

论 著

NODDI用于不同亚型帕金森患者脑细微结构的定量研究*

唐 斌 贾文霄 丁 爽

李雪琪 索比努尔·亚库甫

帕哈提·吐逊江 邵 华*

新疆医科大学第一附属医院影像中心

(新疆 乌鲁木齐 830054)

【摘要】目的 通过神经突方向离散度与密度成像(NODDI)的定量分析探索帕金森病(PD)患者不同亚型的脑灰质核团细微结构的变化。**方法** 选择29例就诊于该院的PD患者并根据统一帕金森病评定量表(UPDRS)将其分为震颤为主型(n=18)和僵直迟缓为主型(n=11),行常规磁共振平扫及NODDI检查;测量双侧基底节灰质核团的神经突内体积分数值(VIC)、神经突方向离散度值(ODI),并取平均值;采用独立样本t检验比较两组核团参数值差异;通过受试者工作特征曲线(ROC)评估不同核团VIC及ODI值的诊断效能;多因素Logistic回归分析确定不同亚型PD的独立预测因子。**结果** 僵直迟缓型PD患者的尾状核、壳核、内侧苍白背侧、内侧苍白腹侧、丘脑中的VIC和ODI及苍白球VIC低于震颤型患者($P<0.05$)。在ROC分析中,右侧苍白球VIC显示最佳诊断效能。多因素Logistic分析显示,右侧苍白球VIC是最佳的独立预测因子。**结论** NODDI能够定量反映不同亚型患者细微结构变化,为临床精准治疗提供参考价值。

【关键词】 神经突方向离散度及方向成像; 帕金森病; 亚型; 磁共振成像

【中图分类号】 R445.2

【文献标识码】 A

【基金项目】 新疆维吾尔自治区自然科学基金(2020D01C230);
新疆医科大学研究生创新创业项目(CXC2023004)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.01.001

Quantitative Study of NODDI in the Subtle Structure of Brain in Patients with Different Subtypes of Parkinson's Disease*

TANG Bin, JIA Wen-xiao, DING Shuang, LI Xue-qi, SUOBINUER Yakufu, PAHATI Tuxunjiang, SHAO Hua*. Department of Medical Image Center, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, Xinjiang Province, China

ABSTRACT

Objective This study aimed to explore the changes in the microstructure of gray matter nuclei in different clinical subtypes of Parkinson's disease (PD) by quantitatively analyzing the neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI). **Methods** A total of 29 PD patients who visited our hospital were selected and divided into tremor-dominant subtype (n=18) and rigidity-bradykinesia-dominant subtype (n=11) according to the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Routine magnetic resonance imaging (MRI) and NODDI examinations were performed. The volume fraction of intracellular volume (VIC) and orientation dispersion index (ODI) of bilateral basal ganglia nuclei were measured and averaged. Independent samples t-test was used to compare the differences in the parameters of the nuclei between the two groups. The diagnostic performance of different VIC and ODI values in the nuclei was evaluated using receiver operating characteristic (ROC) curve analysis. Multivariate logistic regression analysis was conducted to determine the independent predictors of PD. **Results** The VIC and ODI values of the caudate nucleus, putamen, posterior pallidum, anterior pallidum, and thalamus in the rigidity-bradykinesia-dominant PD patients were lower than those in the tremor-dominant patients ($P<0.05$). In the ROC analysis, the VIC of the right pallidum showed the best diagnostic performance. Multivariate logistic regression analysis revealed that the VIC of the right pallidum was the best independent predictor. **Conclusion** NODDI can quantitatively reflect the microstructural changes in different clinical subtypes of PD, providing valuable reference for precise clinical treatment.

Keywords: Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging; Parkinson's Disease; Subtype; Magnetic Resonance Imaging

帕金森病(PD)是一种发生在中老年人群中的进行性、慢性神经退行性疾病。该疾病的病理特征主要是黑质纹状体多巴胺能神经元的凋亡^[1],但这一特征只能解释部分症状,这种退化会加剧纹状体多巴胺能神经的丧失,同时极易合并大范围的黑质外病变^[2]。典型的运动症状(MS)包括步态和平衡受限、运动迟缓、肌肉僵硬、静止性震颤等,核心症状为运动迟缓^[3],以及一些非运动症状(NMS),如睡眠障碍、自主神经功能异常、心理障碍、认知功能障碍、感觉异常等^[4-5]。帕金森病的临床表现具有很高的异质性,可以影响全身多个系统,不同病人在临床表现、病程速度、预后方面皆有区别,表明存在不同的亚型,目前临床最常用的分型之一是:震颤型、僵直迟缓型和混合型^[6-7]。因此了解不同亚型患者微结构方面的差异对于疾病的早期诊断和干预具有帮助以及为精准治疗提供依据。

目前临床上针对PD诊断进行了较为广泛的研究,比如之前研究的磁敏感相位偏移值有可能鉴别不同PD亚型^[8],以及通过磁共振成像的平均磁化率、灰质密度以及脑部灰质体积来区别早发型及晚发型PD^[9],但很少涉及NODDI成像对于PD不同亚型的鉴别价值。相较于传统的DTI型,NODDI是一种基于磁共振弥散成像(dMRI)技术发展起来的新型磁共振序列,可以评估神经轴突和树突的微结构复杂程度,从而获取神经纤维的形态学信息,其能够对组织微结构做出更为具体、更为直接地测量。此项研究的目的是探讨PD病人脑微结构变化及其同各亚型、病程发展之间的联系,从而在神经影像学方面为临床诊断不同亚型PD给予指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 搜集2021年10月至2023年2月期间在新疆医科大学第一附属医院神经内、外科临床确诊的原发性PD患者,共计29例,基于亚型上的区别,划分出2个组。分型依据^[10]:平均震颤评分(即UPDRS 11-20、21合计值与7的相除值)与平均非震颤评分(即UPDRS III-18、19、22、27-31项合计值与12的相除值),若病人平均震颤评分 >2 倍的平均非震颤评分,属于震颤型;若病人平均非震颤评分 >2 倍的平均震颤评分,属于僵直迟缓型。18人震颤为主型:女、男各8人、10人;年龄(60.588 ± 10.823)岁。僵直迟缓为主型(11例):男 6例,女 5例;年龄(62.091 ± 9.126)岁。两组基线数据未见显著差别($P>0.05$),可展开比较分析。(见表1)。

表1 NODDI不同分型的一般临床资料

	僵直迟缓型	震颤型	χ^2/t 检验统计量	P
男性/女性	1.200	1.429	0.050	0.823
年龄	62.091 ± 9.126	60.588 ± 10.823	0.381	0.707

【第一作者】 唐 斌,男,住院医师,主要研究方向:神经功能影像。E-mail: 913825845@qq.com

【通讯作者】 邵 华,女,主任医师,主要研究方向:磁共振功能影像。E-mail: 383283715@qq.com

1.2 MRI扫描及图像后处理 每个受试者都在Simens 3.0T MRI成像仪上使用20通道头颈线圈进行颅脑扫描。首先进行常规MRI扫描,包括T₁WI、T₂WI和T₂WIFLAIR的轴位扫描。然后基于这些检查结果,进行轴位NODDI序列检查(包括前、后联合线与小脑下缘、顶叶)。NODDI扫描的参数设置为:TE=111.0ms,TR=3900ms,FOV=220×220mm,层间距为30%,矩阵128×128,层厚5mm,每层采集30个梯度方向(b=3000s/mm²),采集时间为8min36s。将NODDI数据导出并传输至工作站。

将扫描得到的NODDI序列原始图像导出,在Matlab Toolbox内借助软件NODDI对所得DICOM文件实施后处理,同时完成向4dNiftI文件的转换,并将其转化为功能参数值图像。然后,逐一将这些功能参数值图像导入到micron软件中,并利用多边形工具对感兴趣区(ROI)的两侧进行勾画。

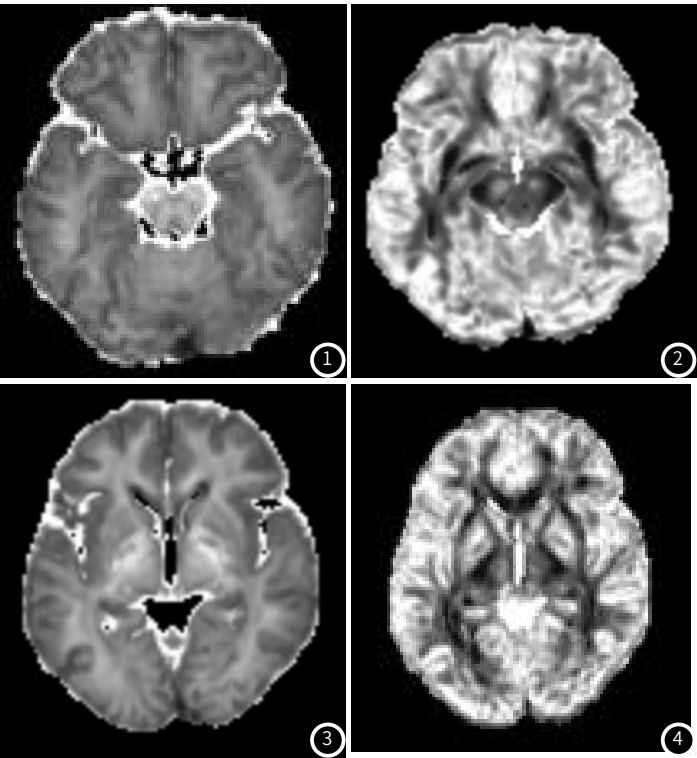


图1-图4 患者,男,58岁,左侧下肢无力,伴左侧肢体僵硬6年。图1、图2分别代表黑质和红核层面的VIC和ODI图像;图3-4分别代表基底节区层面的VIC和ODI图像。

1.3 感兴趣区的分析及数据测量 在参照为原始图像(b等于0)下,利用相应的软件,在各功能参数图像上使用多边形工具手动勾画出两侧黑质、尾状核、红核、壳核、丘脑底核、丘脑、苍白球、内侧苍白球背侧以及内侧苍白球腹侧的区域兴趣(ROI),并记录NODDI参数神经突内体积分数(VIC)和神经突方向分散度(ODI),同时计算其均值。两位具备MRI诊断经验的医生负责完成图像ROI区域的绘制工作,而另一位资深诊断医生负责评估所绘制的ROI区域,再统一ROI区,同时对各项参数的均值展开计算。

1.4 统计学分析 对定量资料以均数±标准差表示,计数资料间(性别)的比较采用卡方检验,年龄比较采用t检验,统计分析基于R4.0.3软件,统计学显著性标准设为P<0.05。独立样本t检验用于评估感兴趣区域的VIC、ODI值组间差异,用ROC曲线评估不同亚型核团VIC、ODI值诊断效能。根据多因素Logistic分析PD不同亚型的独立预测因子。

2 结果

2.1 PD亚型感兴趣区核团NODDI参数值比较 经过独立样本t检验,僵直迟缓型PD患者的尾状核、壳核、内侧苍白背侧、内侧苍白腹侧及丘脑中的VIC和ODI明显低于震颤型患者(P<0.05)。僵直迟缓型PD患者苍白球VIC明显低于震颤型PD患者(P<0.05)(见表2)

2.2 PD亚型诊断效能分析 根据ROC分析结果显示,帕金森病患

者右侧苍白球VIC值在诊断中表现出最佳的敏感性和特异性,具有最佳的诊断性能(详见图5)。同时,多因素分析结果表明,右侧苍白球VIC值是预测不同亚型帕金森病的最佳独立因素(详见表3)。

表2 PD不同临床亚型组各感兴趣区参数值

核团	僵直迟缓型	震颤型	统计量(t)	P值
丘脑VIC右	0.430±0.081	0.492±0.072	-2.113	0.044
丘脑VIC左	0.42±0.075	0.491±0.075	-2.42	0.023
丘脑VIC均	0.425±0.052	0.491±0.068	-2.737	0.011
丘脑ODI右	0.350±0.038	0.413±0.055	-3.896	0.003
丘脑ODI左	0.334±0.054	0.393±0.071	-2.303	0.03
丘脑ODI均	0.342±0.027	0.403±0.035	-4.861	<0.001
壳核VIC右	0.389±0.067	0.444±0.055	-2.420	0.023
壳核VIC左	0.427±0.056	0.472±0.05	-2.215	0.036
壳核VIC均	0.408±0.040	0.458±0.043	-3.131	0.004
壳核ODI右	0.356±0.044	0.404±0.049	-2.685	0.012
壳核ODI左	0.384±0.08	0.433±0.062	-1.807	0.082
壳核ODI均	0.37±0.054	0.419±0.031	-3.052	0.005
苍白球VIC右	0.603±0.102	0.485±0.061	3.850	0.001
苍白球VIC左	0.611±0.106	0.529±0.068	2.489	0.02
苍白球VIC均	0.607±0.093	0.507±0.061	3.459	0.002
内侧苍白球背侧VIC左	0.546±0.041	0.609±0.086	-2.26	0.032
内侧苍白球背侧VIC右	0.551±0.055	0.643±0.109	-2.575	0.016
内侧苍白球背侧VIC均	0.549±0.041	0.626±0.077	-3.039	0.005
内侧苍白球背侧ODI左	0.44±0.034	0.489±0.07	-2.196	0.037
内侧苍白球背侧ODI右	0.481±0.071	0.556±0.096	-2.223	0.035
内侧苍白球背侧ODI均	0.460±0.044	0.523±0.055	-3.150	0.004
内侧苍白球腹侧VIC左	0.46±0.034	0.5±0.052	-2.285	0.031
内侧苍白球腹侧VIC右	0.450±0.058	0.509±0.069	-2.354	0.026
内侧苍白球腹侧VIC均	0.455±0.027	0.505±0.053	-2.884	0.008
内侧苍白球腹侧ODI左	0.429±0.054	0.475±0.054	-2.187	0.038
内侧苍白球腹侧ODI右	0.394±0.064	0.467±0.077	-2.619	0.015
内侧苍白球腹侧ODI均	0.412±0.050	0.471±0.053	-2.942	0.007
尾状核VIC右	0.426±0.060	0.475±0.054	-2.257	0.033
尾状核VIC左	0.379±0.038	0.441±0.086	-2.23	0.035
尾状核VIC均	0.402±0.030	0.458±0.064	-2.699	0.012
尾状核ODI右	0.401±0.07	0.459±0.067	-2.219	0.035
尾状核ODI左	0.39±0.045	0.44±0.057	-2.452	0.021
尾状核ODI均	0.396±0.045	0.45±0.053	-2.799	0.01

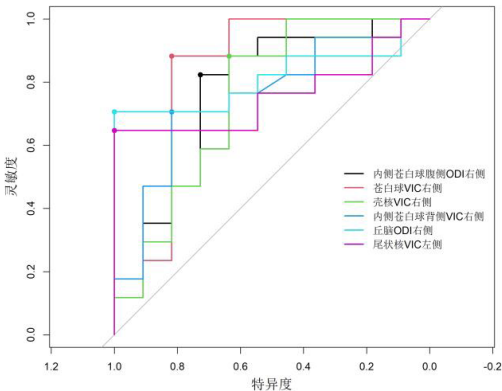


图5 NODDI参数对PD不同亚型诊断效能的ROC曲线

表3 PD不同亚型多因素Logistic分析结果

部位	P	OR	95%CI	P	OR	95%CI
壳核VIC右	0.009	13.125	4.065-42.377	0.044	23.43	5.211-105.353
苍白球VIC右	0.003	0.05	0.015-0.166	0.027	0.035	0.009-0.144
内侧苍白球腹侧ODI右	0.007	12.441	4.411-35.087	0.047	19.609	5.022-76.57

3 讨 论

PD是一种最常见的神经退行性疾病，其主要原因是黑质致密部缺失多巴胺能神经元，导致基底节核团神经元异常放电，扰乱基底节—丘脑—皮质环路^[11]机能，由此见PD运动症状。然而，此环路功能异常仅能解释僵直迟缓型症状。Helmich RC等人^[12]发现静止性震颤与小脑—丘脑—皮质环路之间存在密切的联系。基底节的异常活动被认为是引发震颤的原因，而小脑—丘脑—皮质环路则对震颤的发生起到促进作用。上述环路也是脑深部电刺激术(DBS)等诸多疗法的作用靶点。多样化的MS与NMS表明PD存在异质性特点^[13]。不同的PD亚型在病程发展、临床干预方案上有比较明显的区别。已有实验结果显示，僵直迟缓型患者疾病进展更快^[14]、更易于出现痴呆^[15]以及抑郁和认知损害症状^[16]。所以，对于临床治疗而言，探明PD各运动亚型的潜在病机起着非常关键的作用。

NODDI^[17]是一种新兴的磁共振显像方法，可以对神经细胞微结构进行量化的影像技术。与传统的张量扩散成像不同，NODDI通过单独对脑脊液建模并模拟脑组织的三个隔室来测定轴突和树突微结构^[18]，即经由估计神经突内容积比(ICVF)可掌握神经突密度(NDI)，通过估计神经突方向离散度(ODI)可了解神经突方向的离散状况^[19]，使扩散成像技术的应用不仅限于白质，还可以延伸到灰质的微观结构。因此NODDI可以更加直观准确得反应脑组织的微结构变化。

本研究经由NODDI来分析不同亚型PD病人的脑细微特异性结构变化。僵直迟缓型PD的运动功能障碍模型是皮质-基底节-丘脑运动回路，而震颤型PD运动功能障碍的模型为基底节环路以及小脑—丘脑—皮质环路，基底节在这两个回路中起着核心作用。此次研究中基于此认知，经由NODDI成像测定PD病人黑质、尾状核、苍白球、壳核、丘脑底核等脑灰质核团结构变化情况。研究发现，脑灰质核团结构发生了细微的变化。

在基底节环路模型中，纹状体是基底节神经输入，PD患者黑质纹状体多巴胺减少，会对直接、间接通路^[20]皆形成消极刺激，由此使得苍白球神经元活性减弱，对丘脑抑制减弱，从而产生震颤症状。本研究发现震颤型PD苍白球VIC低于僵硬型PD患者，可能震颤型PD患者苍白球神经元与神经突的变性耗竭更为严重。另外，在ROC曲线当中，我们发现苍白球VIC显示出良好的诊断效能，同样多因素Logistic分析苍白球VIC也表现出最佳的预测因素，由此推断苍白球VIC有可能可以鉴别两种不同亚型PD患者，当然需要后续的大样本来验证。本研究发现，僵直迟缓型PD患者的尾状核、壳核、内侧苍白背侧、内侧苍白腹侧及丘脑中的VIC和ODI明显低于震颤型PD患者(P<0.05)，提示僵直迟缓型PD患者多巴胺神经元变性耗竭及神经突减少较震颤型更明显。一致认为可通过壳核内的VIC较低来指示神经突起密度。根据以往的病理检查结果，发现减少的VIC与帕金森病的临床表现相符，即当出现PD的临床症状时，基底节多巴胺能细胞丢失量已达50%左右^[21]。先前研究证明，壳核中多巴胺能神经元的丢失程度与帕金森病的发展呈负相关，与本研究结果一致，即僵直迟缓型PD较震颤型PD进展更快。僵直迟缓型PD患者内侧苍白球背侧及腹侧VIC低于震颤型PD患者，提示僵直迟缓型PD内侧苍白球嘴侧多巴胺能神经元丢失的数量显著高于震颤型PD，此结果与Rajput等^[22]研究结果基本一致。僵直迟缓型PD患者的尾状核、壳核、内侧苍白背侧、内侧苍白腹侧及丘脑中ODI明显低于震颤型PD患者，另外，基于研究结果显示，基底节区的神经元退化指数(ODI)与帕金森病的病程和运动评分(即UPDRS-III)呈负相关。通过使用多巴胺转运体(DAT)-SPECT技术评估黑质纹状体通路中多巴胺能投射的丢失和变化，研究发现疾病分期和病程与基底节区DAT-SPECT结合的减少呈负相关^[23]。因此，基于与DAT-SPECT相似的结果，在对PD

疾病进展进行评估方面，ODI可能具备一定价值。

本研究有所不足，诸如样本量偏少，在之后研究中应提高样本量，NODDI序列技术参数有待进一步优化，图像质量有待进一步提高。

总之，通过本次研究能够发现，经由NODDI区分僵直迟缓型PD病人与震颤型PD患者以期成为可能，NODDI参数对于脑深部灰质核团神经突起形态学变化测定的准确度、直观度更高，对掌握各亚型的病机与预后有利，在神经影像学方面为病人的个体化治疗给予指导。

参考文献

[1]Surmeier DJ,Obeso JA,Halliday GM.Selective neuronal vulnerability in Parkinson disease[J].Nat Rev Neurosci,2017,18:101-113.

[2]Marras C RP,Lang AE.Predicting motor decline and disability in Parkinson Disease:a systematic review[J].Archives of neurology,2002,59:4.

[3]Postuma RB,Berg D,Stern M,et al.MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson’s disease[J].Mov Disord,2015,30:1591-1601.

[4]Faivre F,Joshi A,Bezard E,et al.The hidden side of Parkinson’s disease: studying pain,anxiety and depression in animal models[J].Neurosci Biobehav Rev,2019,96:335-352.

[5]Valkovic P,Minar M,Singliarova H,et al.Pain in Parkinson’s disease: a cross-sectional study of its prevalence,types, and relationship to depression and quality of life[J].PLoS One,2015,10:e0136541.

[6]Kang GA,Bronstein JM,Masterman DL,et al. Clinical characteristics in early Parkinson’s disease in a central California population-based study[J].Mov Disord,2005,20(9):1133-1142.

[7]Schiess MC,Zheng H,Soukup VM,et al.Parkinson’s disease subtypes:clinical classification and ventricular cerebrospinal fluid analysis[J]. Parkinsonism Relat Disord,2000,6(2):69-76.

[8]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.

[9]卢禹.早发性和晚发性帕金森患者磁共振差异比较[J].中国CT和MRI杂志,2021,19(3):24-25,41.

[10]Lewis SJ,Foltynie T,Blackwell AD,et al.Heterogeneity of Parkinson disease in the early clinical stages using a data driven approach[J].J Neurol Neurosurg Psychiatry,2005,76(3):343-348.

[11]Wichmann T,Dostrovsky JO.Pathological basal ganglia activity in movement disorders[J].Neuroscience,2011,198:232-244.

[12]Helmich RC,Hallett M. Deuschl G,et al. Cerebral causes and consequences of parkinsonian resting tremor: a tale of two circuits[J]. Brain,2012,135(Pt 11):3206-3226.

[13]Jankovic J,McDermott M,Garter J,et al. Variable expression of Parkinson’s disease: a base-line analysis of the DATATOP cohort.The Parkinson Study Group[J].Neurology,1990,40(10):1529-1534.

[14]Eggers C,Pedrosa DJ,Kahraman D,et al.Parkinson subtypes progress differently in clinical course and imaging pattern[J].PLoS One,2012,7(10):e46813.

[15]Rajput AH,Voll A,Rajput ML,et al.Course in Parkinson disease subtypes: a 39-year clinicopathologic study[J].Neurology,2009,73(3):206-212.

[16]Starkstein SE,Petracca G,Chemerinski E,et al. Depression in classic versus akinetic-rigid Parkinson’s disease[J]. Mov Disord,1998,13(1):29-33.

[17]Zhang H,Schneider T,Wheeler-Kingshott A C,et al.NODDI:Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain[J].NeuroImage,2012,61(4).

[18]Mitchell T,Archer D,Chu W,et al.Neurite orientation dispersion and density imaging (NODDI) and free-water imaging in Parkinsonism[J].Human Brain Mapping,2019,40(17):5094-5107.

[19]李飞,张文静,吕粟,等.2017年第25届国际医学磁共振学会年会中枢神经系统磁共振研究进展[J].中华放射学杂志,2018,52(2):158-160.

[20]Kim SH,Jang SH.Prediction of aphasia outcome using diffusion tensor tractography for arcuate fasciculus in stroke[J].Am J Neuroradiol,2013,34(4):785-790.

[21]Marek K,Jennings D,Seibyl J.Do dopamine agonists or levodopa modify Parkinson’s disease progression[J].Eur J Neurol,2002,null:15-22.

[22]Rajput A H,Sitte H H,Rajput A,et al.Globus pallidus dopamine and Parkinson motor subtypes:clinical and brain biochemical correlation[J].Neurology,2008,70:1403-1410.

[23]Wang JJ,Lin WY,Lu CS,et al.Parkinson disease:diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging[J].Radiology,2011,261:210-217.