

# 伴发认知障碍帕金森病的弥散张量成像研究

张雷 范国光 武成华

**【摘要】** 目的 探讨弥散张量成像(DTI)对伴发认知障碍帕金森病的诊断价值。方法 对11例帕金森病伴痴呆患者,13例帕金森病伴轻度认知障碍患者,12例单纯帕金森病患者及10例正常对照组志愿者行DTI扫描,采用人工勾画感兴趣区(ROI)的方法在DTI参数图上测量各ROI(双侧扣带束、上纵束、下纵束、钩束、齿状核)的各向异性分数(FA)值,采用单因素方差分析方法进行统计分析。结果 所有帕金森病组双侧扣带束、双侧上纵束、左侧钩束及右侧齿状核的FA值均低于对照组( $P<0.05$ );右侧钩束、左侧齿状核FA值改变仅在单纯帕金森病组、对照组间无统计学差异;左侧下纵束FA值仅在帕金森病伴痴呆组、对照组间有统计学差异( $P<0.05$ ),而右侧下纵束FA值改变均无统计学差异。在各帕金森病组间比较时双侧扣带束、右侧上纵束、双侧钩束、右侧齿状核FA值改变均具有统计学差异,而左侧上纵束FA值改变仅在单纯帕金森病组、帕金森病伴痴呆组间具有统计学差异( $P<0.05$ ),左侧齿状核FA值改变仅在单纯PD、PD-MCI组间无统计学差异。结论 伴发认知障碍帕金森病病理改变可能累及脑白质纤维和小脑。

**【关键词】** 帕金森病; 认知障碍; 磁共振成像, 弥散

**Diffusion tensor imaging studies of Parkinson's disease with cognitive impairment** ZHANG Lei, FAN Guo-guang, WU Cheng-hua. Department of Radiology, the First Hospital of China Medical University, Shengyang 110001, China

Corresponding author: FAN Guo-guang, Email: fanguog@vip.sina.com

**【Abstract】 Objective** To study the value of diffusion tensor imaging(DTI) in the diagnosis of Parkinson's disease with cognitive impairment. **Methods** DTI was performed in 11 patients with PDD, 13 PD patients with MCI, 12 pure PD patients and 10 control subjects. Regions of interest (ROI) were drawn in bilateral cingulum, upper longitudinal, under longitudinal, uncinata fasciculus and the dentate nucleus on fractional anisotropy (FA) map. Differences in FA between the these groups were studied by one-factor ANOVA. **Results** FA values of bilateral cingulum, bilateral upper longitudinal, left uncinata fasciculus and right dentate nucleus in all PD groups were lower than control group ( $P<0.05$ ); FA values of right uncinata fasciculus and left dentate nucleus had no significant changes only in pure PD group and control group; FA values of left under longitudinal had significant changes only in PDD and control group; FA values of right under longitudinal in all groups had no significant changes. FA values of bilateral cingulum, right upper longitudinal, bilateral uncinata fasciculus and right dentate nucleus had significant changes in all PD groups when they were compared between each other; FA values of left upper longitudinal had significant changes only in pure PD and PDD group; FA values of left dentate nucleus had no significant changes only in pure PD and PD-MCI group. **Conclusion** The pathological changes may damage cerebral white matter fiber and cerebellum in Parkinson's disease with cognitive impairment.

**【Key words】** Parkinson disease; Cognition disorders; Diffusion magnetic resonance imaging

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种常见于中老年的神经变性运动障碍性疾病,临床上以静止性震颤、运动迟缓、肌强直和姿势步态障碍为主要特征,但也存在许多非运动障碍症状,PD伴发认知障碍(PD with cognitive impairment, PD-CI)是备受关注的

一种,其包括轻度认知障碍(PD with mild cognitive impairment, PD-MCI)和痴呆(PD with dementia, PDD)。PD-CI可严重影响患者的生活质量,20%~57%的PD患者在确诊后3~5年内发生PD-MCI<sup>[1]</sup>,而且PD-MCI向PDD的转化率较高,Janvin等<sup>[2]</sup>通过对72例PD者随访4年后发现,62%的PD-MCI患者发展为PDD,而仅有30%认知功能正常者发展为PDD。目前临床一般采用蒙特利尔认知评估表(Montreal Cognitive Assessment, MoCA)及简易智能状态量表(mini mental state

examination, MMSE) 评价其认知损害程度, 但这两种方法均以患者的临床症状和体征为依据, 诊断缺乏客观性。弥散张量成像 (DTI) 技术安全、简便、敏感、无创, 能够反复定量感兴趣部位的量化指标, 可为疾病诊断和疾病进展监测提供客观的评价依据。

### 资料与方法

1. 一般资料: 收集 2012 年 3 月至 2013 年 3 月于中国医大一院就诊的 36 例 PD 患者, 男 19 例, 女 17 例, 年龄 53~74 岁, 平均 (63.80±5.99) 岁, 病程 2~19 年, 平均 (5.63±3.99) 年, 均为右利手, 接受左旋多巴胺治疗有效, 停药后 1 个月行 DTI 扫描。所有患者均符合英国帕金森病学会帕金森病临床诊断标准, 并排除其他可能引起认知障碍的原因如谵妄、卒中、严重抑郁、代谢异常、药物不良反应及头部外伤等。按照国际运动障碍疾病协会 2012 年发布的 PD-MCI 诊断标准以及 2007 年制定的 PDD 的诊断指南分别对 PD-MCI 患者和 PDD 患者作出相关诊断。利用 MoCA 表及简易智能状态量表 MMSE 表评价认知损害程度, MoCA 评分 ≥26 分为正常, 如果受教育年限 <12 年, 则加 1 分, 以校正文化程度引起的偏倚。MMSE 评分: ≤16 分为文盲, 17~19 分为小学, 20~23 分为中学或以上, ≥24 分为痴呆。经评估后单纯 PD 患者 16 例 (单纯 PD 组), PD-MCI 患者 11 例 (PD-MCI 组), PDD 患者 9 例 (PDD 组)。同时收集年龄、性别及教育程度相匹配的 10 例健康者作为对照组。此研究经中国医科大学医学伦理委员会批准, 受试者均签署知情同意书。

2. 检查方法: 使用 GE 3.0 T 超导 MR 扫描仪对所有受试者进行扫描。扫描序列包括常规 T1WI、T2WI、液体衰减反转恢复序列 (FLAIR) T2WI 以及 DTI 序列。视野 (FOV) 240 mm, 采集矩阵 256×256, TR/TE=

8000 ms/109.4 ms, 翻转角=90°, b 值 0、1000 ms/mm<sup>2</sup>, 层厚 3 mm, 间隔 0 mm, 弥散敏感梯度方向 25 个。扫描过程中受试对象取仰卧位, 头部用固定带束缚, 以防在扫描过程中因不自主运动造成数据采集不准确和引起图像伪影, 扫描定位线平行于前后联合方向。

3. 数据处理: 采用 GE 公司 ADW 4.4 工作站 functool 软件对 DTI 图像进行后处理, 结合彩色向量图、纤维追踪图及各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 图在显示感兴趣区 (region of interest, ROI) 最大最清晰层面手动描绘 ROI, 并记录各 ROI 的 FA 值, ROI 的具体选择详见图 1~4。所有数据由 2 名有经验的医师采取双盲法各测量 3 次, 然后取其平均值以减小测量误差。

4. 统计学分析: 应用 SPSS 17.0 专业统计软件, 以单因素方差分析法 (one-factor ANOVA) 进行统计分析, 组与组间两两比较时采用 *t* 检验方法, *P*<0.05 为差异有统计学意义。

### 结果

各 ROI 测得 FA 值见表 1。所有 PD 组双侧扣带束、双侧上纵束、左侧钩束及右侧齿状核的 FA 值低于对照组 (*P*<0.05), 而右侧钩束、左侧齿状核 FA 值改变在 PD-MCI、对照组间以及 PDD、对照组间有统计学差异 (*P*<0.05), 左侧下纵束 FA 值改变仅在 PDD、对照组间有统计学差异 (*P*<0.05), 而右侧下纵束 FA 值改变均无统计学差异。在各 PD 组间比较时双侧扣带束、右侧上纵束、双侧钩束、右侧齿状核 FA 值改变均具有统计学差异 (*P*<0.05), 而左侧上纵束 FA 值改变仅在单纯 PD、PDD 组间具有统计学差异 (*P*<0.05), 左侧齿状核 FA 值改变仅在 PD-MCI、PDD 组间以及单纯 PD、PDD 组间有统计学差异 (*P*<0.05)。

表 1 各 ROI 的 FA 值 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	扣带束		上纵束		下纵束	
		左侧	右侧	左侧	右侧	左侧	右侧
对照组	10	0.516±0.012	0.521±0.013	0.517±0.013	0.522±0.019	0.507±0.044	0.500±0.051
单纯 PD 组	16	0.478±0.019 <sup>a</sup>	0.487±0.015 <sup>a</sup>	0.486±0.015 <sup>a</sup>	0.498±0.020 <sup>a</sup>	0.476±0.034	0.468±0.039
PD-MCI 组	11	0.445±0.014 <sup>ab</sup>	0.444±0.014 <sup>ab</sup>	0.449±0.028 <sup>a</sup>	0.467±0.016 <sup>ab</sup>	0.459±0.073	0.456±0.086
PDD 组	9	0.403±0.017 <sup>abc</sup>	0.417±0.011 <sup>abc</sup>	0.431±0.016 <sup>ab</sup>	0.424±0.012 <sup>abc</sup>	0.444±0.041 <sup>a</sup>	0.438±0.052
组别	例数	钩束		齿状核			
		左侧	右侧	左侧	右侧		
对照组	10	0.514±0.016	0.505±0.016	0.378±0.013	0.391±0.016		
单纯 PD 组	16	0.484±0.018 <sup>a</sup>	0.485±0.018	0.318±0.025	0.324±0.024 <sup>a</sup>		
PD-MCI 组	11	0.441±0.019 <sup>ab</sup>	0.444±0.011 <sup>ab</sup>	0.300±0.017 <sup>a</sup>	0.272±0.022 <sup>ab</sup>		
PDD 组	9	0.410±0.018 <sup>abc</sup>	0.411±0.018 <sup>abc</sup>	0.227±0.013 <sup>abc</sup>	0.222±0.014 <sup>abc</sup>		

注: 与对照组比较, <sup>a</sup>*P*<0.05; 与单纯 PD 组比较, <sup>b</sup>*P*<0.05; 与 PD-MCI 组比较, <sup>c</sup>*P*<0.05

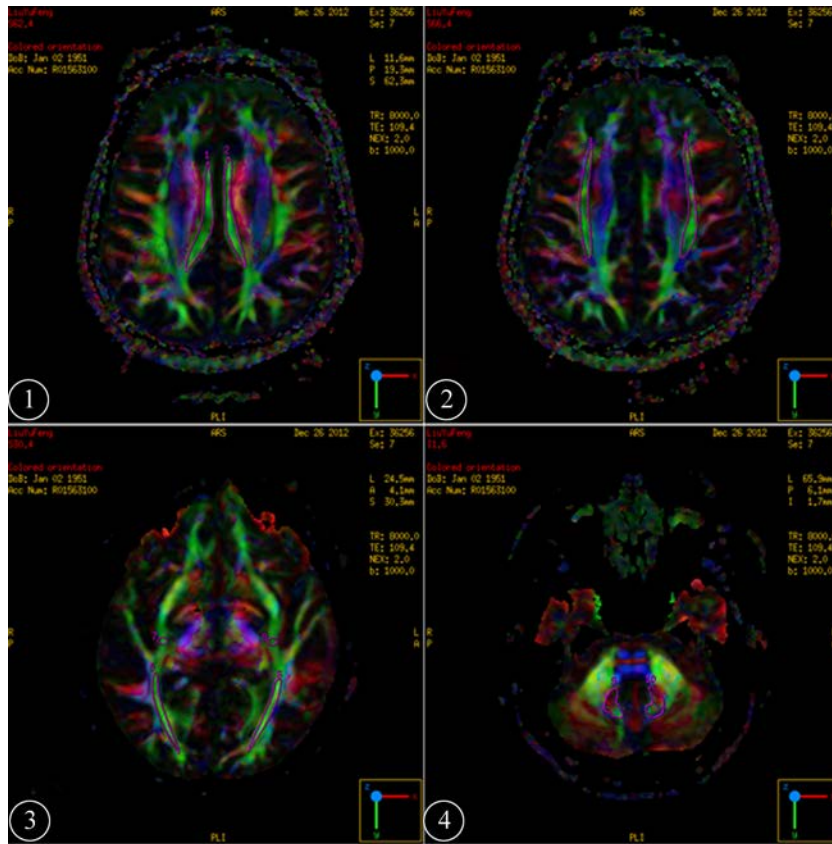


图1 双侧扣带束 图2 双侧上纵束 图3 双侧下纵束和钩束(其中5、6为双下纵束,7、8为双侧钩束) 图4 双侧齿状核

### 讨论

DTI是在弥散加权成像(diffusion weighted imaging DWI)的基础上发展起的一种新的MR检查技术。均质水中水分子在不同方向上弥散程度是相同的,即为一个三维方向的随机运动,称为各向同性弥散(isotropic),脑脊液中水分子正是以这种方式运动的。而脑组织中水分子的弥散运动则要受到多种因素如细胞膜及其他生物大分子物质的影响,尤其在有髓神经纤维中,水分子沿轴突方向的弥散速度远大于沿垂直方向的弥散速度,这种方向依赖性很强的弥散运动称为各向异性弥散(anisotropic)<sup>[3]</sup>。因为白质纤维束是由许多伸展方向较为一致的轴突构成,因此在DTI成像中表现为总体较高的各向异性。FA值为DTI最常用的量化指标,其大小与髓鞘的完整性、纤维致密性及平行性密切相关,神经元变性和纤维束完整性的破坏都可引起FA值的降低。

PD-CI的病理机制目前尚不清楚,其可能与额叶纹状体环路受损有关,早期认知障碍患者可见纹状体多巴胺耗竭、额叶纹状体环路、基底节及丘脑环路受损<sup>[4]</sup>。同时病理研究发现PD患者脑内路易小体最早出现于嗅球并逐步累及脑干、边缘系统和皮层结构,提示PD-CI与PD晚期病理改变有关<sup>[5]</sup>,而且在PDD患

者边缘系统和额叶皮质中也发现了路易小体<sup>[6]</sup>。以上这些病理改变均可导致脑白质纤维结构完整性的破坏致使白质纤维束FA值的下降。PD病患者脑白质纤维异常变性与认知变化之间存在微妙的关系,部分白质纤维的异常改变可作为未来认知功能下降的预兆<sup>[7]</sup>。

扣带束起自胼胝体嘴下方的嗅区旁皮质,呈弓形围绕整个胼胝体,向前延伸至海马旁回和钩回,连接额叶、顶叶及颞叶;上纵束在豆状核与岛叶上方,连接额、顶、枕、颞四个叶;下纵束沿侧脑室下角和后角外侧壁走行,连接枕叶和颞叶;钩束呈钩状绕过外侧裂,连接额、颞两叶前部。本研究结果揭示了PD-CI脑内嗅皮层、边缘系统及额、颞、顶叶皮层和皮层下环路等脑区的损害。PDD患者多处脑区包括额叶皮质、胼胝体膝部、前中扣带回、顶叶及颞叶皮质FA值可见明显减低<sup>[8-10]</sup>。扣带束在某些认知功能的发挥中具有重要作用<sup>[11]</sup>,PDD患者中双侧后扣带回束FA值明显降低<sup>[12]</sup>。无痴呆PD患者中胼胝体膝部和上纵束的FA值有降低,而扣带回FA值的改变目前研究结果尚有差异<sup>[13-14]</sup>。本研究结果与上述文献报道的结果具有一定相似处,说明PD-CI患者存在部分脑内白质纤维束的损害,而且本实验对PD-MCI的研究是以往研究所缺乏的。此外本研究还发现了双侧齿状核的损害,作为



小脑核中最大的核团, 齿状核隶属于新小脑, 位于小脑半球白质内, 这提示小脑也与 PD 患者的认知活动有关。有研究发现双侧齿状核输出核团在认知过程中均被显著激活<sup>[15]</sup>。同时解剖学示踪技术研究也表明齿状核与大脑边缘系统海马之间存在特殊的非运动相关的纤维联系<sup>[16]</sup>, 而这可能是小脑参与认知功能的解剖学基础。

DTI 技术安全、简便、敏感、无创, 能够反复定量感兴趣部位的量化指标, 可作为监测疾病进展和反映治疗效果的有效评估手段。本研究采用手工选取感兴趣区域, 由于结合了彩色向量图及纤维示踪图, 为精确测量提供了保障, 但本实验不足之处在于样本量较小, 有待今后扩大样本量的进一步深入研究, 以便提供更准确的结果。

#### 参 考 文 献

- [1] Williams-Gray CH, Foltynie T, Brayne CE, et al. Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 2007, 130: 1787-1798.
- [2] Janvin CC, Larsen JP, Aarsland D, et al. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Progression to dementia. *Mov Disord*, 2006, 21: 1343-1349.
- [3] O'Donnell LJ, Westin CF. An introduction to diffusion tensor image analysis. *Neurosurg Clin N Am*, 2011, 22: 185-196, viii.
- [4] Braak H, Bohl JR, Muller CM, et al. Stanley Fahn Lecture 2005: The staging procedure for the inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord*, 2006, 21: 2042-2051.
- [5] Ekman U, Erikson J, Forsgren L, et al. Function brain activity and presynaptic dopamine uptake in patients with Parkinson's disease and mild cognitive impairment: a cross-sectional study. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 679-687.
- [6] 孙莉, 余舒畅, 张巍. 帕金森病认知障碍的研究进展[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2012, 6: 6004-6007.
- [7] Theilmann RJ, Reed JD, Song DD, et al. White-matter changes correlate with cognitive functioning in Parkinson's disease. *Front Neurol*, 2013, 4: 37.
- [8] Lee JE, Park HJ, Park B, et al. A comparative analysis of cognitive profiles and white-matter alterations using voxel-based diffusion tensor imaging between patients with Parkinson's disease dementia and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2010, 81: 320-326.
- [9] Kamagata K, Motoi Y, Tomiyama H, et al. Relationship between cognitive impairment and white-matter alteration in Parkinson's disease with dementia: tract-based spatial statistics and tract-specific analysis. *Eur Radiol*, 2013, 23: 1946-1955.
- [10] Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. Cognitive status correlates with white matter alteration in Parkinson's disease. *Hum Brain Mapp*, 2012, 33: 727-739.
- [11] Ota M, Sato N, Ogawa M, et al. Degeneration of dementia with Lewy bodies measured by diffusion tensor imaging. *NMR Biomed*, 2009, 22: 280-284.
- [12] Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Dementia in Parkinson's disease: diffusion tensor imaging. *Acta Neurol Scand*, 2007, 116: 177-181.
- [13] Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR*, 2009, 30: 1222-1226.
- [14] Karagulle Kendi AT, Lehericy S, Luciana M, et al. Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 501-505.
- [15] Timmarn D, Drepper J, Calabrese S, et al. Use of sequence information in associative learning in control subjects and cerebellar patients. *Cerebellum*, 2004, 3: 75-82.
- [16] 隋建峰, 吴冰. 小脑在高级认知功能中的作用研究进展. 中华神经医学杂志, 2009, 8: 1069-1071.

(收稿日期: 2013-08-19)

(本文编辑: 吴莹)

张雷, 范国光, 武成华. 伴发认知障碍帕金森病的弥散张量成像研究[J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2013, 7(20): 9059-9062.