

ЗМІНИ СПІВВІДНОШЕНЬ ОСНОВНИХ МЕТАБОЛІТІВ МОЗКУ ПРИ ПРОТОННІЙ МАГНІТОРЕЗОНАНСНІЙ СПЕКТРОСКОПІ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА ТА ДЕПРЕСІЮ

ЗМІНИ СПІВВІДНОШЕНЬ ОСНОВНИХ МЕТАБОЛІТІВ МОЗКУ ПРИ ПРОТОННІЙ МАГНІТОРЕЗОНАНСНІЙ СПЕКТРОСКОПІ У ХВОРИХ НА ХВОРОБУ ПАРКІНСОНА ТА ДЕПРЕСІЮ – На основі вивчення основних метаболітів мозку (NAA, Cho, Cr) в гіпокампі, вентральній покривній ділянці, чорній субстанції, поясній звивині за допомогою методу протонно магніторезонансно спектроскопії у хворих на хворобу Паркінсона та емоційними розладами визначено певні закономірності розвитку тривожних та депресивних розладів, в тому числі при ХП.

ИЗМЕНЕНИЯ СООТНОШЕНИЙ ОСНОВНЫХ МЕТАБОЛИТОВ МОЗГА ПРИ ПРОТОННОЙ МАГНІТОРЕЗОНАНСНІЙ СПЕКТРОСКОПІІ У БОЛЬНЫХ БОЛЕЗНЬЮ ПАРКІНСОНА И ДЕПРЕССИЕЙ – На основе изучения основных метаболитов мозга (NAA, Cho, Cr) в гиппокампе, вентральной покрывной области, черной субстанции, поясной извилине с помощью метода протонной магніторезонансной спектроскопии у больных болезнью Паркинсона и эмоциональными расстройствами выявлены определенные закономерности развития тревожных и депрессивных расстройств, в том числе при БП.

On the basis of the investigation of the main brain methabolites (NAA, Cho, Cr) in hippocampus, ventral tegmental area, substantia nigra, cingulate girus by means of a method of proton magnetic-resonance spectroscopy at patients with Parkinson's disease and emotional disturbanses, certain patterns of the depressive and anxiety disorders, in PD patients including, were revealed.

Ключові слова: протонна магніторезонансна спектроскопія, N-ацетиласпаратат, холін, креатин, хвороба Паркінсона, депресивний, тривожний розлад.

Ключевые слова: протонная магніторезонансная спектроскопия, N-ацетиласпаратат, холин, креатин, болезнь Паркинсона, депрессивное, тревожное расстройство.

Key words: proton magnetic-resonance spectroscopy, N-acetylaspartat, choline, creatine, Parkinson's disease, depressive and anxiety disorders.

ВСТУП В останній час депресію розглядають як практично облігатний немоторний прояв хвороби Паркінсона (ХП), який погіршує руховий дефіцит, показники якості життя хворих та сприяє прогресуванню ХП [1, 2]. Подібними за розповсюдженістю є тривожні розлади як на ранній, так і на вираженій стадії ХП, причому вони часто є коморбідними депресіями [3, 4, 5]. Також як і депресія, тривога не корелює з тривалістю ХП, тяжкістю рухових порушень, дозами препаратів, що містять леводопу чи ступенем інвалідизації. Але якщо співставити результати різних досліджень щодо розповсюдженості депресії у хворих на ХП, ці показники широко варіюють у літературі від 2,7 % до 90 % [6]. Така розбіжність результатів є відображенням складностей діагностики, враховуючи спільність та перекриття симптомів двох страждань – ХП та депресії, а також використання різних методологічних підходів до оцінки депресії при ХП. У підсумку виникає великий розкид даних за результатами досліджень, який не дає змогу уявити реальні співвідношення ХП та депресії.

Результати наших клінічних досліджень [7] дозволили нам розглядати депресію при ХП як поліетіологічний стан, яке в одному випадку становить собою вторинну депресію, як прояв само ХП та пов'язано з дофаміновим дефіцитом, в другому – як реакцію на інвалідизуюче захворювання, в третьому – як паралельно існуюче з ХП страждання, яке має подібні патогенетичні механізми з первинною депресією.

Ідучи шляхом вивчення патогенетичних основ депресії в цілому [8], ми намагались об'єднати відомі на сьогодні науці патогенетичні механізми розвитку депресії в єдину систему (модель), де зміни функціонування певних структур мозку роблять свій внесок в "патологічне коло" депресії:

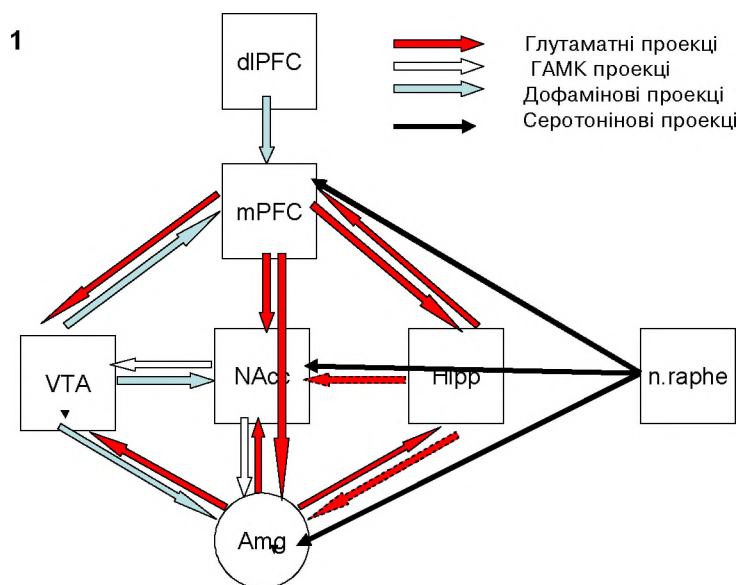
- 1) підвищення активності мигдалини (Amg);
- 2) надмірну активність гіпоталамо-гіпофізарно системи;
- 3) порушення нейрогенезу в гіпокампі (Hipp);
- 4) порушення дофаміново інервації лімбічних структур;
- 5) дефіцит серотонінергічно модулюючої активності структур лімбічної системи (Amg, Hipp, Nacc), а також механізми кіркового контролю над гіперактивними лімбічними утвореннями;
- 6) зниження інгібіторно здатності префронтальної кори (PFC);
- 7) порушення зв'язків PFC з Amg.

Депресію ми розглядаємо як багатофакторний, системно-рівневий патологічний процес, при якому одвічно страждає певна структура мозку чи система, що включені в єдине, функціонально інтегроване коло, яке забезпечує цілеспрямовану поведінку в цілому та гомеостатичний емоційний контроль зокрема (схема 1).

У результаті дисфункції однієї структури порушується функціонування всієї системи, незалежно від області первинного залучення в патологічний процес.

Для підтвердження теоретично моделі ми застосували метод протонно магніторезонансно спектроскопії (^1H)-МРС, який дозволяє прижиттєво визначення природних метаболітів мозку за допомогою аналізу спектроскопічних сигналів від них. Основними метаболітами, що реєструються за допомогою (^1H)-МРС, є: N-ацетиласпаратат (NAA), холін (Cho), креатин (Cr) [9]. NAA – це амінокислота, яка міститься виключно всередині нейронів мозку дорослої людини. Зменшення піку може бути пов'язане зі зниженням нейрональної щільності, нейроаксональним пошкодженням. Cho є складовим компонентом клітинних мембран та його рівень підвищується при ураженні мембран та загибелі клітин. Існує точка зору, що підвищений сигнал холіну може бути маркером гліальної дисфункції та гліозу [9].

Cr відображає стан енергетичних систем клітин та оцінюється як маркер клітинної цілісності. Найвищий пік, що реєструється в нормі при (^1H)-МРС, має NAA, потім – Cr, а ще менший – у Cho.



Співвідношення між структурами мозку, що забезпечують емоційний та поведінковий контроль та мають відношення до формування депресії

Схема 1. Регуляція емоційного контролю в нормі.

Метою нашого дослідження стало уточнення патогенетичних механізмів депресії у хворих на ХП шляхом визначення основних метаболітів мозку (NAA, Cho та Cr) в структурах мозку, що втянуті в патогенетичне коло депресії, методом протонно магніторезонансно спектроскопії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ У дослідження було включено хворих з депресивним розладом (8), тривожними розладами (7), ХП без емоційних порушень (9), в поєднанні з тривожними та депресивними розладами (10), а також 8 відносно здорових осіб. В дослідженні брали участь хворі без деменції, з депресивним розладом середнього ступеня тяжкості за МКХ-10 та хворі з генералізованим тривожним розладом, у 4 з яких спостерігались ще і панічні атаки.

Специфічними зонами інтересу були вибрані: гіпокамп (Hipp), його передні, середні та задні відділи; вентральна покривкова ділянка (VTA) та чорна субстанція (SN), поясна звивина (CG), передні, середні та задні відділи. Метаболіти визначали у симетричних зонах, додатково будували карту розподілу метаболітів мозку, яка дозволяла уточнити вірність вибору досліджуваної структури мозку.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА Х ОБГОВОРЕННЯ У хворих з депресивними та тривожними розладами визначено зниження піку NAA ($1,00 \pm 0,25$ зліва та $0,8 \pm 0,04$ справа) та високі показники Cho та Cr в передніх відділах Hipp, в зоні, яка співпадає з локалізацією Amg. Співвідношення Cho/Cr у цих хворих у даній ділянці мозку вказувало на значне підвищення Cho ($1,35 \pm 0,26$ зліва та $1,51 \pm 0,29$ справа) при нормі за даними літератури [9] $0,93 \pm 0,3$, причому найбільші показники Cho/Cr спостерігали у хворих з депресивним розладом і в деяких хворих досягали 2,0. У хво-

рих на ХП без емоційних порушень співвідношення Cho/Cr в передніх відділах Hipp не тільки не підвищувалось, а навпаки, було нище норми (в середньому – $0,62 \pm 0,38$).

У середніх відділах Hipp високі показники Cho/Cr залишаються лише у хворих із депресивним розладом, та у хворих з поєднанням тривоги та депресії ($1,3 \pm 0,3$ зліва та $1,45 \pm 0,04$ справа), а у хворих тільки з тривожними розладами (навіть у тих, які страждали від панічних атак) в цій ділянці мозку спостерігається нормалізація метаболітів і в задніх відділах Hipp вона досягає норми – $0,89 \pm 0,05$. При цьому у хворих на ХП, незалежно від наявності емоційних розладів, визначаються низькі показники холіну порівняно з креатином – $0,62 \pm 0,05$.

Орієнтуючись на дані літератури щодо норми показників співвідношень метаболітів, нам здалося дивним визначення високих показників Cho/Cr в передніх відділах Hipp ($1,2 \pm 0,02$ та $1,4 \pm 0,1$), які приходили до норми в середніх його ділянках у 5 осіб контрольної групи. Така ж картина спостерігалась у хворих із тривожними розладами, тому ми припустили наявність прихованої тривожності у цих осіб групи контролю. Для підтвердження нашого припущення ми протестували всіх хворих контрольної групи на особистісну тривожність за шкалою Дж.Тейлора і виявили наявність особистісної тривожності у осіб з високими показниками Cho в проєкції Amg ($15,6 \pm 1,6$) порівняно з іншими особами з групи контролю.

Цікавою знахідкою цього дослідження є визначення високих показників NAA в середньому Hipp у хворого з біполярним розладом (NAA/Cho – 2,7 зліва та 1,98 справа, NAA/Cr – 1,9 зліва та 1,9 справа).

При оцінці рівня метаболітів у SN та VTA, зниження NAA та підвищення Cho спостерігалось у всіх хворих на ХП (NAA/Cho – $0,94 \pm 0,06$; NAA/Cr – $0,76 \pm 0,1$), але зниження NAA та підвищення Cho в VTA спостерігалось лише у хворих із ХП в поєднанні з емоційними порушеннями та у хворих з тривожними та депресивними розладами. У хворого із біполярним розладом при високих показниках NAA в цій структурі мозку, співвідношення Cho/Cr було високим (2,0 зліва та 1,9 справа).

Відомим маркером депресії є зміни в активності та об'ємі поясної звивини, причому важливою ділянкою вважається як передня CG, так і задні відділи CG. Однак ми отримали несподівані результати. Зниження NAA в передній поясній звивині спостерігалось у хворих на ХП не в залежності від наявності емоційних розладів, а тільки у хворих, які приймають препарати леводопи, тобто мали більшу тривалість ХП. Зниження NAA визначали в цій зоні також у 2 хворих з атиповою депресією. У хворій із біполярним розладом спостерігалось підвищення NAA в цій ділянці мозку (3,15 та 2,76).

Співвідношення NAA/Cho в поясній звивині було підвищеним у хворих на ХП, в яких показники NAA в цій ділянці визначали зниженими, а також у хворих з тривожними та депресивними розладами ($1,4 \pm 0,1$ та $1,3 \pm 0,3$). Нормальними були ці показники у хворих на ХП без емоційних порушень та на ранній стадії ХП, коли вони ще не приймали препаратів леводопи.

ВИСНОВКИ 1. Зміни основних метаболітів мозку (зниження рівня NAA та підвищення –Cho) в Ніпп та VTA демонструють точки перетину патогенетичних шляхів депресивного розладу та депресії при ХП.

2. Підвищення холіну в зоні проекції мигдалини можна вважати маркером тривожного розладу і, навіть, приховано тривожності.

3. Надмірно високі піки NAA в Ніпп та поясній звивині можуть дозволити підозру на біполярний розлад, що є найвишливою знахідкою дослідження.

4. Зміни метаболітів в поясній звивині характерні як для депресії та тривоги, так і для ХП без емоційних розладів, що потребує подальшого вивчення та пояснення.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Chaudhuri K.R., Healy D., Schapira AHV. The non motor symptoms of Parkinson's disease. Diagnosis and management. *Lancet Neurology* 2006; 5. – P. 235–245.
2. Schrag A., Jahanshahi M., Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 69. – P. 308–312.
3. Walsu K, Bennett G. Parkinson's disease and anxiety. *Postgrad Med J* 2001; 77. – P. 89–93.
4. Shulman LM, Taback RL, Bean J, Weiner WJ. Comorbidity of the non-motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord* 2001; 16. – P. 507-510
5. Borroni B., Turla M., Bertasi V.J. Cognitive and behavioral assessment in the early stages of neurodegenerative extrapyramidal syndromes. *Arch Gerontol Geriatr* 2008; 47.– P. 53–61.
6. Reijnders J.S., Ehrt U., Webber WEJ. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord* 2008; 23. – P.183–189.
7. Слободин Т.Н. Подходы к диагностике депрессии у больных с болезнью Паркинсона / Т.Н. Слободин / Психичне здоров'я. – № 1-2 (22-23). – 2009. – С.15–20.
8. Слободин Т.Н., Патогенетические основы депрессии при болезни Паркинсона / Т.Н. Слободин, Ю.И. Головченко // Украинський неврологічний журнал. – 2010. – № 4.
9. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. – 2006. – 215 с.

Отримано 29.11.10