

• 中枢神经影像学 •

无认知功能障碍帕金森病患者脑皮层体积变化与运动功能的相关性

王帅文, 张艳利, 苟露斌, 高玉岭, 雷军强, 郭顺林

【摘要】 目的:探讨帕金森病(PD)患者大脑皮层体积与健康对照之间的差异,结合帕金森运动评分探讨存在体积差异的皮质信号与临床症状的相关性。**方法:**32 例无认知功能障碍的 PD 患者(PD-wCI)及 31 例健康志愿者(对照组),首先采用统一帕金森病评定量表(UPDRS-Ⅲ)对每例被试者的运动功能进行评分,采用 Siemens Skyra 3.0T 磁共振扫描仪对纳入两组受试者行三维磁化准备快速梯度回波(MPRAGE)序列 T₁WI 扫描,采用 DPABI 软件中基于体素的形态学方法(VBM)对图像进行后处理,比较两组间皮层体积的差异(GRF 检验,voxel $P < 0.001$,cluster $P < 0.05$),将有显著差异脑区的体积与 UPDRS-Ⅲ 评分进行相关性分析。**结果:**PD 组患者右侧中央前回及中央后回的皮层体积较对照组明显减小($P < 0.001$),而且这两个脑区的体积与 UPDRS-Ⅲ 评分之间均存在显著负相关(右侧中央前回: $r = -0.472$, $P = 0.006$;右侧中央后回: $r = -0.510$, $P = 0.003$)。**结论:**PD 患者大脑皮层部分区域的体积较小且减小程度与运动功能评分之间呈负相关,提示脑功能成像可在一定程度上揭示帕金森病所致感觉运动功能障碍的发生机制。

【关键词】 帕金森病;皮层体积;基于体素的形态学方法;感觉运动功能障碍

【中图分类号】 R445.5;R742.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2021)04-0436-04

DOI:10.13609/j.cnki.1000-0313.2021.04.004

开放科学(资源服务)标识码(OSID):



Correlation of cortex volume change and motor function in Parkinson's disease without cognitive impairment WANG Shuai-wen, ZHANG Yan-li, GOU Lu-bin, et al. Department of Radiology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, China

【Abstract】 Objective: To investigate the difference of cerebral cortex volume between patients with Parkinson's disease (PD) patients and health control (HC) subjects, and to explore the correlation between cortical signals with volume difference and clinical symptoms combined with Parkinson's motor score. **Methods:** 32 cases of PD without cognitive impairment (PD-wCI) and 31 cases of HC subjects were included in this study. Motor function score of each PD patient was evaluated using the Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS)-Ⅲ. All subjects of the two groups underwent MRI scan with magnetization prepared rapid acquisition gradient echo (MPRAGE) sequence T₁WI at a Siemens Skyra 3.0 tesla MRI scanner. Voxel-based morphometry (VBM) analysis method in DPABI software was used for image post-processing. The areas of cortical volume difference between the two groups were statistically analyzed (GRF inspection, voxel: $P < 0.001$, cluster: $P < 0.05$). The correlation was analyzed between the cortex with volume difference in PD patients and UPDRS-Ⅲ score. **Results:** The volume of the right anterior central gyrus and posterior central gyrus in PD group was significantly decreased compared with that in HC group ($P = 0.000$). There was significant negative correlation between the signal of the volume-reduced cortex in PD patients and UPDRS-Ⅲ score (right precentral gyrus: $r = -0.472$, $P = 0.006$; right post-central gyrus: $r = -0.510$, $P = 0.003$). **Conclusion:** The difference of cortex volume change between PD and HC and the significant negative correlation between cortical volume-reduced region and UPDRS-Ⅲ score might be able to explain the mechanism of sensorimotor dysfunction caused by PD using functional brain imaging.

作者单位: 730000 兰州,兰州大学第一医院放射科,甘肃省智能影像医学工程研究中心,精准影像协同创新甘肃省国际科技合作基地

作者简介: 王帅文(1984-),男,甘肃天水人,硕士,主治医师,主要从事磁共振脑功能成像工作。

基金项目: 甘肃省智能影像医学工程研究中心项目

【Key words】 Parkinson's disease; Cortex volume; Voxel-based morphometry; Sensori motor dysfunction

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种进展性神经退行性疾病,发病率仅次于阿尔兹海默病(Alzheimer's disease, AD)^[1]。患者的主要临床表现为静止性震颤、运动迟缓、肌强直以及姿势步态异常等运动症状,也可伴有感觉障碍、精神障碍、睡眠障碍以及自主神经功能障碍等非运动症状。目前,本病的发病机制未明,主要认为由环境、遗传、神经毒性因素等共同作用所致^[2-3],基本病理改变是黑质内多巴胺能神经元的退行性改变并伴有神经元内出现路易小体。但有学者认为 PD 的病理改变并不局限于黑质,而是一个累及整个新皮质的过程^[4-5]。本研究通过基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)方法对 PD 患者全脑灰质的体积变化及有显著差异脑区的体积与运动功能评分的相关性进行分析,进一步探讨 PD 患者临床症状的发生机制。

材料及方法

1. 临床资料

将 32 例临床确诊的无认知功能障碍(without cognitive impairment, wCI)的 PD 患者以及人口学特征相匹配的 31 例健康志愿者(对照组)纳入本研究。排除标准:①严重脑梗死、脑出血、脑萎缩;②有神经系统疾病、心理疾病等病史;③有严重视力问题;④因头动致图像伪影明显。两组被试均为右利手,PD 患者的病程为(6.13±3.16)年,药物治疗时间(4.41±2.51)年。所有 PD 患者均在检查前 12 小时停止服用治疗 PD 的相关药物。由两位资深的神经内科医师采用帕金森病统一评分量表(Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS)-Ⅲ对每例患者的运动功能进行评分,平均得分为 23.56±8.23。本研究经兰州大学第一医院伦理委员会审核批准。

表 1 两组被试临床资料的比较

临床指标	PD 组	对照组	t/χ ² 值	P 值
年龄(岁)	70.34±8.47	68.45±8.27	0.883	0.906
性别比(男/女)	22/10	19/12	0.386	0.603
受教育年限(年)	10.87±3.19	11.74±3.29	-1.184	0.624

2. 图像扫描及数据分析

使用 Siemens Magnetom Skyra 3.0T 磁共振扫描仪,解剖像采用三维磁化准备快速梯度回波(magnetization prepared rapid acquisition gradient echo, MPRAGE)序列 T₁WI,扫描参数:TR 2300 ms, TE 2.32 ms, 翻转角 8°,分辨率 256×256,层厚 0.9 mm,层数 192。所有数据的后处理使用基于 MATLAB

2016b 平台的脑功能数据处理软件包 DPABI(<http://rfmri.org/dpabi>),经软件进行 NIFTI 格式转化、解剖像分割出灰质结构、空间标准化至 MNI 模板(Montreal Neurological Institute, Canada),体素大小 3 mm³、高斯平滑核选择全宽半高(full-width at half-maximum, FWHM)值为 6 mm³。使用软件 REST 1.8 (http://restfmri.net/forum/REST_V1.8),以统计结果存在差异的皮层区域作为感兴趣区,分别进行信号的提取。

3. 统计分析

使用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析。首先对两组的临床资料进行统计分析,性别的比较使用卡方检验,年龄和受教育年限的比较使用 t 检验,以 P<0.05 为差异有统计学意义。对 PD-wCI 组及对照组的全脑灰质分割图像进行比较,使用双样本 t 检验,所得结果进行 GRF 多重比较校正(voxel size: P<0.001; cluster size: P<0.05)。将 PD 组灰质体积存在统计差异的各脑区的信号分别与 UPDRS-Ⅲ评分进行 pearson 相关分析,以 P<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

两组间基本临床资料的比较见表 1。两组被试的年龄、受教育年限及性别的差异均无统计学意义(P>0.05)。

通过 VBM 方法分割全脑的皮层及深部灰质核团,将两组间的全脑各区的灰质体积进行统计学分析,结果显示与对照组比较,PD-wCI 组右侧感觉和运动皮层的体积明显减少(表 2,图 1)。相关性分析结果显示(图 2),右侧中央前回和中央后回的信号强度与 UPDRS-Ⅲ评分之间均呈显著负相关(r=-0.472, 0.006; r=-0.510, P=0.003)。

表 2 两组间体积有显著差异的脑皮层区的定位

脑区	簇大小	MNI 峰值坐标			t 值	P 值
		X	Y	Z		
右侧中央前回	130	57	-6	45	-4.708	0.000
右侧中央后回	108	57	-6	45	-4.708	0.000

讨 论

目前,帕金森病的明确诊断仅是在尸检过程中在黑质致密部有神经内路易体包涵物^[6]。然而,PD 的临床诊断可通过患者出现典型的三联征(运动迟缓、静止性震颤、僵直)作为依据。磁共振成像是临床上诊断 PD 的常规检查方法,主要通过影像诊断医师观察和

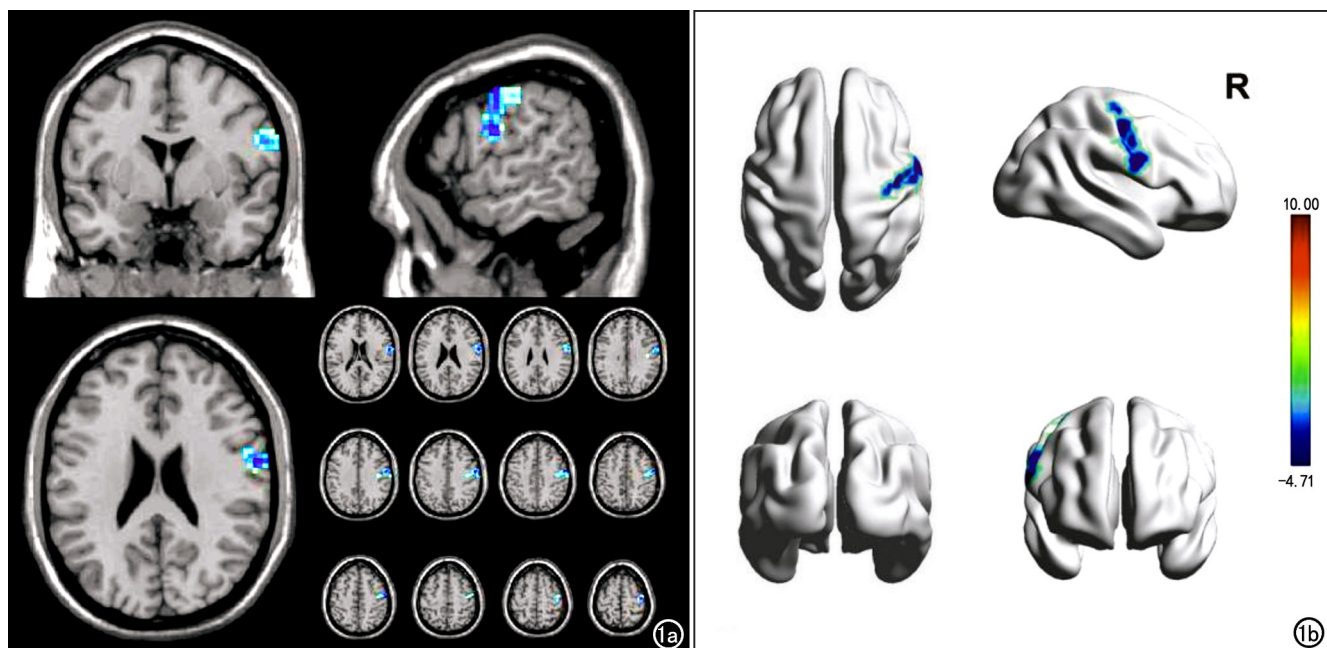


图 1 PD-wCI 组与对照组比较体积有显著差异的脑皮层区。a)MPRAGE 序列 T_1 WI,蓝色代表体积明显减小的区域,位于中央前回及中央后回;b)三维容积再现图像显示体积存在差异的脑皮层区域(蓝色)的定位。

识别脑组织的结构及信号变化来判断,并可排除其它疾病造成的继发性 PD 的可能,但目前的常规检查技术很难发现细微的灰质体积变化,越来越多的研究结果发现突触功能的改变在神经退行性疾病的病程早期就已经存在^[7],这说明在 PD 患者出现功能异常时,灰质体积及形态的改变处于常规检查技术尚不易观察到的阶段,所以利用计算机数学软件来分析全脑皮质形态和结构的变化无疑具有显著优势。通过计算机对影像资料进行配准、分割、标准化和平滑处理后处理过程,使大脑结构的影像径校正后位于标准位置及大小并符合正态分布,再通过分割技术将灰质、白质及脑脊液信号分离,并自动定量分析脑区的体素数量及信号强度,从而能够客观、准确地评价脑组织体积和形态的改变。

本研究中利用 VBM 方法对比 PD-wCI 患者与健康志愿者的脑部灰质结构,发现 PD-wCI 患者位于右侧额叶的中央前回及位于顶叶的中央后回的灰质体积明显减少,这之前部分学者的研究结果基本一致^[8-9]。由于本研究中纳入的 PD 患者均以运动功能障碍为主要临床症状,可能是造成本研究中 PD 患者皮层萎缩区仅仅出现在感觉运动功能区的原因。而且,进一步相关性分析的结果显示 PD-wCI 患者出现的运动功能障碍(如运动迟缓、僵硬及震颤等临床症状)与运动皮层的萎缩程度之间存在负

相关关系,即随着皮层体积的减小运动功能障碍的相关临床症状越明显,而感觉运动网络的中央前回属于初级运动皮层,其功能主要为躯体运动控制及调节同时也接收一部分感觉神经纤维的传入,而中央后回作为躯体感觉中枢的重要组成部分,接受来自全身的感觉神经信号的传入并反馈调节运动皮层,因此中央前回及中央后回构成了感觉运动网络的主要区域,是运动及反馈调节运动功能的主要功能皮层,也是整个感觉运动环路的主要组成部分^[10-11],该区域出现萎缩能够提示 PD 患者整个感觉运动皮层功能障碍引起信号传导环路的功能异常,也能够很好的解释随着该区域灰质体积的减少,运动功能障碍相关临床症状越严重;此外一整套的任务动作的完成需要大脑网络中的认知、注意、执行功能和感觉运动功能的整合,因此具有

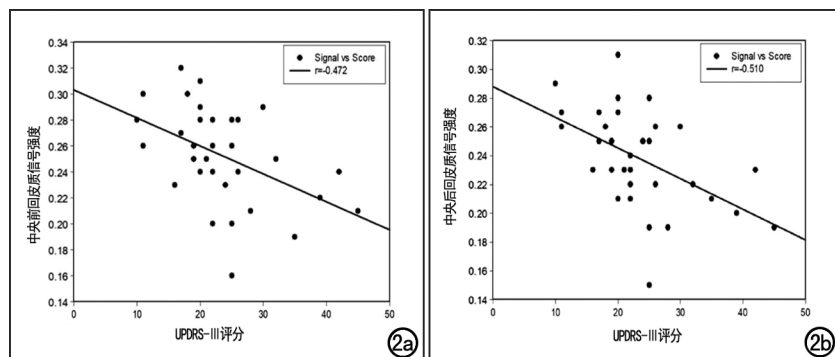


图 2 相关性分析散点图。a)PD-wCI 患者中央前回的信号强度与 UPDRS-III 评分间呈负相关关系;b)PD-wCI 患者中央后回的信号强度与 UPDRS-III 评分之间呈负相关关系。

运动功能障碍的 PD 患者除感觉运动功能网络出现异常改变值之外,还应该同时存在多个脑网络间的功能连接异常即网络间的相互功能协调的异常^[12]。本课题组以往对 PD 患者静息态 fMRI 的研究中发现,小脑网络、岛叶网络、感觉运动网络内及网络间的功能连接都会出现明显异常改变,说明 PD 患者存在全脑多个功能网络受损的情况^[13-14]。但此次研究中 PD-wCI 组患者出现萎缩的皮层区域仅出现在中央前回及中央后回,可能与 PD 患者功能学改变早于形态学改变的理论有关^[7]。另外,出现体积萎缩的皮质仅出现在一侧,可能也与优势大脑半球有关,该理论认为部分优势半球更易受损和退变^[15]。因此通过对 PD-wCI 患者全脑灰质体积变化及与运动功能评分的相关性分析,不仅可以观察到 PD 患者全脑灰质的形态学改变,判断皮质萎缩区域与临床症状的相关性,也可以弥补功能成像在形态学研究方面的不足。

综上所述,本研究中分析了 PD-wCI 患者与健康志愿者全脑体积的差异,且发现存在体积差异的右侧中央前回及中央后回的信号强度与 PD-wCI 患者感觉运动功能障碍相关临床症状之间关系密切,这将为进一步研究 PD 的发病和病程进展机制、临床诊断和治疗提供更加客观的方法。

另外本研究的不足之处在于被试者数量较少,统计结果可能存在一定的偏倚,尚需在今后的研究中扩大样本量,并进一步与脑功能学研究相结合,开展 PD 脑结构与功能研究相结合的综合研究方法。

参考文献:

- [1] Straka I, Minár M, Gažová A, et al. Clinical aspects of adherence to pharmacotherapy in Parkinson disease: a PRISMA-compliant systematic review[J/OL]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(23): e10962. DOI: 10.1097/MD.00000000000010962.
- [2] Armstrong MJ, Okun MS. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: a review[J]. *JAMA*, 2020, 323(6): 548-560.
- [3] Tan EK, Chao YX, West A, et al. Parkinson disease and the immune system—associations, mechanisms and therapeutics[J]. *Nat Rev Neurol*, 2020, 16(6): 303-318.
- [4] Goldman JG, Stebbins GT, Bernard B, et al. Entorhinal cortex atrophy differentiates Parkinson's disease patients with and without dementia[J]. *Mov Disord*, 2012, 27(6): 727-734.
- [5] O'Callaghan C, Shine JM, Lewis SJ, et al. Neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease: fronto-striatal atrophy contributions[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20(8): 867-872.
- [6] Filippi M, Sarasso E, Agosta F. Resting-state functional MRI in Parkinsonian syndromes[J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2019, 6(2): 104-117.
- [7] Coleman P, Federoff H, Kurlan R. A focus on the synapse for neuroprotection in Alzheimer disease and other dementias[J]. *Neurology*, 2004, 63(7): 1155-1162.
- [8] 陈静勿, 胡杉, 谢新风, 等. 冻结步态帕金森病患者脑部结构 fMRI: 基于体素的形态学分析[J]. *放射学实践*, 2019, 34(4): 411-416.
- [9] Uribe C, Segura B, Baggio HC, et al. Patterns of cortical thinning in nondemented Parkinson's disease patients[J]. *Mov Disord*, 2016, 31(5): 699-708.
- [10] Karbasforoushan H, Cohen-Adad J, Dewald JPA. Brainstem and spinal cord MRI identifies altered sensorimotor pathways post-stroke[J/OL]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): e3524. DOI: 10.1038/s41467-019-11244-3.
- [11] Tastekin I, Khandelwal A, Tadres D, et al. Sensorimotor pathway controlling stopping behavior during chemotaxis in the *Drosophila melanogaster* larva[J/OL]. *Elife*, 2018, 7: e38740. DOI: 10.7554/eLife.38740.
- [12] CeHCi MA, Jörntell H, Petersson P. On the neuronal circuitry mediating L-DOPA-induced dyskinesia[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2018, 125(8): 1157-1169.
- [13] 王帅文, 雷军强, 郭顺林. 帕金森病大脑运动控制及调节网络功能研究及临床相关性分析[J]. *临床放射学杂志*, 2020, 39(3): 435-439.
- [14] 王帅文, 雷军强, 郭顺林. 帕金森病感觉运动控制与调节网络的动态功能连接及临床运动功能评价[J]. *中国医学影像学杂志*, 2020, 28(5): 333-338.
- [15] Huang P, Tan YY, Liu DQ, et al. Motor-symptom laterality affects acquisition in Parkinson's disease: a cognitive and functional magnetic resonance imaging study[J]. *Mov Disord*, 2017, 32(7): 1047-1055.

(收稿日期: 2020-06-10 修回日期: 2020-12-16)