

帕金森病分子影像诊断

杜 丹¹, 韩鸿宾²

1. 秦皇岛市第一医院核磁室, 河北秦皇岛 066000

2. 北京大学第三医院放射科; 北京市磁共振成像设备与技术重点实验室, 北京 100191

摘要 帕金森病(PD)是一种隐匿起病、缓慢进展的神经变性疾病,病理上以黑质致密带多巴胺能神经元选择性的变性缺失、不同程度的胶质细胞增生、细胞内 α -突触核蛋白沉积和残存路易小体(LBs)出现为特征。临床表现为进行性加重的运动缓慢、肌强直、静止性震颤和姿势步态异常。由于PD病情呈进行性加重,严重限制了患者的活动能力及影响患者的生活质量,如果不进行积极有效的治疗,患者的生存期会明显缩短,晚期因长期卧床而死于肺炎及尿路感染等并发症。可是,对于PD和非典型帕金森综合征的诊断与鉴别诊断仍然存在很大困难,特别是疾病的早期诊断。有病理研究表明,PD患者出现临床症状时,脑内多巴胺神经元已丢失70%以上。因此,目前迫切需要一种安全、简单、有效的检测方法为PD的临床诊断、处理和疾病进展情况研究提供客观的评价依据。

关键词 帕金森病;PET;MRI; α -突触核蛋白

中图分类号 R445.2

文献标志码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2013.32.011

Diagnosis of Parkinson's Disease Using Molecular Imaging

DU Dan¹, HAN Hongbin²

1. MR Division, The No.1 Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066000, Hebei Province, China

2. Department of Radiology, Peking University Third Hospital; Beijing Key Laboratory of Magnetic Resonance Imaging Device and Technique, Beijing 100191, China

Abstract Parkinson's Disease (PD) is a common neurodegenerative disorder which is of hidden onset and slow progress. The pathological findings are characterized by the selective loss of dopaminergic neurons in the substantia nigra pars compact, the different degrees of multiplication of gliocytes, intracellular α -synuclein deposition and the remaining Lewy bodies in the cytoplasm of gliocytes. The clinical diagnosis of PD is currently based on a combination of the main signs of parkinsonism: bradykinesia, rigidity, resting tremor and loss of postural reflexes. As the progress of illness, there is a serious limit in mobility, which has great impact on the quality of life. If the effective management cannot be performed, the life span have to be shorten sharply, even worse, the patient may be died because of complications which are derived from pneumonia and urinary system infection due to long-time bedridden. However, diagnosis of patients with PD and atypical parkinsonism is still clinically difficult, especially at the early stages of the disease. Also, it is suggested that the symptoms of PD do not appear until approximately 70% of the Nigral Dopamine (DA) neurons have been lost. Therefore, the safe, simple and effective methods should be available to offer evidences for early diagnosis, management and tracking of disease progression about PD. Therefore, combined analysis using several kinds of methods, including clinical symptoms, genetics and imaging, may allow the detection of preclinical PD, which in turn may facilitate a prevention of disease onset.

Keywords parkinson's disease; PET; MRI; α -synuclein protein

0 引言

1817年,James Parkinson率先报道了帕金森病(PD)是一种与震颤麻痹相关的疾病。现在,除了阿尔兹海默氏病,帕金

森病被认为是最普遍的神经退行性疾病。60岁以上人群的患病率为2%。在全世界范围内约有650万PD患者,中国患者约有300万。目前,帕金森病的临床诊断主要基于帕金森

收稿日期:2013-07-17;修回日期:2013-08-29

作者简介:杜丹,医师,研究方向为中枢神经系统影像诊断,电子信箱:duyisai@sina.com;韩鸿宾(通信作者),教授,研究方向为中枢神经系统的影像诊断,电子信箱:hanhongbin@bjmu.edu.cn

的主要症状:静止性震颤、运动迟缓、僵硬和姿势不稳^[1,2]。但是,对非典型帕金森病患者的诊断,特别是早期阶段的诊断,以及PD与相关疾病的鉴别,如进行性核上性麻痹、多系统萎缩和路易小体痴呆等,在临床上都存在着困难。

目前,普通神经科大夫诊断PD的准确率约为75%,运动疾病专家诊断的准确率约为90%^[3]。而且有研究表明,当诊断出PD时,可能有70%~80%纹状体多巴胺能神经元和至少1/3的黑质神经元及纹状体多巴胺能纤维已经丢失^[4],这提示PD存在亚临床期,依赖临床的诊断标准缺乏时效性。因此,目前迫切需要一种安全、简单、有效的检测方法为PD的临床诊断和病理生理的研究提供客观的评价依据。

本文总结了PD的前期临床症状、生物学诊断标志物,如基因、生物体液标志物及影像学技术,包括正电子发射断层扫描(PET)、磁共振成像技术(MRI)等。结合这些诊断指标对敏感特异地发现潜伏期帕金森病非常重要,而且这些检查的发展有助于PD的早期探查、鉴别诊断和记录其发展进程。

1 PD 临床症状

许多非运动症状,包括静止性震颤、嗅觉功能减低、睡眠障碍、抑郁、焦虑、冷漠、便秘和其他自主功能障碍,往往发生在PD的运动症状出现之前。

1.1 嗅觉功能减低

嗅觉功能减低被认为是PD的前驱征象,也是PD的一个特异征象。还发现,近90%PD患者的严重程度与嗅觉功能减低的程度相关。相比之下,嗅觉功能减低在与PD相似的非PD的神经退行性疾病(如MSA、PSP)中很少出现^[6-8]。

1.2 睡眠障碍

许多睡眠障碍疾病,如失眠、特发性快速动眼期行为障碍疾病(iRBD),被认为是许多神经退行性疾病的前驱症状,包括PD。例如,Postuma等^[9]随访了93名快速动眼期行为障碍疾病患者,结果发现,其中14人发展为PD,7人发展为DLB,4人和1人发展为AD和MSA。这些结果显示,iRBD可以认为是神经退行性疾病前驱诊断的因素,尤其是PD的诊断。

除了上述的亚临床症状,PD的前驱症状还有自主神经功能障碍^[10,11]和眼球运动异常^[12]等。虽然这些临床症状对PD来说不是特异的,但是多临床症状的综合分析作为筛查帕金森病的第一步,既经济又普遍。

2 PD 的遗传学特征

大多数研究认为PD为非遗传性疾病。可是,近15%的PD患者有直系亲属患病^[13],并且至少5%的PD病例有引起PD的突变基因^[14]。这些包括常染色体显性基因: α -突触核蛋白(PARK1),PARK2,LRRK2(PARK8)和常染色体隐性基因:PINK1,PARK6,PARK5,PARK9^[14,15]。携带这些突变基因的患者很可能发展为PD,但是除了携带LRRK2的病例,可以用基因突变解释的PD病例只占小部分^[15]。

现如今,基因组相关性研究(GWAS)显示6个先前确定

的基因座(MAPT,SNCA,HLADRB5,BST1,GA K,LRRK2)和5个新确定的基因座(ACMSD,STK39,MCCC1/LAMP3,SYT11,CCDC62/HIP1R)对PD诊断较为敏感^[16]。SNCA的错义突变很少见,但是由于 α -突触蛋白是路易小体的组成成分,故SNCA基因在PD的病理产生中起着重要作用^[15,17]。2%的家族性PD病例,无症状的携带者出现SNCA基因座以2倍和3倍的形式增加,这表明该基因座的不完全外显率和年龄相关性。LRRK2基因的突变是导致遗传性散发性PD的最普遍原因,这可以用来解释近5%有家族史的个体及3%的散发病^[18,19]。虽然,基因突变引起的PD只占小部分,但更多的遗传学研究可能确定出一种与PD相关的基因作为特异性诊断PD的有效生物标记物。

3 PD 的生物体液标记物

3.1 PD 脑脊液标记物

家族性PD的神经病理改变与散发性PD的病理产生有很多共同之处。这表明,与家族性PD有关的分子改变也可能出现在散发性PD患者中。这种情况下,有些研究比较了PD和非PD患者的脑脊液和血液中 α -突触蛋白和DJ-1蛋白的变化^[20]。结果发现,在PD患者脑脊液而不是血液中, α -突触核蛋白和DJ-1水平呈显著减低,这与非-PD不同。故脑脊液中, α -突触核蛋白和其他蛋白分子可以作为鉴别PD与其他 α -突触核蛋白病变的有用标记物。例如,Mollenhauer等通过大量实验,研究PD、MSA、AD、正常压力脑积水(NPH)几类疾病中脑脊液 α -突触核蛋白和tau-突触核蛋白的变化情况,并且得出结论:在脑脊液中, α -突触核蛋白可以鉴别 α -突触核蛋白病变(如PD/MSA)与其他神经系统疾病(PSP、AD、NPH)^[21]。Hong等使用高敏感、定量液相芯片技术发现,脑脊液中的总DJ-1蛋白和 α -突触核蛋白的改变是诊断PD的有效标记物^[22],DJ-1蛋白的敏感性和特异性分别为90%和70%, α -突触核蛋白的敏感性和特异性分别为92%和58%。

3.2 PD 的血液标记物

由于血液的获取操作简单,价格便宜并且能够通过相对无创的方式获得,故血液生物标记物的确定对于诊断PD很重要。抗体与抗原的特异性反应作为神经退行性变的敏感因子和疾病预防的关注点,与许多神经系统疾病相关,其中包括PD。Yanamandra等的最新研究发现,早期PD患者的血清中含有单分子 α -突触核蛋白抗体。在PD的进展过程中,这些自身抗体的浓度减低,故推测,PD早期阶段的血清抗体可以反映PD患者自身免疫的机制,而且抗体浓度的减少是因为随着PD的进展, α -突触核蛋白从单一分子形式转为低聚物和淀粉样蛋白纤维形式。因此,单一的 α -突触核蛋白抗体能够作为PD的血清诊断标记物^[23]。

4 PD 的影像学诊断

如今随着神经影像学技术的发展,如PET及利用高场MRI探测黑质增加的铁含量,均有助于早期PD诊断。

4.1 正电子发射断层扫描

正电子发射断层扫描 (PET) 是一种主要的分子显像技术,它利用放射性示踪剂,可选择性地对脑内代谢、神经递质、受体及转运体等的改变进行显像,使得早期 PD 诊断成为可能。目前,应用 PET 在 PD 的早期诊断方面的研究主要包括 3 个方面:由 18F-dopa 标记的神经递质功能成像、突触前膜多巴胺转运体 (DAT) 成像和 II 型囊泡单胺转运体 (VMAT-2) 显像 (图 1^[24])。根据放射性示踪剂的活性和摄取量的不同反映 PD 临床病情的严重程度,以及黑质多巴胺神经数目的变化情况^[25]。应用放射性示踪剂 18F-dopa、二羟基四苯并喹啉 (DTBZ) 等研究表明,PD 患者壳核摄取这些放射性示踪剂的量明显减低^[26,27],这与 PD 的病理发现一致。故 PET 作为一种以影像为基础的显像技术,在早期 PD 的诊断和预防方面有着较高的灵敏性和特异性 (图 2^[24])。

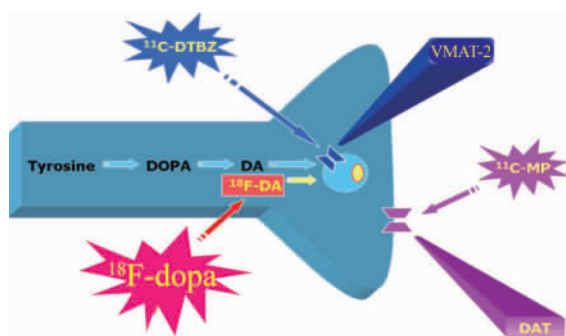


图 1 活体中多巴胺神经末梢的 3 种传导途径
Fig. 1 Cartoon depicting a dopaminergic nerve terminal with three different approaches used to assess function *in vivo*

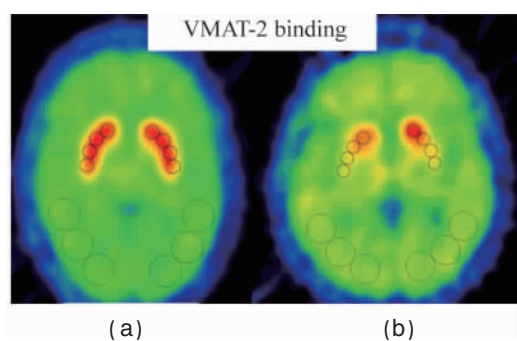


图 2 [¹¹C]二氢丁苯那嗪标记 VMAT-2 受体
(a) 为健康对照组, (b) 为轻度 PD 组
Fig. 2 VMAT-2 binding assessed using [¹¹C] dihydrotetrabenazine in healthy control group (a) and the moderate PD group (b)

4.2 经颅超声成像

应用经颅超声探测 PD 病患的研究发现,PD 患者黑质区呈高回声,并且尸检显示,黑质的回声的改变与铁和铁蛋白

的含量呈正相关^[28],这种方法的敏感性为 92.9%,特异性为 82.4%,故可用于早期 PD 发现和健康人群筛查。但是,黑质区高信号是否是 PD 的敏感且特异性的改变仍需更多的研究^[29]。

4.3 磁共振成像技术

MRI 是目前公认的无创性影像学技术,具有极佳的软组织对比度和较高的空间分辨率,可以进行任意角度成像,并且有多项成像参数可供选择,与其他影像学检查手段相比,在显示脑组织形态学方面具有很大的优势。

传统的 MRI 只能用于排除潜在的病症,而现代神经影像学的目的是发现有助于诊断、监控疾病进程和评估长期药物疗效的影像学方法。PD 引起的主要解剖和功能的改变可以归纳为 3 个水平的改变:中脑水平 (多巴胺能神经元丢失)、基底节水平 (多巴胺能传入神经阻滞) 和皮层水平 (功能重组)^[30]。关于 MRI 对 PD 的影像学诊断,许多学者进行了探索,现综述如下。

4.3.1 PD 脑部大体解剖的改变

与核素显像相比,MRI 具有非创伤性和广泛性的特点,神经 MRI 的研究被应用于探测活体 PD 患者脑改变的情况。最先研究 PD 的脑部改变是从大体解剖入手的,即黑质致密部宽度的测量^[31,32]。目前最常用的技术是基于体素的形态学成像 (VBM),它可以用于评估皮层萎缩情况。有研究使用这种方法测量了 PD 患者灰质密度的改变^[33-35]。Geng 等对 16 例早期、8 例晚期 PD 患者及 8 例对照组进行了 VBM 扫描,发现与对照组相比早期与晚期 PD 的壳核体积明显减小 ($P<0.05$),萎缩程度分别为 12.5% 和 26.5%,壳核体积与 PD 的 Hoehn-Yahr 分级成负相关 ($r=-0.720, P<0.001$),而苍白球的体积减少仅表现在晚期 PD 中,因此认为 VBM 是估计 PD 大脑形态改变的一种方法,壳核的萎缩程度与 PD 临床分级相关,对于壳核体积的测量或许可以作为诊断早期 PD 的指标之一^[36]。

4.3.2 PD 水分子扩散的改变

其他 MRI 技术显示,探测基底节和中脑水平微结构的改变更能得到有价值的发现。利用 MR 探测脑微结构改变的一种方法就是扩散张量成像 (DTI)。这种方法提供了定量参数,如平均扩散系数 (MD) 和部分各向异性 (FA)。当微观屏障破坏和细胞外液体积聚时 MD 值增加;当微结构 (如髓鞘) 的完整性受到破坏时 FA 值减低^[38]。有研究发现,PD 纹状体区域的平均扩散率 (MD) 是增加的^[39]。这种现象的可能解释是,由于纹状体多巴胺能神经支配的变化引起了复杂的微结构重组,使得黑质纹状体通路传入神经传导阻滞。对 PD 动物模型的组化分析显示,可以通过测量黑质 FA 值的降低情况评估黑质纹状体的退行性改变^[37]。Vaillancourt 等研究发现,利用 3T MRI 获得 DTI 相关参数 (图 3^[38]、图 4^[38]),PD 早期阶段黑质 FA 值减低,且感兴趣区尾部 FA 值减低比中部和头部明显,而且黑质尾部 FA 值测量的敏感性和特异性均达到 100%,可以用于原发性 PD 的早期诊断,以及与其他 PD 综合症的鉴别诊断^[39]。

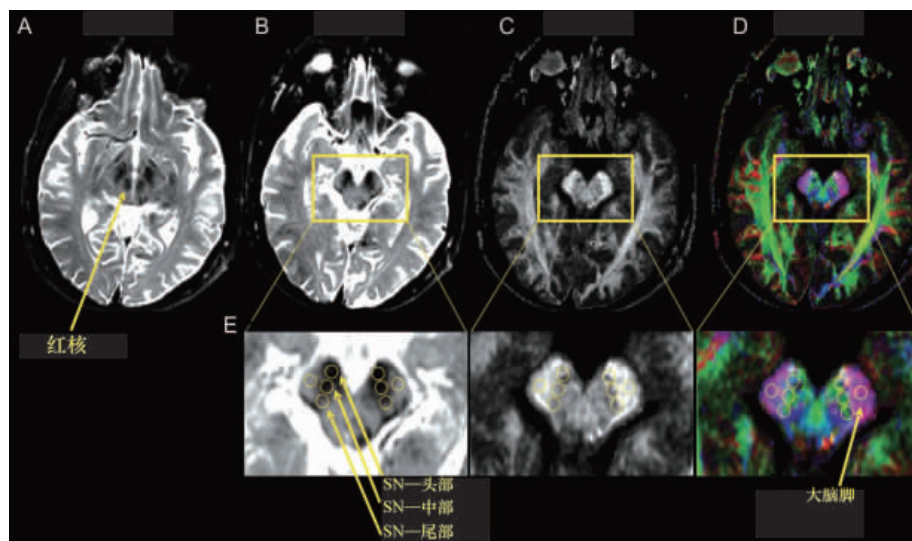


图3 利用3T MRI获得DTI相关参数(A为确定红核和黑质原图,B为原图中的3个感兴趣区,C为FA图,D为同层面彩色图,E为相关放大图)

Fig. 3 DTI parameters obtained by 3T MRI (A is B0 image with the red nucleus and substantia nigra; B is B0 slice just inferior to the slice shown in A; C is the FA image; D is the color map of the same slice in B; E is the larger image of three interesting regions)

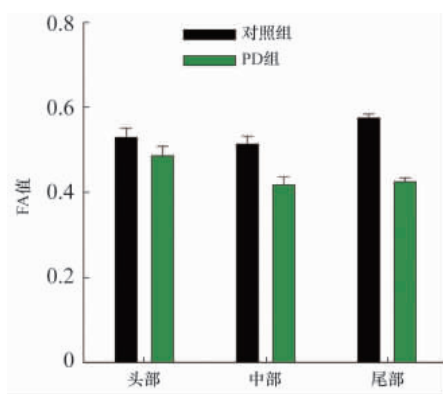


图4 不同组、不同黑质区域的FA值比较
Fig. 4 Mean fractional anisotropy across patients with PD (green) and healthy control subjects (black) in different regions of the substantia nigra

Du等还研究发现,黑质FA值的降低出现在PD发展的全程阶段,且黑质尾部FA值的降低较头侧明显,而横向弛豫率 R_2^* 等反映铁含量的改变仅在PD晚期出现^[40],故黑质尾部FA值的改变有助于提高早期PD诊断的准确性。与扩散张量成像(Diffusion Tensor Imaging,DTI)相比,扩散加权成像(DWI)对黑质结构改变也比较敏感。有研究表明,DWI上,多系统萎缩(MSA)和进行性核上麻痹(PSP)都是与早期PD鉴别困难的PD综合症,其壳核和小脑上脚显示水分子表面扩散系数(ADC)是增加的,而在PD患者中是正常的。因此,使用DWI的ADC值有助于PD与其他神经退行性疾病的早期鉴别诊断^[41-43]。

扩散峰度成像(Diffusion Kurtosis Imaging,DKI)是新近出

现的用于探查非高斯分布的水分子扩散特性的方法。这种方法有利于探测神经退行性疾病时灰质核团复杂结构内细微结构的变化。将DKI技术用于PD的初步研究^[44],结果发现:PD患者基底节各主要核团(尾状核、壳核、苍白球)及黑质的MK明显高于正常对照组;患者黑质的FA值显著高于正常对照组,其他基底节核团的FA值在两组间没有显著差异;而DTI的其他参量AD和RD,在PD患者和正常对照组间均无统计学差异。可见,在定量分析灰质变化时,DKI比DTI更适合把握微观结构的变化^[44],更能反映PD的生理病理变化。

4.3.3 PD脑铁含量的改变

MR技术能够定量测量脑内矿物质含量改变,如利用MR弛豫评估活体脑组织矿物质含量改变^[45,46]。脑内各部位的铁代谢异常和铁沉积与许多神经退行性疾病有关。病理研究证实,PD患者脑内铁代谢紊乱,尤其是黑质,存在铁过度沉积现象。铁的过度沉积诱导的自由基氧化应激损伤会导致多巴胺能神经元坏死,这与PD的发生、发展密切相关^[47,48]。铁是一种强顺磁性物质,可以显著降低所在组织的横向弛豫时间。利用这个特点,影像学应用 T_2 、 T_2^* 、 R_2^* 等技术测量PD患者相关脑区的信号改变,从而间接地对铁含量进行评价。

近几年, R_2^* 作为反映铁含量的一种敏感标志物,逐渐得到研究者关注。M. Ulla等通过3年纵向随访研究发现, R_2^* 值在黑质(致密部增加10.2%, $P=0.001$,网状部增加8.1%, $P=0.013$)和壳核(11.4%, $P=0.011$)是增加的。而且,研究还发现,值的变化与PD患者运动症状的加重存在正相关关系,故认为 R_2^* 可能成为MRI在诊断PD时的一种新的生物标记物^[49]。M. Rossi等还通过定量测量 R_2^* 值,发现它能够反映疾病进程和临床特征^[50]。

有研究表明,在 7T MRI 上使用 3 维 T_2^* 加权梯度回波序列进行分析,不仅清楚地发现在 PD 早期黑质解剖结构的改变,如 PD 患者黑质和大脑脚之间的边界不光滑,以及在黑质头部水平的外侧面出现明显的小波浪形改变,还发现 PD 患者黑质背内侧 T_2^* WI 信号减低,反映由于铁沉积引起的信号降低,这也是 PD 主要的病理改变^[51]。

5 结论

MRI 技术已经被广泛应用到帕金森病的相关诊断中,并且取得了一定成绩,但是 MRI 在诊断特异性上,仍然存在不足。所以,若将最新的影像学技术与临床症状、基因学和生物学标记物,包括蛋白组学方法相结合,从而得到精确的、能够广泛应用的且与 PD 病理相关的特异性指标,以了解疾病的发生发展机制,这可以用于临床前 PD 和早期 PD 的筛查,并提高早期诊断的准确性及进一步处理的有效性。

参考文献 (References)

- [1] Gibb W R, Lees A J. Anatomy, pigmentation, ventral and dorsal subpopulations of the substantia nigra, and differential cell death in Parkinson's disease[J]. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 1991, 54 (5): 388-396.
- [2] Braak H, Del Tredici K, Rub U, et al. Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease [J]. Neurobiology of Aging, 2003, 24(2): 197-211.
- [3] Beckstead R M, Domesick V B, Nauta W J. Efferent connections of the substantia nigra and ventral tegmental area in the rat[J]. Brain Research, 1979, 175(2): 191-217.
- [4] Haber S N. The primate basal ganglia: parallel and integrative networks [J]. Journal of Chemical Neuroanatomy, 2003, 26(4): 317-330.
- [5] Redgrave P, Rodriguez M, Smith Y, et al. Goal-directed and habitual control in the basal ganglia: implications for Parkinson's disease[J]. Nature Reviews Neuroscience, 2010, 11(11): 760-772.
- [6] Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, et al. The substantia nigra in Parkinson disease: Proton density-weighted spin-echo and fast short inversion time inversion-recovery MR findings[J]. American Journal of Neuroradiology, 2002, 23(10): 1747-1756.
- [7] Hutchinson M, Raff U, Lebedev S. MRI correlates of pathology in parkinsonism: segmented inversion recovery ratio imaging (SIRRI)[J]. NeuroImage, 2003, 20(3): 1899-1902.
- [8] Minati L, Grisoli M, Carella F, et al. Imaging degeneration of the substantia nigra in Parkinson disease with inversion-recovery MR imaging [J]. American Journal of Neuroradiology, 2007, 28(2): 309-313.
- [9] Helms G, Draganski B, Frackowiak R, et al. Improved segmentation of deep brain grey matter structures using magnetization transfer (MT) parameter maps[J]. NeuroImage, 2009, 47(1): 194-198.
- [10] Evatt M L, Chaudhuri K R, Chou K L, et al. Dysautonomia rating scales in Parkinson's disease: sialorrhea, dysphagia, and constipation—Critique and recommendations by movement disorders task force on rating scales for Parkinson's disease [J]. Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society, 2009, 24(5): 635-646.
- [11] Mostile G, Jankovic J. Treatment of dysautonomia associated with Parkinson's disease[J]. Parkinsonism & Related Disorders, 2009, 15(S3): S224-S232.
- [12] MacAskill M R, Anderson T J, Jones R D. Adaptive modification of saccade amplitude in Parkinson's disease [J]. Brain: A Journal of Neurology, 2002, 125(Pt7): 1570-1582.
- [13] Samii A, Nutt J G, Ransom B R. Parkinson's disease [J]. The Lancet, 2004, 363(9423): 1783-1793.
- [14] Davie C A. A review of Parkinson's disease[J]. British Medical Bulletin, 2008, 86(1): 109-127.
- [15] Lesage S, Brice A. Parkinson's disease: From monogenic forms to genetic susceptibility factors [J]. Human Molecular Genetics, 2009, 18 (R1): R48-R59.
- [16] International Parkinson Disease Genomics C, Nalls M A, Plagnol V, et al. Imputation of sequence variants for identification of genetic risks for Parkinson's disease: A meta-analysis of genome-wide association studies[J]. The Lancet, 2011, 377(9766): 641-649.
- [17] Singleton A B, Farrer M, Johnson J, et al. Alpha-Synuclein locus triplication causes Parkinson's disease[J]. Science, 2003, 302(5646): 841.
- [18] Brice A. Genetics of Parkinson's disease: LRRK2 on the rise [J]. Brain: A Journal of Neurology, 2005, 128(Pt12): 2760-2762.
- [19] Kachergus J, Mata I F, Hulihan M, et al. Identification of a novel LRRK2 mutation linked to autosomal dominant parkinsonism: Evidence of a common founder across European populations [J]. American Journal of Human Genetics, 2005, 76(4): 672-680.
- [20] Waragai M, Sekiyama K, Sekigawa A, et al. Alpha-synuclein and DJ-1 as potential biological fluid biomarkers for Parkinson's disease[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2010, 11(11): 4257-4266.
- [21] Mollenhauer B, Locascio J J, Schulz-Schaeffer W, et al. Alpha-synuclein and tau concentrations in cerebrospinal fluid of patients presenting with parkinsonism: A cohort study [J]. The Lancet Neurology, 2011, 10 (3): 230-240.
- [22] Hong Z, Shi M, Chung K A, et al. DJ-1 and alpha-synuclein in human cerebrospinal fluid as biomarkers of Parkinson's disease [J]. Brain: A Journal of Neurology, 2010, 133(Pt3): 713-726.
- [23] Yanamandra K, Gruden M A, Casate V, et al. Alpha-synuclein reactive antibodies as diagnostic biomarkers in blood sera of Parkinson's disease patients[J]. PloS One, 2011, 6(4): e18513.
- [24] Stoessl A J. Neuroimaging in Parkinson's disease [J]. Neurotherapeutics: The Journal of the American Society for Experimental Neuro Therapeutics, 2011, 8(1): 72-81.
- [25] 方雪丹, 林微微, 熊中奎. 帕金森病早期影像学诊断的研究进展[J]. 中国医药导报, 2011, 24(8): 8-10.
Fang Xuedan, Lin Weiwei, Xiong Zhongkui. China Medical Herald, 2011, 24(8): 8-10.
- [26] Ito S, Shirai W, Hattori T. Putaminal hyperintensity on T1-Weighted MR imaging in patients with the parkinson variant of multiple system atrophy[J]. American Journal of Neuroradiology, 2009, 30(4): 689-692.
- [27] 王大力, 张爱国, 赵晓晶. 磁共振波谱分析对帕金森病临床应用价值的初步研究[J]. 中国综合临床, 2005, 21(1): 32-33.
Wang Dali, Zhang Aiguo, Zhao Xiaojing. Clinical Medicine of China, 2005, 21(1): 32-33.
- [28] Martin W R, Wieler M, Gee M. Midbrain iron content in early Parkinson disease: A potential biomarker of disease status[J]. Neurology, 2008, 70(16 Pt2): 1411-1417.
- [29] Péran P, Chenubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature [J]. Brain: A Journal of Neurology, 2010, 133(11): 3423-3433.
- [30] Péran P, Luccichenti G, Chenubini A, et al. High-field neuroimaging in Parkinson's disease [M]//High Field Brain MRI. Berlin: Springer, 2006:

- 194–200.
- [31] Duguid J R, De La Paz R, De Groot J. Magnetic resonance imaging of the midbrain in Parkinson's disease [J]. *Annals of Neurology*, 1986, 20 (6): 744–747.
 - [32] Atasoy H T, Nuyan O, Tunc T, et al. T2-weighted MRI in Parkinson's disease; substantia nigra pars compacta hypointensity correlates with the clinical scores[J]. *Neurology India*, 2004, 52(3): 332–337.
 - [33] Feldmann A, Illes Z, Kosztolanyi P, et al. Morphometric changes of gray matter in Parkinson's disease with depression: A voxel-based morphometry study [J]. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 2008, 23(1): 42–46.
 - [34] Benninger D H, Thees S, Kollias S S, et al. Morphological differences in Parkinson's disease with and without rest tremor [J]. *Journal of Neurology*, 2009, 256(2): 256–263.
 - [35] Wattendorf E, Welge-Lüssen A, Fiedler K, et al. Olfactory impairment predicts brain atrophy in Parkinson's disease [J]. *The Journal of Neuroscience*, 2009, 29(49): 15410–15413.
 - [36] Geng D Y, Li Y X, Zee C S. Magnetic resonance imaging-based volumetric analysis of basal ganglia nuclei and substantia nigra in patients with Parkinson's disease[J]. *Neurosurgery*, 2006, 58(2): 256–262.
 - [37] Peran P, Cherubini A, Assogna F, et al. Magnetic resonance imaging markers of Parkinson's disease nigrostriatal signature[J]. *Brain: A Journal of Neurology*, 2010, 133(11): 3423–3433.
 - [38] Vaillancourt D E, Spraker M B, Prodoehl J, et al. High-resolution diffusion tensor imaging in the substantia nigra of de novo Parkinson disease [J]. *Neurology*, 2009, 72(16): 1378–1384.
 - [39] Boska M D, Hasan K M, Kibuule D, et al. Quantitative diffusion tensor imaging detects dopaminergic neuronal degeneration in a murine model of Parkinson's disease [J]. *Neurobiology of Disease*, 2007, 26 (3): 590–596.
 - [40] Du G, Lewis M M, Sen S, et al. Imaging nigral pathology and clinical progression in Parkinson's disease [J]. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 2012, 27(13): 1636–1643.
 - [41] Nicoletti G, Lodi R, Condino F, et al. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy [J]. *Brain: A Journal of Neurology*, 2006, 129(Pt10): 2679–2687.
 - [42] Schocke M F, Seppi K, Esterhammer R, et al. Diffusion-weighted MRI differentiates the Parkinson variant of multiple system atrophy from PD [J]. *Neurology*, 2002, 58(4): 575–580.
 - [43] Paviour D C, Thomson J S, Lees A J, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging differentiates Parkinsonian variant of multiple-system atrophy from progressive supranuclear palsy [J]. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 2007, 22(1): 68–74.
 - [44] Wang J J, Lin W Y, Lu C S, et al. Parkinson disease: Diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging[J]. *Radiology*, 2011, 261(1): 210–217.
 - [45] Hui E S, Cheung M M, Qi L, et al. Towards better MR characterization of neural tissues using directional diffusion kurtosis analysis [J]. *NeuroImage*, 2008, 42(1): 122–134.
 - [46] Ordidge R J, Gorell J M, Deniau J C, et al. Assessment of relative brain iron concentrations using T2-weighted and T2*-weighted MRI at 3 Tesla [J]. *Magnetic Resonance in Medicine: Official Journal of the Society of Magnetic Resonance in Medicine/Society of Magnetic Resonance in Medicine*, 1994, 32(3): 335–341.
 - [47] Peran P, Hagberg G, Luccichenti G, et al. Voxel-based analysis of R2* maps in the healthy human brain [J]. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 2007, 26(6): 1413–1420.
 - [48] Zecca L, Youdim M B, Riederer P, et al. Iron, brain ageing and neurodegenerative disorders [J]. *Nature Reviews Neuroscience*, 2004, 5(11): 863–873.
 - [49] Double K L, Halliday G M. New face of neuromelanin [J]. *Journal of Neural Transmission-Supplementa*, 2006, 70: 119–123.
 - [50] Ulla M, Bonny J M, Ouchchane L, et al. Is r2* a new MRI biomarker for the progression of Parkinson's disease: A longitudinal follow-up[J]. *PloS One*, 2013, 8(3): e57904.
 - [51] Rossi M, Ruottinen H, Soimakallio S, et al. Clinical MRI for iron detection in Parkinson's disease[J]. *Clinical Imaging*, 2013, 37(4): 631–636.
 - [52] Kwon D H, Kim J M, Oh S H, et al. Seven-Tesla magnetic resonance images of the substantia nigra in Parkinson disease [J]. *Annals of Neurology*, 2012, 71(2): 267–277.

(责任编辑 朱宇)



《科技导报》“研究论文”栏目征稿

“研究论文”栏目专门发表自然科学、工程技术领域具有创新性的研究论文,要求学术价值显著、实验数据完整、具有原始性和创造性,同时应重点突出、文字精炼、引证及数据准确、图表清晰,并附中、英文摘要以及作者姓名、所在单位、通信地址、关键词等信息。在线投稿: www.kjdb.org。