

На правах рукописи

ИСХАКОВ
ДМИТРИЙ НАДИМОВИЧ

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ
ДИАГНОСТИКЕ СТРУКТУРНЫХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ АДДИКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель: доктор медицинских наук, профессор
Труфанов Геннадий Евгеньевич

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор
Абриталин Евгений Юрьевич

Официальные оппоненты: Савелло Виктор Евгеньевич
доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой рентгенорадиологии факультета постдипломного образования ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России

Кротенкова Марина Викторовна
доктор медицинских наук, заведующий отделением лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии»

Ведущая организация: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Минздрава России

Защита состоится «___» 2022г. в ___ час на заседании диссертационного совета Д 208.054.02 при ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России (191014, Санкт-Петербург, ул. Маяковского, д. 12)

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке Российского научно-исследовательского нейрохирургического института им. А.Л. Поленова и на сайте: <http://www.almazovcentre.ru>

Автореферат диссертации разослан «___» 2021г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор Иванова Наталия Евгеньевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Аддикция или аддиктивность – это доминирующая в системе ценностей человека, навязчивая, иногда непреодолимая, потребность в систематическом совершении определенных действий, сопровождающаяся, в случае нарушения привычного для субъекта графика, явно выраженным физиологическими и психологическими отклонениями (Менделевич В.Д., 2002).

Аддиктивные расстройства приводят к серьезным экономическим и социальным последствиям. В мире насчитывалось около 275 млн. человек, употреблявших наркотические средства в 2021 году, что это на 22% больше, чем в 2010 году. По оценкам управления ООН по наркотикам и преступности, в 2019 году 36 млн. человек страдали заболеваниями, связанными с употреблением психоактивных веществ, в то время как в 2010 году эта цифра составляла 27 млн (World Drug Report, UNODC WHO, 2021).

Все большее клиническое значение в последние годы набирает зависимость сразу от нескольких психоактивных веществ (Пономаренко И.В., и соавт., 2020). Появление в обороте новых типов психоактивных веществ не только способствуют распространению аддиктивности, но и затрудняет диагностику, лечение и прогнозирование исхода заболевания (Luethi D., Liechti Matthias E., 2020). Не меньшую важность имеет и проблема так называемых, нехимических, или поведенческих аддикций (Короленко Ц.П., и соавт., 2000). Развитие современных развлекательных технологий, доступность широкополосного доступа в интернет осуществляет значимый вклад в формирование и развитие игровых расстройств – частной формы поведенческих аддикций (Venkatesh V. et al., 2019). Прогрессирование игрового расстройства может привести не только к психологическим и физиологическим последствиям (Chuang Yao-Chung, 2006; Aarseth E. et al., 2017), но и к летальному исходу (Young K., 2009).

Диагностика аддиктивных расстройств основывается на исследованиях на молекулярном, клеточном и системном уровнях. Магнитно-резонансная томография (МРТ) играет ключевую роль в неинвазивной визуализации структурных и функциональных изменений головного мозга лиц, страдающих аддиктивными расстройствами. Диагностические возможности МРТ могут открыть новые пути, связывающие нейробиологию с аддиктивностью.

Степень разработанности темы

В настоящее время достигнут определённый прогресс в изучении и диагностике аддиктивных расстройств. Это обусловлено широким внедрением в клиническую практику лучевых методов нейровизуализации (Железняк И.С., 2018; Volkow N.D. et al., 2007; Koob G.F., Volkow N.D., 2010).

Современная нейровизуализация охватывает широкий спектр методов, основанных на разнообразных физических явлениях. Хотя радионуклидная диагностика внесла фундаментальный вклад в открытии и картировании роли дофамина при аддикциях(Volkow N.D., et al., 2007), МРТ на сегодняшний день является основой визуализации изменений головного мозга, ввиду отсутствия лучевой нагрузки, возможности получения изображений в любой плоскости, естественного контрастирования от движущейся крови, высокой тканевой контрастности и больших возможностей в обработке полученной информации (Абриталин Е.Ю., 2009; Ананьева Н.И., 2019; Магонов Е.П., и соавт., 2015; Курасов Е.С., 2016; Шамрей, В.К., 2016; Кротенкова, М.В., 2017; Железняк, И.С., 2018; Тарумов Д.А., и соавт., 2019). Основными относительными недостатками МРТ являются длительность исследования и возможный психологический дискомфорт пациентов на фоне клаустрофобии.

Наиболее распространенной методикой количественной оценки структур головного мозга является воксельная морфометрия (VBM – voxel-based morphometry), основанная на высокой контрастности изображений между серым и белым веществом головного мозга и церебро-спинальной жидкостью. Она используется для оценки объема тканей и желудочков. Несмотря на растущее с

каждым годом число исследований по определению структурных изменений головного мозга лиц, страдающий аддиктивными расстройствами, результаты носят противоречивый характер. Одни исследователи считают, что пациентам как с химическими, так и с поведенческими аддикциями свойственно увеличение объема базальных ганглиев (Jacobsen L.K., et al., 2001; Chang L. et al., 2005; Jernigan T.L. et al., 2005; CaiC.; Ersche K.D., et al., 2011; Jan Reem K., et al., 2012; Yuan K., Yin J., et al., 2016), другие авторы сообщают о противоположных результатах (Barrós-Loscertales A., et al., 2011; Hanlon Colleen A., et al., 2011; Moreno-López L., et al., 2012).

Другой распространенной методикой изучения структуры головного мозга является морфометрический анализ поверхности мозга (SBM – Surface-based morphometry, a.k.a. surface-based (morphometric) analysis). Эта методика позволяет оценить не только диапазон толщины коры головного мозга, но и пиальную поверхность мозга и провести гирификацию (Труфанов А.Г. и соавт., 2013; Матвеева М.В., и соавт., 2020). Многие исследователи считают, что химические зависимости сопровождается атрофией коры (Makris N., et al., 2008; Lawyer G., et al., 2010; Fortier Catherine B., et al., 2011; Squeglia L.M., et al., 2014). Некоторые ученые утверждают, что подросткам, подверженным различным формам зависимости от интернета свойственно снижение толщины коры в определенных участках мозга, что может указывать на определенные сходства с предрасположенностью к развитию химических аддикций (Hong Soon-Beom, et al., 2013).

Методика функциональной МРТ (фМРТ) позволяет оценить активность головного мозга, регистрируя изменения мозгового кровотока (Huettel Scott A., Payne J.W., 2009). Для оценки рабочих сетей состояния покоя головного мозга фМРТ выполняется в состоянии бездействия испытуемого (Lee M.H., et al., 2013). Некоторые исследователи отмечают снижение функциональных связей как между определёнными участками головного мозга (Li S.J., et al., 2000), так и общее угнетение функциональной связанности между всеми отделами при химических зависимостях (Тарумов Д.А., и соавт., 2019).

Предъявление провокационных стимулов, вызывающих ассоциации с субстратом зависимости, пациентам с аддиктивными расстройствами сопровождается повышенной активацией различных участков головного мозга как при химических так и при поведенческих аддикциях (Franklin T., et al., 2007; Janes Amy C., et al., 2010; Franklin T., et al., 2011), и снижением активации в ответ на стимулы, ассоциированные с другими вознаграждениями (Yang Yen Kuang, et al., 2008; Bühler M., et al., 2010; Peters J., et al., 2011; Bustamante J-C., et al., 2014; Gradin V.B., et al., 2014), истимулами, направленными на усиление исполнительного контроля (Nestor L.J., et al., 2011; Gowin J.L., et al., 2013), и социального познания (Preller K.H., et al., 2014).

Применение магнитно-резонансной трактографии (МР-трактографии) внесло существенный вклад в понимание строения мозга здорового человека (vanden Heuvel M.P., et al., 2011). Однако, результаты исследований носят противоречивый характер. Так, одни исследователи считают, что зависимым от алкоголя свойственны дегенеративные изменения миелина с нарушением целостности белого вещества головного (Chanraud S., et al., 2010), в то время как другие ученые придерживаются противоположного мнения (Schulte T., et al., 2010).

Таким образом, на сегодняшний день нет актуальных, однозначных данных о структурных и функциональных изменениях головного мозга, как при химических, так и поведенческих аддикциях.

Цель исследования

Разработать магнитно-резонансную семиотику функциональных и структурных изменений головного мозга лиц при химических и поведенческих зависимостях.

Задачи исследования

1. Усовершенствовать методику комплексной магнитно-резонансной томографии и оптимизировать ее протокол для обследования лиц, страдающих аддиктивными расстройствами.

2. Определить зоны статистически значимых структурных и функциональных изменений головного мозга у лиц, страдающих аддиктивными расстройствами.

3. Определить возможности количественной и качественной оценки структурных и функциональных изменений головного мозга при различных видах аддиктивных расстройств, на основе данных комплексной магнитно-резонансной томографии.

4. Систематизировать магнитно-резонансную семиотику данных комплексной магнитно-резонансной томографии, характерную для лиц, страдающих аддиктивными расстройствами.

Научная новизна исследования

Усовершенствована методика комплексной МРТ в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга лиц, страдающих аддиктивными расстройствами. Впервые доказано, что применение различных методик МРТ позволяет визуализировать как специфические структурные изменения головного мозга, не выявляемые при традиционной МРТ, так и функциональные изменения рабочих сетей состояния покоя и атипичные активации отделов головного мозга при предъявлении провокационных стимулов, а также структурные изменения белого вещества.

Разработана МР-семиотика функциональных и структурных изменений головного мозга лиц при химических и поведенческих зависимостях. Определены зоны структурных и функциональных изменений головного мозга при аддиктивных расстройствах. Наиболее часто, при химических аддикциях, определяется изменения толщины коры, при нехимических аддикциях – увеличение объема базальных ганглиев. Функциональные изменения характеризуются разобщением работы рабочих сетей покоя и общим снижением функциональной коннективности.

Доказана высокая эффективность МР-морфометрии в количественной и качественной оценке выявленных объемных изменений головного мозга, не выявляемых при традиционной МРТ.

Внедрен в клиническую практику алгоритм комплексной методики высокополной МРТ при обследовании пациентов с аддиктивными расстройствами, включающий применение традиционных, а также специальных методик МРТ (МР-морфометрия, функциональная МРТ покоя и с применением провоциционных стимулов, диффузионная МРТ).

Теоретическая и практическая значимость работы

Разработанные теоретические положения и практические рекомендации позволили внедрить в клиническую практику методику комплексной МРТ головного мозга у пациентов с аддиктивными расстройствами.

Результаты проведенного исследования дополняют понимание механизма зависимого поведения. Локализация выявленных изменений наглядно демонстрирует вовлечение в формирование зависимого поведения структур головного мозга, ответственных за формирование системы награды, адаптивного обучения, и памяти, к которым относятся префронтальная кора, латеральная затылочная кора, височная кора и базальные ганглии.

Обобщенная и структурированная МР-семиотика в совокупности с усовершенствованной методикой комплексного обследования пациентов и практическими рекомендациями по интерпретации полученных данных могут быть рекомендованы в качестве инструментального метода визуализации морфологических и функциональных изменений головного мозга, характерных для аддиктивного поведения.

Методология и методы исследования.

Методология исследования основывается на результатах МР-диагностики синдрома химических и нехимических зависимостей, опубликованных в современной отечественной и зарубежной научной литературе.

Объектом исследования являлись пациенты с синдромом зависимости, связанным с сочетанным употреблением наркотиков и других психоактивных веществ, и пациенты с игровым расстройством.

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка МР-данных с помощью специализированного программного обеспечения FreeSurfer с последующим анализом толщины различных регионов коры, объемов подкорковых структур и образований ствола головного мозга, CONN-TOOLBOX с анализом рабочих сетей покоя головного мозга и атипичных участков активации в ответ предъявление стимулов, DSISTudio с анализом проводящих путей головного мозга.

Исследование является проспективным когортным по типу «случай-контроль», выполнено согласно принципам доказательной медицины и клинико-диагностических методов исследования и обработки научных данных. В работе использовались методы сбора, обработки и анализа данных, отвечающие требованиям к научно-исследовательской работе.

Методы и дизайн исследования

Исследование проводилось в четыре этапа по следующей схеме:

1 этап: изучение состояния проблемы по данным отечественной и зарубежной литературы.

2 этап:

– подписание информированного согласия;

– выполнение МРТ головного мозга с использованием традиционных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), TIRM (FLAIR), с помощью которых проводилась предварительная оценка состояния структур головного мозга);

– проведение МРТ головного мозга с использованием специальных импульсных последовательностей T1 градиентного эхо MPRAGE с изотропным вoxelем толщиной 1 мм, BOLD и ДВИ.

3 этап: выполнение постпроцессинговой обработки полученных данных с использованием специализированного, статистического программного обеспечения FreeSurfer, CONN-TOOLBOXB и DSISTudio.

4 этап: проведение статистической обработки полученных результатов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Комплексная МРТ с применением традиционных импульсных последовательностей, а также методик МР-морфометрии, функциональной и диффузионной МРТ позволяет визуализировать симптомокомплексы, специфические аддиктивному поведению при химических и поведенческих аддикциях.

2. Специальные методики МРТ (МР-морфометрия, фМРТ покоя и с предъявлением провокационных стимулов, диффузионная МРТ) позволяют определить структурные и функциональные изменения различных отделов головного мозга, не выявляемые при применении традиционных импульсных последовательностей.

3. Специализированное программное обеспечение позволяет выполнить качественную и количественную оценку выявленных изменений, по данным комплексной МРТ.

Степень достоверности и апробация результатов

Степень достоверности результатов проведенного исследования определяется значительной и репрезентативной выборкой ($n=177$), комплексным статистическим анализом с общепринятыми доверительными интервалами ($p<0,05$), применением современных методов медицинской нейровизуализации (высокопольная МРТ), постпроцессинговой обработкой полученных данных с проведением индивидуального и группового статистического анализа.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: международных конгрессах (Невский радиологический форум 2018, 2019, 2021); Всероссийских научно-практических конференциях (Поленовские чтения 2018, 2019); зарубежной научно-практической конференции (Medical imaging and case reports,

Boston, MA, USA, 2019); заседании Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб, 2019).

Апробация диссертационной работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по нейрохирургии и нервным болезням и кафедры лучевой диагностики и медицинской визуализации (20 октября 2021, протокол №7-2021)

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 10 печатных работ, из них 3 публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Минобразования и науки РФ.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты работы внедрены в работу отделения магнитно-резонансной томографии, а также используются в учебном процессе на кафедре лучевой диагностики и медицинской визуализации ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Тема и план диссертации, ее основные идеи и содержание разработаны совместно с научным руководителем на основе многолетних целенаправленных исследований.

Автор самостоятельно сформулировал и обосновал актуальность темы диссертации, цель, задачи и этапы научного исследования. Лично автором была создана электронная база данных пациентов.

Диссидент лично обследовал 177 пациентов, проведя им комплексную МРТ, включая функциональную МРТ покоя и с предъявлением провокационных стимулов, МР-морфометрию и диффузионную МРТ с последующим анализом полученных данных с применением специализированного программного обеспечения MatLab, SPM, CONN-TOOLBOX, FreeSurfer, DSIconsole.

Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 145 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, главы с описанием пациентов и методов исследования, главы с результатами исследования, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы (307), включающего 52 отечественных и 255 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 22 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

В исследование были включены пациенты с доказанным синдромом зависимости, связанным с сочетанным употреблением наркотиков и других психоактивных веществ (40 пациентов), и испытуемые, отвечающие критериям зависимости от компьютерных игр (54 пациента). В качестве контрольных групп для проведения сравнительных анализов были обследованы лица, не имеющие анамнеза химических и поведенческих аддикций (83 пациента).

Клиническое обследование проводилось врачом-неврологом и врачом-психиатром, после чего выполнялись методы нейровизуализации. Все пациенты с химической зависимостью принимали 3 и более психоактивных веществ из разных групп на систематической основе. Все пациенты с игровым расстройством играли в компьютерные игры как с использованием сети Интернет, так и без, не менее 30 часов в неделю.

Методика комплексной МРТ головного мозга

Всем испытуемым, включенным в исследование, было выполнено комплексное исследование на томографах с индукцией магнитного поля 1,5 и 3 Тл, с использованием головной катушки Head Coil.

С целью оценки состояния головного мозга, исключения патологических образований и аномалий развития применяли T1-, T2-ВИ, TIRM (FlAIR), импульсные последовательности в трех взаимоперпендикулярных плоскостях.

С целью получения исходных данных для проведения МР-морфометрии использовали рекомендованную разработчиками программного обеспечения FreeSurfer импульсную последовательность T1 градиентного эха 3D-MPRAGE, отличительной особенностью которой является высокий контраст между серым и белым веществами головного мозга и цереброспинальной жидкостью.

Оценку состояния белого вещества головного мозга и визуализацию изменений проводящих путей определяли посредством диффузионной МРТ с применением импульсных последовательностей ДВИ.

Для выявления функциональных изменений головного мозга выполняли функциональную МРТ с применением импульсной последовательности BOLD. Данная импульсная последовательность основана на разнице между сигналом от оксигенированной и дезоксигенированной крови, косвенно позволяя оценивать уровень нейрональной активности. Функциональную МРТ выполняли в два этапа – в состоянии покоя и с применением провокационных стимулов.

Методы постпроцессинговой обработки данных комплексной магнитно-резонансной томографии.

Обработку полученных данных проводили с помощью специализированного программного обеспечения.

МР-морфометрию на основании T1-взвешенного градиентного эха 3D-MPRAGE выполняли с использованием программного обеспечения FreeSurfer. Данное программное обеспечение включает инструменты для реконструкции топологически правильных и геометрически точных моделей внутренней и пialьной поверхностей коры головного мозга.

Данные функциональной МРТ обрабатывали при помощи программного продукта CONN-TOOLBOX – кроссплатформенного программного обеспечения на основе Matlab, предназначенного для обработки, отображения и анализа функциональных связей в состоянии покоя и во время выполнения когнитивного нагрузочного теста.

Анализ данных диффузионной МРТ включал оценку фракционной и количественной анизотропии, а также реконструкцию проводящих путей в головном мозге. Для обработки использовали программное обеспечение DSI Studio.

Методы статистического анализа.

Основными инструментами статистического анализа были пакеты специализированного программного обеспечения FreeSurfer, CONN-TOOLBOX и DSI Studio. Для анализа мерных данных также была использована программа Statistica 10.

Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга пациентов с химическими зависимостями.

Методика МР-морфометрии выполнена всем пациентам с синдромом химической зависимости и здоровым добровольцам.

Применение МР-морфометрии позволило визуализировать увеличение объема коры больших полушарий, гипointенсивных очагов в белом веществе и объема цереброспинальной жидкости, в сравнении с группой контроля (Таблица 1).

Таблица 1 – Волюметрические изменения у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Структура	Химическая зависимость, мм^3 $M [LQ; UQ]$	Контроль, мм^3 $M [LQ; UQ]$	р-значение
1	2	3	4
Общий объем цереброспинальной жидкости	878 [829,6; 928,6]	771,1 [723,4; 840,1]	0,0042
Общий объем коры головного мозга	506410,6 [466521, 526871,8]	435984,8 [410535,2; 481496,2]	0,0047
Общий объем гипointенсивных очагов в белом веществе	1122,8 [831,2; 1364,0]	822,4 [748,3; 927,0]	0,0199

При МР-морфометрическом анализе коры головного мозга были выявлены множественные участки увеличения толщины коры больших полушарий. В тоже время было определено двухстороннее снижение толщины коры в проекции верхних лобных извилин (Рисунок 1).

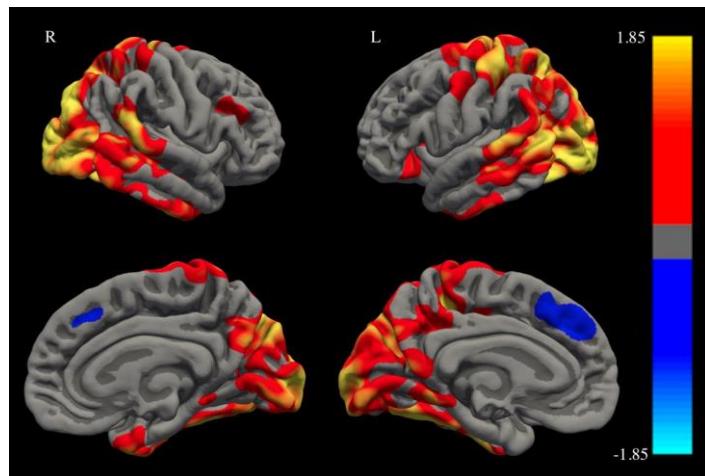


Рисунок 1 – Цветовое картирование абсолютной разницы толщины коры у пациентов с химической зависимостью в сравнении с группой контроля

При анализе данных функциональной МРТ покоя было выявлено 4 достоверных кластера снижения активности в сравнении с группой контроля (Таблица 2).

Таблица 2 – Области сниженной активации рабочих сетей покоя у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Области коры	Размер (воксель)	р-значение
Медиальная префронтальная кора Субкаллозальная кора Правая и левая паракингулярная извилины Передняя поясная кора	1501	0,0001
Правая парагиппокампальная извилина Правый гиппокамп	251	0,0001
Левый гиппокамп Передний отдел левой парагиппокампальной извилины Левое миндалевидное тело	161	0,0012
Задний отдел левой поясной извилины Предклиниче	143	0,0021

Помимо областей сниженной активации, у пациентов с химическими зависимостями были выявлены 3 кластера повышенной активации, в сравнении с группой контроля (Таблица 3).

Таблица 3 – Области повышенной активации рабочих сетей покоя у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Области коры	Размер (воксель)	р-значение
Предклинье Клин Правая и левая надшпорная кора	140	0,0022
Левая медиально-затылочная извилина Предклинье Задний отдел поясной коры	118	0,0043
Левая передняя префронтальная кора	114	0,0048

При построении карт коннективности между всеми voxelами в мозге были выявлены признаки обеднения функциональной связанности в виде увеличения количества отрицательных функциональных связей и уменьшения количества положительных функциональных связей.

При анализе данных функциональной МРТ с предъявлением провокационных стимулов были выявлены 1 кластер повышенной активации (Таблица 4) и два кластера сниженной активации (Таблица 5).

Таблица 4 – Области повышенной активации при предъявлении провокационных стимулов у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Области коры	Размер (воксель)	р-значение
Задние отделы правой средней височной извилины	50	0,0009
Задние отделы правой верхней височной извилины		

Таблица 5 – Области сниженной активации при предъявлении провокационных стимулов у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Области коры	Размер (воксель)	p-значение
Предклинье	46	0,0014
Предклинье	44	0,0017

Результаты диффузионной магнитно-резонансной коннектометрии головного мозга лиц с химическими зависимостями

Было выявлено снижение как фракционной, так и количественной анизотропии в проекции левого дугообразного пучка (Таблица 5).

Таблица 5 – Изменения метрик диффузионной МРТ в проекции левого дугообразного пучка у пациентов с химическими зависимостями в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Метрика	Химическая зависимость M [LQ; UQ]	Контроль M [LQ; UQ]	p-значение
Фракционная анизотропия	0,312 [0,292; 0,366]	0,435 [0,424; 0,457]	0,0073
Количественная анизотропия	0,039 [0,035; 0,046]	0,053 [0,049; 0,054]	0,0281

Выявленные изменения свидетельствуют о таких грубых нейрональных изменениях, как демиелинизация и снижение количества аксонов.

Результаты магнитно-резонансной морфометрии лиц с игровым расстройством

Применение методики МР-морфометрии позволило выявить достоверные различия как в сером, так и в белом веществах головного мозга, в сравнении с группой контроля. Было выявлено увеличение объема серого вещества как за счет коры, так и за счет подкорковых структур (Таблица 6).

Таблица 6 – Волюметрические изменения у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Структура	Игровое расстройство мм^3 M [LQ; UQ]	Контроль мм^3 M [LQ; UQ]	p-значение
Общий объем коры	557476 [529059,9; 585133,9]	490204 [459526,1; 525132,1]	0,001
Общий объем подкоркового серого вещества	64295 [62453,5; 67498,5]	60277 [56711; 63173,5]	0,004
Общий объем серого вещества головного мозга	750955,5 [715510,9; 780722,5]	667193,4 [634989,5; 715009,6]	0,001

При МР-морфометрическом анализе коры головного мозга были выявлены участки, как увеличения, так и снижения толщины коры больших полушарий (Рисунок 2).

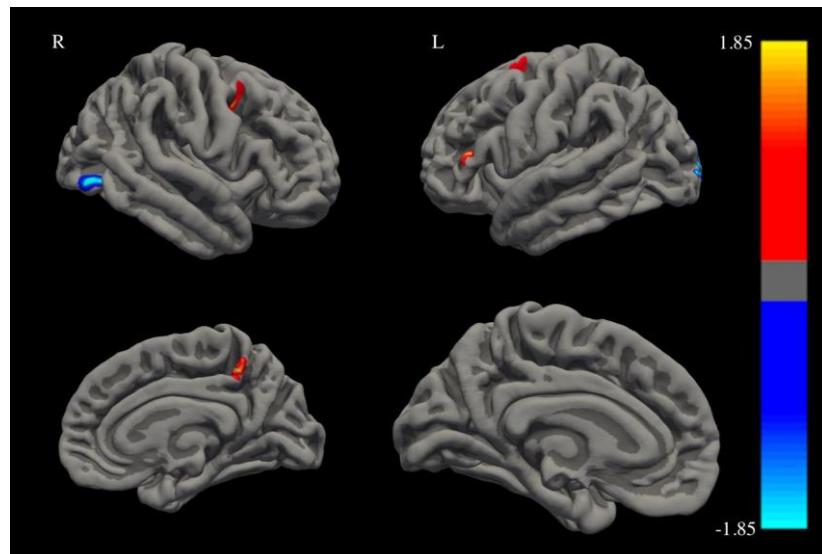


Рисунок 5 – Цветовое картирование абсолютной разницы толщины коры у пациентов с игровым расстройством в сравнении с группой контроля

Результаты функциональной магнитно-резонансной томографии головного мозга лиц с игровым расстройством

При анализе данных функциональной МРТ покоя был выявлен 1 кластер повышенной активности в сравнении с группой контроля (Таблица 7).

Таблица 7 – Области повышенной активации рабочих сетей покоя у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Области коры	Размер(воксель)	р-значение
Правая веретенообразная извилина		
Нижние отделы правой латеральной затылочной коры	711	0,0002
Височно-затылочная часть правой нижней височной извилины		

При построении карт коннективности между всеми вокселями в мозге не было выявлено достоверных различий между испытуемыми с игровым расстройством и группой контроля.

При анализе данных функциональной МРТ с предъявлением провокационных стимулов был также выявлен 1 кластер повышения активности (Таблица 8).

Таблица 8 – Области повышенной активации при предъявлении провокационных стимулов у испытуемых с игровым расстройством в сравнении с группой контроля ($p<0,05$)

Области коры	Размер(воксель)	р-значение
Правая латеральная затылочная кора	135	0,0001
Правое затылочное поле		

Результаты диффузионной магнитно-резонансной коннектометрии головного мозга лиц с игровым расстройством

При выполнении межгруппового коннектометрического анализа данных диффузионной МРТ не было выявлено достоверных различий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить структурные и функциональные изменения головного мозга, характерные как для химической, так и для поведенческой зависимости.

Общими признаками всех аддитивных расстройств являются структурные изменения коры больших полушарий, а именно увеличение объемов коры в проекции затылочных долей. Стимульная активация в проекции предклиниья свойственна как пациентам с химической, так и с поведенческой зависимостью, что говорит о вовлечении центров организации высших нервных функций в формирование зависимого поведения.

При этом, удалось установить уникальные структурные и функциональные изменения, характерные для определенного типа зависимости. Так, для химической зависимости свойственны изменения ликворной системы головного мозга, характерные для заместительной гидроцефалии. Также характерно увеличение объема коры в областях мозга, играющих важную, а иногда ключевую роль в системе награды головного, оценке ценности вознаграждения или наказания, мотивационной и эмоциональной обработке, долгосрочной и оперативной памяти и различных типов обучения, включая адаптивно обучение с подкреплением. Хотя этиология и патогенез увеличения коры остается неясным, предположительной причиной является воспаление неясной этиологии, приводящее к компенсаторной гипертрофии за счет астроцитов под влиянием таких факторов воспаления, как интерлейкин-6, а не за счет нейронов. Косвенно, эта гипотеза подтверждается такими данными функциональной МРТ, как функциональное разобщение между компонентами рабочей сети покоя головного мозга и общее снижение коннективности между всеми отделами мозга. Повышенная активация в отделах коры, ответственных за воспоминания при предъявлении стимулов, вызывающих ассоциации с приемом наркотиков и психоактивных веществ подтверждают вклад в развитие зависимого поведения. Грубые нейрональные изменения левой дугообразной лучистости неясной этиологии также подтверждают вовлечение воспоминаний.

Для игрового расстройства, в первую очередь, характерны изменения подкорковых структур. Увеличенные базальные ганглии отвечают за воспоминания, адаптивное обучение, моторное планирование, вознаграждение и приятие

эмоциональной значимости. Выявленные изменения демонстрируют процессы нейропластичности, протекающие под влиянием хронического психоэмоционального возбуждения, возникающего вследствие длительного время препровождения за игрой в компьютерные игры. При этом не было выявлено достоверных функциональных изменений рабочих сетей состояния покоя и общей функциональной коннективности мозга. В совокупности с отсутствием проявлений заместительной, компенсаторной гидроцефалии, и отсутствием изменений белого вещества, невозможно предполагать наличие у испытуемых данной когорты нейродегенеративных процессов, как в случае с пациентами, страдающими химическими зависимостями. Наличие повышенной активации при предъявлении стимулов, вызывающих ассоциации с компьютерными играми, свидетельствует о вовлеченности долгосрочной памяти в формирование и развитие зависимого поведения аналогично химическим аддикциям.

ВЫВОДЫ

1. Комплексная магнитно-резонансная томография, включающая применение традиционных методик, а также функциональной МРТ покоя и с предъявлением провокационных стимулов, магнитно-резонансной морфометрии и диффузионной МРТ, является высокоэффективным и достоверным методом диагностики структурных и функциональных изменений головного мозга при химических и поведенческих аддикциях.

2. Применение специального программного обеспечения (MatLab, SPM, CONN-TOOLBOX, FreeSurfer и DSISTudio) позволяет объективизировать полученные данные, провести качественную и количественную оценку выявленных изменений и наглядно представлять их в трехмерных цветных моделях головного мозга.

3. Специфическими маркерами аддиктивного расстройства являются изменения толщины коры и объемов подкорковых структур, изменения в компонентах рабочей сети состояния покоя головного мозга, участвующих в формиро-

вации системы награды (медиальная префронтальная кора) и усиленная активация участков головного мозга при предъявлении провокационных стимулов (предклинье).

4. Изменения структуры белого вещества головного мозга патогномонично для химических зависимостей, и не характерно для поведенческих зависимостей.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с химическими и поведенческими аддикциями показано выполнение высокопольной МРТ с применением традиционных импульсных последовательностей, МР-морфометрии, функциональной МРТ покоя и предъявлением провокационных стимулов. Выполнение диффузионной МРТ целесообразно лишь пациентам с химическими аддикциями, пациентам с поведенческими аддикциями данную методику можно не проводить ввиду не свойственности изменений белого вещества.

2. Для комплексного анализа полученных данных целесообразно использовать специализированное программное обеспечение, доступное в сети Интернет (MatLab, SPM, CONN-TOOLBOX, FreeSurfer, DSISTudio.)

3. При применении специальных импульсных последовательностей рекомендовано использовать параметры в соответствии с рекомендациями Humanconnectomeproject (http://www.humanconnectomeproject.org/wp-content/uploads/2014/08/HCP_Protocol.pdf)

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Дальнейшие перспективы темы данной работы связаны с разработкой и внедрением в практику технологий больших данных (Big data), с активным использованием машинного обучения, а также выполнение исследований на ультравысокопольных МР-томографах (более 3 Тесла). Пролонгированное исследование когорты пациентов на разных стадиях заболевания помогут дополнить

как мр-семиотику аддиктивных заболеваний, так и вклад структурных и функциональных изменений в их развитие.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:

1. Исхаков, Д.Н. Комплексная МРТ в диагностике аддиктивных расстройств / Д.Н. Исхаков, Г.Е. Труфанов, А.Ю. Ефимцев и соавт. // Лучевая диагностика и лучевая терапия. – 2018. – №1 (9) – С. 170.
2. Исхаков, Д.Н. Функциональная МРТ головного мозга при аддиктивных расстройствах / Д.Н. Исхаков, Г.Е. Труфанов, А.Ю. Ефимцев // Лучевая диагностика и лучевая терапия. – 2019. – №1 (S). – С. 22.
3. Iskhakov, D. Functional and structural changes in addicted brain / A. Efimcev, G. Trufanov, D. Iskhakov // Journal of Medical imaging and case report. - 2019. – Vol. 3, Is. 2. – P. S7.
4. Исхаков, Д.Н. Функциональная МРТ покоя. Общие вопросы и клиническое применение / Т.А. Буккиева, Д.С. Чегина, Д.Н. Исхаков и соавт. // **Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR).** – 2019. – №9 (2). – С. 150-170.
5. Iskhakov, D. Analysisof Functional Connectivity Whenuusing Complementary Methodsof Treatmentin Patients with Asymptomatic Carotid Stenosis / A. Lepekhina, M. Pospelova, G. Trufanov, D. Iskhakovetal // 13th International Joint Conferenceon Biomedical Engineering Systems and Technologies. - 2020. – P. 70.
6. Iskhakov, D. Clinical Value of Functional MRI in the Diagnosis of Cognitive Disorders in Patients with Arteriovenous Malformations / N. Korno, N. Ivanova, A. Ivanov, D. Iskhakov et al. // 13th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies 2020. – 2020. – P. 70-71.
7. Исхаков, Д.Н. Сравнительная характеристика нейрофункциональных изменений при хронической интоксикации психоактивными веществами / Б.С. Литвинцев, А.Ю. Ефимцев, Д.Н. Исхаков и соавт. // **Medline.ru. Российский биомедицинский журнал.** – 2019. – Т. 20. - С. 27-35.

8. Исхаков, Д.Н. Объективизация латентной наркологической патологии у потенциального воинского контингента с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии / Д.А. Тарумов, А.А. Марченко, Д.Н. Исхаков и соавт. // **Вестник Российской Военно-медицинской академии.** – 2019. – № 3 (67). – С. 13-25.

9. Исхаков, Д.Н. Изучение функциональной коннективности головного мозга у пациентов с асимптомными каротидными стенозами // М.Л. Поспелова, А.С.Лепёхина, Д.Н. Исхаков и соавт. // Вестник Российской Военно-медицинской академии. – 2019. – № S3. – С. 220-221.

10. Исхаков, Д.Н. Объективизация психических расстройств с применением специальных методик магнитно-резонансной томографии в системе мониторинга психического здоровья военнослужащих / Д.А. Тарумов, А.А. Марченко, Д.Н. Исхаков и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2019. – № 3 (10). – С. 60-70.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВИ – взвешенные изображения

ДВИ – диффузионно-взвешенные изображения

МР – магнитно-резонансный (ая, ое, ые)

МРТ – магнитно-резонансная томография

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

_BOLD – импульсная последовательности, основанная на разнице между сигналом от оксигенированной и дезоксигенированной крови

CONN-TOOLBOX – кроссплатформенное программное обеспечение

FreeSurfer – специальное программное обеспечение

MPRAGE – импульсная последовательность Т1 градиентного эхо