

◆ 中枢神经影像学

Structural and perfusion changes of cingulate cortex in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

ZHENG Qiao, LI Yongmei*, GU Yao, XIE Min, CHEN Xiaoya,

FU Jialiang, HAN Yongliang

(Department of Radiology, the First Affiliated Hospital of Chongqing

Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes of structure and perfusion of cingulate cortex in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) patients and the relative correlation with cognitive scores, and to explore the impacts of changes of the subarea of cingulate cortex on the cognitive function of RRMS patients. **Methods** Totally 28 RRMS patients (MS group) and 28 healthy controls (control group) underwent brain MR scanning with 3D-T1W and 3D pseudo-continuous arterial spin labeling (3D pCASL) sequences, and all subjects were cognitively scored. The cortical thickness and cerebral blood flow (CBF) values of 8 sub-regions of cingulate cortex were measured and compared between 2 groups, respectively. The correlations of MRI measurements and cognitive scores were analyzed. **Results** Compared with control group, CBF in the left anterior caudal of cingulate cortex, left and right isthmus of cingulate cortex and posterior cingulate cortex decreased ($t = -2.28, -2.95, -2.13, -2.66, -2.04$, all $P < 0.05$), the left and right isthmus left posterior of cingulate cortex became thinner, and the right rostral anterior cingulate cortex increased in MS group ($t = -3.01, -3.05, -2.41, 2.07$, all $P < 0.05$). The cognitive scores of RRMS patients decreased (all $P < 0.01$), which were correlated with CBF value and cortical thickness of some sub-regions of the cingulate cortex (all $P < 0.05$). **Conclusion** Atrophy and perfusion changes occurred in some subregions of the cingulate cortex in RRMS patients, which might lead to cognitive impairment.

[Keywords] multiple sclerosis, relapsing-remitting; gyrus cinguli; magnetic resonance imaging; cognition disorders

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2020.11.002

复发缓解型多发性硬化患者扣带皮层结构和灌注变化

郑 桥, 李咏梅*, 顾 瑶, 谢 敏, 陈晓娅, 付佳亮, 韩永良

(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

[摘要] **目的** 观察复发缓解型多发性硬化(RRMS)患者扣带皮层各亚区结构和灌注改变及其与认知评分的相关性, 探讨扣带皮层亚区结构及灌注改变对 RRMS 患者认知功能的影响。**方法** 对 28 例 RRMS 患者(MS 组)和 28 名健康对照者(对照组)采集头颅 3D-T1WI 和 3D 伪连续动脉自旋标记(3D pCASL)序列图像, 并进行认知评分; 比较 2 组间双侧扣带皮层 8 个亚区皮层厚度和脑血流量(CBF), 分析 MRI 参数与认知评分之间的相关性。**结果** 相比对照组, MS 组左侧前扣带皮层尾部、左侧和右侧扣带皮层峡部及后扣带皮层 CBF 值均减低($t = -2.28, -2.95, -2.13, -2.66, -2.04$, P 均 < 0.05), 左侧和右侧扣带皮层峡部及左侧后扣带皮层变薄, 右侧前扣带皮层喙部皮层厚度值增高($t = -3.01, -3.05$,

[基金项目] 重庆市基础研究与前沿探索项目(cstc2018jcyjAX0584)。

[第一作者] 郑桥(1995—), 女, 重庆南川人, 在读硕士。研究方向: 神经影像学诊断。E-mail: 18883936573@163.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] 2019-10-22 **[修回日期]** 2020-09-09

-2.41、2.07, P 均 < 0.05); 且认知评分均减低 (P 均 < 0.01)。MS 组认知评分与扣带皮层部分亚区 CBF 值及皮层厚度存在相关性 (P 均 < 0.05)。结论 RRMS 患者扣带皮层部分亚区出现的萎缩和灌注改变可能导致认知功能损害。

[关键词] 多发性硬化, 复发缓解型; 扣带回; 磁共振成像; 认知障碍

[中图分类号] R744.5; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2020)11-1606-05

多发性硬化 (multiple sclerosis, MS) 属中枢神经系统炎性脱髓鞘疾病, 为中青年非创伤性致残的主要原因^[1]。40%~65% 的 MS 患者存在认知受损^[2]。伴有认知障碍的 MS 患者灰白质灌注减低, 深部灰质体积减少^[3-4]。边缘系统内扣带皮层萎缩与认知功能障碍关系密切^[5]。扣带皮层是边缘系统的主要部分, 在经典 Papez 环路中作为关键神经部位参与情绪活动, 亦涉及认知过程, 具有多方面的生理心理功能, 但目前尚缺乏关于 MS 患者扣带皮层亚区改变对认知的影响的研究。本研究评价复发缓解型 MS (relapsing remitting MS, RRMS) 扣带皮层各亚区结构和灌注改变及其与认知评分的相关性, 观察这些改变对 RRMS 患者认知功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2016 年 5 月—2018 年 10 月 28 例于重庆医科大学附属第一医院临床诊断为 RRMS 的患者 (MS 组), 男 10 例, 女 18 例, 年龄 18~60 岁, 平均 (40.1 ± 14.3) 岁。纳入标准: ①根据 2017 年修订的 McDonald 标准^[6] 诊断 RRMS; ②常规 MRI 示脑组织存在 MS 病灶, 无脑缺血灶、脑梗死、肿瘤和脑萎缩; ③既往无脑血管病、脑肿瘤等神经系统疾病史。排除标准: ①近 3 个月有使用糖皮质激素史或 MS 复发史; ②图像质量欠佳; ③MR 检查禁忌证。选取同期 28 名健康志愿者为对照组, 男 9 名, 女 19 名, 年龄 22~60 岁, 平均 (37.3 ± 14.6) 岁; 既往无神经精神疾病史, 无神经系统症状, 查体无明确神经系统阳性体征, 常规 MRI 未见明显异常。所有受试者均为右利手。本研究经医院医学伦理委员会批准 (批准号: 2016-67), 受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 GE Signa HDxt 3.0T MR 扫描仪, 8 通道相控阵标准头部线圈, 嘱受试者扫描过程中保持安静、清醒。扫描参数: 3D 伪连续动脉自旋标记 (pseudo-continuous arterial

spin labeling, pCASL), TR/TE 4 521 ms/9.8 ms, 翻转角 155° , 标记延迟时间 (post label delay, PLD) 1 525 ms, FOV 24 cm $\times$ 24 cm, 矩阵 512×8 , 层厚 4 mm, 扫描时间 4 min 22 s, 共采集 60 帧图像; 轴位 3D-T1WI, TR/TE 8 300 ms/3.3 ms, 翻转角 12° , 矩阵 256×256 , FOV 24 cm $\times$ 24 cm, 层厚 1.0 mm, 层数 156。

对受试者进行认知评估, 以数字广度测验 (digital span test, DST) 评估注意力和短时记忆能力; 以数字符号转换测验 (symbol digital modalities test, SDMT) 评估注意力和信息处理速度^[7]; 采用 Rey 听觉词语学习测试 (rey auditory verbal learning test, RAVLT) 评估言语记忆, 包括即时记忆和短延迟回忆; 以 Rey-Osterich 复杂图形测验 (complex figure test, CFT) 评估视觉空间结构能力和视觉记忆力^[8]。对 RRMS 患者行扩展残疾状态量表 (expanded disability scale score, EDSS) 评分。

1.3 数据处理 采用 GE Function Tool 软件处理 3D pCASL 数据, 获得脑血流量 (cerebral blood flow, CBF) 图。以 Matlab 平台 SPM 8 软件进行图像预处理: ①将结构像与灌注图像配准; ②将 CBF 图配准到蒙特利尔神经病学研究所 (Montreal neurological institute template, MNI) 的标准大脑空间, 获得配准后

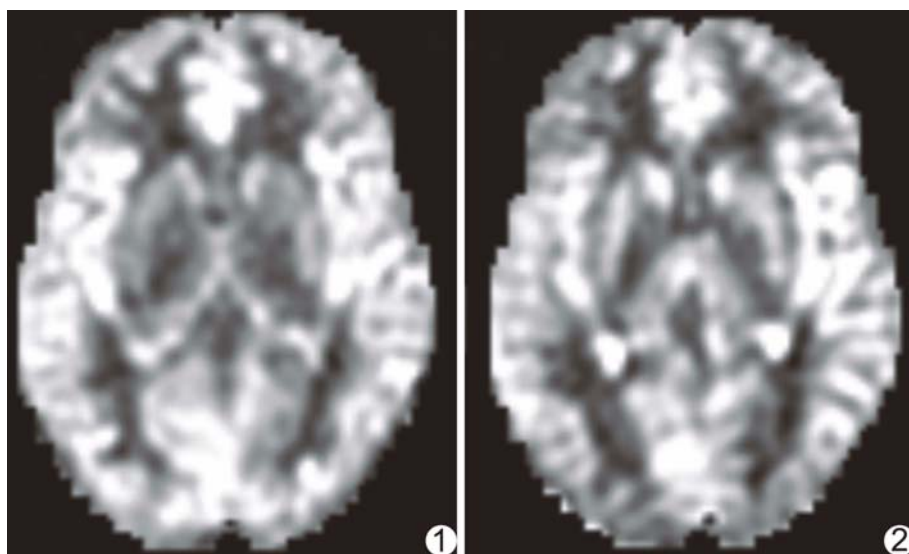


图 1 RRMS 患者女, 42 岁, 配准后 CBF 图

图 2 健康志愿者女, 26 岁 配准后 CBF 图

表 2 MS 组与对照组扣带皮层亚区 CBF 比较[ml/(100 g·min), $\bar{x} \pm s$]

组别	左侧				右侧			
	前扣带皮层喙部	前扣带皮层尾部	扣带皮层峡部	后扣带皮层	前扣带皮层喙部	前扣带皮层尾部	扣带皮层峡部	后扣带皮层
MS 组(n=28)	51.21±21.73	53.62±12.22	58.31±9.87	62.53±12.48	51.88±5.36	53.99±9.40	57.17±11.96	58.69±11.79
对照组(n=28)	48.30±49.65	62.24±15.85	68.17±14.71	72.17±14.59	51.35±39.02	59.94±14.47	64.41±13.46	66.22±15.56
t 值	0.28	-2.28	-2.95	-2.66	0.06	-1.82	-2.13	-2.04
P 值	0.78	0.03	<0.05	0.01	0.95	0.07	0.04	0.04

表 3 MS 组与对照组扣带亚区皮层厚度比较(mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	左侧				右侧			
	前扣带皮层喙部	前扣带皮层尾部	扣带皮层峡部	后扣带皮层	前扣带皮层喙部	前扣带皮层尾部	扣带皮层峡部	后扣带皮层
MS 组	2.64±0.23	2.59±0.23	2.21±0.19	2.42±0.12	2.78±0.21	2.47±0.18	2.22±0.19	2.42±0.18
对照组	2.60±0.22	2.61±0.16	2.34±0.14	2.52±0.19	2.67±0.19	2.48±0.14	2.36±0.16	2.47±0.14
t 值	0.65	-0.39	-3.01	-2.41	2.07	-0.25	-3.05	-1.39
P 值	0.52	0.70	<0.05	0.02	0.04	0.80	<0.05	0.17

表 4 RRMS 患者扣带皮层 CBF 值及层厚与认知量表评分的相关性分析结果[r(P)]

参数	DST	SDMT	RAVLT	RAVLT 延迟	CFT	CFT 延迟
灌注						
左侧前扣带皮层尾部	0.24(0.09)	0.32(0.02)	0.13(0.35)	0.17(0.23)	-0.05(0.70)	-0.06(0.65)
左侧扣带皮层峡部	0.32(0.02)	0.29(0.03)	0.07(0.60)	0.17(0.22)	0.24(0.09)	0.18(0.18)
左侧后扣带皮层	0.37(<0.05)	0.44(<0.05)	0.13(0.34)	0.16(0.26)	0.14(0.33)	0.12(0.41)
右侧扣带皮层峡部	0.19(0.17)	0.37(<0.05)	0.12(0.40)	0.17(0.21)	0.16(0.26)	0.10(0.49)
右侧后扣带皮层	0.29(0.04)	0.39(<0.05)	0.07(0.61)	0.22(0.11)	0.23(0.09)	0.19(0.18)
层厚						
左侧扣带皮层峡部	0.06(0.66)	0.15(0.28)	0.16(0.26)	0.08(0.59)	0.27(0.04)	0.27(0.05)
左侧后扣带皮层	0.07(0.62)	0.33(0.02)	0.20(0.14)	0.17(0.22)	0.09(0.54)	0.10(0.46)
右侧扣带皮层峡部	0.16(0.25)	0.23(0.09)	0.46(<0.05)	0.16(0.25)	0.21(0.13)	0.22(0.11)
右侧前扣带皮层喙部	-0.16(0.24)	-0.17(0.21)	0.03(0.83)	-0.07(0.61)	-0.26(0.06)	-0.26(0.06)

和情感信息,整合各种来源信息的输入。3D pCASL 脑灌注成像可无需对比剂而定量检测 CBF,评估疾病所致脑灌注变化^[9];3D-T1WI 能显示脑精细结构,空间分辨率较高,对诊断神经系统疾病具有重要价值。本研究采用 3D-T1WI 和 3D pCASL 脑灌注成像观察 RRMS 患者扣带皮层结构和灌注变化,并分析其与认知功能评分的相关性。

继发进展型 MS 患者前扣带皮层脑血容量降低,CBF 值无明显改变^[10],而伴发认知障碍 RRMS 患者双侧扣带皮层灌注减低^[11]。本研究结果显示,RRMS 患者左侧前扣带皮层尾部、双侧扣带峡部及双侧后扣带皮层 CBF 值减低,可能为灰质损伤所致。在正常成人脑,以 ASL 测量的 CBF 值与¹⁸F-FDG PET 测量的脑葡萄糖代谢利用率之间存在良好的相关性^[12],故 ASL 可间接反映组织代谢改变。MS 患者灰质受损可能系原发性灰质损伤或继发于白质损伤的灰质损伤,灰质损伤导致轴突变性和灰质脱髓鞘^[13],从而出现微

循环灌注和组织代谢降低。

相比与结构像,灌注成像对显示 RRMS 所致皮层病理改变更敏感^[14]。STEENWIJK 等^[15]发现 MS 患者双侧后扣带皮层厚度减低;GEISSELER 等^[16]提出 MS 患者双侧前扣带皮层皮质变薄。本研究结果显示 MS 组双侧扣带峡部及左侧后扣带皮层变薄,而右侧前扣带皮层喙部厚度增加,推测这是由于 RRMS 患者病程较短,扣带皮层尚未出现明显萎缩。

本研究中 MS 组与健康对照组间认知评分差异存在统计学意义,且认知评分与患者教育程度呈正相关,与年龄呈负相关。KESER 等^[5]发现右侧扣带皮层峡部与所有认知模式均存在相关性,左侧扣带皮层峡部与患者记忆能力呈正相关;RRMS 患者信息处理速度降低则与右前扣带皮层的萎缩相关^[17]。本研究结果显示,RRMS 患者注意力及信息处理速度受损与扣带皮层灌注下降相关,而记忆障碍与扣带皮层萎缩有关,与既往研究^[5,17]结果有所出入,原因可能在于各研究

间 RRMS 病程及患者认知情况存在差异。

综上所述,RRMS 患者扣带皮层部分亚区出现萎缩和灌注改变并可能导致认知功能损害。本研究的主要局限性:①样本量小;②未根据认知评分对 RRMS 患者进一步分组;③未动态观察 RRMS 患者扣带皮层变化及相应临床症状改变,有待扩大样本量进一步研究。

[参考文献]

- [1] 石秋宏. 多发硬化患者看似正常脑白质区 MRI 应用进展[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(9): 1414-1417.
- [2] JONGEN P J, TER HORST A T, BRANDS A M. Cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. *Minerva Med*, 2012, 103(2): 73-96.
- [3] HOJJAT S P, KINCAL M, VITORINO R, et al. Cortical perfusion alteration in normal-appearing gray matter is most sensitive to disease progression in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2016, 37(8): 1454-1461.
- [4] DEBERNARD L, MELZER T R, ALLA S, et al. Deep grey matter MRI abnormalities and cognitive function in relapsing-remitting multiple sclerosis[J]. *Psychiatry Res*, 2015, 234(3): 352-361.
- [5] KESER Z, HASAN K M, MWANGI B, et al. Quantitative limbic system mapping of main cognitive domains in multiple sclerosis[J]. *Front Neurol*, 2018, 9: 132.
- [6] AKTAS O, WATTJES M P, STANGEL M, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: Revision of the McDonald criteria 2017 [J]. *Nervenarzt*, 2018, 89(12): 1344-1354.
- [7] van SCHEPENDOM J, D'HOOGE M B, CLEYNHENS K, et al. The symbol digit modalities test as sentinel test for cognitive impairment in multiple sclerosis[J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(9): 1219-1225.
- [8] RIDENOUR T A, DEAN R S. Parkinson's disease and neuropsychological assessment[J]. *Int J Neurosci*, 1999, 99(1-4): 1-18.
- [9] 朱文杰, 张顺, 姚义好, 等. 三维动脉自旋标记 PWI 评估烟雾病患者血管重建术后脑灌注变化[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(4): 495-498.
- [10] FRANCIS P L, JAKUBOVIC R, OCONNOR P, et al. Robust perfusion deficits in cognitively impaired patients with secondary-progressive multiple sclerosis [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(1): 62-67.
- [11] HOJJAT S P, CANTRELL C G, VITORINO R, et al. Regional reduction in cortical blood flow among cognitively impaired adults with relapsing-remitting multiple sclerosis patients[J]. *Mult Scler*, 2016, 22(11): 1421-1428.
- [12] CHA Y H, JOG M A, KIM Y C, et al. Regional correlation between resting state FDG PET and pCASL perfusion MRI[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(12): 1909-1914.
- [13] NARAYANA P A, GOVINDARAJAN K A, GOEL P, et al. Regional cortical thickness in relapsing remitting multiple sclerosis: A multi-center study[J]. *Neuroimage Clin*, 2012, 2: 120-131.
- [14] DEBERNARD L, MELZER T R, VAN STOCKUM S, et al. Reduced grey matter perfusion without volume loss in early relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2014, 85(5): 544-551.
- [15] STEENWIJK M D, GEURTS J J, DAAMS M, et al. Cortical atrophy patterns in multiple sclerosis are non-random and clinically relevant[J]. *Brain*, 2016, 139(Pt 1): 115-126.
- [16] GEISSELER O, PFLUGSHAUP T, BEZZOLA L, et al. Cortical thinning in the anterior cingulate cortex predicts multiple sclerosis patients' fluency performance in a lateralised manner[J]. *Neuroimage Clin*, 2015, 10: 89-95.
- [17] RICCITELLI G C, PAGANI E, RODEGHER M, et al. Imaging patterns of gray and white matter abnormalities associated with PASAT and SDMT performance in relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *Mult Scler*, 2019, 25(2): 204-216.