

# Кортикальная реорганизация при рассеянном склерозе

И.А. Завалишин, А.В. Переседова, М.В. Кротенкова, О.В. Пугачева, О.В. Трифонова

Научный центр неврологии РАМН, Москва

Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) является новым методом, способствующим изучению функций мозга и взаимоотношений между физиологической активностью и анатомической локализацией. В настоящее время реорганизация коры рассматривается как один из возможных факторов, обуславливающих улучшение или поддержание функции в случае необратимого повреждения мозга при рассеянном склерозе (РС). Функциональные кортикальные изменения коры были выявлены при всех фенотипах РС с использованием различных парадигм фМРТ, однако наиболее изучена двигательная система. Показана вариабельность функциональной реорганизации двигательной коры при РС в зависимости от стадии болезни. Кортикальная реорганизация играет роль в ограничении влияния структурных повреждений при РС; напротив, нарушение этих пластических механизмов может обуславливать развитие необратимого неврологического дефицита по мере прогрессирования болезни. Дальнейшие фМРТ-исследования в динамике позволят оценить изменения функциональной активности мозга при различной выраженности неврологического дефицита и различном характере регресса симптомов РС. Улучшение кортикальной адаптивной пластичности представляет собой потенциально значимое направление реабилитации больных РС.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, кортикальная реорганизация, функциональная МРТ.

В настоящее время возможности инструментального обследования в клинической практике значительно усовершенствовались за счет широкого внедрения магнитно-резонансной томографии (МРТ), позволяющей неинвазивно получить изображение различных анатомических структур, в том числе и нервной системы. Значительный прогресс в совершенствовании данного метода привел к разработке методик, обеспечивающих прижизненную информацию о функции органов и тканей. К ним относятся МР-спектроскопия (изучение нейрохимических параметров), МРТ с контрастным усилением (визуализация нарушений проницаемости гемато-энцефалического барьера), диффузионно- и перфузионно-взвешенная МРТ (исследование кровоснабжения и метаболизма тканей), а также функциональная МРТ.

Интерес к фМРТ в неврологии определяется возможностью провести корреляцию между анатомической локализацией и физиологической активностью тех или иных структур головного мозга. Методика проводится с использованием эндогенных или экзогенных контрастных агентов и основана на изменении локальной интенсивности сигнала при применении специфической импульсной последовательности. Эндогенным контрастирующим эффектом обладает оксигенация крови. Применение фМРТ основано на двух принципах физики и физиологии. Во-первых, гемоглобин обладает различными магнитными свойствами в зависимости от того, связан он с кислородом или нет. Во-вторых, существует тесная связь между нейрональной активностью и мозговым кровотоком. Изменение активности нейронов приводит к модификации локального магнитного поля посредством влияния на мозговой кровоток [1]. Нарастание нейрональной активности сопровождается усилением интенсивности метаболических процессов и транзиторным снижением локальной концентрации кислорода [9]. Компенсаторный ответ сосудистого русла развивается в течение 1–2 с. Локальное увеличение притока крови приводит к нарастанию содержания оксигенированного гемоглобина и, соответственно, снижению концентрации деоксигемоглобина [30].

Как было показано S. Ogawa и T.M. Lee (1990) [35], содержание деоксигемоглобина в сосудах влияет на контрастирование ткани при МРТ непосредственно вокруг сосуда. Это обеспечивается различной магнитной чувствительностью деоксигемоглобина и оксигенированного гемоглобина в крови (последний обладает меньшими парамагнитными свойствами). Исследователи предположили, что при применении высокопольной МРТ взаимосвязь контрастирования ткани вокруг кровеносного сосуда с уровнем оксигенации крови может быть использована для оценки и мониторинга региональных изменений оксигенации ткани головного мозга. В настоящее время этот феномен известен как контрастирование, зависящее от уровня оксигенации крови – Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) contrast.

Кортикальная активация сопровождается нарастанием концентрации оксигемоглобина в венозной крови непосредственно в активной зоне, что приводит к снижению магнитной чувствительности и увеличению T2\* (T2 hemo) сигнала. Таким образом, фМРТ представляет собой функциональную карту мозга, основанную на различии между изображениями, полученными с функциональной стимуляцией и без нее. Так как доставка кислорода и уровень мозгового кровотока нарастают с увеличением клеточного метаболизма, использование контрастирующего эффекта на основе соотношения концентрации окси/деоксигемоглобина обладает большим потенциалом для функциональных исследований. Наконец, отсутствие необходимости введения экзогенных контрастирующих агентов подразумевает возможность многократного повторения исследования *in vivo* [39].

В последнее время использование метода фМРТ стремительно расширяется. Зрительная и моторная кора были первыми исследованными с помощью данного метода зонами мозга [25, 26, 41]. Попытки применить его при изучении других областей головного мозга имели различный успех в связи с техническими проблемами, и особенно в связи со сложностями точной оценки локализации исследуемой функции, что может быть обусловлено различиями между местом активации нейронов и локализацией снижения содержания деоксигемоглобина в мозге.

В клинической неврологии метод фМРТ использовался при эпилепсии, нарушениях мозгового кровообращения, болезни Альцгеймера, внутримозговых опухолях и др. Подобные исследования имеют различные аспекты: от базового изучения физиологической активности мозга до клинического применения при планировании нейрохирургических операций, а также при оценке терапевтических подходов и прогнозировании течения болезни [21].

При рассеянном склерозе (РС) в последние годы предметом интенсивного изучения стали механизмы развития необратимого неврологического дефицита. Отсутствие в ряде случаев четких корреляций между выраженностью клинической симптоматики и степенью повреждения центральной нервной системы (ЦНС) по данным МРТ может в определенной мере быть обусловлено различной эффективностью репаративных механизмов, сопровождающих патологический процесс при РС. Уменьшение выраженности острых воспалительных реакций, ремиелинизация и улучшение проведения за счет перераспределения натриевых каналов в демиелинизированных аксонах, очевидно, способствуют регрессу неврологических симптомов. Однако в последние годы кортикальная реорганизация рассматривается как дополнительный фактор, обуславливающий восстановление тех или иных функций при необратимом повреждении миелина и аксонов у больных РС [11, 13, 28, 42]. Такой известный феномен, как пластичность мозга, обусловленный несколькими механизмами (включая увеличение аксональной экспрессии натриевых каналов, синаптические изменения, рекрутирование параллельных проводящих путей или "латентных" связей, реорганизацию отдаленных областей — например, субкортикальных ядер, проецирующих на кору), может иметь адаптивное значение в ограничении функциональных проявлений аксонального повреждения при РС [12, 42].

Функциональные кортикальные изменения при демиелинизирующем процессе были показаны при использовании различных парадигм фМРТ: зрительных, когнитивных, двигательных.

Так, при фМРТ у пациентов с предшествующим оптическим невритом показано снижение активации первичной зрительной коры [27, 51] и увеличение рекрутирования других зон: при стимуляции на пораженной стороне выявлена активация (помимо затылочной зрительной коры) области островка и ограда, латеральной височной и задней теменной коры, таламуса, а при стимуляции непораженного глаза — островка и ограда [58]. Корреляция объема экстраокципитальной активации с латентностью зрительных вызванных потенциалов предполагает влияние тяжести оптического неврита на паттерн кортикальной активации.

При исследовании когнитивных нарушений, в частности, памяти, у больных с ремиттирующим или ремиттирующе-прогрессирующим течением РС отмечена значительно меньшая, по сравнению с контролем, активация верхней лобной и передней поясной извилины, что позволило авторам сделать вывод об уменьшении функционального резерва когнитивных функций при РС [5]. В другом исследовании с использованием аналогичной парадигмы у пациентов с ремиттирующим РС отмечена меньшая, чем в контроле, активация префронтальной и теменной зон, а также большая активация других регионов, включая (била-

терально) медиальную лобную, поясную, теменную, среднюю височную и затылочную зоны [59].

Уменьшение активации кортикально-субкортикальных связей при выполнении простого двигательного задания отмечено у пациентов с хронической утомляемостью по сравнению с больными РС без данного симптома [14]. Выявленная у пациентов с утомляемостью четкая корреляция между уменьшением активации определенных зон (таламус, интрапариетальная борозда) и клинической тяжестью данного симптома может отражать связь снижения кортикального и субкортикального рекрутирования с клинической симптоматикой при РС.

Более исследованной является функциональная реорганизация двигательной коры, которая изучена при различных фенотипах РС. Так, опубликованы данные по пациентам с ремиттирующим РС, длительность заболевания которых в среднем составила 9,5 года, число обострений — 2,6, балл по шкале EDSS (Expanded Disability Status Scale) — от 0 до 1,0 (за счет остаточных зрительных нарушений) [46]. В данной группе отсутствовали признаки инвалидизации, в том числе и двигательный дефицит. Контрольную группу составили здоровые испытуемые. В обеих группах все были правшами. В исследовании использовалась простая двигательная задача: повторное одновременное сгибание-разгибание II–V пальцев правой руки; темп движений задавался метрономом с частотой 1 Гц. У пациентов с РС отмечена более выраженная активация (т. е. более выраженные гемодинамические изменения) в контралатеральной первичной сенсомоторной коре (SMC — *sensorimotor cortex*), билатерально в поясной моторной зоне (CMA — *cingulate motor area*), билатерально в дополнительной моторной зоне (SMA — *supplementary motor area*), в области контралатеральной восходящей ветви Silvio-вой борозды — в зоне, соответствующей вторичной соматосенсорной коре (SII — *secondary somatosensory cortex*), и в контралатеральной интрапариетальной борозде (IPS — *intraparietal sulcus*). Кроме этого, у больных РС отмечена большая по площади активация контралатеральной SMC и SMA при отсутствии зон меньшей активации по сравнению с контрольной группой.

При вторично-прогрессирующем РС опубликованы результаты обследования пациентов со средней длительностью заболевания 13 лет, средним баллом по шкале EDSS 4,5 без нарушений в тестируемой конечности [48]. Двигательная парадигма включала повторное сгибание-разгибание II–V пальцев правой руки и сгибание-разгибание правой стопы; темп движений задавался метрономом с частотой 1 Гц. Контрольную группу составили здоровые испытуемые. При сгибании-разгибании пальцев руки у больных, в отличие от контрольной группы, отмечена более выраженная активация средней фронтальной извилины билатерально (MFG — *middle frontal gyrus*), ипсилатеральной нижней фронтальной извилины (IFG — *inferior frontal gyrus*) и контралатеральной IPS. При сгибании-разгибании стопы более значительно активировались контралатеральная первичная SMC, ипсилатеральная SII и контралатеральный таламус. Таким образом, у пациентов с вторично-прогрессирующим РС без каких-либо сенсомоторных нарушений в тестируемой конечности изменения кортикальной активации отражали широкое вовлечение кортикально-субкортикальных связей.

При использовании аналогичной парадигмы для руки М. Lee с соавторами [28] отметили у пациентов смешанной группы (с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС) в сравнении со здоровыми обследуемыми увеличение активации SMA, ипсилатеральной SMC и смещение кзади центра активации контралатеральной SMC. Необходимо отметить, что в данное исследование были включены больные с функциональными нарушениями в тестируемой конечности (правой руке). В другом аналогичном исследовании также в смешанной группе пациентов с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС без нарушений в тестируемой конечности, но со средним баллом по шкале EDSS 3,0, отмечена более выраженная активация ипсилатеральной SMC [42].

Особенно интересна оценка функциональных изменений при первично-прогрессирующем РС [49]. Во-первых, при данном варианте течения обычно преимущественно поражается именно двигательная система, что облегчает интерпретацию результатов. Во-вторых, клинические проявления могут значительно отличаться для четырех конечностей у одного и того же пациента, что обеспечивает своеобразный "внутренний" контроль для минимизации вариабельности между пациентами. В-третьих, воспалительные изменения при первично-прогрессирующем РС менее выражены по сравнению с другими его фенотипами, что подтверждается как морфологически [44], так и нейровизуализационно [24, 55]. Этот фактор имеет значение, так как фМРТ предоставляет информацию о нейрональной активности посредством оценки гемодинамического ответа, который может нарушаться при воспалении через изменения потока и объема крови [56].

При первично-прогрессирующем РС опубликованы результаты обследования пациентов только с двигательными нарушениями (средний балл по шкале EDSS составил 5,5) [49]. В исследовании ставились 3 задачи: 1) повторное одновременное сгибание-разгибание II–V пальцев правой руки; 2) повторное сгибание-разгибание правой стопы; 3) одновременное выполнение первого и второго заданий. Темп движений задавался метрономом с частотой 1 Гц. При выполнении 1-й задачи в группе здорового контроля по сравнению с больными выявлена более выраженная активация гомолатерального полушария мозжечка. В то же время при первично-прогрессирующем РС более значительная активация отмечена билатерально в верхней височной извилине (STG – *superior temporal gyrus*) и MFG, а также контралатерально в постцентральной извилине. При выполнении 2-й задачи в норме также отмечена более значительная активация гомолатерального полушария мозжечка и базальных ганглиев по сравнению с группой больных; дополнительный кластер активации идентифицирован в *precuneus* и гомолатерально в средней височной извилине (MTG – *middle temporal gyrus*). У пациентов с первично-прогрессирующим РС более значительная активация выявлена билатерально в MFG и STG. При выполнении 3-го задания в контроле отмечена более значительная активация гомолатерального полушария мозжечка, гомолатеральной IFG и контралатеральной постцентральной извилины по сравнению с больными. В то же время при первично-прогрессирующем РС более выраженная активация выявлена в гомолатеральном таламусе, шпорной борозде и билатерально в MFG. В данном исследовании также были установлены различия в кортикальной активности в зависимости от преимущественной локализации и

выраженности неврологического дефицита. Так, при выполнении 1-го задания у пациентов с преимущественным двигательным дефицитом в правой ноге (у некоторых из них также имелись двигательные нарушения в правой руке и левой ноге) показаны смещение кпереди и более значительная активация контралатеральной SMA по сравнению с нормой. В подгруппе с преимущественным поражением левой ноги (без пирамидной симптоматики в правой руке) выявлена только более значительная активация гомолатерального островка.

В другом исследовании у пациентов с первично-прогрессирующим РС без каких-либо симптомов со стороны тестируемой конечности (средний балл по шкале EDSS 5,5) использовалась аналогичная двигательная парадигма для правой руки [15]. По данным фМРТ в норме отмечена более значительная активация ипсилатерального полушария мозжечка. При первично-прогрессирующем РС более выраженная активация выявлена билатерально в STG, ипсилатерально в MFG и контралатерально в области островка и ограда. Полученные данные позволили авторам сделать заключение, что кортикальная реорганизация при первично-прогрессирующем РС вовлекает широкие связи, отвечающие за функцию моторного, сенсорного и мультимодального интегративного процессинга.

Важным представляется вопрос, отмечается ли функциональная кортикальная реорганизация уже на ранних этапах болезни или она является более поздним вторичным феноменом на фоне нарастающего необратимого повреждения мозга. В связи с этим фМРТ была проведена пациентам с клинически изолированным синдромом (КИС) – состоянием, предполагающим возможность развития РС при наличии у них инструментальных признаков диссеминации патологического процесса в пространстве. Балл по шкале EDSS составил от 0 до 1,0 (остаточные зрительные нарушения) [50]. Двигательная парадигма включала повторное сгибание-разгибание II–V пальцев правой руки. По сравнению с нормальной контрольной группой у пациентов с КИС более выраженная активация отмечена в контралатеральной первичной SMC, контралатеральной SII, контралатеральной IFG.

Увеличение рекрутирования контралатеральной SMC у пациентов с КИС подтверждено также и другими исследователями при выполнении аналогичного простого двигательного задания недоминантной рукой и доминантной стопой [16]. В последнем случае отмечалось смещение кпереди центра активации данной зоны. При выполнении комплексного движения доминантной рукой и стопой у пациентов с КИС выявлена широкая активация связей, включая лобную долю, островок и таламус.

По данным еще одного исследования, у пациентов с КИС, у которых первый эпизод неврологических нарушений был представлен гемипарезом (средний балл по шкале EDSS 1,25), при выполнении двигательного задания обеими руками по сравнению со здоровыми испытуемыми отмечено значительное увеличение активации корковых моторных зон контра- и ипсилатерально [37]. Также у пациентов с КИС при движении обеих рук выявлено более распространенное вовлечение кортикальных зон, таких как латеральная премоторная кора, островок и нижние отделы лобной доли.

У пациентов с КИС в сочетании с гемипарезом по сравнению с КИС в сочетании с оптическим невритом при проведении фМРТ с использованием в качестве двигательного задания противопоставления пальцев правой кисти отмечена более выраженная активация сенсомоторной коры, париетальной коры и островка в ипсилатеральном полушарии, а также контралатеральной моторной коры [36]. Установленная прямая корреляция между временем от начала клинических проявлений и активацией двигательных зон в обоих полушариях головного мозга предполагает, что кортикальная реорганизация развивается постепенно, в соответствии с субклиническим нарастанием повреждения мозга. Более выраженное повреждение двигательных путей у пациентов с гемипарезом в качестве первой атаки РС может объяснить более значительную функциональную активацию у них по сравнению с группой больных, имевших первую атаку в виде зрительных нарушений.

Основываясь на приведенных данных, можно сопоставить зоны кортикальной активации при выполнении наиболее часто используемой в представленных исследованиях простой двигательной парадигмы — сгибания-разгибания II–V пальцев правой кисти при определенных фенотипах РС (табл. 1).

Как видно из таблицы, активация контралатеральной первичной сенсомоторной коры (SMC) отмечается при КИС и ремиттирующем РС у неинвалидизированных пациентов. В

то же время, по данным ряда других авторов [28, 42], у пациентов с более выраженным неврологическим дефицитом (смешанные группы с ремиттирующим и вторично-прогрессирующим РС) наблюдалась активация ипсилатеральной SMC. Это позволило предположить, что подобный феномен характерен для более поздних стадий заболевания и может отражать "срыв" стандартных механизмов активации вследствие нарастающего повреждения мозга [46].

Вовлечение дополнительной моторной зоны (SMA), отмеченное при ремиттирующем и первично-прогрессирующем РС, также может отражать компенсаторный характер данного феномена при большей инвалидизации или на более поздних стадиях болезни. Эфферентные пути от SMA идут непосредственно в ствол мозга и в шейный отдел спинного мозга; в связи с этим активация SMA может играть важную роль в ограничении (хотя бы частичном) функциональных нарушений со стороны поврежденного контралатерального кортикоспинального тракта, отражая рекрутирование параллельно функционирующих двигательных путей [31].

Надо отметить, что даже на ранних этапах болезни (при КИС и ремиттирующем РС при отсутствии инвалидизации) кортикальные функциональные изменения не ограничиваются первичной сенсомоторной и дополнительной моторной зонами, а имеют более широкое распространение. Так, у этих больных показано вовлечение вторичной соматосенсорной коры, поясной моторной зоны, нижней лобной извилины и интрапариетальной борозды.

Как известно, вторичная соматосенсорная кора является процессорной зоной для соматосенсорного восприятия [23], а ее активация связана с вниманием [18], ловкостью рук и координацией [8]. Активация поясной моторной зоны в норме связана с выполнением новых двигательных задач и, возможно, отражает относительные затруднения при выполнении задания [38, 41]. Участие средней и нижней лобной извилин в движении показано в нескольких исследованиях. Так, средняя лобная извилина соединяется с первичной сенсомоторной корой и играет роль в планировании и выполнении произвольных движений [4]. Роль левой нижней лобной доли (вентральная премоторная зона Брока) в двигательном контроле также четко подтверждена. Активация зоны Брока описана при различных фМРТ-исследованиях движений пальцев [3, 19], моторном обучении [54], при выполнении комплексных задач [20]. Parietalная кора, особенно область интрапариетальной борозды, обычно участвует в обработке соматосенсорной информации [45], подготовке и планировании движения [7, 29]. Нарастание активности в области интрапариетальной борозды описано в норме при выполнении пальцами комплексных двигательных последовательностей со снижением активности при достаточной практике выполнения задачи [17, 52].

При первично-прогрессирующем РС отмечена также активация островка. Существуют доказательства, что островок является мультимодальной конвергентной зоной, соединяющей несколько сенсомоторных зон, включая первичную и вторичную сенсомоторную кору и дополнительную моторную зону [6]. Эти связи идут непосредственно или через верхнюю височную извилину. Хотя верхняя височная извилина активируется при различных речевых задачах [2, 33, 53], эти наблюдения позволяют предположить, что дан-

таблица 1: Локализация зон кортикальной активации при повторном сгибании-разгибании II–V пальцев правой кисти при различных вариантах течения РС

| Зоны активации                      | Варианты течения РС |                               |                  |                   |                   |                   |
|-------------------------------------|---------------------|-------------------------------|------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
|                                     | КИС <sup>1</sup>    | Ремиттирующий РС <sup>1</sup> | ВПС <sup>1</sup> | ППРС <sup>1</sup> | ППРС <sup>1</sup> | ППРС <sup>2</sup> |
| Контралатеральная SMC               | +                   | +                             |                  |                   |                   |                   |
| Билатерально CMA                    |                     | +                             |                  |                   |                   |                   |
| Контралатеральная SMA               |                     | +                             |                  |                   |                   | +                 |
| Ипсилатеральная SMA                 |                     | +                             |                  |                   |                   |                   |
| Контралатеральная SII               | +                   | +                             |                  |                   |                   |                   |
| Контралатеральная IFG               | +                   |                               |                  |                   |                   |                   |
| Ипсилатеральная IFG                 |                     |                               | +                |                   |                   |                   |
| Контралатеральная MFG               |                     |                               | +                |                   |                   |                   |
| Ипсилатеральная MFG                 |                     |                               | +                | +                 |                   |                   |
| Билатерально STG                    |                     |                               |                  | +                 |                   |                   |
| Контралатеральная IPS               |                     | +                             | +                |                   |                   |                   |
| Контралатеральные островки и ограда |                     |                               |                  | +                 |                   |                   |
| Ипсилатеральный островок            |                     |                               |                  |                   | +                 |                   |
| Ссылка                              | [50]                | [46]                          | [48]             | [15]              |                   | [49]              |

<sup>1</sup> Без неврологических нарушений в тестируемой конечности.

<sup>2</sup> С двигательными симптомами в тестируемой конечности у части пациентов из группы.

SMC – первичная сенсомоторная кора; CMA – поясная моторная зона; SMA – дополнительная моторная зона; SII – восходящая часть Sylvianовой борозды, соответствующая вторичной соматосенсорной коре; IFG – нижняя лобная извилина; MFG – средняя лобная извилина; STG – верхняя височная извилина; IPS – интрапариетальная борозда; КИС – клинически изолированный синдром; ВПС – вторично-прогрессирующий РС; ППРС – первично-прогрессирующий РС.

ный регион может активироваться даже в ходе выполнения простой моторной задачи при наличии патологических изменений [15].

Таким образом, представленные данные позволяют предположить, что:

- Широкое функциональное рекрутирование независимо от фенотипа РС может являться результатом восприятия пациентами простой задачи как комплексной, что приводит к вовлечению дополнительных кортикальных зон, которые у здоровых людей начинают действовать при выполнении действительно сложных моторных задач [29].
- Усиленная активация сенсомоторных зон может быть дополнительным механизмом, ограничивающим влияние повреждения мозга на функциональные возможности при РС.
- Для прогрессивного течения РС более характерно вовлечение зон мультимодальной интеграции.

Более выраженная активация гомолатерального полушария мозжечка у здоровых лиц, в отличие от больных первично-прогрессирующим РС, отмечена в зоне, соответствующей зубчатому ядру, которая также участвует в двигательном контроле [32, 57]. Так как у обследованных пациентов с РС не было сенсорных нарушений, выявленные различия, вероятнее всего, объясняются изменениями не афферентного, а эфферентного потока, которые, в свою очередь, могут быть обусловлены как непосредственным снижением активности вследствие нарушения функции, так и отдаленным повреждением.

Важно отметить еще одну работу, хотя в ней приводится описание всего лишь одного наблюдения [43]. В данном исследовании проведено динамическое сопоставление результатов фМРТ и МР-спектроскопии у пациентки с ремиттирующим РС на фоне обострения с двигательным дефицитом (вплоть до гемиплегии) и постепенным почти полным восстановлением на фоне кортикостероидной терапии. При МРТ в режиме T2 было выявлено 4 больших, сливающихся очага демиелинизации почти по всей протяженности левого полушария головного мозга; в режиме T1 отмечены небольшой масс-эффект и гипоинтенсивные изменения сигнала вследствие отека, что подтверждало активность, остроту изменений. Значительная активация ипси- и контралатеральной первичной сенсомоторной коры, премоторной коры и дополнительной моторной зоны была отмечена при противопоставлении пальцев паретичной руки. В динамике средний объем зоны активации постепенно уменьшался (до 50%), при этом параллельно наблюдалось нарастание интенсивности сигнала N-ацетиласпартата (нейронального маркера) в корковой моторной зоне обоих полушарий головного мозга. Полученные данные позволили сделать заключение о драматическом изменении кортикальной активации в период восстановления функций.

Результаты проведенных исследований и сопоставление локализации зон кортикальной активации при различных фенотипах РС позволяют сформулировать гипотезу *о динамических изменениях кортикальной активности по мере прогрессирования болезни от ремиттирующего течения ко вто-*

*ричному прогрессированию.* Однако к настоящему моменту нет продолженных фМРТ-исследований и опубликована лишь одна работа, в которой сопоставлялись результаты фМРТ при использовании простой двигательной парадигмы при различных фенотипах РС [47]. Полученные данные подтверждают, что функциональная организация двигательной коры при РС претерпевает постоянные изменения в зависимости от стадии болезни. На ранних стадиях более типичным является рекрутирование зон, обычно участвующих в двигательной функции; на более поздних этапах наблюдается билатеральная активация и вовлечение областей, в норме активирующихся при выполнении новых или комплексных задач.

Необходимо отметить, что при РС интерпретацию результатов фМРТ необходимо проводить с учетом патологических изменений в соответствующей зоне. BOLD-эффект определяется вторичными изменениями потока, объема и оксигенации крови на фоне изменений нейрональной активности. Выделяющиеся в очагах демиелинизации вследствие воспаления вазоактивные субстанции могут влиять на взаимосвязь нейрональной активности и гемодинамического ответа [43].

По данным многих исследований показано, что функциональная кортикальная реорганизация при РС определяется как степень очагового демиелинизирующего повреждения ЦНС, так и более тонкой патологией белого и серого вещества мозга. Так, показаны корреляции функциональных изменений с:

- количеством и/или объемом очагов демиелинизации в режиме T1 и/или T2 [28, 36, 46, 48, 49];
- тяжестью повреждения внешне неизменного белого и серого вещества, оцененной с помощью МР-спектроскопии, трансфера магнетизации и диффузионно-взвешенной МРТ [15, 42, 46, 48, 50];
- выраженностью повреждения шейного отдела спинного мозга – с оценкой с помощью трансфера магнетизации [15].

Значение спинного мозга в кортикальной реорганизации подтверждается адаптивными изменениями на уровне некоторых кортикальных и субкортикальных зон в процессе планирования и выполнения движения при повреждении спинного мозга [40]. Эта реорганизация обусловлена синаптической пластичностью существующих путей и образованием новых связей через коллатеральный спрутинг поврежденных и неповрежденных волокон. При первично-прогрессирующем РС выявленные корреляции между повреждением шейного отдела спинного мозга и кортикальной активацией свидетельствуют о том, что повреждение спинного мозга является одним из основных факторов, определяющих развитие инвалидизации при данном варианте течения болезни [10, 34]. Однако необходимо учитывать и обратную возможность: структурные изменения в спинном мозге могут индуцировать кортикальные изменения с ограничением функциональных нарушений при РС.

Таким образом, кортикальная реорганизация играет роль в ограничении влияния структурных повреждений при РС, тогда как нарушение рассмотренных механизмов пластичности мозга, напротив, может обуславливать развитие

необратимого неврологического дефицита по мере прогрессирования болезни. Для более детальной оценки функциональной реорганизации коры необходимы дальнейшие изыскания, включающие как сопоставление фенотипов РС при различной выраженности неврологического дефицита, так и исследования в динамике с оценкой изменений при полном или частичном регрессе симптомов.

Концепция участия кортикальных изменений в формировании/ограничении неврологического дефицита имеет

прямое практическое значение. Так, при нарушениях мозгового кровообращения показана позитивная роль соответствующих реабилитационных методик (проприоцептивная стимуляция и др.) в восстановлении двигательных функций. Несмотря на то, что при РС текущий патологический процесс с образованием новых очагов и аккумуляцией повреждения ЦНС оказывает влияние на окончательный исход функциональной реорганизации [16], улучшение кортикальной адаптивной пластичности за счет реабилитационных программ можно рассматривать как потенциально значимое направление терапии при РС.

## Список литературы

1. Aguirre G.K. Interpretation of clinical functional neuroimaging studies. In: Functional MRI: applications in clinical neurology and psychiatry (ed. M. D'Esposito). Informa Healthcare, 2006: 9–23.
2. Binder J.R., Frost J.A., Hammeke T.A. et al. Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds. *Cereb. Cortex.* 2000; 10: 512–528.
3. Binkofski F., Buccino G., Posse S. et al. A fronto-parietal circuit for object manipulation in man: evidence from an fMRI-study. *Eur. J. Neurosci.* 1999; 11: 3276–3286.
4. Boussaoud D. Attention versus intention in the primate premotor cortex. *Neuroimage* 2001; 14: S40–S45.
5. Cader S., Cifelli A., Abu-Omar Y. et al. Reduced brain functional reserve and altered functional connectivity in patients with multiple sclerosis. *Brain* 2006; 129: 527–537.
6. Cavada C., Goldman-Rakic P.S. Posterior parietal cortex in rhesus monkey. II. Evidence for segregated corticocortical networks linking sensory and limbic areas with the frontal lobe. *J. Comp. Neurol.* 1989; 287: 422–445.
7. Cohen Y.E., Andersen R.A. A common reference frame for movement plans in the posterior parietal cortex. *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 553–562.
8. Disbrow E., Roberts T., Krubitzer L. Somatotopic organization of cortical fields in the lateral sulcus of Homo sapiens: evidence for SII and PV. *J. Comp. Neurol.* 2000; 418: 1–21.
9. Duong T.Q., Kim D.S., Ugurbil K. et al. Spatiotemporal dynamics of the BOLD fMRI signals: toward mapping submillimeter cortical columns using the early negative response. *Magn. Reson. Med.* 2000; 44: 231–242.
10. Filippi M., Bozzali M., Horsfield M.A. et al. A conventional and magnetization transfer MRI study of the cervical cord in patients with MS. *Neurology* 2000; 54: 207–213.
11. Filippi M., Rocca M.A. Cortical reorganization in patients with MS. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2004; 75: 1087–1089.
12. Filippi M., Rocca M.A. Disturbed function and plasticity in multiple sclerosis as gleaned from functional magnetic resonance imaging. *Curr. Opin. Neurol.* 2003; 16: 275–282.
13. Filippi M., Rocca M.A. Magnetic resonance imaging techniques to define and monitor tissue damage and repair in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2007; 254 (Suppl. 1): 55–62.
14. Filippi M., Rocca M.A., Colombo B. et al. Functional magnetic resonance imaging correlates of fatigue in multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 15: 559–567.
15. Filippi M., Rocca M.A., Falini A. et al. Correlations between structural CNS damage and functional MRI changes in primary progressive MS. *Neuroimage* 2002; 15: 537–546.
16. Filippi M., Rocca M.A., Mezzapesa D.M. et al. Simple and complex movement-associated functional MRI changes in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Hum. Brain Mapp.* 2004; 21: 108–117.
17. Grafton S.T., Mazziotta J.C., Woods R.P. et al. Human functional anatomy of visually guided finger movements. *Brain* 1992; 115: 565–587.
18. Hamalainen H., Hitunen J., Titievskaja I. fMRI activations of SI and SII cortices during tactile stimulation depend on attention. *Neuroreport* 2000; 11: 1673–1676.
19. Harrington D.L., Rao S.M., Haaland K.Y. et al. Specialized neural systems underlying representations of sequential movements. *J. Cogn. Neurosci.* 2000; 12: 56–77.
20. Haslinger B., Erhard P., Weiske F. et al. The role of lateral premotor-cerebellar-parietal circuits in motor sequence control: a parametric fMRI study. *Brain Res. Cogn. Brain. Res.* 2002; 13: 159–168.
21. Hennig J., Speck O., Koch M.A. et al. Functional magnetic resonance imaging: a review of methodological aspects and clinical applications. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2003; 18: 1–15.
22. Jeannerod M., Frak V. Mental imaging of motor activity in humans. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1999; 9: 735–739.
23. Karhu J., Tesche C.D. Simultaneous early processing of sensory input in human primary (SI) and secondary (SII) somatosensory cortices. *J. Neurophysiol.* 1999; 81: 2017–2025.
24. Kidd D., Thorpe J.W., Kendall B.E. et al. MRI dynamics of brain and spinal cord in progressive multiple sclerosis. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1996; 60: 15–19.
25. Kim S.G., Ashe J., Georgopoulos A.P. et al. Functional imaging of human motor cortex at high magnetic field. *J. Neurophysiol.* 1993; 69: 297–302.
26. Kwong K.K., Belliveau J.W., Chesler D.A. et al. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1992; 89: 5675–5679.
27. Langkilde A.R., Frederiksen J.L., Rostrup E. et al. Functional MRI of the visual cortex and visual testing in patients with previous optic neuritis. *Eur. J. Neurol.* 2002; 9: 277–286.
28. Lee M., Reddy H., Johansen-Berg H. et al. The motor cortex shows adaptive functional changes to brain injury from multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 2000; 47: 606–613.
29. Leuthold H., Jentzsch I. Distinguishing neural sources of movement preparation and execution. An electrophysiological analysis. *Biol. Psychol.* 2002; 60: 173–198.
30. Malonek D., Grinvald A. Interactions between electrical activity and cortical microcirculation revealed by imaging spectroscopy: implications for functional brain mapping. *Science* 1996; 272: 551–554.
31. Martino A.M., Strick P.L. Corticospinal projections originate from the arcuate premotor area. *Brain Res.* 1987; 404: 307–312.
32. Milak M.S., Shimansky Y., Bracha V. et al. Effects of inactivating individual cerebellar nuclei on the performance and retention of an operantly conditioned forelimb movement. *J. Neurophysiol.* 1997; 78: 939–959.
33. Moore C.J., Price C.J. Three distinct ventral occipitotemporal regions for reading and object naming. *Neuroimage* 1999; 10: 181–192.

34. Nijeholt G.J., van Walderveen M.A., Castelijns J.A. *et al.* Brain and spinal cord abnormalities in multiple sclerosis. Correlation between MRI parameters, clinical subtypes and symptoms. *Brain* 1998; 121: 687–697.
35. Ogawa S., Lee T.M. Magnetic resonance imaging of blood vessels at high fields: in vivo and in vitro measurements and image simulation. *Magn. Reson. Med.* 1990; 16: 9–18.
36. Pantano P., Mainero C., Iannetti G.D. *et al.* Contribution of corticospinal tract damage to cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2002; 17: 1837–1843.
37. Pantano P., Iannetti G.D., Caramia F. *et al.* Cortical motor reorganization after a single clinical attack of multiple sclerosis. *Brain* 2002; 125: 1607–1615.
38. Paus T., Petrides M., Evans A.C., Meyer E. Role of the human anterior cingulate cortex in the control of oculomotor, manual, and speech responses: a positron emission tomography study. *J. Neurophysiol.* 1993; 70: 453–469.
39. Price R.R., Allison J., Massoth R.J. *et al.* Practical aspects of functional MRI (NMR Task Group #8). *Med. Phys.* 2002; 29: 1892–1912.
40. Raineteau O., Schwab M.E. Plasticity of motor systems after incomplete spinal cord injury. *Nat. Rev. Neurosci.* 2001; 2: 263–273.
41. Rao S.M., Binder J.R., Bandettini P.A. *et al.* Functional magnetic resonance imaging of complex human movements. *Neurology* 1993; 43: 2311–2318.
42. Reddy H., Narayanan S., Arnoutelis R. *et al.* Evidence for adaptive functional changes in the cerebral cortex with axonal injury from multiple sclerosis. *Brain* 2000; 123: 2314–2320.
43. Reddy H., Narayanan S., Matthews P.M. *et al.* Relating axonal injury to functional recovery in MS. *Neurology* 2000; 54: 236–239.
44. Revesz T., Kidd D., Thompson A.J. *et al.* A comparison of the pathology of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 1994; 117: 759–765.
45. Rizzolatti G., Fogassi L., Gallese V. Parietal cortex: from sight to action. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1997; 7: 562–567.
46. Rocca M., Falini A., Colombo B. *et al.* Adaptive functional changes in the cerebral cortex of patients with nondisabling multiple sclerosis correlate with the extent of brain structural damage. *Ann. Neurol.* 2002; 51: 330–339.
47. Rocca M.A., Colombo B., Falini A. *et al.* Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes. *Lancet Neurol.* 2005; 4: 618–626.
48. Rocca M.A., Gavazzi C., Mezzapesa D.M. *et al.* A functional magnetic resonance imaging study of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003; 19: 1770–1777.
49. Rocca M.A., Matthews P.M., Caputo D. *et al.* Evidence for widespread movement-associated functional MRI changes in patients with PPMS. *Neurology* 2002; 58: 866–872.
50. Rocca M.A., Mezzapesa D.M., Falini A. *et al.* Evidence for axonal pathology and adaptive cortical reorganization in patients at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2003; 18: 847–855.
51. Rombouts S.A., Lazeron R.H., Scheltens P. *et al.* Visual activation patterns in patients with optic neuritis: an fMRI pilot study. *Neurology* 1998; 50: 1896–1899.
52. Schlaug G., Knorr U., Seitz R. Inter-subject variability of cerebral activations in acquiring a motor skill: a study with positron emission tomography. *Exp. Brain Res.* 1994; 98: 523–534.
53. Shapleske J., Rossell S.L., Woodruff P.W. *et al.* The planum temporale: a systematic, quantitative review of its structural, functional and clinical significance. *Brain Res. Rev.* 1999; 29: 26–49.
54. Stepan K.M., Fink G.R., Passingham R.E. *et al.* Functional anatomy of the mental representation of upper extremity movements in healthy subjects. *J. Neurophysiol.* 1995; 73: 373–386.
55. Thompson A.J., Kermode A.J., Wicks D. *et al.* Major differences in the dynamics of primary and secondary progressive multiple sclerosis. *Ann. Neurol.* 1991; 29: 53–62.
56. Tracey I., Hamberg L.M., Guimaraes A.R. *et al.* Increased cerebral blood volume in HIV-positive patients detected by functional MRI. *Neurology* 1998; 50: 1821–1826.
57. van Mier H., Tempel L.W., Perlmutter J.S. *et al.* Changes in brain activity during motor learning measured with PET: effects of hand of performance and practice. *J. Neurophysiol.* 1998; 80: 2177–2199.
58. Werring D.J., Bullmore E.T., Toosy A.T. *et al.* Recovery from optic neuritis is associated with a change in the distribution of cerebral response to visual stimulation: a functional magnetic resonance imaging study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2000; 68: 441–449.
59. Wishart H.A., Saykin A.J., McDonald B.C. *et al.* Brain activation patterns associated with working memory in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2004; 62: 234–238.

## Cortical reorganization in multiple sclerosis

I.A. Zavalishin, A.V. Peresedova, M.V. Krotenkova, O.V. Pugacheva, O.V. Trifonova

*Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow*

**Key words:** multiple sclerosis, cortical reorganization, functional MRI.

Functional MRI (fMRI) is a new method promoting the study of brain functions and relationships between physiological activity and anatomical location. At present cortical reorganization is regarded as one of possible factors of recovery or maintenance of function in the presence of irreversible brain damage in multiple sclerosis (MS). Functional cortical changes have been demonstrated in all MS phenotypes using different fMRI paradigms, but the majority of studies were focused on the motor system. It was shown variability of functional reorganization of the motor

cortex in MS depending on the stage of the disease. Cortical reorganization plays a role in limiting the impact of structural damage in MS; conversely, failure of these plastic mechanisms may cause irreversible disability upon the disease progression. Future dynamic fMRI studies will allow to access changes of functional brain activity in different disease severity and different extent of regress of MS symptoms. The improvement of cortical adaptive plasticity represents a potentially significant direction of rehabilitation in MS patients.