

Л.В. Воронков, А.Г. Труфанов, В.А. Фокин,
И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.Ю. Ефимцев,
Д.А. Хаимов, Г.Н. Бисага

Возможности воксель-базированной морфометрии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга

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

Резюме. Постпроцессорный анализ данных, полученных при магнитно-резонансной томографии, позволяет наглядно продемонстрировать зоны достоверных различий в структуре серого вещества головного мозга.

Обследовано 24 пациента с рассеянным склерозом и 24 абсолютно здоровых добровольца, входивших в группу контроля. Исследования проводились на магнитно-резонансном томографе «Siemens Magnetom Symphony» с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с постпроцессорной обработкой данных, с использованием приложения FSL-VBM. Определены зоны достоверных различий в структуре серого вещества головного мозга. Установлено, что у пациентов с диагнозом рассеянный склероз имелось достоверное снижение объема серого вещества в коре мозжечка, височной доле, находящейся в непосредственной близости от гиппокампа, различных отделов лобной доли и лобно-теменного стыка. Показано, что постпроцессорная обработка данных, в частности с использованием приложения VSL-VBM, является перспективным и объективным методом в оценке серого вещества головного мозга, исключающим «субъективизм» исследователя.

Ключевые слова: магнитно-резонансная томография, рассеянный склероз, воксель-базированная морфометрия, FSL-VBM, зоны достоверных различий, морфометрия головного мозга, шкала EDSS.

Введение. Вопросы этиологии и патогенеза различных неопухолевых заболеваний головного мозга, таких как рассеянный склероз, болезнь Паркинсона и синдромы паркинсонизма, болезнь Альцгеймера и деменции, эпилепсия в настоящее время до конца не изучены, и являются почвой для многочисленных научных исследований [2, 3, 11].

По статистике, средний возраст, в котором начинается развиваться рассеянный склероз, 20–40 лет, его распространенность – 50–100 случаев на 100 тыс. населения. В мире насчитывается более 2 млн больных рассеянным склерозом, в России – около 200 тыс., в Петербурге, по разным данным, от 20 до 25 тыс. [1, 4]. Количество больных паркинсонизмом в популяции во всем мире на 100 000 человек в целом составляет 200–300 человек, и в основном это люди в возрасте от 40 до 70 лет [6]. Численный показатель распространенности эпилепсии составляет 5–10 случаев болезни на 1000 населения. Распространенность эпилепсии в целом по всем возрастным группам составляет 5% [7]. В Европе, среди лиц пожилого возраста распространенность деменций составляет в среднем 6,4% [8].

В настоящее время достигнут определенный прогресс в изучении патогенеза и диагностики нейродегенеративных заболеваний. Это обусловлено в первую очередь широким внедрением в клиническую практику новейших методов и методик нейровизуализации (рентгеновской компьютерной и магнитно-резонансной томографии (МРТ),

магнитно-резонансной спектроскопии, позитронно-эмиссионной томографии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии), которые позволили раскрыть и понять некоторые механизмы дегенеративных, дистрофических процессов, изучить структуру, особенности метаболизма мозга при различных патологических состояниях [5, 9, 10, 12].

Морфометрия структур головного мозга с использованием МРТ получила широкое распространение в связи с внедрением в клиническую практику режимов высокого разрешения и появлением метода воксельных преобразований трехмерных данных (VBM-voxel-based morphometry) [13]. При этом большое значение отводится постпроцессорной обработке данных с помощью специальных пакетов приложений для персонального компьютера. С помощью таких программ производится более точный анализ структур головного мозга, так как удается избежать «субъективизма» оператора при так называемом «ручном» способе разделения структур головного мозга. Существует несколько разновидностей таких программных приложений, которые являются общепринятыми во всем мире. Например, в отечественных и европейских публикациях в основном используются Statistical Parametric Mapping (SPM), а в Великобритании, США и азиатских странах все больше и больше публикаций основываются на FMRIB Software Library (FSL) [14, 16, 17].

Цель исследования. Продемонстрировать возможности FSL-VBM по данным обзора и собственного

исследования в оценке серого вещества головного мозга при некоторых неопухолевых заболеваниях на основе применения MPT. Определить зоны достоверных различий в структуре серого вещества головного мозга у группы лиц с верифицированным диагнозом «рассеянный склероз» по сравнению с группой контроля.

Материалы и методы. В исследование были включены 24 больных рассеянным склерозом в возрасте 24–35 лет, подтвержденным лабораторными и инструментальными данными, с тяжестью состояния от 3 до 5 баллов по шкале expanded disability status scale (EDSS). Группу контроля составляли 24 абсолютно здоровых добровольца в возрасте 23–36 лет. Исследования проводились на высокопольном магнитно-резонансном томографе «Siemens Magnetom Symphony» с индукцией магнитного поля 1,5 Тл с использованием катушки для головы. Использовался протокол Gradient Echo MPRage (TR – 2000 мс; TE – 4,38 мс; FoV – 250 мм; матрица – 256×256 пкс; количество срезов – 160). Длительность протокола составляла 8 мин 45 с с получением хорошего теневого контраста между белым и серым веществом головного мозга. Полученные T1-взвешенные изображения в формате «DICOM» с помощью конвертора на персональном компьютере были переведены в формат «nii.gz» и помещены в заранее созданный каталог. Стоит отметить, что исследуемая и контрольная группа должны быть в равных количествах.

FSL-VBM – это набор скриптов для постпроцессорной обработки данных структурной MPT. Он предназначен для группового анализа. С помощью этого приложения определяются изменения объема серого вещества головного мозга в исследуемой группе по сравнению с контрольной.

В отличие от SPM-VBM, где требуется постоянный контроль оператора за процессом анализа, в частности подтверждение или отклонение действий, FSL-VBM является полуавтоматической программой, и контроль нужен, лишь на важных этапах вычисления, чтобы избежать получения ложных результатов. Другим преимуществом FSL является полная совместимость со специализированной программой для реконструкции поверхности коры головного мозга FreeSurfer (FS).

Морфометрия с использованием программы FSL-VBM включает в себя 3 этапа:

1-й этап – выделение головного мозга на всех T1-взвешенных изображениях (T1-BI).

2-й этап – выделение серого вещества головного мозга и создание специального шаблона.

3-й этап – обработка изображений серого вещества головного мозга, корректировка и сглаживание структур и последующий предварительный анализ для качественной оценки.

На первом этапе происходит выделение изображений головного мозга из всех T1-BI, то есть поэтапно убираются все структуры, такие как мягкие ткани, костная ткань, оболочки головного мозга и т.д.

На втором этапе происходит сегментирование головного мозга на серое, белое вещество и спинномозговую жидкость. Это исключает «субъективизм» оператора во время «ручного» способа разделения структур головного мозга. Затем происходит создание специального шаблона из всех изображений серого вещества головного мозга и объединение их в специальный 4D шаблон в едином стандартизированном пространстве (рис. 1).

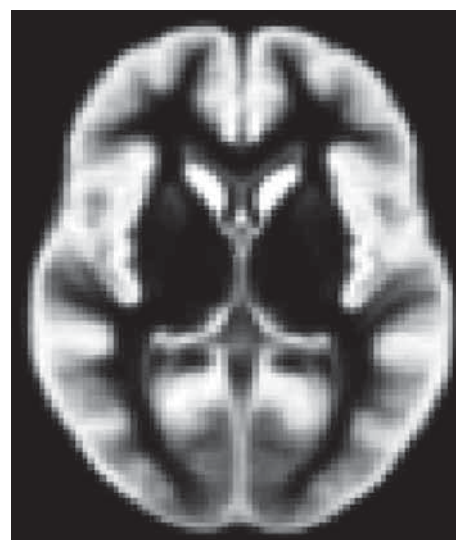


Рис. 1. Специальный шаблон серого вещества головного мозга. Официальный сайт FSL [http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/]

На третьем этапе происходит обработка изображений серого вещества головного мозга (каждый воксель каждого изображения серого вещества головного мозга делится на Якобиан деформации поля), корректировка (все модулированные изображения серого вещества головного мозга объединяются в изображение 4D), сглаживание структур (все структуры сглаживаются в соответствии с диапазонами Гауссовых ядер) и предварительный статистический анализ (происходит повоксельная подстановка). На завершающем этапе проводится статистическая обработка подготовленных изображений с использованием программы Randomise [15], результатом которой является выявление зон достоверных различий для качественной оценки.

С помощью специальной программы FSLView просматриваются полученные результаты, причем все участки достоверных различий отображаются в оттенках серого цвета – «по умолчанию». Для более наглядной визуализации задается цвет достоверных различий, например красный (рис. 2).

Результаты и их обсуждение. Ряд научно-исследовательских групп опубликовали результаты исследований, в которых применялся набор скрип-

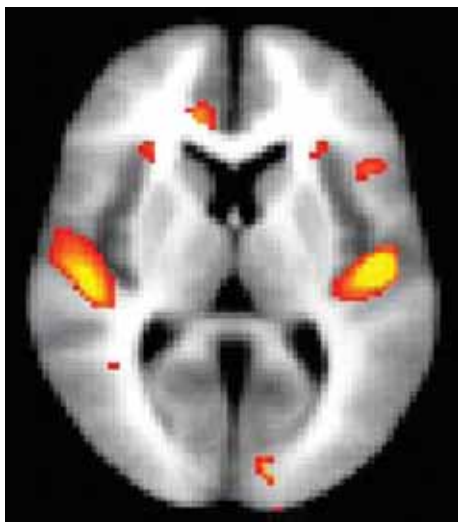


Рис. 2. Изображение среза головного мозга с отмеченными участками достоверных различий (оттенки красного цвета). Официальный сайт FSL [<http://www.fmrib.ox.ac.uk/fsl/>]

тов FSL-VBM. Так, например, в Оксфордском центре функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга (FMRIB Centre), где был разработан пакет программного обеспечения FSL, проводилось исследование изменения структуры головного мозга при ревматоидном артрите. В результате постпроцессорной обработки британские ученые выявили, что, по сравнению с контрольной группой, у больных с ревматоидным артритом отмечалось увеличение содержания серого вещества в базальных ганглиях, в основном в прилежащем и хвостом ядре [17].

С помощью FSL-VBM также проводились исследования в Китае, в одном из исследований китайские врачи провели воксель-базированный морфометрический анализ серого вещества головного мозга у больных с сосудистой деменцией и группой контроля, в которую входили практически здоровые лица, аналогичного основной группе возраста. В результате исследований было выявлено, что, по сравнению с контрольной группой, в группе больных были выявлены статистически значимые различия в области таламуса, теменной доли, лобной доли и височной доли (рис. 3) [14].

В Бостонском университете американские ученые провели исследование серого вещества головного мозга у пациентов с синдромом дефицита внимания и гиперактивности. В результате которого были обнаружены достоверные различия в дорсолатеральной префронтальной коре, передней поясной коре, хвостом ядра, скорлупе, теменной области и мозжечке в исследуемой группе, по сравнению с контрольной [16].

Согласно данным, полученным нами после группового морфометрического анализа, пациенты с рассеянным склерозом имели достоверное ($p < 0,05$) снижение объема серого вещества в коре мозжечка, медиальных отделах височной доли, находящейся в непосредственной близости от гиппокампа, различных отделов лобной доли и лобно-теменного стыка (рис. 4).

Заключение. В результате быстрого темпа развития информационных технологий программное обеспечение и постпроцессорная обработка данных занимают важное место в улучшении наглядности и облегчения диагностики заболеваний. FSL-VBM является перспективным программным обеспечением

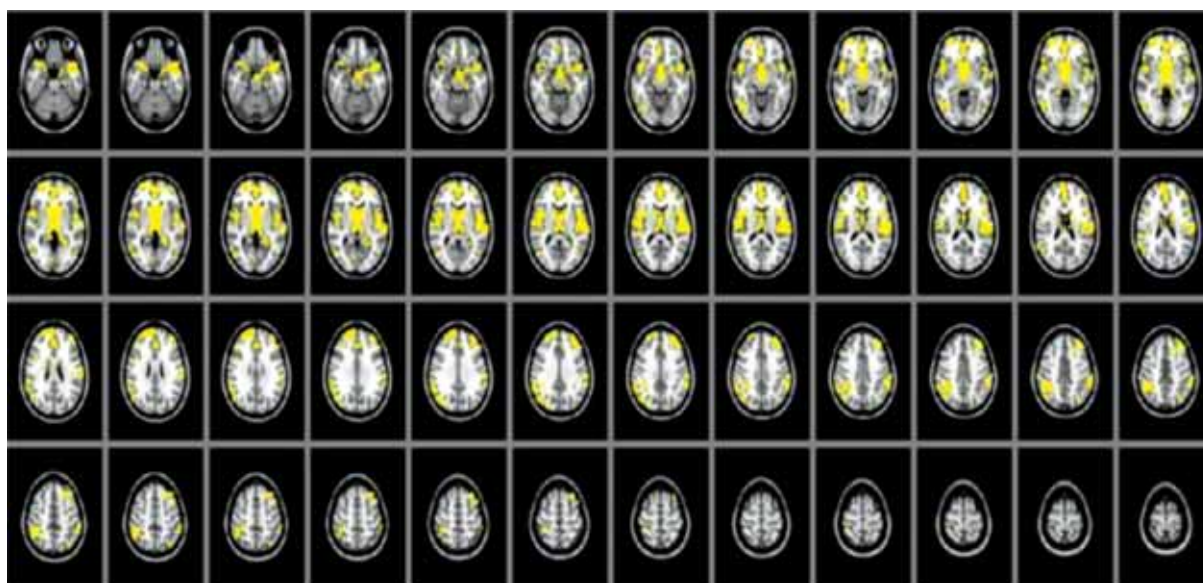


Рис. 3 Изображение срезов головного мозга с отмеченными участками достоверных различий (оттенки желтого цвета) Li C. et al. 2011

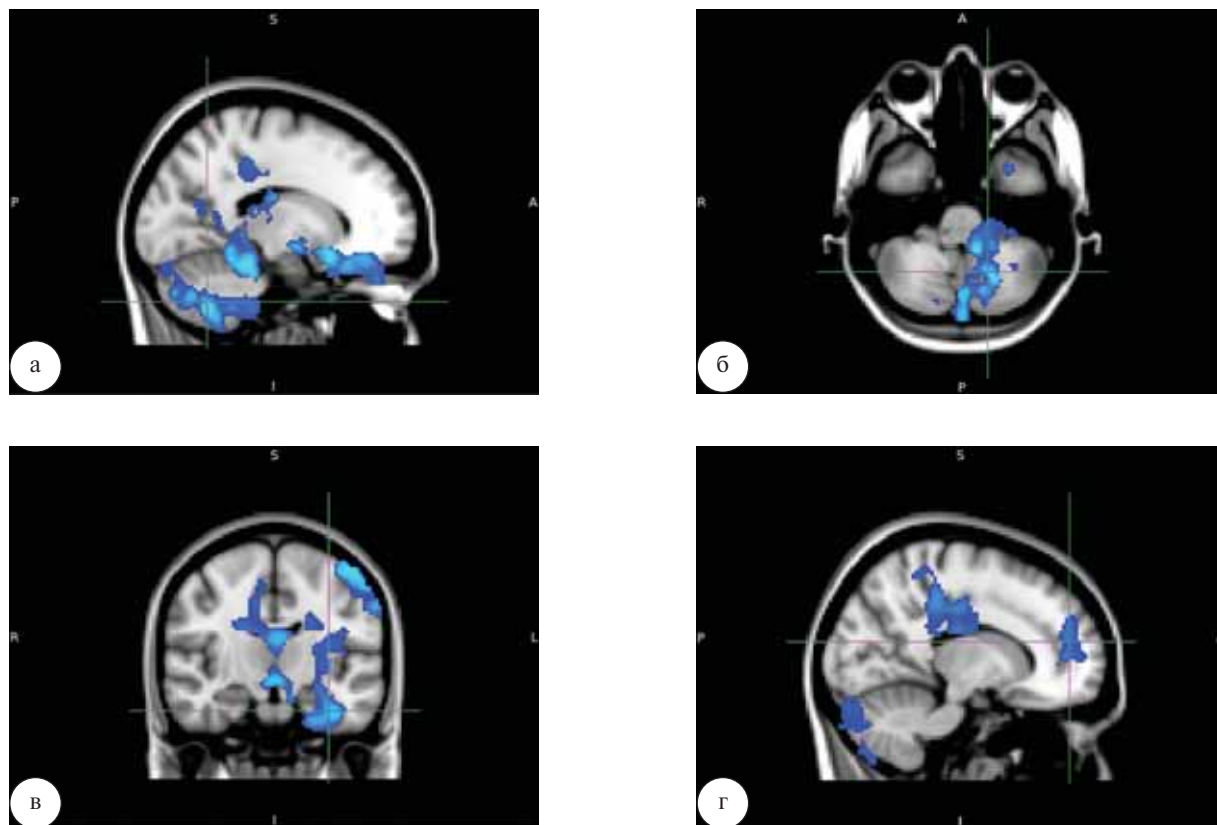


Рис. 4. Изображение срезов головного мозга с отмеченными участками статистически значимым снижением объема серого вещества в коре мозжечка (а, б), медиальных отделах височной доли, находящейся в непосредственной близости от гиппокампа (в), различных отделах лобной доли и лобно-теменного стыка (г) (оттенки синего цвета). Диапазон достоверных различий был уменьшен, для того чтобы наглядно продемонстрировать локальные участки атрофии головного мозга

в оценке серого вещества головного мозга, при некоторых неопухолевых заболеваниях головного мозга на основе анализа данных, получаемых МРТ, наглядно предоставляет результаты группового статистического анализа, позволяет динамически отслеживать исследуемых пациентов. Такая постпроцессорная обработка данных является объективным методом, исключая «субъективизм» оператора, в результате полученные различия не требуют дополнительной статистической обработки и, как следствие, существенно упрощают процесс исследования в группах и сокращают время обработки полученных данных.

Литература

1. Акимов, Г.А. Дифференциальная диагностика нервных болезней: руководство для врачей / Г.А. Акимов, М.М. Одинак. – СПб.: Гиппократ, 2004. – 744 с.
2. Ананьева, Н.И. Комплексная диагностика сосудистых деменций: пособие для врачей / Н.И. Ананьева [и др.] // Типография СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. – СПб, 2007. – 44 с.
3. Артемьев, Д.В. Этиология и патогенез болезни Паркинсона / Д.В. Артемьев, Н.Н. Яхно // Рус. мед. журн. – 2001. – № 1. – С. 4–9.
4. Баркхоф, Ф. Роль магнитно-резонансной томографии в диагностике рассеянного склероза / Ф. Баркхоф // Рассеянный склероз: клинические аспекты и спорные вопросы / под ред. А.Дж. Томпсона [и др.]: пер. с англ. – СПб.: Политехника, 2001. – С. 62–84.
5. Ефимцев, А.Ю. Возможности диффузной тензорной магнитно-резонансной томографии в оценке поражения проводящих путей при неопухолевых заболеваниях головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.Ю. Ефимцев. – СПб, 2011. – 23 с.
6. Литвиненко, И.В. Болезнь Паркинсона / И.В. Литвиненко // М.: «Миклош». – 2006. – 216 с.
7. Одинак, М.М. Возможности и опыт применения методов нейровизуализации при эпилепсии / М.М. Одинак, С.Н. Базилевич // Эпилептология в медицине 21 века: под ред. Е.И. Гусева, А.Б. Гехт. – М.: ЗАО Светлица, 2009. – 572 с.
8. Одинак, М.М. Сравнительная характеристика изменений артерий головного мозга при дисциркуляторной энцефалопатии и болезни Альцгеймера / М.М. Одинак [и др.] // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2011. – № 3 (35) – С. 43–48.
9. Околызин, А.В. Возможности магнитно-резонансной спектроскопии по водороду в характеристике опухолей головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук / А.В. Околызин. – СПб., 2007. – 25 с.
10. Трофимова, Т.Н. Особенности магнитно-резонансной диагностики поражения головного мозга при дебюте рассеянного склероза / Т.Н. Трофимова, Н.А. Тотолян // Мед. визуализация. – 1999. – № 6. – С. 26–28.
11. Трофимова, Т.Н. Лучевая анатомия человека / Т.Н. Трофимова. – СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 496 с.

12. Фокин, В.А. Выявление метаболических нарушений в эпилептическом очаге в зависимости течения эпилепсии по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии / В.А. Фокин [и др.] // Юбил. всерос. научн.-практ. конф. «Поленовские чтения». – СПб. – 2006. – С. 294.
13. Ananth, H. Cortical and subcortical gray matter abnormalities in schizophrenia determined through structural magnetic resonance imaging with optimized volumetric voxel-based morphometry / H. Ananth [et al.] // Am. j. psychiatry. – 2002. – Vol. 159. – P. 1497–1505.
14. Li, C. A voxel-based morphometric analysis of cerebral gray matter in subcortical ischemic vascular dementia patients and normal aged controls / C. Li [et al.] // Int. j. med. sci. – 2011. – Vol. 8, № 6. – P. 482–486.
15. Nichols, T.E. Nonparametric permutation tests for functional neuroimaging: a primer with examples / T.E. Nichols, A.P. Holmes // Human brain mapping. – 2002. – Vol. 15. – P. 1–25.
16. Seidman, L.J. Gray matter alterations in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder identified by voxel based morphometry / L.J. Seidman [et al.] // Biol. psychiatry. – 2011. – Vol. 69, № 9. – P. 857–866.
17. Wartolowska, K. Structural brain changes in rheumatoid arthritis. / K. Wartolowska [et al.] // Arthritis rheum. – 2011. – Vol. 8. – P. 10–21.

L.V. Voronkov, A.G. Trufanov, V.A. Fokin, I.V. Litvinenko,
M.M. Odinak, A.Yu. Efimtsev, D.A. Haimov, G.N. Bisaga

The possibilities of voxel-based morphometry in non-tumor brain diseases

Abstract. The postprocessor data review of brain magnetic resonance imaging (MRI), demonstrated zones in gray substance having are structure differences.

Main group – 24 patient with multiple sclerosis, control group – 24 healthy volunteers. Research perform on magnetic resonance tomograph «Siemens Magnetom Symphony» with inductions of magnetic field 1,5Tl. The postprocessor data review performed with FSL-VBM application. Determinate zones in gray substance of brain having are structure differences. Patient with multiple sclerosis have volume decrease of gray substance in cerebellum, temporal lobe, located near hippocampus, different parts of frontal lobe and frontal parietal region. Used VSL-VBM application to the postprocessor data review of brain magnetic resonance imaging is perspective and objective method of brain gray substance examination. This method eliminate «subjectivity» of the researcher.

Key words: magnetic resonance imaging, multiple sclerosis, voxel-based morphometry, special application package FSL-VBM, areas of significant differences, brain morphometry, scale EDSS.

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