

На правах рукописи



АРТЕМОВ МАКСИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТНОЙ РЕЗОНАНСНОЙ
МОРФОМЕТРИИ И ПОЗИТРОННОЙ ЭМИССИОННОЙ
ТОМОГРАФИИ В ДИАГНОСТИКЕ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА**

Специальность: 14.01.13 - лучевая диагностика,
лучевая терапия

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

г. Санкт-Петербург

2016 г.

Работа выполнена в ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологий» Минздрава РФ

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, Станжевский А.А.

Официальные оппоненты:

Трофимова Татьяна Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, Научно-клинический и образовательный центр «Лучевая диагностика и ядерная медицина» Института высоких медицинских технологий медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета, директор; Институт мозга человека РАН, главный научный сотрудник;

Труфанов Геннадий Евгеньевич - доктор медицинских наук., профессор, ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава РФ, заведующий научно-исследовательским отделом лучевой диагностики, заведующий кафедрой лучевых методов и медицинской визуализации.

Ведущее учреждение:

ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны РФ.

Защита состоится « » _ 2016 года на заседании диссертационного совета Д 208.116.01 в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская 70.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Российского научного центра радиологии и хирургических технологий Росмедтехнологий

Автореферат разослан « »_ 2016 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

Мус В.Ф.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Деменция представляет собой одно из наиболее распространенных, тяжелых социально значимых заболеваний, которое проявляется нарушением основных когнитивных функций (памяти, внимания, гнозиса, мышления, праксиса и др.) по сравнению с исходным возрастным и образовательным уровнями (Дамулин И.В., 2005; Божко О.В., 2007; Вартанов А.В., 2009; Яхно Н.Н., 2011). Она может быть обусловлена любым нейродегенеративным процессом. При этом наиболее распространенными нозологическими формами заболевания являются болезнь Альцгеймера (БА), сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и группа патологических состояний, которые относятся к лобно-височной дегенерации. Практически все виды деменции имеют сходную клиническую картину. При этом часто наблюдаются смешанные варианты заболевания (Соколов В.Н., 2012; Jellinger К.А., 2007). Однако примерно в 40 % случаев тяжелые когнитивные нарушения обусловлены болезнью Альцгеймера (Чухловина М.Л., 2010). Согласно данным экспертов Alzheimer's Disease International, в 2010 году во всем мире наблюдалось 35,6 миллионов человек, страдающих деменцией. Предполагается, что их число будет удваиваться каждые 20 лет, достигая к 2030 году 65,7 миллионов. Регистрируемое ежегодно число новых случаев деменции приближается к 7,7 миллионов пациентов (Honea R.A., 2010; Austin В.Р., 2011). В условиях меняющейся демографической ситуации с прогнозируемым старением населения в экономически развитых странах проблема БА приобретает особую актуальность и социально-экономическую значимость (Бачинская Н.Ю., 2011). Среди регионов Западная Европа занимает первое место в мире по числу лиц с деменцией (7,0 млн.), за ней следуют Восточная Азия (5,5 млн.), Южная Азия (4,5 млн.) и Северная Америка (4,4 млн.). В число девяти стран с наибольшим числом случаев деменции (1 млн. или более) входит и Россия - 1,2 млн пациентов (McArthur J.C., 2010; World Alzheimer's Report, 2010). Таким образом, очевидно, что проблема деменции имеет не только медицинское, но и большое социальное значение (Наливаева Н.Н., 2010; Бачинская Н.Ю., 2011; Ватолина М.А., 2014). В развитых странах болезнь Альцгеймера в перспективе рассматривается как одна из основных проблем системы здравоохранения. Это объясняется неуклонно растущим числом людей, подверженных риску развития заболевания, а также длительностью течения болезни с полной инвалидизацией пациентов и огромными материальными затратами (Парфенов В.А., 2011; Salomon J.A., 2012). Так, в Великобритании, на лечение и уход за больными с деменцией ежегодно тратится до 23 миллиардов фунтов стерлингов, что в два раза больше, чем на лечение больных с онкологическими заболеваниями. К 2030 году расходы на таких пациентов в мире составят 1 триллион долларов, что составляет примерно 1% мирового ВВП. В развитых странах до 50%

материального обеспечения на содержание пациентов с деменцией ложится на членов семьи. В России на пациентов с деменцией выделяется только 10% мест специализированных гериатрических отделений (20 тысяч мест), при том, что число больных достигает порядка 1,2 млн человек. В США и странах Европы проблема деменции стоит на первом месте в связи с высокой ее распространенностью и инвалидизацией населения (Белоусов Ю.Б., 2009; Jellinger K.A., 2007). Поэтому во всем мире идет поиск новых решений повышения эффективности ранней диагностики, дифференциальной диагностики, профилактики и лечения различных нейродистрофических процессов, обуславливающих развитие деменции (Дамулин И. В., 2005; Иллариошкин С.Н., 2013; Carrilo M.C., 2012).

В последнее время в клиническую практику активно внедряются новейшие методики нейровизуализации (магнитная резонансная томография, рентгеновская компьютерная томография, позитронная эмиссионная томография, однофотонная эмиссионная компьютерная томография и др.), которые позволяют получать новые данные о структурных изменениях и функциональном состоянии головного мозга при нейродегенеративных и дистрофических заболеваниях (Станжевский А.А., 2009; Лобзин В.Ю., 2013; Benson D.F., 1981; Fischl B., 1999; Cross D.J. 2000; Walhovd K.B., 2010; Albert M.S., 2011). Однако основные сложности возникают при ранней диагностике деменции, связанные с идентичностью структурных изменений в веществе головного мозга, развивающихся при различных нейродегенеративных заболеваниях (Емелин А.Ю., 2010; Яхно Н.Н., 2011). При этом установлено, что неблагоприятные исходы проводимого лечения и ранняя инвалидизация пациентов с когнитивными нарушениями во многих случаях связаны со сложностью определения ее нозологической формы, дифференциальной диагностики различных типов заболевания, а также отсутствием данных об объективной оценке возможностей современных методик нейровизуализации (Mosconi L., 2005; Walhovd K.B., 2010; Barkhof F., 2011). В последнее время все больший интерес у исследователей вызывают магнитно-резонансная морфометрия и позитронная эмиссионная томография (Лобзин В.Ю., 2013; Dale A.M., 1999; Hosaka K., 2005; Shingo Kakeda, 2010; Matsuda H., 2012), позволяющие оценить анатомическую структуру вещества головного мозга и функциональные (метаболические) изменения, развивающиеся при прогрессировании нейродегенеративного процесса.

Согласно данным некоторых исследователей (Dale A.M., 1999; Shuyu Li., 2008; Rolf A. Heckemann., 2011), с помощью магнитной резонансной морфометрии можно получить ценные данные о состоянии коры головного мозга у пациентов с различными дегенеративными заболеваниями, в том числе при болезни Альцгеймера (Van Leemput K., 2009). Так, согласно исследованию Spulber G., 2013, у пациентов при начальной стадии БА при магнитной резонансной морфометрии были обнаружены структурные нарушения в сером веществе головного мозга, которые не определялись при рутинной МР-томографии. Кроме того, использование этого метода

оказалось эффективным для раннего выявления и мониторинга прогрессирования заболевания, а также при оценке ответа на проводимое лечение у пациентов с УКД и БА. Однако имеющиеся в зарубежной литературе сведения о характере и локализации атрофических изменений в коре и подкорковых структурах головного мозга, выявляемые методом магнитной резонансной морфометрии у пациентов с болезнью Альцгеймера, достаточно противоречивы (Pedraza O., 2004; Jellinger K.A., 2007; Simmons A., 2011). В современной же отечественной литературе данные относительно комплексного применения магнитной резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии в диагностике болезни Альцгеймера фактически отсутствуют.

Целью настоящего исследования явилось повышение точности диагностики ранней стадии болезни Альцгеймера с использованием технологий магнитно-резонансной и позитронной эмиссионной томографии.

В соответствии с целью исследования были поставлены и решены следующие задачи:

1. Изучена лучевая семиотика данных позитронной эмиссионной томографии и магнитно-резонансной морфометрии, характерных для болезни Альцгеймера;

2. Оптимизирован протокол обработки магнитно-резонансных и позитронно-эмиссионных изображений при болезни Альцгеймера;

3. Определена диагностическая точность позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ и магнитно-резонансной морфометрии у пациентов с деменцией;

4. Изучена зависимость морфометрических и метаболических изменений структур головного мозга от тяжести клинических проявлений у пациентов с когнитивными нарушениями;

5. Разработан алгоритм использования методов лучевой визуализации при обследовании больных с целью выявления причины когнитивного дефицита.

Научная новизна. Впервые на достаточном клиническом материале проведен сравнительный анализ результатов магнитной резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии головного мозга больных с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера. На основании проведенного исследования установлены количественные пороговые показатели уровня метаболизма глюкозы и объема коры в различных отделах головного мозга при болезни Альцгеймера на ранних стадиях развития заболевания.

Осуществлена оптимизация методики обработки данных МР-морфометрии и позитронной эмиссионной томографии при когнитивном дефиците с целью повышения эффективности объективной количественной оценки атрофических проявлений и изменений метаболизма глюкозы коры головного мозга.

Установлены варианты показателей МР-морфометрии в норме и при

когнитивных нарушениях, позволяющие с высокой точностью количественно оценивать уменьшение объема коры головного мозга.

Впервые определены пороговые значения уровня метаболизма глюкозы в различных областях головного мозга при болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания, а также установлена зависимость морфометрических и метаболических изменений от степени клинической выраженности когнитивных нарушений.

Впервые предложено использовать в качестве дифференциально-диагностического критерия между умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера по данным МР-морфометрии и ПЭТ с ^{18}F -ФДГ уменьшение объема и метаболизма глюкозы медиальных отделов орбитофронтальной коры головного мозга.

Разработан алгоритм использования методов лучевой визуализации при обследовании больных с целью выявления причины когнитивного дефицита. Показано, что пациентам с когнитивными нарушениями в первую очередь необходимо проводить магнитно-резонансную морфометрию, а затем – выполнять позитронную эмиссионную томографию с ^{18}F -ФДГ.

Практическая значимость. Изучены возможности прогнозирования течения умеренного когнитивного дефицита и болезни Альцгеймера на основании данных позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ и МР-морфометрии, свидетельствующих о снижении метаболизма глюкозы и изменения объема коры головного мозга. Оптимизирован протокол анализа данных позитронной эмиссионной томографии и МР-морфометрии. Доказано, что наибольшей точности метода удается достичь при нормализации полученных изображений к среднему значению метаболизма глюкозы в мосту. В ходе исследования было обнаружено, что наиболее информативным дифференциально-диагностическим показателем при проведении МР-морфометрии является величина объема коры головного мозга в области орбитофронтальной коры. Определены показатели уменьшения объема коры головного мозга при умеренном когнитивном дефиците и при болезни Альцгеймера на стадии “мягкой деменции”.

Положения, выносимые на защиту:

1. Магнитно-резонансная морфометрия и позитронная эмиссионная томография с использованием оптимизированного протокола анализа изображений являются высокоинформативными методами оценки структурных и функциональных состояний коры головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера.
2. Комплексное применение магнитно-резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ позволяют с высокой точностью осуществлять дифференциальную диагностику умеренного когнитивного дефицита на стадии “мягкой” деменции.
3. Оптимизированный протокол анализа данных магнитно-резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии с

¹⁸F-ФДГ позволяет определять локализацию патологического процесса в сером веществе головного мозга при возникновении когнитивного дефицита, а также осуществлять в зонах интереса количественную оценку объема и метаболизма коры.

4. Выраженность атрофических изменений и гипометаболизма глюкозы в ассоциативной коре головного мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера коррелируют с тяжестью клинической картины заболевания.

Апробация и внедрение результатов работы.

Разработанные методики и результаты диссертации используются в клинике Санкт-Петербургского научно-исследовательского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева, а также в работе отделений магнитно-резонансной томографии и позитронной эмиссионной томографии ФГБУ «РНЦРХТ» Минздрава России. Результаты настоящей работы были представлены и обсуждались на 5 отечественных и 1 международном конгрессах.

Основные результаты работы доложены и обсуждены на научно-практических конференциях: конгрессе с международным участием «Российская эпилептология в современном мире» (СПб НИПНИ им В.М. Бехтерева, 2010), научной конференции молодых ученых и специалистов «Лучевая диагностика социально значимых заболеваний» (РНЦРХТ, 2011), Невском радиологическом форуме (2011, 2013), конференции молодых учёных, посвященной 85-летию кафедры рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии имени С.М.Кирова (2014), Viena, ECR. ePOSTER. (2014).

По теме диссертации опубликовано 5 научных работ, из них 3 – в изданиях, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки РФ.

Объем и структура диссертации. Диссертация состоит из введения, обзора литературы, общей характеристике материала и методов исследования, двух глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 26 отечественных и 134 зарубежных источников. Диссертация изложена на 129 страницах машинописного текста, содержит 21 таблицу и 42 рисунка.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МАТЕРИАЛА И МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая клиническая характеристика групп пациентов.

С 2012 по 2016 гг. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий проведено комплексное магнитно-резонансное и позитронно-эмиссионное обследование 165 больных с нарушениями

когнитивных функций и умеренной деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера, умеренным когнитивным дефицитом и другими заболеваниями (опухоль головного мозга, сосудистые, демиелинизирующие заболевания и др.) из клиник нервных болезней и психиатрии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова и Санкт-Петербургского психоневрологического института им. В.М. Бехтерева.. При этом у 84 человек из 165 пациентов (51%) конкурирующие заболевания отсутствовали. Анализ результатов обследования этой группы больных лег в основу данного диссертационного исследования.

Распределение пациентов по диагнозу представлено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациентов по диагнозу

Диагноз	Количество пациентов	
	Абс.	%
Умеренный когнитивный дефицит	36	42
Болезнь Альцгеймера	48	58
Итого	84	100

Как правило, целью лучевого исследования было уточнение диагноза и проведение дифференциальной диагностики между умеренным когнитивным дефицитом и «мягкой» деменцией, обусловленной болезнью Альцгеймера.

Данные о числе обследованных пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера представлены в таблице 2.

Таблица 2

Основные клинические данные больных с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера

Нозологическая форма	Число пациентов		Средний возраст (±SD)	Длительность заболевания (годы) (±SD)	CDR (±SD)	MMSE (±SD)	ШДМ (±SD)	БЛД (±SD)
	Абс.	%						
УКД	36	42	77,1±5,8	3,4±1,3	0,5±0,2	25,3±1,1	120±10,5	14,1±2
БА	48	58	75,3±7,1	4,2±1,8	1,0±0,7	22,2±1,3	118±54,6	12,3±4
Итого	84	100	-	-	-	-	-	-

Примечания: УКД – умеренный когнитивный дефицит, БА – болезнь Альцгеймера, CDR – шкала клинической оценки деменции, ШДМ – шкала деменции Маттиса, БЛД – батарея лобной дисфункции.

Как видно из данной таблицы, всего было обследовано 84 пациента (54 женщины и 30 мужчин) в возрасте от 63 до 86 лет. Средний возраст больных составил 76,09±6,61 года.

Диагноз деменции основывался на общепринятых тестах и шкалах, таких как краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея лобной дисфункции, комплексная шкала оценки деменции Маттиса, шкала оценки клинической тяжести деменции (CDR).

В группу пациентов с умеренным когнитивным дефицитом вошли больные, у которых снижение когнитивных функций не достигало уровня деменции (CDR=0,5, MMSE>24, но <28 баллов). Наличие опухоли головного мозга, а также конкурирующих заболеваний (черепно-мозговой травмы, эпилепсии, энцефалопатии, обусловленной системными заболеваниями или сахарным диабетом) являлось критерием исключения из обследуемой группы.

В группу контроля в исследовании были включены ретроспективные данные магнитно-резонансной томографии и позитронной эмиссионной томографии лиц без патологических изменений вещества и метаболизма головного мозга. Всего в группу контроля вошло 60 человек для МРТ и 100 – для ПЭТ. Средний возраст составил $75,1 \pm 6,0$ лет. Контрольная группа полностью соответствовала по возрасту пациентам с когнитивными нарушениями.

Общая характеристика методов исследования.

Магнитно-резонансная томография проводилась всем пациентам, вошедшим в исследование.

Позитронная эмиссионная томография с 2-[^{18}F]-фтор-2-дезоксид-глюкозы (^{18}F -ФДГ) была выполнена 31 пациенту с умеренным когнитивным дефицитом и 41 больному на ранней стадии болезни Альцгеймера.

Магнитно-резонансная томография.

Магнитную резонансную томографию головного мозга выполняли на установке Vantage Titan фирмы Toshiba с напряженностью магнитного поля 3,0 Т. Использовали стандартную поверхностную головную катушку. Исследование проводили в трех проекциях с получением T1, T2 взвешенных изображений (ВИ), импульсной последовательности “инверсия-восстановление” – FLAIR и импульсной последовательности 3D T1(FE).

Результаты магнитной резонансной томографии, выполненной лицам без неврологических заболеваний, сопоставлялись с МР-данными пациентов, имеющих когнитивные нарушения на базе использования программного обеспечения FreeSurfer (сайт: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). При этом осуществлялось сопоставление пациентов и лиц контрольной группы одной и той же возрастной группы.

Программное обеспечение FreeSurfer представляет собой набор инструментов для анализа и визуализации структурных и функциональных изображений головного мозга, содержащая полностью автоматическую программу для обработки индивидуальных и групповых изображений.

Автоматический анализ данных был проведен с помощью программного обеспечения FreeSurfer и состоял из нескольких этапов. Сначала проводилась подготовительная обработка полученных магнитно-резонансных изображений каждого пациента. Затем производилось автоматическое приведение изображения к единому стандартизированному пространству по электронному стереотаксическому атласу, разработанному в Монреальском институте неврологии.

Для оценки объема серого вещества головного мозга в группах использовали протокол T1–градиентного эха (FE) с тонкими срезами 1,2 мм3. Постпроцессинговая обработка осуществлялась на персональном компьютере (8-ми ядерный процессор – Intel Core i7, рабочая частота 3,5 ГГц, объем оперативной памяти 16 Гб) с использованием программного обеспечения FreeSurfer (сайт: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Полученные файлы T1-импульсной последовательности градиентного эха в формате DICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) конвертировали в формат NIFTI FSL (Neuroimaging Informatics Technology Initiative Functional Software Library). Конвертация файлов производилась программным пакетом MRIConvert. Полученные файлы обрабатывались в операционной системе Linux CentOs 6.5 (Community Enterprise Operating System).

Позитронная эмиссионная томография.

ПЭТ/КТ исследования осуществлялись на совмещенной установке «Discovery 690» фирмы “GE HealthCare” (США) с рабочими станциями “Advantage Workstation” 4.5 и 4.6. Позитронный эмиссионный томограф томографической установки состоит из 24 измерительных колец детекторов с возможностью одномоментно получать 47 срезов с толщиной 3,27 мм. Диаметр кольца составляет 81 см, аксиальный размер поля зрения – 15,7 см. Детектор-блок собран из кристаллов лютеций-иттрий ортоселиката. Общее количество кристаллов составляет 13824, фотоумножителей – 1024, чувствительность системы - 7.0 имп/с/кБк. В КТ системе используются детекторы Volara DAS. Размер поля зрения составляет 50 см, число срезов – 64, толщина среза – 0,625 мм, скорость вращения трубки в спиральном режиме – 0,35-0,47 с, длина топограммы -1700 мм, размер матрицы – 1024x1024.

Методика полуколичественного анализа результатов ПЭТ/КТ включала обработку полученных данных с помощью программного пакета Cortex ID, установленного на рабочих станциях ADW 4.5 и 4.6. Программный пакет CortexID позволяет провести автоматизированный структурно-функциональный анализ изображений головного мозга пациента с сопоставлением полученных данных со сканами контрольной группы той же возрастной категории. ПЭТ изображения преобразовались в стандартное анатомическое пространство, адаптированное к атласу Talairach и Tournoux (1988). Данные представляли в виде значений z-счета, который

автоматически вычислялся для каждой структуры головного мозга. Z-счет вычисляется программный комплексом по следующей формуле: $z(x, y, z) = \frac{\mu(x, y, z) - i((x, y, z))}{\sigma(x, y, z)}$, где μ - среднее значение накопления РФП в зоне интереса в контрольной группе, нормализованное значение накопления РФП в зоне интереса у пациента, σ - среднее квадратическое отклонение накопления РФП в зоне интереса в контрольной группе, x, y, z – координаты в системе стереотаксического атласа Talairach (Minoshima et al., 1995). Результаты были представлены как МР реконструкции в трех плоскостях, трехмерные изображения и совмещенные ПЭТ изображения с T1 взвешенными МР-изображениями. Полученные результаты сопоставлялись с данными клинических исследований.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ Statistica for Windows 95/NTv. 577. Данные были представлены в виде средних арифметических значений с указанием стандартных квадратичных отклонений. ($M + \sigma$). Достоверность различий оценивали по непараметрическому “U”-критерию Манна-Уитни (при отличии распределения выборок от нормального) или t-теста для независимых переменных (при наличии нормального распределения). Достоверным считался уровень значимости $p < 0,05$. ROC-анализ осуществляли с использованием статистического пакета Medcalc 11.0.1 for Windows. Для данных, обработанных с, помощью 3D-SSP с целью определения достоверности различий между группами обследованных пациентов использовался одновариантный дисперсионный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Большое значение при проведении обследования головного мозга у пациентов с когнитивными нарушениями имеет стандартизация технологии обработки полученных изображений. В зарубежной и отечественной литературе рекомендации, касающиеся выбора оптимального критерия оценки выраженности атрофических изменений вещества головного мозга при проведении МР-морфометрии, отсутствуют. При этом для оценки степени атрофии применяется расчет площади, толщины или объема коры. В нашем исследовании было показано, что в качестве количественного показателя атрофии серого вещества целесообразно использовать объемный показатель, так как он наиболее точно позволяет оценить выраженность атрофических изменений и в наибольшей степени из всех количественных критериев коррелирует со степенью выраженности когнитивных нарушений по шкале MMSE. При проведении позитронной эмиссионной томографии для определения атрофии вещества мозга и сопровождающего ее гипометаболизма глюкозы, согласно данным зарубежной литературы, наиболее часто используется программный пакет 3D-SSP (stereotactic surface projection – трехмерное стереотаксическое проецирование на поверхность)

(Minoshima S., 1995; Kono A.K., 2007). Преимуществом данного метода является возможность нивелировать несоответствие распределения РФП в радиальном направлении, которое остается после стандартизации на объемных изображениях (Cross D.J., 2000; Gene E. Alexander., 2002; Hosaka K., 2005; Berti V., 2011). Поэтому использование проецирования на поверхность позволяет избежать неправильной оценки распределения серого вещества в объеме головного мозга (James M. Mountz., 2007). Большое значение при проведении 3D-SSP анализа полученных в ходе исследования томосцинтиграмм является стандартизация условий сбора данных, а также адекватный выбор структуры головного мозга, относительно которой будет осуществляться нормализация метаболизма ^{18}F -ФДГ. Обычно в качестве референсных зон используются те структуры, которые априори не вовлекаются в патологический процесс при предполагаемом заболевании. Например, у пациентов с болезнью Альцгеймера вследствие особенностей патогенеза этого патологического состояния атрофические изменения в абсолютном большинстве случаев не затрагивают ствол головного мозга и мозжечок. Поэтому область моста была выбрана нами в качестве референсной зоны, относительно которой осуществлялась нормализация метаболизма глюкозы. При этом было обнаружено, что статистически значимые изменения Z-счета в структурах, участвующих в патогенезе болезни Альцгеймера (медиобазальные отделы височных долей, ассоциативная кора теменных долей, задние участки поясных извилин), были получены только в тех случаях, когда нормализованный показатель накопления РФП рассчитывался с использованием референсных значений регионального метаболизма глюкозы в области моста. По-видимому, это объясняется тем, что при болезни Альцгеймера все же наблюдается уменьшение метаболизма глюкозы в проекции мозжечка, несмотря на то, что атрофические изменения его вещества у пациентов с данным заболеванием фактически отсутствуют. Снижение метаболической активности нейронов мозжечка может быть обусловлено потерей афферентных связей с участками ассоциативной коры головного мозга, подвергшихся атрофии, и, следовательно, нарушением их функции.

Важным достижением в понимании патогенеза болезни Альцгеймера явилось получение доказательств поражения и дисфункции нейронов ассоциативной коры медиобазальных отделов височных долей, теменных долей, задних отделов поясных извилин, полученных с помощью позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Однако результаты большинства исследований, посвященных использованию позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и начальной стадией болезни Альцгеймера достаточно противоречивы (Mojtaba Zarei., 2010; Simmons A., 2011; Spulber G., 2013). Согласно данным большинства авторов, при этих патологических состояниях наблюдается гипометаболизм в задних отделах

поясных извилин, угловой извилине и в зоне предклинья (Price J.C., 2005; Mosconi L., 2005; Albert M.S., 2011; Binnewijzend M.A.A., 2012; Kadir A., 2012). Дополнительно к этому, при ОФЭКТ с ^{99m}Tc -НМРАО отмечается снижение перфузии в проекции нижней теменной доли, расположенной кзади от места соединения постцентральной и межтеменной борозд (Stockbridge H.L., 2002; Coimbra A., 2006; Uchida Y., 2006; Pimlott S.L., 2007). Однако по другим данным, метаболические изменения локализуются только в области медиобазальных отделах височных долей, преимущественно в проекции гиппокампов (Pettegrew J., 1988; Kono A.K., 2007).

Важным аспектом в понимании биологических основ развития болезни Альцгеймера является анализ и сопоставление результатов многовоксельной МР-морфометрии и результатов ПЭТ с ^{18}F -ФДГ у пациентов с начальными проявлениями когнитивных нарушений. Этому вопросу в настоящее время посвящены лишь единичные исследования (Gene E. Alexander., 2002). В нашей работе было показано, что комплексный подход с применением данных методик может быть эффективно использован в выявлении изменений у больных с ранними признаками когнитивного дефицита. При этом большое значение для понимания природы патологического процесса имеет расположение зон атрофии и снижения метаболизма в коре головного мозга на начальных стадиях заболевания. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о наличии изменений вещества мозга, типичных для умеренного когнитивного дефицита и начальной стадии болезни Альцгеймера. При этом было показано, что самые ранние изменения возникают, в первую очередь, в медиальных отделах височных долей и, в частности в области гиппокампов: как известно, именно эти структуры поражаются на начальных стадиях когнитивных нарушений (Mosconi, L., 2005; Price J.C., 2005; Rolf A. Neckemann., 2011). По мере нарастания когнитивного дефицита наблюдается увеличение распространенности атрофических изменений коры головного мозга (при МР- морфометрии) и зон гипометаболизма (при ПЭТ с ^{18}F -ФДГ). Наши данные согласуются с результатами некоторых ранее проведенных исследований, в частности, с патоморфологическими находками, обнаруженными у пациентов с болезнью Альцгеймера Андросова Л.В., 2013; Акшулаков С.К., 2015; Pettegrew J., 1988; Braak H., 1991). Так, в работе Buckner R.L., 2008, было выявлено снижение объема серого вещества энторинальной коры, миндалевидного тела, средней височной извилины, нижней темной извилины, а также лобных долей.

Основные структурные изменения коры головного мозга у больных с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой формой болезни Альцгеймера, обнаруженные в нашем исследовании по данным МР-морфометрии, представлены в таблице 3.

Таблица 3

Варианты изменений объемных показателей коры головного мозга при основных нозологических формах когнитивного дефицита

Нозологическая форма когнитивного дефицита	Характер изменения объема коры в различных структурах головного мозга
Умеренный когнитивный дефицит	Уменьшение объема коры в области гиппокампов, миндалевидных тел, энториальной зоны, фузиформной и средней височной извилин.
Ранняя стадия болезни Альцгеймера (стадия “мягкой деменции”)	Уменьшение объема коры в области гиппокампов, миндалевидных тел, энториальной зоны, фузиформной, нижней теменной и средней височной извилин, а также медиальной и латеральной орбитофронтальной областей.

Объемные характеристики (мм³) в различных областях коры мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера представлены в таблице 4.

Таблица 4

Изменение объема (мм³) различных структур головного мозга при умеренном когнитивном дефиците и болезни Альцгеймера (по данным МР-морфометрии)

Группа	Величина	Гиппокампы	МТ	ЗПИ	ЭК	ФИ	НТИ	СВИ	МОФК	ЛОФК
БА (48)	М	2163,59	789,86	731,81	934,63	5123,69	7954,88	6216,5	5602,06	3004,7
	δ	297,92	292,49	182,36	243,35	880,74	989,94	1420,2	990,72	268,45
УКД (36)	М	2967,208	1224,5	773,9	1415,75	7059,083	10412,75	8204,33	7317,6667	3760,75
	δ	407,452	273,76	102,0569	162,47	834,1135	1795,54	1420,47	870,1018	494,6
	p	P <0,05	P <0,05	P =0,97	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P <0,05

Примечание: УКД – умеренный когнитивный дефицит, БА – болезнь Альцгеймера, МТ – миндалевидное тело, ЗПИ – задняя поясная извилина, ЭК – энториальная кора, ФИ – фузиформная извилина, НТИ – нижняя теменная извилина, СВИ – средняя височная извилина, МОФК – медиальная орбитофронтальная кора, ЛОФК – латеральная орбитофронтальная кора, . М-средняя, δ - стандартное отклонение. Достоверность различий оценивалась по U-критерию Манна-Уитни.

Как видно из представленной таблицы, при прогрессировании когнитивного дефицита и развитии синдрома деменции наиболее выраженные атрофические изменения локализовались в медиальных отделах височных долей обоих полушарий головного мозга. При этом наибольшие показатели точности МР-морфометрии при сравнении полученных данных с группой контроля были получены при пороговом

значении объема коры в области гиппокампов, равном 3042,7 мм³. Дополнительным критерием, позволяющим дифференцировать умеренный когнитивный дефицит и болезнь Альцгеймера, явилось достоверно значимое снижение объема головного мозга в медиальной орбитофронтальной коре до 7302 мм³. Необходимо отметить, что единичные ложноотрицательные и ложноположительные случаи в группе пациентов с «мягкой» формой болезни Альцгеймера были обусловлены минимальной выраженностью уменьшения объемных показателей коры различных структур головного мозга или более выраженной (по сравнению со средними показателями) атрофией коры у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом. Полученные данные согласуются с результатами некоторых зарубежных исследователей.

Изменения, выявленные при ПЭТ с 18F-ФДГ у больных с умеренным когнитивным дефицитом и мягкой формой деменции при болезни Альцгеймера, представлены в таблице 5.

Таблица 5

Варианты метаболических изменений при основных нозологических формах когнитивного дефицита

Нозологическая форма когнитивного дефицита	Характер изменения метаболической активности в структурах головного мозга
Умеренный когнитивный дефицит	Гипометаболизм глюкозы в медиобазальных отделах височных долей, в области гиппокампов, задних отделах поясных извилин
Ранняя стадия болезни Альцгеймера (стадия «мягкой деменции»)	Гипометаболизм глюкозы в ассоциативной коре височных и теменных долей, в сенсомоторной коре теменных долей, задних отделах поясных извилин, лобных долях, медиальной орбитофронтальной коре

Результаты ПЭТ с 18F-ФДГ у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера представлены в таблице 6.

Таблица 6

Данные о локализации зон гипометаболизма глюкозы и его выраженности при умеренном когнитивном дефиците и болезни Альцгеймера

Группа	Структуры головного мозга														
	АКВД			АКТД			ЛД			ЗПИ			МОФК		
	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет	Число больных		Z-счет
	абс	%		абс	%		абс	%		абс	%		абс	%	
УКД (n=31)	26	84	1,11	10	32	0,36	6	19,3	0,56	21	68	1,10	11	35,5	0,41
БА (n=41)	38	92,6	2,1	29	71	1,16	13	31,7	0,89	36	88	1,65	26	63,4	2,26

Примечание: УКД – умеренный когнитивный дефицит, БА – болезнь Альцгеймера, ЛД - лобные доли, АКТД – ассоциативная кора теменных долей, АКВД – ассоциативная кора височных долей, ЗПИ - задние поясные извилины, МОФК - медиальная орбитофронтальная кора, Z- z-счет наиболее значимых 100 вокселей в каждом кластере ($p < 0.01$).

Как видно из представленной таблицы, у 26 из 31 пациентов с умеренным когнитивным дефицитом (84%) наблюдалось снижение уровня метаболизма глюкозы в области ассоциативной коры височных долей. Как правило, отмечался двухсторонний гипометаболизм (в 22 случаях). У 21 пациента с умеренным когнитивным дефицитом (68%) определялось снижение метаболизма в области задних отделов поясных извилин. По мере прогрессирования когнитивных нарушений отмечалось увеличение распространенности зоны поражения в коре головного мозга. Так, у 29 (71%) больных с «мягкой» деменцией (CDR 1,0) наряду с уменьшением уровня метаболизма глюкозы в ассоциативной коре височных долей был выявлен гипометаболизм в ассоциативной и медиальной коре теменных долей. В 26 случаях отмечалось нарушение метаболизма в медиальной орбитофронтальной коре. В 36 случаях (88%) зона снижения метаболизма глюкозы определялась только в проекции задних отделов поясных извилин.

Полученные нами данные в общем совпадают с результатами других авторов (Kono A.K., 2007; Whitwell J.L., 2007), которые свидетельствуют о высокой диагностической точности ПЭТ с 18F-ФДГ в определении локализации и характера выраженности метаболических нарушений в веществе головного мозга. Необходимо отметить, что ложноотрицательные случаи наблюдались в группе пациентов с «мягкой» формой болезни Альцгеймера и были обусловлены минимальной выраженностью метаболических нарушений в ассоциативной коре

височных и теменных долей, что достоверно не позволяло судить о наличии здесь патологических изменений характерных для данного заболевания. Ложноположительные результаты определялись в случаях более выраженного снижения метаболизма глюкозы в медиобазальных отделах височных долей у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом.

На основании анализа результатов комплексного лучевого исследования больных с когнитивными нарушениями нами был разработан алгоритм диагностики болезни Альцгеймера.

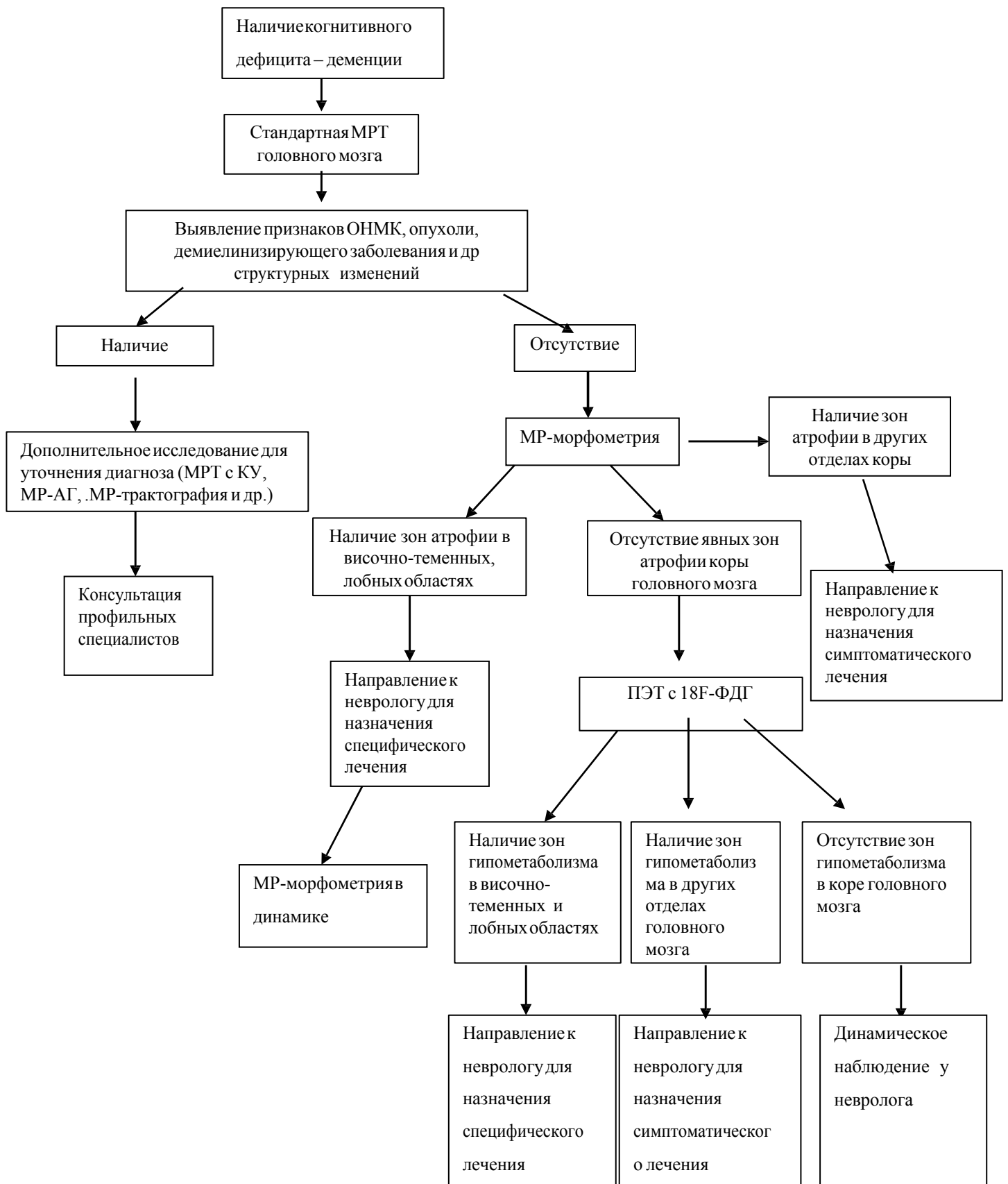


Рисунок 1. Алгоритм обследования пациентов с когнитивным дефицитом.

Как видно из представленной схемы, обследование пациентов с когнитивными нарушениями должно начинаться со стандартной магнитно-резонансной томографии головного мозга. При выявлении конкурирующих заболеваний головного мозга (опухоль, ОНМК, очаги демиелинизации, инфекционные поражения и др.) необходимо выполнить дополнительные исследования: магнитно-резонансную томографию с контрастным усилением, МР-ангиографию и др. с последующей консультацией профильных специалистов. Если конкурирующие заболевания головного мозга у пациента отсутствуют, то для оценки степени выраженности атрофических изменений серого вещества головного мозга целесообразно проведение МР-морфометрии. При выявлении зон атрофии коры головного мозга в височно-теменных и лобных отделах ассоциативной коры показана консультация невролога с назначением специфической терапии болезни Альцгеймера. Если атрофические изменения коры головного мозга по данным МР-морфометрии отсутствуют, то следует выполнить ПЭТ с ^{18}F -ФДГ с целью обнаружения метаболических нарушений в коре и подкорковых структурах головного мозга. При обнаружении гипометаболизма в области ассоциативной коры височно-теменных и лобных областей, характерного для болезни Альцгеймера, пациента следует направить на консультацию к неврологу с последующим назначением специфического лечения. Если отмечается снижение накопления глюкозы в других структурах головного мозга, то в таких случаях целесообразна консультация невролога с проведением симптоматической терапии.

Таким образом, методики магнитно-резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии, основанные на расчете количественных и полуколичественных показателей объема коры и метаболизма серого вещества головного мозга, позволяют с высокой точностью выявлять когнитивные нарушения на ранних стадиях их развития, а также проводить дифференциальную диагностику между умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера. С применением данных методик возможны ранняя диагностика и оценка динамики развития нейродегенеративного процесса с последующим проведением своевременных и адекватных лечебных мероприятий.

ВЫВОДЫ

1. По данным МР-морфометрии для умеренного когнитивного дефицита характерно достоверное уменьшение объема коры в области гиппокампов, миндалевидных тел, энториальной зоны, фузиформной и средней височной извилины. На ранней стадии болезни Альцгеймера дополнительно к этим изменениям наблюдается атрофия нижней теменной извилины и медиальной орбитофронтальной коры.
2. У пациентов с умеренным когнитивным дефицитом по данным позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ отмечается снижение метаболизма глюкозы в медиобазальных отделах височных долей и задних отделах поясных извилин. Основным отличием болезни Альцгеймера от

умеренного когнитивного дефицита по данным позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ является снижение метаболизма глюкозы в области ассоциативной коры теменных долей и медиальных отделов орбитофронтальной коры.

3. Оптимальным протоколом обработки позитронно-эмиссионных изображений пациентов с когнитивным дефицитом является SSP-анализ с нормализацией метаболизма глюкозы к уровню накопления РФП в области моста. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода в диагностике болезни Альцгеймера составляет 87,8%, 90,3% и 89,1% соответственно, при пороговом значении z-счета = 1,54.

4. При проведении МР-морфометрии у пациентов с болезнью Альцгеймера оптимальным показателем оценки степени атрофии серого вещества сложных пространственных структур головного мозга, таких как базальные ядра и гиппокампальные области, является объем коры (мм^3).

5. При МР-морфометрии для болезни Альцгеймера наряду с атрофией ассоциативной коры височно-теменных областей характерно уменьшение объема коры медиальных отделов орбитофронтальной коры до 7302 мм^3 . Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода в диагностике болезни Альцгеймера составляет 85,2%, 75,1% и 81,4%, соответственно.

6. Атрофические изменения и уровень метаболизма глюкозы в коре головного мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера зависят от стадии заболевания и находятся в корреляционной зависимости от выраженности когнитивных нарушений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При анализе позитронно-эмиссионных томограмм у пациентов с когнитивными нарушениями необходимо выполнять обработку полученных изображений с помощью программного обеспечения 3D-SSP, не ограничиваясь визуальным анализом изображений и расчетом индекса асимметрии.

2. Для наиболее корректного анализа позитронно-эмиссионных томограмм с использованием программного обеспечения 3D-SSP целесообразно осуществлять нормализацию показателей к уровню накопления РФП в области моста.

3. Для корректного сравнения данных, полученных при МРТ и ПЭТ, необходимо использовать одинаковые параметры сканирования.

4. При позитронной эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ в качестве группы сравнения целесообразно использовать данные пациентов, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

5. При проведении магнитно-резонансной томографии головного мозга у пациентов с когнитивными нарушениями рекомендуется включать в протокол исследования МР-морфометрию.

6. Для проведения динамического наблюдения пациентов с целью получения достоверных данных необходимо использовать программное

обеспечение FreeSurfer, позволяющее оценить в динамике изменение объема вещества головного мозга с измерением их количественных показателей.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Станжевский, А.А. Возможности ПЭТ с 18-фтордезоксиглюкозой (¹⁸F-ФДГ) в комплексной диагностике двигательных расстройств / А.А. Станжевский, Ю.Р. Илющенко, В.В. Беленький, **М.В. Артемов** // Материалы конгресса с международным участием Российская эпилептология в современном мире 17-19 февраля 2010 г. – СПб.: СПб НИПНИ им. В.М. Бехтерева. – С.54.
2. Станжевский, А.А. Применение позитронной эмиссионной томографии с 18F-ФДГ в комплексной диагностике двигательных расстройств / А.А. Станжевский, Ю.Р. Илющенко, **М.В. Артемов**, Л.А. Тютин. // Материалы научной конференции молодых ученых и специалистов «Лучевая диагностика социально значимых заболеваний» 9 декабря 2011 г. – СПб.: СПб ФГБУ РНЦРХТ. – С. 54.
3. **Гранов, А.М. Семнадцатилетний опыт использования позитронной эмиссионной томографии в клинической практике (достижения и перспективы развития) / А.М. Гранов, Л.А. Тютин, Н.А. Костеников, О.А. Штуковский, М.И. Мостова, Д.В. Рыжкова, М.С. Тлостанова, М.М. Ходжибекова, С.В. Шатик, А.А. Станжевский, А.Ф. Панфиленко, А.А. Панфиленко, В.В. Зайцев, Д.С. Сысоев, Б.Л. Жуйков, В.М. Чудаков, М.Ю. Головцова, Ю.Р. Илющенко, М.В. Артемов // Медицинская визуализация. - 2013. - № 2. - С. 41-52.**
4. **Артемов, М.В., Станжевский А.А. Возможности 3D-SSP анализа данных позитронной эмиссионной томографии с 18F-ФДГ в диагностике болезни Альцгеймера / М.В. Артемов, А.А. Станжевский // Лучевая диагностика и терапия. – 2016. - №2 (7). – С. 47-52.**
5. **Артемов, М.В., Станжевский А.А. Возможности магнитно-резонансной морфометрии в диагностике болезни Альцгеймера / М.В. Артемов, А.А. Станжевский // Современная наука: Актуальные проблемы теории и практики. Серия Естественные и Технические Науки. – 2016. - №7. – С. 74-78.**

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АКВД – ассоциативная кора височных долей
- АКТД – ассоциативная кора теменных долей,
- БА – болезнь Альцгеймера
- БЛД – батарея лобной дисфункции (методика)
- ВВП – валовой внутренний продукт
- ЗД - затылочные доли
- ЗПИ - задние поясные извилины
- КТ – компьютерная томография
- КФА – коэффициент фракционной анизотропии
- ЛД - лобные доли
- МОФК - медиальная орбитофронтальная кора
- МР – магнитно-резонансный (магнитный резонанс)
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- МТК – медиальная теменная кора.
- ОФЭКТ – однофотонная эмиссионная компьютерная томография
- ППИ- передние поясные извилины
- ПЭТ – позитронная эмиссионная томография
- РФП – радиофармацевтический препарат
- УКД – умеренный когнитивный дефицит
- 18F-ФДГ- 18-фтордезоксиглюкоза
- ШДМ – шкала деменции Маттиса
- CDR – шкала клинической оценки деменции
- T1-ВИ – T1-взвешенные изображения
- T2-ВИ – T2-взвешенные изображения
- 3D-SSP - stereotactic surface projection – трехмерное стереотаксическое проецирование на поверхность