

◆ 中枢神经影像学

Resting state functional MRI observation on regional homogeneity and functional connectivity in Parkinson disease patients with fatigue

CAO Zong¹, YU Yongqiang^{1*}, CHEN Xianwen², WANG Shangpei¹

(1. Department of Radiology, 2. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China)

[Abstract] **Objective** To observe regional homogeneity (ReHo) and functional connectivity (FC) in patients of Parkinson disease (PD) with fatigue (PD-F), and to explore the separation function and connectivity function of PD-F local brain regions. **Methods** Totally 29 PD-F patients (PD-F group), 29 PD without fatigue (PD-NF) patients (PD-NF group) and 35 age and gender matched healthy controls (HC group) were enrolled. All subjects underwent clinical scale evaluation and resting-state functional MRI (fMRI). ReHo was calculated and correlated with the fatigue severity scale (FSS). The brain regions with ReHo differences between PD-F and PD-NF groups and correlated to FSS were set as ROI for FC of the whole brain voxel level. **Results** ReHo of right Rolandic operculum in PD-F group significantly decreased (voxel $P=0.001$, family wise error rate correction, $P<0.05$). ReHo values of right Rolandic operculum in all PD patients were negatively correlated with FSS ($r=-0.539$, $P<0.001$). In PD-F group, FC between right Rolandic operculum and bilateral middle cingulate gyrus decreased (voxel $P=0.001$, FWE correction, $P<0.05$). **Conclusion** The dysfunction of right Rolandic operculum local brain region and relative abnormal FC with bilateral middle cingulate gyrus were involved in the pathophysiological mechanism of PD-F.

[Keywords] Parkinson disease; fatigue; magnetic resonance imaging; regional homogeneity; functional connectivity

DOI:10.13929/j.issn.1003-3289.2021.12.014

静息态功能 MRI 观察帕金森病伴疲劳患者局部一致性及功能连接

操 纵¹, 余永强^{1*}, 陈先文², 王尚培¹

(1. 安徽医科大学第一附属医院放射科, 2. 神经内科, 安徽 合肥 230022)

[摘要] **目的** 观察帕金森病(PD)伴疲劳(PD-F)患者局部一致性(ReHo)及功能连接(FC),探索其局部脑区分离功能和连接功能。**方法** 纳入 29 例 PD-F 患者(PD-F 组)和 29 例 PD 不伴疲劳(PD-NF)患者(PD-NF 组),以 35 名健康对照者为对照(HC 组);采集静息态功能 MRI(fMRI),完成临床量表评估;计算 ReHo,并分析其与疲劳严重程度量表(FSS)评分的相关性;将 2 组患者 ReHo 值存在差异且与 FSS 相关脑区设为 ROI,观察全脑体素水平 FC。**结果** PD-F 组右侧罗兰迪克岛盖 ReHo 值显著降低(体素 $P=0.001$,总体错误率校正 $P<0.05$);PD 组右侧罗兰迪克岛盖 ReHo 值与 FSS 评分呈负相关($r=-0.539$, $P<0.001$)。PD-F 组右侧罗兰迪克岛盖与双侧中扣带回的 FC 减弱(体素 $P=0.001$,FWE 校正 $P<0.05$)。**结论** PD-F 患者右侧罗兰迪克岛盖脑区分离功能且与双侧中扣带回 FC 异常,并均参与 PD-F 病理生理机制。

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81771817)。

[第一作者] 操纵(1993—),男,安徽安庆人,在读硕士。研究方向:神经影像学。E-mail: paopaocong@foxmail.com

[通信作者] 余永强,安徽医科大学第一附属医院放射科,230022。E-mail: cjr.yuyongqiang@vip.163.com

[收稿日期] 2021-02-05 **[修回日期]** 2021-06-15

[关键词] 帕金森病; 疲劳; 磁共振成像; 局部一致性; 功能连接

[中图分类号] R742.5; R445.2 [文献标识码] A [文章编号] 1003-3289(2021)12-1814-05

疲劳是帕金森病(Parkinson disease, PD)常见症状之一,于病程早期即可出现;且一旦出现 PD 伴疲劳(PD with fatigue, PD-F)往往持续发展,并呈随时间推移而加重趋势^[1]。基于血氧水平依赖(blood oxygenation level dependent, BOLD)静息态功能 MRI(functional MRI, fMRI)广泛用于疲劳、抑郁等 PD 并发症的病理生理机制相关研究^[2-3]。计算脑区局部一致性(regional homogeneity, ReHo)^[4]是评估局部脑区分离功能的常用方法;而功能连接(functional connectivity, FC)可反映不同脑区之间的整合功能^[5]。有关 PD-F 的神经环路主要涉及岛叶局部脑区^[6-7]和与后扣带回之间的脑功能网络^[8]。本研究计算 PD-F 患者的 ReHo 值,并针对 ReHo 异常脑区构建 ROI,行全脑体素水平 FC 分析,探索 PD-F 的病理生理机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2019 年 9 月—2020 年 12 月于安徽医科大学第一附属医院就诊的 58 例汉族原发性 PD 患者,男 31 例,女 27 例,年龄 35~79 岁,平均(58.2±10.4)岁;均为右利手,经资深专业运动障碍性疾病主任医师按照中国 PD 最新版诊断标准^[9]确诊 PD。同期于附近社区招募 35 名年龄、性别相匹配的汉族右利手健康对照者(health control, HC),男 13 名,女 22 名,年龄 41~78 岁,平均(59.8±9.9)岁。排除标准:①进行性核上性眼肌麻痹、多系统萎缩等其他帕金森综合征;②合并疲劳的其他系统性疾病(如心力衰竭、甲状腺功能减低症、多发性硬化等);③MRI 示颅内明显异常或多发病灶等;④认知障碍;⑤合并严重抑郁、焦虑等精神疾患;⑥存在 MR 扫描禁忌证。本研究通过本院伦理委员会审批(伦理号: PJ2021-07-01)。测试前受试者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 详细记录 PD 患者服用抗 PD 药物情况,根据临床等效剂量计算公式^[10]换算为左旋多巴每日等效剂量(levodopa equivalent daily dose, LEDD)。采用统一 PD 量表第三部分(unified Parkinson disease rating scale-III, UPDRS-III)评估患者运动症状。以简易精神状态检查(mini-mental state examination, MMSE)评估认知功能。

以疲劳严重程度量表(fatigue severity scale,

FSS)评估 PD 患者是否存在疲劳及其程度^[11],由此将其分为 PD-F 组和 PD 不伴疲劳(PD without fatigue, PD-NF)组。FSS 每项分值从 1 分(非常不同意)到 7 分(非常同意)。将 9 项总分除以 9 为界定疲劳及非疲劳的阈值,以 >4 分 PD 患者为 PD-F,≤4 分为 PD-NF。

1.2.2 MR 扫描 检查前患者停用抗 PD 药物 12 h 以上,检查过程中受试者需保持清醒,安静,闭眼。采用 GE Discovery MR750w 3.0T MR 扫描仪,24 通道相控阵头颈联合线圈,行高分辨三维 T1W 脑容积成像(brain volume imaging, BRAVO),TR 8.5 ms, TE 3.2 ms, TI 450 ms, FA 12°, FOV 256 mm×256 mm, 矩阵 256×256, 层厚 1 mm, 层间隔 0, 共 188 层, 扫描时间 296 s。以单次激发梯度平面回波(gradient echo-single shot-echo planar imaging, GRE-SS-EPI)序列采集静息态 fMR, TR 2 000 ms, TE 30 ms, FA 90°, FOV 220 mm×220 mm, 矩阵 64×64, 层厚 3 mm, 层间隔 1 mm, 共 35 层, 连续采集 185 个时间点, 扫描时间 370 s。

1.2.3 处理数据 基于 Matlab R2013b 上运行的 SPM12 ([http://www. fil. ion. ucl. ac. uk/spm](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm)) 和 DPARSFA 软件包^[12](DPABI_V5.0, [http://rfmri. org/dpabi](http://rfmri.org/dpabi))对 T1 结构像数据和静息态 fMRI 数据进行预处理:①转换数据格式;②删除前 10 个时间点的数据;③时间层校正;④头动校正,保证头部水平位移不超过 3 mm,旋转角度不大于 3°,计算帧位移量;⑤去除头动、白质信号、脑脊液信号等混杂变量;⑥带通滤波,频率范围为 0.01~0.08 Hz;⑦空间标准化:先将受试者结构像配准到其平均功能像上,变换后的结构像被分割成灰质、白质和脑脊液 3 部分,以仿射变换联合高阶非线性分割配准方法将分割出的灰质图像配准到蒙特利尔研究所(Montreal Neurological Institute, MNI)标准空间组织概率模板上,再将配准得到的参数应用于功能像上,得到该受试者在 MNI 空间标准化后的功能像,将其体素大小重采样为 3 mm×3 mm×3 mm。

1.2.4 计算 ReHo 值 计算指定体素与其相邻的 26 个其他体素的时间序列之间的肯德尔和谐系数(Kendall's concordance coefficient, KCC),生成单独 ReHo 图^[13];将每个体素的 KCC 除以全脑 KCC 的均值,以减少个体差异带来的影响,并得出该体素标准化

ReHo 图;最后以 4 mm 半高全宽(full width at half maximum, FWHM)对标准化 ReHo 图行高斯平滑。

1.2.5 FC 分析 将 PD-F 和 PD-NF 组间 ReHo 值差异显著且与 FSS 分值相关的脑区定义为 ROI,并为之为 FC 分析的种子点,分析其时间序列与全脑其他体素之间的相关性,再对相关系数行 Fisher Z 变换,使其符合正态分布。

1.3 统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计分析软件。采用单因素方差分析比较 3 组间临床资料,以独立样本资料 t 检验比较 PD-NF 组病程、UPDRS III、LEDD 及 FSS 等。以 χ^2 检验比较性别等计数资料。

以 SPM 12 软件包统计模块分析影像学数据。采用体素水平单因素方差分析比较 3 组 ReHo 图,两两比较行 t 检验。以 t 检验比较 PD-F 组与 PD-NF 组的 FC。对方差分析和 t 检验均采用团块水平整体错误率(family wise error rate, FWER)行多重比较校正,体素水平 $P=0.001$,校正后 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

应用 DPABI 软件提取 PD-F 和 PD-NF 组间存在显著差异脑区的 ReHo 值,以 SPSS 22.0 软件对 ReHo 值与 FSS 分行 Pearson 相关分析。对 PD-F 组种子点与差异脑区提取的 FC 值行两独立样本 t 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

PD-F 组 29 例,男 13 例,女 16 例,年龄 38~77 岁,平均(58.3±10.6)岁;PD-NF 组 29 例,男 18 例,女 11 例,年龄 38~75 岁,平均(58.0±9.7)岁。

PD-F 组、PD-NF 组及 HC 组间性别、年龄、MMSE 评分和帧位移量差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。PD-F 组与 PD-NF 组之间病程、UPDRS-III 评分和 LEDD 差异均无统计学意义(P 均 >0.05)。PD-F 组 FSS 评分高于 PD-NF 组($P<0.01$)。见表 1。

2.1 ReHo 值比较 PD-F 组右侧罗兰迪克岛盖(体素数 54;峰值点 MNI 坐标 60,0,15;峰 $t=-5.17$)和右侧颞下回(体素数 54;峰值点 MNI 坐标 60,-51,-12;峰 $t=-4.60$)ReHo 值低于 HC 组(体素 $P=$

0.001,FWER 校正 $P<0.05$)。PD-NF 组右侧颞下回(体素数 42;峰值点 MNI 坐标 51,-51,-21;峰 $t=-4.38$)ReHo 值低于 HC 组(体素 $P=0.001$,FWER 校正 $P<0.05$)。PD-F 组右侧罗兰迪克岛盖(体素数 11;峰值点 MNI 坐标 60,3,12;峰 $t=-4.46$)ReHo 值低于 PD-NF 组(体素 $P=0.001$,FWER 校正 $P<0.05$)。见图 1。

2.2 相关性分析 PD-F 组右侧罗兰迪克岛盖 ReHo 值与 FSS 评分呈负相关($r=-0.539$, $P<0.001$)。

2.3 FC 分析 以右侧罗兰迪克岛盖为种子点行全脑体素水平 FC 分析,PD-F 组右侧罗兰迪克岛盖与双侧中扣带回(体素数 126;峰值点 MNI 坐标 0,-12,42;峰 $t=-4.64$)的 FC 弱于 PD-NF 组(体素 $P=0.001$,FWER 校正 $P<0.05$),见图 2。

3 讨论

本研究发现 PD-F 患者右侧罗兰迪克岛盖 ReHo 值降低,其程度与疲劳严重程度相关,且右侧罗兰迪克岛盖与双侧中扣带回的 FC 减弱;PD 患者右侧颞下回 ReHo 值降低。

PD 等神经系统疾病伴发的中枢性疲劳包括躯体和精神疲劳^[14],均为 PD 的独立症状,其发病机制可能不同;LOU 等^[15]认为 PD 患者躯体疲劳可能归因于震颤、肌肉强直等运动症状,而精神疲劳更大程度上与睡眠困难、情绪障碍等密切相关。目前对于抑郁等情绪障碍与疲劳之间的关联存在较多争议。作为 PD 常见非运动症状,抑郁和疲劳常有重叠,难以准确区分。一项纵向随访研究^[16]报道了疲劳与抑郁症状之间的相关性,也有研究^[17]认为疲劳可单独存在。

罗兰迪克岛盖参与抑郁、焦虑、应激等负向情绪的处理^[18-20],而这些负向情绪与疲劳关系密切^[1,15]。SUTOKO 等^[21]证实右侧罗兰迪克岛盖局部损伤导致抑郁样心理状态。ZHANG 等^[22]的结果证实右侧罗兰迪克岛盖在处理抑郁等负性情绪中具有关键作用。推测 PD 患者右侧罗兰迪克岛盖局部脑区功能异常在一定程度上参与疲劳症状的发生与进展。疲劳通常被

表 1 58 例 PD 患者和 35 名 HC 临床资料比较

组别	男/女(例或名)	年龄(岁)	MMSE	帧位移量(mm)	病程(年)	UPDRS III	LEDD(mg)	FSS
PD-F 组($n=29$)	13/16	58.3±10.6	27.00±2.24	0.07±0.04	3.72±2.55	30.72±11.73	339.66±185.83	5.71±0.74
PD-NF 组($n=29$)	18/11	58.0±9.7	26.97±2.45	0.07±0.04	3.84±2.36	27.55±9.09	316.38±181.08	2.43±0.75
HC 组($n=35$)	13/22	59.8±9.9	27.57±1.61	0.08±0.04	—	—	—	—
$\chi^2/F/t$ 值	0.13	0.28	0.86	1.30	0.19	1.15	0.48	16.81
P 值	0.13	0.75	0.43	0.28	0.85	0.26	0.63	<0.01

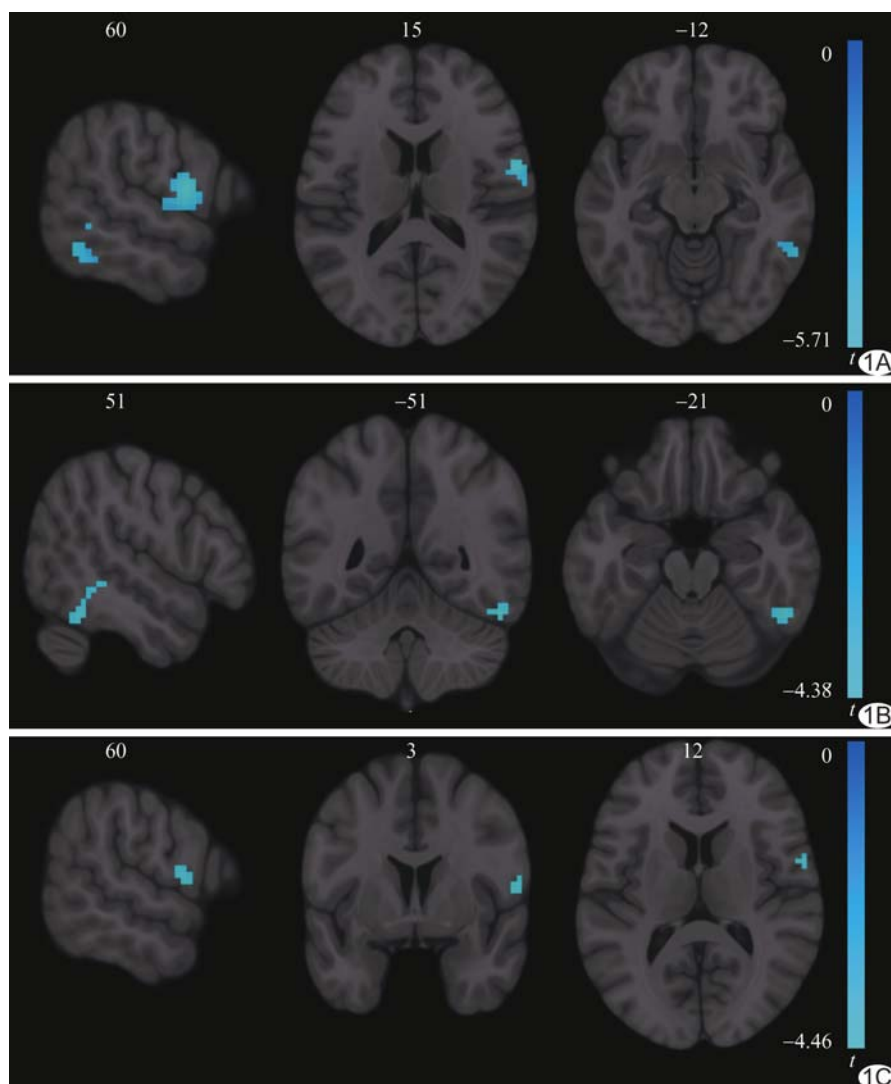


图 1 3 组间 ReHo 值差异脑区 A. PD-F 组与 HC 组; B. PD-NF 组与 HC 组; C. PD-F 组与 PD-NF 组 (蓝色区域表示组间对比 ReHo 值减低的脑区)

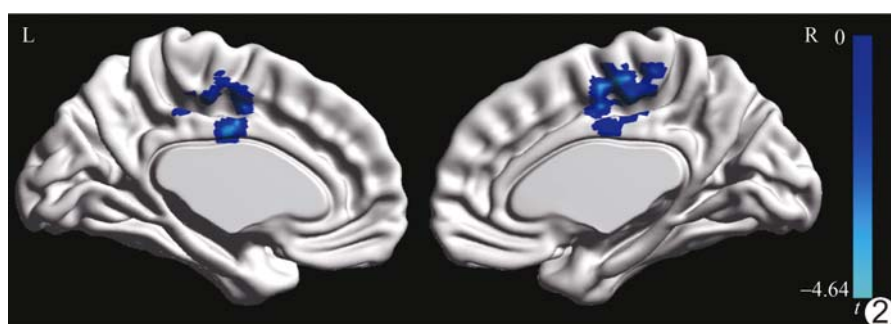


图 2 PD-F 组相比 PD-NF 组 FC 减弱脑区 蓝色区域表示功能连接减弱脑区

定义为患者感觉难以启动或维持活动^[23]。罗兰迪克岛盖-扣带回网络连接异常是产生疲劳等非特异性感觉的重要病理生理机制之一^[24],GOODALE 等^[25]甚至将罗兰迪克岛盖列为第三感觉区,认为其是先于扣带回触发疲劳感觉网络的第一个激活脑区。本研究发

现,作为疲劳等非特异性感觉网络的触发脑区,岛盖在 PD-F 患者的功能异常表现为右侧罗兰迪克岛盖 ReHo 值降低;而右侧罗兰迪克岛盖与双侧中扣带回 FC 减弱则在某种程度上反映岛盖与扣带回非特异性感觉网络内连接异常。颞下回是视觉处理关键脑区,而整合视觉信息对制定和协调肢体运动以及完成日常活动等任务必不可少^[26-28]。PD 患者因动作迟缓、肌肉强直等症状,制定和协调等运动功能明显受损。本研究结果显示 PD 患者右侧颞下回 ReHo 值降低,为上述研究结论提供了间接佐证。

利用静息态 fMRI 观察 PD-F 患者以脑功能网络为代表的脑区之间的连接整合功能是研究热点。TESSITORE 等^[28]采用独立成分分析法构建默认网络、感觉运动网络等脑功能网络观察 20 例首发未用药 PD-F 患者,发现不仅运动相关脑区,与情绪、认知相关的脑区之间的连接整合功能异常也在 PD-F 病理生理过程中具有显著作用。

本研究先从脑区局部分离功能角度、再从脑区之间连接整合功能角度对 PD-F 患者脑功能进行浅显剖析,探索 PD-F 的病理生理机制,具有一定局限性:①未关注 PD-F 与肌肉强直、情绪障碍等其他临床症状的关系;②为单中心研究,样本量小;③以 FSS 评分评价疲劳程度,具有一定主观性,且仅行横断面观察,有待完善。

[参考文献]

- [1] KLUGER B M. Fatigue in Parkinson's disease [J]. Int Rev Neurobiol, 2017, 133:743-768.
- [2] ROSAZZA C, MINATI L. Resting-state brain networks:

- Literature review and clinical applications[J]. *Neurol Sci*, 2011, 32(5):773-785.
- [3] 赵志莲, 卢洁. 脑功能成像在阿尔茨海默病和帕金森病诊断中的应用[J]. *中国医学影像技术*, 2018, 34(11):1601-1603.
 - [4] ZANG Y, JIANG T, LU Y, et al. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis[J]. *Neuroimage*, 2004, 22(1):394-400.
 - [5] ZHU D M, ZHANG C, YANG Y, et al. The relationship between sleep efficiency and clinical symptoms is mediated by brain function in major depressive disorder[J]. *J Affect Disord*, 2020, 266:327-337.
 - [6] CHO S S, AMINIAN K, LI C, et al. Fatigue in Parkinson's disease: The contribution of cerebral metabolic changes[J]. *Hum Brain Mapp*, 2017, 38(1):283-292.
 - [7] OTTO T, ZIJLSTRA F R H, GOEBEL R. Neural correlates of mental effort evaluation—involvement of structures related to self-awareness [J]. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 2014, 9(3):307-315.
 - [8] COOK D B, O'CONNOR P J, LANGE G, et al. Functional neuroimaging correlates of mental fatigue induced by cognition among chronic fatigue syndrome patients and controls [J]. *Neuroimage*, 2007, 36(1):108-122.
 - [9] 刘军, 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4):268-271.
 - [10] TOMLINSON C L, STOWE R, PATEL S, et al. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2010, 25(15):2649-2653.
 - [11] SCHIEHSE D M, AYERS C R, LIU L, et al. Validation of the modified fatigue impact scale in Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2013, 19(3):335-338.
 - [12] YAN C G, WANG X D, ZUO X N, et al. DPABI: Data processing & analysis for (resting-state) brain imaging [J]. *Neuroinformatics*, 2016, 14(3):339-351.
 - [13] YANG Y, ZHU D M, ZHANG C, et al. Brain structural and functional alterations specific to low sleep efficiency in major depressive disorder[J]. *Front Neurosci*, 2020, 14:50.
 - [14] CHAUDHURI A, BEHAN P O. Fatigue in neurological disorders[J]. *Lancet*, 2004, 363(9413):978-988.
 - [15] LOU J S, KEARNS G, OKEN B, et al. Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2001, 16(2):190-196.
 - [16] ALVES G, WENTZEL-LARSEN T, LARSEN J P. Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease? [J]. *Neurology*, 2004, 63(10):1908-1911.
 - [17] KARLSEN K, LARSEN J P, TANDBERG E, et al. Fatigue in patients with Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 1999, 14(2):237-241.
 - [18] KOELSCH S, FRITZ T, V CRAMON D Y, et al. Investigating emotion with music: An fMRI study [J]. *Human Brain Mapping*, 2006, 27(3):239-250.
 - [19] GEBAUER L, SKEWES J, WESTPHAL G, et al. Intact brain processing of musical emotions in autism spectrum disorder, but more cognitive load and arousal in happy vs. sad music[J]. *Front Neurosci*, 2014, 8:192.
 - [20] MARSHALL C R, HARDY C J D, RUSSELL L L, et al. The functional neuroanatomy of emotion processing in frontotemporal dementias[J]. *Brain*, 2019, 142(9):2873-2887.
 - [21] SUTOKO S, ATSUMORI H, OBATA A, et al. Lesions in the right rolandic operculum are associated with self-rating affective and apathetic depressive symptoms for post-stroke patients[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):20264.
 - [22] ZHANG Y N, HUANG Y R, LIU J L, et al. Aberrant resting-state cerebral blood flow and its connectivity in primary dysmenorrhea on arterial spin labeling MRI [J]. *Magn Reson Imaging*, 2020, 73:84-90.
 - [23] LELIC D, NISSEN T D, BROCK C, et al. Rapid balloon distension as a tool to study cortical processing of visceral sensations and pain[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2015, 27(6):832-840.
 - [24] GARCIA-LARREA L, PERCHET C, CREAC'H C, et al. Operculo-insular pain (parasympathetic pain): A distinct central pain syndrome[J]. *Brain*, 2010, 133(9):2528-2539.
 - [25] GOODALE M A, MILNER A D. Separate visual pathways for perception and action[J]. *Trends Neurosci*, 1992, 15(1):20-25.
 - [26] LAHR J, PEREIRA M P, PELICIONI P H S, et al. Parkinson's disease patients with dominant hemibody affected by the disease rely more on vision to maintain upright postural control[J]. *Percept Mot Skills*, 2015, 121(3):923-934.
 - [27] 刘虎, 范国光, 徐克, 等. 帕金森病患者静息态下脑活动的局部一致性[J]. *中国医学影像技术*, 2011, 27(10):1967-1971.
 - [28] TESSITORE A, GIORDANO A, de MICCO R, et al. Functional connectivity underpinnings of fatigue in "Drug-Naive" patients with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(10):1497-1505.