

ВЛИЯНИЕ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ НА ФОРМИРОВАНИЕ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ЗАБОЛЕВАНИЯ У БОЛЬНЫХ РАССЕЯННЫМ СКЛЕРОЗОМ

Прахова Л.Н., Магонов Е.П., Ильвес А.Г., Богдан А.А., Катаева Г.В., Малахова Е.С., Савинцева Ж.И., Столяров И.Д., Трофимова Т.Н.

Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, г. Санкт-Петербург

РЕЗЮМЕ

Целью исследования явилось определение взаимосвязи церебральной глобальной и региональной атрофии и объема очагов демиелинизации в головном мозге с клинической картиной у больных рассеянным склерозом (РС). Обследовано 55 больных с диагнозом РС. Группа контроля: 22 здоровых добровольца. Больные были разделены на группы согласно тяжести инвалидизации, типу течения и длительности заболевания. Оценка общей и регионарной атрофии осуществлялась путем постпроцессинговой волюметрической сегментации данных МРТ, полученных на томографе Philips Achieva с напряженностью магнитного поля 3Т, при помощи программного пакета FreeSurfer. Показано, что при РС наряду с демиелинизацией развивается атрофия головного мозга как за счет серого (включая кору и подкорковые структуры), так и за счет белого вещества. Глобальная и регионарная атрофия связаны с тяжестью инвалидизации больных по шкале EDSS, но не с длительностью и типом течения заболевания. Нейродегенеративные изменения мозговых структур развиваются с неодинаковой скоростью, имеют различную выраженность и определяют симптомокомплекс неврологических нарушений и тяжесть инвалидизации, что указывает на наличие определенных паттернов процесса атрофии в головном мозге, формирующих клиническую картину заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рассеянный склероз, инвалидизация, нейродегенерация, МРТ, морфометрия.

Введение

Успехи, достигнутые в лечении рассеянного склероза (РС), вызвали новый интерес к изучению патогенеза заболевания, что во многом связано с необходимостью разработки четких критериев оценки эффективности индивидуальной терапии. В последние годы особое внимание уделяется соотношению процессов воспаления и дегенерации в тканях центральной нервной системы (ЦНС) [21]. Одним из параметров нейродегенерации, который может определяться прижизненно при нейровизуализационных исследованиях (компьютерной или магнитно-резонансной томографии), является уменьшение объемов мозговых структур, обозначаемое термином «атрофия». Атрофия головного мозга рассматривается как наиболее специфический маркер тяжести заболевания у пациентов с РС [12] и подраз-

деляется на общую (уменьшение объема мозговой паренхимы и, соответственно увеличение объема субарахноидальных пространств, желудочков мозга), и регионарную (уменьшение объема отдельных структур мозга). Считается, что регионарная атрофия может быть более чувствительным маркером тяжести заболевания, чем общая. Более того, последние годы высказывается мнение, что атрофия кортикального и подкоркового серого вещества превалирует над изменениями в белом веществе головного мозга и в значительной степени определяет степень инвалидизации больных РС [8, 19]. Однако полученные в различных исследованиях результаты не однозначны и зачастую прямо противоречат друг другу. Ряд исследователей полагают, что атрофия таламуса развивается при всех типах течения РС, имеет прогрессирующий характер и коррелирует с объемом очагов демиелинизации, визуализируемых на T2- и T1-взвешенных изображениях (ВИ), общей атрофией, а также с тяжестью инвалиди-

✉ Прахова Лидия Николаевна, тел. +7-921-914-8649;
e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com

зации по шкале D.P. Ramasamy и соавт. [15]. В то же время в динамическом исследовании М.А. Росса и соавт. обнаружено, что редукция таламической фракции более выражена у больных с ремиттирующим течением РС (РРРС) по сравнению с пациентами с вторично прогрессирующим течением (ВППС) [16]. R.A. Vermel и соавт. выявили уменьшение объема хвостатых ядер (NC) при РС, но не обнаружили корреляции атрофии NC с объемом очагов на T1- или T2-ВИ [4]. В то же время A. Prinster и соавт. в своем исследовании такую взаимосвязь продемонстрировали [14]. Отличие результатов различных исследований может быть обусловлено целым рядом причин: различными методическими подходами исследователей, отсутствием общепринятого золотого стандарта определения объема анатомических структур, а также нозологической гетерогенностью РС [1, 5].

Дальнейшее изучение механизмов и последовательности развития общей и регионарной атрофии ЦНС при различных типах течения РС может способствовать разработке прогностических критериев и определению предикторов эффективности индивидуализированной терапии заболевания.

Цель исследования – определить взаимосвязь церебральной глобальной и регионарной атрофии и объема очагов демиелинизации в головном мозге с клинической картиной у больных рассеянным склерозом.

Материал и методы

Проведено обследование 77 человек, из них 55 пациентов в возрасте от 18 до 64 лет: 5 пациентов с единственным эпизодом демиелинизирующего заболевания, подозрительным на развитие РС (клинически

изолированный синдром (КИС)), 37 – РРРС и 13 – ВППС. Длительность заболевания (ДЗ) составляла от 1 до 30 лет (в среднем $(10,12 \pm 7,13)$ года). Критериями исключения из исследования являлись клиническое обострение и (или) МРТ-активность (наличие как минимум одного очага демиелинизации, накапливающего контрастное вещество), другие неврологические заболевания и тяжелая соматическая патология. В группу контроля включено 22 здоровых добровольца, сопоставимых с пациентами по полу и возрасту.

Программа обследования включала сбор анамнеза, неврологический осмотр, МРТ-обследование.

Балльная оценка выраженности отдельных неврологических нарушений и тяжести состояния осуществлялась с помощью шкалы функциональных систем (FS) и расширенной шкалы нетрудоспособности (EDSS) [11].

Для определения взаимосвязи атрофии мозговых структур с тяжестью заболевания пациенты были разделены на следующие группы: 1-я – легкая инвалидизация (EDSS 0–3 балла). В группу вошли больные КИС и РРРС; 2-я – умеренная инвалидизация (EDSS от 3,5 до 6,0 балла включительно – амбулаторные пациенты, не нуждающиеся в постоянной посторонней помощи). В группу вошли больные РРРС и ВППС; 3-я – выраженная инвалидизация (EDSS более 6,0 балла – нуждаются в постоянной посторонней помощи). В группу вошли больные ВППС. Клинико-анамнестические характеристики групп пациентов представлены в табл. 1.

Для определения взаимосвязи атрофии и особенностей течения РС (тип течения и ДЗ) были сформированы группы, представленные в табл. 2.

Таблица 1

Клинико-анамнестические характеристики пациентов с различной тяжестью инвалидизации				
Клинико-анамнестические данные	Группа			
	0 контроль (22 человека)	1 EDSS ≤ 3 (29 человек)	2 3 < EDSS ≤ 6 (15 человек)	3 EDSS > 6 (11 человек)
Возраст, лет	33,9 ± 11,3	32,7 ± 9,1	45,8 ± 8,8	43,5 ± 16,2
ДЗ, лет	–	5,2,0 ± 4,6	15,5 ± 7,0	9,8 ± 3,1
EDSS, балл	–	1,5 ± 0,6	4,5 ± 0,8	7,0 ± 0,2

Таблица 2

Клинико-анамнестические характеристики пациентов с различными вариантами течения РС с учетом типа течения и длительности заболевания							
Клинико-анамнестические данные	Группа						
	0 (22 человека)	1 (5 человек)	2 (5 человек)	3 (9 человек)	4 (11 человек)	5 (13 человек)	6 (12 человек)
Возраст, лет	33,9 ± 11,3	33,4 ± 7,7	26,3 ± 9,4	36,0 ± 12,3	32 ± 6,4	44,7 ± 9,1	44,5 ± 14,5
ДЗ, лет	–	0,45 ± 0,7	1,65 ± 0,4	3,8 ± 1,1	7,5 ± 1,5	16,7 ± 6,2	11,7 ± 4,9
EDSS, балл	–	1,6 ± 0,5	1,3 ± 0,4	2,1 ± 0,9	2,5 ± 1,7	3,7 ± 1,2	6,2 ± 0,7

Примечание. 0 – норма, 1 – КИС, 2 – ранний РРРС (длительность заболевания до 2 лет включительно), 3 – РРРС с длительностью заболевания от 2 до 5 лет включительно, 4 – РРРС с длительностью заболевания от 5 до 10 лет включительно, 5 – РРРС с длительностью заболевания от 10 до 15 лет включительно, 6 – ВПРС.

Оценка общей и регионарной атрофии осуществлялась путем постпроцессинговой волнометрической сегментации данных МРТ, полученных при сканировании 77 пациентов на томографе Philips Achieva с напряженностью магнитного поля 3 Тл с использованием 8-канальной головной катушки. Исходные данные представляли собой набор T1-ВИ в режиме 3D с толщиной среза 1 мм, что позволяло получить изотропные воксели с объемом 1 мм³. Также МРТ-исследование включало в себя стандартные импульсные последовательности, в том числе с внутривенным контрастным усилением для исключения из дальнейшего анализа пациентов с признаками активности процесса.

Постпроцессинговая обработка МРТ-изображений состояла из нескольких этапов. Основной этап выполнялся при помощи программного пакета FreeSurfer, который находится в свободном доступе по адресу: <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/> и имеет полноценную документацию. Проводилась сегментация кортикальных и субкортикальных структур с последующей оценкой ряда параметров. В качестве показателей общей атрофии использовались объем субарахноидальных пространств (SA) и желудочков мозга (VV); регионарной атрофии – объемы кортикального серого вещества (GM), белого вещества (WM), а также отдельно для каждого полушария: таламуса (Th), хвостатых ядер (NC), скорлупы (Put). Второй этап включал в себя автоматическое вычисление внутричерепного объема для каждого пациента на основе методики ABC (atlas-based classification, находится в свободном доступе по адресу: <http://www.nitrc.org/projects/abc>). Затем результаты сегментации для каждого пациента проходили визуальный контроль качества путем послойного наложения масок структур на исходные изображения в специализированной графической среде 3D Slicer (находится в свободном доступе по адресу: <http://www.slicer.org>). При наличии дефектов сегментации, таких как ошибочное включение внемозговых структур или исключение мозговых структур, данные

исключались из последующего анализа. Для межсубъектного сравнения рассчитывались относительные объемы мозговых структур (% от внутричерепного пространства).

Для статистического анализа применялись корреляционный (уровень значимости $p < 0,01$) и однофакторный дисперсионный анализ с post-hoc процедурой с использованием критерия Фишера. Уровни значимости указаны на соответствующих графиках, уровень значимости для post-hoc-процедуры $p < 0,05$. Исходными данными служили клиничко-анамнестические данные, балльная оценка по шкалам FS и EDSS и относительные объемы SA, VV, WM, GM, коркового GM (сGM), подкорковых образований (Th, Put, NC) левых (s) и правых (d) и очагов демиелинизации (VL).

Результаты и обсуждение

Результаты корреляционного анализа для всех пациентов представлены в табл. 3 и 4, результаты дисперсионного анализа при делении по группам по степени тяжести и группам – на рис. 1, 2.

В целом в группе больных обнаружена обратная зависимость между возрастом пациентов и объемом серого вещества головного мозга, особенно коры и скорлупы, что соответствует результатам, полученным при изучении нормального старения мозга [20]. В то же время взаимосвязи между общей и регионарной атрофией и длительностью заболевания не выявлено.

Показатели общей атрофии прямо коррелировали с выраженностью стволовых, пирамидных и мозжечковых симптомов, что может свидетельствовать о непосредственном влиянии глобальной атрофии на развитие данных нарушений при РС. Однако корреляции общей атрофии с тяжестью инвалидизации по шкале EDSS не выявлено. Вероятно, это связано с тем, что балл EDSS, начиная с 4, определяется не столько показателями шкал FS, сколько возможностью обследуемого пациента пройти определенное расстояние (самостоятельно или с посторонней помощью), а также способностью к самообслуживанию.

Таблица 3

Результаты корреляционного анализа объема мозговых структур и клинических показателей в группе больных рассеянным склерозом												
Показатель	VV	SA	VL	WM	GM	cGM	s Th	d Th	s NC	d NC	l s Put	d Put
Возраст	0,40	0,20	0,38	0,07	-0,58	-0,59	-0,08	-0,18	-0,34	-0,29	-0,53	-0,52
ДЗ	-0,13	-0,02	-0,08	-0,08	0,02	-0,09	-0,06	0,09	0,00	0,00	0,04	-0,01
EDSS	0,12	0,09	-0,05	-0,33	0,01	0,03	-0,01	0,01	-0,01	0,10	-0,04	0,07
FS 1	0,17	0,23	0,07	-0,27	-0,14	-0,17	-0,22	-0,14	-0,18	-0,12	-0,17	-0,25
FS 2	0,58	0,55	0,55	-0,40	-0,27	-0,26	-0,14	-0,13	-0,24	-0,07	-0,53	-0,50
FS 3	0,62	0,52	0,55	-0,25	-0,49	-0,43	-0,23	-0,27	-0,38	-0,27	-0,58	-0,59

FS 4	0,62	0,66	0,65	-0,38	-0,52	-0,47	-0,23	-0,28	-0,37	-0,17	-0,71	-0,73
FS 5	0,57	0,32	0,16	-0,13	-0,36	-0,33	-0,31	-0,35	-0,33	-0,14	-0,40	-0,39
FS 6	0,69	0,50	0,37	-0,15	-0,32	-0,28	-0,30	-0,35	-0,35	-0,25	-0,47	-0,45

Примечание. FS 1 – зрительные нарушения; FS 2 – стволовые нарушения; FS 3 – пирамидные нарушения; FS 4 – мозжечковые нарушения; FS 5 – чувствительные нарушения; FS 6 – тазовые нарушения. Жирным шрифтом выделены значимые корреляции ($p < 0,01$).

Таблица 4

Результаты корреляционного анализа объемов структур головного мозга в группе больных рассеянным склерозом												
Структура головного мозга	VV	SA	VL	WM	GM	cGM	s Th	d Th	s NC	d NC	s Put	d Put
VV	1,00	0,73	0,82	-0,38	-0,43	-0,40	-0,15	-0,15	-0,28	-0,04	-0,68	-0,68
SA	0,73	1,00	0,62	-0,57	-0,40	-0,34	-0,29	-0,26	-0,41	-0,20	-0,70	-0,70
VL	0,82	0,62	1,00	-0,35	-0,40	-0,35	0,00	-0,05	-0,42	-0,21	-0,67	-0,66
WM	-0,38	-0,57	-0,35	1,00	0,52	0,52	0,20	0,26	0,11	0,18	0,38	0,52
GM	-0,43	-0,40	-0,40	0,52	1,00	0,96	0,43	0,47	0,50	0,43	0,69	0,75
cGM	-0,40	-0,34	-0,35	0,52	0,96	1,00	0,37	0,38	0,43	0,34	0,64	0,70
s Th	-0,15	-0,29	0,00	0,20	0,43	0,37	1,00	0,81	0,30	0,23	0,18	0,28
d Th	-0,15	-0,26	-0,05	0,26	0,47	0,38	0,81	1,00	0,45	0,44	0,27	0,36
s NC	-0,28	-0,41	-0,42	0,11	0,50	0,43	0,30	0,45	1,00	0,87	0,59	0,62
d NC	-0,04	-0,20	-0,21	0,18	0,43	0,34	0,23	0,44	0,87	1,00	0,42	0,47
s Put	-0,68	-0,70	-0,67	0,38	0,69	0,64	0,18	0,27	0,59	0,42	1,00	0,95
d Put	-0,68	-0,70	-0,66	0,52	0,75	0,70	0,28	0,36	0,62	0,47	0,95	1,00

Примечание. Жирным шрифтом выделены значимые корреляции, $p < 0,01$.

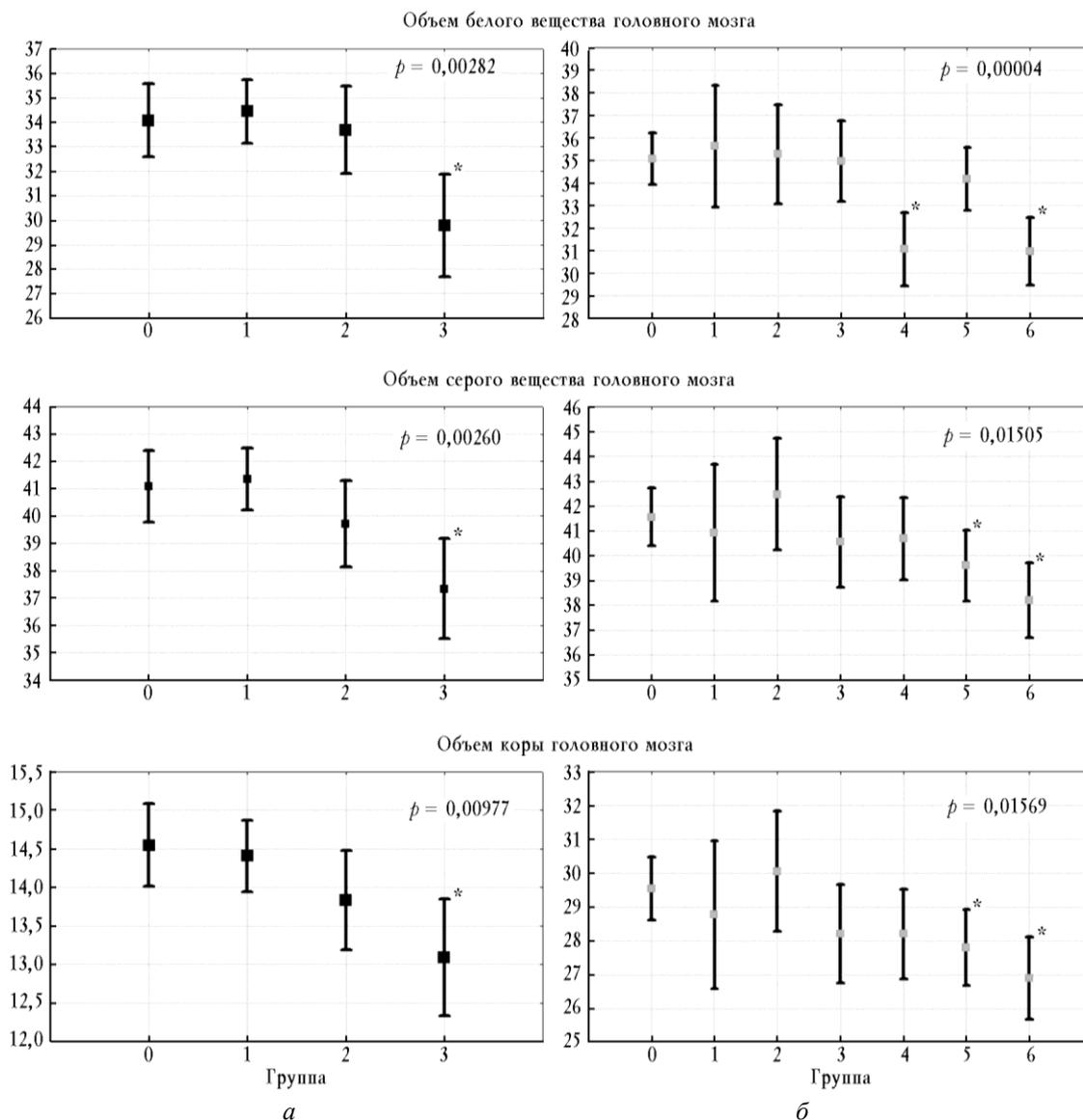


Рис. 1. Результаты дисперсионного анализа объемов белого, серого вещества и коры головного мозга. Здесь и на рис. 2: *а* – группы с различной тяжестью инвалидизации по шкале EDSS; *б* – группы с различными вариантами течения РС; центральными отметками обозначены средние значения, вертикальные отрезки – 95%-е доверительные интервалы; * – группы, разница средних значений в которых при post-hoc анализе достоверна на уровне $p < 0,05$

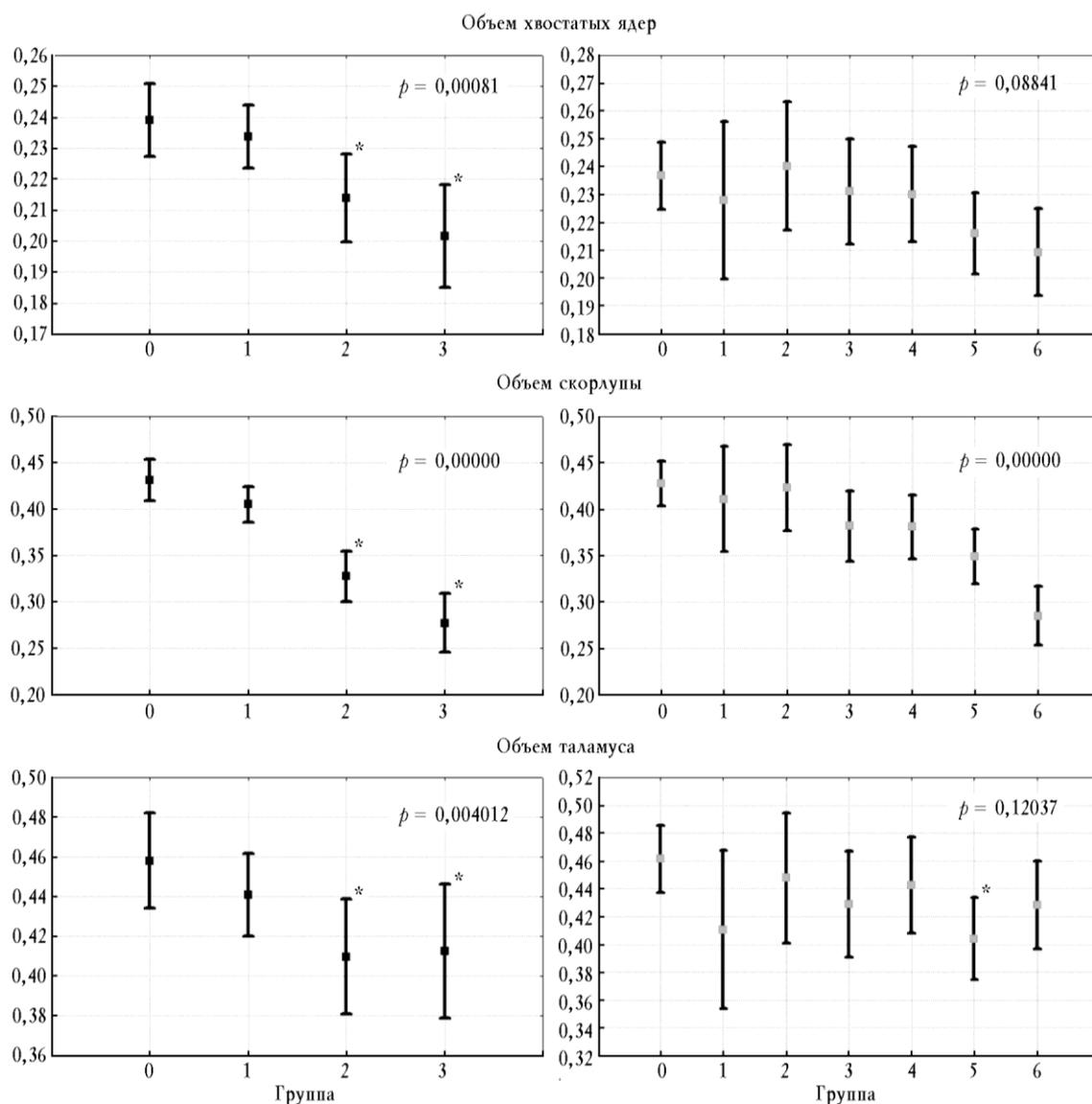


Рис. 2. Результаты дисперсионного анализа объемов подкорковых структур головного мозга

При анализе взаимосвязи регионарной атрофии с клиническими проявлениями болезни выявлены корреляции между суммарным объемом серого вещества, объемом кортикального серого вещества и скорлупы билатерально и выраженностью ствольных, пирамидных и мозжечковых нарушений. Объемы хвостатых ядер и таламуса во всей группе больных с неврологическими нарушениями (баллы по шкалам FS и EDSS) не коррелировали.

Обращает на себя внимание отсутствие корреляций между клиническими показателями и объемом белого вещества, хотя известно, что РС манифестирует именно патологией белого вещества в виде формирования в нем очагов демиелинизации. Возможные причины этого феномена обсуждаются ниже. Не обнаружено и прямой взаимосвязи объема очагов де-

миелинизации и тяжести инвалидизации по шкале EDSS, как и в ряде проводимых ранее исследований, позволивших исследователям в свое время сделать заключение о наличии при РС «клинико-МРТ-парадокса» [7]. Однако объем очагов в представленном исследовании достоверно коррелировал с выраженностью ствольных, пирамидных и мозжечковых нарушений.

Объемы структур, связанных, по результатам исследования, с развитием пирамидных, мозжечковых и ствольных нарушений, коррелировали между собой (см. табл. 3, 4). Полученные данные позволяют предположить, что у больных РС общая атрофия головного мозга и регионарная атрофия скорлупы развиваются параллельно, сочетаются с увеличением объема очагов демиелинизации и влекут за собой развитие пира-

мидных, мозжечковых и стволовых нарушений. В то же время объем таламуса не коррелировал с объемами других мозговых структур, а изменения объема хвостатых ядер были достоверно связаны лишь с объемами скорлупы.

В связи с тем что отсутствие прямой корреляции не исключает нелинейную зависимость между формированием клинических проявлений и атрофией, был проведен дисперсионный анализ объемов различных мозговых структур в группах, различающихся по тяжести инвалидизации и по типу течения и длительности РС (см. табл. 1, 2 и рис. 1, 2).

Показано, что объем белого вещества значительно уменьшался лишь у больных с длительностью заболевания более 5 лет и выраженной инвалидизацией. Подобные результаты получены N. Shiee и соавт. [18]. Предложено несколько объяснений данного феномена. Отсутствие уменьшения объема белого вещества на ранних стадиях заболевания и при легкой, и при умеренной инвалидизации может быть обусловлено возрастным фактором. Bartzokis и соавт. показали, что объем белого вещества несколько нарастает между 2-й и 4-й декадами жизни, после чего начинается его постепенное уменьшение [3]. Другим объяснением может являться развитие гипертрофии тканей (в виде ремиелинизации и глиоза) в ответ на демиелинизацию и аксональную гибель [18]. Объем коркового серого вещества также значительно уменьшался только в группе больных с выраженной инвалидизацией и длительным течением заболевания, что совпадает с результатами исследования D.T. Chard и соавт. [6], не обнаруживших статистически значимого различия объема коры у больных с ранним РС и здоровым контролем.

При дисперсионном анализе объемов подкорковых структур в группах пациентов с различной тяжестью инвалидизации объем хвостатых ядер, скорлупы и таламуса значительно уменьшался по сравнению с контролем только в группе пациентов с умеренной инвалидизацией. При этом объем скорлупы был значительно ниже в группе с выраженной инвалидизацией по сравнению с умеренной. Та же тенденция наблюдалась при сравнении объемов хвостатых ядер, однако изменения не достигали достоверного уровня значимости. Объем таламуса в группах с умеренной и выраженной инвалидизацией практически не отличался. Полученные результаты позволяют высказать предположение о различных механизмах, приводящих к нейродегенерации подкорковых структур при РС, что, возможно, связано с особенностями их строения и функции. Так, например, особенностью таламуса является его крайняя неоднородность, как структурная (помимо серого вещества ядер в нем присутствуют и миелинизи-

рованные проводники), так и функциональная. Отличие полученных результатов от некоторых исследований, в которых уменьшение объема таламуса выявлено уже на ранних стадиях заболевания [10], может быть связано с методическими различиями морфометрических программ.

В настоящее время существует несколько моделей, демонстрирующих взаимосвязь коры и подкоркового серого вещества. В 1986 г. Alexander и соавт. высказали предположение о существовании пяти отдельных параллельных функциональных кругов (петель). Согласно данной модели, каждая область полосатого тела связана и получает входящую информацию от определенной зоны коры и далее через таламус обратно связана с этой же кортикальной областью. Каждая петля вовлекается в выполнение специфических моторных или когнитивных заданий в зависимости от активируемой области коры [2]. Прижизненное изучение функциональных взаимосвязей ЦНС в настоящее время возможно с помощью функциональной МРТ (фМРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). R.V. Postuma и A. Dagher провели метаанализ 126 исследований (ПЭТ и фМРТ) [13], в результате которого выявили различные паттерны коактивации корковых областей и структур полосатого тела. В частности, была выявлена коактивация скорлупы (но не хвостатых ядер) с первичной моторной корой и суппленментарной моторной корой, что подтвердило существующую ранее концепцию, что скорлупа является основной моторной структурой полосатого тела. Возможно, именно этот факт объясняет выявленные корреляции между атрофией скорлупы с выраженностью пирамидных и мозжечковых нарушений.

У пациентов с выраженной инвалидизацией повреждение затрагивает как серое, так и белое вещество, что приводит к невозможности нормального функционирования нейрональных петель и нарастанию расстройств движения, приводящих к обездвиженности пациентов.

При делении больных на группы согласно типу течения и длительности заболевания достоверное уменьшение объема белого, суммарного и коркового серого вещества и скорлупы выявлено лишь у больных с поздним РРРС и ВПРС, что отражает взаимосвязь атрофии этих структур не столько с характером течения заболевания, сколько с тяжестью инвалидизации (см. рис. 1, 2). Эти данные перекликаются с результатами динамических исследований, продемонстрировавших, что у пациентов со стойким нарастанием инвалидизации достоверно быстрее развивается атрофия серого вещества (кортикального и

глубокого), нежели у пациентов со стабильным течением РС [9, 17].

Заключение

Таким образом, проведенное исследование позволяет сделать следующие выводы.

При рассеянном склерозе наряду с демиелинизацией развивается атрофия головного мозга за счет как серого (включая кору и подкорковые структуры), так и белого вещества. Уменьшение объема белого вещества наблюдается лишь на поздних стадиях заболевания, сопровождающихся развитием тяжелой инвалидизации. Глобальная и регионарная атрофия связаны с тяжестью инвалидизации больных по шкале EDSS, но не с длительностью и типом течения заболевания. Нейродегенеративные изменения мозговых структур развиваются с неодинаковой скоростью, имеют различную выраженность и определяют симптомокомплекс неврологических нарушений и тяжесть инвалидизации, что указывает на наличие определенных паттернов процесса атрофии в головном мозге, формирующих клиническую картину заболевания. Выявленная ключевая роль атрофии скорлупы полусферического тела при развитии наиболее инвалидизирующих больных двигательных нарушений указывает на перспективность разработки методик нейропротекции, избирательно воздействующих на данную структуру. Нейродегенеративные изменения головного мозга, особенно регионарные, необходимо учитывать в комплексной оценке состояния больных для объективизации эффективности терапии и определения прогноза заболевания.

Литература

1. *Томлян Н.А.* Диагностика и дифференциальная диагностика идиопатических воспалительных демиелинизирующих заболеваний центральной нервной системы: автореф. ... д-ра мед. наук. СПб., 2004.
2. *Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L.* Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex // *Annu. Rev. Neurosci.* 1986. Vol. 9. P. 357–381.
3. *Bartzokis G., Beckson M., Lu P.H., Nuechterlein K.H., Edwards N. et al.* Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2001. Vol. 58. P. 461–465.
4. *Bermel R.A., Innus M.D., Tjoa C.W., Bakshi R.* Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study // *Neuroreport.* 2003. Vol. 14. P. 335–339.
5. *Bielekova B., Kadom N., Fisher E., Jeffries N., Ohayon J., Richert N., Howard T., Bash C.N., Frank J.A., Stone L., Martin R., Cutter G., McFarland H.F.* MRI as a marker for disease heterogeneity in multiple sclerosis // *Neurology.* 2005. Vol. 65. P. 1071–1076.
6. *Chard D.T., Griffin C.M., Rashid W., Davies G.R., Altmann D.R., Kapoor R., Barker G.J., Thompson A.J., Miller D.H.* Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis // *Multiple Sclerosis.* 2004. Vol. 10. P. 387–391.
7. *Filippi M., Rocca M.A., Colombo B. et al.* Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis // *NeuroImage.* 2002. Vol. 15. P. 559–567.
8. *Fisniku L.K., Chard D.T., Jackson J.S. et al.* Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis // *Ann. Neurol.* 2008. Vol. 64. P. 247–254.
9. *Gasperini C., Paolillo A., Giugni E. et al.* MRI brain volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a // *Mult. Scler.* 2002. Vol. 8. P. 119–123.
10. *Henry R.G., Shieh M., Okuda D.T., Evangelista A., Gorno-Tempini M.L., Pelletier D.* Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at Presentation // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2008. Vol. 79. P. 1236–1244.
11. *Kurtzke J.F.* Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) // *Neurology.* 1983. Vol. 33, № 12. P. 1444–1452.
12. *Miller D.H., Barkhof F., Frank J.A., Parker G.J., Thompson A.J.* Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance // *Brain.* 2002. Vol. 125. P. 1676–1695.
13. *Postuma R.B., Dagher A.* Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging publications // *Cerebral Cortex* October. 2006. Vol. 16. P. 1508–1521.
14. *Prinster A., Quarantelli M., Orefice G., Lanzillo R., Brunetti A., Mollica C., Salvatore E., Morra V.B., Coppola G., Vacca G., Alfano B., Salvatore M.* Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study // *Neuroimage.* 2006. Vol. 29. P. 859–867.
15. *Ramasamy D.P., Benedict R.H., Cox J.L., Fritz D., Abdelrahman N., Hussein S., Minagar A., Dwyer M.G., Zivadinov R.* Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study // *J. Neurol. Sci.* 2009. Vol. 282. P. 47–54.
16. *Rocca M.A., Mesaros S., Pagani E., Sormani M.P., Comi G., Filippi M.* Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis // *Radiology.* 2010. Vol. 257. P. 463–469.
17. *Rudick R.A., Fisher E., Lee J.C., Duda J.T., Simon J.* Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a // *Mult. Scler.* 2000. Vol. 6. P. 365–372.
18. *Shieh N., Bazin P-L., Zackowski K.M., Farrell S.K., Harrison D.M. et al.* Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7(5). e37049. doi:10.1371/journal.pone.0037049.
19. *Valsasina P., Benedetti B., Rovaris M., Sormani M.P., Comi G., Filippi M.* Evidence for progressive gray matter loss in patients with relapsing-remitting MS // *Neurology.* 2005. Vol. 65. P. 1126–1128.
20. *Walhovd K.B., Fjell A.M., Reinvang I., Lundervold A., Dale A., Eilertsen D.E., Quinn B., Salat D., Makris N., Fischl B.* Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures // *Neurobiology of Aging.* 2005. Vol. 26. (9) s. P. 1261–1270.
21. *Wiendl H., Hohlfeld R.* Multiple sclerosis therapeutics: unexpected outcomes clouding undisputed successes // *Neurology.* 2009. Vol. 72. P. 1008–1015.

Поступила в редакцию 22.01.2013 г.

Утверждена к печати 10.04.2013 г.

Прахова Лидия Николаевна (✉) – канд. мед. наук, врач-невролог отделения функциональной неврологии клиники ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург).

Магонов Евгений Петрович – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург).

Ильвес Александр Геннадьевич – канд. мед. наук, науч. сотрудник лаборатории нейроиммунологии ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург).

Богдан Андрей Александрович – аспирант лаборатории нейроиммунологии, и.о. ст. лаборанта с высшим образованием лаборатории нейровизуализации ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург).

Катаева Галина Вадимовна – канд. биол. наук, зам. директора ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН по научной работе (г. Санкт-Петербург).

Малахова Елена Сергеевна – зав. отделением лучевой диагностики ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург).

Савинцева Жанна Игоревна – врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург).

Столяров Игорь Дмитриевич – д-р мед. наук, профессор, зав. лабораторией нейроиммунологии ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург).

Трофимова Татьяна Николаевна – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотрудник ИМЧ им. Н.П. Бехтеревой РАН (г. Санкт-Петербург).

✉ Прахова Лидия Николаевна, тел. +7-921-914-8649; e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com

EFFECT OF NEURODEGENERATIVE CHANGES IN THE BRAIN ON THE FORMATION OF THE DISEASE CLINICAL PICTURE IN PATIENTS WITH MULTIPLE SCLEROSIS

Prakhova L.N., Magonov Ye.P., Ilves A.G., Bogdan A.A., Kataeva G.V., Malakhova Ye.S., Savintseva Zh.I., Stolyarov I.D., Trofimova T.N.

Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

The aim of the study was to determine the relationship of global and regional cerebral atrophy and volume of demyelination lesions in the brain with a clinical picture in patients with multiple sclerosis (MS). The study involved 55 patients with MS. Control group included 22 healthy volunteers. Patients were divided into groups according to the severity of disability, the type and duration of disease. Assessment of general and regional atrophy was performed by post-process volumetric segmentation of MRI data, which was acquired at 3T Philips Achieva scanner. The post-processing was done with the FreeSurfer software. It is shown that in MS patients brain atrophy develops both by means of gray matter (including the cortex and subcortical structures), and white matter, along with demyelination. Global and regional atrophy is associated with the severity of disability of patients according to EDSS scale, but not with the duration and type of the disease. Neurodegenerative changes of brain structures evolve with different rates, have different intensity and determine the set of symptoms of neurological impairment and severity of disability, which indicates the presence of certain patterns of the process of atrophy in the brain, forming the clinical picture of the disease.

KEY WORDS: multiple sclerosis, disability, neurodegeneration, MRI morphometry.

Bulletin of Siberian Medicine, 2013, vol. 12, no. 3, pp. 52–60

References

1. Totoljan N.A. Diagnosis and differential diagnosis of idiopathic inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. *Abstract for the degree of Doctor of Medical Sciences*. St. Petersburg, 2004 (in Russian).
2. Alexander G.E., DeLong M.R., Strick P.L. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neurosci.*, 1986, vol. 9, pp. 357–381.
3. Bartzokis G., Beckson M., Lu P.H., Nuechterlein K.H., Ed-

- wards N., et al. Age-related changes in frontal and temporal lobe volumes in men: a magnetic resonance imaging study. *Arch. Gen. Psychiatry*, 2001, vol. 58, pp. 461–465.
4. Bermel R.A., Innus M.D., Tjoa C.W., Bakshi R. Selective caudate atrophy in multiple sclerosis: a 3D MRI parcellation study. *Neuroreport*, 2003, vol. 14, pp. 335–339.
 5. Bielekova B., Kadom N., Fisher E., Jeffries N., Ohayon J., Richert N., Howard T., Bash C.N., Frank J.A., Stone L., Martin R., Cutter G., McFarland H.F. MRI as a marker for disease heterogeneity in multiple sclerosis. *Neurology*, 2005, vol. 65, pp. 1071–1076.
 6. Chard D.T., Griffin C.M., Rashid W., Davies G.R., Altmann D.R., Kapoor R., Barker G.J., Thompson A.J., Miller D.H. Progressive grey matter atrophy in clinically early relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis*, 2004, vol. 10, pp. 387–391.
 7. Filippi M., Rocca M.A., Colombo B. et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *NeuroImage*, 2002, vol. 15, pp. 559–567.
 8. Fisniku L.K., Chard D.T., Jackson J.S., et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 2008, vol. 64, pp. 247–254.
 9. Gasperini C., Paolillo A., Giugni E. et al. MRI brain volume changes in relapsing-remitting multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1a. *Mult. Scler.*, 2002, vol. 8, pp. 119–123.
 10. Henry R.G., Shieh M., Okuda D.T., Evangelista A., Gorno-Tempini M.L., Pelletier D. Regional grey matter atrophy in clinically isolated syndromes at Presentation. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 2008, vol. 79, pp. 1236–1244.
 11. Kurtzke J.F. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 1983, vol. 33, no. 12, pp. 1444–1452.
 12. Miller D.H., Barkhof F., Frank J.A., Parker G.J., Thompson A.J. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain*, 2002, vol. 125, pp. 1676–1695.
 13. Postuma R.B., Dagher A. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 Positron Emission Tomography and Functional Magnetic Resonance Imaging publications. *Cerebral Cortex October*, 2006, vol. 16, pp. 1508–1521.
 14. Prinster A., Quarantelli M., Orefice G., Lanzillo R., Brunetti A., Mollica C., Salvatore E., Morra V.B., Coppola G., Vacca G., Alfano B., Salvatore M. Grey matter loss in relapsing-remitting multiple sclerosis: A voxel-based morphometry study. *Neuroimage*, 2006, vol. 29, pp. 859–867.
 15. Ramasamy D.P., Benedict R.H., Cox J.L., Fritz D., Abdelrahman N., Hussein S., Minagar A., Dwyer M.G., Zivadinov R. Extent of cerebellum, subcortical and cortical atrophy in patients with MS: a case-control study. *J. Neurol. Sci.*, 2009, vol. 282, pp. 47–54
 16. Rocca M.A., Mesaros S., Pagani E., Sormani M.P., Comi G., Filippi M. Thalamic damage and long-term progression of disability in multiple sclerosis. *Radiology*, 2010, vol. 257, pp. 463–469.
 17. Rudick R.A., Fisher E., Lee J.C., Duda J.T., Simon J. Brain atrophy in relapsing multiple sclerosis: relationship to relapses, EDSS, and treatment with interferon beta-1a. *Mult. Scler.*, 2000, vol. 6, pp. 365–372.
 18. Shiee N., Bazin P-L., Zackowski K.M., Farrell S.K., Harrison D.M., et al. Revisiting brain atrophy and its relationship to disability in multiple sclerosis. *PLoS ONE*, 2012, vol. 7(5): e37049. doi:10.1371/journal.pone.0037049.
 19. Valsasina P., Benedetti B., Rovaris M., Sormani M.P., Comi G., Filippi M. Evidence for progressive gray matter loss in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*, 2005, vol. 65, pp. 1126–1128.
 20. Walhovd K.B., Fjell A.M., Reinvang I., Lundervold A., Dale A., Eilertsen D.E., Quinn B., Salat D., Makris N., Fischl B. Effects of age on volumes of cortex, white matter and subcortical structures. *Neurobiology of Aging*, 2005, vol. 26. (9) s., pp. 1261–1270.
 21. Wiendl H., Hohlfeld R. Multiple sclerosis therapeutics: unexpected outcomes clouding undisputed successes. *Neurology*, 2009, vol. 72, pp. 1008–1015.

Prahova Lidiya N. (✉), Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

Magonov Evgny P., Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

Ilves Alexander G., Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

Bogdan Andrei A., Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

Kataeva Galina V., Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

Malakhova Elena S., Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

Savintseva Janna I., Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

Stolyarov Igor D., Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

Trofimova Tatiana N., Institute of the Human Brain named after N.P. Bechtereva of the Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russian Federation.

✉ **Prahova Lidiya N.**, Ph. +7-921-914-8649; e-mail: l.n.prakhova@hotmail.com