

1.4. Нейровизуализационные и нейрофизиологические бомаркеры болезни Паркинсона.

Возможности МРТ в диагностике и оценке прогрессирования болезни Паркинсона

А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

Роль МРТ в диагностике болезни Паркинсона (БП) до недавнего времени рассматривалась в основном для исключения или подтверждения заболеваний, вызывающих вторичный паркинсонизм – опухолей, субдуральных гематом, сосудистого поражения мозга, гидроцефалии и других. Лишь в последние годы описаны некоторые нейровизуализационные признаки ряда нейродегенеративных заболеваний при МРТ головного мозга [1, 2].

МРТ в диагностике паркинсонизма

Исследование структур головного мозга, таких как скорлупа, средний мозг и мост, проводится, в основном, для дифференциальной диагностики болезни Паркинсона (БП) с различными вариантами мультисистемной атрофии (МСА) и прогрессирующего надъядерного паралича (ПНП). При этом используются критерии постановки ПНП, согласно работам Cassatini M. (2007) и Quattrone A. (2008), заключающиеся в вычислении отношения среднего мозга и моста (СМ/М), которое должно быть $>0,21$.

Однако, в нескольких наших наблюдениях при проявлениях синдрома паркинсонизма на фоне выраженных признаков дисциркуляторной энцефалопатии (рис. 1а–1в) этот показатель также снижался ниже $0,21$ (рис. 2).

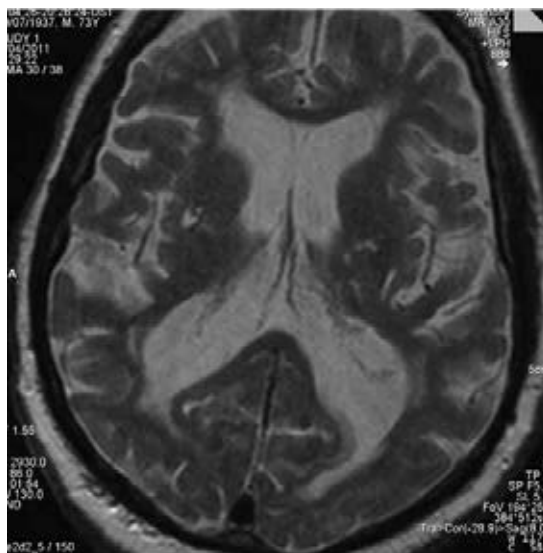


Рисунок 1а. Последствия ишемических инсультов в области скорлупы с обеих сторон.

У 100% больных этой группы визуализировались обширные зоны конвексимальной атрофии (рис. 1б) и расширения как боковых, так и третьего желудочков (рис. 1в).

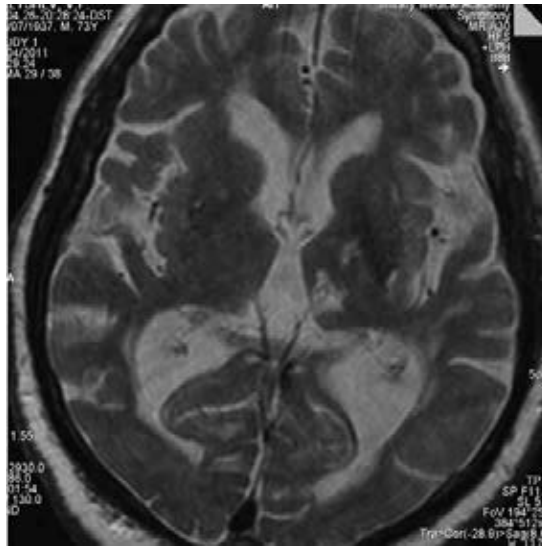


Рисунок 16. Последствия ишемического инсульта в таламусе слева.

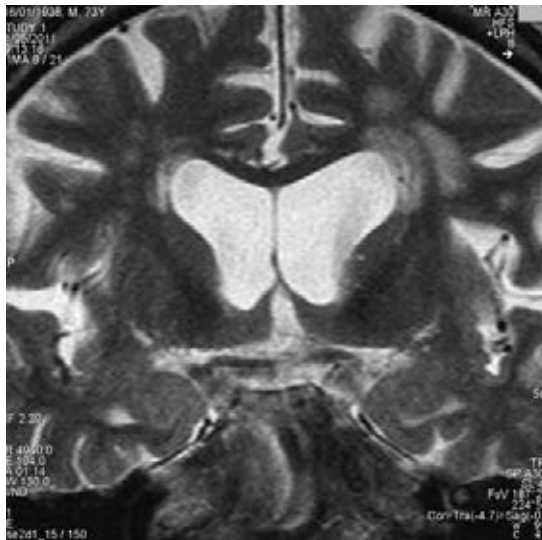


Рисунок 1в. Множественные зоны конвексимальной атрофии и субкортикального глиоза.

Отдельно хотелось бы остановиться на отношении СМ/М, изменения которого имеют место при сосудистой патологии мозга. Согласно нашим данным при идиопатической БП без сосудистой патологии индекс не опускался ниже 0,21 и его среднее значение значительно превышает этот показатель, что ранее было показано Cassatini и Quattrone (рис.26).

Однако при присоединении признаков дисциркуляторной энцефалопатии среднее значение отношения начинает уменьшаться (рис. 3) и находится на дифференциальной границе между прогрессирующим надъядерным параличом (ПНП), сосудистым паркинсонизмом и БП (рис. 4).

При этом, у части пациентов, как уже было показано, индекс снижается ниже 0,21 и удовлетворяет критериям постановки ПНП и СП. Однако клиническая картина, анамнез заболевания и реакция на леводопу позволяет отличить такого пациента от больного сосудистым паркинсонизмом. Это может говорить о повышенной чувствительности структур среднего мозга к гипоксическим проявлениям, вызванных сосудистыми нарушениями, что проявляется уменьшением его общей площади на сагитальных МР-изображениях.

На ранней стадии кортико-базальной дегенерации (КБД) методы структурной нейровизуализации малоинформативны и позволяют лишь исключить другие причины паркинсонизма (сосудистый, объемный процесс и др.). По мере прогрессирования заболевания развивается асимметричная атрофия в лобно-теменной области по-

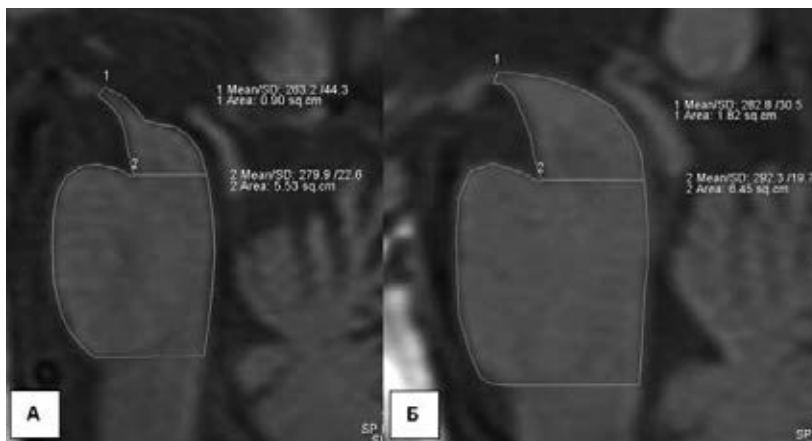


Рисунок 2. Отношение СМ/М: а – у больного сосудистым паркинсонизмом (0,16); б – при БП без сосудистого поражения (0,28).

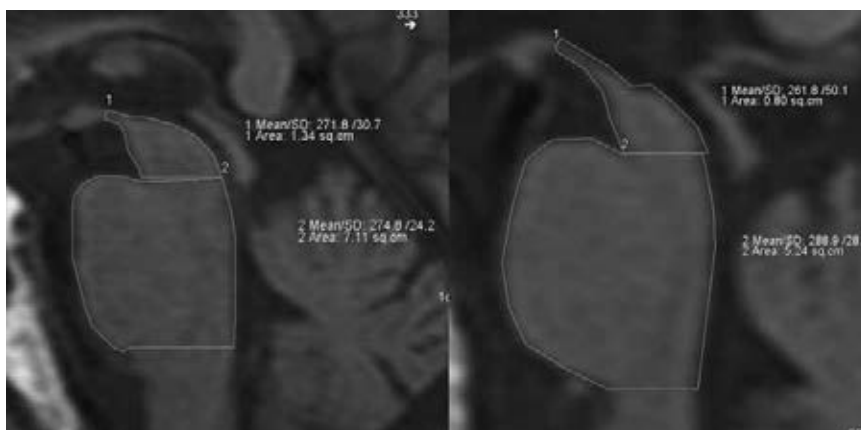


Рисунок 3 (слева). Отношение СМ/М при БП с признаками дисциркуляторной энцефалопатии (0,19).
Рисунок 4 (справа). Отношение СМ/М при ПНП (0,15).

лушарий и стриатума на стороне, контралатеральной пораженным конечностям. Однако при выполнении нативной МРТ не всегда удастся выявить асимметричную атрофию скорлупы, вследствие субъективности позиционирования срезов при выполнении МР-протоколов исследования.

В данном случае целесообразно применять постпроцессинговую обработку полученных изображений с использованием программы FreeSurfer с последующей визуализацией с использованием 3DSlicer. При таком подходе разница становится очевидной, как визуально (рис. 5 см. цв. вкладку), так и в цифровом значении (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительные объемов скорлупы и бледного шара при КБД.

Структура	Объем (мм ³)	Структура	Объем (мм ³)
Left-Putamen	4380,0	Left-Pallidum	1732,0
Right-Putamen	2992,0	Right-Pallidum	1156,0

При этом, примечательно, что нами впервые был установлен факт односторонней дегенерации бледного шара, который до этого не описывался в имеющейся литературе.

Также в литературе отсутствуют данные о варианте БП, протекающей с атрофией скорлупы и бледного шара на стороне, контралатеральной дебюту заболевания. Морфологическая картина идентична таковой при КБД (рис. 6 см. цв. вкладку), также присутствует резкая асимметрия по данным FreeSurfer (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительные объемы скорлупы и бледного шара при БП, протекающей по типу кортикобазального синдрома.

Структура	Объем (мм ³)	Структура	Объем (мм ³)
Left-Putamen	3931,0	Left-Pallidum	1549,0
Right-Putamen	2894,0	Right-Pallidum	1186,0

Данная группа пациентов характеризуется злокачественным течением с быстрым прогрессированием преимущественно моторного дефекта. При этом клиническая картина лишена присущих кортикобазальной дегенерации нарушений сложных видов чувствительности, миоклонуса и хорошей реакцией на препараты леводопы, с формированием флуктуаций.

Оценка прогрессирования БП с помощью МРТ

Одним из важнейших этапов прогрессирования БП является переход из 2-й стадии в 3-ю по шкале Хен/Яра, характеризующийся появлением постуральной неустойчивости. Именно 3-я стадия характеризуется развитием осложнений БП, которые отсутствуют в ранних стадиях. Это обусловлено расширением нейродегенеративного процесса на ранее незатронутые области коры головного мозга или углублением атрофии в ранее пораженных зонах (табл. 3, 4).

Таблица 3. Различия в корковой толщине (мм) по регионам левого полушария между пациентами со 2-й и 3-й стадией по Хен/Яру.

Локализация	2-я стадия М [LQ;UQ]	3-я стадия М [LQ;UQ]	р
Lingual area	1,864 [1,786;1,917]	1,729 [1,635;1,883]	0,046
Pericalcarine area	1,556 [1,453;1,599]	1,443 [1,387;1,522]	0,048
Frontopolar area	2,586 [2,529;2,844]	2,446 [2,366;2,598]	0,030
Girus cingulum posterior dorsalis	2,759 [2,681;2,871]	2,623 [2,401;2,795]	0,017
Girus occipitalis middle	2,576 [2,447;2,740]	2,385 [2,198;2,576]	0,013
Fusiform girus	1,831 [1,797;1,940]	1,758 [1,630;1,855]	0,042
Girus precuneus	2,392 [2,335;2,703]	2,265 [2,084;2,474]	0,039

Таблица 4. Различия в корковой толщине (мм) по регионам правого полушария между пациентами со 2-й и 3-й стадией по Хен/Яру.

Локализация	2-я стадия М [LQ;UQ]	3-я стадия М [LQ;UQ]	р
Paracentral area	2,219 [2,083;2,404]	2,102 [1,956;2,288]	0,044
Postcentral area	2,008 [1,912;2,088]	1,849 [1,726;2,062]	0,015
Precentral area	2,351 [2,248;2,447]	2,173 [1,974;2,341]	0,027
Girus postcentralis	2,128 [2,001;2,244]	1,883 [1,729;2,194]	0,017
Girus precentralis	2,539 [2,470;2,753]	2,401 [2,145;2,541]	0,015
Sulcus centralis	1,731 [1,656;1,879]	1,555 [1,429;1,779]	0,015
Sulcus postcentralis	1,996 [1,833;2,071]	1,787 [1,717;1,974]	0,025
Sulcus suborbitalis	2,642 [2,529;2,928]	2,389 [2,153;2,557]	0,015

Полученные различия могут быть представлены в графическом исполнении (рис. 7–12 см. цв. вкладку).

Стоит отметить, что большинство структур, ответственных за когнитивные, двигательные и психические функции, поражаются в доминантном полушарии. В правом полушарии уменьшается толщина коры в первичных соматосенсорном и моторном полях, однако это не приводит к возникновению явлений пирамидной недостаточности или чувствительных нарушений центрального уровня. Несмотря на это, у части пациентов при клиническом осмотре обнаруживаются рефлекс орального автоматизма и кистевые патологические феномены [3].

Поражение фронтальнопарного поля, которое представляет собой комплекс лобных борозд и извилин и отвечает за стратегическое планирование двигательных актов и поисковых операций с памятью, облегчающих выпол-

нение этих актов, может рассматриваться как непосредственная причина нарушений ходьбы высшего уровня и постральных рефлексов, формирующихся на поздних стадиях болезни.

Одним из самых интересных полученных результатов является дегенерация в области зрительной коры. Как уже упоминалось, иностранные коллеги считают, что это ведет к нарушению зрительно-пространственного гнозиса. Однако, нельзя исключать, что эти изменения могут играть важную роль в формировании галлюцинаций у больных БП. Кроме этого, *presupus* является одним из центров, отвечающих за эпизодическую память и осознание самого себя.

Патология заднего дорсального отдела поясной извилины уже обсуждалась иностранными авторами в отношении болезни Альцгеймера [8]. Как было показано, эта структура не теряет своей актуальности и при БП. Важными функциями данной области являются выполнение операций с эпизодической памятью и способность понимать и осознавать мнения других людей.

Отдельно стоит остановиться на изменениях в фузиформной извилине. Это принципиально важная структура, отвечающая за многие функции, нарушающиеся при БП: распознавание лиц и тел, узнавание слов, цифр, идентификация вещей в пределах одной категории. Исходя из современных представлений о клинической картине БП, можно предположить, что патология этой области оказывает отрицательное влияние в первую очередь на состояние когнитивных функций больных и является одним из механизмов развития галлюцинаций.

Несмотря на то, что не были получены достоверные различия толщины коры среди структур теменной доли, при графической постпроцессинговой обработке визуализируются очень яркие различия между больными со 2-й и 3-й стадиями заболевания. Возможно, одной из причин отсутствия достоверных различий в этой области является неоднородность выборки пациентов с 3-й стадией по Хен/Яру, поскольку что мы не делали различий между пациентами с умеренными и выраженными когнитивными нарушениями или деменцией. Кроме этого, обращает на себя внимание диффузная атрофия коры головного мозга у больных с более поздней стадией БП.

Полученные различия являются морфологическими причинами развития леводопа-независимых осложнений течения БП, которые более подробно изложены в специализированных работах [4, 5].

Изменение фракционной анизотропии в ходе прогрессирования БП

Весьма интересным является измерения фракционной анизотропии в базальных ганглиях при БП. 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. Это может быть использовано с целью оценки темпов прогрессирования болезни и выраженности ответа на дофаминергическую терапию.

Нами было обследовано 76 больных БП, диагностированной согласно критериям Британского банка мозга. Кроме этого, были обследованы 20 людей без признаков соматических или неврологических заболеваний, не имевшие патологических изменений на МРТ головного мозга. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 5.

Таблица 5. Общая характеристика пациентов (диффузионно-тензорная МРТ).

Стадия по Хен/Яру	Число больных	Средний возраст
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

Всем пациентам проводилась диффузионно-тензорная МРТ и T1 градиентное эхо с последующим обсчетом с помощью программы TrackVis (рис. 13 см. цв. вкладку).

Каждому пациенту измеряли уровни фракционной анизотропии в черной субстанции (рис. 14 см. цв. вкладку), хвостом ядра, скорлупе и таламусе (рис. 15 см. цв. вкладку).

Для удобства измерения проводились в черно-белом режиме картирования. Кроме этого, нами использовался набор скриптов FSL-TBSS для выявления достоверных различий между уровнями ФА в интересующих областях.

Учитывая малую численность пациентов с 1-й стадией БП, 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 лиц из здоровой выборки (табл. 6). В остальном измеряемый коэффициент в базальных ганглиях был примерно равным.

Таблица 6. Различия уровня анизотропии между группой контроля и пациентами со 2-й стадией болезни по Хен/Яру.

Область интереса	Группа контроля	БП – 2-я стадия по Хен/Яру	р
Черная субстанция	0,240[0,225;0,250]	0,260[0,240;0,290]	0,034

Одним из наиболее важных моментов в течении БП является переход пациентов из 2-й стадии в 3-ю. Поэтому сравнение этих стадий представлялось наиболее интересным, и у пациентов на этих стадиях достоверно различались показатели анизотропии в черной субстанции (рис. 16 см. цв. вкладку) и таламусе. При этом у пациентов на 3-й стадии ФА в черной субстанции была ниже не только по сравнению со 2-й стадией, но и по сравнению с группой контроля (табл. 7).

Таблица 7. Различия уровня анизотропии между пациентами со 2-й и 3-й стадиями БП по шкале Хен/Яра.

Область интереса	БП, 2-я стадия по Хен/Яру	БП, 3-я стадия по Хен/Яру	р
Таламус	0,190[0,190;0,220]	0,180[0,160;0,200]	0,0470
Черная субстанция	0,260[0,240;0,290]	0,200[0,190;0,220]	0,0002

При сопоставлении коэффициента ФА на 3-й и 4-й стадиях заболевания были получены достоверные различия в проекции черной субстанции и скорлупы. Стоит отметить, что значения при 4-й стадии по Хен/Яру в черной субстанции являются самыми низкими среди всех групп, в этой же группе впервые отмечается падение показателей в скорлупе, до этого остававшимися стабильными (табл.8).

Таблица 8. Различия уровня анизотропии между 3-й и 4-й стадиями по Хен/Яру.

Область интереса	БП, 3-я стадия по Хен/Яру	БП, 4-я стадия по Хен/Яру	р
Скорлупа	0,160[0,140;0,170]	0,130[0,125;0,130]	0,029
Черная субстанция	0,200[0,190;0,220]	0,150 [0,145;0,150]	0,002

Достоверных различий уровня ФА в хвостатых ядрах не было получено ни при одном межгрупповом анализе.

Некоторые результаты в данный момент нельзя трактовать однозначно. Как было показано, ФА в черной субстанции у пациентов со 2-ой стадией болезни достоверно превышает аналогичные показатели у здоровой группы лиц. Возможно, это связано с включением компенсаторных механизмов, направленных на устранение нейронального дефекта, связанного с гибелью дофаминергических клеток – усилении проводимости, а возможно, и увеличении числа аксональной составляющей зоны черной субстанции. К сожалению, на момент исследования выборка пациентов с 1-й стадией БП оказалась слишком немногочисленной и не могла подвергаться статистическому анализу. Однако впоследствии, при достижении статистически значимого количества, сопоставление этой группы с группой здоровых лиц и пациентов 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 общепризнанные механизмы клинического прогрессирования больных с БП. Дальнейшее снижение ФА отражает усугубление двигательного дефекта, а падение коэффициента в таламусе показывает возрастание риска возникновения деменции у данной группы пациентов, что никогда не встречается на более ранних стадиях болезни. Стоит обратить внимание, что показатели анизотропии черной субстанции очень резко падают при переходе больных из 2-й в 3-ю стадию по Хен/Яру. Можно предположить, что одним из механизмов, который обеспечивает этот кардинальный момент в течении заболевания, является быстрое и значительное уменьшение аксональной составляющей преимущественно в проекции черной субстанции.

В 4-й стадии болезни у пациентов присутствуют выраженные нарушения ходьбы, когнитивных функций и поструральной устойчивости, что требует значительных усилий врача по подбору адекватной терапии. Усугубление нарушений ходьбы, как непосредственно связанных с самим заболеванием, так и с дисфункцией вышележащих двигательных центров (таких как лобные третичные поля), может быть объяснено дальнейшим падением ФА в черной субстанции. Это, вероятно, говорит о незначительном количестве сохранных нигральных нейронов и, как следствие, значительном падении числа отходящих от них аксонов нигростриатного пути; можно думать также и о падении числа волокон белого вещества в структуре скорлупы, аксоны клеток которой впоследствии идут в лобные центры планирования двигательных актов. Интересным представляется тот факт, что, несмотря на свое

непосредственное отношение к экстрапирамидной системе и структуре базальных ганглиев, скорлупа страдает только на поздних этапах заболевания, оставаясь интактной вплоть до 4-й стадии БП.

Наше исследование подчеркивает важность роли в патогенезе БП 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 нейродегенерации.

Особенности изменений гиппокампальной формации и энторинальной коры при болезни Паркинсона, осложненной деменцией

В 2009 году Keen Van Leemput с соавторами разработал методику автоматического сегментирования структур гиппокампальной формации [7]. Это стало новой вехой в изучении патогенеза когнитивных нарушений при неврологических заболеваниях. В ходе сегментирования используются данные морфометрии с изменением объема вокселя до 0,5 см³. Полученные результаты могут быть представлены в режиме цветного картирования (рис. 17 см. вкладку) и числовом формате, где единицей измерения является 1 воксель.

В процессе работы нами не были получены убедительные данные об изменениях объемных показателей структур гиппокампальной формации у пациентов с БП, осложненной деменцией. В то же время были получены данные об атрофии коркового слоя в области энторинальной коры. Для подтверждения приводим сравнение гиппокампальной формации и энторинальной коры при болезни Альцгеймера (MMSE при первом исследовании – 20 баллов, через 1 год – 18 баллов) и БП, осложненной деменцией (MMSE при первом исследовании – 21 балл, через 1 год – 18 баллов). Данные – в таблицах 9–14. Видно значительное изменение структур гиппокампальной формации при болезни Альцгеймера, в то время как при БП, осложненной деменцией, максимальные различия составляют не более 8%, за исключением объема гиппокампальной щели.

Таблица 9. Динамика изменения объемов структур левой гиппокампальной формации у пациента с болезнью Альцгеймера (срок наблюдения – 1 год).

Срок наблюдения	Left Hippocampus	Left presubiculum	Left CA1	Left CA2-3	Left fimbria	Left subiculum	Left CA4-DG	Left Hippocampal fissure
0 лет	2623,54	3006,33	2748,39	6706,14	65,5176	4054,57	3875,73	1010,76
1 год	2561,48	2816,02	2319,60	6389,74	49,8156	3547,07	3518,26	811,929
%	-2,36	-6,33	-15,60	-4,71	-23,96	-12,51	-9,22	-19,67

Таблица 10. Динамика изменения объемов структур правой гиппокампальной формации у пациента с болезнью Альцгеймера (срок наблюдения – 1 год).

Срок наблюдения	Right-Hippocampus	Right presubiculum	Right CA1	Right CA2-3	Right fimbria	Right subiculum	Right_CA4-DG	Right Hippocampal fissure
0 лет	3101,96	3281,89	2962,60	7767,89	87,698	4374,69	4160,3	559,99
1 год	3068,58	3081,15	2894,83	7442,5	58,098	4158,92	4065,04	449,60
%	-1,07	-6,11	-2,28	-4,18	-33,75	-4,93	-2,28	-19,71

Таблица 11. Динамика изменения объемов структур левой гиппокампальной формации у пациента с БП, осложненной деменцией (срок наблюдения – 1 год).

Срок наблюдения	Left Hippocampus	Left presubiculum	Left CA1	Left CA2-3	Left fimbria	Left subiculum	Left CA4-DG	Left Hippocampal fissure
0 лет	3217,59	3408,93	2966,98	8380,51	200,247	5003,42	4579,38	721,862
1 год	3185,92	3148,34	2891,27	8390,79	207	5110,26	4505,48	521,588
%	-0,98	-7,64	-2,55	0,12	3,37	2,13	-1,61	-27,74

Таблица 12. Динамика изменения объемов структур правой гиппокампальной формации у пациента с БП, осложненной деменцией (срок наблюдения – 1 год).

Срок наблюдения	Right Hippocampus	Right presubiculum	Right CA1	Right CA2-3	Right fimbria	Right subiculum	Right_CA4-DG	Right Hippocampal fissure
0 лет	3255,26	3484,55	3098,18	9040,69	240,427	4930,86	4802,14	515,246
1 год	3099,47	3213,55	3093,33	8924,41	232,217	4669,11	4445,18	390,561
%	-4,78	-7,77	-0,15	-1,28	-3,41	-5,30	-7,43	-24,19

В отношении энторинальной коры наблюдалась абсолютно противоположная ситуация, при которой атрофия наблюдалась в случае БП, а при болезни Альцгеймера изменения практически отсутствовали (табл. 13, 14).

Таблица 13. Динамика изменения толщины энторинальной коры у пациента с болезнью Альцгеймера (срок наблюдения – 1 год).

Срок наблюдения	Левая энторинальная кора	Правая энторинальная кора
0 лет	2,117	2,310
1 год	2,121	2,247
%	0,18	-2,72

Таблица 14. Динамика изменения толщины энторинальной коры у пациента с болезнью Паркинсона, осложненной деменцией (срок наблюдения – 1 год).

Срок наблюдения	Левая энторинальная кора	Правая энторинальная кора
0 лет	3,190	3,242
1 год	2,513	3,037
%	-21,22	-6,32

Полученные результаты позволяют предполагать, что ведущая роль в развитии деменции при БП принадлежит энторинальной коре, отвечающей за непосредственное проведение информации в область гиппокампа. Эти исследования должны быть продолжены для получения более детальных данных о патогенезе деменции при БП и ее динамике.

Оценка скорости атрофии головного мозга при БП

Для оценки скорости прогрессирования атрофии головного мозга может быть использована программа SIENA из набора скриптов FSL [9]. Данная программа является технически простой и позволяет в короткое время получить информацию об атрофии головного мозга, выраженную в процентах (рис. 18 см. цв. вкладку).

На основании результатов анализа можно делать выводы об индивидуальной скорости прогрессирования нейродегенеративного процесса при различных вариантах синдрома паркинсонизма. Например, согласно полученным нами данным у пациента с прогрессирующим надъядерным параличом за 8 месяцев подвергается атрофии более 2% головного мозга.

Таким образом, в настоящее время МРТ является основной методикой, используя которую можно успешно проводить дифференциальный диагноз БП с другими синдромами паркинсонизма. А широкое распространение бесплатного программного постпроцессингового обеспечения сделало возможным высокоэффективную индивидуальную оценку прогрессирования БП и раскрытия различных звеньев ее патогенеза.

Литература

1. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003; 3: 54-60.
2. Литвиненко И.В., Одинак М.М. Нейровизуализация при паркинсонизме. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук-во для врачей (по матер. I Нац. Конгресса). Под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно. М., 2008: 119-136.
3. Михайленко А.А., Труфанов А.Г., Литвиненко И.В. и др. Нейровизуализационные основы патологических рефлексов на 2–3 стадиях (по Хен и Яру) болезни Паркинсона. Вестник Российской военно-мед. акад. 2012; 4: 116-119.
4. Труфанов А.Г. Депрессия при болезни Паркинсона: трактографические основы и возможности ее прогнозирования. Вестник Санкт-Петербург. универ. Серия «Медицина» 2013; 4 (С. 11): 41-48.
5. Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., Воронков Л.В., Рамешвили Т.Е. Деменция при болезни Паркинсона: роль атрофических изменений коры и возможности прогнозирования с помощью магнитно-резонансной морфометрии. Вестник Российской военно-мед. акад. – 2012; 3: 116-123.
6. Cosottini M. Assessment of midbrain atrophy in patients with progressive supranuclear palsy with routine magnetic resonance imaging. Acta Neurol. Scand. 2007; 116: 37-42.
7. Leemput K.V. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI. Hippocampus 2009; 19: 549-557.
8. Lyoo C.H., Ryu Y.H., Lee M.S.J. Cerebral cortical areas in which thickness correlates with severity of motor deficits of Parkinson's disease. Neurology 2011; 258: 1871-1876.
9. Smith S.M. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. NeuroImage 2004; 23(S1): 208-219.
10. Quattrone A. MR imaging index for differentiation of progressive supranuclear palsy from Parkinson disease and the Parkinson variant of multiple system atrophy. Radiology 2008; 246: 214-221.

Новые возможности структурных методов нейровизуализации в диагностике немоторных симптомов болезни Паркинсона

Е.В. Мазуренко¹, В.В. Пономарев¹, Р.А. Сакович²

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования;

²2-я Клиническая больница (Минск, Республика Беларусь)

До последнего времени диагностика болезни Паркинсона (БП) основывалась исключительно на данных клинического наблюдения и не имела инструментального подтверждения. Внедрение новых методов нейровизуализации в клиническую практику, таких как траскраниальная сонография (ТКС), диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ), позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволили в диагностически сложных случаях подтверждать диагноз БП инструментально, а также раскрыли новые возможности в повышении эффективности диагностики немоторных проявлений БП. На сегодняшний день низкая выявляемость немоторных нарушений БП имеет место не только в Беларуси, но и во всем мире. Это связано в первую очередь с тем, что пациенты в подавляющем большинстве случаев не знают, что имеющиеся у них немоторные расстройства связаны с БП, а врачи по-прежнему фиксируют свое внимание и фармакологическое воздействие исключительно на двигательных проявлениях заболевания. Поэтому столь важным является разработка нейровизуализационных биомаркеров наличия немоторных проявлений у пациентов с БП. Среди всего спектра немоторных расстройств когнитивные нарушения в наибольшей степени влияют на качество жизни пациента, а их развитие и прогрессирование быстро сокращает время от самостоятельного образа жизни до образа жизни, требующего постороннего ухода. Значимость своевременной диагностики когнитивных нарушений определяется также тем, что раннее выявление прогрессирующих когнитивных нарушений позволяет провести своевременную коррекцию терапии и предотвратить развитие деменции.

Цель исследования: изучение диагностических возможностей ТКС и ДТ-МРТ в выявлении немоторных проявлений болезни Паркинсона.

Пациенты и методы

В исследование включено 93 пациента с БП в возрасте от 45 до 82 лет (45 муж. — 48%, 48 жен. — 52%) и 30 здоровых человек группы контроля, не страдающих экстрапирамидными заболеваниями, без отягощенного семейного анамнеза по данной патологии. Группа контроля была сопоставима по полу и возрасту с основной группой. Обследование включало в себя оценку неврологического статуса, когнитивных функций, аффективных нарушений, а также два метода структурной нейровизуализации — ТКС и ДТ-МРТ. Тяжесть двигательных нарушений при БП оценивали по унифицированной рейтинговой шкале оценки проявлений БП — UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale), III подраздел. Наличие немоторных симптомов определяли по «Опроснику немоторных симптомов» (PD-NMS Questionnaire), выраженность аффективных нарушений по «Шкале депрессии Бека» (BDI, Beck Depression Inventory), «Шкале Гамильтона для оценки депрессии» (HDRS, Hamilton Rating Scale for Depression). Общее состояние когнитивных функций оценивалось по «Краткой шкале оценки психического статуса» (Mini-Mental State Examination — MMSE, F.Folstein, S.E.Folstein, 1975). Исследование регуляторных функций проводилось с помощью методики «Батарея исследования лобной дисфункции» (Frontal Assessment Battery — FAB, V.Dubois et al., 2000). Для наиболее полного охвата всего спектра когнитивных расстройств при БП использовалась «Шкала оценки когнитивных функций при болезни Паркинсона» (Parkinson's Disease-Cognitive Rating Scale — PD-CRS, J. Pagonabarraga, J. Kulisevsky et al., 2008). Шкала рекомендована экспертной комиссией Международного общества двигательных расстройств и Европейской Федерации Неврологических Обществ для оценки когнитивных нарушений при проведении научных исследований у пациентов с БП (EFNS/MDS Task Force on Rating Scales in Movement Disorders). Шкала включает тесты на внимание, память, исполнительные и зрительно-пространственные функции, в т.ч. тест рисования и копирования часов, и дает оценку по субкортикальному и кортикальному дефициту. Синдром деменции устанавливали в соответствии с критериями МКБ-10. Выделение пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКН) осуществлялось согласно современным рекомендациям (В.В.Захаров; R.Petersen; EFNS), учитывалось отклонение показателей когнитивных тестов на 1,5 стандартных отклонения (SD) от средней возрастной нормы.

ТКС выполняли на ультразвуковом сканере экспертного класса «Aplio XG» фирмы «Toshiba» (Япония) в В-режиме фазированным секторным датчиком частотой 2,5 МГц. Сонографическое исследование проводили согласно разработанному международному стандарту проведения обследования при экстрапирамидных расстройствах через височное акустическое окно по орбитомеатальной линии в преаурикулярной области с двух сторон в аксиальной плоскости сканирования. Отсутствие височных УЗ-окон, т.е. удовлетворительной визуализации структур среднего мозга в связи со снижением УЗ-проницаемости, отмечено у 6 пациентов (6,5%), в этой связи учитывали результаты 87 пациентов БП, в группе контроля отсутствие УЗ-окна выявлено у одного человека (3%). Гиперэхогенность черной субстанции (ГЧС) признавали, если измеренная площадь превышала нормальные значения, полученные в популяционных исследованиях ($>0,20 \text{ см}^2$) (Walter et al., 2007).

Магнитно-резонансную томографию выполняли на томографе «Philips» с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла в стандартных режимах и в режиме диффузионно-тензорной МРТ. Полученные изображения обсчитывались с помощью встроенной постпроцессорной программы Neuro 3D, которая включала построение карты фракционной анизотропии, вычисление измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), коэффициента фракционной анизотропии (ФА) и трактографию с реконструкцию проводящих путей в трехмерной плоскости. Дополнительно рассчитывали значения ИКД и ФА для вентрального, медиального и каудального отделов черной субстанции, для передних и задних квадрантов головного мозга, мозолистого тела.

Статистический анализ проводили при помощи пакета программ Statistica v.8.0 с использованием непараметрических методов, поскольку большинство анализируемых переменных не подчинялись закону нормального распределения. Для сравнения двух независимых признаков использован критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен по Спирмену. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

Результаты

Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил $64,7 \pm 9,1$ лет, а средний возраст начала болезни — $58,4 \pm 9,9$ лет. В обследованной группе неоторные нарушения отмечались у всех пациентов с БП. Преобладали нарушения сна (97%), гастроэнтерологические расстройства (94%), депрессия (79%), нарушения памяти и концентрации внимания (77%). Выраженность и структура когнитивных нарушений зависела от возраста пациентов и возраста начала заболевания. У пациентов пожилого и старческого возраста с поздним началом БП преобладал мультифункциональный тип когнитивных нарушений, отмечалась высокая частота зрительно-пространственных расстройств (Манна-Уитни $p=0,001$; $p=0,029$). Так, в возрасте до 60 лет зрительно-пространственные нарушения отмечены нами только у 9% пациентов, в возрасте до 70 лет — уже у 20% пациентов и в группе старше 70 лет — у 47% пациентов. При этом обнаружено, что зрительно-пространственные нарушения появляются уже на ранних стадиях БП. Эти изменения в наибольшей степени ограничивают способность к самообслуживанию пациентов с БП и, по данным нашего исследования, выявлены у 30% обследованных в течение первого года после установления диагноза БП. У пациентов с ранним началом БП в 54% случаев не отмечалось когнитивных нарушений, оставшиеся 46% когнитивных нарушений имели монофункциональный характер с дефицитом внимания, рабочей памяти, нарушением исполнительных функций. Все пациенты с деменцией относились к группе с поздним началом БП. Пациенты с деменцией имели полифункциональный характер когнитивных нарушений значительной выраженности, затрудняющие их повседневную активность, и статистически значимо отличались более старшим возрастом и поздним возрастом начала БП как от подгруппы когнитивно-интактных пациентов, так и от подгруппы с УКН ($p<0,05$). Кроме того они имели более низкий уровень образования и больший уровень депрессии по сравнению с пациентами других подгрупп ($p<0,05$). Пациенты, не имеющие когнитивных нарушений, имели среднее специальное или высшее образование (имели т.н. «когнитивный резерв»), 77% из них с началом заболевания до 55 лет, оставшиеся 23% когнитивно-интактных пациента с более поздним началом заболевания (начало заболевания до 65 лет) имели высшее образование. Таким образом, когнитивно-интактные пациенты отличались более высоким уровнем образования. Пациенты с низким уровнем образования имели более низкую оценку по «Батарее исследования лобной дисфункции» (Манн-Уитни $p=0,019$) и более низкий балл субкортикальной и итоговой оценки «Шкалы оценки когнитивных функций при болезни Паркинсона» (Манн-Уитни $p=0,013$ и $p=0,017$ соответственно), но значимо не отличались по «Краткой шкале оценки психического статуса». Пациенты с большей выраженностью брадикинезии и постуральной неустойчивости также имели более низкую оценку по «Батарее исследования лобной дисфункции» (Манн-Уитни $p=0,015$) и по субкортикальной и итоговой оценке «Шкалы оценки когнитивных функций при болезни Паркинсона» (Манн-Уитни $p=0,012$ и $p=0,016$ соответственно). Пациенты с дрожательной формой БП имели меньшую выраженность подкорковых когнитивных нарушений, чем пациенты с акинетико-ригидной формой. Пациенты с различными темпами прогрессирования заболевания не различались значимо по степени выраженности когнитивных расстройств.

При сопоставлении данных сонографического исследования и результатов нейропсихологического тестирования нами были выявлены важные клинико-сонографические зависимости, а именно обратная корреляционная зависимость между суммарной площадью ГЧС с двух сторон и результатами нейропсихологического тестирования по всем применяемым шкалам: MMSE (Spearman $r = -0,30$, $p = 0,004$), FAB ($r = -0,36$, $p = 0,0006$), PD-CRS ($r = -0,30$, $p = 0,004$). Значимая обратная корреляционная зависимость обнаружена между шириной III желудочка, оцениваемой при ТКС, и выраженностью когнитивных нарушений, особенно при тестировании по шкалам, оценивающим подкорковые нарушения: MMSE (Spearman $r = -0,42$, $p = 0,0004$), FAB ($r = -0,47$, $p = 0,00006$), PD-CRS ($r = -0,47$, $p = 0,0001$).

Нами было установлено, что пациенты, имеющие ширину III желудочка более 7 мм (группа 1) в 90% случаев имели когнитивные нарушения (MMSE < 28 баллов или FAB < 17 баллов) и достоверно отличались от группы с шириной III желудочка менее 7 мм (группа 2). Критерий Манна-Уитни: MMSE, $p = 0,002$; FAB, $p = 0,00002$; PD-CRS, $p = 0,0001$. Выявление расширения III желудочка, отражающего начавшийся атрофический процесс в мозге, имеет прогностическое значение, поскольку по данным катамнестического исследования у пациентов, имеющих ширину III желудочка более 7 мм, был отмечен значительный прогресс когнитивных нарушений в течение года наблюдения, что позволяет использовать этот ТКС-показатель для диагностики и мониторинга когнитивных нарушений. Своевременное выявление расширения III желудочка как признака прогрессирующего атрофического процесса позволяет избежать диагностических и тактических ошибок при лечении пациентов с БП и вовремя назначить патогенетическую терапию. Полученные данные позволили обосновать новые возможности применения ТКС – для раннего выявления и объективизации когнитивных нарушений при БП.

При анализе ТКС данных выявлена также достоверная взаимосвязь между суммарной площадью ГЧС ($65,7 \pm 12,7$ мм²) и выраженностью немоторных проявлений (Spearman, $r = 0,46$, $p = 0,01$), возрастом пациентов (Spearman, $r = 0,35$, $p = 0,0008$) и выраженностью двигательных расстройств по шкале UPDRS-III (Spearman $r = 0,30$, $p = 0,003$).



Рисунок 1. ТКС здорового человека: площадь ГЧС составляет 0,14 см².



Рисунок 2. ТКС пациента с БП: площадь ГЧС составляет 0,35 см².

При ДТ-МРТ в группе пациентов с деменцией выявлены редукция FA и повышение ИКД в области мозолистого тела (Манн-Уитни, $p = 0,007$ и $p = 0,004$), а также повышение ИКД в задних квадрантах головного мозга (Манн-Уитни, $p = 0,005$). Полученные нами данные о значимости микроструктурного поражения в задних квадрантах головного мозга, представленных в основном височными и затылочными долями, согласуются с результатами ранее проведенных исследований, указывающих, что наличие церебральной атрофии не является определяю-

щим в развитии деменции, а значение имеет выраженность атрофии в височной и затылочной коре (Литвиненко, 2008). У всех обследованных пациентов с деменцией нами выявлен специфический визуально определяемый симптом «обрыва восходящих волокон мозолистого тела», в первую очередь от его передних отделов, идущих к лобным долям, сопровождающийся «обеднением» его трактографического рисунка. Большинство волокон мозолистого тела при этом принимает нисходящее направление, приобретая вид своеобразного «капюшона». Этот симптом обозначен нами как симптом «капюшона» (Р.А. Сакович, Е.В. Мазуренко) (рис. 3, 4 см. цв. вкладку).

Заключение

На основании полученных данных можно сделать вывод, что возраст начала заболевания определяет характер прогрессирования когнитивных нарушений. При БП с ранним началом когнитивные функции длительно остаются сохранными, а по мере прогрессирования заболевания развивается монофункциональный тип УКН с преимущественным нарушением исполнительных функций и внимания. При поздней форме БП отмечается мультифункциональный тип когнитивных нарушений с преобладанием зрительно-пространственных расстройств в структуре нейропсихологического дефицита и частым развитием деменции. Выявленные особенности когнитивных нарушений позволяют сделать вывод о существенном патогенетическом различии БП с поздним и ранним началом и указывают на клинко-патогенетическую неоднородность БП как нозологической формы. Наши данные подтверждают концепцию «когнитивного резерва», согласно которой полученное образование несет определенную защитную функцию при развивающемся вследствие БП нейродегенеративном процессе. Можно предположить, что у лиц, активно занимающихся умственным трудом, имеется больший нейрональный и синаптический резерв (более высокая плотность синаптических терминалей), что замедляет развитие когнитивных нарушений. Выявленные закономерности характера прогрессирования когнитивных нарушений в зависимости от возраста начала заболевания позволяют рекомендовать нейровизуализационный мониторинг когнитивных нарушений у пациентов с поздним началом БП. Нами определены критерии отбора пациентов, нуждающихся в коррекции когнитивных нарушений. К их числу мы отнесли ТКС и ДТ-МРТ как биомаркеры диагностики когнитивных расстройств. ТКС, являясь простым, быстровыполнимым, безопасным и относительно недорогим исследованием, хорошо подходит для мониторинга когнитивных функций. Оцениваемая при ТКС ширина III желудочка позволяет достаточно эффективно и недорого проводить такой мониторинг. Обнаруженные нами корреляции ТКС и клинических параметров позволяют предположить, что ГЧС является не только маркером функциональной несостоятельности нигростриарной системы, как считалось ранее, но и в определенной степени отражает степень выраженности нейродегенеративного процесса при БП в целом. Дальнейшие исследования нарушения целостности проводящих путей головного мозга, оцениваемых с помощью методики как ДТ-МРТ, позволят глубже понять механизмы формирования когнитивных нарушений при БП. Кроме того более широкое использование новых нейровизуализационных методик в клинической практике позволит увеличить эффективность диагностики немоторных нарушений БП, что, надеемся, будет способствовать улучшению качества жизни пациентов.

Работа проведена с поддержкой гранта БФФИ № М13-053.

Литература

1. Захаров В.В., Яхно Н.Н. Когнитивные расстройства в пожилом и старческом возрасте. Методическое пособие для врачей. М., 2005.
2. Литвиненко И.В., Одинак М.М. Нейровизуализация при паркинсонизме. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Рук. для врачей по материалам I Нац. Конгресса (под ред. С.Н. Иллариошкина, Н.Н. Яхно). – М., 2008. – 119-136.
3. Федотова Е.Ю., Четкин А.О., Шадрин М.И. и др. Транскраниальная сонография при болезни Паркинсона. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова 2011; 1: 49-55.
4. Brooks D.J. Imaging Approaches to Parkinson Disease. J. Nucl. Med. 2010; 51: 596-609.
5. Chaudhuri K.R., Healy D.G., Schapira A.H. Non-motor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. Lancet Neurol. 2006; 5: 235-245.
6. Litvan I., Goldman J.G., Tröster A.I. et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. Mov. Disord. 2012; 27: 349-356.
7. Pagonabarraga J., Kulisevsky J., Llebaria G. et al. Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. Mov. Disord. 2008; 23: 998-1005.
8. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. J. Intern. Med. 2004; 256: 183-194.
9. Walter U., Behnke S., Eydung J. et al. Transcranial brain parenchyma sonography in movement disorders: State of the art. Ultrasound Med. Biol. 2007; 33: 15-25.

Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и её роль в изучении экстрапирамидных заболеваний

*Ю.А. Селивёрстов, Е.В. Селивёрстова, Р.Н. Коновалов, С.А. Ключников,
М.В. Кротенкова, С.Н. Иллариошкин*

Научный центр неврологии РАМН (Москва)

В последние десятилетия магнитно-резонансная томография (МРТ) претерпела значительные изменения в контексте развития доступных на её основе методик. Последние включают в себя рутинную структурную МРТ (с применением «стандартных» импульсных последовательностей T1, T2, FLAIR, T2*), функциональную МРТ (с использованием различных парадигм и/или в состоянии покоя), магнитно-резонансную спектроскопию, диффузионно-тензорную МРТ, специальные импульсные последовательности для визуализации железа и пр. Эти методики активно используются для изучения особенностей патогенеза и выявления возможных биомаркеров болезни Паркинсона (БП), болезни Гентингтона (БГ), дистоний, различных вариантов атаксий и прочих экстрапирамидных заболеваний благодаря возможности анализировать различные параметры ткани головного мозга *in vivo* под действием магнитного поля [1].

Возрастающий интерес к поиску возможных нейровизуализационных маркеров нейродегенеративного процесса обусловлен как интересом к фундаментальным вопросам этиопатогенеза изучаемых заболеваний, так и потребностью в большем наборе потенциальных параметров, оцениваемых на фоне проводимой терапии, что позволяет судить о действии применяемых лекарственных препаратов на механизмы развития экстрапирамидных нарушений. Это особенно актуально на фоне значительного прогресса в разработке передовых подходов терапии нейродегенеративных заболеваний (применение индуцированных плюрипотентных стволовых клеток, антисмысловых олигонуклеотидов, малых интерферирующих РНК и пр.), т.к. этапы разработки соответствующих лекарственных препаратов требуют проведения серьёзных доклинических и клинических исследований с привлечением целевой популяции пациентов. И если одни МРТ-методики уже достаточно хорошо изучены с позиций выявления потенциальных биомаркеров нейродегенеративного процесса (например, воксель-ориентированная морфометрия – для выявления прогрессирующей атрофии вещества головного мозга, функциональная МРТ (фМРТ) с применением всевозможных парадигм – для выявления функциональных перестроек в работе головного мозга на фоне гибели различных пулов нейронов), другие только начинают осваиваться или переосмысливаться. К последним относятся фМРТ покоя (фМРТп), диффузионно-тензорная МРТ, импульсные последовательности для выявления железа и др. Настоящая работа связана с анализом данных фМРТп при экстрапирамидных заболеваниях.

Интерес к изучению спонтанной активности головного мозга в состоянии покоя (то есть без предъявления каких-либо заданий – так называемых парадигм) появился с внедрением в 1930 году электроэнцефалографии [19]. С появлением ряда нейровизуализационных подходов (однофотонная эмиссионная компьютерная томография, позитронно-эмиссионная томография, МРТ) исследование спонтанной активности головного мозга получило новую жизнь, дав возможность изучать особенности метаболизма и функционирования головного мозга в норме и патологии. Сама по себе методика фМРТ основана на регистрации BOLD-сигнала (blood oxygen level-dependent contrast – сигнал, зависимый от уровня насыщения крови кислородом) от вокселей (объёмных точек) при исследовании головного мозга [24]. Эта концепция была впервые применена на практике Kwong с соавт. в 1992 году [14]. При этом регистрация такого сигнала может производиться в ответ на выполнение того или иного задания (парадигмы) – «традиционная» фМРТ, либо без предъявления каких-либо парадигм, то есть в состоянии относительного покоя – фМРТп [35]. В обоих случаях в ответ на активацию (индуцированную или спонтанную) той или иной области головного мозга в последней изменяются параметры гемодинамики с целью обеспечения необходимых для активации энергетических потребностей нервной ткани, что приводит к снижению уровня дезоксигемоглобина и повышению уровня оксигемоглобина. При нейровизуализации это явление характеризуется усилением интенсивности сигнала на серии T2*-изображений, количественная оценка которых позволяет косвенно определить степень нейрональной активации [11, 15, 17, 18]. При процедуре проведения фМРТп исследуемый субъект находится в магнитно-резонансном томографе в состоянии покоя, ему даются инструкции максимально расслабиться и не думать о чём-либо конкретном. В различных работах встречаются разные взгляды

относительно того, следует ли обследуемому субъекту закрывать глаза/надевать специальные светонепроницаемые очки или нет [10, 29]. Сторонники последней методики аргументируют свою позицию тем, что оставление глаз открытыми предотвращает засыпание субъекта [10].

Концепция фМРТп подразумевает анализ спонтанных низкочастотных колебаний (менее 0,1 Гц) BOLD-сигнала в получаемых при обследовании временных последовательностях [16]. Функциональная значимость этих колебаний впервые была показана Biswal с соавт. в 1995 году [4]. На сегодняшний день имеются доказательства, свидетельствующие о том, что эти низкочастотные колебания в состоянии покоя отражают своего рода базальную нейрональную активность и по ряду причин не являются артефактами (например, вследствие дыхательных движений, биения сердца или тока ликвора) [6, 7]. В пользу нейронального происхождения выявляемых при фМРТп сигналов говорит также факт активации в покое тех участков головного мозга, между которыми известна как анатомическая, так и функциональная взаимосвязь [28]. Более того, ряд авторов продемонстрировали наличие корреляции между спонтанными колебаниями BOLD-сигнала и нейрональной залповой активностью, регистрируемой электрофизиологически [21, 26, 27]. Схожесть частотных характеристик выявляемой при фМРТп активации в анатомически удалённых друг от друга участках головного мозга называется *функциональной коннективностью* (ФК) [28]. Считается, что этот феномен коактивации удалённых друг от друга областей головного мозга в состоянии покоя характеризует функциональные взаимосвязи в рамках ЦНС, играющие ключевую роль в обеспечении и поддержании сложных когнитивных процессов и своеобразной «дежурной готовности» головного мозга к реакции на поступающую афферентацию. Различные паттерны (характер распределения активации и её уникальные частотные параметры) спонтанной нейрональной активации, выявляемой при фМРТп, формируют так называемые *сети покоя* (СП).

При рассмотрении и применении всякой методики следует принимать во внимание показатели воспроизводимости (*reproducibility*) и межиндивидуальной вариабельности (*intersubject variability*) получаемых с её помощью результатов. В отношении фМРТп в целом ряде работ было показано, что описанные СП достоверно выявляются при повторных обследованиях у одного и того же субъекта [3, 25] и при обследовании различных субъектов [8, 25], хотя в последнем случае, безусловно, могут отмечаться некоторые межиндивидуальные различия в характере наблюдаемой активации [3]. В частности, Chou с соавт. изучал воспроизводимость результатов фМРТп при исходном обследовании и через год, определив коэффициент корреляции $> 0,60$ для более чем 70% выявленных СП [5].

В настоящее время применяют несколько методов обработки данных фМРТп, позволяющих оценивать ФК и выявлять СП: кластерный анализ, первичный компонентный анализ, анализ на основе выбора зоны интереса, анализ независимых компонент [28]. Анализ на основе выбора зон интереса и анализ независимых компонент являются одними из широко используемых, особенно на первых этапах обработки «сырых» данных. Принципиальная разница между ними заключается в том, что, если в первом случае на основании сформированной заранее гипотезы выбирается некая зона интереса, параметры активации в которой сравниваются со всем остальным массивом вокселей, то в случае анализа независимых компонент необходимости в выдвигении гипотезы заранее нет. Этот метод относится к модель-независимым, и его применение позволяет оценить ФК в пределах всего головного мозга. Это позволяет выявить широкий спектр СП, которые затем можно подвергнуть вторичному анализу и групповому сравнению.

Существует восемь относительно стабильно выявляемых при фМРТп СП [28, 33]. К ним относятся первичная моторная СП, первичная зрительная СП, экстрастриарная зрительная СП, островково-височная СП, лево- и правополушарные теменно-лобные СП, лобная СП и сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР ГМ). Последняя СП является наиболее стабильно выявляемой и, как считается, связана с процессами мышления, включая интеграцию когнитивных и эмоциональных компонентов, контролем состояния окружающей обстановки и спонтанными мыслительными процессами. СПРР ГМ состоит из функционально связанных между собой коры задних отделов поясной извилины/предклинья, медиальных лобных отделов и нижних теменных областей. Эта СП отличается от прочих тем, что её активность значительно повышается в состоянии покоя и, наоборот, понижается при выполнении когнитивных задач.

В настоящее время активно ведётся изучение ФК между различными участками головного мозга, а также в пределах различных СП при широком спектре заболеваний ЦНС, включая экстрапирамидные расстройства, например, при БП, БГ, дистониях. Вместе с тем примечательно, что большинство исследователей использует при анализе подход на основе предварительного выбора зон интереса, сравнивая ФК между заранее выбранными областями головного мозга. Выбор этих зон интереса при этом обосновывается известными данными о преимущественных двигательных нарушениях при рассматриваемых заболеваниях и соответствующей локализации нейродегенеративного процесса с вовлечением в него определённых проводящих путей, что приводит к наблюдаемой феноменологической картине двигательного расстройства. Так, Helmich с соавт. показали снижение ФК между задними отделами скорлупы и нижними отделами теменной коры при БП, чем объяснялось нарушение процес-

сов сенсомоторной интеграции, характерное для исследуемой группы пациентов [12]. Wu с соавт. выявили при БП нарушение ФК между передними отделами дополнительной двигательной коры (*pre-SMA*), участвующими в подготовке двигательной программы и инициации двигательного акта, и первичной двигательной корой [30]. Этот феномен трактовался как одна из причин трудностей инициации движений у пациентов с БП. Vaudrexel с соавт. продемонстрировали повышение ФК между субталамическим ядром (СТЯ) и двигательной корой при БП, объясняя это наблюдение компенсаторной функциональной перестройкой вследствие важной роли СТЯ в модуляции взаимосвязей между двигательной корой и базальными ядрами [2]. Эта же группа исследователей показала, что при БП с доминированием в клинической картине дрожательного гиперкинеза наблюдается повышение ФК между СТЯ и первичной двигательной корой в отличие от БП без тремора, где отмечается повышенная ФК между СТЯ и участками двигательной коры, расположенными вблизи срединной линии [2]. Другой группой авторов было продемонстрировано, что повышенная кортико-стриарная ФК уменьшается на фоне лечения препаратами леводопы [13, 30].

Mohammadi с соавт. изучали ФК при дистониях. Так, с использованием анализа независимых компонент они показали, что при писчем спазме, с одной стороны, повышается коннективность в области левой скорлупы (в рамках СПРР ГМ), а с другой – понижается в области левой первичной соматосенсорной и теменной коры [20]. Dresel с соавт. при проведении анализа на основе выбранных зон интереса выявили снижение ФК между различными подкорковыми и корковыми областями (премоторная кора, таламус, бледный шар) и первичной сенсомоторной корой; с другой стороны, отмечалось снижение ФК в покое между первичной двигательной корой и премоторной, префронтальной и соматосенсорной корой, степень которого коррелировала с тяжестью заболевания [9].

БГ как одно из «классических» нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся двигательными нарушениями, также привлекла внимание исследователей при изучении ФК в состоянии покоя. Так, Dumas с соавт. показали снижение ФК левой средней лобной извилины, левой прецентральной извилины и правой постцентральной извилины с медиальной (первичной зрительной) СП у доклинических носителей мутации БГ и пациентов с уже имеющимися клиническими проявлениями заболевания по сравнению со здоровыми добровольцами; также они показали снижение ФК большого количества иных участков головного мозга у носителей мутации БГ с клиническими проявлениями заболевания [10]. Poudel с соавт. выявили как у симптомных, так и у асимптомных носителей мутации БГ значительное снижение ФК в покое в так называемой задней воспринимающей сети (*dorsal attention network*), включающей в себя область межтеменных борозд, область стыка прецентральной и верхней лобной борозд, передние отделы прецентральной извилины и среднюю лобную извилину. Эта же исследовательская группа показала также компенсаторное повышение ФК в лобно-теменной области у симптомных носителей мутации БГ [22].

Необходимо отметить, что в большинстве работ исследователи проводили анализ ФК на основании заранее выбранных зон интереса, ориентируясь преимущественно на области, участвующие в контроле за двигательной функцией. Однако, по нашему мнению, следует также учитывать и тот факт, что при многих экстрапирамидных заболеваниях в клинической картине наблюдаются и когнитивные нарушения. Поэтому представляется целесообразным использовать не только анализ на основе зон интереса, но и анализ независимых компонент, позволяющий вычленив наиболее стабильно определяющиеся СП (например, СПРР ГМ) и сравнить паттерн активации в них между пациентами и здоровыми добровольцами.

Нами был применён анализ независимых компонент для выявления стабильно определяющихся СП у здоровых добровольцев, пациентов с БП и БГ (как доклинических носителей, так и с клиническими проявлениями заболевания) [23, 31-37]. Обследуемые субъекты находились в томографе с закрытыми глазами, им давалась инструкция расслабиться и постараться не думать о чём-либо конкретном. Исследование проводилось на МР-томографе с величиной магнитной индукции 1,5 Т. Анализ независимых компонент осуществлялся в статистической программе GIFT 2.0 (Group ICA for fMRI Toolbox) на платформе MatLab.

В 2013 г. нами были получены первые изображения СПРР ГМ, характеристики которой совпадали с данным зарубежных работ [32]. В 2014 г. мы также обследовали группу здоровых добровольцев из 16 человек (включая 9 женщин, средний возраст 41,4 года, правши, без патологии со стороны ЦНС). Было выделено 25 независимых компонент и выявлено пять из восьми наиболее часто выявляемых СП: первичная зрительная СП, экстрастриарная зрительная СП, островково-височная СП, первичная правополушарная теменно-лобная СП и СПРР ГМ [33].

Первичная зрительная сеть локализовалась в медиальных отделах затылочных долей, области шпорных борозд и в язычных извилинах. Экстрастриарная зрительная сеть определялась в средних и нижних затылочных извилинах. Островково-височная СП визуализировалась в верхних височных извилинах, средних височных извилинах и островке. Первичная правополушарная теменно-лобная СП была нами выявлена в нижних отделах теменной доли и средней лобной извилине правого полушария. СПРР ГМ в обследованной нами группе определялась в

медиальных отделах лобных долей (поля Бродмана 10, 11), задних отделах поясной извилины (поле Бродмана 31), предклинье (поле Бродмана 7), а также в нижних теменных извилинах, супрамаргинальных и ангулярных извилинах (поля Бродмана 39, 40) [33].

При обследовании 10 симптомных пациентов с БГ (стадии 1 и 2 по Shoulson и Fahn, 1979) и сравнении паттерна активации СПРР ГМ с описанной ранее группой здоровых добровольцев, сопоставимой по половому составу и возрасту субъектов, нами было выявлено снижение ФК в пределах СПРР ГМ у пациентов с БГ. Достоверное ($p < 0,05$; threshold – 4,07) снижение активации мы наблюдали в задних отделах поясной извилины и предклинье. Примечательно, что в нижних отделах правой теменной доли (поле Бродмана 39) в группе пациентов с БГ, наоборот, отмечалась достоверно большая активация в сравнении с группой контроля ($p < 0,05$; threshold – 4,07).

Мы также обследовали 14 пациентов с БП (из них 9 женщин), средний возраст 63,5 лет, правши, без иной патологии ЦНС; стадия заболевания по шкале Hoehn-Yahr – 2,5. Все пациенты с БП принимали или агонисты дофаминовых рецепторов, препараты леводопы или комбинацию препаратов из этих групп. При сравнении этой группы с группой здоровых добровольцев, возраст которых и половой состав были сопоставимы, выявилось достоверное ($p < 0,05$; threshold – 2,8) уменьшение активации в области, участвующей в зрительно-пространственном восприятии и входящей в состав СПРР ГМ (нижняя теменная доля). Кроме того, у пациентов с БП в сравнении с группой здоровых добровольцев отмечалась достоверно большая активация в предклинье и супрамаргинальной извилине правого полушария, также входящих в СПРР ГМ ($p < 0,05$; threshold – 2,82). Примечательно, что в группе пациентов с БП нами была выявлена достоверно большая ($p < 0,05$; threshold – 2,82) активация в зонах, не входящих в СПРР ГМ, а именно: в средней височной извилине, верхней лобной извилине и добавочной моторной зоне правого полушария.

Полученные нами данные при обследовании с помощью методики фМРТп пациентов с БГ и БП могут характеризовать как наличие текущего нейродегенеративного процесса (снижение ФК), так и компенсаторные явления нейропластичности (повышение ФК и рекрутирование дополнительных областей мозга).

Исходя из всего вышесказанного, можно сделать вывод о том, насколько интересной представляется методика фМРТп в контексте потенциальных возможностей оценки функциональной перестройки головного мозга при различной патологии ЦНС, включая нейродегенеративные заболевания с поражением экстрапирамидной системы. Это открывает новые возможности как в фундаментальных исследованиях, так и в прикладных, позволяя выявлять новые потенциальные биомаркеры различных экстрапирамидных заболеваний для будущих клинических исследований.

Литература

1. Magnetic Resonance Imaging in Movement Disorders: A Guide for Clinicians and Scientists. 2013: Cambridge University Press.
2. Baudrexel S., Torsten Witte C.S., von Wegner F. et al. Resting state fMRI reveals increased subthalamic nucleus–motor cortex connectivity in Parkinson's disease. *Neuroimage* 2011; 55: 1728–1738.
3. Biswal B., Maarten M., Zuo X.-et al. Toward discovery science of human brain function. *Proc. Ntl. Acad. Sci. USA* 2010; 107: 4734–4739.
4. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Res. Med.* 1995; 34: 537–541.
5. Chou Y.-H., Panych L.P., Dickey C.D. et al. Investigation of long-term reproducibility of intrinsic connectivity network mapping: a resting-state fMRI study. *Am. J. Neuroradiol.* 2012; 33: 833–838.
6. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K. et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *Am. J. Neuroradiol.* 2001; 22: 1326–1333.
7. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K. et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 1636–1644.
8. Damoiseaux J.S., Rombouts S.A., Barkhof F. et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Ntl. Acad. Sci. USA* 2006; 103: 13848–13853.
9. Dresel C., Wilzeck V., Li Y. et al. Overactive somatosensory hand representation in writer's cramp. In: *Movement Disorders*. NJ.: Wiley, 2012.
10. Dumas E., Simon J.A., van den Bogaard S. et al. Reduced functional brain connectivity prior to and after disease onset in Huntington's disease. *NeuroImage: clinical*, 2013; 2: 377–384.
11. Heeger D.J., Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity? *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 142–151.
12. Helmich R.C., Derikx L.C., Bakker M. et al. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease. *Cerebral Cortex* 2010; 20: 1175–1186.
13. Kwak Y., Peltier S., Bohnen N. et al. Altered resting state cortico-striatal connectivity in mild to moderate stage Parkinson's disease. *Front. Syst. Neurosci.* 2010; 4: 143.
14. Kwong K.K., Belliveau J.W., Chesler D.A. et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Ntl. Acad. Sci. USA* 1992; 89: 5675–5679.
15. Lauritzen M. Reading vascular changes in brain imaging: is dendritic calcium the key? *Nat. Rev. Neurosci.* 2005; 6: 77–85.
16. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 1866–1872.
17. Logothetis N.K. The neural basis of the blood–oxygen–level–dependent functional magnetic resonance imaging signal. *Philos. Trans. Royal Soc. London. Series B: Biological Sciences*, 2002; 357(1424): 1003–1037.
18. Logothetis N.K., Wandell B.A. Interpreting the BOLD signal. *Annu. Rev. Physiol.* 2004; 66: 735–769.
19. Maria de la Iglesia-Vaya, Molina-Mateo J., Escarti-Fabra M.J. et al. Brain Connections - Resting State fMRI Functional Connectivity. In: *Novel Frontiers of Advanced Neuroimaging* (ed. K.N. Fountas). InTech: Rijeka, 2013: 51.
20. Mohammadi B., Kollwe K., Samii A. et al. Changes in resting-state brain networks in writer's cramp. *Hum. Brain Mapping* 2012; 33: 840–848.
21. Nir Y., Mukamel R., Dinstein I. et al. Interhemispheric correlations of slow spontaneous neuronal fluctuations revealed in human sensory cortex. *Nat. Neurosci.* 2008; 11: 1100–1108.
22. Poudel G.R., Egan G.F., Churchyard A. et al. Abnormal synchrony of resting state networks in premanifest and symptomatic Huntington disease: the IMAGE-HD study. *J. Psych. Neurosci.* 2014; 39: 87.
23. Seliverstov Y.A., Seliverstova E.V., Klyushnikov S.A. et al. First experience of performing resting-state functional MRI in Russia: Studying controls versus early manifest Huntington's disease patients. In: *18th Intern. Congr. Parkinson's Dis. Mov. Disord.* Stockholm, 2014.
24. Seong-Gi K., Tao J., Fukuda M. Spatial Resolution of fMRI Techniques. In: *fMRI - Basic and Clinical Applications* (eds. S.Ulmer, O.Jansen). Heidelberg: Springer, 2010: 15–22.
25. Shehzad Z., Clare A.M., Philip K.T. et al. The resting brain: unconstrained yet reliable. *Cerebral Cortex* 2009; 19: 2209–2229.
26. Shmuel A., Leopold D.A. Neuronal correlates of spontaneous fluctuations in fMRI signals in monkey visual cortex: implications for functional connectivity at rest. *Hum. Brain Mapping* 2008; 29: 751–761.
27. Shmuel A., Yacoub E., Pfeuffer J. et al. Sustained negative BOLD, blood flow and oxygen consumption response and its coupling to the positive response in the human brain. *Neuron* 2002; 36: 1195–1210.
28. Van Den Heuvel M.P., Hulshoff H.E. Exploring the brain network: a review on resting-state fMRI functional connectivity. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2010; 20: 519–534.
29. Werner C.J., Dogan I., Sab C. et al. Altered resting-state connectivity in Huntington's Disease. *Hum. Brain Mapping* 2014; 35: 2582–2593.
30. Wu T., Long X., Wang L. et al. Functional connectivity of cortical motor areas in the resting state in Parkinson's disease. *Hum. Brain Mapping* 2011; 32: 1443–1457.
31. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Ключников С.А. и др. Функциональная МРТ покоя при болезни Гентингтона: паттерн активации сети пассивного режима работы головного мозга в сравнении со здоровыми субъектами. *Росс. Электрон. Журн. Луч. Диагностики. Прил.: Мат-лы VIII Всероссийского национального лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2014», 2014; 3: 290–291.*

32. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Первый опыт применения функциональной МРТ покоя в России. В сб.: «Невский радиологический форум-2013», СПб, 2013.
33. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности и будущее метода. Бюл. Нац. Общ-ва по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений 2014; 1: 16-19.
34. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Роль функциональной МРТ покоя в анализе структурно-функциональных изменений головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона. Росс. Электрон. Журн. Луч. Диагностики. Прил.: Мат-лы VII Всероссийского национального лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2013», 2013; 3: 418-419.
35. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга. Анн. клин. эксперимент. неврол. 2013; 4: 39-44.
36. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н. и др. Роль функциональной МРТ покоя в изучении физиологии и патологии головного мозга при болезни Паркинсона. Росс. Электрон. Журн. Луч. Диагностики. Прил.: Мат-лы VIII Всероссийского национального лучевых диагностов и терапевтов «Радиология-2014», 2014; 3: 291-292.

Особенности функционирования безусловной нейрональной сети в состоянии покоя и церебрального метаболизма у пациентов с болезнью Паркинсона и различным когнитивным статусом по данным фМРТ и *in vivo* ¹H MRS

З.З. Рожкова, Н.В. Карасевич, А.Н. Омельченко, И.Н. Карабань

Институт геронтологии им. Д. Ф. Чеботарева НАМН Украины (Киев)

Влияние пластичности мозга на формирование когнитивных нарушений в норме и при различных нейродегенеративных заболеваниях можно пронаблюдать с помощью метода функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), визуализирующей нейрональные связи, и *in vivo* ¹H-ЯМР-спектроскопии (MRS), предназначенной для изучения церебрального метаболизма [1, 2]. При исследовании пациентов с синдромом умеренных когнитивных нарушений (УКН) и болезнью Альцгеймера (БА) было показано, что снижение пластичности мозга носит региональный характер и при этом коррелирует с длительностью заболевания и выраженностью когнитивных расстройств [3]. Обнаруженная закономерность позволяет предположить, что подобные региональные изменения пластичности мозга будут наблюдаться и при прогрессирующих когнитивных расстройствах у пациентов с болезнью Паркинсона (БП) [4]. Как известно, при БП по мере уменьшения численности дофаминергических нейронов в стриатуме нарушается функционирование стриато-таламо-фронтальной цепи и, как следствие, снижается нейрональная активность в префронтальных и мезокортикальных структурах. К этим процессам наиболее чувствительна безусловная нейрональная сеть (Default Mode Network, DMN) в состоянии спокойного бодрствования (Resting State Network, RSN) – БНССБ [5, 6]. БНССБ исключительно подходит для изучения функциональных связей, поскольку на данную нейрональную сеть не оказывают влияние индивидуальные отличия эмоционального восприятия заданий, что зачастую наблюдается при исследовании пациентов с БП и не позволяет обобщить полученные данные [7]. Изучение особенностей функционирования безусловной нейрональной сети, характеризующей нигростриарные и мезокортикальные нейрональные связи, у пациентов с БП и различной степенью выраженности когнитивных расстройств, способствует пониманию механизмов формирования немоторных нарушений при БП. Под особенностью функционирования нейрональных связей подразумевается временная зависимость величин, характеризующих нейрональную активность в анатомически различных участках головного мозга, в частности, относящихся к безусловной нейрональной сети [8]. При обследовании пациентов с БА методом MRS было обнаружено, что в области поясной извилины содержание основных церебральных метаболитов (NAA, Cr и Cho) уменьшается по сравнению с наблюдаемым для здоровых пожилых людей, а содержание мио-инозитола (mIns) увеличивается [9]. К метаболическим признакам БА относят уменьшение отношений NAA/Cr и Cho/Cr, а также увеличение mIns/Cr в проекции затылочных долей поясной извилины. При этом уменьшение NAA/Cr и Cho/Cr является отражением общих для множества нейродегенеративных заболеваний процессов, а возрастание mIns/Cr в проекции задних отделов поясной извилины – специфический признак БА [10]. Общность ряда морфологических признаков БА и БП позволяет предположить и подобие биохимических изменений, характерных для БА и БП [9– 12].

Целью данного исследования является проверка предположения о существовании связи между нарушением функционирования БНССБ и региональными особенностями церебрального метаболизма у пациентов с БП и различным когнитивным статусом.

Пациенты и методы

Три группы пациентов с БП и различным когнитивным статусом в возрасте от 57 до 73 лет исследованы методом фМРТ и MRS на томографе 1,5 T SIGNA EXCITE (GE). В 1-ю группу включены 13 пациентов с БП и признаками деменции. 2-ю группу составили 15 пациентов с БП с умеренными когнитивными нарушениями (УКН), а в 3-й группе были исследованы 12 пациентов с БП без когнитивных нарушений. Функциональные МР-изображения (EPI BOLD) получены с использованием импульсной последовательности EPI со следующими па-

раметрами сбора данных: TR/TE=3000/71 мс, FA=90, NEX=1, FoV=25,6 см, матрица 64x64, толщина среза 6 мм. Спектры получены в левом и правом полушариях головного мозга в проекции лобной и затылочной долей поясной извилины с использованием импульсной последовательности CSI, SVS STEAM: TR/TE=1500/144 мс, NS=8, размеры вокселя 20x20 мм.

Результаты и обсуждение

Интерпретация данных фМРТ и идентификация БНССБ проведена методом анализа независимых компонент (Independent Component Analysis-ICA). Выделены 20 статистически независимых компонент (СНК), каждая из которых отображает пространственное распределение интенсивности МР-сигнала, формирующее группы вокселей с синхронными временными колебаниями. Отдельная СНК состояла из карты пространственного распределения с описанием динамики временных изменений и усреднением для соответствующей нейрональной сети. СНК для каждого пациента анализировались визуально и присваивались соответствующим БНССБ на основании пространственного подобия и сходства характеристик СНК. Для проверки корректности присвоения БНССБ для каждой группы пациентов вычислялся групповой компонент (ГК) с использованием t-теста для пространственных СНК в каждой БНССБ. СНК представляла собой трехмерную матрицу t-множества с соответствием координат каждого вокселя в ГК для каждого из пациентов в группе.

Полученные данные были присвоены следующим безусловным нейрональным сетям (БНС): стандартной БНС, контрольной лобно-теменной (FPCN), лобной, связанной с вниманием (FAN), рабочей памяти для левого и правого полушарий (IWMN и rWMN), сомато-моторной (SMN), слуховой зоне коры (ACN), затылочной зрительной (OVN), а также сети зрительного вентрального и дорсального путей (VVN, DVN). У пациентов всех групп наблюдались особенности организации, в сравнении с полученными нами ранее для пациентов контрольной группы, в следующих нейрональных сетях: в лобно-теменных зонах левого и правого полушарий (FPNp), в префронтальной сети (PFNp), в центрально-височной (CTNp), центральной зрительной (CVNp), периферической зрительной (PVNp). Динамика активности сетей меняется в зависимости от степени выраженности когнитивных нарушений. FPNp и CTNp по локализации совпадают с системой зеркальных нейронов. Увеличение объема активации в мозжечке и лобных долях (зонах топографической принадлежности к RSNs), наблюдаемое у пациентов с выраженными когнитивными расстройствами, можно интерпретировать как проявление специфических компенсаторных механизмов ЦНС. У пациентов 3-й группы активация в лобных долях поясной извилины снижена, но при этом отсутствует регулярность изменений для всех пациентов группы, т.е. этот показатель в значительной степени индивидуален. Для пациентов 2-й группы кластеры активации обнаружены в проекции предклинья, в то время как отсутствуют связи между нейронами теменной доли или лобной доли поясной извилины. Увеличение объема активации в мозжечке и лобных долях (зонах топографической принадлежности к безусловным нейрональным сетям), наблюдаемое у пациентов с выраженными когнитивными расстройствами, можно интерпретировать как проявление специфических компенсаторных механизмов центральной нервной системы. Для пациентов 2-й группы установлено существование функциональных связей между нейронами, локализованными в передних и задних долях поясной извилины, а также между нейронами проекции нижней лобной и нижней теменной извилин (билатерально). У пациентов 3-й группы активация в передних долях поясной извилины снижена, но при этом отсутствует регулярность изменений для всех пациентов группы, т.е. этот показатель в значительной степени индивидуален. Для пациентов 2-й группы кластеры активации обнаружены в проекции предклинья, в то время как отсутствуют связи между нейронами теменной и лобной долей. Результаты проведенного анализа представлены на рисунках 1–3 (см. цв. вкладку). Для сравнения, на рис. 4 (см. цв. вкладку) приведены результаты анализа для пожилых пациентов контрольной группы, из которого следует, что распределение вокселей активации подобно наблюдаемому во 2-й группе.

Из анализа спектров обнаружены следующие региональные особенности церебрального метаболизма. Средние значения NAA/Cr в лобных долях поясной извилины для пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп равны (1,68±0,02, 2,04±0,03 и 2,32±0,05, соответственно). Средние значения Cho/Cr в лобных долях поясной извилины равны (0,84±0,02, 0,81±0,05 и 0,53±0,03, соответственно). В затылочных долях поясной извилины средние значения отношений NAA/Cr в 1-й, 2-й и 3-й группах равны (1,14±0,12, 1,81±0,02 и 1,98±0,04, соответственно), а средние значения отношений Cho/Cr равны (0,96±0,02, 0,77±0,03 и 0,68±0,03, соответственно). В затылочных долях поясной извилины обнаружено прогрессивное снижение NAA/Cr и увеличение Cho/Cr для пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп, что коррелирует с тяжестью когнитивных нарушений. Полученные результаты иллюстрируют рисунки 5–7.

Заключение

Обнаружена положительная корреляция между значениями отношений NAA/Cr и значением среднего объема активации (в правом полушарии: $r=0,410$, $p=0,018$, в левом полушарии: $r=0,570$, $p=0,001$). Обнаружена также

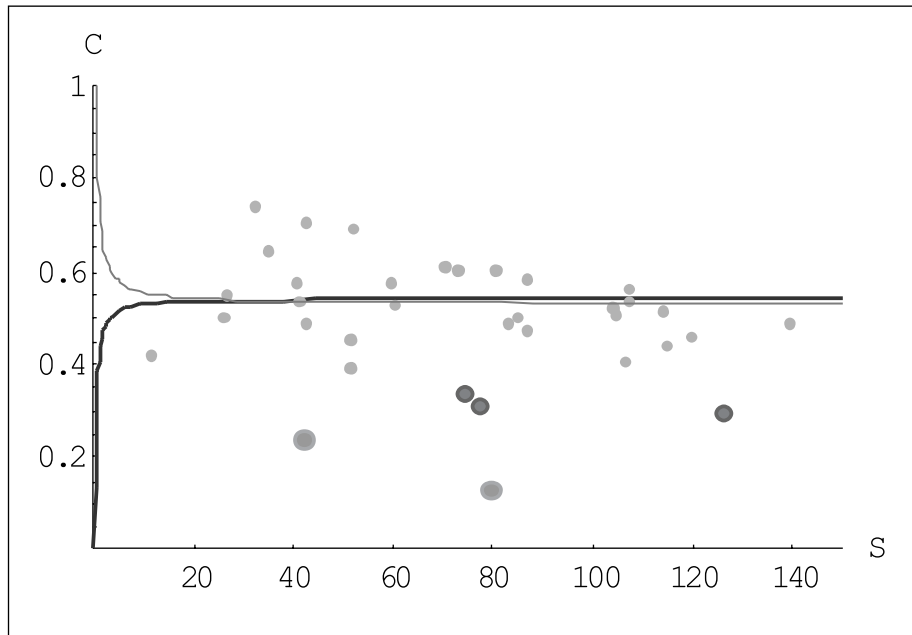


Рисунок 5. Зависимость концентрации NAA (C) от суммарной концентрации (S) для трех основных церебральных метаболитов, полученная из анализа спектров в проекции задней доли поясной извилины для пациентов 1-й группы. Мелкие точки соответствуют значениям концентрации, усредненным по матрице CSI, светлые крупные и темные крупные точки соответствуют значениям концентрации NAA для пациентов 1-й группы, для которых проводилось измерение как методом CSI, так и PRESS (SVS STEAM).

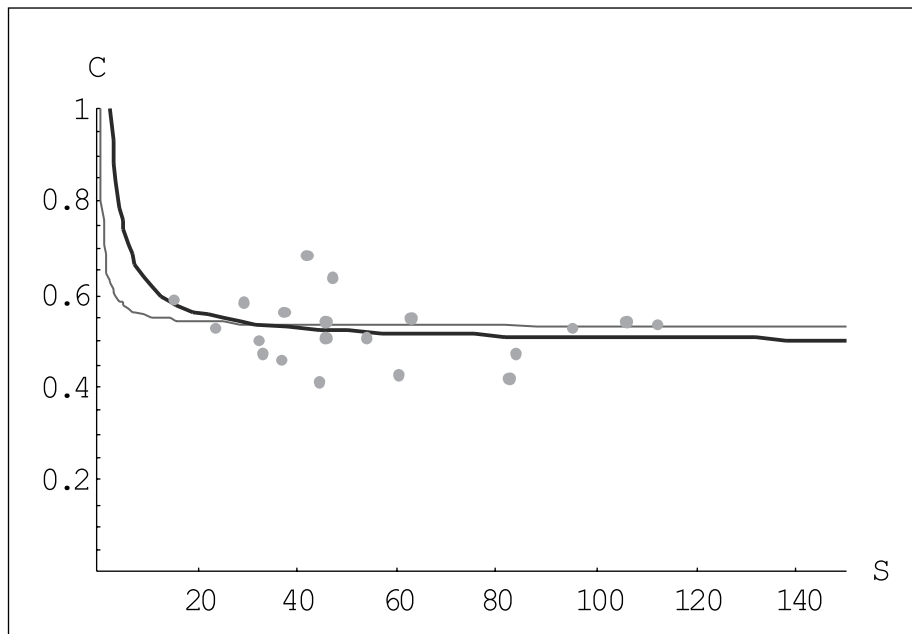


Рисунок 6. Зависимость концентрации NAA (C) от суммарной концентрации (S) для трех основных церебральных метаболитов, полученная из анализа спектров в проекции задней доли поясной извилины для пациентов 2-й группы.

положительная корреляция между значениями отношений NAA/Cr и средними значениями отношений объемов активации для задних долей поясной извилины (в правом полушарии: $r=0,441$, $p=0,008$, в левом полушарии: $r=0,590$, $p=0,001$). Обнаружена отрицательная корреляция между средними значениями объема активации (в правом полушарии: $r = -0,440$, $p=0,008$, в левом полушарии: $r = -0,540$, $p=0,001$) и значениями отношений NAA/Cr. Показано, что для корреляций между средними значениями NAA/Cr и значениями отношений объемов акти-

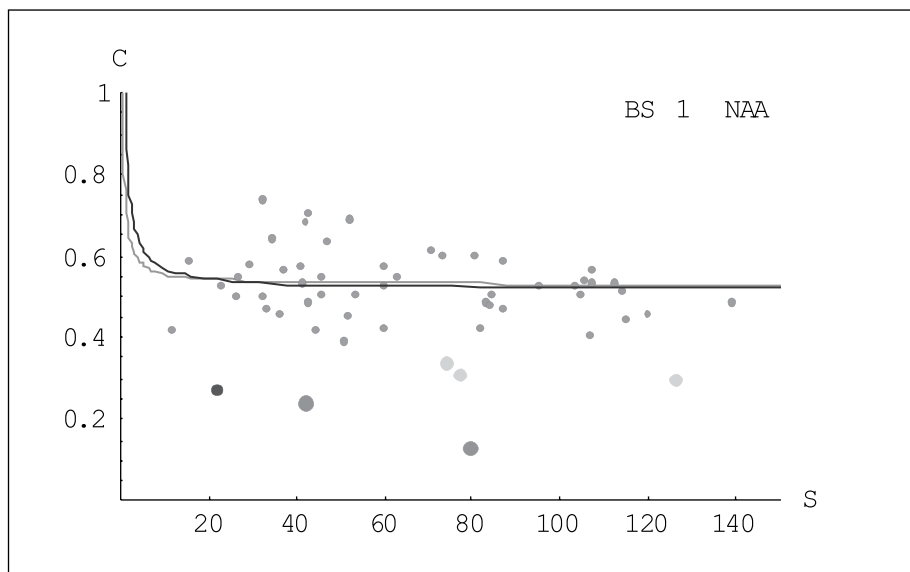


Рисунок 7. Зависимость концентрации NAA (C) от суммарной концентрации (S) для трех основных церебральных метаболитов, полученная из анализа спектров в проекции задней доли поясной извилины для пациентов 3-й группы. Мелкие точки соответствуют значениям концентрации, усредненным по матрице CSI, крупные точки соответствуют значениям концентрации NAA для пациентов 3-й группы, для которых проводилось измерение как методом CSI, так и PRESS (SVS STEAM).

вазии в задних долях поясной извилины наблюдается большая чувствительность и специфичность по сравнению с корреляцией между величинами содержания NAA и значениями отношений объемов активации: в правом полушарии $AUC = 0,910$. Использование для корреляционного анализа только значений NAA, а не отношений NAA/Cr, дает $AUC = 0,770$. Корреляция отношений NAA/Cr с отношением объемов активации соответствует $AUC = 0,850$. Обнаруженное соответствие между особенностью функционирования безусловной нейрональной сети спокойного бодрствования и содержанием основных церебральных метаболитов в задних отделах поясной извилины позволяет рассматривать полученные данные в качестве индикатора нейрональной дисфункции и маркера когнитивного снижения для пациентов с БП.

Литература

1. Boyke J., Driemeyer J., Gaser C., May A. Training induced brain structure changes in the elderly. *J. Neurosci.* 2008; 28: 7031-7035.
2. Lewis C.M., Baldassarre A., Committer G. et al. Learning sculpts the spontaneous activity of the resting human brain. *PNAS* 2009; 106: 17558-17563.
3. Greene S.J., Killiany R.J. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Subregions of the inferior parietal lobule are affected in the progression of Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2010; 31: 1304-1311.
4. van Eimeren T., Monchi O., Ballanger B., Strafella A.P. Dysfunction of the default mode network in Parkinson's disease: A functional magnetic resonance study. *Arch Neurol.* 2009; 66: 877-883.
5. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *PNAS* 2003; 100: 253-258.
6. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z. et al. A default mode of brain function. *PNAS* 2001; 98: 676-682.
7. Ferreira L.K., Busatto G.F. Resting state functional connectivity in normal aging. *Neurosci. Behav. Rev.* 2013; 37: 384-400.
8. Esposito R., Mosca A., Pieramico V. et al. Characterization of resting state activity in MCI individuals. *Peer J.* 2013; DOI 10.7717/1-17.
9. Riekkinen P., Kejonen K., Laakso M.P. et al. Hippocampal atrophy is related to impaired memory, but not frontal functions in non-demented Parkinson's disease patients. *NeuroReport* 1998; 9: 1507-1511.
10. Summerfeld C., Gomez-Anson B., Tolosa E. et al. Dementia in Parkinson's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study. *Arch. Neurol.* 2002; 59: 1415-1420.
11. Kantarchi K., Smith R.J., Ivnik R.J. et al. 1H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J. Int. Neuropsychol. Soc.* 2002; 8: 934-942.
12. Vander-Borghet T., Minoshima S., Giordani B. et al. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity. *J. Nucl. Med.* 1997; 38: 797-802.

МРС черной субстанции у первичных пациентов с болезнью Паркинсона, ранее не получавших леводопатерапию

А.Г. Труфанов, И.В. Литвиненко

Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова (Санкт-Петербург)

Введение

В конце XX века в распоряжении специалистов появился метод, позволяющий прижизненно осуществлять оценку метаболизма в единице объема вещества практически в любой зоне головного мозга [1–3]. Этот метод – протонная магнитно-резонансная спектроскопия, (^1H)-МРС. В основе метода лежит эффект химического сдвига – различие резонансных частот в зависимости от атомарного состава, обусловленное тем, что ядра испытывают магнитное влияние разных химических связей. Так, (^1H)-МРС позволяет проводить анализ спектроскопических сигналов от различных химических соединений, которые содержатся в головном мозге и представляют собой его естественные метаболиты. В результате становится возможной как идентификация, так и определение концентрации естественных метаболитов в виде их пиков в различных структурах головного мозга.

Первые исследования метаболических процессов в головном мозге при помощи (^1H)-МРС у больных паркинсонизмом были выполнены в 1990-е годы. Исследовались метаболиты N-ацетиласпартат (NAA), холин (Cho) и креатин (Cr). Показано, что при мультисистемных дегенерациях (мультисистемная атрофия – МСА и прогрессирующий надъядерный паралич – ПНП) наблюдается достоверное снижение пика NAA и повышение пика Cho в проекции лентикулярных ядер по сравнению с контрольной группой и пациентами с болезнью Паркинсона (БП), что приводит к изменениям соотношений NAA/Cho и/или NAA/Cr [1, 4].

По данным некоторых исследователей, метаболические нарушения при (^1H)-МРС в виде снижения соотношений NAA/Cho и/или NAA/Cr обнаруживались в стриатуме, корковых и субкортикальных отделах теменных долей и в поясной извилине у больных БП без деменции, и в затылочной доле при развитии деменции [6]. В специальных исследованиях установлено, что зрелый мозг, начиная с 16-тилетнего возраста, содержит стабильный уровень N-ацетиласпартата в коре и белом веществе мозга, и любые отклонения его от нормативных показателей указывают на повреждение и/или нейроаксональную дисфункцию [5].

Традиционно NAA рассматривается как индикатор функциональной активности нервной ткани. Он является производным аспарагиновой кислоты. В пределах нервной системы выделяют два пула метаболита: первый, так называемый малый высокоактивный, находится в глиальных клетках, второй большой медленно обменивающийся расположен в нейронах. Синтезируется NAA из аспартата и ацетил Ко-А. Рассматривают несколько возможных функций NAA [5]. Первая предполагает участие ацетильных групп, отщепляемых от NAA в синтезе жирных кислот и стероидов, которые являются элементом структуры миелина. Вторая функция предусматривает участие NAA в регуляции энергетического обеспечения клетки. Это может быть обеспечено косвенной связью обмена NAA и АТФ. Ацетилирование аспартата облегчает его удаление из митохондрий, что, в свою очередь, облегчает превращение глутамата в α -кетоглутарат. Последний является активным участником цикла Кребса, в ходе реализации которого происходит синтез АТФ. Таким образом, NAA способствует увеличению энергетического потенциала митохондрий и может рассматриваться в качестве маркера сохранения функциональной активности нейронов. Кроме того, имеются сведения о возможности участия NAA в нейрональной осморегуляции, поддержании баланса азота, а также формирования аксон-глиальной сигнализации. Наблюдающееся при посттравматических когнитивных нарушениях снижение уровня NAA может указывать на наличие выраженной нейроаксональной дисфункции [7]. Кроме того, снижение уровня NAA указывает на ухудшение энергетического метаболизма нейронов, что согласуется с имеющимися в литературе данными. Так, в частности, было показано, что ухудшение эффективности работы дыхательной цепи митохондрий приводит к снижению уровня NAA [8].

Цель исследования: оценить влияние назначения препаратов леводопы на внутриклеточный метаболизм нейронов черной субстанции ранее нелеченых пациентов с болезнью Паркинсона методом МР-спектроскопии.

Пациенты и методы

Нами был обследован 21 больной с БП, диагностированной согласно критериям Британского банка мозга. В исследование были включены пациенты в стадиях болезни 2,5 и 3 по функциональной шкале Хен–Яра, из них 7 пациентов имели акинетико-ригидную форму заболевания (33,5%), остальные – смешанную форму БП (66,5%). Все обращения пациентов были первичными, то есть ни один из них до этого не получал дофаминергическую терапию. Пациентов с правосторонней латерализацией было 14 человек, с левосторонней – 7. Общая характеристика обследованных пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1. Общая характеристика обследованных больных

Стадия болезни	Число больных	Средний возраст (годы)	Длительность заболевания (годы)
Стадия 2,5	9	62,7±5,4	2,3±1,8
Стадия 3	12	61,1±6,2	2,9±2,0

Протокол обследования состоял из клинической оценки состояния больных с определением стадии болезни, выполнения МРТ-исследования на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с получением стандартных изображений в режимах T1-ВИ, T2-ВИ в коронарной, аксиальной и саггитальной плоскостях. По полученным нативным МР-изображениям выставлялась многовоксельная спектроскопическая сетка на область базальных ганглиев (рис. 1 см. цв. вкладку).

Затем в обеих черных субстанциях среднего мозга проводилась одновоксельная спектроскопия (рис. 2, 3 см. цв. вкладку). С помощью встроенного постпроцессингового обеспечения строились метаболические карты и анализировались уровни основных метаболитов: NAA, Cho, Cr, креатинфосфата, инозитола, глутамата, лактата и цитрата. Всего проводилось два исследования. Первое – непосредственно перед началом терапии леводопой и второе – через 3 месяца постоянного приема. Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 8.0 компании StatSoft с использованием рангового теста Вилкоксона.

Результаты

Нами были получены достоверные различия в содержании NAA между различными группами пациентов с БП в зависимости от лечения леводопой ($p < 0,05$). Для всех остальных метаболитов достоверных различий выявлено не было ($p > 0,05$). Полученные результаты представлены в таблице 2 и 3, рисунках 4 и 5. Графические спектры представлены на рисунке 6 (см. цв. вкладку).

Таблица 2. Различия в уровне содержания NAA на фоне терапии леводопой у больных с правосторонней латерализацией.

Локализация вокселя	До лечения M [LQ; UQ]	На фоне леводопотерапии M [LQ; UQ]	p
Правая черная субстанция	2,415 [2,310; 2,820]	2,274 [1,930; 2,540]	0,207
Левая черная субстанция	1,505 [1,225; 2,340]	2,565 [2,030; 3,105]	0,025

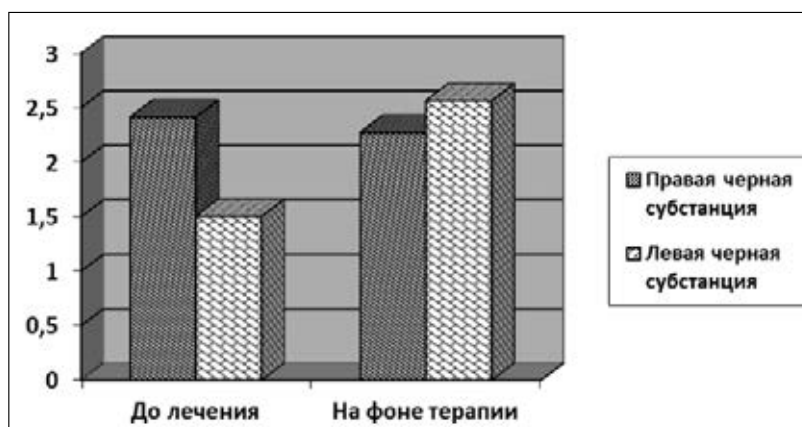


Рисунок 4. Содержание NAA в мозге у пациентов с БП с правосторонней латерализацией.

Таблица 3. Различия в уровне содержания NAA на фоне терапии леводопой у больных с левосторонней латерализацией.

Локализация вокселя	До лечения М [LQ; UQ]	На фоне леводопотерапии М [LQ; UQ]	р
Правая черная субстанция	1,40 [1,37; 1,85]	2,89 [2,54; 3,46]	0,012
Левая черная субстанция	2,74 [2,33; 2,98]	2,96 [2,55; 3,01]	0,310

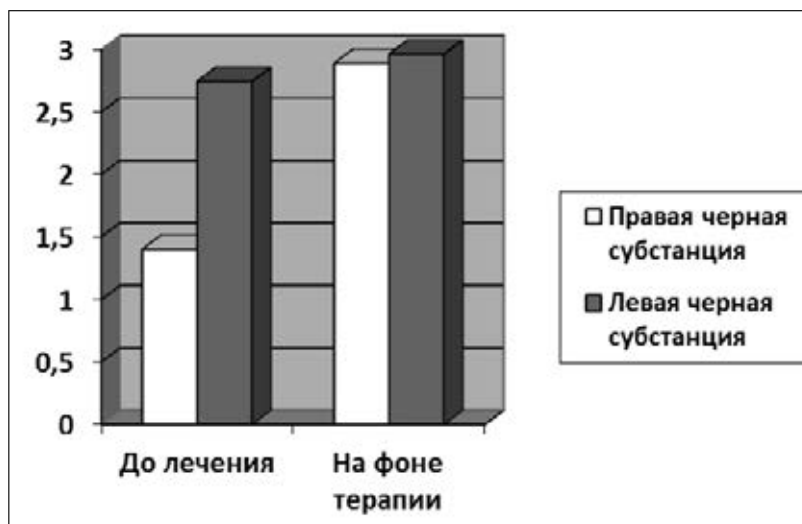


Рисунок 5. Содержание NAA в мозге у пациентов с БП с левосторонней латерализацией.

Заключение

Полученные нами данные свидетельствуют о положительном влиянии препаратов леводопы на клеточный метаболизм нигральных нейронов. Основным изменением является выраженное увеличение концентрации NAA в проекции черной субстанции, что приводит к повышению функциональной активности нейронов. На фоне лечения отмечено улучшение аксональной передачи путем накопления NAA в пресинаптических пулах, а также его распределения по ходу проводящих путей белого вещества. Кроме этого улучшается митохондриальная функция нигральных нейронов, ответственная за производство NAA. Как следствие, улучшаются процессы аэробного дыхания и повышается жизнеспособность нейронов. Возможно, это один из факторов, обуславливающих замедление гибели клеток черной субстанции при назначении препаратов леводопы и обеспечивающих увеличение выживаемости пациентов.

Выполненное нами исследование в очередной раз подтверждает необходимость своевременного назначения препаратов леводопы и раскрывает метаболические эффекты действия препаратов непосредственно на клетки черной субстанции при БП.

Литература

1. Литвиненко И.В. Дифференциальная диагностика болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма. Вестник Росс. Военно-мед. акад. 2003; 1: 140-144.
2. Одинак М.М., Вознюк И.А., Фокин В.А. и др. Магнитно-резонансная спектроскопия по водороду в диагностике и мониторинге острых нарушений мозгового кровообращения по ишемическому типу. Вестник Росс. Военно-мед. акад. 2009; 2: 39-43.
3. Поздняков А.В. Роль протонной магнитно-резонансной спектроскопии в диагностике заболеваний головного мозга: дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2001.
4. Тютин Л.А., Поздняков А.В., Стуков Л.А. Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике заболеваний головного мозга. Вестн. рентгенол. радиол. 1999; 5: 4-6.
5. Ellis C.M., Lemmens G., Williams S.C. et al. Changes in putamen N-acetylaspartate and choline ratios in untreated and levodopa-treated Parkinson's disease: A proton magnetic resonance spectroscopy study. Neurology 1997; 49: 438-444.
6. John R., Moffett M. et al. N-Acetylaspartate in the CNS: from neurodiagnostics to neurobiology. Progr. Neurobiol. 2007; 81: 89-131.
7. Hu M.T.M., Taylor-Robinson S.D., Chaudhuri K.R. et al. Evidence for cortical dysfunction in clinically non-demented patients with Parkinson's disease: A proton MR spectroscopy study. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1999; 67: 20-26.
8. Kato T., Nishina M., Matsushita K. et al. Neuronal maturation and N-acetyl-L-aspartic acid development in human fetal and child brains. Brain Dev. 1997; 19: 131-133.
9. Maton B.M., Kuzniecky R.I. Proton MRS: N-acetyl aspartate, creatine, choline. Adv. Neurol. 2000; 83: 253-259.
10. Ross B., Colletti P., Lin A. MR spectroscopy of the brain: Neurospectroscopy. In: Clinical Magnetic Resonance Imaging, 3rd ed. Philadelphia: Saunders-Elsevier, 2006: 1840-1910.

Электрофизиологические особенности треморной активности мышц при эссенциальном треморе и болезни Паркинсона

*Е.О. Иванова, А.П. Федин, И.А. Иванова-Смоленская, С.Н. Иллариошкин
Научный центр неврологии РАМН (Москва)*

Эссенциальный тремор (ЭТ) и болезнь Паркинсона (БП) являются наиболее часто встречающимися заболеваниями, проявляющимися патологическим тремором. Дифференциальная диагностика между ними в некоторых случаях может быть непростой, особенно если БП дебютирует с изолированного постурального тремора рук или развивается на фоне уже существующего ЭТ. Учитывая дороговизну и недостаточную доступность радиоизотопных нейровизуализационных методов диагностики дофаминергического дефицита, большое значение отводится электрофизиологическим методам регистрации и анализа тремора, способствующим выявлению характерных особенностей дрожательного гиперкинеза при ЭТ и БП. Наибольшую информацию об особенностях треморной активности мышц и свойствах центрального осциллятора при эссенциальном и паркинсоническом треморе дает электромиография (ЭМГ) с последующей математической обработкой сигнала, применяемая для изучения тремора с 1980-х годов как в России, так и за рубежом.

Целью настоящего исследования явился нейрофизиологический анализ феноменологии и механизмов генерации дрожательного гиперкинеза при ЭТ и БП с применением поверхностной ЭМГ для регистрации тремора. Было обследовано 46 пациентов с дрожательной и дрожательно-ригидной формами БП и 38 пациентов с ЭТ. Дополнительно в исследование была включена группа со «смешанным» фенотипом БП и ЭТ (группа ЭТ–БП, 23 пациента). Исследовалась рука с наибольшей амплитудой тремора. Запись ЭМГ-активности с мышц-антагонистов (локтевого сгибателя и разгибателя кисти) проводилась в течение 30 с – сначала в положении покоя, затем в положении вытянутых вперед рук (оценка постурального тремора). Анализировались следующие параметры треморограммы: спектральная мощность ЭМГ-сигнала в диапазоне 1–30 Гц, когерентность на частоте тремора и удвоенной частоте тремора, фазовый сдвиг. В постуральной пробе проводилась также когнитивная нагрузка (серийное вычитание), при которой оценивалось изменение спектральной мощности ЭМГ в диапазоне 1–30 Гц.

Амплитудные показатели треморной активности мышц

Оценка амплитудных показателей треморной активности мышц нередко производится путем вычисления соотношения спектральной мощности ЭМГ-сигнала частотного пика тремора к общей спектральной мощности. Может также применяться оценка спектральной мощности в более широком диапазоне, захватывающем также и гармонические частотные пики. Последний подход представляется более оправданным, учитывая тот факт, что эссенциальный и паркинсонический тремор в наибольшей мере различаются именно по показателям спектральной мощности гармонических частотных пиков [1]. Нами получены значимые различия по спектральной мощности ЭМГ-сигнала локтевого сгибателя кисти в диапазоне 1–30 Гц между группами БП и ЭТ (мощность была больше в группе БП, $p=0,017$), а также по количеству гармонических частотных пиков в спектре мощности ЭМГ в той же мышечной группе (меньше в группе ЭТ по сравнению с группами БП и ЭТ–БП, $p=0,000$ и $p=0,006$ соответственно). При спектральном анализе электромиограмм, полученных с локтевого разгибателя кисти, различий по спектральной мощности ЭМГ-сигнала в группах выявлено не было, а различия по количеству гармонических частотных пиков были менее выражены. В пробе с когнитивной нагрузкой было выявлено значимое нарастание спектральной мощности ЭМГ-сигнала в диапазоне 1–30 Гц в группах БП и ЭТ–БП при отсутствии изменений в группе ЭТ.

Проба с когнитивной нагрузкой является хорошо известной сенситизирующей пробой для двигательных нарушений при синдроме паркинсонизма, что и объясняет нарастание показателя спектральной мощности в группах БП и ЭТ–БП. Интересно, что в группе ЭТ нам удалось выделить подгруппу пациентов, характеризующуюся наличием когнитивного дефицита и более выраженного (до 3–5 раз и более) нарастания спектральной мощности ЭМГ-сигнала при когнитивной нагрузке (рис. 1). В данной подгруппе значительно чаще, чем у остальных пациентов группы ЭТ отмечалось наличие тремора покоя (62% vs 9%). Учитывая повышенный риск развития БП у пациентов с ЭТ, пациенты с наличием тремора покоя и выраженным нарастанием спектральной мощности ЭМГ-сигнала при когнитивной нагрузке требуют, по всей видимости, более пристального последующего наблюдения

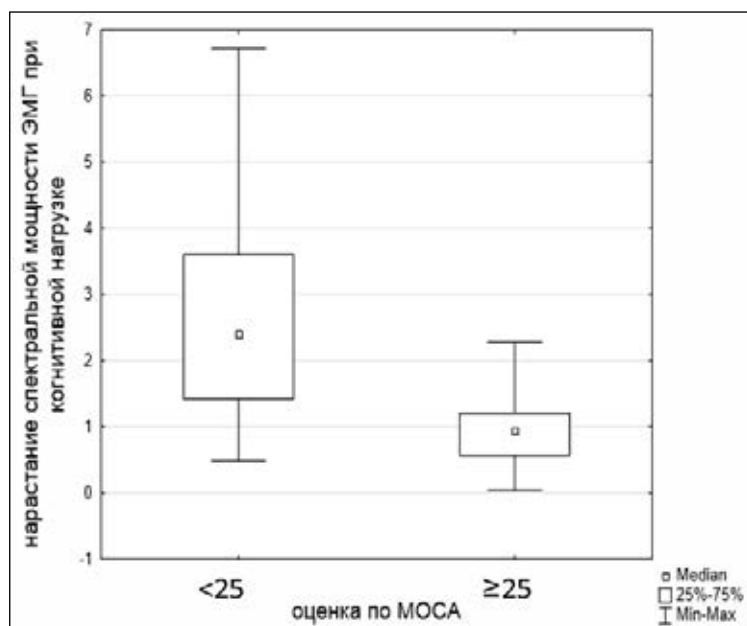


Рисунок 1. Спектральная мощность ЭМГ сгибателей в диапазоне 1– 30 Гц в пробе со счетом в зависимости от балла по шкале МОСА (группа ЭТ). Представлены медианы, интерквартильный размах, максимальное и минимальное значения.

(т.е. нарастание спектральной мощности ЭМГ при когнитивной нагрузке может рассматриваться как потенциальный биомаркер риска трансформации ЭТ в БП).

Анализ межмышечной и кортико-мышечной когерентности при ЭТ и БП

При одновременной регистрации нескольких сигналов, например ЭМГ с двух мышечных групп, ЭМГ и ЭЭГ, ЭМГ и МЭГ (магнитоэнцефалография), возможно проведение кросс-спектрального анализа с вычислением кортико-мышечной когерентности и фазового сдвига сигналов на интересующих частотах. Данный анализ позволяет получить дополнительную информацию о свойствах центрального осциллятора, а также о паттерне сокращений мышц-антагонистов. Когерентность с математической точки зрения представляет собой скоррелированность, или взаимосвязанность, двух волновых процессов во времени. Два колебания когерентны, если они имеют общий источник и разность их фаз постоянна во времени. Когерентный анализ имеет существенное значение в изучении патофизиологии тремора, поскольку позволяет выносить суждение о взаимной согласованности двух одновременно зафиксированных осцилляторных процессов. Так, если при одновременной записи ЭМГ с двух мышечных групп имеется высокий пик когерентности на некоторой частоте, это означает, что на данной частоте мышечные осцилляции взаимосвязаны и имеют общий источник, их порождающий (при центральных видах тремора – центральный осциллятор). При наличии единственного центрального осциллятора все вовлеченные в тремор мышцы должны демонстрировать активность с высокой когерентностью на определенной частоте. Из всех видов тремора таковая была продемонстрирована лишь для первичного ортостатического тремора. При этом типе тремора патогномично наличие высокой межмышечной когерентности на частоте 13–18 Гц практически между любыми мышцами конечностей и туловища, что является проявлением наличия единственного, но очень мощного центрального осциллятора. Для других видов тремора, в том числе эссенциального и паркинсонического, высокая ЭМГ–ЭМГ когерентность на частоте тремора обычно обнаруживается в мышцах одной и той же конечности, в то время как в разных конечностях в большинстве случаев межмышечная когерентность низкая. Это означает, скорее всего, что при ЭТ и БП тремор в разных конечностях генерируется различными центральными осцилляторами, даже если частота тремора одинакова.

Работы последних лет, анализирующие кортико-мышечную когерентность, свидетельствуют о существовании центральных осцилляторов, функционирующих на частоте, вдвое превышающей основную частоту дрожания. Уже в начале 2000-х гг. при оценке ЭМГ–ЭЭГ когерентности удалось установить, какие участки коры вовлечены в треморогенез при БП. Была выявлена высокая кортико-мышечная когерентность на частоте тремора и удвоенной частоте тремора при одновременной обработке ЭМГ-сигнала с мышц предплечья и ЭЭГ-сигнала с электродов, располагавшихся над моторными областями контралатеральной коры [2]. Годом позже та же группа исследова-

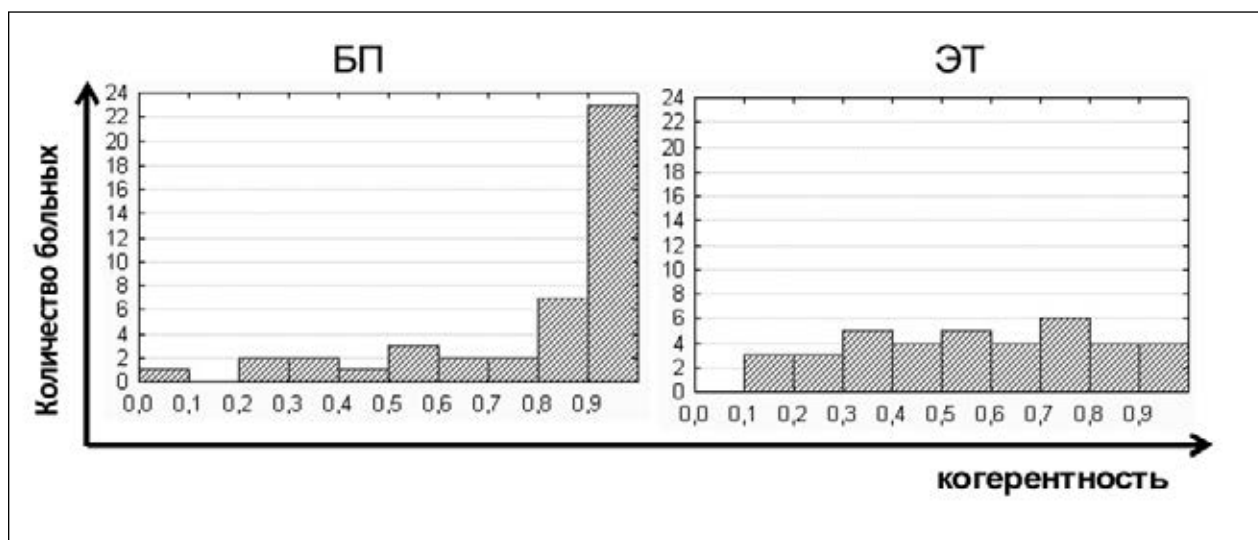


Рисунок 2. Распределение величин когерентности на удвоенной частоте тремора в группах ЭТ и БП.

телей опубликовала результаты аналогичной работы по ЭТ. На этот раз высокая когерентность была определена только на частоте тремора (но не на удвоенной частоте), причем максимальный уровень когерентности приходился на область контралатеральной сенсомоторной коры [3]. Позднее было показано, что при БП корковая топография центральных осцилляций на частоте тремора и удвоенной частоте тремора различна: основным источником осцилляций в диапазоне 4–6 Гц является медиальная премоторная область, а в диапазоне 8–12 Гц – первичная сенсомоторная кора [4]. Похожие результаты были получены при изучении ЭМГ–МЭГ когерентности при паркинсоническом треморе [5, 6], причем было показано снижение ЭМГ–МЭГ когерентности на удвоенной частоте тремора после приема препарата леводопы [7]. Результаты вышеприведенных работ свидетельствуют о наличии при БП центрального осциллятора, функционирующего на «удвоенной» (т.е. 8–12 Гц) частоте по отношению к частоте тремора. В аналогичных исследованиях по ЭТ не было получено убедительных данных о наличии центрального осциллятора удвоенной частоты [8, 9].

В противовес работам по изучению кортико-мышечной когерентности, в мировой литературе отсутствуют данные о различиях по уровню межмышечной (ЭМГ–ЭМГ) когерентности на удвоенной частоте тремора при ЭТ и БП. Мы проанализировали ЭМГ–ЭМГ когерентность на частоте тремора и удвоенной частоте тремора у пациентов в группах БП, ЭТ и ЭТ–БП и выявили, что когерентность на удвоенной частоте значимо выше в группе БП, чем в группе ЭТ ($p=0,000$, рис. 2). У некоторых пациентов группы БП и ЭТ–БП когерентность на удвоенной

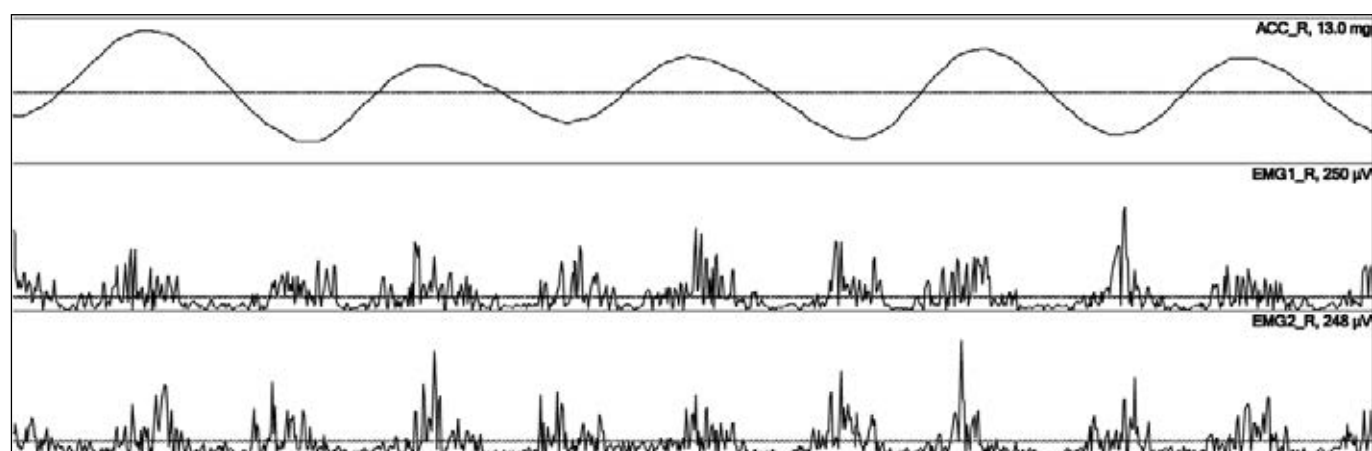


Рисунок 3. Акселерометрическая кривая тремора покоя и треморная активность мышц у пациента с БП (сверху вниз: акселерометрия, ЭМГ с локтевого сгибателя кисти, ЭМГ с локтевого разгибателя кисти). Представлен интервал 1 с.

частоте даже превышала таковую на частоте тремора. Было получено, что отношение величины ЭМГ–ЭМГ когерентности на удвоенной частоте к этой же величине на основной частоте тремора значительно меньше в группе ЭТ по сравнению с группами БП ($p=0,000$) и ЭТ–БП ($p=0,008$). Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о наличии при БП центрального осциллятора удвоенной частоты тремора и подтверждают вышеприведенные результаты исследований кортико-мышечной когерентности. Интересно, что и при визуальном анализе ЭМГ у ряда пациентов с БП обнаруживалась треморная активность мышц удвоенной частоты (рис. 3).

Паттерн сокращений мышц-антагонистов

При наличии высокой когерентности на частоте тремора в мышцах-антагонистах становится возможным определение разности фаз и фазового сдвига (т.е. разности фаз по модулю). По значению фазового сдвига, измеряемого в радианах, можно судить о паттерне треморной активности мышц-антагонистов. В том случае, когда антагонисты сокращаются синхронно, паттерн считается синхронным, а фазовый сдвиг по своему значению приближается к нулю радиан. Если мышцы-антагонисты сокращаются в противофазе, паттерн считается альтернирующим, а фазовый сдвиг близок к трем радианам. При промежуточных значениях фазового сдвига паттерн сокращений антагонистов также является промежуточным между синхронным и альтернирующим. Целый ряд работ был посвящен изучению паттерна сокращений мышц-антагонистов при ЭТ и БП. Первоначально утверждалось, что синхронный паттерн присущ ЭТ, а альтернирующий – БП [10, 11, 12]. Другие авторы сообщали о различных вариантах паттерна треморной активности антагонистов при ЭТ в противовес БП с характерным для нее альтернирующим паттерном [13]. Более того, неоднократно предпринимались попытки классификации ЭТ по паттерну активности мышц-антагонистов, причем утверждалось, что пациенты с альтернирующим тремором хуже поддаются лечению бета-блокаторами, чем с синхронным тремором [14, 15]. Эти данные, впрочем, не были подтверждены другими исследователями [16, 17]. Ряд исследователей обнаруживали оба паттерна постурального тремора при каждой из вышеуказанных патологий [18, 19]. В литературе последних лет появились данные о том, что по паттерну активности мышц-антагонистов при треморе покоя можно с высокой чувствительностью и специфичностью дифференцировать ЭТ с тремором покоя и БП [20]. Мы решили проверить последнее утверждение и исследовали паттерн треморной активности антагонистов при треморе покоя, а также при постуральном треморе в группах БП, ЭТ и ЭТ–БП. Тремор покоя был зафиксирован у 44 пациентов группы БП, 20 пациентов группы ЭТ–БП, 7 пациентов группы ЭТ. Фазовый сдвиг в группе БП оказался значительно выше, чем в двух других группах (рис.4). В группе ЭТ у всех семи пациентов фазовый сдвиг оказался равным 0 радиан, что свидетельствует о синхронной треморной активности мышц. В группе ЭТ–БП фазовый сдвиг в целом также тяготел к нулю радиан, т.е.

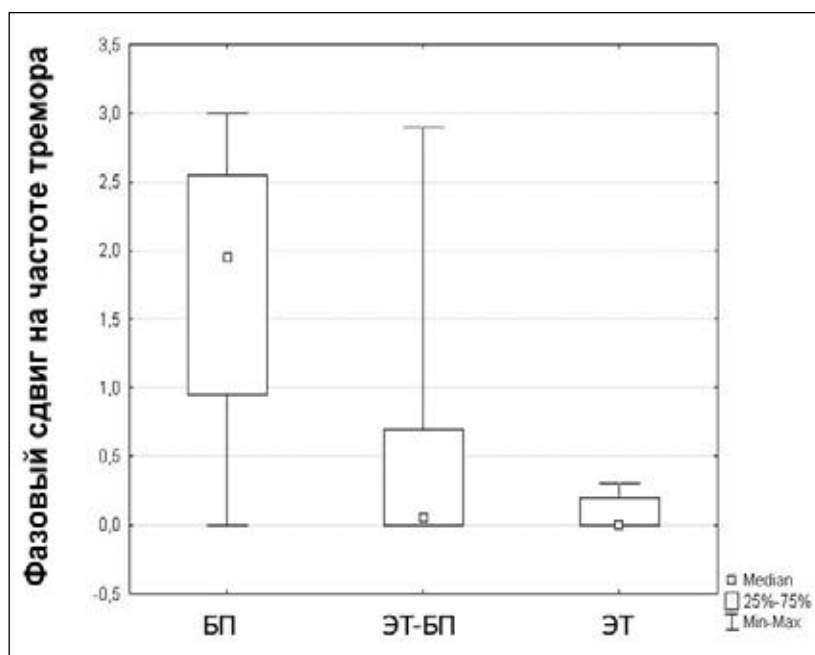


Рисунок 4. Фазовый сдвиг треморной ЭМГ-активности мышц-антагонистов при треморе покоя. Представлены медианы, интерквартильный размах, максимальное и минимальное значения.

у большей части больных отмечался синхронный и близкий к нему паттерн. В группе БП наблюдался весь спектр значений фазового сдвига от 0 до 3 радиан, причем более чем у половины пациентов он превышал 2 радиана. Эти результаты означают, что альтернирующий паттерн мышечной активности, по всей видимости, специфичен для БП, в то время как синхронные сокращения антагонистов при треморе покоя могут обнаруживаться как при ЭТ, так и при БП. Нами была выявлена положительная корреляция фазового сдвига со степенью выраженности ригидности в исследуемой руке ($R=0,475$, $p=0,000$). Обнаружение данной взаимосвязи во многом объясняет различия между группами, поскольку в группе ЭТ ригидность отсутствовала, в группе ЭТ–БП у подавляющего числа пациентов отсутствовала или была легко выражена, а в группе БП широко варьировала от очень легкой до выраженной. При оценке постурального тремора различия между группами уже не были столь отчетливыми, что, по всей видимости, отражает присоединившееся влияние произвольного мышечного напряжения на параметр фазового сдвига.

Резюмируя вышесказанное, нам удалось установить различия при БП и ЭТ по таким параметрам треморной активности мышц, как спектральная мощность ЭМГ-сигнала в диапазоне 1–30 Гц, степень ее нарастания в пробе с когнитивной нагрузкой, когерентность на удвоенной частоте тремора, паттерн активности мышц-антагонистов. Мы выявили, что фактором, значительно влияющим на паттерн сокращений антагонистов при треморе покоя, является выраженность ригидности, в то время как при постуральном треморе формирование паттерна носит более сложный характер и зависит от большего числа факторов. Полученные нами результаты при анализе межмышечной когерентности, а также при визуальном анализе ЭМГ подтверждают уже звучащую по данным исследований кортико-мышечной когерентности гипотезу о том, что в треморогенезе при БП важную роль играют центральные осцилляции удвоенной частоты тремора, т.е. частотного диапазона 8–12 Гц. Нами были впервые изучены электрофизиологические характеристики тремора рук в группе смешанного фенотипа и установлены различия с группой ЭТ по параметру отношения ЭМГ–ЭМГ когерентности на удвоенной частоте тремора к когерентности на основной частоте тремора. Полученные результаты могут быть применены для дифференциальной диагностики тремора при БП и ЭТ в совокупности с другими треморографическими и клиническими параметрами. Кроме того, учитывая полученные различия по межмышечной когерентности в группах ЭТ и ЭТ–БП, большой интерес представляет изучение кортико-мышечной когерентности на основной и удвоенной частотах тремора в группе «смешанного» фенотипа с тем, чтобы установить наличие и топографию центрального осциллятора удвоенной частоты в данной подгруппе больных.

Литература

1. Muthuraman M., Hossen A., Heute U. et al. A new diagnostic test to distinguish tremulous Parkinson's disease from advanced essential tremor. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1548-1552.
2. Hellwig B., H ussler S., Lauk M. et al. Tremor-correlated cortical activity detected by electroencephalography. *Clin. Neurophysiol.* 2000; 111: 806-809.
3. Hellwig B., H ussler S., Schelter B. et al. Tremor-correlated cortical activity in essential tremor. *Lancet* 2001; 357: 519-523.
4. Raethjen J., Govindan R.B., Muthuraman M. et al. Cortical correlates of the basic and 1st harmonic frequency of Parkinsonian tremor. *Clin. Neurophysiol.* 2009; 120: 1866-1872.
5. Timmermann L., Gross J., Dirks M. et al. The cerebral oscillatory network of parkinsonian resting tremor. *Brain* 2003; 126: 199-212.
6. Pollok B., Gross J., Dirks M., Timmermann L., Schnitzler A. The cerebral oscillatory network of voluntary tremor. *J. Physiol.* 2004; 554: 871-878.
7. Pollok B., Makhlofi H., Butz M. et al. Levodopa affects functional brain networks in Parkinsonian resting tremor. *Mov. Disord.* 2009; 24: 91-98.
8. Muthuraman M., Heute U., Deuschl G., Raethjen J. The central oscillatory network of essential tremor. *Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.* 2010; 154-157.
9. Raethjen J., Govindan R.B., Kopper F. et al. Cortical involvement in the generation of essential tremor. *J. Neurophysiol.* 2007; 97: 3219-3228.
10. Shahani B.T., Young R.R. Physiological and pharmacological aids in the differential diagnosis of tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1976; 39: 772-783.
11. Findley L.J., Gresty M.A. Tremor. *Br. J. Hosp. Med.* 1981; 26: 16-32.
12. Young R.R. Tremors are additive. *Ann. Neurol.* 1993; 33: 439-440.
13. Milanov I. Electromyographic differentiation of tremors. *Clin. Neurophysiol.* 2001; 112: 1626-1632.
14. Deuschl G., L ecking C.H., Schenck E. Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1987; 50: 1435-1441.
15. Sabra H.F., Hallett M. Action tremor with alternating activity in antagonist muscles. *Neurology* 1984; 34: 151-156.
16. Hsu Y.D., Chang M.K., Sung S.C. et al. Essential tremor: clinical, electromyographical and pharmacological studies in 146 Chinese patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1990; 45: 93-99.
17. Koller W.C., Busenbark K., Gray C. et al. Classification of essential tremor. *Clin. Neuropharmacol.* 1992; 15: 81-87.
18. Bain P.A. A combined clinical and neurophysiological approach to the study of patients with tremor. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 69: 839-844.
19. Deuschl G., L ucking C.H., Schenck E. Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1987; 50: 1435-1441.
20. Nistico R., Pirritano D., Salsone M. et al. Synchronous pattern distinguishes resting tremor associated with Essential Tremor from rest tremor of Parkinson's disease. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 2011; 17: 30-33.

Изменения источников когнитивных вызванных потенциалов Р300 у больных болезнью Паркинсона

С.А. Крижановский, А.А. Чернинский, О.В. Иваненко, И.Г. Зима, И.Н. Карабань

*Институт геронтологии им. Д.Ф.Чеботарева» НАМН Украины (Киев);
Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко (Киев)*

Среди немоторных симптомов болезни Паркинсона (БП) значительное место занимают нарушения высших мозговых функций, вплоть до развития деменции. Риск развития когнитивных нарушений у больных с БП в 6 раз выше, чем у людей того же возраста без заболеваний экстрапирамидной системы [6]. В связи с этим большое значение имеет исследование механизмов нарушения мнестической деятельности при БП. Одним из наиболее распространённых и информативных подходов к оценке состояния высших исполнительных функций мозга является методика выделения когнитивных вызванных потенциалов Р300 в комбинации с трехмерной томографией их мозговых источников. Использование современных алгоритмов решения обратной задачи ЭЭГ (таких, как LORETA) позволяет существенно увеличить пространственное разрешение стандартной методики анализа вызванных потенциалов [2]. Подобные исследования выполняются и для ряда других заболеваний, в значительной степени связанных с когнитивными нарушениями. Так, показана связь увеличения риска развития шизофрении и обсессивно-компульсивных расстройств с повышением активности генераторов Р300 [1, 5].

Цель исследования: проанализировать изменения процессов генерации когнитивных вызванных потенциалов Р300 на фоне развития БП и их специфичность относительно когнитивной дисфункции, возникающей вследствие заболевания.

Методы

Обследовано 78 лиц с идиопатической БП в возрасте 45–74 года со стадией заболевания 2,0–3,0 по шкале Hoehn-Yahr, без деменции (26–30 баллов по шкале MMSE). Длительность болезни у разных пациентов составляла от 0,5 до 12 лет, длительность лечения от 0,5 до 11 лет. Возраст начала заболевания – 33–72 года. Усреднённые характеристики обследованной выборки представлены в таблице.

Контрольную группу составили 26 клинически здоровых добровольцев соответствующего возраста.

Во время обследования пациент находился в расслабленном, спокойном состоянии, в положении сидя, с закрытыми глазами. Запись и первичный анализ ЭЭГ осуществляли с помощью электроэнцефалографического комплекса «Нейроком» (ХАИ-Медика, Харьков). ЭЭГ регистрировали монополярно из 21 отведения (Fp1, Fp2, Fpz, F3, F4, Fz, C3, C4, Cz, P3, P4, Pz, T3, T4, F7, F8, T5, T6, O1, O2, Oz). В качестве референтного использовался объединённый ушной электрод. Межэлектродное сопротивление составляло менее 5 кОм, частота дискретизации сигнала равнялась 500 Гц, фильтры высоких и низких частот – 0,3 Гц и 35 Гц соответственно. Удаление глазодвигательных артефактов проводили при помощи алгоритма Independent Component Analysis (ICA). Для накопления вызванных потенциалов использовали безартефактные фрагменты ЭЭГ.

Регистрацию потенциалов Р300 проводили по принципу случайно возникающего события («oddball paradigm») для звуковых раздражителей. Целевые стимулы, которые испытуемый должен был подсчитать, были представлены тоном 2000 Гц (вероятность появления 30%), стандартные – тоном 1000 Гц (вероятность 70%). Длительность каждого раздражителя составляла 50 мс, межстимульный интервал 1,5 с, всего предъявлялось 100 стимулов. Для когерентного накопления вызванных потенциалов использовали временной интервал от 50 мс до момента подачи раздражителя до 750 мс после него.

Трехмерную локализацию источников вызванной активности и статистический анализ их отличий в исследуемых группах осуществляли при помощи программного комплекса sLORETA (Standardized low resolution electromagnetic tomography) [4]. Источники определялись для постстимульного интервала 250–400 мс, который соответствовал времени существования волны Р3. Проанализированы изменения активности и топографии источников когнитивных вызванных потенциалов в зависимости от клинических особенностей течения заболевания (возраста пациентов, продолжительности и стадии болезни, наличия когнитивных нарушений, видом фармакологической терапии, дозой леводопы).

Таблица. Клиническая и демографическая характеристика обследованных пациентов с болезнью Паркинсона (n=78)

Показатель	Значение (среднее \pm стандартная ошибка среднего)	
	45–59 лет	60–74 года
Возраст, лет	55,5 \pm 0,63	70,95 \pm 0,87
Пол, мужчины/женщины, чел.	30/24	10/14
Возраст начала заболевания, лет	50,48 \pm 0,82	66,04 \pm 1,09
Длительность болезни, лет	5,12 \pm 0,43	4,92 \pm 0,52
Длительность лечения, лет	3,1 \pm 0,63	3,92 \pm 0,35
Стадийность по шкале Hoehn–Yahr, число больных		
стадия 2,0	14	6
стадия 2,5	14	2
стадия 3,0	25	16
Среднее значение	2,61 \pm 0,06	2,71 \pm 0,09
Вид лечения, количество больных:		
до леводопы	23	6
этап леводопы	31	18
Доза леводопы, мг/сут	362,93 \pm 20,63	420,31 \pm 33,95
Суммарный балл шкалы UPDRS	46,48 \pm 2,46	50,71 \pm 3,12
Суммарный балл шкалы MMSE	28,39 \pm 0,22	28,33 \pm 0,3

Результаты

Наиболее общей особенностью изменений генераторов Р300 у больных БП оказалось повышение электрической активности в области средней и нижней лобной извилин правого полушария (рис., А). Латерализация моторных нарушений мало влияла на эти изменения: фокус активности был локализован в правом полушарии в группах как с лево-, так и с правосторонним гемисиндромом. В то же время следует отметить, что у лиц с правосторонним преобладанием моторных нарушений наблюдалось также значимое отличие активности в симметричных зонах контралатерального полушария.

Повышение активации в правой префронтальной области, по-видимому, развивается у больных БП постепенно. Так, у пациентов, болеющих менее 3 лет, отличия выражены слабо и носят диффузный характер, тогда как после 4 лет болезни формируется хорошо выраженная область повышенной активности источников Р300 в правой лобной доле. Наиболее четко данные отличия проявляются в группе пациентов со стажем заболевания более 7 лет (рис., Б).

Описанное повышение активности источников зависит также от степени выраженности у испытуемых немоторных проявлений БП. В частности, значимые отличия активности во фронтальной области регистрировались только у пациентов с суммой баллов 2–4 (UPDRS-1) и отсутствовали у тех, кто набирал 0–1 балл. Данный раздел шкалы отражает нарушения когнитивных способностей, потерю инициативы, наличие депрессии. Показана корреляционная связь между результатами анализа данной шкалы и шкалы MMSE, характеризующей состояние когнитивных функций [7]. Это указывает на общность механизмов ухудшения когнитивных способностей и повышения активности фронтальных генераторов потенциала Р300.

В то же время на более поздних стадиях болезни (3,0 по Hoehn–Yahr) отличия активности источников вызванной активности регистрировались преимущественно в теменно-затылочных областях коры и в задней части поясной извилины обоих полушарий (рис., В). Подобные изменения наблюдаются также у пациентов, принимающих препараты леводопы в дозе более 400 мг/сутки: значимые изменения у них регистрируются только в теменно-височных областях правого полушария (рис., Г). Таким образом, можно предположить, что с прогрессированием когнитивных нарушений происходит формирование специфического фокуса повышенной активности генераторов Р300 в области правой префронтальной коры, тогда как развитие моторных нарушений сопровождается гиперактивацией более обширных областей мозга за счет париетальных и окципитальных отделов коры.

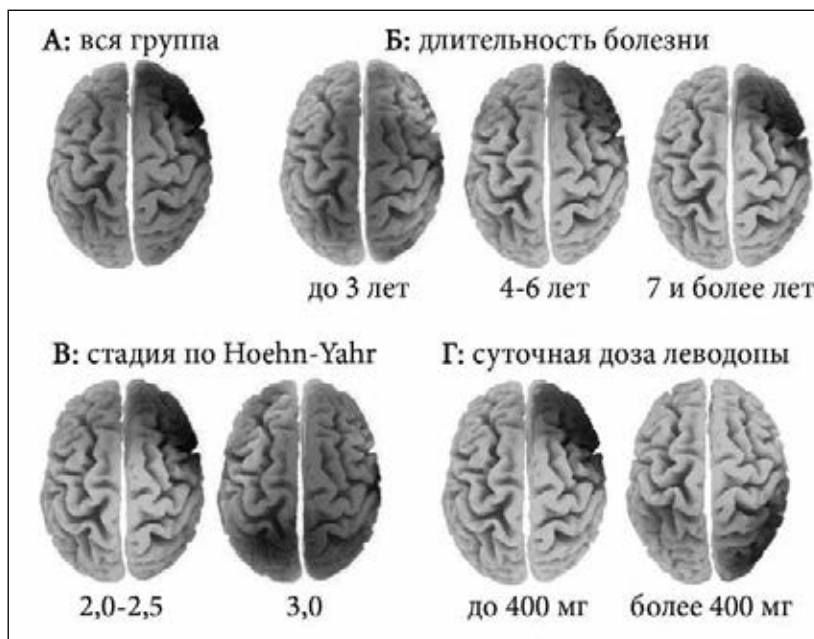


Рисунок. Влияние БП на активность источников P300: увеличение плотности тока в сером веществе коры головного мозга у больных БП относительно контрольной группы обследуемых. Черным цветом выделены области, в которых у пациентов отмечены достоверно большие значения активности источников P300 ($p < 0,05$).

В соответствии с современными представлениями, обработка целевых и нерелевантных раздражителей обеспечивается двумя разными функциональными блоками мозга — дорсальной фронто-париетальной и вентральной фронто-темпоро-париетальной нейронными сетями. Первая из них участвует в восприятии любых стимулов, однако имеет ведущее значение для обработки незначимой информации. Вторая, в свою очередь, активируется при появлении неожиданных и целевых стимулов, играя таким образом ключевую роль в организации направленного внимания [3]. Следует полагать, что у больных БП без деменции, но с некоторыми признаками ухудшения когнитивной деятельности, наблюдаются изменения функционального состояния вентральной фронто-темпоро-париетальной сети, которые в соответствии со стадией и длительностью заболевания могут отражаться на различных её компонентах.

Заключение. В работе установлено, что отражением когнитивных нарушений в механизмах генерации P300 является повышение активации структур правой лобной доли коры больших полушарий мозга. Такие изменения могут указывать на роль дисфункции лобных долей в повышении риска возникновения деменции при БП.

Литература

1. Andreou C., Leicht G., Popescu V. et al. P300 in obsessive-compulsive disorder: source localization and the effects of treatment. *J. Psychiatr. Res.* 2013; 47: 1975-1983.
2. Bocquillon P., Bourriez J.L., Palmero-Soler E. et al. Role of basal ganglia circuits in resisting interference by distracters: a swLORETA study. *PLoS One* 2012; 7: e34239.
3. Corbetta M., Patel G., Shulman G.L. The reorienting system of the human brain: from environment to theory of mind. *Neuron* 2008; 58: 306-324.
4. Pascual-Marqui R.D. Standardized low-resolution brain electromagnetic tomography (sLORETA): technical details. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 2002; 24 (Suppl.): D5-12.
5. Sabeti M., Moradi E., Katebi S. Analysis of neural sources of p300 event-related potential in normal and schizophrenic participants. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2011; 696: 589-597.
6. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. *Болезнь Паркинсона*. М.: Медицина, 2002.
7. Луханина Е.П., Карабань Н.В., Калишук-Слободин Т.Н. и др. Зависимость двигательных и когнитивных нарушений у больных болезнью Паркинсона от клинических особенностей течения заболевания. *Межд. мед. журн.* 2009; 1: 16-22.