

*Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танащян М.М.*

## **СОПРЯЖЕННОСТЬ ДИНАМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ МЕЖПОЛУШАРНОЙ АСИММЕТРИИ С КОННЕКТИВНОСТЬЮ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

ФГБНУ Научный центр неврологии, Москва, Россия, fvf@mail.ru

10.25692/ASY.2019.13.3.004

Исследование проведено на 40 пациентах обоего пола (в возрасте 50–85 лет, средний возраст 64,3+/-1,1 года), с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия 1–2-й стадии). У больных ДЭ наблюдается инволюция межполушарных отношений, в результате которой латерализация когнитивных функций значительно снижается. Наблюдается большая вовлеченность структур правого полушария в когнитивную деятельность, чем у здоровых испытуемых. По-видимому, этот процесс носит компенсаторный характер, поскольку при большем УПП в правом полушарии, по сравнению с левым, у пациентов имеет место более высокая коннективность, по данным фМРТ покоя, и лучшая сохранность когнитивных функций, по тесту МоСа.

**Ключевые слова:** дисциркуляторная энцефалопатия, нейровизуализация, фМРТ покоя, коннективность, когнитивные функции, тест МоСа

**Fokin V.F., Ponomareva N.V., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Medvedev R.B., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. CONNECTION OF DYNAMIC CHARACTERISTICS OF FUNCTIONAL INTERHEMISPHERIC ASYMMETRY WITH CONNECTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC CEREBROVASCULAR DISEASES.**

The study was conducted on 40 patients of both sexes (aged 50–85 years, average age 64.3 +/- 1.1 years), with chronic cerebrovascular diseases (CCD). In patients with CCD, there is an involution of interhemispheric relationships, as a result of which the lateralization of cognitive functions is significantly reduced. There is greater involvement of the structures of the right hemisphere in cognitive activity than in healthy subjects. Apparently, this process is of a compensatory nature, since with a higher DC potential in the right hemisphere, compared with the left one, patients have higher connectivity, according to resting fMRI, and better preservation of cognitive functions, according to the MoCa test.

**Keywords:** chronic cerebrovascular diseases, neuroimaging, resting MRI, connectivity, cognitive functions, Moka test, interhemispheric difference of DC potentials

Функциональная межполушарная асимметрия (ФМА) является динамической характеристикой работы симметричных нервных центров головного мозга. Вовлеченность правого или левого полушария в работу головного мозга в конкретный момент времени

зависит от множества факторов, в том числе от когнитивной деятельности, циркадианных ритмов, вегетативной регуляции, церебрального кровотока и многих других факторов. Существует большое количество работ, направленных на исследование

корреляций когнитивных и электрофизиологических характеристик с показателями динамической асимметрии. Одним из наиболее известных показателей динамической асимметрии является межполушарная разность уровня постоянного потенциала (УПП) в височных областях, подробно описанных ранее [1]. Эти данные указывают на существование сопряженности этого показателя с различными когнитивными процессами, а также с интегративным показателем, характеризующим общий уровень когнитивных функций, в частности, с так называемой Монреальской шкалой оценки когнитивных функций (MoCa) [2]. ФМА судя по ее оценкам при помощи физиологических и нейропсихологических маркеров снижается при старении, полушария головного мозга, за исключением может быть небольшого числа функций стремятся к функциональной эквипотенциализации [3]. Это относится в еще большей мере к больным с хронической сосудистой недостаточностью мозгового кровообращения – дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ) [4,5]. Межполушарная разность УПП у испытуемых молодого и зрелого возраста указывает на преобладание УПП в левом полушарии, а пожилых и старых людей межполушарная разность УПП достоверно не отличается от нуля. В последнее время появился удобный инструмент исследования когнитивных функций на основе анализа BOLD сигналов, регистрируемых с помощью фМРТ

покоя, который позволяет оценить коннективность различных областей мозга в состоянии спокойного бодрствования [6]. Несмотря на то, что средние значения УПП по всем пациентам ДЭ достоверно не отличается от нуля, у конкретного больного может иметь место преобладание активности в правом или левом полушарии. Можно предполагать, что такие пациенты будут отличаться как по сохранности когнитивных функций, так и по коннективности. Поэтому целью настоящей работы была оценка различий коннективности при преобладании УПП в височных областях правого или левого полушария.

### Методика

В исследование были включены 40 пациентов обоего пола (в возрасте 50–85 лет, средний возраст 64,3±1,1 года), с хроническими цереброваскулярными заболеваниями (дисциркуляторная энцефалопатия 1–2-й стадии). Диагноз ДЭ устанавливался в соответствии с классификацией сосудистых поражений головного и спинного мозга, разработанной в НИИ неврологии РАМН в 1985 г. при наличии основного сосудистого заболевания и рассеянных очаговых неврологических симптомов в сочетании с общемозговыми симптомами: головной болью, головокружением, шумом в ушах, снижением памяти, работоспособности и интеллекта. У пациентов регистрировалась артериальная гипертензия. При этом заболевании наблюдаются нарушения когнитивных функций,

больные отличались друг от друга, в основном, по количественным характеристикам нарушения памяти, работоспособности, раздражительности. У всех пациентов диагностировалась артериальная гипертония. Все пациенты были правшами, методика определения латерализации описана ранее [1]. Критерии исключения: деменция, выраженностью один балл и более по клинически-рейтинговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating Scale), наличие в анамнезе острых нарушений мозгового кровообращения, черепно-мозговые травмы, тяжелая кардиальная, метаболическая (сахарный диабет 2-го типа) патология, почечная недостаточность, некомпенсированные нарушения функций щитовидной железы, противопоказания к проведению МРТ-исследования [4,5].

Психометрическое обследование. Всем испытуемым проводилась оценка когнитивных функций по Монреальской шкале (MoCo), которая разработана для скрининга когнитивных нарушений. По данному тесту пациенты набирали в среднем  $25,3 \pm 1,4$  баллов. Приведенные значения показывают, что у больных обеих групп имели место достаточно легкие когнитивные нарушения (норма 26 - 30 баллов)[2].

Регистрация медленной электрической активности головного мозга (уровня постоянного потенциала - УПП). УПП у больных ДЭ измеряли на 5-канальном приборе «Нейроэнергокартограф» с помощью неполяризуемых

хлорсеребряных электродов. Активные электроды размещали на голове по схеме 10x20, референтный электрод – на запястье правой руки. Расположение электродов: вдоль сагиттальной линии – нижне-лобное (Fpz), центральное (Cz), затылочное (Oz) отведения; парасагиттально – височные отведения [T4(Td), T3(Ts)]. Определял разность УПП между Td и Ts [1].

Нейровизуализация. Всем обследуемым проводилась фМРТ покоя головного мозга в последовательности T2\* для получения BOLD – сигнала на магнитно-резонансном томографе Magnetom Verio (Siemens, Germany) с величиной магнитной индукции 3,0 Тесла. Исследуемым предлагалась инструкция: максимально расслабиться, лежать спокойно с закрытыми глазами (для исключения стимулирования зрительного анализатора) и не думать ни о чем конкретном. МРТ-данные обрабатывались в программе SPM12 в среде MATLAB [6]. Для изучения коннективности использовалось приложение CONN-18b, в toolbox программы SPM-12. Оценивалась коннективность в различных нейросетях мозга, включая сеть пассивного режима работы мозга (СПРРМ) и лобно-теменные сети (ЛТС).

Проводилось сравнение коннективности в двух группах больных, отличающихся по знаку межполушарной разности УПП. В этих группах оценивалась достоверность различий по стандартизованному коэффициенту регрессии с поправкой на

множественность сравнений в программе CONN-18b.

Ультразвуковые методы. До и во время выполнения когнитивного обследования оценивалась линейная скорость систолического и диастолического кровотока во внутренней сонной (ВСА) и средней мозговой артерии (СМА). Цветовое дуплексное сканирование сонных, плечевых (ПА), а также СМА проводили на приборе Toshiba Viamo. Исследование характера, величины систолической линейной скорости кровотока (ЛСК) и индекса периферического сопротивления в сонных и плечевых артериях проводилось по общепринятой методике с помощью линейного датчика с частотой 5,0-12,0 МГц, ЛСК в средней мозговой артерии (СМА) регистрировали методом транскраниального дуплексного сканирования с помощью секторного датчика с частотой излучения 2,0 МГц. При исследовании СМА использовали транстемпоральное ультразвуковое окно. В режиме цветового доплеровского картирования визуализировали ствол

(M1-сегмент) СМА. Убедившись в четкой визуализации на всем протяжении идентифицированной артерии, помещали в просвет сосуда контрольный объем с последующей коррекцией угла между ультразвуковым лучом и потоком крови в сосуде (15-35 градусов).

Статистическая обработка. Использовался статистический пакет Statistica-12 для дисперсионного анализа и других методов вариационной статистики, а также приложения SPM-12 и CONN-18b в среде MATLAB для оценки коннективности. Коннективность и групповые различия коннективности оценивались с поправкой на множественность сравнений с учетом ошибки ложно-положительных результатов (FDR-false discovery rate).

### Результаты

Межполушарная разность УПП в височных областях сопряжена с билатеральной разностью систолической и диастолической скоростями кровотока в правой и левой средними мозговыми артериями (СМА), Рис.1

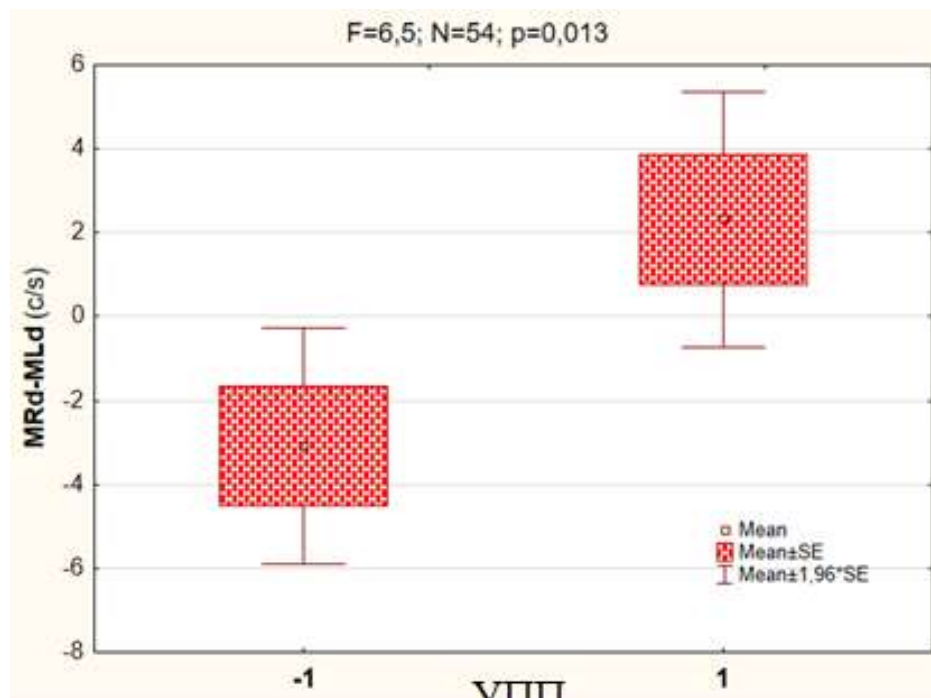


Рис.1. Сопряженность межполушарной разности УПП в височных областях с билатеральной разностью диастолической скорости кровотока в правой и левой средней мозговой артериями.

-1 – межполушарная разность УПП в височных областях меньше нуля, 1- межполушарная разность УПП в височных областях больше нуля. По оси ординат: билатеральная разность диастолической скорости кровотока в правой и левой СМА. Вверху над графиком характеристики дисперсионного анализа по ANOVA.

Сопряженность с разностью систолической скорости кровотока правой и левой СМА представлена близкими значениями:  $F=6,4$ ,  $N=54$ ,  $p=0,014$ .

Сопряженность межполушарной разности УПП с тестом МоСа также статистически значима ( $F=4,9$ ;  $N=72$ ;  $p=0,014$ ). Корреляция также статистически значима (Рис.2).



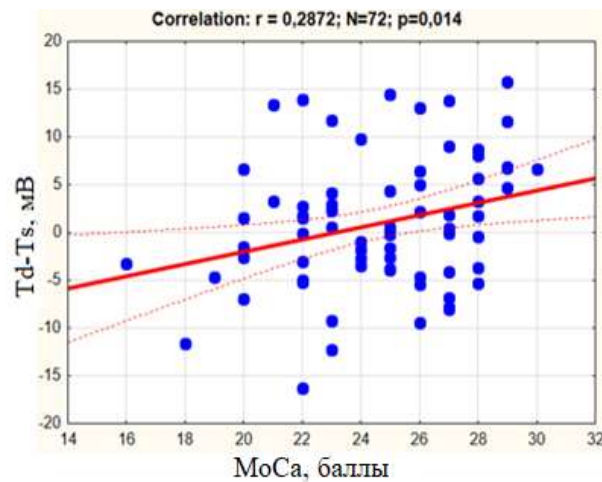


Рис.2 Корреляция теста МоСа с межполушарной разностью УПП в височных областях.

На Рис. 2 видно, что существует невысокая, но достоверная связь между более высокими баллами по шкале МоСа и положительными значениями межполушарной разности УПП.

Таким образом, при более высоких значениях УПП в правом полушарии интегративный уровень когнитивных функций по тесту МоСа выше. Естественно, можно ожидать, что коннективность у больных ДЭ с

более высокими показателями по тесту МоСа будет выше. Действительно, оказалось, что в том случае, когда УПП был выше в правом полушарии, именно коннективность правого полушария с другими областями была достоверно выше, по сравнению с коннективностью этих образований у больных ДЭ с более высокими значениями УПП в левой височной области. Рис.3., Табл 1.

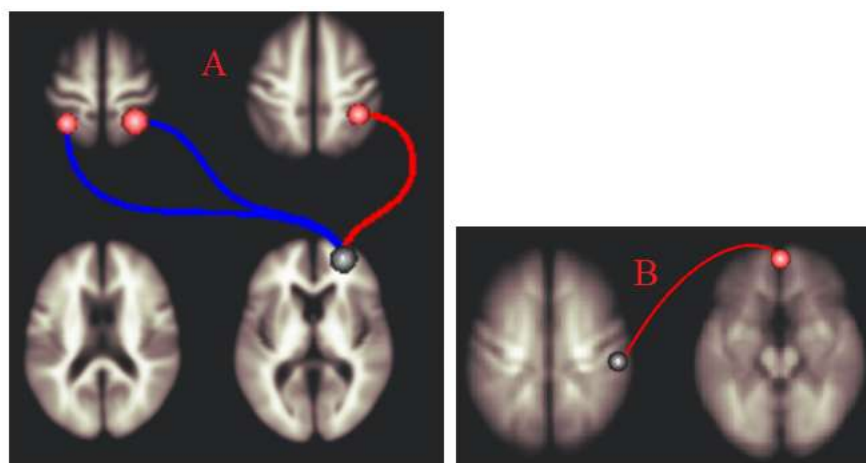


Рис. 3. Разность коннективности двух групп больных ДЭ, у которых УПП выше или ниже в височной области правого по сравнению с левым полушарием.

Более выраженная коннективность имеет место в структурах правого полушария (лобном полюсе - А и височной площадке -В). Красные линии – положительная корреляция, синии – отрицательная.

Различия имеют место в двух областях правого полушария: в лобном полюсе (А) и височной площадке (В), соответствующие

мишени приведены в Таблице. На Рис.3 показаны коннективности, которые по абсолютной величине выше при сравнении обеих групп испытуемых (в Таблице они выделены жирным шрифтом и курсивом)

Количественные статистические оценки приведены в Табл.

Таблица. Статистические показатели при сравнении коннективности в двух группах больных ДЭ

		бета			Т - критерий			р FDR		
Источники	Мишени	dT+	dT-	dT	dT+	dT-	dT	dT+	dT-	dT
FPr	rSPL	0,13	<b>-0,16</b>	0,29	3,18	-3,12	4,46	0,0138	0,0122	0,0114
	rDA	<b>0,18</b>	-0,06	0,24	5,07	-1,02	3,63	0,0003	0,4146	0,0496
	IPS									
	ISPL	-0,01	<b>-0,22</b>	0,21	-0,19	-5,16	3,60	0,9077	0,0003	0,0496
PITr	DMN	<b>0,13</b>	-0,12	0,25	3,76	-2,67	4,46	0,0061	0,0522	0,0117
	mPFC									

бета – нормированный коэффициент регрессии, р FDR – уровень значимости при оценке ложно-положительных решений. dT+ - группа больных с преобладанием УПП в правом полушарии; dT- - то же, но УПП выше в левом полушарии; dT – оценка разности статистических характеристик двух групп; r, l – правая, левая; DA –дорсолатеральная сеть внимания, IPS – интрапариетальная борозда; SPL – верхняя теменная (superior parietal) доля; FP – Frontal Polus (лобный полюс); PIT – planum temporale (височная площадка), DMN mPFC – сеть пассивного режима работы мозга, медиальная префронтальная кора (medial prefrontal cortex).

В группе dT+ наблюдается значимая положительная коннективность с учетом множественности сравнений, в группе dT- коннективность отрицательная (иногда используется термин антикорреляция). Во всех случаях, с учетом, знака коннективность выше в группе с положительными значениями УПП в правом полушарии, по сравнению со

второй группой, в которой значения УПП выше в левом полушарии.

### Обсуждение результатов

Функциональные связи мозга сложны, требуют больших энергетических затрат, в частности, эффективного использования глюкозы, основного источника энергии мозга, а также кислорода. Предполагается, что области мозга с высокой степенью функциональной

коннективности более энергoeffективны, благодаря снижению потребления глюкозы и ее кислородному окислению. Однако, в настоящее время связь между функциональной коннективностью и потреблением энергии в мозге плохо изучена. Более высокая степень коннективности обусловлена ростом энергетического метаболизма, эта связь носит нелинейный характер. Базальный метаболизм (при отсутствии связности) сопровождается 30% утилизацией глюкозы в мозге, при спонтанной активности мозга и выраженной коннективности потребление составляет 70% от всей энергии, потребляемой мозгом. Энергетическая эффективность соединительных узлов коннективности выше для предклинья, мозжечка и подкорковых узлов, чем для кортикальных узлов. Поэтому при нейродегенеративных и сосудистых заболеваниях часто страдает корковая коннективность [7]. И глюкоза, и кислород поступают в мозг с током крови, поэтому неудивительна связь локального мозгового кровотока и коннективности [8]. В то же время локальный мозговой кровоток в известных пределах обусловлен движением крови по магистральным сосудам головы. Например, в работе [9] функциональная коннективность, определяемая по ЭЭГ, была связана с

интенсивностью кровотока по средней мозговой артерии. При стенозах СМА коннективность снижалась, а после реваскуляризации увеличивалась.

В большом количестве работ указывается на возрастное снижение функциональной асимметрии. По многим электрофизиологическим показателям (ЭЭГ, ВП, УПП) межполушарные различия сглаживаются, это происходит на фоне атрофических изменений в мозолистом теле, через которое осуществляются тормозные влияния на противоположное полушарие. Это приводит к тому, что процессы, преобладающие в молодом возрасте в правом или левом полушарии, например, вербальная память и пространственная память становятся равнополушарными [3]. В любом случае атрофия мозолистого тела способствует эквипотенциализации и растормаживанию правого полушария. Кроме того, уменьшение левополушарного контроля может способствовать большей вовлеченности правого полушария в процессы, которые в молодом возрасте присущи левому полушарию. Это может носить компенсаторный характер. По-видимому, этим объясняется тот факт, что более высокий УПП в правой височной области ассоциируется с более высокими баллами в тесте МоСа.



Многие нейросети имеют асимметричную структурно-функциональную организацию. Динамические асимметрии свойственны и нейросетям, таким как СПРРМ, фронто-париетальным и другим [10,11]. Под влиянием возраста меняется организация нейросетей, у больных дисциркуляторной энцефалопатии в СПРРМ также наблюдается асимметрия с преобладанием активных вокселей в правом полушарии. Это подтверждается и нашими данными о более высокой коннективности и когнитивной сохранности при преобладании УПП в правом полушарии.

### Заключение

У больных ДЭ наблюдается инволюция межполушарных отношений, в результате которой латерализация когнитивных функций значительно снижается. Наблюдается большая вовлеченность структур правого полушария в когнитивную деятельность, чем у здоровых испытуемых. По-видимому, этот процесс носит компенсаторный характер, поскольку при большем УПП в правом полушарии, по сравнению с левым, у пациентов наблюдается более высокая коннективность, по данным фМРТ покоя, и лучшая сохранность когнитивных функций, по тесту МоСа.

### Литература

1. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В. Технология исследования церебральной асимметрии. В кн.: М.А. Пирадов, С.Н. Иллариошкин, М.М. Танащян (ред.) Неврология XXI века. Диагностические лечебные и исследовательские технологии. Руководство для врачей. М.: АТМО, 2015; 3: 350–375.
2. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, Cummings JL, Chertkow H. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* 53(4): 695–9. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.5322.
3. Cabeza R. Hemispheric Asymmetry Reduction in Older Adults: The HAROLD Model. *Psychology and Aging.* 2002; 17(1): 85–100. DOI: 10.1037//0882-7974.17.1.85.
4. Танащян М.М., Максимова М.Ю., Домашенко М.А. Дисциркуляторная энцефалопатия. Путеводитель врачебных назначений. Терапевтический справочник. 2015; 2: 1–25.
5. Левин О.С. Дисциркуляторная энцефалопатия: современные представления о механизмах развития и лечения // *Consilium medicum.* 2007; № 8: 72-79.
6. Селиверстова Е.В., Селиверстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Реорганизация сети пассивного режима работы головного мозга у

- пациентов с болезнью Паркинсона: анализ индивидуальных компонент по данным фМРТ покоя. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015; 9 (2): 4- 9.
7. Tomasi D., Wang G-J, Volkow ND. Energetic cost of brain functional connectivity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2013 Aug 13; 110(33): 13642–13647.
8. Xia Liang, Qihong Zou, Yong He, Yihong Yang. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. v. 2013;110(5): 1929-1934.
9. Quandt F., Fischer F., Schröder J., et al. Normalization of reduced functional connectivity after revascularization of asymptomatic carotid stenosis *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2019; doi: 10.1177/0271678X19874338.
10. Фокин В.Ф., Пономарева Н.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Медведев Р.Б., Лагода О.В., Танашян М.М. Динамическая асимметрия сети пассивного режима работы мозга у больных дисциркуляторной энцефалопатией. *Асимметрия*.-2019.- 13(1).- 51-57. DOI:10.25692/ASY.2019.13.1.004.
11. В.Ф. Фокин, Н.В. Пономарева, Р.Н. Коновалов, М.В. Кротенкова, Р.Б. Медведев, О.В. Лагода, М.М. Танашян. Асимметрия лобно-теменных нейросетей покоя у больных с хронической сосудистой энцефалопатией. *Асимметрия*. 2019; 13(2): 50-58. DOI: 10.25692/ASY.2019.13.2.006