

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ КОГНИТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

Канд. мед. наук Н. В. КАРАБАНЬ, канд. физ.-мат. наук З. З. РОЖКОВА

MORPHOLOGICAL AND METABOLIC SIGNS OF COGNITIVE DISORDERS IN PATIENTS WITH PARKINSON'S DISEASE

N. V. KARABAN, Z. Z. ROZHKOVA

Институт геронтологии АМН Украины, клиника «Борис», Киев, Украина

Изучена информативность отношений NAA/Cr в области поясной извилины для прогноза развития деменции у пациентов с болезнью Паркинсона и установления корреляции этих величин с объемом гиппокампа. Сделан вывод, что полученные данные могут быть использованы с прогностической целью.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, деменция, болезнь Паркинсона, гиппокамп, метаболизм, поясная извилина.

Informativity of NAA/Cr relations in the area of the cingulate gyrus in prognosis of dementia development in patients with Parkinson's disease was investigated. Correlation of these values and hippocampus volume was established. It is concluded that the obtained findings can be used with prognostic purpose.

Key words: cognitive disorders, dementia, Parkinson's disease, hippocampus, metabolism, cingulate gyrus.

Болезнь Паркинсона (БП) — нейродегенеративное заболевание, которое наряду с двигательными нарушениями зачастую сопровождается когнитивными расстройствами и деменцией. Деменция наблюдается у 20–30% пациентов с БП [1]. В зависимости от длительности заболевания тенденция к развитию деменции становится все более устойчивой, причем с каждым годом болезни частота выявления деменции увеличивается примерно на 10% [1].

Изучение биохимической природы когнитивных нарушений при БП остается до настоящего времени одной из нерешенных задач. Прогноз развития деменции, основанный только на результатах клинических лабораторных исследований и нейропсихологических тестов, является неполным и требует привлечения дополнительных биохимических маркеров, характеризующих степень выраженности когнитивных нарушений.

С помощью методов нейровизуализации — магниторезонансной томографии (МРТ) и *in vivo* ¹H-магниторезонансной спектроскопии (МРС) — было установлено, что как у дементных, так и у недементных пациентов с БП и у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) определяется различной выраженности атрофия гиппокампа, которая коррелирует со степенью нарушения когнитивных функций [2–8]. Таким образом, можно предположить, что атрофия гиппокампа является морфологическим признаком таких нейродегенеративных заболеваний, как БА и БП. При обследовании

пациентов с БА методом МРС было обнаружено, что в области поясной извилины содержание основных церебральных метаболитов (NAA, Cr и Cho) уменьшается по сравнению с наблюдаемым у пациентов контрольной группы (КГ), а содержание миоинозитола (mIns) — увеличивается [9]. К метаболическим признакам БА относят уменьшение отношений NAA/Cr и Cho/Cr, а также увеличение mIns/Cr в области поясной извилины. При этом уменьшение NAA/Cr и Cho/Cr можно рассматривать как отражение общих для множества нейродегенеративных заболеваний процессов, а возрастание mIns/Cr в области поясной извилины — в качестве специфического признака БА [9]. Общность морфологических признаков БА и БП позволяет предположить существование подобия биохимических изменений, характерных для этих заболеваний [10].

Целью данного исследования явилась проверка гипотезы об уменьшении содержания метаболитов в области поясной извилины как о биохимическом маркере риска развития деменции при БП.

В связи с этим в данной работе были проведены измерения объема гиппокампа и определено содержание основных церебральных метаболитов (NAA, Cr и Cho), отношений NAA/Cr, Cho/Cr и mIns/Cr в области поясной извилины, а также изучена зависимость между этими показателями и выраженностью когнитивных нарушений у пациентов с БП без признаков деменции. В дополнение к значениям отношений NAA/Cr в области

поясной извилины в данной работе определены времена спин-спиновой релаксации T_2 протонов метаболитов NAA, Cr и Cho и проведено сравнение этих значений с найденными в [11].

В исследовании приняли участие 15 пациентов с БП без признаков деменции (8 женщин и 7 мужчин). Средний возраст обследованных составил 58,9 лет в группе пациентов с БП и 60,2 в КГ. Оценка двигательных функций пациентов проводилась по шкале UPDRS (часть III), а когнитивных функций – по шкале MMSE.

MPT и MPC проведены на томографе 1.5T Magnetom Vision (SIEMENS). С целью точно локализовать область интереса (ОИ) для записи ^1H -спектров *in vivo* были получены МР изображения в трех ортогональных проекциях. Параметры импульсной последовательности, используемой для получения T_1 -взвешенных изображений в аксиальной и фронтальной проекциях, таковы: $T_R = 4,4$ мс, (T_R – временной интервал между возбуждающими импульсами), $T_E = 2,24$ мс (T_E – время формирования эхо-сигнала), $FA = 70^\circ$ (FA – угол отклонения вектора намагниченности после воздействия на спиновую систему возбуждающего импульса), $NS = 1$ (NS – количество накоплений), $FoV = 275$ мм (FoV – величина поля обзора), толщина среза 5 мм. Для получения T_1 -взвешенных изображений в сагиттальной проекции с помощью последовательности измерялось градиентное эхо: $T_R = 200$ мс, $T_E = 4,6$ мс, $NS = 1$, $FoV = 200$ мм, толщина среза 5 мм, расстояние между срезами 1,5 мм. Дополнительно получены T_1 -взвешенные изображения в сагиттальной проекции, и для более точной локализации области поясной извилины проведена 3D MPRAGE-реконструкция (рис. 1): $T_R = 1800$ мс, $T_E = 3,84$ мс, $NS = 1$, $FA = 15^\circ$, $FoV = 256$ мм, толщина среза 1,5 мм, количество срезов 128.

У больных с БП и у пациентов КГ в области поясной извилины были определены спектры с использованием импульсной последовательности SVS STEAM: $T_R = 1365$ мс, $T_E = 135$ мс, $NS = 128$,

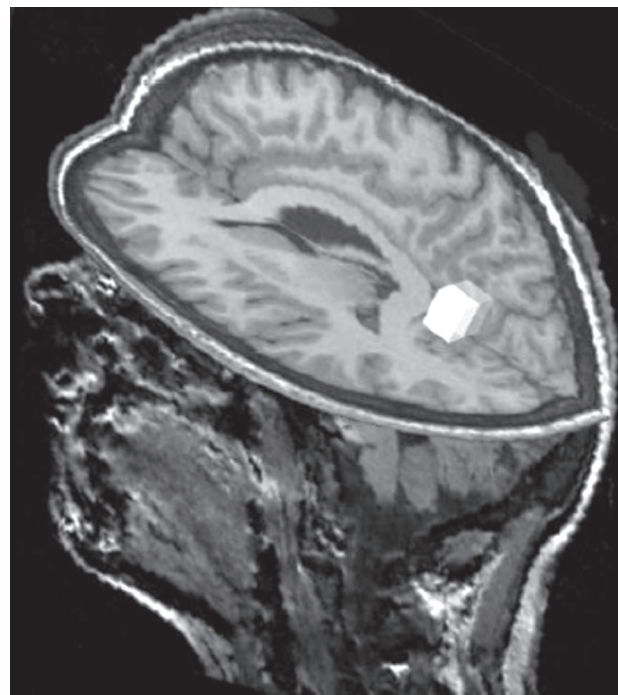


Рис.1. Локализация ОИ (белый кубик) для получения спектров в области поясной извилины после 3D MPRAGE-реконструкции T_1 -взвешенных изображений

объем ОИ = $2 \times 2 \times 2$ см³. Для определения значений T_2 -протонов основных церебральных метаболитов ($i = \text{Cho}, \text{Cr}$ и NAA) были получены спектры при варьировании значений T_E ($T_E = 270, 235, 200, 135, 100$ и 30 мс) и установлена зависимость значений амплитуд сигналов трех основных церебральных метаболитов от T_E . По графикам зависимости $\ln A^i$ от времени T_E были рассчитаны значения T_2 для протонов Cho, Cr и NAA (табл. 1).

Анализ изображений в трех ортогональных анатомических проекциях в соответствии с методикой [12] позволил определить объем различных сегментов, а также суммарный объем гиппокампа

Таблица 1

Результаты MPT и MPC исследований

Показатели	Данные для недементных пациентов с БП	Данные пациентов КГ
	(усредненное значение ± стандартное отклонение)	
Внутричерепной объем, см ³	1310,3 ± 184,2	1270,5 ± 184,2
Объем гиппокампа		
левое полушарие, мм ³	2859,2 ± 483,8	3019,4 ± 380,1
правое полушарие, мм ³	3204,2 ± 551,1	3161,5 ± 40,2
NAA/Cr ($T_E = 135$ мс)	1,54 ± 0,19	1,77 ± 0,02
Cho/Cr ($T_E = 135$ мс)	0,84 ± 0,11	0,82 ± 0,05
mIns/Cr ($T_E = 30$ мс)	0,42 ± 0,11	0,36 ± 0,02
T_2^{NAA}	293,3 ± 45,2	279,4 ± 40,0
T_2^{Cr}	208,7 ± 77,5	195,5 ± 49,0
T_2^{Cho}	397,8 ± 115,1	472,3 ± 110,2

па. Последовательная выборка срезов толщиной 12 мм (по изображениям, реконструированным во фронтальной проекции) позволила рассчитать суммарный внутрочерепной объем, а также оценить парциальные объемы супратенториальной субарахноидальной области и срединных структур. Коэффициенты корреляции для каждой из исследованных структур головного мозга свидетельствуют о достаточно высокой точности данного метода расчета: $R = 0,79$ при расчете объема гиппокампа и $R = 0,99$ для внутрочерепного объема. Полученные нами значения сравнились с опубликованными в [2]. Результаты волнометрических исследований приведены в табл. 1.

На рис. 2 воспроизведен спектр, полученный в области поясной извилины (мужчина, 57 лет, длительность БП — 5 лет, возраст начала заболевания — 52 года). На рис. 3 показан спектр в области поясной извилины этого же пациента при значении $T_E = 30$ мс. Как следует из рис. 3, при таких параметрах импульсной последовательности кроме сигналов NAA, Cr и Cho в спектре наблюдается сигнал mIns. С помощью спектров были определены значения интегральных интенсивностей сигналов основных метаболитов и рассчитаны отношения NAA/Cr, Cho/Cr и mIns/Cr. Данные расчетов для пациентов с БП и для КГ приведены в табл. 1.

Из анализа данных, приведенных в табл. 1, следует, что в области поясной извилины у пациентов с БП отношение NAA/Cr, рассчитанное по спектрам при $T_E = 135$ мс, существенно ниже наблюдаемого в КГ, а отличия отношений Cho/Cr и mIns/Cr менее значительны. Более того, у пациентов обеих групп в области пояс-

ной извилины отсутствуют достоверные отличия величин T_2^i .

Таким образом, основным результатом данной работы является обнаруженное в области поясной извилины для недементных пациентов с БП убывание отношений NAA/Cr по сравнению со значениями, найденными у пациентов КГ. Эта тенденция к убыванию NAA/Cr аналогична ранее обнаруженной у пациентов с БА [9]. Более того, поскольку уменьшение NAA/Cr в области поясной извилины не является специфическим биохимическим маркером БА, это дополнительно подтверждает предположение о существовании единых механизмов формирования когнитивных нарушений при нейродегенеративных заболеваниях, таких, как БА и БП [9]. Этот результат подтверждает также эффективность проведения МСР при изучении нейрохимических механизмов когнитивных расстройств при БП, несмотря на отсутствие у больных корреляции между убыванием NAA/Cr и степенью нарушения моторных функций [13]. У недементных пациентов с БП среднего возраста (моложе 55 лет) корреляция между атрофией гиппокампа, значениями Cho/Cr, mIns/Cr, а также величинами T_2^i отсутствует. Сравнение полученных результатов с приведенными в [14] позволяет объяснить большой разброс данных и, как следствие, отличие выводов, сделанных на их основе. Основным фактором, влияющим на величины отношений NAA/Cr у пациентов с БП и членов КГ, является возраст обследуемых, поэтому мы предполагаем, что выводы [14] следует рассматривать как предварительные.

В заключение отметим, что у недементных пациентов с БП при отсутствии существенного

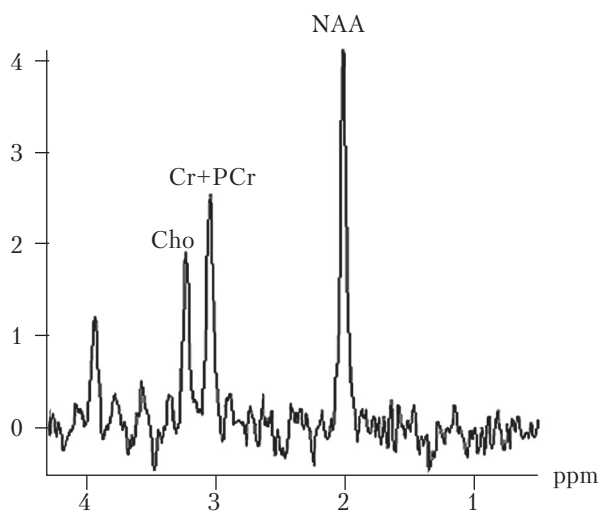


Рис. 2. Пример ^1H -спектра *in vivo*, полученного в области поясной извилины пациента с БП ($T_R = 1365$ мс, $T_E = 135$ мс, NS = 128, объем ОИ = $2 \times 2 \times 2$ см³)

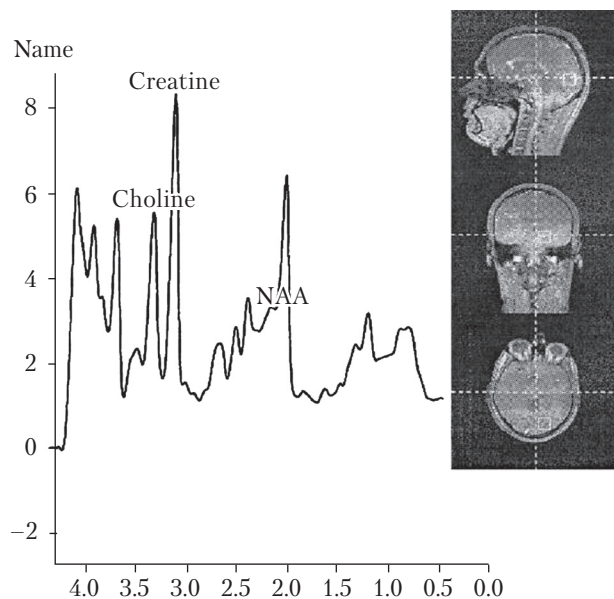


Рис. 3. Пример ^1H -спектра *in vivo*, полученного в области поясной извилины пациента КГ ($T_R = 1365$ мс, $T_E = 30$ мс, NS = 128, объем ОИ = $2 \times 2 \times 2$ см³)

отличия в значении объема гиппокампа по сравнению с пациентами КГ, т. е. при отсутствии выраженной атрофии срединных структур и гиппокампа, наблюдается достоверное уменьшение от-

ношения NAA/Cr в области поясной извилины. Региональные отличия значений NAA/Cr могут быть использованы для прогноза развития деменции у больных с БП.

Литература

1. Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson's disease: an 8-year prospective study / D. Aarsland, K. Andersen, J. P. Larsen et al. // *Arch. Neurol.*— 2003.— Vol. 60.— P. 387–392.
2. Parkinson's disease is associated with hippocampal atrophy / R. Camicioli, M. M. Moore, A. Kinney et al. // *Mov. Disord.*— 2003.— Vol. 18.— P. 784–790.
3. Frontal atrophy correlates with behavioural changes in progressive supranuclear palsy / N. J. Cordato, C. Pantelis, G. M. Malliday et al. // *Brain.*— 2002.— Vol. 125.— P. 789–800.
4. Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients: a combined ³¹P-MRS and ¹⁸FDGPET study / M. T. Hu, S. D. Taylor-Robinson, K. R. Chaudhuri et al. // *Brain.*— 2000.— Vol. 123 (Pt. 2).— P. 340–352.
5. Evidence for cortical dysfunction in clinically non-demented patients with Parkinson's disease: a proton MR spectroscopy study / M. T. Hu, S. D. Taylor-Robinson, K. R. Chaudhuri et al. // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.*— 1999.— Vol. 67.— P. 20–26.
6. Hippocampal volumes in Alzheimer's disease, Parkinson's disease with and without dementia, and in vascular dementia: an MRI study / M. P. Laakso, K. Partanen, P. Riekkinen et al. // *Neurology.*— 1996.— Vol. 46.— P. 678–681.
7. Hippocampal atrophy is related to impaired memory, but not frontal functions in non-demented Parkinson's disease patients / P. Riekkinen, K. Kejonen, M. P. Laakso et al. // *NeuroReport.*— 1998.— Vol. 9.— P. 1507–1511.
8. Dementia in Parkinson's disease: a proton magnetic resonance spectroscopy study / C. Summerfeld, B. Gomez-Anson, E. Tolosa et al. // *Arch. Neurol.*— 2002.— Vol. 59.— P. 1415–1420.
9. ¹H magnetic resonance spectroscopy, cognitive function, and apolipoprotein E genotype in normal aging, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease / K. Kantarchi, R. J. Smith, R. J. Ivnik et al. // *J. Int. Neuropsychol. Soc.*— 2002.— Vol. 8.— P. 934–942.
10. Cerebral metabolic differences in Parkinson's and Alzheimer's diseases matched for dementia severity / T. Vander-Borgh, S. Minoshima, B. Giordani et al. // *J. Nucl. Med.*— 1997.— Vol. 38.— P. 797–802.
11. *Hanstock C. C., Cwik V. A., Martin W. R.* Reduction in metabolite transverse relaxation times in amyotrophic lateral sclerosis // *J. Neurol. Sci.*— 2002.— Vol. 198.— P. 37–41.
12. Volumetry of hippocampus and amigdala with high resolution MRI and three-dimensional analysis software: minimizing the discrepancies between laboratories / J. C. Pruessner, L. M. Li, W. Serles et al. // *Cerebr. Cortex.*— 2000.— Vol. 10.— P. 433–442.
13. *Карабань Н. В., Рожкова З. З.* Использование магниторезонансной спектроскопии (in vivo ¹H-MPC) в дифференциальной диагностике болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма // *Укр. неврологич. журнал.*— 2006.— № 1.— С. 39–46.
14. *Molina J. A., Garcia-Segura J. M., Benito-Leon J.* Proton magnetic resonance spectroscopy in dementia with Lewy bodies // *Eur. Neurol.*— 2002.— Vol. 48.— P. 158–163.

Поступила 19.04.2007.