

帕金森病患者轻度认知障碍的功能磁共振研究进展

陆 婧 陈 军 许启仲 张 亮 谭 慧

【中图分类号】 R749.1 R445 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2015)06-0377-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.06.018

帕金森病(parkinson's disease, PD)与多种促发因素有关,在临床上除了会出现以锥体外系受损为主的运动症状,其早期所发生的认知功能受损亦不容忽视。而近十年的前瞻性研究表明,随着病情进展,80%左右的 PD 患者将发展成为帕金森病痴呆(PD with dementia, PDD)^[1]。而近来研究显示约四分之一的 PDD 患者早期有轻度认知障碍(mild cognitive impairment, MCI)。认知功能损害是 PD 患者的常见非运动症状之一,由于部分 PD 患者认知功能的损害轻微、临床表现不明显,以至于不能被及早发现和重视^[2]。因此,利用影像手段探寻早期识别的依据,对于预防患者过早进入认知衰退,提高 PD 患者的生活质量、减轻家庭社会负担有着极为重要的意义。本研究就 PD-MCI 的概念及功能磁共振技术的相关进展做进一步论述。

1 MCI 的定义及分级

MCI 的概念最初于 2004 年由 Petersen 提出,泛指在整体认知功能和日常功能中记忆的损害^[3]。近年来这一概念已经被较多的引用用于描述帕金森病痴呆的潜在前驱期,并获得越来越多的关注^[4]。国际运动障碍协会(MDS)在 2012 年初正式制定了较为统一的帕金森病轻度认知障碍的诊断标准^[5],即在 PD 临床诊断成立的基础上,至少有两个神经心理测验值在同一个认知域内下降或者在两个不同认知域内存在一个神经心理测验障碍。这一诊断标准的敏感性与特异性已得到了很好的验证^[6]。PD-MCI 的提出为进一步的研究提供了较为确切的依据。虽然这一诊断标准较为可靠,但现有研究对 PD-MCI 诊断标准以及所采用的评估量表有所不同,常导致对疾病的诊断率有较大的偏倚。因此,从神经影像学层面去探寻其特征,将为其早期准确的诊断开辟一条崭新的道路。

2 PD-MCI 的功能磁共振研究进展

功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)于二十世纪末兴起,是目前脑影像领域最常用的检测方法。它基于传统的磁共振成像,同时可以无创的显示人脑认知情况,提供激活脑区的定位和定量信息,具有较高

的时空分辨率等特点,已较多的应用于脑部退行性疾病。主要包括磁共振扩散成像、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)和磁共振灌注成像,以及近来研究较多的静息态功能磁共振成像(resting-state fMRI, rfMRI)、磁敏感加权成像(susceptibility-weighted imaging, SWI)及可以评价脑结构的基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)等。

2.1 静息态功能磁共振成像(rfMRI)

fMRI 研究起初是需要受试者接受特定的任务,从而观察大脑机能影像学改变。而近来研究发现被试者处于安静状态时大脑仍然进行基础的生理活动,与此同时发现大脑具备一种静息态网络(resting state network, RSN)^[7]。对 rfMRI 的数据进行分析有多种方法,目前最常采用的是功能连接(functional connectivity, FC)的方法,主要包括有基于特定的种子点(seed-voxel)的方法,或者人为的选择感兴趣区(region-of-interest, ROI)以及独立成分分析(independent component analysis, ICA),其能够反映脑区之间功能关系和信息交流。FC 简单易行,已被广泛应用于精神性疾病研究。除此以外,还有局部同源分析(regional homogeneity, ReHo)以及反映脑自发活动的低频振幅算法(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)等。我们知道,纹状体是边缘系统的组成部分,参与人脑学习记忆及认知等功能^[8]。已有相关研究发现 PD-MCI 患者双侧尾状核、扣带回等边缘区相关功能连接强度较非 MCI 患者明显减弱,纹状体功能连接下降与纤维受损相关,并推测这可以作为 PD-MCI 患者早期的诊断标志^[9-10]。此外部分脑区如顶下小叶、右侧梭状回网络连接增强,则可能是与相关脑区的代偿机制有关。PD-MCI 患者同时存在多个脑区静息状态下的功能连接下降,说明大脑多个脑区之间的协同连接能力也受损。Baggio 等利用 ICA 方法分析 26 例 MCI 患者较 36 名相匹配的健康对照组默认网络存在差异,且 MCI 患者背侧注意网络及右侧额顶叶网络的连接功能明显减弱^[11],提示 PD-MCI 患者脑默认网络存在一定程度的异常,这与近来的报道相一致^[12]。脑网络存在拓扑属性,拓扑(topology)是将研究对象抽象成点、线、面的关系,而在人脑这一结构则描述了扫描范围内脑区或感兴趣区等之间的相互关系。Baggio 等进一步研究发现,脑拓扑属性的改变影响 PD 患者认知功能缺陷的进展^[13]。帕金森患者的脑网络整体传输效率下降,认知网络受损从而

导致认知障碍。fMRI作为一种无创、简便的研究方法,将在未来为PD-MCI患者的早期诊断发挥巨大的潜能。

2.2 扩散成像

2.2.1 弥散加权成像(diffusion weighted imaging,DWI)

DWI已较多的应用于脑疾病的研究、诊断,由于其对水分子的运动非常敏感,因而通过ADC值的改变可以反映人体组织内微结构的变化。帕金森病患者早期脑内多巴胺退变、缺失及胶质细胞形成,会导致相应区域功能及结构的变化,使水分子弥散受限。通过检测MCI的ADC值改变可以为早期诊断提供一定的依据。研究发现MCI患者海马和颞顶叶ADC值较对照组均有增高^[14]。在帕金森病早期海马及颞顶叶神经细胞受损,进而影响了认知功能,因而可以推测与认知功能相关部位ADC值的改变对于预测MCI的发生发展有潜在价值。Fayed等同样发现MCI患者与路易体痴呆患者相比右侧海马ADC值存在差异性,说明ADC值改变在不同程度和类型帕金森病患者中有所不同,这对于认知障碍患者类别的鉴别诊断有较大的价值^[15]。

多b值弥散加权成像(multi-b-value DWI)是在DWI基础上的进一步发展。b值又称为扩散敏感系数,其大小与多种因素有关,例如扩散梯度场强度等。其除了可以获得病灶ADC值,通过b值的改变还能测得病灶的b值-信号强度曲线,能为诊断提供更加丰富的信息。目前国内外对于帕金森病多b值弥散加权成像的研究较少,选择合适的感兴趣区(ROI)对于早期帕金森病认知功能障碍患者进行相关研究能提供新的思路。

2.2.2 扩散张量成像(diffusion tensor imaging,DTI)

DTI研究近年来发展迅速,该技术能够无创地显示脑白质纤维走行,是现如今脑部退行性疾病研究热点。DTI的各向异性可由几个指标量化,包括RA(relative anisotropy)、FA(fractional anisotropy)、AI(anisotropy index),其中FA最为常用,反映神经纤维的完整性等。由前可知局部多巴胺缺失导致的脑神经受损,神经细胞变性坏死,在DTI中可表现为FA值的变化。Zhu等研究发现MCI患者脑神经纤维连接与健康人明显不同,合成多巴胺的主要神经核团是黑质,而当其受损则破坏了黑质-纹状体通路,从而导致基底节神经功能紊乱^[16]。因此,目前较多研究关注于黑质纹状体的病变,有较大的价值,且国内外研究较为一致。有研究发现早期帕金森病患者双侧黑质FA值降低,且黑质的头、体、尾侧FA值均降低^[17]。李飞平等认为DTI技术是一种可以评价帕金森病患者早期认知损害的非侵入性的方法,研究发现与症状对侧相比,早期帕金森病患者同侧和健康组两侧的黑质FA均值显著减低^[18],提示在帕金森病早期黑质纤维束受损,但其认为这对于判断疾病的严重程度无帮助。

2.2.3 扩散峰度成像(diffusion kurtosis imaging,DKI)

DKI在DTI技术基础上的又一个飞跃,用于描述非高斯分布体内质子扩散的功能磁共振方法。与传统DTI技术相比,DKI更能反映微结构的改变。目前对于帕金森病轻

度认知障碍的DKI研究相对较少。有学者认为DKI检测PD患者脑白质的变化较DTI更敏感,且DKI对于评估交叉纤维有很大的价值^[19]。因此,通过DKI确立一个评价疾病的标准,可以使提高早期监测疾病的几率。Falangola等进一步验证了DKI在检测MCI患者早期微结构改变的价值,其发现MCI患者在放射冠区、前额叶白质以及海马区扩散系数和扩散峰度值依次减少^[20]。提示帕金森病早期这些区域脑白质神经纤维受损,而这些部位都参与认知功能的维持,因而其损伤可导致认知能力的下降。

2.3 基于体素的形态测量学(VBM)

脑结构影像分析技术能够无创地进行脑组织形态结构测量,为我们分析认知功能活动提供了重要的技术手段。2012年Lee等人运用VBM方法对首次诊断为PD-MCI的患者进行脑灰质分析,结果发现相对于正常对照组,PD-MCI组在双侧颞叶、左侧前额叶和岛叶等部位灰质密度下降,而相对于PD认知正常组(PD-NMCI),PD-MCI在右额中回出现了萎缩,且随着认知功能的下降,大脑萎缩的程度和部位增加^[21]。Weintraub等利用模式分类方法将帕金森病不同程度患者进行分类进行了脑VBM量化评估,发现PD-MCI与PD-NMCI、PDD患者相比,海马、前额叶皮层,枕叶灰白质,顶叶白质均发生萎缩。帕金森病患者,海马萎缩被认为是认知能力下降之初的标志,将导致记忆编码和存储功能受损^[22]。Song等^[23]及Melzer等^[24]研究结果较前相似,研究认为灰质损伤程度与全脑认知功能损伤有很大的关联。

2.4 磁敏感加权成像(SWI)

SWI是一种新兴的磁共振成像技术,其基本原理是通过组织不同的磁敏感性来间接反映组织间磁化属性的差别^[25]。铁对于中枢神经系统的多种功能活动来说极其重要,在颅内主要位于锥体外系,特别是黑质区(尤其是致密部)。而黑质区的多巴胺能神经元发生变性缺失则是PD的病理基础^[26]。SWI可以敏锐地检测出这一改变,因而可用于脑组织铁沉积的生化及定量分析。有研究表明多巴胺能神经元损失近80%以上,才有相关的临床症状表现,说明黑质等病理改变出现在临床前期^[27]。较多的研究结果已表明PD病人存在脑铁代谢紊乱,且黑质铁水平的增加与PD的病程存在一致性^[28]。国内已有相当文献报道利用SWI技术测量PD病人脑内黑质致密带的体积以及检测黑质铁沉积,来诊断帕金森病以及与相关疾病的鉴别诊断。然而黑质红核间距及清晰程度与认知障碍的相关性有待进一步研究。有学者将帕金森病不同程度患者进行SWI扫描,发现早、中、晚各期的PD在黑质、尾状核等部位的相位值均不同,且与Hoehn-Yahr分级(评价PD严重程度)呈现负相关性。由于氧化应激脑铁代谢的干扰导致组织损伤,如大脑神经退行性变导致的铁积累,使用幅度和相位信息来生成的相位图像反映了大脑局部磁化率变化^[29]。因此,可以推测半定量评估黑质和苍白球的铁含量可能有助于早期诊断PD-MCI和评估严重程度。

2.5 磁共振波谱成像(MRS)¹ H-MRS 可以非侵入性的检测脑组织化合物的含量,较为常用的指标有 N-乙酰天冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、胆碱(Cho)等。对于 PD 的诊断缺乏标志性的生物学指标,而目前文献大多利用 MRS 进行不同类型痴呆及阿尔茨海默病(AD)的鉴别,对于 PD-MCI 研究相对较少。免疫学研究表明 NAA 存在于神经元细胞核中,而 NAA 峰降低反映了神经元数量减少以及功能受损等。METan 等认为 NAA 可能是 MCI 患者脑认知障碍的主要内标物,Cho、Cr 等对于诊断也有一定的帮助,研究发现后扣带回,海马,侧脑室后角白质区 NAA 的浓度不同程度降低,而海马区 Cr 浓度降低,肌醇(mI)浓度升高;NAA/mI 比减少^[30],相关研究结论^[31]较为一致。神经影像学提示扣带回后部作为边缘系统的组成部分,是痴呆患者最先累及的部位。枕叶和后扣带的代谢物变化发生在早期 PD 患者的认知障碍阶段,这种差异可以作为检测 PD-MCI 的标志。分析表明,MCI 患者额叶皮质、海马^[32]等都存在不同程度的代谢改变,NAA/Cr 在许多脑区的灰、白质中均有减少,其与痴呆的严重程度呈正相关。我们通常认为的认知障碍与额叶有关,额叶^[33]在 MCI 患者疾病演变中同样扮演着重要的角色,¹H-MRS 可以用于评估痴呆认知能力的发生发展,尤其是当患者同时合并有糖尿病,这一观点有待进一步研究证实。许多研究者试图明确这些代谢指标在此疾病的临界水平,但仍然没有较为肯定的结果。

2.6 灌注成像

除上述提及的功能磁共振成像方法,还有其他技术应用于 PD-MCI 的早期诊断,例如动脉自旋标记(arterial spin labeling, ASL),通过评价脑血流量反映组织器官的活性和功能。帕金森病人随着病程的进展多有不同程度的脑萎缩等改变,也伴随着脑血流灌注的异常,因此利用 ASL 评价 PD-MCI 患者早期脑血流和代谢改变有很大的价值。目前国内对于此研究较少,国外较多关注与 AD 患者早期轻度认知障碍的表现^[34-36],因此 ASL 对于研究 PD-MCI 可能成为未来研究的热点。

综上所述,功能磁共振成像技术日新月异的发展为 PD 认知功能损害的研究提供了前所未有的契机。PD 患者早期常表现为认知功能的减退,晚期可能进展为痴呆。每种功能磁共振成像方法对于诊断 PD-MCI 都有其独特的优势,将多种功能磁共振技术联合运用,取长补短,将获得更为可靠的诊断依据。对于 DKI、MRS 以及 ASL 等功能磁共振技术在 PD-MCI 的应用以及提出较为可靠的影像学诊断标准,仍需要进一步的研究。此外,目前国内外对于 PD 认知障碍的脑网络拓扑结构的研究较少,而此结构改变是许多脑功能疾病产生的基础,因此脑网络的拓扑结构研究具有极大的潜能。相信在不远的将来,功能磁共振技术在 PD-MCI 的应用会愈加成熟,从而使该病的早期诊断、病情监测及早期干预治疗成为可能。

参 考 文 献

- 1 Aarsland D, Andersen K, Larsen J P, et al. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, 2003, 60(3): 387-392.
- 2 Mamikonyan E, Moberg P J, Siderowf A, et al. Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores. *Parkinsonism & Related Disorders*, 2009, 15(3): 226-231.
- 3 Petersen R C. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 2004, 256(3): 183-194.
- 4 Wada K, Nakashima K. [Mild cognitive impairment in Parkinson's disease]. *Brain and Nerve = Shinkei Kenkyu no Shinpo*, 2012, 64(12): 1365-1375.
- 5 Litvan I, Goldman J G, Tröster A I, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: movement disorder society task force guidelines. *Movement Disorders*, 2012, 27(3): 349-356.
- 6 Goldman J G, Holden S, Bernard B, et al. Defining optimal cut-off scores for cognitive impairment using movement disorder society task force criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Movement Disorders*, 2013, 28(14): 1972-1979.
- 7 Biswal B, Zerrin Yetkin F, Haughton V M, et al. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar mri. *Magnetic Resonance in Medicine*, 1995, 34(4): 537-541.
- 8 Melrose RJ, Poulin RM, Stern CE. An fMRI investigation of the role of the basal ganglia in reasoning. *Brain research*, 2007, 1142(1): 146-158.
- 9 Ekman U, Eriksson J, Forsgren L, et al. Longitudinal changes in task-evoked brain responses in Parkinson's disease patients with and without mild cognitive impairment. *Frontiers in Neuroscience*, 2014, 8(207):1-10.
- 10 Bai F, Zhang Z, Yu H, et al. Default-mode network activity distinguishes amnesic type mild cognitive impairment from healthy aging: a combined structural and resting-state functional MRI study. *Neuroscience Letters*, 2008, 438(1): 111-115.
- 11 Baggio H C, Segura B, Sala-Llanch R, et al. Cognitive impairment and resting-state network connectivity in Parkinson's disease. *Human Brain Mapping*, 2015, 36(1): 199-212.
- 12 Kwak Y, Peltier S, Bohnen N, et al. Altered resting state cortico-striatal connectivity in mild to moderate stage Parkinson's disease. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 2010, 4(143):1-25.
- 13 Baggio HC, Sala-Llanch R, Segura B, et al. Functional brain networks and cognitive deficits in Parkinson's disease. *Human brain mapping*, 2014, 9(35):4620-4634.
- 14 Zhang B, Li M, Sun Z Z, et al. Evaluation of functional MRI markers in mild cognitive impairment. *Journal of clinical neuroscience*, 2009, 16(5): 635-641.
- 15 Fayed N, Dvila J, Oliveros A, et al. Utility of different MR modalities in mild cognitive impairment and its use as a predictor of conversion to probable dementia. *Academic Radiology*, 2008, 15(9): 1089-1098.
- 16 Zhu D, Shen D, Jiang X, et al. Connectomics signature for characterization of mild cognitive impairment and schizophrenia[C]// *Biomedical Imaging (ISBI)*, 2014 IEEE 11th International Sym-

posium on. IEEE, 2014; 325-328.

17 陈燕生, 方元, 史文宗, 等. 早期帕金森病黑质致密部 FA 值量化研究. 放射学实践, 2014, 29(4): 387-389.

18 李飞平, 沈加林, 许建荣, 等. 弥散张量成像对早期帕金森病的研究价值. 中国医学计算机成像杂志, 2010, 16(4): 273-276.

19 Kamagata K, Tomiyama H, Hatano T, et al. A preliminary diffusional kurtosis imaging study of Parkinson disease: comparison with conventional diffusion tensor imaging. Neuroradiology, 2014, 56(3): 251-258.

20 Falangola M F, Jensen J H, Tabesh A, et al. Non-Gaussian diffusion MRI assessment of brain microstructure in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. Magnetic Resonance Imaging, 2013, 31(6): 840-846.

21 Lee J E, Cho K H, Kim M, et al. The pattern of cortical atrophy in Parkinson's disease with mild cognitive impairment according to the timing of cognitive dysfunction. Journal of Neurology, 2012, 259(3): 469-473.

22 Weintraub D, Doshi J, Koka D, et al. Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. Archives of Neurology, 2011, 68(12): 1562-1568.

23 Song SK, Lee JE, Park H J, et al. The pattern of cortical atrophy in patients with Parkinson's disease according to cognitive status. Movement Disorders, 2011, 26(2): 289-296.

24 Melzer T R, Watts R, MacAskill M R, et al. Grey matter atrophy in cognitively impaired Parkinson's disease. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, 2012, 83(2): 188-194.

25 陈德强, 贺 丹. 磁敏感加权成像技术原理及临床应用进展. 脑与神经疾病杂志, 2009, 17(2): 152-154.

26 Braak H, Tredici K D, Rüb U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. Neurobiology of Aging, 2003, 24(2): 197-211.

27 Hodaie M, Neimat J S, Lozano A M. The Dopaminergic Nigrostriatal System and Parkinson's Disease: Molecular Events in Development, Disease, and Cell Death, and New Therapeutic Strategies. Neurosurgery, 2007, 60(1): 17-30.

28 王 慈, 范国光, 等. SWI 鉴别帕金森病和帕金森综合征的研究进展. 国际医学放射学杂志, 2011, 34(1): 24-27.

29 Wu S F, Zhu Z F, Kong Y, et al. Assessment of cerebral iron content in patients with Parkinson's disease by the susceptibility-weighted MRI. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2014, 18(18): 2605-2608.

30 Tumati S, Martens S, Aleman A. Magnetic resonance spectroscopy in mild cognitive impairment: Systematic review and meta-analysis. Neuroscience & Biobehavioral Reviews, 2013, 37(10): 2571-2586.

31 Nie K, Zhang Y, Huang B, et al. Marked N-acetylaspartate and choline metabolite changes in Parkinson's disease patients with mild cognitive impairment. Parkinsonism & Related Disorders, 2013, 19(3): 329-334.

32 Targosz-Gajniak MG, Siuda JS, Wicher MM, et al. Magnetic resonance spectroscopy as a predictor of conversion of mild cognitive impairment to dementia. Journal of the neurological sciences, 2013, 335(1): 58-63.

33 Pagonabarraga J, Gomez-Ansón B, Rotger R, et al. Spectroscopic Changes Associated with Mild Cognitive Impairment and Dementia in Parkinson's Disease. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders, 2012, 34(5-6): 312-318.

34 Chao LL, Buckley ST, Kornak J, et al. ASL perfusion MRI predicts cognitive decline and conversion from MCI to dementia. Alzheimer Dis Assoc Disord, 2010, 24(1): 19-27.

35 Ding B, Ling H, Zhang Y, et al. Pattern of cerebral hyperperfusion in Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment using voxel-based analysis of 3D arterial spin-labeling imaging: initial experience. Clinical Interventions in Aging, 2014, 9: 493.

36 Binnewijzend MAA, Kuijer JPA, Benedictus MR, et al. Cerebral blood flow measured with 3D pseudocontinuous arterial spin-labeling MR imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a marker for disease severity. Radiology, 2013, 267(1): 221-230.

(2015-03-24 收稿)

以八个半综合征为表现的脑桥梗死 1 例报道

王本孝 牛 祥 秦 彬 王俊璐

【中图分类号】 R741 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2015)06-0380-02
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2015.06.019

八个半综合征是一种少见的脑干综合征,现将本院诊治的 1 例以八个半综合征为表现的脑桥梗死患者报道如下。

1 病例 患者,男性,58 岁,因“头晕伴视物模糊 4 h”于 2015 年 4 月 17 日入院。患者于 4 h 前无明显诱因出现头

晕,为视物晃动,走路不稳,发飘感,伴有右眼不能闭合,无视物旋转、成双,无耳鸣、耳聋,无恶心、呕吐,无肢体活动障碍、言语障碍及声音嘶哑等,无面部及肢体的麻木,无意识障碍及大小便障碍。患者有高血压病史 4 年、不规则服药、血压最高 180/110 mmHg;有糖尿病病史 1 年,不规则服药。入院查体:血压 165/110 mmHg 神清,言语正常,双侧瞳孔等大等圆,直径约 3 mm,对光反射灵敏,左眼球外展内收障碍,