

## Correlation between volume and perfusion changes of deep gray matter nuclei and clinical score in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

GU Yao, LI Yongmei\*, HAN Yongliang, LIAO Dan, FU Jialiang,  
KONG Lina, CHEN Xiaoya, XIANG Yayun

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

**[Abstract]** **Objective** To investigate deep gray matter volume and perfusion changes in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with voxel-based morphometry (VBM) and 3D pseudo-continuous arterial spin labeling (3D pCASL), and to explore the relationship between the changed parameters of deep gray matter and expanded disability status scale (EDSS) and neuropsychological scale scores. **Methods** Totally 30 RRMS patients (RRMS group) and 24 healthy volunteers (control group) were enrolled and tested with EDSS scale and neuropsychological scale to evaluate memory function. All subjects underwent 3D T1WI and 3D pCASL, and the images were pretreated with SPM 8 and VBM 8 software on the Matlab platform. SPM statistical software was used to analyze the changes of deep gray matter volume and perfusion in RRMS patients, and further extraction of deep gray matter volume, perfusion parameter values in significantly changed brain regions, and correlation analysis was done for EDSS and neuropsychological scores. **Results** Compared with the control group, the volume of bilateral thalamus, left hippocampus, left putamen and right globus pallidus decreased significantly in RRMS group (all  $P < 0.05$ , FDR correction), and the cerebral blood flow (CBF) of the bilateral thalamus and bilateral caudate nucleus decreased significantly in RRMS group (all  $P < 0.05$ , FDR correction). In RRMS group, the volume of left and right thalamus, right globus pallidus, and the cerebral blood flow of left thalamus were positively correlated with symbol digit modalities test scores ( $r_s = 0.757, 0.709, 0.463, 0.454$ , all  $P < 0.05$ ), while the volume of left and right thalamus and the cerebral blood flow of left thalamus were positively correlated with Rey auditory verbal learning test-immediate recall scores ( $r_s = 0.565, 0.503, 0.492$ , all  $P < 0.05$ ), and demonstrated no significant correlation with EDSS scores (all  $P > 0.05$ ). **Conclusion** Volume and perfusion of deep gray matter are changed in RRMS patients, and the decrease volume and perfusion associate with impairment of memory function.

**[Keywords]** multiple sclerosis; memory disorders; magnetic resonance imaging; voxel based morphometry; arterial spin labeling

DOI:10.13929/j.1003-3289.201805113

## 复发缓解型多发性硬化患者深部灰质核团体积和灌注改变与临床评分的相关性

顾瑶, 李咏梅\*, 韩永良, 廖旦, 付佳亮, 孔丽娜, 陈晓娅, 向雅芸

(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 采用基于体素的形态学(VBM)方法及3D伪连续动脉自旋标记(3D pCASL)技术探讨复发-缓解型多发

**[基金项目]** 国家重点研发计划课题(2016YFC0107109)、重庆市卫生计生委医学科研项目(2016ZDXM002、2012-1-017)。

**[第一作者]** 顾瑶(1993—),女,河南开封人,在读硕士。研究方向:神经影像学。E-mail: 1536807758@qq.com

**[通信作者]** 李咏梅,重庆医科大学附属第一医院放射科,400016。E-mail: lymzhang70@aliyun.com

**[收稿日期]** 2018-05-20 **[修回日期]** 2018-10-03

性硬化(RRMS)患者深部灰质体积和灌注改变,及其与临床扩展残疾状态量表(EDSS)和神经心理学量表评分间的相关性。**方法** 对 30 例 RRMS 患者(RRMS 组)和 24 名健康志愿者(对照组)行 EDSS 量表和神经心理学量表测试,评估其记忆功能。行 3D T1WI 及 3D pCASL 扫描,并应用 Matlab 平台的 SPM 8 及 VBM 8 软件对图像进行预处理。采用 SPM 统计软件,分析 RRMS 患者深部灰质体积、灌注改变,进一步提取深部灰质体积、灌注显著改变脑区的参数值与 EDSS 和神经心理学量表评分进行相关性分析。**结果** 与对照组比较,RRMS 组双侧丘脑、左侧海马、左侧壳核、右侧苍白球体积显著下降( $P$  均 $<0.05$ ,FDR 校正),双侧丘脑、双侧尾状核脑血流量(CBF)显著下降( $P<0.05$ ,FDR 校正)。RRMS 组左右侧丘脑体积、右侧苍白球体积、左侧丘脑 CBF 与符号数字转换测验评分呈正相关( $r_s=0.757,0.709,0.463,0.454$ , $P$  均 $<0.05$ ),左右侧丘脑体积、左侧丘脑 CBF 与 Rey 听觉词语学习测试-即刻记忆评分呈正相关( $r_s=0.565,0.503,0.492$ , $P$  均 $<0.05$ ),与 EDSS 评分均无明显相关性( $P$  均 $>0.05$ )。**结论** RRMS 患者深部灰质体积和灌注均发生改变,深部灰质体积和灌注下降均与记忆功能受损有关。

**[关键词]** 多发性硬化;记忆障碍;磁共振成像;基于体素的形态学;动脉自旋标记

**[中图分类号]** R744.51; R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2019)02-0181-05

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)是一种中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘疾病<sup>[1]</sup>,是造成中青年非创伤性神经功能障碍的最常见原因之一。约 43%~70%的 MS 患者伴认知功能障碍,记忆障碍是最常见者之一<sup>[2]</sup>。Benedict 等<sup>[3]</sup>发现 MS 患者深部灰质存在损伤且与记忆障碍有关。基于体素的形态学(voxel based morphometry, VBM)方法可发现常规 MRI 不能发现的大脑细微结构改变,可全面、准确、客观地分析脑体积变化。3D 伪连续动脉自旋标记(pseudo continuous arterial spin labeling, pCASL)技术可无创测量人体组织的血流量,与传统脉冲式及连续式动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL)相比,具有更高的信噪比和标记效率,可靠性更高,是目前较为成熟的灌注成像技术。本研究采用 VBM 和 3D pCASL 方法观察复发缓解型 MS (relapsing-remitting MS, RRMS)患者深部灰质核团体积和灌注改变,并探讨其与临床量表评分间的相关性。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2016 年 9 月—2017 年 12 月于我院临床确诊的 30 例 RRMS 患者(RRMS 组),男 14 例,女 16 例,年龄 20~57 岁,平均(40.2±12.1)岁;病程 2 个月~16 年,平均(6.71±4.89)年;受教育年限(12.04±3.53)年。纳入标准:①RRMS 均符合 2010 年发布的 McDonald 临床诊断标准<sup>[4]</sup>;②疾病处于缓解期,MR 增强扫描无强化病灶;③常规 MRI 未发现脑缺血、梗死、萎缩、肿瘤等其他器质性疾病。

收集同期与 RRMS 组年龄、性别相匹配的神经系统检查正常的 24 名健康志愿者(对照组),男 10 名,女 14 名,年龄 23~57 岁,平均(35.9±13.8)岁,受教育年限(13.88±3.26)年。所有受试者均为右利手。本研究经我院生物医学伦理委员会批准,所有受试者或

其家属均签署知情同意书。

**1.2 仪器与方法** 采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 扫描仪,头部 8 通道相控阵线圈。嘱受试者闭目,保持平静、清醒。先行常规扫描除外脑部其他器质性病变:轴位 T1WI,TR 250 ms,TE 2.86 ms;T2WI,TR 3 600 ms,TE 120 ms。3D T1WI 结构像:TR 8.3 ms,TE 3.3 ms,层厚 1 mm,无层间隔,矩阵 256×256,层数 156 层。3D pCASL:标记后延迟时间 1 525 ms,TR 4 521 ms,TE 9.8 ms,层厚 4 mm,NEX 3,FOV 24 cm×24 cm,矩阵 512×8,扫描时间 4 min 22 s。

**1.3 临床量表评估** 由 2 名神经内科医师共同对 RRMS 患者行临床扩展残疾状态量表(expanded disability status scale, EDSS)评分。对所有受试者行神经心理学量表测验以评估记忆功能:以数字广度测试(digit span test, DST)评估工作记忆;以 Rey 听觉词语学习测试(Rey auditory verbal learning test, RAVLT)评估语言记忆,包括即刻记忆(RAVLT-immediate recall, RAVLT-IR)、延迟记忆(RAVLT-delay recall, RAVLT-DR);以 Rey-Osterrieth 复杂图形测试(complex figure test, CFT)评估视空间记忆,包括即刻记忆(CFT-immediate recall, CFT-IR)、延迟记忆(CFT-delay recall, CFT-DR);以符号数字转换测试(symbol digit modalities test, SDMT)评估信息处理速度。

**1.4 图像处理** 采用 WFU\_PickAtlas 软件预先设计制作深部灰质 ROI 模板,包括丘脑、海马、壳核、伏隔核、尾状核、杏仁核及苍白球。

**3D pCASL 图像处理:**将 3D pCASL 原始数据传输至 AW 4.6 工作站生成脑血流量(cerebral blood flow, CBF)灌注图,采用 Matlab 平台 SPM 8 软件对灌注图像进行预处理,包括:①头动校正;②将 3D T1WI

结构像与灌注图像配准;③空间标准化,将灌注图像配准到蒙特利尔神经病学研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准脑空间;④平滑。

VBM 图像处理:采用 Matlab 平台的 VBM 8 工具包对 3D T1WI 数据进行预处理,包括:①空间标准化,将 3D T1WI 图像配准到 MNI 标准大脑空间;②图像分割,将 3D T1WI 分割为灰质、白质和脑脊液;③非线性调幅;④平滑。

采用 SPM 软件并结合深部灰质 ROI 模板,以双样本 *t* 检验比较 RRMS 组与对照组间深部灰质体积和 CBF 之间的差异,以性别、年龄、受教育年限为协变量,结果经 FDR 校正( $P < 0.05$ , 簇阈值  $> 30$  个体素)后获得 2 组间差异有统计学意义的脑区。采用 REST 软件,将 2 组间体积和 CBF 有差异的脑区作为 ROI,载

入平滑后的数据,提取这些脑区的体积和 CBF 值,与 EDSS 和记忆测试评分分别行 *Spearman* 和偏相关分析,以年龄、性别及受教育年限作为协变量, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。首先对计量资料行正态性和方差齐性检验,符合正态分布者以  $\bar{x} \pm s$  表示,不符合正态分布者以中位数表示。采用独立样本 *t* 检验比较 RRMS 组与对照组间年龄、受教育年限的差异;采用  $\chi^2$  检验比较 2 组间性别差异。以多变量协方差分析比较 2 组间记忆量表评分,以年龄、性别、受教育年限为协变量。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

RRMS 组与对照组间年龄( $t = 1.168, P = 0.248$ )、

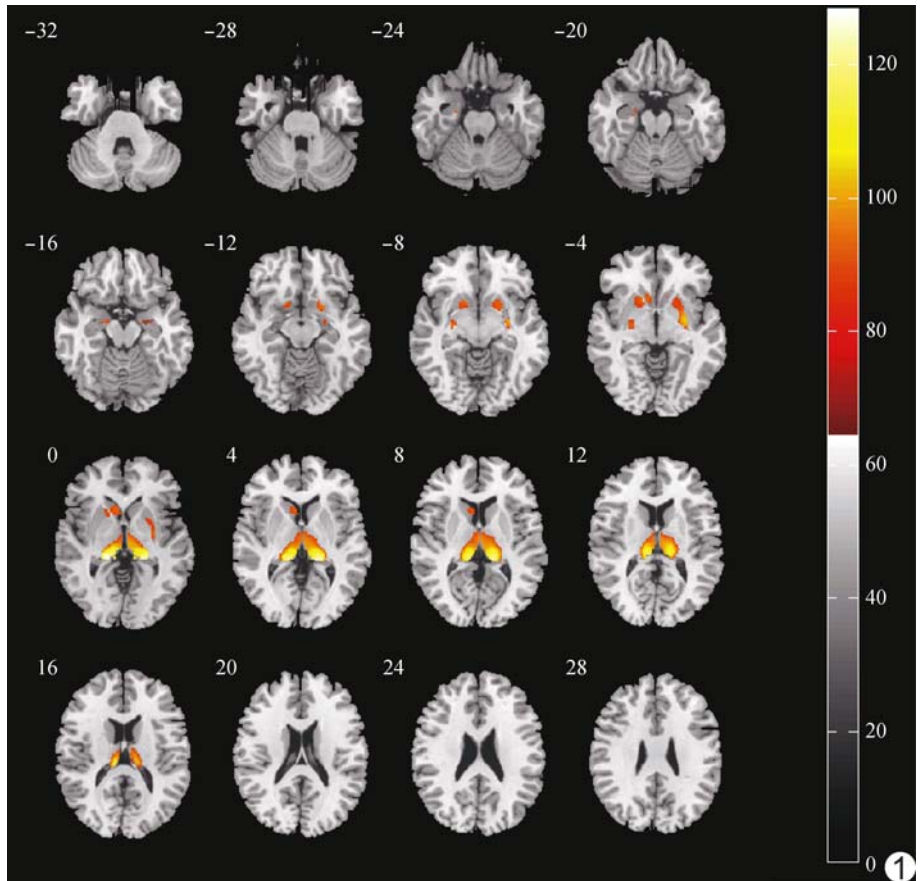


图 1 与对照组比较,RRMS 组深部灰质体积下降脑区

性别( $\chi^2 = 0.135, P = 0.713$ )、受教育年限( $t = -1.941, P = 0.058$ )差异均无统计学意义。RRMS 组 EDSS 评分为 1.0~4.5 分,中位评分 2.0 分。RRMS 组 DST、RAVLT-IR、CFT-IR 和 SDMT 评分均明显低于对照组,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ ),2 组间 RAVLT-DR 和 CFT-DR 评分差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ ),见表 1。

2.1 深部灰质体积比较 与对照组比较,RRMS 组双侧丘脑、左侧海马、左侧壳核、右侧苍白球体积下降,差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ , FDR 校正,簇阈值  $> 30$  个体素),见表 2、图 1;双侧丘脑体积下降明显,图 1 示均为黄色。

2.2 深部灰质 CBF 比较 与对照组比较,RRMS 组双侧丘脑、双侧尾状核 CBF 下降,差异有统计学意义

表 1 RRMS 组与对照组记忆测试评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	DST	RAVLT-IR	RAVLT-DR	CFT-IR	CFT-DR	SDMT
RRMS 组	12.58 ± 2.74	38.04 ± 13.48	6.04 ± 2.52	18.60 ± 4.50	16.37 ± 4.76	43.83 ± 15.02
对照组	14.96 ± 2.31	54.14 ± 11.78	8.51 ± 3.32	21.05 ± 3.95	19.09 ± 4.15	60.37 ± 14.30
F 值	7.031	15.714	3.600	4.123	3.729	13.123
P 值	0.011	<0.001	0.064	0.048	0.060	0.001

( $P$  均  $< 0.05$ , FDR 校正, 簇阈值  $> 30$  个体素), 见表 3、图 2。

2.3 相关性分析 RRMS 组患者左侧丘脑体积与 SDMT 和 RAVLT-IR 评分呈正相关 ( $r_s = 0.757, P < 0.001; r_s = 0.565, P = 0.006$ ); 右侧丘脑体积与 SDMT 和 RAVLT-IR 评分呈正相关 ( $r_s = 0.709, P < 0.001; r_s = 0.503, P = 0.017$ ); 右侧苍白球体积与 SDMT 评分呈正相关 ( $r_s = 0.463, P = 0.030$ ); 左侧丘脑 CBF 与 SDMT 和 RAVLT-IR 评分呈正相关 ( $r_s = 0.454, P = 0.044; r_s = 0.492, P = 0.027$ )。其他深部灰质体积和 CBF 与临床 EDSS 评分和记忆分数均无明显相关性 ( $P$  均  $> 0.05$ )。

### 3 讨论

深部灰质核团是大脑的重要组成部分, 其中丘脑、边缘系统及纹状体在脑皮质、脑干和小脑功能系统中作为核心结点, 参与大脑多个主要功能回路。Damjanovic 等<sup>[5]</sup>发现 MS 患者深部灰质萎缩, 且与认知障碍相关。本研究定量测量 RRMS 患者深部灰质体积和 CBF, 并分析其与记忆功能的关系, 探讨 RRMS 患者深部灰质体积和灌注改变对记忆功能的影响。

本研究结果显示, 相比对照组, RRMS 组患者双侧丘脑、左侧海马、左侧壳核、右侧苍白球体积显著下降, 这可能与局灶性脱髓鞘病变、弥漫性氧化损伤及神经元丢失有关<sup>[6]</sup>。组织病理学研究<sup>[7]</sup>表明, MS 患者皮质萎缩的驱动因素可能是神经退行性变(轴突和神经元丢失)。本研究结果显示 RRMS 组深部灰质存在萎缩, 丘脑明显萎缩, 提示丘脑可能是 RRMS 患者深部灰质中最常出现神经退行性变的脑区, 与 Minagar 等<sup>[8]</sup>研究结果一致。壳核接收前额叶

表 2 与对照组比较, RRMS 组深部灰质体积下降脑区

脑区	MNI 坐标 (mm)			t 值	体素数 (个)
	x	y	z		
左侧丘脑	-19.5	-30.0	-1.5	9.45	1 608
右侧丘脑	18.0	-34.5	3.0	9.13	1 927
左侧海马	-25.5	-12.0	-21.0	4.29	134
左侧壳核	-13.5	12.0	-7.5	4.37	1 120
右侧苍白球	24.5	-6.0	-4.5	5.83	375

表 3 与对照组比较, RRMS 组深部灰质 CBF 下降脑区

脑区	MNI 坐标 (mm)			t 值	体素数 (个)
	x	y	z		
左侧丘脑	-6	-18	18	4.89	86
右侧丘脑	6	-18	18	4.52	39
左侧尾状核	-12	12	18	3.95	67
右侧尾状核	10	16	12	4.24	82

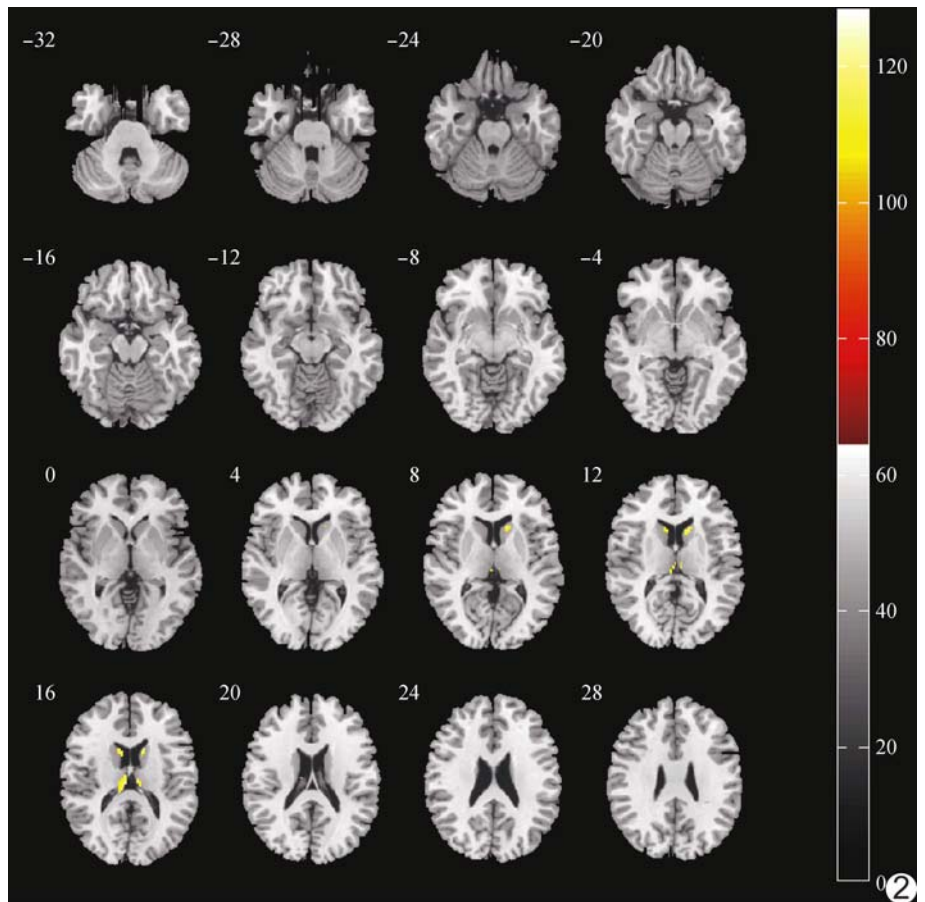


图 2 与对照组比较, RRMS 组深部灰质 CBF 下降脑区

皮层的输入, 与执行功能和工作记忆高度相关。本研究在校正了年龄、性别、受教育年限后, 未发现壳核体积与工作记忆评分存在相关性, 可能与本研究样本数较少有关。苍白球是基底神经节环路的重要核团,

连接大脑皮层和丘脑神经元网络, 苍白球受损导致神经元网络部分受到破坏, 从而引起相应功能障碍。本研究发现 RRMS 患者右侧苍白球体积与记忆功能评分呈正相关, 与 Batista 等<sup>[9]</sup>报道相符。

脑灌注下降与神经元代谢功能紊乱密切相关<sup>[10]</sup>。本研究结果显示, 相比对照组, RRMS 组患者双侧丘脑、双侧尾状核 CBF 显著下降, 与 Francis 等<sup>[11]</sup>采用动态磁敏感对比增强 MRI 研究继发进展型 MS 患者的结果一致。而 Debernard 等<sup>[10]</sup>采用 ASL 方法研究发现 RRMS 患者深部灰质 CBF 下降与对照组比较差异无统计学意义, 考虑与样本选择有关, 也可能由灌注成像方法不同所致。既往形态学研究<sup>[12]</sup>发现, 大脑功能改变常伴随相关脑区萎缩。本研究 RRMS 患者双侧丘脑 CBF 和体积均显著下降, 推测该处存在神经元损伤。

本研究发现 RRMS 患者深部灰质体积参数值与 EDSS 评分均无明显相关性, 与 Quarantelli 等<sup>[13]</sup>研究结果一致, 提示深部灰质体积预测疾病严重程度的敏感性较低。Debernard 等<sup>[14]</sup>认为早期不伴有脑萎缩的 RRMS 患者 CBF 已存在明显下降, 且与 EDSS 无相关, 推测 RRMS 患者在疾病早期深部灰质即可发生灌注异常。本研究发现双侧丘脑体积和左侧丘脑的 CBF 与 SDMT、RAVLT-IR 评分呈正相关。SDMT 是一项视觉任务, 需要工作记忆、处理速度以及视觉感知的参与。RRMS 患者 SDMT 评分与丘脑体积和 CBF 有相关性, 可能与丘脑位于外侧膝状体近侧、介导视觉前加工结构的视觉输入有关。丘脑发生损害时, 视觉输入功能产生障碍, 从而导致 SDMT 评分减低。RAVLT-IR 受损反映受试者学习新信息能力和即刻记忆下降。本研究中, RRMS 患者丘脑体积和灌注下降均与 RAVLT-IR 相关, 推测丘脑异常改变或可预测学习新信息和即刻记忆能力降低。本研究还发现 RRMS 组与对照组延迟记忆 (RAVLT-DR、CFT-DR) 评分差异无统计学意义, 而即刻记忆功能 (RAVLT-IR、CFT-IR) 存在明显下降。皮质下痴呆患者的记忆障碍以近期记忆受损为主, 远期记忆多不受损或晚期受损, 提示 MS 记忆障碍为皮质下痴呆的一种, 与 Benedict 等<sup>[3]</sup>研究一致。

综上所述, VBM 联合 3D pCASL 可清晰显示 RRMS 患者大脑深部灰质体积和灌注异常脑区; 而深部灰质体积和灌注下降与记忆功能受损有关, 二者有望成为预测 MS 患者记忆功能受损的敏感指标。

## [参考文献]

- [1] 尹平, 刘义, 周津如, 等. 动态对比增强磁共振成像观察复发缓解型多发性硬化微循环改变. 中国医学影像技术, 2016, 32(7): 1010-1014.
- [2] 顾瑶, 李咏梅, 付佳亮, 等. 多发性硬化伴发记忆障碍 MRI 研究进展. 中国医学影像技术, 2018, 34(3): 444-447.
- [3] Benedict RH, Ramasamy D, Munschauer F, et al. Memory impairment in multiple sclerosis: Correlation with deep grey matter and mesial temporal atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2009, 80(2): 201-206.
- [4] Selchen D, Bhan V, Blevins G, et al. MS, MRI, and the 2010 McDonald criteria: A Canadian expert commentary. Neurology, 2012, 79(23 Suppl 2): S1-S15.
- [5] Damjanovic D, Valsasina P, Rocca MA, et al. Hippocampal and deep gray matter nuclei atrophy is relevant for explaining cognitive impairment in MS: A multicenter study. AJNR Am J Neuroradiol, 2017, 38(1): 18-24.
- [6] Trapp BD, Stys PK. Virtual hypoxia and chronic necrosis of demyelinated axons in multiple sclerosis. Lancet Neurol, 2009, 8(3): 280-291.
- [7] Popescu V, Klaver R, Voorn P, et al. What drives MRI-measured cortical atrophy in multiple sclerosis? Mult Scler, 2015, 21(10): 1280-1290.
- [8] Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, et al. The thalamus and multiple sclerosis: Modern view on pathologic, imaging and clinical aspects. Neurology, 2013, 80(2): 210-219.
- [9] Batista S, Zivadinov R, Hoogs M, et al. Basal ganglia, thalamus and neocortical atrophy predicting slowed cognitive processing in multiple sclerosis. J Neurol, 2012, 259(1): 139-146.
- [10] Debernard L, Melzer TR, Alla S, et al. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis. Psychiatry Res, 2015, 234(3): 352-361.
- [11] Francis PL, Jakubovic R, O'Connor P, et al. Robust perfusion deficits in cognitively impaired patients with secondary-progressive multiple sclerosis. AJNR Am J Neuroradiol, 2013, 34(1): 62-67.
- [12] 郭会映, 孙芳, 倪玲, 等. 非痴呆型血管性认知功能障碍的结构及静息态功能磁共振研究. 临床放射学杂志, 2014, 33(5): 657-661.
- [13] Quarantelli M, Ciarmiello A, Morra VB, et al. Brain tissue volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis: Correlation with lesion load. Neuroimage, 2003, 18(2): 360-366.
- [14] Debernard L, Melzer TR, Stockum SV, et al. Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2014, 85(5): 544-551.