

Microstructure changes of brain white and gray matter in patients with spinocerebellar ataxia type 3

HU Manshi¹, ZHAO Jing¹, CHU Jianping¹, WU Chao², HUANG Zihuan¹, QIU Hai-shan^{1*}

(1. Department of Radiology, 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

[Abstract] **Objective** To observe microstructure changes of brain white and gray matter in patients with spinocerebellar ataxia type 3 (SCA3). **Methods** Thirty-seven SCA3 patients (symptom group), 15 direct relatives of them (pre-symptom group) and 35 healthy volunteers (control group) were prospectively recruited. Brain 3D T1WI and diffusion kurtosis imaging (DKI) were collected. Structures of brain white and gray matter were compared between each 2 groups, and relative indicators of brain areas being significant different between groups were extracted to explore the correlations of brain microstructure changes with results of scale assessment and rating of ataxia (SARA). **Results** In pre-symptom group, damaged fiber bundles mainly distributed in bilateral superior, middle, inferior cerebellar peduncles and cerebral peduncles, with decreased mean kurtosis (MK), radial kurtosis (Kr), axial kurtosis (Ka) and fractional anisotropy (FA) compared with those in control group (all $P < 0.02$). In symptom group, extensive damaged fiber bundles were found in bilateral superior, middle, inferior cerebellar peduncles, cerebral peduncles, posterior limbs of the internal capsule, corpus callosum, posterior thalamic radiation (including visual radiation) and superior corona radiata, with decreased MK, Kr, Ka and FA of damaged fiber bundles compared with those in pre-symptom group and control group (all $P < 0.02$). Compared with control group, the gray matter volume (GMV) of bilateral cerebellar hemispheres (anterior and posterior lobes), pons, medulla oblongata, putamen and lenticular nuclei in symptom group was significantly reduced, while that of bilateral thalamus was significantly increased (all $P < 0.02$). Compared with that in pre-symptom group, pontine GMV significantly reduced in symptom group ($P < 0.02$). No significant difference of whole brain GMV was found between pre-symptom group and control group (all $P > 0.02$). The partial diffusion values of bilateral cerebellar superior, middle, inferior and cerebral peduncles in patients in symptom group and pre-symptom group were correlated with SARA scores (all $P < 0.05$). **Conclusion** Microstructure changes of brain white and gray matter existed in SCA3 patients, and more significant damages of white matter occurred earlier than onset of clinical symptoms.

[Keywords] spinocerebellar ataxias; gray matter; white matter; diffusion magnetic resonance imaging

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.027

脊髓小脑共济失调3型患者脑白质及灰质微结构改变

胡曼诗¹, 赵静¹, 初建平¹, 吴超², 黄子桓¹, 丘海珊^{1*}

(1. 中山大学附属第一医院放射科, 2. 神经内科, 广东 广州 510080)

[摘要] **目的** 观察脊髓小脑共济失调3型(SCA3)患者脑白质及灰质微结构改变。**方法** 前瞻性招募37例SCA3患者(症状组)、15例SCA3患者直系亲属(症状前组)及35名健康志愿者(对照组),采集全脑3D T1WI及弥散峰度成像(DKI);对白质及灰质结构进行组间两两比较,针对存在差异脑区提取相关指标,分析脑白质及灰质结构改变与共济失调

[基金项目] 广东省基础与应用基础研究基金项目(2021A1515012279)、广州市科技计划项目(202201011244)。

[第一作者] 胡曼诗(1993—),女,广东广州人,本科,技师。研究方向:神经影像学。E-mail: humsh3@mail.sysu.edu.cn

[通信作者] 丘海珊,中山大学附属第一医院放射科,510080。E-mail: qiuhs3@mail.sysu.edu.cn

[收稿日期] 2023-06-20 **[修回日期]** 2023-08-20

等级量表(SARA)的相关性。**结果** 症状前组纤维束受损主要见于双侧小脑上、中、下脚及大脑脚等处,其平均弥散峰度(MK)、径向弥散峰度(Kr)、轴向弥散峰度(Ka)及部分各向异性(FA)均低于对照组($P < 0.02$);症状组受损纤维束广泛存在于双侧小脑上、中、下脚、大脑脚、内囊后肢、胼胝体、丘脑后辐射(包括视辐射)及上放射冠,其MK、Kr、Ka及FA均低于症状前组及对照组($P < 0.02$)。相比对照组,症状组双侧小脑半球(前叶、后叶)、脑桥、延髓、双侧壳核及豆状核灰质体积(GMV)显著减少、双侧丘脑GMV显著增加($P < 0.02$);相比症状前组,症状组脑桥GMV显著减低($P < 0.02$)。症状前组与对照组全脑GMV差异均无统计学意义($P > 0.02$)。症状组及症状前组双侧小脑上、中、下脚及大脑脚部分弥散值与患者SARA评分相关($P < 0.05$)。**结论** SCA3患者脑白质及灰质微结构发生改变,且白质受损更显著并早于临床出现症状。

[关键词] 脊髓小脑共济失调;灰质;白质;弥散磁共振成像

[中图分类号] R744.7; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2023)10-1566-05

脊髓小脑共济失调3型(spino-cerebellar ataxia type 3, SCA3)是进行性加重的罕见常染色体显性遗传神经系统退行性疾病,以小脑变性相关进行性共济失调为核心症状^[1-2]。目前对于SCA3尚无有效治疗手段^[3],亦缺乏早期筛查手段及生物学和影像学标志物^[4]。本研究采用弥散峰度成像(diffusion kurtosis imaging, DKI)观察SCA3患者白质和灰质微结构改变。

1 资料与方法

1.1 一般资料 前瞻性收集2018年5月—2019年12月中山大学附属第一医院52例SCA3患者或其直系亲属,根据共济失调等级量表(scale for the assessment and rating of ataxia, SARA)将其分为症状组(≥ 3 分)和症状前组(< 3 分)^[5];症状组37例均为SCA3患者,男14例、女23例,年龄23~69岁、平均(40.2 ± 11.3)岁;症状前组15例均为SCA3患者直系亲属,男9例、女6例,年龄18~51岁、平均(29.1 ± 8.7)岁。纳入标准:①经分子遗传学检测证实SCA3;②年龄 ≥ 18 岁;③右利手。招募35名年龄、性别相匹配、无SCA3病史或家族史的健康志愿者作为对照组,男13名、女22名,年龄23~63岁、平均(38.5 ± 12.0)岁。排除标准:①其他精神障碍、人格障碍疾病或精神药物依赖;②无法配合检查;③图像质量差;④其他脑部器质性、代谢性疾病病史;⑤妊娠及哺乳期;⑥MR禁忌证。本研究经院伦理委员会批准(伦审[2020]507号),检查前受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用Siemens Healthineers Magnetom Verio 3.0T MR仪,12通道头线圈。嘱受试者仰卧,采集颅脑常规轴位T1、T2及液体衰减反转恢复序列MRI;之后以自旋回波-平面回波成像(spin echo-echo planar imaging, SE-EPI)序列采集DKI, TR 6 700 ms, TE 92 ms, FOV 220 mm \times 220 mm, 矩阵110 \times 110, 层厚4 mm, 层间距0, 层数34, b值为0、1 000、2 000 s/mm², 30个异向弥散敏感梯度场, 时长

7 min 58 s;再以磁化准备快速梯度回波(magnetization prepared-rapid acquisition gradient echo, MPRAGE)采集3D T1WI, TR 1 750 ms, TE 2.8 ms, FOV 260 mm \times 260 mm, 矩阵384 \times 384, 层厚0.7 mm, 层间距0, 层数256, 时长4 min 21 s。

1.3 数据预处理及分析

1.3.1 分析脑白质 采用FSL 5.0.10(<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>)对DKI数据进行涡流校正及头动校正等预处理,之后以弥散峰度系数分析(diffusion kurtosis estimator, DKE)软件(Version 2.5.1)对预处理后图像进行计算,得出平均弥散峰度(mean kurtosis, MK)、径向弥散峰度(radial kurtosis, Kr)、轴向弥散峰度(axial kurtosis, Ka)、平均弥散系数(mean diffusivity, MD)及部分各向异性(fractional anisotropy, FA)图;最后采用非线性配准方法将所有图像标准化至蒙特利尔(Montreal Neurological Institute, MNI)空间,对配准后图像(FA阈值=0.2)进行平均化及骨架化,并将图像映射投影至平均FA骨架上,得到骨架图。

1.3.2 分析脑灰质 采用SPM12解剖工具包(computational anatomy toolbox 12, CAT12)对3D T1WI进行原点调试并分割白质、灰质和脑脊液;将分割后的灰质图配准到MNI空间进行图像重采样,体素大小1 mm \times 1 mm \times 1 mm;检查同质性质量,记录颅内总体积估值(estimate total intracranial volume, eTIV),行高斯空间平滑,半高全宽为8 mm \times 8 mm \times 8 mm。

1.4 统计学分析 采用SPSS 26.0统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布且方差齐的计量资料,采用单因素方差分析及LSD事后检验或独立样本 t 检验进行多组间及2组间比较。采用 χ^2 检验比较计数资料。行Pearson相关性分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

基于 FSL 中的 Randomise 对 DKI 进行非参数检验,以年龄、性别为协变量,采用 t 检验进行比较,将检验水准定为 $\alpha = 0.02(0.05/3)$,并以无阈值聚簇增强(threshold-free cluster enhancement, TFCE)进行校正;以 JHU-ICBM-DTI-81 模板^[6]定位最终结果,提取组间存在差异脑区相关指标。

采用 SPM12 建立非参数检验模型分析灰质图像,以 eTIV、年龄和性别为协变量,比较各组脑灰质体积(gray matter volume, GMV);将检验水准设为 $P < 0.02$,行体素水平 FWE 校正,使每个激活簇(Cluster)包含不少于 10 个体素;最后以 XJVIEW96 软件观察并记录组间存在差异的脑区。

2 结果

2.1 一般资料 3 组受试者年龄存在差异($F = 5.44, P < 0.01$),症状前组与症状组及对照组年龄差异均有统计学意义(P 均 < 0.01);3 组受试者性别差异无统计学意义($\chi^2 = 2.59, P = 0.27$)。

2.2 白质改变 相比对照组,症状前组受损纤维束 MK、Kr、Ka 及 FA 降低(P 均 < 0.02),而 MD 无明显差异($P > 0.02$);DKI 参数中, MK 改变最为突出($P < 0.02$),主要见于双侧小脑上、中、下脚及大脑脚等处。见图 1A。相比症状前组,症状组受损纤维束主要分布于双侧小脑上、中、下脚、大脑脚、内囊后肢、胼胝体、丘脑后辐射(包括视辐射)及上放射冠,以右侧为著;其受损纤维束的 MK、Kr、Ka 及 FA 均低于症状前组(P 均 < 0.02),而 MD 与症状前组无明显差异($P > 0.02$)。DKI 参数中,以 Kr 检出纤维束异常体素数目更多($P < 0.02$)。见图 1B。相比对照组,症状组出现广泛纤维束受损,包括幕上及幕下纤维束;其受损纤维束的 MK、Kr、Ka 及 FA 均低于对照组(P 均 < 0.02)而 MD 与对照组无明显差异($P > 0.02$);DKI 参数中, Kr 检出纤维束异常体素数目较多($P < 0.02$)。见图 1C。

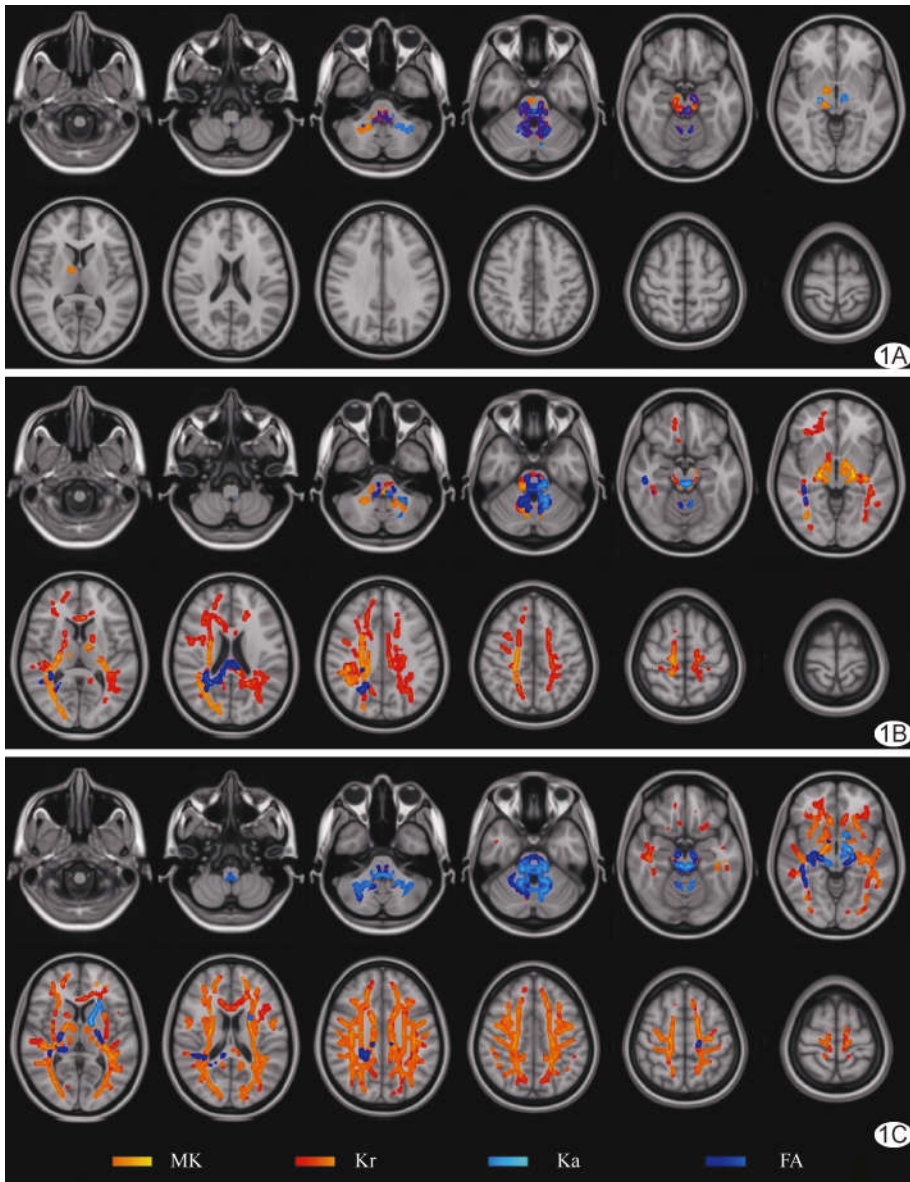


图 1 SCA3 患者及其直系亲属与健康人全脑白质受损分布图 白质纤维损害主要见于幕下结构,随疾病进展,白质纤维广泛受损 A. 症状前组 vs. 对照组; B. 症状组 vs. 症状前组; C. 症状组 vs. 对照组

2.3 灰质改变 相比对照组,症状组双侧小脑半球(前叶、后叶)、脑桥、延髓、双侧壳核及豆状核 GMV 显著减少,而双侧丘脑 GMV 显著增加(P 均 < 0.02);相比症状前组,症状组脑桥 GMV 显著减低($P < 0.02$)。症状前组与对照组全脑 GMV 差异均无统计学意义(P 均 > 0.02)。见图 2。

2.4 相关性分析 症状组、症状前组双侧小脑上、中、下脚及大脑脚部分弥散值与患者 SARA 评分相关(P 均 < 0.05)。症状组小脑中脚 FA 的 $|r|$ 最高,为 -0.61 ;症状前组小脑下脚 FA 的 $|r|$ 最高,为 -0.74 。见表 1。

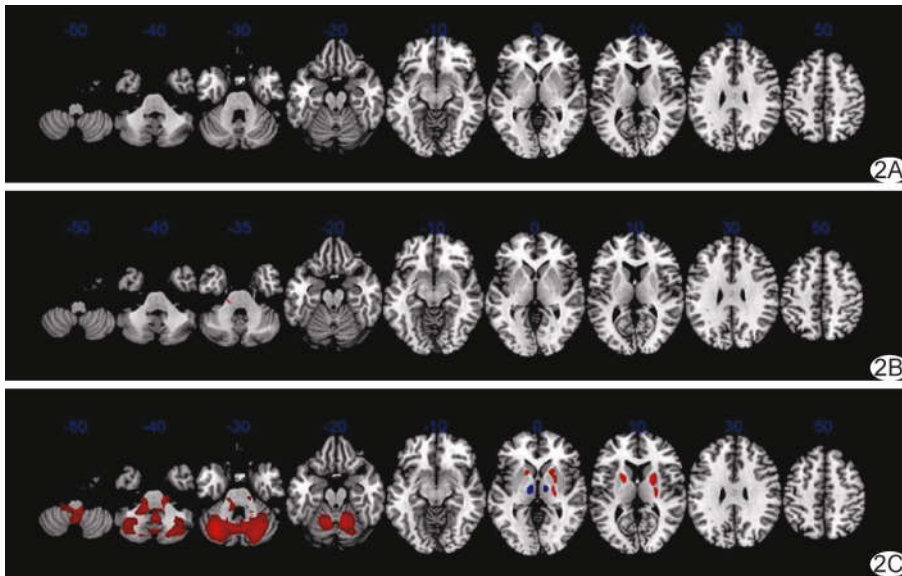


图 2 SCA3 患者、SCA3 患者直系亲属及健康人全脑灰质受损分布图 A. 症状前组 vs. 对照组; B. 症状组 vs. 症状前组; C. 症状组 vs. 对照组 (红色区域 GMV 显著减少, 蓝色区域 GMV 显著增加)

表 1 SCA3 患者及其直系亲属脑弥散值与 SARA 评分的相关性分析

| 脑区 | 参数 | 症状组 | | 症状前组 | |
|------|----|-------|-------|-------|-------|
| | | r 值 | P 值 | r 值 | P 值 |
| 小脑上脚 | MK | - | - | - | - |
| | Kr | - | - | - | - |
| | Ka | - | - | -0.70 | <0.01 |
| | MD | - | - | 0.69 | <0.01 |
| | FA | -0.57 | <0.01 | -0.66 | <0.01 |
| 小脑中脚 | MK | -0.40 | 0.02 | - | - |
| | Kr | -0.50 | <0.01 | - | - |
| | Ka | - | - | -0.58 | 0.02 |
| | MD | 0.58 | <0.01 | - | - |
| | FA | -0.61 | <0.01 | - | - |
| 小脑下脚 | MK | -0.41 | 0.01 | - | - |
| | Kr | -0.53 | <0.01 | - | - |
| | Ka | - | - | -0.72 | <0.01 |
| | MD | 0.46 | <0.01 | 0.73 | <0.01 |
| | FA | -0.44 | <0.01 | -0.74 | <0.01 |
| 大脑脚 | MK | - | - | - | - |
| | Kr | -0.38 | 0.02 | - | - |
| | Ka | 0.38 | 0.02 | - | - |
| | MD | - | - | 0.69 | <0.01 |
| | FA | -0.41 | 0.01 | -0.59 | 0.02 |

注: -: 无明显相关性

3 讨论

本研究结果显示, SCA3 患者脑白质纤维束结构早于临床症状出现既已发生改变, 主要集中于幕下结构, 随疾病进展而蔓延至幕上结构。REZENDE 等^[7]的弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)观察

结果显示, 相比对照组, 症状前组纤维束损害主要见于双侧小脑上、中、下脚等小脑传入和传出纤维。本研究亦发现症状前组双侧小脑传入、传出纤维受损, 而 DKI 参数、尤其 Ka 对检出受损纤维束较为敏感; 而对于症状组, DKI 参数、特别是 Kr 可显示广泛纤维束受累。由此推论, SCA3 患者白质纤维束受损首先表现为轴突损害及神经纤维束密度降低, 之后随病程进展而表现为髓鞘受损。本研究所见症状前组纤维束损害较 REZENDE 等^[7]的研究更为广泛, 可能与 DKI 较 DTI 更能反映复杂微环境下脑内结构改变有关。

本研究症状前组与对照组全脑 GMV 未见明显差异, 而症状组双侧小脑半球(前叶、后叶)、脑桥、延髓、双侧壳核及豆状核 GMV 均萎缩, 双侧丘脑 GMV 代偿性增加, 所见幕下灰质结构改变与既往研究^[7-9]结果相似; 但也有部分学者^[10-12]认为 SCA3 患者大脑皮层存在显著萎缩, 或与 SCA3 存在多样性症状、人种差异及分析方式不同等有关。本研究未发现症状组及症状前组患者灰质结构与 SARA 评分相关, 提示灰质结构改变并不能反映 SCA3 严重程度, 故不应作为评估疾病进展的影像学指标, 与既往部分研究^[13-14]结果相左, 可能与纳入患者病程较短、病情较轻, 尚未显现出灰质结构改变共济失调症状的相关性有关。

综上, 无明显症状的 SCA3 患者直系亲属可见双侧白质纤维束受累, 主要见于小脑传入和传出纤维, 尤其小脑下脚处, 灰质结构尚未出现显著异常; 而在 SCA3 患者, 受累纤维束逐渐扩展至全脑, 并出现灰质结构受累。

本研究的主要局限性: ①为横断面观察, 缺乏随

访;②症状前组年龄小于对照组,可能影响结果;③仅分析形态学变化,而未涉及脑功能数据。

综上,SCA3 患者脑白质及灰质微结构均已发生改变,白质受损更显著且早于临床症状。

[参考文献]

- [1] 张帆,史长河,许予明,等. 脊髓小脑共济失调 3 型发病机制研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2017, 20(6):124-127, 130.
- [2] DIALLO A, JACOBI H, TEZENAS du MONTCEL S, et al. Natural history of most common spinocerebellar ataxia: A systematic review and meta-analysis[J]. J Neurol, 2021, 268(8): 2749-2756.
- [3] KLOCKGETHER T, MARIOTTI C, PAULSON H L. Spinocerebellar ataxia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1):24.
- [4] BROOKER S M, EDAMAKANTI C R, AKASHA S M, et al. Spinocerebellar ataxia clinical trials: Opportunities and challenges[J]. Ann Clin Transl Neurol, 2021, 8(7):1543-1556.
- [5] MAAS R P, van GAALEN J, KLOCKGETHER T, et al. The preclinical stage of spinocerebellar ataxias[J]. Neurology, 2015, 85(1):96-103.
- [6] HUA K, ZHANG J, WAKANA S, et al. Tract probability maps in stereotaxic spaces: Analyses of white matter anatomy and tract-specific quantification [J]. Neuroimage, 2008, 39 (1): 336-347.
- [7] REZENDE T J R, de PAIVA J L R, MARTINEZ A R M, et al. Structural signature of SCA3: From presymptomatic to late disease stages[J]. Ann Neurol, 2018, 84(3):401-408.
- [8] ARRUDA W O, MEIRA A T, ONO S E, et al. Volumetric MRI changes in spinocerebellar ataxia (SCA3 and SCA10) patients[J]. Cerebellum, 2020, 19(4):536-543.
- [9] FABER J, SCHAPRIAN T, BERKAN K, et al. Regional brain and spinal cord volume loss in spinocerebellar ataxia type 3 [J]. Mov Disord, 2021, 36(10):2273-2281.
- [10] DUARTE J V, FAUSTINO R, LOBO M, et al. Parametric fMRI of paced motor responses uncovers novel whole-brain imaging biomarkers in spinocerebellar ataxia type 3 [J]. Hum Brain Mapp, 2016, 37(10):3656-3668.
- [11] DABREU A, FRANÇA M C Jr, YASUDA C L, et al. Neocortical atrophy in Machado-Joseph disease: A longitudinal neuroimaging study[J]. J Neuroimaging, 2012, 22(3):285-291.
- [12] BRAGA-NETO P, DUTRA L A, PEDROSO J L, et al. Cognitive deficits in Machado-Joseph disease correlate with hypoperfusion of visual system areas[J]. Cerebellum, 2012, 11 (4):1037-1044.
- [13] EICHLER L, BELLENBERG B, HAHN H K, et al. Quantitative assessment of brain stem and cerebellar atrophy in spinocerebellar ataxia types 3 and 6: Impact on clinical status[J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32(5):890-897.
- [14] WAN N, CHEN Z, WAN L, et al. MR imaging of SCA3/MJD[J]. Front Neurosci, 2020, 14:749.