

# 复发-缓解型多发性硬化患者丘脑扩散张量成像研究

段云云 李坤成 刘亚欧 任卓琼 黄靖 叶静 董会卿 陈海

**【摘要】 目的** 通过扩散张量成像研究复发-缓解型多发性硬化患者常规 MRI 表现正常的丘脑扩散参数异常,以及与临床残疾程度和认知损害间的相关性。**方法** 24 例复发-缓解型多发性硬化患者和与之性别、年龄相匹配的健康志愿者分别接受常规 MRI 和扩散张量成像检查,利用感兴趣区法测量影像正常的丘脑扩散参数,比较两组受试者丘脑平均扩散率和部分各向异性间的差异性,并评价患者丘脑扩散参数与临床相关评分及病灶体积之间的相关关系。**结果** 复发-缓解型多发性硬化组患者丘脑平均扩散率 $[(85.34 \pm 14.68) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$  低于正常对照组 $[(98.42 \pm 13.10) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$ , 组间差异具有统计学意义( $t = -3.257, P = 0.002$ ); 丘脑部分各向异性 $(0.40 \pm 0.04)$  高于正常对照组 $(0.36 \pm 0.05)$ , 差异亦有统计学意义( $t = 3.163, P = 0.003$ )。复发-缓解型多发性硬化组患者丘脑平均扩散率与同步听觉连续加法测验评分呈显著正相关( $r = 0.711, P = 0.000$ )。**结论** 对常规 MRI 表现正常的复发-缓解型多发性硬化患者,扩散张量成像可以发现丘脑异常。而且丘脑扩散异常与患者认知损害存在相关性,提示扩散张量成像作为评价临床功能的重要指标,具有很好的应用前景。

**【关键词】** 多发性硬化, 复发缓解性; 磁共振成像, 弥散; 丘脑

DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2012.02.010

## Diffusion tensor imaging of thalamus in relapsing-remitting multiple sclerosis patients

DUAN Yun-yun<sup>1</sup>, LI Kun-cheng<sup>1</sup>, LIU Ya-ou<sup>1</sup>, REN Zhuo-qiong<sup>1</sup>, HUANG Jing<sup>1</sup>, YE Jing<sup>2</sup>, DONG Hui-qing<sup>2</sup>, CHEN Hai<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Radiology, <sup>2</sup>Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: LI Kun-cheng (Email: likuncheng1955@yahoo.com.cn)

**【Abstract】 Objective** To investigate the presence of damage to the normal-appearing thalamus in relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) and the relationship of diffusion tensor imaging (DTI) with the degree of disability of patients with RRMS. **Methods** Conventional MRI and DTI were acquired in 24 patients with relapsing-remitting MS and 24 age- and sex-matched healthy volunteers. DTI parameters including fractional anisotropy (FA) and mean diffusivity (MD) were measured in normal-appearing thalamus by application areas of interest method. Group differences in MD and FA were examined and correlations between DTI parameters and clinical score of patients or lesion volume were investigated. **Results** Patients with RRMS had lower thalamic MD  $[(85.34 \pm 14.68) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}]$  than volunteers  $[(98.42 \pm 13.10) \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}, t = -3.257, P = 0.002]$ , and higher FA  $(0.40 \pm 0.04)$  than volunteers  $(0.36 \pm 0.05, t = 3.163, P = 0.003)$ . In patients with RRMS, MD values correlated with the Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) scores ( $r = 0.711, P = 0.000$ ). **Conclusion** DTI was sensitive to detect abnormalities in normal-appearing thalamus of patients with RRMS. The association between thalamic DTI indexes and functional impairment suggests DTI is a promising marker of the RRMS for future studies.

**【Key words】** Multiple sclerosis, relapsing - remitting; Diffusion magnetic resonance imaging; Thalamus

**Fund Project:** State Key Program of National Natural Science of China (No. 30930029); Program of National Natural Science Fund for Young Scientist (No. 81101038); Beijing Municipal Health Bureau Youth Fund (No. QN2010-01)

基金项目:国家重点自然科学基金资助项目(项目编号:30930029);  
国家自然科学基金青年科学基金资助项目(项目编号:81101038);北京  
市卫生局青年科学研究资助项目(项目编号:QN2010-01)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院放射科(段云云、李  
坤成、刘亚欧、任卓琼、黄靖),神经内科(叶静、董会卿、陈海)

通讯作者:李坤成(Email:likuncheng1955@yahoo.com.cn)

多发性硬化(MS)为临床常见的脱髓鞘疾病,好发于中青年人群。传统观点认为,多发性硬化为白质病变,然而近年的相关文献报道均表明多发性硬化可累及大脑灰质,而且灰质损害甚至比白质病灶更能够反映患者残疾程度及认知损害程度<sup>[1]</sup>。扩散张量成像(DTI)是观察脑组织微观结构的一种影像学检查方法,可为其异常改变提供重要信息,目前已广泛用于中枢神经系统各种疾病的诊断性研究<sup>[2]</sup>。有研究显示,多发性硬化患者存在全脑扩散异常<sup>[3]</sup>,包括白质病灶和表现正常的脑白质<sup>[4]</sup>,但关于大脑灰质局部区域扩散张量成像的研究鲜见报道。此外,丘脑为深部灰质的重要核团,其与运动、感觉和认知功能关系密切,多发性硬化患者丘脑是否存在扩散异常尚存争议,其影像学异常改变与临床表现间的关系亦不十分清楚。鉴于此,笔者针对丘脑进行扩散张量成像研究,以明确多发性硬化患者丘脑是否伴有扩散异常,以及丘脑扩散异常与临床残疾程度及认知损害是否存在相关性。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入与排除标准 (1)复发-缓解型多发性硬化(RRMS)的诊断基于2005年修订的McDonald标准<sup>[5]</sup>:脱髓鞘症状发作具备空间多发和时间多发的客观证据。(2)入组患者年龄为15~65岁。(3)常规MRI显示脑组织存在符合多发性硬化的诊断病灶,但丘脑无可见病灶。(4)排除其他颅内病变。(5)排除在检查过程中由于头位移动等原因造成的图像质量欠佳。(6)所有受试者均对本研究内容知情,并签署知情同意书。

2. 一般资料 (1)复发-缓解型多发性硬化组(RRMS组):选择2009年10月-2011年4月在首都医科大学宣武医院神经内科门诊就诊或住院治疗、且诊断明确的复发-缓解型多发性硬化患者24例,男性7例,女性17例;年龄15~49岁,平均(33.50±9.32)岁;病程6个月至10年,平均(3.10±2.37)年;扩展残疾状态量表(EDSS)评分1.00~6.50,平均评分3.29±1.35;同步听觉连续加法测验(PASAT)评分26~54,平均评分37.45±6.34。首次发作时即出现肢体症状者15例、视力改变6例、行走不稳4例、头晕4例、癫痫发作1例。(2)正常对照组:选择与RRMS组患者性别、年龄相匹配的健康志愿者为对照,共24例,男性7例,女性17例;年龄21~50岁,平

均(32.52±9.07)岁。既往均无中枢神经系统疾病病史,入组时体格检查未发现中枢神经系统症状或阳性体征,头部MRI检查无异常改变。

### 二、研究方法

1. MRI检查方法 采用德国Siemens公司生产的超导型Trio Tim 3.0T全身磁共振扫描仪(Siemens Magnetom Trio Tim),梯度场强45 mT/m,12通道相控阵头部线圈,获得常规MRI和DTI图像。(1)横断面T<sub>2</sub>WI扫描序列:重复时间5000 ms,回波时间87 ms,翻转角度120°,矩阵256×256,视野24 cm×22 cm,扫描层厚4.00 mm、无间隔,连续采集35层图像覆盖全脑。(2)横断面DTI:采用扩散敏感单次激发回波平面成像序列,重复时间11 000 ms,回波时间98 ms,矩阵128×116,扫描视野256 mm×232 mm,层厚2.00 mm,连续采集60层图像覆盖全脑,于30个方向上施加扩散梯度( $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ),其中1组图像不施加扩散梯度。

2. 后处理分析方法 RRMS组和正常对照组受试者的DTI数据均传输至后处理工作站(Leonardo, Siemens)进行分析,应用扩散张量测量软件(Offline Tensor Calculation)定量测量平均扩散率(MD)和部分各向异性(FA)。以丘脑作为兴趣区(ROI),在两个显示丘脑最大的层面上,手动划出12个体素的兴趣区,分别测量并记录MD值和FA值(图1),计算每例患者丘脑MD和FA值的平均值。利用MRIcro软件测量T<sub>2</sub>WI序列的可见病灶体积。

3. 统计分析方法 所得数据采用社会科学统计软件(SPSS 11.5)进行统计分析,首先对所要分析的各项数据进行K-S正态性检验。为了减少观察者对测量数据的主观影响,RRMS组和正常对照组分别任意选择5例受试者,由两名放射科医师分别进行测量,用SPSS 11.5进行Kappa一致性检验。所得RRMS组和对照组受试者丘脑平均MD值和FA值分别行两独立样本的 $t$ 检验;采用Pearson相关分析评价多发性硬化患者MD值和FA值与临床EDSS评分、PASAT评分及病灶体积间的相关性。以 $P \leq 0.05$ 为差异具有统计学意义。

## 结 果

### 一、丘脑MD值和FA值变化

正态性检验显示各项数据均服从正态分布。对两名放射科医师测量的丘脑MD和FA值分别进行Kappa一致性检验,所得Kappa系数为0.83和

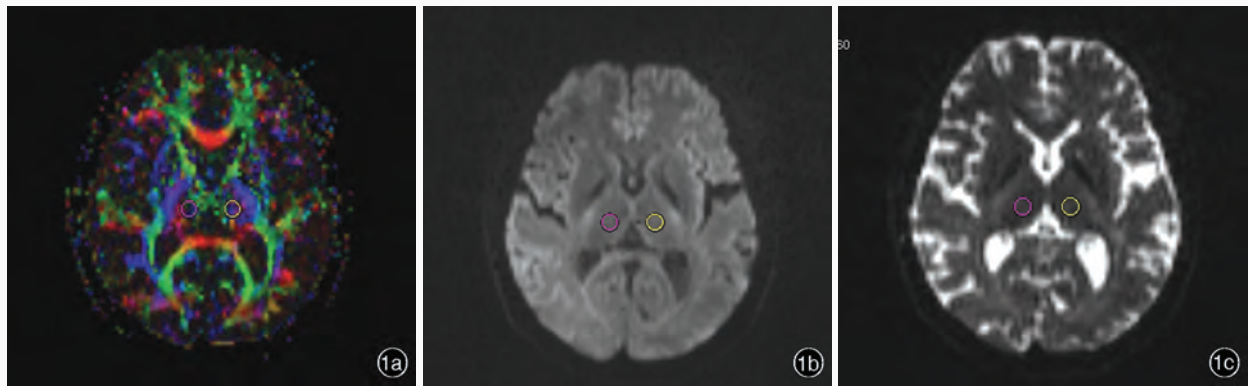


图1 患者女性,39岁。复发-缓解型多发性硬化病程3年。丘脑兴趣区扩散张量成像测量获得左右侧丘脑MD值,分别为  $89.70 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  和  $88.80 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ ,FA 值为 0.36 和 0.39 1a FA 图 1b MD 图 1c b=0 图

Figure 1 DTI metrics of thalamic regions of interest placed in the axial plane of a MS patient. MD values of left and right thalamus were  $89.70 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$  and  $88.80 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ , respectively. FA values of left and right thalamus were 0.36 and 0.39, respectively. FA maps (Panel 1a). MD maps (Panel 1b). b=0 maps (Panel 1c)

表1 RRMS组与正常对照组受试者临床特征及扩散参数的比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1. Clinical findings and diffusion parameters from RRMS patients and normal controls and comparison between the two groups ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	EDSS评分	PASAT评分	病灶体积( $\text{mm}^3$ )	MD值( $\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ )	FA值
对照组	24	32.52 ± 9.07	—	—	—	98.42 ± 13.10	0.36 ± 0.05
RRMS组	24	33.50 ± 9.32	3.29 ± 1.35	37.45 ± 6.34	10993.9 ± 9197.8	85.34 ± 14.68	0.40 ± 0.04
t值		0.503	—	—	—	-3.257	3.163
P值		0.970	—	—	—	0.002	0.003

0.87 [ $K = (P_0 - P_e) / (1 - P_e)$ ], 表明两组一致性检验结果良好。RRMS组患者丘脑平均MD值低于正常对照组,且差异具有统计学意义( $P = 0.002$ );丘脑平均FA值高于正常对照组,差异亦有统计学意义( $P = 0.003$ ,表1)。

## 二、丘脑扩散张量成像变化与临床评分之间的关系

相关分析结果显示,RRMS组患者丘脑MD值与其PASAT评分之间呈显著正相关关系( $r = 0.711, P = 0.000$ ),而FA值则与PASAT评分不相关( $r = 0.220, P = 0.325$ )。RRMS组患者丘脑平均MD值与其病程( $r = 0.094, P = 0.678$ )、EDSS评分( $r = 0.304, P = 0.225$ )和病灶体积( $r = 0.086, P = 0.695$ )均无相关性;患者丘脑平均FA值与其病程( $r = 0.109, P = 0.669$ )、EDSS评分( $r = 0.134, P = 0.552$ )和病灶体积( $r = 0.048, P = 0.827$ )亦无相关性。

## 讨 论

病理学和影像学研究业已证实,多发性硬化患者存在广泛性脑损害,而灰质损害对患者临床残疾程度及认知功能的影响逐渐得到重视。我们采用

扩散张量成像观察复发-缓解型多发性硬化患者丘脑结构变化,主要发现:(1)复发-缓解型多发性硬化患者丘脑扩散张量成像参数呈异常改变。(2)丘脑MD值升高与患者认知功能评分存在相关关系。

扩散张量成像是反映组织内水分子随机运动的一种成像方法,可以提供纤维束方向及组织微观完整性的重要信息,其主要参数为MD值和FA值,MD值代表水分子的平均扩散幅度,反映细胞大小及完整性;FA值则代表水分子运动方向的一致性,反映白质纤维束内部的细胞排列及结构完整性。既往有关多发性硬化的扩散张量成像研究得出的较一致的结论是:复发-缓解型多发性硬化患者病灶及表现正常脑白质的平均MD值高于正常对照组,而FA值低于正常对照组<sup>[4]</sup>;对多发性硬化患者全脑灰质直方图分析亦发现,多发性硬化患者灰质平均MD值升高、FA值降低<sup>[6]</sup>,提示神经轴索变性损伤可导致脑细胞外间隙增大、扩散速度加快。而丘脑MD和FA值变化则存在较大争议,我们对本组复发-缓解型多发性硬化患者丘脑的研究显示:常规MRI无异常变化,而扩散张量成像MD值降低、FA值增高,这一结果与上述多发性硬化全脑灰质直方图测



量结果相反,但与 Ciccarella 等<sup>[7]</sup>采用兴趣区法测量的结果相一致。Tovar-Moll 等<sup>[8]</sup>发现,复发-缓解型多发性硬化患者丘脑 MD 值和 FA 值同时增高,与我们的研究结果不尽一致;但也有文献报道丘脑并不存在扩散异常<sup>[9-10]</sup>。有学者应用扩散张量成像进行纤维束成像,显示多发性硬化患者丘脑内部纤维连接高于正常对照者<sup>[11]</sup>;静息态功能 MRI 研究显示,复发-缓解型多发性硬化患者两侧丘脑呈现代偿性功能活动(脑低频振荡)增加<sup>[12]</sup>。上述结果均提示:丘脑可能存在纤维束反应性结构重塑,本研究结果也支持这一观点。与此同时,亦有 MRI 研究显示复发-缓解型多发性硬化患者存在丘脑异常改变,其中磁化传递成像丘脑磁化传递率呈下降趋势<sup>[13]</sup>;磁共振波谱分析提示,复发-缓解型多发性硬化患者丘脑 N-乙酰天门冬氨酸(NAA)代谢水平降低<sup>[14]</sup>;体素形态学研究表明,复发-缓解型多发性硬化患者两侧丘脑结构萎缩<sup>[15]</sup>。上述这些异常影像学表现提示神经组织完整性破坏,符合组织病理学上丘脑神经元变性或轴索损伤机制。由于丘脑结构复杂,同时存在多个投射纤维通路,因此丘脑扩散异常的病理生理学机制也比较复杂,结合本组病例观察结果和既往研究结果,可以推测复发-缓解型多发性硬化患者同时存在丘脑神经元变性和反应性神经重塑,但还有待进一步病理学研究的验证。

PASAT 评分为一认知功能评价方法,主要用于评价听觉信息处理速度、灵活性及计算能力。对本组病例的观察表明,复发-缓解型多发性硬化患者丘脑 MD 值的改变与该项神经功能评分具有显著相关性,证明丘脑扩散张量成像可以评价或预测多发性硬化患者的认知损害程度,为临床提供具有重要参考价值的信息。

多发性硬化患者丘脑扩散参数与病程不相关,说明其微观结构的异常主要与神经功能损伤的严重性有关。由于多发性硬化患者的临床表现呈多样化,而 EDSS 评分并不能详细的评价认知损害,以及疼痛、乏力等临床表现,因此多发性硬化患者丘脑扩散参数与其 EDSS 评分、病灶体积无相关性的结果也是合理的,提示临床评分尚需进一步细化。

总之,通过扩散张量成像检测复发-缓解型多发性硬化患者丘脑异常,具有较高的敏感性。丘脑的扩散功能异常与患者认知损害具有一定相关性,提示扩散张量成像作为评价临床功能的重要指标,有着很好的应用前景。

## 参 考 文 献

- [1] Geurts JJ, Barkhof F. Grey matter pathology in multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 2008, 7:841-851.
- [2] Gao F, Wang LN, Jiang TZ, et al. A diffusion tensor imaging study of white matter lesion in amnesic mild cognitive impairment. *Zhongguo Xian Dai Shen Jing Ji Bing Za Zhi*, 2010, 10:235-239. [高峰, 王鲁宁, 蒋田仔, 等. 轻度认知损害脑白质病变的扩散张量成像研究. *中国现代神经疾病杂志*, 2010, 10:235-239.]
- [3] Yu CS, Li KC, Lin FC, et al. Diffusion tensor imaging histogram analysis of the whole brain in relapsing remitting multiple sclerosis. *Lin Chuang Fang She Xue Za Zhi*, 2006, 25: 11-14. [于春水, 李坤成, 林富春, 等. 复发好转型多发性硬化的全脑 DTI 直方图分析. *临床放射学杂志*, 2006, 25:11-14.]
- [4] Duan YY, Li KC, Yu CS, et al. Characteristics of magnetization transfer and diffusion tensor imaging in multiple sclerosis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2006, 39:799-802. [段云云, 李坤成, 于春水, 等. 多发性硬化患者的磁化传递及弥散张量成像特点. *中华神经科杂志*, 2006, 39:799-802.]
- [5] Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*, 2005, 58:840-846.
- [6] Yu CS, Li KC, Lin FC, et al. Diffusion tensor imaging of gray matter in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2006, 39:229-232. [于春水, 李坤成, 林富春, 等. 复发缓解型多发性硬化患者脑灰质弥散张量成像研究. *中华神经科杂志*, 2006, 39:229-232.]
- [7] Ciccarella O, Werring DJ, Wheeler - Kingshott CA, et al. Investigation of MS normal-appearing brain using diffusion tensor MRI with clinical correlations. *Neurology*, 2001, 56:926-933.
- [8] Tovar - Moll F, Evangelou IE, Chiu AW, et al. Thalamic involvement and its impact on clinical disability in patients with multiple sclerosis: a diffusion tensor imaging study at 3T. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30:1380-1386.
- [9] Griffin CM, Chard DT, Ciccarella O, et al. Diffusion tensor imaging in early relapsing - remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 2001, 7:290-297.
- [10] Filippi M, Bozzali M, Comi G. Magnetization transfer and diffusion tensor MR imaging of basal ganglia from patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci*, 2001, 183:69-72.
- [11] Audoin B, Guye M, Reuter F, et al. Structure of WM bundles constituting the working memory system in early multiple sclerosis: a quantitative DTI tractography study. *Neuroimage*, 2007, 36:1324-1330.
- [12] Liu Y, Liang P, Duan Y, et al. Brain plasticity in relapsing-remitting multiple sclerosis: evidence from resting-state fMRI. *J Neurol Sci*, 2011, 304(1/2):127-131.
- [13] Khaleeli Z, Cercignani M, Audoin B, et al. Localized grey matter damage in early primary progressive multiple sclerosis contributes to disability. *Neuroimage*, 2007, 37:253-261.
- [14] Geurts JJ, Reuling IE, Vrenken H, et al. MR spectroscopic evidence for thalamic and hippocampal, but not cortical, damage in multiple sclerosis. *Magn Reson Med*, 2006, 55:478-483.
- [15] Duan YY, Li KC, Liu YO, et al. Feature of grey matter atrophy in relapsing - remitting multiple sclerosis: a voxel - based morphometry study. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2011, 44: 460-463. [段云云, 李坤成, 刘亚欧, 等. 应用体素的形态学研究复发缓解型多发性硬化患者的全脑灰质萎缩特点. *中华神经科杂志*, 2011, 44:460-463.]

(收稿日期:2012-02-20)