

Разработка новой технологии функциональной нейровизуализации для выявления ранних морфофункциональных маркеров при постреанимационной энцефалопатии и определения путей реабилитации пациентов

Актуальность исследования

Актуальность проекта определяет высокая распространенность когнитивных нарушений, сопутствующих оперативным вмешательствам в условиях искусственного кровообращения. Цель данного проекта – разработать технологию выявления морфофункциональных маркеров постреанимационной энцефалопатии, возникшей вследствие операции коронарного шунтирования, и разработать схему реабилитационных мероприятий в условиях виртуальной среды. В данном исследовании морфофункциональные маркеры будут изучены в комплексном клиническом и психофизиологическом исследовании, включающем методы нейровизуализации и оценки неврологического статуса: оценка очаговых изменений, изучение функциональных связей между отделами головного мозга в активном состоянии и в покое, лабораторная и инструментальная диагностика, методы оценки когнитивного и эмоционального статуса, а также методы восстановления когнитивных дисфункций в условиях виртуальной среды. Особое внимание будет уделено изучению изменения эмоционального статуса больных.

Научная платформа

Инновационные фундаментальные технологии в медицине

Планируемый (ые) научные подразделения исполнители (с указанием руководителя исследования)

Руководитель: Ефимцев А.Ю., заведующий НИЛ лучевой визуализации ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
Исполнители:
НИЛ лучевой визуализации

Ключевые слова

Морфофункциональные маркеры, постреанимационная энцефалопатия, фМРТ, коронарное шунтирование, искусственное кровообращение, когнитивные дисфункции

Цель проекта

Разработать технологии выявления ранних морфофункциональных маркеров постреанимационной энцефалопатии и определение путей реабилитации пациентов.

Задачи проекта

Основной задачей данного проекта является разработка технологии выявления морфофункциональных маркеров постреанимационной энцефалопатии для предоперационной и ранней диагностики, возможности прогнозирования развития когнитивных нарушений и создания схем реабилитации больных с использованием виртуальной среды, что приведет к возможности существенного восстановления когнитивных функций больных, в особенности в послеоперационном и реабилитационном периодах. Для выполнения задачи необходимо:

1. Провести подробное разрозненное и затем обобщенное изучение морфологических и функциональных изменений в головном мозге у пациентов до и после оперативного лечения с помощью современных методов нейровизуализации;

2. Провести доработку существующего программного алгоритма для статистического сопоставления данных клинико-неврологического, нейровизуализационного и клинико-лабораторного исследований пациентов в динамике как минимум в трех временных точках, с учетом проводимой терапии;
3. Установить в первую очередь нейровизуализационные, во вторую очередь комплексные маркеры постреанимационной энцефалопатии;

Ожидаемые результаты проекта

В комплексном исследовании будут изучены изменения морфологических структур и функциональных систем головного мозга в норме и у больных, на их основе разработана технология выявления морфофункциональных маркеров постреанимационной энцефалопатии и описаны основные виды когнитивных нарушений сосудистого генеза в их связи с основными клиническими и психофизиологическими характеристиками больных, с характеристиками оперативного вмешательства и эффективностью реабилитации. По результатам исследований будут разработаны схемы реабилитации больных, в том числе с использованием современных технологий виртуальной среды. Результаты проекта могут использовать:

1. Неврологи, психотерапевты, психиатры для восстановления высших функций мозга человека.
 2. Клинические психологи при разработке и планировании программ комплексной медико-психосоциальной реабилитации больных, в частности, при определении целей, задач и методов психологического сопровождения и коррекции неадаптивных установок и поведения больных ИБС как в предоперационном, так и в послеоперационном и реабилитационном периодах.
 3. Инженеры, специалисты в области информационных и оптических технологий для разработки нового поколения тренажеров в условиях виртуальной среды.
- По результатам данного проекта запланированы патенты, изобретения и полезные модели, а также научные статьи в ведущих отечественных и мировых журналах.

Назначение и предполагаемое использование (внедрение) результатов проекта

Планируемое объединение маркерной базы с современными методами машинного обучения и компьютерными ассистирующими диагностическими технологиями позволит вывести прогнозирование течения болезни на абсолютно новый уровень. Кроме этого, реализация данного проекта позволит существенно сократить экономические затраты общественного здравоохранения прежде всего за счет уменьшения длительности госпитального послеоперационного периода и снижения потребности пациентов в повторных госпитализациях, а также благодаря более раннему возвращению к работе.

Описание предлагаемого научного исследования

Критической проблемой развития науки о человеке является снижение потерь от социально-значимых заболеваний, особое место среди которых занимают когнитивные дисфункции, возникающие у ряда пациентов, в частности, после открытых операций на сердце с использованием искусственного кровообращения. Послеоперационные когнитивные дисфункции являются значимым осложнением в хирургической практике с отсутствием стандартов диагностики, определения групп риска и степени тяжести, а также невозможностью своевременной коррекции таких осложнений в предоперационном периоде.

В последние годы в медицинской практике разных стран, в том числе в России, отмечается неуклонный рост операций на открытом сердце. В частности, ежегодно в мире выполняется около 300 тысяч операций АКШ. Для такой распространённости этого вида оперативной тактики есть веские основания: операция АКШ улучшает качество жизни пациентов с клинически выраженной стенокардией, увеличивает продолжительность

жизни пациента, имеет невысокий риск интра- и послеоперационных осложнений. Однако, при данном виде вмешательства использование искусственного кровообращения часто приводит к нейропсихологическим осложнениям, наиболее распространенной формой которого является когнитивная дисфункция. Среди прооперированных больных около 40% это люди старше 65 лет и 20% - старше 75 лет. То есть это группа пациентов высокого риска развития ранних когнитивных нарушений, способных привести к деменции. В целом, частота когнитивных нарушений после АКШ составляет 5-86 %. В 80% случаев когнитивная дисфункция может сохраняться в течение нескольких месяцев. При этом у большинства больных интеллектуальные расстройства являются субклиническими и выявляются лишь при тщательном нейропсихологическом обследовании.

Говоря о нарушениях познавательной сферы человека после хирургических вмешательств, необходимо отметить, что нет их стандартного определения, использующегося для постановки диагноза. Это более тонкое, скрытое по своему характеру расстройство функций ЦНС, носящее «рассеянный» характер.

До сих пор не существует единых подходов к тест-системам, которые должны учитывать следующее:

- тестирование в послеоперационном периоде должно быть многократным, так как динамика регресса показателей функций значительно отличается у пациентов в разных возрастных группах и при разных ведущих патогенетических факторах;
- выбор нейропсихологических тестов может повлиять на результат исследования;
- использование методов нейровизуализации, например магнито-резонансной томографии, позволяющей выявлять скрытые неврологические нарушения
- зоны «тихой ишемии», осложняющие послеоперационный период намного чаще, чем инсульт и кома центрального генеза.

Таким образом, существует необходимость комплексного целенаправленного психофизиологического обследования до и после оперативного вмешательства у кардиохирургических больных. В соответствии с этим, особое значение приобретает изучение системы изменения функциональных связей между структурами головного мозга и морфологических изменений этих структур, лежащих в основе когнитивных нарушений. Сопоставление выявленных изменений с "нормой" позволит установить в данном ключе сам механизм формирования постреанимационной энцефалопатии, и кроме того, понять некоторые нюансы работы головного мозга в норме и при других патологиях, где затронута когнитивная сфера.

Это даст возможность разработать технологию выявления морфофункциональных маркеров, создать маркерную базу, позволит проводить предоперационную и раннюю послеоперационную диагностику изменения интеллектуальной деятельности, прогнозировать развитие патологий, а также разработать эффективные реабилитационные мероприятия, в том числе с использованием виртуальной среды.

На данный момент разработанный алгоритм комплексного анализа данных нейровизуализационных, инструментальных и лабораторных исследований, основанный на методах компьютерной классификации, а также методика обработки данных функциональной и структурной МРТ (в том числе фМРТ покое), магнитно-резонансной спектроскопии, основанная на различных способах постпроцессинга, неинвазивных и инвазивных методик функциональных нейрофизиологических исследований не имеют аналогов в мире. Они позволят объективно оценить общую картину развития патологического процесса как в раннем, так и в отсроченном послеоперационном периоде, тем самым выявить связь процессов, происходящих на клеточном и на макроструктурном уровнях, объяснить многообразие видов когнитивных нарушений, возникающих у пациентов после операций с применением АИК.

Достижимость поставленных в проекте целей и возможность получения заявленных результатов подтверждается следующим:

1. У руководителя и исполнителей проекта имеется научный задел по теме исследования когнитивных нарушений при различных патологиях с применением различных методов диагностики. Результаты данных работ описаны подробно и опубликованы в рецензированных научных журналах и трудах международных специализированных конференций;
2. Подзадача 2 проекта, уже находится на предварительной стадии решения.
3. Участники коллектива имеют навык разработки современных программно-вычислительных комплексов (на базе ПО Linux, Windows, в программной среде Matlab), на два из них поданы заявки на патенты. Эти комплексы на сегодняшний день позволяют провести объективный системный статистический анализ любых количественных и визуализационных данных;
4. В распоряжении коллектива имеется все необходимое оборудование для обследования пациентов и обработки полученных данных на базе СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова (магнитно-резонансные томографы, безэховая камера, станки, измерительные приборы и т.д.).

Описание научных подходов и методов, используемых для решения поставленных задач

Исследования по разработке нейротехнологии выявления морфофункциональных маркеров посттравматической энцефалопатии и определение путей реабилитации пациентов будут проводиться на основе нескольких групп методов:

1. Оценка неврологического статуса:
 - NIHSS
2. Нейровизуализация МРТ
 - оценка очаговых изменений
 - МР-морфометрия
 - дМРТ
 - фМРТ, фМРТ в покое
 - МР-спектроскопия.
3. Лабораторная диагностика: коагулограмма, липидограмма, гомоцистеин.
4. Оценка когнитивной статуса:
 - р300
 - Мока-тест
 - Монреальская шкала оценки когнитивных функций.
 - Батарея "лобных" тестов.
5. Инструментальная диагностика:
 - оценка контрастной чувствительности зрительного анализатора
 - Р300: наличие когнитивных нарушений и их выраженность
6. Эмоциональный статус:
 - шкала Спилберга
 - Шкала депрессии Зунга
 - Опросник «Уна» (тревога).

Планируется обследовать пациентов как минимум в трех временных точках:

- 1) Непосредственно перед операцией (контрольная отправная точка)
- 2) На 4-7 день после операции (когда пациенты уже в состоянии пройти неврологическое тестирование и исследование МРТ)

3) Через 6 месяцев (отсроченный послеоперационный период, когда становится возможным увидеть какие-либо динамические изменения по данным специальных нейровизуализационных методик)

В ходе работы будут проводиться исследования пациентов на высокопольных магнитно-резонансных томографах (с магнитной индукцией 1,5 и 3,0 Тесла) на базе ФГБУ «СЗФМИЦ им. В.А.Алмазова» (Санкт-Петербург). Будут использованы следующие протоколы сканирования: Diffusion MRI (диффузионная визуализация), fMRI (функциональная МРТ), rfMRI (фМРТ в покое), T1-MPRAGE (для воксельной морфометрии), многовоксельная протонная спектроскопия (1H-MPC).

Диффузионная МРТ (dMRI) - это магнитно-резонансная методика, основанная на явлении Броуновского движения молекул воды, которая дает информацию об интеграции структур белого вещества мозга и связях между этими структурами *in vivo*. Диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) также как и диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) позволяют оценить диффузию молекул воды в биологических тканях. Данная методика используется для изучения структурных свойств белого вещества и геометрии проводящих путей, что важно в контексте исследования коннективной системы головного мозга. Разработанные нами, а также зарубежными коллегами методики постпроцессинга данных этой импульсной последовательности (например, CSF – constrained spherical deconvolution – ограниченное сферическое развертывание) позволяют получить достоверную картину строения белого вещества, без артефактов «перекреста».

Многовоксельная МР-морфометрия структур головного мозга получила широкое распространение в связи с внедрением в клиническую практику режимов высокого разрешения и появлением метода воксельных преобразований трехмерных данных (VBM-voxelbased morphometry). При этом большое значение отводится как сбору данных (который будет проводиться с использованием протоколов ADNI Go и ADNI 2 www.adni-info.org), так и постпроцессорной обработке данных с помощью специальных пакетов приложений для персонального компьютера.

Полученные данные традиционной МРТ и МР-спектроскопии будут проанализированы операторозависимым методом.

Функциональная МРТ (фМРТ), основанная на технике BOLD ("blood oxygenation level dependent contrast") - контрасте, зависящем от степени насыщения крови кислородом). Эта методика позволяет опеределить локализацию зон головного мозга, задействованных при реализации предъявляемого стимульного задания, уточнить их функциональную активность (Blockley, N.P. A review of calibrated blood oxygenation level-dependent (BOLD) methods for the measurement of task -induced changes in brain oxygen metabolism. 2013). В ходе постпроцессинговой обработки данных становится возможным выявить зоны активации на основе определения статистических различий МР-сигнала в период активации по сравнению с периодом покоя и сопоставление полученных результатов с топографией зон активации, а так же клиническим проявлением. Планируется использование данной методики в виде resting state-fMRI (функциональная МРТ в покое) для оценки рабочей сети головного мозга "по умолчанию".

Данные dMRI (диффузионной МРТ), T1-MPRAGE (T1-градиентного эхо с изотропным вокселем 1 мм), resting state-fMRI будут обработаны с применением программ полуавтоматической сегментации и обработки данных (FSL, Оксфорд, Великобритания), FreeSurfer (Martinos Center for Biomedical Imaging), SPM (Statistical Parametric Mapping, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) со специальными надстройками, AFNI (Analysis of Functional NeuroImages, <http://afni.nimh.nih.gov/afni>).

Полученная информация пройдет совокупную статистическую обработку с помощью приложения-классификатора, основанного на методе опорных векторов (для полноценной объективизации). Оно работает в программной среде Matlab. Остальные приложения работают в ОС Linux (для пакета FreeSurfer).

Также будут ретроспективно проанализированы уже имеющиеся данные, полученные нами в ходе предыдущих исследований. Кроме этого, результаты функциональных исследований и нейровизуализации (МРТ) планируется сопоставлять с результатами неврологического исследования, нейропсихологического тестирования больных, функциональных исследований.

Функциональное состояние зрительного анализатора на низших уровнях будет проведено методом измерения контрастной чувствительности, которая позволяет оценить состояние зрительной системы: измерить частотно-контрастные характеристики у пациентов, чтобы в дальнейшем подобрать в виртуальной среде полосу пространственных частот, которая необходима для стимуляции нарушений контрастной чувствительности. В основе этого подхода лежит теория статистических решений [Котельников, 1933], получившая широкое распространение в исследованиях зрительной системы [Красильников, 1986; Леонов, 1977]. Данный подход, основанный на учете влияния на контрастную чувствительность внутреннего шума, оказался плодотворным и при исследованиях различных форм патологии зрения. Показано, что уровень внутреннего шума у пациентов отражает состояние контрастной чувствительности зрительной системы [Muravyova et al., 2001, 2006; Муравьева и др., 2004, 2008, 2010].

Функциональное состояние зрительного анализатора на высших уровнях (механизм принятия решения) проведено методом ЭЭГ и фМРТ путем измерения порогов узнавания фигур в условиях последовательного формирования их контура из отдельных фрагментов (Голлин-тест, Gollin Incomplete Figures Test). Данный тест применяется в экспериментальной и клинической психофизиологии и нейропсихологии для изучения нарушений процессов восприятия разрозненных элементов как единого целого (гештальта). Голлин-тест принято использовать для решения клинических проблем дифференциальной диагностики когнитивных нарушений, так как он позволяет исследовать механизмы распознавания, выделения фигуры из фона, обучение и скорость обучения при повторных предъявлениях (Шелепин Ю. Е., 2009). Более того, данная методика может быть использована для локализации поражений зрительной системы, для исследования когнитивных процессов у больных с локальными поражениями головного мозга.

Исследование планируется проводить в три этапа. На первом этапе будет проводиться диагностика и выявление морфофункциональных маркеров непосредственно перед операцией (за 2 дня до операции), на 6-7 день после операции, т.е. перед выпиской больного из отделения реабилитации и в отсроченном периоде, т. е. через три месяца после перенесенного оперативного вмешательства. На втором этапе будет проводиться серия тренировок в условиях виртуальной среды. На третьем этапе – диагностика когнитивных функций больных.