

前庭诱发肌源性电位在帕金森病诊断中的应用

姜雨菡 周梦溪 陈伟

【摘要】 前庭诱发肌源性电位(VEMPs)是一种临床评估前庭功能的常用电生理检测技术。帕金森病患者常伴前庭功能异常,以 VEMPs 参数异常最为常见。本文在介绍 VEMPs 技术的基础上,就帕金森病患者 VEMPs 参数异常特征、与临床表型的关联性、潜在的病理生理学基础进行综述,为进一步的临床研究及应用提供新的思路。

【关键词】 帕金森病; 前庭诱发肌源性电位; 综述

Application of vestibular evoked myogenic potentials in the diagnosis of Parkinson's disease

JIANG Yu-han, ZHOU Meng-xi, CHEN Wei

Department of Neurology, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Corresponding author: CHEN Wei (Email: david_chen8106@hotmail.com)

【Abstract】 Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs), a key electrophysiological technique, is extensively utilized for the clinical evaluation of vestibular function. Patients with Parkinson's disease (PD) often have vestibular dysfunction, with VEMPs abnormalities being the most common. Based on the brief introduction of VEMPs technique, this review summarizes the features of VEMPs abnormalities, its association with clinical phenotype and underlying pathophysiological basis in patients with PD, so as to provide guidance for clinical research and practical application.

【Key words】 Parkinson disease; Vestibular evoked myogenic potentials; Review

This study was supported by Research Project of Shanghai Rehabilitation Medical Association (No. 2022KJXC008), Biobank Project of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine (No. YBKB202120), and Transverse Research Project of Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University School of Medicine (No. JYHX202117002).

Conflicts of interest: none declared

帕金森病(PD)是一种中老年人常见的神经系统变性疾病,该病早期诊断困难,临床表型多样,患者在临床表现、疾病进展速度及药物反应性上存在显著差异。帕金森病的临床诊断主要依靠症状和体征,分子影像学检查虽然能很好地识别及监测疾病进展,但因其价格昂贵,难以在临床上普及^[1]。因

此,寻找客观、经济、简便的疾病诊断相关生物学标志物至关重要。此外,病理学研究发现, α -突触核蛋白(α -Syn)也可沉积在帕金森病患者前庭神经核复合体等中枢前庭区域^[2],而帕金森病患者恰存在着一定的前庭功能损害,尤以前庭诱发肌源性电位(VEMPs)参数异常最为常见^[3]。VEMPs是由高强度声信号刺激耳石器后记录到的肌源性动作电位,是一种评估前庭系统球囊和椭圆囊等耳石器及前庭神经反射通路的检查方法,具有无创、客观、便捷的特点^[4]。本文旨在总结帕金森病患者 VEMPs 参数特征及其与临床表型之间的关联性,在此基础上分析其可能的病理生理学基础,以为深入理解帕金森病发病机制提供新的思路,也为进一步探讨 VEMPs 在帕金森病及其亚型评估中的辅助诊断价

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2024.03.003

基金项目:上海市康复医学会科研基金项目(项目编号:2022KJXC008);上海交通大学医学院附属第九人民医院学科特色疾病生物样本项目(项目编号:YBKB202120);上海交通大学医学院附属第九人民医院横向科研项目(项目编号:JYHX202117002)

作者单位:200011 上海交通大学医学院附属第九人民医院神经内科

通讯作者:陈伟,Email:david_chen8106@hotmail.com

值奠定基础。

一、前庭诱发肌源性电位简介

VEMPs 是一种由高强度声刺激信号诱发前庭系统外周感受器并通过前庭神经反射通路在肌肉效应器上记录到的肌源性电位^[5-6]。根据记录电极的位置不同, VEMPs 可以分为颈肌前庭诱发肌源性电位 (cVEMP) 和眼肌前庭诱发肌源性电位 (oVEMP) 两种主要类型。

1. 神经传导通路 完整的前庭神经反射通路包括耳石器、传入神经、前庭中枢的核间联系、传出神经和肌肉(胸锁乳突肌和眼下斜肌)效应器。胸锁乳突肌记录到的抑制性电位称为 cVEMP, 该电位来自于球囊, 其传导通路涉及同侧前庭下神经、同侧前庭神经外侧核和内侧核、同侧副神经核以及同侧胸锁乳突肌, 反映同侧球囊及前庭颈反射通路功能。眼下斜肌记录到的兴奋性电位称为 oVEMP, 该电位来源于椭圆囊, 其传导通路依次经过同侧前庭上神经、同侧前庭神经内侧核、对侧内侧纵束、对侧动眼神经核及眼下斜肌, 反映椭圆囊及前庭眼反射通路功能^[7]。

2. 记录参数 VEMPs 的测量参数主要包括无法引出/缺失、潜伏期、波幅及波幅不对称比(AAR)、阈值。(1)无法引出/缺失:即无法记录到受试者的任何 VEMPs 波形。(2)潜伏期:记录 cVEMP 波形时,首次出现的负向波称为 P1 波,随即出现的正向波称为 N1 波;记录 oVEMP 波形时,首次出现的正向波命名为 N1 波,随后出现的负向波命名为 P1 波。P1 潜伏期表示从刺激开始到产生 P1 波的时间, N1 潜伏期则为从刺激开始到产生 N1 波的时间。cVEMP 的 P1 潜伏期约 13 毫秒, N1 潜伏期约 23 毫秒; oVEMP 的 P1 潜伏期约 15 毫秒, N1 潜伏期约 10 毫秒。(3)波幅及 AAR:波幅可以直接反映 VEMPs 传导电位的强弱变化,其数值代表从波形的基线到峰值点的电压差异,在 cVEMP 中主要指的是 P13~N23 之间的振幅,而在 oVEMP 中则主要指的是 N10~P15 之间的振幅。AAR 是一种用来评估双侧前庭系统反应差异的指标,通常以百分比表示,计算公式为: $AAR(\%) = (|左侧波幅 - 右侧波幅|) / (左侧波幅 + 右侧波幅) \times 100\%$ 。对于 cVEMP, 正常 AAR 值上限为 33%, oVEMP 正常 AAR 值上限为 40%^[7]。如果存在显著的不对称提示一侧前庭系统病变或功能下降。(4)阈值:指的是能够引出 VEMPs 的最小刺激强度,可用于评估个体对前庭刺激的敏感性。(5)VEMPs

总分:综合以上各参数而得出, 0 分代表可引出,与健康对照者相比各具体参数无明显差异,在正常范围内; 1 分代表潜伏期延长; 2 分代表波幅下降; 3 分代表无法引出。综合双侧 cVEMP 和 oVEMP 结果,可以计算每位受试者的 VEMPs 总分(0~12 分)^[8], 总分越高,代表前庭神经反射通路受损越严重。

二、帕金森病患者前庭诱发肌源性电位特征

研究显示,帕金森病患者 VEMPs 缺失率显著高于(引出率显著低于)健康对照者,且存在 VEMPs 潜伏期延长及波幅下降^[9]。提示帕金森病患者存在脑干功能障碍。(1)VEMPs 引出率下降:2009 年,以色列的一项研究首次报道帕金森病患者(54 例)与健康对照者(53 例)之间 VEMPs 的差异,结果发现, 37.04%(20/54)的帕金森病患者存在单侧 cVEMP 缺失, 7.41%(4/54)的患者存在双侧缺失;帕金森病患者 VEMPs 的总体异常率显著高于健康对照者($P < 0.001$),而能引出的受试者比较发现,两组潜伏期及波幅无明显差异^[10]。另一项研究招募 15 例帕金森病患者、15 例伴比萨综合症的帕金森病(PDPS)患者和 30 例健康对照者,均进行 cVEMP 评估,结果发现,与健康对照组相比,帕金森病组和 PDPS 组 cVEMP 异常率明显增加,其中 PDPS 组主要表现为双侧 cVEMP 缺失率增加,而帕金森病组表现为单侧 cVEMP 缺失率增加^[11]。(2)VEMPs 潜伏期延长且波幅下降:一项研究对比 13 例轻至中度帕金森病患者与 13 名健康对照者的 VEMPs 差异,发现轻至中度帕金森病患者 oVEMP 潜伏期明显延长且波幅明显下降,而 cVEMP 组间未见明显差异^[12]。该项研究提示,早中期帕金森病患者出现 oVEMP 潜伏期及波幅异常提示上位脑干功能受累,而下位脑干功能相对保留(cVEMP 正常)。de Natale 等^[13]比较 14 例早期帕金森病、19 例晚期帕金森病与 27 名健康对照者的 VEMPs 结果,发现帕金森病组 VEMPs 异常率高于对照组($P < 0.001$),但在早期与晚期帕金森病组中无明显差别;早期和晚期帕金森病患者 VEMPs 异常模式存在差异,早期组普遍存在潜伏期延长,晚期组则表现为缺失率增加。另有研究纳入 30 例帕金森病患者、16 例非典型帕金森综合征患者和 30 名健康对照者,比较 3 组之间的 VEMPs 差异,与健康对照组相比,帕金森病组 oVEMP 中 N10 潜伏期明显延长($P = 0.002$),与健康对照组和非典型帕金森综合征组相比,帕金森病组 oVEMP 中 P15 潜伏期明显延长($P < 0.001$),而 cVEMP 参数在 3 组之间无明显

差异^[14]。结合上述文献可以发现,早期帕金森病患者主要表现为 oVEMP 异常,而 cVEMP 相对保留,且 VEMPs 异常主要表现为潜伏期延长及波幅下降;晚期患者则主要表现为 VEMPs 缺失率增加。然而,上述研究绝大部分是基于单中心、横断面研究,入组患者的样本量普遍偏小;药物“开”期或“关”期评估状态、合并症(如偏头痛等)是否对结果产生影响,尚待进一步研究。

三、帕金森病前庭诱发肌源性电位参数异常与疾病临床表型的相关性

1. 与运动症状的相关性 Di Lazzaro 等^[11]发现,与不伴比萨综合症的帕金森病患者相比,PDPS 患者 cVEMP 异常率较高(40%对6%, $P < 0.001$),且主要表现为双侧 cVEMP 缺失率显著增加。双侧 cVEMP 缺失的帕金森病患者存在明显的姿势不稳,存在跌倒史比例和统一帕金森病评价量表(UPDRS)评分更高^[15]。还有研究根据随访时是否存在姿势不稳将 31 例帕金森病患者分为两组,并比较两组基线(首次就诊)时 VEMPs 参数之间的差异,发现姿势不稳组患者存在双侧 cVEMP 中 N23 潜伏期显著缩短^[16]。上述研究结果均提示,cVEMP 异常与帕金森病姿势不稳临床表型密切相关。

2. 与非运动症状的相关性 我国一项研究对比 82 例早期帕金森病患者[分为伴或不伴快速眼动睡眠期行为障碍(RBD)亚组,每组各 41 例]、40 例特发性快速眼动期睡眠行为障碍(iRBD)患者与 41 名健康对照者之间的 VEMPs 差异,结果发现,与不伴 RBD 的帕金森病患者相比,伴 RBD 患者双侧 cVEMP 和 oVEMP 潜伏期明显延长($P < 0.05$),与 iRBD 患者相比,伴 RBD 的帕金森病患者 cVEMP 总分显著增加($P = 0.033$)^[17]。另有研究发现,帕金森病患者 VEMPs 总分与快速眼动睡眠期行为障碍筛查量表(RBDSQ)评分呈正相关($r = 0.633, P = 0.001$)^[18],这些研究为深入理解帕金森病和 iRBD 患者脑干功能障碍提供有价值的电生理学证据。Park 和 Kang^[19]将 84 例无直立性低血压的帕金森病患者根据是否合并头晕分为两组,并比较两组之间 VEMPs 的差异,发现合并头晕的患者存在右侧 oVEMP 波幅显著下降、双侧 oVEMP 缺失率增加($P = 0.022$),而 cVEMPs 组间无明显差异,提示合并头晕的帕金森病患者 oVEMP 较 cVEMP 更易出现改变。另有研究发现,cVEMP 缺失的帕金森病患者除姿势不稳比例更高外,非运动症状也更严重,主要体现在胃肠道

症状以及情绪或认知功能障碍^[15]。此外,与不伴抑郁症状的帕金森病患者相比,伴抑郁症状患者 cVEMP 异常率更高^[10]。

帕金森病患者 VEMPs 异常与运动及非运动症状存在一定关联性^[3,20]。此外,不同帕金森病治疗药物、是否存在运动并发症,以及脑深部电刺激术(DBS)是否对 VEMPs 结果产生影响尚不明确。目前仅有一项研究发现,左旋多巴可导致帕金森病患者 cVEMP 波幅升高,而丘脑底核脑深部电刺激术对 cVEMP 的结果无明显影响^[21]。

四、帕金森病前庭诱发肌源性电位参数异常的潜在病理生理学基础

前庭神经核复合体及其相连的纤维束是 VEMPs 神经传导通路的重要节点。临床病理学研究显示,部分帕金森病患者脑干神经元及少突胶质细胞内也可见 α -Syn 免疫阳性的路易小体及路易神经突;除黑质存在路易小体外,还包括前庭神经核复合体、脚桥被盖核、脑桥旁网状结构、眼动控制核团、舌下神经前置核等中枢前庭系统及几乎所有脑干纤维束,这些核团及纤维束参与正常的前庭眼反射以及眼动和姿势平衡控制。此外,前庭神经外侧核 Deiters 细胞接受来自球囊-前庭下神经的 cVEMP 神经信号传入,通过前庭脊髓反射参与调节姿势平衡控制。小样本临床病理学研究发现,与黑质类似,帕金森病患者也存在前庭神经外侧核 Deiters 细胞免疫标记的非磷酸化神经丝蛋白(NPFP)阳性细胞数目明显减少、信号强度也存在明显下降^[22],提示帕金森病患者前庭神经外侧核存在神经变性。以上神经病理学结果一定程度上解释了帕金森病患者出现的 VEMPs 异常及其与姿势步态障碍的关联性,但具体的病理生理学机制尚待进一步阐明,以揭示帕金森病患者 VEMPs 异常与 RBD、抑郁等非运动症状之间的关联性。

综上所述,帕金森病患者存在 VEMPs 参数异常,主要表现为缺失率增加、潜伏期延长及波幅下降,提示可能存在脑干功能障碍;且 VEMPs 参数异常与帕金森病的多种临床特征有关,伴 VEMPs 参数异常的帕金森病患者步态姿势障碍发生率较高,存在 RBD、抑郁和头晕等非运动症状的比例也较高。VEMPs 参数异常可以作为辅助诊断帕金森病的客观电生理学指标^[23],也可应用于对疾病的鉴别诊断上,例如,与特发性帕金森病相比,进行性核上性麻痹(PSP)患者 VEMPs 异常率更高^[24]。然而,该领域

的研究数据主要来自欧美国家,国内研究数据较少;目前大多为小样本横断面数据的总结,缺乏前瞻性研究数据;来自国人不同年龄段 VEMPs 参数的正常参考值常模也有待确定。未来前瞻性、大样本、多中心临床研究将有助于揭示 VEMPs 参数异常在帕金森病发生、进展及鉴别诊断中的作用,也为进一步开展前庭神经电刺激辅助治疗帕金森病奠定基础。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Haider A, Elghazawy NH, Dawoud A, Gebhard C, Wichmann T, Sippl W, Hoener M, Arenas E, Liang SH. Translational molecular imaging and drug development in Parkinson's disease [J]. *Mol Neurodegener*, 2023, 18:11.
- [2] Seidel K, Mahlke J, Siswanto S, Krüger R, Heinsen H, Auburger G, Bouzrou M, Grinberg LT, Wicht H, Korf HW, den Dunnen W, Rüb U. The brainstem pathologies of Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies [J]. *Brain Pathol*, 2015, 25:121-135.
- [3] Berkiten G, Tutar B, Atar S, Kumral TL, Saltürk Z, Akan O, Sari H, Onaran Ö, Biltekin Tuna Ö, Uyar Y. Assessment of the clinical use of vestibular evoked myogenic potentials and the video head impulse test in the diagnosis of early-stage Parkinson's disease [J]. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2023, 132:41-49.
- [4] Rosengren SM, Young AS, Taylor RL, Welgampola MS. Vestibular function testing in the 21st century: video head impulse test, vestibular evoked myogenic potential, video nystagmography. Which tests will provide answers [J]? *Curr Opin Neurol*, 2022, 35:64-74.
- [5] Vertigo Rehabilitation Committee, Chinese Association of Rehabilitation Medicine; Vertigo Committee, China Medical Education Association. Expert consensus on techniques for clinical ocular vestibular evoked myogenic potential assessment [J]. *Zhonghua Er Ke Xue Za Zhi*, 2022, 20:4-9. [中国康复医学会眩晕康复专业委员会, 中国医药教育协会眩晕专业委员会. 眼性前庭诱发肌源性电位临床检测技术专家共识 [J]. *中华耳科学杂志*, 2022, 20:4-9.]
- [6] The Vertigo Rehabilitation Committee of Chinese Association of Rehabilitation Medicine, Vertigo Committee of China Medicine Education Association. Expert consensus on clinical measurement techniques of vestibular evoked myogenic potential [J]. *Zhonghua Er Ke Xue Za Zhi*, 2019, 17:988-992. [中国康复医学会眩晕康复专业委员会, 中国医药教育协会眩晕专业委员会. 前庭诱发肌源性电位临床检测技术专家共识 [J]. *中华耳科学杂志*, 2019, 17:988-992.]
- [7] Taylor RL, Welgampola MS, Nham B, Rosengren SM. Vestibular-evoked myogenic potential testing in vestibular localization and diagnosis [J]. *Semin Neurol*, 2020, 40:18-32.
- [8] Gabelić T, Krbot Skorić M, Adamec I, Barun B, Zadro I, Habek M. The vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) score: a promising tool for evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis [J]. *Eur J Neurol*, 2015, 22:261-269, e21.
- [9] Cui W, Duan Z, Feng J. Assessment of vestibular - evoked myogenic potentials in Parkinson's disease: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Brain Sci*, 2022, 12:956.
- [10] Pollak L, Prohorov T, Kushnir M, Rabey M. Vestibulocervical reflexes in idiopathic Parkinson disease [J]. *Neurophysiol Clin*, 2009, 39(4/5):235-240.
- [11] Di Lazzaro G, Schirinzi T, Giambone MP, Di Mauro R, Palmieri MG, Rocchi C, Tinazzi M, Mercuri NB, Di Girolamo S, Pisani A. Pisa syndrome in Parkinson's disease: evidence for bilateral vestibulospinal dysfunction [J]. *Parkinsons Dis*, 2018: ID8673486.
- [12] Pötter-Nerger M, Govender S, Deuschl G, Volkmann J, Colebatch JG. Selective changes of ocular vestibular myogenic potentials in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2015, 30:584-589.
- [13] de Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Manca A, Mercante B, Pes GM, Agnetti V, Tolu E, Deriu F. Paired neurophysiological and clinical study of the brainstem at different stages of Parkinson's disease [J]. *Clin Neurophysiol*, 2015, 126:1871-1878.
- [14] Klunk D, Woost TB, Fricke C, Classen J, Weise D. Differentiating neurodegenerative parkinsonian syndromes using vestibular evoked myogenic potentials and balance assessment [J]. *Clin Neurophysiol*, 2021, 132:2808-2819.
- [15] Gaur A, Rajamanickam R, Chinnathambi C, Selvaraju D, Sakthivadivel V. Association of cervical vestibular - evoked myogenic potentials (VEMP) and postural instability in patients with Parkinson's disease: a cross - sectional study [J]. *Ann Neurosci*, 2022, 29(2/3):137-143.
- [16] Park JH, Kim MS, Kang SY. Initial vestibular function may be associated with future postural instability in Parkinson's disease [J]. *J Clin Med*, 2022, 11:5608.
- [17] Xie WY, Shen Y, Chen Y, Zhuang S, Wang YL, Jin H, Li HX, Yan JH, Li Y, Mao CJ, Dai YP, Liu CF. REM sleep without atonia and vestibular - evoked myogenic potentials: clinical brainstem dysfunction in early - stage Parkinson's disease and isolated REM sleep behavior disorder [J]. *Sleep Med*, 2022, 89: 122-129.
- [18] de Natale ER, Ginatempo F, Paulus KS, Pes GM, Manca A, Tolu E, Agnetti V, Deriu F. Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement [J]. *Neurol Sci*, 2015, 36:995-1001.
- [19] Park JH, Kang SY. Dizziness in Parkinson's disease patients is associated with vestibular function [J]. *Sci Rep*, 2021, 11:18976.
- [20] Shalash AS, Hassan DM, Elrassas HH, Salama MM, Méndez - Hernández E, Salas-Pacheco JM, Arias-Carrión O. Auditory- and vestibular-evoked potentials correlate with motor and non-motor features of Parkinson's disease [J]. *Front Neurol*, 2017, 8:55.
- [21] Pötter - Nerger M, Reich MM, Colebatch JG, Deuschl G, Volkmann J. Differential effect of dopa and subthalamic stimulation on vestibular activity in Parkinson's disease [J]. *Mov Disord*, 2012, 27:1268-1275.
- [22] Wellings TP, Brichta AM, Lim R. Altered neurofilament protein expression in the lateral vestibular nucleus in Parkinson's disease [J]. *Exp Brain Res*, 2017, 235:3695-3708.
- [23] Shen Y, Xie WY, Li HX, Wang F, Dai YP, Liu CF. Evaluation of brainstem function using vestibular evoked myogenic potentials in patients with early-stage Parkinson's disease [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2023, 56:485-493. [沈贇, 谢伟晔, 李函星, 王芬, 戴永萍, 刘春风. 前庭诱发肌源性电位对早期帕金森病患者脑干功能的评估 [J]. *中华神经科杂志*, 2023, 56:485-493.]
- [24] Carpinelli S, Valko PO, Waldvogel D, Buffone E, Baumann CR, Straumann D, Werth E, Bockisch CJ, Weber KP, Valko Y. Distinct vestibular evoked myogenic potentials in patients with Parkinson disease and progressive supranuclear palsy [J]. *Front Neurol*, 2021, 11:598763.

(收稿日期:2023-12-21)

(本文编辑:袁云)