

## Поражение ствола мозга при невриномах VIII нерва и субтенториальных менингиомах по данным магнитно-резонансной спектроскопии по водороду

Мойсак Г.И., Олюшин В.Е., Фокин В.А., Окользин А.В., Маслова Л.Н.

### Brain stem's damage in patients with acoustic neuromas and subtentorial meningiomas according to Proton Magnetic Resonance Spectroscopy

Moisak G.I., Olyushin V.Ye., Fokin V.A., Okolzin A.V., Maslova L.N.

Российский научно-исследовательский нейрохирургический институт им. А.Л. Поленова, г. Санкт-Петербург

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург

© Мойсак Г.И., Олюшин В.Е., Фокин В.А. и др.

Внемозговые опухоли задней черепной ямки нередко приводят к нарушению функции ствола головного мозга, однако степень поражения ствола мозга чаще всего определяется лишь на основании клинических данных. Неинвазивно изучить биохимические процессы в головном мозге и определить химический состав тканей позволяет магнитно-резонансная спектроскопия. В работе изучены изменения перифокальной зоны ствола головного мозга при невриномах VIII нерва и менингиомах задней черепной ямки. С учетом литературных данных проведен анализ уровня основных метаболитов: N-ацетиласпартата, креатина, лактата и холина. В исследованиях было выявлено, что изменения метаболизма в стволе мозга зависят от длительности анамнеза заболевания и степени компенсации состояния больного при поступлении в стационар. Однако изменение уровня метаболитов и их роль в головном мозге в норме и при патологии требует дальнейшего изучения.

Extracerebral tumors of posterior fossa often lead to dysfunction of the brain stem, however the degree of brain stem's damage is determined most often on the basis clinical data only. Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) allows to study biochemical processes and determine chemical content of the cerebral tissues noninvasively. Changes in brain stem's perifocal zone in patients with acoustic neuromas and subtentorial meningiomas have been studied. Basic metabolite's level's analysis of N-acetyl-aspartate (NAA), creatine, choline and lactate have been conducted. Changes in brain stem's metabolism depend on duration of the disease and the conditions of the patient on admission have been revealed. However the change in metabolite's level and their role in the brain in case of pathology and in normal conditions need further investigations.

#### Введение

Субтенториальные опухоли, имеющие экстрацеребральное расположение, наблюдаются, по данным литературы, в 5–20% случаев всех новообразований головного мозга [1]. У взрослых наиболее часто среди всех субтенториальных внемозговых опухолей встречаются невриномы VIII нерва, которые, по данным разных авторов, составляют от 23 до 98% [3]; второе место по частоте занимают менингиомы — 31–34%.

Своевременная диагностика внемозговых опухолей задней черепной ямки (ЗЧЯ) имеет общесоциальное значение, поскольку эти новообразования наиболее часто наблюдаются у трудоспособных лиц, хотя встречаются в любом возрасте. По данным литературы, 91–97% больных поступают в стационар в поздней стадии заболевания, соответствующей 70 и менее баллам по шкале Карновского [1, 3].

Как правило, внемозговые опухоли ЗЧЯ растут медленно, не имеют разрушительного ин-

фильтративного роста, постепенно оттесняют нервные и сосудистые образования, что позволяет прилежащим структурам головного мозга адаптироваться к нарастающим изменениям. Нередко в течение многих лет данные новообразования не проявляют себя клинически либо дают скудную симптоматику, что затрудняет их раннее распознавание, поэтому в большинстве случаев они достигают больших и гигантских размеров [3]. Так, размеры невриномы VIII нерва более 30 мм в диаметре наблюдаются у 82–85% больных, по некоторым данным отмечено — чем старше возраст больного, тем больше размеры опухоли.

Наличие резервных ликворосодержащих пространств и вторичные сосудистые факторы, обуславливающие нередко ремиттирующее течение заболевания, являются составляющими компенсаторного механизма. У больных среднего возраста длительный латентный период невриномы VIII нерва некоторые авторы объясняют структурной зрелостью тканей и систем организма, а также длительной стабильностью процессов обмена. Длительность течения заболевания значительно сокращается у больных молодого возраста предположительно за счет медиального расположения опухоли, частых дисциркуляторных расстройств, что приводит к раннему развитию окклюзионного синдрома и дальнейшему грубому воздействию на ствол мозга. Такие анатомо-морфологические факторы, как расширение субарахноидальных пространств, уменьшение объема головного мозга, уменьшение гидрофильности мозга, у больных старше 60 лет обуславливают длительное латентное течение опухолевого процесса. По мере увеличения размеров невриномы VIII нерва удлиняется продолжительность клинических проявлений. К одной из причин позднего направления нейроонкологических больных на КТ или МРТ головного мозга относят снижение интереса к анализу неврологических проявлений.

Внемозговые новообразования имеют, как правило, доброкачественную природу. В ЗЧЯ эти опухоли располагаются вблизи важных структур (ствол мозга, базилярная и позвоноч-

ная артерии и их ветви, III–XII черепные нервы), часто включая их в строма опухоли, что вызывает трудности при удалении новообразования [1, 13]. Некоторые авторы отмечают, что даже доброкачественные по гистологическим признакам менингиомы могут инфильтрировать не только твердую мозговую оболочку, но и костные структуры, ткань мозга, венозные коллекторы: данному явлению пока нет достоверного объяснения.

В большинстве случаев внемозговые опухоли ЗЧЯ располагаются в непосредственной близости от ствола мозга, что сопровождается разной степени сдавлением, ротацией и деформацией ствола мозга с развитием нарушения его функции, однако степень поражения ствола мозга чаще всего определяется лишь на основании клинических данных. Нередко между капсулой менингиомы, прилежащими сосудами, черепными нервами и стволом мозга наблюдаются грубые арахноидальные трабекулы. Кроме того, между стволом мозга и капсулой менингиомы часто имеются идущие от ствола мозга мелкие артерии и дренирующие новообразование вены. Анастомотические связи между пилальной оболочкой ствола мозга и менингиомой ЗЧЯ, которые отмечаются в 60% случаев, описаны многими авторами [1].

Основными причинами нарушения функции ствола мозга при внемозговых опухолях ЗЧЯ являются дисгемические расстройства, венозное полнокровие и отек ствола мозга с развитием гипоксии, приводящей к нарушению трофики ткани мозга и последующим дистрофическим изменениям в нервных клетках [8]. При микроскопическом исследовании в стволе мозга нередко определяются сосуды с явлениями резко выраженного периваскулярного отека, значительными изменениями миелиновых волокон в виде набухания, демиелинизации, в некоторых случаях отмечается их истончение и фрагментирование, наблюдаются плазморрагии, стазы, дистрофические изменения ткани ствола мозга, реже встречаются диапедезные кровоизлияния.

Изучение прилежащего к опухоли мозгового вещества при новообразованиях больших полу-

шарий показало, что помимо гидратации белого вещества мозга в этой зоне имеется процесс демиелинизации, который характеризуется уменьшением количества липидов, из которых в основном состоят миелиновые волокна [2]. В литературе некоторые исследователи указывают на отсутствие связи между гистологическим типом опухоли, локализацией, размером, характером роста и степенью выраженности перитуморозного отека [2, 6].

L. Klatzo (1967) отметил, что развитие перитуморозного отека происходит за счет повышения проницаемости капилляров, токсического воздействия либо вследствие нарушения метаболизма при ишемическом или травматическом поражении, которые приводят к выходу жидкости в межклеточное пространство. Некоторые авторы описывают зону перифокальных изменений как комплекс адаптивных реакций ткани головного мозга на опухоль.

В работах рассматриваются такие причины развития отека перитуморозной зоны, как химические медиаторы, липиды, ацидоз мозговой ткани в результате накопления лактата, образующегося в условиях гипоксии, накопление гликогена [10], скорость роста опухоли, размеры опухоли [12], окклюзия венозных синусов, локализация опухоли, гидродинамические процессы, гистологические особенности опухоли, аутоиммунные реакции, стероидные рецепторы опухоли, нарушение метаболизма нейромедиаторов.

Появление новых функциональных методов исследования головного мозга, таких как магнитно-резонансная спектроскопия (МРС), позволяет неинвазивно изучить биохимические процессы в головном мозге и определить химический состав тканей. С помощью МРС по водороду можно зарегистрировать сигнал от метаболитов, содержащих водород. *N*-ацетиласпартат (NAA) является производным аминокислот и участвует в синтезе белков в мозговой ткани, он считается маркером жизнеспособности нейронов, его снижение предположительно свидетельствует о нейрональном поражении. Холин входит в состав клеточных мембран и является участником передачи нервных импульсов в качестве химического медиатора в

синапсах. Креатин — метаболит, который участвует в энергетических процессах в нервной клетке. Обнаружение лактата в ткани мозга, вероятно, свидетельствует о наличии анаэробного гликолиза в условиях гипоксии.

## **Материал и методы**

МР-спектроскопия по водороду была выполнена 16 пациентам с внемозговыми опухолями ЗЧЯ, находившимся на лечении в нейроонкологическом отделении РНХИ им. А.Л. Поленова в 2006—2007 гг. Возраст колебался от 23 до 60 лет, преобладали лица трудоспособного возраста (средний возраст больных составил 50,7 года). Наибольшее количество больных (12 человек) при поступлении в стационар имели новообразования больших (31—40 мм в диаметре) и гигантских (более 41 мм) размеров, минимальный размер новообразований составил 25 мм, максимальный размер невриномы VIII нерва составил 60 мм, менингиомы — 63 мм. У 1 больного с невриномой VIII нерва и у 2 больных с менингиомой ската и петроклиальной менингиомой наблюдалось распространение опухоли в супратенториальное пространство. Несмотря на большие размеры новообразований, состояние 9 больных по шкале Карновского при поступлении в стационар соответствовало 80—85 баллам, у 7 больных — 60—70 баллам. При поступлении в стационар у 10 больных диагностирована стадия умеренной и выраженной декомпенсации.

Необходимо отметить, что длительность анамнеза у 56,3% больных составила более 5 лет; продолжительное время клиническая симптоматика расценивалась как неврит VIII нерва, воспалительные заболевания среднего уха, дисциркуляторная энцефалопатия с ишемическими атаками, синдром вертебрально-базилярной недостаточности вследствие остеохондроза шейного отдела позвоночника, довольно часто больные лечились с диагнозом неврастения. В дебюте клинической картины больного с менингиомой сфенопетроклиальной локализации отмечались сильное головокружение, эйфория, элементы моторной афазии, нарастание шаткости, через неделю произошел единичный генерализованный бессудорожный припадок с раз-

витием постприпадочного состояния, что было расценено как острая токсическая энцефалопатия.

Признаки поражения ствола головного мозга выявлены у всех изучаемых больных. В клинической картине у 4 больных наблюдались окклюзионные кризы. Выраженная стволовая симптоматика у 10 больных, поступивших на лечение в стадии умеренной и выраженной декомпенсации, наблюдалась в виде нарушения зрачковых реакций (4 больных), множественного спонтанного грубого нистагма (8 больных), глазодвигательных нарушений (9 больных), бульбарного или псевдобульбарного синдрома (9 больных), а также проводниковые нарушения (у 9 пациентов обнаружена пирамидная симптоматика в виде оживления глубоких рефлексов, по 1 случаю гемипарез и тетрапарез, у 1 больного — нарушения чувствительности по типу гемигипестезии. При госпитализации у 6 больных, поступивших в стадии субкомпенсации, выявлен горизонтальный нистагм I-II степени и пирамидная симптоматика в виде оживления глубоких рефлексов.

Изменения в стволе головного мозга у больных немозговыми опухолями ЗЧЯ в дооперационном периоде попытались оценить с помощью магнитно-резонансной спектроскопии по водороду. Исследование выполнено на аппарате «Магнетом Симфония» с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Применялась многовоксельная методика химического сдвига (CSI — chemical shift imaging) с коротким временем эхо — 30 мс, которая позволяет получить спектр основных метаболитов: *N*-ацетиласпартата, холина, креатина, лактата и их соотношений (рис. 1). Для проведения исследования ствола головного мозга использовалась преимущественно корональная проекция; изучалась зона, непосредственно прилегающая к новообразованию. Первым этапом выполняли стандартное МР-исследование головного мозга, при котором оценивалась локализация, размеры опухоли, перитуморозный отек ствола мозга, степень компрессии ствола мозга, степень сдавления охватывающей цистерны, учитывались компрессия IV желудочка и водопровода мозга, опущение мин-

далин мозжечка в большое затылочное отверстие. Затем выполняли МРС с точным позиционированием по данным традиционной МРТ. При проведении МРС оценивали пики *NAA*, холина, креатина, лактата. Вычислялись амплитуды пиков, площадь под ними, которая отражала их содержание (уровень), а также соотношения метаболитов.

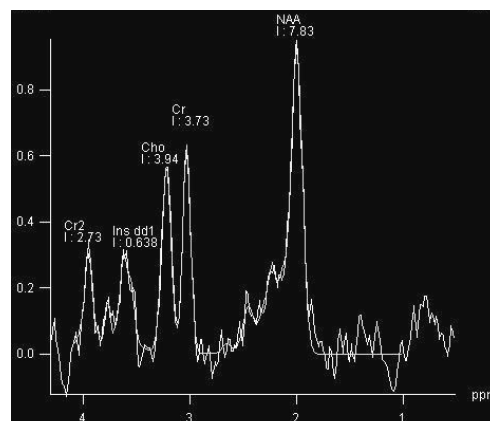


Рис. 1. Спектр основных метаболитов в норме

Для обработки непараметрических данных в программе Statistica 6.0 использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

## Результаты

У больных с длительностью анамнеза более 5 лет отмечено снижение уровня *NAA* и холина ( $p < 0,05$ ), при более коротком анамнезе изменений уровня данных метаболитов не выявлено.

У больных в состоянии субкомпенсации чаще наблюдались изменения метаболизма в стволе мозга в виде незначительного или умеренного увеличения уровня лактата при нормальных показателях других метаболитов (рис. 2, 3). У больных в стадии умеренной декомпенсации отмечается снижение содержания *NAA*, холина и креатина, значительно чаще выявляется пик лактата ( $p < 0,05$ ) (рис. 4, 5). Кроме того, чем более тяжелое состояние наблюдается у больного, тем более выраженное повышение уровня лактата в стволе мозга ( $p < 0,05$ ) (рис. 6, 7). Появление лактата в ткани мозга сопряжено со снижением содержания креатина и холина ( $p < 0,01$ ).

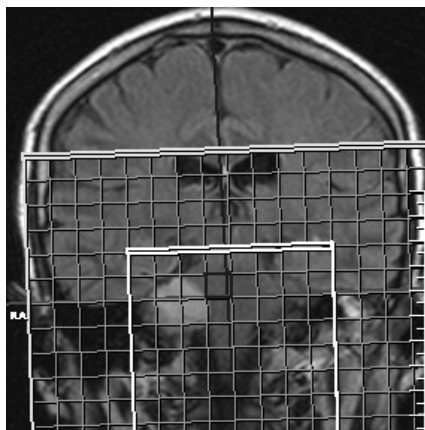


Рис. 2. Зона исследования ствола мозга у больного в состоянии субкомпенсации

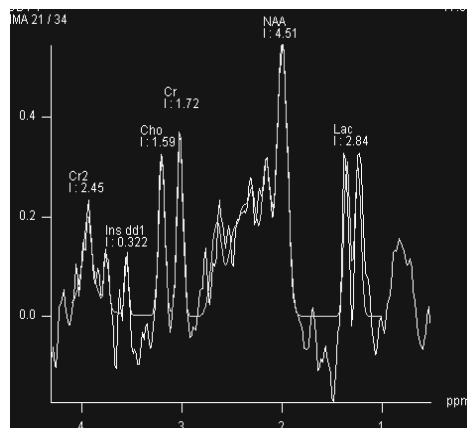


Рис. 5. Спектр с изменением метаболитов в виде снижения содержания NAA, холина и креатина, выявляется пик лактата

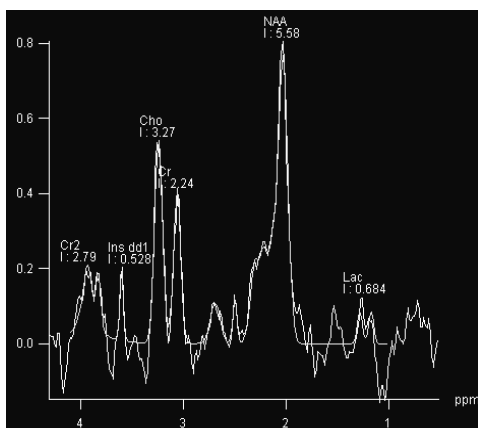


Рис. 3. Спектр с изменениями метаболизма в стволе мозга в виде незначительного увеличения уровня лактата при нормальных показателях других метаболитов

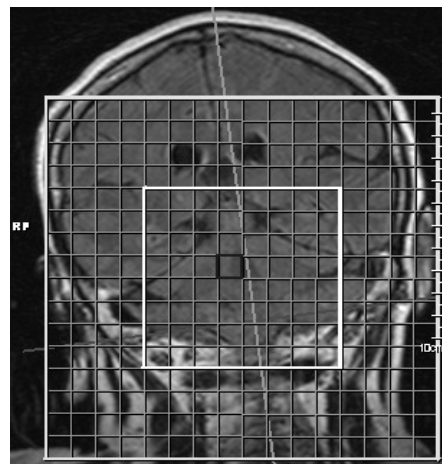


Рис. 6. Зона исследования ствола мозга у больного в тяжелом состоянии

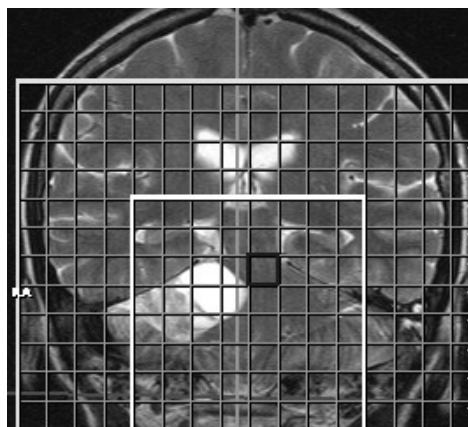


Рис. 4. Зона исследования ствола мозга у больного в состоянии умеренной декомпенсации

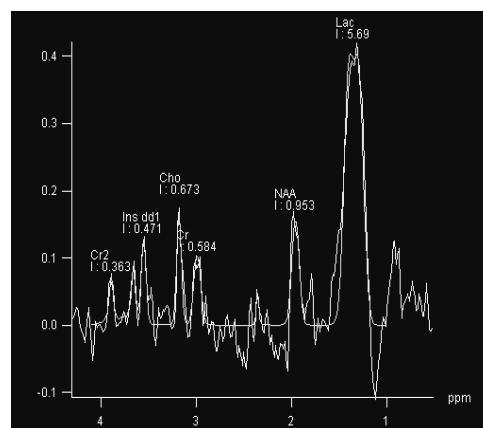


Рис. 7. Спектр с изменениями метаболитов в виде выраженного повышения уровня лактата

Снижение уровня NAA, холина и креатина и возникновение пика лактата имелось у больных,

в неврологическом статусе которых диагностирована атаксия, бульбарные расстройства и тазовые нарушения ( $p < 0,05$ ).

При более выраженном спонтанном нистагме более выражен и перифокальный отек ствола мозга ( $p < 0,001$ ). Отмечено, что чем более выражен спонтанный нистагм, тем выше уровень лактата и значительнее снижение  $NAA$ .

В зоне перитуморозного отека ствола мозга чаще всего отмечено появление лактата ( $p < 0,05$ ), изменение уровня других метаболитов оказалось статистически не значимым ( $p > 0,05$ ).

Изменения уровня  $NAA$ , холина, а также наличие пика лактата не коррелировали с размерами опухоли и степенью компрессии ствола мозга ( $p > 0,05$ ). В компремированной области ствола мозга установлено снижение уровня креатина ( $p < 0,05$ ), при этом чем больше степень сдавления ствола мозга, тем значительнее снижен уровень креатина ( $p < 0,05$ ). При опухолях ЗЧЯ с супратенториальным ростом наблюдалось большее снижение уровня креатина по сравнению с субтенториальным ростом ( $p < 0,001$ ).

## Обсуждение

В данных наблюдениях у больных с вне-мозговыми опухолями ЗЧЯ получены предварительные результаты магнитно-резонансной спектроскопии по водороду ствола мозга. У больных, поступивших на лечение в стадии субкомпенсации или в стадии умеренной декомпенсации, наиболее часто наблюдались изменения метаболизма в стволе мозга в виде незначительного или умеренного увеличения уровня лактата при нормальных показателях других метаболитов.

У больных с длительным анамнезом заболевания (более 5 лет), поступивших в стадии умеренной или выраженной декомпенсации, имеющих в клинической картине множественный спонтанный нистагм, бульбарные нарушения, расстройства тазовых функций, наиболее часто наблюдались изменения метаболизма в стволе мозга в виде более значительного увеличения уровня лактата и снижения  $NAA$ , креа-

тина и холина. Ни в одном из собственных исследований не было обнаружено повышения содержания холина, которое считается признаком демиелинизирующего процесса [7]. Можно предположить, что связь между метаболическими изменениями в стволе мозга и выраженной туловищной атаксией говорит о поражении преимущественно проводящих мозжечковых путей.

Из литературы известно, что возникновение пика лактата служит признаком неспецифического процесса и возможно не только при ишемическом поражении, но и при гипоксии другого генеза [5]. В литературных источниках подчеркивается: поскольку лактат обнаруживается не только в зоне ишемии, но и при реперфузионной гиперемии, его нельзя считать специфичным для гипоксического поражения головного мозга. Кроме того, есть сообщения, что лактат диффундирует из лактатпродуцирующей опухоли в ткань мозга, вызывая нейрональную дисфункцию ствола мозга [8]. Полученное в представленном исследовании повышение уровня лактата в зоне перитуморозного отека ствола мозга подтверждается также данными литературы [9].

Корреляция между изменением уровня лактата, размерами опухоли и степенью компрессии ствола мозга не обнаружена, поэтому трудно говорить о дисгемических нарушениях в перитуморозной зоне ствола мозга при вне-мозговых опухолях ЗЧЯ как об основном механизме нарушений стволовых функций. Кроме того, по данным J. Wardlaw и соавт. (1998), обнаружение лактата в ишемизированной ткани не коррелирует со снижением кровотока в зоне инфаркта.

Снижение уровня креатина в компремированной области ствола мозга предположительно свидетельствует о нарушении энергетических процессов в этой зоне. При ишемических инсультах головного мозга не всегда обнаруживались изменения содержания креатина в очагах небольших размеров [7]. В настоящем наблюдении при супрасубтенториальном росте новообразования достоверно чаще отмечается снижение уровня креатина, это, вероятно, свя-

зано с особенно грубым воздействием опухоли на оральные отделы ствола мозга.

Как видно по литературным источникам, функциональная роль метаболитов головного мозга во многом остается невыясненной: возможно, это обусловлено тем, что в ткани мозга, прилежащей к опухоли, происходят не до конца еще изученные биохимические изменения. Некоторые авторы отмечают, что, несмотря на одинаковую локализацию и гистологические характеристики базальных менингиом, а также степень радикальности их удаления, они имеют разные послеоперационное течение и катamnестические данные. Одной из причин такого положения, вероятно, является отсутствие полных знаний о биологии этих новообразований; на сегодняшний день не имеется достаточного представления ни о биологии самой опухоли, ни о ее биологическом и биохимическом взаимодействии с тканью головного мозга при новообразованиях различной гистологической природы. При внеозговых новообразованиях ЗЧА использование протонной МРС позволяет зарегистрировать изменения метаболизма в стволе мозга, что может косвенно свидетельствовать о степени компенсации состояния больного, однако данное исследование требует продолжить его дальнейшее изучение.

## Выводы

Настоящее исследование привело к следующим выводам:

1. Большинство больных с невриномами VIII нерва и субтенториальными менингиомами, несмотря на доступность методов нейровизуализации в настоящее время, поступают в стационар в состоянии умеренной и выраженной декомпенсации, имея длительный анамнез заболевания и много лет получая лечение по поводу других заболеваний.

2. У больных, поступивших на лечение в стадии субкомпенсации или в стадии умеренной декомпенсации, выявлены изменения метаболизма в стволе мозга в виде незначительного или умеренного увеличения уровня лактата при нормальных показателях других метаболитов.

3. При длительном анамнезе у больных с выраженной клинической симптоматикой и стволовой дисфункцией наблюдались значительное увеличение лактата и снижение НАА, холина, креатина.

4. Уровень лактата в представленном наблюдении не коррелирует со степенью компрессии ствола мозга и размерами внеозговых опухолей задней черепной ямки.

5. При внеозговых опухолях задней черепной ямки чем больше выражена компрессия ствола мозга, тем значительно снижен уровень креатина.

## Литература

1. *Внутричерепные менингиомы* / Г.С. Тиглиев, В.Е. Олюшин, А.Н. Кондратьев. СПб.: Изд-во РНХИ им. А.Л. Поленова, 2001. 560 с.
2. *Гайкова О.Н., Саматов Н.Х.* Новые данные о содержании воды и электролитов в мозговой ткани, примыкающей к опухоли (к проблеме так называемого перитуморозного отека) // Артериальные аневризмы головного мозга. Л., 1983. С. 141—143.
3. *Никитин И.А.* Большие и гигантские невриномы слухового нерва (общие принципы диагностики и хирургическое лечение). СПб.: РНХИ им. А.Л. Поленова, 1997. 230 с.
4. *Олюшин В.Е., Гуляев Д.А.* Особенности топографии и оперативной хирургии менингиом вершины пирамиды височной кости // 6-я Дальневосточная международная конференция нейрохирургов и неврологов. Хабаровск. 23—24 сентября 2004. С. 114—115.
5. *Подопригора А.Е., Пронин И.Н., Фадеева Л.М. и др.* Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в нейрорентгенологии. Мед. нейровизуализация. Октябрь — декабрь 2000. С. 86—91.
6. *Смеянович А.Ф., Шанько Ю.Г.* Диагностика и хирургическое лечение субтенториальных околостволовых менингиом. Мн.: Минсктиппроект, 2005. 108 с.
7. *Тютин Л.А., Поздняков А.В., Брежнев С.А. и др.* Протонная магнитно-резонансная спектроскопия в диагностике нарушений мозгового кровообращения // Terra medica. 2000. № 4. С. 11—12.
8. *Chernov M.F., Kubo O., Hayashi M. et al.* Proton MRS of the peritumoral brain // J. Neurol. Sci. 2005. V. 228. P. 137—142.
9. *Domingo Z., Rowe G., Blamire A.M., Cadoux-Hudson T.A.D.* Role of ischemia in the genesis of oedema surrounding meningiomas assessed using magnetic resonance imaging and spectroscopy // Br. J. Neurosurg. 1998. V. 12. P. 414—418.
10. *King W.A., Black K.L.* Peritumoral edema with meningiomas // Meningiomas and their surgical management / Ed. by Y.Y. Schmidek Philadelphia et al. 1991. P. 43—58.
11. *Klatzo L.* Neuropathological aspects of brain edema // J. Neuropathol. Exp. Neurol. 1967. V. 26. P. 1.
12. *Lee K-Y., Joo W-I., Rha H-K. et al.* Radiological characteristics

**Мойсак Г.И., Олюшин В.Е., Фокин В.А. и др.**

of peritumoral edema in meningiomas // J. Korean. Neurosurg. Soc. 2005. V. 37. P. 427—431.

13. **Sampath P., Rini D., Long D.M.** Microanatomical variations in the cerebellopontine angle associated with vestibular schwannomas (acoustic neuromas): a retrospective study of 1006 consecutive cases //

**Поражение ствола мозга при невриномах VIII нерва...**

J. Neurosurg. 2000. V. 92. P. 70—78.

14. **Wardlaw J., Marshall I., Wild J. et al.** Studies of acute ischemic stroke with proton magnetic resonance spectroscopy // Stroke. August 1998. V. 29. P. 1618—1624.