

Correlation between improvement of motor symptoms in Parkinson's disease after deep brain stimulation and different sub-regions of nigrostriatal

WANG Jing, WU Ping, ZHANG Huiwei, BAO Weiqi, LU Jiaying, JU Zizhao,
GUAN Yihui, GE Jingjie*, ZUO Chuantao

(Department of Nuclear Medicine/PET Center, Huashan Hospital, Fudan University, Shanghai 200235, China)

[Abstract] **Objective** To observe the correlations of improvement of motor symptoms in Parkinson's disease (PD) after deep brain stimulation (DBS) and sub-regions of nigrostriatal. **Methods** Data of 6 PD patients with improved motor symptoms after subthalamic nucleus (STN)-DBS were retrospectively analyzed. The unified PD rating scale part III (UPDRS-III) and the Hoehn-Yahr (H-Y) stage were evaluated, the improved motor symptom scores were calculated, and dopamine transporter (DAT) PET brain imaging was performed before and 7 months after STN-DBS. SPM12 software was used to automatically delineate ROI in bilateral caudate nucleus, bilateral anterior putamen, bilateral posterior putamen and bilateral substantia nigra, with the average radiation counts were obtained. Taken cerebellum as the reference region, DAT uptake and improvement rate of DAT uptake of bilateral caudate nucleus, bilateral anterior putamen, bilateral posterior putamen and bilateral substantia nigra were calculated. Spearman correlation analysis was used to observe the correlations of the improved motor symptom scores with DAT uptake before treatment and improvement rate of DAT uptake 7 months after STN-DBS in sub-regions with significantly increased DAT uptake. **Results** There were significant differences of UPDRS-III scores and H-Y stages before and 7 months after STN-DBS (all $P < 0.05$). DAT uptake in partial area of bilateral posterior putamen and ipsilateral substantia nigra pars compacta 7 months after STN-DBS were significantly higher, while in bilateral caudate nucleus and partial area of bilateral anterior putamen were significantly lower than those before (all $P < 0.01$). DAT uptake in contralateral substantia nigra pars compacta before STN-DBS was highly negatively correlated with the improved motor symptom scores ($r = -1.0$, $P < 0.05$). No significant correlation was found between DAT uptake of bilateral posterior putamen and ipsilateral substantia nigra pars compacta, the improvement rate of DAT uptake of bilateral posterior putamen and bilateral substantia nigra pars compacta, nor the improved motor symptom scores (all $P > 0.05$). **Conclusion** DAT uptake in PD patients increased in bilateral posterior putamen and substantia nigra pars compacta after STN-DBS, which in contralateral substantia nigra pars compacta before STN-DBS was highly negatively correlated with the improved motor symptom scores.

[Keywords] Parkinson disease; deep brain stimulation; positron-emission tomography; dopamine

DOI: 10.13929/j.issn.1003-3289.2023.10.007

[基金项目] 国家自然科学基金(81971641)、上海市卫生健康委老龄化和妇女儿童健康研究专项(2020YJZX0111)、上海市科委“科技创新行动计划”医学创新研究专项(21Y11903300)。

[第一作者] 王静(1991—),女,江苏宿迁人,在读博士。研究方向:PET脑功能成像研究。E-mail: jingwang22@m.fudan.edu.cn

[通信作者] 葛璟洁,复旦大学附属华山医院核医学/PET中心,200235。E-mail: lovejingjie@fudan.edu.cn

[收稿日期] 2023-05-19 **[修回日期]** 2023-09-30

深部脑电刺激后帕金森病患者运动症状改善与黑质纹状体不同亚区的相关性

王 静, 吴 平, 张慧玮, 鲍伟奇, 鲁佳荧, 琚紫昭, 管一暉, 葛璟洁*, 左传涛

(复旦大学附属华山医院核医学/PET 中心, 上海 200235)

[摘要] 目的 观察深部脑电刺激(DBS)后帕金森病(PD)患者运动症状改善与黑质纹状体不同亚区的相关性。方法 回顾性分析 6 例经丘脑底核(STN)-DBS 后运动症状改善的 PD 患者, 分别于 STN-DBS 前及后 7 个月采用 PD 统一评分量表第 III 部分(UPDRS-III)及 Hoehn-Yahr(H-Y)分级进行评估, 计算运动症状改善值; 同时行多巴胺转运蛋白(DAT) PET 脑显像, 以 SPM12 软件于双侧尾状核、壳核前部、壳核后部及黑质勾画 ROI, 获得各 ROI 内平均放射性计数, 并以小脑为参考, 计算双侧尾状核、壳核前部、壳核后部及黑质的 DAT 摄取及 DAT 摄取改善率; 采用 Spearman 相关分析观察运动症状改善值与 STN-DBS 后 7 个月 DAT 摄取显著增高脑区治疗前 DAT 摄取及 DAT 摄取改善率的相关性。结果 STN-DBS 前 UPDRS-III 评分及 H-Y 分级与其后 7 个月差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。STN-DBS 后 7 个月双侧壳核后部部分区域及起病侧黑质致密部 DAT 摄取显著高于 STN-DBS 前(P 均 < 0.01), 而双侧尾状核及壳核前部部分区域 DAT 摄取显著低于 STN-DBS 前(P 均 < 0.01)。STN-DBS 前起病对侧黑质致密部 DAT 摄取与运动症状改善值呈高度负相关($r = -1.0, P < 0.05$); 双侧壳核后部及起病侧黑质致密部 DAT 摄取、双侧壳核后部及双侧黑质致密部 DAT 摄取改善率与运动症状改善值均无明显相关(P 均 > 0.05)。结论 PD 患者 STN-DBS 后双侧壳核后部部分区域及起病侧黑质致密部 DAT 摄取增高; STN-DBS 前起病对侧黑质致密部 DAT 摄取与运动症状改善值呈高度负相关。

[关键词] 帕金森病; 深部脑电刺激; 正电子发射断层显像; 多巴胺

[中图分类号] R742.5; R817.4 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1003-3289(2023)10-1472-05

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是以运动迟缓、肌肉强直及静止性震颤为主要表现的中枢神经系统退行性疾病, 与黑质-纹状体多巴胺能神经元退化及功能异常密切相关^[1-2]。靶向丘脑底核(subthalamic nucleus, STN)深部脑电刺激(deep brain stimulation, DBS)可影响黑质-纹状体多巴胺神经通路, 为当前改善 PD 患者运动症状的有效手段^[3-5]。作为非侵入性影像技术, 多巴胺转运蛋白(dopamine transporter, DAT)PET 脑显像可用于观测脑多巴胺能神经元密度及功能, 现已广泛用于评估 PD 多巴胺神经通路异常活动^[6-8]。本研究采用 DAT PET 观察 STN-DBS 后 PD 患者运动症状改善与黑质纹状体不同亚区的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 5 月—2022 年 10 月 6 例于复旦大学附属华山医院接受 STN-DBS 治疗的 PD 患者, 男 3 例、女 3 例, 年龄 56~69 岁, 平均(61.5±5.09)岁; PD 病程 5.75~10.75 年, 中位病程 9.25 年; 均为右侧起病; 运动症状表现为姿势不稳伴跌倒 5 例、冻结步态 4 例、四肢肌张力增高 5 例、肢体静止性震颤 5 例、上肢姿势性震颤 2 例。纳入标准: ①于 STN-DBS 前及其后 7 个月接受 PD 统一评分量表第 III 部分(unified Parkinson's disease rating scale

part III, UPDRS-III)及 Hoehn-Yahr(H-Y)分级评估和¹¹C-甲基-N-2β-甲基酯-3β-(4-F-苯基)托烷(¹¹C-CFT)DAT PET 脑显像; ②STN-DBS 后运动症状改善。排除标准: ①继发性帕金森综合征或帕金森叠加综合征; ②脑部外伤、卒中或手术史; ③严重抑郁、焦虑等精神疾病史。本研究经院伦理委员会批准[(2022)临审第(031)号]; 检查前患者均签署知情同意书。

1.2 仪器与方法 采用 Siemens Biograph 64 HD PET/CT 扫描仪行颅脑扫描。参考文献[9]方法制备放射化学纯度 $> 95\%$ 的¹¹C-CFT。经静脉注射 370 MBq ¹¹C-CFT 后, 嘱患者于安静、避光环境中休息 60 min 后仰卧于扫描床; 先行头颅 CT 扫描, 管电压 120 kV, 管电流 300 mA, 层厚 3.0~5.0 mm, 扫描时间 18~30 s; 再以三维模式采集 PET 图像, 采集时间 15~20 min; 对 PET 图像进行衰减校正及迭代重建, 获得轴位、冠状位及矢状位 PET/CT 图像。

1.3 图像处理 于 MATLAB R18a(Mathworks)平台采用 SPM12(Wellcome 认知神经研究所)Normalize 模块处理图像。将 PET 图像标准化至¹¹C-CFT PET 模板后, 以半高宽 8 mm×8 mm×8 mm 对图像进行平滑处理, 之后软件自动于双侧尾状核、壳核前部、壳核后部及黑质勾画 ROI(图 1), 获得各 ROI 内平均放射性计数。

1.4 观察指标

计算运动症状改善值：
 运动症状改善值 = STN-DBS 前 UPDRS-III 评分 - STN-DBS 后 UPDRS-III 评分。以小脑为参考，计算双侧尾状核、壳核前部、壳核后部及黑质 DAT 摄取及 DAT 摄取改善率；DAT 摄取值 = (各部位平均放射性计数 / 小脑放射性计数) - 1；DAT 摄取改善率 = (STN-DBS 后平均放射性计数 - STN-DBS 前平均放射性计数) / STN-DBS 前平均放射性计数 × 100%。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 27.0 统计分析软件。以 $\bar{x} \pm s$ 表示符合正态分布的计量资料，行配对 *t* 检验。选择 STN-DBS 后 7 个月 DAT 摄取显著高于治疗前脑区，采用 Spearman 相关分析观察运动症状改善值与 STN-DBS 前 DAT 摄取及 STN-DBS 后 DAT 摄取改善率的相关性： $|r| \geq 0.8$ 为高度相关， $0.5 \leq |r| < 0.8$ 为中度相关， $0.3 \leq |r| < 0.5$ 为低度相关， $0 < |r| < 0.3$ 为弱相关。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

STN-DBS 前与后 7 个月，PD 患者 UPDRS-III 评分及 H-Y 分级差异均有统计学意义 (P 均 < 0.05)，见表 1。

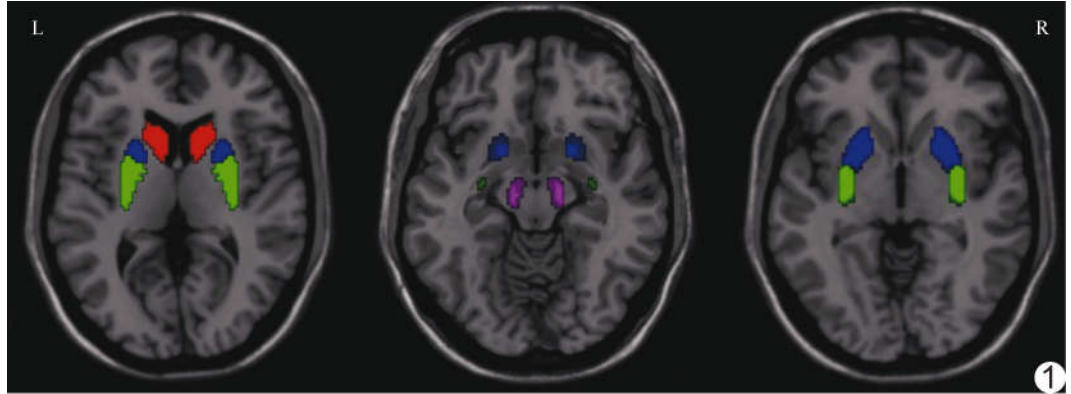


图 1 SPM12 软件自动勾画各脑区 ROI 示意图 (红色区域为尾状核、蓝色区域为壳核前部、绿色区域为壳核后部、粉色区域为黑质)

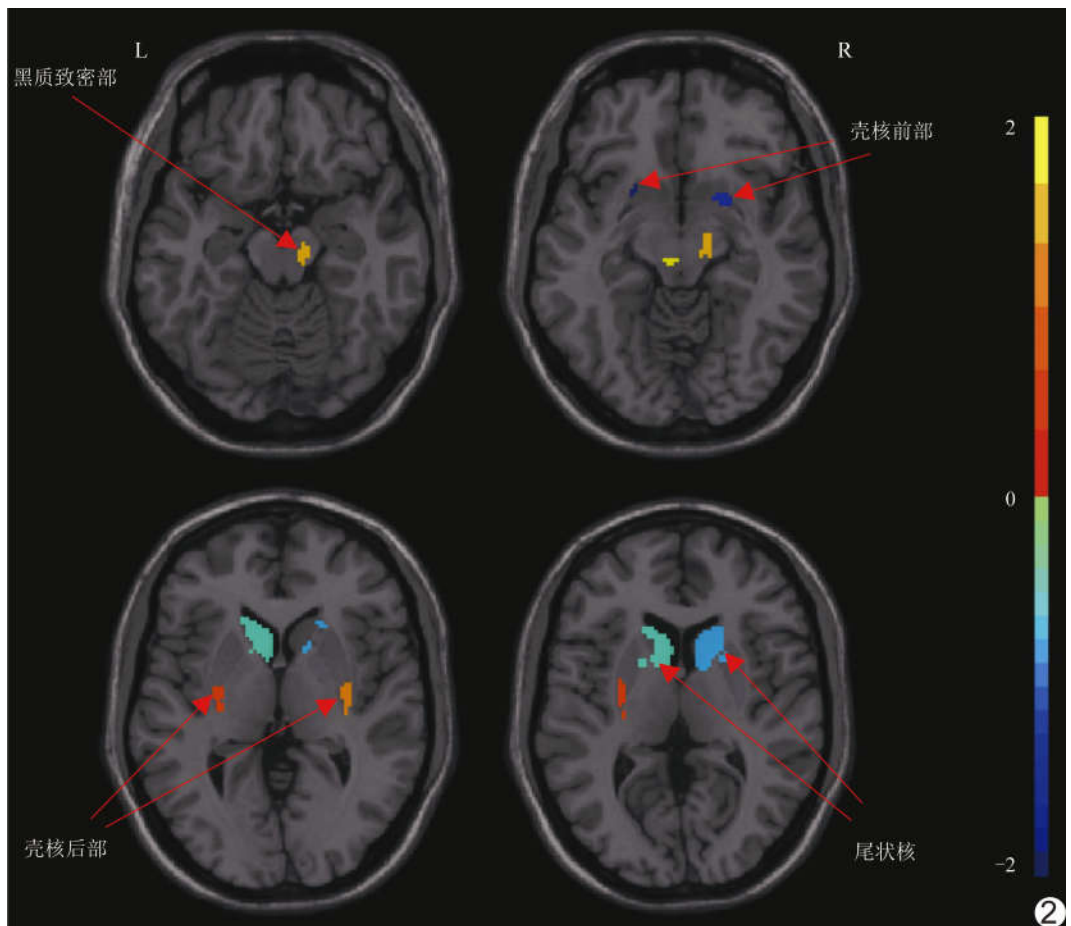


图 2 STN-DBS 前与后 7 个月 DAT 摄取存在显著差异脑区 (色带代表 *t* 值；黄色及红色代表 DAT 摄取增加，蓝色代表 DAT 摄取降低)

表 1 6 例 PD 患者接受 STN-DBS 前、后 UPDRS-III 评分及 H-Y 分级比较

时间点	UPDRS-III 评分	H-Y 分级
治疗前 ($n=6$)	49.0 ± 6.4	4.0 ± 0.6
STN-DBS 后 7 个月 ($n=6$)	23.5 ± 7.9	2.3 ± 0.5
<i>t</i> 值	-13.86	-7.91
<i>P</i> 值	<0.001	<0.001

表 2 6 例 PD 患者接受 STN-DBS 前、后黑质纹状体不同亚区 DAT 平均摄取计数

组别	尾状核		壳核前部		壳核后部		黑质	
	起病侧	起病对侧	起病侧	起病对侧	起病侧	起病对侧	起病侧	起病对侧
治疗前 (n=6)	1.49±0.14	1.28±0.20	1.56±0.32	1.52±0.37	0.99±0.11	0.93±0.13	0.22±0.05	0.50±0.13
STN-DBS 后 7 个月 (n=6)	1.19±0.16	1.00±0.17	1.34±0.23	1.32±0.25	0.92±0.15	0.86±0.14	0.27±0.09	0.46±0.10

STN-DBS 后 7 个月, 双侧壳核后部部分区域及起病侧黑质致密部 DAT 摄取高于、而双侧尾状核及壳核前部部分区域 DAT 摄取低于治疗前 (P 均 < 0.01), 见表 2 及图 2。

PD 患者 STN-DBS 前起病对侧黑质致密部 DAT 摄取与治疗后运动症状改善值呈高度负相关 ($r = -1.0, P < 0.05$), 见图 3; 双侧壳核后部及起病侧黑质致密部 DAT 摄取、双侧壳核后部及双侧黑质致密部 DAT 摄取改善率与运动症状改善值均无明显相关 (P 均 > 0.05)。

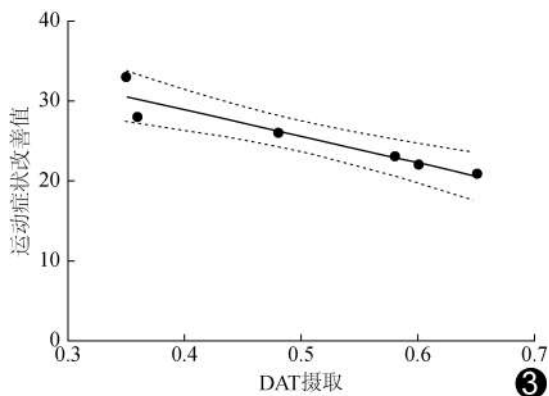


图 3 STN-DBS 前起病对侧黑质致密部 DAT 摄取与运动症状改善值的相关性

3 讨论

脑基底节由纹状体 (壳核与尾状核)、苍白球、STN 及黑质等构成。黑质多巴胺能神经元经黑质-纹状体通路将多巴胺输送至纹状体而参与运动调节^[10]。PD 患者黑质-纹状体多巴胺能神经元退化, 临床可出现肌肉强直、静止性震颤及步态不稳等运动症状, 且随疾病进展逐渐加重、药物治疗效果逐渐减退^[11]。DBS 具有微创、安全及可调控等优势, 为目前改善 PD 运动症状的主要方法。既往研究^[12]结果表明, STN-DBS 后 PD 患者壳核、苍白球、尾状核、丘脑、小脑、脑桥及嗅觉区摄取 ¹⁸F-FDG 均增加。本研究针对黑质纹状体不同亚区进行观察, 结果显示, 尽管 PD 患者 STN-DBS 后双侧壳核后部 DAT 平均摄取降低, 但部分区域摄取显著增加, 原因可能在于刺激 STN 使部分区域多巴胺释放明显增加、信号传递改善、促进纹

状体功能恢复, 进而改善运动症状。

STN 与多巴胺系统具有重要联系, 是兴奋性谷氨酸传递至黑质多巴胺能神经元的主要来源核团^[10]。动物研究^[13]结果显示, 高频刺激 STN 可提高黑质致密部神经元放电活动、诱导纹状体外释放多巴胺。本研究发现 PD 患者经 STN-DBS 干预后, 壳核后部部分区域及起病侧黑质致密部 DAT 摄取显著高于 STN-DBS 前, 提示 STN-黑质通路可直接和/或间接与黑质致密部多巴胺神经元相互作用, DBS 激活纹状体及丘脑-黑质系统中的多巴胺神经元经使其增加释放、促进黑质功能恢复, 在一定程度上改善运动症状^[13]。本研究并发现 STN-DBS 前起病对侧黑质致密部 DAT 摄取与运动改善呈明显负相关 ($r = -1.0, P < 0.05$), 或可为 STN-DBS 前预估疗效提供帮助。

LOKKEGAARD 等^[14]报道, STN-DBS 后 PD 患者存在黑质-纹状体神经元丢失现象, 使 N-氟丙基-2b-甲酯基-3b-(4-¹²³I-碘苯基) 降托烷 [N-vfluoropropyl-2b-carbomethoxy-3b-(4-¹²³I-iodophenyl) nortropane, ¹²³I-FP-CIT] 与纹状体的特异性结合率降低 10.3%。本组 PD 患者 STN-DBS 后双侧尾状核 DAT 摄取显著低于治疗前, 考虑与 PD 进展导致尾状核摄取进行性降低或 DBS 引发尾状核抑制有关^[15]。

综上所述, STN-DBS 后 PD 患者双侧壳核后部部分区域及起病侧黑质致密部 DAT 摄取增高, 且治疗前起病对侧黑质致密部 DAT 摄取与 STN-DBS 后运动症状改善值呈高度负相关。但本研究样本量过小、随访时间短, 仅为初步观察, 有待扩大样本量、持续随访后进一步分析。

[参考文献]

[1] 宋天彬, 卢洁. 多模态影像学研究帕金森病伴左旋多巴诱导异动症进展[J]. 中国医学影像技术, 2022, 38(10):1567-1570.
 [2] ARMSTRONG M J, OKUN M S. Diagnosis and treatment of Parkinson disease: A review[J]. JAMA, 2020, 323(6):548-560.
 [3] HESSE S, STRECKER K, WINKLER D, et al. Effects of subthalamic nucleus stimulation on striatal dopaminergic transmission in patients with Parkinson's disease within one-year follow-up[J]. J Neurol, 2008, 255(7):1059-1066.

- [4] NOZAKI T, SUGIYAMA K, ASAKAWA T, et al. Increased anteroventral striatal dopamine transporter and motor recovery after subthalamic deep brain stimulation in Parkinson's disease [J]. *J Neurosurg*, 2021, 31: 1-11.
- [5] LO BUONO V, LUCÀ TROMBETTA M, PALMERI R, et al. Subthalamic nucleus deep brain stimulation and impulsivity in Parkinson's disease: A descriptive review [J]. *Acta Neurol Belg*, 2021, 121(4): 837-847.
- [6] GUO C, ASHRAFIAN H, GHAFUR S, et al. Challenges for the evaluation of digital health solutions—a call for innovative evidence generation approaches [J]. *NPJ Digit Med*, 2020, 3: 110.
- [7] 吴平, 邬剑军, 孙逊, 等. 突触前多巴胺能 PET 显像结果判读要素 [J]. *中华核医学与分子影像杂志*, 2023, 43(4): 236-241.
- [8] PERALTA C, STRAFELLA A P, VAN EIMEREN T, et al. Pragmatic approach on neuroimaging techniques for the differential diagnosis of Parkinsonisms [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2022, 9(1): 6-19.
- [9] 李玲, 吴平, 邬剑军, 等. 多巴胺转运体 PET 显像对帕金森病和进行性核上性麻痹的鉴别诊断价值研究 [J]. *中国临床神经科学*, 2018, 26(3): 262-268.
- [10] MCGREGOR M M, NELSON A B. Circuit mechanisms of Parkinson's disease [J]. *Neuron*, 2019, 101(6): 1042-1056.
- [11] 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组, 中国医师协会神经内科医师分会帕金森病及运动障碍学组. 中国帕金森病治疗指南 (第四版) [J]. *中华神经科杂志*, 2020, 53(12): 973-986.
- [12] GE J, WANG M, LIN W, et al. Metabolic network as an objective biomarker in monitoring deep brain stimulation for Parkinson's disease: A longitudinal study [J]. *EJNMMI Res*, 2020, 10(1): 131.
- [12] KARIMI M, GOLCHIN N, TABBAL S D, et al. Subthalamic nucleus stimulation-induced regional blood flow responses correlate with improvement of motor signs in Parkinson disease [J]. *Brain*, 2008, 131(Pt 10): 2710-2719.
- [13] BENAZZOUZ A, GAO D, NI Z, et al. High frequency stimulation of the STN influences the activity of dopamine neurons in the rat [J]. *Neuroreport*, 2000, 11(7): 1593-1596.
- [14] LOKKEGAARD A, WERDELIN L M, REGEUR L, et al. Dopamine transporter imaging and the effects of deep brain stimulation in patients with Parkinson's disease [J]. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2007, 34(4): 508-516.
- [15] MITCHELL T, LEHÉRICY S, CHIU S Y, et al. Emerging neuroimaging biomarkers across disease stage in Parkinson disease: A review [J]. *JAMA Neurol*, 2021, 78(10): 1262-1272.