

帕金森氏病精神障碍的磁共振弥散张量研究

赵英¹⁾, 武绍远²⁾, 吴昆华¹⁾, 钟静玫²⁾, 王云勇¹⁾, 龚霞蓉¹⁾, 芮茂萍¹⁾

(1) 云南省第一人民医院磁共振科; 2) 神经内科, 云南昆明 650032)

[摘要] **目的** 应用 3.0T 磁共振成像仪、磁共振弥散张量成像技术对帕金森氏病精神障碍 (PDPsy)、无精神病性症状 PD 患者及正常对照组感兴趣区的神经纤维束进行定量分析, 探讨各感兴趣区 FA 值的变化与 PDPsy 的关系及 PDPsy 可能的发病机制. **方法** 选取 16 名 PDPsy 患者 (PDPsy 组), 性别、年龄及病程相匹配的无精神病性症状的 24 名 PD 患者 (PD 组) 以及同期年龄、性别相匹配的健康体检者 20 名 (正常对照组), 进行常规 MR 头部平扫和 DTI 检查, 重建 FA 图, 对双侧黑质-纹状体纤维环路穿越的部位 (黑质、红核、丘脑、苍白球) 以及与精神分裂症相关的额、枕叶、扣带回的 FA 值进行统计分析. **结果** PDPsy 组与 PD 组黑质的 FA 值低于正常对照组 ($P < 0.05$); PDPsy 组额叶、枕叶 FA 值显著低于正常对照组 ($P < 0.05$); PDPsy 组额叶、枕叶、扣带回 FA 值低于 PD 组, 但两者间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), PD 组额叶、枕叶 FA 值低于正常对照组, 但两者间差异无统计学意义 ($P > 0.05$). **结论** DTI 能无创性定量测量 PDPsy 患者各脑区的 FA 值, 在分子影像学水平揭示 PDPsy 相应神经环路的改变, 可为 PDPsy 的病理机制和临床表现提供较多信息.

[关键词] 磁共振成像; 弥散张量成像; 帕金森氏病精神障碍

[中图分类号] R445.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 01-0063-05

Study of Psychosis Associated with Parkinson Disease by Diffusion Tensor Imaging

ZHAO Ying¹⁾, WU Shao-yuan²⁾, WU Kun-hua¹⁾, ZHONG Jing-mei²⁾, WANG Yun-yong¹⁾, GONG Xia-rong¹⁾, RUI Mao-ping¹⁾

(1) Dept. of Magnetic Resonance; 2) Dept. of Neurology, The First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming Yunnan 650032, China)

[Abstract] **Objective** Using 3.0T magnetic resonance imaging and diffusion tensor magnetic resonance imaging, quantitative analysis of nerve fibers in region of interest was conducted in patients with psychosis associated with parkinson disease (PDPsy), PD patients without psychotic symptoms and normal control group, then investigate the relationship between FA value change in the region of interest and PDPsy, and the pathogenesis of PDPsy. **Methods** Sixteen patients with PDPsy, 24 PD patients without psychotic symptoms and 20 healthy persons with the corresponding age and sex (normal control group) were enrolled in this study. The patients with PDPsy and patients without psychotic symptoms have the matched gender, age and disease duration. All patients were underwent routine MR plain scan and DTI scan. The FA graph was reestablished, and the FA values of the bilateral substantia nigra-striatum fiber loop through the site (substantia nigra, red nucleus, nucleus, globus pallidus), frontal, occipital lobe and cingulate associated with schizophrenia were statistical analyzed. **Results** The nigral FA values in PDPsy and PD groups were significantly lower than that in control group. The frontal lobe and occipital lobe FA values in PDPsy group were significantly lower than those in control group. The frontal lobe, occipital lobe and cingulate FA values in PDPsy group were lower than those in PD group, but there were no significant differences between the two groups. The frontal lobe and occipital lobe FA values in PD group were lower

[基金项目] 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项基金资助项目 (2009CD193)

[作者简介] 赵英 (1970~), 女, 云南昆明人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事中枢神经系统影像诊断工作.

[通讯作者] 武绍远. E-mail: shaoyuan@yahoo.com.cn

than those in the control group, but there were no significant differences between the two groups. **Conclusion** DTI is a noninvasive and quantitative measurement for FA values of various brain regions in patients with PDPsy. It can reveal the PDPsy corresponding neural loop changes at the molecular imaging level, and can provide more information for the pathogenesis and clinical manifestations of PDPsy.

[**Key words**] Magnetic resonance imaging; Diffusion tensor imaging; Psychosis associated with parkinson disease

随着社会人口的老齡化, 脑血管疾病、痴呆、帕金森病、老年期抑郁等各种老年神经系统疾病发病率在不断上升, 严重危害老年人的心身健康, 给社会、家庭和个人带来沉重的负担。据统计, 50 岁以上的人群中, 发病率为 70.7/10 万人。60 岁发病率约为 1‰, 70 岁发病率达 3‰~5‰, 目前全球已有超过 400 万帕金森病患者^[1]。帕金森氏病精神障碍 (psychosis associated with Parkinson disease, PDPsy) 是帕金森氏病患者出现精神病性症状的一种状态, 是一种器质性精神障碍, 但目前其发病机制尚不完全清楚。磁共振弥散张量成像是目前在活体上无创定量测量脑白质纤维完整性的有效方法。它利用水分子在生物体中存在较强的各向异性弥散特性, 对人体内的组织结构进行研究, 从而显示出组织微细结构的变化, 对神经系统退行性和变性疾病研究中具有较高价值。弥散张量成像已比较广泛地应用于帕金森氏病 (parkinson disease, PD) 的临床诊疗中^[2], 从分子影像水平对其发病机制、病程进展进行评价^[3]。本文拟应用磁共振弥散张量成像技术对正常人群、帕金森氏病精神障碍患者及无精神病性症状 PD 患者特定脑区进行检查, 比较、评价 FA 值对帕金森氏病精神障碍 (PDPsy) 诊断的价值并探索其可能的发病机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料

研究组: 选取 2010 年 3 月至 2012 年 10 月在云南省第一人民医院神经内科门诊就诊及住院患者, 由神经内科锥体外系疾病专家确诊, 符合 PDPsy 诊断标准^[4]。患者 16 例, 男 9 例, 女 7 例, 年龄 57~81 岁, 平均 (67.3±10.3) 岁; 病程 1~9 a, 平均 (4.7±2.5) a。选择年龄、性别、病史、治疗类型、剂量上与研究相匹配的没有精神病性症状的 PD 患者 24 例为 PD 对照组, 其中男 14 例, 女 10 例, 年龄 52~80 岁, 平均 (66.8±9.5) 岁; 病程 1~10 a, 平均 (5.1±2.3) a。所有患者符合中华医学会神经病学分会运动障碍及帕金森病学组 2006 年制定的 PD 诊断标准, 并除外各种原因所致

的帕金森综合征、帕金森叠加综合征及外科治疗后患者。患者均为右利手。选择同期健康体检者 20 名作为正常对照组, 男 11 名, 女 9 名, 年龄 41~83 岁, 平均 (65.3±8.9) 岁。入选标准: (1) 有独立的行为能力且神经系统检查正常; (2) 无心脑血管及中枢神经系统疾病史; (3) MRI 检查除显示老年性脑改变和白质区少量长 T2 信号影 (最大直径 < 0.8 cm) 外, 无其他异常改变; (4) 无吸毒、酗酒史; 无长期服用影响中枢神经系统药物史。均为右利手。所有受检者均签署知情同意书。

1.2 仪器设备

使用 GE signa Excite 3.0T 超导型磁共振扫描仪, 梯度场强度为 40 mT/m, 梯度切换率为 200 mT/m.s, 8 通道头部线圈: (1) 常规检查扫描参数: 横轴位 FSE-T1WI: TR/TE = 1 827 ms/26.8 ms; FRFSE - XL - T2WI: TR/TE = 2 820 ms/111 ms; T2-FLAIR: TR/TE = 8 002 ms/146 ms。层厚均为 6.0 mm, 层距 1.0 mm, 采样矩阵 240×180, 激励次数为 1。扫描层面平行于前一后联合连线; (2) DTI 扫描: 采用单次激发自旋回波平面回波成像 (single shot spin echo echo-planarimaging, single shot SE-EPI) 序列进行脑的横轴位成像, 扫描层面平行于前一后联合连线。b 值取 1 000 s/mm², 弥散敏感梯度方向数 15 个。扫描参数: TR/TE = 8 000 ms / 87.6 ms, 视野 230 mm×230 mm, 采样矩阵 128×128, 重建矩阵 256×256, 扫描层数 28 层, 层厚 3.5 mm, 层距 0 mm, 激励次数为 1; (3) DTI 图像重建及分析处理: 首先由同一位影像医师检查生成的 DTI 图像是否存在因受检者头部运动或异物而产生伪影, 排除有伪影的图像, 将合格的检查原始数据传入 AW4.4 工作站, 利用 Functool 4.5.5 软件, 设置相关参数值: 角阈值 27.0, 各向异性阈值 0.15, 重建获得各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 图。分别用 Functool 软件的自由笔在大脑脚层面取双侧红核、黑质 (图 1); 在松果体层面取双侧苍白球、丘脑及枕叶白质 (图 2); 在顶内沟下份层面取双侧扣带回、额叶白质 (图 3) 为感兴趣区 (regions of interest, ROI), 根据所取每一脑区的大体解剖形态, 黑质 ROI 设置为矩

形, 大小约 70 mm × 70 mm, 红核为圆形, 大小约 50 mm × 50 mm, 苍白球为三角形, 大小约 70 mm × 70 mm, 丘脑为圆形, 大小约 260 mm × 260 mm, 枕叶白质为梯形, 大小约 220 mm × 220 mm, 扣带回及额叶白质均为矩形, 大小分别约为 1 060 mm × 1 060 mm、300 mm × 300 mm. 每一脑区 ROI 像数恒定, 两侧对称. 要求 ROI 完全位于单一脑区内, 并略小于相应脑区 (图 1~3). 对所有病例 ROI 测量均采用盲法测量, 由 2 名影像医师进行测量, 重复 3 次, 取平均值后进行统计分析.

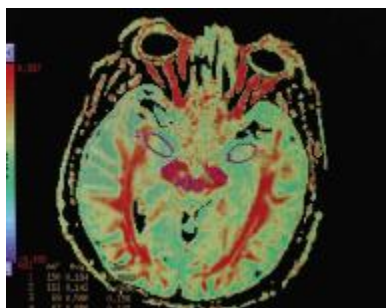


图 1 PDPsy 患者双侧黑质及红核的彩色编码 FA 图

Fig. 1 Color coding of FA by PDPsy in patients with bilateral substantia nigra, red nucleus

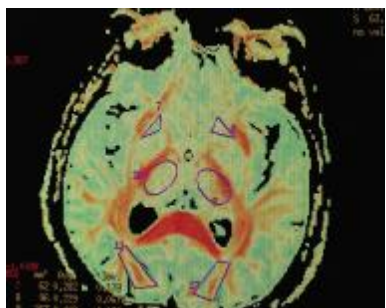


图 2 PDPsy 患者双侧苍白球、丘脑及枕叶白质的彩色编码 FA 图

Fig. 2 Color coding of FA by PDPsy in patients with bilateral globus pallidus, thalamus and occipital white matter

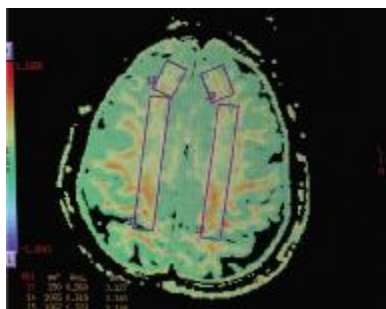


图 3 PDPsy 患者双侧扣带回额叶白质的彩色编码 FA 图
Fig. 3 Color coding of FA by PDPsy in patients with bilateral cingulate gyrus, frontal white matter

1.3 统计学处理

应用 SPSS 统计软件对所得数据进行处理. 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示. 对 PDPsy 组、PD 组及正常对照组各 ROI FA 值比较采用方差分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义. 若有差异, 则进一步进行两两比较, 用 SNK 法.

2 结果

各组 ROI FA 值见表 1. PDPsy 组与 PD 组黑质的 FA 值低于正常对照组 ($P < 0.05$), PDPsy 组额叶、枕叶 FA 值低于正常对照组 ($P < 0.05$), PDPsy 组额叶、枕叶、扣带回 FA 值低于 PD 组, 但两者间差异无显著性 ($P > 0.05$), PD 组额叶、枕叶 FA 值低于正常对照组, 但两者间差异无显著性 ($P > 0.05$).

表 1 PDPsy 组、PD 组及正常对照组各感兴趣区 FA 值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 1 Comparison of the FA values among the PDPsy, PD and the normal control groups ($\bar{x} \pm s$)

部 位	PDPsy 组	PD 组	正常对照组
黑质	0.64 ± 0.04*	0.62 ± 0.02*	0.72 ± 0.02
红核	0.45 ± 0.07	0.43 ± 0.03	0.50 ± 0.01
苍白球	0.32 ± 0.05	0.33 ± 0.06	0.33 ± 0.02
丘脑	0.32 ± 0.08	0.36 ± 0.06	0.36 ± 0.06
额叶	0.28 ± 0.04*	0.34 ± 0.04	0.34 ± 0.04
枕叶	0.34 ± 0.07*	0.39 ± 0.02	0.40 ± 0.03
扣带回	0.37 ± 0.08	0.39 ± 0.04	0.38 ± 0.03

与正常对照组比较, * $P < 0.05$.

3 讨论

3.1 DTI 成像原理及 FA 值的意义

弥散是指所有的分子因受热而具有的随意运动, 即布朗运动, 是一种无规律的运动模式. 弥散的方式分为 2 种: 一种是指在完全均质的溶液中, 分子的运动由于没有障碍, 向各个方向运动的距离是相等的, 表现为各向同性弥散; 另一种弥散具有方向依赖性, 即在其障碍物具有高度按方向排列的组织中, 分子向各个方向弥散的距离不相等, 则称为各向异性弥散, 如在神经纤维组织, 水分子因受髓鞘、轴索排列方式等影响, 表现为沿纤维走行方向的弥散较垂直的方向更容易. 各向异性弥散是弥散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 的基础^[5]. 脑白质主要由神经纤维构成, 包括神经

元轴突的髓鞘和轴突的细胞内结构,水分子的三维立体的弥散运动不仅受细胞结构(包括细胞膜、轴突膜、细胞骨架等)本身特征的影响,还因髓鞘、脑白质纤维束及蛋白质大分子等自然屏障存在而受阻。DTI 能显示脑白质纤维束的走行方向,评估其结构完整性和连续性。DTI 的输出参数包括:平均弥散系数 (DCavg、MD)、本征向量 (Eigenvector) 和本征值 (Eigenvalue)、体积比率 (VR)、相对各向异性 (RA) 和部分各向异性 (FA),其中 FA 值反映的是水分子各向异性成分占整个弥散张量的比例,其范围从 0-1,自由水值为 0,非常规则的纤维束接近 1^[6]。FA 值相对于 RA 和 VR 值来说,其变异度较小而且图像信噪比更高,故常用 FA 值来评价脑白质的各向异性改变^[7]。

3.2 帕金森氏病精神障碍及帕金森氏病 DTI 表现的差异及意义

PD 典型的病理学特点是中脑黑质致密部多巴胺能神经元选择性变性、缺失及苍白球、壳核多巴胺含量明显减少,并逐渐导致整个基底神经节网络功能紊乱进而影响到锥体外系的运动控制功能^[8,9]。其中部分患者在病程的初期即可出现精神症状,随着病程的发展,其合并精神障碍的患者逐渐增多^[10]。帕金森氏病精神障碍的发病机制尚不完全清楚。近年来对帕金森氏病的 DTI 研究中,ROI 多选择黑质、基底节、前扣带回、后扣带回、前辅助运动中核、桥脑基底节、大脑皮质等,由于既往研究^[11]已经证实,PD 最早累及的是黑质,其次是纹状体,所以这两个区域受到更多研究者的关注。但 PD 患者大脑皮质的功能也会出现不同程度损害^[12],因此笔者对帕金森氏病精神障碍 (PDPsy)、无精神病性症状 PD 患者及正常对照组选择了双侧黑质-纹状体纤维环路穿越的部位(黑质、红核、丘脑、苍白球)以及与精神分裂症相关的额、枕叶、扣带回^[13]的 FA 值进行统计分析,结果表明:PDPsy 组与 PD 组黑质的 FA 值显著低于正常对照组 ($P < 0.05$),与以往的研究结论一致;PDPsy 组额叶、枕叶 FA 值显著低于正常对照组 ($P < 0.05$),PDPsy 组额叶、枕叶、扣带回 FA 值低于 PD 组,但两者间差异无显著性 ($P > 0.05$),这表明 PDPsy 及 PD 患者均存在额叶、枕叶神经细胞的损害,但 PDPsy 患者额叶、枕叶皮层神经细胞损害的程度较明显,与正常人群具有显著差异,这与精神分裂症所涉及的神经环路异常相吻合。扣带回属于脑的边缘系统,与情感、学习和记忆功能有关,PDPsy 组患者也存在扣带回的损害,与患者出现的情感障碍有关。

本研究发现 PD 组额叶、枕叶 FA 值低于正

常对照组,但两者间差异无显著性,亦表明 PD 患者存在皮层的损害,但 PDPsy 与 PD 皮层损害的程度是不同的,两者存在不同神经环路的异常,对 PDPsy 的病因探索具有重要的价值。

本组病例为了实现检查项目的标准化及提高研究结果准确性,特别按照所选取的相关脑区的大体解剖形态及在磁共振横轴位的影像表现特点,选择相对规则的几何形状,尽量包括所选结构,并要求每一 ROI 两侧对称,像数恒定,略小于相应结构,以排除干扰,减少测量的误差,保证检查结果的准确性。

DTI 磁共振 DTI 能够很好的在分子层面的基础上显示大脑灰白质的解剖结构,为精确定位及定量分析脑显微结构提供条件。DTI 可以三维立体观察各脑区白质纤维束形态学特点,病通过 FA 值量化分析白质纤维束的完整性,为帕金森氏病精神障碍及帕金森氏病的研究提供了一种较为直观的方法,该方法具有较高的可重复性。帕金森氏病精神障碍患者额叶、枕叶皮层神经细胞损害的程度较明显,同时也存在黑质-纹状体纤维环路穿越部位的损害及扣带回的损害;帕金森氏病皮层损害程度较轻。

[参考文献]

- [1] FRITSCH T, SMYTH K A, WALLENDAL M S, et al. Parkinson disease: research update and clinical management [J]. South Med J, 2012, 105(10): 650 - 656.
- [2] VAILLANCOURT DE, SPRAKER M B, PRODOEHL J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease [J]. Neurology, 2009, 72(16): 1380 - 1383.
- [3] ZAREI M, DAMOISEAUX J S, MORGESE C, et al. Regional white matter integrity differentiates between vascular dementia and Alzheimer disease [J]. Stroke, 2009, 40(3): 775.
- [4] RAVINAB, MARDERK, FERNANDEZHH. Diagnostic criteria for psychosis in parkinson's disease. report of an NINDS, NIMH work group [J]. MovDisord, 2007, 22(8): 1061-1068.
- [5] ADRIAN P C, JULEIN P, PAUI F, et al. Basic of diffusion and perfusion MRI [J]. Radiology, 2003, 11(2): 13 - 14.
- [6] WARREN D, EDWARD K, RANGA R, et al. Diffusion tensor imaging: back2 ground, potential, and utility in psychiatric research [J]. Biological Psychiatry, 2004, 55(6): 201.
- [7] 夏黎明主编. 功能性磁共振诊断 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 47.

- [8] BONIFATI V. Genetics of Parkinson's disease[J]. *Minerva Med*, 2005, 96(6):175 - 186.
- [9] CHAN D K, CORDATO D, BUI T, et al. Comparison of environmental and genetic factors for Parkinson's disease between Chinese and Caucasians [J]. *Neuroepidemiology*, 2004, 23(1-2):13 - 22.
- [10] 中华医学会精神科分会编. CCMD-3[M]. 济南: 山东科学技术出版社, 2001:83 - 91.
- [11] OZ G, TERPSTRA M, TKC I, et al. Proton MRS of the unilateral substantia nigra in the human brain at 4 tesla: detection of high GABA concentrations [J]. *Magn Reson Med*, 2006, 55(7):296 - 301.
- [12] LUCETTI C, DEL DOTTO P, GAMBACCINI G, et al. Influences of dopaminergic treatment on motor cortex in Parkinson disease: a MRI/MRS study [J]. *Mov Disord*, 2007, 22(2):2 170 - 2 175.
- [13] WOLKIN A, CHOI S J, SZILAGYI S. Inferior frontal white matter anisotropy and negative symptoms of schizophrenia: a diffusion tensor imaging study [J]. *Am J Psychiatry*, 2003, 160(3):5 722 - 5 724.
- (2013 - 11 - 02 收稿)

(上接第 58 页)

- chronic hepatitis C [J]. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(6):5 554 - 5 556.
- [3] 中华医学会肝病学会, 中华医学会传染病与寄生虫病学会. 丙型肝炎防治指南[J]. *中华传染病杂志*, 2004, 22(6):131-136.
- [4] LAWSON A, HAGAN S, RYE K, et al. The natural history of hepatitis C with severe hepatic fibrosis [J]. *J Hepatol*, 2007, 47(9):37 - 45.
- [5] IACOBELLIS A, SICILIANO M, PERRI F, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: a controlled study [J]. *J Hepatol*, 2007, 46(2):206 - 212.
- [6] EVERSON G T, TROTTER J, FORMAN L, et al. Treatment of advanced hepatitis C with a low accelerating dosage regimen of antiviral therapy[J]. *Hepatology*, 2005, 42(7):255 - 262.
- [7] IACOBELLIS A, PERRI F, VALVANO M R, et al. Long-term outcome after antiviral therapy of patients with hepatitis C virus infection and decompensated cirrhosis [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(2):249 - 253.
- [8] 谢玉梅, 李冰, 马力, 等. 丙型肝炎肝硬化患者脾切除或脾栓塞术后抗病毒治疗的疗效观察[J]. *中华肝脏病杂志*, 2012, 20(2):112 - 115.
- [9] AKAHOSHI T, TOMIKAWA M, KAWANAKA H, et al. Laparoscopic splenectomy with IFN therapy in one hundred HCV-cirrhotic patients with hypersplenism and thrombocytopenia [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(9):286 - 290.
- [10] HAYASHI PH, MEHIA C, JOACHIM RH, et al. Splenectomy for thrombocytopenia in patients with hepatitis C cirrhosis[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2006, 40(3):740 - 744.
- (2013 - 12 - 13 收稿)