

Воксель-базированная морфометрия на развернутых стадиях болезни Паркинсона

Д. А. Хаймов*, Л. В. Воронков, А. Г. Труфанов, А. Ю. Ефимцев,
В. А. Фокин, И. В. Литвиненко

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России, кафедра рентгенологии и радиологии (с курсом ультразвуковой диагностики), кафедра нервных болезней

Voxel-based morphometry detected in advanced stages of Parkinson disease

D. A. Khaimov, L. V. Voronkov, A. G. Trufanov, A. Yu. Efimtsev,
V. A. Fokin, I. V. Litvinenko

Реферат

Одним из основных признаков гибели и дегенерации нейронов является наличие признаков атрофии по данным МРТ, однако это не является определяющим в развитии того или иного заболевания. Определяющее значение имеет степень и локализация атрофии. Для выявления и оценки этих параметров атрофии и ее связи с заболеванием была использована методика воксель-базированной морфометрии.

Применение воксель-базированной морфометрии позволяет дополнить объем и качество получаемой диагностической информации, расширить возможности лучевой диагностики атрофических процессов структур головного мозга и в совокупности с различными клиническими и лабораторными методами помогает неврологам дифференцировать болезнь Паркинсона и другие формы паркинсонизма.

Ключевые слова: воксель-базированная морфометрия, атрофия, деменция, болезнь Паркинсона, паркинсонизм.

Abstract

The fact of existence of atrophy according to MRI is one of the main signs of death and degeneration of neurons, however this is not the fact of developing of any disease. The degree and localization of atrophy is of great value. Voxel-based morphometry has been used for identification of these parameters of atrophy and how it is connected with a disease. Voxel-based morphometry allows to add some information to the diagnostics, to expand possibilities of visualization of atrophy processes of brain structures, and combining it with various clinical laboratory methods, helps neurologists to differentiate Parkinson's and other forms of a parkinsonism.

Key words: voxel-based morphometry, atrophy, dementia, Parkinson disease, parkinsonism.

* Хаймов Дмитрий Александрович, слушатель клинической ординатуры по специальности «Рентгенология» факультета руководящего медицинского состава ФГБВОУ ВПО «ВМедА им. С. М. Кирова» Минобороны России.
Адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6.
Тел.: +7 (911) 915-22-21.
Электронная почта: dmitrii_haimov@mail.ru

Актуальность

Болезнь Паркинсона (БП, первичный паркинсонизм) — это хроническое заболевание головного мозга, в частности, экстрапирамидной системы, характеризующееся прогрессирующей гибелью дофаминергических нейронов, которые образуют черное вещество среднего мозга, а также характеризующиеся дегенерацией других отделов ЦНС [1, 2].

Многие вопросы этиологии, патогенеза, патофизиологии БП в настоящее время не изучены до конца, что является почвой для многочисленных научных исследований.

По данным различных эпидемиологических исследований, проведенных в странах Европы и Америки, распространенность БП в популяции колеблется от 60 до 300 случаев на 100 тыс. населения [9, 12]. Среди лиц старше 60 лет распространенность БП достигает 2–4 % [15]. В Российской Федерации распространенность БП, по данным эпидемиологических исследований, составляет от 40 до 140 случаев на 100 тыс. населения. Первые проявления БП чаще всего возникают после 60–70 лет жизни; в 10 % случаев начало заболевания приходится на возраст до 45 лет [15].

В настоящее время основные клинические проявления БП изучены достаточно полно, однако развитие клинической картины заболевания по мере его прогрессирования требует дальнейшего исследования.

Так, при прогрессировании заболевания в его клинической картине увеличивается значение немоторных проявлений, которые могут в большей степени влиять на качество жизни больных и степень их инвалидизации, чем классические моторные симптомы БП [3, 4, 7].

Внедрение в клиническую практику МРТ существенно расширило возможности диагностики различных заболеваний головного мозга. Однако до недавнего времени роль и значение МРТ в диагностике паркинсонизма рассматривались в основном в аспекте исключения или подтверждения заболеваний, вызывающих вторичный паркинсонизм: опухолей, субдуральных гематом, гидроцефалий и др.

По данным многих авторов, в настоящее время существует возможность проводить диагностику и дифференциальную диагностику различных нозологических форм паркинсонизма, используя методы нейровизуализации [5, 6].

Одним из основных признаков гибели и дегенерации нейронов является атрофия, которая четко определяется при МРТ, однако факт ее наличия не играет определяющей роли в развитии того или иного заболевания, при этом большое значение имеет степень и локализация атрофии [5, 6]. Для выявления этих параметров атрофии и изучения их связи с заболеванием рядом зарубежных авторов рекомендована методика МР-морфометрии [13, 14].

Воксель-базируемая морфометрия (voxel-based morphometry, VBM) — методика нейровизуализационного анализа, применение которой позволяет изучать фокусные различия в структурах головного мозга, используя статистический подход — сопоставление непараметрических данных. В традиционной морфометрии объем всего мозга или его отдельных зон измеряется посредством выделения зон, представляющих интерес (ROI — region of interest) на «сырых» изображениях, с последующим расчетом объемных показателей. Однако это занимает много времени и может быть

субъективным, т.е. привести к диагностическим ошибкам. Малые различия в объеме могут быть упущены из виду. Воксель-базируемая морфометрия позволяет избежать большинства ложных результатов, так как происходит подсчет абсолютных значений объема за счет проведения специальных этапов обработки в каждом вокселе (коррекция изображений в единой системе координат), серия операций по пространственной нормализации, сглаживанию и сегментации согласно требованиям программного обеспечения [14].

Цель: разработать и оптимизировать методику воксель-базируемой морфометрии в определении локализации и степени атрофии структур головного мозга у пациентов с БП.

Материалы и методы

Проанализированы результаты комплексного клинического, лучевого и постпроцессивного обследования 45 больных, находившихся на стационарном и амбулаторном лечении в клинике нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» Минобороны России. Возраст больных составлял от 52 до 79 лет, среди них было 26 мужчин и 19 женщин.

Всем пациентам была проведена оценка неврологического и психического статуса с использованием Оценочной шкалы Хена и Яра, унифицированной рейтинговой шкалы оценки БП (УШОБП) и стандартной шкалы клинической оценки деменции (Mini-Mental State Examination, MMSE), позволяющей определить выраженность когнитивных нарушений. Наличие опухолей головного мозга, а также конкурирующих заболеваний являлось критерием исключения из исследования.

Клиническая диагностика синдрома паркинсонизма основывалась на наличии брадикинезии и как минимум одного из следующих симптомов – тремора покоя, ригидности. Постановку диагноза БП осуществляли, руководствуясь общепризнанными международными критериями, разработанными Британским банком мозга.

Умеренный когнитивный дефицит диагностировали на основании общепринятых клинических критериев. Для оценки выраженности когнитивных нарушений использовали стандартную шкалу клинической оценки деменции (MMSE). При этом в группу пациентов с умеренным когнитивным дефицитом были включены больные, у которых снижение когнитивных функций не достигало уровня деменции (средний балл по MMSE ≤ 24).

Пациенты, у которых в клинической картине заболевания доминировали моторные нарушения и БП не осложнена когнитивным дефицитом, составили большинство обследованных больных (62,3 %); средний балл по УШОБП в данной группе был низким ($24,7 \pm 12,3$); средний балл по MMSE находился в пределах нормы ($27,9 \pm 2,3$).

В группе пациентов с БП, осложненной умеренными когнитивными нарушениями, выявлен низкий показатель по MMSE, средний балл составил $24,0 \pm 1,9$.

В контрольную группу вошли 15 человек (7 мужчин и 8 женщин) в возрасте от 52 до 64 лет, без признаков неврологической патологии и с показателями нейропсихологического тестирования, находившимися в пределах нормы. При выполнении нативного МРТ-исследования очаговых и диффузных изменений вещества мозга у лиц контрольной группы выявлено не было.

Методики обследования больных

Всем пациентам была выполнена традиционная МРТ на томографе Magnetom Symphony с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с использованием двухканальной головной катушки. Получали T1 и T2 взвешенные изображения, применяли T1-импульсную последовательность градиентного эха (MPRage), в последующем проводили VBM.

Многовоксельную МР-морфометрию выполняли с помощью программного приложения SPM5 на стандартной рабочей станции Windows в программной среде MATLAB 7.11.0.

На начальном этапе файлы T1-импульсной последовательности градиентного эха, полученные в формате DICOM, с помощью программы MRIConvert конвертировали в формат NIFTI. В дальнейшем эти данные были переданы на рабочую станцию (ОС Windows), где выполнялся комплексный анализ постпроцессинговой статистической обработки, включавший межгрупповое сравнение с помощью программного приложения xjView и получение абсолютных значений объемных показателей структур головного мозга у каждого пациента с помощью программного приложения MRICron.

Разработка методики воксель-базированной морфометрии

Для клинического заключения о степени и локализации атрофии структур головного мозга наиболее важной является комплексная оценка VBM-исследования. Она включала в себя проведение межгруппового и внутригруппового анализа, что позволяет более точно (по сравнению с традиционной МРТ) спрогнозировать течение, исход и развитие возможных осложнений БП.

Нами отработана методика проведения межгруппового и внутригруппового анализа на основе оценки локальной структуры мозгового вещества после нивелирования макроскопических различий формы путем воксельного сравнения изображений. Используемая нами методика и атласы соответствуют требованиям разработчиков программного обеспечения SPM5 на момент исследования и выполняется по схеме, приведенной на рис. 1 [10, 13, 14].

Серия изображений (массив «сырых» данных) преобразуется в стандартное анатомическое пространство — коррекцию изображений в единой системе координат. Выполняется серия операций по нормализации, сглаживанию и сегментации. В основе операции пространственной нормализации МР-данных в стереотаксическом пространстве лежит моделирование массива «сырых» данных к усредненному шаблону по 4 параметрам: смещения изображения, перемещения в пространстве, вращения по осям X, Y, Z и изменения размера изображения [8, 10, 14].

Операция пространственного сглаживания МР-данных основана на приведении низкочастотных и высокочастотных пикселей к суммированному (среднему) значению. Изменения в каждом вокселе оцениваются в соответствии с генеральной линейной моделью, что позволяет избежать артефактов в процессе обработки. Результатом предобработки является построение статистических параметрических карт визуальных различий между исследуемыми группами с помощью приложения xjView (рис. 2, а, б) [10, 13, 14].

С помощью программного пакета MRICron выполняется персональный количественный анализ степени атрофии различных структур головного моз-

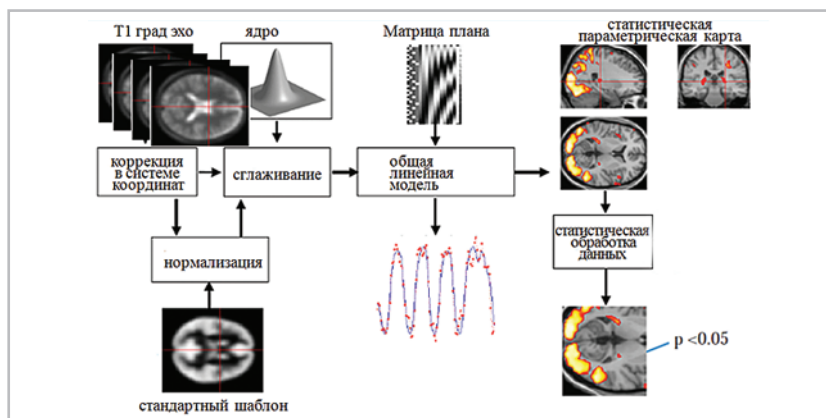


Рис. 1. Основные этапы статистической предобработки

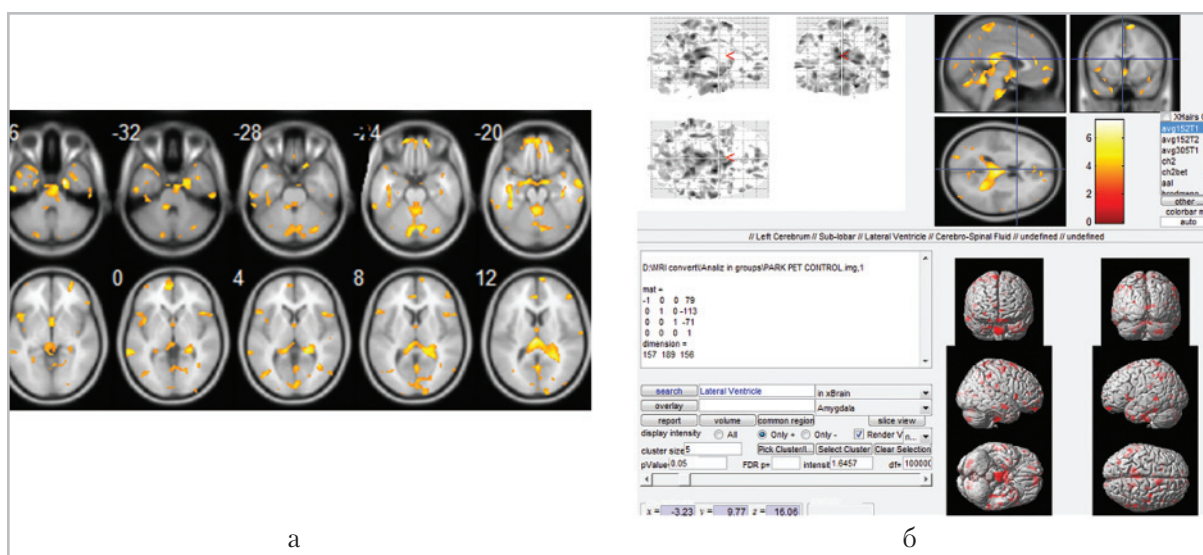


Рис. 2. Статистические параметрические карты, визуализация по срезам (а) и 3D-изображениям (б).

Примечания: а, б – статистические параметрические карты xjView, $p < 0,05$ (желтым цветом обозначены структуры, где наблюдается снижение объема серого вещества головного мозга)

га. В основе метода лежит получение количественных значений объема той или иной структуры головного мозга у каждого пациента (рис. 3) [8, 11, 14].

Данные значения определяются путем наложения шаблона (маски) интересующей зоны, созданной также в программном пакете SPM5 с помощью прилагаемого программного стереотаксического атласа WFU_Pickatlas. Про-

граммный пакет SPM5 содержит метод для создания маски на основе Talairach Daemon базы данных. В атласах представлены поля по Бродману, полушария, серое и белое вещество, различные анатомические структуры.

Выполнение межгруппового и внутригруппового анализа по вышеприведенному алгоритму позволяет получить как статистически значимые различия,

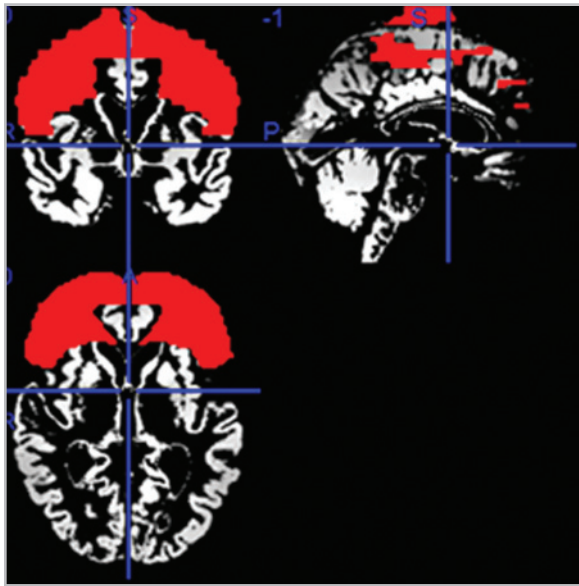


Рис. 3. Статистические параметрические карты для MRISpot (красным цветом обозначена маска интересующей области исследования)

так и абсолютные значения объема интересующих зон головного мозга и избежать ложных результатов и артефактов в процессе исследования.

Результаты и их обсуждение

При проведении межгруппового анализа обнаружены статистически значимые изменения объемных показателей в сером веществе головного мозга у пациентов с БП. Снижение объема по сравнению с пациентами контрольной группы выявлено в мосту, среднем мозге, орбитофронтальной, прецентральной, надкраевой и средней височной извилинах ($p < 0,05$). Статистически значимые отличия в объеме мозговой ткани имели сильную связь с клинической выраженностью заболевания у группы пациентов без когнитивных нарушений, где доминировали акинетико-ригидный синдром, тремор покоя и постуральная неустойчивость. При оценке объема структур головного мозга у каждого пациента также наблюдалось снижение показателей по сравнению с контрольной группой. Среднее значение и стандартное отклонение показателей объема по каждой зоне представлены в таблице.

Показатели объемных значений в различных зонах интереса, мм³

Морфологическая структура головного мозга	Пациенты с БП, n = 45 (m ± SD)	Пациенты контрольной группы, n = 15 (m ± SD)
Раскалывающий перелом латерального мыщелка	14,54 ± 1,38*	15,30 ± 0,19
Мост	13,84 ± 1,45*	14,41 ± 0,26
Гиппокамп	11,20 ± 0,44	11,74 ± 0,15
Таламус	6,57 ± 0,51	7,07 ± 0,18
Хвостатое ядро	4,71 ± 0,56	6,54 ± 0,30
Островок	9,21 ± 1,09	11,13 ± 0,17
Орбитофронтальная извилина	7,82 ± 0,56*	8,69 ± 0,40
Надкраевая извилина	9,88 ± 0,53*	11,03 ± 0,48
Прецентральная извилина	14,76 ± 1,48*	15,98 ± 0,98
Средняя височная извилина	24,66 ± 1,22*	26,17 ± 0,94

* Различия с контрольной группой статистически значимы: $p < 0,05$.

Из данных таблицы видно, что наибольшее снижение объемных показателей более чем на 15–20 % наблюдалось в надкраевой, средней височной и предцентральной извилинах. Вероятнее всего, это связано с функцией данных структур как центров праксиса и построения кинетической мелодии движений. Все изменения имели преимущественно билатеральное распространение.

Характеристика изменений, выявленных у больных БП с умеренными когнитивными нарушениями

Для пациентов с БП, осложненной умеренными когнитивными нарушениями (средний балл по MMSE $27,9 \pm 2,3$), было характерно уменьшение объемных показателей в области орбитофронтальной извилины, гиппокампа, средней височной и задних отделов поясной извилины, а также в островковой зоне и базальных ядрах.

В орбитофронтальной извилине эти изменения выявлены у 12 больных из 17, в средней височной извилине — у 10, в гиппокампе — у 14 человек. В 75 % случаев эти изменения носили двусторонний характер.

Таким образом, снижение объемных показателей указанных структур сопровождается выраженным когнитивным дефицитом, который нередко носит доминирующий характер в клинической картине заболевания.

Снижение объема структур более чем на 20 % влекло за собой уменьшение суммы баллов по MMSE и появление начальных признаков деменции ($p < 0,05$).

Патофизиология когнитивных нарушений комплексна и включает нейромедиаторные нарушения (в первую очередь дефицит дофамина, ацетилхолина, глутамата)

с нарушением функциональных связей между базальными ганглиями и лобными долями мозга, дегенерацию ассоциативных зон коры, гиппокампа. Поэтому результаты исследования коррелировали как с клинической картиной заболевания у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (выраженные зрительно-пространственные расстройства, нарушения концентрации внимания и мышления при менее значительных снижениях памяти и лобной дисфункции), так и с результатами межгруппового анализа данных, согласно которым отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) снижение объема в орбитофронтальной, средней височной извилинах, гиппокампе и в островковой зоне (рис. 4, а – г).

У пациентов с минимальными баллами по MMSE наблюдалось самое значительное уменьшение объема в зоне гиппокампа, орбитофронтальной и средней височной извилинах. Можно предположить, что данный факт позволяет предсказать развитие деменции у лиц с умеренным когнитивным дефицитом и говорить о возможной связи поражения кортиколимбических отделов головного мозга с нарушением когнитивных функций, таких, как внимание, планирование, мышление, а также память и способность к обучению.

Характеристика изменений, выявленных у пациентов с болезнью Паркинсона без когнитивных нарушений

Для группы пациентов, не имеющих когнитивных нарушений (средний балл по MMSE $27,9 \pm 2,3$), было характерно максимальное снижение объема более чем на 20 % в надкраевой и предцентральной извилинах ($p < 0,05$). Эти результаты были выявлены как при

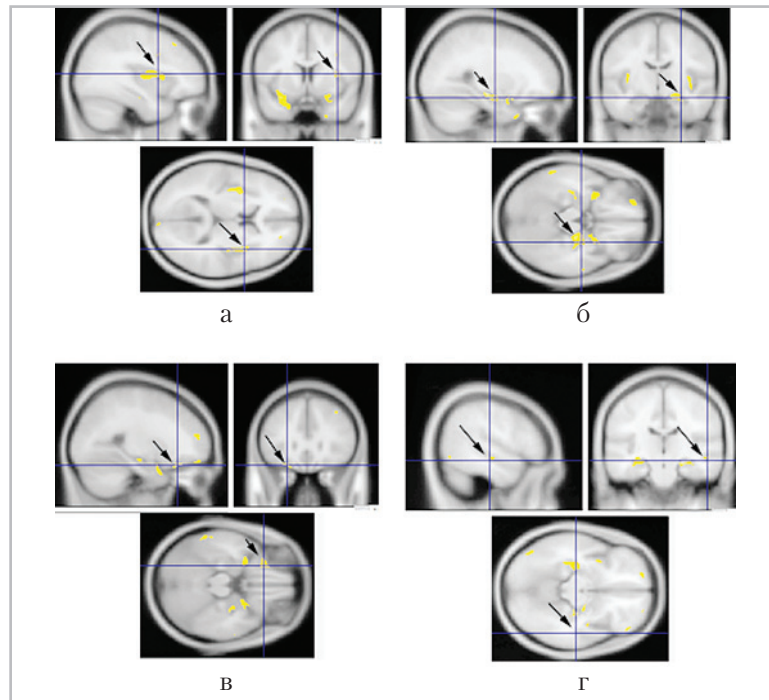


Рис. 4. МР-изображения, демонстрирующие снижение объема в островковой зоне (а), гиппокампе (б), орбитофронтальной (в) и средней височной извилинах (г) у пациентов с болезнью Паркинсона с умеренными когнитивными нарушениями по результатам межгруппового анализа (желтым цветом обозначены структуры, где наблюдается снижение объема серого вещества головного мозга)

межгрупповом, так и при внутригрупповом анализе. В большинстве случаев данные изменения носили двусторонний характер.

Снижение объемных показателей названных структур головного мозга сопровождалось развитием постуральной неустойчивости и моторных флуктуаций на фоне доминирующей моторной неврологической симптоматики. Чем значительнее было снижение объема в данных структурах головного мозга, тем ниже была сумма баллов по УШОБП и тем более выраженный характер имела моторная неврологическая симптоматика в клинической картине заболевания. Результаты внутригруппового анализа согласовывались с итогами межгруппового анализа у пациентов, в клиниче-

ской картине заболевания которых доминировали моторные неврологические проявления (рис. 5).

Это уточняет роль данных структур в развитии нарушений взаимодействия различных нейротрансмиттерных систем, прежде всего дофаминергических и глутаматергических, связанных с центральным повреждением и последующими адаптивными изменениями всех структур, участвующих в генерации и регуляции движений.

Таким образом, результаты исследования согласуются с современными представлениями о БП. Включение в диагностический алгоритм воксель-базированной морфометрии будет способствовать более ранней нозологической диагностике и, возможно, позволит

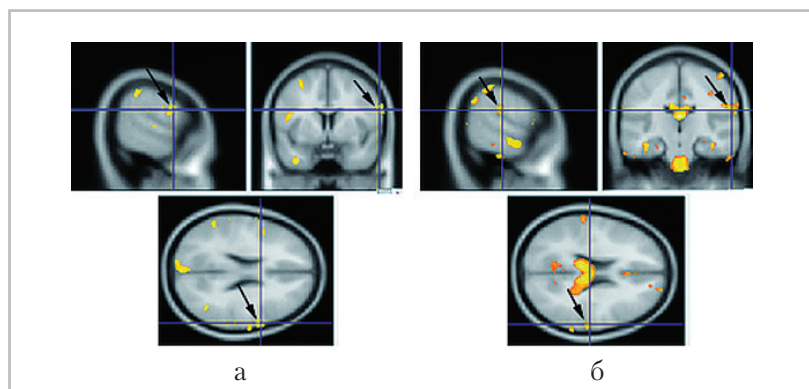


Рис. 5. МР-изображения, демонстрирующие снижение объема в прецентральной (а) и надкраевой (б) извилинах у пациентов с болезнью Паркинсона без когнитивных нарушений по результатам межгруппового анализа (желтым цветом обозначены структуры, где наблюдается снижение объема серого вещества головного мозга), $p < 0,05$

предсказывать развитие моторных или психотических осложнений, тем самым влияя в целом на прогноз заболевания и контроль проводимого лечения.

Методика VBM является перспективной и информативной для диагностики БП. Можно с большой долей уверенности предположить, что ее применение в совокупности с традиционной МРТ позволит расширить диагностические критерии и перейти на качественно новый уровень диагностики не только БП, но и других заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

Полученные нами данные согласуются с современными представлениями о БП. Выявленное уменьшение объема в прецентральной и надкраевой извилинах у пациентов с доминирующим акинетико-ригидным синдромом, не имеющих когнитивных нарушений, подтверждает положение о вовлечении в патологический процесс проекционных сенсомоторных отделов головного мозга и ассоциативных двигательных корковых полей.

Установленные атрофические изменения в кортиколимбических и стрио-

паллидарных отделах головного мозга у пациентов, имеющих когнитивные нарушения, еще раз доказывают полисистемный и полиморфный характер формирования этих нарушений.

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

Заключение

Представленное исследование — лишь начальный этап к практическому использованию воксель-базируемой морфометрии у пациентов с болезнью Паркинсона и другими формами паркинсонизма. Поэтому необходимо провести ряд дополнительных углубленных исследований, в том числе в целях стандартизации полученных показателей как при отсутствии, так и при наличии различных патологий головного мозга.

Список литературы

1. *Артемов Д. В.* Этиология и патогенез болезни Паркинсона // Рус. мед. журн. 2001. № 1. С. 4–9.
2. *Бархатова В. П.* Нейротрансмиттерная организация двигательных систем головного и спинного мозга в норме и патологии // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2004. № 8. С. 77–80.
3. *Левин О. С., Федорова Н. В., Шток В. Н.* Дифференциальная диагностика паркинсонизма // Там же. 2003. № 2. С. 54–60.
4. *Левин О. С.* Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2003. 38 с.
5. *Литвиненко И. В.* Болезнь Паркинсона. М.: Миклош, 2006. 216 с.
6. *Литвиненко И. В.* Новые возможности нейровизуализации в диагностике болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма // Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии, нейрохирургии: Матер. конф. СПб., 2003. С. 56–73.
7. *Нодель М. Р., Яхно Н. Н.* Недвигательные проявления болезни Паркинсона и их влияние на качество жизни // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по матер. I Нац. конгр. М., 2008. С. 92–94.
8. *Beyer M. K.* A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2007. V. 78. № 3. P. 54–59.
9. Cerebral atrophy in Parkinson's disease with and without dementia: a comparison with Alzheimer's disease, dementia with Lewy bodies and controls // Brain. 2004. V. 127. № 4. P. 791–800.
10. *Karagulle Kendi A. T.* Altered diffusion in the frontal lobe in Parkinson's disease // Am. J. Neuroradiol. 2008. V. 29. № 3. P. 501–505.
11. *Tzourio-Mazoyer N.* Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain // Neuroimage. 2002. V. 15. № 1. P. 273–289.
12. Regional and global changes in cerebral diffusion with normal aging / O. Annette et al. // Am. J. Neuroradiol. 2001. V. 22. № 1. P. 136–142.
13. *Summerfield C.* Structural brain changes in Parkinson's disease with dementia: a voxel-based morphometry study // Arch. Neurol. 2005. V. 62. № 2. P. 81–85.
14. Voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains / C. D. Good // A. Neur. Image. 2001. V. 14. № 1. P. 21–36.
15. White matter involvement in idiopathic Parkinson's disease: a diffusion tensor imaging study / G. Gattellaroa // Am. J. Neuroradiol. 2009. V. 30. № 6. P. 1222–1226.