

Использование метода оптической когерентной томографии в диагностике болезни Паркинсона

И.В. Литвиненко, Э.В. Бойко, П.С. Дынин, Д.С. Мальцев

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург)

Исследование особенностей и закономерностей прогрессирования немоторных симптомов при болезни Паркинсона (БП) на протяжении последнего времени привлекает внимание многих специалистов. Самыми частыми из немоторных симптомов являются снижение когнитивных функций, эмоциональные нарушения (депрессия, тревога, апатия), нарушение функции вегетативной нервной системы (проявляющееся в виде констипации, гиперсаливации, нарушения сна и др.). Необходимо отметить, что манифестация одного немоторного симптома может иметь тесную взаимосвязь с появлением других моторных и немоторных симптомов БП [4]. Так, например, гипосмия коррелирует с нарушением поведения в фазу “быстрого” сна [1].

Наряду с клинически значимыми немоторными симптомами, затрагивающими когнитивную, познавательную, вегетативную сферы, одним из неблагоприятных для жизни пациента проявлений БП являются зрительно-пространственные нарушения. К ним относятся изменение контрастной чувствительности и цветового зрения, ощущение “песка” в глазах, нарушение пространственного восприятия, а также зрительные галлюцинации. Наиболее частым проявлением рассматриваемой немоторной симптоматики являются зрительные галлюцинации. Последние наблюдаются более чем у половины больных на поздних стадиях БП [2].

Отметим также, что одним из самых серьезных немоторных проявлений БП является деменция, имеющая ряд некогнитивных пре-

дикторов [3, 5]. Зрительно-пространственный дефицит в наибольшей степени проявляет себя у пациентов с наличием деменции (БП с деменцией – БПД). При этом в ряде исследований показано, что нарушение зрительно-пространственного восприятия в сочетании с умеренно выраженными когнитивными нарушениями является предиктором деменции при БП [17, 20, 21]. До настоящего времени выделить главный фактор формирования зрительно-пространственных нарушений не удается. Причинами проявления данного симптомокомплекса видится совокупность факторов, воздействующих на периферическую, проводниковую и центральную части зрительного анализатора. К ним относятся: нарушение взаимосвязи базальных ганглиев с теменной ассоциативной корой, одной из функций которой является пространственное восприятие; нарушение деятельности структур, отвечающих за передачу потоков восприятия; побочные эффекты лекарственной терапии. Наряду с этим в нарушении зрительно-пространственного восприятия значительную роль может играть дофаминергический дефицит клеток не только структур, обрабатывающих информацию, но и ее воспринимающих, в частности сетчатки глаза.

Исторические аспекты исследования сетчатки глаза при болезни Паркинсона

Дофаминергические нейроны были выявлены в человеческой сетчатке в 1982 г. [14]. Они представляют собой особый подтип ама-

криновых клеток сетчатки (A18) и составляют 1,5% клеток внутреннего плексиформного слоя сетчатки (рис. 1). Несмотря на то что количество их невелико, это вполне компенсируется их хорошо развитыми нейронными связями с другими типами клеток сетчатки. A18-амакриновые дофаминергические клетки связаны как с биполярными клетками сетчатки, так и с другими типами амакриновых клеток, в частности с A11- и A17-амакриновыми клетками. A11-амакриновые клетки, в свою очередь, имеют глицинергические синапсы с ганглиозными клетками сетчатки, таким образом обеспечивая опосредованную связь с ними дофаминергических клеток сетчатки. Неоднократные экспериментальные исследования с индукцией искусственного дефицита дофамина у млекопитающих показали наличие снижения сигнала от палочек к амакриновым клеткам [13].

J. Nguyen-Legros в своей работе впервые исследовал дегенерацию дофаминергических клеток в сетчатке глаза у пациентов с БП, выявив уменьшение иммунореактивности тирозин-гидроксилазы в дофаминергических клетках у 5 пациентов [19]. Тирозин-гидроксилаза влияет на выработку дофамина в сетчатке, и, таким образом, ее показатель является маркером количества дофаминергических клеток в сетчатке глаза. В 1990 г. С. Harnois и Т. Di Paolo провели патоморфологическое исследование, в ходе которого было установлено, что у пациентов с БП, не получавших препараты леводопы, перед смертью наблюдался более низкий уровень дофамина сетчатки в сравнении с пациентами, получившими препарат не менее чем за 15 ч до смерти [16]. Впоследствии F. Naarendorp et al. в своей работе создали искусственный дофаминергический дефицит в клетках сетчатки кошки, что привело к изменению электрофизиологических показателей при исследовании глаза [18]. При восстановлении нормальных значений дофамина в сетчатке показатели пришли в норму. Доказано, что основными функциями дофамина в сетчатке глаза являются обновление наружных сегментов фоторецепторов, адаптация сетчатки в

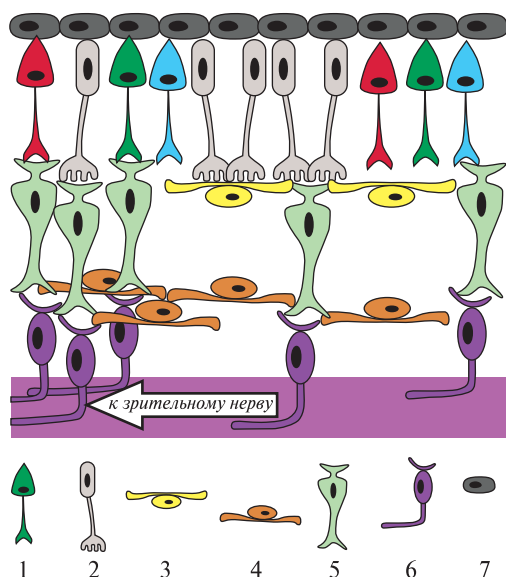


Рис. 1. Слои сетчатки. 1 – колбочка, 2 – палочка, 3 – горизонтальная клетка, 4 – амакриновая клетка, 5 – биполярная клетка, 6 – ганглиозная клетка, 7 – клетка ретиального пигментного эпителия.

темноте и на свету. Импульс от дофаминергических клеток достигает ганглиозных клеток (D_1 - и D_2 -рецепторы) и впоследствии распространяется на другие амакриновые клетки. Наличие дисбаланса в сетчатке между мелатонином и дофамином часто становится причиной дегенерации сетчатки, клинически проявляющейся прежде всего ретинодистрофическим процессом. Таким образом, дофамин играет важную роль в функциональной активности сети медиаторов сетчатки, действуя на уровне как внутренних, так и наружных ее слоев. По сути, одной из основных ролей дофамина сетчатки является ускорение световой адаптации, а также скорости передачи зрительной информации. Однако на сегодняшний день остается не до конца ясным механизм формирования нарушений в сетчатке глаза в патогенезе зрительно-пространственных расстройств при БП и участие в нем дофамина. В связи с тем, что данная патология поражает преимущественно людей старшего возраста, необходимо дифференцировать



Рис. 2. Оптический когерентный томограф RTVue-100.

специфические симптомы дегенерации дофаминергических клеток сетчатки глаза от естественных возрастных изменений сетчатки, а также определить уровень поражения зрительного пути в целом (сетчатка глаза, латеральные колленчатые тела, зрительная кора и т.д.).

Принцип действия и возможности оптической когерентной томографии при болезни Паркинсона

Оптическая когерентная томография (ОКТ) является методом неинвазивного исследования органа зрения с получением изображений в поперечном сечении сетчатки глаза (рис. 2). Принцип действия ОКТ основан на низкокогерентной интерферометрии, впервые описанной еще Исааком Ньютоном. Интерференция в действии оптического когерентного томографа заключается в наличии двух пучков света, отражающихся от рефрактерного зеркала и глаза пациента, впоследствии сливающихся в один и проецирующихся на экран монитора. В офтальмологии с помощью ОКТ возможно верифицировать такие заболевания, как глаукома и катаракта, а также оценить возрастные изменения сетчатки глаза.

Методика ОКТ позволяет оценить состояние слоя нервных волокон сетчатки и слоя ганглиозных клеток (рис. 3). С учетом этого ОКТ нашла применение в диагностике демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний, в частности рассеянного склероза и болезни Альцгеймера.

На сегодняшний день существует много работ по ОКТ-исследованию сетчатки глаза у пациентов с БП с использованием данного метода [7, 9]. Построение изображения по слоям и отображение результатов являются удобными для исследователя, поскольку отражают изменения как в цифровом, так и в визуальном эквиваленте. Важно отметить, что большинством исследователей производится анализ не только непосредственно морфологических изменений слоев сетчатки, но и ряда клинико-неврологических показателей (стадия заболевания по Хен и Яру, оценка по

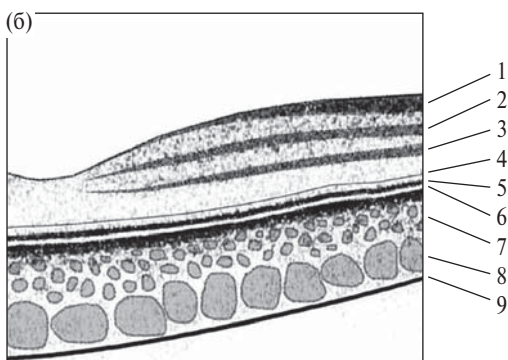
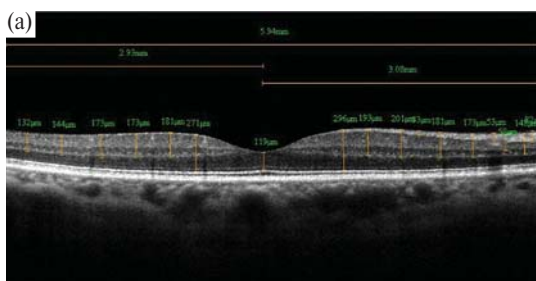


Рис. 3. Слои сетчатки при исследовании на аппарате ОКТ (а) и на схеме (б). 1 – слой нервных волокон, 2 – внутренний плексиформный слой, 3 – наружный плексиформный слой, 4 – наружная пограничная мембрана, 5 – линия сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов, 6 – комплекс пигментного эпителия–хориокапилляров, 7 – слой Саттлера, 8 – слой Галлера, 9 – lamina fusca (виртуальное супра-хориоидальное пространство).

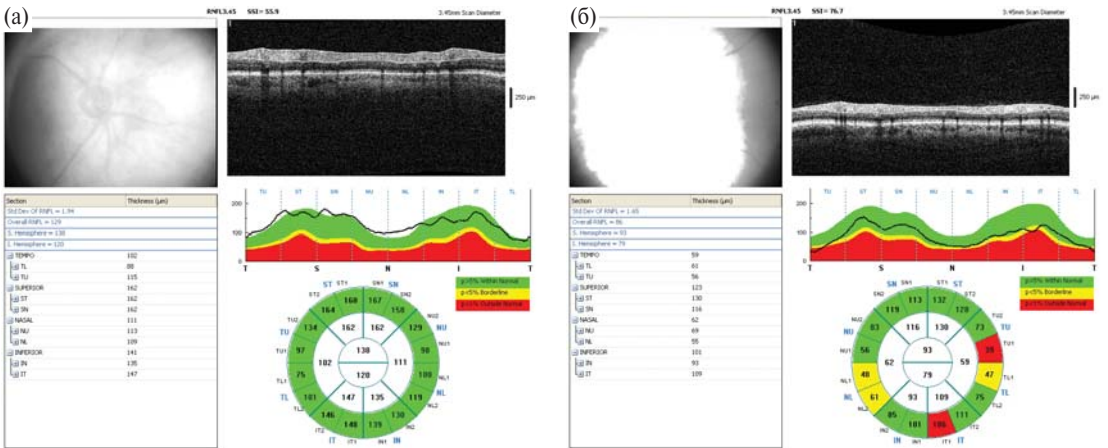


Рис. 4. Протокол RNFL для исследования слоя нервных волокон сетчатки в норме (а) и при патологии (б).

шкале UPDRS, влияние терапии) для последующей оценки возможной взаимосвязи изменений сетчатки с моторными и немоторными проявлениями. Преимуществом метода ОКТ при анализе толщины слоя нервных волокон является возможность измерения данного параметра по окружности и отображение результатов как в целом, так и в каждой зоне вокруг диска зрительного нерва в отдельности: оценка осуществляется в области четырех квадрантов (верхнего и нижнего височных, верхнего и нижнего назальных), а также в секторах, разделенных по принципу 12-часового циферблата (рис. 4).

Для установки частоты встречаемости зрительно-пространственных нарушений при БП нами обследованы 62 пациента, заболевание у которых было диагностировано в соответствии со стандартными критериями [15]. Средний возраст составил $65,3 \pm 5,2$ года, стадия заболевания по Хен и Яру – от 2,0 до 3,0. У пациентов было проведено исследование сетчатки глаза на аппарате ОКТ RTVue-100 с использованием протокола GCC (ganglion cell complex), оценивающего общую толщину слоя, толщину верхнего и нижнего участков слоя ганглиозных клеток, а также протокола RNFL (retinal nerve fiber layer), оценивающего толщину слоя нервных волокон сетчатки. Наряду с GCC RNFL относится к наиболее часто используемым

исследователями протоколам для оценки сетчатки глаза у пациентов с БП [8, 11].

Зрительно-пространственные нарушения были выявлены нами у 47 пациентов из обследованной группы с БП, что составило 75,8%. Наиболее частыми из выявляемых симптомов были зрительные иллюзии, установленные у 17 пациентов (36,2%). Сложные предметные зрительные галлюцинации были выявлены у 11 пациентов (18,1%). Простые зрительные галлюцинации, ощущение постороннего в глазу, мелькание “мушек” были выявлены у 9 пациентов (14,7%). При этом у пациентов с наличием начальной возрастной катаракты зрительные нарушения выявлялись чаще, чем в группе без катаракты.

По данным проведенного ОКТ-исследования, у 12 пациентов были выявлены изменения в сетчатке глаза, связанные с сопутствующими офтальмологическими заболеваниями. Данный факт препятствовал объективной оценке изменения толщины слоев сетчатки глаза. Вследствие этого данные пациенты были исключены из исследования. Последующая оценка проводилась у 50 пациентов с установленным диагнозом БП, средний возраст $62,2 \pm 4,2$ года (контрольная группа состояла из 20 пациентов соответствующего возраста). Результаты протокола GCC оказались следующими (рис. 5). Средняя толщина

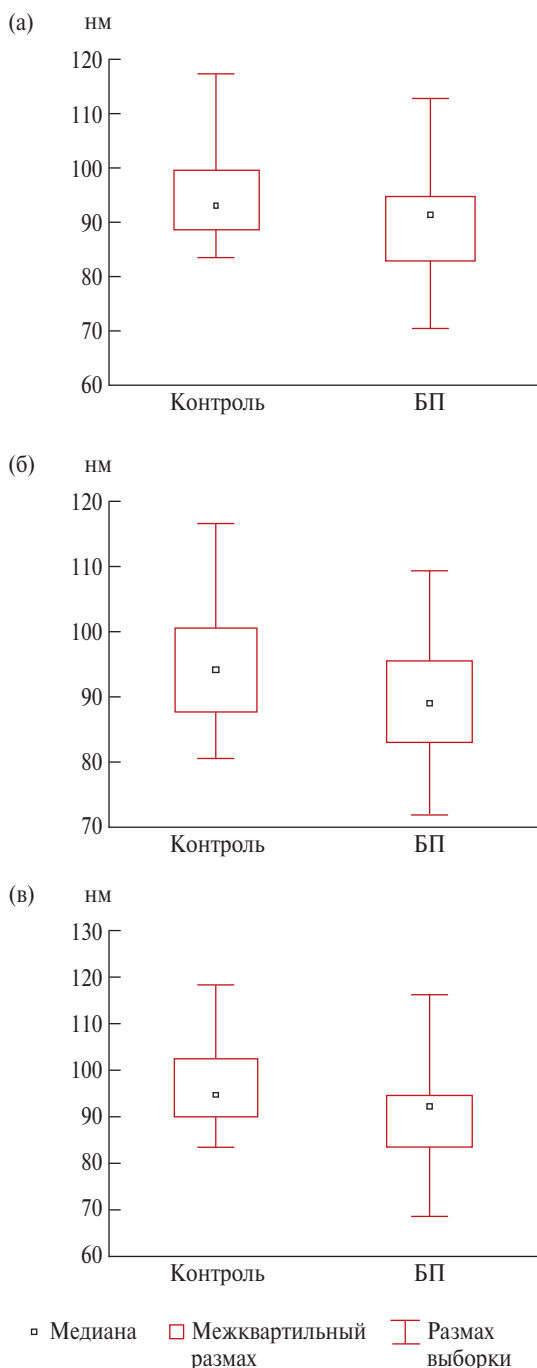


Рис. 5. Графическое отображение распределения общих параметров протокола GSC (а), параметров верхней (б) и нижней (в) гемисферы в рамках протокола GSC.

слоя у пациентов составила $89,68 \pm 8,89$ нм в сравнении со средней толщиной слоя у лиц контрольной группы – $95,62 \pm 8,83$ нм ($p < 0,05$). При этом достоверно значимое истончение определялось по общей толщине сетчатки и по результатам измерения ее наружного ($89,59 \pm 9,09$ нм у пациентов с БП и $95,37 \pm 9,35$ нм в контроле, $p < 0,05$) и внутреннего участков ($89,78 \pm 9,33$ нм при БП и $95,91 \pm 9,09$ нм в контроле, $p < 0,05$).

При оценке по протоколу RNFL отмечалась тенденция к истончению общего показателя толщины сетчатки ($97,96 \pm 17,09$ нм у пациентов с БП и $104,56 \pm 17,09$ нм у лиц контрольной группы), однако статистически различия были менее значимыми ($p > 0,05$).

Таким образом, по результатам ОКТ в обследованной когорте пациентов с БП отмечалось достоверно значимое истончение как общей толщины слоя ганглионарных волокон сетчатки глаза, так и его наружного и внутреннего участков. Отмечено также снижение толщины слоя нервных волокон, однако оно было менее четким.

Патогенез зрительно-пространственных нарушений при БП остается не до конца изученным. Несомненным является влияние патологии периферических структур на формирование данного симптомокомплекса. Это определяет актуальность исследований, направленных на оценку периферической части зрительного анализатора, в частности сетчатки глаза, с использованием современных методов исследования (ОКТ). При этом необходимо оценивать и изменения структур головного мозга с помощью соответствующих методик (функциональная МРТ, МРТ-морфометрия и др.) [6]. Интерпретация результатов затрудняется возрастными изменениями органа зрения, такими как катаракта различной степени выраженности, возрастная макулярная дегенерация, ретинопатия при ряде заболеваний (диабет, атеросклероз, гипертоническая болезнь) [10, 12]. Когнитивный дефицит и дегенерация центральных структур также могут накладывать свой отпечаток на развитие тех или иных симптомов, что может

снижать достоверность результатов исследования при оценке дегенеративных процессов в сетчатке глаза.

Список литературы

- Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: НЦН РАМН, 2011. С. 41–47.
- Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 2-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2012.
- Одинак М.М., Литвиненко И.В., Шатова А.В., Сологуб О.С. Структура когнитивных нарушений при разных стадиях болезни Паркинсона // Вестн. Рос. воен.-мед. акад. 2007. № 3. С. 21–29.
- Литвиненко И.В., Красаков И.В., Тихомирова О.В., Перстнев С.В. Нарушения сна при болезни Паркинсона и способы их коррекции // Доктор.Ру. 2012. № 5. С. 29–34.
- Литвиненко И.В. Некогнитивные предикторы деменции при болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: НЦН РАМН, 2014. С. 86–89.
- Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н. и др. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и ее роль в изучении экстрапирамидных заболеваний // Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам III Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: НЦН РАМН, 2014. С. 138–142.
- Albrecht P., Müller A.K., Sudmeyer M. et al. Optical coherence tomography in parkinsonian syndromes [serial online] // PLoS One. 2012. V. 7. P. e34891.
- Altintas O., Iseri P., Ozkan B., Caglar Y. Correlation between retinal morphological and functional findings and clinical severity in Parkinson's disease // Doc. Ophthalmol. 2008. V. 116. P. 137–146.
- Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. Retinal thickness in Parkinson's disease // Parkinsonism Relat. Disord. 2011. V. 17. P. 431–436.
- Archibald N.K., Clarke M.P., Mosimann U.P., Burn D.J. The retina in Parkinson's disease // Brain. 2009. V. 132. P. 1128–1145.
- Cubo E., Tedejo R.P., Rodriguez Mendez V. et al. Retina thickness in Parkinson's disease and essential tremor // Mov. Disord. 2010. V. 25. P. 2461–2462.
- Curcio C.A. Photoreceptor topography in ageing and age-related maculopathy // Eye. 2001. V. 15. P. 376–383.
- Deans M.R., Volgyi B., Goodenough D.A. et al. Connexin-36 is essential for transmission of rod-mediated visual signals in the mammalian retina // Neuron. 2002. V. 36. P. 703–712.
- Frederick J.M., Rayborn M.E., Laties A.M. et al. Dopaminergic neurons in the human retina // J. Comp. Neurol. 1982. V. 210. P. 65–79.
- Gibb W.R., Lees A.J. The relevance of the Lewy body to the pathogenesis of idiopathic Parkinson's disease // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 1988. V. 51. P. 745–752.
- Harnois C., Di Paolo T. Decreased dopamine in the retinas of patients with Parkinson's disease // Invest. Ophthalmol. Vis. Sci. 1990. V. 31. P. 2473–2475.
- Litvan I., Goldman J.G., Tröster A.I. et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines // Mov. Disord. 2012. V. 27. P. 349–356.
- Naarendorp F., Hitchcock P.F., Sieving P.A. Dopaminergic modulation of rod pathway signals does not affect the scotopic ERG of cat at dark-adapted threshold // J. Neurophysiol. 1993. V. 70. P. 1681–1691.
- Nguyen-Legros J. Functional neuroarchitecture of the retina: hypothesis on the dysfunction of retinal dopaminergic circuitry in Parkinson's disease // Surg. Radiol. Anat. 1988. V. 10. P. 137–144.
- Svenningsson P., Westman E., Ballard C., Aarsland D. Cognitive impairment in patients with Parkinson's disease: diagnosis, biomarkers, and treatment // Lancet Neurol. 2012. V. 11. P. 697–707.
- Williams-Gray C.H., Evans J.R., Goris A. et al. The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort // Brain. 2009. V. 132. P. 2958–2969.

