

帕金森病的MRI研究进展

王波*, 戴敏方

基金项目:

云南省科技厅-昆明医科大学联合专项基金(编号: 2011FB218)

作者单位:

云南省第一人民医院磁共振科, 昆明 650032

通讯作者:

王波, Email: wangbo871@sina.com

收稿日期: 2013-10-08

接受日期: 2013-10-25

中图分类号: R445.2; R651.1

文献标识码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1674-8034.2013.06.013

王波, 戴敏方. 帕金森病的MRI研究进展. 磁共振成像, 2013, 4(6): 459-462.

[摘要] 帕金森病(Parkinson's disease, PD)患者由于脑内有过多铁沉积, 导致自由基的产生, 进而脂质过氧化, 直接或间接影响着疾病的发生和发展。使用一些定量检测脑铁的MRI新技术, 如磁敏感加权成像(SWI), 可以敏感地检测到脑内铁浓度的变化。该文着重就PD患者脑铁异常沉积的MRI表现进行综述。

[关键词] 帕金森病; 铁; 脑; 磁共振成像

Research progress of magnetic resonance imaging in Parkinson disease

WANG Bo*, DAI Min-fang

Department of Magnetic Resonance Imaging, the First People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650032, China

*Correspondence to: Wang B, E-mail: wangbo871@sina.com

Received 8 Oct 2013, Accepted 25 Oct 2013

Abstract Excessive iron accumulation in the brain has been suggested to be a kind of potent toxin, which can initiate and propagate the production of free radicals, leading to lipid peroxidation in Parkinson disease. MR, especially with the use of T2 or T2* sequences including susceptibility weighted imaging (SWI), is an effective method to detect and measure brain iron. The effect of MR on detecting brain iron and abnormal deposition of iron in the brain with PD was reviewed in this article.

Key words Parkinson disease; Iron; Brain; Magnetic resonance imaging

帕金森病(Parkinson's disease, PD)又称震颤麻痹, 是一种以黑质多巴胺能神经元进行性缺失为特点的常见中老年退行性神经系统疾病。静止性震颤、运动迟缓、肌张力增高和姿势平衡障碍等为其主要临床症状。由于目前对PD的诊断主要根据临床表现及对抗帕金森药物的反应, 误诊时有发生。随着MRI场强的提高以及软件的不开发, 目前国内外关于PD在MRI上研究已有不少报道, 笔者就近年来的相关进展综述如下。

1 PD患者黑质致密带宽度的测量

黑质(substantia nigra, SN)位于大脑脚与被盖之间的红核(red nucleus, RN)腹外侧, 是中脑内最大的核团。在横轴位上, 黑质呈半月形。分为腹侧的网状带(pars reticulata of substantia nigra, SNr)和背侧的致密带(pars compacta of substantia nigra, SNc)。SNr的多数细胞不含黑色素, 铁含量较高, 而SNc黑色素较多, 铁含量较低。利用SNr、SNc、RN铁含量的差异, 以及铁的顺磁性作用,

可在T2WI及SWI上测量表现为等信号的SNc宽度^[1]。SWI与T2WI相比磁敏感性更强, 采用较薄的层厚、无间隔扫描, 可以更清晰的显示SNc、SNr以及RN的形态、结构, 获得的SNc宽度数据更为准确^[2]。

PD的主要病理变化是黑质多巴胺(DA)能神经元的缺失, 黑质-纹状体DA通路功能减退。据文献报道^[3-4], 黑质致密部多巴胺神经元丢失达50%以上时才出现相关临床症状。大体标本上可见中脑黑质色淡, 甚至完全褪色, 镜下黑质神经细胞明显丢失达60%以上。残存的黑质细胞体积变小, 大小仅为正常时的1/5~1/2, 形态不规则, 受损区除神经元细胞脱失外尚伴有胶质细胞增生和Lewy小体出现。有研究表明, PD患者的SNc宽度较正常对照组明显变窄^[5-7]。其病理机制可能与SNc内铁的水平增高、铁病理性钙化沉积, 以及黑质细胞变性、死亡, 导致SNc萎缩相关。但SNc宽度测量也存在争议之处。Sohmiya等^[5]采用T2WI序列测量了59例PD患者及140例正常对照组

的中脑结构,发现在70岁以下的人群中,PD患者SNc宽度较正常人明显缩小;而在70岁以上的人群中,两者之间并无显著性差异。而陶静等^[8]采用SWI序列对早期PD患者30例及正常对照组15例的SNc、SNr宽度以及黑质体积进行测量后得出无显著性差异。

2 PD患者黑质、基底节区体积的测量

近年来,有不少报告采用三维重组技术,对黑质和基底节区核团体积进行了测量研究。Atasoy等^[7]运用T2WI序列对20例PD患者与16例对照组进行对比研究的结果为:PD患者的SNc宽度、壳核的体积较对照组小。部分的研究亦有类似报道^[9-10]。但也有学者研究认为并非如此^[11]。

虽然目前三维结构体积测量方法的应用使得黑质、基底节区的测量有了很大提高,但仍存在着计算方法不统一、无公认的标准值、年龄、技术原因等方面的问题亟待解决。

3 PD患者脑铁沉积的定量研究

许多病理生理研究和动物实验证实脑铁在深部灰质核团的异常沉积与PD密切相关,尤以黑质内铁含量增加更为明显^[9]。原因可能与黑质铁增加诱导自由基产生并介导氧化应激损伤,促使黑质多巴胺能神经元凋亡相关^[12],这与大量尸检结果相吻合。同样利用铁的顺磁效应及可缩短T2弛豫时间,通过测定T2时间(或T2弛豫率 $1/T_2$)可用来测定PD患者脑内核团铁的含量。

国外学者运用多种不同扫描参数对PD的脑铁含量进行了研究^[13-17]。Paraskevi等^[18]运用多回波SE序列分别对PD患者和正常对照组各40例的SNr、壳核(putamen, PUT)、外侧苍白球(globus pallidus external, GPe)、内侧苍白球(globus pallidus internum, GPi)、尾状核(head of caudate nucleus, CN)、丘脑底核(thalamus, THA)等部位的T2弛豫时间进行测量。PD组与对照组相比,SNc的T2弛豫时间缩短,PUT及GPe的T2弛豫时间均明显增加。对PD患者进行个体评估发现,SNc受累更严重侧的T2弛豫时间缩短更为显著,病程大于5年的PD患者THA的T2弛豫时间较病程小于或等于5年的患者明显缩短。这显示PD患者中SNc及THA中铁含量增加,PUT及GPe中铁含量减少,T2弛豫

时间与PD的严重程度和病程长短有相关性。

Jensen等^[14]应用部分重聚多回波(PRIME)序列对70例PD患者与10例对照组基底节区的R2值和R2*值进行测量,根据公式 $R2' = R2* - R2$ 计算出R2'弛豫率,研究显示:PD患者较对照组黑质及壳核的铁含量升高,以黑质更为明显,并与病情症状严重性相关,但与病程长短无关。有的学者亦有类似报道^[19]。国内王玉红等^[20]采用FSE-DE-T2WI序列,对17例PD患者及20例正常对照组定量测量双侧尾状核、壳核、苍白球及SNc的T2弛豫时间,也发现PD患者SNc的T2弛豫时间较正常对照组降低,苍白球的T2弛豫时间较正常对照组升高,提示可以选取PD患者脑SNc和双侧苍白球T2弛豫时间来观察早中期PD患者脑铁代谢的变化。

SWI与传统MRI成像技术不同,采用3D梯度回波扫描、完全速度补偿、射频脉冲扰相等技术,具有三维、高分辨率、高信噪比的特点。其成像同时生成了相位图和幅度图,可分别进行分析,也可经后处理融合而形成SWI图像^[14-15]。利用不同组织血液中不同成分、矿物质在磁敏感性方面的差异造成局部磁场的均匀性是SWI的成像基础。磁敏感性可以用磁化率来度量,反映不同物质在外磁场作用下的磁化程度(感应磁场),其程度和外磁场的强度和组织分子的磁敏感性有关。SWI利用Phase值很好地反映了脑内非血色素铁的含量。Haacke等^[21]研究显示,与R2相比,Phase值(R2')对脑内核团的敏感度较R2增高8倍,信噪比(SNR)提高,可更准确地计算脑铁浓度。其他学者研究也得到相似结果^[22-25]。但是,其两者之间的绝对关系并未明确,测量组织的相位位移对于铁含量的定量分析仍需要动物实验及后续的临床试验进一步验证^[26]。王波等^[27]通过在SWI上直接比较原发性单侧症状PD患者与正常对照组脑内测量脑内核团的T2*值,认为在原发性单侧症状PD的亚临床期就有铁的异常沉积,PD铁异常沉积的部位包括黑质致密部、黑质网状部、红核,与苍白球、壳核、丘脑和尾状核无关。不失为一种好的评价脑铁沉积的方法。而Boelmans等^[28]利用磁敏感加权成像的T2*值来比较30例PD、12例进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy, PSP)及24例对照组得出,PSP与PD及正常对照组相比尾状核、苍白球、壳核的T2*值缩短,PD无T2*值缩短。

4 PD的MRS研究

MR波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)是惟一能无创性测定体内化学代谢物的技术, 可以准确提供组织代谢的化学信息。目前以MR ^1H 波谱(^1H -MRS)和 ^{31}P 波谱(^{31}P -MRS)在脑组织的病理生理学研究应用最多。 ^1H -MRS可以测定12种脑代谢产物和神经递质的共振峰, 其中N-乙酰天冬氨酸(NAA)、肌酸(Cr)、磷酸肌酸(PCr或CRE)、胆碱复合物(Cho)等较为重要。NAA主要存在于神经元以及神经传导通路中, 如轴突, 因而可以作为脑神经元的标志物。若NAA含量下降常提示神经元缺失或破坏。应用 ^1H -MRS检测脑内核团处的NAA/Cr或NAA(Cho+Cr), 可以作为反映神经元功能的指标。目前以单体素研究较多, 多体素较少。

卢琦等^[29]用单体素 ^1H -MRS研究对43例原发性PD患者及30例对照组进行研究得出, 各期PD患者较对照组相比: 患肢对侧豆状核NAA/Cr、NAA/Cho明显降低, Cho/Cr比值变化不明显。认为 ^1H -MRS可以为PD早期诊断提供线索。其他的学者亦有类似结果^[30-31]。

^1H -MRS还可用来评定PD神经元损伤的程度及其疗效的观察。Lucetti等^[32]采用单体素 ^1H -MRS测定未经治疗的新发PD组患者使用多巴胺受体激动剂(培高利特)治疗前、后6周的纹状体和运动皮层的Cho/Cr和NAA/Cr。结果显示: 未经多巴胺受体激动剂治疗的PD组两组比值在运动皮层部位显著降低。经过6周治疗后, 运动皮层部位Cho/Cr值明显增高, 患者运动功能恢复。因此认为Cho/Cr值可作为评价多巴胺受体激动剂治疗的指标。

体内或体外线粒体功能障碍的研究近期有所报道^[32-33]。Hattingen等^[34]对早、晚期PD患者线粒体功能采用3.0 T进行研究发现, PD患者的壳核、中脑的高能磷酸盐(三磷酸腺苷、磷酸肌酸)减少, 而低能磷酸盐(腺苷二磷酸、无机磷酸盐)无统计学差异。

5 PD的DTI研究

扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)技术是在扩散加权成像技术上发展起来的新技术, 能显示水分子各向异性扩散的强度和方向, 可以追踪白质纤维走行, 评估组织结构完整性和连续

性。近年来, DTI在PD中的应用研究已成为中枢神经系统退行性疾病功能影像学的热点, 并取得较大的进展。部分的研究证明PD患者黑质的FA值与对照组相比降低^[35-36]。且Vaillancourt等^[37]分别对14例早期未经治疗的原发性PD患者及正常对照组DTI研究中得出, PD组黑质区出现各向异性减低, 且以黑质尾部更为明显。然而, 另一组扩散张量成像研究得出各向异性减低出现在顶叶及额叶白质等其他部位^[38]。其他的研究已发现早期PD患者存在嗅束变性^[39]; 小脑微观解剖结构的完整性在早期PD就已发生改变^[40]。DTI可反复定量检测黑质部位的FA值, 因此可成为检测PD患者疾病进展情况以及观察疗效的指标之一。

参考文献 [References]

- [1] Almeida OP, Burton EJ, McKeith I, et al. MRI study of caudate nucleus volume in Parkinson's disease with and without dementia with lewy bodies and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 2003, 16(2): 57-63.
- [2] Zhang J, Zhang YT, He N, et al. Improved visibility of the subthalamic nucleus in PD patients using susceptibility-weighted imaging: a preliminary study. *Chin J Magn Reson Imaging*, 2011, 2(5): 353-357. 张静, 张云亭, 何宁, 等. 磁敏感加权成像对帕金森病患者丘脑底核的显示价值初探. *磁共振成像*, 2011, 2(5): 353-357.
- [3] Caslake R, Moore JN, Gordon JC, et al. Changes in diagnosis with follow-up in an incident cohort of patients with parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 78(11): 1202-1207.
- [4] Hodaie M, Neimat JS, Lozano AM. The dopaminergic nigrostriatal system and Parkinson's disease: molecular strategies. *Neurosurgery*, 2007, 60(1): 17-28.
- [5] Sohmiya M, Tanaka M, Aihara Y, et al. Structural changes in the midbrain with aging and Parkinson's disease: an MRI study. *Neurobiol Aging*, 2004, 25(4): 449-453.
- [6] Martin WR, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: a potential biomarker of disease status. *Neurology*, 2008(70): 1411-1417.
- [7] Atasoy HT, Nuyan O, Tunc T, et al. T2-weighted MRI in Parkinson disease: substantia nigra pars compacta hypointensity correlates with the clinical scores. *Neurol India*, 2004, 52(3): 332-337.
- [8] Tao J, Zhou Y, Ge X, et al. The application of SWI sequence in patients with primary Parkinson disease. *J Med Imaging*, 2009, 19(9): 1073-1077. 陶静, 周滢, 戈欣, 等. SWI序列在早期原发性帕金森病中的应用价值. *医学影像学杂志*, 2009, 19(9): 1073-1077.
- [9] Wallis LI, Paley MN, Graham JM, et al. MRI assessment of basal ganglia iron deposition in Parkinson's disease. *Magn Reson Imaging*, 2008, 28(5): 1061-1067.
- [10] Huang XM, Sun B, Xue YJ, et al. Susceptibility-weighted imaging in detecting the iron accumulation area in the substantia nigra of patients with Parkinson's disease. *Chin J Neuromed*, 2011, 10(9): 922-924. 黄新明, 孙斌, 薛蕴菁, 等. 磁敏感加权成像在测量帕金森病黑质铁

- 沉积面积中的初步应用. 中华神经医学杂志, 2011, 10(9): 922-924.
- [11] Geng DY, Li YX, Zee OS. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease. *Neurosurgery*, 2006, 58(2): 256-262.
- [12] Michaeli S, Oz G, Sorce DJ, et al. Assessment of brain iron and neuronal integrity in patients with Parkinson's disease using novel MRI contrasts. *Mov Disord*, 2007, 22(3): 334-338.
- [13] Song R, Song HK. Echo-spacing optimization for the simultaneous measurement of reversible(R2') and irreversible(R2) transverse relaxation rates. *Magn Reson Imaging*, 2007, 25(1): 63-68.
- [14] Jensen JH, Chandra R, Ramani A, et al. Magnetic field correlation imaging. *Magn Reson Med*, 2006, 55(6): 1350-1361.
- [15] Vertinsky AT, Coenen VA, Lang DJ, et al. Localization of the subthalamic nucleus: optimization with susceptibility-weighted phase MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(9): 1717-1724.
- [16] Manova ES, Habib CA, Boikov AS, et al. Characterizing thencephalon using susceptibility weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(3): 569-574.
- [17] Haller S, Badoud S, Nguyen D, et al. Differentiation between Parkinson disease and other forms of Parkinsonism using support vector machine analysis of susceptibility-weighted imaging (SWI). initial results. *Eur Radiol*, 2013, 23(1):12-19.
- [18] Paraskevi K, Maria IA, Sofia M, et al. MRI evaluation of the basal ganglia size and iron content in patients with Parkinson's disease. *J Neurol*, 2006, 253(1): 26-32.
- [19] Szumowski J, Bas E, Gaarder K, et al. Measurement of brain iron distribution in Hallevorden-Spatz syndrome. *J Magn Reson Imaging*, 2010, 31(2): 482-489.
- [20] Wang YH, Shen JK, Liu CF, et al. Preliminary study of the quantitative T2 relaxation time in the gray nucleus of Parkinson disease. *J Med Imaging*, 2010, 20(1): 9-13.
- 王玉红, 沈钧康, 刘春风, 等. 帕金森病患者脑灰质核团T2弛豫时间的初步研究. *医学影像学杂志*, 2010, 20(1): 9-13.
- [21] Haacke EM, Ayaz M, Khan A. Establishing a baseline phase behavior in magnetic resonance imaging to determine normal and abnormal iron content in the brain. *Magn Reson Imaging*, 2007, 26(2): 256-264.
- [22] Wang C, Fan GG, Xu K, et al. Application of quantitative measurement in differential diagnosis of Parkinson's disease and vascular parkinsonism by susceptibility-weighted imaging. *Chin J Med Imaging*, 2012, 20(3): 161-165.
- 王慈, 范国光, 徐克, 等. 磁敏感加权成像定量测量在鉴别诊断帕金森病和血管性帕金森氏综合征中的应用. *中国医学影像学杂志*, 2012, 20(3): 161-165.
- [23] Zhang J, Zhang Y, Wang J. Characterizing iron deposition in Parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study. *Brain Res*, 2010(3): 124-130.
- [24] Han YH, Lee JH, Kang BM, et al. Topographical differences of brain iron deposition between progressive supranuclear palsy and parkinsonian variant multiple system. *J Neurol Sci*, 2013, 325(1): 29-35.
- [25] Wang Y, Butros SR, Shuai X, et al. Different iron-deposition patterns of multiple system atrophy with predominant parkinsonism and idiopathic Parkinson diseases demonstrated by phase-corrected susceptibility-weighted imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33(2): 266-273.
- [26] Haacke EM, Mittal S, Wu Z, et al. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(1): 19-30.
- [27] Wang B, Ma S, Dai MF, et al. A susceptibility weighted imaging quantitative study of brain iron deposition in idiopathic Parkinson's disease. *J Chin Clin Med Imaging*, 2013, 24(4): 234-238.
- 王波, 马莎, 戴敏方, 等. 原发性单侧症状帕金森病SWI脑铁沉积的定量研究. *中国临床医学影像杂志*, 2013, 24(4): 234-238.
- [28] Boelmans K, Holst B, Hackius M, et al. Brain iron deposition fingerprints in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Mov Disord*, 2012, 27(3): 421-427.
- [29] Lu Q, Huang JJ, Zhang LH, et al. Study of proton magnetic resonance spectroscopy on early diagnosis in idiopathic parkinson's disease. *Chin J CT MRI*, 2009, 7(5): 1-4.
- 卢琦, 黄建军, 张兰慧, 等. 磁共振波谱分析在帕金森病早期诊断中的应用研究. *中国CT和MRI杂志*, 2009, 7(5): 1-4.
- [30] Wu WL, Wang XY, Lou MW, et al. 1H-MRS of cerebellum in differential diagnosis of multiple system atrophy and Parkinson's disease. *J Pract Radiology*, 2012, 28(10): 1506-1509.
- 吴武林, 王小宜, 娄明武, 等. 小脑半球1H-MRS在帕金森病和帕金森叠加综合征中的应用. *实用放射学杂志*, 2012, 28(10): 1506-1509.
- [31] Grger A, Chadzynski G, Godau J, et al. Three-dimensional magnetic resonance spectroscopic imaging in the substantia nigra of healthy controls and patients with Parkinson's disease. *Eur Radiol*, 2011, 21(9): 1962-1969.
- [32] Lucetti C, Del Dotto P, Gambaccini G, et al. Influences of dopaminergic treatment on motor cortex in Parkinson disease: a MRI/MRS study. *Mov Disord*, 2007, 22(15): 2170-2175.
- [33] Henechcliffe C, Shungu DC, Mao X, et al. Multinuclear magnetic resonance spectroscopy for in vivo assessment of mitochondrial dysfunction in Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci*, 2008, 1147(2): 206-220.
- [34] Hattingen E, Magerkurth J, Pilatus U, et al. Phosphorus and proton magnetic resonance spectroscopy demonstrates mitochondrial dysfunction in early and advanced Parkinson's disease. *Brain*, 2009, 132(Pt 12): 3285-3297.
- [35] 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.
- [36] Li FP, Shen JL, Xu JR, et al. Diffusion tensor imaging study on early Parkinson's disease. *Chin Comput Med Imaging*, 2010, 16(4): 273-276.
- 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.
- [37] 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.
- [38] Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study. *Am J Neuroradiol*, 2009, 30(6): 1222-1226.
- [39] Scherfler C, Schocke MF, Seppi K, et al. Voxel-wise analysis of diffusion weighted imaging reveals disruption of the olfactory tract in Parkinson's disease. *Brain*, 2006, 129(pt 2): 538-542.
- [40] Li J, Fan GG, Xu K, et al. Diffusion tensor imaging observation on cerebellum in patients with early-stage Parkinson disease. *Chin J Med Imag Technol*, 2011, 27(7): 1361-1365.
- 李建, 范国光, 徐克, 等. 扩散张量成像观察早期帕金森病患小脑. *中国医学影像技术*, 2011, 27(7): 1361-1365.