

А.Г. Труфанов

## Роль фракционной анизотропии в базальных ганглиях в патогенезе болезни Паркинсона

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

**Резюме.** При помощи магнитно-резонансной томографии с применением фракционной анизотропии обследовано 78 больных с идиопатической болезнью Паркинсона. Отличительными особенностями болезни Паркинсона явились более высокие показатели фракционной анизотропии в проекции черной субстанции у пациентов с болезнью Паркинсона, нежели у здоровой выборки. При переходе 2-й стадии заболевания в 3-ю достоверно различались показатели анизотропии в черной субстанции и таламусе. При сопоставлении данных коэффициента фракционной анизотропии на 3-й и 4-й стадиях заболевания получены достоверные различия в проекции черной субстанции и скорлупы. Установлено, что фракционная анизотропия позволяет выявить участие в патогенезе идиопатической болезни Паркинсона не только серого вещества, в частности базальных ганглиев, но и входящего в их состав белого вещества. Последнее может также вносить свой вклад в течение болезни и отражать процессы развития заболевания на различных стадиях.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, болезнь Паркинсона, черная субстанция, таламус, скорлупа, фракционная анизотропия, патогенез.

**Введение.** Совокупность базальных ганглиев формирует стриопаллидарную систему, которая по филогенетическим и функциональным критериям разделяется на палеостриатум и неостриатум. Палеостриатум представлен бледным шаром, а неостриатум состоит из хвостатого ядра и скорлупы, которые объединяются под названием полосатого тела или стриатума. Хвостатое ядро и скорлупа связаны анатомически и характеризуются чередованием белого и серого вещества, что объясняет возникновение термина «полосатое тело» [1–3, 6, 7].

К стриопаллидарной системе часто относят также субталамическое ядро (люисово тело) и черную субстанцию среднего мозга, которые образуют с базальными ганглиями функциональное единство. Полосатое тело состоит, главным образом, из мелких клеток, аксоны которых направляются к бледному шару и черной субстанции среднего мозга [1–3]. Полосатое тело является своеобразным коллектором афферентных входов, идущих к базальным ганглиям. Главными источниками этих входов служат новая кора (преимущественно сенсомоторная), неспецифические ядра таламуса и дофаминэргические пути от черной субстанции.

В противоположность полосатому телу бледный шар состоит из крупных нейронов и является сосредоточением выходных, эфферентных путей стриопаллидарной системы. Аксоны локализованных в бледном шаре нейронов подходят к различным ядрам промежуточного и среднего мозга, в том числе и к красному ядру, где начинается руброспинальный тракт экстрапирамидной системы двигательной регуляции.

Другой важный эфферентный тракт идет от внутреннего отдела бледного шара к переднеventральному и вентролатеральному ядрам таламуса, а оттуда продолжается к двигательным областям коры головного мозга. Наличие этого пути обуславливает многозвенную петлеобразную связь между сенсорными и двигательными областями коры, которая осуществляется через полосатое тело и бледный шар к таламусу. Установлено, что в составе этого стрио-паллидо-таламокортикального пути базальные ганглии выполняют роль афферентного звена по отношению к моторным областям коры головного мозга. Многочисленные связи стриопаллидарной системы с различными отделами мозга свидетельствуют об ее участии в процессах интеграции, однако до настоящего времени в знании о функциях базальных ганглиев остается много невыясненного [4–6, 9].

Базальные ганглии играют важную роль в регуляции движений и сенсомоторной координации. Локальное электрическое раздражение некоторых участков стриатума вызывает у животных так называемые циркуляторные двигательные реакции, характеризующиеся поворотом головы и туловища в сторону, противоположную раздражению. Раздражение других участков полосатого тела, напротив, приводит к торможению двигательных реакций, вызванных различными сенсорными раздражениями [1–4, 8–10].

Наличие определенных расхождений между данными эксперимента и клиники, по-видимому, свидетельствует о возникновении системных нарушений механизмов регуляции движений при патологических процессах в базальных ганглиях. Очевидно, эти нарушения связаны с изменениями функции не только полосатого тела,

но и других структур. В качестве примера можно рассмотреть возможный патофизиологический механизм возникновения дрожательного паралича – болезни Паркинсона (БП). Этот синдром связан с повреждением базальных ганглиев и характеризуется комплексом таких симптомов, как акинезия – малая подвижность и затруднения при переходе от покоя к движению; сковидная ригидность, или гипертонус, не зависящий от положения суставов и фазы движения; статический тремор, наиболее выраженный в дистальных отделах конечностей; нарушение поддержания позы.

Все эти симптомы, согласно современным представлениям, обусловлены гиперактивностью базальных ганглиев, которая возникает при повреждении дофаминэргического тормозного пути, который идет от черной субстанции к полосатому телу. Таким образом, этиология синдрома Паркинсона обусловлена дисфункцией как полосатого тела, так и структур среднего мозга, которые функционально объединены в стриопаллидарную систему.

По современным представлениям, базальные ганглии являются одним из уровней построенной по иерархическому принципу системы регуляции движений. Получая информацию от ассоциативных зон коры, базальные ганглии участвуют в создании программы целенаправленных движений с учетом доминирующей мотивации. Далее соответствующая информация от базальных ганглиев поступает в передний таламус, где она интегрируется с информацией, приходящей от мозжечка. Из таламических ядер импульсация достигает двигательной коры, которая отвечает за реализацию программы целенаправленного движения через посредство нижележащих стволовых и спинальных двигательных центров.

Несмотря на то, что базальные ганглии являются скоплениями серого вещества, эти структуры образуют огромное количество исходящих аксональных проводников и, как следствие, должны обладать фракционной анизотропией (ФА), в отличие от желудочков головного мозга, где данная мера равна нулю. В настоящее время в западной литературе имеются лишь единичные публикации на эту тему, в отечественной литературе подобных работ не существует [4–10].

В одной из недавних работ [10] с использованием диффузионно-тензорной (ДТ) магнитно-резонансной томографии (МРТ) проводилось сравнение коэффициента диффузии в средней мозжечковой ножке и мозжечке и снижение анизотропии в пирамидном тракте, средней мозжечковой ножке, и белом веществе мозжечка у пациентов со стриатонигральным и оливопонтocerebellарными вариантами мультисистемной атрофии (МСА), пациентов с идиопатической болезнью Паркинсона и здоровых пациентов. Во всех исследуемых зонах были получены достоверные ( $p < 0,001$ ) различия в группах МСА и группах контроля. Кроме этого, ФА у больных с МСА отличалась от таковой при БП, при стратонигральном варианте имело место увеличение ФА в базальных ядрах, а при оливопонтocerebellарной дегенерации она снижалась в коре и глубоких ядрах мозжечка.

Итальянские коллеги под руководством G. Gattellaro [5] в своем исследовании, наоборот, исследовали расширение патологического процесса, выходящего за пределы стриопаллидарной системы при БП. При этом выборка пациентов состояла из начальных стадий БП, то есть 1-й и 2-й стадий по Хен/Яру. По полученным ими данным, ФА были неизменными в кортикоспинальных трактах в среднем мозге, внутренней капсуле и валике мозолистого тела. Напротив, анизотропия была снижена в колоне мозолистого тела, верхнем продольном пучке и поясной извилине. При этом, достоверной латерализации поражения не отмечалось. В качестве выводов авторы предположили, что широкое микроструктурное повреждение белого вещества лобной и теменной долей происходит уже на ранних стадиях БП.

Мнение о том, что большая часть нейронов черной субстанции гибнет до начала клинических проявлений была подтверждена с помощью магнитно-резонансной спектроскопии и одновременного измерения ФА. Полученные значения подвергались корреляционному анализу со значениями шкалы UPDRS (unified Parkinson's disease rating scale – унифицированная шкала оценки болезни Паркинсона). Была обнаружена сильная отрицательная корреляция между значениями UPDRS и уровнем глутамата в чечевицеобразных ядрах, а также положительная корреляция между показателями UPDRS и ФА в ростральном отделе черной субстанции. Как и в предыдущей работе, выборка пациентов состояла из пациентов с БП на ранних стадиях [5].

Практически одновременно была выпущена публикация японских ученых [10] с несколько отличным дизайном исследования. Работа предполагала исследование ФА в области вдоль линии между черной субстанцией и нижней части стриопаллидарного комплекса, в котором содержится большая часть аксонов дофаминэргических нейронов нигростриатного пути. Снижение показателей анизотропии в этом регионе было очевидно даже в случае ранних клинических стадий болезни Паркинсона. Однако японские коллеги не просто подтвердили факт о значительной гибели нейронов черной субстанции до первых симптомов болезни, но и рекомендовали применение данной методики для ранней диагностики БП.

Единственное исследование, в котором коэффициент фракционной анизотропии оценивался именно в базальных ганглиях, было выполнено в Сингапуре в 2007 году [4]. Оно было направлено на улучшение диагностики идиопатической болезни Паркинсона и включало оценку ФА в хвостатом ядре, скорлупе, бледном шаре, таламусе и черной субстанции. Выборка состояла из 151 человека, из которых 73 были больные с БП, и 78 здоровых лиц, входивших в группу контроля. Единственным полученным результатом было снижение ФА в области черной субстанции, которое коррелировало со степенью тяжести состояния. Однако, несмотря на немногочисленные результаты, исследователи призвали продолжать работу в этом направлении, так как, по их мнению, это может быть

использовано для оценки темпов прогрессирования болезни и выраженности ответа на дофаминергическую терапию.

**Цель исследования.** Показать роль фракционной анизотропии в базальных ганглиях в патогенезе болезни Паркинсона.

**Материалы и методы.** Обследованы 76 больных с идиопатической болезнью Паркинсона, выставленной согласно критериям Британского банка мозга. Кроме того, были обследованы 20 человек без признаков соматических или неврологических заболеваний, не имевшие патологических изменений по данным МРТ головного мозга. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1

**Общая характеристика обследованных пациентов**

Стадия по Хен/Яру	Количество больных	Средний возраст, лет
2	28	56,3±7,2
3	39	63,0±6,4
4	9	70,4±5,7
Группа контроля	20	65,0±11,7

Протокол обследования состоял из клинической оценки состояния больных с определением стадии болезни, выполнения МРТ-исследования на высокопольном магнитно-резонансном томографе («Siemens») с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, с получением стандартных T1- и T2-взвешенных изображений (T1-ВИ, T2-ВИ) в коронарной, аксиальной и сагиттальной плоскостях. Всем пациентам проводилась диффузионно-тензорная МРТ и T1 градиентное эхо с последующим обсчетом на персональном компьютере с помощью программы «TrackVis» (рис. 1).

Каждому пациенту производили измерение уровня ФА в черной субстанции (рис. 2), хвостом ядра, скорлупе и таламусе (рис. 3).

Для удобства измерения проводились в черно-белом режиме картирования. Статистическая обработка проводилась с использованием программного пакета Statistica 8 фирмы «StatSoft». Для выявления достоверных различий использовался непараметрический критерий Манна – Уитни. Кроме того, использовался набор скриптов FSL-TBSS для выявления достоверных различий между уровнями ФА в интересующих областях.

**Результаты и их обсуждение.** Учитывая малую численность пациентов с 1-й стадией болезни Паркинсона, сравнение группы контроля проводилось со 2-й стадией по Хен/Яру. Отличительными особенностями явились более высокие показатели ФА в проекции черной субстанции у пациентов с БП, нежели у здоровой выборки (табл. 2). В остальном

Таблица 2

**Различия уровня анизотропии между группой контроля и пациентами со 2-й стадией по Хен/Яру**

Область исследования	Группа контроля, n=20	БП 2 стадия по Хен/Яру, n=28	p
Черная субстанция	0,240 [0,225; 0,250]	0,260 [0,240; 0,290]	0,034

измеряемый коэффициент в базальных ганглиях был примерно равным.

Одним из наиболее важных моментов в течении БП является переход пациентов из 2-й в 3-ю стадию. Установлено, что достоверно различались показатели анизотропии в черной субстанции (рис. 4) и таламусе. При этом у больных с 3-й стадии ФА в черной субстанции была ниже по сравнению с больными 2-й стадии и группой контроля, показатели которой были снижены, по сравнению с больными 2-й стадии БП (табл. 3).

Таблица 3

**Различия уровня анизотропии между 2-й и 3-й стадиями по Хен/Яру**

Область исследования	БП 2 стадия по Хен/Яру, n=28	БП 3 стадия по Хен/Яру, n=39	p
Таламус	0,190 [0,190; 0,220]	0,180 [0,160; 0,200]	0,047226
Черная субстанция	0,260 [0,240; 0,290]	0,200 [0,190; 0,220]	0,000218

При сопоставлении данных коэффициента ФА на 3-й и 4-й стадиях заболевания получены достоверные различия в проекции черной субстанции и скорлупы. Показано, что значения при 4-й стадии по Хен/Яру в черной субстанции являются самыми низкими среди всех групп и впервые отмечается падение показателей в скорлупе, до этого остававшимися стабильными (табл. 4).

Выявлено, что достоверных различий в уровнях ФА в хвостатых ядрах не было получено ни при одном межгрупповом анализе. Кроме того, показано, что ФА в черной субстанции у пациентов со 2-й стадией болезни достоверно превышает аналогичные показатели у группы здоровых лиц. Возможно, это

Таблица 4

**Различия уровня анизотропии между 3-й и 4-й стадиями по Хен/Яру**

Область исследования	БП 3 стадия по Хен/Яру, n=39	БП 4 стадия по Хен/Яру, n=9	p
Скорлупа	0,160 [0,140; 0,170]	0,130 [0,125; 0,130]	0,029998
Черная субстанция	0,200 [0,190; 0,220]	0,150 [0,145; 0,150]	0,002796

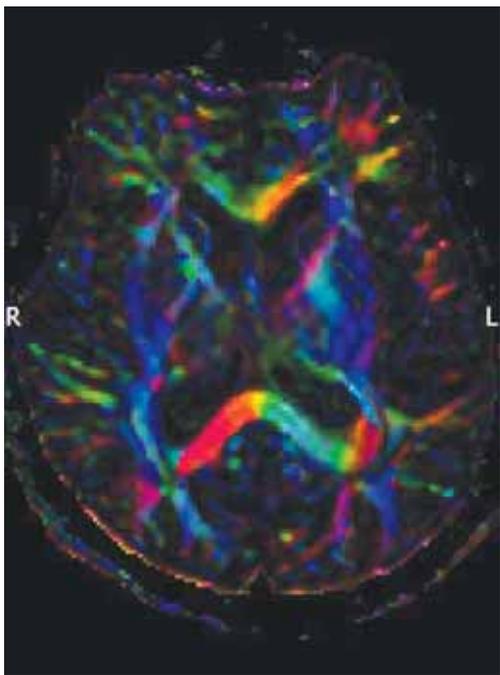


Рис. 1. Визуализация проводящих путей и структур головного мозга в режиме цветного картирования ФА в программе «TrackVis»

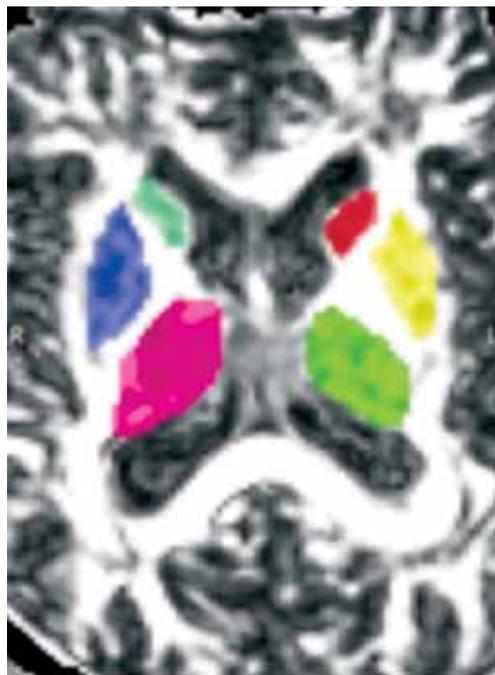


Рис. 3. Маркирование зон интереса с последующим измерением анизотропии

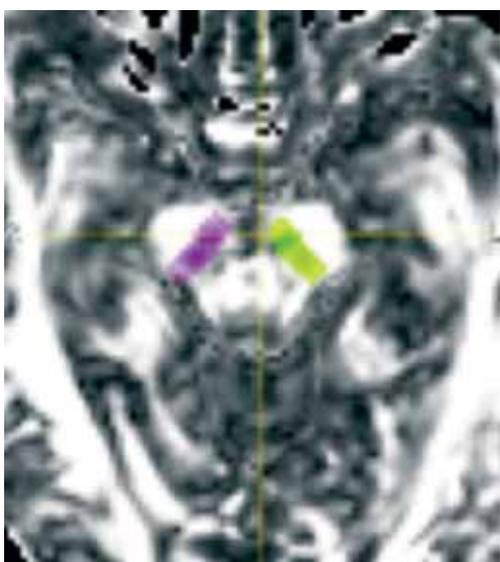


Рис. 2. Измерение коэффициента ФА в проекции черной субстанции

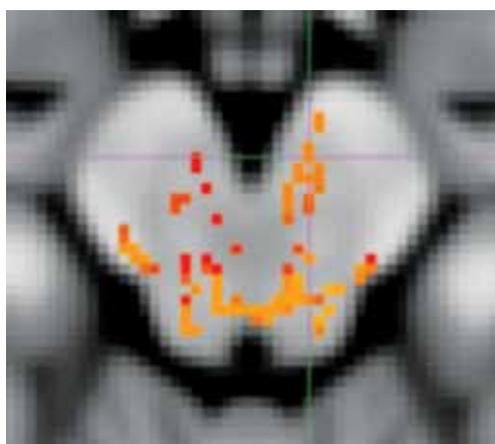


Рис. 4. Данные FSL-TBSS. Оранжевым цветом выделяется зона достоверного снижения ФА в проекции черной субстанции (область перекрещенных линий)

связано с включением компенсаторных механизмов, направленных на устранение нейронального дефекта, связанного с гибелью дофаминергических клеток и обусловлено усилением проводимости, а, возможно, и увеличением числа аксональной составляющей зоны черной субстанции. Впоследствии, при достижении статистически значимого количества выборки паци-

ентов с 1-й стадией БП, сопоставление этой группы с группой здоровых лиц и больных со 2-й стадией заболевания представляется весьма интересным и поможет отследить недостающие в данный момент звенья патогенеза.

Полученные различия между 2-й и 3-й стадиями заболевания подтверждают общепринятые механизмы клинического прогрессирования больных с БП. Дальнейшее снижение ФА отражает усугубление двигательного дефекта, а падение коэффициента в та-

ламузе показывает возрастание риска возникновения деменции у данной группы пациентов, что никогда не встречается на более ранних стадиях болезни. Стоит обратить внимание на то, что показатели анизотропии черной субстанции очень резко падают вниз при переходе больных из 2-й в 3-ю стадию по Хен/Яру. Можно предположить, что одним из механизмов, который обеспечивает один из самых кардинальных моментов в течении заболевания, является быстрое и значительное уменьшение аксональной составляющей преимущественно в проекции черной субстанции.

В 4-й стадии болезни у пациентов присутствуют значительные нарушения ходьбы, когнитивной деятельности и постуральной устойчивости, что требует значительных усилий врача по подбору адекватной противопаркинсонической терапии. Усугубление нарушений ходьбы, как непосредственно связанных с самим заболеванием, так и дисфункцией вышележащих двигательных центров, таких как лобные третичные поля, может быть объяснено дальнейшим падением ФА в черной субстанции, что, вероятно, говорит о незначительном количестве сохранных нигральных нейронов и, как следствие, значительном падении количества отходящих от них аксонов, образующих нигростриатный путь, так и с падением содержания белого вещества в структуре скорлупы, аксоны клеток которой впоследствии идут в лобные центры планирования двигательных актов. Скорлупа, несмотря на свое непосредственное отношение к экстрапирамидной системе и структуре базальных ганглиев, страдает только на поздних этапах заболевания, оставаясь интактной вплоть до 4-й стадии БП.

**Заключение.** Фракционная анизотропия показывает важность участия в патогенезе идиопатической

болезни Паркинсона не только серого вещества, в частности базальных ганглиев, но и входящего в их состав белого вещества, которое может также вносить свой вклад в течение болезни и отражать процессы развития заболевания на различных стадиях.

#### 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. Левин, О.С. Дифференциальная диагностика паркинсонизма / Левин О.С., Федророва Н.В., Шток В.Н. // Журн. неврологии и психиатрии. – 2003. – Т. 103. – № 2. – С. 54–60.
- Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона / И.В. Литвиненко // М: 3. Миклош. – 2006. – 120 с.
4. Chan, L.L. Case control study of diffusion tensor imaging in Parkinson's disease / L.L. Chan [et al.] // J. neurol. neurosurg. psychiatry. – 2007. – Vol. 78, № 12. – P. 1383–1386.
5. Gattellaro, G. White matter involvement in idiopathic Parkinson disease: a diffusion tensor imaging study / G. Gattellaro [et al.] // AJNR. – 2009. – Vol. 30, № 6. – P. 1222–1226.
6. Jones, D.K. Studying connections in the living human brain with diffusion MRI / D.K. Jones // Cortex. – 2008. – Vol. 44, № 8. – P. 936–952.
7. Modrego, P.J. Et Correlation of findings in advanced MRI techniques with global severity scales in patients with Parkinson disease / P.J. Modrego [et al.] // Acad Radiol. – 2011. – Vol. 18, № 2. – P. 235–241.
8. Wang, J.J. Parkinson disease: diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging / J.J. Wang [et al.] // Radiology. – 2011. – Vol. 261, № 1. – P. 210–217.
9. Wang, P.S. Use of diffusion tensor imaging to identify similarities and differences between cerebellar and Parkinsonism forms of multiple system atrophy / P.S. Wang [et al.] // Neuroradiology. – 2011. – Vol. 53, № 7. – P. 471–481.
10. Yoshikawa, K. Early pathological changes in the parkinsonian brain demonstrated by diffusion tensor MRI / K. Yoshikawa [et al.] // J. neurol. neurosurg. psychiatry. – 2004. – Vol. 75, № 3. – P. 481–484.

A.G. Trufanov

#### Role of fractional anisotropy in basal ganglia in Parkinson disease pathogenesis

**Abstract.** 78 patients with Parkinson disease were examined using magnetic resonance fractional anisotropy. In Parkinson disease higher levels of fractional anisotropy in substantia nigra projection were detected compared with healthy people. In stage 3 compared with stage 2 fractional anisotropy levels were different in substantia nigra and thalamus. In comparison of fractional anisotropy in stages 3 and 4 significant differences were detected in striatum and substantia nigra. Fractional anisotropy shows the importance of grey and white matter in pathogenesis of Parkinson disease, in particular, basal ganglia, which may reflect disease development in different stages.

**Key words:** magnetic resonance imaging, Parkinson disease, substantia nigra, thalamus, striatum, fractional anisotropy, pathogenesis.

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