УДК 616.079.1+616-073.75+616-053.2+616.831+616-71

ВОЗМОЖНОСТИ МР-МОРФОМЕТРИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

© Михаил Владимирович Ерохин, Алексей Иванович Тащилкин, Александр Владимирович Поздняков, Василий Иванович Орел, Виктор Сергеевич Львов

Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, 194100, Санкт-Петербург, Литовская ул., 2

Контактная информация: Александр Владимирович Поздняков — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой Медицинской биофизики СПбГПМУ, заведующий отделением лучевой диагностики клиники СПбГПМУ. E-mail: Pozdnyakovalex@yandex.ru

Резюме: Цель исследования: определить диагностические возможности МР-морфометрии головного мозга у детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией (ГИЭ). *Материалы и методы*: В исследование вошло 93 ребенка возрастом от 8 месяцев до 3 лет. Все дети были разделены на две группы — с признаками гипоксически-ишемической энцефалопатии (43 человека) и без видимых изменений на МРТ и клинических признаков ГИЭ (50 человек). Для всех пациентов была проведена МР-морфометрия с определением объемов различных структур головного мозга — коры больших полушарий, мозжечка, белого вещества, базальных ганглиев, таламуса и др. *Результаты:* с помощью МР-морфометрии были обнаружены значимые различия в объемах таламуса, скорлупы, прилежащих ядер и ствола мозга (Р<0,001), помимо этого выявлено снижение темпов роста данных структур у детей, перенесших ГИЭ. Также были обнаружены половые различия в объеме церебральных структур (ствола мозга, скорлупы и таламуса), которые оказались больше у мальчиков. *Заключение:* Полученные данные позволяют использовать методику МР морфометрии для выявления ранних признаков уменьшения объемов анатомических структур головного мозга у детей с ГИЭ. Результаты свидетельствует, что наиболее рано уменьшаются объемы таламуса, скорлупы, прилежащих ядер и ствола мозга, а также замедляются темпы созревания головного при ГИЭ. Обнаруженные половые различия в объемах церебральных структур у пациентов раннего возраста требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: лучевая диагностика, магнитно-резонансная томография, магнитно-резонансная морфометрия, гипоксическиишемическая энцефалопатия, миелинизация, педиатрия, неонатология.

POSSIBILITIES OF VBM OF THE BRAIN IN CHILDREN WITH HYPOXIC-ISCHEMIC ENCEPHALOPATHY

© Mikhai V. Yerokhin, Alexey I. Taschilkin, Alexander V. Pozdnyakov, Vasily I. Orel, Viktor S. Lvov

Saint-Petersburg State Pediatric Medical Universit, 194100, Saint-Petersburg, Litovskaya str., 2

Contact information: Alexander V Pozdnyakov — Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Medical Biophysics, St Petersburg State Medical University, Head of the Department of Radiation Diagnostics, Clinic of St Petersburg State Medical University E-mail: Pozdnyakovalex@yandex.ru

Abstract: *The purpose of the study:* to determine the diagnostic capabilities of MR-morphometry of the brain in children with hypoxicischemic encephalopathy (HIE). *Materials and methods:* the study included 93 children aged from 8 months to 3 years. All children were divided into two groups — with signs of hypoxic-ischemic encephalopathy (43 people) and without visible changes on MRI and clinical signs of HIE (50 people). For all patients, VBM was performed to determine the volume of various brain structures — the cerebral cortex, cerebellum, white matter, basal ganglia, thalamus, etc. *Results:* the data acquired with VBM showed significant volume loss of the subcortical structures (thalamus, putamen, nucleus accumbens and brainstem) as well as delayed volume increase with age of the same structures found in children with HIE. We also found difference in volumes of brainstem, thalami and putamen in males and females of the same groups. These structures were larger in males. *Conclusion:* the data obtained indicates the possibility of using the VBM to detect early signs of the anatomical structures' volume loss in children with HIE. The results indicate that the volumes of the thalamus, putamen, nucleus accumbens and brainstem decrease the earliest, as well as the slowing rate of maturation of the brain in HIE. Found gender differences in the volume of cerebral structures in early age patients require further study.

Keywords: radiation diagnostics, magnetic resonance imaging, magnetic resonance morphometry, hypoxic-ischemic encephalopathy, myelination, pediatrics, neonatology.

ВВЕДЕНИЕ

Перинатальная патология нервной системы у детей раннего возраста является важной пробле-

мой в педиатрии. Одним из самых частых перинатальных поражений нервной системы является гипоксически-ишемическая энцефалопатия

(ГИЭ). При этом, у новорожденных, рожденных в срок, ГИЭ наблюдается в 15-30% случаев, а у недоношенных — в 40-60% [1, 2]. При анализе отдельных последствий, развившихся у детей с ГИЭ, был отмечен высокий шанс развития необратимых психомоторных поражений, а в зависимости от степени тяжести поражения отмечалась достаточно высокая смертность. Так, по данным Itoo B.A. с соавторами (2003), при легкой степени тяжести смертность достигала 10%, а при тяжелом течении — 60% [3]. Среди других неблагоприятных исходов выделяют такие изменения нервной системы, как нарушение зрелости головного мозга, детский церебральный паралич, слепоту, глухоту, задержку умственного развития, гидроцефалию и эпилепсию [4]. Следует отметить, что 20% всех церебральных параличей имеют в своей основе гипоксически-ишемические поражения головного мозга [5].

Для определения степени зрелости головного мозга используются различные методы, такие как изучение паттернов миелинизации, спектроскопия и др. [6, 7]. Помимо вышеуказанных методов, можно применить методику МР-морфометрии, как метода сегментации головного мозга на серое и белое вещество с получением объемов отдельных анатомических структур.

До настоящего времени МР-морфометрия в контексте ГИЭ применялась только для определения отдаленных последствий у детей от 6 лет и старше [8–12].

Целью данного исследования было определить диагностические возможности МР-морфометрии головного мозга у детей с ГИЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе отделения лучевой диагностики Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета В исследование вошло 93 ребенка возрастом от 8 месяцев до 3 лет По результатам МРТ-исследования все пациенты были отнесены к одной из двух групп: к исследуемой группе были отнесены дети с клиническими симптомами и МРпризнаками гипоксически-ишемической энцефалопатии (ПВЛ, смешанная заместительная гидроцефалия, истончение мозолистого тела, атрофические изменения вещества головного мозга), всего 43 человека, к группе контроля были отнесены дети без видимых на МРТ изменений структуры головного мозга и клинических симптомов, всего 50 человек (табл. 1).

Родители пациентов согласились принимать участие в исследовании и дали письменное согласие.

МРТ-исследование. Исследования проводились с анестезиологическим обеспечением, пациенты всегда были под контролем анестезиологов.

Все пациенты прошли магнитно-резонансную томографию головного мозга на магнитно-резонансном томографе Philips Ingenia 1,5 Т по стандартному протоколу исследования головного мозга для детей раннего возраста с применением следующих последовательностей: 3D T1 TFE — протокол получения T1 взвешенных изображений (T1 ВИ) с помощью импульсной последовательности градиентного эха с ускоренным сбором данных; T2WSE T2 — протокол получения T2 взвешенных изображений (T2 ВИ); Flair T2 — протокол с получением T2 взвешенных изображений (T2 Flair ВИ), DWI — протокол с получением диффузновзвешенного изображения. Характеристика протоколов приведена в таблице 2.

МР-морфометрия. Для получения морфометрических данных использовался Freesurfer версии v.6.0.0 [13]. Для пациентов обеих групп была проведена МР-морфометрия и получены морфометрические данные различных структур головного мозга — толщина коры, толщина и объем отдельных извилин, объем и интенсивность субкортикальных структур. Был проведен первичный анализ полученных данных для определения зон интереса, в которых обнаруживались максимальные отличия между исследуемой группой и группой контроля. Графическое изображение сегментации церебральных структур с помощью программного пакета Freesurfer приведено на рисунке 1.

После выбора зон интереса была проведена статистическая обработка полученных данных

Таблица 1

Распределение по возрасту и полу в исследуемых группах

Группа	Минимальный возраст	Максимальный возраст	Средний возраст	Мальчики	Девочки
Норма	8 мес	3 года	2 года	22	28
Патология	8,5 мес	3 года	1,9 лет	26	17

для определения статистически значимых отклонений между двумя группами. Был проведен анализ линейной регрессии для оценки трендов изменения объемов церебральных структур. Для статистической обработки использовались МАТСАD и SPSS.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общее снижение объемов церебральных структур. Медианные объемы большинства субкортикальных структур в группе с ГИЭ были значительно меньше, чем у группы контроля (P<0,0001). Отдельные субкортикальные структуры рассмотрены в таблице 3.

Таблица 2

Последовательности	Параметры исследования						
	TR	TE	FOV	MTX	SN	VS	
T1W3DTFE	7,3	3,4	256	244×216	133	1,1	
T2WSE	4433	100	230	288×175	22	0,8	
FLAIR T2	11000	140	230	256×159	24	0,9	
DWI	3155	82	199	132×89	25	1,5	

Последовательности, использованные при исследовании пациентов

TR (Repetition Time) — время повторения в мс, TE (Echo Time) — время эхо в мс, FOV (Field Of View) — поле обзора в мм, MTX(Matrix) — размер матрицы, S (Slice Number) — количество срезов, VS (Voxel Size) — объем вокселя в мм³



Рис. 1. Пример графического отображения сегментации, полученной с помощью FreeSurfer v 6.0.0: А — Головной мозг ребенка 3 лет. Группа контроля. Визуализируются сохраненные объемы белого вещества, базальных ядер, таламусов.

Б — головной мозг ребенка 3 лет. Выявлены уменьшенные объемы белого вещества, базальных ядер, таламусов

Данное статистически значимое снижение объемов церебральных структур у пациентов из группы с ГИЭ по сравнению с группой без видимой патологии, отражает ассоциированную с гипоксией гибель нервных клеток субкортикальных структур с уменьшением их объема, а также задержку созревания головного мозга после ГИЭ.

Самые большие различия были обнаружены для скорлупы, таламусов, прилежащих ядер и ствола мозга. Также были обнаружены половые различия внутри групп

Ствол мозга. Объем ствола мозга был меньше у группы, перенесших ГИЭ, по сравнению с группой контроля (P<0,0001). Анализ линейной регрессии демонстрирует увеличение ствола мозга для исследуемой группы 94,5 мм³ в месяц, тогда как для контрольной группы этот показатель составил 117,9 мм³ в месяц (рис. 2). Обнаружение половых различий объемов кортикальных структур делает целесообразным оценку объемов для мальчиков и девочек внутри одной группы (рис. 3).

Таламусы. Объемы таламусов билатерально в значительной степени различались между группами (P<0,0001). Прирост объемов для таламусов составил 31 мм³ в месяц для исследуемой группы и 51,6 мм³ в месяц для группы контроля (рис. 4). Замедление темпов роста для таламусов более очевидное, чем для ствола мозга. Половые различия наблюдаются и для данных структур (рис. 5). Скорлупа. В исследовании было выявлено уменьшение объемов скорлупы у группы с ГИЭ (рис. 7), однако для остальных базальных ганглиев таких закономерностей выявлено не было. Прирост объемов для скорлупы составил 73,5 мм³ в месяц для исследуемой группы и 99,9 мм³ в месяц для группы контроля (рис. 6).

Прилежащие ядра. Значимое уменьшение объемов также наблюдалось в прилежащих ядрах, прирост их объема составил 12,7 мм³ в месяц для группы контроля и 8,13 мм³ в месяц для исследуемой группы (рис. 8). Половые различия в объеме прилежащих ядер выявлены не были (рис. 9).

ОБСУЖДЕНИЕ

Обнаруженные изменения у детей, перенесших ГИЭ в виде уменьшения и снижения темпов роста таламусов, скорлупы, прилежащих ядер и ствола мозга ожидаемы, поскольку эти структуры являются уязвимыми для гипоксии. Однако статистически значимые отличия объемов остальных базальных ганглиев, коры больших полушарий (которые не менее подвержены гипоксии) и мозга в целом обнаружены не были.

Анализ линейной регрессии продемонстрировал быстрое увеличение объемов церебральных структур у детей раннего возраста и замедление его у детей с ГИЭ.

Необходимо отметить, что изучение детей младше восьми месяцев методом МР-морфометрии с по-

Таблица 3

Структура	Исследуемая группа, Vмед, мм ³	Группа контроля, Vмед, мм ³	Р-значение
Левый таламус	4 322	5 906,8	P<0,0001
Левое хвостатое ядро	2 621,2	3 059,5	P=0,0009
Левая скорлупа	2 852,7	4 398,7	P<0,0001
Левый бледный шар	968,4	1 367,2	P=0,0014
Ствол мозга	10 319,4	12 340	P<0,0001
Левый гиппокамп	2 379,4	2 920,1	P<0,0001
Левое миндалевидное тело	735	974,4	P<0,0001
Левое прилежащее ядро	378	536,1	P<0,0001
Левый вентральный промежуточный мозг	2 249	2 680,5	P<0,0001
Правый таламус	4 205,8	5 783,1	P<0,0001
Правая скорлупа	2 867,2	4 174,9	P<0,0001
Правый бледный шар	1 103,7	1 273	P=0,0006
Правый гиппокамп	2 308,7	2 825,8	P<0,0001
Правое миндалевидное тело	954,7	1 087,3	P=0,0019
Правое прилежащее ядро	380,3	557,2	P<0,0001

Снижение объема субкортикальных структур у пациентов с ГИЭ по сравнению с нормой



- Линейная регрессия (норма)
- Линейная регрессия (патология)
- Рис. 2. Зависимость объема ствола мозга для группы контроля и исследуемой группы от возраста с построением линейной регрессии



- Линейная регрессия (патология)
- Рис. 4. Зависимость объема левого таламуса для группы контроля и исследуемой группы от возраста с построением линейной регрессии





мощью пакета Freesurfer v 6.0.0 невозможно вследствие значимых отличий головного мозга такого ребенка от головного мозга взрослого. Это может



Рис. 5. Различия для объемов правого таламуса для указанных групп

быть связано с тем, что анатомические атласы головного мозга, к которым обращается программа Freesurfer v 6.0.0 для сравнения результатов, осно-





ваны на построении изображений применимых для возраста старше 6 лет. С другой стороны, выявленные погрешности могут быть связаны с особенно-

Left-Accumbens-area, мм³



- 🔺 🔺 Экспериментальные данные (норма)
- Экспери ментальные данные (патология)
- Линейная регрессия (норма)
- Линейная регрессия (патология)
- Рис. 8. Зависимость объема левого прилежащего ядра для группы контроля и исследуемой группы от возраста с построением линейной регрессии



Рис. 9. Различия для объемов правого прилежащего ядра для указанных групп

стью визуализации созревающего головного мозга ребенка, а именно с незавершенной миелинизацией. Однако существует мнение, что влияние недоношенности на объемы церебральных структур сказывается только сразу после рождения, и со временем сходит на нет [12]. По нашим данным, также было затруднено исследование детей с грубыми анатомическими изменениями в виде увеличения боковых желудочков, значительного уменьшения объема белого вещества, вследствие атрофических изменений, пороков развития головного мозга. Выраженные анатомические изменения делают невозможным автоматическое распознавание различных областей головного мозга с последующей их сегментацией.

По литературным данным, проведенные морфометрические исследования направлены на изучение взрослых и детей старше 6 лет (что скорее всего связано с вышеописанными трудностями). Данные исследования также не смогли продемонстрировать общего уменьшения объема коры у детей с перивентрикулярной лейкомаляцией [8], или вообще обнаружить отличия в объеме церебральных структур у детей с ГИЭ и группы контроля [10]. Отличия этих исследований, помимо возраста испытуемых заключаются в малом объеме выборки (13 человек в группе). Однако можно предположить, что отличия в объемах данных структур у детей с ГИЭ, как у недоношенных [11], со временем сходят на нет и к возрасту 6 лет уже не обнаруживаются. Поэтому изучать последствия ГИЭ целесообразно в наиболее раннем возрасте, который позволяют обрабатывать программные пакеты для морфометрии.

Обнаруженные половые различия в объеме церебральных структур не описаны в доступной литературе. Несмотря на то, что целью данного исследования не было сравнение объемов структур головного мозга у мальчиков и девочек, при обработке данных эти различия были очевидны и статистически значимы. Поэтому требуется более глубокое изучение данного вопроса и дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С помощью МР-морфометрии было обнаружено уменьшение объемов церебральных структур и снижение темпов их роста (таких как ствол мозга, таламусы, скорлупа и прилежащие ядра) у детей с ГИЭ, что свидетельствует об их поражении и нарушении созревания головного мозга, что делает МР-морфометрию одним из возможных методов изучения данной патологии. Также были обнаружены уменьшения объемов церебральных структур в большей степени выраженные у мальчиков (ствол мозга, скорлупа и таламусы).

ЛИТЕРАТУРА

- Брыксина Е.Ю. Патогенетические аспекты перинатальных поражений центральной нервной системы недоношенных детей. Вестник ТГУ. 2013; 18(6): 3312–4.
- Медведев М.И. Последствия перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у доношенных новорожденных: диагностика и принципы восстановительного лечения. Педиатрия. 2011; 90(1): 66–70.
- Itoo B.A., Al-Hawsawi Z.M., Khan A.H. Hypoxic ischemic encephalopathy. Neurosciences. 2003; 8(2): 113–9.
- Трофимова Т.Н. Лучевые исследования головного мозга плода и новорожденного. СПб.: Балтийский Медицинский Образовательный Центр; 2011.
- Антонова С.К. Маркеры апоптоза и нейроспецифические белки в диагностике перинатальных поражений центральной нервной системы у новорожденных детей. Сибирское медицинское обозрение. 2013; 81(3): 3–11.
- van der Knaap M.S., Valk J. MR imaging of the various stages of normal myelination during the first year of life. Neuroradiology. 1990; 31(6): 459–70.
- Kreis R. et al. Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. Magnetic Resonance in Medicine. 2002; 48(6): 949–58.
- Zubiaurre-Elorza L. et al. Cortical thickness and behavior abnormalities in children born preterm. PLoS ONE. 2012; 7(7): e42148.
- Deoni SCL., Mercure E., Blasi A., Gasston D., Thomson A., Johnson M., et al. Mapping Infant Brain Myelination with Magnetic Resonance Imaging. J Neurosci. 2011; 31(2): 784–91. DOI: 10.1523/ JNEUROSCI.2106–10.2011 PMID: 21228187
- Mañeru C. et al. Residual Hippocampal Atrophy in Asphyxiated Term Neonates. Journal of Neuroimaging. 2003; 13(1): 68–74.
- Srinivasan L. et al. Quantification of Deep Gray Matter in Preterm Infants at Term-Equivalent Age Using Manual Volumetry of 3-Tesla Magnetic Resonance Images. Pediatrics. 2007; 119(4): 759–65.
- Zacharia A. et al. Early assessment of brain maturation by MR imaging segmentation in neonates and premature infants. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27(5): 972–7.
- 13. Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage. 2012; 62(2): 774-81.

REFERENCES

- Bryksina E.Yu. Patogeneticheskiye aspekty perinatal'nykh porazheniy tsentral'noy nervnoy sistemy nedonoshennykh detey. [Pathogenetic aspects of perinatal lesions of the central nervous system of premature infants]. Vestnik TGU. 2013; 18(6): 3312–4. (in Russian).
- Medvedev M.I. Posledstviya perinatal'nykh gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniy golovnogo mozga u donoshennykh novorozhdennykh: diagnostika i printsipy vosstanovitel'nogo lecheniya. [The consequences of perina-

tal hypoxic-ischemic brain damage in full-term newborns: diagnosis and principles of rehabilitation treatment]. Pediatriya. 2011; 90(1): 66–70. (in Russian).

- 3. Itoo B.A., Al-Hawsawi Z.M., Khan A.H. Hypoxic ischemic encephalopathy. Neurosciences. 2003; 8(2): 113–9.
- 4. Trofimova T.N. Luchevyye issledovaniya golovnogo mozga ploda i novorozhdennogo. [Radiation studies of the brain of the fetus and newborn]. SPb.: Baltiyskiy Meditsinskiy Obrazovatel'nyy Tsentr; 2011. (in Russian).
- Antonova S.K. Markery apoptoza i neyrospetsificheskiye belki v diagnostike perinatal'nykh porazheniy tsentral'noy nervnoy sistemy u novorozhdennykh detey. [Markers of apoptosis and neurospecific proteins in the diagnosis of perinatal lesions of the central nervous system in newborns]. Sibirskoye meditsinskoye obozreniye. 2013; 81(3): 3–11. (in Russian).
- van der Knaap M.S., Valk J. MR imaging of the various stages of normal myelination during the first year of life. Neuroradiology. 1990; 31(6): 459–70.
- 7. Kreis R. et al. Brain metabolite composition during early human brain development as measured by quantitative in vivo

1H magnetic resonance spectroscopy. Magnetic Resonance in Medicine. 2002; 48(6): 949–58.

- Zubiaurre-Elorza L. et al. Cortical thickness and behavior abnormalities in children born preterm. PLoS ONE. 2012; 7(7): e42148.
- Deoni SCL., Mercure E., Blasi A., Gasston D., Thomson A., Johnson M., et al. Mapping Infant Brain Myelination with Magnetic Resonance Imaging. J Neurosci. 2011; 31(2): 784–91. DOI: 10.1523/ JNEUROSCI.2106–10.2011 PMID: 21228187
- Mañeru C. et al. Residual Hippocampal Atrophy in Asphyxiated Term Neonates. Journal of Neuroimaging. 2003; 13(1): 68–74.
- Srinivasan L. et al. Quantification of Deep Gray Matter in Preterm Infants at Term-Equivalent Age Using Manual Volumetry of 3-Tesla Magnetic Resonance Images. Pediatrics. 2007; 119(4): 759–65.
- Zacharia A. et al. Early assessment of brain maturation by MR imaging segmentation in neonates and premature infants. AJNR Am J Neuroradiol. 2006; 27(5): 972–7.
- 13. Fischl B. FreeSurfer. Neuroimage. 2012; 62(2): 774–81.