

К вопросу об изучении природы ультразвукового феномена гиперэхогенности черной субстанции

М.А. Кравченко, А.О. Чететкин

ФГБНУ “Научный центр неврологии” (Москва)

Феномен гиперэхогенности черной субстанции (ГЧС), выявляемый при транскраниальной сонографии (ТКС), является широко известным маркером, ассоциированным с болезнью Паркинсона (БП) [1]. Несмотря на то что история его изучения насчитывает уже более 20 лет и клиническая ценность подтверждена многими исследованиями, остается ряд нерешенных вопросов в отношении природы данного феномена, методологии его оценки, некоторых клинических закономерностей [2]. Очевидно, что более глубокое понимание как ультразвуковых, так и патофизиологических механизмов формирования феномена ГЧС может помочь уточнить роль ТКС в диагностике БП и улучшить интерпретацию получаемых результатов.

Для выяснения природы феномена ГЧС особую ценность имеют экспериментальные исследования, в которых производится сопоставление данных прижизненной визуализации и морфологического исследования. Такие работы проводились, и по их результатам были сформулированы широко цитируемые представления о том, что феномен ГЧС обусловлен повышенным накоплением соединений железа в черной субстанции (ЧС) [3, 4]. Однако более пристальное изучение методологии этих работ и обсуждений, представленных авторами, свидетельствует о том, что интерпретация полученных результатов неоднозначна и имеются противоречивые данные. Таким образом, природа феномена ГЧС требует дополнительного изучения. Приводим краткий анализ имеющихся эксперименталь-

ных работ, посвященных изучению механизма возникновения феномена ГЧС.

Первой и фактически единственной по своему дизайну (с изучением мозга человека *ex vivo*) работой в этой области является исследование D. Berg et al. [3]. Материал для исследования был получен в результате 20 аутопсий лиц в возрасте 38–59 лет, не имевших в анамнезе признаков экстрапирамидной патологии. Было проведено ультразвуковое сканирование целого мозга в коронарной и аксиальной плоскостях, помещенного в сосуд с изотоническим раствором. Впоследствии проводилось гистологическое и иммуногистохимическое исследование области ЧС. Такой дизайн исследования позволил получить более качественные ультразвуковые изображения, так как в отсутствие костей черепа сканирование производилось на более высокой частоте (5 МГц), однако в публикации эти изображения не представлены. Гиперэхогенность ЧС, превышающая по площади 0,25 см², обнаружена в трех наблюдениях (15%). В остальных случаях площадь ГЧС в среднем составила 0,17–0,18 см². Количество наблюдений без признаков ГЧС указано не было. Гистологическое исследование показало наличие скопления соединений железа, однако их количественные характеристики (размеры единичных элементов и общая площадь) не определялись. В случаях с более выраженной ГЧС отмечено большее выявление телец Леви и других гистологических нейродегенеративных признаков. Данные о повышенном содержании железа получены при спектроскопии рас-



твора с измельченной и специально обработанной тканью мозга. Таким образом, вызывают вопросы следующие аспекты данной работы: довольно высокая распространенность ГЧС при малом числе наблюдений; отсутствие описания гистологических изменений, которые по своим линейным размерам и предполагаемым физическим характеристикам могли бы быть хорошими (достаточными) отражателями ультразвукового сигнала; данные о повышении содержания железа получены для ткани в целом.

Необходимо обратить внимание на то, что, обсуждая значение соединений железа и предполагая их роль в формировании феномена ГЧС, авторы ссылаются на свою экспериментальную работу [5], результаты которой мы обсудим несколько ниже вместе со схожими по дизайну исследованиями. В то же время сами авторы приводят и обратные аргументы, указывающие на отсутствие или незначительное влияние на экзогенность физиологически повышенного содержания железа в бледном шаре и красных ядрах. Задача изучения возможных механизмов возникновения артефактных сигналов в данной работе не ставилась. Сканирование в отсутствие костей черепа позволяет исключить некоторые из артефактов, однако возможные артефакты, обусловленные прилежащими высокоэзогенными структурами, а также особенности использованного секторного датчика не могли быть исключены. В 2005 г. L. Zecca et al. выполнили исследование по аналогичному дизайну, но с большим числом наблюдений, включением материала от пациентов с БП и гистохимическим изучением дополнительных соединений [4]. В целом были получены схожие результаты. Гиперэзогенная ЧС, превышающая по площади $0,25 \text{ см}^2$, обнаружена в 25% наблюдений. Ультразвуковые изображения ГЧС опубликованы не были. Статистически значимые корреляции были получены между площадью ГЧС и общим содержанием железа, оцененным с помощью абсорбционной спектроскопии в растворе из обработанной мозговой ткани. Корреляции площади

ГЧС и концентраций соединений железа с белками (Н- и L-ферритина) в основной группе получено не было, но был выявлен статистически значимый результат в трех наблюдениях – материал от больных БП ($r = 0,273$; $p = 0,016$). Так же как и в пилотном исследовании D. Berg et al. [3], обращает на себя внимание высокая распространенность ГЧС (площадь сигнала $>0,25 \text{ см}^2$) в случайной выборке, что отчасти можно объяснить более благоприятными условиями для сканирования.

При обсуждении возможных физиологических причин возникновения феномена ГЧС были предложены две основные гипотезы: изменения в цитоархитектонике ЧС [6, 7] и накопление соединений железа [8, 9]. В связи с этим проводился ряд экспериментальных работ с введением различных веществ в область ЧС крыс или свиней. Первой была работа D. Berg et al. [5], в которой оценивалось развитие ГЧС в ответ на введение специфического нейротоксина 6-гидроксидофамина, а также соединений железа и цинка (последних – как в свободном виде, так и в связанном с белками). Были получены данные о возрастании площади ГЧС в зависимости от концентрации железа во введенном растворе. Однако необходимо обратить внимание, что ультразвуковое исследование проводилось через 1 нед после инъекции. Таким образом, имелся достаточный промежуток времени для развития клеточной реакции в ответ на повреждающее воздействие введенного агента. Сходные результаты были получены в работе Y. Zhu et al. [10], причем сканирование выполнялось на 24-й день. Противоположный результат получен в работе K. Sadowski et al. [11], в которой оценка влияния соединений железа (ферритина) на экзогенность тканей производилась непосредственно после их введения. Авторы сделали вывод, что соединения железа в концентрациях, даже превышающих наблюдаемые в ЧС человека, не влияют на экзогенность ткани мозга. В то же время введение взвеси клеток глиомы показало появление сигнала повышенной экзогенности непосредственно после введения. Необходимо

отметить, что напрямую сопоставлять ультразвуковые характеристики гиперэхогенности, искусственно полученной в экспериментах, с феноменом ГЧС невозможно вследствие применения датчика с заведомо более высокой разрешающей способностью и явным несоответствием искусственной цитоархитектонической модели изменениям, наблюдаемым при БП. Тем не менее авторы делают вывод, что гипотеза о глиозе как причине ГЧС выглядит вполне вероятной.

Одной из причин лоцирования гиперэхогенных сигналов в области ЧС может быть возникновение артефактов ультразвукового изображения. Приводим краткую справку по этому вопросу.

В основе ультразвуковой диагностики, как и других методов неинвазивной прижизненной визуализации, лежат регистрация и обработка сигналов, изменяемых при прохождении через изучаемую биологическую ткань. Таким образом, имеется искусственно реконструированное изображение “среза” структур области тела, интерпретация которого требует знания как физических принципов метода, его возможностей и ограничений, так и свойств изучаемого объекта (физических, физиологических и т.д.). В процессе построения изображения неизбежно возникают определенные искажения – артефакты, обусловленные тем, что при обработке сигналов невозможно полностью исключить или скомпенсировать помехи от разных факторов [12]. Знание анатомических закономерностей и результатов исследования структур с заранее известными характеристиками (фантомов) в большинстве случаев позволяет решить задачу интерпретации ультразвукового изображения. Однако при сканировании биологического объекта *in vivo* чаще всего отсутствует возможность непосредственной верификации и сопоставления элементов полученного ультразвукового изображения с данными макро- и микроскопического исследования. Возможные типы и механизмы возникновения артефактов всегда отдельно обсуждаются при описании методики ультразвукового

исследования того или иного органа или системы органов.

Необходимо отметить, что при ТКС создаются условия для повышенного образования артефактов, что связано с множественным переотражением сигналов от костей черепа, наличием близко прилежащих участков как очень высокой (кости, оболочки), так и очень низкой (ликворные пространства, ткань мозга) ультразвуковой плотности, а также с конструктивными особенностями секторного датчика.

Методические рекомендации по ТКС ЧС содержат очень ограниченное обсуждение вопроса дифференцировки истинных и артефактных сигналов, которое сводится к одной фразе о том, что возможны накладывающиеся сигналы от базальных цистерн, в связи с чем необходимо проводить оценку ГЧС только ипсилатерально [13]. При этом в качестве примера приводится только один вариант, когда лоцируется линейная структура, продолжающаяся из-за пределов ножки мозга в область рядом с ЧС. Механизм возникновения данного артефакта четко не объясняется, однако при описании вариантов феноменологии ГЧС есть упоминание о том, что ультразвуковое изображение формируется в результате сложения сигналов, отраженных от слоя примерно 2 мм толщиной [13]. Вследствие этого в определенной плоскости сканирования луч может приводить к наложению сигнала от среза прилежащей базальной цистерны на срез через ножку мозга. Таким образом, авторами упоминается только один из возможных вариантов возникновения ложных гиперэхогенных сигналов – артефакт толщины ультразвукового луча (*beam-width artifact*). Предполагается при этом, что *любые другие гиперэхогенные сигналы в проекции ЧС являются результатом изменения непосредственно ткани мозга.*

Анализ накопленных нами данных о различных по форме и расположению вариантах визуализации ГЧС привел к необходимости более подробно рассмотреть еще как минимум два механизма возникновения артефактов ультразвукового изображения.

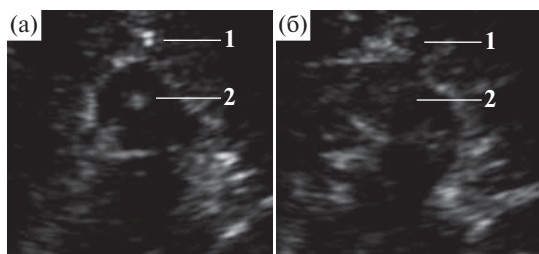


Рис. 1. Артефакт реверберации (единичный, гомолатеральный стороне расположения датчика). а – плоскость сканирования на уровне ножек среднего мозга с визуализацией гиперэхогенных сигналов, расположенных на одной оси, на разной глубине. б – плоскость с незначительно измененным углом сканирования, в которой исчезает и предполагаемый источник артефакта, и гиперэхогенный сигнал в проекции ЧС. 1 – предполагаемый истинный источник сигнала вне ножки мозга; 2 – артефактный сигнал в проекции ЧС.

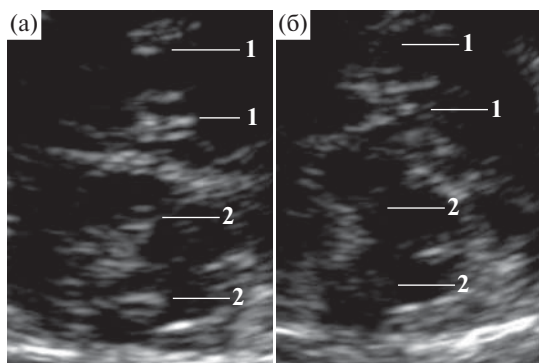


Рис. 2. Артефакты реверберации (множественные, гомо- и контралатеральные стороне расположения датчика). а – плоскость сканирования на уровне ножек среднего мозга с визуализацией гиперэхогенных сигналов, расположенных на одной оси, на разной глубине. б – плоскость с незначительно измененным углом сканирования, в которой исчезают и предполагаемые источники артефактов, и гиперэхогенные сигналы в проекции ЧС. 1 – предполагаемые истинные источники сигнала вне ножек мозга; 2 – артефактные сигналы в проекции ЧС.

Артефакт реверберации. Многократное отражение ультразвукового луча между поверхностью объекта и датчиком может

приводить к появлению повторяющихся ярких горизонтальных линий, параллельных поверхности-рефлектору, которые расположены регулярно, с равными интервалами, глубже истинного отражателя. С анатомической точки зрения при ТКС ЧС такими отражателями могут быть оболочки, ограничивающие ликворное пространство вокруг ножек мозга, а также уплотнение стенки задней мозговой артерии. Одним из вариантов визуализации ГЧС является лоцирование линейных горизонтальных сигналов в проекции ЧС, часто расположенных симметрично. При этом они лоцируются в той же плоскости сканирования, что и гиперэхогенные сигналы, расположенные ближе к датчику, и одновременно с ними перестают лоцироваться при изменении плоскости сканирования (рис. 1, 2).

Артефакт боковой доли (grating-lobe artifact).

Ультразвуковой луч имеет сложную трехмерную форму. При этом помимо основной фокусной зоны, расположенной на оси датчика, на некотором расстоянии сбоку образуются также области с более слабым уровнем испускаемого сигнала – “боковые доли”. В обычных условиях отраженные сигналы, вызванные боковыми долями, являются более слабыми, чем сигналы от основной части луча, и без проблем отфильтровываются прибором при обработке. Однако в случае, когда зона основного луча проходит через анэхогенную область (ткань или жидкость, не отражающую ультразвуковой сигнал) и в это же самое время в зоне боковой доли оказывается сильный отражатель, прибор при обработке получаемых данных не может однозначно определить источник полученного сигнала, и в зоне основного луча формируется дублирующее артефактное изображение (рис. 3). Таким образом, локация гиперэхогенных структур в анэхогенной области ножек среднего мозга при наличии гомологичных структур по форме на той же глубине, но с боковым смещением может быть результатом искажений. Подобные артефакты нередко наблюдаются при эхокардиографии [14].

Основными принципами различения истинных и артефактных структур при ультразвуковом исследовании являются относительное постоянство наблюдаемого сигнала при полипозиционном сканировании (в разных плоскостях), а также умеренные изменения характеристик при смене режимов и настроек сканирования. Применение этих подходов при изучении ГЧС вызывает ряд трудностей, поскольку возможности изменения плоскости сканирования весьма ограничены размерами височного ультразвукового окна, а сигнал при прохождении через кость значительно ослабляется и искажается, предоставляя возможность удовлетворительной визуализации зоны интереса только в ограниченном диапазоне режимов и настроек. Однако в отдельных случаях удается оценить визуализацию ГЧС при перемещении между передней, средней и задней зонами височного ультразвукового окна. В качестве дополнительного приема можно предложить использование предустановок для эхокардиографии, что позволяет получить более контрастное изображение и отсеять часть фоновых шумовых сигналов.

Отдельно необходимо отметить результаты сравнения визуализации в обычном режиме и при включении второй тканевой гармоники, когда последнее приводит к визуализации прежде отсутствовавших сигналов [15]. В данной публикации мы не имеем возможности детально представить имеющийся опыт, однако заметим, что вышеперечисленные приемы в значительном числе наблюдений заставляют заподозрить артефактную природу гиперэхогенных сигналов в области ЧС. А именно: гиперэхогенные сигналы могут исчезать при смещении датчика параллельно височной кости вперед–назад при сохранении плоскости, в которой они были изначально визуализированы. Наблюдение за поведением явно артефактных сигналов, полученных в экспериментальных условиях, показало возможность изменения их локализации по глубине (смещение вверх) при переходе в режим второй гармоники, что может объяснять ряд наблюдений с принципиальными различиями

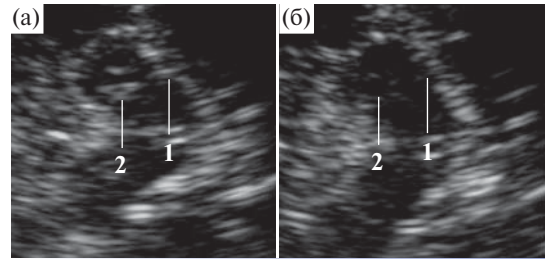


Рис. 3. Артефакт боковой доли (гомолатеральной стороне расположения датчика). а – плоскость сканирования на уровне ножек среднего мозга с визуализацией гиперэхогенных сигналов, расположенных практически на одной глубине, с боковым смещением. б – плоскость с незначительно измененным углом сканирования, в которой исчезает и предполагаемый источник артефакта, и гиперэхогенный сигнал в проекции ЧС. 1 – предполагаемый истинный источник сигнала; 2 – артефактный сигнал в проекции ЧС.

визуализации ГЧС в обычном режиме и при включении второй гармоники. В то же время довольно часто не удается определить потенциальный источник явно артефактных сигналов (рис. 4). Нередко такая ситуация встречается при плохих ультразвуковых окнах. Необходимо отметить, что даже при исследовании более изученных областей (сердца, сосудов, других внутренних органов) не всегда возможно определить источник помех, однако в этих случаях обычно помогает большой материал об известной эхографической структуре и возможных вариантах патологии, что позволяет корректно трактовать получаемое изображение.

Таким образом, вопрос дифференциации истинных и артефактных сигналов при ТКС ЧС требует дальнейшего изучения с анализом возможных механизмов возникновения артефактов и разработки критериев их дифференцировки от истинных сигналов.

Имеющиеся на сегодняшний день в литературе экспериментальные данные не позволяют однозначно определить природу феномена ГЧС. Кроме того, анализ феноменологии ГЧС в целом и ее изменчивости в процессе визуализации свидетельствует о необходимости

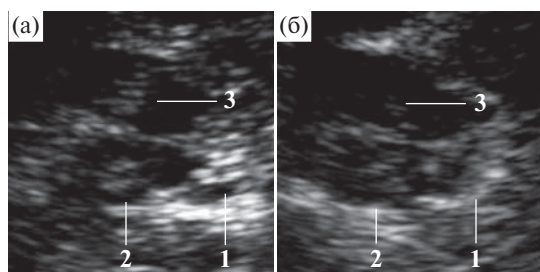


Рис. 4. Артефакт боковой доли и ГЧС неясного происхождения. а – плоскость сканирования на уровне ножек среднего мозга с визуализацией гиперэхогенных сигналов, расположенных контралатерально стороне расположения датчика, практически на одной глубине, с боковым смещением. Гомолатеральный гиперэхогенный сигнал неясного происхождения. б – плоскость с незначительно измененным углом сканирования, в которой исчезает и предполагаемый источник артефакта, и гиперэхогенный источник в проекции ЧС (контралатерально), а также гомолатеральный гиперэхогенный сигнал. 1 – предполагаемый истинный источник сигнала; 2 – артефактный сигнал в проекции ЧС; 3 – гиперэхогенный сигнал неясного происхождения (возможный артефакт).

более широко учитывать ряд механизмов возникновения артефактов ультразвуковых изображений. Таким образом, представляется весьма актуальным проведение дополнительных экспериментальных исследований для установления природы ультразвукового феномена ГЧС, спланированных с учетом данных об ограничениях предыдущих работ.

Список литературы

- Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A. et al. EFNS/MDS-ES/ENS recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur. J. Neurol.* 2013;20(1):16-34.
- Иллариошкин С.Н., Чечеткин А.О., Федотова Е.Ю. Транскраниальная сонография при экстрапирамидных заболеваниях. М.: ООО "АТМО"; 2014. 176 с.
- Berg D., Roggendorf W., Schröder U. et al. Echogenicity of the substantia nigra: association with increased iron content and marker for susceptibility to nigrostriatal injury. *Arch. Neurol.* 2002;59(6):999-1005.
- 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(10):1278-85.
- Berg D., Grote C., Rausch W.D. et al. Iron accumulation in the substantia nigra in rats visualized by ultrasound. *Ultrasound Med. Biol.* 1999;25(6):901-4.
- Barron K.D. The microglial cell. A historical review. *J. Neurol. Sci.* 1995;134(Suppl.):57-68.
- Montine T.J., Farris D.B., Graham D.G. Covalent crosslinking of neurofilament proteins by oxidized catechols as a potential mechanism of Lewy body formation. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 1995;54(3):311-9.
- Dexter D.T., Wells F.R., Lees A.J. et al. Increased nigral iron content and alterations in other metal ions occurring in brain in Parkinson's disease. *J. Neurochem.* 1989;52(6):1830-6.
- Gerlach M., Ben-Shachar D., Riederer P. et al. Altered brain metabolism of iron as a cause of neurodegenerative diseases? *J. Neurochem.* 1994;63(3):793-807.
- Zhu Y., 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. *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017;36:76-82.
- Sadowski K., Szlachta K., Serafin-Król M. et al. Brain tissue echogenicity – implications for substantia nigra studies in parkinsonian patients. *J. Neural Transm. (Vienna)*. 2012;119(3):363-7.
- Громов А.И., Кубова С.Ю. Ультразвуковые артефакты. М.: Видар; 2007. 64 с.
- Walter U., Školouřík D. Transcranial sonography (TCS) of brain parenchyma in movement disorders: quality standards, diagnostic applications and novel technologies. *Ultraschall Med.* 2014;35(4):322-31.
- Miele F. Quick concepts. Grating-lobes. 2015 [cited 05.11.2019]; Available from: www.pegasuslectures.com/blog/2015/01/28/quick-concepts-grating-lobes/ Accessed 2019 Nov 26.
- Chechetkin A.O., Kravchenko M.A., Fedotova E.Yu. et al. The second harmonics imaging improves a visualization of substantia nigra hyperechogenicity. *Intern. J. Stroke.* 2017;12:31.