

## Сравнительный анализ микроструктуры головного мозга при шизофрении у больных разных возрастных категорий



ОБЪЕДКОВ Виктор Георгиевич, ассистент кафедры психиатрии Белорусского государственного медицинского университета



САКОВИЧ Руслан Антонович, заведующий рентгенологическим отделением Республиканской клинической психиатрической больницы

V.G. Obyedkov, R.A. Sacovich  
Comparative analysis brain structure in different ages patient groups with Schizophrenia

Шизофрения является тяжелым психическим расстройством, поражающим приблизительно 1% населения. Среди заболевших преобладают люди молодого возраста. С научной точки зрения шизофрения продолжает оставаться чрезвычайно сложной проблемой. Пока не удалось определить, локализовать и исчерпывающе квалифицировать биологический процесс при шизофрении. В последнее десятилетие в исследованиях шизофрении наметился очевидный прогресс. Он связан с внедрением новых научных методов, среди которых особая роль принадлежит методам прижизненной нейровизуализации. Новые научные технологии позволили убедиться в том, что шизофрения имеет нейробиологическую основу.

Анализ современных гипотез показывает, что они могут быть рассмотрены в рамках трех основных концепций. Первый подход основан на понимании шизофрении как одного из вариантов нейродегенерации. Второй исходит из предпосылки о том, что шизофрения обусловлена нарушением процессов развития головного мозга в перинатальном возрасте. В рамках третьего направления шизофрению с биологических позиций понимают как прогрессирующее нарушение процессов развития головного мозга. Принципиальное отличие этих взглядов заключается среди прочего в оценке хронобиологических аспектов шизофрении. Как вариант «нейродегенерации» шизофрения понимается как текущий процесс. В рамках второго направления шизофрения рассматривается как «статическая» энцефалопатия, результат уже произошедших процессов нарушения созревания мозга.

Третий подход возвращает к процессуальному пониманию шизофрении, предполагая при этом нарушения процессов развития мозга на поздних онтогенетических этапах развития. Отсюда следует, что хронобиологические аспекты шизофрении играют крайне важное теоретическое значение для поиска адекватной теоретической модели этого заболевания[1].

Метод магнитно-резонансной томографии (МРТ) стал активно применяться для исследования шизофрении с 80-х годов прошлого столетия. Результаты МРТ головного мозга при этом заболевании в значительной степени способствовали становлению нейробиологической концепции нарушения созревания нервной системы в перинатальном возрасте. К наиболее часто обнаруживаемым методом МРТ структурным аномалиям мозга при шизофрении относятся: увеличение желудочково - мозгового индекса — VBR (ventricular brain ratio), расширение борозд в лобном отделе коры, укорочение сильвиевой борозды (prefrontal sulcal prominence), инверсия нормальной анатомической асимметрии, истончение мозолистого тела. Эти аномалии обнаруживаются при постановке диагноза и в последствии не обнаруживают динамики, что дает основание исследователям говорить о проявлении первичного дефекта[9,10]. МРТ - исследования, в которых все же были обнаружены динамические изменения строения головного мозга при шизофрении, все же имеют место, но их сравнительно мало. В исследованиях DeLisi et al. (1997) была обнаружена динамическая связь размеров боковых желудочков мозга, в особенности левого, и размеров полушарий с текущим болезненным процессом. [5]. В исследованиях Орловой В.А. отмечаются динамические изменения размеров мозолистого тела, что позволило говорить о «процессуальном» характере этих изменений[3].

Практически все известные нам работы по МРТ головного мозга при шизофрении методически основаны на измерении линейных размеров различных регионов головного мозга. Между тем, сравнение линейных параметров различных регионов мозга может оказаться недостаточно чувствительным для исследования шизофрении. Выявляемые методом МРТ дефекты строения мозга обнаруживаются далеко не у всех страдающих шизофренией и, следовательно, не специфичны для этого заболевания. Результаты факторного анализа макроструктурных аномалий мозга при шизофрении при МР – томографии крайне противоречивы. В ряде исследований обнаружена их обусловленность наследственной отягощенностью шизофренией[4]. Другие авторы говорят о них как результате воздействия на головной мозг лекарств и инфекций в перинатальном возрасте. В качестве довода приводится статистика взаимосвязи между возрастом начала шизофрении и частотой регистрации с помощью метода МРТ структурных изменений головного мозга. В этих исследованиях высказывается мнение о том, что структурные изменения, обнаруживаемые с помощью метода МРТ, повышают уязвимость к шизофрении и причинно связаны с ее более ранним началом[10]. Возможно, по мнению других источников, эти изменения обусловлены уязвимостью к шизофрении, связанной с влиянием полового фактора[8]. Современный анализ литературы приводит специалистов к мысли о том, что регистрируемые методом МРТ аномалии строения головного мозга при шизофрении обусловлены влиянием различных преципитирующих факторов [2]. Вопрос о поиске предикторов самой болезни остается открытым. Именно поэтому специалисты говорят о необходимости усовершенствования технологии МРТ – диагностики с тем, что бы получить возможность исследования на уровне тканей, клеточном и молекулярном уровнях. Это требование реализовано на основе эксплуатации достаточно мощных электромагнитных полей. Методика получила название «МР – спектроскопии» и стала использоваться в научных целях относительно недавно. Более глубокие исследования

теперь можно проводить и в клинических условиях с использованием низкопольных томографов за счет усовершенствования программного обеспечения. Они основаны не на общем визуальном впечатлении или измерении размеров тех или иных регионов мозга, а на регистрации электромагнитных характеристик биологических тканей.

Целью исследований являлась хронобиология шизофрении: интересовало, происходят ли изменения в микроструктуре головного мозга при этом заболевании со временем или МР – изображение статично. Для этого проводилось МРТ обследование головного мозга больных шизофренией с измерением интенсивности полученного экранного изображения. Для сравнения вычислялись желудочково – мозговые коэффициенты.

#### Материалы и методы

Для решения поставленных задач были обследованы 79 больных шизофренией в Республиканской клинической психиатрической больнице г. Минска и столько же полностью здоровых лиц, составивших контрольную группу сравнения. Среди обследованных было 23 мужчины и 56 женщин. По возрасту больные были распределены следующим образом: до 10 лет - 9, с 10 до 20 лет - 10, с 20 до 30 лет - 23, с 30 до 40 лет - 18, с 40 до 50 лет - 11, старше 50 лет - 8 человек. МРТ - обследование головного мозга проводилось на магнитно-резонансном томографе «Образ-2М» с напряженностью магнитного поля 0,14 Тл по стандартной методике. Измеряли площадь полушарий и боковых желудочков головного мозга, а так же интенсивность их экранного изображения с использованием лицензионного программного обеспечения: автоматизированной радиологической системы медицинского учреждения (АРС МУ). Система разработана опытно – производственным унитарным предприятием «Конструкторское бюро специальной техники» Белорусского государственного университета. Программное обеспечение АРС МУ и технические характеристики программы подробно описаны в сопроводительной документации. На основании данных о площади боковых желудочков и полушарий по стандартной методике рассчитывались лево - и правосторонние желудочково – мозговые коэффициенты. Измерения проводились на стандартных аксиальных сканах, взвешенных по T<sub>2</sub> (параллельных орбитомеотальной линии) на уровне тел боковых желудочков. То есть в данном исследовании изучали «поперечную намагниченность», обусловленную спин – спиновыми взаимоотношениями в ткани мозга.

Обследованные больные и группа контроля были сопоставимы по возрасту и полу. Включение в исследования проводилось на основании соответствия клинического состояния больных общим критериям шизофрении по МКБ-10 и информированного согласия на участие в обследовании. К числу критериев исключения из исследования были отнесены: психомоторное возбуждение, проведение в прошлом инсулиношоковой или электросудорожной терапии, наличие болезней внутренних органов и беременности. Полученные данные были обработаны с помощью компьютерной программы SPSS 11. В зависимости от тестовых ситуаций применялись: Т-тест для зависимых и независимых выборок, однофакторный дисперсионный анализ, одномерный дисперсионный многофакторный анализ, простая линейная регрессия, тест Уилкоксона.

#### Полученные данные и обсуждение

Сравнительный анализ желудочково - мозговых коэффициентов (ЖМК ) больных шизофренией с аналогичными показателями контрольной группы здоровых показал их фактическое равенство (  $P = 0,330$ ). Не было обнаружено влияния на показатели ЖМК пациентов длительности болезни и возраста начала заболевания. ЖМК больных шизофренией и контрольной группы не отличались по результатам теста Уилкоксона

характером анатомической межполушарной асимметрии. Между тем, обнаружили статистически значимое увеличение ЖМК у больных и здоровых после 50 лет в левом полушарии и только у больных в правом ( $p < 0.01$ ).

Исследование интенсивности экранного изображения головного мозга показало достоверное различие этих показателей между пациентами с шизофренией и контрольной группой. Эти различия имели статистически очень значимый характер ( $p < 0,001$ ) как для левого, так и для правого полушарий. Ввиду этого в тексте приводятся данные только для левого полушария. Для больных данный показатель составил  $106,69 \pm 13,81$  и в контроле  $111,88 \pm 11,19$  в градациях серого цвета.

В контрольной группе здоровых лиц показатели интенсивности экранного изображения не зависели от возраста обследованных. У пациентов с шизофренией, напротив, обнаруживается статистически значимое снижение показателей интенсивности экранного изображения мозга, как в левом, так и в правом полушариях с возрастом. Статистически значимое снижение интенсивности экранного изображения наблюдалось у пациентов с шизофренией после возраста 10 и 20 лет. В дальнейшем это снижение обнаруживается на уровне тенденции. Очень важно отметить очень высокую интенсивность экранного изображения головного мозга у больных шизофренией детей в возрасте до 10 лет ( $124,56 \pm 5,36$  в градациях серого цвета). У пациентов с 10 до 20 лет статистически значимых различий со здоровыми обнаружено не было ( $p = 0.217$ ), но уже в следующей возрастной группе (20-30 лет) отличие от здоровых вновь было очень значимо ( $p < 0.001$ ). Интенсивность экранного изображения в этой возрастной группе (20-30 лет) была значительно ниже ( $103,05 \pm 10,44$  в градациях серого цвета).

Исследовали зависимость интенсивности экранного изображения головного мозга больных шизофренией еще от двух временных параметров: возраста начала болезни и продолжительности болезни. Из графика 5, который внешне напоминает профиль графика 4, видно, что интенсивность экранного изображения головного мозга больных шизофренией зависит от того, во сколько лет произошло заболевание. Показатели каждой возрастной группы статистически значимо отличались друг от друга. Интенсивность экранного изображения головного мозга больных зависела и от длительности шизофрении, но существенно снижалась только в промежутке: 10-15 лет болезни ( $p < 0,01$ ).

Все три временных фактора (наличный возраст, возраст начала болезни и длительность болезни) оказывали влияние на переменную «интенсивность экранного изображения головного мозга» у пациентов с шизофренией. Об этом говорят статистически значимые результаты дисперсионного анализа, что в принципе позволяло построить уравнение регрессии для каждого из факторов. Однако в качестве предиктора зависимой переменной может быть рассмотрен, прежде всего, возраст больных (коэффициент детерминации  $RI = 0,256$ ). «Вклад» в изменчивость интенсивности экранного изображения «возраста начала заболевания» был меньше ( $RI = 0,170$ ). Коэффициент детерминации «длительности болезни» оказался несущественным ( $RI = 0,079$ ).

Обратимся к физическим основам интенсивности экранного изображения при МРТ. T2- интенсивность регистрируемого сигнала при МРТ определяется длительностью спин-спиновой (поперечной) релаксации, в основе которой лежит прогрессирующая утрата фазовой синхронизации прецессирующих (вращающихся в магнитном поле) протонов. Прецессия возникает в результате эффекта ядерного магнитного резонанса при возбуждении спиновой системы. В связи с тем, что частота прецессии каждого протона зависит от величины того локального магнитного поля, в котором данный протон

находится, решающее значение в определении скорости T2-релаксации имеет степень неоднородности по величине локальных магнитных полей для всех прецессирующих протонов. В биологических тканях величина локального магнитного поля для каждого протона зависит от магнитных характеристик ближайших к данному протону элементов окружающего вещества и от характеристик перемещения этих элементов. В структурах, содержащих свободную воду, все молекулы воды имеют одинаковые магнитные свойства и быстро перемещаются, что усредняет их влияние на локальные магнитные поля протонов. Это создает предпосылки для однообразного и относительно постоянного во времени влияния молекул свободной воды на локальные поля прецессирующих протонов, в результате чего степень различия по величине этих полей и их изменения с течением времени остаются незначительными. Это позволяет сохранять близкие частоты прецессии протонов спиновой системы при T2-релаксации, что в свою очередь определяет длительное сохранение их фазовой синхронизации. При этом регистрируется высокий сигнал, который на МРТ - изображениях выглядит как яркий (светлый) участок. Подобным образом на T2-видеоизображении выглядят биологические объекты с низким содержанием белка. При увеличении содержания молекул белка и других, особенно крупных, молекул, нарастает неоднородность влияния на локальные магнитные поля, что вызывает более быструю фазовую десинхронизацию протонов и соответственно – уменьшение интенсивности регистрируемого сигнала (более темные участки на T2-ВИ) [6,7,11].

Данные, полученные при сканировании, преобразуются в цифровую форму и выводятся на экран 8-битного дисплея. Информация о релаксационных характеристиках ткани приобретает графическую форму и обрабатывается в понятиях: цветовой тон, яркость и контраст. Данные в серой шкале обрабатываются в терминах яркости, где единица изображения (пиксель) представлена 8 битами (256 градаций). Это означает, что возможны 256 градаций серого цвета, которые отображают 32768 возможных значений данных, поступающих в цифровой форме. Для преобразования сигнала используется линейная таблица – LUT: linear look - up table. Ширина значений данных в 256 возможных градациях серого называется шириной контраста. Для значений данных, определенных в градациях серого цвета, определяются уровни интенсивности экранного изображения, которые можно регистрировать в автоматизированном режиме (См. график 1). Между первичными данными и интенсивностью экранного изображения сигнал претерпевает несколько математических преобразований. Через них интенсивность изображения объекта на экране отражает электромагнитные свойства исследуемой биологической ткани. Таким образом, измеряя интенсивность экранного изображения тканей методом МРТ, в зависимости от выбранной методики, получают данные о T1 и T2 исследуемых биологических объектов. На этом основании можно анализировать молекулярную структуру (T1) и электромагнитную однородности тканей (T2) [6,7,11].

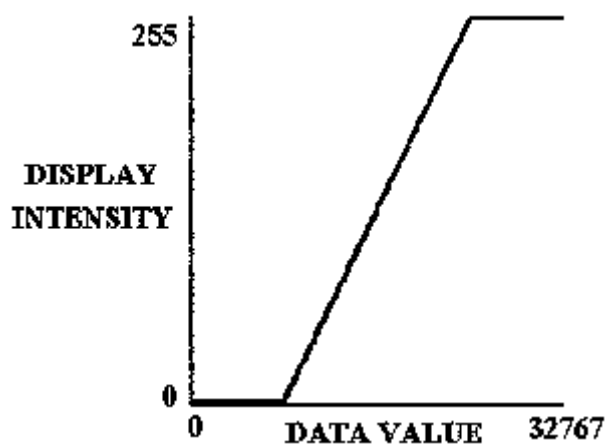


График 1. Значения интенсивности экранного изображения в градациях серого цвета

Учитывая, что интенсивность экранного изображения головного мозга пациентов с шизофренией оказалась в целом ниже, можно утверждать, что поперечная намагниченность ткани мозга у них меньше. Это свидетельствует о сравнительно большей электромагнитной неоднородности ткани мозга больных по сравнению с исследованной контрольной группой. Так как электромагнитные свойства ткани определяются ее молекулярной структурой, можно констатировать: при отсутствии различий со здоровыми в размерах мозга, мозг страдающих шизофренией имеет иную молекулярную структуру. В противном случае у больных шизофренией по сравнению с контролем не было бы столь значимых различий в параметрах, отражающих релаксационные характеристики головного мозга.

Полученные результаты говорят о том, что при шизофрении магнитные характеристики ткани головного мозга изменяются с возрастом вне зависимости от того, в каком возрасте произошло заболевание. В этом убеждает сходство магнитных характеристик мозга у пациентов одного возраста. Например, у многих пациентов, заболевших на 3 или 4 десятке, релаксационные характеристики мозга такие же, как и заболевших в детстве, но с таким же наличным возрастом. Сопоставив данные об интенсивности экранного изображения головного мозга у больных одного возраста и больных, заболевших в одном возрастном промежутке, пришли к выводу: изменение электромагнитных характеристик мозга у больных шизофренией обнаруживает своеобразную динамику, то есть является процессом, начинающимся на ранних этапах развития. Отсутствие различий интенсивности экранного изображения между больными и контролем в возрасте от 10 до 20 лет можно объяснить тем, что значения исследуемой величины в данном возрастном промежутке временно «перекрещиваются» с независимыми от возраста показателями контрольной группы. Существенно, что после заболевания шизофренией магнитные характеристики ткани головного мозга не обнаруживает внезапных отклонений, и статистически значимо снижаются через 10-15 лет.

Приведем следующие рассуждения. При условии, что полученные данные об электромагнитных свойствах головного мозга при шизофрении обусловлены биологическим процессом, их следует рассмотреть как аргумент в пользу теории прогрессирующего нарушения развития головного мозга. При нейродегенерации имелась бы «точка отсчета» в изменении электромагнитных свойств мозга, совпадающая с началом болезни, а не с рождением. Так как электромагнитная однородность мозга страдающих шизофренией изменяется со временем, следует предпочесть концепцию «прогрессирующей» концепции «статической» энцефалопатии. Правда, эти рассуждения имеют ограничения. Например, динамика магнитных характеристик ткани головного мозга при шизофрении может отражать уязвимость мозга к возрастному фактору в результате

нарушения развития мозга в перинатальном возрасте, а не сам болезненный процесс. Можно допустить так же влияние на электромагнитные свойства головного мозга пациентов с шизофренией лекарственной терапии. Для получения более точных данных планируем сопоставить полученные результаты с интенсивностью экранного изображения головного мозга при шизофрении, измеренную методом T1.

### **Литература**

1. Баккер Й.М., Де Хаан Л. Соц. клинч. психиатрия.- 2000. - № 1 .- С.94-99.
2. Вагнер Р. // Шизофрения,-2000, - Сфера,- с.91-96.
3. Орлова В.А., Савина Т.Д., Трубников В.И. и др. // Рос. психиатр. журн. -1998.-№6.- С.48-56.
4. Crow T.J. British medical journal. – 1980. -Vol. 280. - P.66-68.
5. De Lisi L.E., Grimson R., Sakuma M. et al. Biol. Psychiat. - 1997. – Vol.42, №1, Suppl. – P.73.
6. Dreher W., Leibfritz. D. Magnetic Resonance Imaging. - 1999.-Vol. 17, No. 1, P. 141-150.
7. Hajek M., Burian M., Dezortova M. Magnetic Resonance in Physics, Biology and Medicine. - 2000. - Vol. 10, P. 6-17.
8. Nopoulos P, Flaum M, Andreasen N.C. Amer. J. Psychiat.-1997.-Vol.154,№12, -P.1648-1654.
9. Van Horn J.D., Mc Manus I.C. Brit. J. Psychiatry. - 1992. - Vol.160. – P. 687-697.
10. Weinberger D.R., Kleiman J.E. Frances AJ, Hales RE , eds. Psychiatry update : American Psychiatry Association annual review.-1986.- Vol. 5. Washington: DC, American Psychiatry Press. - P. 42-67.
11. Ziegler A., Gillet B., Beioeil J. et al. Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine. - 2001 Vol. 14, P. 45-49