

帕金森病的影像学检查诊断进展

孙艳冬, 齐晓飞, 李春阳

【摘要】 随着医学影像学技术的快速发展以及从影像学角度对帕金森病 (PD) 认识的不断进步, 以单光子发射计算机断层显像 (SPECT/CT)、正电子发射计算机断层显像 (PET)、核磁共振 (MRI)、经颅超声成像 (TCS) 等为代表的功能成像技术, 可显示脑血流、代谢、神经递质、转运体、受体、黑质回声改变, 对 PD 的诊断均有各自的优越性。

【关键词】 帕金森病; 影像学检查; 诊断

【中图分类号】 R 742.5 **【文献标识码】** A doi: 10.3969/j.issn.1008-5971.2014.07.004

Progress of Imaging Examination in Diagnosis of Parkinson Disease SUN Yan - dong, QI Xiao - fei, LI Chun - yang. Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China

【Abstract】 With the rapid development of medical imaging technology, as well as constant progress in Parkinson disease (PD) from the perspective of imaging, functions imaging technology such as single photon emission computed tomography imaging (SPECT/CT), positron emission computed tomography imaging (PET/CT), nuclear magnetic resonance (MRI), transcranial doppler ultrasound (TCS), can display cerebral blood flow and metabolism, neurotransmitter, transporter, receptors, substantia nigra echo change, have advantages in the diagnosis of PD.

【Key words】 Parkinson disease; Imaging examination; Diagnosis

帕金森病 (parkinson disease, PD) 是一种中老年人慢性隐匿性神经系统变性疾病, 主要临床表现为静止性震颤、肌强直、运动迟缓和姿势反射障碍等运动症状以及精神症状、认知功能改变、语言障碍和自主神经功能障碍等非运动症状。该病由英国医师詹姆斯·帕金森 (James Parkinson) 于 1817 年首先描述^[1]。PD 患者多数因早期临床症状隐匿不典型, 仅依靠临床表现、病史及常规检查很难明确诊断, 但是, 当可以根据患者临床表现明确诊断时, 患者中脑黑质多巴胺神经元已经减少 30% ~ 70%, 基本失去了早期治疗的机会^[2]。Berg^[3]的一项研究表明: 在运动前期大多数神经元未发生变性时行神经保护治疗, 很可能有利于减慢 PD 的病情进展, 因此, 对 PD 患者的早诊断、早治疗尤为关键。如今 PD 的早期诊断备受医疗界关注, 近几十年来, 功能影像学发展日新月异, 对早期 PD 诊断及鉴别诊断不断突破。本文就 PD 的国内外影像学检查诊断做一综述。

1 单光子发射计算机断层显像 (SPECT)、正电子发射计算机断层显像 (PET)

SPECT 和 PET 利用放射性示踪剂, 选择性对脑内代谢、神经递质、受体及转运体等的改变进行显像, 对早期 PD 的诊

断意义深远。目前, 在 PD 诊断领域中, 应用 PET 显像一般分为两类: 一类为多巴胺转运体显像 (DAT)、多巴胺 D2 受体显像、II 型囊泡单胺转运体显像 (VMAT-2); 另一类为非多巴胺能系统成像: 包括小胶质细胞显像、葡萄糖代谢显像 (18F-FDG) 等^[4]。

1.1 DAT DAT 因可以用来评价多巴胺能神经纤维末梢 (纹状体突触) 的功能状态, 被认为是目前最敏感的 PD 标志物^[5], 国外学者 Jennings 等^[6]对 35 例疑似 PD 患者行 SPECT 显像, 应用¹²³I 标记的 2β-甲酯基-3β-(4-碘苯基)-托烷 (β-CIT) 为显像剂, 对体内多巴胺能系统的完整性进行评估, 严格按照临床诊断“金标准”, 结果显示其诊断灵敏度、特异度、阳性预测值分别为 92%、100%、100%, 认为 DAT 可以鉴别 PD。Hu 等^[7]研究发现 18F 多巴 (18F-DOPA) PET 扫描对 PD 的诊断正确率为 100%, 且在区分 PD 和正常人群时有更高的敏感度。蒋雨平等^[8]已将 PET、SPECT 检查显示黑质-纹状体区多巴胺能神经元受累依据列入 PD 的诊断标准中, 制定了新的诊断标准。国内学者何婷婷等^[9]、王慧春等^[10]分别对 31 例晚期 PD 患者和 98 例早期 PD 患者行 PET 检查 (11C-CFT), 均证实 11C-CFT PET 有助于 PD 的诊断。一项研究以 6 只恒河猴为实验动物, 并行 PET 检查 (18F-FECNT), 结果发现恒河猴脑腹侧的多巴胺能神经元数量及多巴胺受体密度分布与解剖病理学相近, 灵敏度较高, 为人脑多巴胺受体显像提供了实验依据^[11]。

1.2 多巴胺受体显像 PD 的病理改变以 D2 受体损害为主, 所以临床上常用此受体显像来辅助诊断 PD。目前, 常用 D2 受体显像剂为¹²³I-IBZM, 通过检测基底核区枕叶、额叶及小

作者单位: 010050 内蒙古呼和浩特市, 内蒙古医科大学 (孙艳冬, 孙艳冬为 2011 级研究生); 内蒙古医科大学附属第一医院神经内科 (齐晓飞, 李春阳)

通信作者: 齐晓飞, 010050 内蒙古呼和浩特市, 内蒙古医科大学附属医院神经内科; E-mail: syd851024@126.com

脑的比值反映 D2 受体的功能和数目。大多数早期 PD 患者（未经治疗）病侧壳核区（尤其后壳核区）D2 受体密度升高。早期 PD 患者纹状体（尤其是壳核）D2 受体上调明显，且与 18F-DOPA 的摄取呈负相关^[12]。D2 受体显像对 PD 的鉴别诊断也有帮助，有研究表明，早期 PD 患者纹状体区（主要后壳核区）11C-raclopride 较对照组摄取增多，而多系统萎缩（MSA）患者纹状体（壳核区明显）摄取减少^[13]。

1.3 VMAT-2 VMAT-2 是一种能将细胞质内单胺类物质转运至囊泡中储存的突触末梢内囊泡的膜蛋白，且可以阻止其分解，进而反映多巴胺能神经末梢丢失情况。临床上多用二羟基四苯并喹啉（DTBZ）为示踪剂，其摄取减少与 DA 神经元数量的减少密切相关。有研究表明，PD 患者的 DTBZ 结合在壳核、尾状核（尤其后部）和黑质均有减少^[14]。但是大部分 MSA 和进行性核上性麻痹（PSP）患者 DTBZ 的摄取量也降低且与 PD 患者相比无明显差异，所以此方法对于 PD 的鉴别诊断意义不大^[15]。

1.4 18F-FDG 18F-FDG 对 PD 患者脑代谢的研究价值较高，其是最成熟的 PET 显像剂，但在个体诊断价值方面有待深入研究。Feigin 等^[16]对 PD 患者研究中发现局部代谢网络：苍白球、壳核、丘脑和脑干的高代谢与内部苍白球放电频率相关，并揭示了 PD 患者内部苍白球 18F-FDG 摄取与内部苍白球（同侧）的放电频率具有相关性。Juh 等^[17]以 18F-FDG 为显像剂，分别对 PD 组、MAS 组、PSP 组患者进行研究，结果发现，与对照组比较，上述 3 组患者的脑皮质代谢有统计学差异。另外，一些动物模型脑内糖代谢研究也为人类 PD 患者脑代谢规律提供了实验依据。侯中煜等^[18]以 PD 猫为实验模型进行 18F-FDG 检查，结果发现其脑额叶皮质区糖代谢较正常猫降低，且顶叶皮质糖代谢出现一过性升高，且随时间而逐渐加重。由于该检查方法特异度低，需排除其他原因导致的脑内结构损害后才对 PD 的早期诊断有意义。

2 核磁共振成像（MRI）在 PD 诊断中的应用

传统的 MRI 对 PD 患者影像学检查并无特异性表现，因此达不到满意的诊断效果^[19]，只能为 PD 的鉴别诊断提供一些参考。直到 20 世纪 90 年代初，功能性磁共振的出现，因其能够监测大脑内物质代谢情况，显示大脑生理及病理生理过程，从细胞分子学水平诊断疾病^[20]。

2.1 非功能 MRI 在 PD 诊断中的应用

2.1.1 基于体素的形态学测量（VBM）自 2000 年 Ashburner 等^[21]正式提出 VBM 方法后，其一直备受关注。VBM 是一种在体素水平上对脑 MRI 影像分析的技术，通过计算某区域灰、白质体积和密度的改变，进而显示脑组织形态学变化。基本方法：利用空间标准化原理，将不同个体脑组织定位在同一坐标空间，进行分割后得到白质、灰质和脑脊液（CSF）图像并进行平滑处理，对其图像建立模型，利用统计参数将有显著差异的白质区或灰质区显示出来。Geng 等^[22]对早期 PD 患者（16 例）、晚期 PD 患者（8 例）及对照组（8 例）进行 VBM，结果显示与对照组相比早期与晚期 PD 患者的壳核体积萎缩程度分别为 12.5%、26.5%，因此，认为壳核的萎缩程度与 PD 临床分级相关，VBM 可有效估计 PD 大脑形态的

改变。

2.1.2 基于变形量的形态学测量方法（DBM）DBM 通过像素将被测试大脑与标准对照大脑相对应部位比较，以此来判断大脑的变形程度，其准确度较高。Borghammer 等^[23]对比 24 例早期 PD 患者与 26 例正常对照者的 T1 加权像，发现早期 PD 患者较正常对照者左侧小脑明显萎缩，且早期 PD 患者统一 PD 评定量表（UPDRS）评分与颞叶、额叶脑沟加深扩大具有相关性，因此，认为 DBM 探测脑区形态学改变有效。

2.2 功能 MRI 在 PD 诊断中的应用

2.2.1 血氧水平依赖功能磁共振成像（BOLD-fMRI）

BOLD-fMRI 是以血红蛋白（内源性）为对比剂，通过对比血氧饱和度变化而成像，有较高的分辨率。PD 患者运动症状大致可分为两类：一类为肌张力增高、运动迟缓，不伴静止性震颤或震颤症状较轻；另一类以静止性震颤为主。人们一直认为运动迟缓、肌强直的发生与纹状体-丘脑-皮质环路功能紊乱关系密切，但静止性震颤的原因有待研究。Lewis 等^[24]对上述现象将研究对象分为以肌强直为主要症状的 PD 组、以震颤为主要症状的 PD 组和正常对照组，3 组受试者进行单手指节律按压运动，进而实时获取 BOLD-fMRI 图像，结果发现，前两组与正常对照组比较，小脑-丘脑-皮质环路和纹状体-丘脑-皮质环路的兴奋性均明显增高，符合 PD 运动功能补偿机制；Lewis 等^[25]对认知功能障碍的 PD 患者行工作记忆任务刺激，BOLD-fMRI 结果发现，其大脑前额叶皮质兴奋性较对照组下降，说明 PD 的认知功能与运动症状发生的病理基础存在相关性。由于 BOLD-fMRI 对大脑生理功能的改变较为敏感，所以 PD 早期诊断与鉴别诊断意义深远^[26]。但 fMRI 的临床应用尚存在较多困难，如 PD 患者运动功能障碍可能干扰信号的采集以及实验任务的完成，从而对实验结果的准确性产生影响，BOLD 信号信噪比较大，需要复杂的算法才有意义等。

2.2.2 磁敏感加权成像（SWI）SWI 利用不同组织间磁敏感性差异而产生图像对比，是近年来开发的一种新的 MRI 技术，SWI 对血流缓慢的铁质沉积、血液代谢产物及静脉结构等十分敏感。有研究表明，PD 患者因脑铁代谢紊乱而导致脑内铁水平增加，尤其在黑质区。有研究表明，PD 患者黑质内的铁沉积较正常人高 25%~100%^[27]，且增加程度与 PD 患者病程相一致^[28]，因此，认为可将铁的异常沉积作为 PD 的病变诊断指征。一项研究显示，与正常人相比，早发型 PD 患者（< 60 岁）的黑质致密带（SNc）、黑质网状带（SNr）、苍白球等多个结构 T2 信号降低，以 SNc 和苍白球明显，提示早发型 PD 患者较正常人群脑组织的铁质沉积增多明显，但迟发型 PD 患者的 SNr 信号较正常对照组却增加，尸检结果表明造成这种现象的原因是早发型 PD 患者铁蛋白水平升高，迟发型 PD 患者铁蛋白水平减低而游离铁水平升高所致^[29]。另外，Rylin 等^[30]发现 PD 患者壳核和苍白球区的铁水平并非一直处于升高状态，病程 > 10 年的 PD 患者在这两个区域上反而降低，表明这两个区域的铁变化与 PD 病程存在相关性。Zhang 等^[31]对称性比较各区域（感兴趣区）SWI 相位值，发现 PD 患者的黑质（主要是肢体症状明显的对侧脑区黑质）存在明显差异，表明此黑质区铁水平升高，由此证明 PD 的异常脑铁沉积主要位于

黑质区。同时该研究还发现,黑质区的相位值与疾病的持续时间不存在相关性,但与病情的严重性相关。该研究还发现早发型和迟发型 PD 患者黑质区无明显差异,即两者间黑质区铁水平间无差异。SWI 是一种半定量检测 PD 患者脑内铁沉积的有效工具,其有效性仍需进一步研究完善,才能对临床诊断 PD 提供有用价值。

2.2.3 弥散张量成像 (DTI) DTI 技术是利用水分子对组织结构进行研究,从而显示组织微细结构的变化。其要用于脑部大脑白质纤维束的观察与追踪,多用于老年神经系统疾病、变性疾病及退行性病变的研究中。2004 年首次将 DTI 技术应用于 PD 研究^[32],发现 PD 患者病程早期即可出现纹状体环路的 FA 值降低。研究结果支持在 PD 发病前就已有 70%~80% 的多巴胺能神经元被破坏的观点(通过假设 FA 值降低与脑部神经变性相关)。Gattellaro 等^[33]和 Chan 等^[34]对一些 PD 病情较重且均行多巴胺药物治疗的患者进行研究,均提示黑质部的 FA 值可作为 PD 疾病进展和疗效观察的指标。而 Vaillancourt 等^[35]在一项研究中发现,早期未经治疗的 PD 患者与正常对照者相比,前者黑质部的 FA 值(尤其是尾侧 FA 值)降低,且利用此项检查来区分 PD 患者和正常对照者的敏感度和特异度均为 100%。其原因可能是 PD 患者黑质尾侧病变程度较严重,另尸检已证实黑质致密区的腹外侧和尾侧是 PD 多巴胺能神经元主要缺失区域。总之,DTI 能预测 PD 的发病及评估 PD 的病程和疗效,其能否在 PD 临床症状出现前检测出黑质多巴胺能神经元的变性仍有待进一步的研究。

2.2.4 扩散加权成像 (DWI) DWI 是利用表现扩散系数 (ADC) 描述活体中水分子的运动情况。Schocke 等^[36]对 11 例 PD 患者、10 例 MSA 患者和 7 例年龄匹配的正常对照者进行研究,结果发现,MSA 患者壳核 ADC 值较 PD 患者和正常对照者明显升高;而其他脑区 ADC 值间无差异,说明壳核是 MSA 患者主要的病变部位之一,但 Nicoletti 等^[37]研究纳入 16 例 PD 患者、16 例 MSA 患者和 15 例年龄匹配的对照者,以基底核、脑桥、丘脑、脑白质区和小脑中脚为感兴趣区,结果发现 MSA 患者基底核、脑桥和小脑中脚 ADC 值比 PD 患者和正常对照者明显升高,说明 MSA 患者不是只在壳核发生病变。DWI 为临床提供微观及代谢方面的信息,还能进行量化分析,可弥补常规 MRI 的某些不足。

3 经颅超声成像 (TCS)

1995 年 Becker^[38]首次报道,30 例 PD 患者经 TCS 检查,有 12 例患者出现中脑黑质明显增强,但对对照组中并未出现此现象,为此,国外学者进行了大量独立样本的研究,多个研究结果也表明显著性黑质强回声发生在 67%~95% 的 PD 患者及 3%~9% 的非 PD 患者中^[39-41]。国内一些研究表明,PD 组黑质强回声发生率分别为 83.3%、81.76%、91.20%^[42-44]。一项前瞻性双盲研究是对临床诊断不明的早期帕金森病患者行 TCS 检查,结果显示,TCS 在 PD 诊断中的灵敏度、特异度、阳性预测值分别为 90.7%、82.4%、92.9%。国内张迎春等^[43]对 80 例 PD 患者行 TCS 检查,结果显示其灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值分别为 72.50%、87.50%、85.29%、76.09%^[45]。目前,一些研究发现正常人群中 3%~

10% 黑质出现强回声,而且随访发现这部分人群 PD 的发生率高于黑质回声正常者,说明 TCS 可以提示正常人群 PD 的易感性^[46-47]。Berg 等^[48]对 330 名健康德国人进行 TCS 检查,发现其黑质回声增强为 8.6%,对这部分患者行 2 年的随访后发现,大多数人已确诊为 PD。

目前,对黑质区回声改变的病理生理基础活体研究无法进行,仅限于尸体解剖,因此 PD 患者的超声影像病理生理基础尚无定论。Berg 等^[49]以鼠脑为实验模型,向其脑内注射电解铁溶液后,行 TCS 检查可以观察到其中脑回声增强,且与中脑内铁水平呈正相关,Zecca 等^[50]对 60 例 PD 患者(不同年龄段且生前无临床症状)的尸脑进行 TSD 检查,并对其中 40 例行组织学检查,发现其黑质回声面积与铁、铁蛋白(L/H)积量呈正相关。Zecca^[50],Spiegel^[51],Walter 等^[52]进行的一项为期 5 年的随访研究发现,对 PD 患者行 UPDRS、Hoehn-Yahr 分级法和突触前功能性纹状体显像评估,SN 强回声信号和增强面积与病情严重程度无关。以此来推测 SN 强回声很有可能为原发,而且可能为中脑内部稳定的“生物标记”^[53],因此大多数学者认为 TCS 可作为 PD 常规筛查及高危人群预测的理想检查。

TCS 具有安全、方便、快捷、易操作、重复性好、价格低廉等优势,且灵敏度、特异度较高,是一种实用的 PD 患者筛查工具,适用于 PD 患者的早期诊断,进而早期治疗及干预,改善预后。但国内缺乏大样本研究,且仍然使用国外学者指定的诊断标准,缺乏中国人群的 TCS 诊断标准,需要大样本、长周期的研究进一步完善。

4 PD 影像学检查展望

综上所述:(1)SPECT、PET 利用黑质-纹状体多巴胺能递质系统中特异代谢物如酶、受体和转运蛋白等,参与多巴胺代谢过程,进而将能与这些代谢物等特异性结合的放射示踪剂注射至被检查者体内后,应用 SPECT、PET 进行检测成像,显示示踪剂在体内代谢物分布变化,对患者早期诊断及鉴别诊断、PD 临床分期、疗效评价有较高价值,因对设备成本及技术要求较高,仅能在大医院开展,且示踪剂注射存在风险,放射性物质对患者存在辐射,难以作为筛查手段并普及;(2)功能 MRI 近年发展较快,包括 SWI、DWI、DTI、磁共振波谱(1H-MRS)及 BOLD-fMRI 等,新的 MRI 技术优势在于特异性高,但成像技术及数据分析等较复杂,且其重复性还需更多的临床研究来证实,目前难以普及;(3)TCS 以其方便、快捷、易操作、重复性好、价格低廉等优势,受到越来越多的重视,有望成为 PD 筛查工具,有助于早期诊断以尽早干预治疗。PD 的诊断及鉴别诊断一直是临床难题,任重而道远。

参考文献

- 1 Parkinson J. An essay on the shaking palsy [M]. London: Sherwood, Neely and Jones, 1817: 1-66.
- 2 王蕾,熊中奎. 磁共振成像在帕金森病诊断中的应用现状及研究进展 [J]. 中国全科医学, 2013, 16 (8): 2771-2773.
- 3 Berg D. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease [J]. Mov Disord, 2009, 24 (2): 677-683.
- 4 刘禧,段云有. 帕金森病的影像学诊断进展 [J]. 中国医学影像

- 学杂志, 2013 (2): 152 - 154.
- 5 Stoessel AJ. Neuroimaging in Parkinson's disease: from pathology to diagnosis [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18 (Suppl 1): S55 - S59.
 - 6 Jennings DL, Seibyl JP, Oakes D, et al. (123I) beta-CIT and single-photon emission computed tomographic imaging vs clinical evaluation in Parkinsonian syndrome: unmasking an early diagnosis [J]. *Arch Neurol*, 2004, 61 (8): 1224 - 1229.
 - 7 Hu MT, White SJ, Herlihy AH, et al. A comparison of (18) F-dopa PET and inversion recovery MRI in the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2001, 56 (9): 1195 - 1200.
 - 8 蒋雨平, 王坚, 丁正同, 等. 原发性帕金森病诊断标准 [J]. *中国临床神经病学*, 2006, 14 (1): 40.
 - 9 何婷婷, 王瑞民, 陈茂英, 等. 多巴胺转运蛋白 PET 成像诊断帕金森病 [J]. *中国医学影像学杂志*, 2008, 16 (2): 94 - 97.
 - 10 王慧春, 左传涛, 黄喆懿, 等. 11C-CFT 脑 PET 显像在早期帕金森病临床诊断中的应用 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2010, 21 (4): 229 - 232.
 - 11 Masilamoi G, Votaw J, Howell L, et al. F-FECNT: Validation as PET dopamine transporter ligand in parkinsonism [J]. *Exp Neurol*, 2010, 226 (2): 265 - 273.
 - 12 Auer DP. In vivo imaging markers of neurodegeneration of the substantia nigra [J]. *Exp Gerontol*, 2009, 44 (1/2): 4 - 9.
 - 13 Matsusue E, Ogawa T. Clinical applications of 3.0 T magnetic resonance system in the neuroradiological field [J]. *Brain Nerve*, 2007, 59 (5): 479 - 485.
 - 14 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.
 - 15 Eidelberg D, Moeller JR, Kazumata K, et al. Metabolic correlates of pallidal neuronal activity in Parkinson's disease [J]. *Brain*, 1997, 120 (Pt 8): 1315 - 1324.
 - 16 Feigin A, Fukuda M, Dhawan V. Metabolic correlates of levodopa response in Parkinson's disease [J]. *Neurology*, 2001, 57 (11): 2083 - 2088.
 - 17 Juh R, Kim J, Moon D, et al. Different metabolic patterns analysis of Parkinsonism on the 18F-FDG PET [J]. *Eur J Radiol*, 2004, 51 (3): 223 - 233.
 - 18 侯中煜, 洪淑惠, 姚树展, 等. 帕金森病猫额、顶叶皮质功能改变的 18F-FDG PET/CT 研究 [J]. *山东大学学报: 医学报*, 2009, 47 (8): 62 - 66, 71.
 - 19 Mahlknecht P, Hotter A, Hussl A, et al. Significance of MRI in diagnosis and differential diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Neurodegener Dis*, 2010, 7 (5): 300 - 318.
 - 20 Baudrexel S, Klein JC, Deichmann R, et al. Innovative MRI techniques in Parkinson's disease [J]. *Nervenarzt*, 2010, 81 (10): 1180 - 1188.
 - 21 Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry - the methods [J]. *Neuroimage*, 2000, 11 (6 Pt 1): 805 - 821.
 - 22 Geng DY, Li YX, Zee CS. 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.
 - 23 Borghammer P, Østergaard K, Cumming P, et al. A deformation-based morphometry study of patients with early-stage Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2010, 17 (2): 314 - 320.
 - 24 Lewis MM, Du G, Sen S, et al. Differential involvement of striato- and cerebello-thalamo-cortical pathways in tremor- and akinetic/rigid-predominant Parkinson's disease [J]. *Neuroscience*, 2011 (177): 230 - 239.
 - 25 Lewis SJ, Dove A, Robbins TW, et al. Cognitive impairments in early Parkinson's disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry [J]. *J Neurosci*, 2003, 23 (15): 6351 - 6356.
 - 26 廖鑫鑫, 沈璐. 帕金森病 BOLD-fMRI 研究进展 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2012, 23 (3): 189 - 192.
 - 27 Berg D, Hochstrasser H. Iron metabolism in Parkinsonian syndromes [J]. *Mov Disord*, 2006, 21 (9): 1299 - 1310.
 - 28 王劲. MRI 检测帕金森病脑铁含量的研究进展 [J]. *国外医学: 临床放射学分册*, 2002, 29 (6): 556 - 559.
 - 29 Bartzokis G, Cummings JL, Markham CH, et al. MRI evaluation of brain iron in earlier Parkinson's disease and normal subjects [J]. *Magn Reson Imaging*, 1999, 17 (2): 213 - 222.
 - 30 Ryvlin P, Broussolle E, Piollet H, et al. Magnetic resonance imaging evidence of decreased putamen iron content in idiopathic Parkinson's disease [J]. *Arch Neurol*, 1995, 52 (6): 583 - 588.
 - 31 Zhang J, Zhang Y, Wang J, et al. Characterizing iron deposition in parkinson's disease using susceptibility-weighted imaging: an in vivo MR study [J]. *Brain Res*, 2010 (1330): 124 - 130.
 - 32 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.
 - 33 Gattellaro G, Minati L, Grisoli M, et al. White Matter Involvement in Idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30 (6): 1222 - 1226.
 - 34 Chan LL, Rumpel H, Yap K, et al. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2007, 78 (12): 1383 - 1386.
 - 35 Vaillancourt DE, Spraker MB, 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.
 - 36 Schocke MF, 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.
 - 37 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*, 2006, 129 (Pt 10): 2679 - 2687.
 - 38 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.
 - 39 Kim JY, Kim ST, Jeon SH, et al. Midbrain transcranial sonography in Korean patients with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2007, 22 (13): 1922 - 1926.