

**А.В. Белопасова, А.С. Кадыков, Р.Н. Коновалов, Е.И. Кремнева**

## **ЗНАЧЕНИЕ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ (фМРТ) В ОПРЕДЕЛЕНИИ МЕХАНИЗМОВ ВОССТАНОВЛЕНИЯ И ПРОГНОЗА ПОСТИНСУЛЬТНЫХ РЕЧЕВЫХ РАССТРОЙСТВ**

Научный центр неврологии РАМН, г. Москва

В работе дается сравнительная оценка современных методов определения локализации специфических функций в мозге. Подчеркивается важность использования функциональной магнитно-резонансной томографии для получения клинически значимой информации о механизмах восстановления речи у больных инсультом, мониторингования эффективности лечения, прогнозирования исхода реабилитационных мероприятий.

*Ключевые слова:* инсульт, афазия, функциональная магнитно-резонансная томография.

A.V. Belopasova, A.S.Kadyukov, R.N.Konvalov, E.I. Kremneva

## **THE SIGNIFICANCE OF FUNCTIONAL MAGNET-RESONANCE TOMOGRAPHY (fMRT) IN DETERMINATION OF MECHANISMS OF RESTORING AND PROGNOSIS OF POST-INSULT ARTICULATING DAMAGES**

The article deals with the comparative estimation of modern methods of determination of localization of some specific functions in the brain. The importance of usage of magnet – resonance tomography should be underlined for clinically significant information about mechanisms of speech restoration in patients with insult, for monitoring the effectiveness of treatment, prognosis of the outcome of rehabilitative measures.

*Key words:* insult, aphasia, functional magnet-resonance tomography.

Сосудистые заболевания головного мозга остаются важной медицинской и социальной проблемой, являясь одной из основных причин смертности и длительной инвалидизации населения. Огромный социальный и экономический ущерб от сосудистых заболеваний головного мозга определяет актуальность совершенствования реабилитации [3]. Наряду с двигательными, чувствительными, координаторными нарушениями, у большинства больных перенесших инсульт отмечаются расстройства высших корковых функций, среди которых особое место занимают речевые расстройства. Поскольку восстановление речи относительно редко происходит спонтанно, необходимо проводить интенсивное коррекционное воздействие, направленное на восстановление этой сложной интегративной функции. Для внедрения более эффективных методик реабилитации важным моментом является понимание механизмов восстановления и реорганизации нарушенных функций головного мозга в свете современной концепции нейропластичности [4].

В настоящее время существует много методов визуализации различных уровней функционирования ткани, включая оценку кровоснабжения ткани, метаболизма, рецепторной активности, косвенно позволяющих исследовать механизмы нейропластичности. Одни из них основаны на картировании функций с использованием данных об электрической активности головного мозга – электроэнцефалография (ЭЭГ) и магнитоэнцефалография (МЭГ). Достоинством этих методик является высокое временное разрешение нейрональных процессов (приблизительно 10-100 мс). К другим относятся – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), которые отличаются высоким пространственным разрешением (несколько миллиметров) и средним, по сравнению с ЭЭГ и МЭГ, временным разрешением.

Функциональная МРТ стала стандартом для визуализации региональной мозговой активности при выполнении соматосенсорных и когнитивных задач, и сейчас широко используется в нейронауках [21], в частности, для определения локализации специфических функций в мозге человека. Мозговые функции оцениваются косвенным путем, с помощью обнаружения локальных гемодинамических изменений в артериолах, капиллярах и дренирующих венах (BOLD-blood-oxygen-level-dependent) в так называемых «функциональных зонах», то есть в областях головного мозга, которые отвечают за выполнение двигательной, чувствительной, речевой или когнитивной функции. При этом требуется специфическая стимуляция нейрофункциональных систем, так как спонтанная мозговая активность не может быть измерена [13].

Методика фМРТ использует кровь как внутренний контраст и не требует внутривенного введения гадолиний содержащих или радиоактивных контрастных веществ. Выявляемые с помощью фМРТ физиологические механизмы нейроваскулярного взаимодействия не полностью раскрыты, однако считается, что существует взаимосвязь BOLD-сигнала с непосредственной нейрональной активностью. Мощные градиентные системы и сверхбыстрые импульсные последовательности, используемые в МРТ, делают возможным исследование всего мозга в клинически удобных временных рамках. Улучшенная система обработки данных и незамедлительный их анализ (фМРТ в реальном времени) способствуют удобству применения фМРТ в клинической практике. Функциональная нейровизуализация предоставляет большое

количество новых возможностей для клинической диагностики и исследований, открывает новое поле в нейрорадиологии – от строго морфологической оценки, до измерения функции мозга [17, 19].

В основе BOLD-эффекта лежит отличие свойств оксигенированного гемоглобина от деоксигенированного. В то время как оксигенированный гемоглобин (оксиHb) является диамагнетиком, деоксигенированный гемоглобин (деоксиHb) – парамагнетик, влияющий на локальную магнитную восприимчивость, вызывающий изменение магнитного поля внутри и вокруг кровеносных сосудов – в капиллярной сети и в венах. В течение гемодинамического ответа (фаза сверхснабжения) соотношение оксиHb к деоксиHb возрастает, приводя к большей однородности локального магнитного поля. Расфазировка возбужденных спинов происходит медленнее в более однородном магнитном поле, приводя к тому, что фиксируется более сильный МР-сигнал в состоянии активации нейронов, чем в состоянии их покоя. Изменение локального соотношения оксиHb/деоксиHb и, как следствие, изменение однородности магнитного поля является, таким образом, эндогенным маркером нейрональной активности. Участки с измененной активностью выявляются с помощью специальной статистической обработки, выделяются в виде карт активации и совмещаются с анатомическим изображением головного мозга [17, 19].

Как правило, общий дизайн исследования для пациентов, перенесших инсульт, представлен блоковой парадигмой, где периоды стимуляции (продолжительностью 30 с) чередуются с контрольными участками такой же длительности без стимуляции. Общая продолжительность одного исследования составляет 4-5 минут. В периоде покоя пациенту представляется нейтральная картинка – изображение икса на белом фоне (X) или трех точек (...), чтобы предупредить возникновение познавательной деятельности.

В периоде активности пациент выполняет представленное ему задание (парадигму), направленное на стимуляцию зоны мозга, отвечающую за определенную функцию. Что касается изучения двигательной функции, динамики ее восстановления, то общепринятой парадигмой считается отведение и приведение указательного пальца или поочередное загибание пальцев всей руки, а также выполнение аналогичных действий в уме (моторная парадигма). Для оценки речевой функции определенной парадигмы до настоящего времени нет. Сложные парадигмы используются для изучения семантических и фонологических процессов. Пациенту предъявляется одновременно картинка и слово (слово как звуковой сигнал) и он должен решить, относятся они к одной и той же семантической категории или нет. В фонологическом тесте пациент определяет, рифмуются ли слова, например, стол (картинка) и вол (как звуковой стимул) [11]. Возможен и другой вариант задания: пациенту каждые 5 секунд называют существительное (звуковая стимуляция), к которому необходимо придумать и назвать про себя глаголы, относящиеся к этому слову (например, существительное «собака» – глаголы «лаять, кусать, скулить...»). К более простым парадигмам, для стимуляции речевых зон, относятся – называние картинок, представленных на экране, чтение слов или простых предложений [20].

Нет определенности и в вопросе о том, каким образом пациент должен выполнять речевое задание – про себя или вслух. При сравнительном исследовании паттерна активации в течение выполнения речевой парадигмы вслух или про себя выявлялась заметная активация речевых зон в процессе называния глаголов про себя, но при этом исследователи не могли контролировать правильность выполнения задания пациентом [22]. Чтобы обойти эту проблему Keith R. с соавторами предложили чтение про себя простых предложений (средний состав 5 слов), после чего необходимо было дать утверждение «верно» или «неверно», нажатием одного или двух раз на кнопку, соответственно [20]. Правильность ответов подтверждала понимание вопросов и того, что пациент выполняет требуемое задание.

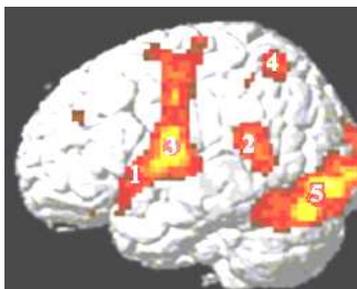
При выборе парадигмы нужно учитывать тот факт, что выполнять ее будет пациент, перенесший инсульт, имеющий речевые и когнитивные трудности, поэтому она должна быть подобрана таким образом, чтобы исследователь был уверен, что пациент сможет правильно понять и сделать требуемое задание. Перед началом исследования необходимо проводить обучающие занятия с испытуемым, четко объяснять ему правила выполнения инструкций, так как при предъявлении задания непосредственно, когда пациент лежит в магнитном томографе, у многих возникает стрессовая реакция. Обнаружение при этом чрезмерной активации или наоборот ее отсутствия в речевых зонах, а также заинтересованности дополнительных областей головного мозга, могут сбивать исследователя при обработке полученных результатов. По мнению некоторых авторов, о тревожности и сниженном уровне внимания свидетельствует возникновение активации в правой задней части поясной извилины, миндалевидно-гиппокампальном комплексе, левой верхней лобной извилине, что коррелирует с худшим выполнением задания [8, 14]. Shulman с соавторами предположили, что повышение активации в задней части поясной извилины и области предклинья (поля 7,31) регистрируется при рассеянном внимании, тогда как при сосредоточении на задании активность снижается [18].

Участки статистически значимого повышения МР-сигнала при выполнении задания, выявленные при последующей математической обработке изображений, соответствуют зонам нейрональной активности мозга. Их выделяют цветом, строят карты нейрональной активности и накладывают на T1-взвешенное МРТ-изображение (анатомический срез) или на трехмерную модель мозга, что позволяет оценить соотношение зоны поражения (инфаркта) с функционально значимыми зонами мозга, например, моторной, сенсорной или речевой корой. При оценке полученных данных принимают во внимание не только пространственное расположение очага активации, но также подсчитывают индекс латерализации (LIs) и объем активации ( $R_{\text{overlap}}$ ,  $R_{\text{volume}}$ ). Эти

параметры сравниваются у основной и контрольной групп, а также у одного и того же субъекта в динамике восстановления нарушенной функции [16].

Одним из решающих моментов при использовании функциональной МРТ, является правильная трактовка полученных результатов, при которой необходимо знание не только структурной, но и функциональной организации головного мозга. Результаты исследований пациентов должны обсуждаться совместно с нейрорентгенологом, неврологом и нейрофизиологом.

У здоровых праворуких испытуемых при выполнении речевой парадигмы можно ожидать активацию зон, расположенных в задней части левой нижней лобной извилины (зона Брока), поле 44 по Бродману – моторный центр речи, в задней части левой верхней височной извилины (зона Вернике), поле 22, 37 – сенсорный центр речи и в сенсомоторной коре, поле 1-6 [5] (рис. 1).



**Рис. 1. Визуализация зон активации в левом полушарии головного мозга у здоровых правшей при выполнении речевой парадигмы: 1 – зона Брока, 2 – зона Вернике, 3 – моторная зона органов артикуляции, 4 – дополнительная речевая зона, 5 – зрительная зона.**

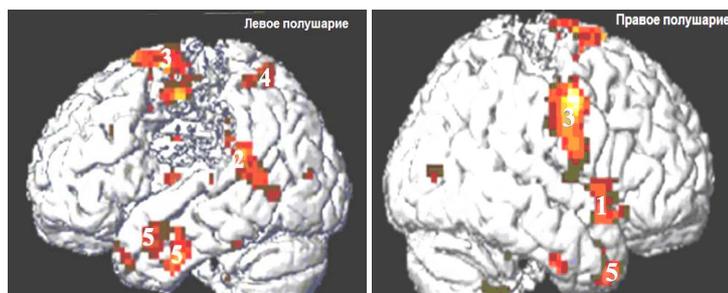
У пациентов, перенесших инсульт, помимо расширения активации или ее смещения относительно вышеописанных зон и появления их правосторонних гомологов, можно наблюдать активацию дополнительных областей головного мозга (рис. 2). Исследования с применением фМРТ, посвященных изучению восстановления речи после инсульта, подтверждают гипотезу ученых Института мозга РАН о динамической локализации функций как основе их реорганизации в случаях локального повреждения элементов функциональной системы [1, 2].

В одном из исследований была прослежена активация в постинфарктной зоне головного мозга и область ее расширения кзади и кпереди от повреждения в процессе восстановления. Согласно полученным данным, эти закономерности отмечены через несколько недель после инсульта и, особенно, четко представлены у пациентов спустя годы после перенесенной болезни [7]. В том же исследовании указывается на возникновение активации в участках, гомологичных речевым зонам в правом полушарии. Высказано предположение, что в нем изначально имеется «речевая сеть», но она гораздо менее развита, чем в левом полушарии, и правое полушарие каждого человека способно воспринимать лингвистические потоки, но не способно «продуцировать» речь. При повреждении «речевой сети» левого полушария функцию на себя берет правополушарная сеть.

Данные исследования подтверждают концепцию лево-правополушарного взаимодействия в процессе восстановления. Инфаркт не приводит к значимому снижению или повышению общих активационных объемов у пациентов. Казалось бы, двусторонняя или правосторонняя сеть должна использовать больше корковых областей для выполнения речевого задания, чем исходная левосторонняя сеть, в частности, из-за того, что работа правого полушария менее эффективна для продукции речи, чем левого. Но полученные данные не подтверждают этого. Были представлены доказательства того, что компенсаторная активность правого полушария находится в обратной зависимости от степени восстановления поврежденной зоны левого полушария, что коррелирует с лучшим исходом речевых нарушений. Если отсутствует активация в зоне повреждения, то в аналогичной зоне правого полушария возрастает активация. И наоборот, чем быстрее и эффективнее идет восстановление зоны повреждения, тем менее выражена активность в правополушарной гомологичной зоне.

В исследовании Cardebat с соавторами лучшее восстановление речи было ассоциировано с двусторонней активацией в нижних лобных долях по сравнению с активацией преимущественно гомологичных отделов правого полушария. Как оказалось, правая нижняя лобная извилина «работает» менее эффективно в одиночку, чем обе нижние лобные извилины, «работающие» вместе [8, 7].

Данные You Cao с соавторами подтверждают эту гипотезу – восстановление метаболизма левой верхней височной извилины было связано с лучшей плавностью речи и меньшим количеством ошибок, сделанных в Token-тесте [7]. Это позволило авторам сделать вывод, что реорганизация левополушарных структур более эффективна, чем компенсаторные возможности только правого полушария. Cardebat с соавторами также отмечает роль именно двухсторонней активации верхней височной извилины в лучшем восстановлении пациентов с афазией.



**Рис. 2. Перераспределение зон активации у пациентки с моторной афазией после перенесенного НМК в левом полушарии головного мозга при выполнении речевой парадигмы: 1 – зона Брока, 2 – зона Вернике, 3 – моторная зона органов артикуляции, 4 – дополнительная речевая зона, 5 – дополнительная сенсорная область**

При оценке результатов выполнения парадигмы необходимо учитывать, тот факт, что изначально задание обрабатывается зрительным или слуховым анализатором, что приводит к возбуждению первичных зон коры головного мозга. Затылочные доли (поля 17-19), а также верхняя и средняя височные извилины (поля 41, 42, 22) должны исключаться из анализа результатов исследования [5]. Исследователю стоит помнить, что более широкое распространение и специфичность активации характерны не только для больных, перенесших инсульт, но и для пожилых людей без нарушений мозгового кровоснабжения в анамнезе, в силу возрастных изменений их церебральных сосудов и, следовательно, изменений нейроваскулярных связей. Атеросклеротическое поражение магистральных артерий головы и наличие гемодинамически значимых стенозов, также может влиять как непосредственно на нейроны (ишемия), так и на кровоток, а, следовательно, на уровень BOLD-сигнала [6]. Поэтому, если у таких пациентов в последующем возникнет инсульт, то при фМРТ-исследовании в постинсультном периоде будет довольно трудно разграничить, какие из наблюдаемых изменений вызваны инсультом, а какие – предшествующими стенозами.

Еще одним фактором, потенциально влияющим на результаты исследования, является ангиогенез – изменения в перифокальной зоне инсульта [9]. Хотя и считается, что из-за нарушения локальной нейрональной организации в этой зоне в подострой стадии инсульта BOLD-сигнал может быть снижен или вообще отсутствовать, и возникать уже в хронической стадии (3-6 мес.) [15], вполне возможно, что нейрональная активность все-таки имеется и в подострой стадии, но не визуализируется именно в силу недостатка полноценно функционирующих зрелых сосудов [10].

При всей значимости метода фМРТ имеется ряд ограничений, препятствующих его внедрению в широкую клиническую практику. Среди них высокие требования к МР-томографу, потребность в технических устройствах для представления визуальных и звуковых стимулов, возможность возникновения артефактов и ложноположительных результатов, связанных с произвольными движениями пациента. Трудность или даже невозможность стандартизации активирующих заданий (учитывая различный уровень мотивации пациентов при их выполнении, что неизбежно отражается на уровне сигнала) [12].

Несмотря на существующие ограничения и сложность интерпретации данных, функциональная МРТ может предоставить клинически значимую информацию о пациентах с цереброваскулярной патологией. Во-первых, это возможность прогноза исхода реабилитационных мероприятий и ранняя классификация пациентов на группы с предположительно хорошим или плохим восстановлением нарушенных функций. Во-вторых, исследования в этой области важны для выбора терапии. У пациентов со схожей клинической картиной в острую стадию инсульта дальнейшее восстановление может идти по разным механизмам. При относительно небольшом очаге можно рассчитывать на перераспределение зон активации и вовлечение околонинфарктных зон, в случае более обширного инфаркта – на механизмы вовлечения ипсилатерального полушария. Соответственно, возможно применить различные терапевтические подходы у этих пациентов – например, активность правого полушария можно модулировать при помощи специальных речевых заданий, стимулирующих его работу (пение песен со словами, занятия по цветным картинкам). В-третьих, применение фМРТ имеет большое значение при мониторинге эффективности проводимых восстановительных процедур.

Знание основ нейрональной пластичности может помочь выработать стратегию для усиления восстановительного потенциала, формирования новых нейрональных связей при повреждениях головного мозга. Это становится возможным благодаря целенаправленному использованию современных высокотехнологичных методик, одной из которых является функциональная МРТ.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Андриянов О.С. О принципах структурно-функциональной организации мозга. – М., 1999. – 252 с.
2. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Структурная асимметрия корковых формаций мозга человека. – М., 2003. – 155 с.
3. Верещагин Н.В., Пирадов М.А., Суслина З.А. Инсульт. Принципы диагностики, лечения и

- профилактики. – М.: Интермедика, 2002. – 208 с.
4. Кадыков А.С., Черникова Л.А., Шахпаронова Н.В. Реабилитация неврологических больных. – М., 2008. – 560 с.
  5. Лурия А.Р. Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга. – М.: Изд-во МГУ, 1969. – 504 с.
  6. Calautti C., Baron J.C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review // *Stroke*. – 2003. – № 34. – P. 1553-1566.
  7. Cao Y., Vikingstad E.M., George K.P. [et al.]. Cortical language activation in stroke patients recovering from aphasia with functional MRI // *Stroke*. – 1999. – № 30. – P. 2331-2340.
  8. Cardebat D., Demonet J.F., de Boissezon X. [et al.]. Behavioral and neurofunctional changes over time in health and aphasic subjects // *Stroke*. – 2003. – № 34. – P. 2900-2906.
  9. Carmichael S.T. Plasticity of cortical projections after stroke // *Neuroscientist*. – 2003. – № 9. – P. 64-75.
  10. D. Esposito Mark. Functional MRI: application in clinical neurology and psychiatry // *J. Neurol Neurosurg. Psychiatry*. – 2007. – Vol. 78. – P. 110.
  11. Fernandes B., Cardebat D., Demonet J.F. [et al.]. Functional MRI follow-up study of language processes in healthy subjects and during recovery in case of aphasia // *Stroke*. – 2004. – № 35. – P. 2171-2176.
  12. Field A.S., Yen Yi-Fen, Burdette J.H. [et al.]. False cerebral activation on BOLD functional MR images: study of low-amplitude motion weakly correlated to stimulus // *Am. J. Neuroradiol.* – 2000. – № 21. – P. 1388-1396.
  13. Frank J.A., Ostuni J.L., Yang Yihong [et al.]. Technical solution for an interactive functional MR imaging examination: application to a physiologic interview and study of cerebral physiology // *Radiology*. – 1999. – Vol. 210, № 1. – P. 260-268.
  14. Heiss W.D. Key role of the superior temporal gyrus for language performance and recovery from aphasia. Editorial comment // *Stroke*. – 2003. – № 34. – P. 2906-2907.
  15. Heiss W.D., Kessler J., Thiel A. [et al.]. Differential capacity of left and right hemispheric areas for compensation of post-stroke aphasia // *Ann. Neurology*. – 1999. – № 45. – P. 430-438.
  16. Peck Kyung K., Moore Anna B., Crosson Bruce A. [et al.]. Functional magnetic resonance imaging before and after aphasia therapy // *Stroke*. – 2004. – № 35. – P. 554-559.
  17. Scott H. Faro, Feroze B. Mohamed. *Functional MRI*. – New York, Springer, 2005. – 546 p.
  18. Shulman Robert G. Research strategies for Functional Neuroimaging: A comment of the Interview with R. G. Shulman // *J. of Cogn. Neuroscience*. – 1997. – Vol. 9, № 1. – P. 167-169.
  19. Stippich C. (Ed.) *Clinical Functional MRI*. – New York, Springer, 2007. – 266 p.
  20. Thulborn Keith R., Carpenter Patricia A., Just Marcel A. Plasticity of language-related brain function during recovery from stroke // *Stroke*. – 1999. – № 30. – P. 749-754.
  21. Toga A., Mazziotta J. *Brain mapping: The Systems*. – San Diego, Calif.: Academic Press, 2000. – 669 p.
  22. Yetkin F. Zerrin, Hammeke Thomas A., Swanson Sara J. [et al.]. A comparison of functional MR activation patterns during silent and audible language task // *AJNR Am. J. Neuradiol.* – 1995. – № 16. – P. 1087-1092.

**Белопасова** Анастасия Владимировна, аспирант отделения реабилитации Научного Центра Неврологии РАМН, Россия, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80, тел. (495) 490-20-02, (495) 490-20-05, e-mail: institute@neurology.ru

**Кадыков** Альберт Серафимович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения реабилитации Научного Центра Неврологии РАМН, г. Москва

**Коновалов** Родион Николаевич, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения лучевой диагностики Научного Центра Неврологии РАМН, г. Москва

**Кремнева** Елена Игоревна, аспирант отделения лучевой диагностики Научного Центра Неврологии РАМН, г. Москва