

Нейроархитектоника сетчатки пациентов с болезнью Альцгеймера и синдромом мягкого когнитивного снижения (предварительные результаты)

А. С. Тиганов², В. С. Акопян¹, С. И. Гаврилова², Н. С. Семенова¹, Я. Б. Федорова², Е. В. Гурова¹

¹ Факультет фундаментальной медицины Московского государственного университета им. М. В. Ломоносова, Москва, Россия; ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья РАМН», отдел гериатрической психиатрии, отделение болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель. Оценка толщины перипапиллярного слоя нервных волокон (ПСНВ) и комплекса ганглиозных клеток (КГК) сетчатки у пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и синдромом мягкого когнитивного снижения (МКС).

Методы. В ходе работы были обследованы 10 пациентов (20 глаз) с БА, 10 пациентов (20 глаз) с синдромом МКС и 10 (20 глаз) здоровых добровольцев, соответствующих по полу и возрасту. Участникам было проведено психиатрическое обследование с определением балла по шкале Мини-теста оценки когнитивных функций (Mini-Mental State Examination — MMSE), стандартное офтальмологическое обследование, оптическая когерентная томография (ОКТ) и сканирующая лазерная поляриметрия (СЛП).

Результаты. Выявлено статистически значимое снижение толщины КГК у пациентов с БА по сравнению с контрольной группой ($p = 0,0001$). При сравнении этих же групп обнаружено увеличение индекса объема глобальной потери ганглиозных клеток у пациентов с БА. Не обнаружено изменений ПСНВ ни с помощью ОКТ, ни СЛП. Существует слабая положительная корреляция между средней толщиной КГК и балльной оценкой по шкале MMSE.

Заключение. В работе впервые дана характеристика нейроархитектоники сетчатки больных с БА и синдромом МКС. Результаты позволяют предположить гибель ганглиозных клеток сетчатки, ассоциированную с деменцией.

Ключевые слова: ганглиозные клетки, слой нервных волокон сетчатки, болезнь Альцгеймера, мягкое когнитивное снижение, оптическая когерентная томография

АБСТРАКТ

A. S. Tiganov, V. S. Akopyan, S. I. GavriloVA, N. S. Semenova, Ya. B. Fedorova, E. V. Gurova

Retinal nerve fiber layer and ganglion cell complex thickness assessment in patients with Alzheimer disease and mild cognitive impairment. Preliminary results

Purpose: To investigate the retinal nerve fiber layer (RNFL) and the macular ganglion cell complex (GCC) in patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment.

Methods: This study included 10 patients (20 eyes) with Alzheimer's disease, 10 patients with mild cognitive impairment and 10 age- and sex-matched healthy controls that had no history of dementia. All the subjects underwent psychiatric examination, including the Mini-Mental State Examination (MMSE), and complete ophthalmological examination, comprising optical coherence tomography and scanning laser polarimetry.

Results: There was a significant decrease in GCC thickness in patients with Alzheimer's disease compared to the control group, global loss volume of ganglion cells was higher than in control group. There was no significant difference among the groups in terms of RNFL thickness. Weak positive correlation of GCC thickness and MMSE results was observed.

Conclusion: Our data confirm the retinal involvement in Alzheimer's disease, as reflected by loss of ganglion cells. Further studies will clear up the role and contribution of dementia in pathogenesis of optic neuropathy.

Key words: ganglion cell complex, retinal nerve fiber layer, mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, optical coherence tomography

Офтальмология. — 2012. — Т. 9, № 4. — С. 43–46.

Поступила 26.11.12 Принята к печати 07.12.12

Болезнь Альцгеймера (БА) — одно из наиболее частых нейродегенеративных заболеваний. Согласно последним данным, патофизиологические изменения, характерные для БА, начинаются за годы и даже за десятилетия до клинически уловимой манифестации забо-

левания [1]. В связи с этим была разработана концепция мягкого когнитивного снижения (МКС, от англ. «MCI — mild cognitive impairment»), которая позволяет выделить когорту пациентов с ухудшением когнитивных функций, превышающим возрастную нор-

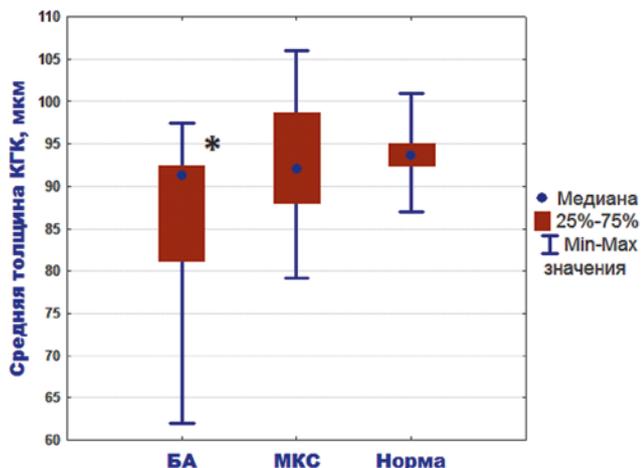


Рисунок 1. Средняя толщина комплекса ганглиозных клеток сетчатки в группах исследования (* – статистически значимое различие с другими группами).

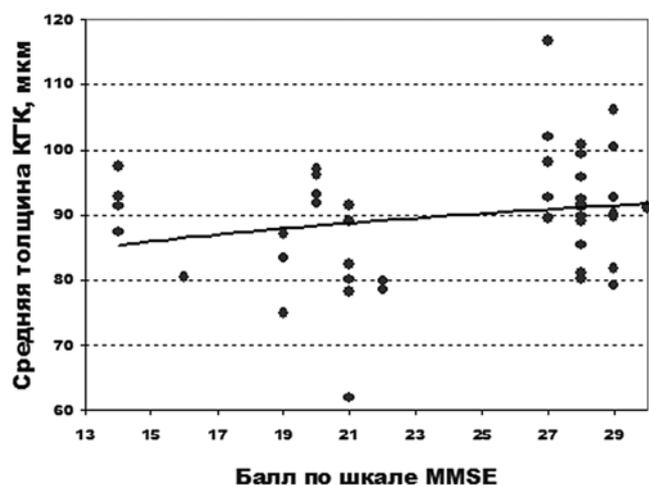


Рисунок 2. Корреляции уровня когнитивных нарушений и средней толщины комплекса ганглиозных клеток сетчатки.

му, но не достигающим степени деменции. С высокой степенью вероятности у пациентов с МКС в течение 4-х лет развивается БА [2]. Согласно морфологическим исследованиям, нейродегенеративные изменения у пациентов с БА встречаются не только в головном мозге, но и в сетчатке [3, 4]. По данным аутопсии количество ганглиозных клеток на четверть меньше у пациентов с БА, чем в контрольной группе [3]. Возможности современных оптических когерентных томографов позволяют выделить на томограммах и проанализировать сохранность ганглиозных клеток, их дендритов и аксонов *in vivo*. К настоящему времени опубликовано мало работ по исследованию поражения ганглиозных клеток сетчатки при системных заболеваниях, в частности, отсутствуют публикации по этому вопросу при болезни Альцгеймера.

Целью настоящего исследования явилась оценка толщины перипапиллярного слоя нервных волокон и комплекса ганглиозных клеток сетчатки у пациентов

с болезнью Альцгеймера и синдромом мягкого когнитивного снижения.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Работа представляет собой клиническое одномоментное (поперечное) мультидисциплинарное исследование, в основу которого положен анализ клинико-функционального состояния органа зрения 10 пациентов (20 глаз) с БА, 10 пациентов (20 глаз) с МКС и 10 здоровых добровольцев (20 глаз), соответствующих по полу и возрасту. Отбор участников производился из числа пациентов, обратившихся с жалобами на нарушение памяти в амбулаторно-консультативное подразделение отдела гериатрической психиатрии. При проведении психиатрического обследования применялись клинико-психопатологический, клинико-катamnестический, психометрический и нейропсихологический методы, проводилась магнитно-резонансная томография головного мозга и соматоневрологическое обследование. Для оценки состояния мнестико-интеллектуальных функций использовалась шкала — мини-тест оценки когнитивных функций (MMSE) [5].

Критерии включения пациентов с синдромом МКС: возраст 50 лет и старше; соответствие международным критериям диагностики синдрома МКС [6]; соответствие критериям квалификации «сомнительной» деменции по шкале тяжести деменции (Clinical Dementia Rating) 0,5 [7] и 3 стадии по шкале GDS (Global Deterioration Scale) [8]; невозможность квалифицировать состояние пациента как синдром деменции; оценка мини-теста оценки психического состояния (MMSE) 26-30 баллов; оценка по шкале Хачински ≤ 4 баллов [9]; оценка по Гериатрической шкале депрессии < 20 баллов [10]. Болезнь Альцгеймера диагностировалась в соответствии с рекомендациями, разработанными международными экспертными группами, в том числе NINCDS-ADRDA [11], DSM-IV (APA, 1994), CERAD [12] и утвержденной ВОЗ Международной классификацией болезней 10-го пересмотра.

Пациентам было проведено стандартное офтальмологическое обследование, статическая периметрия (HFA II, Carl Zeiss Meditec Inc., USA), оптическая когерентная томография (RTVue-100 FD-OCT, Optovue Inc., USA) и сканирующая лазерная поляриметрия (СЛП) (GDx VCC, Laser Diagnostic Technologies Inc., USA). Офтальмологическими критериями исключения из исследования были: снижение прозрачности оптических сред и индекс силы ОКТ сигнала менее 50; повышенное внутриглазное давление и изменения полей зрения, характерные для глаукомной оптической нейропатии; глаукома и заболевания зрительного нерва в анамнезе; изменения макулярной зоны сетчатки.

Из 26 пациентов с БА и МКС шесть были исключены из исследования по причине снижения когнитивных функций, не позволяющего провести офталь-

мологические исследования (2), глаукомы (2), возрастной макулярной дегенерации (2). Всем пациентам была выполнена ОКТ макулярной зоны (программа GCC) и области диска зрительного нерва (ДЗН) (программы ONH и 3D Disk). Анализировалась средняя толщина ПСНВ, средняя толщины КГК, фокальная потеря объема (параметр FLV) и глобальная потеря объема (параметр GLV) комплекса.

Статистическая обработка результатов и построение графиков производились с помощью пакета прикладных программ StatSoft® STATISTICA® 8.0 и Microsoft® Office Excel 2007 для Microsoft® Windows. Поскольку исследуемые параметры имели ненормальное распределение, все численные значения представлены в виде «медиана (25-й — 75-й процентиля)», при анализе применялся критерий Крускала-Уоллиса для множественного сравнения, а для последующего попарного сравнения — критерий Манна-Уитни с поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинико-демографическая характеристика исследуемых групп представлена в таблице 1. При оценке толщины ПСНВ не обнаружено статистически значимых различий ни при измерении с помощью СЛП, ни с помощью ОКТ. Полученные данные противоречат исследованиям, проведенным с помощью ОКТ предыдущего поколения (time-domain), где было показано истончение слоя нервных волокон как при синдроме МКС, так и при БА [13, 14]. В то же время в исследовании с помощью СЛП, проведенном Kergoat Н. и сотрудниками, также не было обнаружено изменений ПСНВ у пациентов с болезнью Альцгеймера [15]. Средняя толщина КГК в группе пациентов с БА статистически значимо ниже, чем в контрольной группе ($p = 0,0001$) и чем в группе пациентов с МКС ($p = 0,0029$) (рис. 1). При сравнении групп МКС и нормы не было выявлено статистически значимых различий ($p = 0,76$). При анализе объема фокальной потери КГК не было получено статистически значимых различий между группами. Оценка уровня значимости различий между группами по объему глобальной потери ганглиозных клеток выявила увеличение индекса в группе пациентов с БА ($p = 0,0494$) по сравнению с контрольной группой. Оценка взаимосвязи уровня когнитивных нарушений у пациентов по шкале MMSE и средней толщины КГК выявила слабую положительную корреляцию ($p = 0,0217$, $r = 0,523$) (рис. 2).

В литературе неоднократно описывалась высокая распространенность глаукомы, как первичной открытоугольной, так и нормотензивной, среди пациентов с деменцией (26% против 5% в общей популяции). Это позволяет предположить, что гибель ганглиозных клеток сетчатки может происходить по тому же механизму, что и при БА [16]. До сих пор анализ популяции

А. С. Тиганов и др.

Нейроархитектоника сетчатки пациентов...

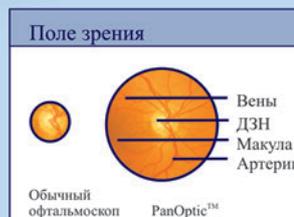
PanOptic™

Панорамный офтальмоскоп

- 3 размера светового пятна: малый, средний и большой;
- щелевая апертура;
- полулунная апертура (артикул 11810);
- встроенный «бескрасный» фильтр;
- встроенный кобальтовый фильтр и роговая линза (артикул 11820);
- корректирующие линзы от +20 до -20 дптр.



WelchAllyn
Производство: США



- угол обзора 25°;
- увеличение в 5 раз больше по сравнению со стандартными офтальмоскопами!
- увеличенное расстояние между врачом и пациентом — для большего комфорта;
- быстрое и простое исследование через узкий зрачок.



123458, г. Москва, ул. Твардовского, д. 8
(Технопарк «Строгино»)
Тел.: (495) 780-92-55/56, факс: (495) 780-92-57
e-mail: info@r-optics.ru

www.r-optics.ru

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика исследуемых пациентов

	БА	МСК	Норма
Численность/количество глаз	10/20	10/20	10/20
Возраст	64,5 (62–72,5)	62 (57,25–64,5)	56,5 (53,25–60)
Мужчины/женщины	4\6	4\6	4\6
ВГД, мм рт. ст.	14,3 (13,15–17,75)	15,35 (14,22–16,85)	14,9 (13,55–15,5)
Острота зрения	1.0 (0.85–1.0)	1.0 (0.88–1.0)	1.0 (0.8–1.0)
Балл по шкале MMSE	20 (16,75–21)	28 (28–28,75)	30

ганглиозных клеток при БА проводился только на животных моделях или на аутопсийном материале. Однако существуют работы, продемонстрировавшие снижение общей толщины сетчатки в макулярной зоне [17].

В представленном исследовании на небольшой группе больных впервые продемонстрирован характер изменений нейроархитектоники сетчатки у больных с синдромом МКС и болезнью Альцгеймера. Увеличение объема глобальной потери говорит о диффузной дегенерации ганглиозных клеток, что возможно спровоцировано нейродегенеративным процессом при БА и имеет схожие с ним механизмы. Обнаруженная слабая положительная корреляция между уровнем когни-

тивных функций по шкале MMSE и средней толщиной КГК позволяет предположить наличие связи между тяжестью системной нейродегенерации при БА и степенью дегенерации ганглиозных клеток. Учитывая сохранность слоя нервных волокон при уменьшении толщины КГК у больных БА, можно допустить, что первично происходит поражение тел нейронов, что характерно для соматогенной гибели нейронов.

Дальнейшее изучение нейроархитектоники сетчатки при БА поможет охарактеризовать изменения популяции ганглиозных клеток у данной категории больных и приблизится к пониманию патологических процессов, происходящих в центральной нервной системе. Тогда, возможно в будущем, оценка КГК может стать еще одним биомаркером болезни Альцгеймера и войти в систему диагностики. Учитывая развитие методов нейропротективной и таргетной терапии неврологических и психиатрических заболеваний, ОКТ позволит оценить в динамике эффективность лечения. Проспективные исследования помогут определить, является ли изменение ганглиозного комплекса сетчатки фактором риска перехода синдрома МКС в болезнь Альцгеймера.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sperling R.A., Aisen P., et al. Towards defining the preclinical stage of Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging and the Alzheimer's Association workgroup // *Alzheimers Dement.* – 2011. – Vol. 7. – P. 160-167.
2. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф. и др. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования // *Журнал неврологии и психиатрии.* – 2007. – Т. 1. – С. 56-63.
3. Blanks J.C., Torigoe Y., et al. Retinal pathology in Alzheimer's disease. I. Ganglion cell loss in foveal/parafoveal retina // *Neurobiol Aging.* – 1996. – Vol. 17, № 3. – P. 377-384.
4. Koronyo-Hamaoui M., Koronyo Y., et al. Identification of amyloid plaques in retinas from Alzheimer's patients and noninvasive in vivo optical imaging of retinal plaques in a mouse model // *Neuroimage.* – 2011. – Vol. 54. – P. 204-217.
5. Folstein, M. F., Folstein, S. E., et al. Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psychiatric Res.* – 1975. – Vol. 12. – P. 129-133.
6. Petersen R.C. Mild cognitive impairment as a useful clinical concept // *Geriatric Times.* – 2004. – Vol. 5 – P. 1-5.
7. Morris J.C. The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules // *Neurology.* – 1993. – Vol. 43. – P. 2412-2414.
8. Reisberg B., Ferris S.H., et al. The global deterioration scale (GDS). An instrument for the assessment of primary degenerative dementia // *Am J. Psychiatry.* – 1982. – Vol. 139. – P. 1136-1139.
9. Hachinski V.C., Lassen N.A., et al. Multi-infarct dementia: a cause of mental deterioration in the elderly // *Lancet.* – 1974. – Vol. 2. – P. 207-210.
10. Yesavage J.A. Geriatric Depression Scale // *Psychopharmacol Bull.* – 1988. – Vol. 24. – P. 709-711.
11. McKhann G., Drachman D., Folstein M., et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's disease // *Neurology.* – 1984. – Vol. 34. – P. 939-944.
12. Mirra S.S., Hart M.N., Terry R.D. Making the diagnosis of Alzheimer's disease: a primer for practicing pathologists // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 1993. – Vol. 117. – P. 132-144.
13. Kesler A., Vakhapova V., et al. Retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* – 2011. – Vol. 113. – P. 523-526.
14. Paquet C., Boissonnot M., et al. Abnormal retinal thickness in patients with mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Neuroscience Letters.* – 2007. – Vol. 420. – P. 97-99.
15. Kergoat H., Kergoat M.J., et al. Normal optic nerve head topography in the early stages of dementia of the Alzheimer type // *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders.* – 2001. – Vol. 12. – P. 359-363.
16. Tsolaki F., Gogaki E., et al. Alzheimer's disease and primary open-angle glaucoma: is there a connection? // *Clin Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 5. – P. 887-890.
17. Iseri P.K., Altınış O., et al. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease // *J. Neuro-Ophthalmology.* – 2006. – Vol. 26. – P. 18-24.