

Роль современной нейровизуализации в изучении фокальной дистонии

С.Л. Тимербаева

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Представлен детальный анализ различных современных нейровизуализационных технологий, используемых для изучения патофизиологических механизмов и морфофункционального субстрата первичной фокальной дистонии (ФД). Основное внимание уделено функциональной магнитно-резонансной томографии (ФМРТ) и воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ). Суммированы и обсуждены результаты исследований, использующих данные методы для решения задач фундаментальной неврологии и нейрофизиологии, а также для контроля эффективности проводимого лечения.

Ключевые слова: фокальная дистония, нейровизуализация, функциональная МРТ, воксел-ориентированная морфометрия, позитронно-эмиссионная томография

Дистония – двигательное расстройство, характеризующееся устойчивыми мышечными сокращениями, которые приводят к инвалидизирующим насильственным движениям и формированию патологических поз [2, 3]. Дистония может начинаться в любом возрасте – от детского до позднего взрослого. Больные с более поздним началом обычно имеют фокальную или сегментарную формы дистонии. Частота ФД оценивается как 117 на 1 млн населения [22]. К наиболее часто встречающимся формам первичной ФД относят цервикальную дистонию (ЦД), блефароспазм (БСП) и фокальную дистонию руки (ФДР).

Этиология дистонии неизвестна, за исключением относительно редких наследственных подтипов, которые можно подтвердить генетическим тестированием (например, DYT-1 мутация в гене TOR1A и т.д.) и связать с повреждением конкретного гена [1]. Патофизиология дистонии, в т.ч. первичных фокальных форм, остается недостаточно изученной. Согласно современным представлениям, первичный БСП и другие формы дистонии связаны с патологической пластичностью головного мозга, нарушением коркового ингибирования и сенсомоторной интеграции, а поддержание гиперкинезов обеспечивается существованием «петли» аномальной активности в пределах области центрального двигательного контроля, располагающейся в базальных ганглиях (БГ), среднем мозге и стволе головного мозга [2, 10]. Многочисленные стимулы, такие как свет, эмоции, стресс и другие факторы, способствуют функционированию этого патологического цикла. Наличие при дистонии трудностей в инициации и выполнении произвольных движений с использованием соответствующих мышц и одновременная активация мышц-антагонистов приводят к появлению продолжительных дистонических мышечных сокращений.

Современные технологии нейровизуализации вносят существенный вклад в изучение патофизиологии дистонии, предоставляя возможность анализировать комплексные характеристики состояния мозгового кровотока, метаболизма, функционального статуса и морфологической структуры различных отделов головного мозга.

Учитывая современную гипотезу, рассматривающую дистонию как сетевое расстройство с вовлечением различных отделов моторной и сенсорной систем, патологические изменения, выявляемые методами нейровизуализации, можно условно разделить на три группы: 1) нарушения в сенсомоторной коре; 2) нарушения в мозжечке; 3) нарушения в базальных ганглиях и зрительном бугре (ЗБ).

Методы исследования функциональной организации головного мозга

Теоретические основы функциональной нейровизуализации были заложены в далеком 1890 г., когда С. Roy и С. Sherrington показали, что региональный церебральный кровоток может выполнять роль маркера нейрональной активности [57]. Современные методы функциональной нейровизуализации представлены позитронно-эмиссионной томографией (ПЭТ) и функциональной МРТ.

Позитронно-эмиссионная томография

В ранних исследованиях по картированию нейрональной активности использовали короткоживущие радионуклиды в виде глюкозы и воды и измеряли их метаболизм с помощью компьютерной томографии [32, 56], что привело к развитию ПЭТ [61]. Несмотря на активное внедрение данной методики в исследовательскую практику, в т.ч. благодаря совершенствованию трейсеров (радиолигандов), неискоренимыми недостатками ПЭТ остаются воздействие радиации, необходимость наличия специальных радиохимических лабораторий для синтеза радиолигандов и недостаточная степень разрешения при получении данных [43]. В связи с использованием различных радиофармпрепаратов (наиболее часто применяются [18F]-флюородезоксиглюкоза – [18F]-FDG и [15O]-H₂O) ПЭТ является сцинтиграфической техникой, количественно оценивающей активность мозговых регионов. Потребление [18F]-FDG отражает региональный метаболизм глюкозы, а [15O]-H₂O – региональный кровоток. Для изучения состояния дофаминергической системы применяют радиолиганды типа [11C]-N-метил-спиперон ([11C]-

таблица 1: ПЭТ-исследования больных с фокальной дистонией.

Авторы	Год	Тип ФД	БГ и таламус		Мозжечок		Сенсомоторная кора	
			↑	↓	↑	↓	↑	↓
Метаболизм глюкозы								
Magyar-Lehmann S. et al.	1997	ЦД	+	-	-	-	-	-
Esmaeli-Gutstein B. et al.	1999	БСП/синдром Мейжа	+	-	-	-	-	-
Hutchinson M. et al.	2000	БСП	-	-	+	-	-	+
Kerrison J.B. et al.	2003	БСП	+	+	-	+	+	+
Suzuki Y. et al.	2007	БСП	+	-	+	-	-	-
Региональный церебральный кровоток								
Ceballos-Baumann A.O. et al.	1997	ПС	-	-	-	-	+	+
Odergren T. et al.	1998	ПС	+	-	+	-	+	+
Feiwell R.J. et al.	1999	БСП	-	-	-	-	-	+
Ibanez V. et al.	1999	ПС	-	-	-	-	-	+
Naumann M. et al.	2000	ЦД	-	-	-	-	+	+
Lerner A. et al.	2004	ПС	-	-	-	-	+	-
Доступность дофаминовых рецепторов								
Leenders K. et al.	1993	ЦД	+	-	-	-	-	-
Perlmutter J.S. et al.	1997	КД/ФДР	-	+	-	-	-	-

Примечание: БГ – базальные ганглии; БСП – блефароспазм; ЦД – цервикальная дистония; ФД – фокальная дистония; ПС – писчий спазм; КД – краниальная дистония; ФДР – фокальная дистония руки; ↑ – увеличение связывания лиганда; ↓ – уменьшение связывания лиганда.

NMSP) и [18F]-спиперон ([18F]-SP), характеризующие связывание с дофаминовыми D2/3-рецепторами.

ПЭТ-исследования метаболизма глюкозы подтверждают роль патологии БГ, мозжечка и сенсомоторной коры в патофизиологии первичной ФД (БСП, ЦД, ФДР) (табл. 1). Большинство контролируемых исследований продемонстрировало повышение (реже – снижение) метаболизма в полосатом теле, таламусе и мозжечке. Участие корковых зон в реализации дистонических спазмов круговых мышц глаз проявлялось преимущественно снижением метаболизма в лобных извилинах. Вовлечение поясных извилин, фузиформной и затылочной извилин характеризовалось гиперметаболизмом глюкозы. ПЭТ-исследования дофаминергических D2/3-рецепторов при использовании радиотрейсеров [11C]-NMSP и [18F]-SP выявили тенденцию к более высокому уровню связывания в полосатом теле, контралатеральном по отношению к стороне поворота головы у больных ЦД, и сниженное связывание в скорлупе у больных с дистонией мышц лица и руки [23, 33, 37, 38, 40, 53, 60].

Контролируемые ПЭТ-исследования мозгового кровотока характеризовались в основном нарушениями в корковых регионах. У больных с писчим спазмом (ПС) при выполнении различных заданий (письмо, сгибание и разгибание кисти, постукивание пальцами) выявлено как увеличение (фронтальная ассоциативная, первичная сенсомоторная, премоторная и затылочная кора, верхняя и передняя парietальные доли), так и уменьшение (контралатеральная первичная моторная кора, супрамаргинальная и ангу-

лярная извилина, нижняя часть левой височной извилины, первичная сенсомоторная, премоторная и дополнительная моторная зоны) регионального мозгового кровотока [12, 34, 39, 47].

Случаи ЦД характеризовались повышением кровотока в ипсилатеральных повороту головы регионах (париетальная доля, затылочная кора), в то время как в контралатеральном полушарии кровотока был редуцированным (дополнительная моторная, первичная сенсомоторная кора). Использование корригирующих жестов сопровождалось уменьшением кровотока в контралатеральной (по отношению к дистоническому гиперкинезу головы) моторной коре [44]. Лишь в одном исследовании у пациентов с ФДР изменение кровотока помимо корковых зон отмечалось в таламусе (повышение) и мозжечке (снижение) [47]. Для краниальной дистонии ПЭТ-маркеры были представлены сниженными показателями кровотока в первичной сенсомоторной коре в ответ на вибрацию нижней части лица [26].

Функциональная магнитно-резонансная томография

МРТ-основанные технологии функциональной нейровизуализации имеют преимущества в виде доступности сканеров в медицинских учреждениях, более низкой стоимости исследований, неинвазивности и более высокой степени разрешения. Среди современных МРТ-методик наиболее востребованной в настоящее время является метод фМРТ. Появление фМРТ-картирования головного мозга привело к значительному росту сведений как о нормальной физиологии мозга, так и о патофизиологии различных заболеваний, в т.ч. двигательных расстройств.

В основе фМРТ лежит так называемый BOLD-эффект (от англ. *blood oxygen-level dependence*), отражающий динамику оксигенации мозговой ткани как следствие различия магнитных свойств окси- и дезоксигемоглобина [49]. Технология фМРТ характеризует региональные изменения метаболической активности головного мозга в ответ на сенсорный или двигательный стимул, которые приводят к повышению регионарного кровотока и соответственно – мозгового метаболизма, проявляющегося усилением МР-сигнала. фМРТ – безопасная методика, не требующая использования радиоактивных препаратов, что позволяет проводить подобные исследования повторно.

Большинство фМРТ-исследований при первичной дистонии посвящено ПС – форме ФДР, играющей роль своеобразной «дистонической модели» (табл. 2).

Наиболее частым фМРТ-маркером различных форм ФД являлось снижение [11, 17, 19, 20, 30, 35, 36, 45, 48, 50, 55, 62] или повышение [4, 19, 31, 36, 52, 54, 55, 58, 59] активации сенсомоторной коры. Нередко нарушение функции сенсомоторной коры (первичная моторная и сенсомоторная, премоторная, дополнительная моторная, первичная и вторичная соматосенсорная) было изолированным, что чаще наблюдалось у больных с ФДР [11, 19, 20, 30, 35, 45, 48, 50, 55]. Реже имела место сочетанная повышенная активность БГ [4, 6, 14, 31, 52, 54, 58] и мозжечка [4, 31, 36, 52, 54, 58]. В то же время снижение активности БГ и мозжечка являлось наиболее редким фМРТ-признаком ФД [17, 59, 62]. К структурам БГ, типично вовлеченным в патологический процесс, относились скорлупа и хвостатое ядро. В половине исследований БГ были интактными, а их

таблица 2: фМРТ-исследования больных с фокальной дистонией.

Авторы	Год	Тип ФД	БГ и таламус		Мозжечок		Сенсомоторная кора	
			↑	↓	↑	↓	↑	↓
Pujol J. et al.	2000	ФДМ	-	-	-	-	+	+
Preibisch C. et al.	2001	ПС	+	-	+	-	+	-
Oga T. et al.	2002	ПС	-	-	-	-	-	+
Baker R.S. et al.	2003	БСП	+	-	+	-	+	-
Schmidt K.E. et al.	2003	БСП	+	-	+	-	+	-
Butterworth S. et al.	2003	ПС	-	-	-	-	-	+
Blood A.J. et al.	2004	ПС	+	-	-	-	-	-
Delmaire C. et al.	2005	ПС	+	-	-	-	-	-
Haslinger B. et al.	2005	ЛД	-	-	-	-	-	+
Dresel C. et al.	2006	БСП ОМД синдром Мейжа	-	-	-	-	+	-
Hu X.Y. et al.	2006	ПС	-	-	-	-	-	-
Peller M. et al.	2006	ПС	-	-	-	-	+	+
de Vries P.M. et al.	2008	ЦД	+	-	+	-	+	-
Islam T. et al.	2009	ПС	+	-	+	-	+	-
Nelson A.J. et al.	2009	ПС	-	+	-	-	-	+
Kadota H. et al.	2010	ФДМ	-	-	-	-	-	+
Wu C.C. et al.	2010	ФДР	-	-	-	-	-	+
Simonyan K.	2010	ЛД	-	-	+	-	+	+
Dresel C. et al.	2011	БСП синдром Мейжа	-	+	-	+	-	+
Opavsky R. et al.	2011	ЦД	-	+	-	+	+	-
Delnooz C.C. et al.	2011	ПС	-	-	-	-	-	+
Havrankova P. et al.	2011	ПС	-	-	-	-	-	-

Примечание: БГ – базальные ганглии; БСП – блефароспазм; ФД – фокальная дистония; ЦД – цервикальная дистония; ПС – писчий спазм; ОМД – оромандибулярная дистония; ЛД – ларингеальная дистония; ФДР – фокальная дистония руки; ФДМ – фокальная дистония музыканта; ↑ – увеличение активности; ↓ – уменьшение активности.

изолированное повреждение имело место только в двух исследованиях, изучавших ПС [6, 14].

Немногочисленные работы по фМРТ-картированию у больных с краниальной дистонией *свидетельствуют о функциональных нарушениях на различных уровнях двигательной системы (сенсомоторная кора, БГ, мозжечок) в ответ на активацию как вовлеченных, так и не вовлеченных в дистонию мышц.* фМРТ-карты больных с краниальной дистонией характеризовались, как правило, повышением или отсутствием активации БГ в сочетании с гиперактивацией сенсомоторной коры, реже – активацией мозжечка [4, 19, 58]. Патологическая активность моторной коры была представлена разнонаправленными изменениями (чаще снижением, чем повышением). Современная концепция патогенеза ФД отводит повышенной активации моторной системы роль одного из патофизиологических механизмов, формирующихся вследствие редуцированной активности, в т.ч. ингибиторных интернейронов. Особенностью этой категории больных, имеющих проявления БСП, является повышенная активность зрительной и поясной коры, участвующих в процессе моргания.

Проведенные фМРТ-исследования ФД использовали различные парадигмы – чаще в виде двигательных заданий

(письмо, рисование, движение руки, моргание), реже – в виде визуальной и тактильной стимуляции. Деление заданий на индуцирующие и не индуцирующие дистонию является весьма значимым, особенно при контролируемых исследованиях. Предполагают, что парадигмы, индуцирующие дистонию, показывают дистоническую активность моторной коры и ассоциированных зон, в то время как не индуцирующие дистонию парадигмы отражают первичные изменения в головном мозге или следствие дистонии [63]. Результаты фМРТ-картирования с симптомными и асимптомными парадигмами имели некоторые различия. При ПС задания, не провоцирующие дистонию, сопровождалась низкой активностью сенсомоторной коры и дополнительной моторной зоны в сравнении с контролем и отсутствием активации БГ [48]. Данные наблюдения поддерживают гипотезу об основной составляющей патофизиологии дистонии в виде повреждения возбуждающего и ингибиторного механизмов моторного контроля. В то же время задания, индуцирующие дистонию, выявляли у больных с ПС более распространенную активацию с вовлечением БГ и таламуса, а также первичной сенсомоторной коры (первичная сенсорная, дополнительная моторная, премоторная) и мозжечка [31, 54]. Использование вибротактильной стимуляции в роли соматосенсорного стимула показало снижение порога дифференцирования пальцев «дистонической» руки и уменьшение зоны коркового представительства пальцев [11, 45]. В другой работе подобная *парадигма приводила* к повышенной активации БГ без нарушения представительства пальцев в коре, причем более продолжительное течение заболевания сопровождалось меньшей степенью гиперактивации БГ, а вовлечение мозжечка снижалось по мере нарастания тяжести дистонии [52].

В целом фМРТ-корреляты достаточно сходны при разных формах ФД, включая повышение моторной активации при выполнении дистония-индуцирующих заданий и снижение активации в сенсомоторной коре, мозжечке, БГ и таламусе при парадигмах, не индуцирующих дистонию.

Методы исследования структурной организации головного мозга

Воксел-ориентированная морфометрия

Метод воксел-ориентированной морфометрии имеет особое значение в выявлении тонких изменений объемов серого вещества у больных дистонией, поскольку до последнего времени дистония считалась «функциональным нарушением» без видимых структурных повреждений головного мозга [21, 27]. ВОМ представляет собой новую интенсивно развивающуюся МРТ-технологию, которая позволяет провести контролируемое сравнение региональных объемов головного мозга. Используя ВОМ, можно определить и выразить количественно различия в объеме серого и белого вещества, которые не видимы невооруженным глазом. Главное преимущество ВОМ заключается в возможности дать характеристику структурных изменений мозга в целом, а не только отдельных регионов интереса, делая ее менее затратной по времени и более объективной, чем другие МРТ-технологии.

Несмотря на то, что ВОМ появилась сравнительно недавно, на сегодняшний день данным методом выполнено достаточно большое число исследований у больных с ФД (табл. 3). В подавляющем большинстве работ отмечено

таблица 3: ВОМ-исследования больных с фокальной дистонией.

Авторы	Год	Тип ФД	БГ и таламус		Мозжечок		Сенсомоторная кора	
			↑	↓	↑	↓	↑	↓
Black K.J. et al.	1998	БСП ФДР	+	-	-	-	-	-
Draganski B. et al.	2003	ЦД	+	-	+	-	+	+
Garraux G. et al.	2004	ФДР	-	-	-	-	+	-
Etgen T. et al.	2006	БСП	+	-	-	-	-	+
Delmaire C. et al.	2007	ПС	-	+	-	+	+	+
Egger K. et al.	2007	ЦД и ФДР	+	-	-	-	+	-
Obermann M. et al.	2007	ЦД и БСП	+	+	+	-	+	-
Bradley D. et al.	2009	ЦД и ФДР	+	-	-	-	-	-
Pantano P. et al.	2010	ЦД	-	+	-	-	-	+
Martino D. et al.	2011	БСП	-	-	-	-	+	+
Granert O. et al.	2011	ФДМ	+	-	-	-	-	-
Granert O. et al.	2011	ПС	-	-	-	-	-	+

Примечание: БГ – базальные ганглии; БСП – блефароспазм; ЦД – цервикальная дистония; ФД – фокальная дистония; ФДР – фокальная дистония руки; ФДМ – фокальная дистония музыканта; ↑ – увеличение объема; ↓ – уменьшение объема.

двустороннее увеличение серого вещества в скорлупе у пациентов с различными формами ФД (БСП, ЦД, ПС, ларингеальная дистония, фокальная дистония музыканта) [5, 9, 24], что может говорить о данной патологии как о типичном прижизненном морфологическом признаке ФД. Лишь одно исследование показало уменьшение серого вещества в скорлупе с двусторонним увеличением в хвостатом ядре у больных с ЦД и БСП [46]. Кроме этого, описаны изменения в других частях БГ и таламуса – увеличение серого вещества в правом внутреннем бледном шаре при ЦД [18], двустороннее уменьшение серого вещества в таламусе при ФДР [15] и двустороннее увеличение серого вещества в nucleus accumbens и внутреннем сегменте бледного шара у больных с ЦД и ФДР [21].

Патология сенсомоторной коры характеризовалась двусторонним увеличением серого вещества в моторной коре у больных с ЦД [18, 21]. Больные с ФДР имели увеличение объема серого вещества в контралатеральной (по отношению к руке с дистонией) первичной соматосенсорной коре [15, 27]. В первичной сенсорной коре также отмечалось увеличение объема серого вещества у больных с ПС и ФДР как с 2-х сторон [27], так и контралатерально поврежденной руке [15].

Структурные изменения в мозжечке представлены двусторонним увеличением объема серого вещества клочка мозжечка у больных с ЦД [18] и сенсомоторной области мозжечка у больных с ФДР [15].

Помимо указанных выше ключевых регионов, увеличение объема серого вещества наблюдалось с 2-х сторон в префронтальной коре у больных с ЦД и ФДР [21], а уменьшение серого вещества в левой нижней теменной доле – у больных с БСП [24].

В целом структурная визуализация различных форм ФД с помощью ВОМ определяет изменения серого вещества в БГ (особенно в скорлупе), таламусе, сенсомоторной коре и мозжечке, опровергая бытующую гипотезу о ФД, как о

чисто функциональном расстройстве без структурных церебральных нарушений.

Диффузионно-тензорная МРТ

Диффузионно-тензорная визуализация (ДТВ) – относительно новая МРТ-технология, которая характеризует макроскопическую аксональную организацию нервной системы путем измерения диффузии воды. ДТВ наиболее информативна при определении изменений в белом веществе и оценке взаимосвязанности различных регионов мозга [42]. Тем самым ДТВ отражает целостность трактов белого вещества, в связи с чем она получила альтернативное название МРТ-трактография.

У больных с ФД (БСП, ЦД, ПС) выполнено небольшое число контролируемых ДТВ-исследований, показавших изменения в БГ и сенсомоторной коре (табл. 4). В отношении двух основных характеристик данной методики – фракционной анизотропии (ФА) и средней диффузии (СД) – были выявлены разнонаправленные изменения. Величины ФА характеризовались, как правило, повышением в области БГ (скорлупа) и таламуса и, наоборот, снижением в сенсомоторной коре и мозолистом теле [7, 8, 13, 25]. Изменения СД отмечались реже и имели обратную тенденцию, а именно – снижение в БГ (хвостатое ядро, скорлупа, бледный шар) и увеличение в коре (префронтальная кора, дополнительная моторная зона) [13, 25]. Единственное ДТВ-исследование больных с БСП не выявило каких-либо отклонений от нормы [25].

таблица 4: ДТВ-исследования больных с фокальной дистонией.

Авторы	Год	Тип ФД	БГ и таламус		Сенсомоторная кора	
			↑	↓	↑	↓
Colosimo C. et al.	2005	ЦД	ФА	СД	-	ФА
Blood A.J. et al.	2006	ЦД и ПС	ФА	-	-	-
Bonilha L. et al.	2007	ЦД	ФА	-	-	ФА
Fabbrini G. et al.	2008	ЦД и БСП	ФА	СД	СД	ФА
Delmaire C. et al.	2009	ПС	-	-	ФА	-

Примечание: БГ – базальные ганглии; ФД – фокальная дистония; БСП – блефароспазм; ЦД – цервикальная дистония; ПС – писчий спазм; ФА – фракционная анизотропия; СД – средняя диффузия; ↑ – увеличение; ↓ – уменьшение.

Таким образом, исследования, использующие ДТВ, показывают изменения в трактах, соединяющих БГ, кору и мозжечок. Повышенная ФА в БГ может быть следствием повышенной клеточной плотности с увеличенным сцеплением волокон и, наоборот, наблюдавшееся снижение ФА в мозолистом теле у больных с ЦД, возможно, связано с уменьшением количества аксонов, соединяющих корковые регионы двух полушарий [13, 25].

Роль нейровизуализации в контроле эффективности лечения фокальной дистонии

Основу современной нейрофармакологической коррекции ФД составляют локальные инъекции ботулинического токсина (БТ) – периферического блокатора холинергической трансмиссии. Клинический эффект ботулинотерапии проявляется обратимой миорелаксацией, корреляты кото-

рой определяют на различных уровнях ЦНС с помощью электрофизиологических и визуализационных исследований. Обсуждается наличие у БТ непрямого центрального действия, что может быть подтверждено современными методами нейровизуализации. Тестирование возможного влияния БТ на обнаруженные при ФД патологические изменения является одной из целей большинства функциональных и структурных исследований.

фМРТ-картирование краниальной дистонии, проведенное С. Dresel и соавт., продемонстрировало частичное снижение повышенной активности постцентральной извилины и каудальной *дополнительной* моторной зоны при синдроме Мейжа (сочетание БСП и оромандибулярной дистонии) в результате терапии БТ [19]. Эффективное лечение БТ больных с ЦД приводило к редукции активации ипсилатеральной дополнительной моторной зоны и дорзальной премоторной коры. По данным фМРТ, сенсомоторные карты больных после лечения показали значимо меньшую активацию в сравнении с контролем [50].

A.J. Blood и соавт. изучали с помощью технологии ДТВ изменения структуры белого вещества у больных с ЦД и ФДР до и после лечения БТ [7]. Было найдено одностроннее увеличение ФА в сравнении с контролем в петле лентокулярного ядра, нормализовавшееся через 4 недели после лечения БТ. Отмеченная асимметрия белого вещества до лечения могла отражать процессы, зависящие от микроструктурных изменений в проекции волокон нейронов с патологической активностью. По мнению авторов, маловероятно, что наблюдавшаяся после БТ-лечения нормализация является постоянным феноменом, поскольку асимметрия не была связана с клиническим эффектом после более ранних инъекций БТ.

В ПЭТ-исследовании больных с ПС лечение БТ не привело к нормализации поврежденной активности первичной моторной коры, но при этом увеличило уровень активации париетальной коры и каудальной дополнительной моторной зоны [12].

Заключение

Описанные технологии современной функциональной и структурной нейровизуализации выявляют изменения преимущественно в трех регионах головного мозга, играющих, предположительно, ключевую роль в патофизиологии дистонии – в подкорковых структурах, сенсомоторной коре и мозжечке. Таким образом, нейровизуализационные исследования подтверждают гипотезу о сетевом характере патогенеза фокальной дистонии, вовлекающего сенсомоторные центры на разных уровнях ЦНС. Ни одно из исследований не смогло определить первоисточник дистонии, но визуализационная картина разных клинических форм ФД имеет достаточно сопоставимый и однонаправленный характер. Это позволяет предполагать существование общего патофизиологического механизма, который реализуется в виде дистонии в той или иной части тела. Существующие отдельные расхождения результатов отражают, наиболее вероятно, методологические различия проведенных исследований.

Будущие работы с применением технологий мультимодальной нейровизуализации на большем числе наблюдений, с учетом унификации исследований и нивелированием методических различий, позволят дать доказательную характеристику как функционального, так и структурного статуса больных с ФД и тем самым обеспечить дальнейшее изучение патогенеза дистонии.

Список литературы

1. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. ДНК-диагностика и медико-генетическое консультирование. М.: МИА, 2003.
2. Костич В.С. Дистонические синдромы: современное состояние проблемы. В кн.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей (под ред. Иллариошкина С.Н., Яхно Н.Н.). М., 2008: 213–216.
3. Маркова Е.Д. Дистонические гиперкинезы. В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению (под ред. Штока В.Н., Ивановой-Смоленской И.А., Левина О.С.). М.: МЕДпресс-информ, 2002: 282–290.
4. 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.
5. Black K.J., Ongur D., Perlmuter J.S. Putamen volume in idiopathic focal dystonia. *Neurology.* 1998; 51: 819–824.
6. Blood A.J., Flaherty A.W., Choi J.K. et al. Basal ganglia activity remains elevated after movement in focal hand dystonia. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 744–748.
7. Blood A.J., Tuch D.S., Makris N. et al. White matter abnormalities in dystonia normalize after botulinum toxin treatment. *Neuro. Report.* 2006; 17: 1251–1255.
8. Bonilha L., de Vries P.M., Vincent D.J. et al. Structural white matter abnormalities in patients with idiopathic dystonia. *Mov. Disord.* 2007; 22: 1110–1116.
9. Bradley D., Whelan R., Walsh R. et al. Comparing endophenotypes in adult-onset primary torsion dystonia. *Mov. Disord.* 2010; 25:84–90.
10. Breakefield X.O., Blood A.J., Li Y. et al. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev. Neurosci.* 2008; 9(3): 222–34.
11. Butterworth S., Francis S., Kelly E. et al. Abnormal cortical sensory activation in dystonia: an fMRI study. *Mov. Disord.* 2003; 18: 673–682.
12. Ceballos-Baumann A.O., Sheean G., Passingham R.E. et al. Botulinum toxin does not reverse the cortical dysfunction associated with writer's cramp. A PET study. *Brain.* 1997; 120:571–582.
13. Colosimo C., Pantano P., Calistri V. et al. Diffusion tensor imaging in primary cervical dystonia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2005; 76: 1591–1593.
14. Delmaire C., Krainik A., Tezenas du M.S. et al. Disorganized somatotopy in the putamen of patients with focal hand dystonia. *Neurology.* 2005; 64:1391–1396.
15. Delmaire C., Vidailhet M., Elbaz A. et al. Structural abnormalities in the cerebellum and sensorimotor circuit in writer's cramp. *Neurology.* 2007; 69: 376–380.
16. Delmaire C., Vidailhet M., Wassermann D. et al. Diffusion abnormalities in the primary sensorimotor pathways in writer's cramp. *Arch. Neurol.* 2009; 66: 502–508.
17. de Vries P.M., Johnson K.A., de Jong B.M. et al. Changed patterns of cerebral activation related to clinically normal hand movement in cervical dystonia. *Clin. Neurol. Neurosurg.* 2008; 110: 120–128.

18. Draganski B., Thun-Hohenstein C., Bogdahn U. et al. "Motor circuit" gray matter changes in idiopathic cervical dystonia. *Neurology*. 2003; 61: 1228–1231.
19. Dresel C., Haslinger B., Castrop F. et al. Silent event-related fMRI reveals deficient motor and enhanced somatosensory activation in orofacial dystonia. *Brain*. 2006; 129: 36–46.
20. Dresel C., Bayer F., Castro F. et al. Botulinum Toxin Modulates Basal Ganglia But Not Deficient Somatosensory Activation in Orofacial Dystonia. *Mov. Disord.* 2011; 26: 1496–1502.
21. 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.
22. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. *J. Neurol.* 2000; 247: 787–792.
23. Esmaeli-Gutstein B., Nahmias C., Thompson M. et al. Positron emission tomography in patients with benign essential blepharospasm. *Ophthalmic. Plast. Reconstr. Surg.* 1999; 15: 23–27.
24. Etgen T., Muhlau M., Gaser C., Sander D. Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2006; 77: 1017–1020.
25. Fabbrini G., Pantano P., Totaro P. et al. Diffusion tensor imaging in patients with primary cervical dystonia and in patients with blepharospasm. *Eur. J. Neurol.* 2008; 15: 185–189.
26. Feiwell R.J., Black K.J., McGee-Minnich L.A. et al. Diminished regional cerebral blood flow response to vibration in patients with blepharospasm. *Neurology*. 1999; 52: 291–297.
27. Garraux G., Bauer A., Hanakawa T. et al. Changes in brain anatomy in focal hand dystonia. *Ann. Neurol.* 2004; 55: 736–739.
28. Granert O., Peller M., Gaser C. et al. Manual activity shapes structure and function in contralateral human motor hand area. *Neuroimage*. 2011; 54: 32–41.
29. Granert O., Peller M., Jabusch H.C. et al. Sensorimotor skills and focal dystonia are linked to putaminal grey-matter volume in pianists. *J.N.N.P.* 2011; 24: 1–7.
30. Haslinger B., Erhard P., Dresel C. et al. "Silent event-related" fMRI reveals reduced sensorimotor activation in laryngeal dystonia. *Neurology*. 2005; 65: 1562–1569.
31. Hu X.Y., Wang L., Liu H., Zhang S.Z. Functional magnetic resonance imaging study of writer's cramp. *Chin. Med. J.* 2006; 119: 1263–1271.
32. Huang S.C., Carson R.E., Hoffman E.J. et al. Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron computed tomography and 15O-water. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 1983; 3: 141–153.
33. 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.
34. Ibanez V., Sadato N., Karp B. et al. Deficient activation of the motor cortical network in patients with writer's cramp. *Neurology*. 1999; 53: 96–105.
35. Islam T., Kupsch A., Bruhn H. et al. Decreased bilateral cortical representation patterns in writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study at 3.0 T. *Neurol. Sci.* 2009; 30: 219–226.
36. Kadota H., Nakajima Y., Miyazaki M. et al. An fMRI study of musicians with focal dystonia during tapping tasks. *J. Neurol.* 2010; 257: 1092–8.
37. Kerrison J.B., Lancaster J.L., Zamarripa F.E. et al. Positron emission tomography scanning in essential blepharospasm. *Am. J. Ophthalmol.* 2003; 136: 846–852.
38. Leenders K., Hartvig P., Forsgren L. et al. Striatal [11C]-N-methylspiperone binding in patients with focal dystonia (torticollis) using positron emission tomography. *J. Neural. Transm. Park. Dis. Dement.* 1993; 5: 79–87.
39. Lerner A., Shill H., Hanakawa T. et al. Regional cerebral blood flow correlates of the severity of writer's cramp symptoms. *Neuroimage*. 2004; 21: 904–913.
40. Magyar-Lehmann S., Antonini A., Roelcke U. et al. Cerebral glucose metabolism in patients with spasmodic torticollis. *Mov. Disord.* 1997; 12: 704–708.
41. 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.
42. Mori S., Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron*. 2006; 51: 527–539.
43. Nahab F.B., Hallett M. Current Role of Functional MRI in the Diagnosis of Movement Disorders. *Neuroimag. Clin. N. Am.* 2010; 20: 103–110.
44. Naumann M., Magyar-Lehmann S., Reiners K. et al. Sensory tricks in cervical dystonia: perceptual dysbalance of parietal cortex modulates frontal motor programming. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 322–328.
45. Nelson A.J., Blake D.T., Chen R. Digit-specific aberrations in the primary somatosensory cortex in Writer's cramp. *Ann Neurol.* 2009; 66: 146–154.
46. Obermann M., Yaldizli O., De G.A. et al. Morphometric changes of sensorimotor structures in focal dystonia. *Mov. Disord.* 2007; 22:1117–1123.
47. Odergren T., Stone-Elander S., Ingvar M. Cerebral and cerebellar activation in correlation to the action-induced dystonia in writer's cramp. *Mov. Disord.* 1998; 13: 497–508.
48. Oga T., Honda M., Toma K. et al. Abnormal cortical mechanisms of voluntary muscle relaxation in patients with writer's cramp: an fMRI study. *Brain*. 2002; 125: 895–903.
49. Ogawa S., Lee T., Nayak A. et al. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 1990; 14: 68–78.
50. Opavsky R., Hlustik P., Otruba P., Kanovsky P. Sensorimotor network in cervical dystonia and the effect of botulinum toxin treatment: A functional MRI study. *J. Neurol. Sci.* 2011; 306: 71–75.
51. Pantano P., Totaro P., Fabbrini G. et al. A transverse and longitudinal MR imaging voxel-based morphometry study in patients with primary cervical dystonia. *Am. J. Neuroradiol.* 2011; 32: 81–84.
52. Peller M., Zeuner K.E., Munchau A. et al. The basal ganglia are hyperactive during the discrimination of tactile stimuli in writer's cramp. *Brain*. 2006; 129: 2697–2708.
53. Perlmutter J.S., Stambuk M.K., Markham J. et al. Decreased [18F]spiperone binding in putamen in idiopathic focal dystonia. *J. Neurosci.* 1997; 17: 843–850.
54. Preibisch C., Berg D., Hofmann E. et al. Cerebral activation patterns in patients with writer's cramp: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurol.* 2001; 248: 10–17.
55. Pujol J., Roset-Llobet J., Rosines-Cubells D. et al. Brain cortical activation during guitar-induced hand dystonia studied by functional MRI. *Neuroimage*. 2000; 12: 257–267.
56. Reivich M., Kuhl D., Wolf A. et al. A model of diaschisis in the cat using middle cerebral artery occlusion. *Acta Neurol. Scand.* 1977; Suppl; 64:190.
57. Roy C., Sherrington C. On the regulation of the blood supply of the brain. *J. Physiol.* 1890; 11: 85–108.
58. Schmidt K.E., Linden D.E., Goebel R. et al. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology*. 2003; 60: 1738–1743.
59. Simonyan K., Ludlow C.L. Abnormal activation of the primary somatosensory cortex in spasmodic dysphonia: an fMRI study. *Cereb. Cortex*. 2010; 20: 2749–2759.
60. Suzuki Y., Mizoguchi S., Kiyosawa M. et al. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J. Neurol.* 2007; 254: 890–896.
61. Ter-Pogossian M.M., Phelps M.E., Hoffman E.J. et al. A positron-emission transaxial tomograph for nuclear imaging (PETT). *Radiology*. 1975; 114: 89–98.
62. Wu C.C., Fairhall S.L., McNair N.A. et al. Impaired sensorimotor integration in focal hand dystonia patients in the absence of symptoms. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2010; 81: 659–665.
63. Zoons E., Booij J., Nederveen A.J. et al. Structural, functional and molecular imaging of the brain in primary focal dystonia – A review. *NeuroImage*. – 2011; 56: 1011–1020.

Role of modern neuroimaging in the studies of focal dystonia

S.L. Timerbaeva

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

Key words: focal dystonia, neuroimaging, functional MRI, voxel-based morphometry, positron emission tomography

Presented is a detailed analysis of different modern neuroimaging technologies used for studying pathophysiological mechanisms and morpho-physiological substrate of primary focal dystonia. Main attention is paid to functional MRI and voxel-based

morphometry. Various applications of these methods for the purposes of basic neurology and neurophysiology, as well as for control of the effects of ongoing treatment, are summarized and discussed.

Контактный адрес: Тимербаева София Леонидовна – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. 2-го неврологического отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367 Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-03; e-mail: sofia@neurology.ru