

Кортикальная церебральная атрофия у пациентов с болезнью Паркинсона: новые возможности прижизненной диагностики

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

*Кафедра нервных болезней им. М.И. Аствацатурова, кафедра рентгенологии и радиологии
Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)*

Патология болезни Паркинсона (БП) не ограничивается дегенерацией nigrostriatной дофаминергической системы, а включает в себя также широкое поражение различных областей коры головного мозга. Целью исследования являлось обнаружение различий в толщине коркового слоя у пациентов при ранних и развернутых стадиях БП методом МРТ-морфометрии. Были обследованы 67 пациентов со 2-й и 3-й стадиями БП по функциональной шкале Хен-Яра. Всем больным выполнена МРТ с последующей постпроцессорной обработкой и получением параметров корковой толщины в различных отделах головного мозга. Получены достоверные различия в области зрительной коры, поясной и фузиформной извилин, фронтальной зоны доминантного полушария и полей 1, 2, 3 и 4 по Бродману в недоминантном полушарии. Эти данные позволяют установить связь немоторных проявлений БП с дегенерацией определенных корковых областей головного мозга.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, атрофия коры, МРТ-морфометрия

Патология болезни Паркинсона не ограничивается дегенерацией nigrostriatной дофаминергической системы, а также включает в себя широкое поражение различных областей коры головного мозга. Ведущие моторные проявления нейродегенеративного процесса при БП связаны с поражением черной субстанции [3]. Вместе с тем постепенно изменения распространяются на лимбическую кору и в конечном счете – кору больших полушарий головного мозга. Именно поэтому в классической картине БП формируются не только двигательные симптомы, но также когнитивный, зрительно-пространственный дефицит и ряд других нарушений. Такая распространенность нейродегенерации, не связанная с nigrostriatным поражением мозга, может способствовать развитию симптомов, устойчивых к терапии препаратами леводопы, например, расстройств ходьбы высшего уровня, постуральной неустойчивости, нарушений когнитивных функций [4]. Эти новые симптомы диктуют необходимость проведения исследований, направленных на оценку степени и локализации кортикальной атрофии. Для этого сегодня существует несколько методик, одной из которых является определение толщины коркового слоя в различных участках головного мозга. Общая технология, позволяющая математически реализовывать данную задачу, носит название *воксельная (воксел-ориентированная) МРТ-морфометрия (Voxel-Based Morphometry, VBM)* [5].

Группой ученых из Бостонского университета было проведено исследование ранней стадии БП, которое показало, что отличия пациентов по сравнению со здоровыми людьми локализуются в орбитофронтальной, вентролатеральной префронтальной коре и затылочно-теменной области [11]. Клинически у пациентов оценивались уровень тревожности и наличие депрессии. И хотя уровень реакции на раздражители, предъявляемые испытуемым, не отличался от контроля, в группе БП был отмечен более высокий уро-

вень тревожности. При этом какого-либо изменения стриатных структур отмечено не было. Эти результаты показывают, что морфологические изменения как подкорковых, так и корковых структур происходят на сравнительно ранней стадии заболевания. Основным выводом этой работы было утверждение о значимой роли выявляемых участков коры в эмоциональной регуляции при ранних стадиях БП.

В другом исследовании оценивались 33 здоровых добровольца и 49 пациентов с БП [7]. Кроме толщины коркового слоя оценивался средний объем поверхности коры. Корковая толщина в среднем по всей коре не различалась между двумя группами, в то время как средняя площадь поверхности была значительно больше в группе БП. Статистически значимые различия ($p < 0,05$) были выявлены в обеих теменных долях, правой верхней лобной извилине, левой поясной извилине и левой островковой коре. Кроме того, истончение коры наблюдалось в группе БП по сравнению с контрольной группой в первичной моторной и премоторной коре. Также различались площади левого височного полюса, коррелирующие с длительностью заболевания, отмечалось двустороннее вовлечение в процесс затылочной коры и зоны Брока. Эти результаты показывают, что при БП есть определенные симптомы, связанные с конкретными корковыми изменениями, которые могли бы объяснить формирующиеся когнитивные нарушения. Были также обнаружены изменения в затылочной коре, которые исследователи связали с возникновением у больных зрительно-пространственных нарушений.

Одной из самых ранних работ по определению толщины коры было исследование корейских неврологов, изучавших генез возникновения умеренного когнитивного дефицита у больных с БП [8]. Было показано значительное истончение полей в височных, теменных, ростральной лобной и орбитофронтальной областях коры

головного мозга. Уменьшение ее толщины происходило даже у пациентов без деменции с ранней стадией БП и, по мнению авторов, топографическое распределение атрофического процесса было схоже с деменцией с тельцами Леви.

Этой же группой исследователей впоследствии были оценены 142 больных с БП [9]. Основной идеей этой работы было выявление корреляции между толщиной коркового слоя и оценкой тяжести заболевания по шкале UPDRS. Было определено, что толщина теменно-височной ассоциативной коры, в т.ч. нижней теменной и задней теменной областей, находится в обратной корреляции с длительностью заболевания, общим баллом по шкале UPDRS, ее подразделами по брадикинезии и выраженности аксиальных симптомов. Области коры, в которых ее толщина связана с выраженностью тремора и ригидности, обнаружено не было.

К сожалению, в связи с высокой технологической сложностью и тонкостями программного обеспечения, эти работы по определению толщины коркового слоя при БП сравнительно немногочисленны. В отечественной литературе, за исключением единичных публикаций [1, 2], такие исследования практически отсутствуют.

Цель настоящего исследования — установить с помощью метода воксельной МРТ-морфометрии наличие различий в толщине коркового слоя у пациентов при ранних и развернутых стадиях БП.

Пациенты и методы

Было обследовано 67 больных с БП, диагностированной согласно критериям Британского банка мозга [6]. В исследование вошли пациенты со стадиями 2 и 3 по функциональной шкале Хен-Яра, из них 38 пациентов имели акинетико-ригидную форму заболевания (56,7%), остальные больные — смешанную форму БП (43,3%). Осложнения течения заболевания во 2-й стадии БП были представлены умеренно выраженным когнитивным дефицитом, повышением дневной сонливости и депрессивными расстройствами. В 3-й стадии заболевания когнитивные нарушения варьировали от умеренных до деменции, отмечалось также значительное возрастание выраженности дневной сонливости и нарушений ночного сна, углубление депрессии. Общая характеристика пациентов представлена в табл. 1.

Протокол обследования состоял из клинической оценки состояния больных с определением стадии болезни, а также выполнения МРТ исследования на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с получением стандартных Т1-ВИ, Т2-ВИ в коронарной, аксиальной и сагитальной плоскостях. Кроме этого, всем пациентам проводился протокол Т1 градиентного эхо с последующим обсчетом на персональном компьютере с помощью программного обеспечения FreeSurfer. Статистическому анализу подвергались 240

таблица 1: Общая характеристика обследованных больных.

Стадия болезни по Хен-Яру	Число больных	Средний возраст, годы	Длительность заболевания, годы	Наличие осложнений, число больных (%)
2	28	56,3±7,2	4,2±2,5	10 (35,7%)
3	39	63,0±6,4	6,3±3,7	18 (46,2%)

структур из правого и левого полушарий головного мозга. Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 8.0 компании StatSoft при помощи теста Манна-Уитни.

Результаты и обсуждение

У пациентов с БП нами были выявлены достоверные различия в толщине коры как в левом, так и в правом полушариях головного мозга (табл. 2, 3).

После проведенной статистической обработки полученные результаты подверглись специальной графической обработке для визуального подтверждения (рис. 1–6).

таблица 2: Различия в толщине коры (мм) областей левого полушария между группами пациентов со стадиями 2 и 3 по шкале Хен-Яра.

Локализация	2-я стадия М [LQ; UQ]	3-я стадия М [LQ; UQ]	p
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
Broadman area 3a	1,601 [1,578; 1,720]	1,532 [1,438; 1,604]	0,046
Broadman area MT	2,319 [2,279; 2,548]	2,236 [2,140; 2,366]	0,023

таблица 3: Различия в толщине коры (мм) областей правого полушария между группами пациентов со стадиями 2 и 3 по шкале Хен-Яра.

Локализация	2-я стадия М [LQ; UQ]	3-я стадия М [LQ; UQ]	p
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
Broadman area 1	2,313 [2,177; 2,704]	2,101 [1,892; 2,412]	0,030
Broadman area 2	2,017 [1,945; 2,140]	1,899 [1,758; 2,051]	0,025
Broadman area 3a	1,580 [1,548; 1,677]	1,535 [1,446; 1,596]	0,014
Broadman area 4a	2,239 [2,106; 2,469]	2,003 [1,687; 2,371]	0,013
Broadman area 4p	2,109 [1,931; 2,268]	1,809 [1,494; 2,172]	0,010

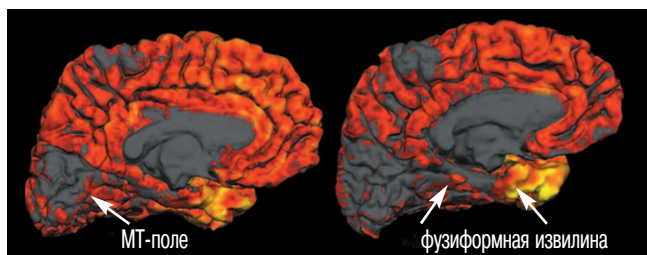


рис. 1: Различия в толщине коркового слоя в области фузиформной извилины и МТ-поля по Бродману (*giri lingualis, cuneus, prescineus*).

Слева – 2-я стадия по шкале Хен-Яра, справа – 3-я стадия. Вид с медиальной стороны левого полушария: визуализирована область коры, непосредственно прилежащая к твердой мозговой оболочке.

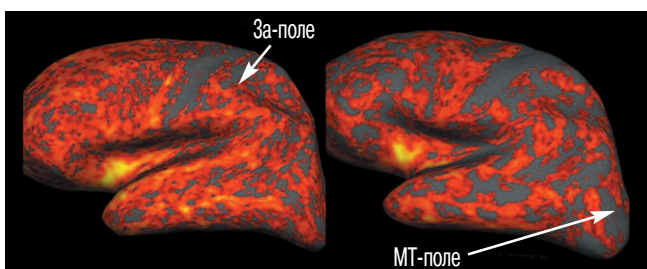


рис. 2: Различия в толщине коркового слоя в области МТ-поля (*giri lingualis, cuneus, prescineus*) и поля 3а по Бродману.

Слева – 2-я стадия по шкале Хен-Яра, справа – 3-я стадия. Вид с латеральной стороны левого полушария. Представлено сглаженное изображение полушария.

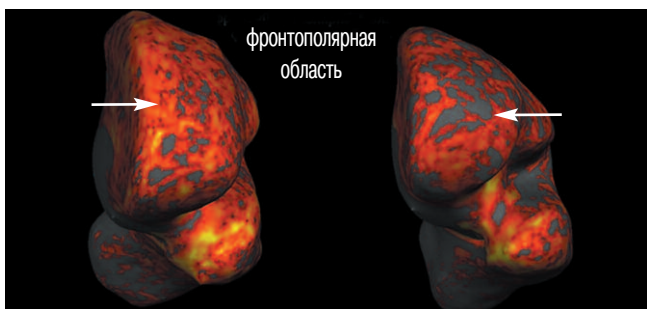


рис. 3: Различия в толщине коркового слоя в фронтальной области.

Слева – 2-я стадия по шкале Хен-Яра, справа – 3-я стадия. Вид с передней стороны левого полушария. Сглаженное изображение.

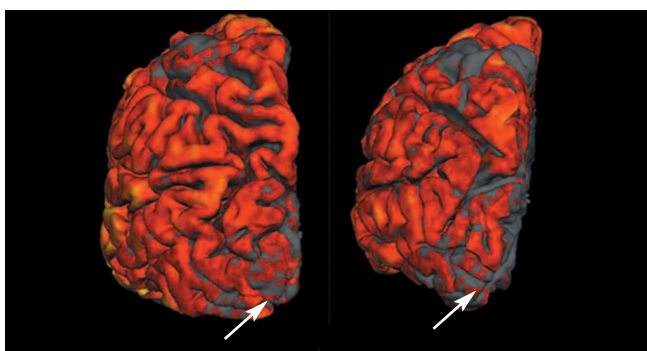


рис. 4: Различия в толщине коркового слоя в области затылочной доли.

Слева – 2-я стадия по шкале Хен-Яра, справа – 3-я стадия. Вид с задней стороны левого полушария, визуализирована область коры, непосредственно прилежащая к твердой мозговой оболочке.

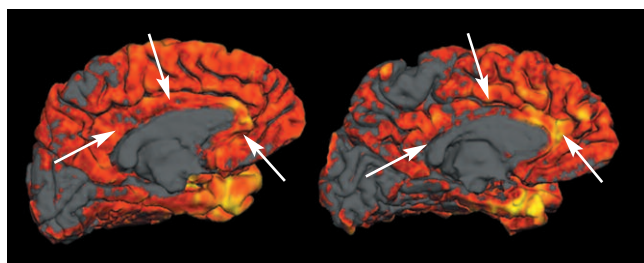


рис. 5: Различия в толщине коркового слоя в области поясной извилины.

Слева – 2-я стадия по шкале Хен-Яра, справа – 3-я стадия. Вид с медиальной стороны левого полушария, визуализирована область коры, непосредственно прилежащая к твердой мозговой оболочке.

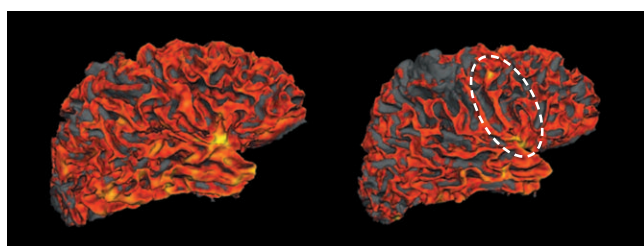


рис. 6: Различия в толщине коркового слоя в области 1, 2, 3а, 4а, 4р полей по Бродману (выделено пунктирной линией).

Слева – 2-я стадия по шкале Хен-Яра, справа – 3-я стадия. Вид с медиальной стороны правого полушария, визуализирована область коры, непосредственно прилежащая к подкорковому белому веществу.

Проведенное исследование проливает свет на патогенез прогрессирования симптомов БП. Следует 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, часть пациентов все-таки имеет жалобы на снижение силы в конечностях, объективность которых подтверждается при динамометрии.

Поражение фронтальной области, которое представляет собой комплекс лобных борозд и извилин и отвечает за стратегическое планирование двигательных актов и поисковых операций с памятью, облегчающих выполнение этих актов, может рассматриваться как непосредственная причина нарушений ходьбы высшего уровня и постуральных рефлексов, формирующихся на поздних стадиях болезни.

Одним из наиболее интересных полученных результатов является дегенерация в области зрительной коры. Как уже упоминалось, иностранные исследователи 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, предклинье (*prescineus*) является одним из центров, отвечающих за эпизодическую память и осознание самого себя. Это направление представляется достаточно важным и требует продолжения исследований.

Патология заднего дорсального отдела поясной извилины уже обсуждалась иностранными авторами в отношении болезни Альцгеймера [10]. Как было показано, эта структура не теряет своей актуальности и при идиопатической БП. Важными функциями данной области являются выполнение операций с эпизодической памятью и способность понимать и осознавать мнения других людей. Несомненно, снижение толщины коркового слоя в этой зоне вносит свой отрицательный вклад в когнитивные и психические нарушения, развивающиеся у пациентов с БП.

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.

Хотелось бы обратить внимание еще на один из результатов проведенной работы. 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 шкале Хен-Яра, поскольку мы не делали различий между пациентами с умеренными когнитивными нарушениями или деменцией. Впоследствии необходимо провести дифференцированное исследование с формированием обследуемых групп в зависимости от выраженности когнитивного дефицита. Кроме этого, обращает на себя внимание диффузное снижение свечения коры головного мозга у больных с более поздней стадией БП.

Учитывая важность полученных в настоящем исследовании данных, необходимо дальнейшее развитие и совершенствование высокотехнологичных методик, которые позволят внести свой вклад в прояснение вопросов патогенеза и прогнозирования течения БП.

Список литературы

1. Баранова Т.С., Иллариошкин С.Н. Когнитивные нарушения при болезни Паркинсона: возможности их диагностики с помощью воксел-ориентированной морфометрии. Неврол. вестник 2011; 3: 62–68.
2. Баранова Т.С., Коновалов Р.Н., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод прижизненного мониторинга нейродегенеративного процесса. В сб.: Материалы Всерос. конф. с международным участием «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга» 2010: 540–543.
3. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма. Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 2003; 2: 54–60.
4. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош, 2006.
5. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry – the methods. NeuroImage 2000; 11: 805–821.
6. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A.J. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease. A clinico-pathological study of 100 cases. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1992; 55: 181–184.
7. Jubault T., Gagnon J.F., Karama S. et al. Patterns of cortical thickness and surface area in early Parkinson's disease. Neuroimage 2011; 55: 462–467.
8. Lyoo C.H., Ryu Y.H., Lee M.S.J. Topographical distribution of cerebral cortical thinning in patients with mild Parkinson's disease without dementia. Mov. Disord. 2010; 25: 496–499.
9. 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. J. Neurol. 2011; 258: 1871–1876.
10. Niskanen E., Könönen M., Määttä S. et al. New insights into Alzheimer's disease progression: a combined TMS and structural MRI study. PLoS One 2011; 6: e26113.
11. Tinaz S., Courtney M.G., Stern C.E. Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease. Mov. Disord. 2011; 26: 436–441.

Cortical cerebral atrophy in patients with Parkinson's disease: new trends in the diagnostics *in vivo*

A.G. Trufanov, I.V. Litvinenko, M.M. Odinak, L.V. Voronkov, D.A. Khaimov, A.Yu. Efimzev, V.A. Fokin

Military Medical Academy named after S.M. Kirov (St.-Petersburg)

Key words: Parkinson disease, cortical atrophy, MRI morphometry

The Parkinson's disease (PD) pathology is not limited by degeneration of the nigrostriatal dopaminergic system, but includes also wide involvement of different regions of cerebral cortex. The aim of this study was the identification of differences in the brain cortical thickness in patients with early and advanced PD with the use of MRI morphometry. Sixty seven PD patients with Hoehn-Yahr 2 and 3 stages were examined. All patients underwent MRI with subsequent post-processing and receiving of cor-

tical thickness parameters in different brain regions. Significant differences in the visual cortex, the cingulate and fusiform gyri and the frontopolar zone of a dominant hemisphere, and the Brodmann's areas 1, 2, 3 and 4 of a non-dominant hemisphere were obtained. These data allow revealing relationships between non-motor manifestations of PD and degeneration of certain cortical regions of the brain.

Контактный адрес: Труфанов Артем Геннадьевич – канд. мед. наук, препод. каф. нервных болезней ВМА им. С.М. Кирова. 194044, Россия, Санкт-Петербург, Лесной пр., д. 2. Тел.: +7 (812) 292-33-96; e-mail: trufanovart@gmail.com;

Литвиненко И.В. – зам. нач. каф. нервных болезней;

Одинак М.М. – чл.-корр. РАМН, зав. каф. нервных болезней;

Воронков Л.В. – адъюнкт каф. рентгенологии и радиологии;

Хаимов Д.А. – ординатор каф. рентгенологии и радиологии;

Ефимцев А.Ю. – нач. отд. МРТ, каф. рентгенологии и радиологии;

Фокин В.А. – проф. каф. рентгенологии и радиологии.