УДК 616.894-073.7-053.8-071+616.892.3+616.832-004.2+616.8-091+001.5+004.8

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

© Максим Владимирович Артемов, Андрей Алексеевич Станжевский

Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени академика А.М. Гранова, Санкт-Петербург, Россия. 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный, Ленинградская ул., 70

Контактная информация: Максим Владимирович Артемов — к.м.н., заведующий отделением. E-mail: maks86–86@mail.ru

Резюме. С развитием методов магнитной резонансной томографии и позитронной эмиссионной томографии дифференциальная диагностика деменций альцгеймеровского типа стала более точной. Разработаны дополнительные критерии характера распространенности атрофического и метаболического процессов головного мозга при деменции. Внедрение технологии МР-морфометрии в клиническую практику позволяет количественно определять степень атрофии вещества мозга, а при позитронной эмиссионной томографии появилась возможность оценивать метаболические изменения. В нашей работе было обследовано 84 пациента, из них 36 с умеренным когнитивным дефицитом и 48 с болезнью Альцгеймера на стадии «мягкой» деменции. Применяемые методики с высокой точностью позволяют выявлять атрофию и метаболические изменения различных структур головного мозга, оценивать динамику развития процесса и проводить дифференциальную диагностику неврологических заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, МР-морфометрия, ПЭТ с 18F-ФДГ, гиппокампы.

APPLICATION OF MAGNETIC RESONANCE MORPHOMETRY AND POSITRONIC EMISSION TOMOGRAPHY IN DIAGNOSIS OF ILLNESS OF ALZHEIMER

© Maksim V. Artemov, Andrey A. Stanzhevsky

Russian scientific center of radiology and surgical technologies, St. Petersburg, Russia. 197758, St. Petersburg, Pesochny settlement, Leningradskaya st., 70

Contact Information: Maksim V. Artemov — Candidate of Medical Sciences, Head of the Department. E-mail: maks86–86@mail.ru

Summary. With the development of methods of magnetic resonance tomography and positron emission tomography, differential diagnosis of dementia of the Alzheimer's type has become more accurate. Additional criteria have been developed for the prevalence of the atrophic and metabolic process of the brain in dementia. The introduction of MR-morphometry technology into clinical practice makes it possible to quantify the degree of atrophy of brain matter, and in positron emission tomography, it is possible to evaluate metabolic changes. In our work, 84 patients were examined, of which 36 with moderate cognitive deficits and 48 with Alzheimer's disease at the stage of "mild" dementia. The applied methods with high accuracy make it possible to detect atrophy and metabolic changes in various structures of the brain, to evaluate the dynamics of the development of the process and to conduct differential diagnosis of neurological diseases.

Key words: Alzheimer's disease, MRI morphometry, PET with 18F-FDG, the hippocampi.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой одно из наиболее распространенных тяжелых социально значимых заболеваний. В развитых странах данное заболевание в перспективе рассматривается как одна из основных проблем системы здравоохранения [1, 4, 5]. При этом в настоящее время регистрируемое ежегодно число новых случаев деменции приближается к 7,7 миллионам пациентов [6].

Несмотря на стремительное развитие методов лучевой визуализации, прежде всего современных технологий магнитно-резонансной томографии, многие вопросы, связанные со своевременной диагностикой болезни Альцгеймера, продолжают оставаться нерешенными. В связи с этим в последние годы пристальное внимание уделяется внедрению в практику метода позитронной эмиссионной томографии с 18F-фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) [2, 3, 13, 15]. Однако возможности комплексного применения позитронно-эмиссионной томографии с 18F-ФДГ и современных технологий МРТ (в частности, магнитно-резонансной морфометрии) в диагностике начальных проявлений болезни Альцгеймера изучены недостаточно полно. Не существует общего мнения относительно

единой методологии обработки результатов ПЭТ и МР-морфометрии у пациентов с когнитивными нарушениями.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможности магнитно-резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии с фтордезоксиглюкозой в диагностике пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2012 по 2017 гг. в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий проведено комплексное магнитно-резонансное и позитронно-эмиссионное обследование 84 пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и «мягкой» деменцией при болезни Альцгеймера (54 женщины и 30 мужчин, в возрасте от 63 до 86 лет). Средний возраст больных составил 76,09±6,61 года. В группу контроля (ГК) вошли 60 человек, сопоставимые по возрасту (75,1±6,0 лет) с пациентами, страдающими когнитивным дефицитом. Диагноз умеренного когнитивного дефицита и деменции основывался на клинической классификации МКБ-10. Для оценки выраженности когнитивных нарушений у пациентов использовались стандартные шкалы и тесты (краткая шкала оценки психического статуса (MMSE); методика «батарея исследования лобной дисфункции»; комплексная шкала оценки деменции Маттиса), а также шкала оценки клинической тяжести деменции (CDR).

Всем пациентам (n=84) выполняли магнитную резонансную томографию. Позитронную эмиссионную томографию с 2-[18F]-фтор-2-дезокси-Д-глюкозы (18F-ФДГ) выполнили 31 пациенту с умеренным когнитивным дефицитом и 41 пациенту с «мягкой» деменцией при болезни Альцгеймера.

Магнитную резонансную томографию головного мозга выполняли на магнитно-резонансном томографе с напряженностью магнитного поля 3,0 Т. Использовали стандартную поверхностную головную катушку. Стандартное исследование проводили в трех проекциях с получением T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), импульсной последовательности «инверсия–восстановление» — FLAIR и импульсной последовательности 3D T1 (FE). Для морфометрической оценки объема коры и других структур головного мозга использовались T1-взвешенные изображения (FE) с толщиной среза 1,2 мм^3. Обработка полученных томограмм выполнялась с помощью программного обеспечения FreeSurfer (сайт: http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/).

Позитронно-эмиссионную томографию головного мозга выполняли на установке совмещенной с КТ (ПЭТ/КТ) с 18F-ФДГ с возможностью полу-

Таблица 1

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
Болезнь Альцгеймера на стадии «мягкой» деменции	Уменьшение объема коры в проекции гиппокампов, миндалевидных тел, энториальной зоны, фузиформной, нижней теменной и средней височной извилин, а также медиальной и латеральной орбитофронтальной областей

Таблица 2

Изменение объема (мм^3) различных структур головного мозга при умеренном когнитивном дефиците и болезни Альцгеймера (по данным МР-морфометрии)

Группа	Величина	Гиппокампы	МТ	ЭК	ФИ	НТИ	СВИ	МОФК
БА (n=48)	M	2163,59	789,86	934,63	5123,69	7954,88	6216,5	5602,06
	δ	297,92	292,49	243,35	880,74	989,94	1420,2	990,72
УКД (n=36)	M	2967,208	1224,542	1415,75	7059,0833	10412,75	8204,333	7317,667
	δ	407,452	273,7594	162,47	834,1135	1795,5406	1420,466	870,1018
	p	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P <0,05	P <0,05

Примечание: БА — болезнь Альцгеймера, УКД — умеренный когнитивный дефицит, МТ — миндалевидное тело, ЭК — энторинальная кора, ФИ — фузиформная извилина, НТИ — нижняя теменная извилина, СВИ — средняя височная извилина, МОФК — медиальная орбитофронтальная кора.

количественного анализа полученных результатов с помощью программного пакета Cortex ID, установленного на рабочих станциях ADW 4.5 и 4.6.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica for Windows 95/NTv. 577. Достоверность оценивали по непараметрическому критерию Манна–Уитни с уровнем значимости $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

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 1.

Объемные характеристики ($мм^3$) в различных областях коры мозга у пациентов с умеренным когнитивным дефицитом и болезнью Альцгеймера представлены в таблице 2.

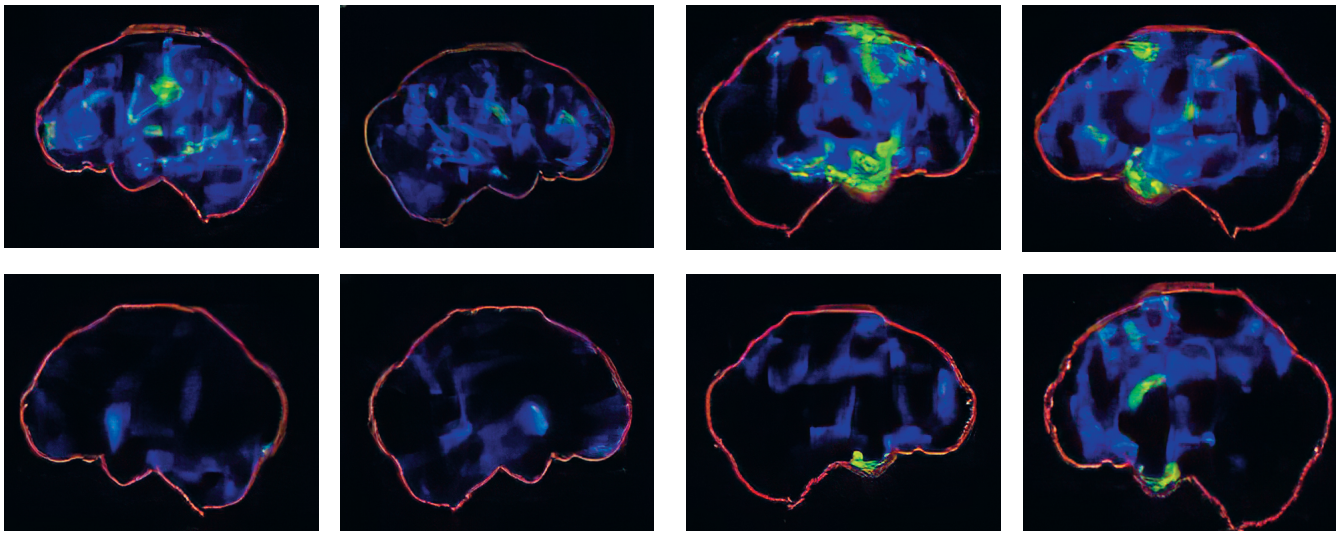
При прогрессировании когнитивного дефицита и развитии синдрома деменции наиболее выраженные атрофические изменения локализовались в медиальных отделах височных долей обоих полушарий головного мозга. Наибольшие показатели точности МР-морфометрии при сравнении полученных данных с группой контроля были получены при пороговом значении объема коры в области гиппокампов, равном 3042,7 $мм^3$. Дополнительным критерием, позволяющим дифференцировать умеренный когнитивный дефицит от болезни Альцгеймера, явилось достоверно значимое снижение объема головного мозга в медиальной орбитофронтальной коре до 7302,06 $мм^3$. 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. Изменения, выявленные при ПЭТ с 18F-ФДГ у больных с умеренным когнитивным дефицитом и «мягкой» формой деменции при болезни Альцгеймера, представлены в таблице 3 и на рисунке 1.

Как видно из приведенного рисунка, у пациентов с болезнью Альцгеймера отмечается снижен-

Таблица 3

Варианты метаболических изменений при основных нозологических формах когнитивного дефицита

Нозологическая форма когнитивного дефицита	Характер изменения метаболической активности
Умеренный когнитивный дефицит	Гипометаболизм глюкозы в медиобазальных отделах височных долей, в области гиппокампов, задних отделах поясных извилин
Болезнь Альцгеймера на стадии «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



а б

Рис. 1. ПЭТ головного мозга с у пациентов: с умеренным когнитивным дефицитом (а) и «мягкой» деменцией при болезни Альцгеймера (б)

ное накопление 18F-ФДГ в височных, теменных и частично в лобных долях.

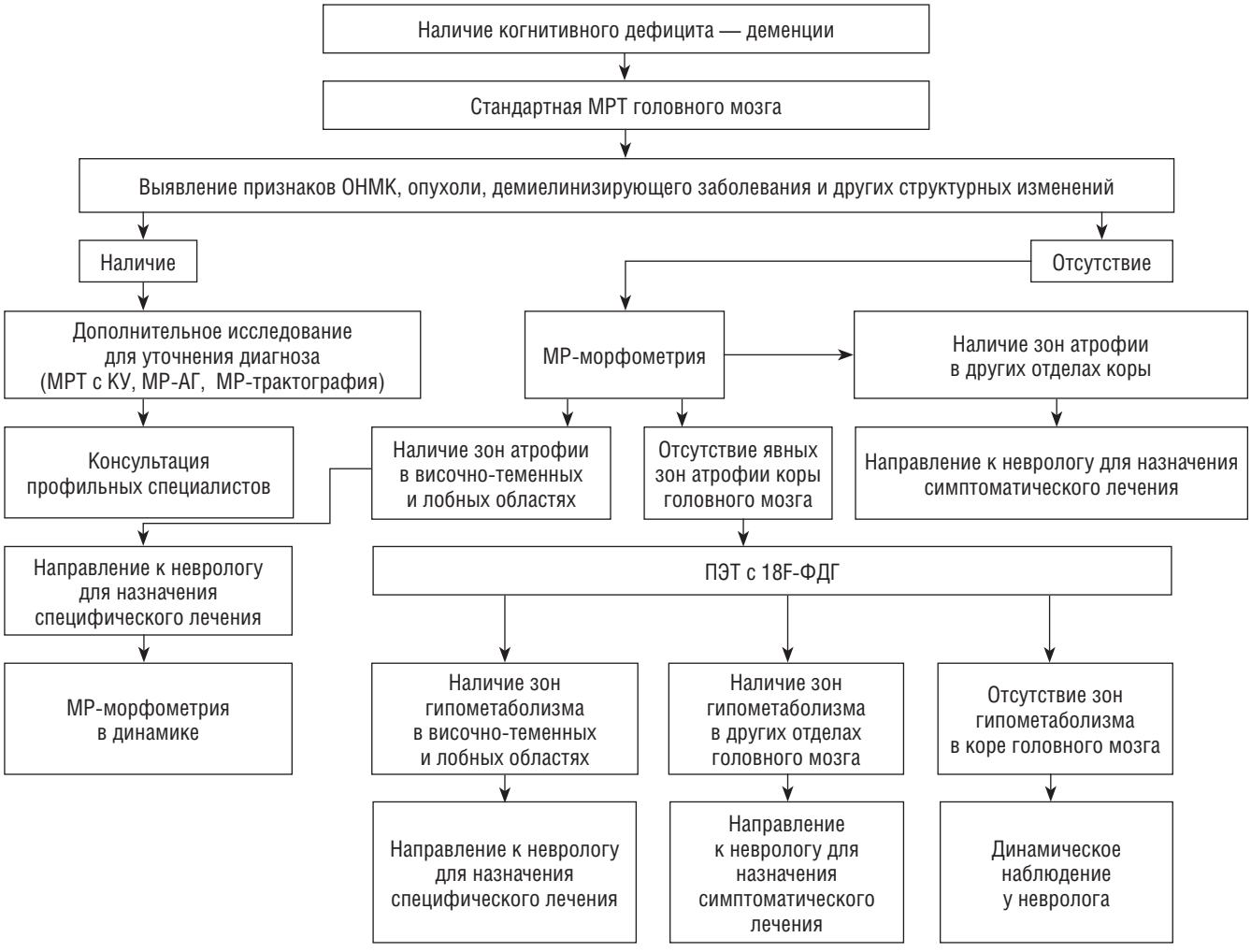
На основании анализа результатов комплексного лучевого исследования больных с когнитивными нарушениями, нами был разработан алгоритм диагностики болезни Альцгеймера.

ОБСУЖДЕНИЕ

В работе показано, что комплексный подход с применением данных методик может быть эффективно использован в выявлении изменений у больных с ранними признаками когнитивного дефицита. В ходе выполненных исследований было определено, 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 [7, 8, 9, 14]. По мере нарастания когнитивного дефицита наблюдается увеличение распространенности атрофических изменений коры головного мозга (при МР-морфометрии) и зон гипометаболизма (при ПЭТ с 18F-ФДГ) [12]. Полученные результаты согласуются с результатами некоторых зарубежных исследователей [10, 12, 16] и совпадают с результатами других авторов [7, 8, 11, 14], которые свидетельствуют о высокой информативности ПЭТ с 18F-ФДГ в определении локализации и характера выраженности метаболических нарушений в веществе головного мозга.

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.

Алгоритм обследования пациентов с когнитивным дефицитом



С применением данных методик возможны ранняя диагностика и оценка динамики развития нейродегенеративного процесса с последующим проведением своевременных и адекватных лечебных мероприятий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бачинская Н.Ю. Болезнь Альцгеймера. Нейро News: психоневрология и нейропсихиатрия. 2011; 2–1: 14–23.
2. Емелин А.Ю., Одинак М.М., Труфанов Г.Е. и соавт. Возможности позитронной эмиссионной томографии в дифференциальной диагностике деменций. Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2010; 4 (32): 46–51.
3. Лобзин В.Ю., Одинак М.М., Фокин В.А. и соавт. Метаболические изменения головного мозга при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции. Неврология. 2013; 14: 1085–99.
4. Чухловина М.Л. Деменция. Диагностика и лечение. СПб.: Питер; 2010.
5. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б., Коберская Н.Н., Мхитарян Э.А. Деменции. Руководство для врачей. 3-е изд.М.: МЕДпресс-информ.; 2011.
6. Alzheimer’s Association. 2010 Alzheimer’s disease facts and figures. Alzheimer’s & Dementia. 2010; 6: 158–94.
7. Barkhof F., Nick C., Fox A.J. et al. Neuroimaging in Dementia. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011; 278.
8. Berti V., Pupi A., Mosconi L. Ann N.Y. PET/CT in diagnosis of dementia. Acad Sci. 2011; 1228: 81–92.
9. Carrilo M.C., Thies W., Bain L.J. The Global Impact of Alzheimer’s Disease. Adv Biol Psychiatry. 2012; 28: 1–14.
10. Destrieux C., Fischl B., Dale A. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. Neuroimage. 2010; 53: 1–15.
11. Kono A.K., Ishii K., Sofue K. et al. Fully automatic differential diagnosis system for dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using FDG-PET and 3D-SSP. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007; 34 (9): 1490–7.
12. Madelaine D., Neda J., Nir Talia M. et al. Breakdown of Brain Connectivity Between Normal Aging and Alzheimer's Disease: A Structural k-Core Network Analysis. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain Connectivity. 2013; 3 (4): 407–22.
13. Matsuda H., Mizumura S., Nemoto K. et al. Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. AJNR. 2012; 33: 1109–14.
14. Minoshima S., Frey K.A., Burdette J.H. et al. Interpretation of metabolic abnormalities in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) and normal database.J. Nuc Med. 1995; 36: 1239–48.
15. Reiman E.M., Jagus W.J. Brain imaging in the study of Alzheimer's disease. Neuroimage. 2012; 61 (2): 505–16.
16. Simmons A., Westman E., Muehlboeck S. et al. The AddNeuroMed framework for multi-centre MRI assessment of Alzheimer's disease: experience from the first 24 months. Int J Geriatr Psychiatry. 2011; 26: 75–82.

REFERENCES

1. Bachinskaya N.Yu. Bolezn' Al'tsgeymera. [Alzheimer's disease]. Neyro News: psikhonevrologiya i neyropsikhiatriya. 2011; 2–1: 14–23. (In Russian).
2. Yemelin A.Yu., Odinak M.M., Trufanov G.Ye. i soavt. Vozmozhnosti pozitronnoy emissionnoy tomografii v differentsial'noy diagnostike dementsiy. [Possibilities of positron emission tomography in the differential diagnosis of dementia]. Vestnik Rossiyskoy Voyenno-meditsinskoy akademii. 2010; 4 (32): 46–51. (In Russian).
3. Lobzin V.YU., Odinak M.M., Fokin V.A. i soavt. Metabolicheskiye izmeneniya golovnogo mozga pri bolezni Al'tsgeymera, sosudistoy i smeshannoy dementsii. [Metabolic changes in the brain in Alzheimer's disease, vascular and mixed dementia]. Nevrologiya. 2013; 14: 1085–99. (In Russian).
4. Chukhlovina M.L. Dementsiya. [Dementia]. Diagnostika i lecheniye. St.-Petersburg: Piter Publ.; 2010. (In Russian).
5. Yakhno N.N., Zakharov V.V., Lokshina A.B., Koberskaya N.N., Mkhitaryan E.A. Dementsii. [Dementia]. Rukovodstvo dlya vrachey. 3-ye izd. Moscow: MEDprecs-inform Publ.; 2011. (In Russian).
6. Alzheimer’s Association. 2010 Alzheimer’s disease facts and figures. Alzheimer’s & Dementia. 2010; 6: 158–94.
7. Barkhof F., Nick C., Fox A.J. et al. Neuroimaging in Dementia. Springer-Verlag Berlin Heidelberg. 2011; 278.
8. Berti V., Pupi A., Mosconi L. Ann N.Y. PET/CT in diagnosis of dementia. Acad Sci. 2011; 1228: 81–92.
9. Carrilo M.C., Thies W., Bain L.J. The Global Impact of Alzheimer’s Disease. Adv Biol Psychiatry. 2012; 28: 1–14.
10. Destrieux C., Fischl B., Dale A. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. Neuroimage. 2010; 53: 1–15.
11. Kono A.K., Ishii K., Sofue K. et al. Fully automatic differential diagnosis system for dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using FDG-PET and 3D-SSP. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2007; 34 (9): 1490–7.
12. Madelaine D., Neda J., Nir Talia M. et al. Breakdown of Brain Connectivity Between Normal Aging and Alzheimer's Disease: A Structural k-Core Network Analysis. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain Connectivity. 2013; 3 (4): 407–22.
13. Matsuda H., Mizumura S., Nemoto K. et al. Automatic Voxel-Based Morphometry of Structural MRI by SPM8 plus Diffeomorphic Anatomic Registration Through Exponentiated Lie Algebra Improves the Diagnosis of Probable Alzheimer Disease. AJNR. 2012; 33: 1109–14.
14. Minoshima S., Frey K.A., Burdette J.H. et al. Interpretation of metabolic abnormalities in Alzheimer's disease using

three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) and normal database.J. Nuc Med. 1995; 36: 1239–48.
15. Reiman E.M., Jagus W.J. Brain imaging in the study of Alzheimer's disease. Neuroimage. 2012; 61 (2): 505–16.
16. Simmons A., Westman E., Muehlboeck S. et al. The AddNeuroMed framework for multi-centre MRI assessment of Alzheimer's disease: experience from the first 24 months. Int J Geriatr Psychiatry. 2011; 26: 75–82.