

Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных заболеваний

Е.Ю. Федотова, А.О. Четкин, С.Н. Иллариошкин

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

Ключевые слова: экстрапирамидные заболевания, транскраниальная сонография, гиперэхогенность структур мозга, черная субстанция, лентиккулярное ядро

Блезнь Паркинсона (БП) является вторым по частоте нейродегенеративным заболеванием человека, которое встречается с частотой 150–250 случаев на 100 тыс. населения, или в 2–4% среди лиц старше 65 лет. Согласно данным ВОЗ, общее число больных болезнью Паркинсона в мире составляет около 3,7 млн., ежегодно регистрируется свыше 300 тыс. новых случаев болезни [4, 27, 58]. Предполагается, что в ближайшие 25 лет число людей, страдающих БП, может удвоиться и привести к значительному увеличению экономических затрат национальных систем здравоохранения и семей пациентов. Это ставит БП в разряд не только медицинских, но и социально-экономических проблем [58].

Сложность дифференциальной диагностики БП (особенно в дебюте болезни), а также необходимость диагностики доклинических стадий требуют поиска информативных инструментальных методов исследования. В последние годы в этой связи все больше внимания уделяется ультразвуковому исследованию (УЗ) структур головного мозга — транскраниальной сонографии (ТКС).

В 1995 г. G. Becker et al. было опубликовано первое описание применения ТКС у пациентов с БП [6]. В работе был выявлен характерный для БП феномен — гиперэхогенность черной субстанции (ГЧС). Это сообщение поначалу встретило значительный скептицизм в научном обществе, так как метод считается достаточно субъективным и, кроме того, на тот момент другие нейровизуализационные методы не находили каких-либо применений при БП [2, 5, 12]. Однако практика последнего десятилетия не только показала, что феномен ГЧС является основным, наиболее надежным и воспроизводимым, УЗ-биомаркером БП на всех стадиях заболевания, но и убедительно продемонстрировала расширение сферы диагностического применения ТКС при других экстрапирамидных расстройствах, что помогло раскрыть новые аспекты их патогенеза [5, 10, 12, 50].

Физические принципы ТКС, основанные на отражении УЗ-волн от неоднородных структур, обладающих различным акустическим сопротивлением (В-режим), позволяют выявлять характерные изменения черной субстанции, шва мозга, базальных ганглиев, ядер мозжечка, которые невозможно определить иными нейровизуализационными методами с другими физическими принципами получения изображения [5, 12, 37].

Преимуществами метода ТКС являются неинвазивность, широкая доступность в клинической практике, короткое время и относительно невысокая стоимость исследования, возможность проведения неограниченного количества исследований без риска для здоровья пациента. Кроме того, ТКС не зависит от двигательной активности пациентов, что особенно важно для больных с экстрапирамидными расстройствами и с гиперкинетической активностью [12, 50]. В связи с этим ТКС представляется перспективным инструментальным методом для скрининга и рутинной диагностики заболеваний.

Однако методика имеет определенные ограничения, основным из которых является зависимость от качества височного УЗ-окна: у некоторых обследуемых по причине ограничения проникновения УЗ-лучей через костный барьер получаемые изображения не позволяют с уверенностью оценить структуры головного мозга. Так у 5–10% людей европеоидной расы невозможна оценка структур среднего мозга, а в 10–20% — базальных ганглиев; у людей азиатского происхождения акустическое окно отсутствует в 15–60% случаев [12, 50]. Факторами, ассоциированными с отсутствием височных ультразвуковых окон, являются пожилой возраст и женский пол, что, возможно, связано с процессами гиперостоза и остеопороза, изменяющими акустическую характеристику костей черепа [3].

Качество получаемых изображений также напрямую зависит от класса УЗ-прибора. Для детальной визуализации меньших структур головного мозга необходимы системы последнего поколения (экспертного класса), позволяющие получать серошкальные изображения высокого разрешения. Кроме того, методика проведения ТКС и интерпретация результатов зависят от квалификации специалиста, проводящего исследование [11, 12, 50].

Методика ТКС

Для качественной и количественной оценки структур головного мозга используется В-режим. В некоторых случаях для улучшения контрастности, разрешения изображения и сокращения время поиска исследуемых структур используется режим второй тканевой гармоники (с подавлением основного эхосигнала и усилением амплитуды второго отраженного эхосигнала). Однако идентифицированные структуры оцениваются только в В-режиме [37].

Исследование выполняется через транстемпоральный доступ при расположении датчика в преаурикулярной области. Структуры ствола мозга, базальные ганглии и желудочки визуализируются в трех стандартизированных плоскостях сканирования. Для этих плоскостей разработаны четкие УЗ-ориентир и определены углы наклона датчика (рис. 1–3). Для визуализации структур мозга используется

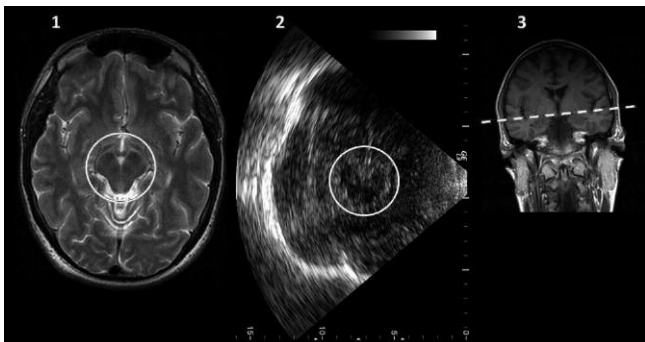


рис. 1: Плоскость сканирования на уровне среднего мозга:

1 – МРТ-снимок (аксиальная проекция); 2 – В-режим при ТКС в аналогичной плоскости и области исследования; 3 – МРТ-снимок (фронтальная проекция). Кругом отмечена область среднего мозга – ножки мозга визуализируются в виде характерной «бабочки». Пунктирной линией показана плоскость УЗ-сканирования

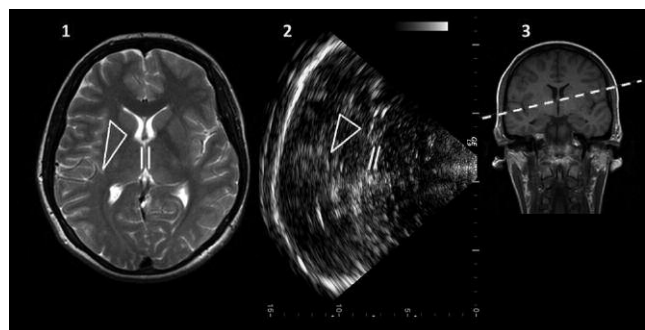


рис. 2: Уровень плоскости сканирования на уровне таламуса:

1 – МРТ-снимок (аксиальная проекция); 2 – В-режим при ТКС в аналогичной плоскости и области исследования; 3 – МРТ-снимок (фронтальная проекция). Треугольником выделена область визуализации лентикулярного ядра, параллельными линиями показан III желудочек. Пунктирной линией показана плоскость УЗ-сканирования

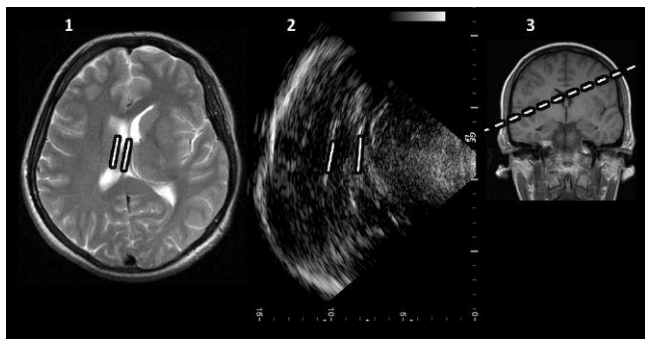


рис. 3: Уровень плоскости сканирования на уровне центральной части бокового желудочка:

1 – МРТ-снимок (аксиальная проекция); 2 – В-режим при ТКС в аналогичной плоскости и области исследования; 3 – МРТ-снимок (фронтальная проекция). Параллельными линиями показана центральная часть контралатерального бокового желудочка. Пунктирной линией показана плоскость УЗ-сканирования

фазируемый датчик с частотой 2,5 МГц. Устанавливается глубина 140–160 мм, динамический диапазон 45–50 dB. Яркость и контрастность выставляются индивидуально для каждого конкретного случая [5, 11, 12, 50].

Обследование обычно начинают с аксиальной плоскости, параллельной орбитомеатальной линии (линия от наружного края глаза до наружного слухового отверстия). В этой плоскости средний мозг визуализируется в виде «бабочки», окруженной эхогенными базальными цистернами. В плоскости сканирования среднего мозга оцениваются ипсилатеральная область черной субстанции, красное ядро и шов мозга (рис. 1). Особенно тщательно должна быть исследована область черной субстанции в проекции ножек среднего мозга на предмет гиперэхогенности, которая может быть представлена в виде пятна или полосы. Черная субстанция обычно имеет низкую эхогенность и не отличается по УЗ-параметрам от окружающего ее вещества мозга. На настоящий момент считается, что количественная оценка площади ГЧС предпочтительней, нежели качественная оценка интенсивности эхосигнала, так как последняя зависит от ряда изменяемых параметров [5, 11, 12, 50]. При выявлении ГЧС эту область обводят курсором вручную, при этом площадь рассчитывается автоматически. Для более точной оценки площади рекомендуется увеличение исходного изображения в два-три раза (рис. 4).

Для единообразия использования терминов в разработанных рекомендациях дано определение понятия *гиперэхогенности*. Структура описывается как гиперэхогенная в случае, если интенсивность УЗ-сигнала превышает таковую от окружающих областей. Термин «гиперэхогенность» применяется также, когда измеренная площадь гиперэхогенной структуры превышает нормальные значения, полученные в популяционных исследованиях [11, 12, 50].

По значению площади черной субстанции в большинстве исследований принято бинарное деление ее гиперэхогенности с пороговым значением 20 мм²: эхогенность черной субстанции считается повышенной, если площадь ее гиперэхогенного сигнала превышает 20 мм² [5, 17, 34, 48]. Иногда выделяют три категории: нормальная гиперэхогенность (при значениях меньше 20 мм²), значительная гиперэхогенность (при значениях равных или превышающих 25 мм²) и средняя гиперэхогенность (при значениях от 20 до 25 мм²) [48, 50, 57].

При сканировании в плоскости среднего мозга необходимо помнить об артефактах, которые не должны быть включены в область измерения. К их числу относят пенетрирующие артерии, имеющие гиперэхогенный сигнал, а также реверберации эха от базальных цистерн, окружающих средний мозг [11, 12, 50].

Красные ядра обычно визуализируются в виде небольших белых округлых структур, расположенных около средней линии среднего мозга, дорзальнее черной субстанции, и сравнимых по эхогенности с базальными цистернами. В редких случаях бывает сложно разграничить черную субстанцию и красные ядра. Полуколичественной оценки эхогенности красных ядер не разработано, и до настоящего времени гипоехогенность красных ядер не рассматривается как явление патологическое.

Эхогенность шва мозга оценивается в сравнении с гиперэхогенными красными ядрами или с базальными цистер-

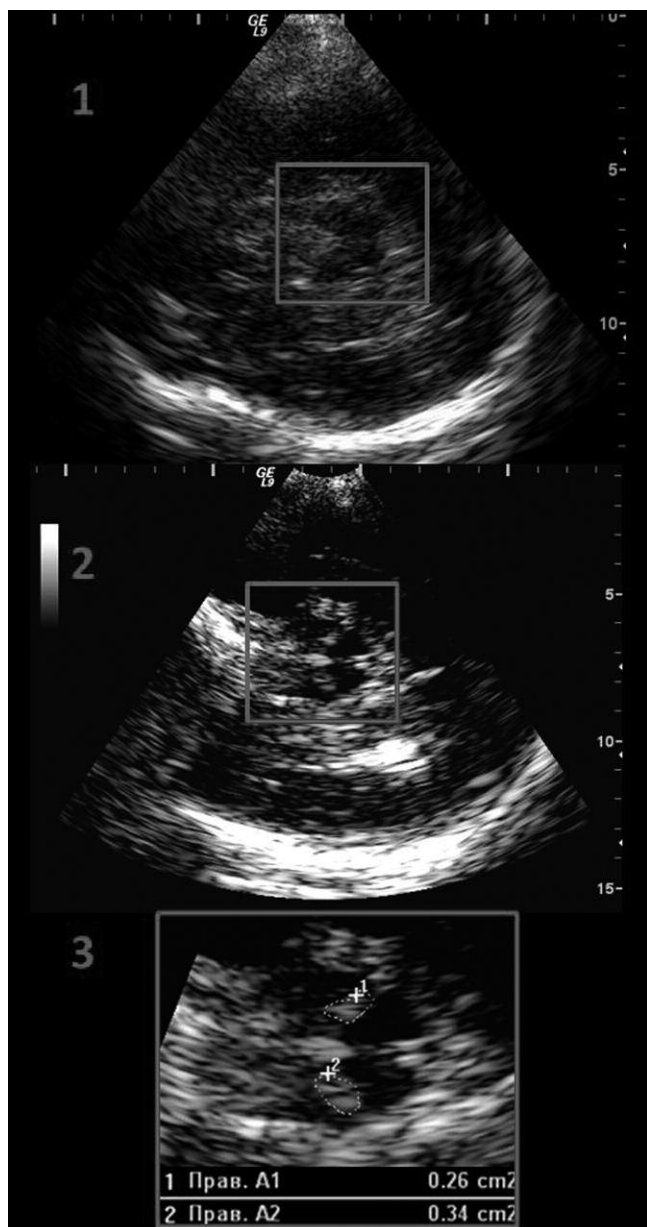


рис. 4: Транскраниальная сонография в плоскости сканирования среднего мозга: 1 – гиперэхогенность черной субстанции отсутствует; 2 – двусторонняя гиперэхогенность черной субстанции; 3 – увеличенное изображение среднего мозга с планиметрическим измерением площади гиперэхогенного сигнала

нами. Его проекцию следует исследовать с обеих сторон. Обычно эхогенность шва идентична эхогенности красных ядер и представлена относительно ровной линией. Эхогенность шва мозга признается низкой, если линия прерывается или не определяется вовсе [5, 12, 50].

Визуализация плоскости таламусов достигается путем наклона датчика вверх под углом в 10° к плоскости среднего мозга (рис. 2). В плоскости таламусов оценивают наибольший поперечный размер третьего желудочка и переднего рога контралатерального бокового желудочка. Для более точной и воспроизводимой оценки его ширины измерение производят от ипсилатеральной к контралатеральной стенке по внутреннему краю гиперэхогенной эпендимы. Предложена воз-

раст-зависимая оценка ширины третьего желудочка: при возрасте от 20 до 60 лет нормальными считаются значения, не превышающие 7 мм, при возрасте 60 лет и — не превышающие 10 мм. В ряде исследований возрастное деление не проводилось [21, 52, 53].

Полученные при ТКС размеры третьего желудочка сопоставимы с размерами, полученными с помощью КТ и МРТ. Кроме третьего желудочка на данном уровне оценивается эхогенность контралатерального лентиккулярного и хвостатого ядер. Обычно эти структуры той же эхогенности, что и окружающие их области, иногда лентиккулярное ядро может визуализироваться, как точечнообразное или размытое гиперэхогенное образование (рис. 5). Возможна количественная оценка площади этих структур, подобно той, которая применяется для черной субстанции, главным образом, это актуально для лентиккулярных ядер [5, 12, 50].

Третья плоскость сканирования — центральная часть контралатерального бокового желудочка, которая достигается наклоном датчика вверх под углом в 25° к плоскости сканирования среднего мозга (рис. 3). Ширина бокового желудочка также оценивается количественно. Желудочек считается расширенным, если его ширина превышает 19 мм в возрасте от 20 до 60 лет и 22 мм — в возрасте 60 лет и старше.

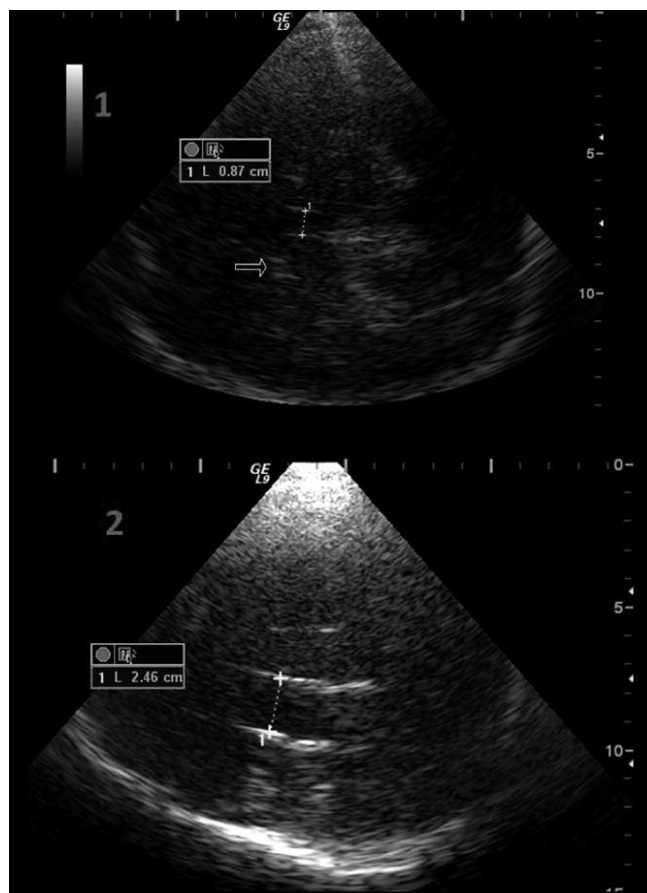


рис. 5: Транскраниальная сонография с визуализацией гиперэхогенности лентиккулярного ядра и расширенных желудочков:

1 – плоскость сканирования таламусов: маркерами отмечен расширенный третий желудочек (ширина 8,7 мм), стрелкой показана гиперэхогенность в области лентиккулярного ядра; 2 – плоскость сканирования центральной части бокового желудочка: маркером отмечен расширенный боковой желудочек (ширина 24,6 мм)

Кроме перечисленных трех плоскостей сканирования при ТКС исследуются структуры задней черепной ямки в так называемой плоскости мозжечка. Структуры визуализируются путем поворота датчика на 45° (обращенная вперед сторона датчика поворачивается вверх) и наклоном его вверх на $10\text{--}15^\circ$, при этом настройки изображения сохраняются прежними. Паренхима мозжечка и его борозды могут определяться у здоровых лиц. У пациентов же со спиноцеребеллярной атаксией белое вещество мозжечка и зубчатые ядра выглядят более гиперэхогенными. В этой плоскости может визуализировать четвертый желудочек: у здоровых лиц в виде небольшой запятой, а при атрофических изменениях — в виде круглой гипо- или анэхогенной структуры. Гиперэхогенные зубчатые ядра, если они визуализируются, локализованы билатерально по отношению к гипоехогенному четвертому желудочку [11, 12, 30, 35, 50].

ТКС при БП

ТКС состоялась как метод, главным образом, за счет выявления характерной для БП гиперэхогенности в области черной субстанции. Многочисленные независимые исследования, в том числе с дизайном слепых исследований, показали, что ГЧС выявляется более чем в 90% случаев при БП, тогда как в контрольной группе гиперэхогенность наблюдается достаточно редко — около 10% случаев [6, 7, 11, 12, 34, 57].

Известно, что БП, проявляясь гипокинезией, ригидностью, тремором покоя и постуральной неустойчивостью, связана с постепенной нейродегенерацией нейронов черной субстанции [4, 58]. При этом манифестация моторных нарушений БП знаменует собой гибель более 70% нигральных нейронов и снижение уровня дофамина в стриатуме более чем на 80% [19, 27, 46]. Показано, что на стадии манифестации БП ГЧС не связана с длительностью и тяжестью клинической картины, а также не зависит от формы заболевания. Гиперэхогенность не коррелирует с состоянием пресинаптических окончаний в стриатуме по данным ПЭТ и ОФЭКТ [12, 42]. По данным пятилетнего проспективного исследования ГЧС не отражает прогрессирования и не меняется в процессе заболевания [14]. На основании этих клинко-ультразвуковых сопоставлений можно сделать вывод: ГЧС не столько отражает продолжающийся нейродегенеративный процесс при БП, сколько является универсальным и стабильным маркером определенного «нигрального неблагополучия» — особого физико-химического состояния черной субстанции среднего мозга [12, 50].

Причины гиперэхогенности черной субстанции окончательно не известны. Считается, что ГЧС отражает повышенное содержание железа, что подтверждается экспериментальными работами на животных, посмертными исследованиями человека, а также данными специального режима МРТ, способного к детекции железа [7, 9, 15]. Кроме того, ряд исследований выявил взаимосвязь ГЧС с уровнем ферритина и обратную взаимосвязь с уровнем нейромеланина в черной субстанции [59, 60]. У единичных пациентов с БП и ГЧС выявлены полиморфизмы в генах, участвующих в метаболизме железа, однако ни один из известных на сегодняшний день генов, ассоциированных с БП, напрямую не участвует в метаболизме железа [38].

Железо — самый распространенный металл переменной валентности в организме, что отражает важность данного

элемента в метаболизме и функционировании клеток и одновременно является фактором, усугубляющим патологические процессы. Содержание железа в физиологических условиях в черной субстанции и в базальных ганглиях выше, чем в других областях головного мозга, и даже превышает таковое в печени — главном депо железа. В условиях БП концентрация железа в черной субстанции возрастает дополнительно на 35%, при этом изменяется соотношение $\text{Fe}^{3+} : \text{Fe}^{2+}$ с 2 : 1 до 1 : 2. В свою очередь повышение уровня Fe^{2+} приводит к увеличению продукции свободных радикалов через реакцию Фентона, а, следовательно, к окислительному стрессу и нарушению нормального функционирования нигральных нейронов [7, 13, 24].

Пока еще не вполне понятно, на каком этапе патологического каскада происходит накопление железа. Однако показано, что присутствие железа, катализирующего свободнорадикальные реакции в клетке, способствует олигомеризации α -синуклеина и образованию из него протофибрилл, которые признаются основным эффектором патогенеза и главным компонентом телец Леви, патогномоничных для этой нозологии. Железо может способствовать агрегации и инактивации паркина — мультифункционального нейтропротектора нейронов [13]. Кроме того, повышенный уровень железа нарушает баланс антиоксидантных и прооксидантных свойств нейромеланина — одного из нейрональных депо железа [22, 24, 60]. Несмотря на кажущуюся очевидность и простоту объяснения патогенеза БП с помощью «сидероза» черной субстанции, до сегодняшнего дня нет доказательств того, что именно нарушение метаболизма железа является первопричиной нейродегенерации [13].

БП является мультифакторным заболеванием, в этиологию которого вносят вклад несколько составляющих, среди них генетическая предрасположенность, факторы окружающей среды и возрастные изменения [1, 4, 58]. На сегодняшний день идентифицировано 16 генетических локусов, ассоциированных с развитием так называемых моногенных форм паркинсонизма и обозначаемых акронимом PARK [1, 32]. Моногенные формы являются патогенетически более гомогенными группами по сравнению с идиопатической БП, что позволяет проводить сопоставления определенных патогенетических механизмов с паттернами нейровизуализационных изменений. Кроме того, исследование асимптомных носителей мутаций, представляющих группу риска развития БП и определенную модель доклинических стадий заболевания, позволяет оценивать прогностические способности метода. Выявление группы риска является первоочередной задачей при изучении эффективности нейропротективных вмешательств при БП [25, 36, 43].

В проведенных работах практически у всех симптомных носителей мутаций моногенных форм паркинсонизма при ТКС выявлялся феномен ГЧС, однако гиперэхогенность по значениям площади несколько уступала ГЧС при идиопатической БП. Возможно, что при идиопатической БП железо-опосредованные нарушения играют в патогенезе более значимую роль, чем при моногенном паркинсонизме, при котором нарушение метаболизма железа выступает в качестве вторичного феномена по отношению к генетическому дефекту и усугубляет патологические процессы через свободнорадикальное окисление [12, 40].

В работе по исследованию PARK2-формы паркинсонизма у асимптомных носителей только в части случаев выявля-

лась ГЧС, и именно у них при ПЭТ регистрировался дофаминергический дефицит, тогда как у асимптомных носителей без ГЧС данные ПЭТ были в пределах нормальных значений [26, 55]. Полученные данные дают основания предполагать, что ГЧС может использоваться в качестве доклинического маркера заболевания.

Существуют и другие доказательства того, что ГЧС может выступать как биомаркер предрасположенности к БП. Так, в группе риска с отягощенным семейным анамнезом среди клинически здоровых родственников больных БП ГЧС выявлялась значительно чаще, чем в группе без подобного семейного анамнеза [39]. У клинически здоровых лиц с ГЧС значительно чаще выявлялись определенные стигмы, свидетельствующие о предрасположенности к развитию БП: функциональная несостоятельность нигростриарной системы по данным ПЭТ и ОФЭКТ; признаки замедленности моторики, усиливающиеся с возрастом; более высокий риск появления экстрапирамидных нарушений при приеме нейролептиков; гипосмия; депрессия и др. [7, 12, 16, 17, 18, 41, 50]. Однако для окончательного утверждения ГЧС в качестве фактора риска БП необходимы длительные проспективные исследования, которые на сегодняшний день только начинают проводить [10].

ТКС при других экстрапирамидных заболеваниях

Растущий интерес к ТКС связан также с возможностями этого метода в дифференциальной диагностике БП с фенотипически сходными нозологическими формами [4, 46, 58]. Постановка диагноза «БП» отнюдь не простая задача, для этого должны быть исключены атипичные синдромы паркинсонизма, вторичный паркинсонизм, эссенциальный тремор, ряд других заболеваний.

С помощью ТКС можно выявить расширение желудочковой системы, а, следовательно, диагностировать нормотензивную гидроцефалию, в клиническую картину которой входит синдром паркинсонизма [12, 50]. Патологическая гиперэхогенность базальных ганглиев в результате кальцификации или аккумуляции тяжелых металлов особенно важна для диагностики таких заболеваний, как болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Фара, марганцевый паркинсонизм [12, 51]. При этих заболеваниях ТКС считается даже более значимым методом, чем КТ или МРТ, так как позволяет раньше визуализировать кальцификацию и отложения металлов. ТКС не способна распознать небольшие сосудистые очаги и посттравматические изменения, однако при сосудистом и посттравматическом паркинсонизме обычно не выявляется феномен ГЧС, что может помочь в постановке правильного диагноза [28, 47].

Клинические проявления атипичных синдромов паркинсонизма, особенно на начальных стадиях, не позволяют с уверенностью отличать эти случаи от БП [4, 33, 58]. В нескольких работах исследовались возможности ТКС в диагностике наиболее распространенных атипичных синдромов паркинсонизма — мультисистемной атрофии (МСА) и прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП) [8, 23, 48, 49, 52]. Было показано, что ГЧС достаточно редко выявляется при МСА, а при ПНП — только в трети случаев. Кроме того, гиперэхогенность лентиккулярных ядер также может помочь в постановке диагноза МСА и ПНП, тогда как для БП гиперэхогенность лентиккулярных ядер не характерна [12, 21, 50]. Так, комбинация нор-

мальной эхогенности черной субстанции с гиперэхогенностью лентиккулярных ядер с высокой чувствительностью и специфичностью может дифференцировать МСА и ПНП от БП (прогностическая ценность положительного результата составляет 0,96) [23, 12]. В литературе описаны единичные случаи применения ТКС при кортикобазальной дегенерации и деменции с тельцами Леви, которые пока не позволяют сделать однозначных выводов касательно этих нозологий [53].

Как уже было отмечено, БП очень часто приходится дифференцировать с другим наиболее распространенным возраст-зависимым экстрапирамидным заболеванием — эссенциальным тремором. Результаты ТКС, а именно отсутствие феномена ГЧС, позволяют дифференцировать эссенциальный тремор и БП приблизительно в 85–90% случаях [20, 44, 45].

Описан опыт применения ТКС в диагностике депрессии, при которой в 50–70% случаев выявляется гипозхогенность шва мозга. У пациентов с БП и с депрессией гипозхогенность шва выявляется в 40–60% [5, 54, 56]. Также гипозхогенность шва ассоциируется с другим немоторным проявлением БП — нарушением мочеиспускания [56]. Гиперэхогенность хвостатого ядра ассоциирована с психическими нарушениями при БП, дилатация переднего рога бокового желудочка более 20 мм — с деменцией [56].

Ряд сообщений посвящен применению ТКС при других экстрапирамидных заболеваниях [5, 29, 30, 31]. При идиопатической цервикальной дистонии гиперэхогенность лентиккулярных ядер выявляется более чем в 75% случаев [5, 12]. При болезни Вильсона-Коновалова степень гиперэхогенности лентиккулярных ядер коррелирует с тяжестью неврологической симптоматики [11, 12]. Отдельные сообщения посвящены применению ТКС в диагностике хорей Гентингтона: у этих больных ширина третьего желудочка коррелирует со степенью когнитивных нарушений, присутствие ГЧС — с количеством тандемных САГ-повторов [5, 29]. При СЦА 2-го, 3-го и 17-го типов часто выявляется ГЧС как отражение вовлечения в патологический процесс черной субстанции, а для СЦА3 характерен расширенный четвертый желудочек и гиперэхогенность зубчатых ядер [30, 35].

Таким образом, за последние 10–15 лет технология ТКС стала одной из наиболее перспективных и востребованных в диагностике различных экстрапирамидных заболеваний, однако сфера ее применения и диагностические алгоритмы требуют дальнейших исследований и уточнений. Нами накоплен собственный, в настоящий момент самый значительный в России, опыт использования ТКС в диагностике БП.

В работе рассмотрены основные значимые УЗ-маркеры, выислены их референсные значения и предложены УЗ-критерии дифференциальной диагностики БП с фенотипически сходными заболеваниями.

Результаты и обсуждение

Всего с помощью транскраниальной сонографии нами было обследовано четыре группы пациентов: группу 1 составили пациенты с БП, группу 2 — с атипичным паркинсонизмом, группу 3 — с эссенциальным тремором и группу 4 (контрольную) — неврологически здоровые лица.

В основную группу вошли 100 пациентов с БП (диагноз установлен согласно общепринятым критериям [27]). Возраст на момент обследования составил $56 \pm 11,7$ лет, соотношение мужчин и женщин — 40 : 60, длительность заболевания — $7,1 \pm 5,1$ лет. Тяжесть состояния, оцениваемая в «off»-периоде по унифицированной рейтинговой шкале БП (UPDRS) — $41,3 \pm 18$ баллов.

В группу пациентов с атипичным паркинсонизмом вошли 14 больных: десять с мультисистемной атрофией и четыре — с прогрессирующим надъядерным параличом. Соотношение мужчин и женщин в группе составило 5 : 9; средней возраст — $61,4 \pm 7,6$ лет.

Группу больных с эссенциальным тремором составили 39 пациентов; соотношение мужчин и женщин в этой группы было 13 : 26, средний возраст — $56,3 \pm 17,4$ лет.

В контрольную группу вошли 56 человек, не страдающих экстрапирамидными заболеваниями и с удовлетворительными УЗ-окнами для проведения ТКС; соотношение мужчин и женщин — 32 : 24, средний возраст — $55,1 \pm 9,1$ лет.

Сформированные группы сравнения были сопоставимы по полу и возрасту с основной группой БП.

ТКС выполняли на ультразвуковом сканере «Logiq 9» фирмы «GE» (США) с использованием фазированного секторного датчика с частотой 2,5 МГц по стандартной методике, описанной выше. При этом в каждом случае оценивалась площадь ГЧС (из двух значений справа-слева выбирали максимальное), наличие гиперэхогенности лентиккулярных ядер (достаточным считалось одностороннее обнаружение), ширина третьего желудочка, а также ширина тела бокового желудочка (из двух значений справа-слева выбиралось максимальное).

Обработка данных проводилась в пакете Statistica 6.0 с помощью статистических критериев Стьюдента, Краскела-Уоллиса, Манна-Уитни (с поправкой Бонферрони), χ^2 (с поправкой Йетса), Спирмена, Лиллиефорса, а также в пакете MedCalc с помощью ROC-анализа и логистического регрессионного анализа. За уровень значимости принималось значение $p < 0,05$. В случае ненормального распределения данные представлялись в виде медианы и квартилей, в случае нормального — в виде среднего и стандартного отклонений.

В основной группе (группа 1) из 100 обследованных у 12 больных (12%) не оказалось акустического височного окна, необходимого для визуализации интракраниальных структур. Таким образом, УЗ-данные были получены только для 88 больных с первичным паркинсонизмом.

Группа БП и контрольная группа статистически значимо отличались только по площади ГЧС и не отличалась ни по ширине третьего и боковых желудочков, ни по эхогенности лентиккулярных ядер (табл. 1).

Феномен — наличие ГЧС с площадью, превышающей 20 мм². С помощью ROC-анализа из данных группы БП и контроля был вычислен оптимальный порог, «разграничивающий» нормальные и патологические значения площади ГЧС, который оказался равным 20 мм² (то есть при площади 20 мм² гиперэхогенность считалась патологически повышенной). На основании этого разграничения была

таблица 1: Ультразвуковые характеристики обследованных групп.

УЗ характеристики \ Группы	Болезнь Паркинсона (n = 88)	Контрольная группа (n = 56)	Атипичный паркинсонизм (n = 13)	Эссенциальный тремор (n = 37)
Площадь ГЧС, мм ²	26 [31; 38]	0 [0; 16]*	0 [0; 19]*	0 [0; 0]*
Частота встречаемости феномена ГЧС, %	90,9	14,3*	23,1*	10,8*
Ширина III желудочка, мм	$4,9 \pm 1,5$	$4,4 \pm 1,4$	$7,3 \pm 1,6^*$	$4,9 \pm 2$
Ширина бокового желудочка, мм	$16,9 \pm 1,8$	$16,6 \pm 1,6$	$21,7 \pm 3^*$	$17,4 \pm 2,6$
Частота встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер, %	13,3	5,4	20	11,1

Примечание: n — число больных в группе с удовлетворительными акустическими окнами; * — статистически значимое различие между группами ($p < 0,05$).

введена дополнительная бинарная характеристика — наличие или отсутствие феномена ГЧС. Наличие ГЧС позволяет диагностировать БП с 90,8%-ной чувствительностью и 87,5%-ной специфичностью. Из данных контрольной группы были рассчитаны пороговые значения ($M + 2SD$) для ширины третьего и бокового желудочков. Для третьего желудочка оно составило 8 мм, а для бокового желудочка — 20 мм (желудочки считались расширенными при значениях, равных или превышающих указанные величины).

В группе атипичного паркинсонизма у одного больного с мультисистемной атрофией не оказалось УЗ-окон для проведения ТКС. Группа статистически значимо отличалась от группы БП меньшей частотой встречаемости ГЧС, расширенным третьим и боковыми желудочками. Указанные группы не различались по частоте встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер. При рассмотрении отдельных нозологических форм с помощью логистического регрессионного анализа оказалось, что мультисистемная атрофия отличалась от БП отсутствием феномена ГЧС и расширением боковых желудочков с чувствительностью 83,3% и специфичностью 90,7%. Прогрессирующий надъядерный паралич отличался от БП расширенными боковыми желудочками с чувствительностью 75% и специфичностью 93%.

В группе эссенциального тремора невозможно было оценить интракраниальные структуры по причине неудовлетворительных УЗ-окон у двух пациентов. Эта группа не отличалась от БП по ширине третьего, бокового желудочков и по частоте встречаемости гиперэхогенности лентиккулярных ядер. В то же время частота встречаемости ГЧС при эссенциальном треморе была статистически значимо ниже, по сравнению с БП. Отсутствие ГЧС позволяет дифференцировать эссенциальный тремор от БП с чувствительностью 89,2% и специфичностью 90,9%.

Полученные данные еще раз подтверждают значимость ГЧС в диагностике БП, которая в нашей работе выявлена в 91% случаев заболевания и только в 14% среди лиц контрольной группы. Вычисленные пороговые значения могут использоваться как ориентировочные при проведении ТКС: таким разграничительным значением для площади ГЧС является величина 20 мм², для третьего желу-

дочка — 8 мм и центральной части бокового желудочка — 20 мм. С помощью ТКС с высокой чувствительностью и специфичностью могут быть дифференцированы от БП синдромы атипичного паркинсонизма и эссенциальный тремор: МСА — на основании отсутствия ГЧС и расширенных боковых желудочков, ПНП — на основании расширенных боковых желудочков, эссенциальный тремор — на основании отсутствия ГЧС. Расширение желудочковой системы при синдромах атипичного паркинсонизма закономерно отражает более обширное мультиструктурное поражение по сравнению с достаточно локальным патологическим процессом при БП, а нормальная эхогенность черной субстанции указывает на отличные от БП патогенетические механизмы развития этих заболеваний.

Наши данные несколько расходятся с литературными по такому параметру, как встречаемость гиперэхогенности лентиккулярных ядер. Это можно объяснить большей субъективностью в оценке данного УЗ-феномена (наличие или отсутствие гиперэхогенности), а также малочисленностью обследованных нозологических подгрупп, что связано с редкостью этих заболеваний.

Таким образом, анализ литературы и наш собственный опыт позволяют заключить, что ТКС по своим техническим преимуществам и диагностическому потенциалу представляется одним из наиболее перспективных методов исследования экстрапирамидных заболеваний.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н. Молекулярные основы болезни Паркинсона. В кн.: С.Н.Иллариошкин, Н.Н.Яхно (ред.) Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей. М., 2008: 8–17.
2. Четкин А.О. Транскраниальное ультразвуковое сканирование мозга при болезни Паркинсона. Визуализация в клинике 2000; 17: 45–48.
3. Четкин А.О., Реброва О.Ю. Отсутствие височных ультразвуковых окон — главное техническое ограничение для проведения транскраниального доплерографического исследования. Ультразвуковая и функциональная диагностика 2005; 3: 54–62.
4. Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению (ред. В.Н. Шток, И.А. Иванова-Смоленская, О.С. Левин). М.: МЕДпресс-информ. 2002.
5. Becker G., Berg D. Neuroimaging in basal ganglia disorders: Perspectives for transcranial ultrasound. Mov. Disord. 2001; 16: 23–32.
6. 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. Neurology 1995; 45: 182–184.
7. Behnke S., Berg D., Becker G. Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease? J. Neurol. 2003; 250 (Suppl.1): 24–27.
8. Behnke S., Berg D., Naumann M. et al. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2005; 76: 423–425.
9. Berg D. Disturbance of iron metabolism as a contributing factor to SN hyperchogenicity in Parkinson's disease: Implications for idiopathic and monogenetic forms. Neurochem. Res. 2007; 32: 1646–1654.
10. Berg D. Transcranial ultrasound as a risk marker for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2009; 24 (Suppl.2): 677–683.
11. Berg D., Behnke S., Walter U. Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations. Ultraschall. Med. 2006; 27: 12–19.
12. Berg D., Godau J., Walter U. Transcranial sonography in movement disorders. Lancet Neurol. 2008; 7: 1044–1055.
13. Berg D., Hochstrasser H. Iron metabolism in parkinsonian syndromes. Mov. Disord. 2006; 21: 1299–1310.
14. Berg D., Merz B., Reiners K. et al. Five-year follow-up study of hyperchogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease. Mov. Disord. 2005; 20: 383–385.
15. Berg D., Roggendorf W., Schroeder U. et al. Echogenicity of the substantia nigra: Association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. Arch. Neurol. 2002; 59: 999–1005.
16. Berg D., Seppi K., Liepelt I. et al. Enlarged hyperchogenic substantia nigra is related to motor performance and olfaction in the elderly. Mov. Disord. 2010; 25: 1464–1469.
17. Berg D., Siefker C., Becker G. Echogenicity of the substantia nigra in Parkinson's disease and its relation to clinical findings. J. Neurol. 2001; 248: 684–689.
18. Berg D., Siefker C., Ruprecht-Durfler P. et al. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. Neurology. 2001; 56: 13–17.
19. Dickson D.W., Braak H., Duda J.E. et al. Neuropathological assessment of Parkinson's disease: refining the diagnostic criteria. Lancet Neurol. 2009; 8: 1150–1157.
20. Doepp F., Plotkin M., Siegel L. et al. Brain parenchyma sonography and 123I-FP-CIT SPECT in Parkinson's disease and essential tremor. Mov. Disord. 2008; 23: 405–410.
21. Ebentheuer J., Canelo M., Trautmann E. et al. Substantia nigra echogenicity in progressive supranuclear palsy. Mov. Disord. 2010; 25: 773–777.
22. Fasano M., Bergamasco B., Lopiano L. Modifications of the iron-neuromelanin system in Parkinson's disease. J. Neurochem. 2006; 96: 909–916.
23. Gaenslen A., Unmuth B., Godau J. et al. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. Lancet Neurol. 2008; 7: 417–424.
24. Gaeta A., Hider R.C. The crucial role of metal ions in neurodegeneration: the basis for a promising therapeutic strategy. Br. J. Pharmacol. 2005; 146: 1041–1059.
25. Gaig C., Tolosa E. When does Parkinson's disease begin? Movement Disorders. 2009; 24 (Suppl.2): 656–664.
26. Hagenah J.M., Koenig I.R., Becker B. et al. Substantia nigra hyperchogenicity correlates with clinical status and number of Parkinson mutated alleles. J. Neurol. 2007; 254: 1407–1413.
27. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2008; 79: 368–376.
28. Kivi A., Trottenberg T., Kupsch A. Levodopa-responsive posttraumatic parkinsonism is not associated with changes of echogenicity of the substantia nigra. Mov. Disord. 2005; 20: 258–262.
29. Krogias C., Eyding J., Postert T. Transcranial sonography in Huntington's disease. Int. Rev. Neurobiol. 2010; 90: 237–257.
30. Krogias C., Postert T., Eyding J. Transcranial sonography in ataxia. Int. Rev. Neurobiol. 2010; 90: 217–235.
31. Kwon D.-Y., Seo W.-K., Yoon H.-K. et al. Transcranial brain sonography in Parkinson's disease with restless legs syndrome. Mov. Disord. 2010; 25: 1373–1378.
32. Lesage S., Brice A. Parkinson's disease: from monogenic forms to genetic susceptibility factors. Hum. Mol. Genet. 2009; 18: 48–59.
33. Litvan I. Atypical Parkinsonian Disorders: Clinical and research aspects. New Jersey: Humana Press Inc., 2005.

34. Mehnert S., Reuter I., Schepp K. et al. Transcranial sonography for diagnosis of Parkinson's disease. *BMC Neurol.* 2010; 10: 9.
35. Mijajlovic M., Dragasevic N., Stefanova E. et al. Transcranial sonography in spinocerebellar ataxia type 2. *J. Neurol.* 2008; 255: 1164–1167.
36. Postuma R.B., Montplaisir J. Predicting Parkinson's disease – why, when and how? *Parkinsonism Relat. Disord.* 2009; 15 (Suppl.3): 105–109.
37. Puls I., Berg D., Maeurer M. et al. Transcranial sonography of the brain parenchyma: Comparison of B-mode imaging and tissue harmonic imaging. *Ultrasound. Med. Biol.* 2000; 26: 189–194.
38. Rhodes S.L., Ritz B. Genetics of iron regulation and the possible role of iron in Parkinson's disease. *Neurobiol. Dis.* 2008; 32: 183–195.
39. Ruprecht-Doerfler P., Berg D., Tucha O. et al. Echogenicity of the substantia nigra in relatives of patients with sporadic Parkinson's disease. *NeuroImage.* 2003; 18: 416–422.
40. Schweitzer K.J., Bruessel T., Leitner P. et al. Transcranial ultrasound in different monogenetic subtypes of Parkinson's disease. *J. Neurol.* 2007; 254: 613–616.
41. Schweitzer K.J., Hilker R., Walter U. et al. Substantia nigra hyperechogenicity as a marker of predisposition and slower progression in Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2006; 21: 94–98.
42. Spiegel J., Hellwig D., Moellers M.-O. et al. Transcranial sonography and [123I]FP-CIT SPECT disclose complementary aspects of Parkinson's disease. *Brain.* 2006; 129: 1188–1193.
43. Stephenson R., Siderowf A., Stern M.B. Premotor Parkinson's disease: clinical features and detection strategies. *Mov. Disord.* 2009; 24 (Suppl.2): 665–670.
44. Stockner H., Sojer M., Seppi K. et al. Midbrain sonography in patients with essential tremor. *Mov. Disord.* 2007; 22: 414–417.
45. Stockner H., Wurster I. Transcranial sonography in essential tremor. *Int. Rev. Neurobiol.* 2010; 90: 189–197.
46. Tolosa E., Wenning G., Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 75–86.
47. Tsai C.-F., Wu R.-M., Huang Y.-W. et al. Transcranial color-coded sonography helps differentiation between idiopathic Parkinson's disease and vascular parkinsonism. *J. Neurol.* 2007; 254: 501–507.
48. Vlaar A.M.M., Bouwmans A., Mess W.H. et al. Transcranial duplex in the differential diagnosis of parkinsonian syndromes. *J. Neurol.* 2009; 256: 530–538.
49. Vlaar A.M.M., de Nijs T., van Kroonenburgh M.J.P.G. et al. The predictive value of transcranial duplex sonography for the clinical diagnosis in undiagnosed parkinsonian syndromes: comparison with SPECT scans. *BMC Neurol.* 2008; 8: 42.
50. Walter U., Behnke S., Eyding J. et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. *Ultrasound. Med. Biol.* 2007; 33: 15–25.
51. Walter U., Dressler D., Lindemann C. et al. Transcranial sonography findings in welding-related parkinsonism in comparison to Parkinson's disease. *Mov. Disord.* 2008; 23: 141–145.
52. Walter U., Dressler D., Probst T. et al. Transcranial brain sonography findings in discriminating between parkinsonism and idiopathic Parkinson disease. *Arch. Neurol.* 2007; 64: 1635–1640.
53. Walter U., Dressler D., Wolters A. et al. Sonographic discrimination of corticobasal degeneration vs progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2004; 63: 504–509.
54. Walter U., Hoepfner J., Prudente-Morrissey L. et al. Parkinson's disease-like midbrain sonography abnormalities are frequent in depressive disorders. *Brain.* 2007; 130: 1799–1807.
55. Walter U., Klein C., Hilker R. et al. Brain parenchyma sonography detects preclinical parkinsonism. *Mov. Disord.* 2004; 19: 1445–1449.
56. Walter U., Jbkoloudik D., Berg D. Transcranial sonography findings related to non-motor features of Parkinson's disease. *J. Neurol. Sci.* 2010; 289: 123–127.
57. Walter U., Wittstock M., Benecke R. et al. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J. Neural. Transm.* 2002; 109: 191–196.
58. Waters C.H. Diagnosis and management of Parkinson's disease. Professional Communications, Inc., 2008.
59. Zecca L., Berg D., Arzberger T. et al. In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: A new approach for early detection of substantia nigra damage. *Mov. Disord.* 2005; 20: 1278–1285.
60. Zecca L., Tampellini D., Gerlach M. et al. Substantia nigra neuromelanin: structure, synthesis, and molecular behavior. *J. Clin. Pathol.: Mol. Pathol.* 2001; 54: 414–418.

Possibilities of transcranial sonography in extrapyramidal disorders

E.Yu. Fedotova, A.O. Chechetkin, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: extrapyramidal disorders, transcranial sonography, hyperechogenicity of the brain structures, substantia nigra, nucleus lenticularis

Контактный адрес: Иллариошкин Сергей Николаевич — докт. мед. наук, проф., зам. директора по науч. работе и рук. отдела исследований мозга НЦН РАМН. Москва 125367, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-20-43. E-mail: sni@neurology.ru

Е.Ю. Федотова — асп. V неврологического отделения НЦН РАМН;

А.О. Чететкин — канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаборатории ультразвуковой диагностики НЦН РАМН (Москва)