

论 著

多模态MRI联合经颅黑质超声在不同亚型帕金森病患者中的应用*

毛 攀 张迎春* 丁常伟
苏州大学附属第二医院超声科
(江苏 苏州 215004)

【摘要】 目的 探讨多模态MRI联合经颅黑质超声在不同亚型帕金森病(PD)患者中的应用价值, 以期为临床鉴别及治疗不同亚型PD提供参考。**方法** 回顾性分析本院2019年8月-2022年6月期间收治的121例PD患者的病历资料, 所有患者均进行多模态MRI、经颅黑质超声检查, 以采用帕金森病评定量表(UPDRS)评估结果为金标准, 分析多模态MRI、经颅黑质超声及联合诊断对不同亚型PD的评估价值。**结果** 经统计, 121例PD患者中, 震颤型PD共73例, 占比60.33%; 姿势不稳/步态障碍型PD共48例, 占比39.67%; 以UPDRS量表评估结果为金标准, 多模态MRI对PD亚型的鉴别诊断结果的一致性一般($Kappa$ 值=0.773, $P<0.001$); 经颅黑质超声对PD亚型的鉴别诊断结果一致性一般($Kappa$ 值=0.620, $P<0.001$); 联合诊断对PD亚型的鉴别诊断结果的一致性较好($Kappa$ 值=0.827, $P<0.001$); 绘制受试者工作特征曲线(ROC), 结果显示, 多模态MRI、经颅黑质超声及联合诊断的AUC分别为0.857、0.802、0.945, 多模态MRI与经颅黑质超声AUC比较, 差异无统计学意义($Z=1.213$, $P=0.225$); 多模态MRI与联合诊断的AUC比较, 差异有统计学意义($Z=2.441$, $P=0.015$); 经颅黑质超声与联合诊断的AUC比较, 差异有统计学意义($Z=3.625$, $P<0.001$)。**结论** 多模态MRI及经颅黑质超声单一诊断在不同亚型PD患者中的应用效果一般, 二者联合诊断在不同亚型PD患者中与UPDRS量表评估结果具有高度一致性, 可以作为PD患者亚型鉴别诊断的评估方法, 为临床进一步治疗提供重要的参考依据。

【关键词】 多模态磁共振成像; 经颅黑质超声; 帕金森病; 亚型

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 苏州大学附属第二医院建设托举工程(XKTJ-TD202007)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.08.02

Application of Multimodal MRI Combined with Transcranial Substantia Nigra Ultrasound in Patients with Different Subtypes of Parkinson's Disease*

MAO Pan, ZHANG Ying-chun*, DING Chang-wei.

Department of ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou 215004, Jiangsu Province, China

ABSTRACT

Objective To explore the application value of multimodal MRI combined with transcranial substantia nigra ultrasound in patients with different subtypes of Parkinson's disease (PD), so as to provide reference for clinical differentiation and treatment of different subtypes of PD. **Methods** The medical records of 121 patients with PD admitted to our hospital from August 2019 to June 2022 were analyzed retrospectively. All patients were examined by multimodal MRI and transcranial substantia nigra ultrasound. The evaluation results of Parkinson's disease rating scale (UPDRS) were taken as the gold standard. The evaluation value of multimodal MRI, transcranial substantia nigra ultrasound and combined diagnosis for different subtypes of PD was analyzed. **Results** According to statistics, among 121 PD patients, 73 were tremor type PD, accounting for 60.33%. There were 48 patients with postural instability/gait disorder PD, accounting for 39.67%. Based on the evaluation results of UPDRS scale as the gold standard, the consistency of multimodal MRI in the differential diagnosis of PD subtypes was general ($Kappa$ value=0.773, $P<0.001$). The results of differential diagnosis of PD subtypes by transcranial substantia nigra ultrasound were generally consistent ($Kappa$ value=0.620, $P<0.001$). The results of combined diagnosis for the differential diagnosis of PD subtypes were consistent ($Kappa$ value=0.827, $P<0.001$). The ROC of the subjects was drawn. The results showed that the AUC of multimodal MRI, transcranial substantia nigra ultrasound and combined diagnosis were 0.857, 0.802 and 0.945, respectively. There was no statistical significant difference in AUC between multimodal MRI and transcranial substantia nigra ultrasound ($Z=1.213$, $P=0.225$). The difference between multimodal MRI and AUC diagnosed jointly was statistically significant ($Z=2.441$, $P=0.015$). There was a statistically significant difference between transcranial substantia nigra ultrasound and AUC diagnosed jointly ($Z=3.625$, $P<0.001$). **Conclusion** The application effect of multimodal MRI and transcranial substantia nigra ultrasound single diagnosis in different subtypes of PD patients is general. The combined diagnosis of the two is highly consistent with the evaluation results of UPDRS scale in different subtypes of PD patients, which can be used as an evaluation method for the differential diagnosis of PD patients subtypes, and provide an important reference for further clinical treatment.

Keywords: Multimodal Magnetic Resonance Imaging; Transcranial Substantia Nigra Ultrasound; Parkinson's Disease; Subtype

帕金森病(parkinson's disease, PD)患者可伴有运动迟缓、肌强直、姿势平衡差等临床特征, 具有患病率高、致残率高等特点, 严重影响老年患者的生活质量^[1]。PD的临床治疗与其亚型密切相关, 不同亚型的PD患者其疾病进程、首选治疗药物及治疗反应也存在较大差异。因此, 明确PD的不同亚型对指导PD治疗、患者预后改善至关重要^[2]。多模态MRI是在常规MRI基础上, 对多种功能MRI技术的一种柔性组合, 其可检测PD患者的脑区铁沉积、白质纤维走行、结果及功能连接等情况, 在PD的诊疗中具有一定的作用^[2]。相关研究表明, 黑质是PD重要的病理生理结构之一, 是与神经元丢失密切相关的脑结构^[3]。经颅黑质超声可观察到PD患者的黑质结构, 是临床上诊断PD的重要手段^[4]。目前, 临床上关于上述两种方式在PD诊断方面的研究较多, 但鲜少报道两者联合鉴别PD不同亚型中的临床价值。鉴于此, 本研究旨在分析多模态MRI联合经颅黑质超声在不同亚型PD患者中的应用效果, 以期对PD治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析本院2019年8月至2022年6月期间收治的121例PD患者的病历资料。121例患者中男71例, 女50例; 年龄60-83岁, 平均(71.58±6.38)岁; 体重指数(body mass index, BMI)22.9-28.7kg/m², 平均(25.85±1.96)kg/m²; 基础疾病: 高血压47例, 糖尿病22例, 高脂血症18例。

纳入标准: PD符合《神经病学·第8版》^[5]中诊断要求; 肝肾功能正常; 临床资料及影像资料完整。排除标准: 合并恶性肿瘤; 突然起病或病情呈阶梯式恶化; 生命体征波动、存在感染或传染性疾病; 存在脑部占位性病变, 脑梗死及脑外伤病史。

1.2 检查方法 (1)多模态MRI检查: 采用Philips Achieva型3.0T MRI进行诊断, 8通道头部线圈, 应用海绵垫固定头部, 降低运动伪影, 先行常规平扫。T1WI扫描序列: TR/TE=220ms/2.98ms, FOV240mm×240mm, 层厚5mm, 层间距1.5mm; T2WI扫描序列: TR/TE=3200ms/90ms, FOV240mm×240mm, 层厚5mm, 层间距1.5mm; 液体衰减反转恢复扫描序列: TR/TE=8000ms/81ms, FOV240mm×240mm, 层

【第一作者】毛 攀, 女, 医师, 主要研究方向: 经颅超声。E-mail: ty13776192280@126.com

【通讯作者】张迎春, 女, 主任医师, 主要研究方向: 经颅超声。E-mail: zyc1234@suda.edu.cn

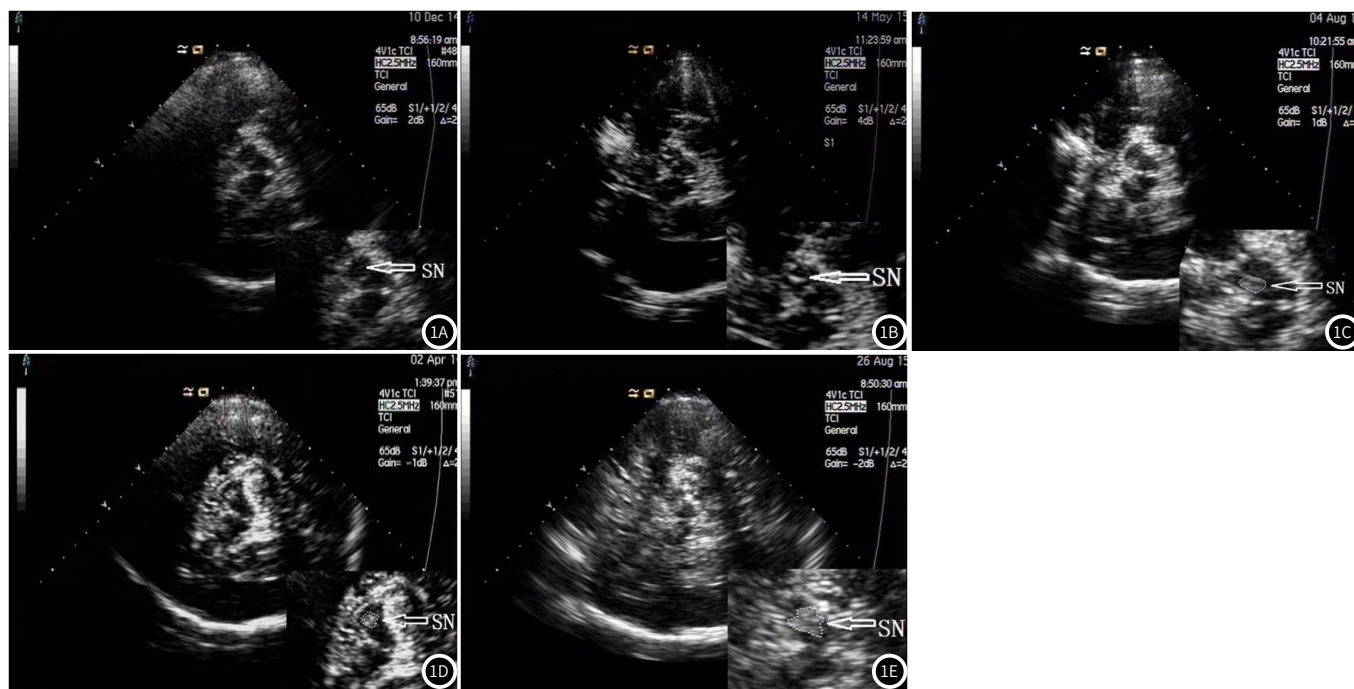
厚5mm, 层间距1.5mm; DWI扫描序列: TR/TE=4700ms/94ms, FOV 220mm×220mm, 层厚5mm, 层间距1.5mm。之后实施多模态MRI扫描, T₁WI: TR/TE=1800ms/2.98ms, FOV256mm×256mm, 层厚1.0mm, 层间距0, 体素大小1.0mm×1.0mm×1.0mm, 共采集192层全脑图像; 弥散张量成像(diffusion tensor imaging, DTI): TR/TE=6700ms/95.0ms, FOV230mm×230mm, 层厚3.0mm, 层间距0, 体素大小1.8mm×1.8mm×3.0mm, 共采集45幅图像, 采集时间共为627秒。获取的所有影像分别由本院2名主治级别以上的影像医师独立阅片, 意见不统一时需二者讨论得出最终结论。

(2)经颅黑质超声检查: 采用西门子Sequoia 512超声诊断仪, 相控阵超声系统, 探头频率2.5MHz, 深度调节14~16cm, 动态范围45~55dB, 4V1C换能器, 调节亮度及时间增益至合适范围。患者依次取左侧及右侧卧位, 将探头置于颞骨窗(与耳尖与眼眶连线平行), 调整探头方向寻找最佳成像角度, 观察PD患者黑质回声情况。评定黑质回声强度, I级: 黑质呈均匀分布低回声(图1A); II级: 黑质内呈散点状、细线状稍强回声(图1B); III级: 斑片状增强回声但强度<脚间池回声(图1C); IV级: 斑片状增强回声, 与脚间池回声强度相当(图1D); V级: 高于脚间池回声, 斑片状增强回声(图1E)。黑质强回声为III、IV、V级且同时满足单

侧强回声面积 $\geq 0.2\text{cm}^2$ 或双侧强回声面积之和/中脑面积 $\geq 7\%$ 。获取的所有影像分别由本院2名主治级别以上的影像医师独立阅片, 意见不统一时需二者讨论得出最终结论。

1.3 观察指标及判定标准 PD亚型判定: 依据文献^[6]判定, 依据UPDRS量表中震颤、静止性震颤和动作等9项震颤评分计算平均震颤评分, 并将跌倒、行走中冻结等5项评分计算平均姿势不稳/步态障碍评分, 平均震颤评分/平均姿势不稳/步态障碍评分 ≥ 1.5 , 即为震颤型PD, 比值 ≤ 1.0 则为姿势不稳/步态障碍型PD。

1.4 统计学方法 数据分析采用SPSS 25.0软件进行, 正态检验的连续变量以($\bar{x} \pm s$)表示, 分类变量以百分比表示, 行 χ^2 检验, 以UPDRS量表评估结果为金标准, 采用Kappa评估一致性检验分析多模态MRI联合经颅黑质超声对PD亚型的鉴别诊断效能, Kappa ≥ 0.75 时, 表明两者的一致性较好, $0.4 \leq \text{Kappa} < 0.75$ 时, 表明两者的一致性一般, Kappa < 0.4 时, 表明两者一致性较差, 绘制受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC), 以曲线下面积(area under curve, AUC), 检验多模态MRI、经颅黑质超声及联合诊断对PD亚型鉴别的评估价值, AUC ≤ 0.5 无预测价值, $0.5 < \text{AUC} \leq 0.7$ 预测价值较低, $0.7 < \text{AUC} \leq 0.9$ 预测价值较好, AUC > 0.9 预测价值好, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。所有检验均采用双侧检验, 检验水平 $\alpha = 0.05$ 。



2 结果

2.1 UPDRS量表评估结果 经统计, 121例PD患者中, 震颤型PD共73例, 占比60.33%; 姿势不稳/步态障碍型PD共48例, 占比39.67%。

2.2 鉴别诊断结果 以UPDRS量表评估结果为金标准, 多模态MRI对PD亚型的鉴别诊断结果的一致性一般(Kappa值=0.773, $P < 0.001$); 经颅黑质超声对PD亚型的鉴别诊断结果一致性一般(Kappa值=0.620, $P < 0.001$); 联合诊断对PD亚型的鉴别诊断结果的一致性较好(Kappa值=0.827, $P < 0.001$)。见表1。

2.3 PD亚型诊断效能分析 将UPDRS量表评估结果作为状态变量(1=震颤型PD, 0=姿势不稳/步态障碍型PD), 将多模态MRI、经颅黑质超声及联合诊断结果作为检验变量, 绘制ROC曲线图(见图2), 结果显示, 多模态MRI、经颅黑质超声及联合诊断的AUC分别为0.857、0.802、0.945, 多模态MRI与经颅黑质超声AUC比较, 差异无统计学意义($Z = 1.213$, $P = 0.225$); 多模态MRI与联合诊断的AUC比较, 差异有统计学意义($Z = 2.441$, $P = 0.015$); 经颅黑质超声与联合诊断的AUC比较, 差异有统计学意义($Z = 3.625$, $P < 0.001$)。

表1 多模态MRI、经颅黑质超声及联合对PD亚型的鉴别诊断结果

检查方法	UPDRS量表评估结果		合计
	震颤型PD	姿势不稳/步态障碍型PD	
多模态MRI	-	-	-
震颤型PD	60	3	63
姿势不稳/步态障碍型PD	13	45	58
合计	73	48	121
经颅黑质超声	-	-	-
震颤型PD	55	5	60
姿势不稳/步态障碍型PD	18	43	61
合计	73	48	121
联合诊断	-	-	-
震颤型PD	68	5	73
姿势不稳/步态障碍型PD	5	43	48
合计	73	48	121

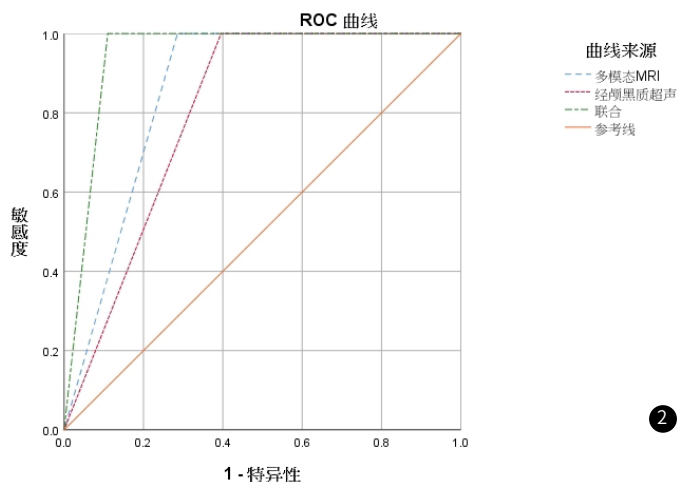


图2 多模态MRI、经颅黑质超声及联合对PD亚型的诊断效能的ROC曲线图

3 讨论

PD是一种进展性的神经系统疾病，临床表现具有异质性。不同的PD亚型其疾病进展及临床治疗方案也存在较大差异。相关研究表明，相较震颤型PD患者，姿势不稳/步态障碍型PD患者运动症状更严重，且在随访时发现，姿势不稳/步态障碍型PD患者的认知功能障碍进展更为迅速，更易出现幻觉、多巴胺功能失调综合征中的精神症状，出现异动症的时间更早^[7]。这说明姿势不稳/步态障碍型PD患者皮质及皮质下受累程度更重。且震颤型PD患者与姿势不稳/步态障碍型PD患者起始治疗药物也存在较大差异^[8]。因此，及时识别PD的不同亚型，对临床了解潜在的疾病机制、预测患者预后情况并制定出个性化的治疗方案至关重要。

MRI技术具有高分辨率、无创性、无辐射性等特点，临床上依据MRI影像可了解患者功能、结构、代谢等多种方面的病理变化^[9]。常规的MRI可准确发现PD患者不同病变组织信号差异，但常规MRI也存在一定的局限性，如其采集的影像信噪比及分辨率较低，且容易受到容积效应的影响，这会影响对PD亚型的鉴别诊断结果^[9]。相比常规MRI，多模态MRI是将各种MRI技术综合应用，从不同的成像方式、不同角度反映PD患者脑部各组织围观结构变化并描述各结构在疾病发展过程中的作用，其不仅可精确定位PD患者受损的脑组织区域，也获取PD脑内灰质、白质解剖结构的受损情况^[10]。本研究多模态技术中的T₁WI可反映加权成像后病灶的结构密度，可显示脑部组织各个部位的亮度及组织纵向弛豫差别。本研究观察到以UPDRS量表评估结果为金标准，多模态MRI对PD亚型的鉴别诊断结果的一致性一般。震颤型PD患者与姿势不稳/步态障碍型PD患者在T₁WI上显示存在差异，两种亚型在T₁WI虽然均显示部分区域萎缩，但姿势不稳/步态障碍型PD左侧脑岛灰质体积和表面积及胼胝体前部的体积更小^[11]。震颤型PD并无明显变化。而胼胝体是连接左右大脑半球的纤维束，在左右大脑半球的协调功能中具有重要作用^[12]。

DTI可以量化水分子扩散程度，其可反映大脑白质结构空间的方向性及完整性，并直观反映白质中纤维束的走行、方向及致密性。相关研究表明，姿势不稳/步态障碍型PD患者年龄相关白质变化评分要高于震颤型PD患者^[13]。Wen^[14]等人研究中基于DTI影像分析不同亚型PD的白质区域及网络特征发现，震颤型PD患者在数个投射、联络及联合纤维束分数各向异性(fractional anisotropy, FA)升高，径向(radial diffusivity, RD)和轴向扩散系数(axial diffusivity, AD)降低，且运动严重程度与胼胝体的AF和RD具有轻中度相关性，与姿势不稳/步态障碍型PD呈强相关。而DTI参数中的FA可评估脑白质纤维束的疏密程度及排列紊乱情况；AD可反映水分子平行于主方向上的扩散能力^[15]。而姿势不稳/步态障碍型PD患者的小脑、基底节区的自发神经活动减弱，并通过中脑至延髓，从而影响脊髓，导致其出现运动障碍症状，因而其DTI上可显示FA值降低，AD值升高^[16]。

本研究观察到经颅黑质超声对PD亚型的鉴别诊断结果一致性一般。研究表明，姿势不稳/步态障碍型PD患者的经颅超声上黑质高回声区域较大^[17]。经颅超声可通过穿透颅骨较为薄弱的颞窗位置，进而获取颅内黑质的回声情况。黑质回声在正常状况下介于微弱至轻度增强之间。而姿势不稳/步态障碍型PD患者胼胝体、左侧脑岛灰质体积和表面积相较震颤型PD患者更小，因而其脑干黑质致密度区域更大，其在经颅黑质超声上常提示黑质高回声情况^[18]。

本研究发现多模态MRI联合经颅黑质超声对PD亚型的鉴别诊断结果的一致性较好，且绘制ROC曲线，结果显示，二者联合鉴别PD亚型的效能更高。分析其原因为多模态MRI中的T₁WI序列在脑部其他组织中也可见高信号表达，这可能会干扰临床医师的判断，从而降低鉴别诊断的准确性。而经颅黑质超声主要局限于部分患者的颞窗质量不佳，这可能会降低鉴别诊断的准确性，而二者联合应用，可优势互补，提高鉴别诊断的准确性。

综上所述，多模态MRI、经颅黑质超声单一应用对PD患者亚型鉴别诊断的效果一般，两者联合应用可有效提高对PD亚型的鉴别诊断的准确性。

参考文献

- [1] 马欣昕, 陈海波, 李淑华, 等. 帕金森病患者脑白质病变的半定量评估及其影响因素研究[J]. 中华老年医学杂志, 2020, 39(9): 955-1000.
- [2] 姚涛, 何静. 帕金森病临床亚型异质性的MRI应用研究[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(8): 15-18.
- [3] Ghassaban K, Liu S, Jiang C, et al. Quantifying iron content in magnetic resonance imaging[J]. Neuroimage, 2019, 187: 77-92.
- [4] 王佳宁, 徐冉, 祖洁, 等. 经颅黑质超声检查在帕金森病诊断中的应用[J]. 山东医药, 2020, 60(21): 80-83.
- [5] 贾建平, 陈生弟. 神经病学[M]. 第8版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 328-337.
- [6] Goetz C G. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) and The Movement-Disorder Society Sponsored-unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS)[J]. Encyclopedia of Movement Disorders, 2010, 166(1): 307-309.
- [7] Aleksosvski D, Miljkovic D, Bravi D, et al. Disease progression in Parkinson subtypes: the PPMI dataset[J]. Neurol Sci, 2018, 39(11): 1971-1976.
- [8] Connolly B S, Lang A E. Pharmacological treatment of Parkinson disease: A review[J]. JAMA, 2014, 311(16): 1670-1683.
- [9] 宋海乔, 强军, 王轩轩. 多模态MRI在颅脑肿瘤患者诊治中的应用[J]. 中国CT和MRI杂志, 2021, 19(4): 1-4.
- [10] 保莎莎, 朱钰, 杨露, 等. 多模态MRI技术评估脑老化及脑老化与脑疾病的关系研究进展[J]. 中国介入影像与治疗学, 2022, 19(2): 115-118.
- [11] 冷一峻, 刘学玲, 刘丰韬, 等. 基于多模态MRI的帕金森病及其亚型网络微结构异常模式研究及鉴别[J]. 中国临床神经科学, 2022, 30(2): 129-136, 152.
- [12] Goldman JG, Bledsoe IO, Merkitich D, et al. Corpus callosal atrophy and associations with cognitive impairment in Parkinson disease[J]. Neurology, 2017, 88(13): 1265-1272.
- [13] Moccia, Marcello, Ugga, et al. White matter changes and the development of motor phenotypes in de novo Parkinson's Disease[J]. J Neurol Sci, 2016, 367: 215-219.
- [14] Tan L, Wen M C, Tan E K, et al. Differential White Matter Regional Alterations in Motor Subtypes of Early Drug-Naive Parkinson's Disease Patients. [J]. Neurorehabil Neural Repair, 2018, 32(2): 129-141.
- [15] 邢一兰, 陈俊抛, 苏欢欢. 磁共振弥散张量成像在帕金森病早期诊断及定量分析中的临床应用价值[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(8): 43-46.
- [16] 梁长华. 磁共振弥散张量成像在帕金森病诊断与定量分析中的应用价值[J]. 中风与神经疾病杂志, 2020, 37(10): 900-903.
- [17] 符颖, 马佳, 陈述, 等. 经颅超声在帕金森病诊断与黑质回声及临床特征相关性研究[J]. 中国超声医学杂志, 2021, 37(8): 841-844.
- [18] 宋馨, 张迎春, 冯欣宇, 等. 经颅超声检查帕金森病黑质强回声与铁代谢的相关性[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(10): 968-973.

(收稿日期: 2022-11-02)

(校对编辑: 孙晓晴)