

## Применение метода воксель-базированной морфометрии в диагностике деменции альцгеймеровского типа

Андреев Е.В., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г.  
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург

**Резюме.** В последние годы с помощью магнитной резонансной морфометрии получены новые данные в нейроанатомии у пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, в том числе при болезни Альцгеймера. Морфометрия структур головного мозга с использованием МРТ получила широкое распространение в связи с внедрением в клиническую практику режимов высокого разрешения и появлением метода воксельных преобразований трехмерных данных. С помощью таких программ производится более точный анализ структур головного мозга, чтобы избежать «субъективизма» оператора при так называемом «ручном» способе разделения структур головного мозга.

В работе при помощи метода воксель-базированной морфометрии был выявлен ряд морфологических особенностей, характерных для группы пациентов с деменцией альцгеймеровского типа. А именно: снижение объемов структур серого вещества коры больших полушарий головного мозга, подкорковых структур серого вещества головного мозга, структур белого вещества головного мозга, а также увеличение объема желудочковой системы головного мозга. Данный результат сопоставим с морфофункциональными особенностями при данном заболевании.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, воксель-базированная морфометрия, болезнь Альцгеймера

### Use of the voxel-based morphometry method in the diagnosis of dementia of the Alzheimer type

Andreev E., Ananieva N., Zalutskaya N., Beltceva I.A., Neznanov N.  
V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology, St-Petersburg

**Summary.** In recent years, new data in neuroanatomy of patients with various neurodegenerative diseases, including Alzheimer's disease, were obtained using magnetic resonance morphometry. Morphometry of the brain structures using MRI became widespread because of the introduction into clinical practice of a high-resolution mode and the emergence of the voxel transformations of three-dimensional data. The analysis of the brain structures is made more precise with the help of such programs. They help to avoid the «subjectivity» of the operator when the so-called «manual» method of the separation of brain structures.

In the current study voxel-based morphometry method revealed a number of morphological characteristics in the group of patients with dementia of Alzheimer's type, namely, the gray matter atrophy of the cerebral cortex, subcortical gray matter structures, structures of the white matter of the brain, and the increase in the volume of the ventricular system of the brain. These results are connected with the functional features in this disease.

**Key words:** magnetic resonance imaging, voxel-based morphometry, Alzheimer's disease

**И**ntenсивное внедрение в последнее время новейших методов диагностики привело к расширению наших представлений о структуре и функции головного мозга в различные возрастные периоды в нормальном возрастном аспекте и при различных патологических состояниях [1].

Особое место среди этих методов занимают методы нейровизуализации. Эти методы позволяют не только выявить, но и качественно оценить целый ряд параметров, в том числе, объективизировать изменения структур головного мозга в динамике [3].

В качестве объекта исследования особый интерес представляет изучение данных изменений при нормальном возрастном старении и деменции альцгеймеровского типа, являющейся самой частой причиной деменции в позднем возрасте.

Функциональные структурные изменения в головном мозге происходят задолго до очевидных клинических проявлений когнитивных нарушений. К структурным биомаркерам нейровизуализации, отражающим степень нейронального повреждения и соответственно атрофического процесса относят визуальную шкальную оценку степени атрофии [4] при магнитно-резонансной томографии (МРТ), а также воксельную (или воксель-базированную) морфометрию. Не менее важным является уточнение характерной для каждого из заболеваний, сопровождающихся атрофическим процессом, специфической локализации атрофии.

В связи с этим целью исследования явилось: выяснить возможности специализированной структурной МРТ головного мозга с использованием шкальной визуальной оценки атрофических изменений различных структур головного мозга и воксельной морфометрии.

## Материалы и методы

Описание выборки:

1 группа (основная): пожилые люди (мужчины и женщины) в возрасте от 60 лет, страдающие болезнью Альцгеймера (10 человек). Всем испытуемым контрольной группы был поставлен диагноз болезнь Альцгеймера на стадии ранней деменции.

2 группа (контрольная): условно-здоровые добровольцы в возрасте от 60 лет без неврологической и психопатологической симптоматики, а также без сахарного диабета, выраженных повышений артериального давления, атеросклероза и осложнений инфекционных заболеваний на центральную нервную систему (10 человек). Все пациенты проходили психолого-психиатрическое обследование на геронтологическом отделении НИМЦ ПН им. В.М.Бехтерева.

Пациенты основной группы в тесте MMSE набрали от 23 до 27 баллов (среднее значение -25 баллов, в тесте «Рисование часов» — от 2 до 10 баллов (среднее значение -7 баллов), в тесте «Батарея лобной дисфункции» — от 10 до 17 баллов (среднее значение — 13 баллов).

Всем испытуемым проводилась магнитно-резонансная томография на установке Vantage XGV фирмы Toshiba с напряжённостью магнитного поля 1,5 Т. Для исследования использовалась поверхностная головная катушка. Стандартное исследование проводили в трёх проекциях с получением T1, T2 взвешенных изображений, импульсная последовательность «инверсия-восстановление» FLAIR и импульсной последовательности 3D-MP-RAGE.

Для оценки структур головного мозга использовалось T2 взвешенное изображение в аксиальной

плоскости с полем обзора 24x24 см, матрицей 352x480, толщиной срезов 5 мм, межсрезовым промежутком 0,5 мм, время повторения — 4300 мс, время эхо — 105 мс, угол отклонения — 90°, количество срезов — 20, количество повторений -1, время сканирования — 3 минуты 36 секунд.

Наилучшая визуализация изменений вещества головного мозга диффузного или очагового характера достигалась применением импульсной последовательности инверсия-восстановление — FLAIR, с полем обзора 24x24 см, матрицей 224x320, толщиной срезов 5 мм, межсрезовым промежутком 0,5 мм, время повторения — 10000 мс, время эхо — 105 мс, угол отклонения — 90°, количество срезов — 31, межсрезовый промежуток — 0,5 мм, количество повторений -1, время сканирования — 3 мин 36 сек.

Для количественной оценки структур головного мозга необходимо применение 3D-MP-RAGE последовательности с изотропным вокселем 1x1x1 мм с последующей постпроцессинговой обработкой. В нашем исследовании была применена последовательность 3D-MP-RAGE в аксиальной плоскости с полем обзора 25.6x25.6 см, матрицей 256x256, время повторения — 12 мс, время эхо — 5 мс, угол отклонения — 20°, количество срезов — 160, количество повторений 1, время сканирования — 4 мин 5 сек.

Постобработка проводилась на персональном компьютере (4-х ядерный процессор Intel Core i5, рабочая частота 2,3 ГГц, объём оперативной памяти 16 Гб) с использованием программного обеспечения FreeSurfer, в рабочем окружении Linux Ubuntu 16.04.1 LTS. Полученные файлы последовательности 3D-MP-RAGE в формате DICOM конвертировали в формат NIFTI FSL.

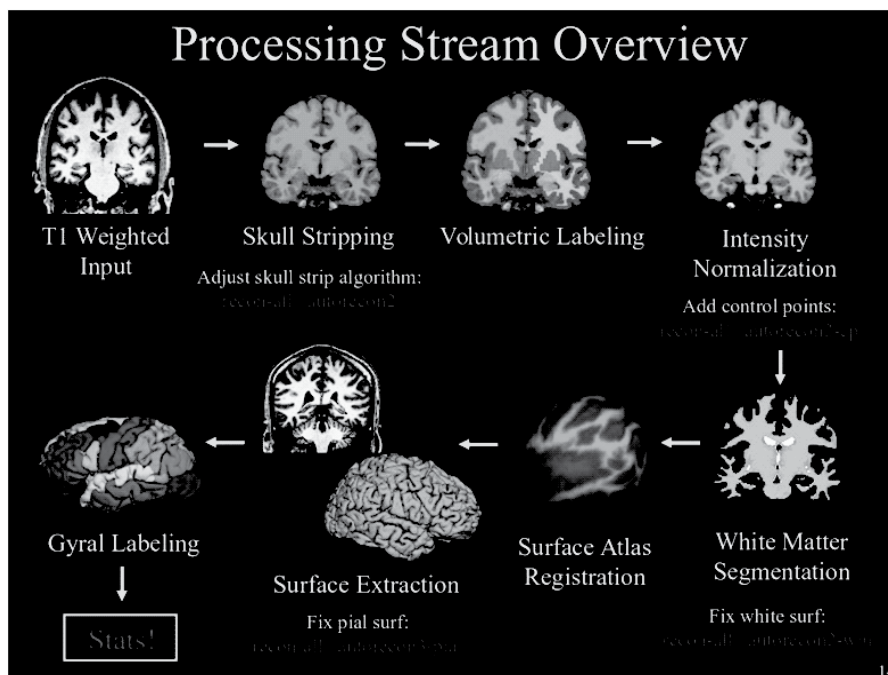


Рис.1. Схема обработки данных в программном пакете FreeSurfer

Конвертация файлов проводилась при помощи программного пакета MRIConvert.

Схематично процесс обработки данных в программном пакете FreeSurfer представлен на рисунке 1.

Данные полученные после обработки обрабатывались в программном продукте IBM SPSS Statistics, Release 20.0.0.2. Перед началом сравнительного анализа выборки были проверены на нормальность при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки достоверности различий был использован "U"-критерий Манна-Уитни. Достоверными считались различия  $P \leq 0,01$ . Для установления взаимосвязи между исследуемыми параметрами методом воксель-базированной морфометрии и методами психолого-психиатрического обследования был использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

Данные полученные в процессе обработки в программном продукте FreeSurfer были разделены на 5 категорий: объёмы подкорковых структур, объёмы серого вещества в правом и левом полушарии головного мозга, объёмы структур белого вещества и общий отсегментированный объём головного мозга.

В результате проведения сравнительного анализа объёмов подкорковых структур при помощи критерия Манна-Уитни основной и контрольной групп были получены статистические значимые различия, представленные на гистограмме 1.

Объёмы подкорковых структур у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа меньше, чем у условно здоровых испытуемых в среднем на 21%. Объём левого гиппокампа меньше на 29%, правого на 34%. Объём левого миндалевидного тела меньше на 35%, правого на 32%. Объём правого прилежащего ядра меньше на 33%, правого на 38%.

В результате проведения сравнительного анализа объёмов желудочковой системы при помощи критерия Манна-Уитни основной и контрольной групп были получены статистические значимые различия, представленные на гистограмме 2.

Из гистограммы 2 видно, что объём желудочковой системы головного мозга у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа больше, чем у условно-здоровых испытуемых. Наибольшая разница в объёмах желудочковой системы наблюдается в боковых желудочках и в височных рогах. Так, объём левого бокового желудочка у пациентов основной группы больше на 77%, а правого на 114%. Объём височного рога левого бокового желудочка больше в 3.3 раза, а правого в 5.6 раз.

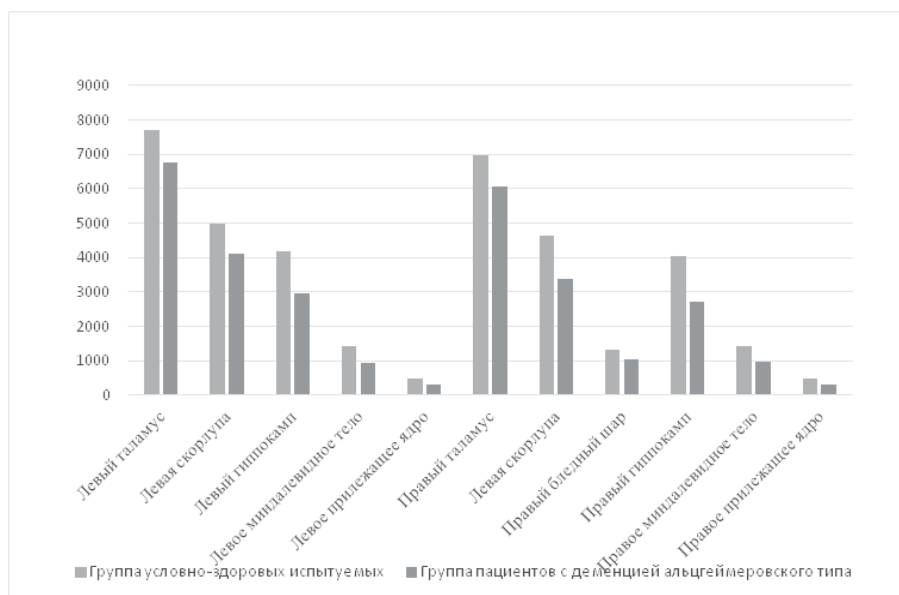
В результате проведения сравнительного анализа объёмов серого вещества коры больших полушарий головного мозга при помощи критерия Манна-Уитни основной и контрольной групп были получены статистические значимые различия, представленные на гистограммах 3.1 и 3.2.

Объём структур серого вещества коры больших полушарий у пациентов основной группы оказался ниже в среднем на 21%.

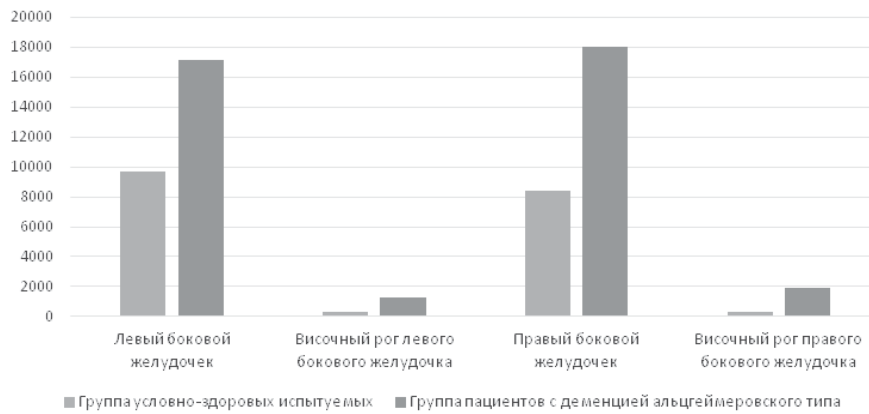
В результате проведения сравнительного анализа объёмов структур белого вещества при помощи критерия Манна-Уитни основной и контрольной групп были получены статистические значимые различия, представленные на гистограмме 4.

Объём структур белого вещества меньше у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа в среднем на 19%.

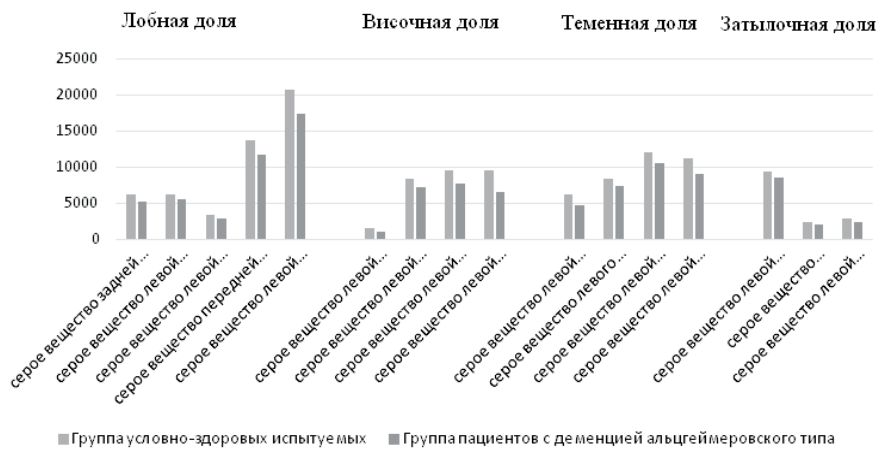
В результате проведения сравнительного анализа полных отсегментированных объёмов головного мозга при помощи критерия Манна-Уитни основной и контрольной групп были получены статистические значимые различия, представленные на гистограмме 5.



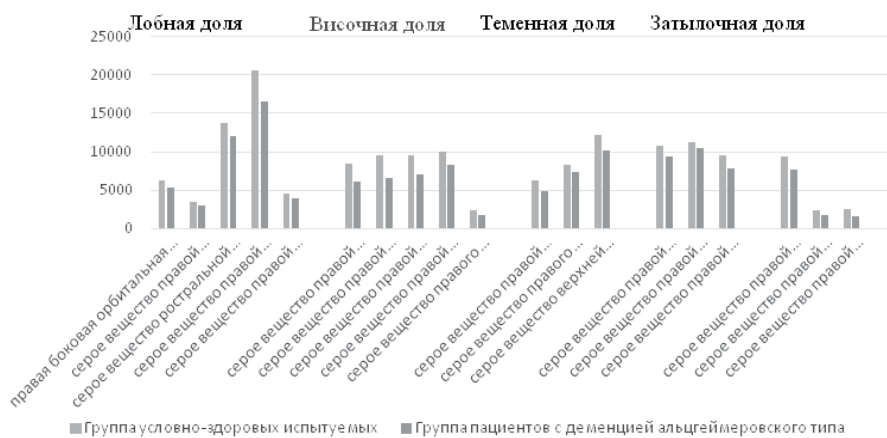
Гистограмма 1. Результаты сравнительного анализа объёмов подкорковых структур головного мозга



Гистограмма 2. Результаты сравнительного анализа объёмов желудочковой системы головного мозга

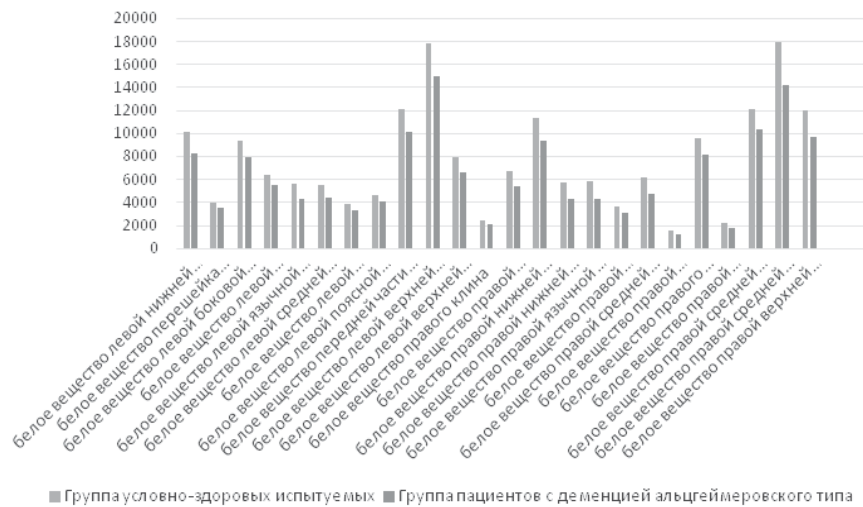


Гистограмма 3.1. Результаты сравнительного анализа объёмов серого вещества в извилинах левого полушария головного мозга

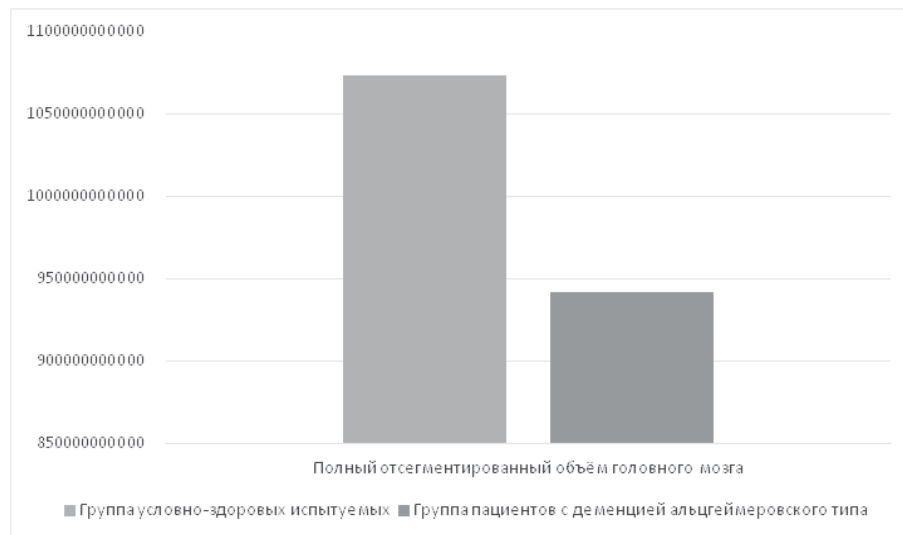


Гистограмма 3.2. Результаты сравнительного объёмов серого вещества в извилинах правого полушария головного мозга

*В помощь практикующему врачу*



Гистограмма 4. Результаты сравнительного анализа объёмов структур белого вещества головного мозга



Гистограмма 5. Результаты сравнительного анализа полных отсегментированных объёмов головного мозга

Как видно из гистограммы 5, у пациентов с деменцией альцгеймеровского типа объём головного мозга снижен на 12% относительно здоровых испытуемых.

Однако в результате проведения корреляционного анализа для выявления взаимосвязи показателей метода воксель-базированной морфометрии и методами психолого-психиатрического обследования не было выявлено достоверных взаимосвязей.

Это свидетельствует о том, что функциональные нарушения, приводящие к клинической симптоматике, опережают структурные (атрофические) изменения головного мозга на ранней стадии деменции.

**Обсуждение.** Морфометрия структур головного мозга с использованием МРТ получила широкое распространение в связи с внедрением в

клиническую практику режимов высокого разрешения и появлением метода воксельных преобразований трехмерных данных (VBM-voxel-based morphometry) [6].

При этом большое значение отводится пост-процессорной обработке данных с помощью специальных пакетов приложений для персонального компьютера [2]. С помощью таких программ производится более точный анализ структур головного мозга, так как удается избежать «субъективизма» оператора при так называемом «ручном» способе деления структур головного мозга. Существует несколько разновидностей таких программных приложений, которые являются общепринятыми во всем мире. Например, в отечественных и европейских публикациях в основном используются Statistical Parametric Mapping (SPM), а в Великобритании, США и азиатских странах все

больше и больше публикаций основываются на FMRIB SoftwareLibrary (FSL) [7].

Следует подчеркнуть, что в последние годы согласно данным некоторых исследователей с помощью магнитной резонансной морфометрии можно получить новые данные в нейронатомии у пациентов с различными нейродегенеративными заболеваниями, в том числе при болезни Альцгеймера. Так, согласно Ewers M., 2011, у пациентов с начальными стадиями БА с помощью МР-морфометрии были обнаружены структурные нарушения в веществе головного мозга, которые не определялись при рутинном МР-исследовании. Кроме того, этот метод может быть полезен для раннего выявления и мониторинга прогрессирования заболевания, а также в оценке ответа на лечение у пациентов с болезнью Альцгеймера. Однако, имеющиеся в зарубежной литературе данные о характере и локализации атрофических изменений в коре и подкорковых структурах головного мозга, выявляемые методом МР-морфометрии у пациентов с БА достаточно противоречивы. Так, Kazunari I. et al., 2005, в своей работе показала значительную атрофию в медиальных височных структурах с вовлечением всей области энторинальной коры, гиппокампа, миндалин и гипоталамуса у пациентов с начальными проявлениями БА [6]. В то же время Desikan R. S., 2006, отмечает симметричную незначительную потерю серого вещества в области медиальных височных структур, задней поясной извилины, предклинья и коры околосильвиевой борозды. В этом же исследовании было отмечено наличие слабо выраженных 19 атрофических изменений серого вещества в лобных долях. В некоторых исследованиях, в том числе выполненных посмертно, у пациентов с болезнью Альцгеймера, при проведении МР-морфометрии наблюдалось снижение объема таламусов, а также изменение соотношения размеров таламуса и скорлупы в сторону его уменьшения. Наряду с выше описанными нарушениями, Likeman M., 2005, обнаружил тенденцию к нарастанию атрофических изменений головного мозга от задних его отделов к передним. Атрофия серого вещества головного мозга при деменции описывается как диссеминированный процесс, без убедительного преобладания какого-либо из полушарий [8], [9], [10].

В нашей работе при помощи метода воксель-базированной морфометрии был выявлен ряд морфологических особенностей, характерных для группы пациентов с деменцией альцгеймеровско-

го типа. А именно: снижение объемов структур серого вещества коры больших полушарий головного мозга, подкорковых структур серого вещества головного мозга, структур белого вещества головного мозга, а также увеличение объема желудочковой системы головного мозга. Данный результат сопоставим с морфофункциональными особенностями при данном заболевании.

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что метод воксель-базированной морфометрии является эффективным для диагностики атрофических изменений при деменции альцгеймеровского типа.

### Выводы

1. Метод воксель-базированной морфометрии позволяет уточнить атрофические изменения при деменции альцгеймеровского типа в головном мозге как в целом, так и в отдельных его структурах (подкорковых структурах, коры больших полушарий, белого вещества и желудочковой системы).

2. При сравнении объемов головного мозга испытуемых контрольной группы и пациентов с деменцией альцгеймеровского типа на стадии ранней деменции по методу воксель-базированной морфометрии было установлено, что объем мозга у пациентов основной группы объем мозга меньше на 12%.

3. В результате сравнительного анализа объемов структур головного мозга пациентов с деменцией альцгеймеровского типа на стадии ранней деменции и испытуемых контрольной группы были выявлены достоверно значимые различия в объемах таких структур, как кора больших полушарий, подкорковые структуры головного мозга, желудочковая система головного мозга и белое вещество головного мозга.

4. В результате проведения корреляционного анализа между методом воксель-базированной морфометрии и методами психолого-психиатрического обследования не было выявлено значимых взаимосвязей, что, вероятно, свидетельствует о том, что функциональные нарушения, приводящие к клинической симптоматике, опережают структурные (атрофические) изменения головного мозга на ранней стадии деменции. В связи с этим методы структурной визуализации при обследовании пациентов на стадии ранней деменции необходимо сочетать с функциональными методами, такими как ПЭТ, фМРТ, МР трактография.

### Литература

1. Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Круглов Л.С., Семенова Н.В., Дроздова М.А. Комплексная диагностика сосудистых деменций. Пособие для врачей / М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации. — Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева. — Санкт-Петербург. — 2007.
2. Богданов А.В., Гуцанский Д.Е., Дегтярев А.Б., Лысов К.А., Ананьева Н.И., Незнамов Н.Г., Залуцкая Н.М. Гибридные подходы и моделирование активности человеческого мозга. — Обо-

- зрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2017. — № 1. — С.19-25.
3. Л.В. Воронков, А.Г. Труфанов, В.А. Фокин, И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, А.Ю. Ефимцев, Д.А. Хаимов, Г.Н. Бисага, Возможности воксель-базированной морфометрии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга. — Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова. — Санкт-Петербург.
  4. Лучевая диагностика и терапия заболевания головы и шеи. Национальное руководство/ гл. ред. тома Т. Н. Трофимова. Сер. Национальные руководства по лучевой диагностике и терапии. Том Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи: национальное руководство. — Москва. — 2013.
  5. Незнанов Н.Г., Ананьева Н.И., Залуцкая Н.М., Стулов И.К., Гальсман И.Е., Бельцева Ю.А. Визуальная шкальная МРТ оценка атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Альцгеймера (1 этап исследования) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2016. — № 4. — С. 61-66.
  6. Незнанов Н.Г., Залуцкая Н.М., Дубинина Е.Е., Захарченко Д.В., Щедрина Л.В., Ананьева Н.И., Ющин К.В., Кубарская Л.Г., Дагаев С.Г., Трилис Я.Г. Исследование параметров окислительно-го стресса при психических нарушениях в позднем возрасте (болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессивное расстройство) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2013. — № 4. — С. 31-38.
  7. Biswal B.B., Van Kylen J., Hyde J.S. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps // NMR Biomed. — 1997. — №10. — P. 165-170.
  8. De Jong, L.W. Strongly reduced volumes of putamen and thalamus in Alzheimer's disease: an MRI study // Brain: A Journal of Neurology. — 2008. — Vol.13 1. — P.3277- 3285.
  9. Heckemann R/. Automatic morphometry in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment // NeuroImage. — 2011. — Vol.56. — P.2024-2037.
  10. Zarei M. Combining shape and connectivity analysis: An MRI study of thalamic degeneration in Alzheimer's disease // NeuroImage. — 2010. — Vol. 49. — P. 1-8.

#### Сведения об авторах

**Андреев Евгений Валерьевич** — младший научный сотрудник отделения клинко-лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. E-mail: ev.andreev94@gmail.com

**Ананьева Наталия Исаевна** — главный научный сотрудник отделения клинко-лабораторной диагностики, нейрофизиологии и нейровизуальных исследований ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: ananieva\_n@mail.ru

**Бельцева Юлия Андреевна** — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: beltsevaju@gmail.com

**Залуцкая Наталья Михайловна** — к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

**Незнанов Николай Григорьевич** — з.д.н., профессор, д.м.н., директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: spbinstb@bekhterev.ru