

经颅超声在神经系统疾病中的应用

陈鸿旭 王大力 樊文峰 叶宏远 张雅慧 顾平

【关键词】 神经系统疾病； 经颅超声； 神经变性病； 运动障碍疾病； 综述

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.11.015

Application of transcranial sonography in neurological disease CHEN Hong-xu, WANG Da-li, FAN Wen-feng, et al. Department of Neurology, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050031, China

【Key words】 Nervous system diseases; Transcranial sonography; Neurodegenerative diseases; Movement disorders; Review

经颅超声(Transcranial Sonography, TCS)是一项新型、无创性的神经影像技术。德国学者Becker等^[1]于1995年首次发表了关于帕金森病(PD)患者中脑黑质改变的报道,他们通过B型超声描述了PD患者黑质的变化,指出PD患者黑质回声明显增强(Substantia Nigra+, SN+)。这一惊人的发现受到质疑,因为当CT和MRI等神经影像学方法尚不能发现PD脑结构典型的改变时,超声却可以揭示PD脑组织的异常。然而,低成本,操作方法简单,检查时间短,患者在检查中不必完全制动,无不良反应及不适感等优点激起了研究者的兴趣。Becker的研究结论在此后被多个研究者重复,并随着TCS分辨率的提升,TCS被广泛用于神经疾病的研究。本文就TCS在神经系统疾病的应用综述如下。

1 TCS在神经变性疾病中的应用

PD是中老年人常见的神经系统变性疾病,到目前为止,其公认的诊断金标准是尸检的神经病理检查。对于病程较长的患者来说,尽管缺乏一个有效的生物标记物,但通过典型的运动症状和对多巴胺治疗有效对PD的诊断较为可靠。然而,疾病的早期阶段要想从多系统萎缩(MSA)、进行性核上性麻痹(PSP)、皮质基底核变性(CBD)等帕金森叠加综合征中鉴别出PD是非常困难的。另外,PD还需与继发性帕金森综合征鉴别,包括血管或药物引起的帕金森综合征,脑积水,重金属沉积引发的疾病,如肝豆状核变性(HLD),以及亨廷顿病(HD)等其他神经变

性疾病。2013年欧洲指南推荐TCS的适应证包括下列情况:(1)PD与其他不典型或继发性帕金森综合征相鉴别;(2)早期PD的诊断;(3)检测PD高危患者或处于运动前期患者^[2]。因此,TCS在神经变性疾病中的早期诊断及鉴别诊断非常重要。

1.1 PD TCS对PD患者神经影像的改变非常敏感,早期的阳性预测值超过90%^[3]。Berg等^[4]采用直接测量黑质区增强回声面积的方法,认为强回声面积 $>0.2\text{ cm}^2$ 具有诊断意义。目前认为增强的回声是SN中多巴胺能神经元异常铁的沉积所致,提示存在黑质纹状体多巴胺能系统功能的损害。通常情况下,SN+见于双侧SN区,且症状较严重的肢体对侧强回声区域更大,而与PD患者的病程持续时间及严重程度无关,并且在至少5年的随访中是稳定的。震颤、步态障碍、语病、记忆力降低与黑质回声强度及面积大小比较差异无统计学意义,但双侧肌强直或运动迟缓者与黑质高回声及面积增大的相关性较单侧出现症状者更明显^[5]。SN+也可见于8%~15%的健康人,其发展成为PD的风险比黑质回声正常者多20倍^[6],这可能提示SN+的健康人黑质多巴胺能通路的功能已经存在损害的风险。此外,老年人群中SN+更为普遍,可能与老年人运动迟缓有关。

Berg^[7]研究发现,SN+但没有运动症状的PD患者比SN-的健康人可能有更多如嗅觉减退、便秘、REM期睡眠行为障碍(RBD)、抑郁、轻度认知功能障碍等运动前期的非运动症状。这些非运动症状是神经已经发生退行性变的信号,只是黑质系统的损害还没有达到导致运动症状的程度。RBD为突触核蛋白病的前驱期症状,李旭东等^[8]对RBD患者的TCS表现研究发现,TCS可表现为SN和基底节高回声,可认为TCS可以检测出脑亚临床改变,评价突触

基金项目:河北省科技计划项目(14277738D)

作者单位:050031 河北医科大学第一医院神经内科(陈鸿旭、顾平),超声科(樊文峰);华北理工大学附属医院神经内科(王大力、叶宏远、张雅慧)

通讯作者:顾平 Email: gpwh2000@126.com

共核蛋白病风险。所以将这些因素联合检测对 PD 的早期诊断和鉴别诊断可能更有意义。曹辰杰等^[9]也对 PD 患者黑质回声变化与临床症状的关系进行了研究,发现男性、年龄及发病年龄大的 PD 患者 SN+ 的发生率更高; PD 伴 SN+ 的患者起病多在高回声对侧, Hoehn-Yahr 分期更高, 震颤更严重, 轻度认知功能障碍及自主神经症状更明显。2015 年国际运动障碍协会制定了 PD 前驱期的诊断标准^[10], 并计算出了标志物相应的似然比, 以评估患者是否有 80% 的可能处于 PD 前驱期。其中 SN+ 为危险因素, 其阳性似然比为 4.7。

1.2 帕金森叠加综合征及继发性帕金森综合征 Vlaar 等^[11]研究发现 79% 的非典型帕金森综合征患者的豆状核回声增强, 而只有 23% 的 PD 患者和 6% 的健康人群豆状核回声增强, SN+ 在 MSA 和 PSP 很少见, 仅为 30% 和 17%, 因此可得出结论: 豆状核超声正常而 SN+ 强烈提示 PD, 相反, 豆状核回声增强而 SN- 提示 MSA 或 PSP 可能性大。相关研究发现 PSP 的第三脑室扩大而 CBD 中没有此发现, 另外, 90% 的 CBD 患者 SN+, 这也是与 PSP 的主要区别^[12]。侧脑室扩大而黑质超声正常提示可能为正常颅压脑积水。

PD 与血管或药物引起的继发性帕金森综合征的鉴别除典型的临床表现及服药史, TCS 也是个很重要的鉴别诊断工具。血管性帕金森综合征在大多数情况下没有 SN+, 相反, 他们通常在血管检查(多普勒或颅内血管超声)中有异常回声信号, 这表明血流速度和血管波动指标增加是颅内血管狭窄的典型标志, 这也揭示了血管性帕金森综合征的病理机制。使用抗精神病药或多巴胺拮抗剂之后表现为帕金森综合征特征的大部分患者不伴 TCS 的异常表现。然而, 有学者提出存在 SN+ 的患者是否也预示着将来会发展为 PD^[6]。

2005 年, Walter 等^[13]调查研究了 21 例 HLD 患者, 其中 20 例患者的豆状核回声增强, 12 例患者的第三脑室和侧脑室扩大, 9 例患者的丘脑回声增强。并且这些 TCS 的改变与疾病的严重程度有关, 与疾病的发病年龄及持续时间无关。2012 年的一项研究评估了 54 例 HLD 患者, 发现与对照组相比, HLD 患者的黑质及豆状核的回声明显要高^[14]。疾病的严重程度与 SN+ 范围和第三脑室的宽度呈正相关。尽管两个研究的内容不全相同, 但均证实了 TCS 检测 HLD 患者(包括神经系统症状出现前行 CT 和 MRI 显示无异常的患者)基底节区铜和其他微量元素沉积的能力。

1.3 HD Postert 等^[15]对 45 例 HD 患者进行研究, 发现, 40% 的患者基底节区回声增强, 而对照组仅 12.8%。27% 的患者 SN+, 且与三核苷酸重复序列(CAG)重复次数呈正相关。13.3% 的患者尾状核

回声明显增强。Krogias 等^[16]研究发现 HD 患者的 SN+(41%) 和尾状核回声增强(20.6%)的比例显著高于对照组(17.5% 和 5%)。HD 患者第三脑室的宽度显著扩大, 这与 CT 的表现一致, 而与认知评分呈负相关, 这可能是由于丘脑萎缩导致的。以上研究均证实 TCS 可以提供关于 HD 脑形态的可靠信息, 甚至在因不自主运动较多而无法行 MRI 检查的患者中也可使用。

2 TCD 在神经变性疾病伴抑郁中的应用

HD 和 PD 等神经变性疾病伴发抑郁的风险较高, Krogias 等^[16]对 39 例 HD 患者进行研究, 53.8% 的患者在评估过程中出现了抑郁症状, 其中 71.4% 的患者中脑中缝(BR)回声明显减少。抑郁也是 PD 最常见的非运动症状, 患病率为 40%~50%^[17]。PD 伴抑郁与 BR 异常之间的联系已经由多个独立的小组证实, 1997 年 Becker 等^[18]首次报道了 BR 低回声可作为 PD 伴抑郁患者 TCS 的一个典型特征。Stanković 等^[19]研究发现 PD 伴抑郁比不伴抑郁有较高的 BR 低回声率(59% 和 33%), 同时他们发现 BR 低回声的患者将来发展为抑郁的风险提高了 3.5 倍。Krogias 等^[21]研究发现, 63% 的 PD 伴抑郁患者 BR 回声减少, 而只有 27% PD 不伴抑郁患者的 BR 回声减少, PD 患者 BR 低回声与被诊断为抑郁的 RR 值为 2.18(95% CI=1.80~2.66)。因此, TCS 提示 BR 低回声可以认为是 HD 和 PD 患者发生抑郁的有效标记物。

3 TCS 在运动障碍疾病中的应用

3.1 肌张力障碍 特发性肌张力障碍、药物引起的肌张力障碍和心理问题引起的肌张力障碍患者的 CT、MRI 表现可能都是正常的, 这对于神经科医师而言在疾病的鉴别诊断上形成了极大挑战。Naumann 等^[22]于 1996 年发现超过 75% 的特发性肌张力障碍患者的豆状核回声增强。尸检研究发现, 局部铜含量的升高可以构成肌张力障碍的病理生理基础^[23]。而且可以通过 TCS 检测出来。2011 年 Hagenah 等^[24]研究发现, 57.5% 的颈部肌张力障碍患者和 50% 的对照组豆状核为高回声。由于其对照组阳性率较高, 所以豆状核高回声可能只是一个非特异性信号。

3.2 特发性震颤(ET) ET 在运动障碍性疾病中较为常见, 仅次于 PD, 由于两者均可有震颤的临床表现, 在疾病早期难以区分, 加之一些患者为 PD-ET 重叠型, 因此诊断较为困难。若根据患者的症状不能明确诊断为 PD 还是 ET 时, SN+ 虽不能除外 ET, 但可以为 PD 的诊断提供依据^[25]。Bor-Seng-Shu 等^[26]研究发现 ET 患者出现 SN+ 的概率比健康人群多 1~3 倍, 并且 ET 患者发展成为 PD 的风险比健康人群多 2 倍, 因此可以推测, SN+ 的 ET 患者可能是将来发展成为 PD 的高风险人群, 需深入研究证明 ET 患者出现 SN+ 与 ET 患者发展为 PD 的相关性。

3.3 不宁腿综合征(RLS) RLS是一种常见的神经系统感觉运动障碍性疾病。近期研究显示,中枢铁缺乏可通过不同途径影响多巴胺代谢进而影响中枢对脊髓的抑制而导致RLS症状的发生^[27]。Godau等^[28]对143例RLS患者及43例健康人进行研究,发现TCS检测RLS患者的基底节、脑室系统及脑叶均无特异性信号,SN回声降低与有RLS家族史的患者有关,其灵敏度为82%,特异度为83%,阳性预测值为94%,考虑此SN低回声可能是由于铁缺乏所致。与对照组相比,红核的高回声和BR低回声在RLS患者中更常见,并且分别与周期性腿动和抑郁症状相关。

4 小结

综上所述,TCS在神经变性疾病及运动障碍疾病的早期诊断及鉴别诊断中具有重要的意义。但它也存在一定的局限性,不仅受仪器的分辨率和颅骨厚度的影响,还依赖于检查者的经验和检查手法。目前研究认为疾病的病程与超声回声的变化无明显关系,因此TCS不能反映疾病的进程,尚需临床评估及联合功能性神经影像学等其他方法来评价。但随着研究的不断深入和操作流程的日益规范,其诊断的敏感度和特异度逐渐提高,故其广泛的临床应用前景值得期待。

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] 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.
- [3] Sadowski K, Serafin-Król M, Szlachta K, et al. Basal ganglia echogenicity in tauopathies[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2015, 122(6): 863-865.
- [4] Berg D, Behnke S, Seppi K, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(2): 216-219.
- [5] 邱会卿, 顾平, 樊文峰. 经颅脑实质超声诊断帕金森病的临床应用[J]. *临床误诊误治*, 2011, 24(10): 92-94.
- [6] Berg D, Behnke S, Seppi K, et al. Enlarged hyperechogenic substantia nigra as a risk marker for Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2013, 28(2): 216-219.
- [7] Berg D. Substantia nigra hyperechogenicity is a risk marker of Parkinson's disease: yes[J]. *J Neural Transm (Vienna)*, 2011, 118(4): 613-619.
- [8] 李旭东, 薛爽, 侯春蕾, 等. 特发性快速眼动睡眠期行为障碍经颅脑实质超声研究[J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16(4): 228-234.
- [9] 曹辰杰, 余舒扬, 左丽君, 等. 经颅超声检测帕金森病患者黑质回声的变化与临床症状关系的研究[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(15): 6 904-6 912.
- [10] Berg D, Postuma RB, Adler CH, et al. MDS research criteria for prodromal Parkinson's disease[J]. *Mov Disord*, 2015, 30(12): 1 600-1 611.
- [11] Vlaar AM, Bouwmans A, Mess WH, et al. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes: a systematic review[J]. *J Neurol*, 2009, 256(4): 530-538.
- [12] Walter U, Behnke S, Eyding J, et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2007, 33(1): 15-25.
- [13] Walter U, Krolikowski K, Tarnacka B, et al. Sonographic detection of basal ganglia lesions in asymptomatic and symptomatic Wilson disease[J]. *Neurology*, 2005, 64(10): 1 726-1 732.
- [14] Svetel M, Mijajlović M, Tomić A, et al. Transcranial sonography in Wilson's disease[J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2012, 18(3): 234-238.
- [15] Postert T, Lack B, Kuhn W, et al. Basal ganglia alterations and brain atrophy in Huntington's disease depicted by transcranial real time sonography[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, 67(4): 457-462.
- [16] Krogias C, Strassburger K, Eyding J, et al. Depression in patients with Huntington disease correlates with alterations of the brain stem raphe depicted by transcranial sonography[J]. *J Psychiatry Neurosci*, 2011, 36(3): 187-194.
- [17] Walter U, Skoloudik D, Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 289(1/2): 123-127.
- [18] Becker T, Becker G, Seufert J, et al. Parkinson's disease and depression: evidence for an alteration of the basal limbic system detected by transcranial sonography[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1997, 63(5): 590-596.
- [19] Stanković I, Stefanova E, Žiropadja L, et al. Transcranial midbrain sonography and depressive symptoms in patients with Parkinson's disease[J]. *J Neurol*, 2015, 262(3): 689-695.
- [20] Vilas D, Iranzo A, Pont-Sunyer C, et al. Brainstem raphe and substantia nigra echogenicity in idiopathic REM sleep behavior disorder with comorbid depression[J]. *J Neurol*, 2015, 262(7): 1 665-1 672.
- [21] Krogias C, Walter U. Transcranial Sonography Findings in Depression in Association With Psychiatric and Neurologic Diseases: A Review[J]. *J Neuroimaging*, 2016, 26(3): 257-263.
- [22] Naumann M, Becker G, Toyka KV, et al. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography[J]. *Neurology*, 1996, 47(5): 1 284-1 290.
- [23] Becker G, Berg D, Francis M, et al. Evidence for disturbances of copper metabolism in dystonia: from the image towards a new concept[J]. *Neurology*, 2001, 57(12): 2 290-2 294.
- [24] Hagenah J, König IR, Kötter C, et al. Basal ganglia hyperechogenicity does not distinguish between patients with primary dystonia and healthy individuals[J]. *J Neurol*, 2011, 258(4): 590-595.
- [25] 马端兰, 李刚, 李振光, 等. 经颅超声在早期帕金森病鉴别诊断中的应用进展[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2016, 10(6): 873-876.
- [26] Bor-Seng-Shu E, Pedrosa JL, Andrade DC, et al. Transcranial sonography in Parkinson's disease[J]. *Einstein*, 2011, 11(1): 49-55.
- [27] Venkateshiah SB, Ioachimescu OC. Restless legs syndrome[J]. *Critical Care Clinics*, 2015, 31(3): 459-472.
- [28] Godau J, Wevers AK, Gaenslen A, et al. Sonographic abnormalities of brainstem structures in restless legs syndrome[J]. *Sleep Med*, 2008, 9(7): 782-789.

(收稿日期: 2017-09-01)