逆向,并且大部分术后有反应者,术后逆向的净 ASV 减少,甚至转为正向<sup>[17]</sup>。国内学者则分别测量、计算心动周期的收缩期和舒张期的 ASV 和净 ASV,发现大部分患者收缩期及舒张期的净流动方向均为逆向,而正常人多为正向,并发现 iNPH 患者在收缩期和舒张期均呈现 CSF 高动力学改变,CSF 速度和容积均增加,并且舒张期上升的幅度大于收缩期<sup>[18]</sup>。Bradley 等<sup>[19]</sup>对 NPH 的 CSF 流体力学进行了总结,认为 CSF 是随着心动周期通过中脑导水管来回流动的,收缩期由于脑实质略增大及颅内血管扩张压迫侧脑室和三脑室,使得 CSF 向头尾两侧流动,舒张期反之。当蛛网膜颗粒吸收 CSF 能力降低,脑室周围的细胞外间隙和血管周围的胶质淋巴系

统的平行通道吸收脑脊液。而随着年龄增大,深部脑白质会出现缺血、脱髓鞘改变,这种吸收功能会下降、甚至消失。iNPH 表现为早期的良性脑外积水,中晚期深部白质缺血的双重打击的疾病。

除了对脑脊液流速、流动方向等方面研究外,CSF 影像学研究还有其他切入点。DWI 的扩散系数可作为反映水分子温度的参数。有学者利用 DWI 测量 iNPH 侧脑室的 CSF 的温度时,发现 iNPH 患者在手术前后的 CSF 温度均较正常人 CSF 高,说明 iNPH 患者脑的热量平衡失调,认为 DWI 的热量定量分析可作为 iNPH 诊断的辅助生物标志物<sup>[20]</sup>。国外学者对 iNPH 的 CSF 进行了十分广泛研究,试图从 CSF 角度寻找其发病机制和合适的参数用于评估病情及预测预后情况。

### 脑白质及神经纤维束病变的研究

在首次报道 NPH 时,Adams 等<sup>[21]</sup>就认为侧脑室扩大压迫周围神经传导束可能是导致步态障碍的原因。随着磁共振扩散张量成像(DTI)、扩散峰度成像(DKI)等反应脑白质微观结构技术的应用,国外不少学者将多项新技术应用于神经纤维束与临床症状关系的研究。

#### 1. DTI、DKI 的应用

DTI 能很好地反映神经纤维束走向,对纤维束进行量化分析,其中部分各向异性(fractional anisotropy, FA)最为常用参数,反映轴突完整性。有研究利用相同方法对 iNPH 患者术后一年的脑白质变化进行分析,发现 iNPH 术后有反应者的侧脑室和大脑侧裂池之间的辐射冠的白质轴突完整性发生改变,术后无反应者则无该现象<sup>[22]</sup>。有学者测量脑脊液放液试验(CSF tap test)前后的 20 个不同神经纤维束的多个 DTI 参数时,发现有反应者与无反应者在多个神经纤维束的 DTI 参数存在明显差异,这与 iNPH 的脑白质微环境改变有关,认为 DTI 有助于预测临床可疑 iNPH 患者的脑脊液放液试验效果<sup>[23]</sup>。

DKI 是 DTI 技术上的延伸,描绘组织内水分子扩散偏离正态分布量,反映细胞膜及细胞内复杂结构造成的非高斯特性,在 iNPH 亦有所应用。平均扩散峰度(mean kurtosis, MK)是 DKI 最常用的量化指标。相比于 FA, MK 优势在于不依赖组织结构的空间方位,其大小取决于兴趣区内组织的结构复杂程度,结构越复杂, MK 越大。有学者测量多个兴趣区的 DKI 的多个参数与 iNPH 认知功能进行比较,发现多个相同脑室区域的 FA、MK 大小与认知功能评估参数呈正相关,特别是额叶皮质下白质区域,并且 MK 的相关性优于 FA<sup>[24]</sup>。尽管不少研究表明 DTI、DKI 对 iN-

PH 的诊断及预后评估有价值,但各个研究中所发现的 iNPH 患者纤维束病变区域不一,尚无公认的纤维束病变区域,有待进一步研究明确。

## 2. 神经突方向离散度与密度成像的应用

除 DTI、DKI 常用的扩散成像之外,神经突方向离散度与密度成像(Neurite orientation dispersion and density imaging, NODDI)作为近年来一种新的扩散磁共振成像技术,在 iNPH 中亦有所应用。NODDI 相对于传统的 DTI 和 DKI,能够区分细胞内、外空间,并且扩散方向上对于髓壳的形成,轴突破坏有独特评估能力,可以更直接、准确反应脑组织的微结构。有研究利用该项新技术,发现 iNPH 患者的方向分散指数(orientation dispersion index, ODI)和细胞内体积分数(intra-cellular volume fraction, Vic)明显低于正常人群,认为 NODDI 能对皮质脊髓束的突起状况进行有效的评估,并且 ODI 对于诊断 iNPH 有临床价值<sup>[25]</sup>。Kamiya 等<sup>[26]</sup>利用 NODDI 和白质纤维束完整性两个生物学模型,研究 iNPH 患者的手术前后皮质脊髓束的变化情况,发现 iNPH 术后的皮质脊髓束方向一致性增强趋于正常,而轴突密度的降低则保持不变,认为 NODDI 可以区分可逆性和不可逆性的脑白质微环境变化。

## 3. 磁共振弹性成像应用

磁共振弹性成像(magnetic resonance elastography, MRE)是通过机械波在组织中的传播,从而提供关于组织弹性的信息。以往常应用于腹部疾病研究中,近年来在脑部疾病研究有所应用。Freimann 等<sup>[27]</sup>发现在 iNPH 患者中,反映 MRE 硬度的  $\mu$  值和组织的机械属性的  $\alpha$  值均较对照组明显降低,术后症状改善者  $\alpha$  值逐渐升高趋于正常,这与脑组织间的空间网络结构复杂性逐渐恢复有关系,但  $\mu$  值仍处于有症状的低值,意味着脑实质的退行性改变不能恢复。有研究利用 MRE 技术测量脑实质多个兴趣区的刚度值,发现大脑、枕部、顶叶的脑实质的刚度在 iNPH 患者中明显增高,而脑室周围的刚度则显著性降低,且这种脑实质的弹性特征的改变可能与临床症状有关;同时,时间刚度增加可能预示着手术的预后不佳<sup>[28]</sup>。iNPH 病因可能与脑白质变性、弹性改变有关,MRE 恰好能反映脑实质的硬度情况,预示着 MRE 在 iNPH 研究中有一定的前景。

## 脑血流灌注改变的研究

局部脑缺血与 iNPH 症状有着一定联系。以往国外常用 SPECT 和 PET 显示脑血流灌注,发现 iNPH 的临床症状与额、颞叶脑血流量下降存在关系,并且分流有效的患者局部脑血流量升高。随着 MR 灌注成

像逐渐成熟,因其无辐射,可短期重复检查,在 iNPH 研究中亦有所应用。以枕叶皮质作为内参,计算 iNPH 的 MR 动态磁敏感对比增强扫描中脑实质的相对脑血流量(relative cerebral blood flow, rCBF)发现,iNPH 患者的基底节区、海马、脑室周围白质等部位 rCBF 明显低于对照组,分流有反应的患者的内侧额叶皮质 rCBF 较无反应患者高<sup>[29]</sup>。有研究利用非侵袭性的 MRI 动脉质子自旋标记(arterial spin-labeling, ASL)灌注成像,同样发现 iNPH 患者的脑室周围白质、基底节区脑血流量灌注减少,认知功能障碍与脑室周围白质、脑桥、小脑的 CBF 存在关系<sup>[30]</sup>。

近年来,影像学在 iNPH 中的应用已不局限于显示脑室扩大和排除脑萎缩及其他脑部疾病,而是进展为对发病机制、预测手术预后等方面研究。其中脑脊液流体力学、神经束的定量分析等方面逐渐成为 iNPH 影像学研究的热点。并且越来越多研究表明 iNPH 在这些方面的改变有助于临床对该疾病的诊断、治疗和预后评价。尽管如此,这些影像学的检查手段及结论尚未达成共识,大部分研究仍处于科研阶段,尚未能在临床广泛应用,很多方面仍有待进一步深入研究。iNPH 的形态学研究中 DESH 的影像表现不断完善,特别是简易的 DESH 评分量表有助于手术预后评价,可能更容易被临床所采用。目前对于 iNPH,无论是病因、发病机制,还是诊断、治疗在我国都仍处于起步阶段,相信通过对 iNPH 影像进展不断深入了解,影像新技术将在临床中得到广泛应用,必将有助于 iNPH 的准确诊断和治疗。

## 参考文献:

- [1] 中华医学会神经外科学分会,中华医学会神经病学分会,中国神经外科重症管理协作组. 中国特发性正常压力脑积水诊治专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志,2016,96(21):1635-1638.
- [2] Jr EW. An encephalographic ratio for estimating the size of the cerebral ventricles-Further experience with serial observations [J]. Am J Dis Child,1942,64(5):820-830.
- [3] 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.
- [4] Ambarki K, Israelsson H, Wahlin A, et al. Brain ventricular size in healthy elderly: comparison between Evans index and volume measurement[J]. Neurosurgery,2010,67(1):94-99.
- [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] Jaraj D, Rabiei K, Marlow T, et al. Estimated ventricle size using Evans index: reference values from a population-based sample[J]. Eur J Neurol,2017,24(3):468-474.
- [7] 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,2017,95:28-

- 32.
- [8] Ishii K, Kanda T, Harada A, et al. Clinical impact of the callosal angle in the diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Eur Radiol*, 2008, 18(11):2678-2683.
- [9] Virhammar J, Laurell K, Cesarini KG, 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] 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.
- [11] Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al. Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study [J]. *Cerebrospinal Fluid Res*, 2010, 7:18.
- [12] Garcia-Armengol R, Domenech S, Botella-Campos C, et al. Comparison of elevated intracranial pressure pulse amplitude and disproportionately enlarged subarachnoid space (DESH) for prediction of surgical results in suspected idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2016, 158(11):2207-2213.
- [13] 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.
- [14] Bradley WJ, Whittemore AR, Kortman KE, et al. Marked cerebrospinal fluid void; indicator of successful shunt in patients with suspected normal-pressure hydrocephalus [J]. *Radiology*, 1991, 178(2):459-466.
- [15] Sharma AK, Gaikwad S, Gupta V, et al. Measurement of peak CSF flow velocity at cerebral aqueduct, before and after lumbar CSF drainage, by use of phase-contrast MRI; utility in the management of idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2008, 110(4):363-368.
- [16] Ringstad G, Emblem KE, Geier O, et al. Aqueductal stroke volume; comparisons with intracranial pressure scores in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *AJNR*, 2015, 36(9):1623-1630.
- [17] Ringstad G, Emblem KE, Eide PK. Phase-contrast magnetic resonance imaging reveals net retrograde aqueductal flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *J Neurosurg*, 2016, 124(6):1850-1857.
- [18] Yin LK, Zheng JJ, Zhao L, et al. Reversed aqueductal cerebrospinal fluid net flow in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Acta Neurol Scand*, 2017, 136(5):434-439.
- [19] Bradley WJ. CSF flow in the brain in the context of normal pressure hydrocephalus [J]. *AJNR*, 2015, 36(5):831-838.
- [20] Kuriyama N, Yamada K, Sakai K, et al. Ventricular temperatures in idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) measured with DWI-based MR thermometry [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2015, 14(4):305-312.
- [21] Adams R, Fisher C, Hakim S, et al. Symptomatic occult hydrocephalus with "normal" cerebrospinal-fluid Pressure. A treatable syndrome [J]. *N Engl J Med*, 1965, 273:117-126.
- [22] Kang K, Choi W, Yoon U, et al. Abnormal white matter integrity in elderly patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus: a tract-based spatial statistics study [J]. *Eur Neurol*, 2016, 75(1-2):96-103.
- [23] Kang K, Yoon U, Choi W, et al. Diffusion tensor imaging of idiopathic normal-pressure hydrocephalus and the cerebrospinal fluid tap test [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 364:90-96.
- [24] Kamiya K, Kamagata K, Miyajima M, et al. Diffusional kurtosis imaging in idiopathic normal pressure hydrocephalus; correlation with severity of cognitive impairment [J]. *Magn Reson Med Sci*, 2016, 15(3):316-323.
- [25] Irie R, Tsuruta K, Hori M, et al. Neurite orientation dispersion and density imaging for evaluation of corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Jpn J Radiol*, 2017, 35(1):25-30.
- [26] Kamiya K, Hori M, Irie R, et al. Diffusion imaging of reversible and irreversible microstructural changes within the corticospinal tract in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *Neuroimage Clin*, 2017, 14:663-671.
- [27] Freimann FB, Streitberger KJ, Klatt D, et al. Alteration of brain viscoelasticity after shunt treatment in normal pressure hydrocephalus [J]. *Neuroradiology*, 2012, 54(3):189-196.
- [28] Perry A, Graffeo CS, Fattahi N, et al. Clinical correlation of abnormal findings on magnetic resonance elastography in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *World Neurosurg*, 2017, 99:695-700.
- [29] Ziegelitz D, Starck G, Kristiansen D, et al. Cerebral perfusion measured by dynamic susceptibility contrast MRI is reduced in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2014, 39(6):1533-1542.
- [30] Virhammar J, Laurell K, Ahlgren A, et al. Arterial spin-labeling perfusion MR imaging demonstrates regional cbf decrease in idiopathic normal pressure hydrocephalus [J]. *AJNR*, 2017, 38(11):2081-2088.

(收稿日期:2018-02-22 修回日期:2018-05-11)