

BRAIN PARENCHYMA SONOGRAPHY (BPS) NELLA DIAGNOSI PRECOCE DELLA MALATTIA DI PARKINSON

Brain Parenchyma Sonography in the early diagnosis of Parkinson Disease

GIOVANNI MALFERRARI, MARIA LUISA ZEDDE, NORINA MARCELLO

Neurologia e Stroke Unit, Arcispedale Santa Maria Nuova, Reggio Emilia

SUMMARY

Differential diagnosis between Parkinson Disease (PD) and Atypical Parkinsonism (AP), as Multi Systemic Atrophy (MSA) and Progressive Supranuclear Paralysis (PSP), is often very difficult on clinical bases only. Imaging tools are not all useful in the early stage of PD and the aim of recent clinical research lines is to find a neuroimaging method which contribute to diagnose PD in the preclinical phase. Brain Parenchyma Sonography (BPS) is a suitable tool for diagnose subclinical nigrostriatal pathways impairment in patients with PD and for identify a subgroup of normal subjects at risk for develop this impairment. We used BPS in eight patients with recent clinical diagnosis of PD in respect to DAT SCAN, and we found a highly significant statistical difference in substantia nigra hyperechogenicity area between patients with PD and normal subjects.

We concluded in accordance to recent literature, that BPS is a useful imaging method in order to improve the clinical diagnosis of extrapyramidal disorders in their early phase.

Key words Parkinson disease, atypical Parkinsonism, MSA, PSP, Brain Parenchyma Sonography

RIASSUNTO

La diagnosi differenziale fra la Malattia di Parkinson (PD) e i Parkinsonismi atipici (AI), le Atrofie multisistemiche (MSA) e la Paralisi Sopranucleare

Progressiva (PSP) può essere talora molto difficile sulla base dei soli dati clinici. In questi ultimi anni sono stati proposti diversi metodi, alcuni dei quali richiedenti apparecchiature di cui non sempre sono dotate le unità di indagine specie in sede ambulatoriale e che hanno un costo sensibile. L'utilizzazione, invece della Sonografia parenchimale cerebrale (BPS) permette la identificazione della compromissione delle vie nigro-striate nei soggetti con PD ed eventualmente di prevedere in soggetti asintomatici a rischio la comparsa di una PD. Vengono riportati i dati BPS di pazienti che avevano ricevuto di recente la diagnosi di PD con DAT SCAN, ed abbiamo potuto riscontrare la differenza di iperecogenicità dell'area della substantia nigra fra pazienti con PD e soggetti normali. In accordo con recenti dati della letteratura la BPS appare un metodo di immagine valido per la diagnosi di affezioni extrapiramidali in fase precoce.

Parole chiave: malattia di Parkinson, parkinsonismi atipici, MSA, PSP, sonografia parenchimale cerebrale

INTRODUZIONE

La differenziazione clinica fra la malattia di Parkinson idiopatica (PD) e i Parkinsonismi Atipici (AP), come l'atrofia multisistemica (MSA) e la Paralisi Sopranucleare Progressiva (PSP), è spesso difficile, soprattutto nelle fasi precoci della malattia. I Parkinsonismi infatti condividono tra loro molte caratteristiche, come la rapida progressione, la scarsa risposta alla levodopa, le alterazioni della motilità oculare, il deterioramento cognitivo, l'aprassia, la presenza di segni piramidali e la distonia. I tests clinici, quali la sensibilità all'apomorfina o alla levodopa non hanno sempre una interpretazione univoca (21, 33) e a questo scopo anche le metodiche di neuroimaging, come MRI, SPECT e PET, spesso mancano di reperti tipici e conclusivi nelle fasi iniziali di malattia; pertanto tali strumenti, sebbene utili nel confermare il sospetto diagnostico, non rendono definita la diagnosi nell'ambito dei parkinsonismi (28, 30). Inoltre le metodiche di neuroimaging sono costose e spesso non prontamente disponibili. La Brain Parenchima Sonography (BPS), è una tecnica ultrasonica transcranica, ancora poco diffusa nell'ambito clinico, che permette la visualizzazione diretta dell'ecogenicità tissu-

tale del parenchima cerebrale con pattern morfologici definiti a livello del mesencefalo e della sostanza grigia profonda degli emisferi cerebrali. Questa metodica, i cui primi studi compaiono negli anni '90 (2, 5, 31), ha molteplici vantaggi: un'ampia disponibilità, brevi tempi di esame, basso costo e non invasività. In meno di un decennio la BPS ha dato ampie dimostrazioni di affidabilità e sensibilità nell'individuazione delle alterazioni anatomiche in molte patologie extrapiramidali, quali la degenerazione della substantia nigra (SN) nel PD, le lesioni del nucleo lenticolare nella Distonia Idiopatica, la degenerazione della SN e del nucleo caudato nella Corea di Huntington. Sufficienti dimostrazioni di validità sono inoltre risultate nell'applicazione della BPS nel campo della diagnosi differenziale dei parkinsonismi, integrando le informazioni cliniche e fisiopatologiche che possono essere ottenute con altre tecniche di neuroimaging (13). Il risultato più rilevante con questa tecnica è il riscontro dell'iperecogenicità della SN nel PD, espressione della disfunzione del sistema nigrostriatale (5, 6, 11). I meccanismi che determinano l'aumentata ecogenicità della SN non sono ancora del tutto chiari e, d'altro canto, rimane di dubbia interpretazione il riscontro dello stesso aspetto ecografico di iperecogenicità della SN in circa il 9% della popolazione adulta sa-

na, con solo un lieve incremento della prevalenza con l'età (11).

SOGGETTI E METODI

Sono stati studiati 8 pazienti, 4 maschi e 4 femmine, di età media pari a $64,87 \pm 4,07$ anni, con una recente (< 3 mesi) diagnosi clinica di PD sulla base dei criteri internazionalmente condivisi. Tutti i pazienti sono stati sottoposti ad una attenta indagine anamnestica e ad una valutazione clinica standardizzata mediante gli items motori della UPDRS, non essendo presente, data la fase iniziale di malattia, compromissione di altri sistemi. È stata effettuata inoltre una specifica anamnesi occupazionale e farmacologica per escludere cause secondarie di patologia extrapiramidale. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a MRI parenchimale, allo scopo di escludere ulteriormente cause secondarie della sintomatologia. Il gruppo di controllo era rappresentato da 10 soggetti sani, senza familiarità per malattie extrapiramidali, di cui 5 maschi e 5 femmine, di età $59,9 \pm 19,09$ anni. L'esordio della sintomatologia nei pazienti esaminati è pari a $4,87 \pm 1,23$ anni prima della diagnosi stessa. Il reclutamento dei pazienti è avvenuto fra il 1 novembre 2006 e il 31 gennaio 2007 e le loro caratteristiche sono riassunte nella Tabella 1.

Sia i pazienti che i controlli sono stati studiati dal punto di vista neurosonologico con EcoColorDoppler TSA e TCCD, allo scopo di escludere possibili fattori di rischio vascolare aterotrombotico. Inoltre sia il gruppo dei pazienti che quello dei controlli è stato sottoposto a BPS., mentre il solo gruppo dei pazienti ha effettuato studio scintigrafico (SPECT con I 123 FP-CIT), tranne un soggetto di controllo.

BPS

La BPS è stata eseguita in stretta osservanza delle linee guida recentemente pubblicate sulla base di un Consensus meeting della European

Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics (32), usando un ecografo com-

Tabella 1. Caratteristiche dei pazienti

	Pazienti (n= 8)
Età	$64,87 \pm 4,07$ anni
Sesso	4 M e 4 F
Durata di malattia	$4,87 \pm 1,23$ anni
UPDRS (motor items)	$17,625 \pm 4,47$

mercialmente disponibile (SONOS 5500, Philips), equipaggiato con un trasduttore settoriale da 2.5 MHz. Lo studio ultrasonico è stato eseguito attraverso la finestra acustica temporale bilateralmente in scansione assiale con una profondità di penetrazione di 15 cm ed un dynamic range di 45 dB. La luminosità e il guadagno del B-mode sono stati manualmente adattati di volta in volta secondo necessità. Le misure dell'area di ecogenicità della SN sono state effettuate in scansione assiale automaticamente dopo delimitazione manuale della circonferenza esterna di tale area [figura 1 (A e B)].

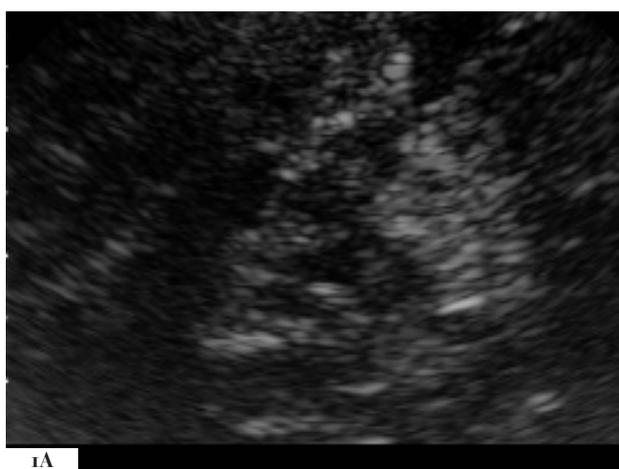
I risultati ottenuti sono stati confrontati statisticamente con test t di Student. In base a queste premesse scopo del presente lavoro è quello di verificare l'applicabilità e la specificità delle BPS nella diagnostica precoce della malattia di Parkinson.

RISULTATI

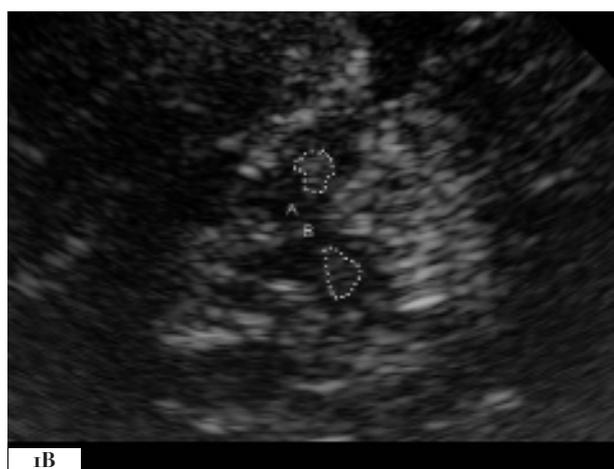
Allo studio ultrasonologico non sono state identificate alterazioni morfologiche o emodinamiche di rilievo su vasi cerebroafferenti e sui vasi intracranici nè nei pazienti nè tantomeno nei controlli.

Solo un paziente ha presentato una finestra acustica temporale inadeguata da un lato, per cui sia la valutazione vascolare che le misurazioni dell'area di iperecogenicità della SN sono state effettuate attraverso un unico accesso. Tutti gli altri pazienti e i controlli sani hanno mostrato una finestra acustica temporale valicabile da parte degli ultrasuoni su entrambi i lati.

Tutti i pazienti hanno presentato alla misura-



1A



1B

Fig. 1 (A e B). Immagine ultrasonografica in B-mode di una sezione assiale sul piano mesencefalico in un paziente con IPD. Si può individuare il mesencefalo a forma di farfalla con bassa ecogenicità e intorno ad esso le cisterne della base iperecogene. Si noti la marcata iperecogenicità bilaterale della SN (A). In B si mostra la delineazione manuale del margine esterno dell'area di iperecogenicità della SN effettuata per ottenere le misure.

B mode ultrasonographic image (B-mode) of a axial section on the mesencephalic side in a patient with IPD. Mesencephale with his butterfly image and a low echogenicity rounded by the basal «cisterna» generally very hyperechogenic. Marked bilateral hyperechogenicity of the substantia nigra. In B is indicated the manual indication of the external edge of the hyperechogenicity of the SN effectuated for the measuring.

zione dell'area di iperecogenicità della SN valori superiori al criterio definito di $0,25 \text{ cm}^2$ (32) almeno da un lato e quattro pazienti hanno presentato valori di iperecogenicità della SN superiori al cut-off bilateralmente. Fra i controlli uno solo ha presentato valori di area di iperecogenicità della SN lievemente superiori bilateralmente, in linea con la quota riportata in letteratura del 9% dei soggetti sani (Berg D. et al., 1999b), in assenza di qualsiasi segno clinico. Quest'unico controllo è stato comunque sottoposto a studio scintigrafico con reperto non conclusivo.

I pazienti hanno presentato bilateralmente in media un'area di iperecogenicità della SN di $0,28 \pm 0,06 \text{ cm}^2$. Nei controlli l'area media di iperecogenicità della SN è risultata pari a $0,10 \pm 0,07 \text{ cm}^2$. Il confronto fra soggetti con diagnosi clinica di PD e soggetti normali è mostrato graficamente nella figura 2. Il t test è risultato di elevata significatività statistica con $p < 0,01$ ($p = 0,0000003$).

Una lieve asimmetria fra i due lati per quanto riguarda l'area di iperecogenicità della SN è stata osservata sia nei casi che nei controlli. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a SPECT, con risultati compatibili con PD in tre casi e con

esito indeterminato nei restanti cinque casi. Solo in un paziente l'asimmetria evidente alla SPECT concordava con quella clinica.

DISCUSSIONE

Tecniche di neuroimaging strutturale come CT e MRI sono per lo più normali nel PD e nella distonia idiopatica primaria ad esordio nell'età adulta (ID). Tali tecniche sono usate per lo più per escludere disturbi del movimento secondari (ad esempio encefalopatia sottocorticale vascolare in pazienti con diagnosi clinica di PD o distonie secondarie a lesioni dei gangli della base). Tuttavia alcuni autori hanno recentemente riportato una riduzione del tempo di rilassamento T2 della SN, mentre altri non hanno potuto confermare tale reperto (Olanow, 1992; 1, 34). D'altro canto le tecniche di neuroimaging metabolico, come la PET e la SPECT, capaci di fornire informazioni soprattutto su diagnosi e decorso di PD (14, 20, 22, 26, 17, 18) e di distonia primaria (20) non sono sempre facilmente disponibili per gli usi diagnostici di routine.

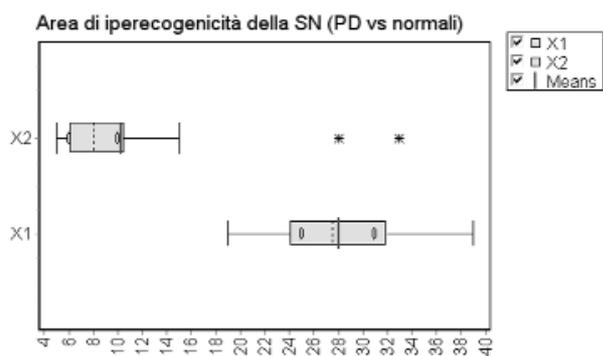


Fig. 2 X1 = pazienti con PD
X2 = soggetti normali

X1 = PD patients X2 = normal subjects

Grazie ai lavori pionieristici di Berg e degli altri autori, che nell'ultimo decennio hanno ampiamente dimostrato il valore dell'ultrasonografia transcranica nella diagnosi dei disturbi del movimento, diviene possibile identificare alterazioni strutturali dei nuclei della base non rilevabili da altre tecniche di neuroimaging, ma unicamente confermate dalla neuropatologia e/o da analisi neurochimiche (36). Becker nel '95 aveva infatti dimostrato che nei soggetti sani la SN è isoecogena rispetto all'adiacente parenchima mesencefalico oppure si presenta come una sottile struttura lievemente iperecogena entro il mesencefalo ipoecogeno, mentre nella maggior parte dei pazienti con PD, lo stesso autore aveva mostrato un aumento dell'area di ecogenicità della SN (2). L'ecogenicità non è misurabile come grandezza continua su scala di grigi se non in maniera semiquantitativa e così è stato in questo primo studio. Per superare questo limite è stata successivamente proposta da Berg et al. la misura diretta di un parametro continuo, cioè l'area dei segnali iperecogeni della regione mesencefalica contenente la SN (10). Le misure ultrasonografiche dell'estensione del segnale hanno dimostrato di essere adeguatamente riproducibili considerando le piccole dimensioni della struttura misurata (Spearman rank correlation $r = 0.6$; $P < 0.01$) (11). Sono stati confermati in questo modo i risultati iniziali di Becker, con un aumento della

superficie di iperecogenità della SN nel 91% dei pazienti con PD.

Tale anomalia non è però specifica per PD, tanto è vero che in un vasto studio comprendente più di 420 volontari sani di tutti i gruppi di età, Berg ha evidenziato una iperecogenità della SN in circa il 9% dei soggetti, i quali presentavano inoltre un ridotto [18F]Dopa uptake del putamen e del nucleo caudato. (4,5). Pertanto l'ipotesi che la BPS possa non solo identificare un reperto ecografico tipico nel PD ma anche individuare soggetti a rischio di degenerazione del sistema nigrostriatale, e possibilmente di PD, è molto suggestiva e suffragata da alcuni dati in soggetti anziani (12) e in soggetti con parkinsonismo indotto da neurolettici (5).

Il motivo dell'aumentata ecogenicità della SN è ancora sconosciuto. Analogamente alla riduzione del tempo di rilassamento T2 alla MRI e in accordo con i dati di studi clinici (8), di esperimenti animali (7), e di esami autoptici preliminari, è verosimile che l'aumentata ecogenicità della SN rifletta un maggiore contenuto tissutale di ferro e ferritina, che, come è noto, sono aumentati nel PD, e parallelamente una perdita di neuromelanina (29, 27, 35, 15, 16, 19, 6).

CONCLUSIONI

La BPS si appresta a divenire un utile strumento di diagnosi preclinica di disfunzione nigrostriatale, che potrebbe avere in futuro importanti risvolti sul piano diagnostico e terapeutico (36). Infatti, dal momento che fino ad ora non esistono strumenti per una diagnosi preclinica di un gruppo a rischio per PD nella popolazione generale, una nuova applicazione della BPS sembra proponibile, consentendo anche l'eventuale introduzione in via sperimentale di terapie neuroprotettive precoci.

Bibliografia

1. Antonini, A., Leenders, K. L., Meier, D., Oertel, W. H., Boesinger, P., and Anliker, M. 1993. T2 relaxation time in patients with Parkinson's disease. *Neurology* 43: 697-700.

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.
3. Becker, G., Berg, D., Rausch, W.-D., Lange, K. W., Riederer, P., and Reiners, K. 1999a. Increased tissue copper and manganese content in primary adult-onset dystonia. *Ann. Neurol.* 46: 260-263.
4. Behnke S, Berg D, Becker G., Does ultrasound disclose a vulnerability factor for Parkinson's disease?, *J Neurol.* 2003 Feb; 250 Suppl 1:124-7.
5. Berg D, Becker G, Zeiler B, et al. Vulnerability of the nigrostriatal system as detected by transcranial ultrasound. *Neurology* 1999; 53: 1026-1031; (a).
6. Berg, D., Grote, C., Rausch, W.-D., Maurer, M., Wesemann, W., Riederer, P., and Becker, G. 1999c. Iron accumulation of the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 25: 901-904 (b).
7. Berg, D., Hoggenu#ller, U., Hofmann, E., Fischer R., Kraus, M., Scheurlen, M., and Becker, G. 2000a. The basal ganglia in haemochromatosis. *Neuroradiology* 42: 913.
8. Berg, D., Maurer, M., Warmuth-Metz, M., Rieckmann, P., and Becker, G. 2000b. Ventricular size measurement by transcranial ultrasound correlates with clinical disability and cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* 57: 1289-1292.
9. 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; (a).
10. Berg D, Siefker C, Ruprecht-Dorfler P, Becker G. Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology* 2001;56:1317; (b).
11. Berg, D., Jabs, B., Merschorf, U., Beckmann, H., and Becker, G. 2001c. Echogenicity of substantia nigra determined by transcranial ultrasound correlates with severity of parkinsonian symptoms induced by neuroleptic therapy. *Biol. Psychiatry* 50: 463-467.
12. Berg D, Behnke S, Walter U, Application of transcranial sonography in extrapyramidal disorders: updated recommendations, *Ultraschall Med.* 2006 Feb;27(1):12-19.
13. Brooks, D. J., Ibanez, V., Sawle, G. V., Quinn, N., Lees, A. J., Mathias, C. J., Bannister, R., Marsden, C. D., and Frackowiak, R. S. 1990. Differing patterns of striatal [18F]-dopa uptake in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy. *Ann. Neurol.* 28: 547-555.
14. Dexter, D. T., Sian, J., Jenner, P., and Marsden, C. D. 1993. Implications of alterations in trace element levels in brain in Parkinson's disease and other neurological disorders affecting the basal ganglia. *Adv. Neurol.* 60: 273-281.
15. Gerlach, M., Ben-Shachar, D., Riederer, P., and Youdim, M. B. H. 1994. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J. Neurochem.* 63: 793-807.
16. Innins, R. B., Seibyl, J. P., and Scanley, B. E. 1993. Single photon emission computed tomographic imaging demonstrating loss of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 90: 11965-11969.
17. Ishikawa, T., Dhawan, V., Kazumata, K., Chaly, T., Mandel, F., Neumeyer, J., Margouleff, C., Babchyc, B., Zanzi, I., and Eidelberg, D. 1996. Comparative nigrostriatal dopaminergic imaging with iodine-123 beta-CIT-FP/SPECT and fluorine-18 FDOPA/PET. *J. Nucl. Med.* 37: 1760-1765.
18. Jellinger, K. A. 1999. The role of iron in neurodegeneration. *Drugs Aging* 14: 115-160.
19. Leenders, K. L., Salmon, E. P., Tyrrell, P., Perani, D., Brooks, D. J., Sager, H., Jones, T., Marsden, C. D., and Frackowiak, R. S. 1990. The nigrostriatal dopaminergic system assessed in vivo by positron emission tomography in healthy volunteer subjects and patients with Parkinson's disease. *Ach. Neurol.* 47: 1290-1298.
20. Litvan I, Agid Y, Calne D, et al. Clinical research criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (SteeleRichardsonOlszewski syndrome): report of the NINDS-SPSP International Workshop. *Neurology* 1996;47:19.
21. Morrish, P. K., Sawle, G. V., and Brooks, D. J. 1996. An [18F]dopa-PET and clinical study of the rate of progression in Parkinson's disease. *Brain* 119: 585-591.
22. Naumann, M., Becker, G., Toyka, K. V., Supprian, T., and Reiners, K. 1996. Lenticular nucleus lesion in idiopathic dystonia detected by transcranial sonography. *Neurology* 47: 1284-1290.
23. Niewenhuys, R. 1985. In *Chemoarchitecture of the Brain*, pp. 1441-58. Springer, Berlin/Heidelberg/New York. Olanow, C. W. 1992. Magnetic resonance imaging in parkinsonism. *Neurol. Clin.* 10: 405-420.
24. Paulus, W., and Jellinger, K. 1991. The neuropathologic basis of different clinical subgroups of Parkinson's disease. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 50: 743-755.
25. Piccini, P., Turjanski, N., and Brooks, D. J. 1995. PET studies of the striatal dopaminergic system in Parkinson's disease (PD). *J. Neural. Transm. (Suppl.)* 45: 123-131.
26. Riederer, P., Dirr, A., Goetz, M., Sofic, E., Jellinger, K., and Youdim, M. B. 1992. Distribution of iron in different brain regions and subcellular compartments in Parkinson's disease. *Ann. Neurol.* 32: 101-104.
27. Schrag A, Good CD, Miszkil K, et al. Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 2000;54:697-702.
28. Sofic, E., Riederer, P., Heinsen, H., Beckmann, H., Reynolds, G. P., Hebenstreit G., and Youdim, M. B. 1988. Increased iron (III) and total iron content in post mortem substantia nigra of parkinsonian brain. *J. Neural. Transm.* 74: 199-205.
29. Suchowersky O, Reich S, Perlmutter J, Zesiewicz T, Gronseth G, Weiner WJ, Practice Parameter: Diagnosis and prognosis of new onset Parkinson disease (an evidence-based review) Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, *NEUROLOGY* 2006;66:968-975.
30. Walter U, Wittstock M, Benecke R, Dressler D. Substantia nigra echogenicity is normal in non-extrapyramidal cerebral disorders but increased in Parkinson's disease. *J Neural Transm* 2002;109:191-196.
31. Walter U, Behnke S, Eyding J, Niehaus L, Postert T, Seidel G And Berg D, Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: state of the art, *Ultrasound in Med. & Biol.*, Vol. 33, No. 1, pp. 15-25, 2007.
32. Wenning GK, Ben-Shlomo Y, Hughes A, Daniel SE, Lees A, Quinn NP. What clinical features are most useful to distinguish definite multiple system atrophy from Parkinson's disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:434-440.
33. Ye, F. Q., Allen, P. S., and Martin, W. R. 1996. Basal ganglia iron content in Parkinson's disease measured with magnetic resonance. *Mov. Disord.* 11: 243-249.
34. Youdim, M. B. H., Ben-Shachar, D., Eshel, G., Finberg, J. R., and Riederer, P. 1993. The neurotoxicity of iron and nitric oxide. Relevance to the etiology of Parkinson's disease. *Adv. Neurol.* 60: 259-266.
35. Zecca L, Berg D, Arzberger T, Ruprecht P, Rausch WD, Musicco M, Tampellini D, Riederer P, Gerlach M, Becker G., In vivo detection of iron and neuromelanin by transcranial sonography: a new approach for early detection of substantia nigra damage, *Mov Disord.* 2005 Oct;20(10):1278-85.

Indirizzo:

Giovanni Malferrari

UOC Neurologia e Stroke Unit -

Arcispedale Santa Maria Nuova -

V.le Risorgimento 80 - 42100 Reggio Emilia

malferrari.giovanni@asmn.re.it