

## 原发性单侧症状帕金森病黑质的 DTI 研究

舒红格, 漆剑频, 王承缘, 朱文珍, 许峰, 王辉

**【摘要】 目的:**研究帕金森病(PD)黑质的 DTI 改变状况,探讨 PD 早期诊断的线索。**方法:**以原发单侧症状 PD 患者 10 例为 PD 组,年龄和性别相匹配的健康志愿者 10 名为对照组。两组分别予以磁共振 DTI 脑检查,测量计算双侧黑质区域的 ADC 值和 FA 值,并将 PD 组和对照组进行对比分析。**结果:**原发单侧症状 PD 组患者症状对侧的黑质 FA 值较同侧和健康对照组 FA 值明显下降(分别为  $0.254 \pm 0.083$ ,  $0.314 \pm 0.022$ ,  $0.409 \pm 0.043$ ;  $t = -2.424$ ,  $P = 0.038 < 0.05$  和  $t = 5.112$ ,  $P = 0.001 < 0.05$ )。对照组双侧黑质 FA 值之间差异无显著意义(分别为  $0.406 \pm 0.046$ ,  $0.419 \pm 0.030$ ;  $t = -1.1871$ ,  $P = 0.301 > 0.05$ )。PD 组症状的同侧黑质 FA 值与对照组之间差异也有显著意义(分别为  $0.409 \pm 0.043$ ,  $0.314 \pm 0.022$ ;  $t = 6.214$ ,  $P = 0.002 < 0.05$ )。PD 组症状对侧和同侧黑质部位 ADC 值与对照组之间差异无显著意义(分别为  $t = 0.140$ ,  $P = 0.893 > 0.05$  和  $t = 0.334$ ,  $P = 0.748 > 0.05$ )。**结论:**单侧症状 PD 患者的对侧黑质早期就可能存在神经元的缺失或轴突功能受损,提示黑质部位 FA 值分析可作为 PD 早期或亚临床诊断的线索之一。

**【关键词】** 帕金森病; 黑质; 扩散张量成像; 磁共振成像

**【中图分类号】** R742.5; R445.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1000-0313(2009)09-0982-04

## Study of Substantia Nigra in Idiopathic Parkinson's Disease Patients with Unilateral Symptoms by Diffusion Tensor Imaging

SHU Hong-ge, QI Jian-pin, WANG Cheng-yuan, et al. Department of Radiology, Tongji Hospital of Tongji Medical College of Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, P. R. China

**【Abstract】 Objective:** To investigate the changes of diffusion tensor imaging (DTI) of substantia nigra (SN) in patients with early stage Parkinson's disease (PD). **Methods:** 10 patients having idiopathic PD with unilateral symptoms and 10 age and sex matched healthy volunteers were enrolled in this study. DTI was performed in each case, then the apparent diffusion coefficient (ADC) and fractional anisotropy (FA) values of each SN were measured and calculated. Statistic analysis was undertaken between PD group and control group. **Results:** The FA value was significantly lower in contralateral SN of symptoms than that of the homolateral side in PD patients and either side of healthy volunteers ( $0.254 \pm 0.083$ ,  $0.314 \pm 0.022$ ,  $0.409 \pm 0.043$ ; respectively;  $t = -2.424$ ,  $P = 0.038 < 0.005$  and  $t = 5.112$ ,  $P = 0.001 < 0.05$  respectively). No significant statistic difference was demonstrated at FA value between two sides of SN of the control group ( $0.406 \pm 0.046$ ,  $0.419 \pm 0.030$ ;  $t = -1.1871$ ,  $P = 0.301 > 0.05$ ). The FA value on the homolateral side of PD patients was also lower than that of the control group ( $0.409 \pm 0.043$ ,  $0.314 \pm 0.022$ ;  $t = 6.214$ ,  $P = 0.002 < 0.05$ ). No significant difference was demonstrated at the ADC value among the SNs of PD group and those of control group ( $t = 0.140$ ,  $P = 0.893 > 0.05$  and  $t = 0.334$ ,  $P = 0.748 > 0.05$ ). **Conclusions:** Neuron degeneration and/or axon function damage might be existed in the early stage of idiopathic PD with unilateral symptom. This study suggests that the FA value of SN might be a reliable clue for the diagnosis of PD in the early and sub-clinical stage.

**【Key words】** Parkinson's disease; Substantia nigra; Diffusion tensor imaging; Magnetic resonance imaging

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以黑质-纹状体功能受损出现静止性震颤、肌张力增高、步态不稳等一系列锥体外系症状为特征的退行性病变。病理研究证实,只有黑质多巴胺能神经元数目减少达到 80%,才出现 PD 症状,且病变初期症状具有不对称性,提示 PD 患者存在亚临床期<sup>[1]</sup>。目前对 PD 的诊断多依赖临床症状和 Hoehn-Yahr 分级量表,缺乏客观

依据;也有研究表明 PET 对于 PD 的早期诊断有积极意义。本研究旨在从功能磁共振角度探索 PD 早期或亚临床期诊断的线索。

## 材料与方法

## 1. 研究对象

搜集我院门诊或住院原发单侧症状 PD 患者 10 例的临床和影像资料作为 PD 研究组,其中男 6 例,女 4 例,年龄 44~67 岁,平均 53 岁,出现症状时间为 1 个月~5 年。PD 组由至少两名主治以上神经内科医

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科(舒红格、漆剑频、王承缘、朱文珍),神经内科(许峰、王辉)  
作者简介:舒红格(1979-),女,湖北襄樊人,博士,主要从事中枢神经系统影像诊断工作。

生进行神经系统检查,并依据 Hoehn-Yahr 分级量表将 PD 组限制在 1.0~1.5 级。取年龄和性别与 PD 组匹配的健康志愿者 10 例作为对照组,所有志愿者神经体征和神经影像学检查均为阴性。

## 2. MRI 检查

采用 GE 1.5T HD MR 扫描仪,用 8 通道头颈联合线圈。常规 MRI 扫描序列包括矢状面 T<sub>1</sub>WI,横轴面 T<sub>1</sub>WI, T<sub>2</sub>WI 和液体衰减反转恢复序列 (T<sub>2</sub>-FLAIR)。扩散张量成像 (diffusion tensor imaging, DTI) 采用平面回波序列 (EPI), B=1000 s/mm<sup>2</sup>, TR 10000 ms, TE 95.8 ms, 25 个采集方向,层厚 4 mm,层距 0 mm,视野 24 cm×24 cm,扫描矩阵 128×128,激励次数 1。采用 ADW 4.2p 工作站 functool 软件对 DTI 图像进行后处理,分别重建出各向异性分数 (fractional anisotropy, FA) 和 ADC 图,在黑质最大层面手动勾勒整个黑质(包括致密部和网状部)的轮廓界定兴趣区,测量出各兴趣区的 ADC 和 FA 值。

## 3. 数据分析

采用 SAS 8.1 专业统计软件对将所得数据两组之间分别进行配对 *t* 检验,比较 PD 组症状对侧和同侧黑质以及对照组黑质部位的 ADC 值、FA 值的差异。

## 结 果

各兴趣区所得数据见表 1。

### 1. FA 值的比较

原发单侧症状 PD 组患者症状对侧的黑质 FA 值较同侧和健康对照组明显下降(分别为 0.254±0.083, 0.314±0.022, 0.409±0.043; *t* = -2.424, *P* = 0.038 < 0.05 和 *t* = 5.112, *P* = 0.001 < 0.05)。对照组双侧黑质 FA 值之间差异无显著意义(分别为 0.406±0.046, 0.419±0.030; *t* = -1.1871, *P* = 0.301 > 0.05)。PD 组症状的同侧黑质 FA 值与对照组之间差异也有显著意义(分别为 0.409±0.043, 0.314±0.022; *t* = 6.214, *P* = 0.002 < 0.05)。PD 组左右侧黑质的 FA 值之间差异无显著意义(分别为 0.287±0.092, 0.281±0.028; *t* = -0.166, *P* = 0.872 > 0.05)。

### 2. ADC 值的比较

PD 组症状对侧和同侧黑质部位 ADC 值与对照组之间差异无显著意义,但是有增高趋势(分别为 7.013e-10±0.643e-10, 7.113e-10±0.319e-10, 6.980e-10±0.611e-10; *t* = 0.140, *P* = 0.893 > 0.05 和 *t* = 0.334, *P* = 0.748 > 0.05)。对照组双侧黑质部

位 ADC 值之间差异无显著意义(分别为 6.980e-10±0.611e-10, 6.721e-10±0.395e-10; *t* = 1.251, *P* = 0.251 > 0.05)。PD 组左右侧黑质 ADC 值无显著差异(分别为 7.273e-10±0.343e-10, 6.945e-10±0.417e-10; *t* = 2.196, *P* = 0.056 > 0.05)。

表 1 各兴趣区 FA 值和 ADC 值

分组	部位	FA 值	ADC 值
PD 组	症状对侧黑质	0.254±0.083	7.013e-10±0.643e-10
	症状同侧黑质	0.314±0.022	7.113e-10±0.319e-10
PD 组	左侧黑质	0.287±0.092	7.273e-10±0.343e-10
	右侧黑质	0.281±0.028	6.945e-10±0.417e-10
对照组	左侧黑质	0.406±0.046	6.980e-10±0.611e-10
	右侧黑质	0.419±0.030	6.721e-10±0.395e-10

## 讨 论

### 1. PD 早期诊断的意义

PD 由 James Parkinson 在 1817 年首次提出,是一种神经退行性运动功能障碍,并与特定的神经病理学改变相关的一组临床综合征。帕金森病好发于老龄患者,临床主要表现为震颤、强直、运动减少、姿势维持障碍和痴呆。在亚临床阶段,脑内的 DA 系统已经失衡,但因出现纹状体代偿,比如神经元的兴奋性提高,DA 受体的敏感性增强等,患者可以没有异常表现。黑质致密部神经元缺失达到 80% 以前,患者并不会出现临床症状。PD 的诊断和病程、疾病的严重程度的评估一般采用 UPDR 评分和 Hoehn-yahr 分级标准。UPDR 评分全面具体,但是繁琐,其临床应用受到限制;Hoehn-yahr 分级则较简单。但是两者均以患者的临床症状和体征为依据,这样得出的诊断可能不够客观,尤其是一些 PD 患者缺乏典型震颤症状。也有资料表明,在正常志愿者中有 30% 的人在临床神经系统检查中可以出现轻微的震颤症状<sup>[2,3]</sup>。这些也为明确 PD 患者黑质发生退行性病变的确切时间,确定病因以及及时采取针对性的治疗手段增加了难度。从影像学角度找到 PD 的亚临床或早期诊断的客观依据意义重大。

### 2. 黑质病理生理改变在 PD 发生和进展中的意义

PD 的神经病理改变已经基本明确:①黑质纹状体多巴胺能神经元大量丢失;②小胶质细胞增生;③残存神经元胞浆内病理性 Lewy 小体形成<sup>[4]</sup>。中脑黑质多巴胺能神经元缺失被认为是 PD 发病的重要病理生理基础。运用 MR 技术在体无创性检测黑质宏观形态、微观结构的改变以及黑质的代谢异常等方面的研究,对 PD 的诊断和 PD 的病理生理无创性研究均有重要意义。

### 3. 黑质的位置和界定

黑质是中脑最大的细胞核团。它位于大脑脚的背侧,贯穿中脑的全长,由脑桥灰质上界延伸至丘脑底核平面。从中脑的横切面上看,黑质呈半月形,组织学上把它分为两部分,即背侧的致密带和腹侧的黑质网状带。近来研究提示,帕金森病有脑铁代谢紊乱,锥体外系铁含量增加,特别是黑质 SN 区铁含量显著增加<sup>[5]</sup>。由于脑铁使 MRI 中 T<sub>2</sub>WI 信号降低,所以黑质的形态可以在 T<sub>2</sub>WI 上得到较清晰显示,也为我们界定兴趣区提供了可靠依据。FA 图上黑质近邻大脑脚皮质脊髓束的背侧(图 1)。

#### 4. DTI 参数 FA 值和 ADC 值在本研究中的意义

扩散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI)是利用组织中水分子扩散运动存在的各向异性来探测组织微观结构的无创性功能成像方法<sup>[6]</sup>。DTI 能反映水分子在白质内扩散的优势方向,利用 DTT 软件包重建出白质纤维束图像可以观察白质纤维束的空间方向性和完整性。扩散张量成像可以精确地计算出水分子扩散的方向和速度,其代表分别是 FA 值和 ADC 值,两者的改变对揭示脑组织的微观结构变化非常敏感。正常脑白质是有序的具有一定排列方向的结构,在病理状态下,白质的结构受到影响而发生改变。DTI 能从两个方面显示和反应这些病理变化:扩散的各向异性值 FA 等降低。髓鞘和轴突的完整性破坏。FA 值反映水分子各向异性成分占整个扩散张量的比例,其范围从 0 到 1,自由水的 FA 值为 0,非常规则的纤维的 FA 值接近 1。常用 FA 值来评价病变区白质的各向异性的变化<sup>[7]</sup>。黑质中主要是一些多巴胺能神经元,水分子扩散异性的参数 FA 可以反映神经细胞膜和纤维髓鞘的完整性以及白质结构的排列<sup>[7]</sup>。

Yoshikawa 等<sup>[8]</sup>经初步研究报道 PD 患者的黑质-纹状体环路投射纤维(主要是黑质和纹状体下部之间的连线部位)和黑质部位 FA 值明显降低,与本研究结果部分吻合。黑质部位 FA 值降低的原因可能是:黑质部位多巴胺能神经元丢失或轴突功能受损以及小胶质细胞增生,导致该处白质纤维排列和结构紊乱,从而使局部组织各向异性减低和 FA 值下降。这也能从一定程度上解释 PD 患者黑质部位神经病理的改变。本研究中 PD 组症状侧和对照组之间的 FA 值的差异显著性提示 PD 亚临床期或早期就存在神经元微观结构或功能改变,所以 FA 值可能可以作为 PD 亚临床或早期诊断的线索之一。而 PD 组症状对侧和同侧之间的显著差异可以解释 PD 患者初期症状的不对称性,也为 PD 的疾病严重程度的评估提供了研究方向。总之,本研究结果表明,PD 患者的黑质部位微观结构在早期就有明显改变,提示 FA 值可以在 PD 早期或亚临床诊断方面提供线索。

ADC 值主要反映细胞外水分子在梯度场下扩散的速度。本组 PD 组和对照组黑质部位的 ADC 值无明显差异( $P > 0.05$ )。一些文献也证实 FA 值能够比 ADC 值更敏感地反应出组织微观结构的改变。Schocke 等报道过 PD 组和对照组的基底节区和黑质部位的 ADC 值之间无显著差异<sup>[9]</sup>。所以 ADC 值对 PD 的早期诊断没有意义。

#### 5. DTI 运用于 PD 研究的优越性

黑质多巴胺能神经元缺失被认为是 PD 发病的重要病理生理基础。黑质磁共振研究主要包括质子磁共振波谱技术和黑质体积的测量,近来磁敏感加权用于锥体外系灰质核团的研究也是一大热点。质子磁共振

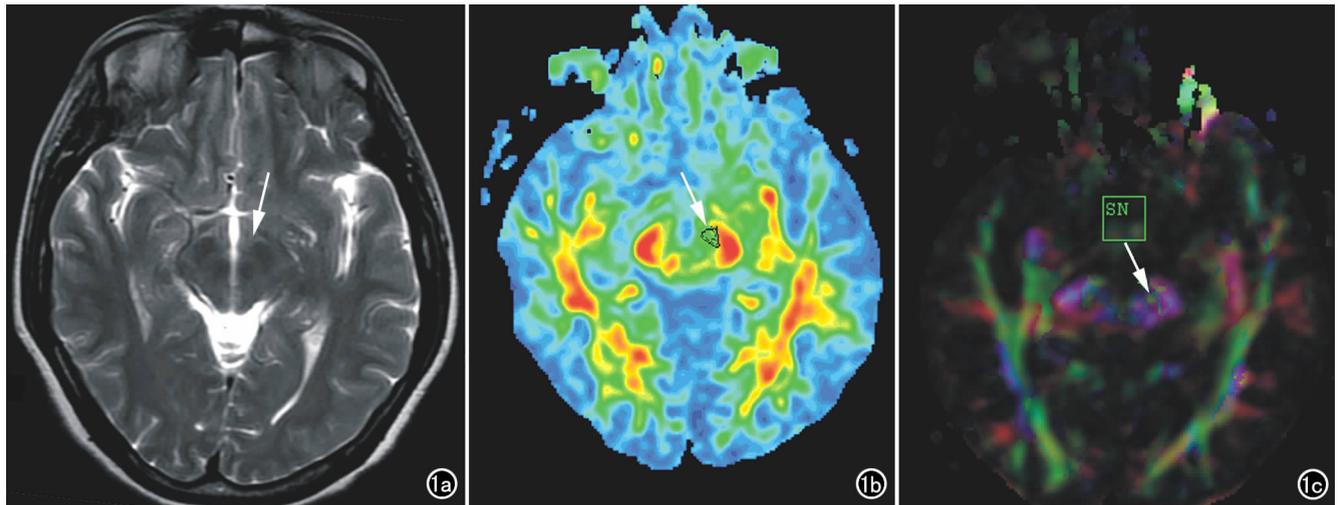


图 1 中脑层面显示双侧黑质。a) T<sub>2</sub>WI 上黑质在轴面上表现为左右对称的弧形低信号(箭); b) FA 图,紧邻黑质(箭)外侧为皮质脊髓束; c) FA 图。

波谱技术是近年来被运用于中枢神经系统疾患研究的一种非侵入性的影像学检测方法,它能够在活体上采集特定物质磁共振信号,并利用傅立叶转换重建二维波谱图形,得到该化合物的定量信息。但是黑质体积较小,且易受到桥前池脑脊液的影响,限制了波谱技术在黑质研究中的运用。以往的研究多采用体积较大的单体素波谱检测方法,在实际测量中包括了黑质和大量黑质以外的结构,影响测量结果的精确性。李鹏等<sup>[10]</sup>报道了采用改良质子波谱技术观察 PD 患者黑质内神经代谢的改变,但是目前为止,还未建立 PD 患者 MRS 诊断的确切标准。也有研究者通过在常规 MRI 上测量黑质的宽度以及黑质宽度与中脑直径的比值,来判断其与 PD 的关系<sup>[11]</sup>。但是此方法受个体脑体积差异的影响。磁敏感加权技术主要从锥体外系灰质核团铁蛋白异常沉积角度对 PD 进行研究。DTI 扫描时间较短(4 min 40 s),所获得信息多,图像质量好,对组织微观结构和功能改变敏感,并且可以量化分析多个参数。本研究中早期 PD 组黑质 FA 值明显减低。因此,DTI 是一项方便、有效、敏感、无创的检查方法,为帕金森病的临床诊断提供了一项客观检查参考指标,同时也为该病的病理生理研究提供了理论依据。

#### 参考文献:

- [1] Davis MR, Votaw JR, Bremner JD, et al. Initial Human PET Imaging Studies with the Dopamine Transporter Ligand 18F-FEC-NT [J]. Nucl Med, 2003, 44(6): 855-861.
- [2] Bennett DA, Beckett LA, Murray AM, et al. Prevalence of Parkinsonian Signs and Associated Mortality in a Community Population of Older people [J]. N Engl J Med, 1996, 334(2): 71-76.

- [3] Murray AM, Bennett DA, Mendes de Leon CF, et al. A Longitudinal Study of Parkinsonism and Disability in a Community Population of Older People [J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci, 2004, 59(8): 864-870.
- [4] Galvin JE, Lee VM, Trojanowski JQ. Synucleinopathies: Clinical and Pathological Implications [J]. Arch Neurol, 2001, 58(2): 186-190.
- [5] Griffiths PD, Dobson BR, Jones GR, et al. Iron in the Basal Ganglia in Parkinson's Disease: An in Vitro Study Using Extended X-ray Absorption Fine Structure and Cryo-electron Microscopy [J]. Brain, 1999, 122(4): 667.
- [6] Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion Tensor Imaging: Concepts and Applications [J]. J Magn Reson Imaging, 2001, 13(4): 535-546.
- [7] Taber KH, Pierpaoli C, Rose SE, et al. The Future for Diffusion Tensor Imaging in Neuropsychiatry [J]. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2002, 14(1): 1-5.
- [8] Yoshikawa K, Nakata Y, Yamada K, et al. Early Pathological Changes in the Parkinsonian Brain Demonstrated by Diffusion Tensor MRI [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2004, 75(3): 481-484.
- [9] Schocke MF, Seppi K, Esterhammer R, et al. Trace of Diffusion Tensor Differentiates the Parkinson Variant of Multiple System Atrophy and Parkinson's Disease [J]. Neuroimage, 2004, 21(4): 1443-1451.
- [10] 李鹏, 王伟, 古艳, 等. 改良磁共振质子波谱技术观察帕金森患者黑质内神经代谢物改变 [J]. 中国临床康复, 2006, 10(34): 112-114.
- [11] 李郁欣, 耿道颖, 蒋雨平, 等. 基底节、黑质的 MRI 体积测量在帕金森病中的应用研究 [J]. 中国医学计算机成像杂志, 2006, 12(1): 6-10.

(收稿日期: 2009-03-13 修回日期: 2009-04-01)

## 欢迎订阅 2010 年《放射学实践》

《放射学实践》是由国家教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 与德国合办的全国性影像学学术期刊, 由国内著名影像专家郭俊渊教授担任主编, 创刊至今已 25 周年。本刊坚持服务广大医学影像医务人员的办刊方向, 关注国内外影像医学的新进展、新动态, 全面介绍 X 线、CT、磁共振、介入放射及放射治疗、超声诊断、核医学、影像技术学等医学影像方面的新知识、新成果, 受到广大影像医师的普遍喜爱。

本刊为国家科技部中国科技论文统计源期刊、中国科学引文数据库统计源期刊, 在首届《中国学术期刊(光盘版)检索与评价数据规范》执行评优活动中, 被评为《CAJ—CD 规范》执行优秀期刊。

主要栏目: 论著、继续教育园地、研究生展版、图文讲座、本刊特稿、实验研究、影像技术学、外刊摘要、学术动态、读片追踪、病例报道、知名产品介绍、信息窗等。

本刊为月刊, 120 页, 每册 12 元, 全年定价 144 元。

国内统一刊号: ISSN 1000-0313/CN 42-1208/R 邮政代号: 38-122

电话: (027) 83662875 传真: (027) 83662887

E-mail: fsxsj@yahoo. cn radio@tjh. tjmu. edu. cn 网址: <http://www.chmed.net>

编辑部地址: 430030 武汉市解放大道 1095 号 同济医院《放射学实践》编辑部