

ВОЗМОЖНОСТИ ПОСТПРОЦЕССИНГОВЫХ МЕТОДОВ НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИИ ПРИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА, ОСЛОЖНЕННОЙ ДНЕВНОЙ СОНЛИВОСТЬЮ

Литвиненко И.В., Труфанов А.Г., Красаков И.В., Юрин А.А., Дынин П.С.

ВМЕДА им. С.М. Кирова, ВЦЭРМ им. А.М. Никифорова, Санкт-Петербург

Введение: Классическими признаками болезни Паркинсона (БП) являются двигательные нарушения, такие как гипокинезия, ригидность, тремор, поструральные нарушения. Однако в последнее время все более отчетливо осознается, что клиническая картина БП не ограничивается только двигательными расстройствами. Успехи симптоматической противопаркинсонической терапии, увеличение продолжительности жизни пациентов с данным заболеванием делают очевидным для врачей тот факт, что по мере прогрессирования БП все более явственными становятся так называемые немоторные симптомы. К ним относятся когнитивные нарушения, нарушения сна, психические расстройства (галлюцинации, депрессия), утомляемость и целый ряд других.

Нарушения сна обнаруживаются у 80-90% пациентов с БП. Они затрагивают весь цикл «сон-бодрствование» и могут быть представлены фрагментацией сна, повышенной дневной сонливостью, нарушением поведения в фазу быстрого сна (REM) [7]. Инсомния при БП встречается в 60-98% [6] случаев и представлена нарушениями структуры и фрагментарностью сна (частыми пробуждениями). Фрагментация сна при БП встречается чаще других расстройств и напрямую зависит от стадии заболевания по шкале Хён и Яра. Причинами вторичной инсомнии могут быть ночная скованность, тремор, дискинезия, синдром беспокойных ног. В этих случаях необходима коррекция дофаминергической терапии [3,4]. Гиперсомния представлена повышенной дневной сонливостью, которая встречается у 15-50% пациентов с БП.

Патогенез повышенной дневной сонливости при БП до конца не изучен. Рассматривается вопрос о нарушении цикличности уровня ацетилхолина как одного из возможных механизмов развития данного расстройства [1].

Несмотря на значительное количество работ по морфометрическому исследованию головного мозга при различных неврологических заболеваниях, в настоящее время публикации посвященные морфометрическому исследованию коры головного мозга при дневной сонливости у пациентов в болезнь Паркинсона отсутствуют как в отечественной, так и в зарубежной литературе.

Материалы и методы: Всего нами было обследовано 73 больных с идиопатической болезнью Паркинсона, выставленной согласно критериям Британского банка мозга. В исследование вошли пациенты с 3 стадией по Хен и Яру, из них 39 пациентов имели акинетико-ригидную форму заболевания (53,42%), остальные больные – смешанную форму БП (46,58%). Для оценки нарушений сна нами использовалась шкалы дневной сонливости Эпворса (Epworth Sleepiness Scale – ESS).

Протокол обследования состоял из клинической оценки состояния больных с определением стадии болезни, выполнения МРТ исследования на магнитно-резонансном томографе фирмы Siemens с индукцией магнитного поля 1,5 Тл, с получением стандартных T1-ВИ, T2-ВИ в коронарной, аксиальной и сагиттальной плоскостях. Кроме этого, всем пациентам проводился протокол T1 градиентного эха и DTI с последующим обсчетом на персональном компьютере с помощью программного обеспечения FreeSurfer. Морфометрические и трактографические данные подвергались статистическому анализу. Корреляционные связи рассчитывались с использованием коэффициента Спирмена. Обработка полученных данных проводилась с использованием пакета Statistica 8.0 компании StatSoft с использованием теста Манна-Уитни.

Результаты: Нами были выявлены достоверные различия в толщине коры, как в левом, так и в правом полушариях головного мозга (Таблица 1).

Таблица 1.

Различия корковой толщины (мм) у пациентов с дневной сонливостью и без дневной сонливости

| Локализация | С дневной сонливостью Me [LQ;UQ] | Без дневной сонливости Me [LQ;UQ] | p |
|--------------------------|-------------------------------------|--------------------------------------|-------|
| Левое полушарие | | | |
| Фузиформная область | 2,404[2,370;2,628] | 2,654[2,515;2,731] | 0,021 |
| Оперкулярная область | 2,320[2,263;2,392] | 2,508[2,405;2,581] | 0,007 |
| Верхняя теменная область | 2,043[1,912;2,177] | 2,194[2,132;2,325] | 0,028 |
| Парацентральная область | 1,814[1,753;2,185] | 2,237[2,108;2,349] | 0,012 |
| Правое полушарие | | | |
| Фузиформная область | 2,414[2,337;2,532] | 2,613[2,530;2,717] | 0,019 |
| Оперкулярная область | 2,334[2,175;2,532] | 2,559[2,523;2,690] | 0,023 |
| Верхняя теменная область | 2,026[1,921;2,149] | 2,176[2,107;2,194] | 0,031 |
| Парацентральная область | 2,036[1,884;2,128] | 2,290[2,181;2,343] | 0,002 |

(Me – медиана, LQ – нижний квартиль, UQ – верхний квартиль)

В левом полушарии обращает на себя внимание то, что патологическим процессом затронуты преимущественно корковые поля значительных размеров. Все выявленные зоны, за исключением верхней теменной области, принимают непосредственное участие в обеспечении REM-фазы сна. Верхняя теменная область подчеркивает связь дневной сонливости с высоким риском последующего развития деменции. В правом полушарии вовлечению в патологический процесс подвергаются абсолютно те же области, что и в левом полушарии. Это свидетельствует о двустороннем характере поражения коры головного мозга при наличии у пациентов с болезнью Паркинсона дневной сонливости. Выявленные области головного мозга продемонстрированы на рисунке 1.

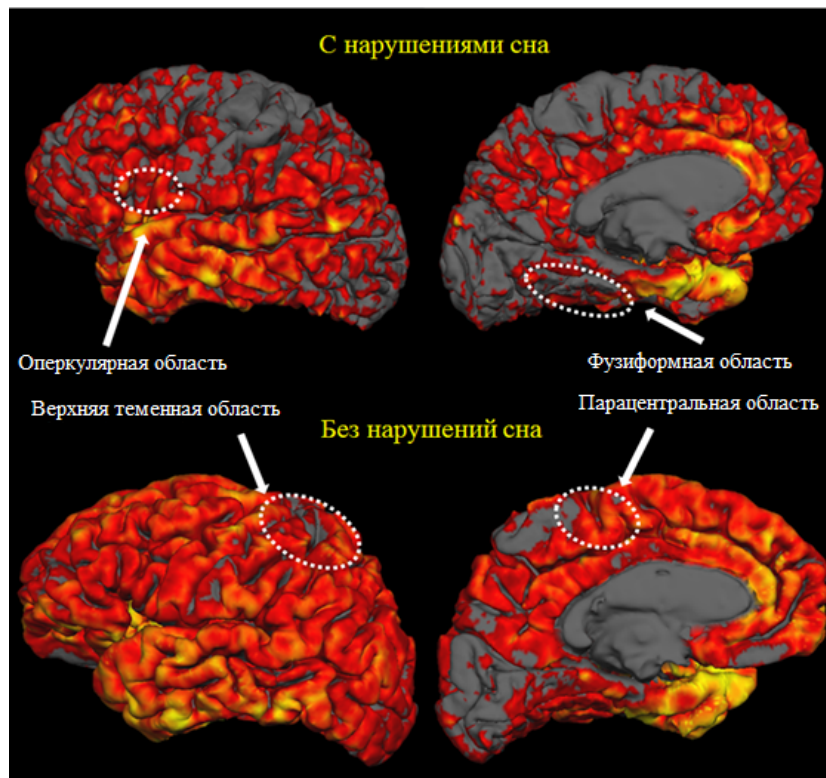


Рис. 1. Медиальная и латеральная поверхность левого полушария у пациентов с болезнью Паркинсона с нарушениями сна и без нарушений сна с отображением основных зон достоверных различий.

Для определения наличия возможных маркеров прогнозирования развития нарушений сна при болезни Паркинсона был проведен корреляционный анализ с использованием коэффициента Спирмена.

При проведении корреляционного анализа было выявлено всего лишь две корковые структуры, а именно средняя височная область и, входящая в ее состав, средняя височная извилина, показавшая лучшую силу корреляции ($r=-0,78$), по сравнению с более обширным образованием ($r=-0,67$).

Достоверных связей с выявленными ранее зонами лобной и теменной локализаций выявлено не было.

В правом полушарии была выявлена всего лишь одна достоверная связь, но она представляет особый интерес. Сильную отрицательную корреляцию продемонстрировала правая энторинальная область ($r=-0,71$). Это, в очередной раз, подчеркивает важную связь дневной сонливости и повышенного риска возникновения когнитивной дисфункции у пациентов с болезнью Паркинсона.

Нами были выявлены достоверные различия в параметрах основных проводящих путей как в левом, так и в правом полушариях головного мозга (таблица 2).

Таблица 2.

Различия в параметрах проводящих путей между пациентами с дневной сонливостью и без дневной сонливости (Len_Avg – средняя длина тракта, FA – фракционная анизотропия).

| Локализация | С дневной сонливостью M[LQ;UQ] | Без дневной сонливости M[LQ;UQ] | p |
|--------------------------------------|-----------------------------------|------------------------------------|-------|
| Левое полушарие | | | |
| Forceps minor (Len_Avg) | 68,00[64,92;68,65] | 71,60[68,30;73,00] | 0,015 |
| Cingulum – Cingulate Gyrus (Len_Avg) | 68,64 [66,24;71,16] | 77,713[69,748;87,346] | 0,006 |
| Uncinate Fasciculus (FA) | 0,344[0,306;0,390] | 0,408[0,385;0,411] | 0,041 |

| Правое полушарие | | | |
|---|---------------------------|---------------------------|-------|
| Cingulum – Cingulate Gyrus (Len_Avg) | 46,50[41,00;52,00] | 54,50[49,00;57,00] | 0,025 |
| Inferior Longitudinal Fasciculus (Len_Avg) | 77,50[73,00;83,00] | 86,00[81,00;98,00] | 0,045 |
| Superior Longitudinal Fasciculus – Parietal (Len_Avg) | 54,765 [51,638;56,712] | 60,844[55,892; 64,997] | 0,039 |
| Superior Longitudinal Fasciculus – Parietal (MD) | 0,00083 [0,00076;0,00088] | 0,00078 [0,00075;0,00080] | 0,049 |
| Superior Longitudinal Fasciculus – Temporal (RD) | 0,00064 [0,00061;0,00066] | 0,00060 [0,00058;0,00063] | 0,035 |
| Superior Longitudinal Fasciculus – Temporal (MD) | 0,00084 [0,00078;0,00088] | 0,00078 [0,00078;0,00081] | 0,023 |

Наибольшие изменения наблюдаются в верхнем и нижнем продольном пучке, являющиеся мощнейшими связующими звеньями между всеми долями полушария. При этом, в случае верхнего продольного пучка в патологический процесс вовлечены обе его основные составляющие: как височная, так и теменная части.

При проведении корреляционного анализа структур левого полушария обнаружено значительное количество сильных связей. Сильные отрицательные связи повышенной дневной сонливости выявлены с фракционной анизотропией и больших ($r=-0,78$) и малых ($r=-0,80$) щипцов, теменной ($r=-0,76$) и височной ($r=-0,72$) частями верхнего продольного пучка, а также их средней длиной ($r=-0,77$ для теменной части, $r=-0,70$ для височной части). Кроме этого, сильные положительные связи обнаружены с радиальной ($r=0,89$) и средней ($r=0,81$) диффузивностями малых щипцов и связь средней силы с аксиальной диффузивностью крючковидного пучка ($r=0,64$). Ведущую роль при данном осложнении играют височная и теменная части верхнего продольного пучка.

Ситуация при проведении корреляционного анализа в правом полушарии головного мозга практически полностью повторяет полученные зоны достоверных различий. Отмечается наличие сильных связей фракционной анизотропии в случае парietальной ($r=-0,72$) и темпоральной ($r=-0,76$) частей верхнего продольного пучка, связи средней силы в отношении фракционной анизотропии нижнего продольного пучка ($r=-0,64$). Также была выявлена сильная положительная корреляция аксиальной диффузивности углового пучка ($r=0,75$).

Заключение: Поражение белого вещества при наличии дневной сонливости у пациентов с болезнью Паркинсона затрагивает преимущественно систему верхнего продольного пучка и проводящие пути лимбической системы.

При этом в верхнем продольном пучке патологическому процессу подвергается как височная, так и теменная части. Учитывая интегративную функцию тракта можно предположить, что дисбаланс между связующими звеньями вносит достаточно большой вклад в развитие дневной сонливости у пациентов с болезнью Паркинсона. Стоит отметить, что верхний продольный пучок является частью холинергической системы головного мозга. Именно этим может объясняться эффективность центральных ингибиторов ацетилхолинэстеразы при развитии дневной сонливости и нарушениях поведения в REM фазу сна [2,5]. Связующая роль этого проводящего пути является одной из самых важнейших в обеспечении процессов памяти и обмена информацией между теменной и височной областями.

Поясной и крючковидный пучки являются составными частями лимбической системы и, кроме фона настроения, также ответственные за функцию памяти.

Поражение всех вышеперечисленных проводящих путей головного мозга имеет непосредственную связь с обеспечением когнитивных функций и, по всей видимости, являются одним из важнейших факторов, связывающих нарушение сна в виде дневной сонливости с последующим развитием деменции.

При морфометрическом анализе наибольшие изменения толщины коры наблюдаются в следующих зонах: фузиформная, оперкулярная, парацентральная и верхнетеменная области с обеих сторон. Таким образом, из выявленных нами структур, повреждающихся при нарушениях сна, большинство являются участками ответственными за когнитивные функции. Этот факт позволяет объяснить возрастание риска возникновения деменции у пациентов с болезнью Паркинсона при наличии дневной сонливости.

Литература

1. Литвиненко, И.В. Эффективность и безопасность применения галантамина (реминила) в случаях деменции при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, М.М. Одинак, В.И. Могильная, А.Ю. Емелин // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2007. – №12. – С. 21-29.
2. Литвиненко, И.В. Нарушения сна у больных с деменцией при болезни Паркинсона / И.В. Литвиненко, И.В. Красаков, О.В. Тихомирова // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – №9. – С. 37-42.
3. Albin, R.L. Decreased striatal dopaminergic innervation in REM sleep behavior disorder / R.L. Albin, R.A. Koeppe, R.D. Chervin [et al.] // *Neurology*. – 2000. – Vol. 55. – P. 1410-1412.
4. Baumann, C. Parkinsonism with excessive daytime sleepiness – a narcolepsylike disorder? / C. Baumann // *J. Neurol.* – 2005. – Vol. 252, N2. – P. 139-145.
5. Boeve, B.F. Pathophysiology of REM sleep behaviour disorder and relevance to neurodegenerative disease / B.F. Boeve, M.H. Silber, C.B. Saper [et al.] // *Brain*. – 2007. – Vol. 130. – P. 2770-2788.
6. Comella, C. Sleep disorders in Parkinson's disease: an overview / C. Comella // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol. 22, Suppl. 17. – P. 367-373.
7. Friedman, J.H. Sleep Disturbances and Parkinson's Disease / J.H. Friedman, R.P. Millman // *CNS Spectr.* – 2008. – Vol. 13, N3, Suppl. 4. – P. 12-17.