

А.Ю. Ефимцев, А.Г. Труфанов, Д.А. Хаимов,
В.А. Фокин, М.М. Одинак, И.В. Литвиненко

Структурные изменения головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: сравнительный анализ данных многовоксельной морфометрии и диффузионной тензорной магнитно-резонансной томографии

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

Резюме. Применение современных методов нейровизуализации при болезни Паркинсона позволяет определить морфологические изменения белого и серого вещества, объективно оценить функцию и биохимические процессы, тем самым выявить заболевание на ранних этапах и проводить дифференциальную диагностику и оценку эффективности лечения. Методика диффузионной тензорной магнитно-резонансной трактографии позволяет визуализировать проводящие пути головного мозга за счет определения траектории движения молекул воды вдоль миелиновой оболочки аксонов проводящих путей. Количественный показатель целостности миелиновой оболочки – фракционная анизотропия – помогает объективно оценить её состояние. Информация, полученная при использовании диффузионной тензорной магнитно-резонансной трактографии, дополняется данными воксельной морфометрии – инновационной в современной практике методики статистического группового и индивидуального анализа объема серого и белого вещества головного мозга.

Обследовано 36 пациентов с болезнью Паркинсона. Всем выполнена диффузионно-тензорная магнитно-резонансная трактография, проведена воксельная морфометрия. Установленные статистически значимые изменения показателей этих методик имеют корреляционную связь с клиническими симптомами и нарушением тех или иных функций. Таким образом, применение данных нейровизуализации и обработки данных значительно расширяет возможности ранней диагностики болезни Паркинсона.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, диффузионный тензор, трактография, фракционная анизотропия, морфометрия, деменция, болезнь Паркинсона.

Введение. Болезнь Паркинсона (БП), хроническое прогрессирующее дегенеративное заболевание центральной нервной системы, основными клиническими проявлениями которого служат гипокинезия, ригидность, тремор покоя, постуральные нарушения, которые по мере прогрессирования заболевания нарастают и в конечном итоге ведут к обездвиженности пациентов. В общей структуре неврологических синдромов паркинсонизм является наиболее частым синдромом, приводящим к инвалидизации у лиц пожилого возраста [1, 7, 12]. Роль методов структурной нейровизуализации (магнитно-резонансной томографии и компьютерной томографии – МРТ, КТ) в диагностике паркинсонизма до недавнего времени рассматривалась в основном для исключения или подтверждения заболеваний, вызывающих вторичный паркинсонизм опухолей, субдуральных гематом, сосудистого поражения мозга, гидроцефалии и других [2, 6]. Лишь в последнее десятилетие описаны некоторые нейровизуализационные признаки при МРТ головного мозга больных паркинсонизмом в рамках мультисистемных дегенераций, однако их диагностическая значимость изучена еще недостаточно [3].

В последние годы появились единичные работы, в которых было установлено развитие аксонопатии при болезни Паркинсона [11].

Диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ) – методика, которая позволяет получить *in vivo* информацию о состоянии белого вещества мозга и связях между его структурами. Диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) позволяют оценить диффузию молекул воды в биологических тканях. Проведены исследования, которые позволили выявить как глобальные изменения диффузии молекул воды в белом веществе головного мозга при различных заболеваниях (болезнь Альцгеймера, эпилепсия), так и локальные, в определенных трактах, например при рассеянном склерозе [1, 3, 24], и даже психических заболеваниях.

Факт наличия атрофии, по данным МРТ, является одним из основных признаков гибели и дегенерации нейронов, но не является определяющим в развитии того или иного заболевания, большое значение при этом имеет степень и локализация атрофии. Для выявления наличия, степени атрофии и ее связи с заболеванием была использована методика МРТ морфо-

метрии (VBM – voxel-based morphometry) с помощью специализированного приложения SPM-5.

В аспекте исследования пациентов с БП данные методики имеют перспективное значение, поскольку позволяют произвести не только визуальную, но и количественную оценку состояния проводящих путей, объема и т.н. «плотности» серого и белого вещества, повышая тем самым степень объективности и достоверности получаемой диагностической информации [13, 25].

Цель исследования. Определение структурных изменений головного мозга у больных с БП на основе проведения сравнительного анализа данных многовоксельной морфометрии и диффузионной тензорной МРТ.

Материалы и методы. Обследованы 36 пациентов в возрасте от 35 до 73 лет, 18 мужчин и 16 женщин с диагнозом БП. Контрольную группу составили 30 практически здоровых человек в возрасте от 27 до 74 лет (14 мужчин и 16 женщин). Пациенты были распределены на 2 группы по возрасту (группа А – от 41 до 60 лет, группа Б – от 63 до 80 лет) и по стадиям (II и III по Хен – Яру), таблица 1.

Таблица 1

Распределение обследуемых пациентов по подгруппам

Методика	Количество пациентов			
	БП II (А)	БП II (Б)	БП III (А)	БП III (Б)
VBM	12	8	6	10
DTI	12	8	6	10

Исследование выполняли на магнитно-резонансном томографе фирмы «Siemens» «Magnetom Symphony» с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с использованием протоколов: DTI (diffusion tensor imaging – диффузионная тензор-ная визуализация) и T1-GRE (T1-градиентное эхо). Всем больным выполнялась традиционная МРТ с получением T1- и T2- взвешенных изображений.

Постпроцессинговая обработка данных производилась для групп пациентов с помощью приложения «FSL» (Functional MRI Software System Library). Проведен групповой статистический анализ с построением карт визуальных различий между исследуемыми группами с помощью приложения FSL-VBM. Одновременно был выполнен персональный количественный анализ степени атрофии различных структур головного мозга с помощью программного пакета FreeSurfer.

Измерение коэффициента фракционной анизотропии (ФА) проводилось у больных в зонах статистически достоверных различий, по данным программы FSL, включая базальные ядра. Все измерения производились поочередно у каждого пациента.

Поскольку исследуемые группы не соответствовали закону нормального распределения, для определения разницы между ними по продолжительности

заболевания, количеству и частоте приступов был использован U-тест с критерием Манна – Уитни. Далее вычислялось усредненное значение со стандартным квадратическим отклонением для значений ФА, полученных при измерении в интересующих зонах. Выполнена статистическая обработка полученных значений и сопоставление их у каждой из групп с группой контроля. Причем, зоны интереса для измерения у лиц группы контроля выбирались в соответствии с таковыми у групп пациентов. В каждой группе было отдельно посчитано среднее значение и стандартное отклонение показателей ФА по каждой зоне.

Результаты и их обсуждение. При сравнительном анализе групп А и Б пациентов со второй стадией по Хен – Яру и группы контроля, с использованием «полуавтоматического» метода обработки данных диффузионного тензора FSL выявлено статистически незначимое ($p < 0,09$) повышение фракционной анизотропии у пациентов с БП в следующих зонах: заднее бедро внутренней капсулы и белое вещество лобных долей (рис. 1).

При выполнении многовоксельной морфометрии у пациентов подгруппы А со второй стадией БП, по сравнению с группой контроля, было выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) снижение объема серого и белого вещества в субкортикальных отделах лобных долей (рис. 2).

При сравнительном анализе группы Б с третьей стадией БП и лиц контроля получены статистически значимые ($p < 0,05$) различия в виде снижения объема серого вещества в средней височной извилине, мосту, миндалевидном теле, а также подкорковом белом веществе в лобно-теменной области (рис. 3). Однако объем базальных ядер (скорлупа, хвостатое ядро, таламус) остался без изменений. При этом у пациентов обеих групп с третьей стадией БП по Хен – Яру было выявлено значительное снижение ФА ($p < 0,05$) в шейке мозолистого тела, мосту (в проекции черной субстанции), таламусе, полуовальном центре, лобных долях. В данном случае речь идет о пациентах без когнитивных нарушений, у больных с их наличием, в дополнение к имеющимся структурным изменениям, отмечено снижение ФА во всем мозолистом теле и внутренней капсуле (рис. 3в). При измерении коэффициента ФА в указанных зонах у пациентов с когнитивными нарушениями снижение его выражено больше, чем у таковых без нарушения когнитивных функций. Впрочем, необходимо учесть, что снижение коэффициента ФА в основной группе больных с БП может быть обусловлено преобладанием пациентов с когнитивными нарушениями. Можно предположить, что этот факт позволяет предсказать развитие деменции у лиц с умеренным когнитивным дефицитом и доказывает значение кортико-лимбических отделов головного мозга в выполнении когнитивных функций, таких как внимание, планирование, мышление, а также память и способность к обучению. То есть, в основной группе пациентов с БП снижение ФА имелось в

ассоциативных и проекционных трактах, тогда как в чувствительных проводящих путях статистически значимых изменений выявлено не было.

Таким образом, применение методики воксельной морфометрии позволило выявить статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группой с БП и контрольной: уменьшение объема среднего мозга ($p = 0,01$), моста ($p = 0,03$), таламуса, преимущественно правого ($p = 0,008$), нижней фронтоорбитальной, предцентральной и средней височной извилин ($p = 0,001$).

У пациентов в возрастной категории от 63 лет до 81 года общая сумма баллов по шкале оценки атрофических изменений была ниже, чем у группы пациентов в возрастной категории от 41 до 60 лет. При этом они достигали выраженной степени в средней височной извилине, фронтоорбитальной области лобной доли, мосту. У пациентов с возрастной категорией от 41 до 60 лет церебральная атрофия достигала умеренной степени, несмотря на то, что стаж заболевания в этой группе был в 2 раза больше по сравнению с группой пациентов возрастной категории от 63 до 81 года.

Степень атрофии таких структур головного мозга, как скорлупа, таламус, хвостатое ядро, постцентральная извилина, миндалевидное тело у всех обследованных в группе с БП (за исключением пациентов с III стадией заболевания) оставалась в тех же пределах, что и в контрольной группе.

Результаты количественного индивидуального анализа степени атрофии структур головного мозга представлены в таблице 2.

Установлено, что у пациентов с когнитивными нарушениями отмечались более выраженные немоторные проявления (табл. 3).

Выявлено, что наиболее выраженные изменения белого вещества на микроструктурном уровне имелись у пациентов с когнитивными расстройствами. При этом они соответствовали более старшему возрасту, большей длительности течения заболевания и большей степени тяжести по шкале Хен – Яра. Также при оценке немоторных нарушений у этих пациентов были выявлены худшие результаты по шкале MMSE ($p < 0,05$) и батарея лобной дисфункции ($p < 0,001$).

При МРТ-исследовании наиболее часто у пациентов с БП наблюдается конвекситальная атрофия корковых отделов долей мозга, изменения сосудистого происхождения (лейкоареоз, лакунарные инфаркты, расширение периваскулярных пространств Вирхова – Робина, преимущественно субконвекситально и в области базальных ядер), а также незначительное или умеренное расширение боковых желудочков [1, 20]. Но по данным Л.А. Тютина и соавт. [8] и некоторых других авторов, наличие церебральной атрофии не является определяющим в развитии деменции при БП. Большее значение имеет степень и локализация атрофии.

Следовательно, можно говорить о наличии значимой положительной корреляционной связи между выраженностью снижения коэффициента ФА и клиническими проявлениями заболевания – в частности, возрастом и наличием когнитивных расстройств, без

Таблица 2
Результаты измерения коэффициента ФА в зонах интереса у обследованных пациентов с БП, %

Морфологическая структура	Группа контроля n=30	БП (основн. гр.), n=36	БП (когн. наруш.), n=20	БП (некогн. наруш.), n=16
Таламус	0,312±0,021	0,293±0,031	0,266±0,037	0,296±0,043
Мозолистое тело	0,788±0,021	0,658±0,073	0,664±0,032	0,712±0,023
Белое вещество лобных долей	0,456±0,052	0,401±0,047	0,352±0,040	0,429±0,047
Полуовальный центр	0,476±0,050	0,387±0,070	0,360±0,066	0,428±0,061
Переднее бедро внутренней капсулы	0,684±0,025	0,649±0,053	0,628±0,067	0,675±0,057
Варолиев мост	0,451±0,038	0,431±0,029	0,419±0,047	0,432±0,035
Черная субстанция	0,684±0,025	0,647±0,031	0,641±0,036	0,651±0,048

Таблица 3
Соотношение показателей оценки степени выраженности когнитивных нарушений, возраста и длительности течения БП, %

Показатель	С когнитивными нарушениями, n=12	Без когнитивных нарушений, n=7
Возраст	70,2±4,5	57,6±9,0
Длительность заболевания, лет	12±3,0	6±2,0
Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), баллы	24,6±3,0	29,0±1,3
Шкала лобной дисфункции (FAB), баллы	11,5±2,3	17,0±1,1
Стадия по Хен – Яру	2,8±0,5	2,4±0,6

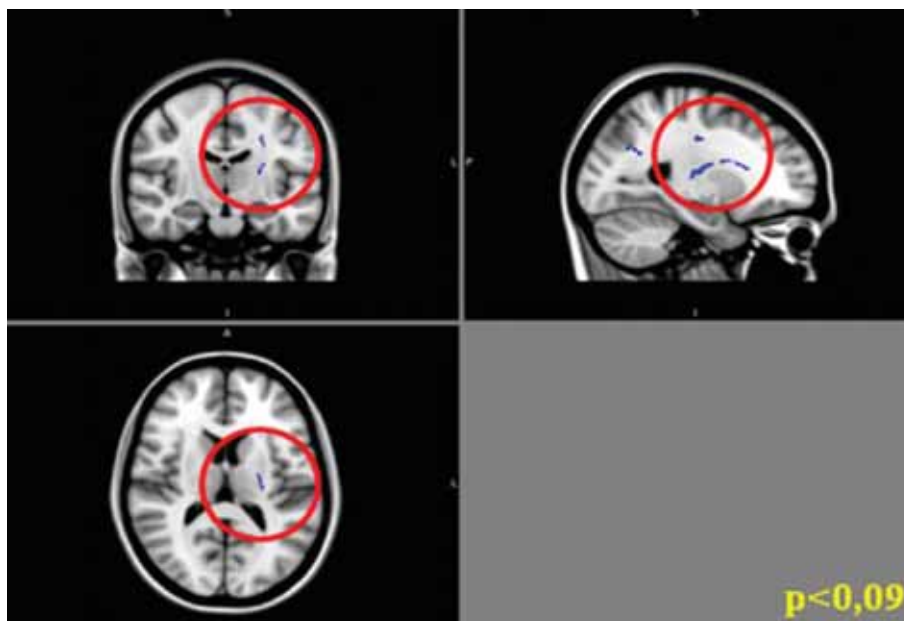


Рис. 1. Иллюстрация результатов статистической обработки данных с помощью FSL: статистически незначимое повышение ФА в полуовальном центре, внутренней капсуле (обведено)

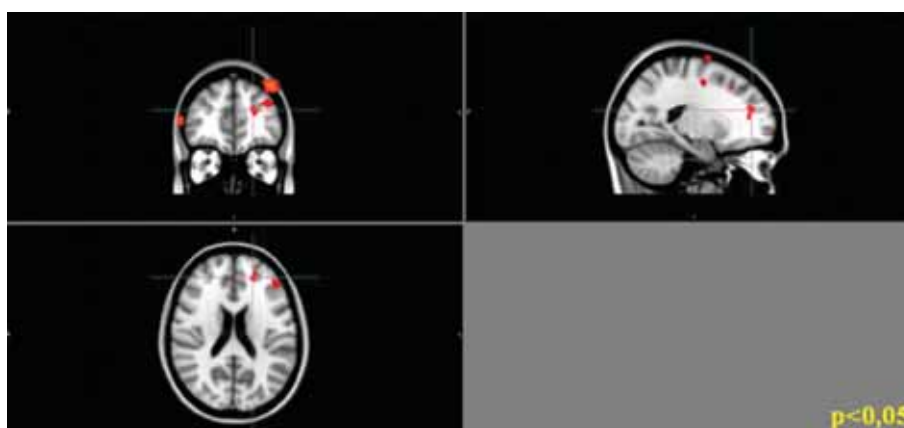


Рис. 2. Иллюстрация результатов статистической обработки данных с помощью FSL-VBM: статистически значимое снижение объема вещества мозга (выделено красным цветом)

значимого снижения объема структур головного мозга, что может являться доказательством присутствия распространенной нейродегенерации на момент появления клинической симптоматики.

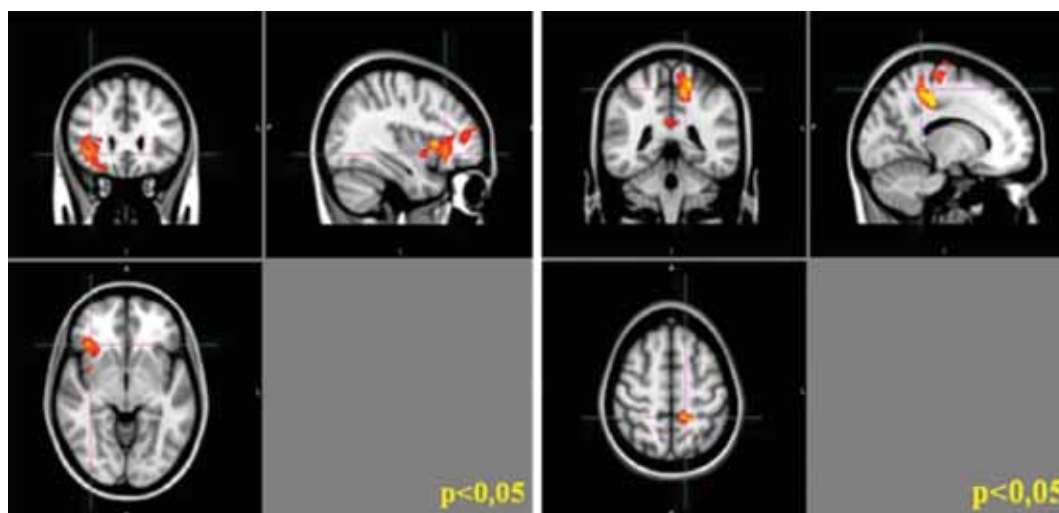
Проведенный анализ двигательных и когнитивных функций подтверждает дисфункцию не только дофаминергической системы, но и других нейромедиаторных систем головного мозга. Становится очевидным, что многовоксельная морфометрия может дать уникальную информацию для прогнозирования таких осложнений болезни Паркинсона, как деменция.

Заключение. Полученные результаты исследования согласуются с современными представлениями о

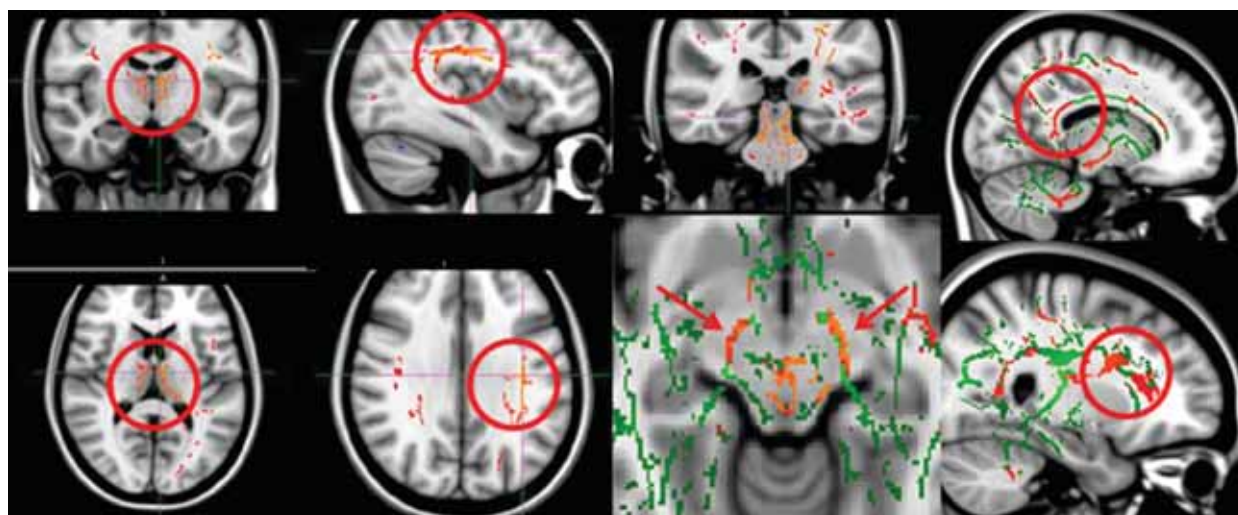
патогенезе болезни Паркинсона. Включение в диагностический алгоритм многовоксельной морфометрии, наряду с диффузионной тензорной и традиционной МРТ, позволит существенно повысить возможности ранней нозологической диагностики и предсказать развитие моторных или психотических осложнений, тем самым повлиять в целом на течение заболевания, контролируя тактику проводимого лечения.

Литература

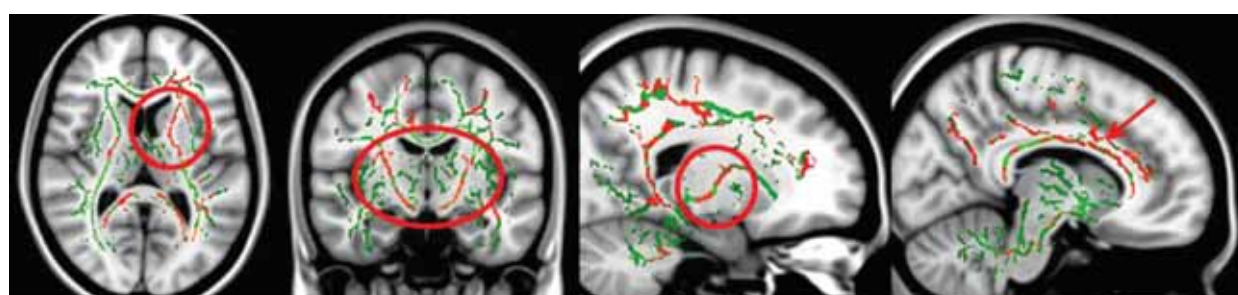
1. Артемьев, Д.В. Этиология и патогенез болезни Паркинсона / Д.В. Артемьев, Н.Н. Яхно // Рус. мед. журн. – 2001. – № 1. – С. 4–9.
2. Кадыков, А.С. Реабилитация неврологических больных / А.С. Кадыков, Л.А. Черникова, Н.В. Шахпоронова // Клиническое руководство. – 2008. – МЕДпресс-информ. – С. 560.



а



б



в

Рис. 3. Иллюстрация результатов статистической обработки данных с помощью FSL: статистически значимое снижение объема вещества мозга у пациентов с БП (III, группа Б, выделено красным цветом) (а); снижение ФА у пациентов с БП (III, группа А и Б, обведено, выделено красным; б — без когнитивных нарушений; в — с когнитивными нарушениями)

3. Левин, О.С. Дифференциальная диагностика паркинсонизма / О.С. Левин, Н.В. Федорова, В.Н. Шток // Журн. невролог. и психиатрии. – 2003. – Т. 103. – № 2. – С. 54–60.
4. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона / И.В. Литвиненко // М: «Миклош». – 2006. – 120 с.

5. Литвиненко, И. В. Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма / И. В. Литвиненко // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2003. – № 1 (9). – С. 47–52.
6. Михайленко, А.А. Топическая диагностика в неврологии / Михайленко А.А. // СПб: «Гиппократ». – 2000. – 324 с.

7. Одинак, М.М. Функциональная нейровизуализация в диагностике деменций / М.М. Одинак [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2006. – №1 (15). – С. 101–110.
8. Тютин, Л.А. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике болезни Паркинсона / Л.А. Тютин [и др.] // Мед. визуализация. – 2006. – № 4. – С. 105–111.
9. Шамрей, В.К. Современные методы нейровизуализации в диагностике депрессивных расстройств / В.К. Шамрей [и др.] // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. – 2010. – № 1 (29). – С. 37–45.
10. Яхно, Н.Н. Когнитивные расстройства в неврологической клинике / Яхно Н.Н. // Неврол. журн. – 2006. – № 1 (11). – С. 4–13.
11. Bertrand, E. Degenerative axonal changes in the hippocampus and amygdala in Parkinson's disease / E. Bertrand [et al.] // Folia Neuropathol. – 2003. – № 41. – P. 197–207.
12. Burn, D.J. Parkinson's disease dementia: what's in a Lewy body? / D.J. Burn // J. neural. transm. suppl. – 2006. – № 70. – P. 361–365.
13. Catani, M. Diffusion tensor magnetic resonance imaging tractography in cognitive disorders / M. Catani // Curr. opin. neurol. – 2006. – Vol. 19. – № 6. – P. 599–606.
14. Gattellaro, G. White Matter Involvement in Idiopathic Parkinson Disease: A Diffusion Tensor Imaging Study / G. Gattellaro et al. // Am. j. neuroradiol. – 2009. – Vol. 5, № 2. – P. 1222–1226.
15. Ge, Y. Preferential occult injury of corpus callosum in multiple sclerosis measured by diffusion tensor imaging / Y. Ge [et al.] // J. magn. reson. imaging. – 2004. – Vol. 20, № 1. – P. 1–7.
16. Giannelli, M. Dependence of brain DTI maps of fractional anisotropy and mean diffusivity on the number of diffusion weighting directions / M. Giannelli [et al.] // Journ. appl. clinic. med. physics. – 2010. – Vol. 11, №1. – P. 2927.
17. Hesselstine, S.M. Diffusion tensor imaging in multiple sclerosis: assessment of regional differences in the axial plane within normal-appearing cervical spinal cord / S.M. Hesselstine [et al.] // AJNR Am. j. neuroradiol. – 2006. – Vol. 27. – № 6. – P. 1189–1193.
18. Jones, D.K. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI. / D.K. Jones // Cortex. – 2008. – Vol. 44, № 8. – P. 936–952.
19. Jellinger, K.A. The morphological basis of mental dysfunction in Parkinson's disease / K.A. Jellinger // J. neurol. sci. – 2006. – № 1. – P. 167–172.
20. Karagulle Kendi, A.T. Altered Diffusion in the Frontal Lobe in Parkinson Disease / A.T. Karagulle Kendi [et al.] // AJNR. – 2008. – Vol. 29, № 3. – P. 501–505.
21. Lin, F. Diffusion Tensor Tractography based group mapping of the Pyramidal tract in relapsing-remitting multiple sclerosis patients / F. Lin [et al.] // AJNR. – 2007. – Vol. 28, № 2. – P. 278–282.
22. Muller, H.-P. Diffusion tensor imaging and tractwise fractional anisotropy statistics: quantitative analysis in white matter pathology / H.-P. Muller [et al.] // Biomed. eng. online. – 2007. – Vol. 42. – P. 6.
23. Nusbaum, A.O. Regional and Global Changes in Cerebral Diffusion with Normal Aging / A.O. Nusbaum [et al.] // AJNR. – 2001. – Vol. 22. – № 1. – P. 136–142.
24. Oouchia, H. Diffusion anisotropy measurement of brain white matter is affected by voxel size: underestimation occurs in areas with crossing fibers / H. Oouchia [et al.] // AJNR. – 2007. – Vol. 28, № 6. – P. 1102–1106.
25. Sijens, P.E. Relationships between brain water content and diffusion tensor imaging parameters (apparent diffusion coefficient and fractional anisotropy) in multiple sclerosis / P.E. Sijens [et al.] // Eur. radiol. – 2006. – Vol. 16, № 4. – P. 898–904.

A.Yu. Efimtsev, A.G. Trufanov, D.A. Khaimov, V.A. Fokin, M.M. Oдинак, I.V. Litvinenko

Structural brain abnormalities in patients with Parkinson's disease: a comparative data analysis using voxel-based morphometry and diffusion tensor magnetic resonance imaging

Abstract. Application of modern neuroimaging in such pathologies as Parkinson's disease to determine morphological changes in white and gray matter, objectively evaluate the function and biochemical processes and thus to identify the disease at an early stage, to conduct a differential diagnosis and evaluation of treatment efficacy.

The technique of diffusion tensor magnetic resonance tractography to visualize the pathways of the brain by identifying the trajectory of motion of water molecules along the myelin sheath of axons pathways. Quantitative measure of the integrity of the myelin sheath (fractional-anisotropy) helps to objectively assess its condition. Information obtained by using diffusion tensor magnetic resonance imaging data is supplemented in voxel based morphometry – the innovation in the modern practice of statistical techniques of group and individual analysis of gray and white matter of the brain.

A total of 36 patients with Parkinson's disease. All done but the diffusion-tensor magnetic resonance tractography, performed voxel morphometry. Established a statistically significant change of indicators of these techniques are correlated with clinical symptoms and the violation of certain functions. Thus, the use of methods of data and methods of imaging and data processing greatly enhances the diagnosis of Parkinson's disease.

Key words: magnetic resonance tomography, diffusion tensor, tractography, fractional anisotropy, morphometry, dementia, depression, Parkinson disease.

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