

# 经颅超声诊断帕金森病的研究进展

何思敏, 张群霞\*

重庆医科大学附属第二医院超声科超声分子影像重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2023年4月11日; 录用日期: 2023年5月6日; 发布日期: 2023年5月15日

## 摘要

帕金森病是临床常见的慢性神经退行性病, 早期疾病症状不典型, 临床体征和症状易与其他神经退行性病等有重叠。经颅超声主要观察中脑中缝和基底节为帕金森临床诊断提供参考信息。并且黑质异常高回声是经颅超声诊断帕金森病的重要征象, 但黑质高回声发生机制尚不清楚, 其具体诊断标准与在临床鉴别诊断中的作用仍需更多研究明确。本文就经颅超声在帕金森病诊断中的研究进展进行综述。

## 关键词

帕金森病, 超声检查, 经颅

# Advances in the Diagnosis of Parkinson's Disease by Transcranial Ultrasound

Simin He, Qunxia Zhang\*

Chongqing Key Laboratory of Ultrasound Molecular Imaging, Department of Ultrasound, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: May 6<sup>th</sup>, 2023; published: May 15<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

Parkinson's disease is a common chronic neurodegenerative disease. Its early symptoms are atypical, and its clinical signs and symptoms are prone to overlap with other neurodegenerative diseases. Transcranial ultrasound mainly scans the midbrain raphe and basal ganglia to provide reference information for the clinical diagnosis of Parkinson's. Moreover, abnormal hyper echogenicity in the substantia nigra is an important sign of transcranial ultrasound in the diagnosis of Parkinson's disease. However, the mechanism of hyper echogenicity in the substantia nigra is still unclear, and its specific diagnostic criteria and role in clinical differential diagnosis still need

\*通讯作者。

more research. This article reviews the research progress of transcranial ultrasound in the diagnosis of Parkinson's disease.

## Keywords

Parkinson's Disease, Ultrasonography, Transcranial

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是常见的临床神经退行性疾病,其发病率逐年攀升。PD诊断的金标准是脑组织病理检查,但在实际临床工作中难以实现,并且对日常PD的诊断和治疗没有意义。当期,PD的诊断多数根据病人的临床症状,包括运动症状和非运动症状。运动症状包括姿势平衡障碍、运动迟缓、肌强直、静态震颤等。非运动症状有精神症状、睡眠障碍、焦虑、抑郁等[1]。1995年Becker [2]等人首次报道了PD患者中的黑质异常高回声(substantia nigra, SN+),随后大量研究投入确认经颅超声在PD诊断和鉴别诊断中的意义。欧洲神经病学学会联合会[3] PD诊断指南和中国PD诊断标准(2016) [4]已经认可了经颅超声(transcranial ultrasound, TCS)的辅助诊断价值。本文就经颅超声在帕金森病诊断中的研究进展进行综述。

## 2. PD患者SN+的形成原理及机制

多项研究发现SN+的铁积累与PD的神经退行性变化过程相关。Zhang [5]通过颅内注射6-羟基多巴胺诱导建立PD大鼠模型,并使用经颅超声观察大鼠中脑,发现大面积SN+,病理发现SN+区多巴胺神经元缺失、大量小胶质细胞激活及胞内铁沉积,认为小胶质细胞的激活可能有助于SN+的形成。并且多巴胺神经元受损多发生在PD出现症状之前,提示抑制小胶质细胞的激活是可能预防和治疗帕金森病的方向。Yuan [6]利用靶向表面离子通道激活小胶质细胞自噬,从而改善帕金森病的实验进一步印证了Zhang的猜想。通过Li [7]通过定量分析PD患者血清中铁蛋白水平及高通量DNA测序,发现男性和较高血清铁蛋白水平与SN+相关,变异等位基因rs3737084和rs731821也是首次在中国汉族人群中发现,被认为是SN回声变化与遗传因素相关的证据,但该基因与血清铁蛋白水平的关系尚不清楚,仍需进一步研究。另有[8]将QSM-MRI与经颅超声结合的多模态成像技术经定量磁化率图在活体内证实黑质致密部铁的积累,脑内铁的积累可引起氧化应激升高和脂质过氧化损伤而致多巴胺神经元死亡,但黑质中的多巴胺神经元死亡类型尚未确定。由体内铁参与的程序性细胞死亡是一种新发现的因脂质过氧化物积累和过量铁沉积而引起的机制,与PD的病理生理过程相似,Lin [9]等人已证实可用天然活性药物抑制体内铁死亡来预防多巴胺神经元死亡,是潜在的治疗PD的方式。

## 3. 经颅超声检查方法及SN测量方法

1、**超声检查方法:**超声参数一般设置为:穿透深度14~15 cm,动态范围40~60 dB,频率2.0~4.0 MHz,根据图像需求调整亮度和时间增益补偿。可在距离探头约5~9厘米的距离内获得最佳分辨率。检查时[10],患者取仰卧位,探头置于耳前颞骨窗轴位即耳廓外侧的眶线平行眼的眼角和外耳道的中心,从而观察脑实质。探头缓慢向上移动10°~20°可探及第三脑室及周围结构。用相同方法对患者另一侧颞骨窗部位进行

扫查。

2、**超声表现**: 在中脑轴向平面, 可见中间形似蝴蝶的低回声脑间质, 周围是高回声的基底池。而中脑中缝则是中脑中间的平行线样结构。第三脑室的边界在松果体前面可以看到两条白色平行线。第三脑室的宽度可在两平行线之间垂直测量。在换能器的对侧方, 侧脑室的前角可以被观察和测量。紧邻前角的是尾状核。豆状核具有等回声结构, 位于轻度回声尾状核和低回声丘脑之间。岛叶皮层和侧脑室脉络膜丛钙化通常也可在此平面观察到。

#### 4. TCS 在 PD 鉴别诊断中的应用

1、**抑郁症**: 从 1997 年 Becker [11] 提出脑中缝的形态改变可能与帕金森病抑郁症的发病机制有关后, 对帕金森病患者抑郁症的研究从未停止。有国外学者[12]在进行帕金森病患者尸检病理研究后, 显示帕金森病患者抑郁症与 SN 中严重的神经元损失及胶质增生有关。PD 患者的抑郁会使尸检时 SN 胶质细胞增生的可能性增加三倍, 这给 TCS 观察抑郁症提供了病理上的支持。最近 Bei [13] 及 Liu [14] 等人的发现也证实了帕金森病患者抑郁症脑中缝回声减弱, 进一步验证了此前的猜想, TCS 是可能有助于诊断抑郁症的方法。但中缝回声改变与抑郁症严重程度相关性不具备统计学意义( $P > 0.05$ ), 目前也还不清楚单纯抑郁症与 PD 合并抑郁症的检查差异, 这需要未来扩大样本明确中缝回声改变与抑郁症之间的关系。

2、**特发性震颤(Essential Tremor, ET)**: ET 同样是常见的运动障碍疾病, 早期临床表现与 PD 难以分辨, 能够准确区分 ET 和 PD 至关重要。虽然 ET 的发病机制尚不清楚, 但其 TCS 结果显示 SN 变化不显著, 可以用来鉴别诊断 ET 与 PD。TAO [15] 发现用 TCS 鉴别 PD 和 ET 患者的敏感性和特异性分别为 91.6%、90.8% 和 91.5%、89.6%。WANG [16] 等人在检查 375 名患者后证实 SN+ 对 PD 与 ET 及多系统萎缩 (Multisystem atrophy, MSA)、进行性核上性麻痹 (Progressive supranuclear palsy, PSP) 的单独或综合鉴别具有较好的诊断价值。并且四组患者之间 SN 高回声区发生率差异有统计学意义, 其中 PD 患者的高回声面积明显高于 ET 组和 MSA 组, 但低于 PSP 组。这都证实了 TCS 的 SN+ 可作为 PD 早期诊断的风险标志物的作用。

3、**血管性帕金森综合征**: 此类是继发于脑血管病、缺血缺氧性脑病、脑萎缩、脑炎、脑外伤等疾病的帕金森症状, 经过多年研究, TCS 以及 MRI 在检测血管性帕金森综合征中取得了明显成果, 其中经颅超声的彩色多普勒 (CDFI) 就可直接提示脑血管病变, 有区分原发性 PD 与继发性 PD。在研究 [17] 中显示在有认知能力下降风险的病人中 TCS 可以帮助识别 PD 患者。但与此同时部分血管性帕金森综合征患者会伴有基础脑血管疾病的表现, 例如在经颅超声中发现部分患者出现大脑其他结构的异常高回声, 机制尚不明确, 有待今后进一步研究。

4、**帕金森叠加综合征**: 该病包括 MSA、PSP、路易体痴呆及皮质基底节变性等疾病, 临床表现与 PD 十分类似, 二者之间的早期诊断比较困难。现在有运用 MRI 技术检出病程晚期已发生神经变性时的变化, 也有一些 FDG-PET 相关的功能显现技术为该病的鉴别做出努力, 虽然该技术的脑代谢显像比较敏感, 但其高昂的检查费用及检查时的辐射, 导致该技术迄今用于临床都有限制。然而, TCS 检查有助于诊断帕金森叠加综合征。早在此前的研究 [18] 就显示 PD 患者出现 SN+ 的阳性率更高, 而这种表现在 MSA 和 PSP 并不多见。相反, 豆状核高回声在 MSA 和 PSP 中更多见, 其中第三脑室扩张超过 10 mm 并伴有豆状核高回声更加指向 PSP。而当正常黑质回声和豆状核高回声相结合时, 对 MSA 或 PSP 的预判价值高达 96%。学者 [19] 应用动脉自旋标记灌注加权成像发现 PD 和叠加综合征患者都会出现多个大脑区域低灌注, 而后者表现更为严重和广泛的脑血流损害。两者之间的表现差异是可能发展的鉴别模式, 可作为鉴别诊断的新途径, 这为深入研究提供了新的思路。

5、**遗传性帕金森综合征**: 此前已有死后研究表明肝豆状核变性 (Wilson's disease, WD) 经 TCS 可发现

豆状核(lenticular nucleus, LN)高回声, 并与壳核铜有关, 但仍需要组织病理学分析来验证这种可能性。而在一项研究[20]中学者应用 TCS-MRI 融合成像检测到 WD 患者 LN 和脑岛回声指数高于早期 PD 患者和健康对照组, 相反, 早期 PD 患者的 SN 回声指数(38.01, 8.65)高于 WD 患者(27.38, 5.60;  $P < 0.001$ )和健康对照组。同时在 WD 患者中, LN 与脑岛回声强度之间有很强的正相关。该研究结果表明脑岛回声是一种很有前景的 WD 生物标志物。而 PD 与 WD 患者在该实验 MRI 上的各项检查参数差异并无统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 需要后续更多的定量磁共振成像研究, 例如使用容量分析和对金属沉积物敏感的系列技术, 明确金属铜等积累及脑萎缩对脑岛回声的影响, 进而实现 MRI 对 WD 具体化诊断。Skowronska [21]等人从 WD 疾病的致病基因 ATP7B 出发, 通过长达五年的对杂合子致病基因携带者和健康志愿者的随访检查对比, 发现 ATP7B 杂合子中 SN 和 LN 的高回声更常见, 但该实验没有明确该致病基因与 WD 中神经病变的关系。检查比较复杂, 在日常操作也不具备可操作性。

## 5. 经颅超声在 PD 诊断中的局限性

经颅超声的临床应用主要局限性有一部分受检患者的颞骨窗太小, 导致无法获取清晰的中脑回声而不能做出准确诊断。其中颞骨窗的穿透受年龄、性别和种族的影响。一些研究表明[22], 由于颞骨窗穿透力差, 15%~30%的亚洲人无法发现黑质, 尤其是老年妇女。由于绝经后雌激素分泌减少, 颞骨窗穿透不良比同龄男性患者更常见[23]。其次经颅超声比较依赖检查诊断医师的熟练程度, 也具有较强的主观倾向, 且尚未有统一标准。但也有很多研究[24] [25]提出经颅超声与 MRI、PET 等检查技术相结合, 提高图像分辨率、病灶定位, 但由此产生的高耗时、高费用等问题最终导致此类技术很难在临床开展应用。

## 6. 小结

综上, SN 变化是 PD 在经颅超声检查中的主要的表现, 但目前的研究未明确其发生的具体原因, TCS 通过对中脑中缝和大脑基底节的扫查, 为 PD 的临床诊断提供参考信息, 然而是否能成为鉴别诊断依据尚不清楚。相比其他影像学检查, 经颅超声更加方便、经济, 检查过程无创、快捷, 无检查禁忌症; 但经颅超声也可因受检者个体差异和检查机器分辨率不高导致检查结果不理想, 这时往往需要其他检查手段辅助诊断; 同时关于经颅超声中基底节的研究比较缺乏, 一些超声异常图像产生原因及其可能表的临床意义都不明确, 依然需在未来进行大样本研究后深入讨论。最后, 也希望临床工作者根据更多的临床研究, 制定统一的 TCS 方面的 PD 诊断标准, 更好地应用于 PD 的诊断和治疗。

## 参考文献

- [1] Jokar, M., et al. (2023) Diagnosing Parkinson's Disease by Combining Neuromelanin and Iron Imaging Features Using an Automated Midbrain Template Approach. *NeuroImage*, **266**, Article ID: 119814. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2022.119814>
- [2] Becker, G., Seufert, J., Bogdahn, U., Reichmann, H. and Reiners, K. (1995) Degeneration of Substantia Nigra in Chronic Parkinson's Disease Visualized by Transcranial Color-Coded Real-Time Sonography. *Neurology*, **45**, 182-184. <https://doi.org/10.1212/WNL.45.1.182>
- [3] Berardelli, A., et al. (2013) EFNS/MDS-ES Recommendations for the Diagnosis of Parkinson's Disease. *European Journal of Neurology*, **20**, 16-34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>
- [4] Li, J., Jin, M., Wang, L., Qin, B. and Wang, K. (2017) MDS Clinical Diagnostic Criteria for Parkinson's Disease in China. *Journal of Neurology*, **264**, 476-481. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8370-2>
- [5] Zhang, S., et al. (2020) Substantia Nigra Hyperechogenicity Reflects the Progression of Dopaminergic Neurodegeneration in 6-OHDA Rat Model of Parkinson's Disease. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, **14**, Article 216. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00216>
- [6] Yuan, J., et al. (2022) Controlled Activation of TRPV1 Channels on Microglia to Boost Their Autophagy for Clearance of Alpha-Synuclein and Enhance Therapy of Parkinson's Disease. *Advanced Materials*, **34**, e2108435.

- <https://doi.org/10.1002/adma.202108435>
- [7] Li, K., *et al.* (2020) Substantia Nigra Echogenicity Is Associated with Serum Ferritin, Gender and Iron-Related Genes in Parkinson's Disease. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 8660. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-65537-5>
- [8] Ahmadi, S.-A., *et al.* (2020) 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. *NeuroImage: Clinical*, **26**, Article ID: 102185. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2020.102185>
- [9] Lin, Z.-H., *et al.* (2022) Quercetin Protects against MPP<sup>+</sup>/MPTP-Induced Dopaminergic Neuron Death in Parkinson's Disease by Inhibiting Ferroptosis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, **2022**, Article ID: 7769355. <https://doi.org/10.1155/2022/7769355>
- [10] Yilmaz, R. and Berg, D. (2018) Transcranial B-Mode Sonography in Movement Disorders. *International Review of Neurobiology*, **143**, 179-212. <https://doi.org/10.1016/bs.im.2018.10.008>
- [11] Becker, T., *et al.* (1997) Parkinson's Disease and Depression: Evidence for an Alteration of the Basal Limbic System Detected by Transcranial Sonography. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, **63**, 590-596. <https://doi.org/10.1136/jnnp.63.5.590>
- [12] Fischer, N.M., *et al.* (2021) Brainstem Pathologies Correlate with Depression and Psychosis in Parkinson's Disease. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, **29**, 958-968. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.12.009>
- [13] Bei, H.-Z., *et al.* (2020) Echogenicity Changes in Brainstem Raphe Detected by Transcranial Parenchymal Sonography and Clinical Characteristics in Parkinson's Disease. *Frontiers in Neurology*, **11**, Article 821. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00821>
- [14] Liu, X.J., *et al.* (2018) Echogenic Alteration in the Raphe Nuclei Measured by Transcranial Sonography in Patients with Parkinson Disease and Depression. *Medicine*, **97**, e13524. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013524>
- [15] Tao, A., *et al.* (2020) Essential Tremor vs Idiopathic Parkinson Disease: Utility of Transcranial Sonography. *Medicine*, **99**, e20028. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000020028>
- [16] Wang, L.-S., Yu, T.-F., Chai, B. and He, W. (2021) Transcranial Sonography in Differential Diagnosis of Parkinson Disease and Other Movement Disorders. *Chinese Medical Journal*, **134**, 1726-1731. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001503>
- [17] Behnke, S., *et al.* (2019) Third Ventricular Width Assessed by Transcranial Ultrasound Correlates with Cognitive Performance in Parkinson's Disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, **66**, 68-73. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2019.07.005>
- [18] Walter, U., *et al.* (2007) Transcranial Brain Sonography Findings in Discriminating between Parkinsonism and Idiopathic Parkinson Disease. *Archives of Neurology*, **64**, 1635-1640. <https://doi.org/10.1001/archneur.64.11.1635>
- [19] Cheng, L., *et al.* (2020) Discriminative Pattern of Reduced Cerebral Blood Flow in Parkinson's Disease and Parkinsonism-Plus Syndrome: An ASL-MRI Study. *BMC Medical Imaging*, **20**, Article No. 78. <https://doi.org/10.1186/s12880-020-00479-y>
- [20] Skoloudik, D., *et al.* (2020) Digitized Image Analysis of Insula Echogenicity Detected by TCS-MR Fusion Imaging in Wilson's and Early-Onset Parkinson's Diseases. *Ultrasound in Medicine and Biology*, **46**, 842-848. <https://doi.org/10.1016/j.ultrasmedbio.2019.12.013>
- [21] Skowronska, M., Litwin, T., Kurkowska-Jastrzębska, I. and Członkowska, A. (2020) Transcranial Sonography Changes in Heterozygotic Carriers of the *ATP7B* Gene. *Neurological Sciences*, **41**, 2605-2612. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04378-6>
- [22] Godau, J., *et al.* (2008) Sonographic Abnormalities of Brainstem Structures in Restless Legs Syndrome. *Sleep Medicine*, **9**, 782-789. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.09.001>
- [23] Zareba, M., Furman, W. and Binder, M. (2022) Influence of Age and Cognitive Performance on Resting-State Functional Connectivity of Dopaminergic and Noradrenergic Centers. *Brain Research*, **1796**, Article ID: 148082. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2022.148082>
- [24] Eisenberg, D.P., *et al.* (2022) Comparison of Transcranial Sonography and [<sup>18</sup>F]-Fluorodopa PET Imaging in *GBA1* Mutation Carriers. *Movement Disorders*, **37**, 629-634. <https://doi.org/10.1002/mds.28852>
- [25] Ghanouni, P., *et al.* (2015) Transcranial MRI-Guided Focused Ultrasound: A Review of the Technologic and Neurologic Applications. *American Journal of Roentgenology*, **205**, 150-159. <https://doi.org/10.2214/AJR.14.13632>