

帕金森病早期诊断的影像学检查

薛丽欣 张建芸 许二赫

【关键词】 帕金森病； 早期诊断； 影像学检查； 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.12.005

Image examination of early diagnosis of Parkinson disease XUE Li-xin, ZHANG Jian-yun, XU Er-he.

Department of Neurology, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

【Key words】 Parkinson disease; Early diagnosis; Image examination; Review

帕金森病(PD)又称震颤麻痹,是最常见的中枢神经系统慢性退行性疾病之一,在全球60岁以上人群中的发病率为1%^[1]。主要病理改变为黑质多巴胺能神经元选择性变性缺失及路易小体(Lewy Body)形成。PD的主要症状为静止性震颤、肌张力增高、运动迟缓及非运动症状等。目前PD的诊断主要依赖于临床表现(典型的运动症状)及用药反应。据文献报道,黑质致密部多巴胺神经元缺失50%,纹状体多巴胺递质减少80%时才出现典型的运动症状^[2],即在典型运动症状出现前黑质早已发生病理改变。Braak和Del^[3]发现,α-突触核蛋白免疫阳性神经元(路易体),最先起源于嗅前区和低位脑干(1期),然后进展至脑干嘴部,接着中缝核和蓝斑受累(2期),中脑黑质受累(3期),中间皮质和丘脑受累(4期),大脑皮层相关区域和额叶前部皮层受累(5期)。因此PD患者表现为典型运动症状时,大多数已处于疾病中晚期,用药反应较早期PD患者差且疾病进展速度较快。有研究表明,早期PD患者未出现典型临床症状时进行神经保护治疗可以延缓甚至终止疾病的发展^[4],因此寻找一种有效、准确、客观的PD诊断检查方法,有助于PD的治疗及愈后。本文对PD早期诊断的影像学检查方法做一综述。

1 经颅超声成像技术(Transcranial Sonography, TCS)

TCS应用于PD诊断是一项新技术。TCS应用于PD首次引起关注是由德国Becker等^[5]报道。由于经颅超声具有无创、安全、易操作、价格低等优势,

近20年来,TCS已经成为运动障碍病诊断和鉴别诊断的重要辅助工具。Warmuth-Metz等^[6]报道,长期随访出现黑质高回声的健康人群较该区域正常的人群患PD的危险性高很多。因此即使健康人中TCS黑质区高回声者应更加重视预防PD。Iova等^[7]报道,TCS应用于PD诊断的特异性为80%,敏感性为92%。据文献报道,70%~98%的PD患者可见特异性的黑质高回声^[8]。国内外有很多专家致力于探讨黑质超声在早期PD中的诊断价值。Zhuang等^[9]对36例诊断为超早期PD的患者和32名年龄、性别相仿的健康对照进行TCS检查,黑质区回声强度如下:对照组:I级53.1%、II级40.6%、III级6.3%;PD组:II级11.1%、III级36.1%、IV级33.3%、V级19.4%。PD患者黑质回声增高比例与对照组相比显著增高。分析PD患者运动症状有关因素提示,其与年龄、S/M比值(双侧强回声总面积与中脑总面积比值)和统一PD评定量表II(UPDRS II)评分呈正相关。因此,黑质回声分析可作为一种有效的超早期PD的诊断方法,它能潜在提高临床诊断的准确性,有助于提高早期临床预防和减少晚期致残。

2 核磁共振成像(MRI)

2.1 常规MRI 对PD患者的尸检证明,大脑深部灰质核团铁的异常沉积与PD关系十分密切,黑质内铁含量明显增加。因此黑质是研究者们对PD的MRI结构成像研究的首个目标。由于需手工测量且黑质面积较小,常规MRI往往没有特异性改变。所以,临床常规扫描的MRI序列对临床诊断PD意义不大。临床常规MRI主要用于PD的鉴别诊断,如若纹状体有多发梗死灶,倾向于继发性血管性帕金森综合征;桥脑“十”字征常出现在多系统萎缩;“鸟嘴征”多提示进行性核上性麻痹。

基金项目: 国家重点研发计划重大慢性非传染性疾病防控研究重点专项(2017YFC1310202);北京市医院管理局“使命”计划专项经费资助项目(SML20150803);北京市科学技术委员会资助项目(Z16110000216140, Z17110000117013)

作者单位: 100053 首都医科大学宣武医院神经内科

通讯作者: 许二赫 Email: xuerhe@163.com

2.2 磁敏感加权成像(SWI)和定量磁敏感成像(QSM) 王波等^[10]对单侧PD患者和健康人分别进行SWI扫描发现,与健康人相比,单侧PD患者未达到临床期(即亚临床期)即有异常的铁沉积。局部铁含量的增加与单侧PD的发病相关,但与病情的严重程度无显著相关性。即PD早期就存在铁的异常沉积。安荷娣等^[11]通过QSM检测黑质铁沉积,得出PD黑质的磁化率明显高于对照,与国内外研究一致。因此,推测磁化率值可作为PD的临床诊断参考标记,并且黑质的磁化率值与UPDRS评分具有显著相关性,为定量磁化率图用于PD脑内铁沉积测量的可行性与准确性提供了临床依据。Guan等^[12]证明在PD的不同阶段存在区域渐进性模式的铁沉积,即在疾病初期,铁沉积只有黑质致密部受累,而随着疾病进展,逐渐累积至黑质网状部,红核和苍白球尤其是内侧部。也就是说,可以根据PD患者铁沉积的部位间接反映其病程。He等^[13]的研究表明,同对照组比,早期PD患者(H-Y分级 ≤ 2.0)双侧黑质和对侧红核磁化率值升高,双侧壳核有下降趋势。超早期PD患者(H-Y分级 ≤ 1.0)的双侧黑质磁化率值升高,对侧壳核降低。而且早期PD患者中,双侧黑质磁化率值在疾病过程中与病程或者UPDRS-III评分呈正相关。

2.3 弥散张量成像(DTI) DTI可观察活体脑内髓磷脂和轴突结构。Planetta等^[14]团队选择处于PD早期且未经治疗的患者与健康对照进行DTI扫描,发现与健康对照组相比,PD组黑质区(尾部为著)出现各向异性(FA)减低。DTI能反复定量检测黑质部位的FA值,因此DTI可监测PD患者的疾病进展情况以及观察疗效。Lewis等^[15]证实了与对照组相比,PD患者双侧黑质FA值明显减低,且与受累侧相比,对侧黑质FA值存在明显降低。典型的PD患者多为单侧起病,且整个病程中均以起病侧为重,即单侧优势。该结果可很好的证明这一过程。

2.4 磁共振波谱(MRS) MRS为目前唯一能无创性观察活体组织代谢及生化变化的技术。MRS中¹H-MRS提供神经化学概况,目前应用较多。卢琦等^[16]认为,质子MRS可应用于PD的早期诊断,其团队使用质子MRS研究发现,与健康对照组相比,各期PD患者受累肢体对侧豆状核NAA/Cr、NAA/Cho明显降低,Cho/Cr比值变化不明显。尸检研究发现,PD患者黑质中抗氧化剂谷氨酰胺丢失^[17],强调了氧化反应与PD的发病机制有关。³¹P-MRS是一种不同的MRS方法,它能产生PD相关的病理生理和病因数据,尤其是能提供能量代谢的信息,如三磷酸腺苷(ATP)、磷酸肌酸、磷酸氨基乙醇、无机磷酸盐、甘油磷脂酰胆碱和还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的氧化比率。

线粒体功能失调是PD的病因之一^[18],尤其是对于青年PD患者而言,因此推测PD能量即ATP产生会减少。Tuite^[19]在7.0 T场强扫描,发现与对照组相比,PD受试者大脑ATP和NAD含量较低,而且男女PD患者之间可能存在代谢差异。因此,它也许能够监测PD体内生物代谢损害程度,可协助分期和监测治疗。

2.5 神经黑色素成像 神经黑色素存在于含儿茶酚胺的细胞里,如蓝斑、黑质,也许提供一种保护性抗氧化反应^[20]。PD中神经黑色素丢失,使用MRI敏感方法来发现神经黑色素的出现和缺失是评估PD的一种方法,而且可能更好地理解PD患者中蓝斑和黑质的变化^[21]。Ohtsuka等^[22]对37例早期PD患者和26名健康对照进行神经黑色素敏感MRI扫描,分别测量黑质致密部及蓝斑的外侧部、中央部及内侧部的密度以及计算与邻近白质结构的对比率。结果发现,与对照组相比,早期PD患者黑质致密部外侧部和蓝斑的对比率显著下降。黑质致密部外侧部鉴别早期PD和健康对照的灵敏度和特异度为73%和87%,蓝斑为82%和90%。神经黑色素成像能描述PD患者,甚至早期PD患者,黑质致密部外侧部和蓝斑发生改变,其鉴别早期PD患者和健康对照的敏感性和特异性较高。

3 核医学影像技术(Nuclear Medicine Imaging, NMI)

NMI在PD的早期诊断、鉴别诊断等方面具有很多优势。PD的主要病理改变为黑质-纹状体系统多巴胺递质丢失,该系统中存在一系列特征性的代谢酶、转运蛋白和受体等,如突触前神经末梢中的多巴脱羧酶、突触前膜上的多巴胺转运体和突触内囊泡膜上的II型囊泡单胺转运体,以及突触后膜上的多巴胺D2受体,参与多巴胺的合成、储存、释放和重摄取等过程。核医学影像利用与黑质-纹状体系统的代谢酶、转运蛋白和受体特异性结合示踪剂,进行PET/SPECT灌注扫描,即可显示代谢酶、转运蛋白或受体的分布及数量,因此核医学具有很高的特异性及灵敏性。国内外很多专家均认为核医学是临床诊断PD的“金标准”^[23]。

3.1 临床常用PET 多巴胺转运体(DAT)主要参与多巴胺释放及重摄取过程。DAT-PET在国内应用较广泛,尤其是患者还未出现典型的PD运动症状,可通过DAT-PET观察患者的DAT是否受损,以鉴别健康人和PD患者。PD的运动症状与多巴胺系统的关系密切,黑质多巴胺能神经元变性可降低纹状体多巴胺能神经末梢DAT的密度^[24]。囊泡单胺转运体(VMAT)主要参与多巴胺储存过程。目前发现有VMAT-1和VMAT-2两种亚型,由于VMAT-2的特异性和灵敏度更高,故成为研究热点。PD患者在运

动前期即有多巴胺系统和非多巴胺系统的神经化学改变。在最新的 MDS-PD 诊断标准^[25]中,突触前多巴胺能系统功能神经影像学检查正常为绝对排除标准之一,即若 DAT-PET 或 VMAT-PET 正常,则肯定不是 PD。

3.2 PET 的最新研究 郭舜源等^[26]对 18 例早期 PD 组(H-Y 分期 I ~ II 级)、16 例中晚期 PD 组(H-Y 分期 III ~ V 级)患者和 18 名年龄匹配的健康对照进行静息状态下¹⁸F-FDG PET 脑显像扫描,比较各组的脑葡萄糖代谢,发现与健康对照组比较,早期 PD 患者的双侧豆状核、丘脑及小脑葡萄糖代谢显著增高;中晚期 PD 患者上述代谢增高区域进一步扩大,并出现双侧枕叶葡萄糖代谢减低。Fedorova 等^[27]使用¹¹C-多奈哌齐 PET 研究早期 PD 患者各系统乙酰胆碱酯酶水平(副交感神经分布的可能标记)。他们对 19 例早期 PD 和 16 名年龄匹配的健康对照进行临床评估、嗅觉检查和¹¹C-多奈哌齐 PET 测量周围器官乙酰胆碱酯酶的密度,结果显示早期 PD 患者小肠、结肠和肾脏的¹¹C-多奈哌齐摄取下降,说明副交感神经去神经分布发生在疾病早期。

4 小结与展望

由于 PD 的临床表现多种多样,且早期未出现典型运动症状之前,仅根据临床表现难以明确诊断,进而会耽误患者的早期治疗。因此寻找 PD 的早期诊断方法是最急迫的任务。PD 有关的辅助检查,如黑质超声、MRI、NMI 均有助于 PD 的诊断,随着影像学技术的发展,寻找 PD 早期诊断的有效、准确、客观影像学标记有助于 PD 患者的治疗及愈后。

参 考 文 献

- [1] Kalia LV, Lang AE. Parkinson's disease [J]. *Lancet*, 2015, 386(9996): 896-912.
- [2] Hornykiewicz O. Parkinson's disease and its chemotherapy [J]. *Biochem Pharmacol*, 1975, 24(10): 1061-1065.
- [3] Braak H, Del TK. Pathophysiology of sporadic Parkinson's disease [J]. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 2010, 78 Suppl 1: S2-S4.
- [4] ECh W, Braak H. Parkinson's disease: premotor clinico-pathological correlations [J]. *J Neural Transm Suppl*, 2006(70): 309-319.
- [5] Becker G, Seufert J, Bogdahn U, et al. Degeneration of substantia nigra in chronic Parkinson's disease visualized by transcranial color-coded real-time sonography [J]. *Neurology*, 1995, 45(1): 182-184.
- [6] Warmuth-Metz M, Naumann M, Csoti I, et al. Measurement of the midbrain diameter on routine magnetic resonance imaging: a simple and accurate method of differentiating between Parkinson disease and progressive supranuclear palsy [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(7): 1076-1079.
- [7] Iova A, Garmashov A, Androuchtchenko N, et al. Postnatal decrease in substantia nigra echogenicity. Implications for the pathogenesis of Parkinson's disease [J]. *J Neurol*, 2004, 251(12): 1451-1454.
- [8] Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dörfler P, et al. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects [J]. *Neurology*, 2001, 56(1): 13-17.
- [9] Zhuang JJ, Zheng YH, Xu XW, et al. The ultra early diagnosis of Parkinson's disease by the enhanced substantia nigra echo [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(23): 4621-4626.
- [10] 王波, 安鸿飞, 张洁, 等. 3.0T MR 磁敏感加权成像对早期帕金森病黑质致密带的研究 [J]. *昆明医科大学学报*, 2014, 35(2): 27-30.
- [11] 安荷娣, Rajeev O, 秧杰, 等. 磁共振定量磁化率成像定量帕金森病患者脑铁沉积的临床研究 [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 299-301.
- [12] Guan X, Xuan M, Gu Q, et al. Regionally progressive accumulation of iron in Parkinson's disease as measured by quantitative susceptibility mapping [J]. *NMR Biomed*, 2017, 30(4).
- [13] He N, Ling H, Ding B, et al. Region-specific disturbed iron distribution in early idiopathic Parkinson's disease measured by quantitative susceptibility mapping [J]. *Hum Brain Mapp*, 2015, 36(11): 4407-4420.
- [14] Planetta PJ, Schulze ET, Geary EK, et al. Thalamic projection fiber integrity in de novo Parkinson disease [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013, 34(1): 74-79.
- [15] Lewis MM, Sterling NW, Du G, et al. Lateralized Basal Ganglia Vulnerability to Pesticide Exposure in Asymptomatic Agricultural Workers [J]. *Toxicol Sci*, 2017, 159(1): 170-178.
- [16] 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 [J]. *中国 CT 和 MRI 杂志*, 2009, 7(5): 1-4.
- [17] Pearce RK, Owen A, Daniel S, et al. Alterations in the distribution of glutathione in the substantia nigra in Parkinson's disease [J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 1997, 104(6/7): 661-677.
- [18] Franco-Iborra S, Vila M, Perier C. The Parkinson Disease Mitochondrial Hypothesis: Where Are We at? [J]. *Neuroscientist*, 2016, 22(3): 266-277.
- [19] Tuite P. Brain Magnetic Resonance Imaging (MRI) as a Potential Biomarker for Parkinson's Disease (PD) [J]. *Brain Sci*, 2017, 7(6): 68.
- [20] Zucca FA, Segura-Aguilar J, Ferrari E, et al. Interactions of iron, dopamine and neuromelanin pathways in brain aging and Parkinson's disease [J]. *Prog Neurobiol*, 2017, 155: 96-119.
- [21] Castellanos G, Fernández-Seara MA, Lorenzo-Betancor O, et al. Automated neuromelanin imaging as a diagnostic biomarker for Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(7): 945-952.
- [22] Ohtsuka C, Sasaki M, Konno K, et al. Changes in substantia nigra and locus coeruleus in patients with early-stage Parkinson's disease using neuromelanin-sensitive MR imaging [J]. *Neurosci Lett*, 2013, 541: 93-98.
- [23] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1): 16-34.
- [24] Park E, Hwang YM, Lee CN, et al. Differential Diagnosis of Patients with Inconclusive Parkinsonian Features Using [(18F)FP-CIT PET/CT] [J]. *Nucl Med Mol Imaging*, 2014, 48(2): 106-113.
- [25] Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1600-1611.
- [26] 郭舜源, 张锦华, 陈波, 等. 帕金森病患者脑部葡萄糖代谢特征分析 [J]. *中国现代医生*, 2016, 54(19): 1-4.
- [27] Fedorova TD, Seidelin LB, Knudsen K, et al. Decreased intestinal acetylcholinesterase in early Parkinson disease: An ¹¹C-donepezil PET study [J]. *Neurology*, 2017, 88(8): 775-781.

(收稿日期: 2017-08-09)