

ИСХАКОВА
ЭЛЬНАРА ВАХИДОВНА

ВОЗМОЖНОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ МОРФОМЕТРИИ В
ДИАГНОСТИКЕ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ
НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ
СИНДРОМОМ ПАРКИНСОНИЗМА

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 Фокин Владимир Александрович
Научный консультант:	доктор медицинских наук, доцент Труфанов Артем Геннадьевич
Официальные оппоненты:	Трофимова Татьяна Николаевна доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник лаборатории нейровизуализации Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой Российской академии наук Поздняков Александр Владимирович доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биофизики ФГБОУ ВО «Санкт- Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России
Ведущая организация:	ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России

Защита состоится «__»_____ 2021г. 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

Паркинсонизм – это синдром, связанный с поражением базальных ганглиев и проявляющийся гипокинезией и ригидностью, которые часто сопровождаются тремором покоя и постуральными нарушениями (Васильев Ю.Н., 2013; Aleksovski D., Miljkovic D., Bravi D., Antonini A., 2018).

На долю первичного (идиопатического) паркинсонизма, а именно болезни Паркинсона (БП), приходится около 75% всех случаев паркинсонизма. Вторичный паркинсонизм встречается в 10-15% случаев среди пациентов с синдромом паркинсонизма (Музурова Л.В., 2011; Postuma R.B., 2015). Он представляет собой группу заболеваний со схожими клиническими симптомами как при болезни Паркинсона, но имеющими другую этиологию (Одинак М.М., 2019; Иллариошкин С.Н., 2020; Левин О.С., Федорова Н.В., 2020; Литвиненко И.В., 2020).

Клиническая картина мультисистемных нейродегенеративных заболеваний характеризуется полиморфной неврологической симптоматикой. Те случаи, при которых на первый план выступает паркинсонизм, обозначают термином стриатонигральная дегенерация (СНД); если в клинической картине ведущим является мозжечковый синдром, это состояние называют оливопонтocerebellарной атрофией (ОПЦА); случаи, когда ядром клинической картины является вегетативная дисфункция, обозначают эпонимическим названием – синдром Шая-Дрейджера (СШД) (Яхно Н.Н., Хатиашвили И.Т., 2002; Levin J., Kurz A., Arzberger T., Giese A., 2016).

Поэтому клинический подход к решению этой проблемы сопряжен с объективными трудностями, особенно на ранних стадиях или при нетипичном течении болезни. Это происходит из-за скудности патогномоничной симптоматики и того, что симптомы, называемые «красными флагами», указывающие на конкретное заболевание, развиваются не во всех случаях болезни (Aerts M.B. et al., 2011; Berg D. et al., 2015).

Таким образом, остается актуальной проблема дифференциальной диагностики данных групп заболеваний и выявления особенностей их патогенеза, что связано с неспецифичностью клинико-неврологической симптоматики, тяжелым течением заболевания и распространенностью различных синдромов паркинсонизма.

Степень разработанности темы

В настоящее время достигнут определенный прогресс в изучении патогенеза и диагностики нейродегенеративных заболеваний. Это обусловлено в первую очередь

широким внедрением в клиническую практику новых методов и методик нейровизуализации, в первую очередь магнитно-резонансной томографии (МРТ) (Литвиненко И.В., 2006; Поздняков А.В., 2006; Griffin C.M., 2001; Pyatigorskaya N., Gallea C., Garcia-Lorenzo D., 2014).

Магнитно-резонансная томография является одним из наиболее информативных методов визуализации, а для исследования ЦНС имеет ряд преимуществ по сравнению с другими методами, в частности, благодаря способности получать истинные трехмерные изображения с высокой тканевой контрастностью (Поздняков А.В., 2020; Трофимова Т.Н., 2019, 2020; Cercignani M., Dowell N.G., 2018).

Однако роль МРТ в диагностике изменений головного мозга при нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, до настоящего времени не решена. Рассматриваются в основном вопросы по исключению или наличию заболеваний, вызывающих вторичный паркинсонизм (опухолей, субдуральных гематом, гидроцефалий и др.).

В связи с наличием минимальных структурных изменений, трудно диагностируемых при традиционной МРТ, возникает необходимость прибегать к полуавтоматическим компьютеризированным методам анализа данных для более полного получения информации и проведения сложных количественных измерений.

Рядом зарубежных авторов для выявления атрофии, как одного из основных признаков гибели и дегенерации нейронов, и ее связи с заболеванием была рекомендована методика магнитно-резонансной морфометрии (MP) (MR-morphometry) головного мозга (Summerfield C. et al., 2005; Beyer M.K. et al., 2007), позволяющая получить данные об объеме и площади различных структур серого и белого вещества, а также толщины коры в различных отделах больших полушарий на основе компьютерной обработки МР-изображений. Предпринимаются попытки на основании данных МРТ выявить различные формы паркинсонизма. Основной упор при этом делается на оценку атрофии подкорковых структур и измерении соотношений между отдельными структурами, которые могут специфическим образом изменяться при некоторых вариантах атипичного паркинсонизма.

Таким образом, к настоящему времени в доступной литературе имеются единичные публикации, которые порой носят противоречивый характер. Не оптимизирована методика МР-морфометрии при обследовании пациентов с нейродегенеративными заболеваниями головного мозга, сопровождающимися синдромом паркинсонизма. Не определена локализация и выраженность изменений волюметрических и линейных

показателей различных отделов головного мозга при применении МР-морфометрии. Не проведены исследования по выявлению патогномичных признаков поражения коры головного мозга при каждой нозологической форме заболевания, сопровождающегося синдромом паркинсонизма.

Цель исследования

Разработать магнитно-резонансную морфометрическую семиотику нейродегенеративных заболеваний головного мозга, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, и повысить точность их дифференциальной диагностики.

Задачи исследования

1. Выявить характерные закономерности распределения атрофии вещества головного мозга по данным МР-морфометрии при синдромах паркинсонизма.

2. Определить локализацию и выраженность изменения волюметрических и линейных показателей различных отделов головного мозга при помощи МР-морфометрии.

3. Выявить патогномичные особенности поражения структур головного мозга при каждой из нозологических форм заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

4. Определить общие и специфические структуры, поражающиеся при различных формах паркинсонизма, по данным МР-морфометрии.

Научная новизна исследования

На основании проведения МРТ с МР-морфометрией головного мозга, а также применения программного обеспечения FreeSurfer проведен объективный количественный анализ линейных и объемных показателей в различных анатомических структурах головного мозга у больных с нейродегенеративными заболеваниями: болезнь Паркинсона, сосудистый паркинсонизм (СП), прогрессирующий надъядерный паралич (ПНП), различные формы мультисистемной атрофии (МСА), сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

Оценены изменения в толщине и объемах борозд и извилин коры, объемы гипоинтенсивных очагов белого вещества, подкорковых структур, мозжечка и ствола головного мозга пациентов.

Впервые проведено сравнение данных МР-морфометрии среди пациентов с различными нозологическими формами синдрома паркинсонизма с помощью автоматизированного программного обеспечения Freesurfer, позволившего исключить человеческий фактор.

Выявлены значимые в диагностическом плане структуры головного мозга, подвергающиеся наибольшей атрофии, что позволило на основе нейровизуализационных данных повысить точность дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

Теоретическая и практическая значимость работы

Доказана ценность метода автоматической постпроцессинговой обработки МР-данных с использованием программного пакета Freesurfer с минимизацией влияния оператора на результат для получения информации о локализации и степени атрофии вещества головного мозга.

Обобщена МР-семиотика поражения различных структур головного мозга у пациентов с заболеваниями, сопровождающимися синдромом паркинсонизма.

Получены сведения о распределении атрофии в различных отделах головного мозга, на основании которых выявлены патогномонические признаки, характерные для болезни Паркинсона, сосудистого паркинсонизма, мультисистемной атрофии и прогрессирующего надъядерного паралича.

Данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют выработать алгоритм повышения точности дифференциальной диагностики синдромов паркинсонизма с использованием МР-морфометрии.

Уточнен патогенез развития отдельных синдромов при болезнях, сопровождающихся синдромом паркинсонизма, и проведены параллели между особенностями заболевания и характерными регионами головного мозга, подвергающимися наибольшей атрофии.

Полученные результаты могут быть использованы в клинической практике и при нейровизуализации врачами-рентгенологами, неврологами, психиатрами и нейрохирургами при дифференциальной диагностике синдромов паркинсонизма для повышения точности и уменьшения времени постановки диагноза, определения тактики лечения, прогноза заболевания и планирования реабилитационных мероприятий.

Методология и методы исследования

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

Объектом исследования являлись пациенты с синдромом паркинсонизма, которым были установлены различные нозологические диагнозы: болезнь Паркинсона,

прогрессирующий надъядерный паралич, сосудистый паркинсонизм и мультисистемная атрофия.

Предмет исследования – постпроцессинговая обработка МР-данных на программном обеспечении Freesurfer с последующим анализом толщины различных регионов коры, объемов подкорковых структур и образований ствола 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 получением традиционных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), томограмм, взвешенных по протонной плотности и TIRM, с помощью которых проводилась предварительная оценка состояния структур головного мозга);

- проведение МРТ головного мозга с получением импульсной последовательности T1 градиентного эхо, данные которой используются для проведения морфометрии.

3 этап: выполнение МР-морметрии с использованием статистического программного обеспечения FreeSurfer.

4 этап: проведение статистической обработки полученных в результате МР-морметрии переменных.

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение МРТ с МР-морметрией и методом постпроцессинговой обработки с использованием программного обеспечения Freesurfer позволяет провести объективный количественный анализ объема и толщины коры, объема подкорковых структур, мозжечка и ствола головного мозга у больных с нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

2. Патогномоничными признаками поражения подкорковых структур головного мозга при сосудистом паркинсонизме является атрофия левого

таламуса и левого хвостатого ядра, а также снижение толщины коры в проекции правой средней лобной извилины, левой постцентральной борозды и заднего отдела левой поясной извилины.

Характерными признаками поражения коры головного мозга при болезни Паркинсона является атрофия правой надкраевой извилины; при стриатонигральном варианте мультисистемной атрофии – правой верхней лобной извилины, левой прецентральной извилины, правой и левой клиновидной извилины; при оливопонтocerebellлярной атрофии – правого перешейка поясной извилины и лингвального отдела правой средней височно-затылочной извилины.

Атрофия при прогрессирующем надъядерном параличе представлена дегенерацией: левой скорлупы, центрального отдела мозолистого тела и полюса левой затылочной доли.

3. При всех нозологических формах паркинсонизма увеличиваются объемы III и IV желудочков и цереброспинальной жидкости.

Степень достоверности и апробация результатов работы

Достоверность проведенного диссертационного исследования определяется достаточным количеством клинических наблюдений, репрезентативной выборкой пациентов, а также адекватной статистической обработкой результатов исследования. На основании полученных данных сформулированы положения, выводы и практические рекомендации.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на: Невском радиологическом форуме (СПб., 2019; 2021); заседании Санкт-Петербургского радиологического общества (СПб., 2019); научно-практической конференции молодых ученых «Поленовские чтения» (СПб., 2019); XIX-XX Всероссийской научно-практической конференции «Неменовские чтения» (СПб., 2021); III Инновационном Петербургском медицинском форуме (СПб., 2020); научно-практических конференциях ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» (СПб., 2019, 2020).

Апробация работы проведена на совместном заседании Проблемной комиссии по нейрохирургии, неврологии и научно-исследовательского отдела лучевой диагностики ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России от 21 апреля 2021 года, протокол №2.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертационного исследования опубликовано 13 печатных работ, из них 3

публикации в изданиях, рекомендованных ВАК Минобробразования и науки РФ, в том числе 1 статья в журнале, индексируемом в международной базе данных Scopus.

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.

Диссертант лично обследовал 118 больных, проведя им МРТ и МР-морфометрию с использованием статистического программного обеспечения FreeSurfer. Личный вклад автора в изучение литературы, сбор, обобщение, анализ полученных данных и написание диссертации – 100%.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 142 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 (203), включающего 30 отечественных и 173 зарубежных источников. Работа иллюстрирована 15 таблицами, 20 рисунками.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Общая характеристика обследованных пациентов и методов исследования

В исследование были включены пациенты на развернутых стадиях болезни Паркинсона, симптоматика которых соответствовала 4 стадии болезни по Хён и Яру (19 пациентов); 26 пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом, 29 – с сосудистым паркинсонизмом, 44 – с мультисистемной атрофией, в том числе 24 – с стриатонигральной дегенерацией и 20 – с оливопонтocereбеллярной атрофией.

Клиническое обследование проводилось врачом-неврологом, после чего выполняли методы нейровизуализации. Наибольшее количество пациентов было с мультисистемной атрофией (44) и сосудистым паркинсонизмом (29), меньшее количество – болезнь

Паркинсона 4 стадии (19 больных). Чаще были мужчины. Средний возраст – пациенты более 60 лет, со средней продолжительностью заболевания – около 10 лет.

Методика магнитно-резонансной томографии с МР-морфометрией и постпроцессинговой обработкой (Freesurfer)

Всем пациентам выполнена МРТ с МР-морфометрией на томографе фирмы «Siemens» с индукцией магнитного поля 1,5 Тл. Использовали головную приемно-передающую матричную катушку. Применяли стандартный протокол с получением T1-и T2-ВИ в трех взаимно перпендикулярных. Помимо стандартных протоколов, выполняли протокол 3D MPRAGE T1-взвешенного градиентного эхо (Magnetization-Prepared Rapid Acquisition Gradient-recalled Echo), рекомендованный производителем программного обеспечения Freesurfer для постпроцессинговой обработки, которое позволяет в автоматическом режиме проводить анализ толщины коры и объемов отдельных структур головного мозга. Работа программы в автоматическом режиме минимизирует число ошибок, связанных с влиянием оператора. Кроме того, выходные данные представлены в числовом виде, что позволяет использовать их для дальнейшей статистической обработки без дополнительного преобразования. Становится возможным применять полученные значения объемов структур и толщин областей коры для индивидуального анализа и более точной диагностики различных заболеваний головного мозга.

Методы статистической обработки

Статистический анализ проводился с использованием данных, которые конвертировались из базы в Microsoft Excel в приложение для статистической обработки информации Statistica 10.0.

Анализ включал определение числовых характеристик переменных и проверку нормальности распределения значений в соответствии с критерием Колмогорова-Смирнова. В дальнейшем, вследствие отсутствия нормальности распределения, были выбраны непараметрические методы обработки данных. Для оценки значимости межгрупповых различий использовался критерий Манна-Уитни для несвязанных выборок. Различия принимались значимыми при вероятности развития ошибки $p < 0,05$. Исходя из результатов клинической диагностики, было сформировано 5 групп пациентов, сгруппированных в соответствии с диагнозом. Результаты морфометрии анализировались по более, чем 240 переменным, которые отражали толщину различных регионов коры, структуры подкорковых ганглиев, ствола и ликворной системы. Данные анализировали в сравнении с группой контроля, результаты сравнения в дальнейшем сравнивались между собой.

Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с развернутой стадией болезни Паркинсона

Всего обследовано 19 больных на развернутых стадиях болезни Паркинсона. Атрофический процесс затрагивает обширные регионы коры, однако степень атрофии выражена значительно меньше. Достоверные различия по сравнению с группой контроля выявлены в отдельных регионах коры лобной, островковой, теменной доле, а также в коре поясной извилины (таблица 1 и 2).

Таблица 1 – Достоверные различия объемных показателей коры головного мозга у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона ($p < 0,05$)

Структура	БП 4 стадия (мм ³) M [LQ; UQ]	Группа контроля (мм ³) M [LQ; UQ].	P
Ростральная часть правой средней лобной извилины	13317,3[12587,1;13732,8]	16038,8 [15428,3;17185,2]	0,0018
Правая верхняя лобная извилина	18802,6[18186,9;20452,3]	22136,9 [20630,5;23824,4]	0,0017
Правая прецентральной извилина	14943,4[13752,5;15909,9]	18307,5 [17279,9;18813,6]	0,0030
Оперкулярная часть правой нижней лобной извилины	2934,0 [2741,0;3371,0]	3895,0[3486,0;4252,0]	0,0097
Левая верхняя теменная извилина	6998,7 [6677,2;7156,6]	8049,8[7566,5;8506,5]	0,0035
Левая медиальная орбитофронтальная кора	4047,9 [3872;4290,2]	4606,5[4404,3;4881,6]	0,0038
Передняя часть круговой борозды островка справа	719,0 [690,0;835,0]	913,0[897,0;976,0]	0,0049
Левая боковая теменно-затылочная борозда	1295,0 [1215,0;1358,0]	1560,0[1392,0;1660,0]	0,0041
Общий объем гипоинтенсивных очагов в белом веществе	3172,1 [2139,3;6650,3]	1078,8[880,0;2414,9]	0,0062

Из таблицы 1 следует, что при анализе волуметрических изменений у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона, также как и при сосудистом паркинсонизме, отмечается снижение объемных показателей в лобной доле, в частности в проекции верхней лобной извилины, ростральной средней лобной извилины, оперкулярного отдела нижней лобной извилины и прецентральной извилины. Кроме этого, патологическим процессом затрагивается медиальная орбитофронтальная кора и круговая борозда островка.

Однако, в отличие от пациентов с сосудистым паркинсонизмом снижение объемов также отмечено в проекции таких структур, как верхняя теменная извилина и боковая теменно-затылочная борозда.

Таблица 2 – Изменения толщины коры у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона

Структура	БП 4 стадия (мм) М [LQ; UQ]	Группа сравнения (мм) М [LQ; UQ].	p
Круговая борозда левого островка	2,549 [2,217; 2,621]	2,753 [2,693; 2,803]	0,0022
Правая надкраевая извилина	2,440 [2,150; 2,480]	2,630 [2,570; 2,680]	0,0031
Перешеек поясной извилины слева	2,020 [1,920; 2,100]	2,260 [2,160; 2,310]	0,0065
Кора островка слева	2,460 [2,330; 2,740]	2,860 [2,810; 2,990]	0,0010

Из таблицы 2 следует, что при сравнительном анализе морфометрических результатов линейных показателей коры головного мозга при 4 стадии болезни Паркинсона отмечается значительно меньшее количество структур головного мозга с ее уменьшением, по сравнению с результатами, полученными при сосудистом паркинсонизме. Однако, кроме общих данных, таких как атрофия в области коры островка и перешейка поясной извилины, отмечается снижение толщины коры в теменной доле в проекции правой надкраевой извилины (рисунок 1).

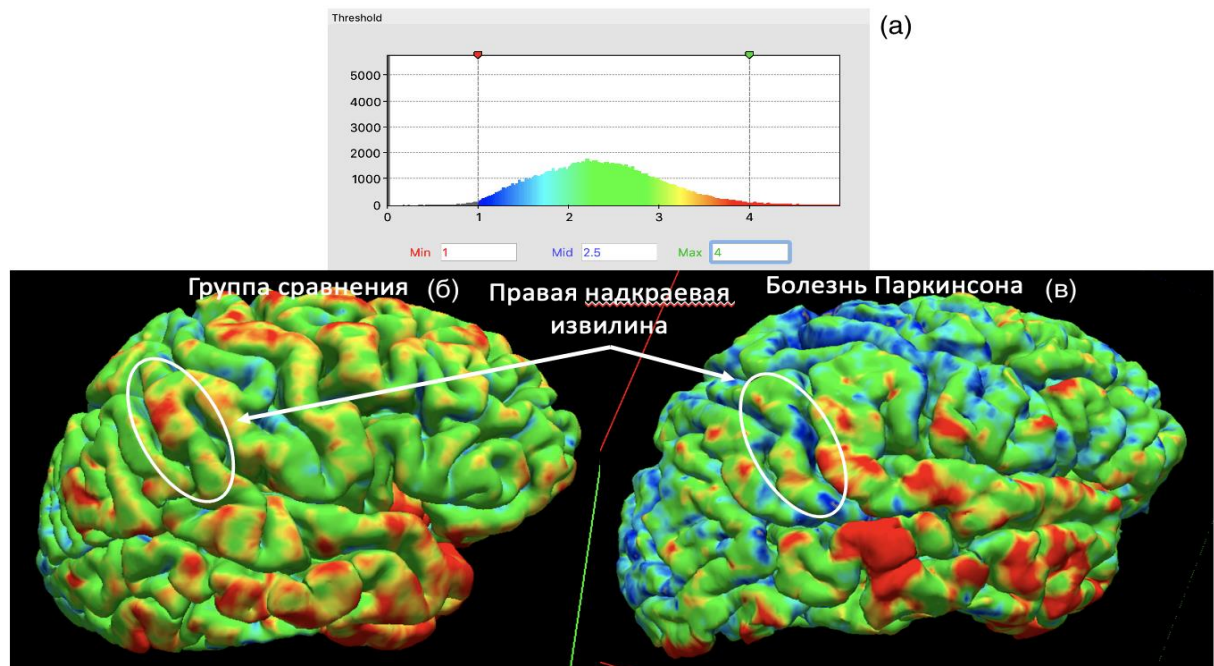


Рисунок 1 – Цветное картирование толщины коры (а). Уменьшение толщины коры в проекции правой надкраевой извилины в сравнение с группой контроля (б) у пациентов с болезнью Паркинсона (в)

Таким образом, доминирующий вклад в развитие атрофического процесса головного мозга у пациентов с 4 стадией болезни Паркинсона вносят структуры лобной и теменной долей, которые статистически достоверно определяются при проведении МР-морфометрии.

Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом

Всего обследовано 26 больных с прогрессирующим надъядерным параличом. Результаты морфометрии отражены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты МР-волуометрии подкорковых структур при прогрессирующим надъядерном параличе в сравнении с группой контроля

Структура	ПНП, объем в мм ³ М [LQ; UQ]	Контроль, объем в мм ³ М[LQ; UQ]	Р
IV желудочек	2348,50 [1892,60;3803,80]	1617,90 [1443,80;1698,40]	0,005
Бледный шар справа	1335,20 [1245,50;1810,20]	1822,50 [1742,30;2046,90]	0,009
Белое вещество мозжечка слева	10680,80 [9207,9;14301,9]	15169,00 [12560,20; 17833,8]	0,033
Бледный шар слева	1453,60 [1382,40;1789,80]	1906,40 [1831,20; 1955,50]	0,018
Левая скорлупа	4035,20 [3524,60;4187,00]	4597,90 [4209,50; 4670,50]	0,028
Левое прилежащее ядро	352,50 [339,30; 415,40]	436,80 [390,10; 481,40]	0,040

Из таблицы 3 следует, что наибольшая атрофия выявлена в бледном шаре с обеих сторон, а также в стволе, что отражается в увеличении объема IV желудочка.

Помимо атрофии подкорковых ганглиев, выявлено уменьшение объема центральной части мозолистого тела, что может являться следствием прогрессирования дегенеративного процесса в коре больших полушарий и общей дезинтеграции нейронов коры головного мозга. При анализе объемных показателей подкорковых образований головного мозга была выявлена достоверная атрофия бледного шара с обеих сторон, а также левых прилежащего ядра и скорлупы (рисунок 2).

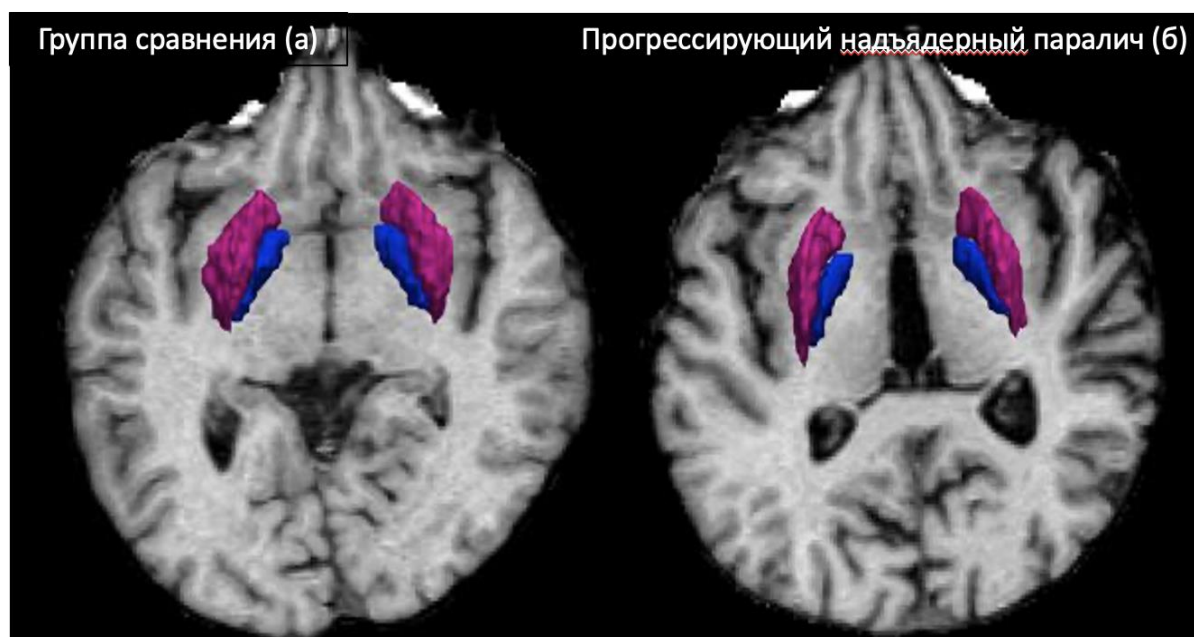


Рисунок 2 – Различия в воллюметрии скорлупы и бледного шара у группы сравнения (а) и при прогрессирующем надъядерном параличе (б)

Кроме того, выявлена атрофия коры головного мозга. Наиболее достоверное уменьшение толщины коры выявлено в оперкулярной части нижней лобной извилины, фузиформной извилины и в затылочной коре.

Результаты оценки толщины коры головного мозга при прогрессирующем надъядерном параличе в сравнении с группой контроля представлены в таблице 4, из которой следует, что участки со снижением толщины коры определены в затылочной доле и средней лобной извилине.

Таблица 4 – Результаты оценки толщины коры головного мозга при прогрессирующем надъядерном параличе в сравнении с группой контроля

Структура	ПНП, М [LQ; UQ]	Контроль, М [LQ; UQ]	p
Полус левой затылочной доли	1,918 [1,824; 2,011]	2,043 [1,952; 2,060]	0,033
Средняя лобная извилина	1,955 [1,923; 2,190]	2,212 [2,212; 2,230]	0,039

Несмотря на то, что достоверные различия толщины выявлены лишь в ограниченных зонах коры головного мозга, при анализе МР-морфометрии отдельных пациентов атрофия затрагивала значимо большие площади и включала лобную, теменную, затылочную и, в меньшей степени, височную доли (рисунок 3).

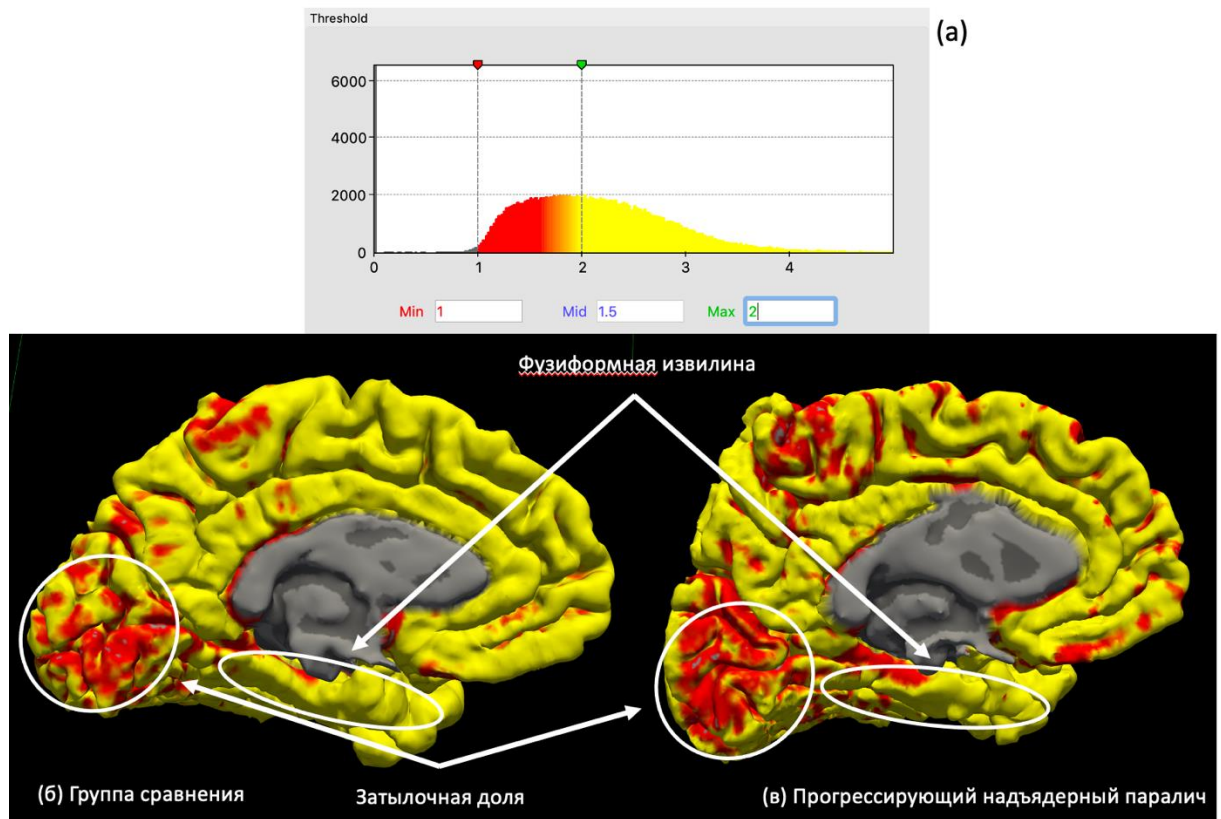


Рисунок 3 – Цветное картирование толщины коры (а). Различия толщины коры между пациентами из группы сравнения (б) и пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом (в) в проекции затылочной доли и фузиформной извилины

Таким образом, ведущими структурами, которые затрагивают нейродегенеративный процесс при прогрессирующем надъядерном параличе являются базальные ганглии и полюс левой затылочной доли.

Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с сосудистым паркинсонизмом

Всего обследовано 29 больных с сосудистым паркинсонизмом. Проведение МР-морфометрического анализа у пациентов с сосудистым паркинсонизмом позволило определить выраженное распространение атрофии, как коры головного мозга, так и белого вещества. Наибольшее диагностическое значение имеет объем гипоинтенсивных участков белого вещества, который отражает наличие сосудистых очагов в белом веществе полушарий мозга. Другой показатель, отражающий атрофию вещества головного мозга, который статистически значимо отличался у пациентов с сосудистым паркинсонизмом, это объемы боковых и III желудочков. Увеличение размеров ликворной системы мозга у больных данной группы указывает на развитие внутренней заместительной гидроцефалии, которая четко определяется при проведении МР-морфометрического анализа. Стоит отметить, что на развернутых стадиях болезни Паркинсона также развивается

заместительная гидроцефалия, однако ее степень значительно меньше и не достигает статистической значимости по сравнению с пациентами группы контроля.

Помимо атрофии белого вещества полушарий головного мозга, у пациентов с сосудистым паркинсонизмом достоверно уменьшается толщина коры. Наиболее значимое ее уменьшение происходит в области лобной коры и вовлекает нижнюю лобную извилину, включающую треугольную и оперкулярную части, верхнюю и среднюю лобные извилины, прямую извилину и орбитофронтальную кору. Атрофический процесс затрагивает и другие области коры (таблица 5).

Таблица 5 – Волюметрические изменения коры головного мозга при сосудистом паркинсонизме по сравнению с группой контроля

Структура	Сосудистый паркинсонизм (мм ³) M [LQ; UQ]	Контроль, (мм ³) M [LQ; UQ]	P
Левая оперкулярная область	3170 [2398; 3324,5]	3895 [3486; 4252]	0,0060
Правая верхняя лобная извилина	13218,5 [12522,5; 14510,0]	16273 [15831; 16350]	0,0087
Орбитальная часть правой нижней лобной извилины	815,5 [770,5; 854,5]	937 [922; 1018]	0,0081
Орбитальная борозда левой лобной доли	419 [390,5; 506,5]	612 [551; 717]	0,0033

При анализе толщины коры у пациентов с сосудистым паркинсонизмом доминирующими структурами также оказались компоненты лобной доли, такие как средняя лобная извилина. Кроме этого, отмечены достоверные различия в толщине коры суборбитальной и постцентральной борозд головного мозга.

Отдельно стоит отметить поражение структур, входящих в состав лимбической системы, а точнее в состав поясной извилины – это перешеек и задний отдел поясной извилины. Немаловажную роль в формировании высшей нервной деятельности играет и кора островка, где в области левой круговой борозды также было отмечено снижение толщины коры.

Среди поражения подкорковых ядер следует выделить двустороннее поражение бледного шара. В остальных случаях атрофический процесс затрагивает базальные структуры только с одной стороны. Достоверные различия были получены в отношении левых таламуса, хвостатого и прилежащего ядер, а также правой скорлупы.

Таким образом, доминирующий вклад в развитие атрофического процесса головного мозга у пациентов сосудистым паркинсонизмом вносят структуры лобной доли

и базальные ганглии, которые статистически достоверно определяются при проведении МР-морфометрии.

Результаты магнитно-резонансной морфометрии головного мозга у пациентов с мультисистемной атрофией

С различными вариантами мультисистемной атрофии обследовано 44 пациента. МР-морфометрический анализ показал значительные различия между разными вариантами мультисистемной атрофии. Выявлены достоверные различия в толщине коры и объеме подкорковых структур как в левом, так и в правом полушариях головного мозга (таблица 6). После статистической обработки полученные результаты подверглись графической обработке для визуального подтверждения (рисунок 4).

Таблица 6 – Достоверные различия объемных показателей структур серого вещества головного мозга у пациентов с стриатонигральной формой мультисистемной атрофии ($p < 0,05$)

Структура	Стриатонигральная дегенерация М [LQ; UQ]	Группа сравнения М [LQ; UQ]	Р
Правая клиновидная область	2645,50 [2535,00;2880,00]	2898,00 [2816,00;2919,00]	0,039
Левая медиофронтальная кора	4302,50 [3844,00;4511,00]	5082,00[4609,00;5524,00]	0,021
Правая околошпорная область	1933,50 [1760,00;2005,00]	2157,00 [2054,00;2368,00]	0,035

Из таблицы 6 следует, что локализация нейродегенеративного процесса при стриатонигральном варианте мультисистемной атрофии отличается от таковых при болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма.

При проведении статистического анализа были получены достоверные различия в объемных показателях в проекции правой клиновидной и околошпорной областях, а также левой медиофронтальной области, что является отличительной особенностью от предыдущих вариантов паркинсонизма. Выявлено значительное количество структур, в которых происходила атрофия коры головного мозга при стриатонигральной дегенерации. Поражению подвергается клиновидная и верхняя лобная извилины с обеих сторон, а также целый комплекс лобных структур, таких как оперкулярная область, а именно оперкулярная часть нижней лобной извилины, прямая извилина справа и латеральная орбитофронтальная кора. Кроме этого, снижение толщины коры регистрируется в прецентральной извилине и постцентральной борозде и в области ольфакторного отдела

средней орбитальной борозды, так как обонятельная функция играет особую роль в патогенезе болезни Паркинсона и может являться общим компонентом при стриатонигральной дегенерацией и идиопатическим паркинсонизмом.

Также, общими факторами в морфологическом поражении головного мозга при вышеупомянутых нозологиях является дегенерация поясной извилины и теменно-затылочной борозды.

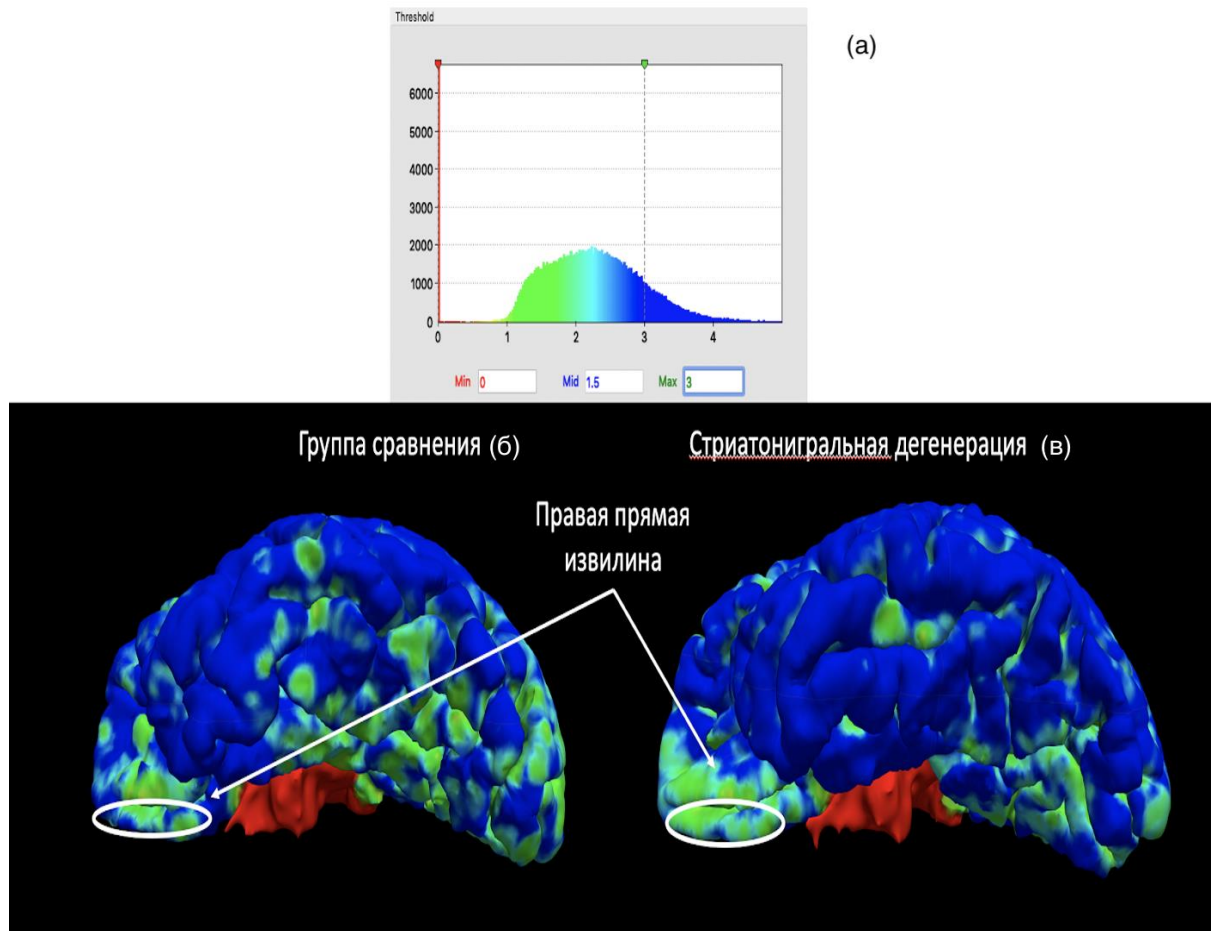


Рисунок 4 – Цветное картирование толщины коры (а). Визуализация различий толщины коры в проекции правой прямой извилины в сравнение с группой контроля (б) у пациентов с стриатонигральной дегенерации (в)

При оливопонтocerebellарной атрофии были выявлены структуры, которые демонстрировали ее отличия от стриатонигральной дегенерации, несмотря на их принадлежность к группе мультисистемных атрофий.

При волуметрическом анализе единственной структурой, показавшей общность с идиопатической болезнью Паркинсона, был задний отдел поясной извилины. Остальные структуры не только отличались от болезни Паркинсона, но также и от стриатонигрального варианта мультисистемной атрофии, что показывает достаточно серьезные

различия в их патогенезе. Так, снижение объемных показателей было отмечено в правой парагиппокампальной области, лингвальном отделе средней височно-затылочной извилины. Двукратное увеличение объема IV желудочка явилось отражением специфической дегенерации моста мозга головного мозга, что повлекло за собой достоверное снижение объемов самого ствола головного мозга.

Отдельно хотелось бы отметить двустороннюю атрофию полушарий мозжечка, что весьма четко отражает одну из ведущих дисфункций при оливопонтocerebellарной атрофии.

Проведенный анализ по выявлению достоверно значимых зон истончения коры головного мозга, показал достаточно скромные результаты. Особенным моментом является выявление атрофии коры в проекции лингвального отдела правой средней височно-затылочной извилины, которая также показала уменьшение своего суммарного объема при волюметрическом анализе.

В тоже время, снижение толщины коры было отмечено в зоне перешейка поясной извилины, что явилось общим фактором для процесса нейродегенерации как при болезни Паркинсона, так и для сосудистого паркинсонизма.

Таким образом, при статистическом анализе у пациентов со стриатонигральной дегенерацией выявлена значимая атрофия коры преимущественно лобной доли головного мозга. Достоверные результаты получены при анализе толщины и объема оперкулярной части лобной доли, прямой извилины, верхней и средней лобной извилин, а также пре- и постцентральных извилин.

В противоположность этим изменениям, при оливопонтocerebellарной атрофии дегенерации подвергается в первую очередь белое вещество мозжечка и структуры ствола головного мозга. Структур коры головного мозга, которые подвержены атрофии значительно меньше. Это парагиппокампальная область и области теменной и затылочной коры (медиальная затылочно-височная извилин, язычная извилина, перешеек поясной извилины). При обоих вариантах мультисистемной атрофии дегенерации подвергается клин затылочной доли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило установить распределение атрофии отдельных регионов коры головного мозга и подкорковых структур характерных для идиопатической болезни Паркинсона, сосудистого паркинсонизма, прогрессирующего надъядерного паралича и вариантов мультисистемной атрофии.

Общими признаками всех заболеваний, протекающих с синдромами паркинсонизма, кроме стриатонигральной дегенерации, является увеличение размеров III и IV желудочков, а также объема цереброспинальной жидкости, что укладывается в общие понятия о нейродегенеративном процессе с формированием заместительной гидроцефалии, вследствие атрофии ткани головного мозга.

При этом, удалось выявить уникальные структуры головного мозга, объем которых уменьшается только при определенной нозологической форме паркинсонизма.

При сосудистом паркинсонизме – это атрофия левых таламуса и хвостатого ядра, при оливопонтocereбеллярной атрофии – объем ствола головного мозга и для прогрессирующего надъядерного паралича – левая скорлупа и центральный отдел мозолистого тела.

Идиопатическая болезнь Паркинсона и стриатонигральная форма мультисистемной атрофии не имели отчетливых отличительных признаков среди подкорковых образований.

В заключительном анализе толщины коры головного мозга все изучаемые нозологии продемонстрировали широкий набор уникальных локусов дегенерации.

Специфическими для сосудистого паркинсонизма явились: каудальная и ростральная части правой средней лобной извилины, левая прямая извилина, левая суборбитальная борозда, левая постцентральная борозда, триангулярная часть правой нижней лобной извилины и задний отдел поясной извилины слева.

Для идиопатической болезни Паркинсона на 4 стадии по Хен/Яру единственным уникальным сайтом атрофии была правая надкраевая извилина.

Стриатонигральная форма мультисистемной атрофии имела самое многочисленное представительство структур с уменьшением толщины коры: правая прямая извилина, левая оперкулярная область, оперкулярная часть правой нижней лобной извилины, правая верхняя лобная извилина, левая латеральная орбитофронтальная область, левая прецентральная извилина, правая и левая клиновидная извилина, левая постцентральная борозда, правая теменно-затылочная борозда, правая поясная борозда и обфакторный отдел правой средней орбитальной борозды.

Оливопонтocereбеллярная атрофия в отличие от стриатонигральной дегенерации показала более скромное количество характерных именно для этой нозологии структур: правый перешеек поясной извилины и лингвальный отдел средней височно-затылочной извилины справа.

Для прогрессирующего надъядерного паралича была выделена единственная структура, отличающаяся от остальных нозологических форм паркинсонизма – это средняя толщина коры в затылочной доле.

Таким образом, МР-морфометрия является современным высокоэффективным инструментом дифференциальной диагностики синдромов паркинсонизма и должна быть максимально использована в повседневной клинической практике.

ВЫВОДЫ

1. Магнитно-резонансная морфометрия с использованием программного обеспечения Freesurfer является высокоэффективным и статистически достоверным методом дифференциальной диагностики, позволяющим провести объективный количественный анализ объема и толщины коры, объема подкорковых структур, мозжечка и ствола головного мозга у больных с нейродегенеративными заболеваниями, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

2. Патогномоничными признаками поражения подкорковых структур головного мозга при сосудистом паркинсонизме являются атрофия левых таламуса и хвостатого ядра, при оливопонтocerebellарной атрофии – снижение объема ствола головного мозга и для прогрессирующего надъядерного паралича – левая скорлупа и центральный отдел мозолистого тела. Идиопатическая болезнь Паркинсона и стриатонигральная форма мультисистемной атрофии не имели отчетливых отличительных признаков среди подкорковых образований.

3. Специфическими зонами снижения толщины коры для сосудистого паркинсонизма явились: каудальная и ростральная части правой средней лобной извилины, левая прямая извилина, левая суборбитальная борозда, левая постцентральная борозда, треугольная часть правой нижней лобной извилины и задний отдел поясной извилины слева. Для идиопатической болезни Паркинсона единственным уникальным локусом атрофии была правая надкраевая извилина.

4. Стриатонигральная форма мультисистемной атрофии характеризовалась уменьшением толщины коры: правой прямой извилины, левой оперкулярной области, оперкулярной части правой нижней лобной извилины, правой верхней лобной извилины, левой латеральной орбитофронтальной области, левой прецентральной извилины, правой и левой клиновидной извилины, левой постцентральной борозды, правой теменно-затылочной борозды, правой поясной борозды и обонятельного отдела правой средней орбитальной борозды.

Оливопонтоцеребеллярная атрофия в отличие от стриатонигральной дегенерации имеет менее выраженные изменения в перешееке поясной извилины и лингвальном отделе средней височно-затылочной извилины справа.

Для прогрессирующего надъядерного паралича – это средняя толщина коры полюса левой затылочной доли.

5. Общими признаками, характерными для всех нозологических форм паркинсонизма, является увеличение объема цереброспинальной жидкости, третьего и четвертого желудочков.

Снижение объема правой верхней лобной извилины характерно для сосудистого паркинсонизма и идиопатической болезни Паркинсона. При болезни Паркинсона и прогрессирующем надъядерном параличе наблюдается атрофия оперкулярной части правой средней лобной извилины и передней части круговой борозды островка справа. Истончение коры головного мозга в проекции правой средней лобной извилины наблюдается при сосудистом паркинсонизме и прогрессирующем надъядерном параличе. Перешеек поясной извилины справа и верхний отдел левой круговой борозды островка подвергается атрофии при сосудистом паркинсонизме и идиопатической болезни Паркинсона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с подозрением на заболевание, протекающее с синдромом паркинсонизма, рекомендовано выполнение высокопольной МРТ с МР-морфометрии и последующей оценкой преимущественной локализации атрофического процесса с целью дифференциальной диагностики.

2. Для проведения МР-морфометрии головного мозга пациентам с нейродегенеративными заболеваниями рекомендовано использовать программное обеспечение FreeSurfer.

3. При проведении пациентам T1 градиентного эха рекомендовано выставлять параметры данной импульсной последовательности в соответствии с рекомендациями Human connectome project (http://www.humanconnectomeproject.org/wpcontent/uploads/2014/08/HCP_Protocol.pdf).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективы дальнейшей разработки темы связаны с более широким внедрением в клиническую практику МР-томографов 3 Тесла для более детального изучения структур

головного мозга с целью раннего выявления патогномичных признаков заболеваний, сопровождающихся синдромом паркинсонизма.

Кроме того, целесообразным является дальнейшее изучение роли и значения функциональной МРТ и диффузионно-тензорной МРТ в выявлении признаков изменения функциональных связей и особенностей коннектома головного мозга у данной категории пациентов.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Исакова, Э.В. Возможности МР-морфометрии при нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся синдромом паркинсонизма / Э.В. Исакова, А.Г. Труфанов, В.А. Фокин // Российский нейрохирургический журнал имени профессора А.Л. Поленова. – 2019. – Т. 10. Специальный выпуск. – С. 272.

2. Исакова, Э.В. Изменение фракционной анизотропии серого вещества у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом / Э.В. Исакова // Материалы научно-практической конференции молодых ученых «Неменовские чтения». – СПб., 2019. – С. 29.

3. Исакова, Э.В. Морфологические изменения структур мозжечка у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом / А.А. Юрин, Э.В. Исакова, А.Г. Труфанов // Материалы научно-практической конференции молодых ученых «Неменовские чтения». – СПб., 2019. – С. 76.

4. Исакова, Э.В. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография: изменения при прогрессирующем надъядерном параличе / Э.В. Исакова, А.А. Юрин, А.Г. Труфанов // Материалы III Инновационного Петербургского медицинского форума. – Трансляционная медицина. – 2020. – Пр. 2. – С. 193.

5. Исакова, Э.В. Возможности применения многовоксельной магнитно-резонансной морфометрии при прогрессирующем надъядерном параличе / Исакова Э. В. // Материалы III Инновационного Петербургского медицинского форума. – Трансляционная медицина. – 2020. – Пр. 2. – С. 194.

6. Исакова, Э.В. Прогрессирующий надъядерный паралич. результаты многовоксельной магнитно-резонансной морфометрии / Э.В. Исакова // Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб. – 2020. – С. 75.

7. Исакова, Э.В. Диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография: изменения при прогрессирующем надъядерном параличе / Э.В. Исакова, А.А. Юрин, А.Г.

Труфанов // Материалы конгресса Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. – СПб. – 2020. – С. 76.

8. Исакова, Э.В. Особенности атрофического процесса при прогрессирующем надъядерном параличе по данным магнитно-резонансной морфометрии / Э.В. Исакова, А.С. Лепёхина, Я.Б. Батожаргалова и соавт. // **Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики (REJR).** – 2020. – №1 (10). – С. 43-49.

9. Исакова, Э.В. Магнитно-резонансная морфометрия головного мозга при различных вариантах мультисистемной атрофии / Э.В. Исакова, А.Г. Труфанов, А.А. Юрин и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – № 1 (11). – С. 33-37.

10. Исакова, Э.В. Результаты применения многовоксельной магнитно-резонансной морфометрии при прогрессирующем надъядерном параличе / Э.В. Исакова // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – № 1 (s). – С. 30.

11. Исакова, Э.В. Морфометрия головного мозга при развернутых стадиях болезни Паркинсона и сосудистого паркинсонизма / Э.В. Исакова, А.Г. Труфанов, А.Ю. Ефимцев и соавт. // **Лучевая диагностика и терапия.** – 2020. – № 4 (11). – С. 16-22.

12. Исакова, Э.В. Применение магнитно-резонансной морфометрии при сосудистом паркинсонизме / Э.В. Исакова // Материалы XII международного конгресса «Невский радиологический форум - 2021». – Лучевая диагностика и терапия. – 2021. – № (S) 12. – С. 25.

13. Исакова, Э.В. Изменение фракционной анизотропии серого вещества у пациентов с прогрессирующим надъядерным параличом / Э.В. Исакова, В.А. Фокин, А.Г. Труфанов // Материалы XIX-XX Всероссийской научно-практической конференции «Неменовские чтения». – СПб., 2021. – С. 21.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП – болезнь Паркинсона

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

МРТ – магнитно-резонансная томография

МСА – мультисистемная атрофия

ПНП – прогрессирующий надъядерный паралич

СП – сосудистый паркинсонизм