

- [19] Skoog I, Gustafson D. Update on hypertension and Alzheimer's disease. *Neurol Res*, 2006, 28(6): 605-611.
- [20] Hassing LB, Hofer SM Nilsson SE, et al. Comorbid type 2 diabetes mellitus and hypertension exacerbates cognitive decline: evidence from a longitudinal study. *Age Ageing*, 2004, 33(4): 355-361.
- [21] Reitz C. Dyslipidemia and Dementia: Current Epidemiology, Genetic Evidence, and Mechanisms Behind the Associations. *J Alzheimers Dis*, 2012, 30(Suppl 2): S127-S145.
- [22] McGuinness B, O'Hare J, Craig D, et al. Statins for the treatment of dementia. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (8): CD007514.
- [23] McGuinness B, Craig D, Bullock R, et al. Statins for the prevention of dementia. *Cochrane Database Sys Rev*, Issue 2.
- [24] Waring SC, Rosenberg RN. Genome-wide association studies in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 2008, 65(3): 329-334.
- [25] West NA, Haan MN, Morgenstern H. The PPAR-gamma Pro12Ala polymorphism and risk of cognitive impairment in a longitudinal study. *Neurobiol Aging*, 2010, 31(5): 741-746.
- [26] 葛夏. 2型糖尿病与老年痴呆患者认知损害的相关生物学标记物研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2012, 39(3): 274-278.
- [27] Sonnen JA, Larson EB, Brickell K, et al. Different patterns of cerebral injury in dementia with or without diabetes. *Arch Neurol*, 2009, 66(3): 315-322.

帕金森病大脑微结构的弥散张量成像研究进展

李二凤 综述 刘卫国 审校

南京医科大学附属脑科医院神经内科, 江苏省南京市 210029

摘要: 帕金森病(PD)大脑微结构的病变较为广泛,除基底神经节区等与运动症状相关的脑结构受累外,其它与非运动症状相关的脑结构如嗅觉系统、脑桥延髓连接处、皮质运动区等也存在损害。弥散张量成像(DTI)技术可探测大脑微结构的变化,可用于PD病人的早期诊断、鉴别诊断及严重程度分析,有助于监测疾病进展、预测预后以及评估疗效。现就近6年DTI应用于PD运动和非运动症状的研究现状进行综述。

关键词: 帕金森病;弥散张量成像;非运动症状;运动症状

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种逐渐进展的神经退行性疾病,以运动症状(运动迟缓、肌强直、静止性震颤、姿势步态不稳)和非运动症状(神经精神症状、自主神经功能紊乱)为临床表现。PD的神经病理学特征包括黑质和腹侧被盖区域多巴胺能神经元的受损及缺失^[1],神经细胞内胞质包涵体——路易小体沉积^[2],除多巴胺能系统外,5-羟色胺能、去甲肾上腺能和胆碱能通路也受累^[3]。PD的神经影像研究已有报道,如利用MRI、弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)、磁共振功能成像(fMRI)、磁共振波谱成像(MRS)、PET及SPECT等技术进行的脑结构、功能及代谢

的研究。DTI作为无创的成像检查方法,越来越多的被应用于测量组织微结构的完整性和神经纤维束的变化。平均弥散系数(mean diffusivity, MD或average diffusion coefficient, ADC)和部分各向异性(fractional anisotropy, FA)是DTI的两个定量指标。

1 PD基于全脑分析的DTI研究发现

Zhan等^[4]对12名PD患者和20名正常对照者行DTI全脑分析研究发现,与PD相关的中央前回、中央后回、黑质、壳核、纹状体后部、运动皮质、额叶和辅助运动区的FA值降低(见表1);PD亚型(震颤为主型和运动不能肌僵直为主型),其壳核

收稿日期:2012-10-30;修回日期:2012-11-28

作者简介:李二凤(1985-),女,在读硕士研究生,主要从事帕金森病的影像学研究。

通讯作者:刘卫国(1969-),男,主任医师,教授,硕士生导师。E-mail:liuweiguol111@sina.com。

FA 值降低且和帕金森病受累的其他区域有显著的空间相关。Gattellaro 等^[5]研究结果示 PD 患者黑质 MD 值出现交界性升高;胼胝体膝部的 MD 值升高、FA 值降低;纵向束的上部 MD 值升高、FA 值降低;在扣带区 MD 值升高(见表 1)。Zhang 等^[6]发现 PD 患者双侧小脑白质和眶额皮质的 FA 值降低,双侧眶额皮质及颞下回 MD 值升高,双侧顶叶和中央前回 MD 值降低。国内吴青霞等^[7]研究显示 PD 组双侧钩束、后扣带束及上纵束的 FA 值低于对照组。PD 的脑部微结构病变比较广泛,基底神经节、脑白质及皮质均有受累。

2 PD 与运动症状相关脑区的 DTI 研究发现

基底神经节区有重要的运动调节功能,下面介绍这些结构病变的 DTI 表现。

Du 等^[8]、Vaillancourt 等^[9]和 Chan 等^[10]发现 PD 患者的双侧黑质 FA 值较对照组显著减低(见表 1),Du 等^[8]发现 PD 组受累肢体重侧的黑质比同侧的 FA 值降低明显;Vaillancourt 等^[9]发现黑质尾侧较嘴侧下降显著(见图 1)。

Péran 等^[11]指出 PD 患者黑质和丘脑的 FA 值降低,丘脑和纹状体的 MD 值升高。Yoshikawa 等^[12]发现黑质纹状体环路投射纤维和黑质部位 FA 值显著降低。国内李飞平等^[13]对未经治疗的早期 PD 患者行 DTI 检查,示 PD 组症状对侧黑质的 FA 值较同侧及对照组双侧显著减低。Boska 等^[14]指出通过测量黑质的 FA 值降低可以评定黑质纹状体变性。

3 PD 与非运动症状相关脑区的 DTI 研究发现

近年来,人们认识到,PD 病人很多非运动症状早于运动症状,如抑郁、嗅觉障碍、睡眠障碍、精神症状、自主神经功能紊乱。早期找到 PD 的标记,可以在神经变性的最早阶段予以神经保护剂和神经修复剂。一些非运动症状的 DTI 异常已有报道。

3.1 PD 抑郁

约有 40% 的 PD 病人患有抑郁^[15]。丘脑背中部形态学改变与 PD 抑郁有关已被最近的一项研究证实,Li 等^[16]对 DPD(PD 抑郁)和 NDPD(PD 非抑郁)患者行 DTI 研究,结果显示在双侧丘脑背中部区,DPD 组 FA 值显著低于 NDPD 组,且 FA 的平均值与 PD 病人抑郁严重程度呈负相关。Matsui 等^[17]发现 DPD 的双侧前扣带束 FA 值显著降低(见表 1),这些纤维投射到纹状体和丘脑,并参与构成边缘系统基底-神经节丘脑皮质折返环路,对

情绪调节起着重要作用。DPD 患者丘脑背中部的 FA 值降低提示丘脑背中部的投射通路可能遭到破坏。说明了丘脑背中部在 DPD 的发病中起着重要作用,且丘脑背中部 FA 值与抑郁严重程度有关。DPD 患者前扣带束破坏提示 DPD 发病与散在分布的神经网络(皮质、基底神经节、边缘结构通路)功能缺损有关,这些发现可以帮助我们进一步理解 DPD 发病的潜在机制。

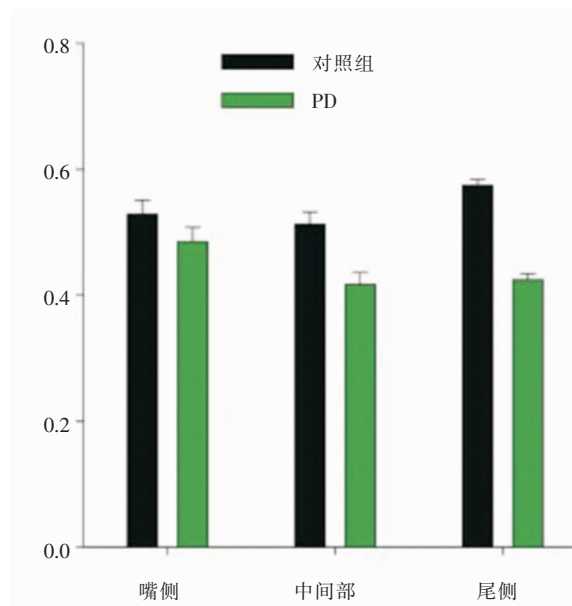


图 1 黑质嘴侧、中间部和尾侧 FA 值比较^[9]。纵坐标代表黑质 FA 值,灰色代表 PD 患者黑质的平均 FA 值,黑色代表健康对照组黑质的平均 FA 值, $P < 0.05$ 。

3.2 PD 嗅觉障碍

约有 90% 的 PD 患者在疾病的早期有嗅觉缺损^[18]。Rolheiser 等^[19]对 PD 患者(Hoehn-Yahr 分级 1-2 级)和健康人行宾夕法尼亚大学的气味识别测验(UPSIT)和 DTI 研究,感兴趣区为前嗅觉结构和黑质,结果显示 PD 患者的前嗅觉结构 FA 值显著降低,黑质的 FA 值降低(见表 1)。Ibarretxe-Bilbao 等^[20]选择 PD 患者(Hoehn-Yahr 分级 1-2 级)和健康对照者行同样方法研究,结果显示嗅觉缺损和严重嗅觉缺损的 PD 患者与无、轻、中度嗅觉缺损的 PD 患者和健康者相比,紧靠直回的白质 FA 值降低。嗅觉丧失者其初级嗅觉区域周围的白质 FA 值较健康者降低。这一研究首次证明早期 PD 病人的中枢嗅觉系统表现为白质微结构减少,并且这

一减少与嗅觉功能减退有关。Zhang 等^[6]发现 PD 患者双侧小脑和眶额皮质的 FA 值均降低,MD 值升高;左内侧小脑白质的 FA 值与嗅觉识别阈值呈正相关,右侧小脑白质 MD 值与嗅觉识别阈值呈负相关,左侧顶下小叶白质 MD 值和嗅觉鉴别阈值呈负相

关。国内吴青霞等^[7]发现 PD 患者脑内双侧钩束 FA 值降低,可能与 PD 早期嗅觉功能减退有关。综上,PD 嗅觉障碍与中枢嗅觉系统白质、双侧小脑白质和眶额回白质灰质微结构变化有关,DTI 结合嗅觉测验量表和其它测试方法可早期诊断和治疗 PD。

表 1 正常对照、PD、PDD 及 DPD 组的 FA 值比较

参考文献	部位	正常对照	PD	PDD	DPD	P 值(<0.05)
[10]	黑质	0.415 ^a (0.347, 0.487)	0.403 ^a (0.314, 0.488)			0.001 *
[5]	纵束上部	0.46 ± 0.05 ^b	0.50 ± 0.03 ^b			0.02 *
	胼胝体膝	0.64 ± 0.08 ^b	0.74 ± 0.05 ^b			0.02 *
[4]	右中央前回上部	0.45 ± 0.06 ^b	0.74 ± 0.05 ^b			0.0007 *
	左中央前回上部	0.47 ± 0.04 ^b	0.37 ± 0.04 ^b			0.000001 *
	右中央后回	0.40 ± 0.04 ^b	0.30 ± 0.02 ^b			0.00003 *
	左中央后回	0.40 ± 0.04 ^b	0.33 ± 0.03 ^b			0.0002 *
	右侧辅助运动区	0.50 ± 0.05 ^b	0.43 ± 0.06 ^b			0.02 *
	左侧辅助运动区	0.48 ± 0.03 ^b	0.39 ± 0.08 ^b			0.003 *
	右侧黑质	0.47 ± 0.06 ^b	0.34 ± 0.06 ^b			0.00001 *
\	左侧黑质	0.51 ± 0.07 ^b	0.38 ± 0.04 ^b			0.000003 *
[19]	黑质	0.450 ± 0.0270 ^b	0.420 ± 0.0275 ^b			0.0010 *
	前嗅觉结构	0.207 ± 0.0079 ^b	0.166 ± 0.0193 ^b			<0.0001 *
[26]	前扣带纤维束	0.441 ± 0.035 ^b	0.399 ± 0.028 ^b			0.003 ^c
	前扣带纤维束	0.441 ± 0.035 ^b		0.399 ± 0.031 ^b		0.003 ^c
	后扣带纤维束	0.519 ± 0.038 ^b		0.519 ± 0.038 ^b		0.015 ^c
[17]	左前扣带束		0.350 ± 0.097 ^b		0.283 ± 0.051 ^b	0.033 *
	右前扣带束		0.343 ± 0.091 ^b		0.267 ± 0.056 ^b	0.015 *

注:a 表示中位值,括号内是最小值和最大值;b 表示平均值 ± 标准差; * 表示差异有统计学意义(P < 0.05); c 表示差异有统计学意义(P < 0.016); PD 表示帕金森患者; PDD 表示帕金森痴呆患者; DPD 表示帕金森抑郁患者。

3.3 PD 睡眠障碍

约 80% ~ 90% 的 PD 患者有某种程度的睡眠障碍,且往往早于运动症状^[21]。快速眼动睡眠行为障碍(rapid eye movement sleep behavior disorder, RBD)被认为是早期 PD 的症状之一^[22]。Christoph 等^[23]对原发性快速眼动睡眠行为障碍(idiopathic RBD, iRBD)的病人和健康对照者行 DTI 研究,结果示病人组中脑被盖和脑桥嘴侧的 FA 值降低,脑桥网状结构的 MD 值升高,与中脑重叠的区域 FA 值降低。Unger 等^[24]发现 iRBD 的患者双侧内囊和嗅觉区域 FA 值显著升高,穹窿部、右前视觉通路和左前颞上回 FA 值降低。iRBD 具有发展为 PD 的风险,其脑结构的异常可能是 PD 的早期标记,有助于 PD 的早期诊断。

3.4 PD 认知功能障碍

PD 患者有轻度认知功能障碍者占 53%^[25]。Takaaki 等^[26]报道 PD 轻度认知功能障碍(PD mild cognitive impairment, PD-MCI)、PD 痴呆(PD dementia, PDD)患者的纵向神经束上、下部,额枕束上部,

钩束,扣带束的 FA 值较正常组降低;PDD 内囊前肢和黑质 FA 值较正常组降低;PD-MCI、PDD 胼胝体的 FA 值降低(见表 1)。Kamagata 等^[27]研究发现 PDD 患者前扣带纤维束 FA 值和患者的简易精神状态量表(Mini-Mental Status Examination, MMSE)评分呈正相关,Wiltshire 等^[28]报道 PD 患者胼胝体的 MD 值与 MMSE 得分相关。因此,PD 认知损害和纵向束、额枕束、扣带束、钩束、胼胝体或其与皮质的连接损伤有关,内囊、黑质也受累,FA 值降低可能反映了神经病理的改变,如路易小体在扣带纤维束的沉积。

3.5 PD 幻觉和感觉异常

Zhang 等^[6]认为双侧颞下回 MD 值升高可能和幻觉发生有关。Zhan 等^[4]发现中央后回躯体感觉皮质 FA 值降低,提示与 PD 患者感觉异常(疼痛、不宁腿、静坐不能、感觉迟钝)有关。

4 DTI 技术用于 PD 的早期诊断

PD 患者的黑质结构在早期(Hoehn-Yahr 分级 1 ~ 2 级)就有明显改变^[13, 29],以尾侧显著^[9],提示

FA 值可以在 PD 早期或亚临床诊断方面提供线索, 可以利用 DTI 区分早期 PD 和健康者。研究发现, 早期 PD 患者 (Hoehn-Yahr 分级 1~2 级) 与嗅觉缺损有关脑结构的 FA、MD 值出现异常^[19, 20], iRBD 具有发展为 PD 的危险, 其脑结构的 FA、MD 值也出现异常^[23, 24]。DTI 能在早期无创定量测量 PD 患者脑结构 FA、MD 值, 是对 PD 脑结构进行定量评估的一种敏感的研究手段, 可用于 PD 早期诊断。

5 DTI 技术用于 PD 的鉴别诊断

Rizzo^[30]等发现进行性核上性麻痹 (progressive supranuclear palsy, PSP) 和皮质基底节变性 (cortico-basal degeneration, CBD) 壳核的 ADC 值较 PD 显著升高。Ito 等^[31]发现多系统萎缩 (multiple system atrophy, MSA) 和 PD 相比, 脑桥、小脑和壳核的 ADC 值显著升高、FA 值显著降低。Boelmans 等^[32]发现 CBD 和 PD 相比, CBD 胼胝体的 MD 值显著升高、FA 值显著降低。因此不同神经退行性疾病, 其微结构病变在 DTI 上表现不同, 可据此鉴别。

6 DTI 技术用于 PD 严重程度及疗效评估、监测进展和预测预后

PD 患者黑质的 FA 值降低与患者的运动量表评分得分升高相关^[4], Chan 等^[10]和 Modrego 等^[29]也证实黑质 FA 值的减低与 PD 临床严重程度显著相关, 并指出黑质 FA 值可监测疾病进展及疗效评估。硫胺素缺乏鼠模拟 PD 发病机制研究中, DTI 可敏感监测疾病进展及治疗后的脑结构变化^[33]。PD 脑结构病变较为广泛^[4, 6, 16, 20, 26], DTI 可在活体内无创、反复、定量测定脑结构 FA、MD 值, 有助于监测疾病进展、预测预后及评估疗效^[9]。

7 小结

PD 在出现临床运动症状前, 已有 70%~80% 的神经元变性或缺失, 神经纤维的排列和结构紊乱。应用 DTI 可以探测 PD 大脑微结构的变化, 表现为 FA 值降低和 MD 值升高, PD 非运动症状 (嗅觉障碍、睡眠障碍等), 一般要早于运动症状发生, 予以 DTI 结合其它方法检查, 可早期诊断、评估和治疗 PD, 并可监测疾病进展。但 DTI 检查仍有不足之处, 不能准确选择感兴趣区及消除部分容积效应。联合应用不同磁共振成像, 即将不同的成像检查 (如体积分析、平均铁沉积、平均弥散系数、部分各向异性分数) 结合起来, 可以提高帕金森病诊断的敏感性和特异性, 也是未来的发展趋势。PD 亚群 (运动不能为主型、震颤为主型、步态冻结型)、

PD 某些非运动症状 (自主神经功能紊乱、皮肤改变等) 的相应脑微结构病变及对 PD 患者预测预后、评估疗效尚未有 DTI 报道, 需进一步探究。目前 PD 的神经影像研究大多关注基底神经节区, 很少评估神经环路的完整性, 需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Uhl GR, Hedreen JC, Price DL. Parkinson's disease: loss of neurons from the ventral tegmental area contralateral to therapeutic surgical lesions. *Neurology*, 1985, 35 (8): 1215-1218.
- [2] Power JH, Blumbergs PC. Cellular glutathione peroxidase in human brain: cellular distribution, and its potential role in the degradation of Lewy bodies in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Acta Neuropathol*, 2009, 117 (1): 63-73.
- [3] Nikolaus S, Antke C, Muller HW. In vivo imaging of synaptic function in the central nervous system: II. Mental and affective disorders. *Behav Brain Res*, 2009, 204 (1): 32-66.
- [4] Zhan W, Kang GA, Glass GA, et al. Regional Alterations of Brain Microstructure in Parkinson's Disease Using Diffusion Tensor Imaging. *Mov Disord*, 2012, 27 (1): 90-97.
- [5] Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30 (6): 1222-1226.
- [6] Zhang K, Yu C, Zhang Y, et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor indices in the brain in patients with Parkinson's disease. *Eur J Radiol*, 2011, 77 (2): 269-273.
- [7] 吴青霞, 丁蓓, 凌华威, 等. 磁共振扩散张量成像在评估帕金森病脑内白质改变中的应用. *实用放射学杂志*, 2010, 26 (7): 923-925.
- [8] Du GW, Lewis MM, Styner M, et al. Combined R2* and Diffusion Tensor Imaging Changes in the Substantia Nigra in Parkinson's Disease. *Mov Dis*, 2011, 26 (9): 1627-1632.
- [9] Vaillancourt DE, Spraker MB, Prodoehl J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease. *Neurology*, 2009, 72 (16): 1378-1384.
- [10] Chan LL, Rumpel H, Yap K, et al. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78 (12): 1383-1386.
- [11] Péran P, Cherubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature. *Brain*, 2010, 133 (11): 3423-3433.
- [12] Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, et al. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion

- tensor MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2004, 75(3): 481-484.
- [13] 李飞平,沈加林,许建荣,等.弥散张量成像对早期帕金森病的研究价值. *中国医学计算机成像杂志*, 2010, 16(4): 273-276.
- [14] Boska MD, Hasan KM, Kibuule D, et al. Quantitative diffusion tensor imaging detects dopaminergic neuronal degeneration in a murine model of Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*, 2007, 26(3): 590-596.
- [15] Remy P, Doder M, Lees A, et al. Depression in Parkinson's disease: loss of dopamine and noradrenaline innervation in the limbic system. *Brain*, 2005, 128 (Pt 6): 1314-1312.
- [16] Li W, Liu J, Skidmore F, et al. White matter microstructure changes in the thalamus in Parkinson disease with depression: a diffusion tensor MR imaging study. *Am J Neuroradiol*, 2010, 31(10): 1861-1866.
- [17] Matsui H, Nishinaka K, Oda M, et al. Depression in Parkinson's disease Diffusion tensor imaging study. *J Neurol*, 2007, 254(9): 1170-1173.
- [18] Haehner A, Boesveldt S, Berendse HW, et al. Prevalence of smell loss in Parkinson's disease multicenter study. *Parkinsonism Relat Disord*, 2009, 15(7): 490-494.
- [19] Rolheiser TM, Fulton HG, Good KP, et al. Diffusion tensor imaging and olfactory identification testing in early stage Parkinson's disease. *J Neurol*, 2011, 258(7): 1254-1260.
- [20] Ibarretxe-Bilbao N, Junque C, Marti MJ, et al. Olfactory impairment in Parkinson's disease and white matter abnormalities in central olfactory areas: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *Mov Disord*, 2010, 25(12): 1888-1894.
- [21] 王新,于谭方,王平.帕金森病患者非运动症状的研究进展. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2011, 38(2): 139-142.
- [22] Iranzo A, Molinuevo JL, Santamaría J, et al. Rapid-eye-movement sleep behaviour disorder as an early marker for a neurodegenerative disease disorder: a descriptive study. *Lancet Neurol*, 2006, 5(7): 572-577.
- [23] Scherfler C, Frauscher B, Schocke M, et al. White and Gray Matter Abnormalities in Idiopathic Rapid Eye Movement Sleep Behavior Disorder: A Diffusion-Tensor Imaging and Voxel-Based Morphometry Study. *Ann Neurol*, 2011, 69(2): 400-407.
- [24] Unger MM, Belke M, Menzler K, et al. Diffusion tensor imaging in Idiopathic REM sleep behavior disorder reveals microstructural changes in the brainstem, substantia nigra, olfactory region, and other brain regions. *Sleep*, 2010, 33(6): 767-773.
- [25] Monastero R, Di Fiore P, Ventimiglia GD, et al. Prevalence and Profile of Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease. *Neurodegenerative Dis*, 2012, 10(1-4): 187-190.
- [26] Hattori T, Orimo S, Aoki S, et al. Cognitive Status Correlates with White Matter Alteration in Parkinson's Disease. *Human Brain Mapping*, 2012, 33(3): 727-739.
- [27] Kamagata K, Motoi Y, Abe O, et al. White Matter Alteration of the Cingulum in Parkinson Disease with and without Dementia: Evaluation by Diffusion Tensor Tract-Specific Analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(5): 890-895.
- [28] Wiltshire K, Concha L, Gee M, et al. Corpus callosum and cingulum tractography in Parkinson's disease. *Can J Neurol Sci*, 2010, 37(5): 595-600.
- [29] Modrego Pedro J, Nicolás F, Jorge A, et al. Correlation of Findings in Advanced MRI Techniques with Global Severity Scales in Patients with Parkinson Disease. *Academic Radiol*, 2011, 18(2): 235-241.
- [30] Rizzo G, Martinelli P, Mannes D, et al. Diffusion weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain*, 2008, 131(10): 2690-2700.
- [31] Ito S, Shirai W, Hattori T. Evaluating posterolateral linearization of the putaminal margin with magnetic resonance imaging to diagnose the Parkinson variant of multiple system atrophy. *Mov Disord*, 2007, 22(4): 578-581.
- [32] Boelmans K, Bodammer NC, Suchorska B, et al. Diffusion tensor imaging of the corpus callosum differentiates corticobasal syndrome from Parkinson's disease. *Parkinsonism Related Dis*, 2010, 16(8): 498-502.
- [33] Dror V, Eliash S, Rehari M, et al. Neurodegeneration in thiamine deficient rats—A longitudinal MRI study. *Brain Res*, 2010, 1308: 176-184.