

МРТ-морфометрия при первичной фокальной дистонии

С.Л. Тимербаева, Р.Н. Коновалов, С.Н. Иллариошкин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Первичный блефароспазм (БСП) — одна из наиболее частых форм фокальной дистонии, характеризующаяся избыточным насильственным закрытием век. Патофизиология первичного БСП до настоящего времени остается недостаточно изученной. Цель работы: определить изменения объема серого вещества головного мозга, которые могут быть патогенетически значимыми при первичном БСП. Обследованы 23 праворуких пациента с первичным БСП (6 мужчин, 17 женщин) и 16 здоровых испытуемых сопоставимого возраста и пола, которым проведена воксел-ориентированная морфометрия (ВОМ) — метод, позволяющий определять тонкие региональные количественные изменения объема серого и белого вещества головного мозга. Пятнадцати больным исследования были выполнены дважды — до и через 1 месяц после инъекций ботулинического токсина типа А (БТА). У больных БСП в сравнении с группой контроля наблюдалось уменьшение объема серого вещества в головке правого хвостатого ядра, передней и задней долях правого полушария мозжечка, правой фузиформной извилине. Многофакторный анализ не показал связи изменений объема серого вещества с возрастом больных и дебюта БСП, длительностью заболевания, длительностью лечения БТА. При повторном исследовании больных БСП после локальных инъекций БТА в круговые мышцы глаз с целью уменьшения дистонического спазма выявлено увеличение объема серого вещества мозга в обеих фузиформных извилинах, оперкулярных отделах левой роландовой борозды, правой средней и левой нижней височных извилинах, левой нижней лобной извилине, левой поясной извилине. Полученные данные позволяют говорить о наличии структурных изменений в мозге при первичном БСП, подтверждающих важную роль полосатого тела и мозжечка в патофизиологии данной формы фокальной дистонии.

Ключевые слова: фокальная дистония, блефароспазм, воксел-ориентированная морфометрия, ботулинический токсин типа А.

Блефароспазм — одна из наиболее частых форм фокальной дистонии, характеризующаяся непроизвольным смыканием век вследствие насильственных спазмов круговых мышц глаз. Распространенность БСП, по данным разных авторов, оценивается от 12 до 133 случаев на миллион [11, 24, 28, 37], со значительным преобладанием женщин [24, 30]. Женский пол и зрелый возраст рассматриваются в качестве предполагаемых факторов риска БСП, а предшествующая травма головы и лица может увеличивать вероятность распространения дистонии на близлежащие регионы тела [12].

При первичном БСП дистония — единственный клинический признак заболевания. Рутинная МРТ головного мозга не выявляет при первичном БСП никаких структурных изменений, что является одним из ключевых диагностических критериев дистонии. В наши дни развитие уникальных технологий нейровизуализации позволяет поднять на качественно новый уровень возможности прижизненной оценки структуры, функции, метаболизма и кровотока ЦНС, что имеет большое значение для изучения широкого круга заболеваний нервной системы, в т.ч. дистонии.

Одной из таких новых исследовательских технологий является воксел-ориентированная морфометрия — методика, основанная на специальной математической обработке и реконструкции МРТ-данных, позволяющая выявлять минимальные изменения объема серого и белого вещества головного мозга и представить их топографически [1, 2, 4]. В основе ВОМ лежит 3-ступенчатая процедура выравнивания, сегментирования и сглаживания МРТ-срезов в динамике исследования, что представляет разницу мозговых объемов в виде математической модели на каждый срез (без точного предварительного выделения регионов интереса). К настоящему времени имеется достаточно большое

число публикаций, посвященных изучению диагностической и исследовательской значимости ВОМ у пациентов с нейродегенеративными заболеваниями [1, 8, 36, 45], но при дистонии имеются лишь единичные работы с применением данной технологии [18, 35, 38].

Мы использовали ВОМ для изучения метаболической топографии БСП и попытки локализации субстрата, лежащего в основе болезни.

Пациенты и методы исследования

Диагноз первичного БСП основывался на данных анамнеза, неврологического осмотра, лабораторных тестов и результатов рутинного нейровизуализационного обследования. Ни у кого из пациентов не было выявлено других неврологических нарушений, кроме дистонического спазма круговых мышц глаз. Тяжесть первичного БСП оценивали с помощью стандартной шкалы Jankovic (от 0 до 8 баллов). Основным методом лечения являлись регулярные инъекции препаратов БТА; последние курсы БТА были проведены не менее чем за 4 месяца до исследования. Четверым больным обследование выполнялось до начала терапии БТА.

В исследование были включены 23 праворуких больных БСП (возраст 57 [50; 68] лет; 6 мужчин и 17 женщин) и 16 здоровых праворуких добровольцев, которые составили контрольную группу сравнения и были сопоставимы по полу и возрасту. Все участники исследования перед его началом подписали информированное согласие. В табл. 1 суммированы демографические и клинические характеристики больных БСП и здоровых добровольцев. Пятнадцати (65%) больным ВОМ-исследования были проведены дважды — до и через 1 месяц после инъекций БТА.

таблица 1: Демографические и клинические характеристики больных БСП и здоровых добровольцев (контроль).

	Больные БСП (n=23)	Группа контроля (n=16)
Пол: ж/м	17:6=2,8	12:4=3,0
Возраст (лет)	57 [50; 68]* P=0,72	57 [51; 62,5]*
Длительность БСП (лет)	5 [3; 8]*	–
Возраст начала БСП (лет)	50 [47; 62]*	–
Оценка БСП по шкале Jankovic (балл)	6,0	–
Длительность лечения БТА (лет)	2 [0,33; 4]*	–
Время после последней инъекции БТА (месяцев)	4 [4; 7]*	–
Количество инъекций БТА	4 [1; 8]*	–

Примечание: * – значения даны как медиана (интерквартильный интервал).

Сбор нейровизуализационных данных проводился на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Avanto с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. В протокол исследования испытуемых вошли стандартные режимы (T2, T2 FLAIR, DWI), а также специальная последовательность T1 MPRAGE для получения структурных данных с целью проведения морфометрической оценки, которая характеризовалась следующими параметрами: TE=3,6 мс, TR=2400 мс, толщина среза – 1,2 мм, межсрезовой интервал – 1,2 мм, DFOV=24,0x24,0 см.

Для статистической оценки полученных результатов использовалась программа SPM5 на базе пакета MATLAB 7.10.0. После импорта структурных данных осуществлялась их специальная обработка для последующего погруппового сравнения: сегментация с целью определения областей и границ белого и серого вещества головного мозга, разглаживание (или свёртка) полученных объемных данных с гауссовским зерном шириной, длиной и высотой по 10 вокселей. Сравнение группы больных с контрольной группой, а также группы больных до и после лечения БТА, проводилось при помощи t-теста с двусторонним критерием (two sample t-test, Snedecor and Cochran, 1989). Кроме того, использовался многофакторный анализ для определения влияния клинических характеристик (длительность болезни и лечения, количество инъекций БТА) на полученные результаты.

Результаты

При первом ВОМ-исследовании пациентов с БСП, не лечившихся ранее БТА (n=4), или до проведения очередной инъекции БТА (n=19, интервал между курсами лечения не менее 4 месяцев), нами было выявлено статистически значимое уменьшение объема серого вещества мозга по сравнению с группой контроля в зонах правого (недоминантного) полушария – в фузиформной извилине (Z=3,67), головке хвостатого ядра (Z=2,92), а также в задней (Z=3,17; Z=3,15) и передней (Z=2,89) долях правого полушария мозжечка (табл. 2; рис. 1).

При повторном исследовании 15 больных БСП после эффективных (т.е. с достигнутым хорошим миорелаксирующим эффектом) инъекций БТА в круговые мышцы глаз

таблица 2: Морфометрические изменения (уменьшение объема серого вещества) у больных с первичным БСП до лечения БТА в сравнении с группой контроля.

Локализация	MNI координаты (мм)			T	Z	P скорр. по FDR/не скорр.	Объем кластера (к ³)
	x	y	z				
Правая фузиформная извилина	26	-71	-6	4,06	3,67	0,716/0,000	93
Задняя доля правого полушария мозжечка	45	-53	-41	3,42	3,17	0,716/0,001	950
Задняя доля правого полушария мозжечка	38	-60	-35	3,40	3,15	0,716/0,001	
Головка правого хвостатого ядра	13	21	-4	3,12	2,92	0,716/0,002	43
Передняя доля правого полушария мозжечка	35	-44	-43	3,08	2,89	0,716/0,002	

Примечания: x, y, z – координаты центра кластера активации в стандартном нормализованном стереотаксическом пространстве Монреальского неврологического института (MNI); T – уровень статистической значимости активации; Z – пороговое значение; FDR – уровень ложноположительных результатов

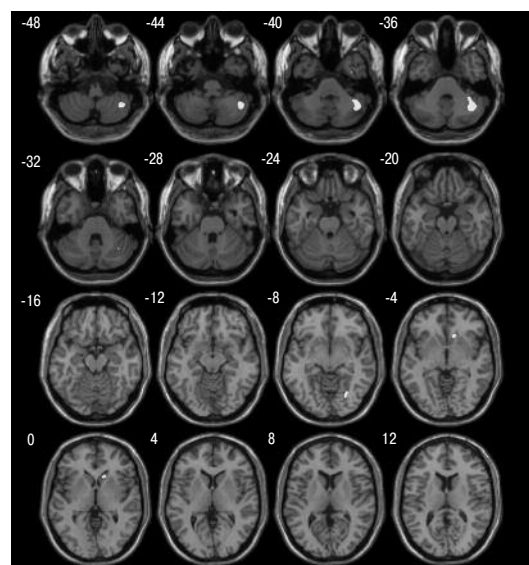


рис. 1: Локализация морфометрических изменений у больных с первичным БСП до лечения БТА в сравнении с группой контроля.

Отмечается уменьшение объема серого вещества в зонах правого (недоминантного) полушария – фузиформной извилине, головке хвостатого ядра, в задней и передней долях правого полушария мозжечка.

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке.

отмечалось увеличение исходно уменьшенного объема серого вещества мозга в фузиформной извилине правого полушария (Z=4,47). Кроме этого, после лечения БТА и снятия дистонического спазма круговых мышц глаз при ВОМ-исследовании определялось увеличение объема серого вещества в ряде областей мозга, в которых исходно (до инъекций) не было изменений по сравнению с контролем: такое увеличение объема зарегистрировали в оперкулярных отделах левой роландовой борозды (Z=5,26), левой фузиформной извилине (Z=5,01), правой средней (Z=4,97) и левой нижней (Z=4,80) височных извилинах, левых нижней лобной (Z=4,82) и поясной извилинах (Z=4,35).

таблица 3: Морфометрические изменения (увеличение объема серого вещества) у больных с первичным БСП после лечения БТА в сравнении с данными до лечения.

Локализация	MNI координаты (мм)			T	Z	P скорр. по FDR/не скорр.	Объем кластера (к _с)
	x	y	z				
Оперкулярные отделы левой роландовой борозды	-36	5	16	9,65	5,26	0,008/0,000	188
Левая фузиформная извилина	-35	-59	-12	8,64	5,01	0,008/0,000	159
Правая средняя височная извилина	48	-13	-15	8,50	4,97	0,008/0,000	233
Левая нижняя лобная извилина	-38	27	17	7,97	4,82	0,008/0,000	35
Левая нижняя височная извилина	-52	-29	-16	7,90	4,80	0,008/0,000	115
Правая фузиформная извилина	40	-17	-28	6,85	4,47	0,012/0,000	119
Левая поясная извилина	-11	-36	35	6,53	4,35	0,015/0,000	12

Примечания: обозначения – см. табл. 2.

(табл. 3). Все указанные различия морфометрических данных до и после лечения были статистически значимыми.

После введения в многофакторный анализ ковариатов в виде возраста больных, возраста дебюта БСП, длительности заболевания и лечения БТА не было отмечено значимых корреляций данных характеристик с выявленными структурными нарушениями.

Обсуждение

Патофизиология первичного БСП до настоящего времени остается недостаточно понятной. Немногочисленные секционные исследования пациентов с краниальной дистонией, включая БСП, выявляют либо нормальную картину, либо неспецифические изменения в головном мозге [22, 28].

В общепринятом представлении первичную дистонию связывают, главным образом, с патологией базальных ганглиев. В литературе описаны случаи вторичного БСП в качестве основной клинической манифестации инфаркта правого стриатума или при его двустороннем повреждении, что свидетельствует о роли полосатого тела в патофизиологии нарушений моторной функции век [26, 33, 47]. В качестве причины вторичного БСП сообщается также о повреждении зрительного бугра [34], ствола [30], среднего мозга и мозжечка [6, 46].

На связь базальных ганглиев с патогенезом фокальных дистоний указывают и данные, полученные на животных моделях. Так, повреждение скорлупы резус-обезьян вызывает одностороннюю дистонию, а истощение дофамина в той же области с ослаблением круговых мышц глаз приводит к появлению блефароспазма у крыс [10, 42]. Экспериментальные исследования свидетельствуют о комплексной этиологии БСП в виде 2-факторной модели:

генетическая предрасположенность + воздействие внешнего триггера. Генетические факторы, по-видимому, отвечают за угнетение церебральных тормозных механизмов, а в качестве пускового фактора могут выступать локальные поражения и заболевания глаз [28, 42].

О роли патологии базальных ганглиев в патофизиологии первичного БСП свидетельствуют и результаты нейровизуализационных исследований. Измеряя метаболизм мозга при БСП с помощью 18-флюороредоксиглюкозы, В. Esmaeli-Gutstein и соавт. [17] показали повышенную метаболическую активность в полосатом теле и зрительном бугре. Активные непроизвольные движения больных БСП в состоянии бодрствования сопровождалось гиперметаболизмом мозжечка и моста, а супрессия движений во сне – гипометаболизмом в верхнемедиальной фронтальной области, ассоциируемой с корковым контролем движения век [29]. Подобные изменения метаболизма предполагают связь клинической манифестации БСП с патологической метаболической активностью моста и мозжечка, в то время как функциональный субстрат заболевания считается следствием нарушений в зонах коркового контроля век. В связи с подавлением спазма век во сне сравнение метаболизма больных БСП и здоровых лиц в этом состоянии может быть более достоверным отражением лежащих в основе БСП нарушений.

Картирование церебральных моторных зон больных БСП с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) во время повторяющихся спонтанных и произвольных морганий определяет высокий уровень активации в передних зрительной и поясной коре, премоторной коре, центральной зоне зрительного бугра и верхнем мозжечке. Активация более отчетлива при произвольном, чем при спонтанном, моргании и локализуется в корковом круге, объединяющем зрительную кору, лимбическую систему, дополнительную моторную кору, мозжечок и супрануклеарные моторные пути, иннервирующие периорбитальные мышцы [5]. У всех больных со спазмом век отмечали уни- или билатеральную активацию скорлупы, отражающую вовлечение полосатого тела в инициацию и выполнение смыкания век [43]. Можно предположить, что функциональное изменение скорлупы, вызывая нарушение «сопротивляемости» системы моргания к триггерам окружающей среды, провоцирует появление спазмов век [19].

В некоторых случаях дистонии имеет место активация мозжечка. Предполагают, что его повреждения могут вызывать дистонию из-за нарушения церебеллярных входов в зрительный бугор [32]. Тесные взаимодействия между оливо-церебеллярным и подкорково-таламо-кортикальным кругами показаны при функциональных нейровизуализационных исследованиях [21]. Кроме того, описаны случаи дистонии после острого нарушения мозгового кровообращения в мозжечке [3, 39, 41, 46, 48]. Сравнение наших больных БСП с группой контроля также показывает наличие структурных изменений в мозжечке, позволяя говорить о связи клинического феномена БСП с отклонениями в функционировании мозжечка.

Представление о фокальной дистонии, в т.ч. и о БСП, как об исключительно «функциональном» расстройстве, в последние годы все чаще подвергается сомнению и опровергается результатами современных методов нейровизуализации, таких как использованная в настоящей работе технология ВОР.

Первые свидетельства о возможном наличии структурных коррелятов дистонии предоставили волюметрические исследования, показавшие увеличение объема скорлупы в группе больных с краниальной дистонией на 10% в сравнении с контролем. Данное изменение объема скорлупы могло отражать как вторичный ответ на дистонию, так и быть этиологически значимым [9].

Техника ВОМ является более объективной, чем рутинный волюметрический метод, поскольку не «привязана» к субъективно выбранному региону. ВОМ представляет собой один из методов вычислительной нейроанатомии — новой методологии для точной количественной характеристики нейроанатомической конфигурации мозга [24]. Лежащее в основе метода понятие «воксел» подразумевает наименьший трехмерный элемент объемного изображения, несущий в себе содержательную информацию. Воксельная МРТ-морфометрия позволяет получать детальные трехмерные изображения различных отделов мозга и фиксировать даже незначительные колебания их размеров и структуры.

До настоящего времени у больных с первичным БСП выполнены лишь три ВОМ-исследования. Первое из них, имея целью определение церебральных структур, играющих ключевую роль в патофизиологии первичного БСП, выявило двустороннее увеличение объема серого вещества в скорлупе, не коррелировавшее с длительностью БСП или терапии БТА и согласующееся с другими сообщениями о роли скорлупы в патофизиологии первичного БСП [18]. В этой работе T. Etgen и соавт. отметили также одностороннее уменьшение серого вещества в области левой нижней теменной доли, что стало первым сообщением о связи теменной патологии с генезом симметричной формы дистонии. Уменьшение серого вещества в теменном регионе доминантного полушария, возможно, указывает на патологический корковый сенсорный процессинг в левой теменной коре. Тенденция к корреляции между этим структурным нарушением и длительностью болезни, а также значимая ассоциация с длительностью лечения БТА, позволяют говорить о вторичности данных изменений при первичном БСП, связанных с нейрональной пластичностью. Результаты второго ВОМ-исследования больных БСП также показали изменение (уменьшение) объема серого вещества в скорлупе обоих полушарий [38]. Помимо этого, отмечены увеличение объема серого вещества в головке хвостатого ядра и мозжечке с 2-х сторон, а также его уменьшение в обоих зрительных буграх. Хотя структурные изменения скорлупы в указанных ВОМ-исследованиях имели разнонаправленный характер (как увеличение, так и уменьшение объема серого вещества), тем не менее, обе эти работы подтверждают значимую роль полосатого тела в патофизиологии первичного БСП.

Третье ВОМ-исследование БСП, проведенное D. Martino и соавт., отличается от предыдущих как более крупной выборкой больных (25 случаев), так и полученными результатами [35]. Больные БСП в сравнении с контролем имели изменения объема серого вещества только в корковых регионах: увеличение в правой средней лобной извилине и уменьшение в левых постцентральной и верхней височной извилинах. Корреляционный анализ не показал значимой ассоциации между объемом серого вещества и такими клиническими характеристиками, как возраст начала болезни, ее длительность, тяжесть БСП, наличие эффективных жестов-антагонистов, доза и сроки терапии БТА.

В нашем исследовании, применяя технику ВОМ, мы идентифицировали уменьшение объема серого вещества в головке правого хвостатого ядра, правой фузиформной извилине, передней и задней долях правого полушария мозжечка. Найденные нами изменения объема серого вещества в области базальных ганглиев (стриатум) и мозжечке согласуются с другими сообщениями о связи патологии этих структур с развитием первичного БСП.

Весьма важным является вопрос об универсальности выявленных при БСП структурных изменений по отношению к другим формам первичной дистонии. M. Obermann и соавт. [38] отметили практически идентичную патологию и у больных цервикальной дистонией, что, возможно, отражает общую патофизиологическую природу этих наиболее распространенных форм фокальной дистонии или, по крайней мере, общую сеть их экспрессии. Сходный паттерн изменений серого вещества у больных с разными типами первичной дистонии в виде увеличения объема серого вещества во внутреннем сегменте бледного шара, прилежащем ядре (n. accumbens), префронтальной коре с 2-х сторон, а также в левой нижней теменной доле, показали и другие ВОМ-исследования [16].

Предполагается, что выявляемая морфометрическая патология при фокальной дистонии не связана со значительными структурными повреждениями и, скорее, представляет собой ранние стадии развития локального глиоза [44]. Общий паттерн изменений серого вещества может быть отражением модулирующего влияния клинической симптоматики на структурную организацию мозга под контролем генетических факторов [16]. Увеличение объема серого вещества полосатого тела рассматривается также, как следствие увеличения числа нейронов или синапсов в условиях измененной функции [18]. Изучение уровня отдельных метаболитов мозга (N-ацетил-аспартат, креатин-фосфокреатин, холин-содержащие соединения) с помощью протонной магнитно-резонансной спектроскопии свидетельствует об их значимой редукции в базальных ганглиях больных БСП, указывая на возможную утрату нейронов в полосатом теле [20]. Предположительный метаболический субстрат БСП также может быть связан либо с потерей афферентных проекций зон коркового контроля век (вторично по отношению к нарушенному потоку импульсов из базальных ганглиев), либо с первичным нарушением коркового торможения в этом регионе [29].

В ряде исследований вероятная первичность морфометрических изменений подтверждается отсутствием их связи с такими клиническими характеристиками, как тяжесть или длительность дистонии в условиях многолетнего наблюдения за больными [40]. Однако при наследственной миоклонус-дистонии тяжесть заболевания значимо коррелировала с двусторонним увеличением объема серого вещества в скорлупе [7], указывая на вторичность структурных нарушений. Кроме того, увеличение объема серого вещества в базальных ганглиях, моторной коре и мозжечке относят, главным образом, к феномену реорганизации в контексте корковой пластичности и не рассматривают как перво-причину фокальной дистонии [14]. Для получения более определенных данных о роли выявляемых при нейровизуализации нарушений в головном мозге в патогенезе дистонии требуется проведение дальнейших наблюдений за больными в динамике.

Полученные нами данные подтверждают наличие морфологических изменений в базальных ганглиях и мозжечке

при первичном БСП и поддерживают гипотезу о ключевой роли полосатого тела в патофизиологии этой формы фокальной дистонии. Выявленные структурные нарушения, вероятно, имеют первичный характер, т.к. наблюдаются у пациентов с разной длительностью БСП и продолжительностью лечения БТА.

Особый интерес представляют результаты изучения динамики выявляемых патологических изменений при БСП под влиянием терапии БТА. Помимо прямого миорелаксирующего эффекта, предполагается наличие непрямого воздействия БТА на разные уровни ЦНС. Показано, что БТА транзиторно восстанавливает дефицит внутрикоркового торможения и не только приводит к перестройке периферического двигательного аппарата, но и вызывает пластические изменения в ЦНС [23]. После введения БТА в мышцы руки при писчем спазме наблюдается реорганиза-

ция двигательной коры, подтверждающая возможность непрямого центрального эффекта ботулинотерапии [11]. Исследование наших больных БСП после лечения БТА выявило изменение исходных структурных данных, а именно: увеличение объема серого вещества в фузиформных извилинах обоих полушарий, в оперкулярных отделах левой роландовой борозды, в правой средней и левой нижней височных извилинах, левой нижней лобной и поясной извилинах, что также может быть отражением пластических изменений в ЦНС под влиянием присущего БТА механизма периферической деафферентации.

Таким образом, современная компьютерная нейроанатомия предоставляет неврологам не только полезный метод оценки состояния структуры головного мозга *in vivo*, но и обеспечивает возможность мониторинга терапевтических эффектов и/или прогрессирования заболевания [15].

Список литературы

1. Баранова Т.С., Коновалов Р.Н., Юдина Е.Н., Иллариошкин С.Н. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод прижизненного мониторинга нейродегенеративного процесса. В сб.: Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Современные направления исследований функциональной межполушарной асимметрии и пластичности мозга». М., 2010: 540–543.
2. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н., Зайц Р.Дж. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга. Анн. клин. и эксперим. неврологии 2007; 1 (4): 35–42.
3. Alarcón F., Zijlmans J.C., Dueñas G., Cevallos N. Post-stroke movement disorders: report of 56 patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2004; 75: 1568–1574.
4. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry – the methods. NeuroImage 2000; 11: 805–821.
5. Baker R.S., Andersen A.H., Morecraft R.J., Smith C.D. A functional magnetic resonance imaging study in patients with benign essential blepharospasm. J. Neuroophthalmol. 2003; 23: 11–15.
6. Berardelli A., Rothwell J.C., Hallett M. et al. The pathophysiology of primary dystonia. Brain 1998; 121: 1195–1212.
7. Beukers R.J., van der Meer J.N., van der Salm S.M. et al. Severity of dystonia is correlated with putaminal gray matter changes in Myoclonus-Dystonia. Eur. J. Neurol. 2011; 18: 906–912.
8. Beyer M.K., Janvin C.C., Larsen J.P. et al. A magnetic resonance imaging of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2007; 78: 254–259.
9. Black K.J., Ongur D., Perlmuter J.S. Putamen volume in idiopathic focal dystonia. Neurology 1998; 5: 819–824.
10. Burns L.H., Pakzaban P., Deacon T.W. et al. Selective putaminal excitotoxic lesions in non human primates model the movement disorder of Huntington disease. Neuroscience 1995; 64: 1007–1017.
11. Byrnes M.L., Thickbroom G.W., Wilson S.A. et al. The corticomotor representation of upper limb muscles in writer's cramp and changes following botulinum toxin injection. Brain 1998; 121: 977–988.
12. Defazio G., Livrea P., De Salvia R. et al. Prevalence of primary blepharospasm in a community of Puglia region, Southern Italy. Neurology 2001; 56: 1579–1581.
13. Defazio G., Livrea P. Epidemiology of primary blepharospasm. Mov. Disord. 2002; 17: 7–12.
14. Draganski B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U. et al. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. Neurology 2003; 61: 1228–1231.
15. Draganski B., Bhatia K.P. Brain structure in movement disorders: a neuroimaging perspective. Curr. Opin. Neurol. 2010; 23: 413–419.
16. Egger K., Mueller J., Schocke M. et al. Voxel based morphometry reveals specific gray matter changes in primary dystonia. Mov. Disord. 2007; 22: 1538–1542.
17. Esmaeli-Gutstein B., Nahmias C., Thompson M. et al. Positron emission tomography in patients with benign essential blepharospasm. Ophthal. Plast. Reconstr. Surg. 1999; 15: 23–27.
18. Etgen T., Mühlau M., Gaser C., Sander D. Bilateral putaminal grey-matter increase in primary blepharospasm. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 2006; 77: 1017–1020.
19. Evinger C., Perlmuter J.S. Blind men and blinking elephants. Neurology 2003; 60: 1732–1733.
20. Federico F., Simone I.L., Lucivero V. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy in primary blepharospasm. Neurology 1998; 51: 892–895.
21. Galardi G., Perani D., Grassi F. et al. Basal ganglia and thalamo-cortical hypermetabolism in patients with spasmodic torticollis. Acta Neurol. Scand. 1996; 94: 172–176.
22. Gibb W.R., Lees A.J., Marsden C.D. Pathological report of four patients presenting with cranial dystonias. Mov. Disord. 1988; 3: 211–221.
23. Gilio F., Currà A., Lorenzano C. et al. Effects of botulinum toxin type A on intracortical inhibition in patients with dystonia. Ann. Neurol. 2000; 48: 20–26.
24. Good C.D., Johnsrude I.S., Ashburner J. et al. A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains. Neuroimage 2001; 14: 21–36.
25. Grandas F., Elston J., Quinn N., Marsden C.D. Blepharospasm: a review of 264 patients. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1988; 51: 767–772.
26. Grandas F., Lopez-Manzanares L., Traba A. Transient blepharospasm secondary to unilateral striatal infarction. Mov. Disord. 2004; 19: 1100–1102.
27. Hallett M. Blepharospasm: recent advances. Neurology 2002; 59: 1306–1312.
28. Hallett M., Daroff R.B. Blepharospasm: report of a workshop. Neurology 1996; 46: 1213–1218.

29. Hutchinson M., Nakamura T., Moeller J.R. *et al.* The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. *Neurology* 2000; 55: 673–677.
30. Jankovic J., Patel S.C. Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Neurology* 1983; 33: 1237–1240.
31. Jankovic J., Orman J. Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann. Ophthalmol.* 1984; 16: 371–376.
32. Jinnah H.A., Hess E.J. A new twist on the anatomy of dystonia: the basal ganglia and the cerebellum? *Neurology* 2006; 67: 1740–1741.
33. Larumbe R., Vaamonde J., Artieda J. *et al.* Reflex blepharospasm associated with bilateral basal ganglia lesion. *Mov. Disord.* 1993; 8: 198–200.
34. Lee M.S., Marsden C.D. Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov. Disord.* 1994; 9: 493–507.
35. Martino D., Di Giorgio A., D'Ambrosio E. *et al.* Cortical gray matter changes in primary blepharospasm: A voxel-based morphometry study. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1907–1912.
36. Nopoulos P.C., Aylward E.H., Ross C.A. *et al.* Cerebral cortex structure in prodromal Huntington disease. *Neurobiol. Dis.* 2010; 40: 544–554.
37. Nutt J.G., Muenter M.D., Melton L.J. *et al.* Epidemiology of dystonia in Rochester, Minnesota. *Adv. Neurol.* 1988; 50: 361–365.
38. Obermann M., Yaldizli O., De Greiff A. *et al.* Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1117–1123.
39. O'Rourke K., O'Riordan S., Gallagher J., Hutchinson M. Paroxysmal torticollis and Blepharospasm following bilateral cerebellar infarction. *J. Neurol.* 2006; 253: 1644–1645.
40. Pantano P., Totaro P., Fabbrini G. *et al.* A transverse and longitudinal MR imaging Voxel-based Morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 81–84.
41. Rumbach L., Barth P., Costaz A., Mas J. Hemidystonia consequent upon ipsilateral vertebral Artery occlusion and cerebellar infarction. *Mov. Disord.* 1995; 10: 522–525.
42. Schicatano E.J., Basso M.A., Evinger C. Animal model explains the origins of the cranial dystonia benign essential blepharospasm. *J. Neurophysiol.* 1997; 77: 2842–2846.
43. Schmidt K.E., Linden D.E., Goebel R. *et al.* Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology* 2003; 60: 1738–1743.
44. Schneider S., Feifel E., Ott D. *et al.* Prolonged MRI T2 times of the lentiform nucleus in idiopathic spasmodic torticollis. *Neurology* 1994; 44: 846–850.
45. Soneson C., Fontes M., Zhou Y. *et al.* Early changes in the hypothalamic region in prodromal Huntington disease revealed by MRI analysis. *Neurobiol. Dis.* 2010; 40: 531–543.
46. Usmani N., Bedi G.S., Sengun C. *et al.* Late onset of cervical dystonia in a 39-year-old patient following cerebellar hemorrhage. *J. Neurol.* 2011; 258: 149–151.
47. Verghese J., Milling C., Rosenbaum D.M. Ptosis, blepharospasm, and apraxia of eyelid opening secondary to putaminal hemorrhage. *Neurology* 1999; 53: 652.
48. Zadro L., Brinar V.V., Barun B. *et al.* Cervical dystonia due to cerebellar stroke. *Mov. Disord.* 2008; 23: 919–920.

MRI morphometry in primary focal dystonia

S.L. Timerbaeva, R.N. Konovalov, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Key words: focal dystonia, blepharospasm, voxel-based morphometry, botulinum toxin type A.

Primary blepharospasm (BS) is one of most frequent forms of focal dystonia characterized by excessive involuntary eye closure. Pathophysiology of primary BS remains obscure. The purpose of this study: to determine changes of the cerebral gray matter volume that may be pathogenetically important in primary BS. We examined 23 right-handed patients with primary BS (6 males and 17 females) and 16 healthy age- and sex-matched individuals who underwent voxel-based morphometry (VOM) – a method of assessment of fine regional quantitative changes of gray matter volume. In 15 patients VOM studies were performed twice, before and one month after injections of botulinum toxin type A (BTA). Compared to controls, BS patients were characterized by the decrease in gray matter volume in the head of the right caudate nucleus, anterior and posterior lobes of the right

cerebellar hemisphere, and the right fusiform gyrus. Multiple-factor analysis did not show relationships between gray matter changes and age of patients, age at the debut of BS, and duration of the disease or BTA treatment. On repeat examination after local BTA injections in the circular orbicular muscles (aimed at reducing dystonic spasms in BS patients), the increase in gray matter volume in both fusiform gyri, the opercular parts of the left Rolandic gyrus, the right middle and the left inferior temporal gyri, the left inferior frontal gyrus, and the left cingular gyrus was observed. The obtained data demonstrate the presence of structural brain changes in primary BS, confirming a significant role of the striatum and the cerebellum in pathophysiology of this form of focal dystonia.

Контактный адрес: Тимербаева София Леонидовна – канд. мед. наук, зав. лаб. клинических исследований НЦН РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел. +7 (495) 490-22-03; факс +7 (495) 490-22-03; (495) 490-28-73; e-mail: sofia@neurology.ru;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики НЦН РАМН;

Иллариошкин С.Н. – зам. директора по научной работе, рук. отд. исследований мозга НЦН РАМН.