

# фМРТ-картирование алиментарных функциональных зон головного мозга

Е.И. Кремнева, А.С. Суслин, А.Н. Говорин, М.В. Кротенкова, М.М. Танащян, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва)

*Понимание нейрональных механизмов регуляции приема пищи является первостепенной задачей в оценке пищевого поведения человека, как в норме, так и при ожирении. Пролить свет на нейробиологические основы различий в пищевом поведении могут помочь современные методы нейровизуализации, один из которых – функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ). В работе описывается разработанная на базе ФГБНУ НЦН простая в использовании и воспроизводимая зрительная фМРТ-парадигма для оценки системы контроля пищевого поведения у здоровых добровольцев. При помощи описанной парадигмы у данной группы исследуемых выявлены компоненты всех трех звеньев пищевой регуляторной системы и выделена зона интереса – дорсолатеральная префронтальная кора (ДЛПФК).*

**Ключевые слова:** фМРТ, парадигма, головной мозг, пищевая регуляция, ожирение, дорсолатеральная префронтальная кора.

## Введение

**Ф**ункциональная магнитно-резонансная томография в последнее время широко применяется для исследования деятельности функциональных систем головного мозга, как в норме, так и при различных патологических процессах [1–3]. Относительная простота проведения исследований и неинвазивность – отражение локальных изменений нейрональной активности происходит опосредованно через изменения парамагнитных свойств гемоглобина крови, локально притекающей к функционально активным участкам головного мозга – обеспечивают масштабное применение метода фМРТ. Креативным направлением прикладных аспектов фМРТ является использование различных методик воздействия на зоны–мишени исследовательского интереса (стимуляции, торможения, активации и др.). В частности, подобное сочетание исследования активности мозга и транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) может быть использовано для модулирования патологического процесса. Одной из перспективных областей совместного использования фМРТ и ТМС является комплексное лечение ожирения. В последнее время проблема ожирения достигла масштабов эпидемии: по данным Всемирной организации здравоохранения, более 1 миллиарда людей во всем мире имеют избыточный вес и 300 миллионов страдают ожирением [7, 12]. Данная проблема сводится не только к внешним проявлениям, но, что гораздо важнее, имеет ряд очень тяжелых последствий для здоровья населения (сахарный диабет 2 типа, сердечно-сосудистые заболевания). Существующие методы лечения ожирения, к сожалению, в большинстве случаев приводят лишь к кратковременной потере веса, поскольку после прекращения лечения пациенты часто возвращаются к своим пищевым привычкам и пристрастиям [9, 13]. Следовательно, лечение должно быть комплексным, с обязательной коррекцией пищевого поведения. В этом свете, помимо работы диетологов, нутрициологов, психологов и др., представляется интересным использование различных методов стимуляции головного мозга, таких как ТМС.

Но следует помнить, что данные методы требуют четкого понимания нейрональных механизмов регуляции приема пищи.

Головной мозг играет главную роль в модуляции голода и регуляции мотивированного поведения, такого как поглощение пищи. Однако механизмы формирования определенных пищевых привычек еще до конца не ясны. В настоящее время пролить свет на нейробиологические основы различий в пищевом поведении могут современные методы нейровизуализации, один из которых – фМРТ. Активация алиментарных зон коры достигается путем предъявления различных стимулов – зрительных, обонятельных или вкусовых [6]. Уникальный вариант ответа головного мозга на пищу и связанные с ней стимулы может помочь объяснить возбуждение аппетита в той или иной ситуации, а персонализированный подход с индивидуальным картированием функционально значимых зон коры является первым этапом при применении ТМС. Однако прежде чем оценивать нейрональные модели регуляции пищевого поведения у пациентов с избыточной массой тела, необходимо исследовать эту регуляцию в норме, у людей с нормальным индексом массы тела (ИМТ). Поэтому **целью нашей работы** стала разработка воспроизводимой пищевой фМРТ-парадигмы, исследование с ее помощью зон активации головного мозга у здоровых добровольцев (с ИМТ в пределах нормальных значений – 18,5–25 кг/м<sup>2</sup>) и последующее выделение зон(ы), к которой в дальнейшей работе с пациентами с избыточной массой тела возможно применение стимуляционных методик.

## Материалы и методы

В исследование, одобренное локальным этическим комитетом, были включены 23 здоровых добровольца (11 мужчин, 12 женщин); средний возраст составил 31,6 лет (минимальный – 23 года, максимальный – 47 лет), средний ИМТ – 22,14, средняя окружность талии – 74 см. Все пациенты подписали информированное согласие.

## фМРТ–парадигма

Исследование проводилось натощак утром. Исследуемых, помещенных в МР-томограф, просили расслабиться и не совершать движений. Задание было представлено зрительной парадигмой с чередованием 9 блоков (по 30 сек. каждый) – крупные изображения преимущественно высококалорийной пищи (торт, свиная отбивная, блины и проч.) чередовались с изображениями умиротворяющих пейзажей. Учитывая, что у испытуемых существуют индивидуальные предпочтения в пище, мы старались представить различные категории еды (сладкое, мясное, молочное), а также исключили людей с ограничениями в пищевом рационе (вегетарианцы).

## Протокол МРТ исследований

Все исследования были проведены на МР-томографе Siemens Magnetom Verio 3,0 Т. Протокол включал в себя следующие режимы (параметры сканирования представлены в табл. 1):

- 1) T2 – взвешенные изображения (T2-ВИ) для исключения патологических изменений головного мозга.
- 2) Исследование в режиме MPRAGE для получения подробных анатомических данных с целью последующего наложения на них функциональных данных; выполнялось с получением набора из 160 сагиттальных срезов, покрывающих весь объем вещества мозга, с возможностью последующей реконструкции изображений в любых проекциях, объемной реконструкции вещества головного мозга.
- 3) T2\* – градиентное эхо в аксиальной проекции для получения данных функциональной активации.

## Анализ фМРТ-данных

Оценка полученных данных проводилась при помощи пакета для статистической обработки SPM5 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK). Все объемы функциональных данных были выровнены относительно первого для коррекции движения испытуемого, после чего средний функциональный файл линейно корегистрировался с соот-

таблица 1: Параметры режимов МР-исследования.

Параметры	Режимы		
	T2-ВИ	MPRAGE	T2*GRE
Время сканирования (мин:сек)	2:02	9:14	4:38
TR (мс)	4000	2300	3000
TE (мс)	118	2,98	30
FOV (мм)	220	256	192
Flip angle (градусы)	134	9	90
Толщина среза (мм)	5	1,2	3
Разрешение матрицы (мм)	320x320	240*256	64*64

ветствующим анатомическим файлом с последующей пространственной нормализацией первого (3×3×3 мм) и второго (1×1×1 мм) относительно стандартного пространства координат Монреальского Неврологического Института (Montreal Neurological Institute – MNI). Непосредственно перед статистическим анализом преобразованные функциональные данные размывались при помощи гауссовой функции с размером ядра 6×6×6 мм для увеличения соотношения сигнал–шум (за счет ослабления высокочастотного шума) и компенсации вариабельности строения извилин между субъектами. Статистические параметрические карты генерировались на основании повоксельного сравнения при помощи общей линейной модели (general linear model) [8]. Для снижения артефактов от движения испытуемого параметры ригидной трансформации при выравнивании вводились в качестве регрессоров при статистической обработке первого уровня (для каждого испытуемого).

Предварительный статистический анализ данных, в результате которого были получены сведения о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные, и те же самые результаты представлены в цифровом формате с указанием уровня статистической значимости зоны активации, ее объема и координаты в стереотаксическом пространстве MNI. Данный анализ проводился для каждого испытуемого отдельно (порог статистической значимости –  $p \leq 0,001$  uncorrected) с последующим анализом группы (модель со случайными уровнями факторов (random effects model) с установленным порогом статистической значимости  $pFWECorr < 0,05$  и  $p \leq 0,001$  uncorrected).

Для выделения и анализа зон интереса использовались следующие программы на базе SPM5:

- WFU PickAtlas 2.4 (Functional MRI Laboratory, Wake Forest University School of Medicine) для создания масок зон интереса с последующим их наложением на полученные данные;
- xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) для локализации зон интереса по полям Бродманна (ПБ), просмотра и представления полученных данных.

## Результаты

В результате групповой обработки фМРТ-данных здоровых добровольцев с использованием пищевой парадигмы обнаружена заинтересованность следующих зон: в обоих полушариях большого мозга – зрительная кора, верхняя теменная доля (7 ПБ), ДЛПФК (9 и 46 ПБ); в левом полушарии – нижняя теменная доля (40 ПБ) и островковая доля, задние отделы таламуса (рис. 1). Объем зон активации, координаты центров кластеров и уровень статистической значимости указаны в табл. 2.

Для дальнейшего анализа нами была выделена зона ДЛПФК как наиболее значимая в когнитивном контроле пищевого поведения и используемая для воздействия на нее стимуляционных методик (см. ниже). Проведен анализ объема активированной ДЛПФК в левом и правом полушариях большого мозга, а также определена латерализация активации указанной зоны в зависимости от уровня статистического порога (полушарием с преобладанием активации ДЛПФК считалось полушарие с более высоким статистическим порогом активации) (рис. 2, табл. 3).

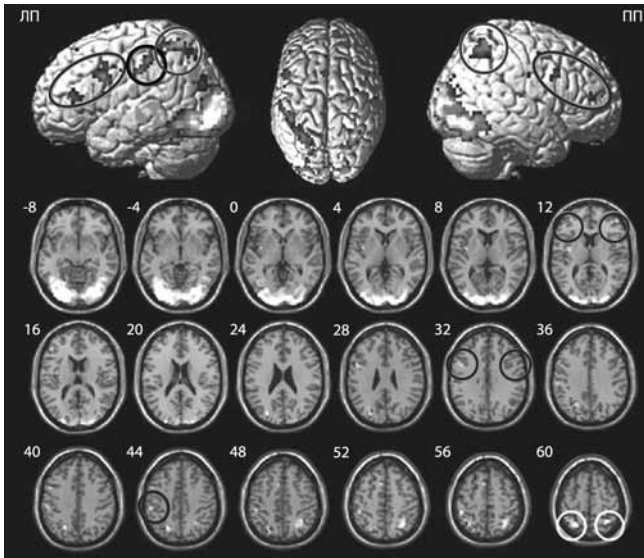


рис. 1: Зоны активации для группы здоровых добровольцев (групповой анализ) при выполнении парадигмы, наложенные на объемное изображение головного мозга (вверху) и срезы в аксиальной проекции (внизу).

Примечание: цветную версию рис. см. на обложке.

ПП – правое полушарие большого мозга, ЛП – левое полушарие. Зеленым цветом обозначена ДЛПФК (9 и 46 ПБ), желтым – верхняя теменная доля (7 ПБ), синим – нижняя теменная доля (40 ПБ).  $T > 6,32$ ,  $pFWER_{corr} < 0,05$ .

таблица 2: Зоны активации для группы здоровых добровольцев при выполнении парадигмы (групповой анализ).

№	Зона активации	Координаты центра кластера			Объем	T	ПБ
		x	y	z			
1	Затылочные доли (ПП+ЛП)	-30	-79	-5	2650	14,23	
2	Верхняя теменная доля (ЛП)	-30	-58	58	124	10,15	7
3	Верхняя теменная доля (ПП)	33	-58	52	119	9,35	7
4	Нижняя теменная доля (ЛП)	-45	-37	55	60	9,42	40
5	Средняя, верхняя лобные извилины (ЛП)	-6	14	52	11	8,43	8
6	Островковая доля (ЛП)	-36	-4	13	24	8,3	
7	Нижняя лобная извилина (ЛП)	-48	8	31	57	7,82	9
8		-45	35	13	21	7,71	46
9	Нижняя, средняя лобная извилина (ПП)	54	14	34	14	7,25	9
10	Средняя лобная извилина (ПП)	48	47	13	6	7,82	10
11	Задние отделы таламуса (ЛП)	-9	-31	-2	9	7,69	

Примечание: ПП – правое полушарие, ЛП – левое полушарие. Объем зон активации указан в количестве активных вокселей. T – уровень статистической значимости. ПБ – поле Бродманна. Координаты центра кластера указаны в стереотаксическом пространстве MNI.  $T > 6,32$ .

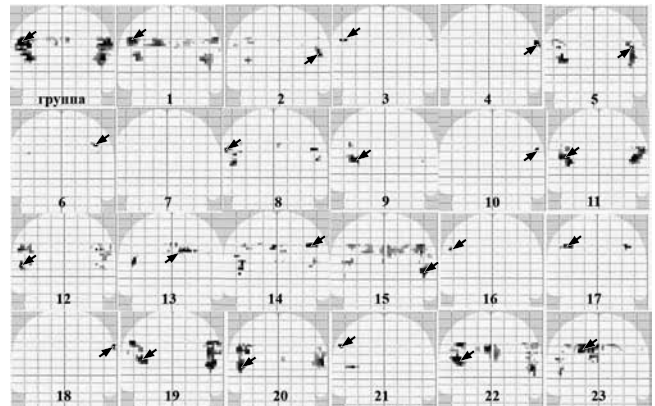


рис. 2: Кластеры активации ДЛПФК (маска по 9 и 46 ПБ), наложенные на коронарные прозрачные проекции головного мозга (glass brain) каждого из добровольцев (1-23) и группы в целом ( $T > 3,5$ ,  $p \leq 0,001$  uncorrected). Стрелками обозначен кластер с более высоким статистическим порогом активации.

таблица 3: Данные активации ДЛПФК по группе ( $T > 3,5$ ,  $p \leq 0,001$  uncorrected).

№ испытуемого	Пол	ДЛПФК, объем		max пик активации
		ЛП	ПП	
1	м	94	80	ЛП
2	ж	19	18	ПП
3	ж	6	3	ЛП
4	ж	0	10	ПП
5	ж	36	42	ПП
6	м	1	7	ПП
7	м	0	0	–
8	м	25	9	ЛП
9	ж	17	1	ЛП
10	ж	0	1	ПП
11	ж	40	71	ЛП
12	ж	39	37	ЛП
13	ж	12	16	ПП
14	ж	33	37	ПП
15	м	81	140	ПП
16	м	2	0	ЛП
17	ж	18	13	ЛП
18	м	0	2	ПП
19	ж	41	102	ЛП
20	м	87	74	ЛП
21	м	15	0	ЛП
22	м	117	107	ПП
23	м	116	17	ЛП
группа		116	107	ЛП

Примечание: ЛП – левое полушарие большого мозга, ПП – правое полушарие большого мозга. Объем активации указан в количестве активных вокселей.

Как видно из представленных данных, при групповом анализе зоны интереса отмечается преобладание активации слева (как количественное, так и качественное). Однако при индивидуальной оценке данных (табл. 3) видно, что разница в объеме активации слева и справа минимальна, а количество лиц с преобладанием активации слева лишь немного превосходит количество оных с преобладанием активации справа как по объему (12 в ЛП против 10 в ПП, у одного добровольца активация не определялась), так и по локализации кластера с максимальным статистическим уровнем (также 12 в ЛП против 10 в ПП) и статистически не значима ( $p > 0,05$ ). При этом статистически значимых различий в латерализации активации в зависимости от пола не выявлено ( $p > 0,05$ ). Также следует отметить, что у одного добровольца из 23-х (4,3%) активация ДЛПФК не определялась, а у пятерых (21,7%) активация отсутствовала в одном из полушарий.

## Обсуждение

Вследствие биологической важности прием пищи контролируется сложной регуляторной системой, которая включает в себя множество резервных звеньев и потому обладает высокой надежностью (рис. 3). Главным элементом этой системы является головной мозг, работа которого осуществляется по принципу «сенсорный вход – интеграция – ответ» [5]. Входящая информация может быть представлена не только вкусовым и механическим пищевым раздражителем в ротовой полости, но и обонятельной, зрительной и даже слуховой и соматосенсорной стимуляцией. В нашей работе сенсорный вход осуществлялся за счет зрительной стимуляции (фотографии пищи), воздействие которой усиливало выраженное чувство голода (исследование проводилось натощак). В условиях МР-томографа этот вид стимуляции является самым распространенным и воспроизводимым вариантом исследования пищевого поведения [6]. Полученная обширная активация зрительной коры (рис. 1) при просмотре изображений еды по сравнению с изображениями пейзажей может быть объяснена большей заинтересованностью в изучении и оценке даже фотографий с едой на фоне чувства голода. Такая активация свидетельствует о важности визуального входа в регуляции пищевого поведения и распознании потенциальной пищи, особенно в условиях отсутствия запаха и вкуса, как в нашем задании.



рис. 3: Общая схема, отображающая основные факторы и механизмы, определяющие контроль за пищевым поведением и энергетическим балансом (по Н.-R. Berthoud и С. Morrison).

Полученная сенсорная информация далее запускает работу второго звена регуляторной нервной системы – интегративного, главенствующую роль в работе которого играет гипоталамус (arcuate nucleus), а также лимбическая система, кора полушарий, средний мозг и ствол мозга [5]. При групповой обработке полученных в нашей работе данных отмечалась активация элементов интегративного звена – таламуса слева, верхних теменных долек (7 ПБ) – зон, как указано выше, включенных в дальнейшую обработку информации, поступающей от затылочных долей (зрительной коры), и передачу ее во фронтальную кору [11].

Для нашего исследования наибольший интерес представляет третье звено системы – ответ головного мозга. Он выражается в форме воздействия на вегетативную и эндокринную системы и опорно-двигательный аппарат (формирование поведения) [5]. И, пожалуй, наиболее интересным и не до конца изученным аспектом организации ответа является то, как пищевая мотивация транслируется в действие. Основными принципами, направляющими поведение, являются награда и наказание. И первый шаг, определяющий отношение к еде в предложенных обстоятельствах, – решить, опасно или безопасно ее употребление, что достигается, главным образом, через процесс обучения. К участкам головного мозга, ответственным за опыт употребления той или иной пищи в контексте окружающей среды и социума, относятся: орбитофронтальная, префронтальная кора, передние отделы поясной извилины, островковая кора (активация которой также была нами получена – табл. 2) и гиппокамп.

Особое внимание мы решили уделить исследованию активации префронтальной коры, а именно ДЛПФК – 9, 46 ПБ, под контролем которой осуществляются кортиколимбические механизмы достижения награды/удовлетворения. ДЛПФК получает сенсорную информацию как о самом организме, так и об окружающей среде, а также эмоциональную и когнитивную информацию от лимбической системы, и тесно связана с зонами, ответственными за планирование движения и его выполнение. Поэтому эта область идеально подходит для трансляции всей имеющейся информации о гомеостазе и окружающей среде в адаптивные поведенческие ответы, т.е. принятие решений и проблема выбора [4, 10] – принятие пищи. Именно благодаря этим характеристикам, а также своему поверхностному расположению, эта область стала основной мишенью нейростимуляционных методик.

В различных исследованиях было показано различное изменение объема активации (как уменьшение, так и увеличение) ДЛПФК в левом и/или правом полушариях у пациентов с ожирением [5, 6]. Поэтому в своей работе мы уделили этой области особое внимание, оценив ее не только по группе, но и индивидуально, – ведь знание распределения активации в норме поможет правильно оценивать результаты при патологии. Достоверные различия в объеме активации между полушариями нами не были получены, что свидетельствует об отсутствии преобладания регуляторной активности одним из полушарий у испытуемых с нормальными показателями ИМТ (в отличие от пациентов с ожирением). Также при разработке фМРТ-парадигмы нам было важно получить воспроизводимую активацию в зоне ДЛПФК. Отсутствие активации в обоих полушариях большого мозга встретилось только у одного испытуемого из 23, что свидетельствует о хорошей воспроизводимости, поскольку в дальнейшем основное внимание будет уделяться именно индивидуальному анализу.

**Выводы:**

1. В результате проделанной работы удалось создать простую в использовании и воспроизводимую зрительную фМРТ-парадигму для оценки системы контроля пищевого поведения у здоровых добровольцев.

2. При помощи описанной парадигмы выявлены компоненты всех трех звеньев пищевой регуляторной системы и выделена зона интереса — ДЛПФК, воздействие на которую предполагает дальнейший этап работы.

**Список литературы**

1. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2011; 1: 30–39.
2. Куликова С.Н. Куликова С.Н., Переседова А.В. и др. Динамическое исследование реорганизация коры и структуры проводящих путей при ремиттирующем рассеянном склерозе с парезом кисти. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2014; 1: 22–29.
3. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности метода и первый опыт применения в России. Анн. клинич. и эксперим. неврол. 2013; 4: 39–44.
4. Balleine B.W. The neural basis of choice and decision making. J. Neurosci., 2007, 27: 8159–8160.
5. Berthoud H.-R., Morrison C. The Brain, Appetite, and Obesity. Annu. Rev. Psychol., 2008, 59: 55–92.
6. Carnell S., Gibson C., Benson L. et al. Neuroimaging and obesity: current knowledge and future directions. Obesity Reviews. 2011. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00927.x.
7. Ford E.S., Mokdad A.H. Epidemiology of obesity in Western Hemisphere. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2008; 93: S1–S8.
8. Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J. et al. Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. Human Brain Mapping. 1995; 2 (4): 189–210.
9. Mark A.L. Dietary therapy for obesity is failure and pharmacotherapy is the future: a point of view. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2006; 33: 857–862.
10. Murray E.A., O'Doherty J.P., Schoenbaum G. What we know and do not know about the functions of orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. J. Neurosci. 2007; 27: 8166–8169.
11. Verhagen J.V. The neurocognitive bases of human multimodal food perception: consciousness. Brain Res. Rev. 2007; 53: 271–286.
12. Waxman A., Norum K.R. Why a global strategy on diet, physical activity and health? The growing burden of non-communicable diseases. Public Health Nutr. 2004; 7: 381–383.
13. Wing R.R., Papandonatos G., Fava J.L. et al. Maintaining large weight losses: the role of behavioral and psychological factors. J. Consult. Psychol. 2008; 76: 1015–1021.

**Mapping of the brain regions responsible for eating behavior regulation with functional MRI**

E.I. Kremneva, A.S. Suslin, A.N. Govorin, M.V. Krotenkova, M.M. Tanashyan, M.A. Piradov

Research Center of Neurology (Moscow)

**Keywords:** fMRI, paradigm, brain, perception of food, obesity, dorsolateral prefrontal cortex.

Understanding the neural mechanisms underlying the regulation of eating behavior plays the leading role in assessment of food intake in normal individuals and in patients with obesity. Modern neuroimaging methods, such as functional MRI (fMRI), may shed the light on these mechanisms. A simple and reproducible

visual fMRI-paradigm was developed for the assessment of top-down executive control of eating behavior. Using this paradigm, three main components of the regulatory neural system were revealed, and the region of interest, dorsolateral prefrontal cortex, was identified.

**Контактный адрес:** Кремнева Елена Игоревна — канд. мед. наук, науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-05, факс: +7 (495) 490-22-10. E-mail: moomin10@mail.ru;

А.С. Суслин — науч. сотруд. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

А.Н. Говорин — врач-невролог 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

М.В. Кротенкова — рук. отд. лучевой диагностики ФГБНУ НЦН;

М.М. Танащян — зам. дир. по научной и лечебной работе, рук. 1-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;

М.А. Пирадов — директор ФГБНУ НЦН.