

## Multi-sequence MRI evaluation on changes of cerebral cortical thickness in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

YAN Zichun, CHEN Xiaoya, ZENG Chun, ZHENG Qiao, SHI Zhuowei, LI Yongmei\*

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

**[Abstract]** **Objective** To observe the changes of cerebral cortical thickness in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) with multi-sequence MRI, and to investigate the correlations with cortical lesions and cognitive impairment. **Methods** A total of 41 RRMS patients (RRMS group) and 30 healthy subjects (control group) were enrolled, and the digit span test (DST) and symbol digit modalities test (SDMT) scores were compared between groups. Based on brain 3D-T1WI, fluid attenuated inversion recovery (FLAIR) and double inversion recovery (DIR) sequences, the brain volume, cortical thickness of 2 groups, as well as the number and volume of cortical lesions in RRMS group were obtained. The correlations of cortical thickness with the number, volume of cortical lesions and clinical cognitive scale scores of RRMS patients were analyzed. **Results** In RRMS group, DST and SDMT scores were lower, the volume of gray matter was smaller, while the volume of white matter was greater than those in control group (all  $P < 0.05$ ). Totally 186 lesions cortical lesions were detected in 36 (36/41, 87.80%) RRMS patients, with a total volume of 16 880 mm<sup>3</sup>. Compared with control group, cortical atrophies were more extensive in RRMS group (all  $P < 0.05$ ), mainly in the frontal lobe and temporal lobe, and cortical atrophy in some brain regions were correlated with the number, volume of cortical lesions and DST scores (all  $P < 0.05$ ). **Conclusion** RRMS patients had extensive cerebral cortical atrophy, being correlated with the number, volume of cortical lesions and cognitive impairment.

**[Keywords]** multiple sclerosis, relapsing-remitting; cerebral cortex; magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2022.07.005

## 多序列 MRI 评估复发缓解型多发性硬化患者 大脑皮层厚度改变

严子淳, 陈晓娅, 曾 春, 郑 桥, 史卓伟, 李咏梅\*

(重庆医科大学附属第一医院放射科, 重庆 400016)

**[摘要]** **目的** 观察多序列 MRI 所示复发缓解型多发性硬化(RRMS)患者大脑皮层厚度改变, 并探讨其与皮层病灶及认知功能损害之间的相关性。 **方法** 纳入 41 例 RRMS 患者(RRMS 组)及 30 名健康人(对照组), 比较其数字广度测验(DST)及符号数字转换测验(SDMT)评分。基于颅脑 3D-T1W、液体衰减反转恢复(FLAIR)及双反转恢复(DIR)序列获取 2 组颅脑体积、皮层厚度及 RRMS 组皮层病灶数量和体积, 分析 RRMS 组皮层厚度与皮层病灶数量、病灶体积及临床认知量表评分的相关性。 **结果** RRMS 组 DST 及 SDMT 评分均低于对照组( $P$  均  $< 0.05$ ), 灰质体积小于对照组( $P < 0.05$ ),

**[基金项目]** 重庆市技术创新与应用发展专项大健康领域重点研发项目(CSTC2021jscx-gksb-N0008)。

**[第一作者]** 严子淳(1995—), 男, 重庆人, 在读硕士, 医师。研究方向: 神经影像学。E-mail: y0418zc@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: lymzhang@aliyun.com

**[收稿日期]** 2021-11-10 **[修回日期]** 2022-03-18

白质体积大于对照组( $P < 0.05$ )。于 36 例(36/41, 87.80%)RRMS 共检出 186 个皮层病灶,总体积为  $16\,880\text{ mm}^3$ 。相比对照组,RRMS 组皮层萎缩范围更广( $P$  均  $< 0.05$ ),主要集中于额叶和颞叶,且部分脑区皮层萎缩与皮层病灶数量、体积及 DST 评分具有相关性( $P$  均  $< 0.05$ )。结论 RRMS 患者存在广泛大脑皮层萎缩,并与皮层病灶数量、体积及认知功能损害存在相关性。

[关键词] 多发性硬化,复发缓解型; 大脑皮层; 磁共振成像

[中图分类号] R744.5; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2022)07-0984-05

多发性硬化(multiple sclerosis, MS)为自身免疫介导的中枢神经系统慢性炎性脱髓鞘病变,患者存在大脑皮层及深部灰质损伤<sup>[1-2]</sup>,与其残疾程度、认知障碍及继发进展型 MS 密切相关<sup>[3-4]</sup>。高分辨率结构 MRI 可区分大脑灰质与白质等结构并量化皮层厚度;双反转恢复(double inversion recovery, DIR)序列可提高皮层与病灶的对比度<sup>[5]</sup>,提高对于早期 MS 皮层病灶的检出率<sup>[6]</sup>。本研究联合采用高分辨率结构 MRI 和 DIR 观察复发缓解型 MS(relapsing-remitting MS, RRMS)患者大脑皮层厚度改变,并探讨其与皮层病灶及认知功能损害的相关性。

## 1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2019 年 6 月—2020 年 12 月 41 例于重庆医科大学附属第一医院确诊的 RRMS 患者(RRMS 组),男 13 例,女 28 例,年龄 19~61 岁,平均( $34.4 \pm 10.8$ )岁;平均数字广度测验(digit span test, DST)评分( $13.2 \pm 2.6$ )分,平均符号数字转换测验(symbol digit modalities test, SDMT)评分( $45.3 \pm 16.9$ )分;符合文献<sup>[7]</sup>诊断 RRMS 标准。排除标准:①合并神经系统其他疾病;②临床信息不完整或图像存在伪影;③ MR 扫描禁忌证。同期纳入 30 名年龄、性别相匹配的健康志愿者作为对照组,男 9 名,女 21 名,年龄 22~50 岁,平均( $37.8 \pm 8.4$ )岁;中位 DST 评分 14.5(14.0, 16.0)分,平均 SDMT 评分( $53.5 \pm 8.9$ )分。本研究经医院伦理委员会批准。检查前所有受检者或家属均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T MR 扫描仪,32 通道标准头部线

圈;颅脑 3D-T1W:TR 2 300 ms,TE 2.26 ms,FA  $8^\circ$ ,矩阵  $256 \times 256$ ,层厚 1.0 mm,体素  $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ ;3D 液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)序列:TR 5 000 ms,TE 388 ms,矩阵  $256 \times 256$ ,层厚 1.0 mm,体素  $0.5\text{ mm} \times 0.5\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ ;3D-DIR 序列,TR 7 500 ms,TE 318 ms,矩阵  $256 \times 256$ ,层厚 1.0 mm,体素  $1\text{ mm} \times 1\text{ mm} \times 1\text{ mm}$ 。

## 1.3 数据处理

1.3.1 勾画病灶与测量 由 2 名具有 5 年以上工作经验的神经放射科医师采用 ITK-SNAP(www.itksnap.org)软件于轴位、矢状位和冠状位 3D-DIR 图像中同时识别病灶并手动进行 3D 分割,记录病灶数量,软件自动计算病灶体积;将皮层病灶分为近皮质病灶、单纯皮质内病灶及白质-皮质混合病灶<sup>[8]</sup>,见图 1。

1.3.2 结构图像预处理 采用 MRICron 软件(http://www.nitrc.org/projects/mricron)将 3D-T1WI 和 3D-FLAIR 图像的 DICOM 数据转化为 NIFTI 格式文件。

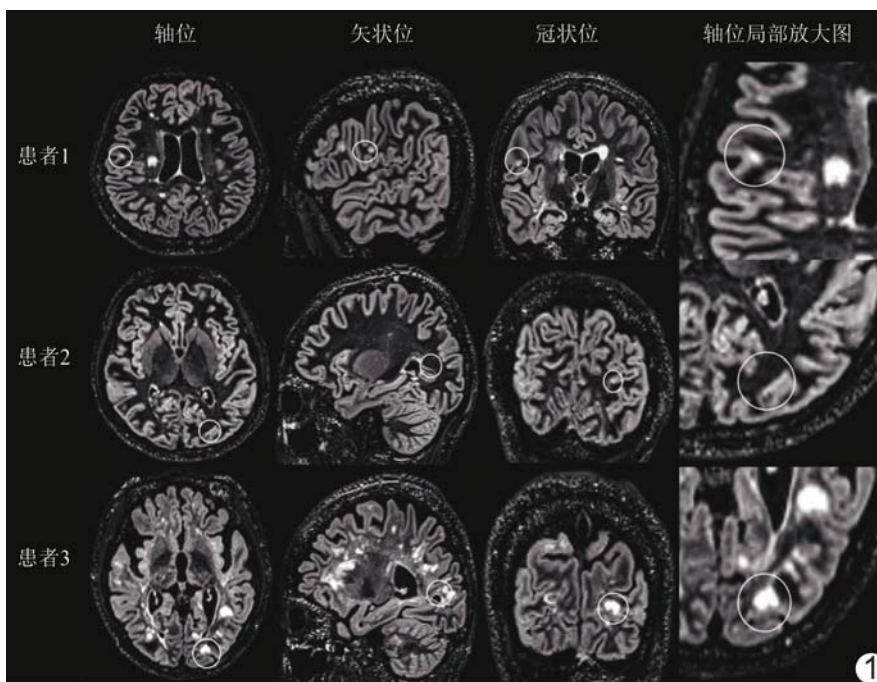


图 1 基于 3D-DIR 图像勾画 RRMS 患者皮层病灶 患者 1,女,37 岁,近皮质病灶;患者 2,女,55 岁,单纯皮质内病灶;患者 3,女,36 岁,白质-皮质混合病灶

对原始图像进行质量检测,排除运动伪影明显的图像。基于 Matlab R2016a 平台,以病灶分割软件<sup>[9]</sup>和 SPM12 软件获得 FLAIR 病灶蒙板;利用病灶填充软件<sup>[10]</sup>填充 RRMS 患者结构 T1WI 所示病灶。

1.3.3 皮层厚度 基于 CAT12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/CAT/>)软件对 3D-T1WI 进行原点定位、线性和非线性配准,分割后得到灰质、白质及颅内总体积;以仿射变换算法将原始图像配准至蒙特利尔神经研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)模板,纳入分割质量控制等级为 B+ 及以上的图像。选取 CAT12 中 ROI 板块,获取各脑区皮层厚度图,以

15 mm 半高全宽高斯核对皮层厚度图进行平滑处理。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 20.0 统计分析软件及 CAT12 软件。以  $\bar{x} \pm s$  表示符合正态分布的计量资料,组间行双样本  $t$  检验;以中位数(上下四分位数)表示不符合正态分布的计量资料,组间行 Mann-Whitney  $U$  检验;采用  $\chi^2$  检验比较组间性别差异。以年龄、性别及颅内总体积作为协变量,对皮层厚度图进行双样本  $t$  检验,并经 FWE 校正。采用 Spearman 相关性分析评估 RRMS 患者皮层厚度与皮层病灶数量、体积、DST 和 SDMT 评分的相关性。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 基本资料 RRMS 组与对照组性别( $\chi^2 = 0.154, P = 0.878$ )及年龄( $t = -1.445, P = 0.153$ )差异均无统计学意义。RRMS 组 DST( $Z = -3.279, P = 0.001$ )及 SDMT( $t = -2.380, P = 0.020$ )评分均低于对照组。

2.2 颅脑体积 RRMS 组患者灰质体积小于对照组( $P < 0.05$ )、白质体积大于对照组( $P < 0.05$ );组间颅内总体积差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

2.3 皮层病灶 41 例 RRMS 患者中,36 例(36/41, 87.80%)可见皮层病灶;共检出 186 个皮层病灶,总体积 16 880 mm<sup>3</sup>;每例患者皮层病灶中位数为 4.0(2.0, 7.0),皮层病灶体积中位数为 219.0(107.0,

表 1 RRMS 患者与健康人颅脑体积比较(cm<sup>3</sup>)

组别	灰质体积	白质体积	颅内总体积
RRMS 组( $n=41$ )	472.43±68.31	363.61±56.92	1 451.23(1 353.55,1 598.43)
对照组( $n=30$ )	507.05±51.48	295.68±39.07	1 476.51±122.03
$t/Z$ 值	-2.259	5.544	-0.338
$P$ 值	0.027	<0.001	0.736

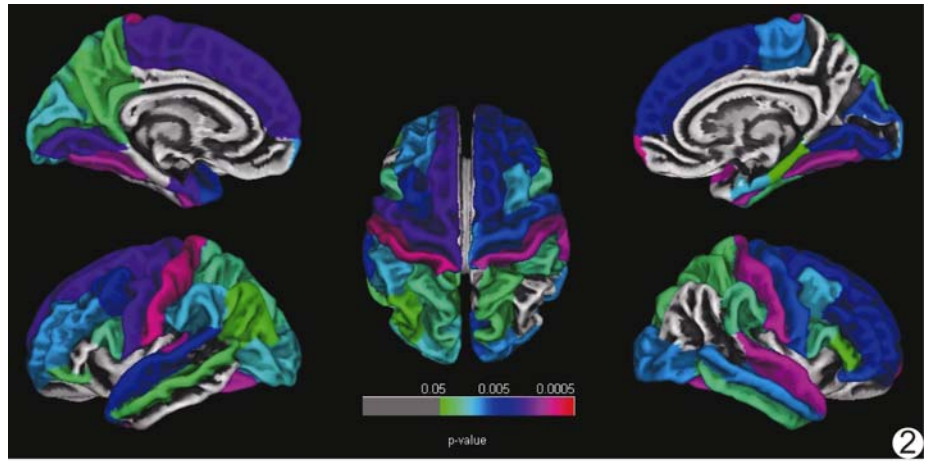


图 2 相比健康人,RRMS 患者大脑皮层萎缩分布图(FWE 校正  $P < 0.05$ )

681.0)mm<sup>3</sup>。相比对照组,RRMS 组存在广泛皮层萎缩( $P$ 均 $< 0.05$ ),主要集中于额叶和颞叶,见图 2 及表 2。

2.4 相关性分析 皮层厚度与皮层病灶数量呈负相关的脑区包括左侧岛回、右侧梭状回和颞上回、双侧嗅皮质、颞中回和额下回( $r: -0.33 \sim -0.49, P$ 均 $< 0.05$ );与皮层病灶体积呈负相关的脑区包括左侧外侧眶额、旁中央小叶、顶上小叶、额极、额中回上部和岛回、右侧中央后回、颞下回和颞上回、双侧嗅皮质、中央前回、颞极、颞中回、额中回下部、额下回和梭状回( $r: -0.33 \sim -0.49, P$ 均 $< 0.05$ );与 DST 评分呈正相关的脑区包括左侧距状旁回和右侧额下回眶部( $r = 0.33, 0.35, P$ 均 $< 0.05$ );皮层厚度与 SDMT 评分未见显著相关( $P$ 均 $> 0.05$ )。

## 3 讨论

MS 以白质脱髓鞘病变为病理标志,同时存在广泛皮层受累<sup>[7]</sup>。ERTAN 等<sup>[11]</sup>以 MR FLAIR 序列进行观察,发现 50% MS 患者皮层存在病灶。与传统的 FLAIR 序列相比,3D-DIR 可在提高 MS 病变对比度的同时实现高分辨率三维成像,并可无间隙扫描,采集各向同性数据后进行任意层面重建,能够更精确地定位病灶位置,进而提高对于皮层病灶的检出率<sup>[12]</sup>。本研究中 87.80%(36/41)RRMS 患者存在皮层病灶,与既往研究<sup>[11,13]</sup>结果相符。PARRA CORRAL 等<sup>[13]</sup>于

表 2 RRMS 患者与健康人大脑皮层厚度比较(mm)

组别	额极		额上回		额中回上部		额中回下部	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
RRMS 组(n=41)	3.06±0.23	2.99±0.19	3.03±0.15	3.03±0.17	2.76±0.12	2.80±0.17	2.68±0.13	2.67±0.12
对照组(n=30)	3.21±0.23	3.20±0.23	3.15±0.16	3.16±0.16	2.86±0.14	2.90±0.15	2.77±0.13	2.76±0.12
t 值	-2.77	-4.47	-3.62	-3.41	-3.21	-2.65	-2.74	-3.22
P 值	0.01	<0.001	0.002	0.003	0.004	0.012	0.011	0.004
组别	额下回眶部		额下回三角部		额下回后部		顶上小叶	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
RRMS 组(n=41)	3.05±0.20	3.06±0.17	NA	2.79±0.16	2.84±0.16	2.89±0.17	2.40±0.12	2.41±0.12
对照组(n=30)	3.14±0.19	3.16±0.18	NA	2.86±0.11	2.92±0.14	2.97±0.13	2.48±0.14	2.48±0.14
t 值	-2.18	-3	NA	-2	-2.41	-2.44	-2.38	-2.26
P 值	0.028	0.007	NA	0.04	0.02	0.019	0.021	0.026
组别	顶下小叶		中央前回		中央后回		旁中央小叶	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
RRMS 组(n=41)	2.63±0.13	NA	2.58±0.19	2.57±0.20	2.21±0.15	2.39±0.11	2.51±0.16	2.54±0.18
对照组(n=30)	2.70±0.12	NA	2.72±0.12	2.69±0.13	2.37±0.11	2.26±0.14	2.65±0.13	2.65±0.14
t 值	-2.03	NA	-3.58	-2.96	-4.54	4.24	-3.72	-2.82
P 值	0.038	NA	0.002	0.007	<0.001	<0.001	0.002	0.010*
组别	枕叶外侧		楔前叶		楔叶		距状旁回	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
RRMS 组(n=41)	2.28±0.14	2.22±0.19	2.56±0.12	NA	2.12±0.12	2.10±0.14	1.91±0.17	NA
对照组(n=30)	2.35±0.13	2.34±0.16	2.63±0.16	NA	2.20±0.14	2.20±0.13	2.01±0.14	NA
t 值	-2.56	-2.8	-2.19	NA	-2.56	-3.02	-2.3	NA
P 值	0.015	0.01	0.028	NA	0.015	0.007	0.024	NA
组别	颞横回		颞极		颞上回		颞中回	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
RRMS 组(n=41)	2.40±0.20	2.49±0.26	3.82±0.41	NA	2.86±0.17	2.96±0.16	3.03±0.21	3.07±0.21
对照组(n=30)	2.58±0.15	2.61±0.18	4.10±0.31	NA	2.99±0.14	3.11±0.14	3.14±0.20	3.20±0.18
t 值	-4.14	-2.21	-3.01	NA	-3.23	-4.17	-2.15	-2.82
P 值	<0.001	0.028	0.007	NA	0.004	<0.001	0.029	0.01
组别	颞下回		缘上回		梭状回		舌回	
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
RRMS 组(n=41)	NA	2.92±0.24	2.70±0.14	2.70±0.12	2.77±0.18	2.81±0.20	2.09±0.14	2.10±0.13
对照组(n=30)	NA	3.04±0.16	2.80±0.16	2.76±0.12	2.94±0.16	2.98±0.16	2.22±0.12	2.21±0.12
t 值	NA	-2.32	-2.65	-2.37	-4.04	-4.02	-3.59	-3.37
P 值	NA	0.023	0.012	0.021	<0.001	<0.001	0.002	0.003
组别	扣带回峡部		嗅皮质		海马旁回			
	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
RRMS 组(n=41)	2.42±0.21	NA	3.80±0.55	3.91±0.62	NA	NA	NA	2.61±0.27
对照组(n=30)	2.54±0.19	NA	4.26±0.41	4.30±0.47	NA	NA	NA	2.75±0.26
t 值	-2.24	NA	-3.63	-2.68	NA	NA	NA	-1.91
P 值	0.026	NA	0.002	0.012	NA	NA	NA	0.048

注:NA 代表因该脑区组间差异无统计学意义而未输出数据

38 例 RRMS 患者检出 328 个皮层病灶,总体积为 32 831 mm<sup>3</sup>; 本组 186 个皮层病灶的总体积仅为 16 880 mm<sup>3</sup>,可能本组患者年龄较小、病程较短,故皮层病灶数量及总体积较小,也可能与本研究同时于轴位、冠状位、矢状位图像中识别病灶,判断更加准确

有关。

皮层厚度指大脑软脑膜与白质皮层外之间的距离,主要与神经元密度有关,是更为直接的皮层形态学定量观察指标。本研究显示,相比健康人,RRMS 患者存在广泛皮质萎缩,主要集中于额叶和颞叶,表明

RRMS 神经退行性变的病理性过程可致不可逆神经元组织丢失,与既往研究<sup>[14]</sup>相似,但对其具体机制尚不清楚。STEENWIJK 等<sup>[15]</sup>认为皮质萎缩与白质病理改变相关;而 GEISSELER 等<sup>[16]</sup>提出局部皮质脱髓鞘为皮质组织丢失的驱动机制,有待进一步研究。

本研究相关性分析结果显示,RRMS 患者部分额叶、颞叶及岛叶皮层病灶数量与皮层厚度呈负相关;部分额叶、颞叶顶叶及岛叶的皮层病灶体积与皮层厚度呈负相关,提示皮层病灶数量和体积可能影响皮层广泛萎缩,但并非涉及所有萎缩区域,且相关度较低,即皮层病灶分布位置并不与皮层萎缩部位完全重叠,皮质脱髓鞘很少与皮质萎缩共同定位,与既往研究<sup>[13]</sup>相符。本研究并未对皮层病灶分布进行分析,但既往研究<sup>[13]</sup>结果显示皮层病灶主要分布在额叶、颞叶及顶叶,故推测皮层病灶数量及体积与皮层厚度的高相关性可能受病灶分布的影响,与分布概率呈正相关。

额叶皮层通过引导外部刺激可影响工作记忆功能<sup>[17]</sup>,临床可根据 DST 评分评估 MS 患者工作记忆是否受损。距状旁回属枕叶皮层,参与视觉联想,不断与颞叶及顶叶大脑其他结构进行交流以形成完整图像,与边缘系统关系密切;而边缘系统则影响大脑记忆功能。本研究结果显示,RRMS 患者左侧距状旁回、右侧额下回眶部皮层厚度与其 DST 评分呈正相关,提示 RRMS 患者工作记忆受损与相关功能皮层萎缩有关。

综上所述,RRMS 患者存在广泛大脑皮层萎缩,且与皮层病灶数量、体积及认知功能损害相关。但本研究样本量小,所涉及神经量表种类较少,且手动勾画皮层病灶,可能存在误差,有待后续进一步观察。

### [参考文献]

- [1] SEEWANN A, KOOI E J, ROOSENDAALS D, et al. Postmortem verification of MS cortical lesion detection with 3D DIR[J]. *Neurology*, 2012,78(5):302-308.
- [2] VURAL G, KEKLIKÖĞLU H D, TEMEL Ş, et al. Comparison of double inversion recovery and conventional magnetic resonance brain imaging in patients with multiple sclerosis and relations with disease disability[J]. *Neuroradiol J*, 2013,26(2):133-142.
- [3] SHIEE N, BAZIN P L, ZACKOWSKI K M, et al. Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis[J]. *PLoS One*, 2012,7(5):e37049.
- [4] ESHAGHI A, PRADOS F, BROWNLEE W J, et al. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis[J]. *Ann Neurol*, 2018,83(2):210-222.
- [5] REDPATH T W, SMITH F W. Technical note: Use of a double inversion recovery pulse sequence to image selectively grey or white brain matter[J]. *Br J Radiol*, 1994,67(804):1258-1263.
- [6] 任卓琼,刘亚欧,段云云,等. 磁共振三维双翻转恢复序列在早期多发性硬化中的初步应用[J]. *中国医学影像技术*, 2012,28(10):1805-1808.
- [7] THOMPSON A J, BANWELL B L, BARKHOF F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria[J]. *Lancet Neurol*, 2018,17(2):162-173.
- [8] BØ L, VEDELER C A, NYLAND H, et al. Intracortical multiple sclerosis lesions are not associated with increased lymphocyte infiltration[J]. *Mult Scler*, 2003,9(4):323-331.
- [9] SCHMIDT P, PONGRATZ V, KUSTER P, et al. Automated segmentation of changes in FLAIR-hyperintense white matter lesions in multiple sclerosis on serial magnetic resonance imaging [J]. *Neuroimage Clin*, 2019,23:101849.
- [10] VALVERDE S, OLIVER A, LLADÓ X. A white matter lesion-filling approach to improve brain tissue volume measurements[J]. *Neuroimage Clin*, 2014,6:86-92.
- [11] ERTAN G, ARICI O, ULUS S, et al. Efficiency of double inversion recovery (DIR) sequence in the evaluation of supratentorial cortical lesions in multiple sclerosis [J]. *Neuroquantology*, 2018,16(3):23-29.
- [12] 李春星,符益纲,朱明明,等. 3D-SPACE 双反转恢复序列在多发性硬化空间多发性的 MR 诊断中的价值[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2018,29(4):238-241.
- [13] PARRA CORRAL M A, GOVINDARAJAN S T, STEFANCIN P, et al. Characterization of gray-matter multiple sclerosis lesions using double inversion recovery, diffusion, contrast-enhanced, and volumetric MRI[J]. *Mult Scler Relat Disord*, 2019,31:74-81.
- [14] ROCCA M A, VALSASINA P, MEANI A, et al. Association of gray matter atrophy patterns with clinical phenotype and progression in multiple sclerosis[J]. *Neurology*, 2021,96(11):e1561-e1573.
- [15] STEENWIJK M D, DAAMS M, POUWELS P J, et al. What explains gray matter atrophy in long-standing multiple sclerosis?[J]. *Radiology*, 2014,272(3):832-842.
- [16] GEISSELER O, PFLUGSHAUPT T, BEZZOLA L, et al. The relevance of cortical lesions in patients with multiple sclerosis[J]. *BMC Neurol*, 2016,16(1):204.
- [17] MURPHY A C, BERTOLERO M A, PAPAPOPOULOS L, et al. Multimodal network dynamics underpinning working memory [J]. *Nat Commun*, 2020,11(1):3035.