

КОГНИТИВНЫЕ И СОЦИОГУМАНИТАРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

УДК 612.821,612.8

СПЕКТРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СОДЕРЖАНИЯ НЕЙРОМЕДИАТОРОВ ПРИ ПРОХОЖДЕНИИ ТМС-ТЕРАПИИ ПРИ КАТАТОНИИ

© 2023 г. А. С. Заборин^{1,*}, С. И. Карташов¹

¹Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия

*E-mail: zaborin.as17@physics.msu.ru

Поступила в редакцию 18.10.2023 г.

После доработки 23.10.2023 г.

Принята к публикации 23.10.2023 г.

Кататония находится в фокусе нейрофизиологических исследований как синдром с неуточненными звеньями патогенеза. Современные методы нейровизуализации могут помочь реконструировать патофизиологические механизмы этого расстройства и изучить изменения биомаркеров текущего состояния на клеточном и молекулярном уровнях. С помощью магнитно-резонансной спектроскопии (МРС), а также в дополнение к ней различными другими сопутствующими методами диагностики на магнитном резонансном томографе, такими как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), трехмерное структурное МРТ, протокол бесконтрастной МРТ перфузии и диффузионная МРТ, оценивались состояния пациентов с диагнозом кататония по итогу прохождения курса терапии транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). Данное исследование состояния пациентов рассматривается как метод валидации курса ТМС-терапии.

DOI: 10.56304/S2782375X2303021X

ВВЕДЕНИЕ

При кататонии магнитно-резонансная спектроскопия для определения концентрации гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и глутамата является одним из самых современных методов, использование результатов которого в качестве биомаркеров целесообразно для оценки эффективности воздействия транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у пациентов [1]. Такое предположение базируется на установлении следующих фактов. Когнитивный контроль отрицательных эмоций модулируется рецепторами ГАМК в префронтальных областях – орбитофронтальной и медиальной префронтальной коре [2], что в случае ингибирования ГАМК-ергической нейротрансмиссии в этих зонах приводит к психотическим состояниям [3]. При этом снижение процессов торможения вызывает гиперкинетические феномены или симптомы дезорганизации, тогда как чрезмерное торможение этой сети приводит к гипокинетической кататонии с ригидностью, каталепсией, мутизмом и ступором [4].

Цель настоящей работы – валидация посредством магнитно-резонансной спектроскопии метода ТМС-терапии головного мозга, проводимой для пациентов с диагнозом кататония.

МЕТОДЫ

Отбор пациентов осуществляли на базе Психиатрической клинической больницы № 1 им. Н.А. Алексеева, г. Москва. Все исследования пациентов проводили на базе ресурсного центра ядерно-физических методов исследований комплекса НБИКС-природоподобных технологий НИЦ «Курчатовский институт» на магнитно-резонансном томографе Siemens Magnetom Verio 3T.

В исследовании приняли участие 14 пациентов от 18 до 25 лет. Необходимые документы (опросный лист, лист добровольного информированного согласия и согласие на обработку персональных данных) были заполнены всеми участниками до начала сканирования, критерии включения–невключения выполнены.

Разработан протокол исследования для валидации ТМС, заключающийся в проведении МРТ-сканирования до процедуры ТМС и сразу после прохождения курса спустя месяц. Таким образом, получены две временные точки в динамике лечения пациентов, анализируя которые, можно оценить эффективность терапевтических мероприятий. Для оценки метаболизма в головном мозге у пациентов были выбраны два основных нейромедиатора – глутамат и ГАМК [5].

Для получения более подробных данных о состоянии пациента в рамках обследования были

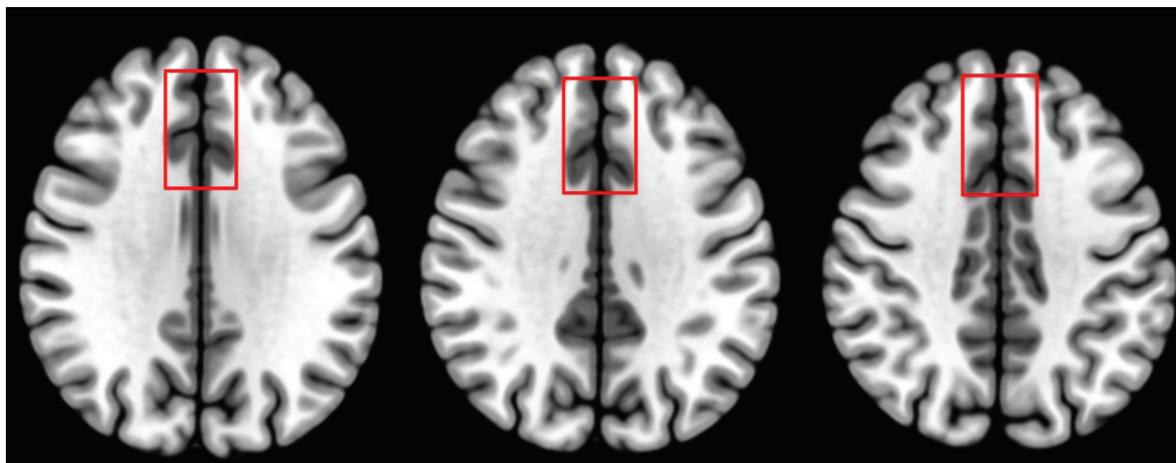


Рис. 1. Пример локализации вокселя для анализа концентрации ГАМК и глутамата в протоколе МРТ-спектроскопии.

проведены дополнительные сканирования. В начале выполнялось трехмерное структурное МРТ с хорошим пространственным разрешением для оценки сохранности вещества головного мозга. Далее следовал протокол бесконтрастной перфузии для навигации ТМС. фМРТ состояния покоя выполнялась для оценки функционального и эффективного коннектов головного мозга человека. Сканирование завершалось диффузионной МРТ для оценки структурной связанности отделов мозга друг с другом.

Для оценки содержания ГАМК использовали импульсную последовательность MEGA-PRESS

[6] со следующими параметрами: время эхо $TE = 28$ мс, время повторения $TR = 10000$ мс, количество усреднений = 8, размер вокселя $25 \times 25 \times 50$ мм. Для протоколов GABA+ и GABA- параметры сканирования: $TE = 68$ мс, $TR = 2500$ мс, количество усреднений = 128, размер вокселя $25 \times 25 \times 50$ мм. Для обработки данных, полученных при изучении концентрации ГАМК, использовали программу Gannet Masters в среде Matlab [7, 8]. Абсолютную концентрацию $GAМК_{H2O}$ в ммоль/л в расчете на концентрацию чистой воды $H_2O = 55.556$ моль/л рассчитывали по формуле

$$GAМК_{H2O} = \frac{S_{GAМК}}{S_{H2O}} \cdot \frac{(0.78 \cdot f_{GM} R_{GM} + 0.65 \cdot f_{WM} R_{WM} + 0.97 \cdot f_{CSF} R_{CSF})}{1 - f_{CSF}} \cdot \frac{1}{R_{GAМК}} \cdot \frac{1}{eff} \cdot H_2O,$$

где $R_{мет} = e^{-\frac{TE}{T2_{мет}}} \cdot \left(1 - e^{-\frac{TR}{T1_{мет}}}\right)$ – поправочный коэффициент, учитывающий процессы T_1 - и T_2 -релаксации в спектрах спинного эха для соответствующего метаболита; $T_{2мет}$ и $T_{1мет}$ – значения констант T_2 и T_1 релаксации сигналов метаболитов; $S_{GAМК}/S_{H2O}$ – отношение интенсивности сигналов, f_{GM} , f_{WM} , f_{CSF} – относительные содержания серого вещества GM, белого вещества WM и спинномозговой жидкости CSF в спектроскопическом вокселе, eff – корректирующий коэффициент, учитывающий эффективность редактирования.

Для оценки концентрации глутамата был выбран протокол импульсной последовательности VAPOR (комбинация радиочастотных импульсов переменной мощности с оптимизированными задержками релаксации) с параметрами: $TR = 4000$ мс, $TE = 35$ мс с шагом увеличения 10 мс при

переходе к новому измерению вплоть до 185 мс, количество усреднений 10, размеры вокселя $20 \times 20 \times 20$ мм, градиент магнитного поля 20 мТл/м. Обработка данных проведена в программе JMRUI [9].

Воксель для измерения ГАМК и глутамата был локализован в области межполушарной щели таким образом (рис. 1), чтобы его больший объем занимало серое вещество [10, 11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены результаты измерения концентрации глутамата (в абсолютном значении и по отношению к концентрации N-ацетиласпартата – значение рассчитывали как отношение интенсивностей получаемых сигналов от каждого метаболита) и ГАМК четырнадцати пациентов до и после прохождения процедуры ТМС-коррекции. В отличие от здоровых добровольцев пациенты не всегда могут провести весь эксперимент в

Таблица 1. Результаты магнитно-резонансной спектроскопии пациентов с диагнозом кататония

	Глутамат, ммоль/л		Глутамат/NAА		ГАМК, ммоль/л	
	до ТМС	после ТМС	до ТМС	после ТМС	до ТМС	после ТМС
П1	351	167	0.54	0.19	4.12	3.27
П2	–	159	–	0.17	3.01	4.69
П3	154	176	0.17	0.17	4.37	5.56
П4	–	294	–	0.41	–	4.53
П5	85	–	0.11	–	4.50	–
П6	142	–	0.19	–	5.03	4.18
П7	218	127	0.22	0.16	4.74	4.72
П8	106	151	0.08	0.17	4.16	3.88
П9	75	–	0.09	–	4.12	–
П10	117	–	0.15	–	4.40	–
П11	191	–	0.23	–	3.41	–
П12	68	–	0.16	–	3.99	–
П13	–	–	–	–	2.28	–
П14	53	–	0.09	–	4.62	–

неподвижном положении, и любые значительные движения головы приводят к ухудшению качества получаемых данных, что иногда делает их не-

Таблица 2. Результаты магнитно-резонансной спектроскопии здоровой группы добровольцев

	ГАМК, ммоль/л		ГАМК, ммоль/л
Д1	4.01	Д20	4.20
Д2	4.39	Д21	3.63
Д3	4.02	Д22	4.63
Д4	3.79	Д23	3.74
Д5	4.82	Д24	3.74
Д6	4.5	Д25	4.98
Д7	4.5	Д26	4.94
Д8	4.98	Д27	3.91
Д9	3.89	Д28	3.61
Д10	3.92	Д29	3.88
Д11	3.96	Д30	3.64
Д12	4.61	Д31	4.24
Д13	3.72	Д32	3.93
Д14	4.26	Д33	4.44
Д15	4.06	Д34	4.02
Д16	4.64	Д35	4.87
Д17	3.73	Д36	3.68
Д18	4.48	Д37	4.23
Д19	4.94	Д38	3.97

возможными для обработки. Такие случаи отмечены в табл. 1 прочерком. Тенденция к нормализации концентраций после прохождения терапии наблюдается не у всех пациентов ввиду различных сопутствующих факторов, которые вносят коррективы в эффективность лечения.

В табл. 2 представлены результаты измерения ГАМК для 38 здоровых добровольцев.

По данным табл. 1 видно, что значение параметра Глутамат/NAА находится около 0.2, что в целом согласуется с нормой. К сожалению, для ГАМК не проявляется какая-либо закономерность – после ТМС концентрация как увеличивается, так и уменьшается. Вероятно, это может быть связано с неоднородностью выборки и разными проявлениями симптомов у пациентов.

ВЫВОДЫ

Разработан оптимальный протокол комплексного исследования на МРТ пациентов с кататоническим синдромом для контроля их состояния после проведения ТМС. Выявлены различия в данных по здоровым добровольцам и пациентам (рис. 2), что, вероятно, связано с физиологическими особенностями проявления заболевания.

Для повышения достоверности и увеличения качества результатов будет продолжен набор данных для пациентов с кататонией. Для точной интерпретации результатов сканирования до и после проведения ТМС-терапии необходимо соотнесение метаболической активности с клиническими показа-

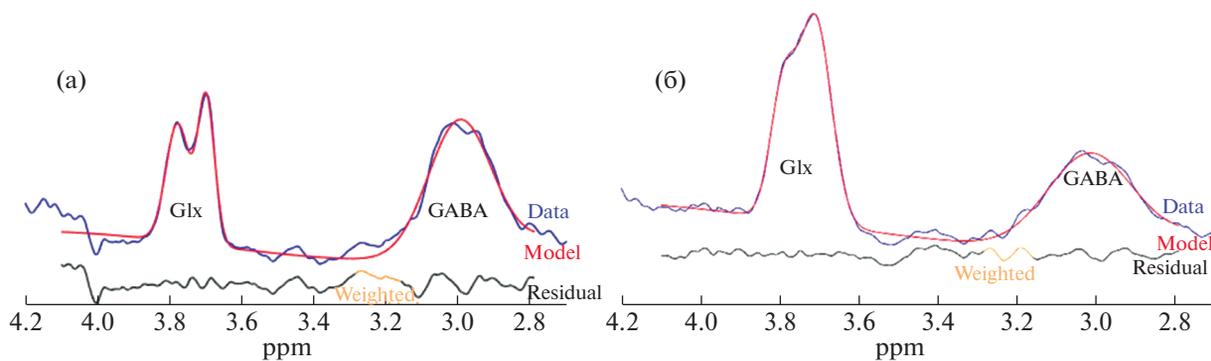


Рис. 2. Сравнение спектров здорового человека (а) и пациента с диагнозом кататония (б) в программе Gannet Masters.

телями, проводимыми курсами медикаментозного лечения, а также со структурно-функциональными данными МРТ.

Работа выполнена в рамках государственного задания НИЦ «Курчатовский институт».

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ulrike Dydak, Yue-Ming Jiang, Li-Ling Long et al. // *Environ. Health Perspect.* 2011. V. 119. № 2. P. 219.
2. Fricchione G., Beach S. // *Handb. Clin. Neurol.* 2019. V. 166. P. 223.
3. Harris A.D., Saleh M.G., Edden R.A.E. et al. // *Magn. Reson. Med.* 2017. V. 77. № 4. P. 1377.
4. Hirjak D., Wolf R.C., Northoff G. et al. // *Schizophr. Bull.* 2019. V. 45. № 6. P. 1168.
5. Jensen J.E., Frederick B. de B., Renshaw P.F. et al. // *NMR Biomed.* 2005. V. 18. № 8. P. 570.
6. Mescher M., Merkle H., Kirsch J. et al. // *NMR Biomed.* 1998. V. 11 № 6. P. 266.
7. Paul G. Mullins, David J. McGonigle, Ruth L. O’Gorman et al. // *Neuroimage.* 2014. V. 86. P. 43.
8. Muhammad G. Saleh, Georg Oeltzschner, Kimberly L. Chan et al. // *Neuroimage.* 2016. V. 142. P. 576.
9. <http://www.jmrui.eu/>
10. Emmanuel Stip, Paul Lespérance, Olivier Farmer et al. // *Brain Stimul.* 2017. V. 10. № 4. P. 859.
11. Emmanuel Stip, Blain-Juste M.-E., Farmer O. et al. // *Encephale.* 2018. V. 44. № 2. P. 183.