

经颅超声诊断帕金森病的应用研究进展

姜 岚 张 勇

摘 要 帕金森病是临床常见的神经变性病,经颅超声发现黑质异常高回声是诊断帕金森病的重要征象,但黑质异常高回声出现的原因尚不清楚,其与症状严重程度的相关性以及与临床分型、分期的关系尚未明确。经颅超声可通过扫描中脑中缝和基底节区为运动及情感障碍的诊断提供依据。本文就经颅超声在帕金森病诊断中的应用研究进展进行综述。

关键词 超声检查,经颅;帕金森病;黑质

[中图法分类号]R445.1

[文献标识码]A

Application progress of transcranial ultrasound in the diagnosis of Parkinson's disease

JIANG Lan, ZHANG Yong

Department of Ultrasound, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

ABSTRACT Parkinson's disease (PD) is a common clinical neurodegenerative disease. Substantia nigra hyperechogenicity (SN+) found by transcranial ultrasound is an important sign for the diagnosis of PD. However, the cause of SN+ is not clear, and its correlation with the severity of symptoms and the relationship with clinical classification and staging is still unclear. Transcranial ultrasound can also identify several motor and affective disorders through the exploration of midbrain raphe and basal ganglia. This article reviews the application progress of transcranial ultrasound in the diagnosis of PD.

KEY WORDS Ultrasonography, transcranial; Parkinson's disease; Substantia nigra

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是临床常见的神经变性病,目前我国的患病率和发病率均逐年升高。1995年Becker等^[1]首次描述了经颅超声检查黑质异常高回声(substantia nigra, SN+)与PD之间的联系,开启了评估SN+在PD患者和健康人中临床意义的研究,之后研究^[2]证实SN+是PD最重要的危险因素之一。欧洲神经病学学会联合会认可将经颅超声作为PD诊断及其与帕金森叠加综合征和继发性帕金森综合征鉴别诊断的A级建议^[3]。国内诊断标准也将“经颅超声显示SN+”作为我国PD诊断支持标准中的辅助检查指标^[4]。本文就经颅超声在PD诊断中的应用研究进展进行综述。

一、经颅超声发现PD患者SN+的原理及机制

SN+提示黑质纹状体系统神经元变性,动物模型和病理学研究表明PD中SN+可能与铁沉积相关。Zhu等^[5]通过注射6-羟基多巴胺建立PD大鼠模型,经颅超声可观察到大面积SN+,组织病理学检查可见异常回声区铁离子聚集和小胶质细胞增

生,铁螯合剂去铁酮灌胃给药后SN+面积缩小,多巴胺能神经元坏死、铁离子蓄积和小胶质细胞增殖均受抑制,认为PD病程中铁聚集和胶质增生均参与SN+的形成。Yu等^[6]通过检测血清和脑脊液中铁及相关蛋白水平,发现SN+组PD患者的血清转铁蛋白、光铁蛋白水平及脑脊液铁水平均较对照组升高,而脑脊液铁蛋白水平降低,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),认为SN+与外周系统向中枢神经系统铁转运增加、细胞内铁释放减少,以及脑内铁沉积过多有关。一项使用经颅超声和MRI的多模态成像研究^[7]使用定量磁化率图在活体内检测出SN+区域脑组织中铁含量增加,大脑中过多的铁沉积可能导致氧化应激和神经炎症,以致神经元退化和死亡。但并非所有形式的铁含量增加均会导致超声波反射增加,向大鼠黑质内注射载铁蛋白不会导致该区域的高回声,但向大鼠黑质内注射游离铁则会出现高回声改变。此外,苍白球较黑质含有更多的铁,理论上经颅超声应表现为高回声区,但实际多呈低回声^[8]。因此,与特定

基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM003)

作者单位:400016 重庆市,重庆医科大学附属第一医院超声科

通讯作者:张勇, Email: 36992529@qq.com

结构结合的铁可能是导致回声异常的原因之一, SN+的潜在病理生理学及遗传、环境因素的作用还需今后进一步研究。

二、SN+与PD症状严重程度及临床分型、分期的关系

研究^[9]报道约70%~98%的PD患者SN+改变明显, 经颅超声鉴别诊断PD的敏感性和特异性分别为84%和85%。目前, SN+与症状严重程度的相关性仍有争议, 有学者^[10]分析了32例PD患者的检查资料, 发现临床症状及体征与对侧SN+面积无明显相关, 认为SN+是PD的特征标志, 但并非是疾病分期和病情严重程度进展的标志。另有研究^[11]发现PD患者首发运动症状对侧SN+面积较大, 认为SN+面积是病情严重程度的一项重要评估指标。研究^[12]发现黑质回声正常的疑似PD患者对多巴胺治疗大多缺乏反应, 且最终多确诊为非PD, 认为黑质回声正常可提示临床医师在随访中进行帕金森叠加综合征的筛查。Sheng等^[13]将PD分为震颤型(TD)、姿势步态异常型(PIGD)和不确定型3种, 发现PIGD组SN+面积较TD组和不确定型组更大(均 $P<0.05$), 但与病程及病情严重程度均无关。一项5年随访研究^[14]发现SN+超声图像并未随时间推移出现变化。目前SN+与PD病情严重程度、临床分型及分期的关系尚未明确, 但更高的超声仪器分辨率、更大样本量、更细致的临床分型和更长的随访时间均可能有助于进一步研究。

三、经颅超声在PD鉴别诊断中的应用

1. 特发性震颤(essential tremor, ET)、抑郁: ET和PD的临床表现时有重叠, 容易误诊。黑质回声在ET患者中多表现正常, 可以此鉴别诊断PD与ET。Richter等^[15]认为行黑质冠状面检查可提高两者的鉴别诊断能力, 与震颤频率测定相结合, 鉴别诊断的敏感性和特异性分别达90.3%和96.9%。Sprenger等^[16]对ET患者行经颅超声检查, 发现与黑质回声正常者相比, SN+者新发PD的相对风险为7.00, 认为ET患者SN+与PD风险增加有关, 进一步证实了SN+作为PD风险标志物的作用。抑郁是PD常见的非运动症状, PD伴抑郁患者和单纯抑郁患者的中缝核回声均减低, 且异常比例均高于正常对照组, 差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。中缝核回声改变可能与其结构损伤程度有关^[17], 与抑郁严重程度相关。但有学者^[18]认为中缝核低回声与抑郁症严重程度无相关性, 今后需行更大样本量的研究进一步分析。

2. 帕金森叠加综合征: 该病临床表现与PD类似, 但又有其他神经系统变性, 包括进行性核上性麻痹(PSP)、多系统萎缩(MSA)、路易体痴呆及皮质基底节变性等, 其早期诊断具有一定困难。MRI作为结构成像技术仅能在晚期神经变性和萎缩时才能检出病变, FDG-PET检查作为功能成像, 其对多巴胺能系统的突触前和突触后成像及脑代谢谱非常敏感, 但价格较高且有具有放射性, 临床应用有一定局限, 而经颅超声检查有助于诊断帕金森叠加综合征。研究^[19]显示约1/3的PSP患者经颅超声检查可见SN+, 而MSA患者则较少见; 豆状核回声增强在MSA和PSP中多见, 而在PD中较少见。当单独应用SN+不足以区分PD和帕金森叠加综合征时, 组合指标可提高诊断准确率, 如SN+与基底节区的正常回声相结合, 对特发性PD的阳性预

测值为0.91, 而黑质回声正常与豆状核回声增强相结合提示MSA或PSP的预测价值为0.96。此外, 经颅超声测量第三脑室宽度和中脑脑干面积也可证实PSP后期萎缩改变^[20]。

3. 继发性帕金森综合征: 多见于脑血管病、缺血缺氧性脑病、脑萎缩、脑炎、脑外伤等原发疾病继发帕金森症状, 经颅超声与MRI在检测继发性帕金森综合征结构改变方面的敏感性相当, CDFI可提示脑血管病变, 有助于血管性PD的诊断。经颅超声可评估脑萎缩情况, Dong等^[21]认为第三脑室宽度截断值为6.8 mm时, 预测痴呆的敏感性和特异性分别为69.6%、67.5%。此外, 部分继发性帕金森综合征患者经颅超声表现为额外结构的高回声, 包括丘脑、中脑腹侧被盖区及导水管周围灰质, 原因尚不清楚, 有待今后进一步研究。

4. 遗传性帕金森综合征: 应用经颅超声扫查肝豆状核变性患者(WD)可见豆状核高回声, 其与临床严重程度显著相关($r=0.77, P=0.04$), 可能反映了铜积聚程度^[22]。一项鉴别诊断WD和PD患者的研究^[23]发现, SN+诊断PD的敏感性为93.8%, 特异性为90.9%, 豆状核高回声诊断WD的敏感性为95.5%, 特异性为93.8%。豆状核高回声在壳核MRI T2高信号的WD患者中更为明显, 但其在MRI正常的WD患者中也可能存在^[23]。经颅超声与MRI均可作为诊断WD的有效方法。另外, 特发性基底节钙化经颅超声表现为基底节区对称的高回声信号, 与CT检测到的钙化相对应^[24]。

四、经颅超声诊断PD的局限性

经颅超声的主要局限在于有10%~20%的PD患者颞骨声窗质量不佳, 尤以老年女性和亚洲人群为著。经颅超声检查探头频率多为1.5~3.5 MHz, 颞骨声窗不佳时可将频率降低至1.7~2.0 MHz, 以改善穿透性, 但频率过低会限制分辨率, 特别是对脑深部小结构的分辨率, 导致图像质量差无法做出准确诊断。随着图像融合技术的发展, 经颅超声可与MRI或PET图像融合, 提高其对脑深部小结构的定位, 实现实时导航定位, 但该方法较为繁杂, 费用高, 不适合临床推广应用。另外, 经颅超声具有操作者依赖性, 经验丰富的临床医师检测黑质回声的差异较小, 依托人工智能的崛起, 已有研究^[25]引入自动描绘和计算技术作为黑质回声参数测量的辅助工具, 以降低检查者误差。

五、小结

综上所述, SN+是PD最重要的危险因素, 但其出现的原因尚不明确, 其与PD病程和病情严重程度的相关性仍未有定论, 能否为PD临床分型及个体化治疗提供依据尚不明确。经颅超声可对中脑中缝和基底节区进行探查, 为临床提供参考信息, 但部分颞骨声窗质量不佳患者脑深部小结构的分辨率不高, 中脑和基底节区结构显示不清晰; 且目前缺乏经颅超声对基底节区的系统研究, 出现超声图像异常的原因及其代表的临床意义尚不明确, 今后需行大样本规范研究进一步分析。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Pilotto A, Yilmaz R, Berg D. Developments in the role of transcranial sonography for the differential diagnosis of parkinsonism [J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2015, 15(7):43.
- [3] Berardelli A, Wenning GK, Antonini A, et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease [J]. *Eur J Neurol*, 2013, 20(1): 16-34.
- [4] 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专业委员会. 中国帕金森病的诊断标准(2016版) [J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(4): 268-271.
- [5] Zhu YQ, Wang B, Tao K, et al. Iron accumulation and microglia activation contribute to substantia nigra, hyperechogenicity in the 6-OHDA-induced rat model of Parkinson's disease [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2017, 36(3): 76-82.
- [6] Yu SY, Cao CJ, Zuo LJ, et al. Clinical features and dysfunctions of iron metabolism in Parkinson's disease patients with hyper echogenicity in substantia nigra: a cross-sectional study [J]. *BMC Neurol*, 2018, 18(1):9.
- [7] Ahmadi SA, Bötzel K, Levin J, et al. Analyzing the co-localization of substantia nigra hyper-echogenicities and iron accumulation in Parkinson's disease: a multi-modal atlas study with transcranial ultrasound and MRI [J]. *Neuroimage Clin*, 2020, 26(3): 102185.
- [8] Berg D, Grote C, Rausch WD, et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound [J]. *Ultrasound Med Biol*, 1999, 25(6):901-904.
- [9] Tao A, Chen G, Deng Y, et al. Accuracy of transcranial sonography of the substantia nigra for detection of Parkinson's disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(3): 628-641.
- [10] Jesus-Ribeiro J, Sargento-Freitas J, Sousa M, et al. Substantia nigra hyperechogenicity does not correlate with motor features in Parkinson's disease [J]. *J Neurol Sci*, 2016, 364(1): 9-11.
- [11] Toomsoo T, Liepelt-Scarfone I, Berg D, et al. Effect of age on substantia nigra hyper-echogenicity in Parkinson's disease patients and healthy controls [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(1): 122-128.
- [12] Alonso-Canovas A, Moreno LS, Buisan J, et al. Does normal substantia nigra echogenicity make a difference in Parkinson's disease diagnosis? A real clinical practice follow-up study [J]. *J Neurol*, 2018, 265(10): 2363-2369.
- [13] Sheng AY, Zhang YC, Sheng YJ, et al. Transcranial sonography image characteristics in different Parkinson's disease subtypes [J]. *Neurol Sci*, 2017, 38(10): 1805-1810.
- [14] Berg D, Merz B, Reiners K, et al. Five-year follow-up study of hyperechogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2005, 20(3): 383-385.
- [15] Richter D, Woitalla D, Muhlack S, et al. Coronal transcranial sonography and M-mode tremor frequency determination in Parkinson's disease and essential tremor [J]. *J Neuroimaging*, 2017, 27(5): 524-530.
- [16] Sprenger FS, Wurster I, Seppi K, et al. Substantia nigra hyperechogenicity and Parkinson's disease risk in patients with essential tremor [J]. *Mov Disord*, 2016, 31(4): 579-583.
- [17] Toomsoo T, Randver R, Liepelt-Scarfone I, et al. Prevalence of depressive symptoms and their association with brainstem raphe echogenicity in patients with Parkinson's disease and non-PD controls [J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2017, 268(1): 45-49.
- [18] Liu XJ, Zhang L, Zhang YF, et al. Echogenic alteration in the raphe nuclei measured by transcranial sonography in patients with Parkinson disease and depression [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(50): e13524.
- [19] Walter U, Dressler D, Probst T, et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson's disease [J]. *Arch Neurol*, 2007, 64(11): 1635-1640.
- [20] Alonso-Canovas A, Tembl Ferrairó JJ, Martínez-Torres I, et al. Transcranial sonography in atypical parkinsonism: how reliable is it in real clinical practice? A multicentre comprehensive study [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2019, 68(1): 40-45.
- [21] Dong ZF, Wang CS, Zhang YC, et al. Transcranial sonographic alterations of substantia nigra and third ventricle in Parkinson's disease with or without dementia [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(19): 2291-2295.
- [22] Walter U, Skowrońska M, Litwin T, et al. Lenticular nucleus hyperechogenicity in Wilson's disease reflects local copper, but not iron accumulation [J]. *J Neural Transm*, 2014, 121(4): 1273-1279.
- [23] Mašková J, Školoudík D, Burgetová A, et al. Comparison of transcranial sonography-magnetic resonance fusion imaging in Wilson's and early-onset Parkinson's diseases [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2016, 28(1): 87-93.
- [24] Krogias C, Meves S, Schoellhammer M, et al. Sonographic detection of bilateral striopallidodentate calcinosis [J]. *J Neurol*, 2009, 256(2): 266-267.
- [25] Fei XY, Dong Y, An H, et al. Impact of region of interest size on transcranial sonography based computer-aided diagnosis for Parkinson's disease [J]. *Math Biosci Eng*, 2019, 16(5): 5640-5651.

(收稿日期: 2020-06-21)