

ОСОБЕННОСТИ РЕГИОНАРНОГО МЕТАБОЛИЗМА В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ ПРИ РАССЕЯННОМ СКЛЕРОЗЕ

А. А. Богдан, А. Г. Ильвес, Г. В. Катаева, Л. Н. Прахова, Т. Н. Трофимова, И. Д. Столяров
Институт мозга человека им. Н. П. Бехтерева РАН, Санкт-Петербург, Россия

REGIONAL METABOLIC CHANGES IN BRAIN TISSUE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

A. A. Bogdan, A. G. Ilyes, G. V. Kataeva, L. N. Prakhova, T. N. Trofimova, I. D. Stolyarov
Bechtereva Institute of the Human Brain RAS, St.-Petersburg, Russia

© Коллектив авторов, 2014 г.

В представленном исследовании обследовали 10 пациентов с ремиттирующе-рецидивирующим типом РС (РРРС), с тяжестью заболевания по шкале инвалидизации EDSS от 1 до 2,5 баллов (средняя длительность заболевания 2,4 года, средний возраст 29 лет) и 10 здоровых добровольцев (средний возраст 27 лет) методом мультिवоксельной ¹H-МРС на томографе с напряженностью поля 3Т. Оценивались следующие метаболиты: N-ацетиласпартат (NAA) — маркер функциональной целостности нейронов, холин (Cho) — входит в состав фосфолипидов мембран клеточной стенки, креатин (Cr) — участник энергетического метаболизма; зона интереса располагалась в суправентрикулярных пространствах головного мозга и составлял 8×9×1,5 см=108 см³ (2D-мультिवоксельная ¹H-МРС). Оценка метаболических изменений проходила с использованием отношений NAA/Cr и Cho/Cr. Используя регионарный подход при оценке полученных результатов, мы установили, что происходящие при РС изменения концентрации метаболитов имеют неоднородный, зависящий от локализации области интереса характер, что является возможным объяснением противоречивости данных литературы. Использование данного метода в диагностике пациентов с РС позволяет обнаружить изменения уровней метаболитов в областях, удаленных от очагов, и наглядно демонстрирует распространение патологического процесса за пределы очаговых изменений на самых ранних стадиях заболевания.

Ключевые слова: Онкология, лимфома, ПЭТ/КТ, RECIST, PERCIST.

Applying the advanced techniques in MRI diagnostic of multiple sclerosis (MS) open an opportunity to assess functional changes in tissue without anatomical changes that conventional MRI provides. One of this techniques is proton magnetic resonance spectroscopy (¹H-MRS) that provides tissue metabolic information in volume of interest (voxel). Multi-voxel mode allows simultaneous acquisition of ¹H-MRS data from multiple voxels not only in lesions, but also in the normal-appearing white matter. At the same time results of ¹H-MRS researches of numerous groups are contradictory. In present study metabolite concentrations ratio of N-acetylaspartate (NAA) and choline (Cho) to creatine (Cr) in supraventricular plane were assessed by multi-voxel ¹H-MRS in 10 patients with relapsing-remitting MS and 10 healthy subjects. Statistical analysis showed than metabolic changes occurring in patients with MS are inhomogeneous and depends on localization of volume of interest. This fact allow to explain inconsistency in literature results. ¹H-MRS provides the existence of metabolic changes even in normal-appearing regions and demonstrate dissemination of pathological process outside lesions even on early stages of MS.

Key words: Oncology, lymphoma, PET-CT, RECIST, PERCIST.

Введение. Рассеянный склероз (РС) — это мультифакторное многоочаговое заболевание центральной нервной системы, развивающееся преимущественно у лиц молодого возраста с различными типами течения и нарушением взаимодействия нервной и иммунной систем организма. До настоящего времени патогенез этого тяжелого неврологического заболевания до конца не выяснен, однако возможности диагностики РС за последние годы расширились, во многом за счет внедрения в практику нейровизуализации, нейроиммунологических и нейрофизиологических методов.

Изменения при РС происходят не только в очагах демиелинизации, видимых на структурных последовательностях при магнитно-резонансной томографии (МРТ), но и в видимо неизменном веществе головного мозга. Одним из методов, позволяющих обнаружить изменения не только в очагах, но и за их пределами, является протонная магнитно-резонансная спектроскопия (¹H-МРС). ¹H-МРС — это неинвазивный метод, позволяющий определить концентрацию ряда химических соединений в процессе обмена веществ. Данный метод основан на «химическом сдвиге» — изменении резонансной частоты

протонов, входящих в состав различных химических соединений.

Сравнение данных, полученных при обследовании пациентов с РС, с результатами 1H-MPC-исследований здоровых добровольцев позволяет выявить метаболические изменения как в единичном локальном объеме (вокселе), при использовании одновоксельной спектроскопии, так и в достаточно больших областях интереса, включающих множество равных объемных единиц — вокселей (многовоксельная спектроскопия). Многовоксельная спектроскопия позволяет не только расширить область исследования, но и детализировать изменения, привязывая их к определенным тканям и структурам, однако, в сравнении с одновоксельной, имеет большее количество ограничений [1–3].

Спектр метаболитов, определяемых при 1H-MPC, включает пики N-ацетиласпартата (NAA, пик объединяет сигналы от N-ацетиласпартата и около 7% от N-ацетиласпартилглутамата), холина (Cho), креатина (Cr), миоинозитола (mI), глутамата (Glu) и глутамина (Gln), макромолекул, липидов (lip) и лактата (Lac). Концентрация NAA как в очагах, так и в структурно неизменном белом веществе у пациентов с РС ниже, чем у здоровых добровольцев [1, 4], в то время как концентрация Cr при патологии обычно меняется последней из метаболического ряда, определяемого данным методом [2]. Это позволяет использовать индексы относительных концентраций, в виде отношения площади пиков

дом мультивоксельной 1H-MP-спектроскопии. Оценить метаболические изменения в суправентрикулярных пространствах головного мозга пациентов с РС при минимальной продолжительности заболевания и минимальным баллом EDSS.

Материалы и методы исследования. На магнитно-резонансном томографе PHILIPS ACHIEVA 3,0 Тл выполнялись стандартные импульсные последовательности (T2-ВИ, T1-ВИ, FLAIR-ВИ, потконтрастные T1-ВИ), а также мультивоксельная магнитно-резонансная спектроскопия 2D PRESS 1H-MPC (TE/TR = 144/2000 мс, размер вокселя 10×10×15 мм), в суправентрикулярных пространствах головного мозга 10 пациентам с подтвержденным диагнозом PPPC (EDSS от 1 до 2,5 баллов, средняя длительность заболевания 2,4 года, средний возраст 29 лет). Группу сравнения составили 10 здоровых добровольцев, не имеющих неврологических заболеваний (средний возраст 27 лет). Область спектроскопического исследования составила 8×9 вокселей (в объеме 80×90×15 мм соответственно размерам вокселя) и включала белое и серое вещество больших полушарий. Для подавления сигнала от костей черепа использованы 10 полос сатурации, исследование проводилось с использованием автоматического шиммирования PencilBeam-auto (PB-auto) и подавлением воды water excitation (рис. 1).

Для просмотра, оценки и экспорта полученных спектроскопических данных использован предустановленный программный пакет SpectroView. Выде-

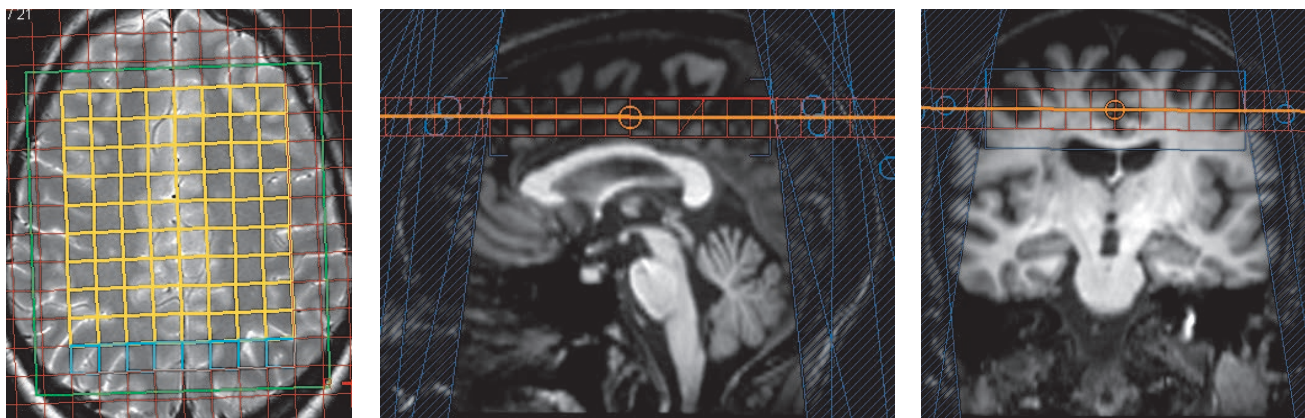


Рис. 1. Геометрическое расположение вокселей 2D-мультивоксельной спектроскопии.

метаболитов к площади пика Cr. Отношения метаболитов, такие как NAA/Cr, выступают маркерами аксональной дисфункции и при рассеянном склерозе. Отношение Cho/Cr демонстрирует нарушение целостности мембран, связанное с процессами демиелинизации и ремиелинизации.

Вместе с тем существуют результаты исследований, демонстрирующие отсутствие каких-либо отклонений отношения NAA/Cr у пациентов с РС в сравнении с группой контроля, при сходных типах течения РС, тяжести и длительности заболевания [5, 6].

Цель исследования: отработать методику сбора спектроскопических данных у пациентов с РС мето-

дические области интереса представлены на рис. 2. Для достижения однородности результатов в каждой области интереса воксели, попадающие на границу раздела тканей (по T2-ВИ), не учитывались.

Оценивались следующие отношения: NAA/Cr, Cho/Cr, NAA/Cho. При статистическом анализе (дисперсионный анализ с post-hoc процедурой методом Тьюки) экспортированных результатов скрипта обработки данных спектроскопии учитывалось анатомическое расположение вокселя: область исследования разбивалась на 9 областей интереса, 6 из которых включали белое вещество, по три области в каждой гемисфере, и 3 области включали медиальную кору

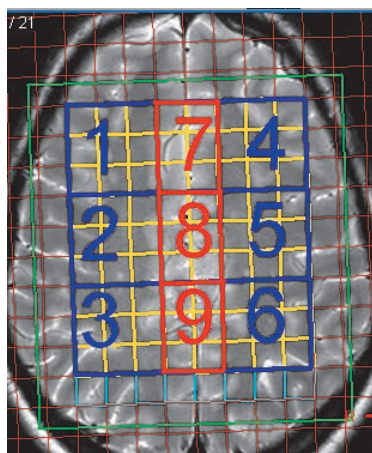


Рис. 2. Группировка вокселей в суправентрикулярных пространствах головного мозга по 9 областям интереса: синим указаны области, содержащие воксели белого вещества, красным — воксели на медиальной коре больших полушарий.

суправентрикулярных пространств больших полушарий (см. рис. 2). Таким образом, сравнительная оценка изменений соотношений метаболитов проводилась отдельно для каждой области интереса.

Данные от вокселей, частично или полностью включавших очаг демиелинизации, регистрируемый на структурных импульсных последовательностях, исключены из областей интереса в расчетах метаболитических изменений для белого вещества, не имеющего структурных изменений.

Результаты и их обсуждение. Распределение значений отношения NAA/Cr для структурно неизменного белого вещества головного мозга пациентов с РС и группы здоровых добровольцев приведено на графике (рис. 3). Получено значимое снижение NAA/Cr в структурно неизменном белом веществе всей исследуемой области ($p=0,000000$) в сравнении с контрольной группой. Как видно на приведенном графике, отношение NAA/Cr у пациентов с РС в областях 1 и 4 (белое вещество средних отделов лобных долей) и областях 2 и 5 (белое вещество задних отделов лобных долей) ниже, чем то же отношение в этих областях интереса у здоровых добровольцев, в то время как в теменной области значимых отличий нет.

Распределение значений отношения Cho/Cr в структурно неизменном белом веществе всей исследуемой области у пациентов с РС имело значимое снижение ($p=0,005117$) по сравнению с контрольной группой. При сравнении результатов групп пациентов и здоровых добровольцев отличие выявлено лишь в белом веществе 1 и 4 областей интереса (в средних отделах лобных долей). Результаты изображены на рис. 4.

Также выявлено статистически значимое снижение отношения NAA/Cr ($p=0,001305$) в сером веществе (медиальной коре больших полушарий), за счет 7 области интереса (средний отдел медиальной коры лобной доли — 24 поле Бродмана) у пациентов при сравнении с группой контроля (рис. 5). В остальных областях значимого снижения не обна-

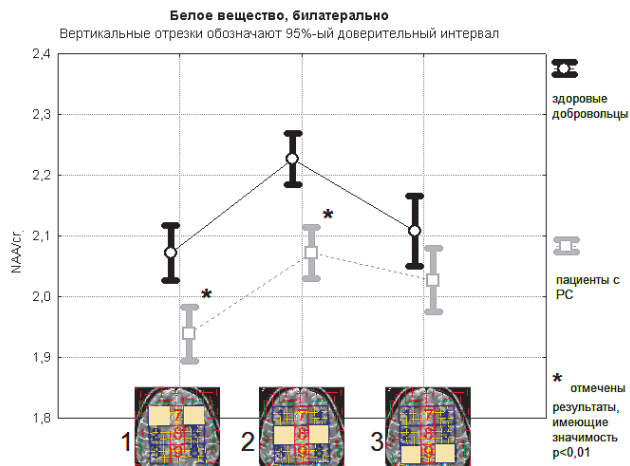


Рис. 3. Распределение отношения NAA/Cr в белом веществе, не имеющем структурных изменений, суправентрикулярных пространств головного мозга пациентов (серый цвет) и здоровых добровольцев (черный цвет). В средних (1) и задних (2) отделах лобных долей отмечается значимое снижение отношения NAA/Cr.

ружено, как не наблюдалось и значимого изменения отношения Cho/Cr во всех трех областях серого вещества (рис. 6).

Полученные результаты наглядно демонстрируют изменения метаболизма даже в нормально выглядящем на структурных изображениях белом веществе

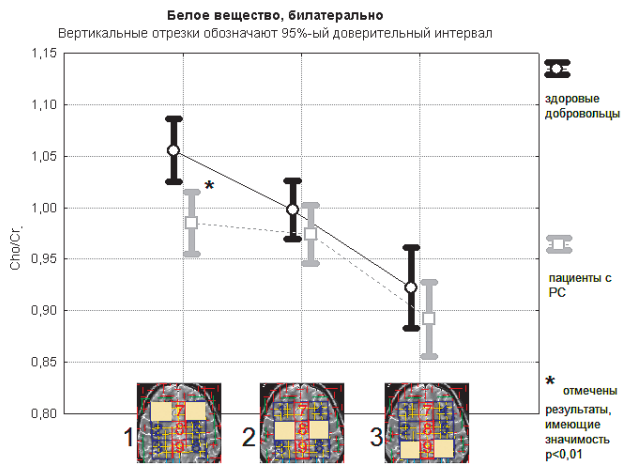


Рис. 4. Распределение отношения Cho/Cr в белом веществе, не имеющем структурных изменений, суправентрикулярных пространств головного мозга пациентов (серый цвет) и здоровых добровольцев (черный цвет). В средних (1) отделах лобных долей отмечается значимое снижение отношения Cho/Cr.

головного мозга у пациентов с РС. Снижение отношения NAA/Cr свидетельствует о наличии в белом веществе лобных долей диффузной аксональной дисфункции. Вопрос об обратимости этих изменений требует дальнейшего наблюдения за представленной группой больных, однако даже при наличии сопутствующего лечения данное снижение имеет высокую значимость, несмотря на небольшую длительность заболевания и низкую степень тяжести заболевания.

Метаболические изменения выявлены и в медиальной коре передних лобных долей. Максимальное снижение NAA/Cr выявлено в области 24 поля

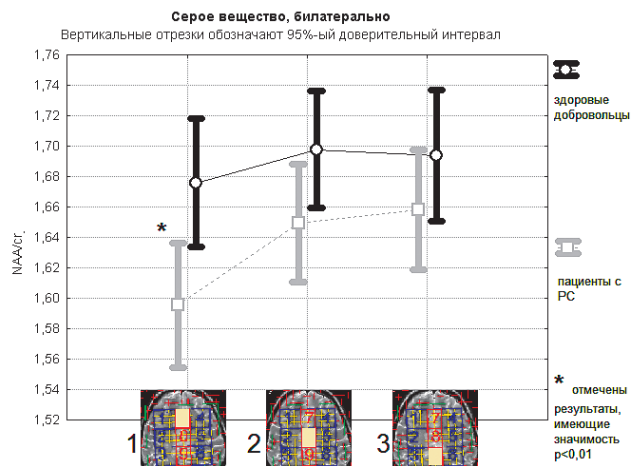


Рис. 5. Распределение отношения NAA/Cr в сером веществе медиальной коры больших полушарий. Выявлено значимое снижение отношения NAA/Cr в медиальной коре средних отделов лобных долей (24 поле Бродмана).

Бродмана, что может свидетельствовать о нейрональной дисфункции в данной области.

Применение регионарного подхода в анализе метаболических изменений наглядно демонстрирует неоднородность снижения отношений метаболитов в тканях головного мозга у пациентов с РС относительно группы здоровых добровольцев. Данная неоднородность может выступать причиной отсутствия значимой разницы между группами при усреднении данных, полученных от больших объемов вещества головного мозга при 2D- и 3D-мультивоксельной спектроскопии. Кроме того, различные области вещества головного мозга имеют разные показатели отношений метаболитов, и применение регионарного подхода позволяет минимизировать ошибку при сравнении результатов исследуемых групп.

Выводы. 1H-MPC не только дает дополнительные количественные сведения о метаболизме в оча-

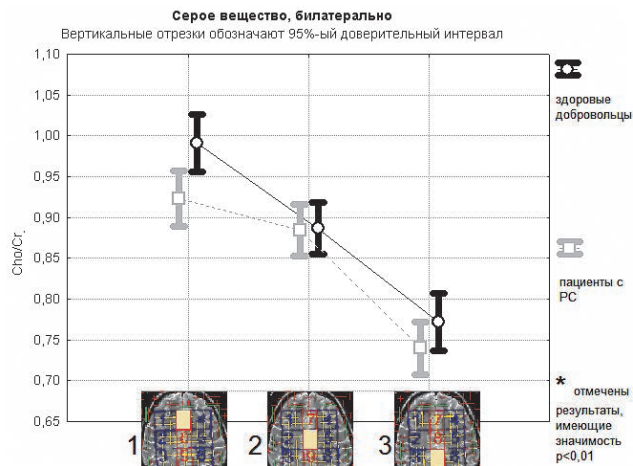


Рис. 6. Распределение отношения Cho/Cr в сером веществе медиальной коры больших полушарий. Значимых изменений не выявлено.

гах, но также позволяет оценить функциональное состояние структурно неизмененных тканей головного мозга. Использование данного метода в диагностике пациентов с РС позволяет обнаружить изменения уровней метаболитов в областях, удаленных от очагов, и наглядно демонстрирует распространение патологического процесса за пределы очаговых изменений на самых ранних стадиях заболевания.

Анализ результатов мультивоксельной 1H-MPC с отдельной оценкой изменений в выбранных областях интереса позволяет не только детализировать информацию о метаболических нарушениях, но также выявить области изменений, характерные именно для больных РС. В перспективе дальнейших исследований данный подход может быть полезен в изучении закономерностей течения рассеянного склероза.

* * *

Статья подготовлена при поддержке гранта НШ-3318.2010.4

ЛИТЕРАТУРА

1. *Aboul-Enein F.* Reduced NAA-Levels in the NAWM of Patients with MS Is a Feature of Progression. A Study with Quantitative Magnetic Resonance Spectroscopy at 3 Tesla / F. Aboul-Enein, M. Krssak, R. Höftberger et al. // PLoS One. — 2010. — Vol. 5 (7). — P. e11625.
2. *Barker P. B.* DDM Clinical MR Spectroscopy / P. B. Barker, A. Bizzi, N. de Stefano et al. — N. Y.: Cambridge University Press, 2010.
3. *Богдан А. А.* Протонная магнитно-резонансная спектроскопия головного мозга в диагностике рассеянного склероза / А. А. Богдан, А. Г. Ильвес, Г. В. Катаева и др. // Лучевая диагностика и терапия. — 2012. — № 3 (3). — С. 27–34.
4. *Sajja B. R.* Proton magnetic resonance spectroscopy in multiple sclerosis / B. R. Sajja, J. S. Wolinsky, P. A. Narayana // Neuroimaging Clin. N. Am. — 2009. — Vol. 19 (1). — P. 45–58.
5. *Kirov I. I.* Serial proton MR spectroscopy of gray and white matter in relapsing-remitting MS. / I. I. Kirov, A. Tal, J. S. Babb et al. // Neurology. — 2013. — Vol. 80 (1). — P. 39–46.
6. *Kirov I. I.* MR Spectroscopy Indicates Diffuse Multiple Sclerosis Activity During Remission. / I. I. Kirov, V. Patil, J. S. Babb et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 2009. — Vol. 80 (12). — P. 1330–1336.

Поступила в реакцию: 04.10.2013 г.

Контакт: А. А. Богдан тел. раб. +7 (951) 651-48-47.