

路易体痴呆与帕金森病多模态功能磁共振比较研究

马文颖¹,姚 群¹,肖朝勇²,黄清玲²,石静萍^{1*}

¹南京医科大学附属脑科医院神经内科,²影像医学科,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:探讨路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)患者和帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者静息状态下脑结构及功能的改变。方法:对16例DLB患者、20例PD患者和20例正常者对照进行T1结构像、静息态功能磁共振扫描,比较3组间脑区局部一致性(regional homogeneity, ReHo)和灰质体积(grey matter volume, GMV)的差异,并将差异与蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MOCA)、简易精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)、统一的PD评分量表第三部分(unified Parkinson's disease rating scale-III, UPDRS-III)进行相关分析。结果:①与对照组比较,DLB组左侧小脑前叶、双侧距状裂、双侧尾状核 ReHo增高,左侧额中回 ReHo减低;PD组右侧颞上回、右侧缘上回 ReHo增高;与PD组比较,DLB组双侧尾状核 ReHo增高,右侧缘上回、左侧额下回 ReHo减低。②与对照组比较,DLB组双侧尾状核、右侧颞叶 GMV减少;与PD组比较,DLB组右侧尾状核、右侧颞叶 GMV减少。③DLB组双侧尾状核 ReHo值与UPDRS-III评分呈负相关。结论:DLB患者静息态下脑结构和功能发生改变,这些改变可能与疾病的病理生理机制有关。

[关键词] 路易体痴呆;帕金森病;静息态功能磁共振;局部一致性;基于体素的形态学测量

[中图分类号] R445.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2018)09-1286-06

doi: 10.7655/NYDXBNS20180922

Alterations of dementia with Lewy body and Parkinson's disease: a multimodal fMRI study

Ma Wenying¹, Yao Qun¹, Xiao Chaoyong², Huang Qingling², Shi Jingping^{1*}

¹Department of Neurology, ²Department of Radiology, the Affiliated Brain Hospital of NMU, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** To investigate brain changes of cortical gray volume and function between dementia with Lewy body (DLB) and Parkinson's disease (PD). **Methods:** A total of 16 DLB patients, 20 PD patients and 20 well-matched healthy controls were scanned with T1 structure and resting-state functional magnetic resonance imaging for regional homogeneity (ReHo) and gray matter volume (GMV) analyses. The Mini mental state examination (MMSE), Montreal cognitive assessment (MoCA) and unified Parkinson's disease rating scale-III (UPDRS-III) were performed to assess the clinical symptom, as well as its correlations with ReHo and GMV. **Results:** ① Compared with the controls, the DLB groups showed higher ReHo in left cerebellum anterior lobe, bilateral calcarine, bilateral caudate, and lower ReHo in left middle frontal gyrus, while PD patients had increased ReHo in right superior temporal gyrus, right supra marginal. Compared with the PD patients, the DLB patients had significantly increased ReHo in bilateral caudate, as well as decreased ReHo in right supra marginal, left inferior frontal gyrus. ② Compared with the controls, the DLB patients show reduced GMV in bilateral caudate, right temporal lobe; Compared with the PD patients, the DLB patients show reduced GMV in right caudate, right temporal lobe. ③ There are significantly negative correlation between ReHo and UPDRS-III scores in bilateral caudate in DLB patients. **Conclusion:** The structural and functional changes in brain of DLB patients may be related to disease's pathophysiologic mechanism.

[Key words] dementia with Lewy body; Parkinson's disease; resting state functional magnetic resonance imaging; regional homogeneity; voxel-based morphometry

[Acta Univ Med Nanjing, 2018, 38(09): 1286-1291]

路易体痴呆(dementia with Lewy body, DLB)是以波动性认知功能障碍、反复出现的视幻觉、快速

[基金项目] 南京市科技发展计划项目(201605040)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: Profshijp@163.com

动眼期睡眠行为障碍^[1]和帕金森(Parkinson's disease, PD)症状为核心临床特征的神经变性痴呆类型。由于DLB的核心症状并不一定在疾病发生发展过程中均出现,使得目前基于临床症状诊断标准

的敏感性较低。静息态功能磁共振(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)是一种非侵入性、活体影像学研究方法,可反映神经元自发性活动,Zang等^[2]提出的局部一致性(regional homogeneity, ReHo)是一种rs-fMRI数据分析方法,可反映神经元之间的同步性。Ashburner等^[3]提出的基于体素的形态学测量(voxel-based morphometry, VBM)可分析脑结构的差异。本研究使用ReHo联合VBM多模态fMRI分析方法,探讨DLB和PD患者静息状态下脑结构和功能改变的不同。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2015年5月—2017年7月就诊于南京医科大学附属脑科医院神经内科的DLB患者16例、PD患者20例,年龄与性别匹配的正常对照20例。DLB诊断符合国际DLB联盟的诊断标准^[4],PD诊断符合英国脑库原发性PD的临床诊断标准。排除标准:①临床诊断阿尔茨海默病(Alzheimer's disease, AD)、血管性痴呆;②影像学提示其他类型神经系统疾病;③严重心血管系统、呼吸系统、肝肾疾病及其他严重疾病。有2例PD患者因磁共振扫描过程中头动过大被剔除。

本研究经过南京医科大学附属脑科医院伦理委员会批准(批件号:2016-KY080),所有被试均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 数据采集

所有受试者接受蒙特利尔认知评估量表(Montreal cognitive assessment, MOCA)、简易精神状态量表(mini mental state examination, MMSE)评估。DLB和PD患者在非服药期间接受统一的PD评定量表第三部分(unified Parkinson's disease rating scale-III, UPDRS-III)、Hoehn-Yahr分期(H-Y分期)评估。

采用德国西门子3.0T MRI扫描仪,用标准头线圈完成扫描。图像采集过程中要求受试者安静闭目、仰卧、不要想任何事情,头部适当固定,以棉球塞耳减少噪音。rs-fMRI数据采用GRE-EPI序列成像,重复时间(TR)=2 000 ms,回波时间(TE)=30 ms,层数30,层厚3 mm,层间距0 mm,视野(FOV):240 mm×240 mm,矩阵64×64,翻转角90°,体素大小:3.8 mm×3.8 mm×3.0 mm,时间点:140个。高分辨T1加权3D解剖结构像扫描采用参数:重复时间(TR)=2 530 ms,回波时间(TE)=3.34 ms,翻转角7°,层数128,层厚

1.33 mm,矩阵:256×256。

1.2.2 数据处理

在Matlab2014a平台上使用rs-fMRI数据处理助手(<http://www.restfmri.net>)。处理步骤:①转换图像为NIfTI格式;②去除前10个时间点,对余下的时间点进行时间层和头动校正,剔除水平移动>2 mm和旋转移动>2°的被试;③组织分割与标准化:将所有被试T1结构配准至统一的MNI空间(montreal neurological institute space),分割出灰质、白质及脑脊液。然后使用DARTEL工具箱将分割出的图像分别平均,重建合适的灰质和白质模板。将分割出的灰质、白质应用平均后的模板再次标准化,得到更加准确的灰白质分割,提取并计算出灰质体积(grey matter volume, GMV);④去线性漂移;⑤用0.01~0.08 Hz频段滤波;⑥以肯德尔系数(Kendall's coefficient of concordance, KCC)为指标评估局部相邻团块(27 voxels)时间序列变化的同步性,将每个体素的KCC值除以全脑平均KCC值得到标准化的ReHo图;⑦采用4 mm全宽半高的高斯核进行平滑以提高信噪比。

1.3 统计学方法

使用SPSS19.0软件包。正态分布资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较使用独立样本 t 检验、多组间比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD- t 检验;非正态分布资料以中位数 M (M_{25}, M_{75})表示,两组间比较使用Mann-Whitney U 检验;分类资料使用 χ^2 检验;ReHo和灰质体积与临床数据相关性采用Pearson或Spearman's相关。 $P \leq 0.05$ 为差异有统计意义。影像学资料使用基于matlab平台的REST软件包,进行双样本 t 检验, $P < 0.01$ (AlphaSim校正)及体素>19(ReHo)、VBM>154时为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者人口学及临床资料

各组年龄、性别差异无统计学意义,DLB组与PD组病程、H-Y分期、UPDRS III评分差异无统计学意义($P > 0.05$),DLB组MMSE及MoCA得分显著低于PD组和正常组($P < 0.001$,表1)。

2.2 患者组与对照组ReHo差异脑区

与对照组相比,DLB组ReHo增高脑区为左侧小脑前叶、双侧距状裂、双侧尾状核,DLB组ReHo减低脑区为左侧额中回;PD组ReHo增高脑区为右侧颞上回、右侧缘上回。与PD组相比,DLB组ReHo增高脑区为双侧尾状核,ReHo减低脑区为右侧缘上

表1 受试者人口学及临床资料
Table 1 Demographic and clinical data of subjects

指标	DLB组(n=16)	PD组(n=18)	对照组(n=20)	检验值	P值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	74.69 ± 5.12	70.94 ± 4.95	71.00 ± 6.45	2.398 ^a	0.102
性别(例,男/女)	12/4	8/10	9/11	4.149 ^b	0.126
病程[年, $M(M_{25}, M_{75})$]	2.0 (1,4)	1.75(1,3)	—	103.000 ^c	0.332
H-Y分期[$M(M_{25}, M_{75})$]	2.5(2,3)	2(1.5,2.5)	—	100.000	0.279
MMSE(分, $\bar{x} \pm s$)	18.50 ± 4.05	28.56 ± 0.96	29.00 ± 0.97	92.734 ^a	<0.001
MoCA(分, $\bar{x} \pm s$)	13.69 ± 4.06	27.13 ± 1.03	27.88 ± 1.15	162.192 ^a	<0.001
UPDRS III(分, $\bar{x} \pm s$)	20.13 ± 5.03	20.31 ± 4.47	—	-0.111 ^d	0.912

a:方差分析的F值;b:卡方检验的 χ^2 值;c:两样本Mann-Whitney U检验的U值;d:两样本t检验的t值。

回、左侧额下回(表2,图1)。

2.3 患者组与对照组GMV差异脑区

与健康对照比较,DLB组双侧尾状核、右侧颞叶GMV减少;与PD组比较,DLB组右侧尾状核、右侧颞叶GMV减少(表3,图2)。

2.4 患者组ReHo改变与临床数据相关性分析

提取存在组间差异脑区的平均时间序列,分别与病程、H-Y分期、MMSE及UPDRS-III得分进行相关

表2 3组ReHo改变脑区比较

Table 2 Comparison of regional ReHo values among 3 groups

脑区	体素 (mm ³)	MNI坐标(mm)			t值 ^a
		X	Y	Z	
DLB组 vs. 对照组					
增高					
左侧小脑前叶	7 128	-6	-63	-9	4.50
右侧距状裂	756	15	-84	0	4.07
左侧距状裂	783	-24	-69	9	5.07
右侧尾状核	702	15	18	15	4.55
左侧尾状核	756	-15	18	9	4.00
降低					
左侧额中回	540	-39	54	-3	-4.05
PD组 vs. 对照组					
增高					
右侧颞上回	648	57	3	-3	4.13
右侧缘上回	567	66	-45	36	4.74
DLB组 vs. PD组					
增高					
右侧尾状核	1 134	15	18	6	4.74
左侧尾状核	675	-18	15	15	5.04
降低					
右侧缘上回	837	66	-42	33	-4.20
左侧额下回	702	-48	45	-6	-3.99

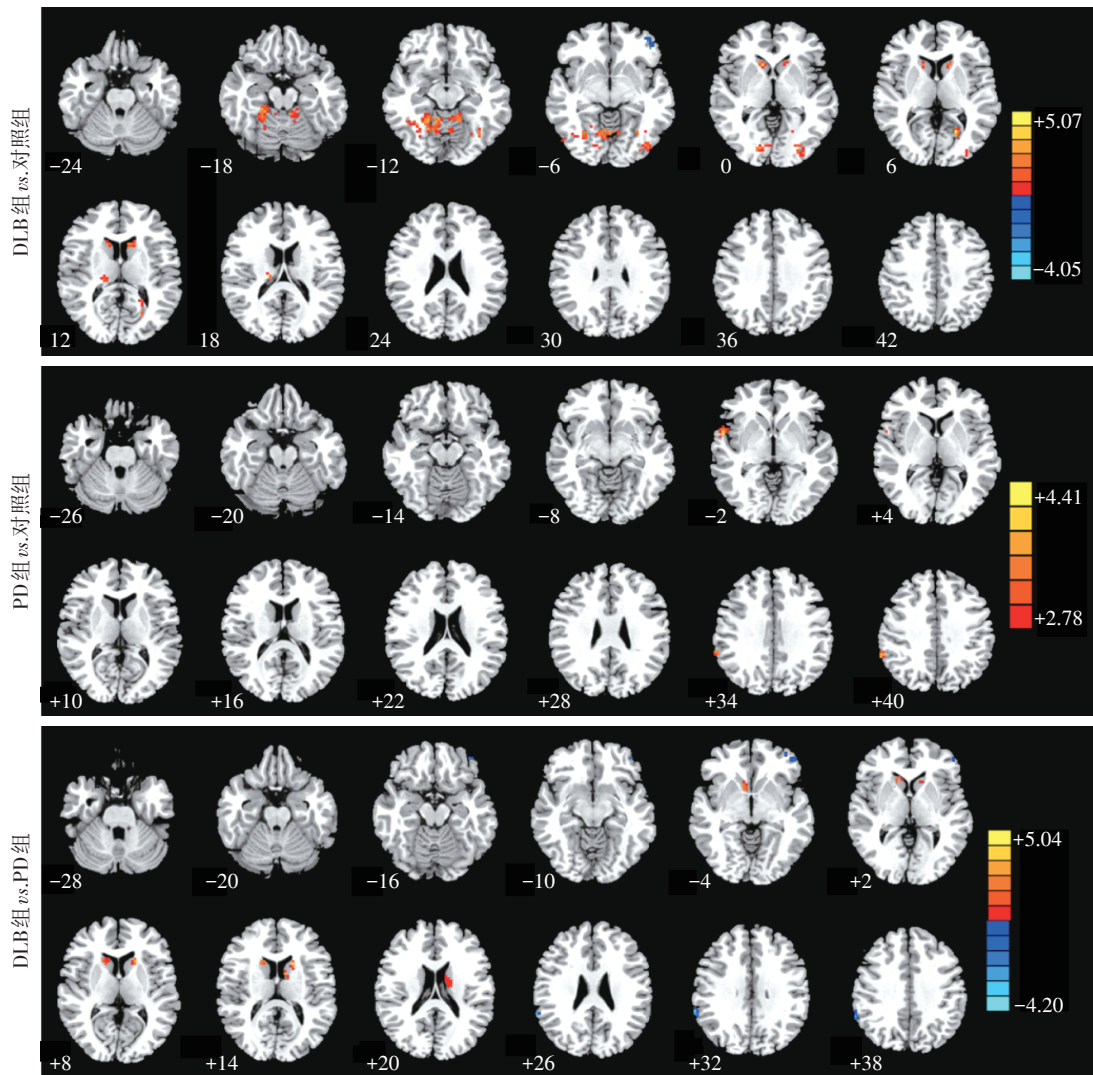
MNI坐标:蒙特利尔神经病学研究所制定的人脑三维定位系统;a:P<0.01脑区(经AlphaSim校正)。

分析,结果DLB组双侧尾状核ReHo与UPDRS-III评分呈负相关(左侧 $r=-0.606, P=0.013$;右侧 $r=-0.767, P=0.001$,图3)。

3 讨论

本研究使用ReHo联合VBM的rs-fMRI分析方法发现,DLB患者脑区结构和功能改变涉及双侧尾状核、双侧枕叶距状裂、左侧前额叶、小脑和右颞叶等多个部位。与以往正电子放射断层扫描^[5]、弥散张量成像^[6]、rs-fMRI^[7]和病理研究结果大致一致,进一步证明了DLB是由大脑多个脑区病变共同导致的。

本研究结果表明,与PD组和正常组相比,DLB组双侧尾状核ReHo增高且与UPDRS-III评分呈显著负相关,提示DLB患者尾状核功能异常与其运动障碍产生有关。尾状核是基底节的重要组成部分,接受黑质多巴胺神经元及大脑皮质的纤维投射,并发出纤维至丘脑和大脑皮层,通过运动信息动态调控激活丘脑及皮层,执行运动功能,已有多项研究证明DLB患者尾状核区存在功能改变^[5,8]。本研究中DLB患者尾状核ReHo增高,导致基底节神经环路信息传递异常,可能与DLB患者PD样症状有关。VBM分析显示,DLB组尾状核体积较PD组和正常组减少,因此推测该脑区局部一致性增高可能源于对结构萎缩的代偿。此外,小脑参与姿势维持和运动控制。小脑皮质借助小脑脚与脑干、间脑、小脑核、大脑皮质等部位形成广泛联系,对运动进行精细和粗调节。本研究DLB组左侧小脑前叶局部一致性增高,可能是皮质—纹状体、黑质—纹状体环路功能降低,而小脑—丘脑—皮层环路功能代偿作用增强所致。距状裂及其周围枕叶皮质构成视觉中枢,与视觉信息处理有关。既往研究显示,DLB患者枕叶皮质显著变薄^[9]、代谢率降低^[5]、功能连接减少^[8]。本研究发现DLB患者枕叶(双侧距状裂)Re-



红色区域代表患者组ReHo较对照组增高区域,蓝色代表减低区域。

图1 3组ReHo改变脑区

Figure 1 Location of significant ReHo changes among 3 groups

表3 患者组与对照组GMV改变脑区

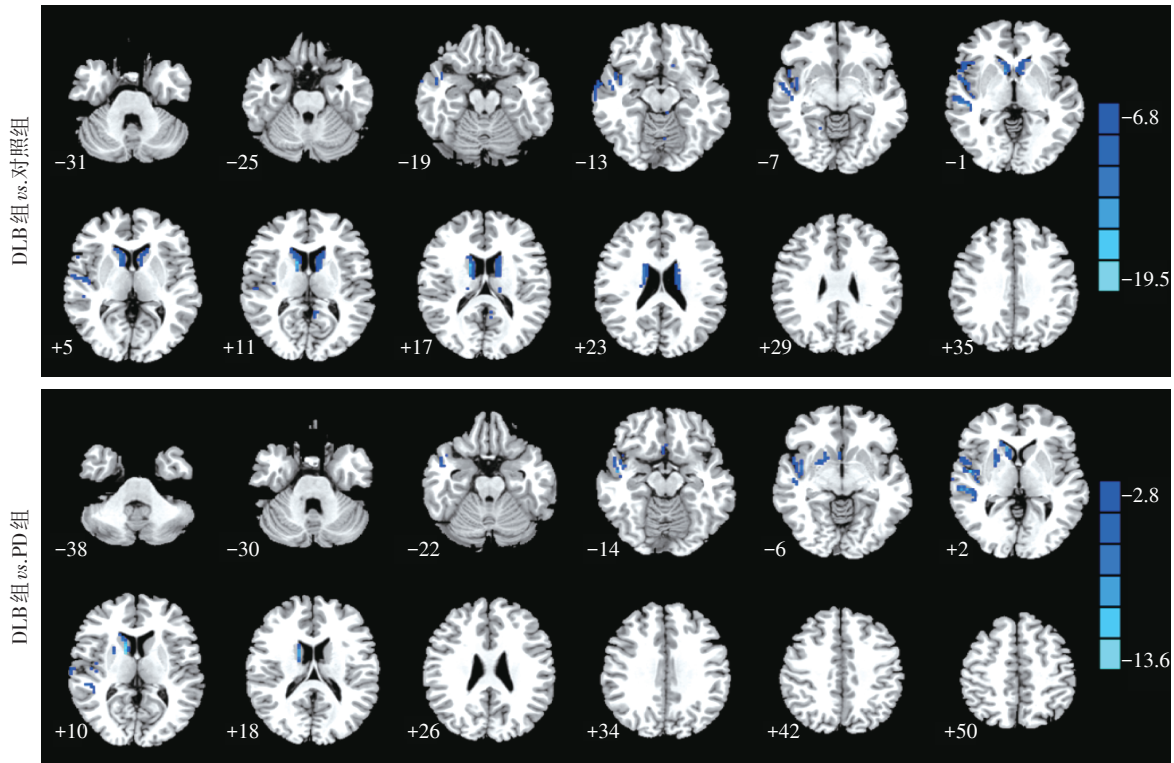
Table 3 Comparison of regional GMV between patients and controls

脑区	体素 (mm ³)	MNI坐标(mm)			t值 ^a
		X	Y	Z	
DLB组 vs. 对照组					
降低					
右侧颞叶	10 260	48	-27	0	-11.26
左侧尾状核	4 266	-9	12	3	-6.77
右侧尾状核	5 292	12	6	9	-19.48
DLB组 vs. PD组					
降低					
右侧颞叶	9 423	48	0	-18	-13.62
右侧尾状核	6 723	9	12	0	-12.46

MNI坐标:蒙特利尔神经病学研究所制定的人脑三维定位系统; a: $P < 0.01$ 脑区(经AlphaSim校正)。

Ho增高,这些结构及功能异常也许与DLB患者特征性的生动的视觉有关。

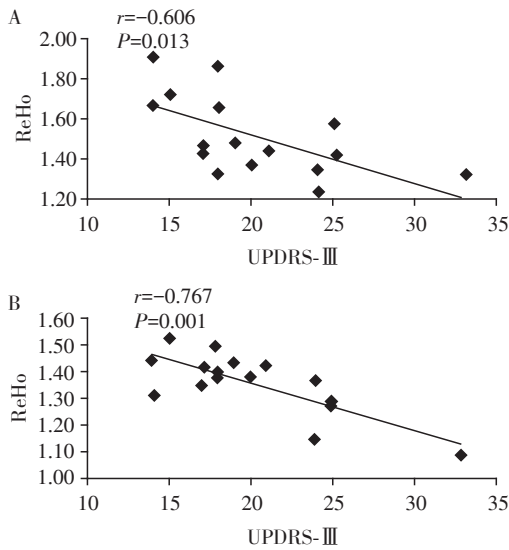
前额叶在人的注意力、思维推理、行为计划、工作记忆等高级认知功能中起重要作用。已有研究表明额叶参与认知功能下降,前额叶体积减少与注意力缺失相关,Peraza等^[10]发现额叶存在较低的功能连接,且与DLB患者波动性认知评分(严重程度和频率)显著相关。缘上回属于顶下小叶,为人的运用中枢。顶下小叶受损后执行功能下降。额叶和顶叶共同组成额顶注意网络,高度参与注意与执行功能,是路易小体出现的主要部位^[11]。一项基于静息态网络分析结果显示^[9],额-顶网络在认知波动性方面非常重要,同样Franciotti等^[11]发现,DLB患者额叶与顶叶功能连接下降伴有显著的认知功能波动。本研究中DLB患者额叶及顶叶ReHo降低,



蓝色代表灰质体积GMV减低区域。

图2 3组GMV改变脑区

Figure 2 Location of significant GMV changes among 3 groups



A: DLB组左侧尾状核ReHo与UPDRS-III评分的相关性; B: DLB组右侧尾状核ReHo与UPDRS-III评分的相关性。

图3 ReHo与UPDRS-III评分的相关分析

Figure 3 Correlations between ReHo values and UPDRS-III scores

进一步证实DLB患者的注意网络遭到破坏,这可能与波动性认知功能障碍的产生密切相关。

VBM分析显示,与PD和正常对照组比,DLB组额叶存在更显著的GMV减少,与Beyer等^[12]的研究

结果一致,这可能与同时合并AD的病理改变有关。Peraza等^[13]还发现DLB患者在双侧距状裂、舌回、楔叶、楔前叶、顶上回体积减少。研究结果间的差异可能是由不同的人口统计学特点、影像学成像参数设定、VBM分析软件等多种因素造成的。

PD组研究发现,与正常组比较,其右侧颞上回和缘上回ReHo值增加,GMV未见显著减少。Borroni等^[14]发现PD患者无明显萎缩脑区,而PD痴呆患者双侧额叶萎缩明显。本研究中PD患者GMV相对正常,提示疾病仍处在病程早期。既往研究报道PD早期以递质异常引起的功能改变为主,而结构改变比较轻微^[6],可能是PD患者对多巴胺类药物敏感的原因之一。

总之,本研究表明静息态下DLB患者和PD患者脑区ReHo和GMV改变存在差异,有助于两者间的鉴别诊断。DLB患者更广泛的结构和功能改变,可能与其更复杂的临床症状和较差的药物反应有关。

[参考文献]

[1] McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB consortium[J]. Neurology, 2017, 89(1): 88-100

- [2] Zang Y, Jiang T, Lu Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis [J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1):394-400
- [3] Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry: the methods[J]. *Neuroimage*, 2000, 11(6 Pt 1):805-821
- [4] McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB consortium [J]. *Neurology*, 2005, 65(12):1863-1872
- [5] Liu S, Wang XD, Wang Y, et al. Clinical and neuroimaging characteristics of Chinese dementia with Lewy bodies [J]. *PLoS One*, 2017, 12(3):e0171802
- [6] Saeed U, Compagnone J, Aviv RI, et al. Imaging biomarkers in Parkinson's disease and Parkinsonian syndromes: current and emerging concepts [J]. *Transl Neurodegener*, 2017, 6:8
- [7] Peraza LR, Taylor JP, Kaiser M. Divergent brain functional network alterations in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2015, 36(9):2458-2467
- [8] Lowther ER, O'Brien JT, Firbank MJ, et al. Lewy body compared with Alzheimer dementia is associated with decreased functional connectivity in resting state networks [J]. *Psychiatry Res*, 2014, 223(3):192-201
- [9] Delli Pizzi S, Franciotti R, Tartaro A, et al. Structural alteration of the dorsal visual network in DLB patients with visual hallucinations: a cortical thickness MRI study [J]. *PLoS One*, 2014, 9(1):e86624
- [10] Peraza LR, Kaiser M, Firbank M, et al. fMRI resting state networks and their association with cognitive fluctuations in dementia with Lewy bodies [J]. *Neuroimage Clin*, 2014, 4:558-565
- [11] Franciotti R, Falasca NW, Bonanni L, et al. Default network is not hypoactive in dementia with fluctuating cognition: an Alzheimer disease/dementia with Lewy bodies comparison [J]. *Neurobiol Aging*, 2013, 34(4):1148-1158
- [12] Beyer MK, Larsen JP, Aarsland D. Gray matter atrophy in Parkinson disease with dementia and dementia with Lewy bodies [J]. *Neurology*, 2007, 69(8):747-754
- [13] Peraza LR, Colloby SJ, Firbank MJ, et al. Resting state in Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies: commonalities and differences [J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2015, 30(11):1135-1146
- [14] Borroni B, Premi E, Formenti A, et al. Structural and functional imaging study in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease dementia [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2015, 21(9):1049-1055
- [收稿日期] 2017-10-27

(上接第1279页)

- auto-planning: volumetric-modulated arc therapy vs. intensity-modulated radiation therapy [J]. *Med Dosim*, 2017(17):30103-30106
- [16] Regnier A, Ulbrich J, Münch S, et al. Comparative analysis of efficacy, toxicity, and patient-reported outcomes in rectal cancer patients undergoing preoperative 3D conformal radiotherapy or VMAT [J]. *Front Oncol*, 2017, 7:225
- [17] Guy JB, Falk AT, Auberdiac P, et al. Dosimetric study of volumetric arc modulation with rapid arc and intensity-modulated radiotherapy in patients with cervical cancer and comparison with 3-dimensional conformal technique for definitive radiotherapy in patients with cervical cancer [J]. *Med Dosim*, 2016, 41(1):9-14
- [18] Huang B, Fang Z, Huang Y, et al. dosimetric analysis of volumetric-modulated arc radiotherapy with jaw width restriction vs. 7 field intensity-modulated radiotherapy for definitive treatment of cervical cancer [J]. *Br J Radiol*, 2014, 87(1039):20140183
- [19] Onal C, Arslan G, Parlak C, et al. Comparison of IMRT and VMAT plans with different energy levels using Monte Carlo algorithm for prostate cancer [J]. *Jpn J Radiol*, 2014, 32(4):224-232
- [20] Atri M, Zhang Z, Dehdashti F, et al. Utility of PET-CT to evaluate retroperitoneal lymph node metastasis in advanced cervical cancer: Results of ACRIN6671/GOG0233 trial [J]. *Gynecol Oncol*, 2016, 142(3):413-419
- [21] Si LE, Catalano O, Dehdashti F. Evaluation of gynecologic cancer with MR imaging, 18F-FDG PET/CT, and PET/MR imaging [J]. *J Nucl Med*, 2015, 56(3):436-443
- [22] Small W Jr, Winter K, Levenback C, et al. Extended-field irradiation and intracavitary brachytherapy combined with cisplatin and amifostine for cervical cancer with positive para-aortic or high common iliac lymph nodes: results of arm II of Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0116 [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2011, 21(7):1266-1275
- [23] Lan ML, Yu X, Xiao H, et al. Clinical outcomes and toxicity of postoperative intensity-modulated versus three-dimensional conformal radiation therapy in patients with cervical cancer [J]. *Asia Pac J Clin Oncol*, 2016, 12(4):430-436
- [收稿日期] 2018-01-01