

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИТОВ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ СПЕКТРОСКОПИИ ПРИ ДИАГНОСТИКЕ ЭПИДЕРМОИДНОЙ КИСТЫ ЗАДНЕЙ ЧЕРЕПНОЙ ЯМКИ

(Литературный обзор и презентация клинического случая)

SOME FEATURES OF MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY METABOLITES IN DIAGNOSTICS OF EPIDERMOID TUMOR OF THE POSTERIOR CRANIAL FOSSA

(Literature review and presentation of the clinical case)

Жураев А.М., Эшназарова Г.П., Тошев Т.Т

Кафедра нейрохирургии Самаркандского государственного медицинского университета

Zhuraev A.M., Eshnazarova G.P., Toshov T.T

Department of Neurosurgery, Samarkand State Medical University

Аннотация: В данной статье приводится анализ данных МР-спектроскопии при дермоидной опухоли задней черепной ямки, особенности метаболитов в очаге и по периферии опухолевого процесса. Приведены сведения о хирургическом лечении холестеатомы субокципитальным парамедианным доступом в раннем и позднем послеоперационном периоде.

Abstract: This article provides an analysis of the data of MR-spectroscopy in dermoid tumors of the posterior cranial fossa, the features of metabolites in the centre and the periphery of the tumor process. Information about the surgical treatment of cholesteatoma by suboccipital paramedian access in the early and late postoperative period is given.

Ключевые слова: задняя черепная ямка, эпидермоидная опухоль, холестеатома головного мозга, магнитно-резонансная спектроскопия, воксель, креатин, НАА, холин, лактат.

Key words: posterior cranial fossa, epidermoid tumor, cerebral cholesteatoma, magnetic resonance spectroscopy, voxel, creatine, NAA, choline, lactate.

Введение. Внеозгловые опухоли задней черепной ямки вследствие формирования сложных топографо-анатомических взаимоотношений со стволом головного мозга нередко приводят к нарушению его функции, однако степень поражения ствола мозга чаще всего определяется лишь на основании клинических данных. Признаки поражения ствола мозга при опухолях данной локализации наблюдаются в 65-80%, среди них преобладает ирритационная симптоматика, которая составляет 65%, проводниковые нарушения отмечаются в 38%, поражение черепных нервов на стороне опухоли наблюдается в 28%. При опухолях данной локализации наблюдается различной степени выраженности компрессия, деформация и ротация ствола мозга. Возникающая при этом гипоксия вызывает нарушение трофики ткани мозга и развитие отека с последующими дистрофическими изменениями в нервных клетках [1,2,3].

Микроскопические изменения в стволе мозга при менингиомах задней черепной ямки сопровождаются явлениями разрежения, определяется пористое состояние ткани ствола мозга. При этом миелиновые волокна резко изменены, отмечается их набухание, демиелинизация, часть волокон фрагментирована и истончена. В стволе мозга обнаруживаются сосуды с явлениями резко выраженного периваскулярного отека, выявляются плазморрагии, дистрофические изменения, реже встречаются диапедезные кровоизлияния [1].

При изучении перитуморозной зоны опухолей больших полушарий, наряду с гидратацией белого вещества мозга, прилежащего к опухоли, было обнаружено уменьшение количества липидов, а поскольку миелиновые волокна в основном состоят из них, такие

изменения были расценены авторами как процесс демиелинизации. Кроме того, они не выявили связи между гистологическим типом опухоли, локализацией, размером, характером роста и степенью выраженности перитуморозного отека [1].

Спектроскопия *in vivo* является эффективным методом оценки гетерогенности опухоли, например, когда для последующей диагностики требуется проведение биопсии. По отношению интенсивности сигналов tNAA и tCho (соотношение tNAA/tCho) в спектрах, полученных в различных участках опухоли, можно дифференцировать солидную часть опухоли, с наибольшей плотностью опухолевых клеток от зоны отека [4]. В последнее десятилетие данные МРС (магнитно-резонансной спектроскопии) широко используются при планировании нейрохирургических операций. Карты распределения церебральных метаболитов позволяют дифференцировать активно растущие участки опухоли от медленно растущих, относительно доброкачественных, а также от смежной с опухолью нормальной ткани. Размеры опухоли, установленные по данным МРС и МРТ (магнитно-резонансной томографии), могут отличаться. Например, обнаружено, что по спектрам размеры опухоли на 25% превышают полученные по T2-взвешенным МР-изображениям, и, кроме того, результаты МРС по определению степени злокачественности опухоли лучше согласуются с данными гистологических исследований [5]. Ниже приводится короткий обзор на основные метаболиты, изменяющиеся при опухолях головного мозга.

N-ацетиласпартат (NAA) содержится почти во всех нейронах головного мозга, нейрональный маркер является производным аминокислот, синтезируемых в нейронах и далее транспортируемый по аксонам, указывает на их жизнеспособность. В физиологических условиях NAA постепенно увеличивается у новорожденных и уменьшается у пожилых. При патологических состояниях снижение уровня NAA указывает на потерю нейронов. Так, при глиальных опухолях головного мозга снижение содержания аспартата обусловлено разрушением аксонов, нейронов и дендритов, с развитием недостаточности ферментной системы, участвующей в его ацетилировании.

Холин (Cho) участвует в метаболическом обмене мембран. Преобладает в белом веществе головного мозга. Является маркером клеточных мембран, отражающий пролиферацию клеток. Замещенные фосфаты холина являются структурной основой фосфолипидов – важнейшего строительного материала базальных мембран. При глиальных опухолях головного мозга на фоне увеличенной пролиферации клеток происходит разрушение клеточных мембран, с высвобождением холина, вследствие чего повышается его содержание.

Лактат (Lac) является продуктом анаэробного метаболизма. Lac является маркером гипоксии, у здоровых на спектрах не обнаруживается, увеличиваясь особенно при опухолях. Образующегося количества АТФ недостаточно, чтобы покрыть энергетические потребности при активной клеточной пролиферации опухолей. Поэтому, кроме окислительного фосфорилирования (цикл Кребса) образуются дополнительные пути получения АТФ – анаэробный гликолиз и серинолиз (серин сначала превращается в 3-фосфоглицерат, а затем в пируват и лактат с образованием АТФ) с образованием конечного продукта – лактата.

Креатин (Cr) является маркером энергетического метаболизма, который синтезируется из аминокислот, главным образом, в почках и печени и транспортируется кровью в периферические ткани / органы. Cr содержится в нейронах и глиальных клетках, визуализируется в спектрах МР в основном в виде высокого пика [6].

Соотношение Lac/Cr и Cho/Cr возрастают с увеличением степени анаплазии глиом. Опухоль гораздо лучше поддается лечению, если уровень Lac меньше двухкратно уровня NAA. Определение порогового уровня Cho, указывающего на продолжительный рост

опухоли, как уровень, на 30% превышающий в интактной ткани контрлатеральной стороны головного мозга. При проведении лучевой терапии уровни Cho и Lac постепенно снижаются, уровень NAA не изменяется [5,6,7.].

Изменения метаболизма в стволе мозга в виде незначительного или умеренного увеличения уровня лактата при нормальных показателях других метаболитов наиболее часто наблюдались у больных, поступивших в стадии субкомпенсации или в стадии умеренной декомпенсации. Изменения метаболизма в стволе мозга в виде более значительного увеличения уровня лактата и снижение холина и креатина наиболее часто наблюдались 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. Можно предположить, что связь между метаболическими изменениями в стволе мозга и выраженной туловищной атаксией говорит о поражении преимущественно проводящих мозжечковых путей. В некоторых сообщениях отмечено, что появление пика лактата служит признаком неспецифического процесса и возможно не только при ишемическом поражении, но и при гипоксии другого генеза. Кроме того, есть сообщения, что лактат диффундирует из лактат-продуцирующей опухоли в ткань мозга, вызывая нейрональную дисфункцию ствола мозга [1, 8, 9].

Особенности морфологии опухолевых смещений и деформаций в задней черепной ямке с одной стороны обусловлены компактным расположением мозговых структур, кровеносных сосудов и черепных нервов в костно-оболочечном каркасе, с другой – локализацией, гистологическим вариантом, темпом и направлением роста опухоли [10]. Современные методы диагностики позволяют визуализировать картину дислокации структур в зависимости от гистологической структуры и локализации новообразования [11,3].

Эти данные составляют базу в планировании оперативного доступа, которое является эффективным способом снижения его травматичности. Современное развитие хирургии опухолей задней черепной ямки и возрастающих требований к точности и адекватности оперативных доступов делает актуальной дальнейшую разработку анатомически обоснованных методов планирования оперативных доступов [3].

Резекция опухолевого узла является основным лечебным мероприятием у пациентов с опухолями задней черепной ямки (ЗЧЯ) [10, 11, 12, 13, 14]

Микрохирургическая резекция является методом выбора для большинства этих поражений, но переменная локализация, большой размер при постановке диагноза, частое поражение нервных и сосудистых структур и их потенциально инвазивное поведение являются некоторыми из особенностей этих опухолей, которые делают их резекцию сложной задачей [8, 10, 15]

Основным критерием выбора адекватного оперативного доступа в хирургии опухолей задней черепной ямки является его возможность обеспечить максимально радикальное удаление новообразования при минимальном повреждении мозговых структур и сосудисто-нервных образований [11, 16, 17, 18]

Планирование доступа с анализом нюансов его выполнения и возможных условий, возникающих во время операции, рассматривается в современной нейрохирургии, как способ предотвращения возможных осложнений [1, 2]. Предложена методика компьютерной 3D реконструкции томограмм пациентов для индивидуализации взаиморасположения костных ориентиров и синусов твердой мозговой оболочки при планировании латерального субокципитального доступа в хирургии основания черепа [8, 9, 13, 19, 20, 21, 22]

Презентация клинического случая. Больной М. 40 лет, поступил в отделение Нейрохирургии Многопрофильной клиники СамГМУ в 21.03.2022 г. с жалобами на постоянные боли в правой затылочной области и шее, усиливающихся при поворотах головы, снижение памяти, шум в ушах справа, трудность сохранения равновесия и онемение на ногах.

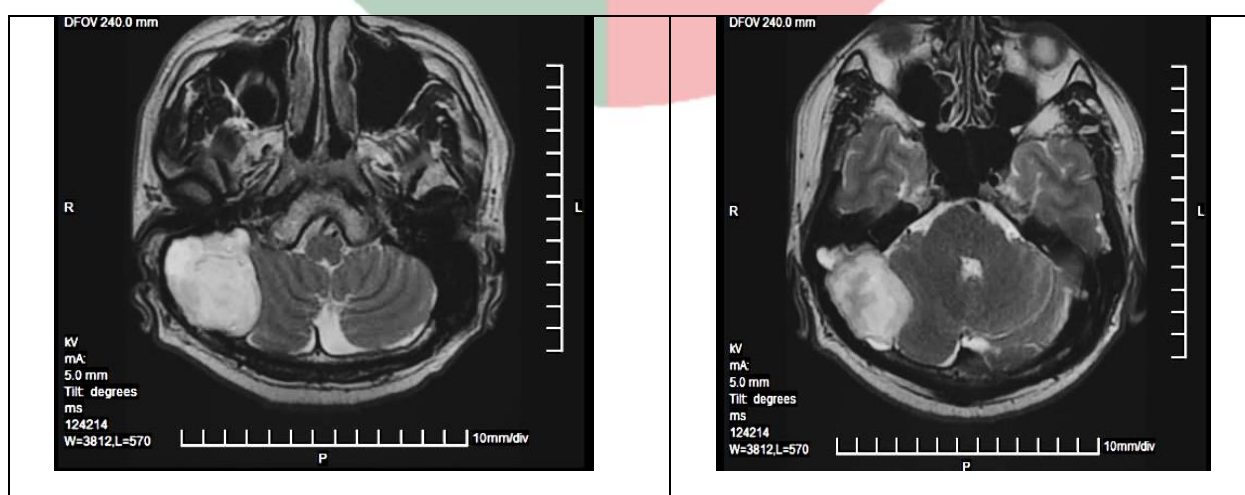
Из анамнеза известно, что считает себя больным в течении 7 лет, причину появления болезни не конкретизирует. Симптомы проявлялись головными болями, которые прогрессировали и усиливались при поворотах головы. За последние месяцы наблюдались шаткость походки при ходьбе, нарушение координации движения и сохранения равновесия.

При клиничко-неврологическом обследовании были определены: Общее состояние средней тяжести, дыхание свободное, при аускультации выслушивалось везикулярное дыхание, сердечные тоны приглушены, ритмичные. АД 120/80 мм рт.ст. Пульс 72 уд. в мин, ритмичный. Живот мягкий, безболезненный. Функции тазовых органов не были нарушены. Сознание ясное. По шкале Глазго 15 баллов. Определялись общемозговые симптомы в виде головной боли, головокружения и нарушения координации, шума в ушах справа. Менингеальные симптомы отсутствовали. Функции черепно-мозговых нервов не нарушены. Зрачки D=S, фотореакция сохранена. Двигательных и чувствительных нарушений на конечностях не наблюдалось. Статокординаторные пробы выполнял с интенциями. В позе Ромберга не устойчив. Патологических рефлексов не наблюдалось.

Пациенту в плановом порядке назначили МРТ, МРТ с контрастом, МР-спектроскопию, определение количества нейроспецифического белка S-100 в крови и стандартные лабораторные анализы.

При МРТ определили признаки объёмного внесозгового образования в задней черепной ямке справа, сообщающееся с полостью сосцевидного отростка правой височной кости, с компримированием мозжечка в ствол мозга.

Данные МРТ до контрастирования: Объёмное внесозговое образование неоднородной структуры (гипер-гипоинтенсивное) на T2-ВИ, FLAIR и DWI, гипоинтенсивное на T1-ВИ с чёткими наружными контурами. Данные МРТ после внутривенного контрастирования: патологических очагов усиления МР-сигнала не отмечается (рис 1.).



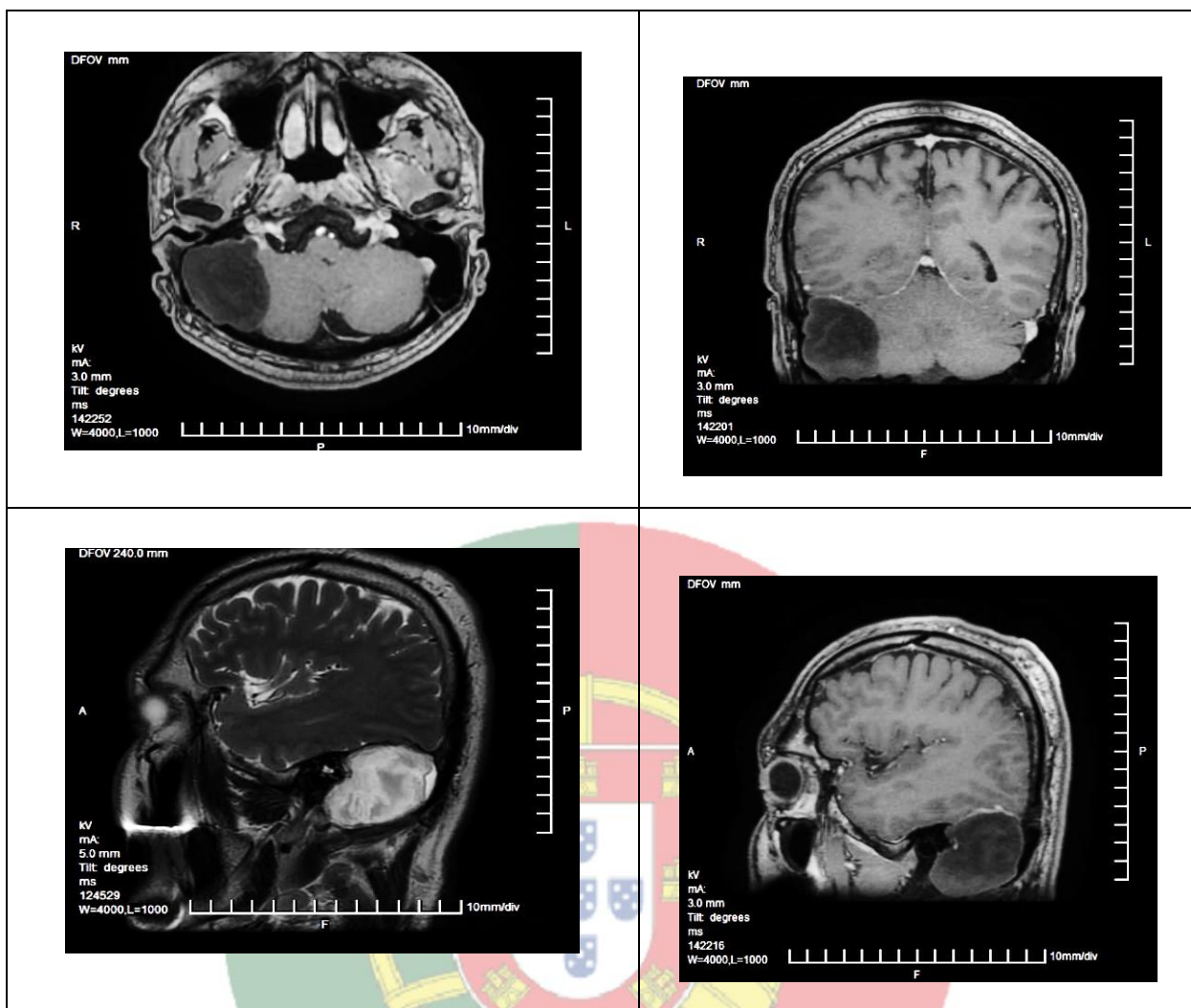


Рис 1. МРТ головного мозга в T1, T2 и Flair режимах.

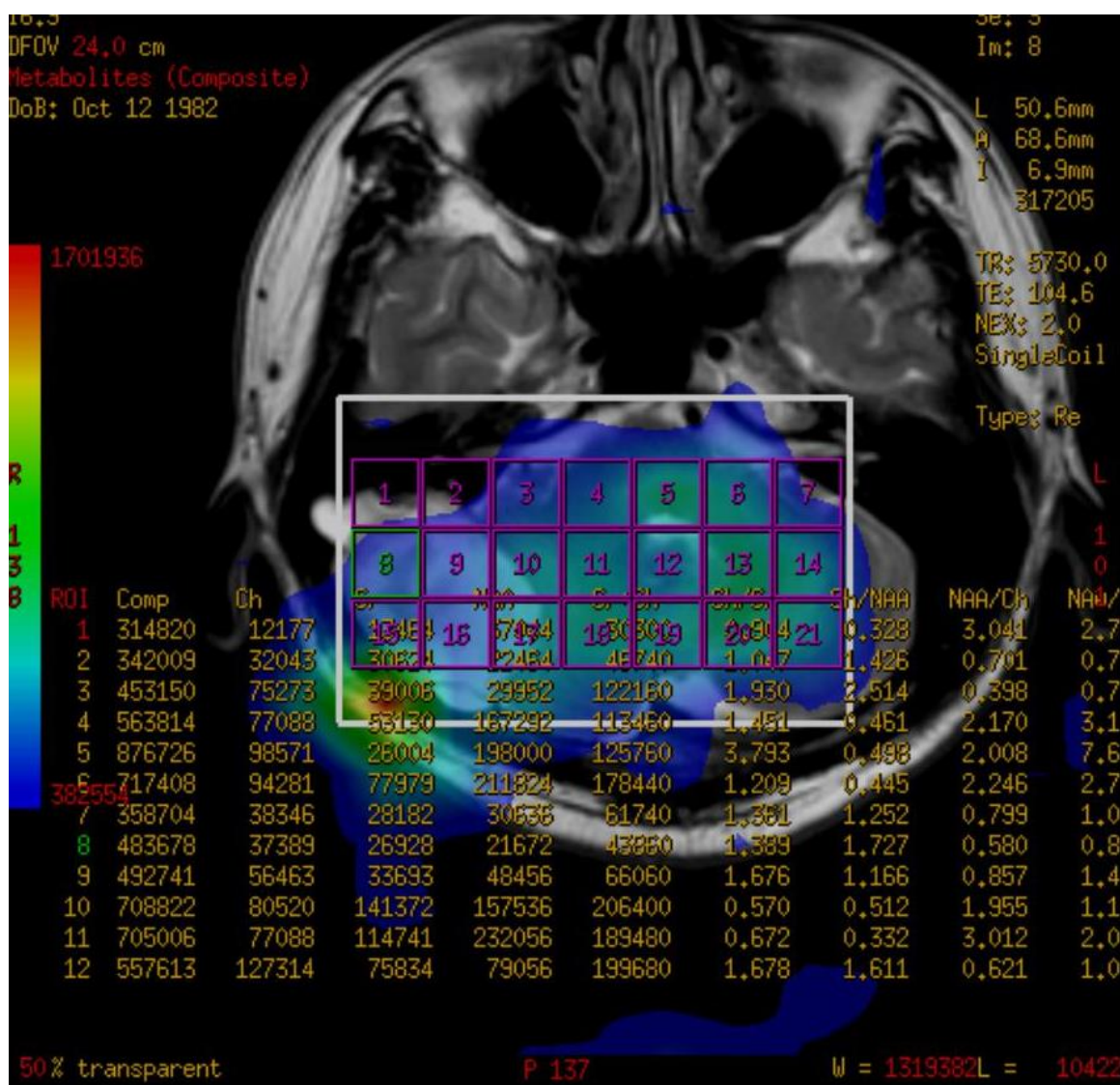


Рис. 2. Мультивоксельная МР-спектроскопия головного мозга.

При МР-спектроскопии определили повышение уровня лактата, снижение уровня NAA, креатина, холина.

Таблица 1.

Таблица соотношения микроэлементов на различных областях головного мозга

№ поле в спектрограмме	NAA	Креатин	Холин	Лактат
8	21672	26928	37389	208681
10	157536	141372	80520	150240
11	232056	114741	77088	90840
12	79056	75834	127314	75960
14	179316	149061	137180	103800
Соотношение 8/14	8,274	5,535	3,668	2,010

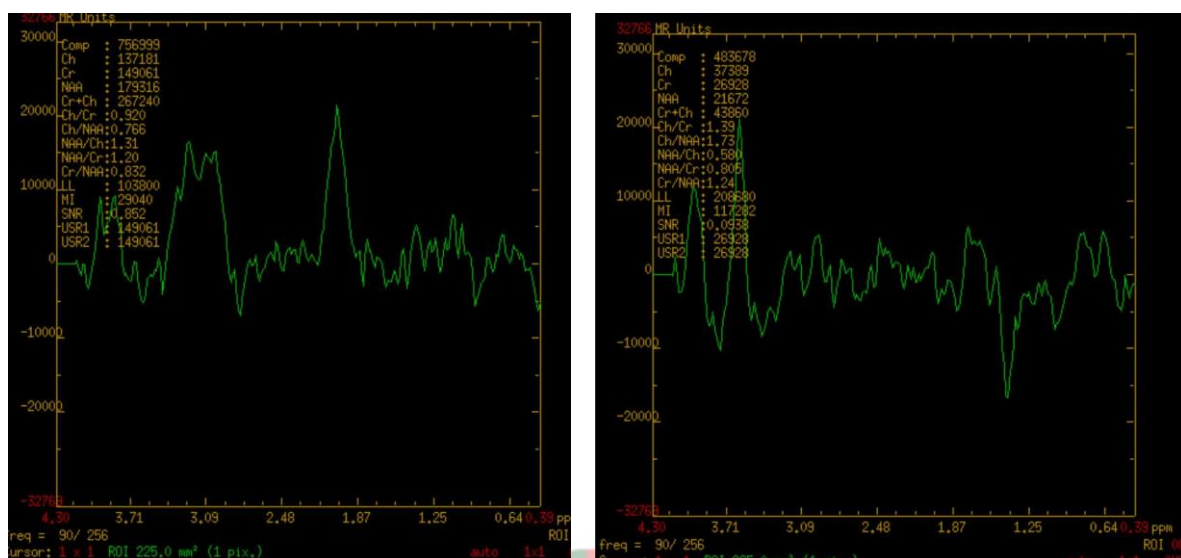


Рис. 3. МР-спектроскопия соотношения уровня метаболитов в области патологии головного мозга.

Для объективной оценки метаболических процессов, происходящих в очаге патологии, за её пределами и на участке прилежащей здоровой ткани, воксели при МР-спектроскопии подразделяются на следующие:

- A.) воксели в центре очага;
- B.) воксели на периферии очага;
- C.) перифокальные воксели;
- D.) воксели здоровой ткани на контрлатеральной стороне.

Данная таблица демонстрирует, что соотношение между патологическим полем (8) и периферическим (14) имеет большую разницу в количестве метаболитов. То есть, отмечаются снижение уровня NAA (8,274), холина (3,668), креатина (5,535) и лактата (2,010). Это связано со структурой опухоли и метаболическими процессами на участке роста новообразования и по периферии распространения процесса. В данном случае опухоль состоит из холестеатомной массы (эпидермоидная опухоль), которая не имела признаков содержания активных метаболитов.

ЭКГ: метаболические изменения в миокарде задней стенки левого желудочка. Осмотр офтальмолога: visus = 1.0, поля зрения не сужены. Диски зрительных нервов бледно-розовые, границы их чёткие, артерии глазного дна умеренно сужены, вены расширены, очаговых изменений нет. Заключение – двусторонняя ангиопатия сетчатки.

Лабораторные анализы: общий анализ крови: эритроциты = $4,40 \times 10^{12}$ /л, гемоглобин = 114 г/л, лейкоциты = $7,60 \times 10^9$ /л (лейкоцитарная формула: палочкоядерные = 2 %, сегментоядерные = 63 %, эозинофилы = 2 %, лимфоциты = 27 %, моноциты = 6 %), тромбоциты = 235×10^9 /л, СОЭ = 6 мм/ч. Сахар крови = 5,77 ммоль/л, билирубин общий = 16,9 ммоль/л, креатинин = 109,8 мкмоль/л. Реакция Вассермана – отрицательная. Группа крови III (B), Rh +. Общий анализ мочи – в пределах нормы.

После сбора всех клиничко-неврологических, лабораторных и инструментальных сведений и заключения вышеупомянутых специалистов была назначена операция в плановом порядке. Под общим эндотрахеальным наркозом проведён разрез кожи и мягких тканей головы субокципитальным парамедианным доступом. После расширения хирургической раны установлено фрезевое отверстие в правую затылочную область кости черепа и произведена резекционная ретросигмоидная субокципитальная трепанация в области затылка в прямом и

парамедианном направлении. В эпидуральном пространстве определили холестеатомную массу, сдавливающую правую гемисферу мозжечка. При ревизии инструментами по эпидуральному пространству к сосцевидному отростку височной кости определялось распространение массы опухоли, которая заполнила полость и привела к деструкции губчатой ткани сосцевидного отростка. Опухолевая масса представляла собой мягкую жироподобную, светло-жёлтого цвета массу (рис. 5), которую удалили тотально с помощью специальных инструментов. Произведен тщательный гемостаз. Восстановилась пульсация головного мозга. В эпидуральном пространстве установлен хлорвиниловый трубчатый дренаж. Йод, спиртовой компресс, наложена асептическая повязка.

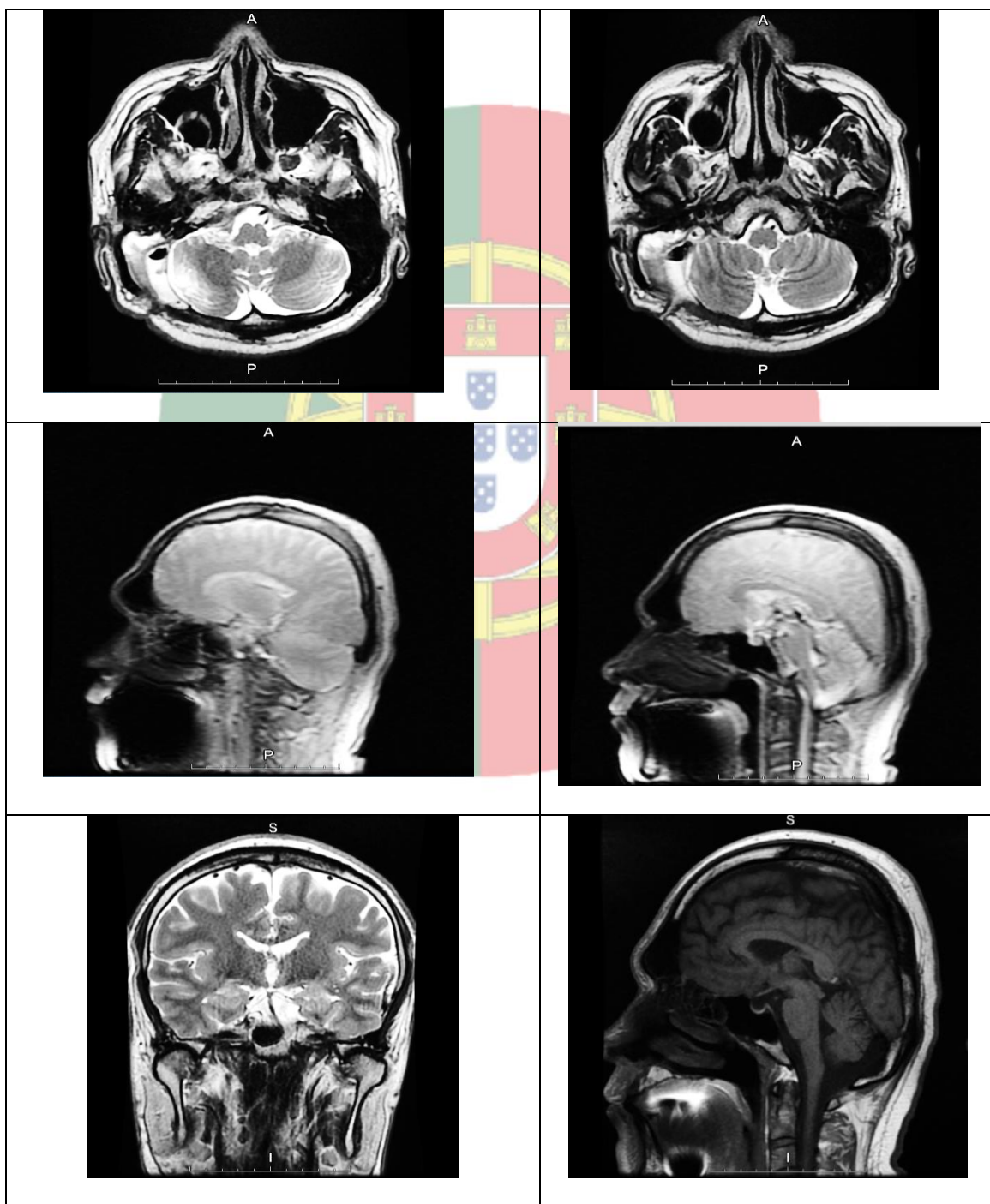


Рис. 4. МРТ после операции. Гемисфера мозжечка восстановилась после декомпрессии, признаков дислокации не определялось.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Движения в конечностях в полном объеме, функции тазовых органов сохранены. Больной отмечает, что восстановительный период после проведенного лечения составил 3 месяца – происходило постепенное восстановление равновесия, ходьбы, уменьшение частоты приступов головной боли. В последующем состояние стабилизировалось. На момент анкетирования в жалобах указания на периодические головные боли без тошноты и рвоты, после их окончания восстановление самочувствия занимает несколько дней; пошатывание при ходьбе; нарушение сна; снижение памяти, некоторое замедление скорости мышления, повышенную утомляемость от умственных и физических занятий. По шкале Карновского оценка составляет 80 баллов. Пациент в основном справляется со своим здоровьем. Лечится амбулаторно, находится под наблюдением невролога по месту жительства.

При патологоанатомическом исследовании определяется: холестеатома (эпидермоидная опухоль).

<https://youtu.be/pCVDb0MWhr4>



Рис. 5. Интраоперационные снимки удалённой опухолевой ткани.

Выводы:

1) У больных с эпидермоидными опухолями, поступивших на хирургическое лечение в стадии субкомпенсации или в стадии умеренной декомпенсации, изменения метаболизма в стволе мозга характеризуются незначительным или умеренным снижением уровня лактата при нормальных показателях других метаболитов при МР-спектроскопии.

2) У больного с выраженной компрессией мозжечка при МР-спектроскопии отмечается значительное снижение лактата, NAA, холина, креатина.

3) Изменение уровня лактата в нашем случае не коррелирует со степенью компрессии ствола мозга и размерами внемозговой опухоли ЗЧЯ, а именно эпидермоидной кистой.

4) У данного пациента с эпидермоидной опухолью, в разрез с литературными данными при глиальных опухолях головного мозга, значительное повышение уровня лактата не наблюдается.

Раскрытие информации

Конфликт интересов

Авторы объявили, что нет никаких конфликтов интересов.

Этические нормы

В исследовании не использовались персональные данные пациентов, поэтому одобрение этического комитета не требовалось. Данная статья соответствует стандартам Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренному варианту 2000 г. и этическим

стандартам Локального Этического Комитета, входящего в состав учреждения, в котором выполнялась работа.

Финансирование

Исследование проводилось без спонсорской помощи.

Благодарность

Авторы выражают благодарность руководителям нейрохирургического отделения за предоставление информации о работе подведомственных им структур.

Список использованной литературы

1. Мойсак Г.И., Олюшин В.Е., Маслова Л.Н., Тастанбеков М.М., Чиркин В.Ю. Изменения в стволе мозга при невриномах VIII нерва и субтенториальных менингиомах по данным протонной магнитно-резонансной спектроскопии. Вестник ТГУ, т.12, вып.5, 2007
2. Zhang X, Zhang T, Ge L, Li Z and Chen J (2022) Treatment of adult posterior fossa tumors. Based on predictors of postoperative hydrocephalus. *Front. Surg.* 9:886438. doi:10.3389/fsurg.2022.886438
3. Sheikh HA, Bokhari I, Rehman L, Babar A, Siddiqi S, Hashim A. Surgical outcomes of posterior fossa brain tumors. *Pakistan Journal of Surgery. (international).* 2014;19(1):26–30.
4. Kameda-Smith M.M., White M.A., George E.J., Brown J.I. Time to diagnosis of posterior fossa tumors in children: the 11-year West of Scotland experience, 2000–2011. *Br. J. Neurosurgeon.*2013;27:364–9.
5. Hamdan A.R., Essa A.A. Intraaxial tumors of the posterior cranial fossa: results of surgical treatment. *Med J Cairo University.* 2018;86(7):3433–
6. Kumandash S, Per H, Gumus H, et al. Torticollis secondary to posterior fossa and cervical spinal cord tumors: a report of five cases and a review of the literature. *Neurosurgeon Rev.* 2006;29(4):333-8.
7. Louis, D.N. et al. (2016) WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System. International Agency for Research on Cancer, Lyon, France.
8. Dagogo-Jack, I.; Shaw, A.T. Tumour heterogeneity and resistance to cancer therapies. *Nat.Rev.Clin.Oncol.*2018,15,81–94
9. Bowman, R.L.; Klemm, F.; Akkari, L.; Pyonteck, S.M.; Sevenich, L.; Quail, D.F.; Dhara, S.; Simpson, K.; Gardner, E.E.; IacobuzioDonahue, C.A.; et al. Macrophage Ontogeny Underlies Differences in Tumor-Specific Education in Brain Malignancies. *Cell Rep.* 2016, 17, 2445–2459.
10. Mora P, Pons A, Cos M, et al. Magnetic resonance spectroscopy in posterior fossa tumours: the tumour spectroscopic signature may improve discrimination in adults among haemangioblastoma, ependymal tumours, medulloblastoma, and metastasis. *Eur Radiol* 2019; 29: 2792-2801.
11. Desroches J, Jermyn M, Pinto M, Picot F, Tremblay MA, Obaid S, Marple E, Urmev K, Trudel D, Soulez G, Guiot MC, Wilson BC, Petrecca K, Leblond F (2018) A new method using Raman spectroscopy for in vivo targeted brain cancer tissue biopsy. *Sci Rep* 8: 1792.
12. Imiela A, Polis B, Polis L, Abramczyk H (2017) Novel strategies of Raman imaging for brain tumor research. *Oncotarget* 8:85290–85310.
13. Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol.* (2021) 23:1231–51.doi:10.1093/neuonc/noab106.

14. Moini J, Piran P, editors. Histophysiology. In: Functional and Clinical Neuroanatomy. London:Elsevier(2020).p.1–49.
15. Zhou J, Heo H-Y, Knutsson L, van Zijl PCM, Jiang S. APT-weighted MRI: Techniques, current neuro applications, and challenging issues. *J Magn Reson Imaging*. (2019) 50:347–64.doi:10.1002/jmri.26645.
16. Ишков С.В. Клинико-анатомические критерии в индивидуальном планировании и оптимизации оперативных доступов в хирургии опухолей задней черепной ямки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2016. №3. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anatomicheskie-kriterii-v-individualnom-planirovanii-i-optimizatsii-operativnyh-dostupov-v-hirurgii-opuholey-zadney-cherepnoy-1>.
17. Ишков С.В. Клинико-анатомические критерии в индивидуальном планировании и оптимизации оперативных доступов в хирургии опухолей задней черепной ямки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2016. №3. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anatomicheskie-kriterii-v-individualnom-planirovanii-i-optimizatsii-operativnyh-dostupov-v-hirurgii-opuholey-zadney-cherepnoy-1>.
18. Aliev, M.A., Mamadaliev, A.M., Bakhriddinov, B.R. *et al.* Use of Magnetic Resonance Spectroscopy for the Diagnosis of Brain Tumor Recurrence. *J Appl Spectrosc* (2022). <https://doi.org/10.1007/s10812-022-01445-y>.
19. Ишков С.В. Клинико-анатомические критерии в индивидуальном планировании и оптимизации оперативных доступов в хирургии опухолей задней черепной ямки // Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова. 2016. №3. URL:<https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-anatomicheskie-kriterii-v-individualnom-planirovanii-i-optimizatsii-operativnyh-dostupov-v-hirurgii-opuholey-zadney-cherepnoy-1>
20. Julia Sape M., Coronel I., Majos C. et al. Prospective diagnostic performance evaluation of single-voxel 1H MRS for typing and grading of brain tumors // *NMR Biomed*. — 2012. — №25(4).—P.661-673.
21. Wijnen J.P., Idema A.J., Stawicki M. et al. Quantitative short echo time 1H MRSI of the peripheral edematous region of human brain tumors in the differentiation between glioblastoma, metastasis, and meningioma // *J. Magn. Reson. Imaging*. — 2012. — № 36(2).— P. 1072-1082.
22. Scheidegger O., Wingeier K., Stefan D. et al. Optimized quantitative magnetic resonance spectroscopy for clinical routine // *Magn. Reson. Med*. — 2013. — № 70(1). — P. 25-32.