

БАРАНОВА ТАТЬЯНА СЕРГЕЕВНА

**СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ
БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА
ПО ДАННЫМ МРТ-МОРФОМЕТРИИ
(КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Специальность: 14.01.11–нервные болезни

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва 2013

**Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении
«Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук**

НАУЧНЫЙ РУКОВОДИТЕЛЬ:

доктор медицинских наук, профессор

Иллариошкин Сергей Николаевич

НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ:

кандидат медицинских наук

Коновалов Родион Николаевич

ОФИЦИАЛЬНЫЕ ОППОНЕНТЫ:

Авакян Гагик Норайрович, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Соков Евгений Леонидович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой нервных болезней и нейрохирургии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Российский университет дружбы народов».

ВЕДУЩАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ярославская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится ____ _____ 2013 года в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН
Автореферат разослан ____ ноября 2013 года

Учёный секретарь
диссертационного совета
кандидат медицинских наук

Гнедовская Елена Владимировна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по частоте, после болезни Альцгеймера, хроническое нейродегенеративное заболевание человека, связанное с преимущественным поражением и гибелью нигростриарных нейронов и нарушением функций базальных ганглиев. Частота встречаемости составляет 100–250 случаев на 100 000 населения [Kasten et al., 2007]; в европейских странах число больных БП составляет в среднем 1,8% в популяции лиц старше 65 лет и с возрастом неуклонно увеличивается [Pavese, Brooks, 2009].

Особенности течения нейродегенеративного процесса при БП, быстрая потеря дофамин-продуцирующих нейронов черной субстанции в продромальном периоде приводят к тому, что первые клинические проявления появляются при гибели более 70–80% нигростриарных нейронов и значительном снижении уровня дофамина в стриатуме [Иллариошкин и др., 2013; Fearnley et al., 1991; LeWitt, 2008]. Между тем, как показывают результаты экспериментальных исследований, любые потенциальные нейропротективные вмешательства при данном заболевании наиболее эффективны на максимально ранней стадии болезни, в идеале – на доклинической ее стадии [Jenner, et al., 2013]. Ранняя диагностика БП затруднительна в силу сходства клинических проявлений на ранних стадиях с эссенциальным тремором, мультисистемной атрофией, прогрессирующим надъядерным параличом и др. Именно поэтому в настоящее время чрезвычайно актуальным признается поиск биомаркеров нейродегенеративного процесса при БП – биохимических, нейрофизиологических, нейровизуализационных и др. [Izawa et al., 2012; Potter, 2012].

В последнее время в практику все шире начинают входить различные методы, с помощью которых тонкие морфологические изменения головного мозга при различных нейродегенеративных заболеваниях могут быть количественно оценены. Одним из новых и весьма перспективных методов оценки объема поражения вещества мозга является воксел-ориентированная морфометрия (ВОМ) (Voxel-Based Morphometry, VBM) – особая математическая технология на основе МРТ [Ashburner, Friston, 2001; Reetz et al., 2010]. Основным преимуществом ВОМ является способность «улавливать» минимальную потерю объема корковых и подкорковых образований головного мозга у отдельных пациентов, не требуя для оценки выявляемой картины в каждом конкретном случае сравнительного анализа анатомических изменений в общей популяции или в ее разных возрастных группах.

Данный метод, основанный на цифровых технологиях, не требует работы в интерактивном режиме и имеет низкую вероятностную ошибку [Колесниченко и др., 2007; Senjem et al., 2005].

Последние 10 лет множество исследований было посвящено возможностям ВОМ в диагностике нейродегенеративных заболеваний, в том числе различных форм БП [Kassubek et al., 2002; Ibarretxe-Bilbao et al., 2008; Benninger et al., 2009]. Однако до настоящего времени не установлены четкие паттерны МРТ-морфометрической картины при многообразии первичных и вторичных паркинсонических синдромов и близких заболеваниях. В РФ подобные исследования не проводились.

Цель работы

Анализ возможностей метода ВОМ в оценке структурных изменений головного мозга при различных формах БП, а также его роли в качестве биомаркера нейродегенеративного процесса на фоне прогрессирования заболевания.

Задачи работы

1. Оценить методом ВОМ характер и степень изменений объема серого вещества головного мозга, включая кору больших полушарий и подкорковые ядерные образования, у пациентов с различными фенотипами БП (смешанная, акинетико-ригидная и дрожательная формы заболевания).
2. Исследовать взаимосвязь нейровизуализационных морфометрических характеристик головного мозга с особенностями двигательных и недвигательных симптомов и характером течения БП.
3. Сопоставить морфометрический паттерн, выявляемый при БП, с особенностями МРТ-морфометрической картины при фенотипически сходном заболевании – эссенциальном треморе (ЭТ).
4. Определить роль ВОМ в качестве нейровизуализационного биомаркера, позволяющего проводить объективный мониторинг патологического процесса на фоне прогрессирования БП.

Научная новизна

Впервые детально изучена значимость нейровизуализационных маркеров, выявляемых при ВОМ, для оценки атрофических изменений при различных формах первичного паркинсонизма и их корреляция с клиническими проявлениями заболевания. Установлено, что при всех формах БП преобладает атрофия коры лобных долей и утрата серого вещества подкорковых ядер, а в процессе

прогрессирования нейродегенеративного процесса наблюдается изменение МР-морфометрического паттерна с появлением очагов атрофии в передних и задних отделах мозжечка, затылочной доле, области клина, предклинья и шпорной борозды. Эти изменения особенно выражены при акинетико-ригидной форме БП. Показано, что МР-морфометрическим коррелятом тремора является увеличение объема таламуса, регистрируемое при дрожательных фенотипах БП и ЭТ и не характерное для акинетико-ригидной формы БП, тогда как для акинетико-ригидной формы БП типично увеличение объема поясной извилины, непосредственно связанной с эмоционально-поведенческими функциями. Эти данные позволят глубже оценить некоторые механизмы развития моторных и немоторных расстройств при БП.

Практическая значимость

Полученные в работе данные позволяют рекомендовать метод ВОМ для объективного мониторинга нейродегенеративного процесса у пациентов с различными клиническими формами БП, в том числе на фоне проводимого лечения. Выявление определенных МР-морфометрических биомаркеров различных форм БП показывает, что метод ВОМ может иметь значительную ценность для определения прогноза течения БП и предсказания возможности трансформации двигательных фенотипов заболевания.

Положения, выносимые на защиту:

1. ВОМ – новый информативный метод нейровизуализации, который может применяться для качественной и количественной оценки объема атрофических изменений головного мозга при нейродегенеративном процессе у пациентов с БП.
2. Основные изменения когнитивной сферы при БП характеризуются признаками лобной дисфункции, с наиболее четко выраженными дизрегуляторными и зрительно-пространственными нарушениями, варьирующими в зависимости от ведущего двигательного фенотипа заболевания (акинетико-ригидный, дрожательный, смешанный).
3. Характерным МР-морфометрическим паттерном при дрожательных фенотипах БП является увеличение объема таламуса, а при акинетико-ригидной форме заболевания – увеличение объема поясной извилины.
4. Динамические изменения МР-морфометрического паттерна характеризуются диффузным увеличением участков атрофического церебрального процесса, без четкой асимметрии сторон, с преобладанием изменений в лобной и теменно-затылочной коре.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБУ «НЦН» РАМН. Протокол № 03/10 от 27.02.2010 г.

Апробация работы

Диссертация апробирована и рекомендована к защите на совместном заседании сотрудников 1, 2, 3, 5 неврологического отделений, отделения лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН 13 июля 2013 года.

Материалы диссертации представлены и обсуждены на российских и международных научных конференциях:

1. Всероссийская конференция с международным участием «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга». Москва, 2010 г.

2. II Национальный конгресс по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием). Москва 21-23 сентября 2011 г.

Полученные результаты внедрены в практику работы 5 неврологического отделения, отделения лучевой диагностики, научно-консультативного отделения ФГБУ «НЦН» РАМН.

Публикации

По теме диссертации опубликованы 4 печатных работы, из них 1 – в журналах, рекомендуемых ВАК для размещения научных публикаций.

Личный вклад автора

Автором лично выполнено клиническое обследование пациентов, назначено лечение и проведено детальное динамическое наблюдение за больными по утвержденному протоколу, выполнена последующая статистическая и аналитическая обработка и обобщение полученных результатов, сформулированы выводы и практические рекомендации, подготовлены публикации.

Объём и структура диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах, состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, приложения, литературного указателя, содержащего 202 источника, в том числе 84 отечественных, 118 зарубежных авторов. Работа содержит 25 таблиц и 31 рисунок.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Характеристика пациентов и методов исследования

Пациенты. Унифицированное клинико-нейропсихологическое и инструментальное обследование на базе ФГБУ «НЦН» РАМН было проведено у 75 пациентов, составивших две клинические группы: 1) основная группа – пациенты с БП; 2) группа сравнения – пациенты с ЭТ. Отдельно была сформирована контрольная группа из клинически здоровых добровольцев.

В основную группу вошли с 60 пациентов с БП (28 мужчин и 32 женщины). Диагноз БП ставился в соответствии со стандартными международными критериями Британского банка мозга [Hughes et al., 1992], вторичный симптоматический паркинсонизм исключался. Заболевание подразделялось на дрожательную, акинетико-ригидную и смешанную формы. Тяжесть состояния оценивалась по унифицированной рейтинговой шкале БП (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale – UPDRS*), стадии заболевания – по функциональной шкале Хен–Яра. Больные с выраженными моторными флюктуациями, наличием галлюцинаций и/или психотических эпизодов исключались из исследования. Пациенты также прицельно опрашивались на предмет семейного анамнеза.

В связи с предполагаемыми различиями патогенеза ранних и поздних форм БП основная группа была разделена на подгруппы на основании возраста начала болезни. Подгруппу раннего паркинсонизма составили 7 пациентов, у которых симптомы заболевания манифестировали до 45 лет, подгруппу позднего паркинсонизма составили 53 пациента с возрастом начала первичного паркинсонизма ≥ 45 лет.

Общие демографические и клинические характеристики обследованных пациентов с БП представлены в таблице 1.

Во вторую группу вошли 15 пациентов с ЭТ. Диагноз «достоверного» ЭТ выставлялся согласно критериям Tremor Investigation Group (Findley, Koller, 1995). Соотношение мужчин и женщин составило 3/12, средний возраст – $63,4 \pm 7,0$ лет. Группы БП и ЭТ были сопоставимы по полу и возрасту.

Контрольную группу составили 60 неврологически здоровых лиц. Соотношение мужчин и женщин составило 28/32, средний возраст – $62,3 \pm 6,09$ лет. Эта группа также была сопоставима по полу и возрасту с основной группой пациентов, страдавших БП.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных групп с первичным паркинсонизмом.

Характеристики	Болезнь Паркинсона (вся группа)	БП с поздним дебютом	БП с ранним дебютом
Число больных в группе	60	53	7
Соотношение мужчин/женщин	28/32	25/28	3/4
Возраст на момент обследования, лет	62,5 [56,5; 65,5]	63,0 [58,0; 66,0]	49,0 [47,0; 51,0]
Возраст начала заболевания, лет	56,0 [49,0; 61,0]	56,0 [51,0; 61,0]	43,0 [42,0; 44,0]
Длительность заболевания, лет	5 [4; 7,5]	5 [3; 7]	6,0 [5,0; 8,0]
Форма заболевания (смешанная / акинетико-ригидная / дрожательная)	40/17/3	36/14/3	4/3/0
Стадия заболевания по Хен-Яру	2 [2; 2,5]	2 [2; 2,5]	2 [2; 3]

Нейропсихологическое обследование. Для определения степени выраженности когнитивных и аффективных нарушений использовались следующие шкалы:

- краткая шкала оценки психического статуса – MMSE (Mini Mental State Examination), в соответствии с которой 30–28 баллов соответствуют легким когнитивным нарушениям или их отсутствию, 25–27 баллов – умеренным когнитивным нарушениям, 20–24 баллов – деменции легкой степени выраженности, 11–19 баллов – умеренной деменции и 0–10 баллов – тяжелой деменции;
- батарея тестов для оценки лобной дисфункции – FAB (Frontal Assessment Battery), по результатам использования которой нормальной лобной функции соответствуют значения 16–18 баллов, умеренной лобной дисфункции – 12–15 баллов, выраженной лобной дисфункции – менее 11 баллов;
- опросник когнитивных неудач – вариант для пациента (Cognitive Failures Questionnaire);
- тест «рисования часов» с 10-балльной оценкой (для скрининга зрительно-пространственных нарушений);
- уровень депрессии оценивался по опроснику депрессии Бека, в соответствии с которым 0–9 баллов соответствовали отсутствию депрессивных симптомов, 10–15 баллов – легкой депрессии, 16–19 баллов – депрессии средней степени тяжести и 30–63 балла – тяжелой депрессии [Beck, 1961].

Воксел-ориентированная МРТ-морфометрия. Нейровизуализационное обследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Avanto с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. В протокол исследования испытуемых вошли стандартные режимы (T2, T2 FLAIR, DWI), а также специальная последовательность T1 MPRAGE для получения структурных данных с целью проведения морфометрической оценки, которая характеризовалась следующими параметрами: TE = 3,6 мс, TR = 2400 мс, толщина среза 1,2 мм, межсрезовой интервал – 1,2 мм, DFOV = 24,0 x 24,0 см (рис. 1).

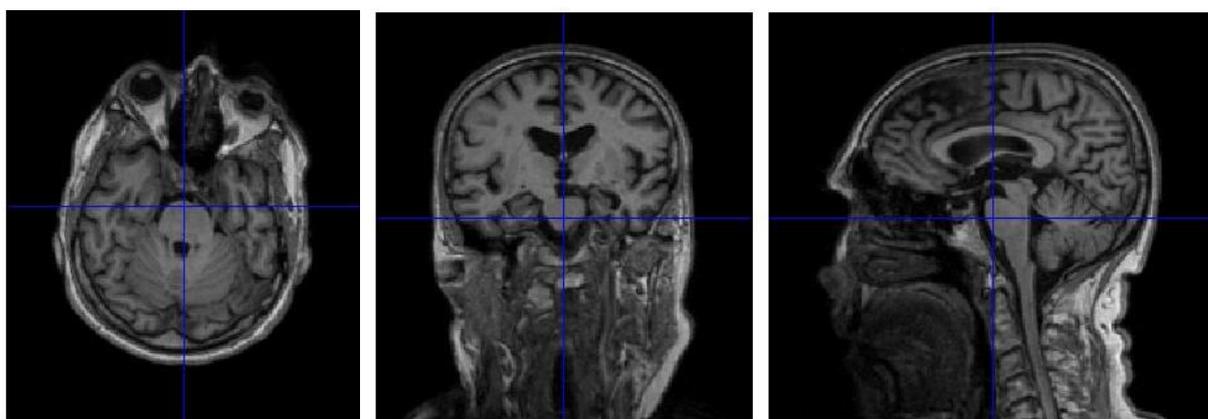


Рисунок 1. Исходный вид изображений.

После импорта структурных данных проводилась сегментация – автоматическое разделение на серое и белое вещество (рис. 2).

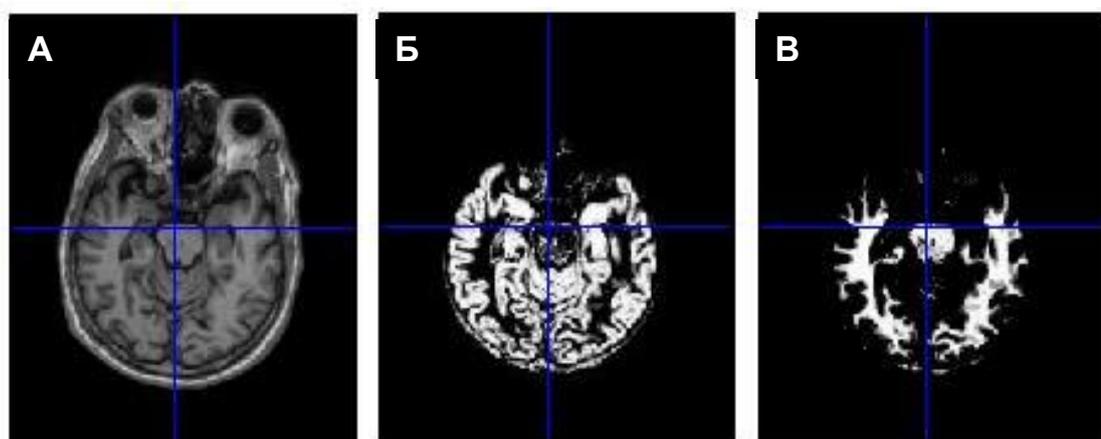


Рисунок 2. Результаты сегментации: а) нативное изображение; б) серое вещество; в) белое вещество.

На следующем этапе обработки проводилась нормализация – приведение всех изображений к единой координатной сетке (MNI-пространство) (рис. 3).

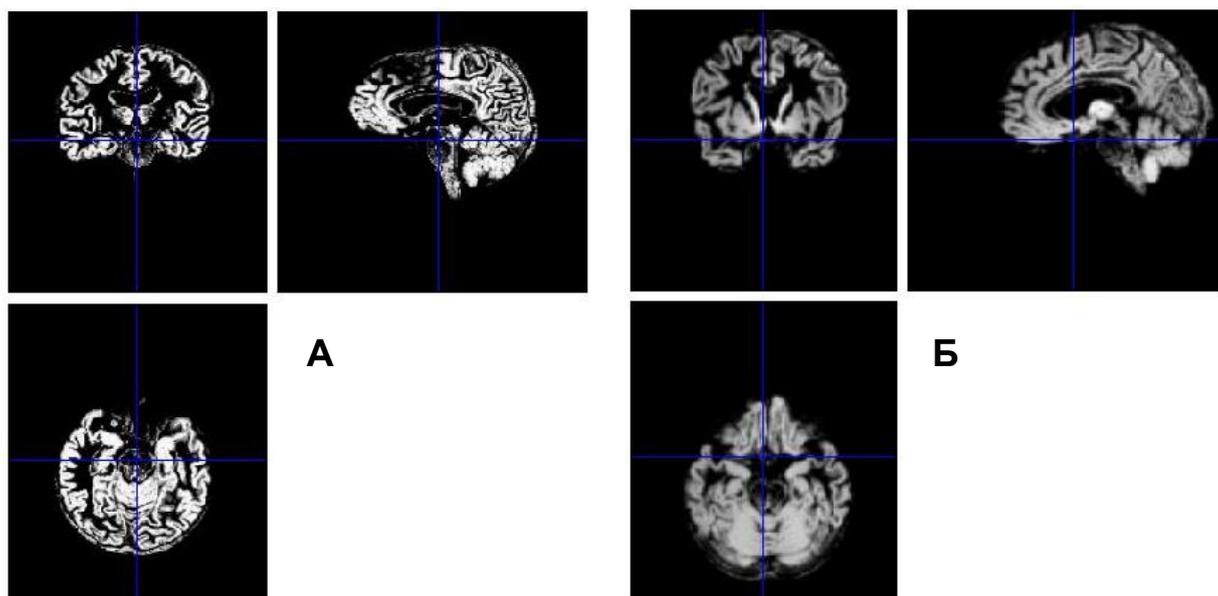


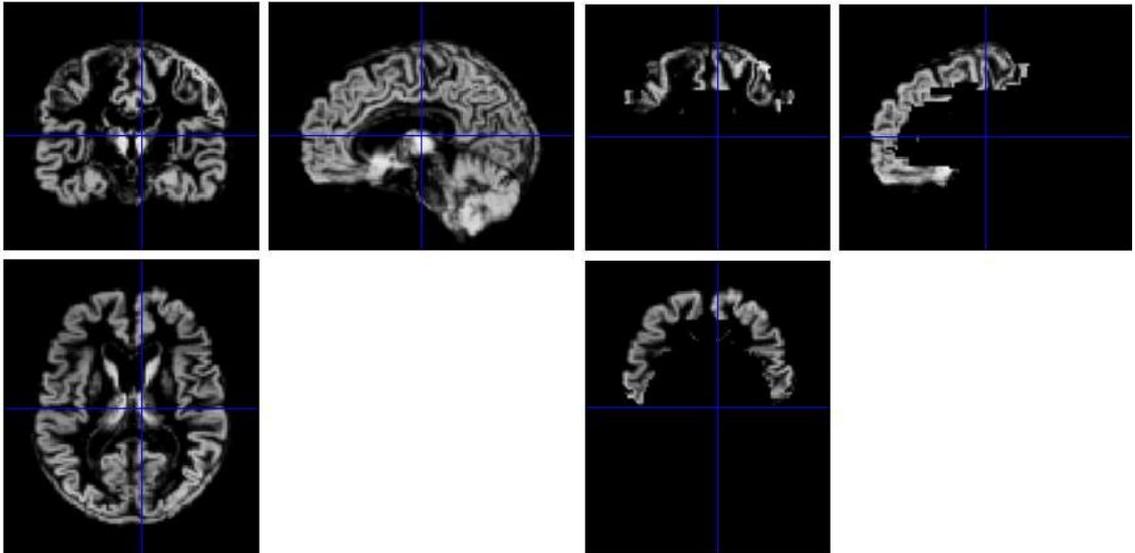
Рисунок 3. Нормализация: а) серое вещество не нормализованное; б) нормализованное серое вещество.

Для вычисления объемов определенных структур головного мозга создавались маски изображений. Использовалась программа WFUpicatlas. Были получены маски следующих структур: серое вещество, лобная доля, стриатум, таламусы, передние и задние отделы мозжечка, поясная извилина, правая и левая прецентральная извилина.

На следующем этапе производился автоматический подсчет объема серого вещества выбранных анатомических зон с помощью программы Easyvolume (рис. 4).

Статистическая обработка полученных данных проводилась в пакете программ STATISTICA 8,0. В случае ненормального распределения данные представлялись в виде медианы и квартилей [Me (25%, 75%)], в случае нормального распределения – в виде среднего стандартного отклонения \pm среднее квадратичное отклонение $[M \pm \sigma]$. Для сравнения количественных и качественных признаков использовались корреляционный коэффициент Спирмена, критерий Манна-Уитни для независимых групп. Статистическая значимость принималась при $p < 0,05$.

Для математической оценки данных BOM использовалась программа SPM5 на базе пакета MATLAB 7.0.



```
compute total volumes  
  
70660.9 voxels, 0.565287 litres  
compute partial volumes  
  
compute for К:\Морфометрия Баранова\mask frontal lobe.img,1  
17055.9 voxels, 0.136447 litres
```

Рисунок 4. Процесс автоматического подсчета объема серого вещества выбранных анатомических зон.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Клинико-нейропсихологическая характеристика БП.

В основной обследованной группе пациентов с БП (n=60) в абсолютном большинстве случаев дебют заболевания был односторонним и проявлялся неловкостью или дрожанием в руке или ноге. У 33 человек (55%) было отмечено первичное вовлечение правых конечностей, у 25 (42%) – левосторонний дебют, исключение составили 2 (3%) пациента с симметричным началом заболевания. При исследовании нейропсихологического профиля в основной группе БП нарушения когнитивных функций были выявлены у 56 (93%) пациентов, причем у 36 (60%) изменения носили характер умеренных когнитивных расстройств, а у 20 (33%) пациентов – деменции; у 4 (7%) пациентов когнитивные нарушения не выявлены.

Таблица 2. Общая характеристика исследуемых групп.

Характеристики	Группы пациентов		
	БП (n=60)	ЭТ (n=15)	Контроль (n=60)
Возраст начала заболевания, лет	56,0 [49; 61]	55 [45; 58]	–
Возраст на момент обследования, лет	62,5 [56,5; 65,5]	64 [58; 70]	59 [54; 68]
Длительность БП, лет	5 [4; 7,5]	12,5 [6,5; 24]	–
<i>Нейропсихологический профиль (баллы)</i>			
MMSE	26 [24; 26,5] #	24 [24; 28]	30 [29; 30] #
FAB	15 [14; 16] #	14 [13; 15]	18 [17; 18] #
Тест «рисование часов»	7 [6; 7] # §	9 [9; 9] §	10 [10; 10] #
«Когнитивные неудачи»	32,5 [22,5; 47] #	42 [23; 54]	5 [5; 5] #
Уровень депрессии	13 [9; 18,5] #	13 [7; 17]	1 [0; 2] #

Примечание: # – статистически значимые различия между группой БП и контролем ($p < 0,05$); § – значимые различия между группами БП и ЭТ ($p < 0,05$).

Признаки дисфункции лобных долей выявлены у 42 (70%) пациентов, причем во всех случаях они носили умеренный характер. У 18 (30%) пациентов дисфункция лобных долей не выявлено, однако у 14 пациентов с нормальной функцией лобных долей выявлены пограничные значения – 16 баллов в тесте FAB. С точки зрения модальности выявляемых нарушений когнитивных функций, у пациентов с БП

преобладали дизрегуляторные расстройства в виде снижения активности, трудностей переключения с одного задания на другое, снижения внимания, апатии (более отчетливые при акинетико-ригидной форме БП). В отдельных случаях ранними проявлениями были зрительно-пространственные нарушения (теменная доля), особенно чувствительным к которым является тест «рисования часов».

Общая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 2.

Как видно в таблице 2, при сравнении группы БП с ЭТ выявлены статистически значимые различия по результатам теста «рисование часов», свидетельствующие о худшем состоянии когнитивной сферы по данному показателю у больных БП ($p < 0,05$); по остальным сравниваемым параметрам когнитивной сферы различий между БП и ЭТ не обнаружено. В то же время, статистически значимые различия в когнитивной сфере были отмечены по всем показателям между основной группой (пациенты с БП) и группой контроля.

Таблица 3. Сравнение форм БП по изучаемым показателям.

Характеристики	Формы болезни Паркинсона		
	Смешанная (n=40)	Акинетико-ригидная (n=17)	Дрожательная (n=3)
Возраст начала заболевания, лет	56,0 [49; 61]	52,0 [45; 59]	59,0 [55; 61]
Возраст на момент обследования, лет	62,0 [57; 66]	60,0 [54; 64]	64,0 [64; 65]
Длительность заболевания, лет	5 [4; 7]	6 [4; 8]	5 [3; 10]
UPDRS III, баллы	20 [18; 25]	20 [18; 24]	22 [15; 25]
<i>Нейропсихологический профиль (баллы)</i>			
UPDRS I	4 [3; 5]	4 [3; 5]	3 [1; 4]
MMSE	26 [24; 26]	26 [24; 26]	27 [24; 27]
FAB	15 [14; 16]	15 [14; 16]	16 [15; 16]
Тест «рисование часов»	7 [7; 8] #	6 [6; 7] #	7 [7; 7] #
«Когнитивные неудачи»	36,5 [22,5; 48,5]	30 [24; 36]	25 [21; 30]
Уровень депрессии	10,5 [9; 19] ##	17 [12; 19] §	3 [2; 10]##, §

Примечание: # – статистически значимые различия между сравниваемыми группами ($p = 0,01$); ## – статистически значимые различия между группами смешанной и дрожательной форм ($p = 0,04$), § – между группами акинетико-ригидной и дрожательной формы БП ($p = 0,04$).

Полученные результаты были сгруппированы нами в соответствии с формами заболевания, выделяемыми на основании клинической симптоматики. Статистически значимых различий по возрасту начала, длительности и стадиям заболевания, выраженности паркинсонических симптомов (по баллам III части шкалы UPDRS) у больных с различными формами БП не отмечалось ($p > 0,05$) (таб. 3). По данным нейропсихологического обследования, статистически значимые различия выявлены в тесте «рисования часов» между группами акинетико-ригидной и смешанной форм БП ($p = 0,01$), акинетико-ригидной и дрожательной форм ($p = 0,01$), а по уровню депрессии – между группами смешанной и дрожательной форм ($p = 0,04$), акинетико-ригидной и дрожательной форм ($p = 0,04$). Это указывает на четкую тенденцию к большей тяжести акинетико-ригидной формы БП по сравнению с преимущественно дрожательными фенотипами заболевания (с точки зрения когнитивных и аффективных расстройств).

Таблица 4. Корреляции нейропсихологических показателей в основной группе (*no Spearman*).

	MMSE	FAB	«Когнитивные неудачи»	Уровень депрессии
MMSE	–	$r = 0,54$ $p = 0,0001$	$r = -0,49$ $p = 0,00006$	$r = -0,203$ $p = 0,08$
FAB	$r = 0,54$ $p = 0,0001$	–	$r = -0,58$; $p = 0,0003$	$r = -0,33$ $p = 0,003$
«Когнитивные неудачи»	$r = -0,49$ $p = 0,00006$	$r = -0,58$ $p = 0,0003$	–	$r = 0,39$ $p = 0,005$
Уровень депрессии	$r = -0,203$ $p = 0,08$	$r = -0,33$ $p = 0,003$	$r = 0,39$ $p = 0,005$	–

Примечание: жирным шрифтом выделены статистически значимые корреляции.

При сравнении клинико-нейропсихологических показателей в основной группе БП (таб. 4, рис. 5) выявлена положительная корреляционная связь между результатами теста MMSE и результатами теста FAB ($r = 0,54$, $p = 0,0001$) и между результатами теста «когнитивные неудачи» и уровнем депрессии ($r = 0,39$, $p = 0,005$), а также отрицательная корреляционная связь между результатами теста MMSE и теста «когнитивные неудачи» ($r = -0,49$, $p = 0,00006$), между результатами теста FAB

и теста «когнитивные неудачи» ($r = -0,58, p = 0,0003$) и отрицательная связь между результатами теста FAB и уровнем депрессии ($r = -0,33, p = 0,003$). С учетом различного принципа начисления баллов для данных шкал, выявленные при БП корреляции носят однонаправленный характер и свидетельствует о сопоставимости выраженности когнитивной дисфункции при оценке различных ее доменов.

Для остальных изучаемых показателей статистически значимых корреляций выявлено не было.

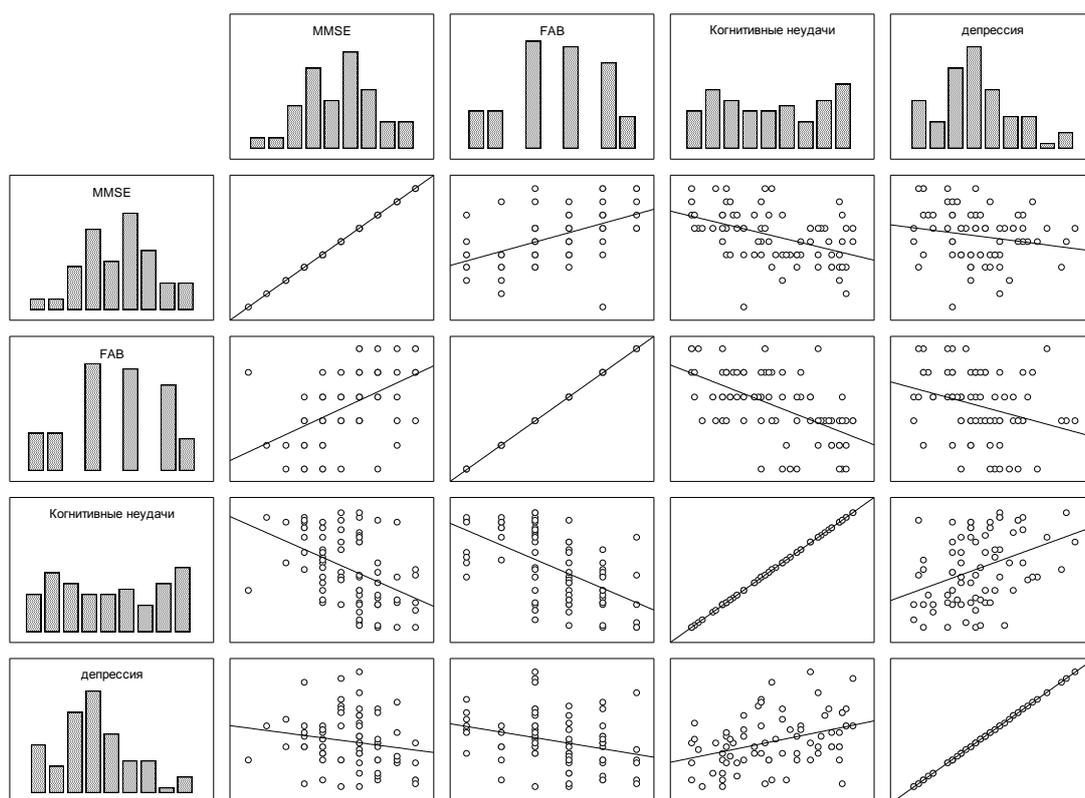


Рисунок 5. Корреляционная связь между нейропсихологическими показателями в основной группе пациентов с БП (*no Spearman*).

2. Результаты МРТ-морфометрии.

При проведенном ВОМ-исследовании пациентов с БП в целом по группе нами было выявлено статистически значимое увеличение объема обоих таламусов по сравнению с группой контроля (рис. 6, таб. 5). Также было выявлено статистически значимое увеличение объема таламусов у больных с ЭТ по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

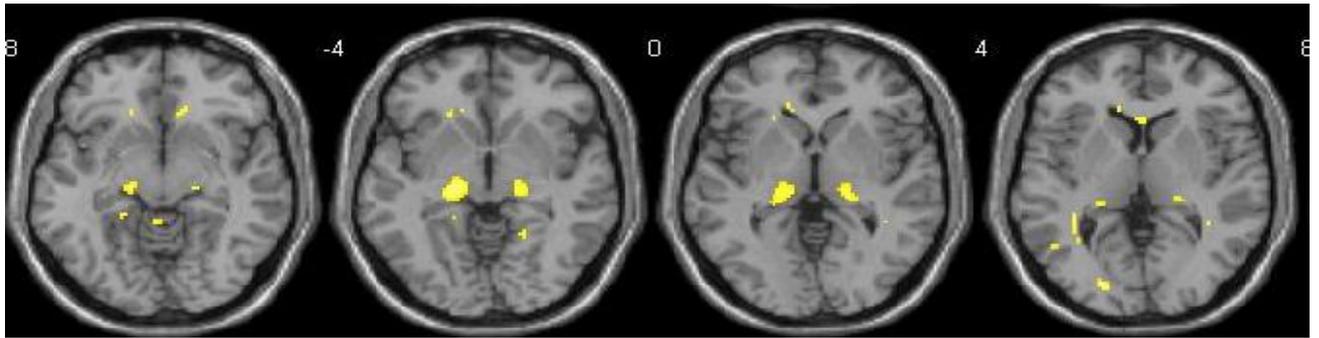


Рисунок 6. Увеличение объема таламусов на разных уровнях (желтый цвет) при БП по сравнению с нормой.

Таблица 5. Результаты ВОМ в общей группе больных БП и их сопоставление с группами сравнения и контроля.

Структуры головного мозга	Сравниваемые группы		
	БП	ЭТ	Контроль
Серое вещество (мл)	594,37 [559,63; 661,36]	605,96 [552,89; 639,48]	590,72 [561,26; 607,10]
Лобная доля (мл)	152,11 [141,01; 172,64]	153,64 [141,95; 163,51]	153,44 [151,91; 154,64]
Стриатум (мл)	10,07 [9,48; 11,05]	10,0 [9,69; 10,92]	10,67 [10,05; 11,25]
Таламусы (мл)	5,29 [4,70; 5,86] #	5,15 [4,62; 5,40] §	4,72 [4,32; 5,36] #§
Мозжечок (ant) (мл)	24,19 [22,60; 26,32]	24,92 [23,34; 26,17]	23,75 [21,85; 25,47]
Мозжечок (post) (мл)	59,00 [54,53; 64,01]	59,67 [54,10; 62,83]	56,82 [53,72; 58,86]
Поясная извилина (мл)	17,00 [15,55; 18,99]	16,48 [15,31; 17,97]	15,05 [14,81; 16,75]

Примечание: # – статистически значимые различия между группой БП и контрольной группой ($p < 0,05$); § – статистически значимые различия между группой ЭТ и контрольной группой ($p < 0,05$).

В группе пациентов со *смешанной формой БП*, как и в общей группе больных БП, при ВОМ-исследовании выявлено статистически значимое изменение объема таламусов в сторону увеличения объема по сравнению с контролем. Сопоставление клинических показателей и результатов МРТ-морфометрии показало прямую корреляционную связь между общим объемом серого вещества и значениями тестов MMSE ($r = 0,49$, $p = 0,005$), FAB ($r = 0,39$, $p = 0,02$), результатами теста «рисования часов» ($r = 0,35$, $p = 0,04$). Согласно полученным данным, из всех

оцениваемых структур головного мозга наиболее значимую роль в реализации когнитивных функций при БП играют лобные доли. Как видно на рис. 7, для данной структуры была выявлена прямая корреляционная связь со значениями тестов MMSE ($r = 0,49$, $p = 0,004$) и FAB ($r = 0,44$, $p = 0,01$), а также обратная корреляционная связь между объемом лобной доли и результатами теста «когнитивные неудачи» ($r = -0,38$, $p = 0,03$). С учетом различного принципа начисления баллов для данных шкал, выявленные корреляции носят однонаправленный характер и свидетельствует о более высокой степени когнитивной дисфункции (разных модальностей) по мере нарастания атрофии лобных долей.

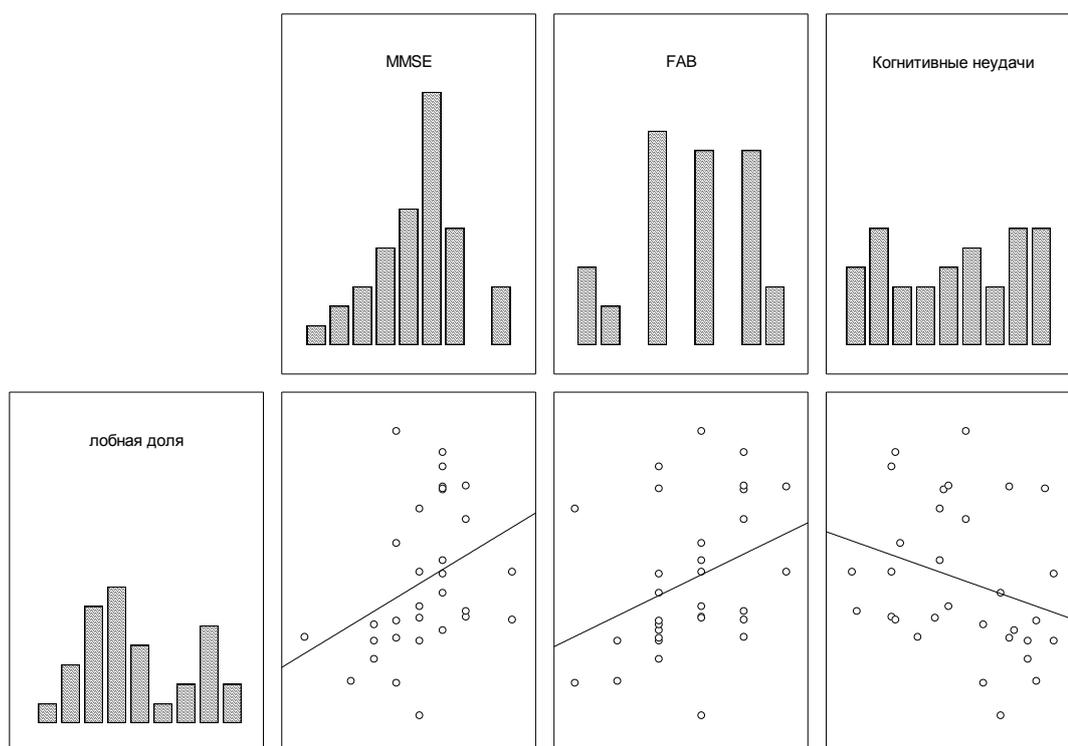


Рисунок 7. Корреляция объема лобной доли головного мозга и нейропсихологических показателей у пациентов со смешанной формой БП (по Spearman).

В группе пациентов с *акинетико-ригидной формой БП* при ВОМ-исследовании выявлено статистически значимое увеличение объема поясной извилины по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$) (рис. 8).

При клинико-морфометрическом сопоставлении выявлена прямая корреляционная связь между общим объемом серого вещества и результатами теста FAB ($r = 0,61$, $p = 0,04$), а также обратная корреляционная связь между общим объемом серого вещества и результатами теста «когнитивные неудачи» ($r = -0,94$, $p =$

0,00001). Как и при смешанной форме, у пациентов с акинетико-ригидной формой БП выявлена обратная корреляционная связь между объемом лобной доли и результатами теста «когнитивные неудачи» ($r = -0,88$, $p = 0,0004$).

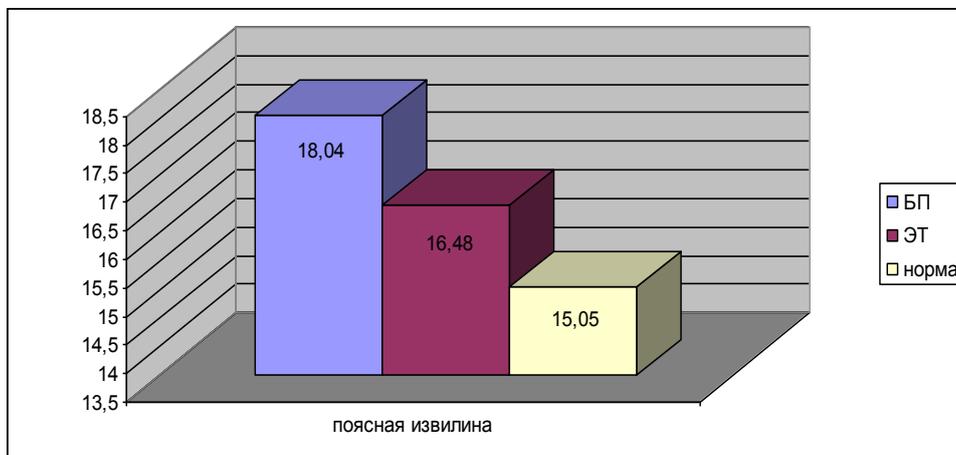


Рисунок 8. Изменение объема поясной изгилины при акинетико-ригидной форме БП и ЭТ по сравнению с нормой.

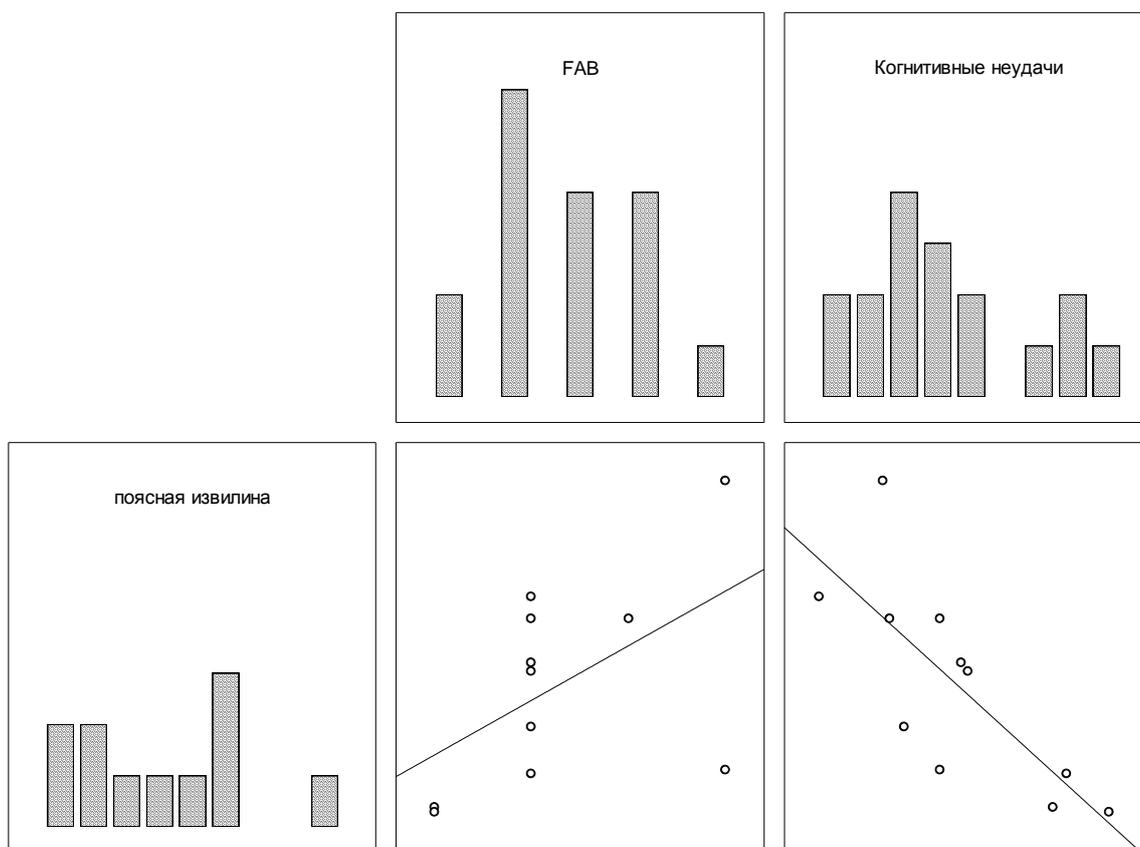


Рисунок 9. Корреляция объема поясной изгилины и нейропсихологических показателей при акинетико-ригидной форме БП (по Spearman).

Проведенный при акинетико-ригидной форме БП математический анализ выявил также еще ряд корреляций, характерных для данного фенотипа первичного паркинсонизма (рис. 9): а) прямая корреляционная связь между объемом поясной извилины и результатами теста FAB ($r = 0,61$, $p = 0,04$); б) обратная корреляционная связь между объемом стриатума, объемом поясной извилины, объемом передних либо задних отделов мозжечка и результатом теста «когнитивные неудачи» (соответственно, $r = -0,67$, $p = 0,02$; $r = -0,86$, $p = 0,05$; $r = -0,69$, $p = 0,018$ и $r = -0,69$, $p = 0,017$).

При *дрожательной форме БП*, аналогично смешанной форме и общей группе больных БП, выявлено статистически значимое увеличение объема таламусов по сравнению с контролем и группой ЭТ ($p < 0,05$). При клинико-морфометрических сопоставлениях не обнаружено связи между клиническими, нейропсихологическими и морфометрическими показателями, что объясняется, наиболее вероятно, небольшим числом пациентов в данной подгруппе.

3. МРТ-морфометрические изменения при болезни Паркинсона с деменцией.

Установлено, что при дрожательной форме БП деменция развивается существенно реже, чем при акинетико-ригидной форме [Kavanagh, 2005]. Риск деменции повышается при трансформации дрожательной формы в преимущественно акинетико-ригидный фенотип, наличии депрессии или апатии, бредовых расстройств, галлюциноза, вегетативной дисфункции, а также при общем низком уровне образования и наличии родственников, страдающих деменцией или паркинсонизмом [Левин, 2010].

Традиционные критерии деменции легкой степени соответствуют значениям ≤ 24 баллов по шкале MMSE, но с учетом преимущественно лобно-подкоркового типа когнитивных расстройств при БП чувствительность данной шкалы у пациентов с БП может быть ниже по сравнению с болезнью Альцгеймера и другими заболеваниями. В связи с вышеуказанным, для оценки морфометрических изменений при «паркинсонической» деменции нами были отобраны 8 пациентов с БП, имеющих значения по шкале MMSE в пределах 20–23 баллов (исключение «пограничного значения 24 балла – таблица 7).

Таблица 6. Нейропсихологический профиль больных БП с деменцией.

	Нейропсихологические тесты (баллы)			
	MMSE	FAB	Когнитивные неудачи	Уровень депрессии
Пациент Н.Н.	20	16	27	8
Пациент П.А.	23	13	52	12
Пациент В.Р.	22	13	54	12
Пациент В.Н.	21	13	56	18
Пациент В.М.	23	14	35	31
Пациент В.А.	23	14	52	12
Пациент Г.Н.	23	14	52	15
Пациент Л.Ф.	22	12	38	20

При ВОМ-исследовании пациентов с БП с деменцией выявлено статистически значимое уменьшение общего объема серого вещества, объема лобной доли, поясной извилины, стриатума по сравнению с контрольной группой и группой сравнения (ЭТ), а также статистически значимое уменьшение объема поясной извилины по сравнению с пациентами с ЭТ в группе сравнения ($p < 0,05$) (рис. 10, таб. 7).

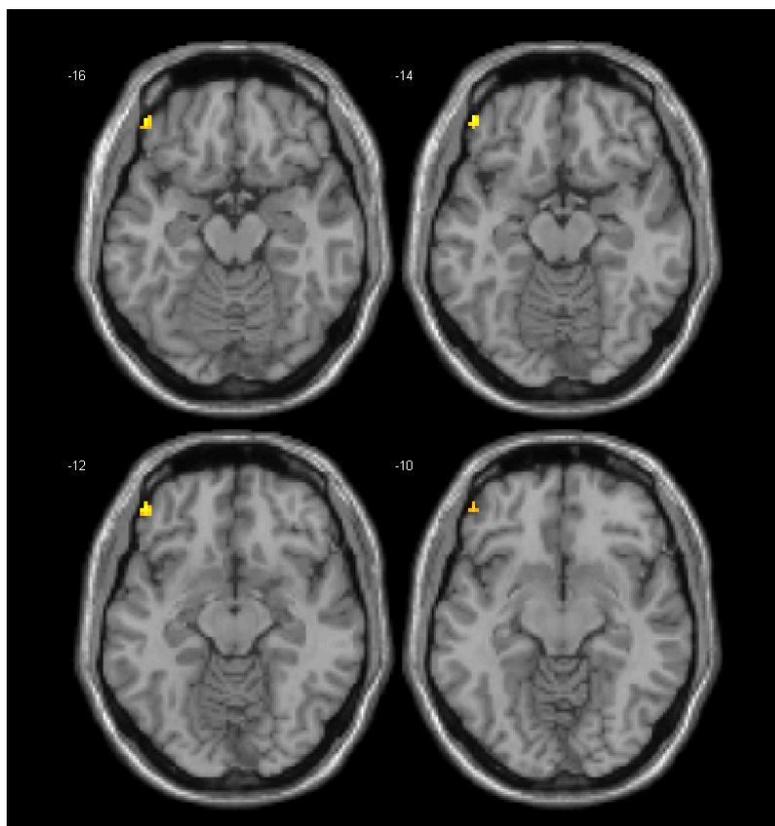


Рисунок 10. Атрофические изменения лобных долей при БП с деменцией. На представленных срезах на разных уровнях отмечается уменьшение объема лобных долей (желтый цвет) у больных БП с деменцией по сравнению с нормой.

Таблица 7. Результаты WOM при БП с деменцией и их сопоставление с группами сравнения и контроля.

Структуры головного мозга	БП с деменцией	БП без деменции	Контрольная группа
Серое вещество (мл)	551,46 [515,56; 559,94] #§	594,37 [559,63; 661,36] §	590,72 [561,26; 607,10] #
Лобная доля (мл)	138,03 [133,42; 143,44] #§	152,11 [141,01; 172,64] §	153,44 [151,91; 154,64] #
Стриатум (мл)	9,58 [8,58; 10,07] #§	10,07 [9,48; 11,05] §	10,67 [10,05; 11,25] #
Таламусы (мл)	5,04 [4,48; 5,76]	5,29 [4,70; 5,86]	4,72 [4,32; 5,36]
Мозжечок (ant) (мл)	23,51 [21,44; 24,18]	24,19 [22,60; 26,32]	23,75 [21,85; 25,47]
Мозжечок (post) (мл)	57,54 [53,78; 60,07]	59,00 [54,53; 64,01]	56,82 [53,72; 58,86]
Поясная извилина (мл)	15,34 [14,91; 15,97] §	17,00 [15,55; 18,99] §	15,05 [14,81; 16,75]

Примечание: # – статистически значимые различия между группой БП с деменцией и контрольной группой ($p < 0,05$); § – статистически значимые различия между группой БП с деменцией и пациентами с ЭТ в группе сравнения ($p < 0,05$).

У больных с более тяжелым когнитивным дефектом атрофия вышеуказанных отделов носила более выраженный характер. При этом в случае тяжелой деменции атрофические изменения в лобных долях сочетались с атрофией клина и предклинья, сходной с изменениями, выявляемыми при болезни Альцгеймера.

При сопоставлении нейропсихологических показателей и результатов WOM у пациентов с БП с деменцией выявлена обратная корреляционная связь между объемом стриатума и уровнем депрессии ($r = -0,71$, $p = 0,049$); между другими показателями корреляционных связей не выявлено.

4. Динамическое WOM-исследование пациентов с БП.

С целью динамического мониторинга атрофического процесса спустя 2 года после первого WOM-исследования пациенты с БП были обследованы повторно. У всех больных отмечалось ухудшение состояния как клинически, так и по результатам нейропсихологических тестов. У 3 больных произошла трансформация смешанной формы БП с преобладанием тремора в акинетико-ригидную форму, что может говорить о более агрессивном течении нейродегенеративного процесса.

При исследовании нейропсихологического профиля в динамике отмечалось

статистически значимое снижение результатов по всем тестам, особо выраженное в тесте «когнитивные неудачи». Когнитивные нарушения по результатам теста MMSE оставались в рамках умеренных, но увеличилось число пациентов с «пограничными» (по отношению к деменции) значениями. Нарастание суммы баллов показателей в тесте «когнитивные неудачи» свидетельствует, в первую очередь, об ухудшении состояния регуляторных функций и бытового поведения (рис. 11, таб. 8).

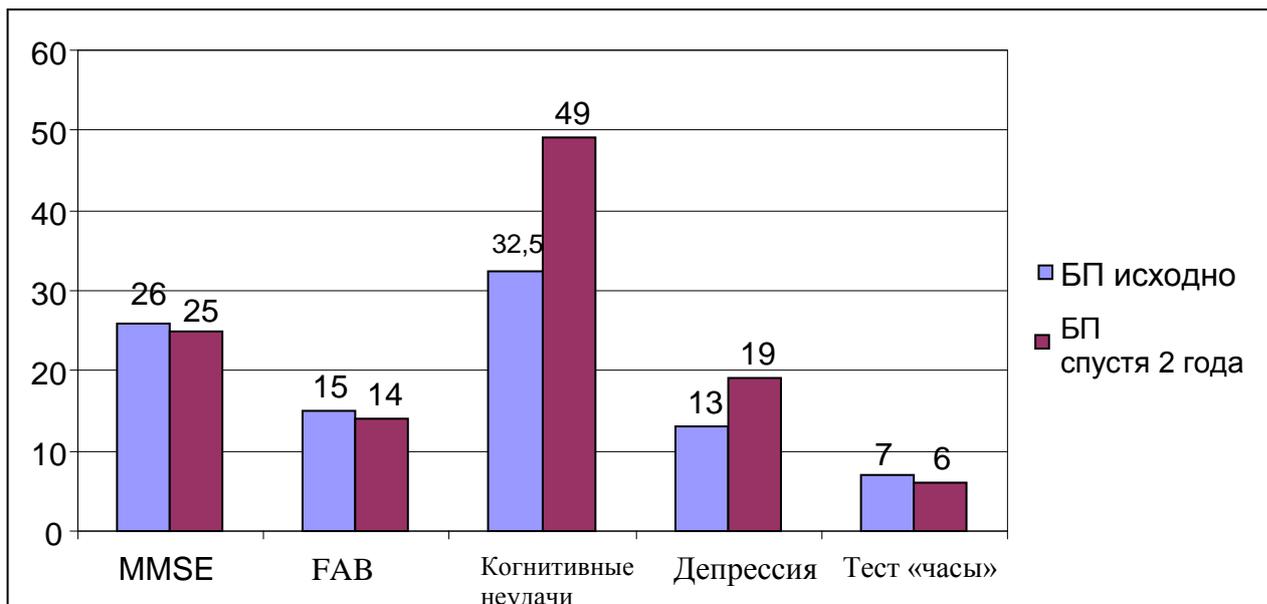


Рисунок 11. Динамика нейропсихологического профиля больных с БП (баллы по соответствующим тестам).

Таблица 8. Динамика нейропсихологического профиля больных с БП (значения в баллах).

Нейропсихологические функции и соответствующие им тесты	БП (n=40)	БП спустя 2 года (n=20)	Контрольная группа (n=30)
MMSE	26 [24; 26,5] §	25 [24; 26] #§	30 [29; 30] #
FAB	15 [14; 16] §	14 [13; 16] #§	18 [17; 18] #
Тест «рисования часов»	7 [7; 8] §	6 [6; 7] #§	10 [10; 10] #
Уровень депрессии	13 [9; 18,5] §	19 [10; 22] #§	1 [0; 2] #
«Когнитивные неудачи»	32,5 [22,5; 47] §	49 [42; 54] #§	5 [5; 5] #

Примечание: § – статистически значимые различия между группой БП изначально и группой БП спустя 2 года динамического наблюдения ($p < 0,05$); # – статистически значимые различия между группой БП спустя 2 года и контрольной группой ($p < 0,05$).

При динамическом ВМ-исследовании пациентов с БП спустя 2 года нами было отмечено увеличение зон асимметричной церебральной атрофии, включая статистически значимое уменьшение объема серого вещества лобных долей, стриатума, передних и задних отделов мозжечка, затылочной доли в области шпорной борозды, клина и предклинья (рис. 12, 13). Это клинически проявляется нарастанием зрительно-пространственных и дизрегуляторных нарушений – снижением показателей теста «рисования часов» и увеличением суммы баллов по результатам теста «когнитивные неудачи».

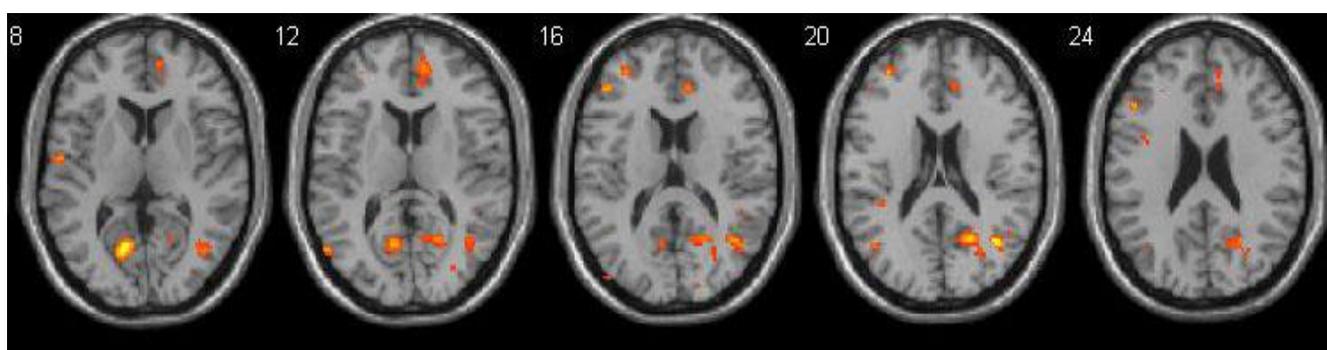


Рисунок 12. Атрофические изменения лобных и затылочных долей у пациентов с БП в динамике.

На представленных срезах выделены зоны атрофии лобных долей, клина, предклинья и шпорной борозды (красный цвет) у больных БП спустя 2 года по сравнению с первичным исследованием.

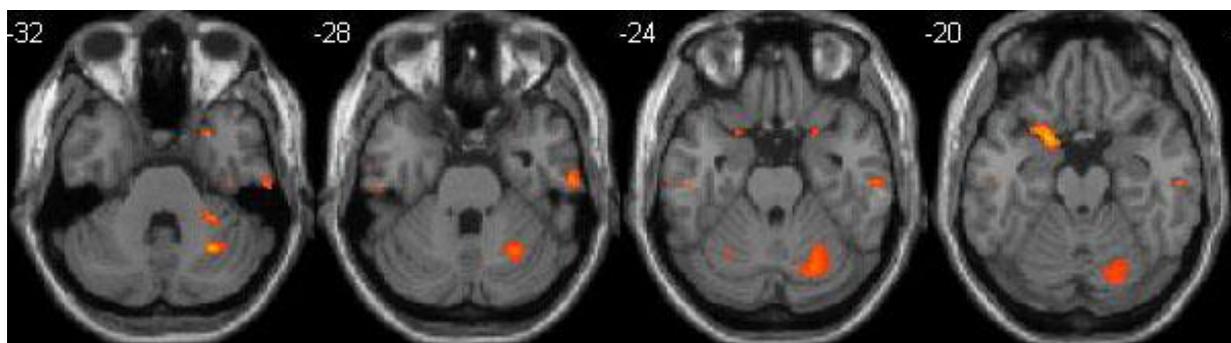


Рисунок 13. Атрофические изменения мозжечка у пациентов с БП в динамике.

На представленных срезах выделены зоны атрофии мозжечка (красный цвет) у больных БП спустя 2 года по сравнению с первичным исследованием.

ВЫВОДЫ

1. В развернутой стадии БП ведущий профиль когнитивных нарушений заключается в проявлениях лобной дисфункции: дизрегуляторного синдрома, апатии, брадифрени. Данные изменения наиболее выражены при акинетико-ригидных формах заболевания, и эта закономерность сохраняется при трансформации дрожательных фенотипов в акинетико-ригидные.
2. Универсальным МР-морфометрическим профилем БП является нарастающая атрофия серого вещества головного мозга, которая является неравномерной с точки зрения вовлеченности конкретных церебральных структур: при всех формах БП преобладает атрофия коры лобных долей и утрата серого вещества подкорковых ядер.
3. Клинико-морфометрические сопоставления показывают, что МР-морфометрическим коррелятом тремора является увеличение объема таламуса, регистрируемое при дрожательных/смешанных фенотипах БП и эссенциальном треморе и не характерное для акинетико-ригидной формы БП. Это наблюдение подтверждает важную патофизиологическую роль таламуса в генерации дрожательных гиперкинезов.
4. МР-морфометрической особенностью акинетико-ригидной формы БП является увеличение объема поясной извилины, непосредственно связанной с эмоционально-поведенческими функциями, что клинически проявляется более значительным повышением уровня депрессии у данной категории пациентов.
5. Для больных БП с деменцией характерна более выраженная корковая атрофия с преимущественным вовлечением коры лобных долей и появлением (по сравнению с группой пациентов с додементными когнитивными расстройствами) дополнительных участков атрофии преимущественно в задних отделах головного мозга. Это сопровождается характерным снижением нейропсихологического профиля с преобладанием дизрегуляторных и зрительно-пространственных нарушений.
6. Динамическое МР-морфометрическое исследование показывает постепенное изменение паттерна атрофического церебрального процесса при БП: наравне с увеличением атрофии лобной коры появляются очаги атрофии в передних и

задних отделах мозжечка, затылочной доле, области клина, предклинья и шпорной борозды. Наиболее выраженные изменения проявляются при акинетико-ригидной форме БП.

СПИСОК ПЕЧАТНЫХ РАБОТ

1. Баранова Т.С., Иллариошкин С.Н. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона: возможности их диагностики с помощью воксел-ориентированной морфометрии // **Неврологический вестник имени В.М. Бехтерева**. 2011; 3: 62-68.
2. Баранова Т.С., Коновалов Р.Н., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод прижизненного мониторинга нейродегенеративного процесса // Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга». М., 2010: 540-543.
3. Коновалов Р.Н. Баранова Т.С. Юдина Е.Н. Иллариошкин С.Н. Воксел-ориентированная морфометрия при болезни Паркинсона и болезни Гентингтона // Болезнь Паркинсона и расстройство движений: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса. М., 2011: 135-138.
4. Баранова Т.С., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Клинико-нейровизуализационные сопоставления при болезни Паркинсона по данным МРТ-морфометрии // Вестник Российской Военно-медицинской академии. Прил. №2, 2013; 4 (44): 109.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – Болезнь Паркинсона

ВОМ – воксел-ориентированная морфометрия

МРТ – магнитно-резонансная томография

ЭТ – эссенциальный тремор

UPDRS – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (Унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона).