

Визуальная шкальная МРТ оценка атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Альцгеймера (1 этап исследования)

Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Стулов И.К., Гальсман И.Е., Бельцева Ю.А.
ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт
им. В.М. Бехтерева»

Резюме. Одной из важных составляющих поиска биомаркеров ранней стадии болезни Альцгеймера является выявление признаков атрофических изменений стратегических для когнитивных функций структур головного мозга. В работе изучены одни их структурных биомаркеров нейровизуализации, отражающих степень нейронального повреждения и соответственно атрофического процесса — визуальная шкальная оценка степени атрофии при магнитно-резонансной томографии (МРТ). Было обследовано 94 пациента с подозрением по клиническим данным на наличие ранних признаков болезни Альцгеймера. Анализ данных МРТ исследования с использованием шкал визуального анализа данных показал преобладание атрофии медиобазальных отделов височных долей незначительной и умеренной степени у 64 пациентов (68%), межкрячковое расстояние оказалось увеличенным у 27 пациентов (28%). Атрофические изменения коры теменных долей были гораздо менее выражены.

Ключевые слова: психиатрия, деменция, болезнь Альцгеймера, магнитно-резонансная томография, МРТ, нейровизуализация, биомаркеры.

Visual scale of MRI evaluation of the brain atrophy on early stage of Alzheimer disease

Neznanov N.G., Ananyeva N.I., Zalutskaya N.M., Stulov I.R., Galsman I.E., Beltceva J.A.
Bekhterev Psychoneurological Research Institute

Summary. One of the most important parts in biomarkers research is finding of atrophic changes in strategic for cognition brain structures. In the study one of the structural neurovisual bi-omarkers of neuronal damage were analysed — MRI visual scale of atrophy. 94 patients with early signs of Alzheimer disease were examined. Using of visual scales show atrophy slight and mild of mediobasal temporal lobe in 64 patients (68%), interuncal distance was Increased in 27 patients (28%). Atrophic changes of the cortex of parietal lobe were not found in most of patients.

Key words: psychiatry, dementia, Alzheimer disease, magnetic resonance tomography, neurovisualisation, biomarkers.

Закономерным следствием современных демографических тенденций, отражающих стремительное старение населения во всем мире, становится увеличение общего количества лиц, страдающих различными вариантами тяжелых когнитивных нарушений. Так, согласно всемирным статистическим прогнозам, общее число больных болезнью Альцгеймера (БА) составит к 2030 году около 63 миллионов человек, а к 2050 г. их численность возрастет почти вдвое [25]. Достигнутые в последние два десятилетия некоторые успехи в лечении данной группы заболеваний отражают, тем не менее, весьма скромные результаты предпринимаемых медицинским сообществом усилий. Накапливается все больше аргументов в пользу применения терапевтических интервенций на ранних стадиях патологического процесса, что, в особенности, касается использования болезнью-модифицирующих лекарственных средств, которое, как предполагается, позволит существенно увеличить эффективность терапии [7]. В этой связи верификация диагностических и дифференциально-диагностических критериев

ранних стадий деменции приобретает особую научную и практическую значимость.

Следует отметить, что функциональные и структурные изменения в головном мозге происходят задолго до очевидных клинических проявлений когнитивных нарушений. Накопление патологии, характерной для БА (β -амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков), может предшествовать клинической манифестации заболевания более чем на 20-30 лет [18]. Неоднородность клинической картины болезни Альцгеймера, вероятнее всего, обусловлена не только отложением β -амилоида и таупатией, но и целым рядом других факторов, такие как нарушение энергетического обмена, окислительный стресс, нейровоспаление, резистентность к инсулину и фактору роста инсулина (IGF), и к дефициту инсулина/IGF. Устойчивость к инсулину способствует окислительному стрессу, генерации активных форм кислорода (АФК), повреждению и дисфункции митохондрий. Все эти факторы приводят к развитию про-апоптотического, провоспалительного и про-амилоидного (про- $A\beta$ PP-A β) каскадов при болезни Альцгеймера [22].

Использование биомаркеров является основополагающим фактором установления патоморфологических и патофизиологических изменений, в особенности, у пациентов с отсутствием клинических симптомов или незначительной их выраженностью [13, 1]. К нейровизуализационным биомаркерам относят биомаркеры функциональной и структурной нейровизуализации [12, 17, 21, 23]. К методам функциональной нейровизуализации на ранней стадии болезни Альцгеймера причисляют однофотонную эмиссионную томографию (ОФЭКТ), позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) с F^{18} -фтордезоксиглюкозой (ФДГ) и лигандами амилоида (т.н. питсбургское вещество (PIB) [5, 6, 10, 14, 15]. Поскольку данные биомаркеры имеют различную специфичность, их принято разделять на две группы: 1) биомаркеры, отражающие амилоидоз — отложение амилоида по данным ПЭТ с PIB и 2) биомаркеры, отражающие нейрональную дегенерацию — снижение метаболизма в височных и теменных областях по данным ПЭТ с ФДГ. [13, 19, 24].

В настоящее время считается, что биомаркеры бета-амилоида могут служить индикаторами патофизиологического процесса альцгеймеровского типа как на ранних додементных стадиях заболевания, так и до появления его клинических симптомов. Они могут определяться за 10–20 лет до развития клинических симптомов. Биомаркеры нейронального повреждения приобретают значение на более продвинутых стадиях заболевания, являясь индикаторами распространения и прогрессирования патофизиологического процесса [20].

К структурным биомаркерам нейровизуализации, отражающим степень нейронального повреждения и соответственно атрофического процесса, относят визуальную шкальную оценку степени атрофии при магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также воксельную (или воксель-базируемую) морфометрию.

Цель. В связи с этим целью работы явилось выявление признаков атрофических изменений, стратегических для когнитивных функций структур головного мозга, как одной из важных составляющих поиска биомаркеров ранней стадии болезни Альцгеймера с использованием шкальной визуальной оценки атрофических изменений различных структур головного мозга.

Материалы и методы

Выполнялась магнитно-резонансную томографию, выполненную по специализированному протоколу, в котором стандартное исследование головного мозга было дополнено GRE-ИП, позволяющей выявить микрогеморрагии (в дифференциальной диагностике с церебральной амилоидной ангиопатией), 3DMPRAGE-ИП с выполнением последующей сегментации в программной среде FreeSurfer и Flair-obliqueCor и Ax: Real IR-obliqueCor с толщиной среза 2.2 мм с ориентацией срезов перпендикулярно длинной оси гиппо-

кампа для визуальной шкальной оценки степени атрофических изменений в медиобазальных отделах височных долей.

Магнитно-резонансную томографию выполнялась на томографе Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba, Япония) с силой индукции магнитного поля 1.5 Тл. Использовали стандартную 8-канальную катушку для головы. Положение пациента лежа на спине. Для исследования головного мозга применяли стандартный алгоритм МРТ-исследования, который включал в себя импульсные последовательности быстрого спинного эха (fast spin echo — FSE) для получения T1-взвешенных изображений (T1-ВИ) и T2-взвешенных изображений (T2-ВИ), а также последовательность инверсии-восстановления с подавлением сигнала от жидкости FLAIR (Fluid attenuated inversion recovery), обеспечивающая подавление сигнала свободной воды при сохранении базовой T2-взвешенности изображения.

Для получения T2-взвешенных изображений были использованы следующие параметры: TR (Repetition Time) = 4300, TE (Echo Time) = 105, FOV (Field Of View) = 25,0, MTX (Matrix) = 320, ST (Slice Thickness) = 6,0, Gap = 1,2, FA (Flip Angle) = 90/160.

Для получения T1-взвешенных изображений: TR = 540, TE = 15, FOV = 5, MTX = 256, ST = 6,0, GAP = 1,2, FA = 90/180. FLAIR ИП со следующими параметрами: TR = 1000, TE = 105, FOV = 25, MTX = 224x320, ST = 6,0, GAP = 1,2, FA = 90/180.

Для прицельного исследования медиобазальных отделов височных долей применяли дополнительный протокол, включающий выполнение Flair-obliqueCor и Ax: Real IR-obliqueCor с толщиной среза 2.2 мм. Данные изображения производятся в косой аксиальной (параллельно к длинной оси гиппокампа) и косой коронарной (перпендикулярно к длинной оси гиппокампа) плоскостях, хорошо демонстрируют структуры медиобазальных отделов височных долей: энторинальную кору, головку, тело и хвост гиппокампа, височные рога боковых желудочков, цистерны основания мозга.

FLAIR ИП выполнялась со следующими параметрами: TR = 8000, TE = 105, FOV = 22,0, MTX = 30, ST = 2,2, GAP = 0,6, FA = 90/180.

REAL IR ИП выполнялась с параметрами: TR = 3450, TE = 18, FOV = 22, MTX = 320, ST = 2,2, GAP = 0,6, FA = 90/160.

Для оценки степени атрофии суб- и супратенториальных структур головного мозга и прицельно медиобазальных отделов височных долей разработаны методики морфометрического анализа, базирующиеся на полученных результатах МРТ. Данные методики включают линейные измерения и шкальную оценку атрофических изменений различной локализации и воксельную морфометрию головного мозга.

По такому протоколу было обследовано 94 пациента с подозрением по клиническим данным на наличие ранних признаков болезни Альцгеймера.

Анализ МРТ изображений в дальнейшем был разбит на 2 этапа.

На первом этапе работы выполнялась визуальная оценка атрофии с использованием следующего шкал:

1. GCA-шкала глобальной (диффузной) кортикальной атрофии (Global Cortical Atrophy) 1-4 степень диффузной атрофии

2. МТА-шкала атрофии медиальной височной доли (Medial Temporallobe Atrophy) — 0-4 степень атрофии

3. Koedam шкала теменной атрофии — 0-3 степень атрофии

4. Fazekas шкала для поражений белого вещества — 0-3 степень по Fazekas

5. Кроме этого выполнялся поиск инфарктов в стратегических зонах.

Результаты

По шкале GCA пациенты были разделены на группы в зависимости от выраженности глобальной (диффузной) кортикальной атрофии (Табл. 1)

Таблица 1. Степень диффузной (глобальной) атрофии мозга у обследованных пациентов	
Степень атрофии (по шкале GCA)	Количество пациентов
0	2
1	20
2	59
3	13

При изучении степени атрофии медиобазальных отделов височных долей было выявлено, что у 13 пациентов межкрючковое расстояние составило 28-29 мм («возможная» болезнь Альцгеймера), 14 пациентов — 30 и больше мм («достоверная» болезнь Альцгеймера) (Табл. 2):

Таблица 2. Степень атрофии медиобазальных отделов височных долей у обследованных пациентов	
Степень атрофии (по шкале МТА)	Количество пациентов
0	13
1	26
2	38
3	13
4	3

У 57 пациентов выявлены атрофические изменения коры теменных долей незначительной степени (0-1ст).

Таким образом, анализ данных МРТ исследования с использованием шкал визуального анализа данных показал преобладание атрофии медиобазальных отделов височных долей незначительной и умеренной степени у 64 пациентов (68%),

при этом межкрючковое расстояние оказалось увеличенным у 27 пациентов (28%). Атрофические изменения коры теменных долей были гораздо менее выражены.

Выводы

Таким образом, по данным исследования выявлено:

1) значение биомаркеров нейронального повреждения чрезвычайно вариабельно на ранней стадии заболевания;

2) использование нейровизуализационных маркеров более информативно для уточнения стадии заболевания, при этом локализация атрофических изменений меняется соответственно стадии заболевания

3) на раннем этапе деменции альцгеймеровского типа (по данным нейровизуализации) атрофические изменения затрагивали только гиппокампальную формуацию.

4) на стадии достоверных изменений по данным нейровизуализации атрофические изменения выявлялись также и в других структурах медиобазального темпорального комплекса, включая миндалину и парагиппокампальную извилину.

Таким образом, структурная МРТ как маркер гибели нейронов приобретает диагностическое значение на более поздних стадиях и коррелирует с выраженностью когнитивных нарушений. На стадии раннего заболевания ее необходимо сочетать с данными исследования других биомаркеров и обязательно выполнять в динамике для уточнения прогрессирования заболевания. Следует отметить, что рабочая группа во главе с Национальным институтом старения (NIA) США и Альцгеймеровской Ассоциацией (AA) предложила пересмотренные критерии умеренных когнитивных нарушений и его классификации [9]. Хотя клинические критерии остаются подобными существовавшим, этот пересмотр делает больший упор на вероятные этиологические механизмы, приводящие к когнитивным нарушениям, и степень их надежности с основным акцентом на раннюю диагностику болезни Альцгеймера. Для этих целей предполагается проведение систематической оценки выявленных к настоящему моменту биомаркеров заболевания (например, в спинномозговой жидкости, данных структурно-функциональной нейровизуализации, молекулярной томографии амилоида) [16]. И хотя в настоящее время в России малодоступны методы верификации накопления бета-амилоида, маркеры нейронального повреждения, такие как, например, МРТ с морфометрией, они все шире используются не только в научных целях, но и в клинической практике. В связи с этим наряду с поиском новых биомаркеров необходимо проведение исследований, целью которых стала бы оценка возможности комплексного применения существующих диагностических методов.

Литература

1. Емелин А.Ю., Одинак М.М., Труфанов Г.Е. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2010. — №4 (32). — С. 46–51.
2. Захаров В.В. Распространенность и лечение когнитивных нарушений в неврологической клинике // Неврологический журнал. — 2006. — №11. — С. 27–32.
3. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Захарченко Д.В., Дроздова М.А., Осипова В.А. Ранняя диагностика болезни Альцгеймера с использованием теста памяти Векслера // Материалы Второй всероссийской конференции с международным участием «Когнитивные и другие нервно-психические расстройства». — 2011. — С. 77–78.
4. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Захарченко Д.В., Щедрина Л.В., Ананьева Н.И., Юцин К.В., Кубарская Л.Г., Дагаев С.Г., Трилис Я.Г. Исследование параметров окислительного стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2013. — №4. — С. 31–38.
5. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Декан В.С. Современные возможности нейровизуализации в диагностике деменций // Психиатрия. — 2009. — №1(37). — С. 57–61.
6. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. Церебральная перфузия и когнитивные нарушения у больных с сосудистой деменцией // Медицинский академический журнал. — 2011. — №11(1). — С. 58–64.
7. Деменции: руководство для врачей / Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локишина А.Б., — 3 изд. — М.: МЕДпресс-информ, 2011. — 272 с.
8. Albert M, Blacker D, Moss MB, Tanzi R, McArdle JJ Longitudinal change in cognitive performance among individuals with mild cognitive impairment // Neuropsychology. — 2007. — № 21. — С. 158–169.
9. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NCGamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. // Alzheimers Dementia. — 2011. — №7. — С. 270–279 .
10. Atiya M., Hyman B., Albert M. et al. Structural magnetic resonance imaging in established and prodromal Alzheimer's disease: a review. // Alzheimer Disease and Associated Disorders. — 2003. — №17(3). — С. 177–195.
11. Bateman R.J., Xiong C., Benzinger T.L., Fagan A.M., Goate A., Fox N.C., Marcus D.S., Cairns N.J., Xie X., Blazey T.M., Holtzman D.M., Santacruz A., Buckles V., Oliver A., Moulder K., Aisen P.S., Ghetti B, Klunk W.E., McDade E., Martins R.N., Masters C.L., Mayeux R., Ringman J.M., Rossor M.N., Schofield P.R., Sperling R.A., Salloway S., Morris J.C. Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. // New England Journal of Medicine. — 2012. — № 9.
12. Blennow K., Hampel H., Weiner M. et al. Cerebrospinal fluid and plasma biomarkers in Alzheimer disease // Nature Reviews Neurology. — 2010. — №6 (3). — С. 131–144.
13. Jack C.R., Albert M.S., Knopman D.S. et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // Nature Reviews Neurology. — 2011. — №7 (3). — С. 257–262.
14. Jagust W. Positron emission tomography and magnetic resonance imaging in the diagnosis and prediction of dementia // Alzheimers Dementia. — 2006. — №2 (1). — С. 36–42.
15. Kantarci K., Jack C. Neuroimaging in Alzheimer's disease: an evidenced-based review // Neuroimaging Clinics of North America. — 2003. — №13(2). — С. 197–209.
16. McKhann G.M. et al The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workshop on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // Alzheimer's & Dementia. — 2011. — № 7.
17. Mintun M.A., Larossa G.N., Sheline Y.I. et al. PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease // Neurology. — 2006. — №67 (3). — С. 446–452.
18. Price J.L., Morris J.C. Tangles and plaques in nondemented aging and preclinical Alzheimer disease // Annals of Neurology. — 1999. — №45. — С. 358–368.
19. Sheline Y.I., Morris J.C., Snyder A.Z. et al. APOE4 allele disrupts resting state fMRI connectivity in the absence of amyloid plaques or decreased CSF Aβ42 // J neurosci. — 2010. — №30(50). — С. 135–140.
20. Sperling R.A. et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. // Alzheimer's & Dementia. — 2011. — №7.
21. Stern Y. Cognitive reserve // Neuropsychologia. — 2009. — №47. — С. 2015–2028.
22. Suzanne M de la Monte Brain Insulin Resistance and Deficiency as Therapeutic Targets in Alzheimer's Disease // Current Alzheimer Research. — 2012. — № 9(1).
23. Tapiola T., Alafuzoff I., Herukka S.K. et al. Cerebrospinal fluid {beta}-amyloid 42 and tau proteins as biomarkers of Alzheimer-type pathologic changes in the brain. // Archives of Neurology. — 2009. — № 66 (3). — С. 382–389.
24. Vemuri P., Wiste H.J., Weigand S.D. et al. Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging,

MCI, and AD // *Neurology*. — 2010. — №75(2). — С. 143–151.

25. Wimo A., Winbald B., Agüero Torres H., von Strauss E. *The magnitude of dementia occurrence in the world // Alzheimer Disease and Associated Disorders*. — 2003. — №17. — С. 63–67.

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, директор ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева», научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

Ананьева Наталия Исаевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения нейрофизиологии, нейровизуальных и клинко-лабораторных исследований. ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: ananieva_n@mail.ru

Залуцкая Наталья Михайловна — кандидат медицинских наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Стулов Илья Константинович — врач-рентгенолог ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: symrak.spb@mail.ru

Гальсман Илья Евгеньевич — инженер МРТ ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: galsman@mail.ru

Бельцева Юлия Андреевна — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева». E-mail: beltseva@yandex.ru