

静息态功能磁共振在帕金森病 伴发抑郁中的应用

董淑雯^{1,2},狄多多^{1,2},成官迅^{1,2}

(1.安徽医科大学北京大学深圳医院临床学院,广东 深圳 518000;

2.北京大学深圳医院医学影像科,广东 深圳 518000)

摘要:帕金森病(PD)是最常见的慢性神经退行性疾病。抑郁症是帕金森病最常见的非运动症状之一,严重时会影响患者的生活质量。静息态功能磁共振成像(rs-fMRI)是一个便捷、有效的研究工具,现已广泛应用于帕金森病抑郁的神经网络机制研究中,但其可靠性仍需进一步验证。为此,本文主要综述不同静息态功能磁共振成像及其在帕金森病抑郁中的应用,以期为帕金森病早期的诊治提供理论依据。

关键词:帕金森病;抑郁;静息态功能磁共振成像;神经网络机制

中图分类号:R445.2;R742.5

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.18.011

文章编号:1006-1959(2021)18-0043-04

Application of Resting State Functional Magnetic Resonance in Parkinson's Disease with Depression

DONG Shu-wen^{1,2},DI Duo-duo^{1,2},CHENG Guan-xun^{1,2}

(1.School of Clinical Medicine,Peking University Shenzhen Hospital,Anhui Medical University,Shenzhen 518000,Guangdong,China;

2.Department of Medical Imaging,Peking University Shenzhen Hospital,Shenzhen 518000,Guangdong,China)

Abstract: Parkinson's disease (PD) is the most common chronic neurodegenerative disease. Depression is one of the most common non-motor symptoms of Parkinson's disease, which can affect the quality of life of patients in severe cases. Resting functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) is a convenient and effective research tool. It has been widely used in the study of neural network mechanisms of Parkinson's disease depression, but its reliability still needs further verification. To this end, this article mainly reviews different resting state functional magnetic resonance imaging and its application in Parkinson's disease depression, in order to provide a theoretical basis for the early diagnosis and treatment of Parkinson's disease.

Key words: Parkinson's disease; Depression; Resting state functional magnetic resonance imaging; Neural network mechanism

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种最常见的慢性神经退行性疾病,好发于中老年男性。抑郁症是帕金森病常见的非运动症状之一^[1]。研究发现,在帕金森病的病程中,非运动症状实际上可能在运动障碍出现明显迹象和症状前就已经发生^[2]。因此,帕金森病抑郁(depressed Parkinson's disease, dPD)症状的研究对于帕金森病的早期诊断具有重要意义。神经影像学是目前研究帕金森病抑郁症状神经基础的重要方法。在正电子发射断层扫描(positron emission tomography, PET)研究^[3]、基于体素的形态测量学(voxel-based morphometry, VBM)研究^[4]和扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)研究^[3,5]均发现帕金森病抑郁患者不同脑区结构与功能发生改变。其中,静息态功能磁共振成像技术(resting-state functional magnetic resonance imaging, rs-fMRI)因其无创伤性、无放射性、较高的时间和空间分辨率、可多次重复操作等诸多优势,成为脑功能成像的首选方法,被众多国内外

研究者广泛用于帕金森病抑郁脑功能成像的研究。本文主要对帕金森病抑郁的不同rs-fMRI研究方法及现状进行讨论,以期为帕金森病早期的诊治提供理论依据。

1 帕金森病与抑郁症状

帕金森病的临床表现主要由运动症状及非运动症状组成。典型的运动症状包括运动迟缓、静止性震颤、肌张力增高、步态冻结、姿势平衡障碍等。虽然帕金森病被认为是一种典型运动障碍,但其还与广泛的非运动症状有关^[6]。典型的非运动症状包括抑郁、焦虑、痴呆、认知障碍、嗅觉减退、睡眠障碍等^[7]。这些非运动症状包括冷漠的情绪和情感障碍、快感缺乏和抑郁、认知功能障碍和幻觉,以及复杂的行为障碍^[8]。这些症状不仅影响帕金森病患者的生活质量,还会加重其他症状,包括运动症状的恶化、疾病快速进展和认知功能减弱等^[9]。因此,帕金森病的早期诊断与干预治疗显得尤为重要。

抑郁症是帕金森病患者最常见的非运动症状之一,几乎一半的帕金森病患者患有轻度至重度抑郁,并伴有生活质量的下降。据文献报道^[10],帕金森病中重度抑郁症的患病率为40%~50%。帕金森抑郁患者的典型抑郁症状是内疚、缺乏自尊、悲伤和自责,但

作者简介:董淑雯(1995.8-),女,安徽合肥人,硕士研究生,住院医师,主要从事神经影像学研究

通讯作者:成官迅(1966.2-),男,湖北天门人,博士,教授,主任医师,主要从事医学影像诊断与功能影像学研究

自杀行为较少见^[11]。另一方面,帕金森抑郁患者还表现为焦虑和惊恐发作的特征,如失去兴趣和主动性、疲劳、优柔寡断和无精打采。抑郁症状可加重帕金森患者的其他运动和非运动症状,使帕金森病患者本就较差的生活质量进一步恶化^[12]。因此,了解帕金森病患者抑郁的神经生理学机制对促进帕金森病的临床诊断和治疗具有重要意义。

2 帕金森病伴抑郁相关 rs-fMRI 研究方法及其应用

运动前诊断以及预测帕金森病并发症是当前帕金森病研究的主要目标之一。在这个前提下,神经成像技术——功能磁共振成像(functional magnetic resonance imaging, fMRI)为帕金森病的病理生理学研究提供了有利的方法,并为帕金森病治疗和进展相关的变化提供了新的思路和方向。

功能磁共振成像是结合了功能、影像和解剖三方面信息的先进检查方法,在实现无创检查的同时,还能对大脑的各个功能区进行定位。功能磁共振分为任务态成像和静息态成像。静息态是指受试者在检查的过程中保持静止、闭眼,并尽量避免思维活动的状态,不需要执行任何指令和任务。任务态是指受试者在采集影像数据时执行特定任务,如观察图片或手指运动等。rs-fMRI 是指在没有任何显式刺激的情况下,检测大脑血氧水平依赖(BOLD)信号的自发波动,即揭示休息时神经元自发活动的现象^[13]。相较于任务态,rs-fMRI 检查不需要研究者设计任务,患者配合度更高,实验的可重复性也大大增加,同时也摆脱了受试者执行特殊任务完成程度不同的影响。rs-fMRI 还允许在同一时间研究不同的网络,提高了检测疾病相关连通性的机会。静息状态是指被试者保持清醒、不接收任何外部刺激或执行任何高级功能的状态。rs-fMRI 现已被广泛应用于研究帕金森病抑郁的神经网络机制。

2.1 局部一致性分析 局部一致性(regional homogeneity, ReHo)分析可用于评估休息时整个大脑周围邻近体素的血氧水平依赖信号的连贯波动模式,也能灵敏可靠的检测 fMRI 的自发性血流动力学反应。ReHo 可有效地用于研究自发性功能磁共振成像信号的局部同步,并可用于估计区域静止状态的大脑活动^[14]。当某一脑区在执行某项任务时,此区域内体素的时间序列会表现出高度的一致性。ReHo 值越高,代表局部体素与邻近体素的一致性越好,ReHo 的增加表明局部脑区神经元活动的一致性增加^[15]。有研究比较了帕金森病抑郁患者与非抑郁帕金森病患者的 ReHo 值,发现伴有抑郁的帕金森病患者左侧额中回和右侧额下回的 ReHo 明显增加,左侧杏仁核和双侧舌回的 ReHo 明显减少^[16]。另有

研究发现^[17],与非抑郁 PD 组相比,伴有抑郁的 PD 患者左侧背侧前扣带皮层 ReHo 降低。

2.2 低频振幅分析及比率低频波幅分析 低频振幅(amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF)是一种可靠、可重复的数据驱动测量低频 BOLD 信号的方法,可以定义为反映了区域大脑自发活动的强度的一定频率范围内的总功率^[18]。静息状态下 rs-fMRI 观察到的 BOLD 信号的自发低频(0.01~0.08 Hz)波动被认为具有生理意义^[19]。最近的研究表明,这些低频振幅反映了大脑生理和代谢的自发波动^[20]。rs-fMRI 可以利用 ALFF 检测同步区域大脑活动变化,并通过功能连接分析检查脑网络的完整性。该技术被广泛运用于获取与帕金森患者生理和病理状态相关的自发神经活动脑功能改变中^[21]。有学者研究了帕金森病患者抑郁与 ALFF 的关系,发现抑郁的严重程度与右侧扣带皮层 ALFF 值呈正相关^[22]。在对未服药的帕金森病伴抑郁的 ALFF 研究中^[23],发现抑郁伴 PD 组左眶额区 ALFF 值明显高于非抑郁 PD 组和正常对照组。

2.3 功能连接分析 基于 BOLD 的静息状态功能连接磁共振成像假设一个特定区域的功能相关性取决于其与全脑其他区域的功能相互作用,它在探索皮质或皮质下区域的功能分区有重要的意义^[24]。功能连接(functional connectivity, FC)被定义为从解剖学上分离的大脑区域出现的神经元活动模式的时间一致性^[25],BOLD 信号为信息处理过程中产生的神经元活动和磁共振信号强度的联系,故可以理解为两段不同脑区 BOLD 序列在时间维度上的相关程度。相互协同的脑区之间的 BOLD 信号呈正相关,互为拮抗的脑区之间呈负相关,且相关系数的绝对值越接近 1,脑区间互相协同或拮抗的程度就越强。很多 rs-fMRI 研究表明,帕金森病患者的抑郁症状与大脑 FC 发生改变有关。在一项 rs-fMRI 研究中^[23],帕金森病抑郁患者全脑功能连接分析结果显示,与非抑郁 PD 患者和健康对照组相比,抑郁 PD 患者前额叶-边缘网络的功能整合降低。Lou Y 等^[11]的研究表明,与非抑郁 PD 患者相比,抑郁 PD 患者左侧背外侧前额叶皮层和右侧颞上回功能连接减少,右侧后扣带皮层功能连接增加且与抑郁评分呈负相关。

2.4 独立成分分析 独立成分(independent component analysis, ICA)分析是一种利用统计原理进行计算的方法,利用盲源分离(blind signal separation)的方法,将脑网络分割成空间上相互独立、时间序列上相关的脑区。ICA 是从功能磁共振成像数据中分离功能连接网络最常见的数据驱动方法,并不需要预先假设一个种子区^[26]。ICA 提供了一种有效的方法

来识别静息态脑内的功能连接,其得到的独立成分代表各个不同分工的脑功能网络,相应的时间序列则表示网络随时间变化的改变^[27]。

常见的静息态功能连接网络有:默认模式网络(default mode network, DMN)、感觉运动网络(sensorimotor network, SMN)、中央执行网络(centralexecutive networks, CEN)、突显网络(salience network, SAN)、背侧注意网络(dorsal attention network, DAN)、听觉网络(auditory network)、视觉网络(visual network, VN)等。DMN 主要参与自省、走神、活跃的情节记忆,并在特定的目标导向行为中失活,它主要包括楔前叶和后扣带,双侧腹内和腹内侧面额叶皮质。SMN 主要在感觉输入的检测和处理、运动功能的准备和执行方面发挥核心作用,它包括初级感觉运动皮层、辅助运动区和次级体感皮层。CEN 主要参与执行控制和工作记忆功能,并在近额区运作,包括前扣带和副扣带皮层。SN 负责检测并响应行为上显著的事件,主要包括背侧前扣带皮层和双侧岛叶。DAN 参与自主(自上而下)定向和选择性注意以及视、听觉网络,主要位于顶内沟和额视野的脑皮质区。听觉网络主要涉及初级听觉皮层,位于赫氏回、外侧颞上回和后岛叶。视觉网络主要参与该网络和功能的皮层区域主要是枕外侧回和枕上回以及舌侧回。研究发现^[28],抑郁的 PD 患者,在基底节网络、等区域功能连接发生改变,且左额顶网络、默认模式网络和显著网络的连接异常与其抑郁严重程度相关。

2.5 图论分析 越来越多的研究表明,抑郁症状是由多个脑区之间的异常神经连接而不是离散的区域差异引起的。近年来,有学者开始关注基于脑区功能定位的宏观大规模脑网络研究,运用图论分析(graph theory analysis, GTA)研究帕金森病抑郁患者脑网络的拓扑结构和组织特征^[11]。GTA 是复杂网络研究领域的重要分析工具,它通过数学概念量化大脑网络的拓扑结构特征,然后获得大脑网络的拓扑特征,解释大脑的信息处理和传输机制。GTA 现已作为大脑网络分析的一种重要的数学方法,被广泛应用于各种复杂大脑网络的研究和分析。在 GTA 里,大脑解剖区域被认为是由边缘连接的节点,其代表由节点之间的 BOLD 波动的时间相关性测量的连通性。GTA 常用拓扑属性指标包括:聚类系数、网络效率、节点效率、特征路径长度、“小世界”属性、介数中心性、度中心性等^[28]。对于帕金森病抑郁的患者,一些研究使用特征向量中心性^[11]和度中心性^[29]来确认抑郁与非抑郁帕金森病患者脑功能连接的变化。研究发现^[29],与非抑郁 PD 患者相比,抑郁的 PD 患者在右侧前额叶中回、前扣带皮

层、辅助运动皮层和小脑小叶 VI 中表现出度中心性的异常。Wen MC 等^[9]发现,前驱期帕金森患者在右侧颞中回和右侧额中回之间的功能连接比帕金森病抑郁患者更强。

3 rs-fMRI 的不足

神经影像学和 rs-fMRI 的发展为帕金森病的研究提供了更多、更有效的手段。然而到目前为止,rs-fMRI 的采集和分析方法在国际上没有一个标准化的指南,其可靠性仍有待进一步研究验证,将功能磁共振成像应用于临床实践仍需进一步验证其有效性和可重复性。众多关于 rs-fMRI 的研究结果显示,影响帕金森病抑郁症状的脑区不尽相同。在帕金森病患者中,功能连接改变的可重复性一直是研究者们关注的重点,Badea L 等^[30]分析了三个独立的 rs-fMRI 数据集,在保证尽量减少技术影响的情况下,发现三个数据集中只有少数大脑区域显示出基本一致的功能连接改变。然而,由于三个数据在病程和用药状态方面存在临床异质性,这可能突出了 rs-fMRI 在检测疾病每个阶段的特定神经变化、多巴胺能治疗对连接性和 BOLD 信号变异性影响等方面具有一定的敏感性。

4 总结

rs-fMRI 是一种广泛可用的、非侵入性的、经济实用的工具,它的出现和发展为诊断帕金森病抑郁和其他大脑神经疾病发病机制提供了一种新的途径。rs-fMRI 成像作为帕金森病及帕金森病抑郁的病理和疾病进展的潜在生物标志物具有一定的可行性,但其有效性和可重复性仍需要更多的研究来进一步证实。

参考文献:

- [1]Goto M,Kamagata K,Hatano T,et al.Depressive symptoms in Parkinson's disease are related to decreased left hippocampal volume:correlation with the 15-item shortened version of the Geriatric Depression Scale [J].Acta radiologica,2018,59 (3):341-345.
- [2]Zhang H,Qiu Y,Luo Y,et al.The relationship of anxious and depressive symptoms in Parkinson's disease with voxel-based neuroanatomical and functional connectivity measures[J].Journal of Affective Disorders,2019(245):580-588.
- [3]Wen MC,Chan LL,Tan LC,et al.Depression,anxiety,and apathy in Parkinson's disease:insights from neuroimaging studies[J].European Journal of Neurology,2016,23(6):1001-1019.
- [4]Chagas MHN,Tumas V,Pena-Pereira MA,et al.Neuroimaging of major depression in Parkinson's disease:Cortical thickness, cortical and subcortical volume,and spectroscopy findings [J]. Journal of Psychiatric Research,2017(90):40-45.
- [5]Wen MC,Heng HSE,Hsu JL,et al.Structural connectome alterations in prodromal and de novo Parkinson's disease patients

- [J].Parkinsonism&Related Disorders,2017(45):21-27.
- [6]Berg D,Postuma RB,Bloem B,et al.Time to redefine PDIntroductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease [J].Official Journal of the Movement Disorder Society,2014,29(4):454-462.
- [7]Kwok JYY,Kwan JCY,Auyeung M,et al.Effects of Mindfulness Yoga vs Stretching and Resistance Training Exercises on Anxiety and Depression for People With Parkinson Disease:A Randomized Clinical Trial[J].JAMA,2019,76(7):755-763.
- [8]Kalia LV,Lang AE.Parkinson's disease[J].Lancet(London,England),2015,386(9996):896-912.
- [9]Nagayama H,Maeda T,Uchiyama T,et al.Anhedonia and its correlation with clinical aspects in Parkinson's disease[J].Journal of the neurological sciences,2017(372):403-407.
- [10]Kwok JYY,Auyeung M,Chan HYL.Examining Factors Related to Health-Related Quality of Life in People With Parkinson's Disease [J].The Official Journal of the Association of Rehabilitation Nurses,2020,45(3):122-130.
- [11]Lou Y,Huang P,Li D,et al.Altered brain network centrality in depressed Parkinson's disease patients[J].Official Journal of the Movement Disorder Society,2015,30(13):1777-1784.
- [12]Wei L,Hu X,Zhu Y,et al.Aberrant Intra- and Internetwork Functional Connectivity in Depressed Parkinson's Disease [J].Scientific Reports,2017,7(1):2568.
- [13]Mazerolle EL,Ma Y,Sinclair D,et al.Impact of abnormal cerebrovascular reactivity on BOLD fMRI:a preliminary investigation of moyamoya disease[J].Clinical physiology and Functional Imaging,2018,38(1):87-92.
- [14]Zhang YQ,Zhu FY,Tang LY,et al.Altered regional homogeneity in patients with diabetic vitreous hemorrhage[J].World Journal of Diabetes,2020,11(11):501-513.
- [15]Zhu Y,Gao H,Tong L,et al.Emotion Regulation of Hippocampus Using Real-Time fMRI Neurofeedback in Healthy Human[J].Frontiers in Human Neuroscience,2019(13):242.
- [16]Sheng K,Fang W,Su M,et al.Altered spontaneous brain activity in patients with Parkinson's disease accompanied by depressive symptoms,as revealed by regional homogeneity and functional connectivity in the prefrontal-limbic system[J].PLoS One,2014,9(1):e84705.
- [17]Wang M,Liao H,Shen Q,et al.Changed Resting-State Brain Signal in Parkinson's Patients With Mild Depression[J].Frontiers in Neurology,2020(11):28.
- [18]Wang JJ,Chen X,Sah SK,et al.Amplitude of low-frequency fluctuation(ALFF)and fractional ALFF in migraine patients:a resting-state functional MRI study [J].Clinical Radiology,2016,71(6):558-564.
- [19]Zang YF,He Y,Zhu CZ,et al.Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI[J].Brain&Development,2007,29(2):83-91.
- [20]Peters R,White DJ,Scholey A.Resting state fMRI reveals differential effects of glucose administration on central appetite signalling in young and old adults [J].Journal of Psychopharmacology,2020,34(3):304-314.
- [21]Skidmore FM,Yang M,Baxter L,et al.Reliability analysis of the resting state can sensitively and specifically identify the presence of Parkinson disease[J].NeuroImage,2013(75):249-261.
- [22]Skidmore FM,Yang M,Baxter L,et al.Apathy,depression,and motor symptoms have distinct and separable resting activity patterns in idiopathic Parkinson disease [J].NeuroImage,2013(81):484-495.
- [23]Luo C,Chen Q,Song W,et al.Resting-state fMRI study on drug-naïve patients with Parkinson's disease and with depression [J].Journal of Neurology,Neurosurgery,and Psychiatry,2014,85(6):675-683.
- [24]Zhong Q,Xu H,Qin J,et al.Functional parcellation of the hippocampus from resting-state dynamic functional connectivity [J].Brain Research,2019(1715):165-175.
- [25]Friston KJ,Holmes AP,Poline JB,et al.Analysis of fMRI time-series revisited[J].Neuro Image,1995,2(1):45-53.
- [26]Tessitore A,Cirillo M,De Micco R.Functional Connectivity Signatures of Parkinson's Disease [J].Journal of Parkinson's Disease,2019,9(4):637-652.
- [27]杜宇慧,桂志国,隋婧.基于独立成分分析的精神分裂症患者动态脑功能网络分析新方法[J].中国医学影像技术,2015,31(6):926-931.
- [28]Papo D,Buldú JM,Boccaletti S,et al.Complex network theory and the brain[J].Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B,Biological Sciences,2014(369):1653.
- [29]Wang H,Chen H,Wu J,et al.Altered resting-state voxel-level whole-brain functional connectivity in depressed Parkinson's disease [J].Parkinsonism&Related Disorders,2018(50):74-80.
- [30]Badea L,Onu M,Wu T,et al.Exploring the reproducibility of functional connectivity alterations in Parkinson's disease[J].PLoS One,2017,12(11):e0188196.

收稿日期:2021-03-07;修回日期:2021-04-13

编辑/王朵梅