

帕金森病痴呆的临床表型

Clinical phenotype of Parkinson disease dementia

James E. Galvin, MD, MPH; Jori Pollack; and John C. Morris, MD

摘要 - **目的:** 了解帕金森病痴呆(PDD)与阿尔茨海默病(AD)和路易体痴呆(DLB)相比最具代表性的临床特点及其病理基础。

方法: 我们选取了某一纵向研究中进行尸检的103人作为研究对象(无痴呆的对照组10人;帕金森病患者42人;路易体痴呆患者20人;阿尔茨海默病患者31人),在AD和DLB诊断标准的基础上总结出了PDD的临床特点。统计方法采用 χ^2 检验,确切概率法,Kaplan-Meier曲线和logistic回归。

结果: 样本的平均年龄是74.0岁(53岁-91岁)。每个研究对象平均随访3.4次(1-12次)。我们以临床痴呆评分分数 ≥ 0.5 作为痴呆的诊断标准,共有83%的PD患者在随访过程中发展为痴呆。认知波动($P=0.001$)、视幻觉($p<0.001$)、听幻觉($p=0.006$)、抑郁($p=0.003$)和睡眠障碍($p=0.003$)是PDD区别于AD的临床特征。DLB也具备这些临床特点。PDD的病理基础包括DLB(38%)、AD(32%)和仅存于黑质的路易小体(24%)。PDD的危险因素包括:视幻觉(OR值21.3;95%CI:1.5~309.6)和男性(OR值9.6;95%CI:1.3~71.4)。

结论: PDD和DLB具有相同的临床特征;两者与AD不同。如果在PD病程的任何阶段出现上述PDD/DLB的临床特征,则高度提示发生痴呆和尸检时发现路易小体的可能。其中,男性和视幻觉是两个主要危险因素。

NEUROLOGY 2006;67:1605-1611 张静林译;马敬红校

帕金森病(Parkinson disease, PD)是一种神经变性疾病,60岁以上人群的发病率为1%^[1-3]。尽管帕金森病主要是一种运动障碍性疾病,但目前有证据表明PD患者也会合并痴呆^[4]。精神疾病诊断与统计手册第四版(The Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders 4th ed., DSM-IV)将帕金森病痴呆(PDD)定义为包括认知和运动迟缓、执行能力障碍以及记忆障碍的一种认知损害^[5]。但由于缺乏长期随访和尸检的病例资料,我们对于PDD与路易体痴呆(DLB)和阿尔茨海默病(AD)的关系尚不明确。

PDD的发病率随着年龄的增长而增长。55到64岁之间痴呆的发病率为2.7%/年,70到79岁之间为13.7%/年^[6-8]。PD患者痴呆的患病率为20~40%^[9-11]。PD患者发生痴呆的危险性为对照人群的2~6倍^[12-13]。PDD会对生活质量^[14]、家庭护理^[15]和生存^[16,17]造成较大影响。已报道的PDD的危险因素包括:年龄、病程、低教育程度、男性以及中轴锥体外系症状^[18]。

PDD具有特征性的临床表现还有待确定。目前区分DLB和PDD只是凭后者痴呆比帕金森综合征出现晚12个月以上^[19]。然而这个诊断标准并没有指出DLB和PDD之间的区别。有了泛素和 α -突触核蛋白免疫组化方法之后,我们了解了临床和病理之间的联系,才使我们对DLB有了进一步的认识。我们预测PDD的临床诊断标准能够很好的反映PDD的特点及其与AD的区别,同时,PDD的临床表型又和DLB非常相似。

方法

研究对象 我们于1979年开始进行一项健康老龄化和痴呆的纵向研究,共纳入3000多人,其中800多人进行了尸检^[20-23]。另一专门的研究收集了来自华盛顿大学运动障碍中心的72名非痴呆PD患者,其中42名患者进行了尸检。这些研究对象的一般资料与健康非痴呆人群和痴呆患者的无差别(大部分为AD)。本研究共查阅了103名尸检患

者的临床资料(非痴呆对照组10人; PD 42人; DLB 20人; AD 31人)。其中包括所有进行尸检的PD患者和 α -突触核蛋白染色出现之后进行尸检的非痴呆正常对照、DLB以及AD。另外,有些病例存在皮质和皮质下梗死,它们有可能会致痴呆。为了消除血管病变对重要临床特征的干扰,我们排除了这些病例(n=255)。整个研究过程获得了华盛顿大学伦理研究委员会的批准。

临床资料 由有经验的临床医师(包括神经科医师、精神科医师、老年病学医师)分别与患者及了解情况的人员(通常是配偶或近亲)^[20-24]进行谈话,从而获取提示痴呆的表现。采用美国精神疾病诊断标准(DSM-IV)^[25]中有关主要情感异常的筛查问题,通过分别调查患者及其他了解情况的人员来评估患者的抑郁情况。由于一些抑郁症状(包括犹豫不决、缺乏兴趣、睡眠和胃口的改变)同时也可以是痴呆的症状,所以临床医师确定患者是否存在抑郁是综合了所有的临床信息做出的评判。

临床评估程序包括:评估患者的日常活动表现,失语症成套测验,作图构造任务,通过病史了解合并疾病情况,以及详细的神经系统检查。锥体外系症状被分为以下几个方面:震颤;运动迟缓;肌强直;姿势障碍和步态异常。

我们用临床痴呆评分(The Clinical Dementia Rating, CDR)来判断痴呆的存在与否及其严重程度^[25]。我们根据临床评估的全部信息,而不参考个人的心理测试表现,用CDR从六个方面对认知功能进行评分(包括:记忆力、定向力、判断和解决问题的能力、社会交往能力、生活习惯能力、自理能力)。总体的CDR评分源自六个部分的总和评分。CDR为0时,表示无痴呆;CDR为0.5时,表示非常轻微的痴呆或在某些病例中仅表示为轻微的损害,不能确认为痴呆;CDR为1、2、3时,分别对应为轻度、中度和重度痴呆^[25]。各部分评分的总和(sum of boxes, SB)为CDR提供了一个量化的范围。该范围从0(无损害)到18(最大损害)^[25]。在我们的样本中,CDR 0.5代表非常轻微的痴呆^[26],也是区分非痴呆(CDR 0)和痴呆(CDR > 0.5)的阈值。在其它的研究中,CDR 0.5已被用作轻度认知损害(mild cognitive impairment, MCI)的诊断阈值^[27]。在以上的两个研究中,CDR都能有效的发现认知功能的早期变化,同时也能评价日常活动的变化。评分者之间CDR的可靠性已被证实,同时通过尸检时观察到的神经病理学特征也证实了CDR的有效性^[25]。

每年对研究对象进行一次评估直至其CDR达到2或更高。因此时研究对象已不能提供更多有价值的心理测验数据。此后通过每年一次的电话随访来收集研究对象的临床和认知状态信息,生活状态的改变及药物的更新。在所有进行尸检的研究对象死后几天内,我们将和其亲属进行谈话,以评价自上次评估后研究对象在认知和身体状态上的变化^[29]。我们会回顾所有得到的临床资料,在解剖结论出

来以前,给出一个最终的CDR和诊断^[20-23]。

PD^[21]和DLB^[27]的诊断标准采用已公布的标准。本研究中采用的AD临床诊断标准(记忆力损害和至少另一项认知功能损害且影响日常活动)与DSM-IV中的定义^[25]类似,和国际神经和交流疾病协会以及中风/阿尔茨海默病及相关疾病协会的“很可能AD”诊断标准也相差无几^[20]。我们研究了42个痴呆可能出现的临床变量,其中包括所有DLB的主要和辅助诊断标准(神经病学网站表E-1, www.neurology.org)。

DLB和PDD的区别是根据已发表的诊断标准得出的^[27]。如果锥体外系症状(EPS)在痴呆出现前12个月以上出现,则诊断为PDD。如果痴呆症状和EPS在12个月内同时出现,则诊断为DLB。在本研究中,AD患者又被分为两组。13个AD患者在整个纵向研究中未出现EPS症状的为另一组,在痴呆的中晚期才出现EPS症状的18个AD患者为另一组。为了将这一组患者与PDD(EPS早于痴呆的患者)和DLB(EPS和痴呆同时发生的患者)区别开来,我们将此组命名为“AD并发EPS(AD with EPS)”组。该组患者通常在患痴呆多年后,一般是在疾病的晚期才出现EPS症状。这种区分使得我们能够明确当前出现的EPS和痴呆是否会影响临床表现。

神经病理学 所有大脑均按照标准的实验程序进行处理^[32]。在10%的中性福尔马林缓冲液中固定后,从大脑的30个不同区域中取出脑组织块。脑组织经石蜡包埋、切片(6 μ m)后进行苏木嗜伊红染色、革兰氏染色、改良的银浸染和免疫组化方法染色^[32]。AD的组织学诊断依据五个皮质区中每个区域镜下10平方毫米范围内弥散的神经淀粉样物质的沉积数量来确定的。同时参考国际老龄化化学会里根研究所工作组所制定的关于AD的神经病理学诊断标准。这两套标准在判断可疑和高度可疑AD的标准上几乎完全一致。DLB的病理诊断较为一致^[29]。我们用 α -突触核蛋白抗体筛选具有路易小体的病例,并用半定量分级的方法将路易体相关的病理严重程度分为以下等级:无、轻度、中度、重度和极重度^[33]。同时也观察了组织切片是否有皮质和皮质下梗塞和出血的病理改变。如果尸检的患者存在这些可能导致痴呆的缺血病变,则剔除这些病例。

数据分析 数据均采用SPSS v13.0统计软件分析(SPSS, Chicago, IL)。从无痴呆状态(总CDR值为0)进展到痴呆状态(总CDR值 \geq 0.5)为主要的实验终点。用t检验进行两组之间的基线比较;计量资料用协方差分析;名义变量用独立样本 χ^2 检验。在基线和随后每年的评估中,与痴呆有关的临床表现用二分类变量表示(1=症状存在;0=症状不存在)。

用 χ^2 检验和Fisher精确检验对比这些临床特征的频率。每个临床特征的危险性用OR值和95%的可信区间表示。采用Kaplan-Meiers生存曲线评价基线水平上临床特征的预测价值。用Logistic回归建立预测PDD的模型。

结果

样本特征 研究初始时, 样本的平均年龄是 74.0 岁(53 岁-91 岁), 平均受教育年限为 14.2±3.6 年。与我们超过 3000 人的大样本(平均年龄=76.0 岁, 范围从 35 岁-104 岁)相比, 该样本的教育年限与大样本相似, 但是在平均年龄上偏年轻。该样本的男性构成比为 58.3%, 较大样本的男性构成比大。这与其他研究者报道的帕金森病中男性患者居多的结论一致^[34]。在其后的纵向随访中, 42 名 PD 患者中有 34 名(占 82.9%)出现了至少是轻度的痴呆, 总 CDR 值 ≥0.5。样本的平均死亡年龄为 76.9±9.2 岁(56 岁-99 岁)。死亡距最后一次评估的时间小于 9 个月。研究对象平均评估 3.4 年(1 年-16 年)。按诊断分类的样本特征见表 1。

1 名 PD 患者和 10 名 PDD 患者在纵向研究的第一次随访中总 CDR 值为 0.5, 为不确定的痴呆。该结果表明, 一些研究对象在第一次随访时就有极轻微的智能损害。但是, 这些患者都是在其后的随访中才达到了痴呆的诊断标准。这种模式可能和 MCI 的患者最后发展为 AD 相似^[27]。PDD 和 DLB 患者是否经过 MCI 这种过渡状态目前尚不明确。但是, 最近的一项报道已经开始阐述此问题^[36]。

组间临床特征的比较 在纵向研究中, 非痴呆对照组、PD 组、PDD 组、DLB 组、AD 组以及 AD/EPS 组之间的临床表现频数见表 E-1。

对照组与 PD 组比较: 对神经安定剂敏感($\chi^2=9.0, p=0.003$)和肌阵挛($\chi^2=4.5, p=0.034$)在 PD 患者中更常见。

PD 组与 PDD 组比较: PDD 患者较常出现视幻觉($\chi^2=10.86, p=0.001$)、听幻觉($\chi^2=4.81, p=0.028$)、错觉($\chi^2=4.81, p=0.028$)和抑郁($\chi^2=6.18, p=0.013$)。在检查中发现, PD 患者出现失语($\chi^2=6.96, p=0.008$)和画钟试验受损($\chi^2=9.29, p=0.002$)的频率更高。

PDD 组与 DLB 组比较: 这两组在所有的临床特征上几乎都是一致的。姿势不稳在 PDD 中更常见($\chi^2=4.65, p=0.031$); 而僵直状态在 DLB 中更常见

($\chi^2=4.23, p=0.04$)。性功能障碍($\chi^2=3.87, p=0.049$)、失读症($\chi^2=5.62, p=0.018$)和命名障碍($\chi^2=4.80, p=0.028$)在 DLB 组中更常见。

AD 组与 AD/EPS 组比较: 在本研究中, 58% 的 AD 患者在疾病的后期出现了 EPS。我们比较了“无 EPS AD”和“有 EPS AD”之间的临床特征($\chi^2=31.0, p<0.001$)。有趣的是, 与 AD 组相比, 在 AD/EPS 组中男/女比例($\chi^2=4.95, p=0.026$)要高。AD/EPS 组出现认知波动($\chi^2=7.27, p=0.007$)、视幻觉($\chi^2=4.93, p=0.026$)、跌倒($\chi^2=11.33, p=0.001$)、抑郁($\chi^2=4.34, p=0.035$)、淡漠/动机($\chi^2=4.74, p=0.029$)以及疲惫无力($\chi^2=7.75, p=0.005$)的更多。

PDD 组与 AD 组比较: PDD 组的男性构成比更大($\chi^2=13.53, p<0.001$), 同时 EPS 的出现频率更多($\chi^2=47.0, p<0.001$)。两组在其他一些临床特征上也有差异。PDD 组出现认知波动($\chi^2=10.23, p=0.001$)、视幻觉($\chi^2=12.49, p<0.001$)、听幻觉($\chi^2=7.7, p=0.006$)、跌倒($\chi^2=12.61, p<0.001$)、抑郁($\chi^2=9.12, p=0.003$)和睡眠障碍($\chi^2=9.12, p=0.003$)的比例更高。

PDD 组与 AD/EPS 组比较: PDD 组出现 EPS 表现的比例和 AD/EPS 组相仿, 但其出现静止性震颤($\chi^2=9.86, p=0.002$)和齿轮样强直($\chi^2=4.61, p=0.032$)的频率与 AD/EPS 组不同。睡眠障碍($\chi^2=8.66, p=0.003$)在 PDD 组出现的频率更高。而 AD/EPS 组出现情绪不稳($\chi^2=5.06, p=0.024$)和命名障碍($\chi^2=7.33, p=0.007$)的比例高。

DLB 组与 AD 组比较: DLB 组男性的比例高($\chi^2=16.49, p<0.001$), 同时 EPS 出现的频率也高($\chi^2=28.15, p<0.001$)。而且与 AD 组相比, DLB 组出现视幻觉($\chi^2=5.34, p=0.016$)、听幻觉($\chi^2=7.0, p=0.008$)、肌阵挛($\chi^2=4.47, p=0.034$)、抑郁($\chi^2=5.39, p=0.020$)和睡眠障碍($\chi^2=4.53, p=0.033$)的比例也更高。

DLB 组与 AD/EPS 组比较 最后是 DLB 组和 AD/EPS 组的比较。DLB 组的男性比例更高($\chi^2=5.15, p=0.023$), 同时运动迟缓的发生率也更高($\chi^2=4.53, p=0.033$)。

表1 基线和末次随访时的样本资料

	对照组, n=10	PD, n=8	PDD, n=34	DLB, n=20	AD, n=13	AD/EPS, n=18	p 值
入组年龄(岁)	85.7(6.9)	68.4(6.1)	73.5(8.2)	71.4(8.5)	75.8(9.9)	72.7(10.6)	< 0.001
死亡年龄(岁)	89.1(8.1)	70.9(5.6)	76.7(7.6)	73.8(7.8)	77.0(9.6)	77.0(10.0)	< 0.001
性别(男性百分比)	80	50	68	80	8	44	< 0.001
评估次数	3.4(2.0)	3.5(2.0)	3.4(2.6)	2.9(1.9)	2.1(1.6)	4.6(3.6)	NS
EPS 症状(%)	30	100	100	94.7	0	100	< 0.001
入组时 CDR	0(0)	0(0.19)	0.5(0.62)	0.95(0.47)	1.1(0.76)	1.3(0.83)	< 0.001
入组时 CDR-SB	0.6(1.3)	0.18(0.25)	2.1(2.8)	4.7(2.9)	5.9(4.9)	7.4(5.1)	< 0.001
末次 CDR	0(0)	0.06(0.18)	1.5(1.0)	2.2(0.84)	2.0(0.89)	2.3(0.85)	< 0.001
末次 CDR-SB	0(0)	35(1.1)	7.3(5.5)	12.1(5.5)	10.3(5.7)	13.9(4.9)	< 0.001

难以区别的临床特征 根据DLB的诊断标准,我们认为一些临床特征完全能够区分AD、DLB和PDD。但事实却并非如此。最让人惊讶的是,跌倒发作在三组中的发生率相等。另外,晕厥、错觉、易激惹、焦虑、肌阵挛和画钟能力在三组中的比例也一样。

临床病理相关性 103个研究对象的尸检报告与临床表现的比较见表2。三种神经病理表现构成了PDD。38%的PDD是由DLB引起;同时32%的PDD病理表现为AD伴黑质路易小体。有趣的是,34名PDD患者中有8名患者(CDR 0.5)在尸检中仅能见到黑质的路易小体,而没有足够的淀粉样物质或突触核蛋白等病理表现来满足AD或DLB的诊断标准。2名临床诊断为PDD的患者却没有黑质路易小体,仅有黑质神经元纤维缠结。最近有些报道提出,EPS可能由路易小体以外的其它病理改变所引起,其中以神经元纤维缠结的病理改变为主。同时在临床上EPS难以与PD相鉴别^[36]。神经病理表现和痴呆的严重程度之间没有相关性($\chi^2=14.59, p=0.26$)。在生存期诊断为DLB的患者在尸检时很可能有DLB的病理表现(95%),但却不一定伴有AD的病理表现。在本研究中,DLB组患者(n=20)绝大部分具有混合的DLB/AD的病理改变(n=17),仅有3例只有单纯的DLB病理改变。在生存期有明显EPS表现的AD患者,56%可发现黑质路易小体的病理改变。其余的44%有黑质神经原纤维缠结,它们可能是EPS症状产生的原因。最后,有一位患者有非常轻微的痴呆(CDR 0.5),但是在尸检中没有发现足够的痴呆相关病理表现以做出诊断。根据神经病理分类,临床医师临床诊断路易小体疾病(PD、PDD和DLB)的敏感性为86%,特异性为94%。在诊断PDD方面,临床医师推测在尸检中可找到痴呆的病理改变的敏感性有93%。但是在区分PDD潜在的不同的病因上,临床医师的特异性却很差(43%)。

临床特征的预测价值 下面我们来看一下任何一次随访时出现的某一临床特征对LB病理表现的预测(见表3)。男性(OR=1.50)、抑郁(OR=1.81)和睡眠障碍(OR=1.98)均与LB病理表现出现的危险性呈弱相关。听幻觉(OR=11.76)、视幻觉(OR=8.93)和认知波动(OR=4.98)是出现LB病理表现的重要危险因素。我们用Kaplan-Meier生存曲线评估了基线临床特征的预测价值(见表3)。EPS(时序=24.50, $p<0.0001$)、视幻觉(时序=22.80, $p<0.0001$)和肌阵挛(时序=14.75, $p<0.0001$)是最有价值的预测LB病变(PD、PDD、DLB或AD/EPS)的基线临床特征。我们用Logistic回归模型来分析PDD的临床危险因素。视幻觉(OR 21.27,

95%CI: 1.46~309.62)以及男性(OR 9.62, 95%CI: 1.28~71.43)预测PDD的正确率为79.8%。

讨论

我们发现PDD的显著临床特征包括:男性、视幻觉和听幻觉、神经安定剂敏感、抑郁、认知波动、肌阵挛和睡眠障碍。无论这些临床特征是出现在第一次评价中,还是出现在PD病程的任何阶段,都高度提示PDD和尸检时出现LB病理表现。其中视幻觉与PDD的相关性最强。尽管视幻觉可能由多巴胺能药物所引起,但最近的两篇报道指出,在左旋多巴应用之前,幻觉在PD患者中很常见^[37,38]。有视幻觉的PD患者发生痴呆的危险性比没有视幻觉者多20倍。本研究提示PDD与DLB具有相同的临床特征,且能准确的与AD区别开。值得一提的是,出现EPS表现的AD患者中有一半以上的患者具有一些与PDD相似的临床特征,同时尸检时也可见到黑质LB。其它有EPS的AD患者仅仅有AD的病理改变,表现为黑质神经原纤维缠结。该结果支持了先前有关AD患者中的帕金森氏综合征具有临床和病理异质性的报道,其病理可表现为黑质神经原纤维缠结或黑质以外的病理表现^[40]。

PD患者认知功能损害的生物学基础目前仍然存在争议,这至少部分是由于以前研究方法学的局限性造成的^[41]。除了一个包含153例PD并发痴呆患者的临床病理研究以外^[42],大多数研究的观察对象不足50例。只有两项研究采用智能状态筛查量表(mental status tests)进行了前瞻性的认知评估,并持续到死亡以前^[43,44]。而其它的研究^[42]是依靠从表格病历获取的回顾性资料进行分析。有少数的研究试图系统地评价皮质和皮质下病理改变对PD患者认知损害的作用^[42,45,46]。但是这些研究都是在AS免疫染色方法应用以前进行的。最近的两项研究采用了抗AS抗体来检测PD合并痴呆患者的皮质LB病理改变,其痴呆的诊断源自病历^[47,48]。

在这里,我们阐明了PD患者发生痴呆的神经病理学基础。在34例以非痴呆PD入组而最终出现了痴呆的患者中,38%的患者有DLB病理表现,32%的患者有AD的病理表现^[11]。在我们的研究中,进行尸检的例数是另一项研究的两倍多。后者的研究共包含18名PDD患者,它们均无Braak V-VI级的AD病理改变。这可能是由于两个样本在地理和种族上的差异造成的。

在34名PDD患者中,有8名患者具有黑质LB,但是却没有足够的皮质类淀粉、tau蛋白或突触核蛋白以满足AD或DLB的诊断标准。脑干有大量的

表2 临床-病理相关性

临床诊断	病理诊断				
	无病理改变	仅见黑质 LB	DLB	AD	AD+ 黑质 LB
无痴呆	10	0	0	0	0
PD	0	6	0	0	2
PDD	0	8	13	2	11
DLB	0	0	19	0	1
AD	1	0	0	12	0
AD/EPS	0	0	0	8	10

突触核蛋白病理改变, 涉及到黑质、蓝斑、脊核和脑干胆碱能神经元。有趣的是, 这些病例均只有最轻微的临床痴呆表现(CDR=0.5)。这组病例痴呆发生的确切机理尚不明确。如果这组患者的生存时间更长的话, 它们有可能达到DLB或AD的皮质病理改变标准。另外, PDD最轻微的形式可能与脑中突触核蛋白堆积的病理表现相一致。该结果与最近提出的PD病理分级的例子在形式上相似^[49]。黑质外侧核神经元的丢失与强直和运动迟缓的关系更紧密, 而内侧核神经元的丢失则与痴呆相关^[43,50]。在黑质内侧核、腹侧背盖部、蓝斑和丘脑等皮质下区域出现神经元的丢失和LB病理表现, 而没有其它的病理改变可能在少数病例与痴呆相关^[51-54]。尽管认知症状与运动症状相关, 但其对左旋多巴几乎无反应, 这提示PDD病人有非多巴胺能系统的受损^[18]。一些研究表明, 上行的肾上腺素能、血清素能和胆碱能通路的受损可能是认知损害产生的原因^[55,56]。但是这些研究的绝大多数是在突触核蛋白染色方法出现以前进行的。在先前一项关于PD临床病理相关性的报道中^[2], 100名PD患者中有31名患痴呆, 而这31名患者的55%没有明确的病理诊断, 这提示皮质下的病理改变可能引起痴呆。在此研究中, 关于认知的评估仅限于简易智力状态检查。以上这些报道均支持我们的结论: 在某些个体单纯的皮质下病理改变可能足以引起

认知功能下降。

痴呆的严重程度与神经病理改变之间无相关性, 这提示三种病理改变中的任意一种均可引起PDD。在那些没有发生痴呆的PD患者中, 没有发现与痴呆相关的病理改变。这些结果支持了其它研究者的置疑。一些研究者认为PDD的病理基础可能是皮质LB^[47,48]、AD的病理改变^[43,57,58]或皮质下的病理改变^[50-54], 我们的研究结果与其一致。

另外, 并不是在尸检时出现AD病理改变的患者都会发展为痴呆。在本研究中, 有两名非痴呆的PD患者在尸检时发现了AD的病理改变。一些完全没有痴呆临床表现的老年人在尸检时也可能出现AD的病理改变^[23]。有一些学者已经就AD的病理改变对PDD表型的影响进行了研究。PD患者出现AD的病理改变(采用NNAR以外的标准)可能会增加其精神异常和抑郁的发生率, 但对其整个病程似乎没有影响^[59]。一些报道已提出, DLB和PDD具有相同的病理基础^[60], 只是PDD的黑质神经元丢失更多。这里我们展示了一系列可能导致PDD的病理改变: 从皮质下结构受损到皮质LB和AD病理改变。该结论与其它报道相一致^[50-60]。

我们的研究也有局限性。由于我们没有用统一帕金森病评分量表(UPDRS)^[61]对EPS进行评价, 所以我们只能将运动迟缓、静止性震颤、齿轮样强直和步态异常按照存在与否进行分类。由于本研

表3 利用临床特征和基线评估对LB病理风险的预测

临床危险因素	任何时段的表现		基线表现	
	OR	95%CI	Log rank	p 值
男性	1.50	1.01-2.38	2.40	0.08
任何锥体外系症状	2.50	1.64-3.82	24.50	< 0.0001
认知波动	4.98	1.63-15.15	4.66	0.031
视幻觉	8.93	2.31-34.50	22.88	< 0.0001
听幻觉	11.76	1.66-83.30	11.46	0.0007
神经安定剂敏感性	3.75	1.05-13.30	8.02	0.0046
肌阵挛	3.90	1.27-12.05	14.75	0.0001
抑郁	1.81	1.16-2.82	7.51	0.0062
睡眠障碍	1.98	1.33-2.94	8.66	0.0033

究的样本并非来自大规模人群,因此我们不能直接将我们的结果与流行病学数据进行比较,也不能确定PDD的发病率。我们的纵向研究没有对病人进行治疗也是其局限性。病人的运动、认知或行为障碍都是由社区医师进行治疗。我们只是在每年的随访时通过询问亲属来获得这些治疗信息。这些回顾性的信息有很多错误,因而也就限制了我们对药物作用的评价。尽管本研究的样本除了男性比例偏高外能够代表3000多人的总体样本,但尸检和未尸检者之间可能仍存在差异。正象志愿者样本一样,本研究可能存在选择偏差,因而限制了结论的普遍性。最后,我们的样本大多数为白种人,因此这些结论是否能够适用于其它种族尚不清楚。我们的样本包含了人口学属性和并发症,这些反映了在路易斯大主教街区相似年龄人群的情况^[23]。

本研究的独特之处在于我们对大量研究对象进行了长期的随访(平均3.4年),记录了疾病的临床特征,末次评估和死亡之间的距离短和通过尸检证实神经病理学改变。由于消耗时间和缺乏培训,大多数门诊不使用像CDR或UPDRS等的标准量表。本研究调查了在每次常规门诊体检时可能存在的PDD的临床特征是否与PD病人的痴呆危险性和LB病理相一致。

本研究发现临床随访获取的PDD的临床特征很难与DLB的区分开。同时大多数PDD患者与DLB的病理表现一致。这些发现具有重要意义。我们的研究评估了EPS症状与痴呆的关系是否会改变临床表型。我们将样本分为三组:痴呆较EPS出现晚12个月以上;EPS与痴呆在12个月内分别出现;痴呆症状早于EPS很长一段时间,似乎仅出现在疾病的最期。这些分析表明,这三组具有很多相同的临床和病理特征。目前有DLB的诊断标准,但PDD的诊断标准尚未统一。这三组在临床表型上基本没有区别。具有LB病理表现者是一种特殊的临床表型。目前已有其诊断标准。

参考文献

- Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Synucleinopathies: clinical and pathological implications. *Arch Neurol* 2001;58:186-190.
- Hughes AJ, Daniel SE, Blankson S, Lees AJ. A clinicopathologic study of 100 cases of Parkinson's disease. *Arch Neurol* 1993;50:140-148.
- Poewe WH, Wenning GK. The natural history of Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1998;44:S1-S9.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sorensen P. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease; an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 2003;60:387-392.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- Mayeux R, Chen J, Mirabello E, et al. An estimate of the incidence of dementia in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1990;40:1513-1517.
- Biggins CA, Boyd JL, Harrop FM, et al. A controlled, longitudinal-study of dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:566-571.
- Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al. Risk of dementia in Parkinson's disease—a community-based, prospective study. *Neurology* 2001;56:730-736.
- Aarsland D, Zaccai J, Brayne C. A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2005;20:1255-1263.
- Javin CC, Aarsland D, Larsen JP. Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, longitudinal study. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 2005;18:149-154.
- Aarsland D, Perry R, Brown A, Larsen JP, Ballard C. Neuropathology of dementia in Parkinson's disease: a prospective, community-based study. *Ann Neurol* 2005;58:773-776.
- Breteler MMB, deGroot RRM, vanRomunde LKJ, Hofman A. Risk of dementia in patients with Parkinson's disease, epilepsy, and severe head trauma: a register-based follow-up study. *Am J Epidemiol* 1995;142:1300-1305.
- Rajput AH, Offord KP, Beard CM, Kurland LT. A case-control study of smoking habits, dementia, and other illnesses in idiopathic Parkinson's disease. *Neurology* 1987;37:226-232.
- Schnag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;69:308-312.
- Aarsland D, Larsen JP, Tandberg E, Laake K. Predictors of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:938-942.
- Louis ED, Marder K, Cote L, Tang M, Mayeux R. Mortality from Parkinson disease. *Arch Neurol* 1997;54:260-264.
- Rippon GA, Marder KS. Dementia in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 2005;96:95-113.
- Levy G, Tang MX, Cote LJ, et al. Motor impairment in PD: relationship to incident dementia and age. *Neurology* 2000;55:539-544.
- McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Third Report of the DLB Consortium. *Neurology* 2005;65:1863-1872.
- Berg L, Hughes CP, Coben LA, Danziger WL, Martin RL, Knesevich J. Mild senile dementia of Alzheimer type: research diagnostic criteria, recruitment, and description of a study population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982;45:962-968.
- Berg L, Miller JP, Baty J, Rubin EH, Morris JC, Figiel G. Mild senile dementia of the Alzheimer type. 4. Evaluation of intervention. *Ann Neurol* 1992;31:242-249.
- Rubin EH, Storandt M, Miller JP, et al. A prospective study of cognitive function and onset of dementia in cognitively healthy elders. *Arch Neurol* 1998;55:395-401.
- Galvin JE, Powlishta KK, Wilkins K, et al. Predictors of preclinical Alzheimer disease and dementia: a clinicopathologic study. *Arch Neurol* 2005;62:758-765.
- Carr DB, Gray S, Baty J, Morris JC. The value of informant vs. individuals' complaints of memory impairment in early dementia. *Neurology* 2000;55:1724-1726.
- Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology* 1993;43:2412-2414.
- Morris JC, Storandt M, Miller JP, et al. Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2001;58:397-405.
- Petersen RC, Doody R, Kurz A, et al. Current concepts in mild cognitive

- impairment. *Arch Neurol* 2001;58:1985-1992.
28. Rockwood K, Strang D, MacKnight C, Downer R, Morris JC. Interrater reliability of the Clinical Dementia Rating in a multicenter trial. *J Am Geriatr Soc* 2000;48:558-559.
 29. Davis PB, White H, Price JL, McKeel D, Robins LN. Retrospective post-mortem dementia assessment. Validation of a new clinical interview to assist neuropathologic study. *Arch Neurol* 1991;48:613-617.
 30. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDSADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
 31. Levy G. Dementia in Parkinson's disease challenges the "gold standard." *Ann Neurol* 2005;58:663-665.
 32. McKeel DW Jr., Ball MJ, Price JL, et al. Interlaboratory histopathologic assessment of Alzheimer's neuropathology: different methodologies yield comparable diagnostic results. *Alzheimer Dis* 1993;7:136-151.
 33. National Institute on Aging, Reagan Institute Working Group on Diagnostic Criteria for the Neuropathological Assessment of Alzheimer's Disease. Consensus Recommendations for the Postmortem Diagnosis of Alzheimer's Disease. *Neurobiol Aging* 1997;18(suppl 4):S1-S2.
 34. Rosenberg CK, Cumming TJ, Saunders AM, Widico C, McIntyre LM, Hulette CM. Dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 2001;102:621-626.
 35. Jarvin CC, Larsen JP, Aarsland D, Hugdahl K. Subtypes of mild cognitive impairment in Parkinson's disease: progression to dementia. *Mov Disord* 2006 May 23; Epub ahead of print.
 36. Langston JW. The Parkinson's complex: parkinsonism is just the tip of the iceberg. *Ann Neurol* 2006;59:591-596.
 37. Williams DR, Lees AJ. Visual hallucinations in the diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a retrospective autopsy study. *Lancet Neurol* 2005;4:605-610.
 38. Fenelon G, Goetz CG, Keranberg A. Hallucinations in Parkinson's disease in the prelevodopa era. *Neurology* 2006;66:93-98.
 39. Burns JM, Galvin JE, Roe CM, Morris JC, McKeel DW. The pathology of the substantia nigra in Alzheimer disease with extrapyramidal signs. *Neurology* 2005;64:1397-1403.
 40. Morris JC, Drazner M, Fulling K, Grant EA, Goldring J. Clinical and pathological aspects of parkinsonism in Alzheimer's disease. A role for extranigral factors? *Arch Neurol* 1989;46:651-657.
 41. Apaydin H, Ahlskog JE, Parisi JE, Boeve BF, Dickson DW. Parkinson disease neuropathology-later-developing dementia and loss of the levodopa response. *Arch Neurol* 2002;59:102-112.
 42. Jellinger K. The association of incident dementia with mortality in PD. *Neurology* 2003;61:424.
 43. Baucher C, Braak H, Fischer P, Jellinger KA. Neuropathological staging of Alzheimer lesions and intellectual status in Alzheimer's and Parkinson's disease patients. *Neurosci Lett* 1993;162:179-182.
 44. Churchyard A, Lees AJ. The relationship between dementia and direct involvement of the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease. *Neurology* 1997;49:1570-1576.
 45. Yoshimura M. Pathological basis for dementia in elderly patients with idiopathic Parkinson's disease. *Eur Neurol* 1988;28:29-35.
 46. Jellinger K. Neuropathological substrates of Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *J Neural Transm* 1987;109-129.
 47. Hurtig HI, Trojanowski JQ, Galvin J, et al. Alpha-synuclein cortical Lewy bodies correlate with dementia in Parkinson's disease. *Neurology* 2000;54:1916-1921.
 48. Haroutunian V, Serby M, Purohit DP, et al. Contribution of Lewy body inclusions to dementia in patients with and without Alzheimer disease neuropathological conditions. *Arch Neurol* 2000;57:1145-1150.
 49. Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 2003;24:197-211.
 50. Rinne JO. Neuronal loss in the substantia nigra in patients with Alzheimer's disease and Parkinson's disease in relation to extrapyramidal symptoms and dementia. *Prog Clin Biol Res* 1989;317:325-332.
 51. Emre M. Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2003;2:229-237.
 52. Rub U, Del Tredici K, Schultz C, et al. Parkinson's disease: the thalamic components of the limbic loop are severely impaired by alpha-synuclein immunopositive inclusion body pathology. *Neurobiol Aging* 2002;23:245-254.
 53. Torack RM, Morris JC. The association of ventral tegmental area histopathology with adult dementia. *Arch Neurol* 1988;45:497-501.
 54. Heilig CH, Knopman DS, Mastri AR, Frey II WH. Dementia without Alzheimer pathology. *Neurology* 1985;35:762-765.
 55. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin and their metabolites in Parkinson's disease. *Brain Res* 1983;275:321-328.
 56. Perry EK, Irving D, Kerwin JM, et al. Cholinergic transmitter and neurotrophic activities in Lewy body dementia: similarity to Parkinson's and distinction from Alzheimer disease. *Alzheimer Dis* 1993;7:69-79.
 57. Jendroska K. The relationship of Alzheimer-type pathology to dementia in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Suppl)* 1997;23-31.
 58. Papapetropoulos S, Lieberman A, Gonzales J, Mash DC. Can Alzheimer's type pathology influence the clinical phenotype of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 2005;111:353-359.
 59. Guo L, Itaya M, Takahashi M, Mizuno Y, Mori H. Relationship between Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies. *Parkinsonism* 2005;11:305-309.
 60. Mori H. Pathological substrate of dementia in Parkinson's disease [its relation to DLB and DLBD]. *Parkinsonism* 2005;11:S41-S45.
 61. Fahn S, Elton RL, UPDRS Development committee. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Calne DB, Goldstein M, eds. *Recent developments in Parkinson's disease, vol 2*. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information, 1987:153-163.

