

Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя

Е.В. Селиверстова, Ю.А. Селиверстов, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

При функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (фМРТп) возможно оценить низкочастотные колебания (0,01–0,1 Гц) BOLD-сигнала, основанные на изменении параметров гемодинамики, что косвенно позволяет определить спонтанную нейрональную активность различных областей головного мозга в состоянии покоя. Нами было проведено фМРТп-исследование в группах здоровых добровольцев и пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Из спектра нейрональных сетей покоя головного мозга была выделена сеть пассивного режима работы (СПРР) головного мозга и оценены изменения паттерна нейрональной активности данной сети у пациентов с БП. Установлено, что при БП по сравнению с нормой имеет место уменьшение активности в правой нижней теменной доле (т.е. в зоне, входящей в состав СПРР и участвующей в зрительно-пространственном восприятии) и, напротив, увеличение спонтанной нейрональной активности в составе СПРР в медиальных отделах правой верхней лобной извилины, правой и левой угловых извилинах, передневерхних и задненижних отделах левого и правого предклинья. Выявленные изменения нейрональной активности, рассматриваемые как проявление феномена нейропластичности, потенциально могут являться биомаркерами нейродегенеративного процесса при БП.

Ключевые слова: функциональная МРТ покоя, болезнь Паркинсона, анализ независимых компонент, сеть пассивного режима работы головного мозга.

Блезнь Паркинсона — одно из наиболее часто встречающихся нейродегенеративных заболеваний человека, характеризующееся брадикинезией, тремором и ригидностью в сочетании с расстройствами ходьбы и равновесия, присоединяющимися по мере неуклонного прогрессирования нейродегенерации. БП встречается практически повсеместно. Общая распространенность заболевания составляет 100–200 на 100 тыс. населения, однако в старших возрастных группах число больных значительно возрастает. В группе старше 60 лет заболевание встречается у 1% лиц, а после 75 лет — с частотой до 3% и более. В мире БП страдают в среднем около 5 млн чел., из них 1,5 млн проживает в 7 ведущих экономически развитых странах мира. Отмечается тенденция роста заболеваемости БП с 80-х годов прошлого века [22]. В среднем через 14 лет после появления моторных проявлений болезни пациенты оказываются прикованными к постели или инвалидному креслу. Кроме моторных симптомов, у пациентов с БП имеет место целый ряд немоторных проявлений, таких как нарушение бодрости, двигательные расстройства в фазе сна с быстрыми движениями глаз, нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта, легкие и умеренные когнитивные расстройства, депрессия, панические атаки и др.

Ранее считалось, что при БП морфологические изменения затрагивают главным образом дофамин-продуцирующие нейроны черной субстанции, однако имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о наличии патологических синуклеин-позитивных включений в обонятельных

луковицах, дорсальном ядре блуждающего нерва, ядрах шва и ретикулярной формации уже на ранних стадиях болезни [10, 16]. В то время как на ранних стадиях БП проявления заболевания могут быть адекватно скомпенсированы с использованием доступных (преимущественно дофаминергических) препаратов, целый ряд проблем возникает при лечении поздних стадий, включая моторные и немоторные проявления. Многие из симптомов поздних стадий БП не чувствительны к тем или иным противопаркинсоническим средствам, что требует применения комбинированной терапии и назначения большого числа корректоров. Таким образом, в связи с разнообразием существующих методов лечения БП, полиморфизмом клинических проявлений, а также необходимостью проведения максимально ранней терапии, актуальным является поиск биомаркеров БП с целью более объективной оценки течения заболевания и его выявления на ранних стадиях.

На сегодняшний день наряду с рутинным МРТ обследованием головного мозга стало возможным более широкое применение сравнительно недавно появившихся МРТ-последовательностей при БП с целью определения тонких и динамических структурно-функциональных изменений головного мозга. Так, для функционального картирования головного мозга применяется метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [1], основанный на BOLD-контрасте (blood oxygenation level dependent, то есть «зависимый от уровня оксигенации крови») и представляющий собой отображение на МР-изображениях (полученных на основе последовательности «градиентное

эхо») зависимости величины МР-сигнала от содержания дезоксигемоглобина. Выделяют два основных вида фМРТ: 1) с определением степени активации коры головного мозга при выполнении какого-либо задания (task-fMRI); 2) определение спонтанной нейрональной активности серого вещества головного мозга в покое – так называемая «resting-state functional MRI» (RS-fMRI), или функциональная МРТ покоя (фМРТп). При проведении фМРТп оцениваются низкочастотные (<0,1 Гц) колебания BOLD-сигнала [2, 3].

Головной мозг – это сложная нейрональная сеть. Существуют нейроны головного мозга, в определенном режиме поддерживающие свою работу в покое и сохраняющие спонтанную активность [6]. Такие нейрональные участки могут быть анатомически удалены друг от друга, но функционировать одинаково, т.е. применительно к фМРТ – резонировать на одной частоте; синхронно активируемые участки могут образовывать целые «конгломераты» – так называемые *сети покоя* (СП) головного мозга [11]. На изучение таких сетей и направлена фМРТп.

Существует спектр методов для обработки данных фМРТп [4–9], дающих возможность оценить наличие и выраженность функциональных связей между различными участками головного мозга [12, 13, 18, 23, 24, 26–28]. Одним из таких методов является анализ независимых компонент (Individual Component Analysis, ICA) [21], позволяющий вычлени из суммарного BOLD-сигнала различные компоненты, представляющие собой карты с разложенным низкочастотным сигналом синхронно активирующихся участков серого вещества головного мозга. Этот метод обладает высоким уровнем надежности для выявления спектра зон, входящих в состав СП [11]. Выявленные СП возможно затем подвергнуть вторичному анализу, в т.ч. сравнению между исследуемыми группами [21].

Необходимо отметить, что при выявлении СП границы их часто перекрываются, что может свидетельствовать об их тесном взаимодействии в состоянии покоя. Однако даже у одного исследуемого выявляются далеко не все возможные СП головного мозга [11], которые принципиально существуют в физиологических и патологических условиях.

Активность одной из сетей – так называемой Default Mode Network (на русский язык можно перевести как «сеть пассивного режима работы головного мозга», СПРР) – значительно повышается в состоянии покоя по сравнению с выполнением когнитивных задач (т.е. происходит деактивация при стимуляции импульсами извне), что наглядно характеризует наличие спонтанной активности нейронов головного мозга. СПРР выявляется всегда. Сеть состоит из пространственно (анатомически) разобщенных, однако функционально связанных между собой зон серого вещества предклинья, медиальной, латеральной и нижней теменной коры, медиальных отделов коры височных долей, медиальных отделов серого вещества лобных и задних и передних отделов поясных извилин, поддерживающих постоянную низкочастотную активность.

Активность СПРР тесно связана с процессами мышления, включая интеграцию когнитивных и эмоциональных компонентов, контроль состояния окружающей обстановки и спонтанные мыслительные процессы [14, 15, 20].

Изучение СП перспективно при различных нейродегенеративных заболеваниях, таких как БП, болезнь Гентингтона, болезнь Альцгеймера и др., с оценкой возможных изменений зон спонтанной нейрональной активности. Кроме того, в настоящее время фМРТп применяется при рассеянном склерозе, эпилепсии и ряде других форм патологии [19]. Изменение активности СП головного мозга, а в частности СПРР, может играть важную роль в понимании реорганизации паттерна активности головного мозга в покое при развитии нейродегенеративного процесса. Определение изменений спонтанной нейрональной активности зон, входящих в состав СПРР, может явиться важной ступенью в совершенствовании методов мониторинга болезни и оценки лечения пациентов с БП, а также изучения феномена нейропластичности.

Материалы и методы

В исследовании участвовали 18 здоровых добровольцев (9 женщин, 9 мужчин) без заболеваний центральной нервной системы, средний возраст 43 года [27; 71], и 25 пациентов с БП (14 женщин, 11 мужчин), средний возраст 59 лет [39; 76]. Диагноз БП ставился согласно критериям Банка Мозга Британского Общества по изучению болезни Паркинсона. Все исследуемые были правши.

Пациенты оценивались по функциональной шкале Хен-Яра, унифицированной рейтинговой шкале оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS), Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MOCA), батаре лобных тестов, госпитальной шкале тревоги и депрессии.

С целью выявления зон спонтанной нейрональной активности головного мозга в состоянии покоя обследуемым проводилась фМРТп головного мозга на магнитно-резонансном томографе с величиной магнитной индукции 1,5 Т. Дизайн исследования включал последовательность для получения функциональных данных (BOLD). Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно в наушниках (для уменьшения стимулирования слухового анализатора) с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном, не засыпать. Продолжительность сканирования составляла 6 мин 20 с. Кроме того, были получены анатомические изображения головного мозга исследуемых в режиме T1 с толщиной среза 1 мм с возможностью последующих реконструкций в любой проекции (MPR).

Для выявления СПРР, оценки возможного изменения спонтанной нейрональной активности в пределах зон, входящих в ее состав, и обработки полученных данных в нашем исследовании мы использовали приложение GIFT 2.0 (Group ICA Of fMRI Toolbox) на базе программы MATLAB с применением анализа независимых компонент (ICA), а также статистический анализ на базе SPM 8 (Statistical Parametric Mapping) – парный t-test с оценкой полученных результатов. Предварительная обработка данных проводилась в статистической программе SPM 5 с нивелированием различий анатомического рисунка извилин большого мозга каждого индивидуума. Кроме того, в группах пациентов мы провели регрессионный анализ со шкалами Хен-Яра, MOCA и UPDRS и ковариационный анализ с полом, возрастом и длительностью заболевания.

Результаты и обсуждение

При построении карт независимых компонент, состоящих из произвольно выбранных 25 отдельных компонент, была выделена СПРР головного мозга у каждого исследуемого и сформированы суммарные карты активности для каждой группы, продемонстрированные для группы нормы на рис. 1 и для группы пациентов с БП на рис. 2. Выявленные нами зоны, входящие в состав данной сети, также указаны в табл. 1.

При сравнении двух независимых групп нами были выявлены разнонаправленные особенности паттерна спонтанной нейрональной активности в зонах СПРР в группе пациентов с БП. Пол и возраст обследуемых были взяты как ковариаты (covariates).

У всех пациентов с БП по сравнению с группой нормы нами было отмечено уменьшение активности в правой нижней теменной доле – зоне, входящей в состав СПРР и участвующей в зрительно-пространственном восприятии. Мы провели множественный регрессионный анализ со шкалами UPDRS и МОСА по данной зоне. Как известно, в шкале UPDRS при оценке многообразной симптоматики БП максимальная оценка (199 баллов) соответствует максимальной тяжести болезни, оценка 0 – отсутствию клинических проявлений. Шкала МОСА разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений, с оценкой внимания и концентрации, исполнительных функций, памяти, речи, оптико-пространственной деятельности, концептуального мышления, счета и ориентированности; максимальное количество баллов – 30 (норма – от 26). При анализе полученных данных была выявлена определенная тенденция: чем выше оценка по шкале МОСА, тем выше активность в правой нижней теменной доле, а чем выше оценка по шкале UPDRS, тем меньше активность в данной зоне у всех пациентов с БП. Данные представлены в табл. 2.

таблица 2: Взаимосвязь изменений активности в правой нижней теменной доле с данными клинических шкал.

Правая нижняя теменная доля	Шкала UPDRS	Шкала МОСА
Координаты данной зоны MNI (мм)	[42; -48; 27]	[36; -54; 45]
Оценка по шкале	↑	↑
Активность в данной зоне у пациентов с БП	↓	↑
Значения p	$p_{\text{uncorr}}=0,021$	$p_{\text{uncorr}}=0,051$

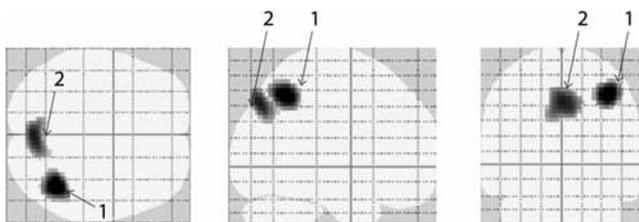


рис. 3. Зоны с уменьшением спонтанной нейрональной активности у пациентов с БП. Групповая карта головного мозга пациентов с БП в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади) с уменьшением спонтанной нейрональной активности ($p < 0,05$ при сравнении с нормой) в зонах, входящих в состав СПРР: 1 – правая нижняя теменная доля; 2 – правое предклинье (медиальные отделы).

таблица 3: Зоны уменьшения спонтанной нейрональной активности ($p < 0,05$ при сравнении с нормой), входящие в состав СПРР, у пациентов с БП.

	Объем кластера k_E	Значения $p < 0,05$	Значения T	3D координаты зон головного мозга [x; y; z], мм
Правое полушарие большого мозга				
Нижняя теменная доля	126	$p_{\text{FWE-corr}}=0,001$	5,44	[33; -54; 48]
Предклинье (медиальные отделы)	121	$p_{\text{FWE-corr}}=0,001$	5,27	[9; -72; 33]

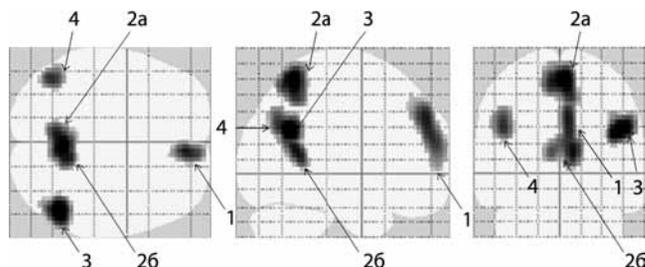


рис. 4: Зоны с увеличением спонтанной нейрональной активности у пациентов с БП. Групповая суммарная карта головного мозга пациентов с БП в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади) с увеличением спонтанной нейрональной активности ($p < 0,05$ при сравнении с нормой) в зонах, входящих в состав СПРР: 1 – правая верхняя лобная извилина (медиальные отделы); 2a – правое и левое предклинье (передневерхние отделы); 2b – правое и левое предклинье (задниенижние отделы); 3 – правая угловая извилина; 4 – левая угловая извилина.

таблица 4: Зоны повышения спонтанной нейрональной активности ($p < 0,05$ при сравнении с нормой) в СПРР у пациентов с БП. Сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test.

	Объем кластера k_E	Значения $p < 0,05$	Значения T	3D координаты зон головного мозга [x; y; z], мм
Левое полушарие большого мозга				
Угловая извилина	62	$p_{\text{FWE-corr}}=0,016$	5,01	[-42; -63; 27]
Предклинье (передневерхние отделы)	167	$p_{\text{FWE-corr}}=0,000$	4,50	[-9; -63; 57]
Предклинье (задниенижные отделы)	124	$p_{\text{FWE-corr}}=0,001$	5,27	[-3; -55; 14]
Правое полушарие большого мозга				
Предклинье (задниенижные отделы)	124	$p_{\text{FWE-corr}}=0,001$	5,27	[6; -63; 21]
Предклинье (передневерхние отделы)	167	$p_{\text{FWE-corr}}=0,000$	5,50	[3; -54; 63]
Правая верхняя лобная извилина (медиальные отделы)	144	$p_{\text{FWE-corr}}=0,000$	4,49	[3; 51; 39]
Угловая извилина	158	$p_{\text{FWE-corr}}=0,000$	6,21	[42; -57; 21]

На рис. 3 представлены зоны уменьшения спонтанной нейрональной активности у пациентов с БП в правом предклинье и правой нижней теменной доле. Полученные результаты также представлены в табл. 3.

У всех пациентов с БП, в сравнении с группой контроля, зоны большей спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, были отмечены в медиальных отделах верхних лобных извилин, передневерхних и задних отделах левого и правого предклинья, а также в угловых извилинах, в группе с впервые выявленной БП. Эти зоны проиллюстрированы на рис. 4, полученные результаты также показаны в табл. 4.

Таким образом, у пациентов с БП имеет место сложная реорганизация паттерна активности в пределах СПРР головного мозга, подтверждающая, в частности, вовлечение при данном заболевании зрительно-пространственных функций.

Список литературы

1. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2011; 1: 30–39.
2. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности метода и первый опыт применения в России. Анн. клин. и эксперим. неврол. 2013; 4: 39–44.
3. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н. и др. Опыт применения функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в России. Здравоохранение Таджикистана 2014; 12: 146–149.
4. Andrews-Hanna J.R., Snyder A.Z., Vincent J.L. et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging. *Neuron* 2007; 56: 924–935.
5. Beckmann C.F., DeLuca M., Devlin J.T., Smith S.M. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2005; 360: 1001–1013.
6. Biswal B., Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn. Reson. Med.* 1995; 34: 537–541.
7. Calhoun V.D., Adali T., Pearlson G.D., Pekar J.J. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis. *Hum. Brain Mapp.* 2001; 14: 140–151.
8. Cordes D., Haughton V., Carew J.D. et al. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data. *Magn. Reson. Imaging* 2002; 20: 305–317.
9. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K. et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging. *Am. J. Neuroradiol.* 2000; 21: 1636–1644.
10. Davie C.A. A review of Parkinson's disease. *Br. Med. Bull.* 2008; 86: 109–127.
11. Doucet G., Naveau M., Petit L. et al. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization. *J. Neurophysiol.* 2011; 105: 2753–2763.
12. Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis. *Hum. Brain Mapp.* 2005; 26: 15–29.
13. Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1993; 13: 5–14.
14. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connec-

tion in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003; 100: 253–258.

15. Gusnard D.A., Raichle M.E., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 685–694.

16. Hawkes C.M. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease. Anosmia is a common finding. *BMJ* 1995; 310: 1668.

17. Kahan J., Urner M., Moran R. et al. Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of deep brain stimulation on 'effective' connectivity. *Brain* 2014; 137 (Pt 4): 1130–1144.

18. Larson-Prior L.J., Zempel J.M., Nolan T.S. et al. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2009; 106: 4489–4494.

19. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications. *Am. J. Neuroradiol.* 2013; 34: 1866–1872.

20. Mason M.F., Norton M.I., Van Horn J.D. et al. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought. *Science* 2007; 315: 393–395.

21. McKeown M.J., Hansenz L.K., Sejnowski T.J. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Cur. Opin. Neurobiol.* 2003; 13: 620–629.

22. Mutch W.J., Dingwall-Fordyce I., Downie A.W. et al. Parkinson's disease in a Scottish City. *BMJ* 1986; 292: 534–536.

23. Salvador R., Suckling J., Coleman M.R. et al. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain. *Cereb. Cortex* 2005; 15: 1332–1342.

24. Song M., Zhou Y., Li J. et al. Brain spontaneous functional connectivity and intelligence. *Neuroimage* 2008; 41: 1168–1176.

25. Stone J.V. Independent component analysis: an introduction. *Trends Cogn. Sci.* 2002; 6: 59–64.

26. Thirion B., Dodel S., Poline J.B. Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets. *Neuroimage* 2006; 29: 321–327.

27. Van den Heuvel M.P., Mandl R.C., Hulshoff Pol H.E. Normalized cut group clustering of resting-state fMRI data. *PLoS ONE* 2008; 3: e2001.

28. Van de Ven V.G., Formisano E., Prvulovic D. et al. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest. *Hum. Brain Mapp.* 2004; 22: 165–178.

Reorganization of the brain's default mode network in patients with Parkinson's disease: resting-state fMRI-based analysis of individual components

E.V. Seliverstova, Yu.A. Seliverstov, R.N. Konovalov, M.V. Krotenkova, S.N. Illarioshkin

Scientific Center of Neurology (Moscow, Russia)

Keywords: resting-state functional MRI, Parkinson's disease, independent component analysis, brain's default mode network.

Resting-state functional magnetic resonance imaging (rs-fMRI) enables evaluation of low-frequency oscillations (0.01–0.1 Hz) of the BOLD-signal, which are related to changes in the hemodynamics parameters, thereby making possible to determine indirectly the spontaneous neuronal activity of various areas of the brain at rest. We conducted an rs-fMRI study in groups of healthy volunteers and patients with Parkinson's disease (PD). Out of the spectrum of resting neural networks of the brain, the brain's default mode network (DMN) was selected, and changes in the neuronal activity pattern of the network in PD patients were evaluated. Compared to the norm, PD was found to be

characterized by a decrease in the activity of the right inferior parietal lobe (i.e. in the area incorporated into DMN and involved in visual-spatial perception) and, on the contrary, an increase in the spontaneous neuronal activity of DMN in the medial segments of the right superior frontal gyrus, right and left angular gyri, and anterosuperior and posteroinferior parts of the left and right precuneus. The detected changes in the neuronal activity, regarded as a manifestation of the neuroplasticity phenomenon, may potentially serve as biomarkers of a neurodegenerative process in PD.

Контактный адрес: Селиверстова Евгения Валерьевна – асп. отд. лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-05, e-mail: eselivers@yahoo.com;

Селиверстов Ю.А. – асп. 5-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

Коновалов Р.Н. – старш. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Кротенкова М.В. – зав. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

Иллариошкин С.Н. – зам. дир. по научной работе, рук. отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН.