

冻结步态患者脚桥核与全脑静息态功能连接比较

任粹萍, 李娟, 焦悦, 陈先文

摘要 目的 探讨脚桥核 (PPN) 静息态脑功能连接改变在帕金森病伴冻结步态 (PD-FOG) 和原发性进行性冻结步态 (PPFG) 中步态发生机制的作用, 并比较两者差异。方法

研究组纳入 PD-FOG 11 例、PPFG 10 例, 25 例匹配的不伴冻结步态的帕金森病 (PD-NFOG) 作为对照组。通过冻结步态问卷 (FOGQ)、帕金森病统一评定量表第 III 部分 (UPDRS-III)、帕金森病统一评定量表第 II 部分 (UPDRS-II)、简易智能精神状态检查量表 (MMSE)、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD)、HY 分级量表评价被试者背景运动、认知及情绪背景。所有被试者在停用抗帕金森病 (PD) 药物 12 h 进行静息状态功能磁共振扫描。在全脑水平进行 PPN 和全脑静息态功能连接的分析, 并比较 PD-FOG 组、PPFG 组与 PD-NFOG 组 PPN 脑功能连接的差异。结果 年龄、性别、病程、MMSE、HAMD、UPDRS-II 在 3 组间差异无统计学意义。PD-FOG 和 PD-NFOG 患者 UPDRS-III、HY 分级差异无统计学意义。PD-FOG 组和 PPFG 组患者 FOGQ 的差异无统计学意义。PD-FOG 和 PD-NFOG 组 UPDRS-III 评分显著高于 PPFG 组。PPN 全脑功能连接显示: 与 PD-NFOG 比较, PD-FOG 组右侧 PPN (PPN-R) 与岛叶及小脑连接减弱, 梭状回及海马旁回连接增强; 左侧 PPN (PPN-L) 与丘脑、岛叶连接减弱。与 PD-NFOG 比较, PPFG 组 PPN-R 与颞叶连接减弱, 与枕叶连接增强; PPN-L 与颞叶连接减弱, 与小脑及额叶连接增强。PPFG 与 PD-FOG 比较, PPN-L 与颞叶连接增强, 与楔叶及枕叶连接减弱, 两组 PPN-R 全脑功能连接差异无统计学意义。结论

PD-FOG 与 PPFG 冻结步态均与 PPN 脑功能连接异常相关, 但具体机制存在一定差异。PD-FOG 与 PPN-运动环路 (小脑、丘脑) 及感觉联络皮层 (岛叶、颞叶) 功能连接减弱、PPN-边缘系统 (海马旁回、梭状回) 连接增强有关。PPFG 主要和 PPN 与感觉联络皮层 (颞叶、枕叶、楔叶) 连接减弱有关, 但与 PPN-运动环路 (小脑、丘脑) 功能连接受损关系不大。

关键词 帕金森病; 冻结步态; 脚桥核; 静息态磁共振; 功能连接

中图分类号 R 742.5

2019-04-26 接收

基金项目: 安徽省自然科学基金 (编号: 1608085MH170); 安徽高校自然科学基金项目 (编号: KJ2015A138)

作者单位: 安徽医科大学第一附属医院神经内科, 合肥 230022

作者简介: 任粹萍, 女, 硕士研究生;

陈先文, 男, 主任医师, 硕士生导师, 责任作者, E-mail:

chxwmail@aliyun.com

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2019)09-1425-05
doi: 10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2019.09.019

冻结步态 (freezing of gait, FOG) 是一种以反复一过性步态迟滞、中止为特征的步态障碍。目前认为 FOG 与运动皮层、基底节、丘脑、小脑、脚桥核等多个脑区在内行走神经网络功能紊乱有关。流行病学研究^[1]显示, 超过 10 年的帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 患者中有一半以上有冻结步态。原发性进行性冻结步态 (Primary progressive freezing of gait, PPFG) 是一种病因不明以冻结步态和姿势不稳为主要表现的步态障碍综合征, 在疾病早期即出现显著的冻结步态, 可不伴或只有轻微 PD 症状。帕金森病伴冻结步态 (Parkinson's disease with freezing of gait, PD-FOG) 和 PPFG 冻结步态发生于病程不同阶段, 其发生机制是否存在差异, 目前尚未见研究报道。该研究拟应用静息态功能磁共振 (resting state functional MRI, rsfMRI) 来评估 PD-FOG 和 PPFG 的脚桥核 (pedunculopontine nucleus, PPN) 脑功能连接是否存在差异, 以了解 PPN 在不同疾病冻结步态发生机制中的作用是否一致。

1 材料与方法

1.1 病例资料 本研究纳入 2016 年 7 月 ~ 2017 年 7 月就诊于安徽医科大学第一附属医院神经内科的 11 例 PD-FOG 患者和 10 例 PPFG 患者, 25 例 PD-NFOG 患者。3 组被试在年龄、性别、病程上相匹配。PD 的诊断由 1 位经验丰富的神经科医师根据英国帕金森病协会脑库临床诊断标准进行^[2]。PPFG 的诊断参照 Factor et al^[3]提出的诊断标准诊断。冻结步态需要满足下列条件: ① 冻结步态调查问卷评测 (freezing of gait questionnaire, FOGQ) 量表评分第三项 ≥ 1 分; ② 体检时观察到患者在开步、转弯时有冻结步态。排除有痴呆、重度抑郁、精神疾病或其他严重的身体疾病, 有金属植入物, MRI 影像检查有结构相变。

1.2 背景资料和功能测试 所有入组被试, 均在“关”期评定统一帕金森病等级量表 (unified parkin-

son's disease rating scale, UPDRS) 系列评分、HY 分级 (Hoehn & Yahr Scale)、简易智能精神状态量表 (minimum mental state examination, MMSE)、汉密尔顿抑郁量表 (Hamilton depression scale, HAMD) 以及 FOGQ。所有入组被试者均签署知情同意书。

1.3 fMRI 数据采集方法 所有入组患者于检查前停用所有 PD 治疗药物 12 h 以上,采用 3.0T 磁共振仪进行基线头颅 MRI 扫描。静息态扫描持续时间约为 8 min,扫描参数:重复时间/回波时间 = 2 200/30 ms,翻转角 90°,矩阵尺寸 64 × 64,视野 220 mm × 220 mm,819 个体素。层数 46 层,重复时间/回波时间 = 2 200 ms /30 ms,翻转角 90°,层厚 3 mm,间隔 0,视野 220 mm × 220 mm,矩阵 64 × 64。

1.4 数据处理方法 在 Matlab 平台上使用 DPARSF V4.3 对图像进行预处理。首先 DICOM 格式被转换为 NIFTI 格式,去除前 5 个时间点,时间层校正,头动校正,手动调整图像,结构相分割,功能结构配准,空间标准化,标准化到蒙特利尔标准脑空间 (montreal institute of neurology, MNI),之后以 4.0 mm 为半高全宽进行高斯平滑。应用一个时间滤波器 (0.01 ~ 0.1 Hz) 滤波。删时间点,去除了 24 个头动参数。参考文献 PPN 的中心定位于 $X = -7, Y = -32, Z = -22$ (左) 和 $X = 7, Y = -32, Z = -22$ (右)^[4],本研究分析数据使用 DPABI 工具包分析。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 20 软件进行统计分析,定量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,定性资料 (性别) 采用 χ^2 检验。两样本定量资料若满足正态分布,采用 t 检验,不满足则用非参数检验,3 组之间定量资料采用方差分析,3 组被试与 PPN 连接的全脑功能连接图,首先 3 组应用单样本 t 检验分析各组内的功能连接图,并在此范围做方差分析比较 3 组间的差异。使用数据处理软件 DPABI 对统计结果进行多重比较校正 (FWE 校正),最终结果叠加在标准 CH2 模板上显示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 人口统计和临床背景资料 3 组人口统计和背景评估资料见表 1。年龄 ($F = 2.73, P > 0.05$) 和性别 ($\chi^2 = 2.0, P > 0.05$)、病程 ($F = 0.50, P > 0.05$) 在三组间差异无统计学意义。MMSE ($F = 2.57, P > 0.05$)、UPDRSII ($F = 2.74, P > 0.05$)、HAMD ($F = 0.60, P > 0.05$) 在 3 组之间的差异无统计学意义。PD-FOG 和 PD-NFOG 患者 HY 分级差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。PD-FOG 组和 PPFG 组 FOGQ 评分差异无统计学意义 ($t = -0.98, P > 0.05$)。UPDRSIII 在 3 组间差异有统计学意义 ($F = 8.52, P < 0.05$); SNK-Q 检验结果显示,PPFG 组评分显著低于 PD-FOG 和 PD-NFOG 组,但 PD-FOG 组与 PD-NFOG 组间差异无统计学意义。

表 1 人口统计和背景资料 ($\bar{x} \pm s$)

项目	PPFG	PD-FOG	PD-NFOG
年龄 (岁)	66.88 ± 7.77	64.44 ± 13.63	58.43 ± 11.59
性别 (男/女)	4/6	4/7	11/14
病程 (年)	5.67 ± 6.52	5.90 ± 5.49	4.48 ± 2.71
UPDRSIII (分)	14.75 ± 7.17*	31.60 ± 12.69	33.78 ± 12.07
UPDRSII (分)	13.33 ± 8.59	16.90 ± 6.77	11.65 ± 5.04
MMSE (分)	24.88 ± 5.03	23.11 ± 6.62	26.96 ± 3.49
HAMD (分)	8.57 ± 6.16	11.75 ± 6.96	9.22 ± 6.15
FOGQ (分)	17.00 ± 3.78	18.67 ± 1.97	-
HY 分级 (级)	-	1.95 ± 0.55	1.88 ± 0.70

与 PD-FOG 组和 PD-NFOG 组比较: * $P < 0.05$

2.2 PPN 与其他脑区功能连接 以 PPN 为种子点,分析 3 组 PPN 与其他脑区功能连接强度,3 组之间方差分析差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。分别以左右侧 PPN 为种子点,分析各组间 PPN 与其他脑区功能连接强度差异,结果见表 2、3 和图 1、2。与 PD-NFOG 组比较,PD-FOG 组右侧 PPN (PPN-R) 与岛叶及小脑连接减弱,与梭状回及海马旁回连接增强,见图 1A; PPFG 组与颞叶连接减弱,与枕叶连接

表 2 右侧脚桥核与全脑静息态 fMRI 功能连接组间比较

组别	体素值	T 值	坐标			连接强度显著性差异脑区
			X	Y	Z	
PD-FOG vs PD-NFOG	306	-5.34	33	-27	22	岛叶 (右)
	308	-3.52	-21	-87	-33	小脑 (左)
	905	4.53	-39	-45	-9	梭状回 (左)
	509	3.81	15	-39	-9	海马旁回 (右)
PPFG vs PD-NFOG	307	-5.62	51	6	-18	颞中回 (右)
	508	-3.95	-48	6	-19	颞下回 (左)
	501	-3.73	-51	-19	3	颞上回 (左)
	407	5.08	-36	-69	-6	枕叶 (左)

表3 左侧脚桥核与全脑静息态 fMRI 功能连接组间比较

组别	体素值	T 值	坐标			连接强度显著性差异脑区
			X	Y	Z	
PD-FOG <i>vs</i> PD-NFOG	1 001	-5.42	-54	-36	-18	颞下回(左)
	906	-4.65	-23	-22	8	丘脑(左)
	304	-3.76	-60	-18	-3	颞中回(左)
	500	-3.42	33	-27	22	岛叶(右)
PPFG <i>vs</i> PD-NFOG	304	-3.56	-57	-30	6	颞中回(左)
	600	4.03	-18	-51	-15	小脑(左)
	405	3.74	30	15	48	额中回(右)
PPFG <i>vs</i> PD-FOG	504	5.20	-57	-36	-18	颞下回(左)
	605	-5.38	12	-84	33	楔叶(右)
	605	-5.18	15	-90	21	枕叶上部(右)

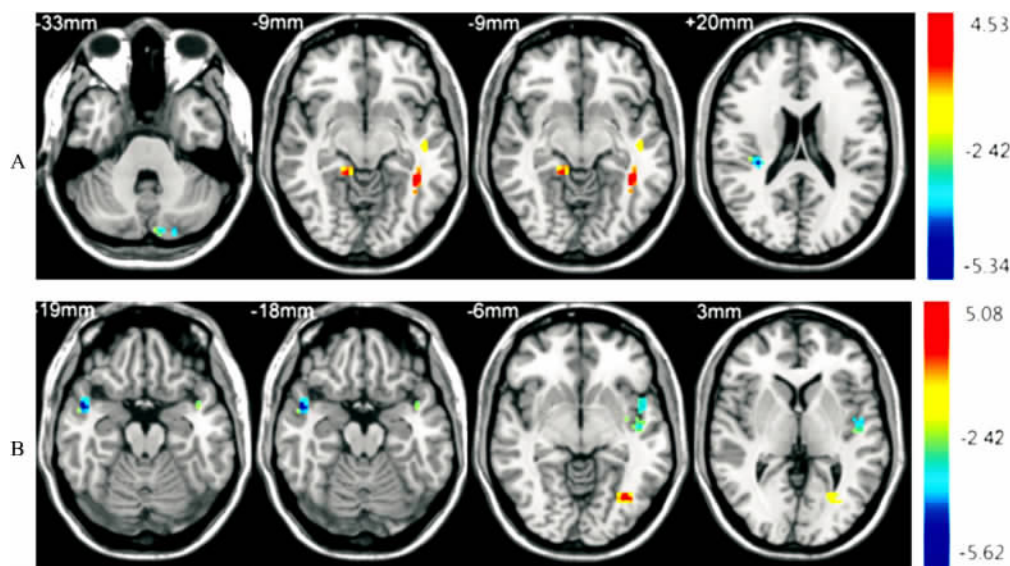


图1 3组右侧 PPN 与全脑静息态功能连接统计图比较

A: PD-FOG 组与 PD-NFOG 组比较; B: PPFG 组与 PD-NFOG 组比较; 冷色调表示减低的区域; 暖色调表示增加的区域

增强,见图 1B。PPFG 组与 PD-FOG 组比较,连接差异无统计学意义。

与 PD-NFOG 组比较,PD-FOG 组左侧 PPN (PPN-L) 与颞下回、颞中回、丘脑、岛叶连接减弱,见图 2A; PPFG 组左侧 PPN 与小脑及额中回连接增强,与颞中回连接减弱,见图 2B。PPFG 组与 PD-FOG 组比较,左侧 PPN 与颞下回连接增强,楔叶及枕叶上部连接减弱,见图 2C。

3 讨论

本研究采用 rsfMRI 技术比较了 PD-FOG、PPFG 与 PD-NFOG 患者 PPN 全脑功能连接强度。有神经影像研究^[5]显示 PD-FOG 患者 PPN 结构连接及功能连接存在异常。本研究显示,与 PD-NFOG 患者比较,PD-FOG 患者 PPN 与运动相关神经通路(小脑、

丘脑)及感觉联络皮层(岛叶、颞叶、枕叶)功能连接减弱。Fling et al^[4]通过弥散张量成像技术发现 PD-FOG 患者 PPN 与多个皮质下结构(包括小脑、纹状体、苍白球、丘脑)、额叶连接减弱。研究^[6]表明 PD-FOG 患者 PPN 与小脑连接减弱。Wang et al^[7]报道与 PD-NFOG 相比,PD-FOG 表现出颞叶视觉区的连接障碍和皮层-小脑环路的连接障碍,以及海马旁回的连接增强。Ballanger et al^[6]使用 $[(15)O]-H_2O$ PET 分析,显示 PPN 刺激增加区域性许多结构中的血流量增加,如中脑、小脑、丘脑、颞叶等区域。也提示小脑、丘脑与 PPN 存在某种连接关系。本研究还表明 PD-FOG 右侧 PPN 与海马旁回、梭状回连接较 PD-NFOG 增强,这一结果未见类似报道。海马旁回、梭状回均属边缘系统,与记忆、面孔识别等认知功能关系密切。

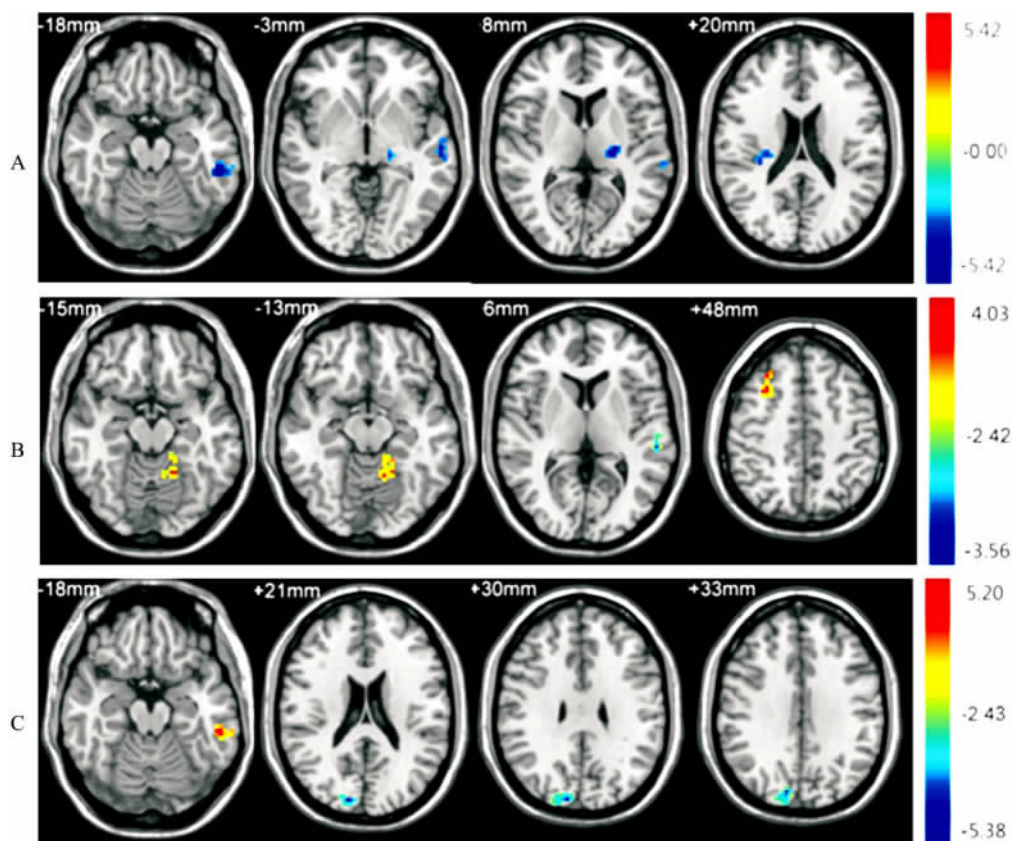


图2 3组左侧PPN与全脑静息态功能连接统计图比较

A: PD-FOG组与PD-NFOG组比较; B: PPFG组与PD-NFOG组比较; C: PPFG组与PD-FOG组比较; 冷色调表示减低的区域; 暖色调表示增加的区域

PD-NFOG与PPFG的冻结步态发生机制是否存在差异,目前尚未见研究报道。本研究观察了PPFG患者PPN与全脑功能连接情况。结果显示相对于PD-NFOG组,PPFG患者PPN与感觉联络皮层(颞叶、枕叶、楔叶)连接减弱,提示其感觉整合功能障碍与冻结步态发生相关,与PD-FOG组类似。PPFG与PD-FOG患者虽然都存在PPN与感觉联络皮层功能强度减弱,但存在一定差异,PPFG组PPN与颞叶连接强度高于PD-FOG组,但与楔叶连接低于PD-FOG组。楔叶是视觉信息整合的主要脑区,颞叶与听觉信息整合关系更为密切,此结果提示PPFG患者冻结步态与视觉信息整合障碍较PD-FOG更为密切。并且PPFG组PPN与丘脑、小脑功能连接未减弱,其左侧PPN与小脑连接强度甚至高于PD-NFOG组,提示其小脑、丘脑相关环路并未像PD-FOG一样受到损害。

由于本研究中的样本量较少,可能存在一定偏倚。

参考文献

- [1] López I C, Ruiz P J, Del Pozo S V, et al. Motor complications in Parkinson's disease: ten year follow-up study [J]. *Mov Disord*, 2011, 25(16): 2735-9.
- [2] Hughes A J, Daniel S E, Kilford L, et al. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1992, 55(3): 181-4.
- [3] Factor S A, Jennings D L, Molho E S, et al. The natural history of the syndrome of primary progressive freezing gait [J]. *Arch Neurol*, 2002, 59(11): 1778-83.
- [4] Fling B W, Cohen R G, Mancini M, et al. Asymmetric pedunculopontine network connectivity in parkinsonian patients with freezing of gait [J]. *Brain*, 2013, 136(Pt 8): 2405-18.
- [5] Snijders A H, Leunissen I, Bakker M, et al. Gait-related cerebral alterations in patients with Parkinson's disease with freezing of gait [J]. *Brain*, 2011, 134Pt(1): 59-72.
- [6] Ballanger B, Lozano A M, Moro E, et al. Cerebral blood flow changes induced by pedunculopontine nucleus stimulation in patients with advanced Parkinson's disease: a [(15)O] H₂O PET study [J]. *Hum Brain Mapp*, 2009, 30(12): 3901-9.

[7] Wang M, Jiang S, Yuan Y, et al. Alterations of functional and structural connectivity of freezing of gait in Parkinson's disease [J].

J Neurol, 2016, 263(8): 1583–92.

Comparison of functional connection between pedunculopontine nucleus and whole brain resting state in freezing of gait

Ren Cuiping, Li Juan, Jiao Yue, et al

(Dept of Neurology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022)

Abstract Objective To evaluate the effect of pedunculopontine nucleus (PPN) in function connectivity in the mechanism of gait disorder in Parkinson's disease (PD) with freezing of gait (PD-FOG) and primary progressive freezing of gait (PPFG), and to compare the differences between them. **Methods** 11 Parkinson's disease patients with freezing of gait were collected, included 11 patients with Parkinson's disease with freezing of gait (PD-FOG), 10 patients diagnosed as primary progressive freezing of gait (PPFG), and 25 matched PD patients without freezing of gait (PD-NFOG). All the subjects were evaluated by Freezing of Gait Questionnaire (FOGQ), Unified Parkinson's Disease Rating Scale III (UPDRSIII), Unified Parkinson's Disease Rating Scale II (UPDRSII), Minimum Mental State Examination (MMSE), Hamilton Depression Scale (HAMD), Hoehn & Yahr Scale (HY) to find out movement, cognitive and emotional background. All subjects underwent a resting state functional MRI scan for 12 hours after taking medicine. Functional connectivity with pedunculopontine nucleus (PPN) was analyzed. Seed to cluster analysis was performed at whole brain level and compared among three groups. **Results** Age and gender, duration of disease, MMSE, and HAMD, UPDRSII were not significantly different among three groups. There was no significant difference in UPDRSIII and HY staging between PD-FOG and PD-NFOG patients. There was no significant difference in FOGQ between the PD-FOG group and the PPFG group. The UPDRSIII scores of the PD-FOG and the PD group was significantly higher than those of the PPFG group. The fMRI of whole brain function connectivity showed that compared with PD-NFOG, the right side PPN (PPN-R) was weakened in connectivity with the in the insular and cerebellum, and the fusiform and ParaHippocampal connections were enhanced in PD-FOG group; In PD-FOG the left side PPN (PPN-L) weakened connection with the thalamus and insula. Compared with PD-NFOG, in PPFG group PPN-R was weakened in connection with temporal lobe and enhanced in connection with the occipital lobe; and PPN-L weakened in connection with temporal lobe and enhanced in connection with cerebellum and frontal lobe. Compared with PD-FOG, in PPFG group, PPN-L increased the connection with temporal lobe, and weakened the connection between wedge and occipital lobe, and there was no significant difference in the functional connectivity of PPN-R between PPFG group and PD-FOG group. **Conclusion** The freezing of gait of PD and PPFG are related to the abnormal connection of PPN brain function, but the mechanism is different. The freezing of gait of PD is related to the weakened functional connection between the PPN-motor circuit (cerebellum, thalamus) and the sensory cortex (island, temporal lobe) and the enhanced connection of the PPN-limbic system (ParaHippocampus, fusiform). The mechanism of PPFG is mainly related to the weakening of the connection between the PPN and the sensory cortex (the temporal lobe the occipital lobe and the cuneus), but it has little to do with the functional connection of the PPN-motor circuit (cerebellum and thalamus).

Key words Parkinson's disease; freezing of gait; pedunculopontine nucleus; resting state fMRI; functional connectivity