

А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко, Т.Е. Рамешвили,
К.А. Довгополая, Л.В. Воронков

Деменция при болезни Паркинсона: роль атрофических изменений коры и возможности прогнозирования с помощью магнитно-резонансной морфометрии

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Обследовано 54 больных с идиопатической болезнью Паркинсона, выставленной согласно критериям Британского банка мозга. Всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография на аппарате с напряжённостью поля 1,5 Тл по протоколу T1 градиентного эхо с последующим обчетом на персональном компьютере с помощью программного обеспечения Free Surfer. У 23 пациентов была диагностирована деменция. Показано значительное поражение различных зон коры головного мозга при болезни Паркинсона, осложненной деменцией. Изменения выявлены в обоих полушариях и затрагивают преимущественно лобную кору, зоны височной и затылочной областей. Толщину коры лингвального отдела средней затылочно-височной извилины можно использовать в качестве критерия при прогнозировании деменции. Индивидуальное динамическое наблюдение за пациентом и оценка изменений коры позволит своевременно прогнозировать увеличение риска возникновения выраженных когнитивных нарушений и назначить соответствующую терапию.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, деменция, кора головного мозга, магнитно-резонансная морфометрия, атрофия, прогнозирование, толщина коры головного мозга.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП) представляет собой одно из наиболее распространенных неврологических заболеваний, которое весьма часто встречается в пожилом возрасте. Согласно эпидемиологическим данным, это заболевание развивается не менее чем у 1% лиц старше 65 лет [4]. Классическими признаками БП являются двигательные нарушения, такие как замедленность движений (гипокинезия), мышечная ригидность и дрожание, максимально заметное в покое. Однако в последнее время все более отчетливо осознается, что клиническая картина БП не ограничивается только двигательными расстройствами. Успехи симптоматической противопаркинсонической терапии, увеличение продолжительности жизни пациентов с данным заболеванием делают очевидным для врачей тот факт, что по мере прогрессирования БП закономерно возникают так называемые немоторные симптомы, которые проявляются в сфере вегетативной иннервации и высших мозговых функций [5].

Едва ли ни с первых описаний «дрожательного паралича» возник спор о том, в какой мере это заболевание поражает память, интеллект и другие высшие мозговые функции. В оригинальном описании Дж. Паркинсона содержалось утверждение, что «интеллект и чувства» при данном заболевании не страдают. Однако уже в конце XIX века с этим полемицировал выдающийся французский невролог Ж. Шарко, который, напротив, заявлял, что на определенной стадии БП неизбежно «ум затуманивается и теряется память».

В начале XX века F. Naville и другими исследователями для описания характера когнитивных нарушений при БП была предложена концепция «брадифрениии». Согласно данной концепции, мышление пациентов с БП, аналогично движениям, становится более медленным [1]. Этому сопутствуют небольшие нарушения памяти и снижение фона настроения. В то же время выраженные когнитивные расстройства и деменция (слабоумие) считалось не характерным для БП. Впрочем, концепцию брадифрениии разделяли не все исследователи. Многие полагали, что видимая замедленность пациентов является следствием двигательной, а не психической заторможенности [3].

Развитие нейропсихологических методов исследования во второй половине XX века позволило перевести дискуссию о наличии или отсутствии когнитивных нарушений при БП на более строгую научную основу. В серии отечественных и зарубежных работ в 80–90-х годах прошлого столетия были получены неоспоримые доказательства того, что когнитивные функции подавляющего большинства пациентов с БП нарушены по сравнению с лицами того же возраста без данного заболевания [6, 7]. В настоящее время описаны наиболее характерные когнитивные симптомы, прослежена динамика когнитивных нарушений по мере прогрессирования основного заболевания.

В большинстве случаев БП когнитивные нарушения выражены в легкой или умеренной степени. Однако в части случаев, особенно у пациентов пожилого воз-

раста, они могут достигать выраженности деменции (слабоумия). Сплошные эпидемиологические исследования пациентов с БП свидетельствуют, что распространенность деменции при этом заболевании составляет от 30 до 40%. Это значительно превышает распространенность деменции в общей популяции пожилых лиц, которая составляет, в зависимости от возраста, от 5 до 25% [2].

Самым сильным фактором риска возникновения деменции при БП является пожилой и старческий возраст пациента. Согласно недавно опубликованным данным скандинавского лонгитудинального исследования, риск возникновения деменции при достижении пациентами пожилого и старческого возраста приближается к 80% [6]. Как известно, успехи противопаркинсонической терапии привели к увеличению средней продолжительности жизни пациентов с данным заболеванием. Сегодня она не отличается от ожидаемой продолжительности жизни в популяции в целом. Этот, безусловно, положительный факт делает проблему деменции при БП чрезвычайно актуальной. Не так редко у пожилых пациентов с БП при адекватно подобранной терапии двигательных расстройств деменция становится основным дезадаптирующим нарушением [9].

Клинически деменция при БП характеризуется значительным увеличением выраженности всех описанных выше когнитивных расстройств [17]. Могут появляться новые когнитивные симптомы; в частности, развиваются нарушения памяти на текущие события и события жизни. Впрочем, мнестические расстройства при БП с деменцией обычно не достигают выраженности нарушений памяти при болезни Альцгеймера (БА). Зрительно-пространственные расстройства при БП с деменцией могут приводить к клинически отчетливым нарушениям в сфере праксиса и гнозиса.

Пациенты с БП и деменцией хуже поддаются специфической терапии, чем пациенты без деменции [11]. Наличие деменции значительно усиливает риск возникновения психотических осложнений дофаминергической терапии. Спектр таких осложнений варьирует от ярких сновидений и иллюзий до выраженных и повторяющихся зрительных галлюцинаций и преходящих состояний спутанности сознания. С другой стороны, эффективность дофаминергической терапии в отношении двигательных нарушений при наличии деменции меньше, чем при БП без деменции [14].

В настоящее время в мире значительное количество ученых занимаются оценкой толщины коры головного мозга при различной патологии головного мозга. В отношении нейродегенеративных заболеваний приоритет несомненно принадлежит болезни Альцгеймера.

В одном из последних исследований G.R. Ridgway et al. [15] измеряли толщину коры головного мозга у 25 пациентов с атрофией задних отделов головного мозга, 15 больных с прогрессирующей афазией и 14 пациентов с ранней стадией БА. Группой сравнения

служили лица сходного возраста без когнитивных нарушений. Целью исследования было обнаружение ранних морфологических признаков БА. Однако было показано, что у всех групп истончение коры происходит в височно-теменной области, при этом никаких отличительных особенностей найдено не было.

Единственной работой при БП данной направленности является исследование корейских коллег, в котором сравнивалась корковая толщина 56 здоровых субъектов и 48 больных БП без признаков деменции [12]. По сравнению с контрольной группой, пациенты с БП показали значительное истончение коры в височных, теменных областях, ростральной лобной и орбитофронтальной области коры. Важным выводом данной работы является то, что уменьшение толщины коры головного мозга происходит даже у недементных пациентов с ранними стадиями БП и ее топографическое распределение было похоже на неокортекс при деменции с тельцами Леви. Однако авторы не задавались целью обнаружения корреляций корковых структур головного мозга с баллами по оценочным шкалам и, как следствие, обнаружение признаков возможного прогнозирования развития когнитивных нарушений при БП.

Цель исследования. Установить роль корковой атрофии у пациентов с БП, осложненной деменцией, и определить ее предикторную ценность в прогнозировании этого осложнения.

Материалы и методы. Всего обследовано 54 больных с идиопатической БП, выставленной согласно критериям Британского банка мозга [4]. В исследование вошли пациенты с 3 стадией по Хен – Яру, из них 35 пациентов имели акинетико-ригидную форму заболевания (64,8%), остальные больные смешанную форму БП (35,2%). Общее состояние когнитивных функций и различные когнитивные функции в отдельности оценивались по следующим шкалам: 1) общая оценка состояния когнитивных функций оценивалась по краткой шкале оценки психического статуса (MMSE – mini-mental state examination) [10]; 2) исследование регуляторных функций проводилось с помощью методики «Батарея исследования лобной дисфункции» (FAB – frontal assessment battery) [8]; 3) для оценки зрительно-пространственных нарушений нами использовалась методика рисования часов [18]. Диагноз вероятной деменции выставлялся на основе критериев, разработанных в 2007 г. Ассоциацией нарушений движения. Согласно этим критериям, у 23 пациентов была диагностирована деменция. Группой контроля служили пациенты с БП без признаков когнитивных нарушений (31 пациент). Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Протокол обследования состоял из клинической оценки состояния больных с определением стадии болезни, выполнения магнитно-резонансной томографии (МРТ) на магнитно-резонансном томографе фирмы «Siemens» с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с получением стандартных T1-взвешенных изо-

Таблица 1
Общая характеристика обследованных больных

Показатель	Количество больных	Средний возраст	Длительность заболевания	MMSE	FAB
Деменция	23	65,4±5,2	7,3±3,2	21,2±3,7	9,1±2,4
Без деменции	31	60,1±7,2	6,5±4,8	28,8±1,2	16,9±1,1

бражений (ВИ), T2-ВИ в коронарной, аксиальной и саггитальной плоскостях. Кроме этого, всем пациентам проводился протокол T1 градиентного эха с последующим обсчетом на персональном компьютере с помощью программного обеспечения FreeSurfer. Статистическому анализу подвергались 240 структур из правого и левого полушария головного мозга. Корреляционные связи рассчитывались с использованием критерия Спирмена. Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 8.0 компании StatSoft при помощи теста Манна – Уитни.

Результаты и их обсуждение. Выявлены достоверные различия в толщине коры как в левом, так и в правом полушариях головного мозга (табл. 2, 3)

После статистической обработки полученные результаты подверглись графической обработке для визуального подтверждения (рис. 1–3).

Для определения наличия возможных прогностически значимых зон коры головного мозга в развитии деменции при БП был проведен корреляционный анализ с использованием рангового коэффициента Спирмена. Полученные результаты представлены в таблицах 4 и 5.

Графическое отображение корреляционных связей представлено на рисунке 4.

Заключение. Установлено значительное поражение различных зон коры головного мозга при БП, осложненной деменцией. Эти изменения выявляются как в доминантном, так и в недоминантном полушариях и затрагивают преимущественно лобную кору, зоны височной и затылочной областей.

Одной из важных зон атрофии является перешеек поясной извилины, который входит в состав лимбической системы и выполняет не только функции, связанные с эмоциональными реакциями, но и участвует в процессах обучения и запоминания. Стоит обратить внимание, что поражение этой структуры носит двухсторонний характер, что, возможно, свидетельствует о высокой заинтересованности перешейка в формировании синдрома когнитивных нарушений. Кроме этого, также страдает и задняя дорсальная часть поясной извилины в доминантном полушарии, то есть происходит значительное снижение толщины коры в области всей поясной извилины, особенно в левом полушарии головного мозга.

Таблица 2
Различия в толщине коры в левом полушарии между пациентами с деменцией и без нее, мм

Локализация	Деменция (FAB<12) M [LQ; UQ]	Без деменция (FAB>15) M [LQ; UQ]	p
Inferior temporal area	2,582 [2,448; 2,702]	2,682 [2,605; 2,798]	0,028366
Isthmus cingulate area	1,951 [1,734; 2,128]	2,154 [1,996; 2,316]	0,023343
Pars orbitalis	2,423 [2,356; 2,529]	2,666 [2,565; 3,002]	0,023343
Pars triangularis	2,192 [2,030; 2,325]	2,369 [2,174; 2,445]	0,049367
G. cingulum posterior ventralis	1,718 [1,482; 1,923]	2,485 [2,308; 2,631]	0,010166
G. insularis et S. centralis insularis	2,810 [2,359; 2,903]	2,998 [2,592; 3,102]	0,028366
G. occipito-temporal medial – pars lingualis	1,670 [1,626; 1,781]	1,824 [1,783; 1,848]	0,034
G. occipito-temporalis medial – pars parahippocampalis	2,985 [2,879; 3,109]	3,174 [3,122; 3,336]	0,049367
G. temporalis inferior	2,764 [2,632; 2,936]	2,984 [2,804; 3,020]	0,049367
S. collateralis transversalis anterior	2,299 [2,208; 2,469]	2,634 [2,471; 2,743]	0,008151
S. collateralis transversalis posterior	1,710 [1,570; 1,774]	1,887 [1,729; 2,255]	0,041251
S. frontalis inferior	2,031 [1,938; 2,216]	2,274 [2,061; 2,365]	0,019111
S. frontalis superior	2,337 [2,186; 2,380]	2,404 [2,380; 2,492]	0,041251
S. occipito-temporalis lateralis	2,189 [2,051; 2,292]	2,444 [2,317; 2,602]	0,034294
S. orbitalis lateralis	1,949 [1,745; 2,155]	2,259 [2,125; 2,447]	0,008151
S. orbitalis H-shaped	2,406 [2,119; 2,570]	2,711 [2,516; 2,820]	0,049367
S. temporalis superior	2,075 [1,858; 2,211]	2,325 [2,069; 2,373]	0,031210
Broadman area 45	2,208 [2,083; 2,262]	2,351 [2,298; 2,412]	0,034294

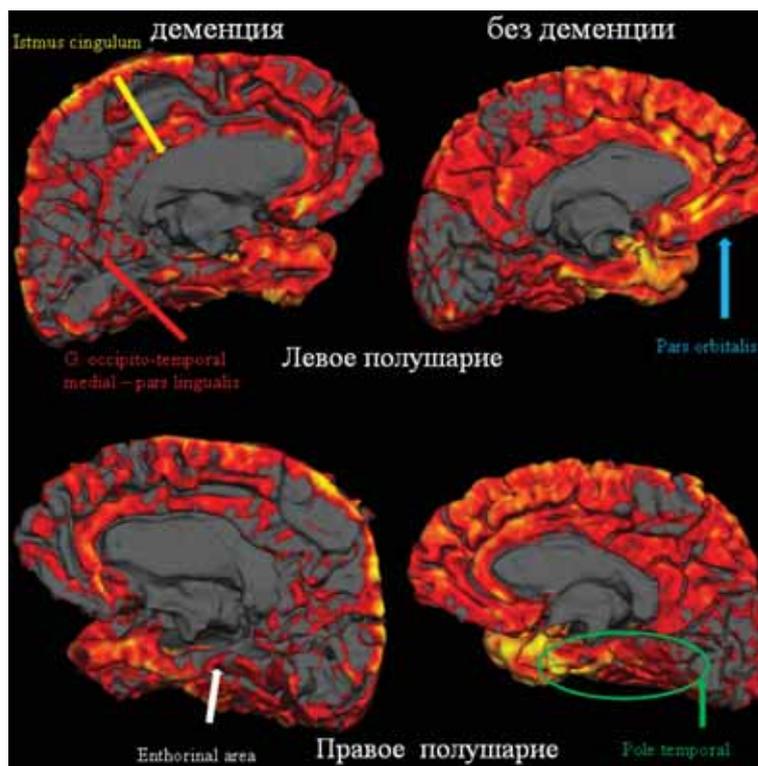


Рис. 1. Расположение наиболее важных зон атрофии на медиальной части головного мозга

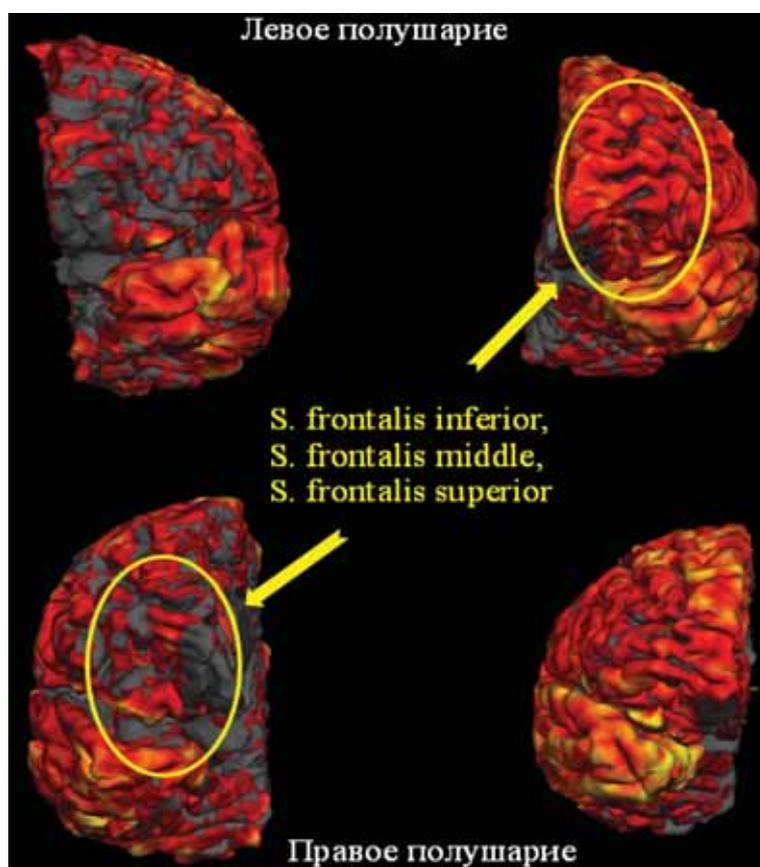


Рис. 2. Расположение наиболее важных зон атрофии в лобных долях головного мозга

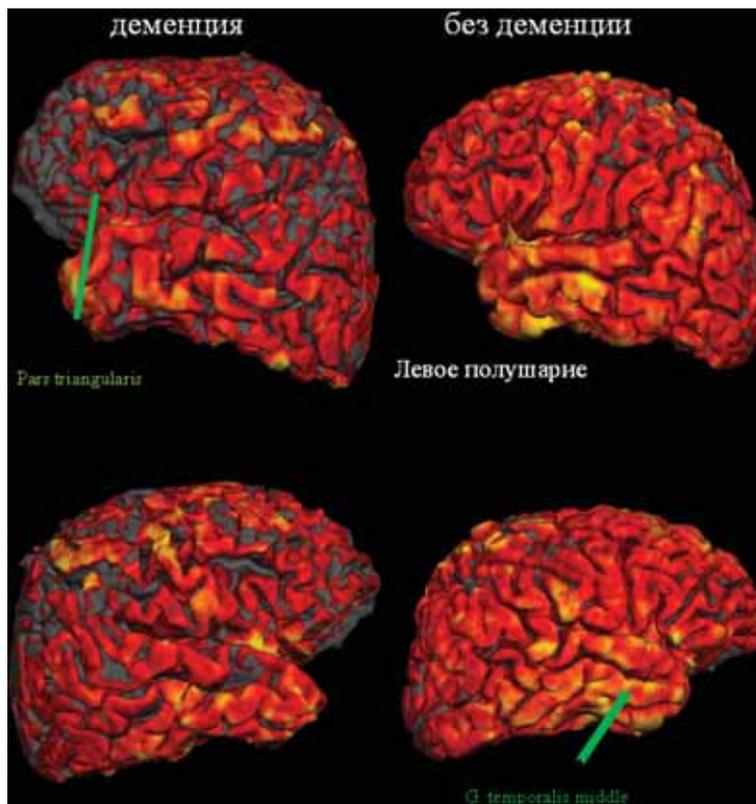


Рис. 3. Расположение наиболее важных зон атрофии на боковой поверхности головного мозга

Значительная корковая дегенерация происходит в лобных долях, о чем говорит поражение большинства структур этой области в обоих полушариях головного мозга. Отдельно стоит выделить поражение орбитальной зоны, которая отвечает за планирование двигательных актов и последовательность мыслительного процесса. Эти нарушения усугубляются истончением коры в области ростральной фронтальной средней зоны, состоящей из комплекса лобных борозд и извилин, однако было показано, что патологических

процесс затрагивает в большей степени борозды этой зоны.

Также в области лобных долей в левом полушарии отмечено поражение триангулярной зоны или 45 поля по Бродману, что представляет весьма интересным, так как эта область находится в весьма тесной связи с речедвигательным центром Брока (44 поле по Бродману) и выполняет функцию выполнения семантических заданий, таких как построение ассоциативных рядов и разграничивание абстрактных понятий от реальных.

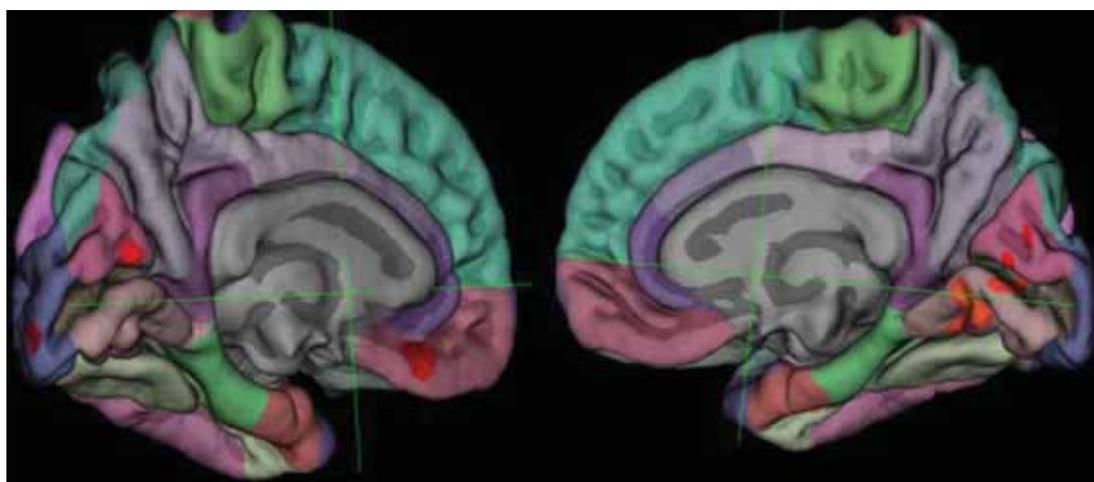


Рис. 4. Локализация основных корреляционных связей на медиальной поверхности левого и правого полушарий головного мозга (подсвечено красным)

Таблица 3

Различия в толщине коры в правом полушарии между пациентами с деменцией и без нее, мм

Локализация	Деменция (FAB<12) M [LQ; UQ]	Без деменция (FAB>15) M [LQ; UQ]	p
Entorhinal area	3,196 [2,880; 3,503]	3,608 [3,323; 3,735]	0,019111
Isthmus cingulate area	1,977 [1,777; 2,142]	2,154 [1,996; 2,316]	0,049367
Middle temporal area	2,662 [2,609; 2,756]	2,803 [2,758; 2,960]	0,015565
Rostral middle frontal area	2,164 [1,964; 2,400]	2,404 [2,272; 2,457]	0,028366
Transverse temporal area	1,704 [1,350; 1,780]	2,136 [1,894; 2,402]	0,041251
G. temporalis superior et G. temporalis transversalis	1,803 [1,513; 1,945]	2,284 [1,978; 2,501]	0,019111
G. temporalis middle	2,839 [2,777; 2,906]	2,967 [2,957; 3,209]	0,019111
Pole temporal	3,262 [2,902; 3,428]	3,517 [3,179; 3,567]	0,028366
S. circularis insularis inferior	2,243 [1,977; 2,465]	2,518 [2,477; 2,587]	0,023343
S. frontalis inferior	2,042 [1,868; 2,227]	2,277 [2,190; 2,392]	0,015565
S. frontalis middle	2,046 [1,957; 2,186]	2,293 [2,250; 2,423]	0,023343
S. frontalis superior	2,253 [1,897; 2,495]	2,496 [2,264; 2,658]	0,034294
S. occipito-temporalis lateralis	2,170 [2,087; 2,282]	2,475 [2,206; 2,646]	0,010166

Таблица 4

Корреляционные связи толщины коры с баллами по шкале FAB в левом полушарии у пациентов с деменцией, $p < 0,05$

Локализация	r
Lingual area	0,70
G. occipito-temporal medial – pars lingualis	0,78
G. subcallosal	0,63
S. suborbitalis	0,82

Таблица 5

Корреляционные связи толщины коры с баллами по шкале FAB в правом полушарии у пациентов с деменцией, $p < 0,05$

Локализация	r
Pericalcarine area	0,66
G. cuneus	0,68
G. occipito-temporal medial – pars lingualis	0,73

Отмечено поражение сразу же 3 структур, непосредственно отвечающих за функцию памяти. Это зона энторинальной коры, а также 2 отдела средней затылочно-височной извилины – лингвальная и парагиппокампальная. Не вызывает сомнения, что атрофия этих структур, играющих важную роль в процессах кратковременной памяти, играет одну из главных ролей в развитии деменции при БП.

Обширный нейродегенеративный процесс также протекает в обеих височных долях головного мозга.

Наиболее характерно наличие поражения средней височной извилины, одной из функции которой является процесс усвоения сказанного, в том числе восприятие команд и инструкций.

Что касается прогнозирования развития деменции при БП, то стоит выделить ливгальную отдел средней затылочно-височной извилины, которая не только имела достоверные различия толщины коркового слоя, но и показала сильные положительные корреляции со шкалой FAB в обоих полушариях головного мозга. Индивидуальное динамическое наблюдение за пациентом и оценка изменений коры в данной области позволит своевременно прогнозировать увеличение риска возникновения выраженных когнитивных нарушений и назначить соответствующую терапию.

Таким образом, морфометрическое исследование коры головного мозга при болезни Паркинсона является высокоинформативным и точным методом, позволяющим выделить группы риска больных по развитию деменции. Продолжение исследований в данной области позволит более точно изучить звенья патогенеза и других осложнений при болезни Паркинсона.

Литература

1. Глозман, Ж.М. Возрастные особенности нейропсихологических расстройств при болезни Паркинсона / Ж.М. Глозман [и др.] // Вестн. Моск. универ. – 1994. – № 3. – С. 25–36.
2. Захаров, В.В. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона. / В.В. Захаров, Н.В. Ярославцева, Н.Н. Яхно // Неврол. журн. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 11–16.
3. Корсакова, Н.К. Подкорковые структуры мозга и психические процессы / Н.К. Корсакова, Л.И. Москвичюте. – М.: Изд-во МГУ, 1985. – 119 с.
4. Левин, О.С. Дифференциальная диагностика паркинсонизма / О.С. Левин, Н.В. Федорова, В.Н. Шток // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2003. – № 2. – С. 54–60.

5. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона / И.В. Литвиненко. – М: Миклош, 2006. – 120 с.
6. Aarsland, D. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study / D. Aarsland [et al.] // Arch. neurol. – 2003. – Vol. 60. – P. 387–392.
7. Chui, H.C. Pathologic correlates of dementia in Parkinson's disease / H.C. Chui [et al.] // Arch. neurol. – 1986. – Vol. 43. – P. 991–995.
8. Dubois, B. The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside / B. Dubois [et al.] // Neurology. – 2000. – Vol. 55, № 11. – P. 1621–1626.
9. Emre, M. Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease / M. Emre [et al.] // New Eng. j. med. – 2004. – Vol. 351. – P. 2509–2518.
10. Folstein, M.F. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician / M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh // J. psychiatr. res. – 1975. – Vol. 12, № 3. – P. 189–198.
11. Hughes, A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases / A.J. Hughes [et al.] // JNNP. – 1992. – Vol. 55. – P. 181–184.
12. Lyoo, CH. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia / C.H. Lyoo, M.S. Ryu, M.S. Lee // Mov. disorder. – 2010. – Vol. 25, № 4. – P. 496–499.
13. Owen James M. Fronto-striatal cognitive deficits at different stages of Parkinson's disease / M. Owen James [et al.] // Brain. – 1992. – Vol. 115. – P. 1727–1751.
14. Portin, R. Neuropsychological responses of parkinsonian patients to long term levodopa treatment / R. Portin, U.R. Rinne // In: Parkinson's disease: Neurobehavioral Aspects. – Amsterdam, New York, 1980. – P. 271–304.
15. Ridgway, G.R. Early-onset Alzheimer disease clinical variants: Multivariate analyses of cortical thickness / G.R. Ridgway [et al.] // Neurology. – 2012. – Vol. 79, № 1. – P. 80–84.
16. Saint-Cyr, J.A. Behaviour and Basal ganglia / J.A. Saint-Cyr, A.E. Taylor, K. Nikolson // In: Behavioral Neurology of Movement Disorder / W.J. Weiner, A.E. Lang (eds) // Adv. neurol. – 1995. – Vol. 65. – P. 1–29.
17. Stern, Y. Comparison of cognitive changes in patients with Alzheimer's and Parkinson's disease / Y. Stern // Arch. neurol. – 1993. – Vol. 50, № 10. – P. 1042–1045.
18. Sunderland, T. Clock drawing in Alzheimer's disease. A novel measure of dementia severity / T. Sunderland [et al.] // J. am. geriatr. soc. – 1989. – Vol. 37, № 8. – P. 725–729.

A.G. Trufanov, I.V. Litvinenko, T.E. Rameshvili, K.A. Dovgopolaya, L.V. Voronkov

Dementia in Parkinson disease: role of brain cortex atrophic changes and magnetic resonance morphometry prognostic abilities

Abstract. 54 patients with idiopathic Parkinson disease diagnosed by British Brain Bank criteria were examined on 1.5 T magnetic resonance scanner. T1 gradient-echo protocol was used followed by calculating with personal computer workstation and Free Surfer software. Dementia was determined in 23 patients. Significant suffering of different brain cortical structures was shown in patients with Parkinson disease complicated with dementia. Alterations were revealed in both hemispheres, particularly in frontal, temporal and occipital regions. Lingual part thickness can be used as a criterion in dementia prognosis. Individual patient monitoring and cortex alteration evaluation provides opportune prognosis of increasing the risk of cognitive disorders development and prescribing proper therapy.

Key words: Parkinson disease, dementia, brain cortex, magnetic resonance morphometry, atrophy, prognosis, cortical brain thickness.

Контактный телефон: 8 (812) 292-33-47; e-mail: rentgenvma@mail.ru