

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ

«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

На правах рукописи

СЕЛИВЁРСТОВА ЕВГЕНИЯ ВАЛЕРЬЕВНА

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА НА
РАННЕЙ СТАДИИ БОЛЕЗНИ ПАРКИНСОНА:
КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

14.01.11 – нервные болезни

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук,
профессор
С.Н. Иллариошкин

кандидат медицинских наук
Р.Н. Коновалов

Москва – 2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	4
ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 Болезнь Паркинсона – социально значимое заболевание	12
1.2 Функциональная магнитно-резонансная томография.....	14
1.2.1. Функциональная МРТ покоя	16
1.2.1.1. Сети покоя головного мозга	20
1.2.1.2. Сеть пассивного режима работы головного мозга.....	22
1.2.1.3. Функциональная МРТ покоя у пациентов с болезнью Паркинсона.....	24
1.3 Воксел-ориентированная морфометрия	26
1.3.1. Воксел-ориентированная морфометрия при болезни Паркинсона	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1. Клинические характеристики обследуемых.....	31
2.2. МР-томографические методы исследования	34
2.3 Статистическая обработка данных фМРТп и ВОМ.....	39
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
3.1 Результаты анализа данных фМРТп в группе здоровых добровольцев.....	44
3.2 Результаты исследования фМРТп при болезни Паркинсона.....	48
3.2.1. Общая группа БП.....	48
3.2.2. Пациенты с ранней стадией БП, получающие терапию противопаркинсоническими средствами.....	53
3.2.3. Пациенты с впервые выявленной БП, не получающие терапию противопаркинсоническими средствами.....	56
3.2.4. Сопоставление данных фМРТп между группами пациентов с ранней стадией БП, получающих и не получающих лечение противопаркинсоническими препаратами.....	59

3.2.5. Сопоставление изменений активности в правой нижней теменной дольке с данными клинических шкал.....	62
3.3. Воксел-ориентированная морфометрия (ВОМ) у пациентов в ранней стадии БП.....	64
3.3.1. Результаты анализа ВОМ в пределах структур, относящихся к СПРР головного мозга, в группах пациентов с БП, принимающих и не принимающих дофаминергическую терапию.....	64
3.3.2. Сопоставление данных фМРТп и ВОМ у пациентов с ранней стадией БП, принимающих и не принимающих противопаркинсоническую терапию.....	70
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	73
ВЫВОДЫ.....	86
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	88
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	89

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БП	болезнь Паркинсона
ВОМ	воксел-ориентированная морфометрия
ГМ	головной мозг
МРТ	магнитно-резонансная томография
НЦН	Научный центр неврологии
ОФЭКТ	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография
ПБ	Поле Бродмана
СП	сети покоя/сеть покоя
СПРР	сеть пассивного режима работы
T1-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T1
T2-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T2
ФК	функциональная коннективность
фМРТ	функциональная МРТ
фМРТп	функциональная МРТ покоя
ЦСЖ	цереброспинальная жидкость
ALFF	amplitude of low-frequency fluctuation, амплитуда низкочастотных колебаний
BOLD	blood oxygenation level dependent, зависящий от уровня оксигенации крови
DMN	Default Mode Network, сеть пассивного режима работы
GIFT	Group ICA fMRI Toolbox «инструмент» для группового анализа независимых компонент
H&Y	Hoehn and Yahr score, шкала Хен и Яра для оценки степени выраженности расстройств движения при болезни Паркинсона.

ICA	Individual Component Analysis, анализ индивидуальных компонент
MATLAB	Matrix Laboratory, пакет прикладных программ для решения задач технических вычислений и одноименный язык программирования.
MNI	Montreal Neurological Institute, система пространственных координат Монреальского неврологического института
MoCa	Montreal Cognitive Assessment - Монреальская шкала когнитивной оценки
MPR	multiplanar reconstruction, реконструкция в любой плоскости
ReHo	Regional Homogeneity, регионарная гомогенность
ROC-анализ	Receiver Operation Characteristic curves, метод анализа операционных кривых наблюдателя
SPM	Statistical Parametric Mapping
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences, статистический пакет для социальных наук — компьютерная программа для статистической обработки данных
TE	time echo, время эхо, время между приложением 90-градусного импульса и пиковым сигналом эхо в последовательностях спиновое эхо и инверсия-восстановление (измеряется в миллисекундах)
TR	time repetition, время повторения, время между двумя радиочастотными импульсами, приложенными к одному срезу (измеряется в миллисекундах)
UPDRS	Unified Parkinson's Disease Rating Scale, унифицированная рейтинговая шкала болезни Паркинсона

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Паркинсона (БП) – второе по частоте нейродегенеративное заболевание человека (после болезни Альцгеймера), характеризующееся брадикинезией, тремором и ригидностью в сочетании с расстройствами ходьбы и равновесия, присоединяющимися по мере неуклонного прогрессирования нейродегенерации [4]. В среднем через 14 лет после появления моторных проявлений болезни пациенты оказываются прикованными к постели или инвалидному креслу. БП встречается практически повсеместно, в мире БП страдают около 5 миллионов людей [26]. Кроме моторных симптомов у пациентов с БП имеет место целый ряд немоторных проявлений (нарушение обоняния, изменения зрительно-пространственной координации, двигательные расстройства в фазе сна с быстрыми движениями глаз, нарушения перистальтики желудочно-кишечного тракта, легкие и умеренные когнитивные расстройства, депрессия, панические атаки и др.) [39].

Ранее считалось, что при БП морфологические изменения затрагивают, главным образом, дофамин-продуцирующие нейроны черной субстанции. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные свидетельствуют о наличии патологических синуклеин-позитивных включений и в обонятельных луковицах, и в клетках каудальных отделов ствола мозга, а также в ядрах шва и ретикулярной формации уже на ранних стадиях болезни [10, 12].

Одним из перспективных направлений является выявление нейровизуализационных изменений при болезни Паркинсона, в том числе с использованием методик, позволяющих оценить функциональные изменения в головном мозге. Особый интерес представляет собой вариант функциональной МРТ – функциональная МРТ покоя (Resting-State functional MRI) [173, 175], которая позволяет «улавливать» низкочастотные колебания BOLD сигнала (0,01-0,1 Гц), вызванные спонтанной активностью нейронов головного мозга [53, 54].

Головной мозг человека - сложная сеть, объединяющая большое число

различных его отделов, каждый из которых выполняет конкретную функцию. Вместе с тем, эти отделы взаимодействуют между собой, участвуя в реализации той или иной программы и формируя интегративную систему, в рамках которой поступающая в головной мозг информация подвергается постоянной обработке центрами, структурно или функционально связанными между собой [74, 113, 118]. Имеющие синхронную активность и частоту колебания нейроны могут объединяться в кластеры (зоны, группы), представляющие объединение нескольких однородных элементов, которое может рассматриваться как самостоятельная единица, обладающая определёнными свойствами, и формировать так называемые сети покоя головного мозга. Существует довольно большое количество таких сетей покоя головного мозга, но выявляются или способны визуализироваться далеко не все [74]. Всегда выявляемая сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР, default mode network, DMN) представляет особый интерес в изучении. Сеть состоит из пространственно разобщенных и функционально связанных между собой участков серого вещества области предклиньев, задних отделов поясных извилин (участвующих в интегративных процессах), медиальных лобных отделов (участвующих в процессах памяти и, предположительно, мышления) [58]. СПРР отличается от иных СП тем, что ее активность значительно повышается в состоянии покоя по сравнению с состоянием при выполнении когнитивных задач (деактивация), что наглядно характеризует наличие базовой активности нейронов головного мозга в состоянии покоя [89, 90, 135, 136]. Активность СПРР взаимосвязана с процессами мышления, включая интеграцию когнитивных и эмоциональных компонентов, контроль состояния окружающей обстановки и спонтанные мыслительные процессы [119].

У новорожденных детей проявления сети ограничены, но уже к 9-12 годам функциональная коннективность компонентов сети значительно возрастает, что связано с процессами роста и развития человека [57].

В настоящее время мире возрос интерес к функциональной МРТ покоя [178]. Сеть пассивного режима работы и реорганизация нейрональной активности в ее пределах при нейродегенерации остается до конца неизученной. Изменение ее активности [178, 182–184], возможно, позволит расширить наше понимание механизмов развития нейродегенеративного процесса (например, болезни Паркинсона, болезни Гентингтона), провести корреляции между паттерном изменений нейрональной активности коры головного мозга и степенью неврологического дефицита, оценить реорганизацию зон сетей покоя и зависимость от применяемого лечения.

Поиск биомаркеров болезни Паркинсона с целью более объективной оценки прогрессирования заболевания на фоне применяемых схем терапии, контроля эффективности терапии, а также выявления заболевания на ранних стадиях остается актуальным, перспективным и целесообразным.

Цель работы:

Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Паркинсона на ранних ее стадиях, в том числе у пациентов, не принимавших лекарственных препаратов, с применением функциональной МРТ покоя (фМРТп) и воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ) головного мозга.

Задачи работы:

1. Выявить сеть пассивного режима работы (СПРР) головного мозга в группе нормы и в исследуемых группах пациентов с БП.
2. Определить особенности паттерна спонтанной нейрональной активности СПРР при проведении фМРТп у пациентов с болезнью Паркинсона.
3. Провести морфометрический анализ зон, входящих в состав СПРР, в группах пациентов и у клинически здоровых добровольцев, а также провести сопоставление данных, полученных с использованием методов

фМРТп и ВОМ.

4. Сопоставить клинические и нейровизуализационные характеристики обследованных пациентов в ранней стадии БП.
5. Оценить возможность применения изученных нейровизуализационных характеристик в качестве биомаркеров прогрессирования нейродегенеративного процесса при БП.

Научная новизна

Впервые в России проведено изучение фМРТп-паттерна при БП в контексте поиска возможных нейровизуализационных биомаркеров нейродегенеративного процесса, выявлены особенности активности сети пассивного режима работы у пациентов с БП по сравнению с группой клинически здоровых добровольцев. Показано, что уменьшение объема спонтанной нейрональной активности в нижней теменной доле правого полушария большого мозга является общей характеристикой работы головного мозга у пациентов с ранней стадией БП, независимо от проводимого лечения. Взаимосвязь выявляемых изменений в данной области с результатами нейропсихологического и неврологического тестирования позволяет рассматривать их в качестве нейровизуализационного коррелята характерных для ранней стадии БП зрительно-пространственных нарушений.

Результаты изменения спонтанной нейрональной активности сопоставлены с морфометрическими (ВОМ) и клиническими данными. Выявлено отчетливое изменение функциональной и микроструктурной организации головного мозга, в том числе увеличение объема правого предклинья у нелеченых пациентов и его уменьшение на фоне проводимой терапии, что отражает сложную комбинацию пластических компенсаторных перестроек и нарастающих изменений нейродегенеративного характера в ЦНС. Установлено, что в группе нелеченых больных БП с увеличением объема правого предклинья отмечается

статистически значимое увеличение его спонтанной нейрональной активности, а также тенденция к увеличению активности в зоне средней лобной извилины (части префронтальной коры, ответственной за корково-подкорковые связи). У пациентов, находящихся на лечении, уменьшение объема правого предклинья сопровождается тенденцией к увеличению спонтанной нейрональной активности в предклинье левой гемисферы большого мозга. Указанные корреляционные связи свидетельствуют о многовариантности компенсаторных механизмов, сопровождающих развитие патологии ЦНС в ранней стадии БП, и могут служить чувствительным биомаркером нейродегенеративного процесса на ранних этапах заболевания.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные результаты фМРТп и ВОМ вносят вклад в понимание закономерностей течения и стадийности нейродегенеративного процесса в ранних стадиях БП, в том числе на фоне проводимой терапии. Разнонаправленные функциональные изменения зон спонтанной нейрональной активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга у леченых и нелеченых пациентов с БП могут отражать феномен нейропластичности и реорганизацию функционирования головного мозга в целом. Видимые изменения при ВОМ у пациентов с впервые выявленной патологией – увеличение объема правого предклинья – свидетельствуют о компенсаторной гипертрофии данной структуры, тогда как уменьшение объема правого предклинья у леченых пациентов является следствием постепенно нарастающего нейродегенеративного процесса и преобладание процессов атрофического характера.

Изучение структурно-функциональных перестроек головного мозга с помощью фМРТп и ВОМ может быть рекомендовано в качестве нового инструментального нейровизуализационного метода, позволяющего объективизировать наличие и течение нейродегенеративного процесса в ранней

стадии БП. Выявляемые разнонаправленные изменения паттерна активности зон, входящих в состав сети пассивного режима работы головного мозга, свидетельствуют о рекрутировании новых функциональных взаимосвязей по мере прогрессирования заболевания.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Болезнь Паркинсона - социально значимое заболевание.

Болезнь Паркинсона – одно из широко распространенных медленно прогрессирующих хронических нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, относящихся к группе синуклеинопатий. В популяции отмечается тенденция роста заболеваемости на 4% с 80-х годов прошлого века к настоящему времени [122]. БП встречается практически повсеместно. Общая распространенность заболевания составляет 100-180 на 100 000 населения, однако в старших возрастных группах число больных значительно возрастает. В группе старше 60 лет заболевание встречается у 1% лиц, а после 75 лет - с частотой до 5% и более [21]. В среднем в мире БП страдают около 5 миллионов людей, из них 1,5 миллиона проживает в 7 ведущих экономически развитых странах мира, а примерно 500 тысяч больных – в США [1, 23]. Являясь социально значимой проблемой, заболевание влияет на трудоспособность, социальную жизнь, самообеспечение пациентов не только пожилого, но и молодого возраста [15] и может приводить к инвалидизации. В то время как на ранних стадиях проявления заболевания могут быть адекватно скомпенсированы с использованием доступных подходов к лечению [11, 27] и их различных комбинаций, целый ряд проблем возникает при лечении поздних стадий, включая моторные и немоторные проявления [22].

В абсолютном большинстве случаев БП является мультифакторным заболеванием, в механизмах развития которого большое значение имеют как наследственная предрасположенность и генетические мутации, влияющие на пути окислительного фосфорилирования энзимов и функционирование митохондрий, так и неблагоприятные внешние воздействия, обладающие аддитивным или синергическим действием, которое проявляется в определенном возрасте на фоне старения nigrostriарной системы и возраст-зависимого

снижения пластичности ЦНС [7–9, 12, 13, 20, 21, 64, 73, 103, 129, 156]. Известны редкие менделирующие формы БП, а также другие моногенные формы нейродегенеративных заболеваний, которые в ряде случаев могут быть фенотипически сходными с первичным паркинсонизмом [7, 11, 12, 102, 104].

Интересно, что в эпидемиологических исследованиях удалось выявить не только факторы риска БП, но и защитные факторы, снижающие вероятность развития болезни. К ним относят, в частности, курение, употребление кофе и кофеинсодержащих продуктов [20, 23]. У курящих лиц риск заболевания снижается в 1,5-3,0 раза, причем это снижение имеет дозозависимый характер и пропорционально стажу курения [20].

Темпы прогрессирования заболевания очень индивидуальны. Характерными клиническими чертами БП являются брадикинезия, ригидность и тремор покоя, а также постуральная неустойчивость [11]. Развитие неврологической симптоматики при БП определяется недостаточной выработкой дофамина при дегенерации нигростриарного дофаминергического пути, что ведет к активирующему влиянию базальных ганглиев на кору головного мозга [14]. С патофизиологической точки зрения, для БП характерно снижение тормозящего влияния паллидума на стриатум, что приводит к «торможению торможения» периферических двигательных нейронов [5].

Отличительной чертой БП является прогрессирующее с возрастом снижение количества нейронов черной субстанции до 50-70% [35]. Тельца Леви являются патогномоничными для БП, представляют собой альфа-синуклеин иммунореактивные включения [19]. Согласно предложенной Braak и соавторами классификации, в асимптомной стадии БП тельца Леви появляются в нервных клетках обонятельной луковицы, продолговатого мозга и варолиева моста [71]. Нарушение обоняния могут являться ранними клиническими признаками БП [91]. С прогрессированием заболевания наличие данных патологических телец отмечается в нейронах черной субстанции, среднего мозга, базальных ганглиев и на конечных этапах в клетках коры головного мозга.

Клинические проявления БП обычно асимметричны. Диагноз заболевания ставится согласно клинико-диагностическим критериям Банка мозга общества болезни Паркинсона Великобритании (Parkinson's UK Brain Bank) [101], среди которых ранними критериями БП являются: микрография, снижение мимики, ограничение маха рукой с одной стороны. С прогрессированием болезни могут развиваться гипотония, усиленная саливация, слюнотечение (вследствие ограничения глотания) и расстройство постуральных рефлексов [81]. Немоторные осложнения усиливаются с прогрессированием болезни. Симптомы депрессии также могут сопровождать пациентов с БП приблизительно в 40% случаев [138]. Для объективизации степени выраженности имеющегося неврологического дефицита, определения функционального статуса пациента применимы балльные шкалы (такие как UPDRS, Hoehn & Yahr, MoCa, батарея лобных тестов, госпитальная шкала тревоги и депрессии).

Нужно отметить, что за отсутствием маркеров патологии при рутинной МРТ-диагностике и других лабораторно-инструментальных методах, диагноз БП основан преимущественно на данных клинической симптоматики, что увеличивает процент диагностических ошибок [100].

1.2. Функциональная магнитно-резонансная томография.

На сегодняшний день наряду с транскраниальной сонографией [32, 47], ПЭТ и ОФЭКТ методами исследования головного мозга при БП [81] и МРТ-обследованием головного мозга в стандартных режимах стало возможным более широкое применение сравнительно недавно появившихся МРТ-последовательностей в диагностике пациентов с БП с целью более точной характеристики прогрессирующих функциональных и структурных изменений вещества головного мозга [17, 24, 27, 28, 49, 74, 97].

В последние десятилетия с целью поиска структурных, перфузионных, метаболических и анатомо-функциональных биомаркеров БП активно изучаются продвинутые техники МРТ, включающие диффузионно-взвешенные методики,

T2/T2* релаксометрию и изображения, взвешенные по магнитной восприимчивости (susceptibility-weighted imaging, SWI, – режим, позволяющей усиливать контрастность между тканями с различиями по чувствительности; например, контрастность между венозной кровью или некоторыми неорганическими отложениями (например, кальция) и окружающими тканями) с целью определения отложений железа; перенос намагниченности (magnetization transfer) и ультра-высокопольные МРТ сканирования, оценку перфузии ГМ без использования контрастных препаратов – методом меченых артериальных спинов (arterial spin labelling, ASL), спектроскопию, морфометрические методы и функциональную МРТ покоя. В нейровизуализации идет поиск биомаркеров, которые могут отражать наличие болезни или выраженность ее проявлений. Могут быть использованы для ранней диагностики, прогноза и оценки лечения. В идеале, они должны выявлять наличие заболевания еще на доклиническом уровне. Перспективные кандидаты в биомаркеры должны определять изменения в ГМ на разных уровнях, включая черную субстанцию, ствол мозга, базальные ганглии и кору [133].

В исследованиях разных авторов было показано, что по полученным данным T2/T2* и SWI исследований при БП отложения железа в ГМ повышаются, причем полученные данные взаимосвязаны с оценкой по клинической шкале UPDRS. При переносе намагниченности (метод активно применяется в работах по изучению рассеянного склероза) было показано снижение отношения переноса намагниченности у пациентов с БП в черной субстанции, базальных ганглиях. В работах с диффузионно-тензорной МРТ было выявлено снижение анизотропии у пациентов на ранних стадиях развития заболевания, в то время как диффузивность у пациентов с БП не менялась. По мнению некоторых авторов комбинация изменений отношения переноса намагниченности и анизотропии могут лучше дифференцировать людей с БП от здоровых субъектов одного возраста с точностью более чем 95%. По данным исследований перфузионной МРТ (ASL) было выявлено снижение перфузии в

коре у пациентов с БП. Причем перфузионный МРТ-паттерн коррелировал с метаболическими изменениями при ПЭТ-исследованиях с фтордезоксиглюкозой. Также были попытки изучения изменений при БП на метаболическом уровне с использованием МР-спектроскопии (МРС) и при водородной МРС были выявлены тенденции к снижению таких метаболитов как глутамат, N-ацетиласпартат. При фосфорной МРС у пациентов с БП был отмечен аномальный метаболизм фосфата [133].

В настоящее время за рубежом и в нашей стране с целью функционального картирования головного мозга широко применяется метод функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), основанный на BOLD-контрасте (blood oxygenation level dependent, дословно переводится как «зависимый от уровня оксигенации крови»); он представляет собой отображение на МР-изображениях (полученных на основе последовательности градиентное эхо или T2*) зависимости частоты МР-сигнала от содержания дезоксигемоглобина [16]. Дезоксигемоглобин имеет отличные от окружающих тканей магнитные свойства, что при сканировании приводит к локальному возмущению магнитного поля и понижению сигнала в режиме градиентное эхо. При усилении кровотока в ответ на активацию нейронов дезоксигемоглобин вымывается из тканей, а на смену ему приходит оксигенированная кровь, по магнитным свойствам схожая с окружающими тканями – следовательно, возмущение поля уменьшается, и сигнал не подавляется – отмечается его локальное усиление.

Выделяют два основных варианта функциональной МРТ: с измерением степени активации коры головного мозга при выполнении какого-либо задания или парадигмы (так называемая «Task-fMRI») по сравнению с его активностью в покое (base-line) и определение спонтанной нейрональной активности коры головного мозга в покое – так называемая «Resting-State functional MRI» (RS-fMRI), или функциональная МРТ покоя (фМРТп).

1.2.1. Функциональная МРТ покоя.

В течение последнего десятилетия для изучения физиологии головного мозга и патологических изменений в нем активно применяется функциональная магнитно-резонансная томография в состоянии покоя (фМРТп), позволяющая оценить низкочастотные (0,01-0,1 Гц) колебания BOLD-сигнала, основанного на изменении параметров гемодинамики, что косвенно выявляет нейрональную активность различных областей головного мозга в состоянии покоя. фМРТп позволяет оценить *функциональную коннективность* (ФК), характеризующую степень спонтанной низкочастотной коактивации различных зон головного мозга в состоянии покоя. Под ФК понимается схожесть временных характеристик различных паттернов нейрональной активности, выявляемой при фМРТп, от анатомически удаленных друг от друга участков головного мозга. Считается, что феномен коактивации удаленных друг от друга областей головного мозга в состоянии покоя характеризует функциональные взаимосвязи в рамках ЦНС, играющие ключевую роль в обеспечении и поддержании сложных когнитивных процессов и своеобразной «дежурной готовности» головного мозга к реакции на поступающую эфферентацию. Различные паттерны (характер распределения активности и ее уникальные частотные параметры) спонтанной нейрональной активности, выявляемой при фМРТп, формируют так называемые *сети покоя* (СП). Субстратом для изучения при фМРТп как раз и являются сети покоя головного мозга, а также функциональные взаимосвязи между зонами головного мозга сетей покоя.

Говоря об фМРТп необходимо учитывать такое понятие как воспроизводимость результатов их вариабельность. При обследовании различных субъектов по данным исследований, СП устойчиво воспроизводятся, что было показано при обследовании одних и тех же субъектов в разные промежутки времени, а так же при обследовании и разных субъектов, однако могут иметься области СП, отличающиеся между субъектами. В частности Чоу

(Chou) с соавторами оценивали воспроизводимость результатов фМРТп в течение 1 года и обнаружили внутриклассовые корреляции с величиной коэффициента корреляции $> 0,60$ для $> 70\%$ исследованных функциональных СП [115].

Существует несколько программ [68, 79, 141] и методов для обработки данных фМРТп, дающих возможность оценить наличие и выраженность функциональных связей между различными участками головного мозга. К ним, в частности, относятся анализ на основе выбора зоны интереса (seed-based analysis) [42, 67, 77, 111, 142, 143] с оценкой ФК; первичный компонентный анализ [78]; анализ независимых компонент [41, 45, 151]; кластерный анализ [65, 136, 147]; некоторые авторы также используют анализ амплитуды низкочастотных колебаний (amplitude of low-frequency fluctuation, ALFF) BOLD-сигнала и регионарной гомогенности (Regional Homogeneity, ReHo) [143, 167].

В целом все эти методы могут быть разделены на две группы: модель-зависимые и модель-независимые. К первым относится, например, анализ на основе зоны интереса, ко вторым – анализ независимых компонент, кластерный анализ [92]. Основное отличие этих двух групп заключается в том, что модель-независимые методы позволяют оценить ФК в пределах всего головного мозга, в то время как модель-зависимые методы требуют наличия предварительной гипотезы, на основании которой анализируется ФК в конкретной области. В большинстве работ используется анализ ФК на основании заранее выбранных зон интереса (преимущественно, областей, участвующих в контроле за двигательной функцией). Однако следует также учитывать и тот факт, что при многих экстрапирамидных заболеваниях в клинической картине наблюдаются и когнитивные нарушения. Представляется целесообразным использовать не только анализ на основе зон интереса, но и анализ независимых компонент [120], позволяющий вычленил наиболее стабильно определяющиеся СП, в частности, тесно связанные с когнитивными и интегративными процессами, а также сравнить паттерн активности в них между пациентами и здоровыми

добровольцами.

Анализ независимых компонент (Individual Component Analysis, ICA), позволяет вычлениить из суммарного BOLD-сигнала различные компоненты [148], представляющие собой карты с разложенным низкочастотным сигналом синхронно активирующихся участков коры головного мозга. Этот метод обладает высоким уровнем надежности для выявления спектра зон, входящих в состав СП головного мозга, и применим ко всему массиву вокселей (то есть элементов объёмного изображения в трёхмерном пространстве) головного мозга. Выявленные СП возможно затем подвергнуть вторичному анализу, в том числе сравнению между исследуемыми группами.

При проведении фМРТ функциональная коннективность (ФК) характеризует степень спонтанной коактивации различных центров головного мозга в состоянии покоя и определяется как временная зависимость между пространственно разделенными нейрофизиологическими явлениями, то есть характеризует взаимоотношения между паттернами нейрональной активности анатомически (пространственно) разделенных областей, что отражает уровень функциональной взаимосвязи между зонами головного мозга. На сегодняшний день есть публикации с данными исследования ФК при БП, в основном с применением заданной активной парадигмы.

Так называемая регионарная гомогенность оценивается внутри функционального кластера, состоящего из 27 вокселей (в центральном вокселе и 26 прилежащих к нему), где гемодинамические характеристики каждого вокселя должны быть похожи или синхронизированы друг с другом, данные значения могут меняться или модулироваться в различных состояниях и при патологии. Определение ReHo не требует времени начала стимула и не дает эффект ожидания [40, 130]; таким образом, метод применим для анализа данных фМРТп [143].

фМРТп может служить индикатором реорганизации церебральной коры, позволяя улучшить понимание патологических изменений в головном мозге при

БП. «Состояние покоя» головного мозга недостаточно изучено и содержит определенные функциональные паттерны, наличие которых предполагает активность головного мозга в покое по умолчанию.

1.2.1.1. Сети покоя головного мозга.

Головной мозг человека со структурно-функциональной точки зрения представляет собой сложную сеть, объединяющую большое количество различных его отделов, каждый из которых выполняет определенную функцию. Вместе с тем, эти отделы взаимодействуют между собой, участвуя в реализации той или иной программы и формируя интегративную систему, в рамках которой поступающая в головной мозг информация подвергается постоянной обработке центрами, структурно или функционально связанными между собой. Как было показано в работах Biswal V.V. et al [53, 54], СП головного мозга резонируют на небольшой частоте, менее чем 0,8 Гц поэтому, в процессе получения сигнала при проведении фМРТп-исследования особый интерес представляют низкочастотные колебания (~ 0,01–0,1 Гц) временных последовательностей [53, 54, 67, 116].

Полное объяснение с нейрональной точки зрения этих низкочастотных колебаний в состоянии покоя до сих пор обсуждается. В течение последних лет ряд авторов дискутируют о нейрональной природе такого ответа: являются ли эти BOLD-сигналы в состоянии покоя следствием физиологических процессов (например, дыхательные и сердечные колебания) [51, 52, 63, 140, 159], или выявленные корреляции обусловлены коактивацией в рамках основного паттерна спонтанной активности в этих участках, оцениваемой при измерении функции гемодинамического ответа [88, 90].

В пользу нейронального генеза сигналов, выявляемых при фМРТп, свидетельствует факт того, что большинство выявляемых паттернов активности в покое соответствуют участкам головного мозга, связанным как функционально, так и структурно (например, области двигательных, зрительных и слуховых

функциональных сетей) [53, 69, 152]. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что участки головного мозга, которые часто функционируют совместно, формируют функциональную СП с высоким уровнем спонтанной нейрональной активности, которая сильно коррелирует между анатомически удаленными друг от друга областями, входящими в состав сети.

Еще одним подтверждением нейрональной основы сигналов, регистрируемых при фМРТп, являются результаты исследований, свидетельствующие, что выявляемые спонтанные BOLD-сигналы представлены, в основном, в низкочастотном диапазоне ($< 0,1$ Гц) с минимальным вкладом со стороны высокочастотных сердечных и дыхательных колебаний ($> 0,3$ Гц). Было показано, что дыхательные и сердечные колебания имеют значительно отличающийся частотный паттерн и, соответственно, отличаются по своему влиянию на выявляемые корреляции в состоянии покоя от представляющих интерес низкочастотных колебаний ($0,01-0,1$ Гц) [124]. Более того, в пользу нейронального происхождения регистрируемых при фМРТп-исследовании низкочастотных сигналов свидетельствует взаимосвязь (косвенная) между амплитудным профилем корреляций при фМРТп и электрофизиологическими показателями нейрональной активности [53].

Таким образом, все больше исследований подтверждают нейрональный генез сигнала, регистрируемого при фМРТп, и в настоящее время вопрос заключается скорее в том, насколько выявляемый при фМРТп паттерн «загрязнен» не-нейрональными колебаниями (например, сердечными и респираторными), нежели в том, является ли фМРТп-паттерн отражением нейрональной активности в принципе. Biswal с соавт. были первыми, кто доказал высокую связь между низкочастотным ($0,01-0,1$ Гц) BOLD-сигналами различных участков обоих полушарий большого мозга и активностью процессов обработки информации в состоянии покоя [53, 54]. В дальнейшем это было также показано в работах Buckner R.L с соавт. (т.е. участки головного мозга не являются «молчащими») [59].

В работах некоторых авторов было подчеркнуто, что в состоянии покоя функциональные сети головного мозга не только не являются «молчащими», а, наоборот, характеризуются высокой спонтанной активностью, которая достоверно коррелирует между различными его участками [54]. Таким образом, фМРТп ориентирована на картирование функциональных взаимодействий различных участков головного мозга на основе измерения уровня корреляции между временными последовательностями фМРТ.

В целом ряде работ при анализе фМРТп-исследований показаны наиболее часто определяющиеся функционально связанные СП [53]. Исследования BOLD-ответа спонтанной нейрональной активности позволили выявить иерархический принцип организации нейрональных сетей головного мозга с выделением двух нейрональных систем сетей-антагонистов – «внутренней» и «внешней»; они ассоциированы с внутренне и внешне ориентированными процессами, содержащими так называемые модули объединенных СП, включающих более 23 отдельных СП головного мозга [74].

Из 23 СП наиболее часто регистрируются 8 сетей покоя, к ним относятся: двигательная СП, зрительная СП, две односторонние СП, определяющиеся в верхнетеменных и верхнелобных областях; сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР) и СП, включающая корковые отделы височно-островковых и передних поясных областей с обеих сторон [152, 153]. Необходимо отметить, что при выявлении СП границы их часто перекрываются, что, возможно, легло в основу объединения сетей в модули и может свидетельствовать об их тесном взаимодействии в состоянии покоя. Однако даже из наиболее часто определяемых восьми СП выделяются не все.

1.2.1.2. Сеть пассивного режима работы головного мозга (Default Mode Network).

При проведении фМРТп всегда выявляется так называемая сеть пассивного режима работы головного мозга (СПРР, Default Mode Network –

DMN), состоящая из пространственно разобщенных и функционально связанных между собой зон серого вещества предклиньев, медиальной, латеральной и нижней теменной коры, медиальной коры височных долей, медиальных отделов серого вещества префронтальной и задней поясной извилин, поддерживающих постоянную низкочастотную активность. СПРР отличается от иных сетей тем, что ее активность значительно повышается в состоянии покоя по сравнению с состоянием при выполнении когнитивных задач (то есть деактивирующуюся при стимуляции импульсами извне), что наглядно характеризует наличие базовой активности нейронов головного мозга в состоянии покоя [135, 136].

Активность СПРР взаимосвязана с процессами мышления, включая интеграцию когнитивных и эмоциональных компонентов [91], контроль состояния окружающей обстановки [90] и спонтанных мыслительных процессов [119]. Определение изменений спонтанной нейрональной активности зон, входящих в состав СПРР головного мозга может явиться важной ступенью в помощи и оценке лечения пациентов с БП, а также изучения феномена нейропластичности.

Изменение активности СП головного мозга и, в частности, СПРР, может играть важную роль в понимании реорганизации паттерна активности головного мозга в покое при нейродегенеративном заболевании.

Исследование СП перспективно в контексте различных нейродегенеративных заболеваний, с поражением центральной нервной системы, таких как болезнь Паркинсона, болезнь Гентингтона, с оценкой возможных изменений зон спонтанной нейрональной активности. Кроме того, функциональная МРТ покоя применяется при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера, эпилепсии и ряде другой патологии [115].

Исследование с помощью фМРТп головного мозга человека как интегративной системы функционально взаимодействующих участков головного мозга может помочь по-новому взглянуть на широкие нейрональные взаимосвязи в рамках центральной нервной системы.

1.2.1.3 Функциональная МРТ покоя у пациентов с болезнью Паркинсона.

В последнее время возрастает интерес к поиску биомаркеров нейродегенеративного процесса для объективизации оценки прогрессирования заболевания и эффективности проводимого лечения, а также распознавания патологии уже на ранних стадиях, выявления возможных отличий паттерна функциональной реорганизации серого вещества головного мозга у пациентов на разных стадиях заболевания и при разной степени выраженности клинических симптомов [117, 162]. В результате многолетнего и разностороннего изучения БП не вызывает сомнений, что при нейродегенеративном процессе происходит перестройка серого вещества головного мозга [94]. У пациентов с данной патологией при разных формах заболевания исследуется взаимосвязь структурных изменений в веществе головного мозга (морфометрия) и выраженности функциональных расстройств, реорганизация функциональных паттернов при выполнении когнитивных и моторных заданий [55, 157]. В том числе изучается и базовая активность нейронов головного мозга в состоянии покоя. В ряде работ выявлялись изменения активности СП головного мозга с реорганизацией функциональных взаимодействий при нейродегенерации, а также нарушение функционального равновесия в головном мозге в состоянии покоя у больных с БП [83]. Кроме того, по данным ряда других авторов в работе с применением парадигм теста сортировки карточек и простой сенсорно-моторной парадигмы при проведении анализа коннективности у пациентов с БП выявились изменения в пределах СПРР головного мозга.

В ряде исследований была отмечена функциональная разобщенность между медиальной префронтальной корой и роstralными вентромедиальными отделами хвостатого ядра у пациентов с БП в сравнении с группой контроля [128, 154]. По мнению Veneske et al., изменения функциональных взаимосвязей между различными регионами в головном мозге могут лежать в основе множества клинических симптомов при БП, например, расстройств выполнения

симультанных движений [46] и тремора. Кроме того, в ряде работ было показано усиление нейрональной активности дополнительной моторной зоны верхней лобной извилины при выполнении двигательных заданий в виде увеличения ее активации, а также появление активации в передних отделах скорлупы (элементов двигательной сети) [95]. В некоторых работах выявлялась гиперактивация и других отделов корковых моторных регионов, например, теменной коры, мозжечка при выполнении двигательных парадигм в сравнении групп больных и здоровых лиц. По мнению некоторых авторов, изменение функциональных связей с добавочной двигательной зоной может быть связано с ухудшением бимануальных действий при БП и сложностями в выполнении автоматических движений [127, 160, 164]; изменения функциональных связей моторной области могут также лежать в основе акинезии [163]. Исследования фМРТп с определением регионарной гомогенности на пациентах с БП в сравнении с группой здоровых лиц, показали снижение регионарной гомогенности в скорлупе, таламусе, добавочной моторной зоне и повышение в некоторых других зонах, включая мозжечок, первичную сенсомоторную кору и премоторные зоны. Значения регионарной гомогенности (ReHo) изменялись у пациентов без лечения и имели отрицательную корреляцию с Унифицированной рейтинговой шкалой оценки болезни Паркинсона (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) с базальными ганглиями (скорлупой) и имели положительную корреляцию с зоной, расположенной в мозжечке. Эти изменения вторичны к дефициту дофамина и прямо пропорциональны выраженности клинических симптомов болезни. После применения препаратов леводопы у этих пациентов и обработки фМРТп-данных авторами была отмечена относительная нормализация показателя ReHo [161].

Тем не менее, центральные механизмы, лежащие в основе моторного и когнитивного дефицита при БП, остаются до конца не известными. В этом контексте большой интерес вызывают нейровизуализационные исследования как потенциально возможные чувствительные биомаркеры БП на начальных стадиях

или при прогрессировании болезни. Имеются также данные по исследованию возможностей фМРТп при планировании хирургического вмешательства и оценки его эффективности [108], что подчеркивает роль данного метода в неврологии и актуальность его исследований при БП.

1.3. Воксел-ориентированная морфометрия.

В рамках поиска биомаркеров нейродегенерации [121] одним из информативных методов оценки объема вещества головного мозга является воксел-ориентированная морфометрия (ВОМ) (Voxel-Based Morphometry, VBM) [30, 31, 76, 157].

Для проведения морфометрического анализа используются МРТ анатомические данные всего ГМ, полученные в режиме 3D-T1 градиентное эхо (T1-MPR) с изотропным вокселем с толщиной среза 1 мм и количеством срезов 160-176 в аксиальной или сагиттальной проекциях. На основе таких анатомических срезов возможно оценить даже минимальные изменения объема серого вещества головного мозга у отдельных пациентов или группы в целом [76, 157]. Метод обладает большой точностью и достоверностью [16]. Подсчет объема той или иной области коры происходит за счет проведения специальной обработки в каждом вокселе при помощи поэтапных процессов, например, в программе SPM с пошаговыми математическими этапами: пространственной нормализацией (Normalization), сегментацией (Segmentation) и сглаживанием (Smoothing) [76] участков вещества головного мозга, то есть происходит трех ступенчатая процедура выравнивания каждого МРТ среза. На этапе нормализации полученная модель закодирована таким образом, что серые воксели показывают сжатие (shrinkage) мозговой ткани, в то время как белые – расширение (распространение, enlargement). На этапе сегментирования, т.е. отделения вещества мозга (серого, белого) от черепа, твердой и лептоменингеальной оболочек и ЦСЖ, создается маска исключительно мозговой ткани (например, коры) [16]. Причем можно создавать маски всего объема

вещества ГМ или отдельных его участков. Целью «сглаживания» является нивелирование анатомических различий извилин и борозд каждого головного мозга индивидуума. В результате по изображениям можно определить участки гипотрофии, а также возможной гипертрофии вещества головного мозга [16] как индивидуально, так и в группе в целом, а также провести сравнительный анализ.

Последние 10 лет множество исследований было посвящено возможностям морфометрии в диагностике нейродегенеративных заболеваний. В частности было показано, что технология ВОМ позволяет «улавливать» минимальную потерю объема отдельных корковых и подкорковых образований у клинически здоровых лиц на стадии "предболезни", являющихся носителями мутантного гена болезни Гентингтона [16]. Имеются работы при различных формах БП с оценкой способности метода выявлять начальные проявления атрофического процесса, структурных изменений, характерных для различных клинических проявлений заболевания, таких как тремор, двигательный дефицит и когнитивные нарушения [109]. Например, в работах Venito-León et al. [47] было показано происходящее структурное изменение объема серого вещества в полушариях мозжечка, теменных долях полушарий большого мозга, лобной доле и островке правого полушария большого мозга, происходящие при эссенциальном треморе. Много работ посвящено также применению ВОМ при других формах нейродегенеративной патологии – болезни Гентингтона, атипичного паркинсонизма и т.д. [36, 37].

1.3.1. Воксел-ориентированная морфометрия при болезни Паркинсона.

Патология болезни Паркинсона, как уже было сказано, не ограничивается дегенерацией нигростриатной дофаминергической системы и включает в себя широкое поражение различных областей коры головного мозга. Ведущие моторные проявления нейродегенеративного процесса при БП связаны с поражением черной субстанции [25]. Вместе с тем постепенно изменения распространяются на лимбическую кору и кору больших полушарий головного

мозга. Именно поэтому в классической картине БП формируются не только двигательные симптомы, но также когнитивный, зрительно-пространственный дефицит и ряд других нарушений. Такая распространенность нейродегенерации, не связанная с нигростриатным поражением мозга, может способствовать развитию симптомов, таких как расстройства ходьбы высшего уровня, постуральная неустойчивость, нарушений когнитивных функций [26]. Эти симптомы обуславливают необходимость проведения исследований, направленных на оценку степени и локализации кортикальной атрофии [32].

В исследованиях пациентов на ранней стадии БП группой ученых из Бостонского университета были выявлены отличия серого вещества по сравнению со здоровыми людьми в орбитофронтальной, вендролатеральной префронтальной коре и затылочно-теменной области [149]. При клинической оценке уровня тревожности и наличия депрессии, пациенты с БП практически не отличались от группы нормы, за исключением более высокого уровня тревожности в группе БП.

В исследованиях у больных БП с легкими когнитивными нарушениями и деменцией методом ВОМ была выявлена корковая атрофия в височных и лобных долях полушария большого мозга, а также левой теменной доле [49].

В исследованиях Труфанова и соавт. [32] у пациентов с БП (стадия по шкале Хен-Яра 2 и 3), акинетико-ригидной и смешанной формами заболевания с умеренно выраженным когнитивным дефицитом, повышением дневной сонливости и депрессивными расстройствами были выявлены достоверные различия в толщине коры как в левом, так и в правом полушариях головного мозга. А именно – авторы отметились изменения преимущественно в доминантном полушарии большого мозга. В правом полушарии определилось уменьшение толщины коры в первичных соматосенсорном и моторном полях, в левом - изменение в фронтополярном поле – комплексе лобных борозд и извилин и дегенерация в области зрительной коры левого полушария и предклинье.

В работах с пациентами с БП группой Summerfield и соавт. также была обнаружена связь между уменьшением объема левого таламуса и деменцией, атрофия таламуса может быть связана как с двигательными, так и с когнитивными нарушениями [146]. Помимо этих изменений, у больных БП с деменцией отмечалась выраженная утрата серого вещества в области левой верхней височной извилины и билатеральное уменьшение объема гиппокампа, более выраженное справа. При сравнении с группой контроля выявилось уменьшение объема серого вещества в области передней поясной извилины у пациентов с БП с деменцией. Пациенты с БП без деменции также отличались от контроля снижением объема серого вещества в области передней поясной извилины и гиппокампа справа, но изменения имели менее выраженный характер, чем у больных с деменцией [146].

В работе Научного центра неврологии (ФГБНУ НЦН) было проведено ВМ-исследование в группах пациентов с различными формами БП, где оценивался весь объем коры полушарий большого мозга и одними из результатов были статистически значимое увеличение объема таламусов у пациентов с БП в целом по группе в сравнении с группой контроля; у пациентов с акинетико-ригидной и дрожательной формами БП выявлено статистически значимое увеличение объема поясной извилины по сравнению с контрольной группой; у пациентов с БП с деменцией выявлено уменьшение общего объема серого вещества лобной доли, объема стриатума по сравнению с контрольной группой и группой сравнения, а также статистически значимое уменьшение объема поясной извилины по сравнению с группой сравнения [2].

К настоящему времени активно изучается взаимосвязь структурных и функциональных изменений при нейродегенерации. В исследовании связи между структурно-функциональными характеристиками нейродегенеративного процесса и регулированием настроения у пациентов с БП [61] было выявлено снижение активации в медиально-дорсальном отделе таламуса слева и медиальной префронтальной коре у пациентов с депрессией по сравнению с

пациентами без депрессии.

Перспективно исследование объема серого вещества в зонах, входящих в состав СП головного мозга, а также сопоставление результатов с данными фМРТп. Например, интересны данные фМРТп-исследований в группах пациентов на ранних этапах БП с легкими когнитивными нарушениями и без, которые показали снижение коннективности в СПРР у всех пациентов с БП, а также снижение функциональной коннективности в префронтальной коре с двух сторон в пределах теменно-лобных сетей покоя у пациентов с легкими когнитивными нарушениями, в то время как при ВОМ-оценке объема серого вещества достоверных различий между группами с БП и контролем выявлено не было [38].

В исследовании на довольно большой выборке пациентов с впервые выявленной БП с легкими когнитивными нарушениями при ВОМ уменьшения объема серого вещества у больных в сравнении с группой контроля выявлено не было [160].

Таким образом, несмотря на разносторонние исследования изменений объема серого вещества головного мозга за рубежом активно изучаются изменения в пределах СП головного мозга. Однако немногочисленны исследования пациентов с впервые выявленной БП, большинство работ выполнено на уже леченых пациентах или пациентах, на время исследования прекративших прием лекарственных препаратов. В России работ по изучению объема серого вещества в пределах зон СП, а в частности СПРР при нейродегенерации не встречалось.

Учитывая вероятность тонких изменений объема серого вещества головного мозга на ранних этапах БП, перспективным является изучение как функциональных изменений серого вещества головного мозга, так и анализ его микроструктурных особенностей, с целью поиска биомаркеров нейродегенерации и оценки проводимого лечения.

Глава II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Клинические характеристики обследуемых.

Работа проводилась в ФБГНУ НЦН (ранее ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН) на базе отделения лучевой диагностики и 5-го неврологического отделения. Обследуемые были разделены на 3 группы: группа здоровых добровольцев (группа 1), и две группы пациентов с БП в стадии I–II по Хен–Яру, отобранных согласно критериям Банка Мозга британского общества по изучению болезни Паркинсона: группа 2 – пациенты с БП, принимающие агонисты дофаминовых рецепторов и/или препараты леводопы, и группа 3 – нелеченные пациенты с впервые выявленной БП. Группы обследовались однократно. Все исследуемые были правши [125]. Всего был обследован 41 пациент с БП.

Общая характеристика обследованных пациентов с демографическими и клиническими данными представлена далее в Главе 3 (таблица 1 на стр. 41).

Группа здоровых добровольцев (группа 1). В нее вошли 20 здоровых добровольцев без заболеваний ЦНС, в том числе 10 мужчин и 10 женщин, средний возраст составил $43,0 \pm 14,35$ года.

Группа пациентов с БП, принимающих противопаркинсонические препараты (группа 2). В группу вошло 25 леченых пациента с БП на ранних стадиях заболевания (стадии I–II по Хен–Яру), из них 9 мужчин и 16 женщин. Все пациенты находились на лечении агонистами дофаминовых рецепторов и/или препаратами леводопы. Средний возраст пациентов составил $62,5 \pm 10,2$ года. Средняя продолжительность заболевания составила [41,6] месяцев, медиана 30 [18; 60] месяца.

Группа пациентов с БП, не принимавших противопаркинсонические препараты (группа 3). В группу вошло 16 пациентов с впервые выявленной БП, без фармакологического лечения, из них 9 мужчин и 7 женщин. Средний возраст составил $54,6 \pm 10,7$ года. Средняя продолжительность заболевания составила 20,0

месяцев, медиана 12 [12; 24] месяцев.

Для объективизации степени выраженности имеющегося неврологического дефицита у пациентов были применены следующие шкалы:

1. Шкала Унифицированной рейтинговой оценки БП – Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) [85]. Шкала используется для оценки длительного течения БП. Она состоит из разделов: 1 – мышление, поведение, настроение; 2 – повседневная деятельность; 3 – движение и 4 – осложнения лечения. Все эти показатели оцениваются во время собеседования. В некоторых разделах балльная оценка проводится отдельно для каждой конечности. Максимальная оценка (199 баллов) соответствует максимальной инвалидности, оценка 0 – инвалидности нет.

2. Шкала Хён–Яра (Hoehn&Yahr) [86, 97] является международным критерием для оценки степени выраженности функциональных расстройств движения при БП. По этой шкале выделяют пять стадий болезни – от I стадии с односторонней симптоматикой (гемипаркинсонизмом) до V стадии, при которой больной прикован к постели (инвалидной коляске). Существует ещё так называемая детализированная (расширенная) шкала Хён–Яра. В клинической практике её широко используют специалисты в области двигательных расстройств, по которой и была определена стадия заболевания в нашем исследовании. В рамках этой шкалы: стадия 0,0 — нет признаков паркинсонизма; стадия 1,0 — только односторонние проявления; стадия 1,5 — односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры; стадия 2,0 — двусторонние проявления без признаков нарушения равновесия; стадия 2,5 — мягкие двухсторонние проявления, сохранена способность преодолевать вызванную ретропульсию; стадия 3,0 — умеренные или средней тяжести двухсторонние проявления, небольшая постуральная неустойчивость, но больной не нуждается в посторонней помощи; стадия 4,0 — тяжёлая обездвиженность, однако пациент ещё может ходить или стоять без поддержки; стадия 5,0 — больной прикован к креслу или кровати.

3. Монреальская шкала когнитивной оценки – Montreal Cognitive Assessment (МОСА) также была применена. Шкала разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений [123]. По ней оценивают различные когнитивные функции: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентировку. Обследование пациента занимает приблизительно 10 минут. Максимальное количество баллов – 30 (норма от 26).

Критерии исключения пациентов включали общие противопоказания для проведения МРТ-исследований, такие как:

- наличие искусственных водителей ритма сердца и других электростимуляторов,
- металлоконструкции в организме, в том числе и в ротовой полости,
- клаустрофобия,
- беременность,
- выраженное снижение когнитивных функций,
- недостаточность кооперации со стороны пациента,
- прием противосудорожных препаратов, антидепрессантов, транквилизаторов,
- наличие сопутствующей патологии вещества головного мозга (эпилепсии, посттравматических и постинсультных изменений вещества мозга, артерио-венозных мальформаций, объемных образований и др.).

2.2. МР-томографические методы исследования.

Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. Протокол МРТ-исследования головного мозга включал: режим T2-взвешенных изображений (T2-ВИ) с целью скрининга очагового поражения вещества головного мозга; режим 3D-T1 градиентное эхо (Gradient Echo) с последующей реконструкцией структурных изображений в любых проекциях для проведения морфометрического анализа; T2* (градиентное эхо) – последовательность для фМРТп, основанную на BOLD-контрасте, с целью выявления СП головного мозга.

Стандартный режим T2-ВИ – импульсная последовательность турбо-спиновое эхо – выполнялся в аксиальной плоскости. Параметры сканирования: TR 4000 мс; TE 106 мс; толщина среза 5,0 мм; межсрезовой интервал 1,5 мм; количество срезов 20–25; FOV – Field of View (поле обзора) = 230 мм, матрица 320x320 мм, продолжительность: 2 мин 02 с.

3D-T1 градиентное эхо (T1-MPR) – импульсная последовательность градиентное эхо, 160–176 срезов в сагиттальной или аксиальной проекции с целью получения анатомических данных с возможностью последующей реконструкции изображений в любых плоскостях, ко-регистрацией с функциональными данными и проведением морфометрического исследования. Параметры сканирования: TR=1940 мс, TE=308 мс, межсрезовой интервал 0,5 мм, поле обзора = 250 мм, матрица 256 x 256 мм, толщина среза = 1 мм, время исследования – 4 мин 23 с.

Функциональная МРТ покоя (фМРТп) в режиме градиентное эхо, эхо-планарной последовательности в аксиальной проекции с целью выявления и оценки зон спонтанной нейрональной активности головного мозга в состоянии покоя. Дизайн исследования включал получение BOLD-сигнала в режиме градиентное эхо в период покоя (resting-state), при котором всем исследуемым

предлагалась инструкция: лежать спокойно, с закрытыми глазами (для исключения стимуляции зрительного анализатора), в наушниках (максимальное уменьшение стимуляции слухового анализатора), быть максимально расслабленными и не думать ни о чем конкретном, а также не засыпать.

В результате было получено 100 измерений всего объема головного мозга. Блок «сырых» фМРТп данных представлен на рисунке 1. Параметры сканирования: TR – 3750 мс, TE – 47 мс, межсрезовый интервал – 0,8 мм, поле обзора = 192 мм, матрица – 64 x 64 мм, толщина среза – 3,0 мм, 36 срезов головного мозга в одном объеме, продолжительность – 6 мин 20 с.

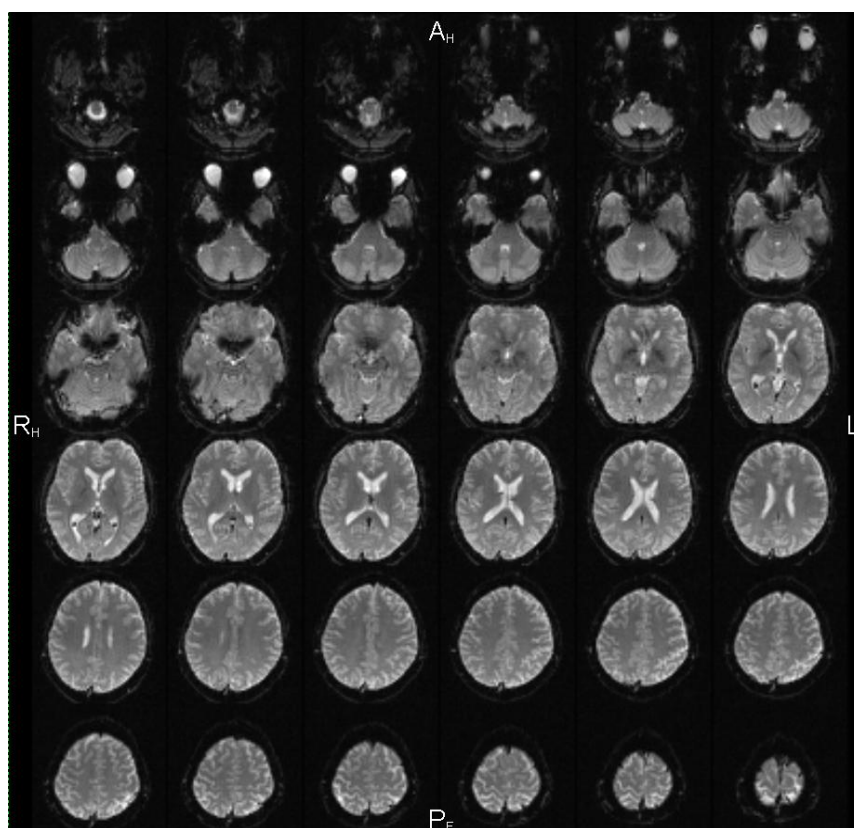


Рисунок 1. МРТ последовательность еr12d.ах. Блок полученных «сырых» данных.

Обработка данных фМРТп проводилась на платформе MATLAB (7.10.0.2010) [168] в статистической программе GIFT v2.0 (Group ICA fMRI Toolbox) с оценкой функциональной связности методом анализа

независимых компонент – Independent Component Analysis, (пример выделяемых компонент представлен на рисунке 2). При обработке низкочастотного BOLD-сигнала необходимо помнить об артефактах $\sim 0,2$ Гц [56, 105, 132] от дыхания, сердцебиения, пульсации ликвора и сосудов и др. (рисунок 3).

Поэтапная обработка фМРТп – данных проводилась также в программах SPM5 и SPM8 – Statistical Parametric Mapping (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK). Зоны интереса описывались и оценивались в системе трехмерных $[x; y; z]$ координат Монреальского неврологического института – Montreal Neurological Institute (MNI), где за основу взяты суммарные данные анатомических изображений головного мозга 152 здоровых добровольцев Канады, всем анатомическим областям головного мозга присвоены координаты; референтной является линия, соединяющая переднюю и заднюю спайки. В стереотаксическом пространстве MNI может быть размещен любой головной мозг.

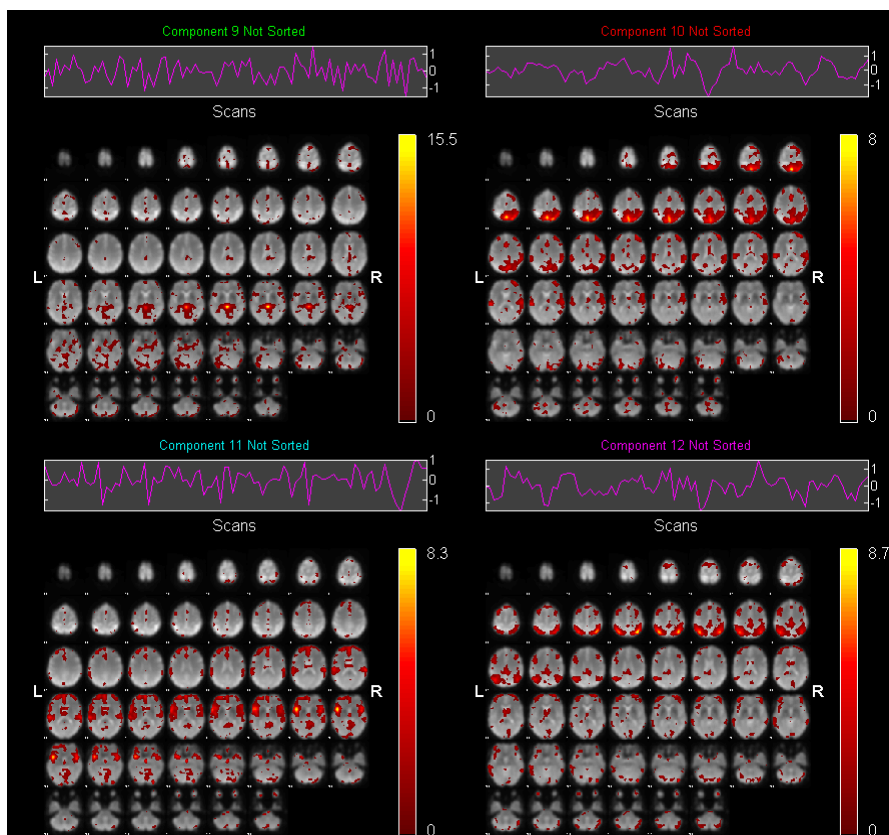


Рисунок 2. Панель просмотра результатов GIFT v 2.0. Выделяемые независимые компоненты.

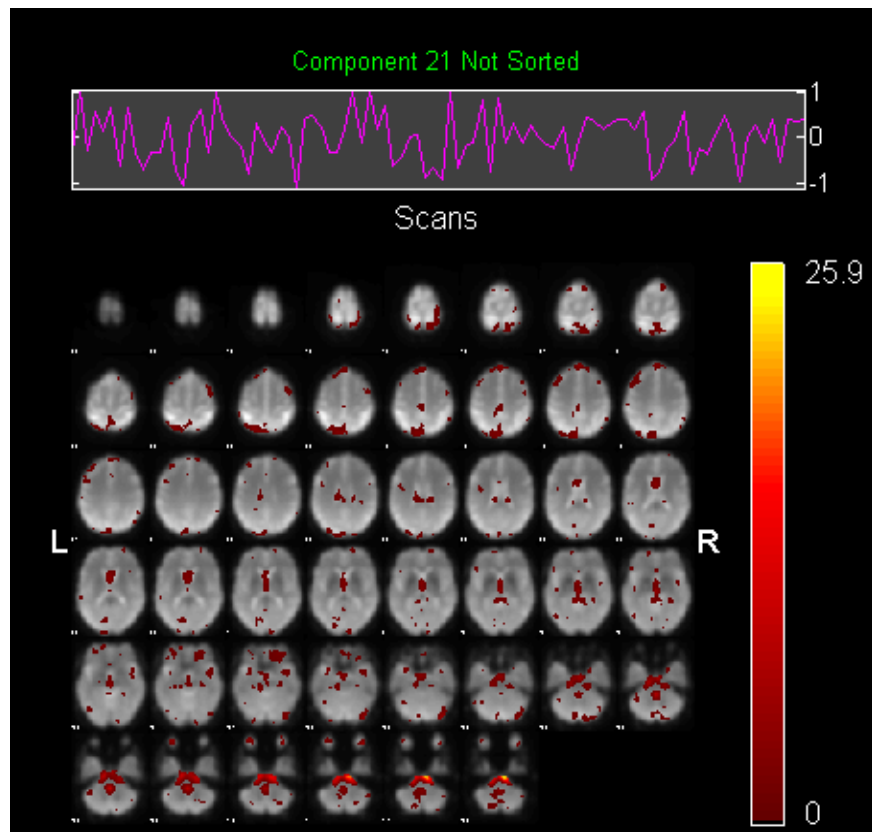


Рисунок 3. Панель просмотра результатов GIFT v 2.0. Низкочастотные артефакты (пульсации ликвора и сосудов).

Предобработка полученных функциональных данных состояла из нескольких пошаговых этапов, также характерных и для классической фМРТ [99], которые включают:

1) **Упорядочивание (slice timing)** полученных объемов функциональных изображений по времени. Референтным функциональным объемом изображений являлся первый объем функциональных изображений.

2) **Выравнивание (realign)** движений головы испытуемого при сканировании с математическим совмещением функциональных объемов с референтным (первым) функциональным объемом изображений. Рекомендованное смещение головы – не более 1 мм [84].

3) **Пространственная нормализация (normalizing)**. «Уравнивание» с корегистрацией функциональных и анатомических данных полученных функциональных данных разных пациентов с разными размерами головного

мозга и обработка группы в целом с применением математических алгоритмов с последующим приведением структурных данных к единой пространственной системе координат. Различия в положении головы исследуемого приводятся к минимуму, также происходит компьютерная обработка и сопоставление анатомических данных высокого разрешения и функциональных – очень низкого – для возможности последующей локализации зон спонтанной нейрональной активности; кроме того, минимализируются различия, связанные с различными режимами сканирования (для функциональных данных – это режим градиентное эхо, для анатомических – T1-ВИ). При используемом математическом алгоритме происходит трансформация изображений отдельных регионов мозга – растяжение, вытягивание, сжатие, и др., в различных направлениях – эластическая трансформация (elastic-body transformation). Размер вокселя при нормализации составил 3 x 3 x 3 мм.

4) **Сглаживание (smoothing)**. «Размывание» зон нейрональной активности отдельного обследуемого, вследствие чего увеличиваются участки их перекрывания при групповом анализе. Размер фильтра сглаживания составил 9 x 9 мм.

Воксел-ориентированная морфометрия. В основе данного метода лежат пошаговые математические этапы, включающие сегментирование (Segmentation), нормализацию (Normalizing) и сглаживание (Smoothing) каждого T1-MPR-среза [44, 139]. Наиболее часто сегментируют (то есть разделяют) весь объем вещества головного мозга на серое вещество, белое вещество и ликворные пространства.

Поэтапная обработка показана на рисунке 4 на примере сегментации, нормализации и сглаживания серого вещества головного мозга. Таким образом, становится возможным получить морфологическую разницу мозговых объемов, например серого вещества, в целом в виде математической модели на каждый срез головного мозга без точного предварительного выделения регионов интереса. Методика ВОМ основана на цифровых технологиях, имеет низкую вероятностную ошибку и позволяет оценить морфологические изменения у

отдельных пациентов и в группах в целом [3, 16, 158]. В нашей работе оценивался объем серого вещества головного мозга в пределах СПРР, с наложением маски зон, входящих в состав СПРР на анатомические данные (MPR).

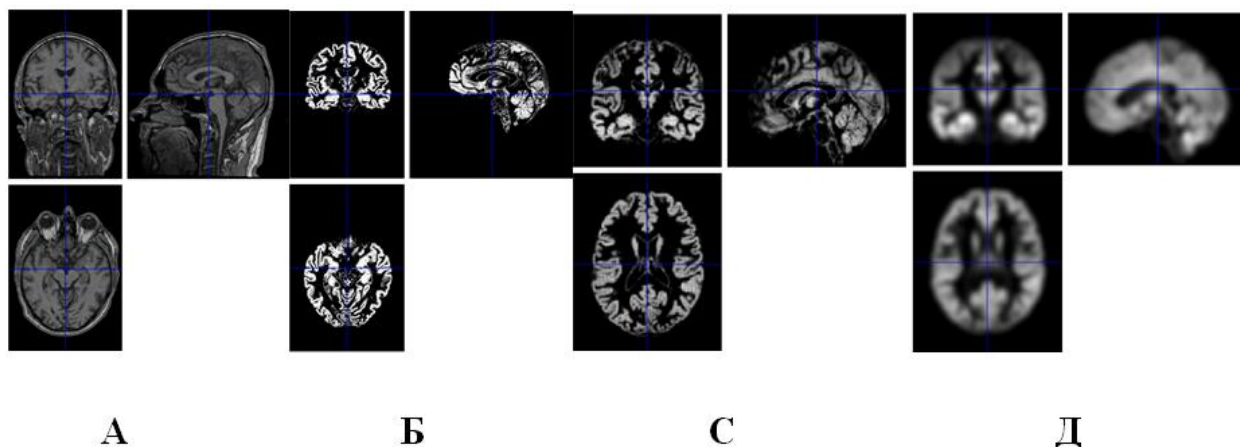


Рисунок 4. А – нативный T1-MPRсрез в трех проекциях. Б – сегментированное серое вещество. В – нормализованное серое вещество. Д – «сглаженное» серое вещество.

2.3. Статистическая обработка данных фМРТп и ВОМ.

С целью выявления синхронных зон низкочастотной активности пространственно разобщенных участков головного мозга, входящих в СП головного мозга, функциональные данные фМРТп обрабатывались в приложении для MATLAB GIFT v2,0 (Group ICA of fMRI Toolbox, групповой анализ независимых компонент) с построением карт независимых компонент [45, 105]. Анализ состоял из произвольно выбранных 25 компонент.

Ввиду того, что особенно значимой и перспективной для изучения является СПРР головного мозга, в работе на пациентах с БП исследовался паттерн активности в пределах данной сети.

Проводился групповой анализ зон интереса в отдельных группах здоровых добровольцах, пациентов с БП (one-sample t-test), а также между вышеуказанными группами (two-sample t-test) на базе SPM5, SPM8 (для MATLAB).

В результате пошаговой статистической обработки были получены цветные карты с зонами нейрональной активности головного мозга в состоянии покоя, где функциональные данные совмещаются с анатомическими срезами. Также были получены данные в математическом формате с указанием уровня статистической значимости зоны спонтанной нейрональной активности, ее объема на кластерном уровне в вокселях с координатами в стереоскопическом пространстве MNI.

Нами было проведено сравнение между группами здоровых добровольцев и всеми пациентами с БП; между группой здоровых добровольцев и пациентов с БП, принимающих дофаминергические лекарственные препараты; между группой здоровых добровольцев и пациентов с впервые выявленной БП, не принимающих дофаминергические препараты и между группами пациентов с БП. Порог статистической значимости – $p_{FWECorr} < 0,05$ (Family wise error – corrected), пороговый сигнал $(T) \geq 2,82$ (<http://www.restfmri.net/forum/REST>). Просмотр индивидуальных компонент и поиск сетей покоя среди разложенного всего МРТ-сигнала на синхронные низкочастотные компоненты осуществлялся в *панели просмотра результатов* обработки GIFT (Component Viewer для GIFT v. 2.0). Просмотр и представление зон интереса также осуществлялся в приложении SPM xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine). В интересующих зонах нейрональной активности в каждом полушарии сравнивался объем зон активности в вокселях.

Морфометрический анализ был проведен в программе SPM8 методом Voxel-Based Morphometry – воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ) с оценкой объема серого вещества в пределах зон, входящих в состав СПРР. Порог

статистической значимости $p < 0,05$. Просмотр зон осуществлялся в вышеуказанном приложении SPM xjView 8.4.

Кроме того, была проведена статистическая обработка результатов в программах Microsoft Excel и SPSS 20,0. При этом были применены непараметрические методы, такие как сопоставление двух независимых групп по количественному признаку с использованием U-критерия Манн-Уитни (Mann-Whitney U-Test); а также ROC-анализ и описательная статистика. Данные представлены в виде среднего значения (mean), стандартного отклонения ($\pm SD$, standard deviation), медианы (Me), 25% и 75% квартилей. Качественные данные описаны в абсолютных значениях. Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

В работе было исследовано три группы испытуемых: здоровые добровольцы (группа 1), пациенты с БП (группа 2), находящиеся на стадии I–II болезни и принимающие препараты леводопы или агонисты дофаминовых рецепторов и пациенты с впервые поставленным диагнозом БП (группа 3), никогда не получавшие противопаркинсоническую терапию. Общее количество пациентов с БП на ранних стадиях заболевания составило 41 человек. Клинические и демографические данные исследуемых представлены в таблице № 1.

Таблица 1. Демографические и клинические данные исследуемых групп.

	Здоровые добровольцы	Пациенты с болезнью Паркинсона		Различия между группами (p) Mann-Whitney U-test
	Группа 1	Группа 2	Группа 3	
Количество	20	25	16	
Возраст (лет)	43±14,35	61,5 ±10,2	54,6 ±10,7	p<0,001* p<0,001**
Пол (муж/жен)	10/10	9/16	9/7	p>0,05* p>0,05**
Длительность заболевания (месяцев)	-	30 [18; 60]	12 [12; 24]	p=0,03
Оценка по шкале UPDRS	-	28,0 [25; 30]	28 [24; 30]	p=0,25
Оценка по шкале МОСА	-	27,5 [25; 28]	28 [28; 29]	p>0,05
Оценка по школе Hoehn & Yahr	-	1–3	2–2,5	P=0,52

* значения p<0,001 и p>0,05 сопоставлений между группами 1 и 2.

** значения p<0,001 и p>0,05 сопоставлений между группами 2 и 3.

Сравнение групп попарное.

Среди параметров сравнения оценивались продолжительность, форма заболевания. Во вторую группу был включен 21 пациент со смешанной формой БП и один с дрожательной формой. В третью группу были включены пациенты также со смешанной формой БП (11 человек) и один – с акинетико-ригидной формой БП.

Тяжесть состояния оценивалась по унифицированной рейтинговой шкале БП – UPDRS (Unified Parkinson's Disease Rating Scale) (чем больше балл, тем хуже тяжесть состояния).

Стадия заболевания оценивалась по функциональной шкале Hoehn-Yahr. При этом из всех групп пациентов шестеро имели только односторонние проявления заболевания (балл по шкале – 1), 8 – односторонние проявления с вовлечением аксиальной мускулатуры (балл по шкале – 1,5), 27 пациентов – двусторонние проявления без признаков нарушения равновесия (балл по шкале – 2).

Когнитивные нарушения оценивались по шкале MoCa. Двадцать пациентов группы 2 не имели когнитивных нарушений (балл по шкале ≥ 26), 5 пациентов – с легкими (балл по шкале 18-26) когнитивными нарушениями. Пятнадцать пациентов группы 3 не имели когнитивных нарушений (балл по шкале ≥ 26), 1 пациент – с легкими (балл по шкале 18-26) когнитивными нарушениями. Однако, достоверных различий между лечеными и не лечеными пациентами по шкале UPDRS, MoCa, H&Y выявлено не было.

При анализе стандартных изображений МРТ головного мозга в группе 2 у троих пациентов были выявлены единичные сосудистые очаги в головном мозге, у одного – вариант Арнольда-Киари I, у остальных пациентов группы 2 изменений в веществе головного мозга выявлено не было. В группе 3 – изменений вещества головного мозга выявлено не было.

Как видно из таблицы, в группах практически не было отличий между собой. Группы исследуемых достоверно различались только по возрасту, $p < 0,001$

(Mann-Whitney U-Test). Группы пациентов различались по длительности заболевания, $p=0,03$ (Mann-Whitney U-Test, $p<0,05$).

3.1. Результаты анализа данных фМРТп в группе здоровых добровольцев.

В Российской Федерации до недавнего времени отсутствовал опыт применения фМРТп. В 2013 году впервые в России нами было проведено фМРТп-исследование в группах здоровых субъектов и пациентов с БП, выявлены СП, отчетливый паттерн сети пассивного режима работы головного мозга, согласующийся по своему характеру с данными зарубежных исследований, а также ряд изменений в пределах СПРР у пациентов с болезнью Паркинсона в сравнении с группой нормы.

На первом этапе выполнения работы была поставлена задача идентификации СП головного мозга в группе здоровых добровольцев (группа нормы, или контроль).

В результате в обследованной группе здоровых добровольцев (20 человек) при анализе независимых компонент, состоящих из 25 отдельных компонент, были выявлены четыре из восьми наиболее часто выделяемых СП. Среди них были зарегистрированы следующие СП:

- первичная зрительная СП (рисунок 5),
- первичная экстрастриарная СП (рисунок 6),
- первичная правополушарная теменно-лобная СП (рисунок 7).

На показанных ниже рисунках 5–7 представлены изображения головного мозга группы здоровых добровольцев с локализацией вышеуказанных выявленных зон СП головного мозга.

Зоны спонтанной нейрональной активности, входящие в состав вышеуказанных СП и выявленные нами в группах здоровых добровольцев, указаны в таблице 2.

Также у каждого исследуемого была выделена важнейшая СП, имеющая прямое отношение к базовой активности мозга и к развитию нейродегенеративных изменений – *сеть пассивного режима работы головного мозга* (СПРР, default mode network, DMN). Данная сеть у здорового добровольца проиллюстрирована на рисунке 8. Зоны, входящие в состав СПРР, указаны в таблице 3.

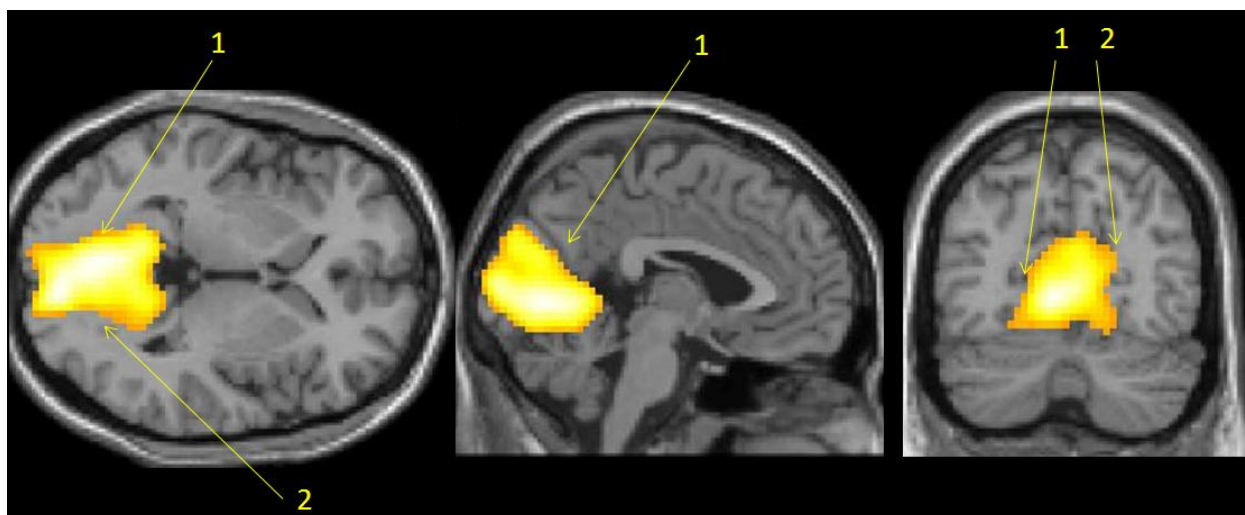


Рисунок 5. фМРТп. Зоны спонтанной нейрональной активности **первичной зрительной СП** в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные в группе 1.

1 – левый клин; 2 – правый клин. One-sample-t-test, $p < 0,05$.

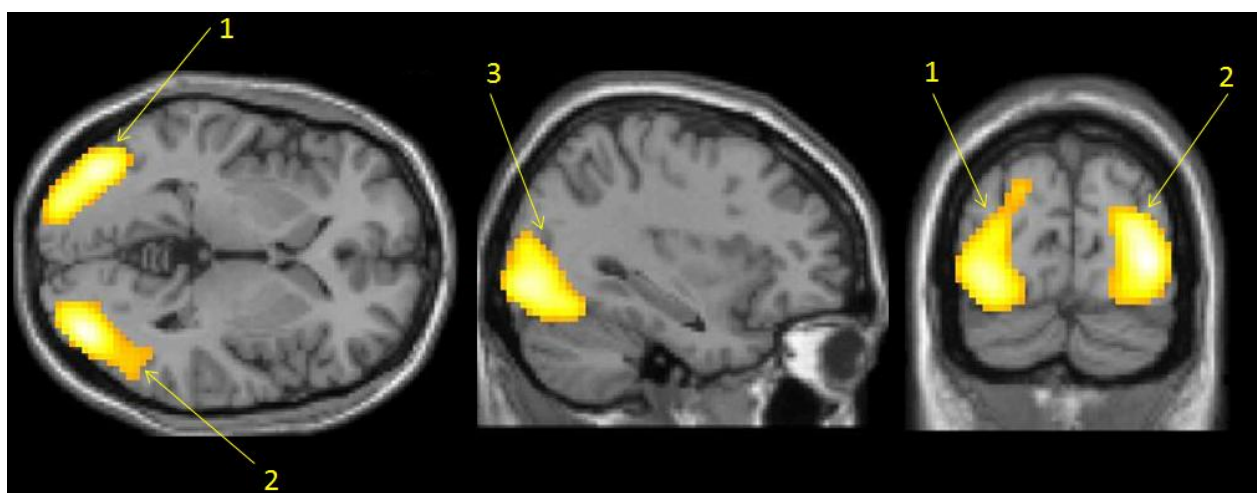


Рисунок 6. фМРТп. Зоны спонтанной нейрональной активности **первичной экстрастриарной СП** в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), выявленные в группе 1.

1 – левая средняя затылочная извилина; 2 – правая средняя затылочная извилина; 3 – правая нижняя затылочная извилина.
One-sample-t-test, $p < 0,05$.

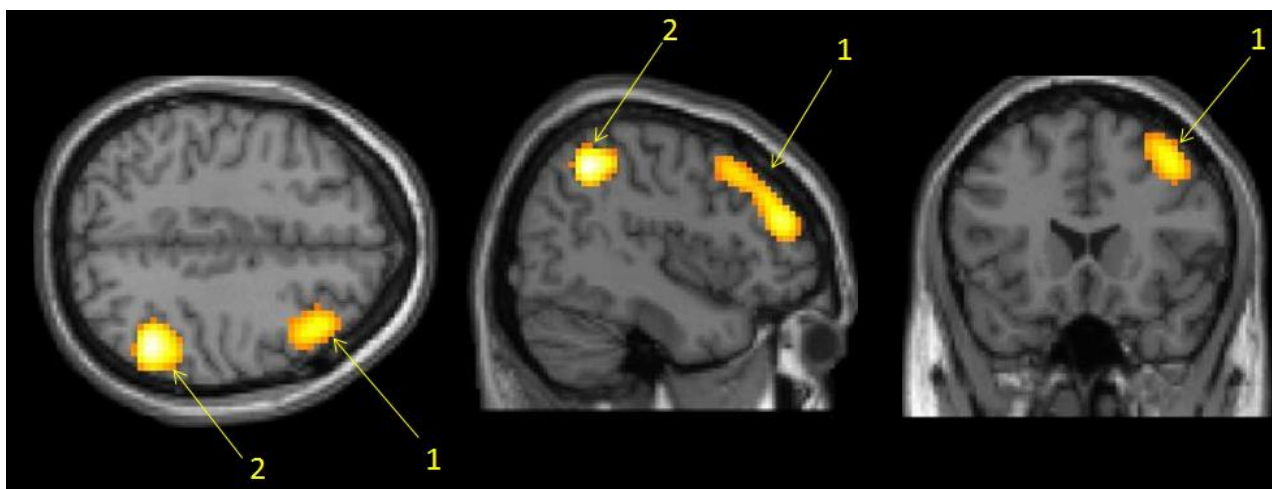


Рисунок 7. фМРТп. Зоны спонтанной нейрональной активности **первичной правополушарной теменно-лобной СП** в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид спереди), выявленные в группе 1.

1 – медиальные отделы лобных долей (средняя лобная извилина);
2 – нижние отделы теменных долей (нижняя теменная извилина).
One-sample-t-test, $p < 0,05$.

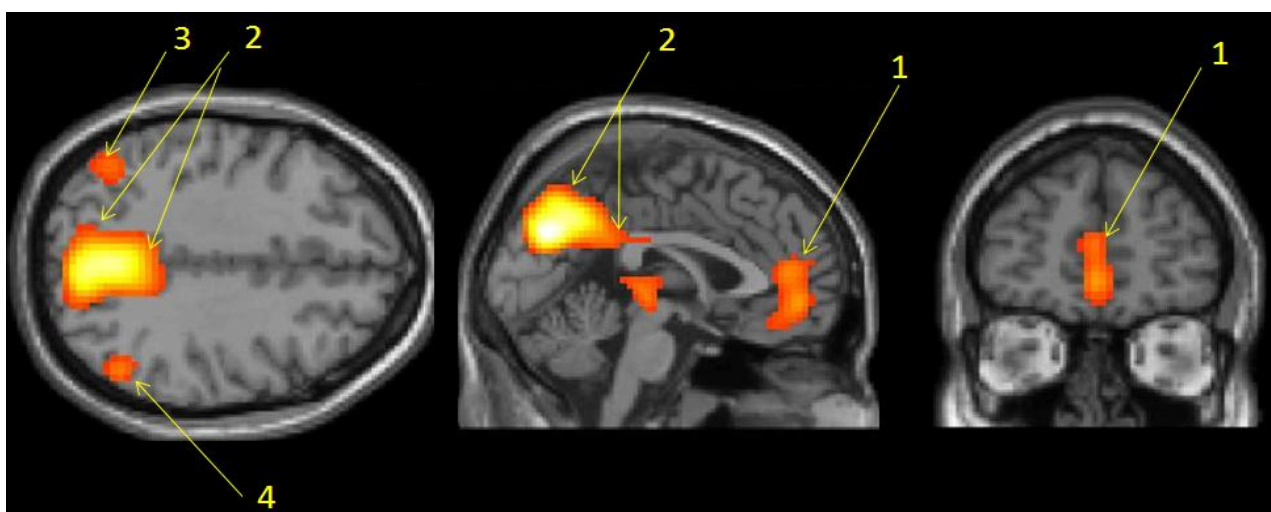


Рисунок 8. фМРТп. Зоны спонтанной нейрональной активности **СПРР** в трех проекциях (аксиальной срез головного мозга – вид сверху; сагиттальной – вид сбоку; коронарной – вид спереди). Карта зон, наложенная на анатомические срезы головного мозга здорового добровольца.

1 – медиальные отделы лобных долей, 2 – задние отделы поясных извилин, предклинья, 3 – нижние отделы теменных долей левого

полушария большого мозга, 4 – нижние отделы теменных долей правого полушария большого мозга. $p < 0,05$.

Таблица 2. Зоны спонтанной нейрональной активности, входящие в состав сетей покоя, выявляемые в группах здоровых добровольцев ($p < 0,05$, $T=3$).

Выделенные сети покоя головного мозга в группе здоровых добровольцев			Объем зон в вокселях	$p_{FWE\text{corr}} < 0,05$	T	MNI координаты пиков зон [x;y;z] мм
1	Первичная зрительная СП	Правая область шпорных борозд - клин	2851	<0,001	5,12	[9; -90; 3]
		Левая язычковая извилина			4,97	[-3; -72; 0]
		Левая область шпорных борозд - клин			4,55	[-5; -95; 9]
2	Первичная Экстра-стриарная зрительная СП	Правая средняя затылочная извилина	2107	<0,001	8,49	[36; -81; 0]
		Левая средняя затылочная извилина	1045	<0,001	5,20	[-39; -78; 0]
		Правая нижняя затылочная извилина			5,11	[-27; -90; -6]
3	Первичная правополу-шарная теменно-лобная СП	Средняя лобная извилина	639	<0,001	7,60	[45; 48; 24]
					6,72	[27; 21; 54]
					6,56	[36; 30; 48]
	Нижняя теменная извилина	290	<0,001	8,81	[48; -51; 48]	
				6,22	[51; -42; 45]	
				5,93	[51; -60; 39]	

3.2. Результаты исследования фМРТп при болезни Паркинсона.

3.2.1. Общая группа БП.

Для сопоставления результатов фМРТп между группой пациентов с БП и группой нормы нами были получены суммарные данные спонтанной нейрональной активности СПРР для каждой исследуемой группы.

Суммарные результаты фМРТп, полученные для группы нормы, продемонстрированы на рисунке 9, а суммарные результаты для общей группы пациентов с БП показаны на рисунке 10.

Выявленные нами зоны в каждой исследованной группе, входящие в состав СПРР, указаны в таблице 3.

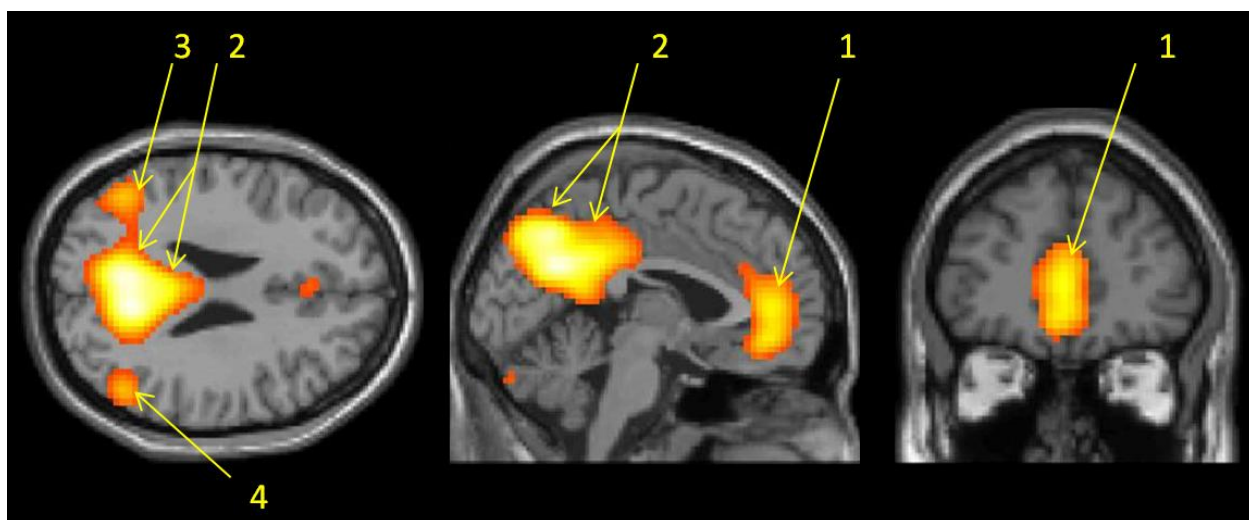


Рисунок 9. фМРТп. Зоны спонтанной нейрональной активности **СПРР** в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид спереди) в группе здоровых добровольцев.

1 – передние отделы поясных извилин, медиальные отделы лобных долей; 2 – задние отделы поясных извилин, предклинья; 3, 4 – нижние отделы теменных долей. One-sample-t-test, $p < 0,05$.

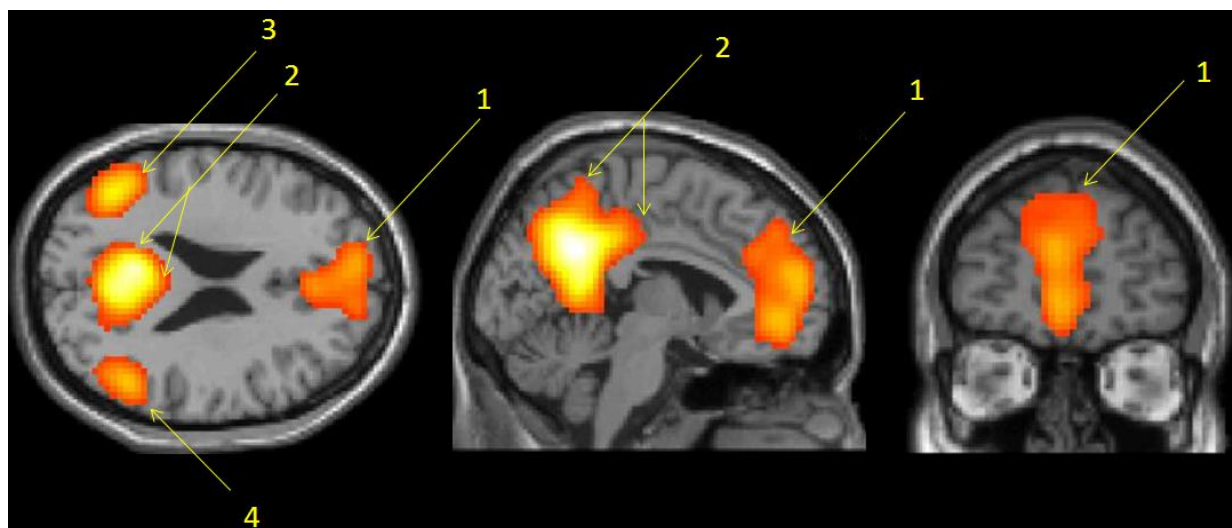


Рисунок 10. фМРТп. Зоны спонтанной нейрональной активности **СПРР** в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид спереди) в общей группе пациентов с БП. One-sample-t-test, $p < 0,05$.

1 – передние отделы поясных извилин, медиальные отделы лобных долей; 2 – задние отделы поясных извилин, предклинья; 3, 4 – нижние отделы теменных долей.

One-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 3. Зоны спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, выявляемые в группах здоровых добровольцев и общей группы пациентов с БП ($p < 0,05$, $T=3$).

Зоны, входящие в состав СПРР	Группа здоровых добровольцев $p_{Fwe-corr} < 0,05$			Группа пациентов с болезнью Паркинсона $p_{Fwe-corr} < 0,05$		
	Объем зон в вокселях	T	MNI координаты пиков зон [x; y; z] мм	Объем зон в вокселях	T	MNI координаты пиков зон [x; y; z] мм
Передние отделы поясных извилин, медиальные отделы лобных долей	557	5,22	[-3; 51; 21]	1441	7,47	[18; 36; 51]*
		6,47	[0; 48; 6]		3,78	[21; 21; 54]
					7,61	[3; 33; 27]
		6,88	[-6; 42; -12]		6,87	[-3; 51; -18]
			7,80	[-6; 57; 21]		
Задние отделы поясных извилин, предклинья	1815	8,15	[9; -60; 27]	2063	13,0	[-6; -54; 27]
		10,45	[0; -63; 45]		12,05	[-6; -60; 42]
		7,72	[-3; -57; 27]		10,12	[0; -48; 36]
нижние отделы	375	5,75	[54; -60; 27]	512	8,09	[45; -63; 33]

правой теменной доли		4,74	[42; -48; 33]		7,00	[51; -54; 39]
		5,48	[48; -60; 36]			
		5,42	[55; -21; -6]		6,94	[51; 54; 21]
нижние отделы левой теменной доли	834	5,22	[-3; 51; 21]	622	9,84	[-48; -57; 39]
		5,14	[-45; 63; 36]		8,69	[-42; -63; 24]
		4,89	[-42; -54; 39]			
		6,16	[-45; -60; 15]			

Примечание. * Здесь и далее в таблицах: для некоторых структур ЦНС определялись несколько значимых 3D-координат пиков зоны.

Нивелируя различия по полу и возрасту, медикаментозное лечение (covariates), при сравнении двух независимых групп (two-sample-t-test) нами были выявлены особенности паттерна спонтанной нейрональной активности в зонах СПРР в общей группе пациентов с БП.

В зависимости от регионов мозга, было получено как уменьшение зон спонтанной нейрональной активности, так и их увеличение (в сопоставлении с контролем – здоровыми добровольцами) в зонах, входящих в состав СПРР.

В группе пациентов с БП выявлено статистически значимое уменьшение (по сравнению с группой контроля) спонтанной нейрональной активности в следующих отделах головного мозга:

- правое предклинье;
- правая нижняя теменная доля.

Указанные изменения в общей группе пациентов с БП проиллюстрированы на рисунке 11.

Полученные результаты в цифровом виде со статистическими показателями представлены в таблице 4.

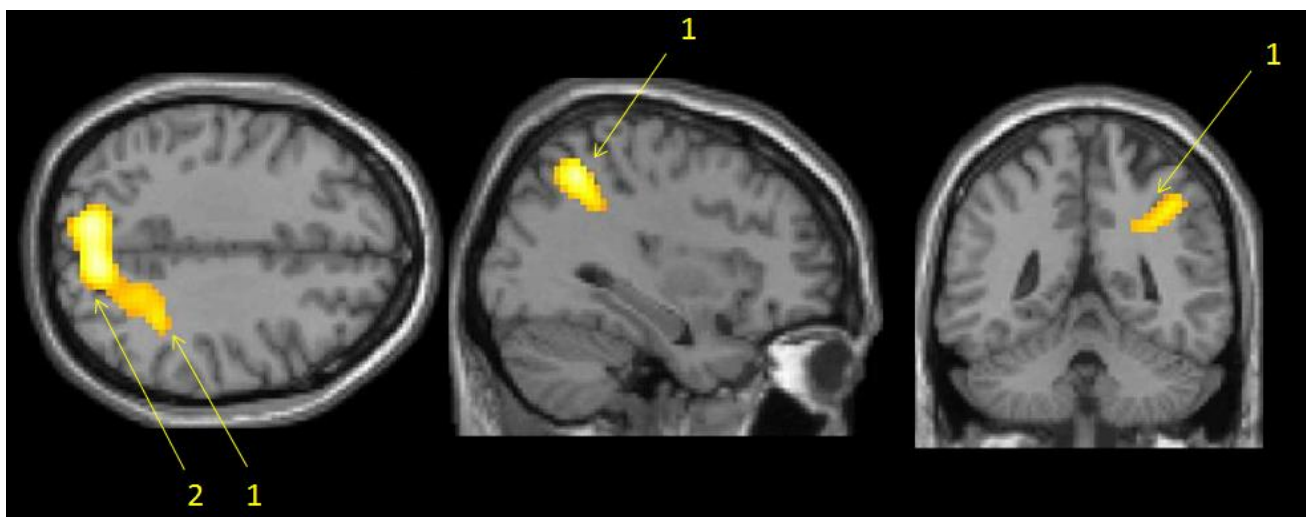


Рисунок 11. фМРТп. Зоны с **уменьшением** спонтанной нейрональной активности в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), входящие в состав СПРР, у пациентов с БП в сопоставлении с группой 1. 1 – правая нижняя теменная доля; 2 – правое предклинье (медиальные отделы). БП < нормы. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 4. Зоны **уменьшения** объема спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, у пациентов с болезнью Паркинсона в сопоставлении с группой контроля. Представлено сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test.

	Объем зон в вокселях	$p_{\text{FWE-corr}} < 0,05$	T	3D координаты пиков зон [x; y; z] мм
<i>Правое полушарие большого мозга</i>				
Нижняя теменная доля	126	0,001	5,44	[33; -54; 48]
Предклинье (медиальные отделы)	121	0,001	5,27	[9; -72; 33]

Зоны статистически значимого увеличения объема спонтанной нейрональной активности (входящие в состав СПРР) у пациентов с БП в общей группе в сравнении с группой здоровых добровольцев были отмечены в следующих отделах головного мозга:

- медиальные отделы правой верхней лобной извилины;
- правая угловая извилина;

- левая угловая извилина;
- передневерхние и задненижние отделы левого предклинья;
- передневерхние и задненижние отделы правого предклинья.

Указанные зоны увеличения объема спонтанной нейрональной активности представлены на рисунке 12.

Полученные результаты в общей группе пациентов с БП в цифровом виде представлены в таблице 5.

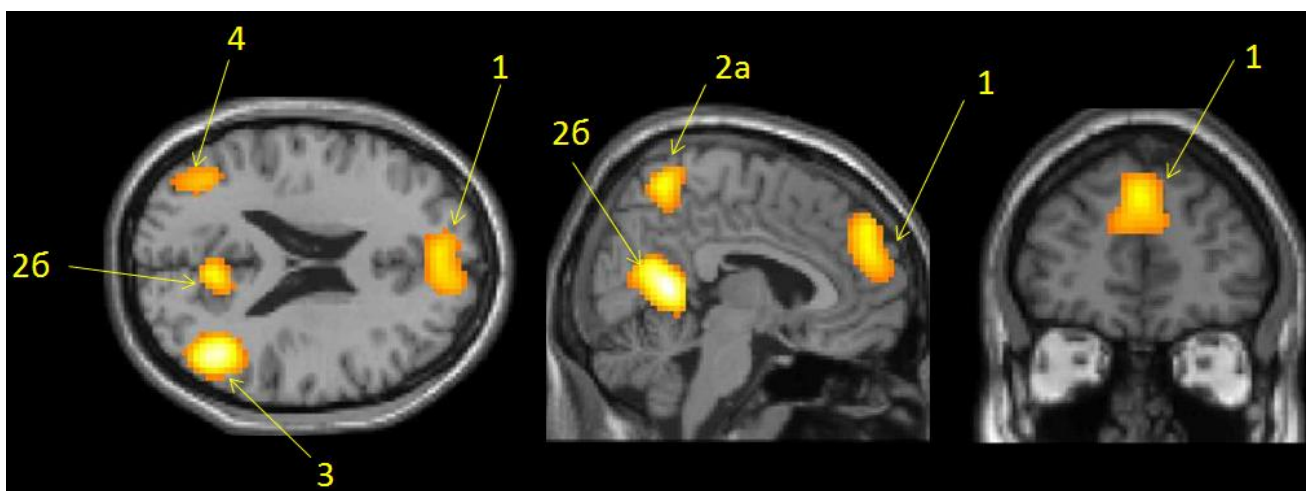


Рисунок 12. фМРТп. Зоны с *увеличением* спонтанной нейрональной активности в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид спереди), входящие в состав СПРРР, у пациентов с БП в сопоставлении с группой 1. 1 – правая верхняя лобная извилина (медиальные отделы); 2а – правое и левое предклинья (передневерхние отделы); 2б – правое и левое предклинья (задненижние отделы); 3 – правая угловая извилина; 4 – левая угловая извилина. БП > нормы. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 5. Зоны *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности в СПРР у пациентов с болезнью Паркинсона в сопоставлении с группой контроля. Представлено сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test, $p < 0,05$.

	Объем зон в вокселах	Значения $p_{FWE-corr} < 0,05$	T	3D координаты пиков зон [x; y; z] мм

<i>Левое полушарие большого мозга</i>				
Угловая извилина	62	0,016	5,01	[-42; -63; 27]
Предклинье (передневерхние отделы)	167	<0,001	4,50	[-9; -63; 57]
Предклинье (задненижние отделы)	124	0,001	5,27	[-3; -55; 14]
<i>Правое полушарие большого мозга</i>				
Предклинье (задненижние отделы)	124	0,001	5,27	[6; -63; 21]
Предклинье (передневерхние отделы)	167	<0,001	5,50	[3; -54; 63]
Правая верхняя лобная извилина (медиальные отделы)	144	<0,001	4,49	[3; 51; 39]
Угловая извилина	158	<0,001	6,21	[42; -57; 21]

3.2.2. Пациенты с ранней стадией БП, получающие терапию противопаркинсоническими средствами.

При сравнении группы здоровых добровольцев и группы пациентов с ранней стадией БП, получающих терапию противопаркинсоническими средствами (группа 2), нами были выявлены определенные особенности изменения спонтанной нейрональной активности при БП в зонах, входящих в состав СПРР.

У пациентов с БП в группе 2 в сравнении с группой контроля было установлено статистически значимое уменьшение объема зоны нейрональной активности в правой нижней теменной доле.

Указанные изменения в группе 2 по сравнению с группой 1 представлены на рисунке 13 и в таблице 6.

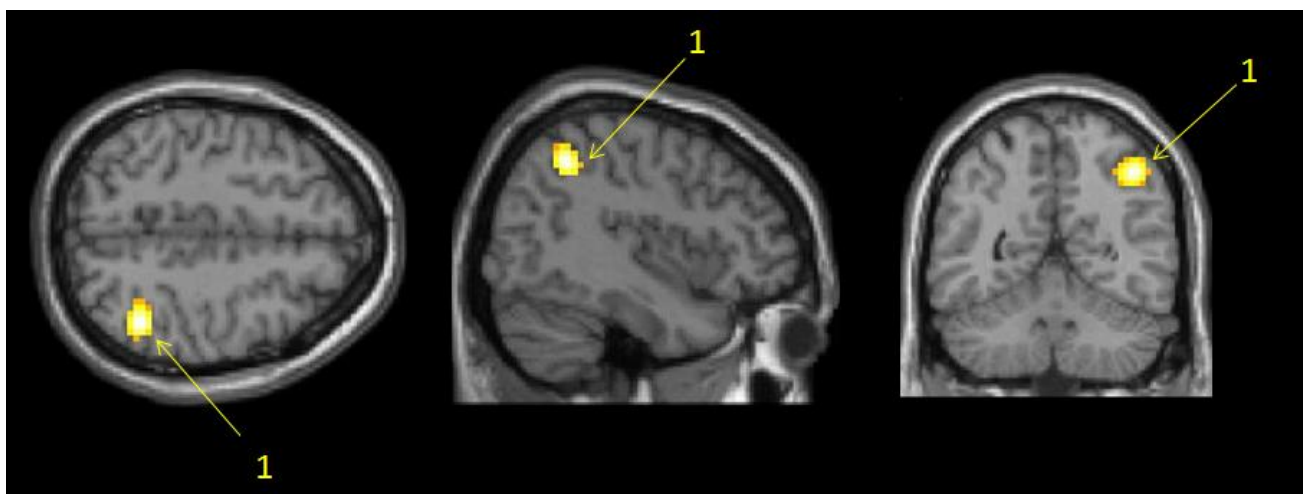


Рисунок 13. фМРТп. Зона с *уменьшением* спонтанной нейрональной активности в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), входящая в состав СПРРР, у пациентов с БП группы 2 в сопоставлении с группой 1.

1 – правая нижняя теменная доля.

БП группа 2 < нормы. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 6. Зона *уменьшения* объема спонтанной нейрональной активности, входящая в состав СПРР, у пациентов с БП на фоне противопаркинсонической терапии – в сопоставлении с группой 1. Сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test, $p < 0,05$.

	Объем зоны в вокселях	$p_{Fwe-corr} < 0,05$	T	3D координаты пика зоны [x; y; z] мм
<i>Правое полушарие большого мозга</i>				
Нижняя теменная доля	126	0,001	5,44	[33; -54; 48]

Вместе с тем, у пациентов с БП из группы 2 по сравнению с группой 1 отмечилось статистически значимое увеличение объема спонтанной нейрональной активности в следующих отделах головного мозга:

- левая надкраевая извилина;
- левое предклинье;
- правая угловая извилина.

Указанные изменения представлены на рисунке 14 и в таблице 7.

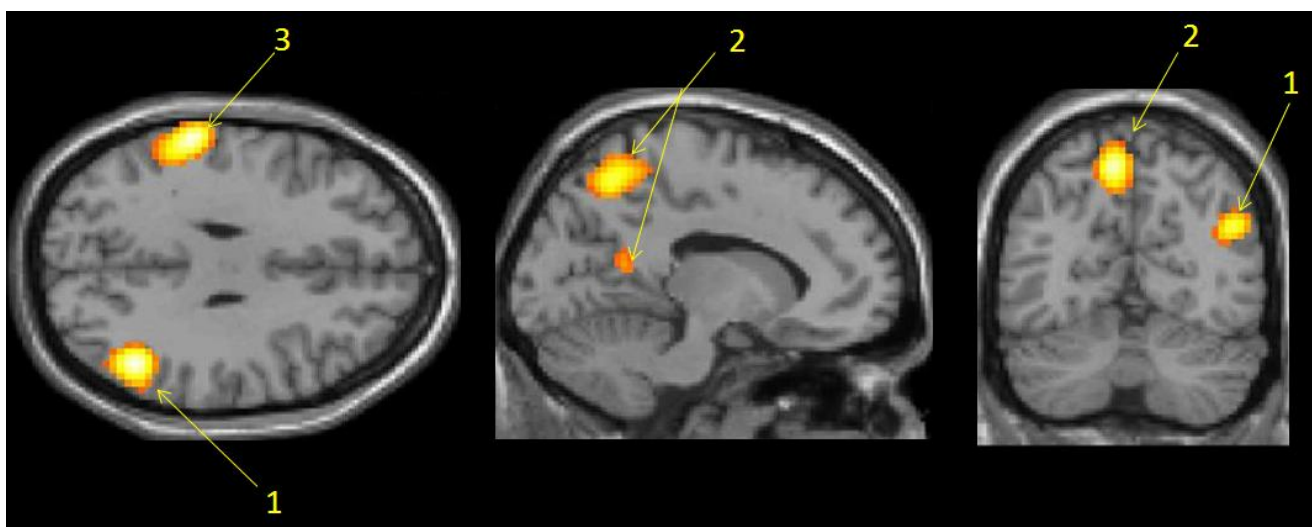


Рисунок 14. фМРТп. Зоны с *увеличением* спонтанной нейрональной активности в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), входящие в состав СПРРР, у пациентов с БП в сопоставлении с группой 1. 1 – правая угловая извилина; 2 – левое предклинье, 3 – левая надкраевая извилина.

БП группа 2 > группы 1. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 7. Зоны *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, у пациентов с БП на фоне противопаркинсонической терапии в сопоставлении с группой нормы. Сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test.

	Объем зон в вокселях	$p_{\text{FWE-corr}} < 0,05$	T	3D координаты пиков зон [x; y; z] мм
<i>Левое полушарие головного мозга</i>				
Надкраевая извилина	106	0,007	3,69	[-54; -39; 34]
Предклинье	181	0,009	4,57	[-9; -60; 54]
<i>Правое полушарие головного мозга</i>				
Правая угловая извилина	567	<0,001	5,19	[45; 60; -24]

Таким образом, у пациентов с БП на ранней стадии развития заболевания, принимающих агонисты дофаминовых рецепторов и/или препараты леводопы (группа 2), в сопоставлении с группой контроля (здоровыми добровольцами) имеет место достоверное изменение паттерна спонтанной нейрональной активности в пределах СПРР головного мозга, отражающее разнонаправленную реорганизацию зон нейрональной церебральной активации в составе данной сети.

3.2.3. Пациенты с впервые выявленной БП, не получающие терапию противопаркинсоническими средствами.

При сравнении группы здоровых добровольцев и группы пациентов с впервые выявленной БП, не получающих терапию противопаркинсоническими средствами (группа 3), как и в предыдущей обследованной группе, нами были выявлены разнонаправленные изменения спонтанной нейрональной активности при БП в зонах, входящих в состав СПРР.

У пациентов с БП в группе 3 в сравнении с группой здоровых добровольцев было установлено статистически значимое уменьшение нейрональной активности в правой нижней теменной доле – аналогично изменениям в СПРР, зарегистрированным нами и у пациентов в группе 2.

Полученные нами данные представлены на рисунке 15 и в цифровом виде – в таблице 8.

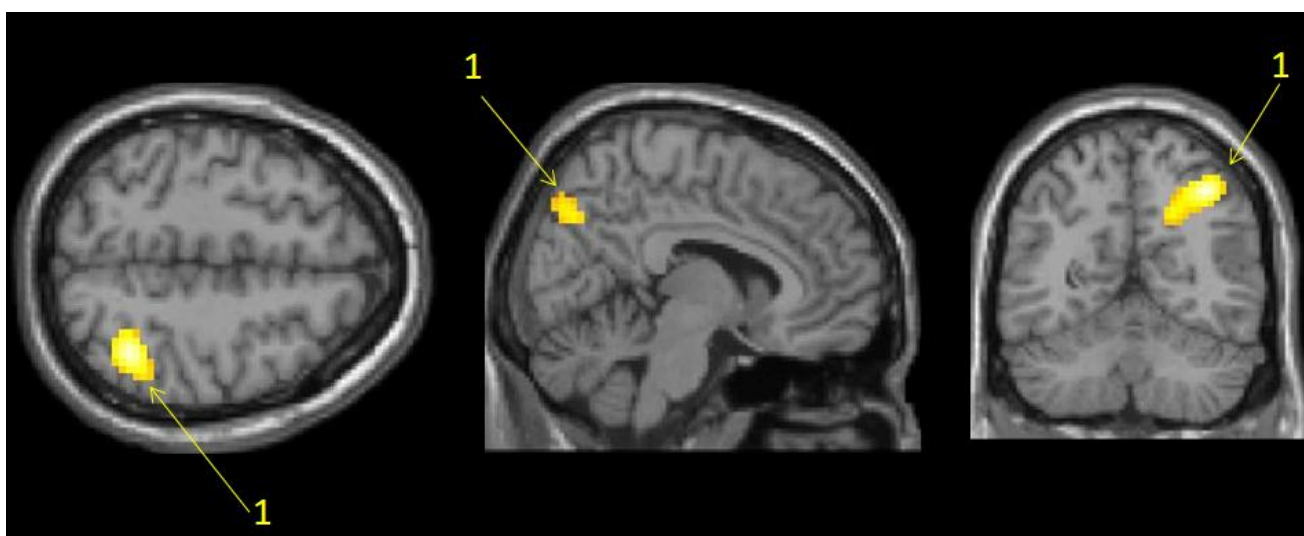


Рисунок 15. фМРТп. Зона с *уменьшением* спонтанной нейрональной активности в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), входящая в состав СПРРР, у пациентов с БП группы 3 в сопоставлении с группой 1.

1 – правая нижняя теменная доля.

БП группа 3 < нормы. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 8. Зона *уменьшения* объема спонтанной нейрональной активности, входящая в состав СПРР, у пациентов с БП, не получавших лечения противопаркинсоническими препаратами, в сопоставлении с контролем. Сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test.

	Объем зоны в вокселях	$p_{Fwe-corr} < 0,05$	T	3D координаты пика зоны [x; y; z] мм
<i>Правое полушарие головного мозга</i>				
Нижняя теменная долька	414	<0,001	6,50	[33; -54; 48]

Наряду с уменьшением спонтанной нейрональной активности в вышеуказанной зоне, у пациентов с БП группы 3, не получавших лечение противопаркинсоническими препаратами, в сопоставлении с группой здоровых добровольцев нами было выявлено увеличение спонтанной нейрональной активности в следующих зонах, входящих в состав СПРР:

- медиальные отделы левой лобной доли;

- угловая извилина правого полушария головного мозга;
- угловая извилина левого полушария головного мозга.

Указанные изменения представлены на рисунке 16 и в таблице 9.

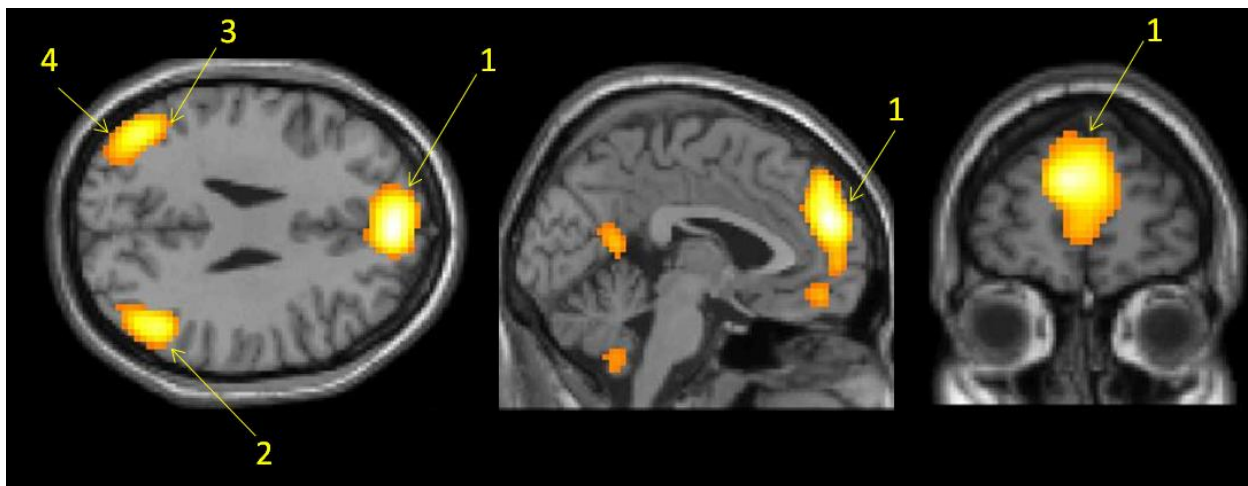


Рисунок 16. фМРТп. Зоны с *увеличением* спонтанной нейрональной активности в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид спереди), входящие в состав СПРРР, у пациентов с БП группы 3 в сопоставлении с группой 1.

1 – левая верхняя лобная извилина (медиальные отделы); 2 – правая угловая извилина; 3 – левая угловая извилина; 4 – левая надкраевая извилина.

БП группа 3 > группы 1. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таким образом, у впервые выявленных пациентов с БП на самой ранней стадии развития заболевания, не принимающих противопаркинсонической терапии (группа 3), по сравнению с контролем (здоровые добровольцы) имеет место достоверное изменение паттерна спонтанной нейрональной активности в пределах СПРР головного мозга, отражающее разнонаправленную реорганизацию зон нейрональной церебральной активации в составе данной сети.

Таблица 9. Зоны *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, у пациентов с БП, не получавших лечения противопаркинсоническими препаратами в сопоставлении с контролем. Сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test, $p < 0,05$.

	Объем зон в вокселях	$p_{\text{FWE-corr}} < 0,05$	T	3D координаты пиков зон [x; y; z] мм
<i>Левое полушарие большого мозга</i>				
Верхняя лобная извилина (медиальные отделы)	1192	<0,001	12,52	[-9; 57; 21]
Угловая извилина	322	<0,001	6,68	[-42; -69; 30]
Надкраевая извилина	322	<0,001	4,19	[-54; -54; 36]
<i>Правое полушарие большого мозга</i>				
Угловая извилина	567	<0,001	5,19	[47; -69; 33]

Зоны, с изменением спонтанной нейрональной активности, входящие в состав СПРР, в группах пациентов с БП (общей группе, группе 2 (леченых пациентов) и группе 3 (нелеченых пациентов) в сравнении с группой контроля, также представлены в сводной таблице 13.

3.2.4. Сопоставление данных фМРТn между группами пациентов с ранней стадией БП, получающих и не получающих лечение противопаркинсоническими препаратами.

При сопоставительном анализе СПРР головного мозга между группами пациентов с ранней стадией БП, получающих и не получающих лечение противопаркинсоническими препаратами (группы 2 и 3), были выявлены некоторые различия спонтанной нейрональной активности в сети. Эти различия заключались в следующем:

- у пациентов в группе 2 по сравнению с группой 3 наблюдалось статистически значимое увеличение активности в правой надкраевой извилине;
- у пациентов в группе 3 по сравнению с группой 2, напротив, отмечено статистически значимое увеличение активности в медиальных отделах левой верхней лобной извилины.

Указанные достоверные зональные различия представлены, соответственно, на рисунках 17 и 18, а также в таблицах 10 и 11.

Каких-либо других достоверных различий паттерна активности СПРР головного мозга между группами пациентов с ранней стадией БП, получающих и не получающих лечение противопаркинсоническими препаратами, выявлено не было.

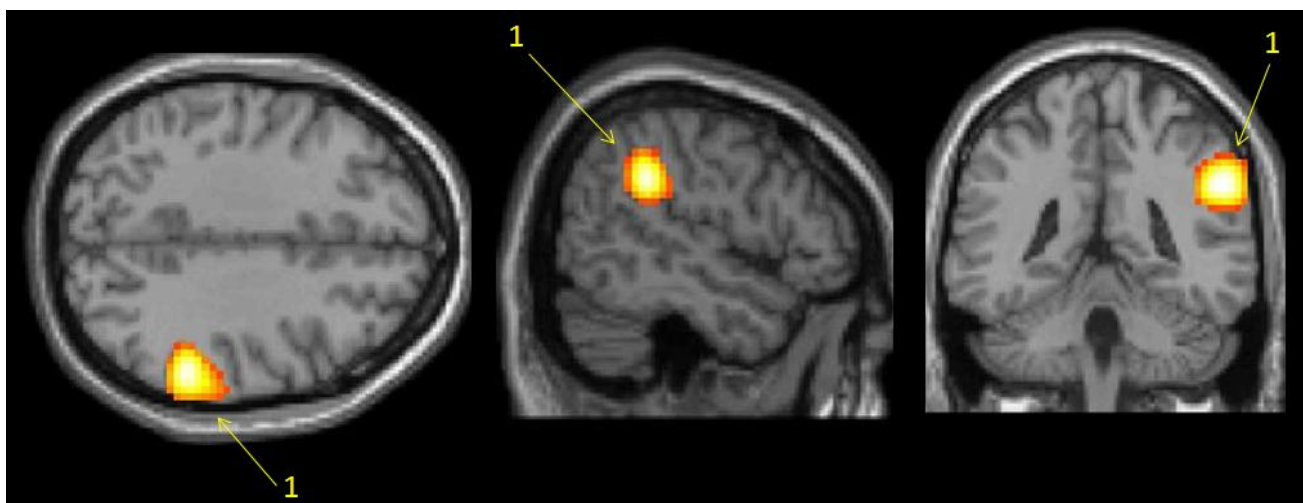


Рисунок 17. фМРТп. Зона с *увеличением* спонтанной нейрональной активности в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), входящая в состав СПРР, у пациентов с БП группы 2 при сопоставлении с группой 3.
1 – правая надкраевая извилина.
БП группа 2 > БП группа 3. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 10. Зона *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности в СПРР у пациентов с БП группы 2 в сопоставлении с группой 3. Сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test, $p < 0,05$.

	Объем зоны в вокселях	$p_{FWE-corr} < 0,05$	T	3D координаты пика зоны [x;y;z] mm
Правое полушарие большого мозга				
Надкраевая извилина	368	$< 0,001$	3,33	[-6;51;39]

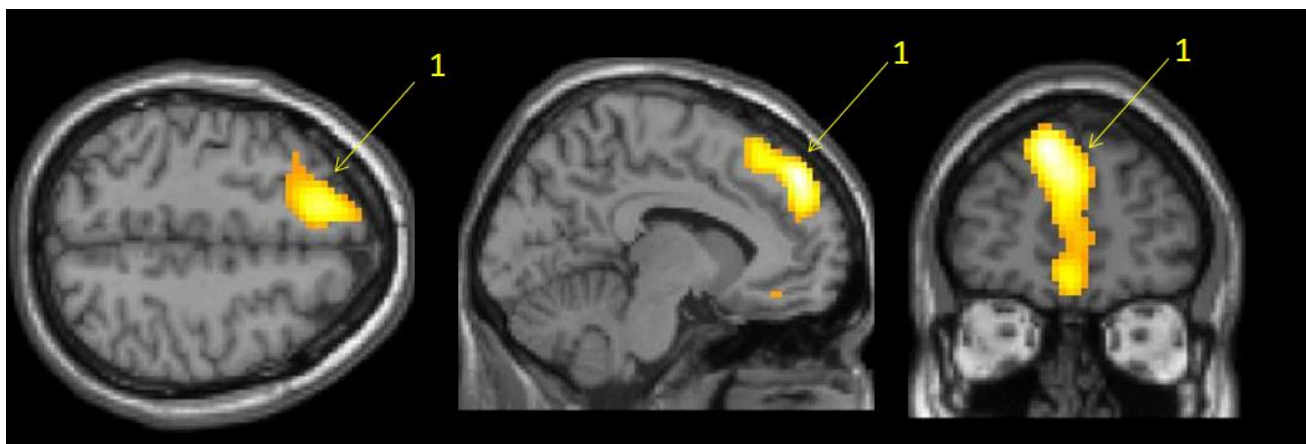


Рисунок 18. фМРТп. Зона с *увеличением* спонтанной нейрональной активности в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид спереди), входящая в состав СПРРР, у пациентов с БП группы 3 при сопоставлении с группой 2.

1 – левая верхняя лобная извилина (медиальные отделы).
 БП группа 3 > БП группа 2. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 11. Зона *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности в СПРР у пациентов с БП группы 3 в сопоставлении с группой 2. Сравнение двух независимых групп; SPM5, two-sample-t-test, $p < 0,05$.

	Объем зоны в вокселях	$p_{FWE-corr} < 0,05$	T	3D координаты пиков зоны [x; y; z] мм
Левая верхняя лобная извилина (медиальные отделы)	968	$< 0,001$	3,64	[-6; 51; 39]
			3,27	[0; 27; -18]
			3,23	[-18; 36; 45]

3.2.5. Сопоставление изменений активности в правой нижней теменной доле с данными клинических шкал.

Поскольку у всех обследованных пациентов с БП по сравнению с группой нормы было отмечено уменьшение активности в правой нижней теменной доле – зоне, входящей в состав СПРР и участвующей в зрительно-пространственном восприятии, нами был проведен множественный регрессионный анализ изменений в данной зоне с неврологическими и нейропсихологическими показателями, определяемыми по шкалам UPDRS, МОСА, Хен–Яра. Как известно, в шкале UPDRS при оценке многообразной симптоматики БП максимальная оценка (199 баллов) соответствует максимальной тяжести болезни, оценка 0 – отсутствию клинических проявлений. Шкала МОСА разработана для быстрого скрининга мягких когнитивных нарушений, с оценкой внимания и концентрации, исполнительных функций, памяти, речи, оптико-пространственной деятельности, концептуального мышления, счета и ориентированности; максимальное количество баллов – 30 (норма – от 26).

При анализе полученных данных была выявлена тенденция к прямой корреляции изменений объема спонтанной нейрональной активности нижней теменной доле с оценкой по шкале МоСа: чем выше оценка по шкале МОСА, тем выше активность в правой нижней теменной доле; и обратная корреляционная зависимость с оценкой по шкале UPDRS: чем выше оценка по шкале UPDRS, тем меньше активность в данной зоне у всех пациентов с БП. Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12. Взаимосвязь изменений активности в правой нижней теменной доле с данными клинических шкал.

Правая нижняя теменная доля	Шкала UPDRS	Шкала МОСА
Координаты данной зоны MNI (мм)	[42; -48; 27]	[36; -54; 45]
Оценка по шкале	↑	↑
Активность в данной зоне у пациентов с БП	↓	↑
Значения p	$p_{\text{uncorr}} = 0,021$	$p_{\text{uncorr}} = 0,051$

При анализе со шкалой Хен–Яра достоверных различий выявлено не было.

Суммарные данные зон с изменением объема спонтанной нейрональной активности, относительно группы нормы, входящие в состав СПРР, выявляемые в группах пациентов с БП представлены в таблице 13.

Таблица 13. Сводная таблица зон с изменением объема спонтанной нейрональной активности, входящих в состав СПРР, выявляемые в группах пациентов с БП относительно группы нормы. $p_{\text{FWEcorr}} < 0,05$.

Зоны, входящие в состав СПРР	Изменение объема зоны спонтанной активности, относительно группы нормы Увеличение ↑ Уменьшение ↓		
	Группа 2+3	Группа 2 (леченые пациенты)	Группа 3 (нелеченые пациенты)
Нижняя теменная доля (R)*	↓	↓	↓
Предклинье (медиальные отделы) (R)	↓	-	-
Предклинье (задненижние отделы) (R)	↑	-	-
Предклинье (передневерхние отделы) (R)	↑	-	-

Верхняя лобная извилина (медиальные отделы) (R)	↑	-	-
Угловая извилина (R)	↑	↑	↑
Угловая извилина (L)*	↑	-	↑
Предклинье (передневерхние отделы) (L)	↑	-	-
Предклинье (задненижние отделы) (L)	↑	-	-
Надкраевая извилина (L)	-	↑	↑
Предклинье (L)	-	↑	
Верхняя лобная извилина (медиальные отделы) (L)	-	-	↑

*R – Зоны правого полушария большого мозга L – Зоны левого полушария большого мозга.

3.3. Воксел-ориентированная морфометрия (ВОМ) у пациентов в ранней стадии БП.

Для оценки структурных изменений вещества головного мозга нами был проведен морфометрический анализ в обследованных группах пациентов с БП в сопоставлении с группой здоровых добровольцев. При этом оценивался объем серого вещества в пределах участков головного мозга, входящих в состав СПРР.

3.3.1. Результаты анализа ВОМ в пределах структур, относящихся к СПРР головного мозга, в группах пациентов с БП, принимающих и не принимающих дофаминергическую терапию.

При сравнении группы здоровых добровольцев и всех пациентов с БП (группы 2, 3) статистически значимого ($p < 0,05$) изменения объема серого вещества в пределах зон СПРР у пациентов с БП по сравнению с группой нормы выявлено не было.

При сравнении группы контроля и пациентов с БП, принимающих дофаминергическую терапию (группа 2), отмечилось **уменьшение** объема серого вещества в пределах правого предклинья (зоны, входящей в состав СПРР). Полученные данные представлены на рисунке 19 и указаны в таблице 14.

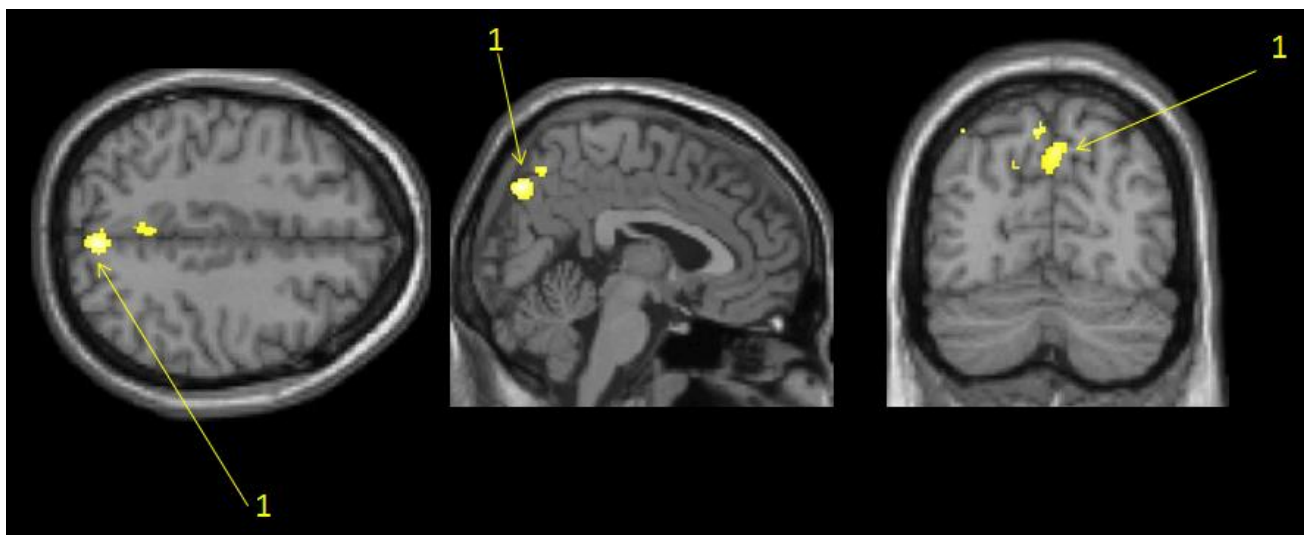


Рисунок 19. ВОМ-анализ. Зона **уменьшения** объема правого предклинья в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), входящая в состав СПРР, у пациентов с БП в группе 2 в сравнении с группой 1. БП группа 2 < группа 1. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 14. ВОМ-параметры правого предклинья у пациентов с БП в группе 2. Сравнение двух независимых групп; SPM8, two-sample-t-test.

	Объем зоны в вокселях	p на пиковом уровне p_{uncorr}	T	Z	3D координаты пика зоны [x; y; z] мм
Правое предклинье	18	0,001	3,32	3,04	[12; -64; 40]

При сравнении группы контроля и пациентов с впервые выявленной БП, не принимающих противопаркинсонических препаратов (группа 3), нами было выявлено увеличение объема серого вещества в предклинье справа у пациентов с впервые выявленной БП. Полученные данные представлены в таблице 15 и на рисунке 20.

Таблица 15. ВОМ-параметры правого предклинья у пациентов с БП в группе 3. Сравнение двух независимых групп; SPM8, two-sample-t-test.

	Объем зоны в воксела X	p				T	Z	3D координаты пика зоны [x; y; z] мм
		на кластерном уровне		на пиковом уровне				
		$P_{FWEcorr}$	P_{uncorr}	$P_{FWEcorr}$	$P_{FDRcorr}$			
Правое пред- клинье	173	0,082	0,082	0,043	0,052	5,08	4,12	[5; -73; 42]



Рисунок 20. ВОМ-анализ. Зона *увеличения* объема правого предклинья в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), входящая в состав СПРРР, у пациентов с БП в группе 3 в сравнении с группой нормы.

1 – правое предклинье.

БП группа 3 > группа нормы. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

При сравнении группы пациентов с ранней стадией БП, принимающих дофаминергическую терапию (группа 2) и пациентов с впервые выявленной БП, не принимающих дофаминергических препаратов (группа 3) выявилось уменьшение объема серого вещества в предклинье справа и слева в группе 2 относительно группы 3.

Полученные данные представлены в таблице 16, а указанные зоны проиллюстрированы на рисунке 21.

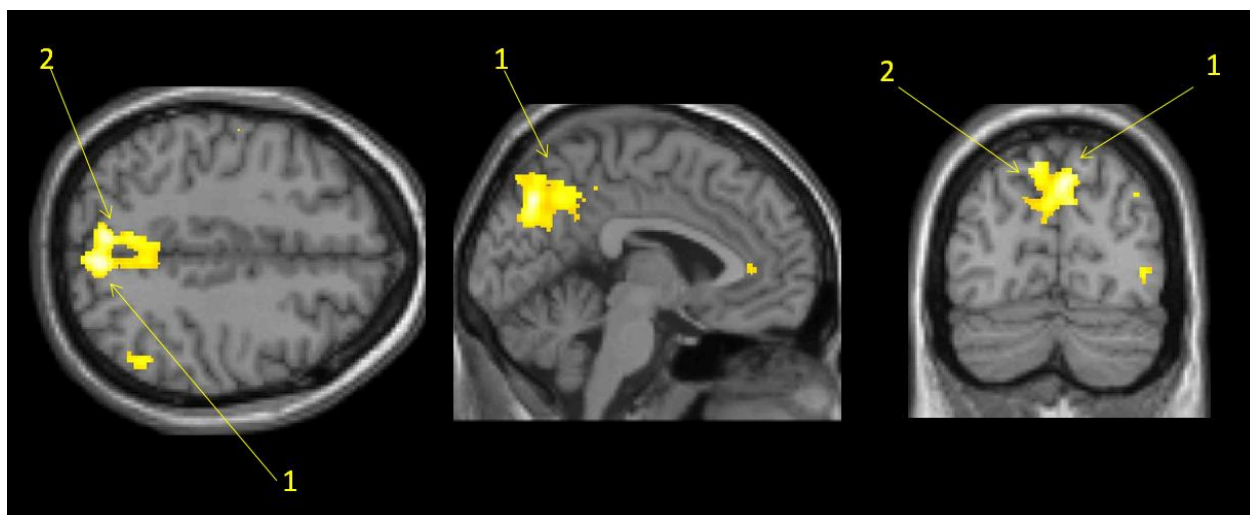


Рисунок 21. ВОМ-анализ. Зоны с *уменьшением* объема в трех проекциях (аксиальной – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади), входящие в состав СПРРР, в группе 2 в сравнении с группой 3.

1 – правое предклинье, 2 – левое предклинье.

БП группа 2 < БП группа 3. Two-sample-t-test, $p < 0,05$.

Таблица 16. ВОМ-параметры предклинья справа и слева у пациентов с болезнью Паркинсона группы 2. Сравнение двух независимых групп; SPM8, two-sample-t-test.

	Объем зоны в воксел ах	p				T	Z	3D координат ы центра зон [x; y; z] мм
		на кластерном уровне		на пиковом уровне				
		$p_{FWECorr}$	p_{uncorr}	$p_{FWECorr}$	$p_{FDRcorr}$			
Предклинье справа*	2655	<0,001	<0,001	0,029	0,047	5,30	4,18	[5; -63; 52]
				0,043		5,09	4,06	[8; -73; 45]
Предклинье слева				0,037		5,16	4,10	[-6; -72; 42]

Примечание: * правое предклинье представлено двумя 3D координатами центра зон [x; y; z].

Суммируя выше изложенное, можно отметить, что у нелеченых пациентов с БП на ранних этапах развития болезни по данным морфометрии определяется увеличение объема серого вещества правого предклинья 7586,95

[7405,46;7836,07] по сравнению с нормой 7076,07[6739,64;7438,203] и пациентами с БП группы 2 (рисунок 22). У пациентов с БП на дофаминергической терапии отмечается уменьшение объема серого вещества правого предклинья 6687,535[6213,51;7120,508] по сравнению с группой нормы и пациентов группы 3, а также уменьшение объема левого предклинья в сравнении с группой 3, $p=0.045$.

В связи с установленными различиями объема серого вещества правого предклинья (по данным VOM между указанными группами пациентов с БП и группой нормы) был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых (рисунок 23) с оценкой чувствительности и специфичности измерений объема правого предклинья и получением пороговых значений этого показателя (таблица 17). С целью рассмотрения увеличения объема правого предклинья как дополнительного биомаркера БП на ранних этапах до начала лечения дофаминергическими препаратами.

Объем правого предклинья в трех обследованных группах представлены на рисунке 22.

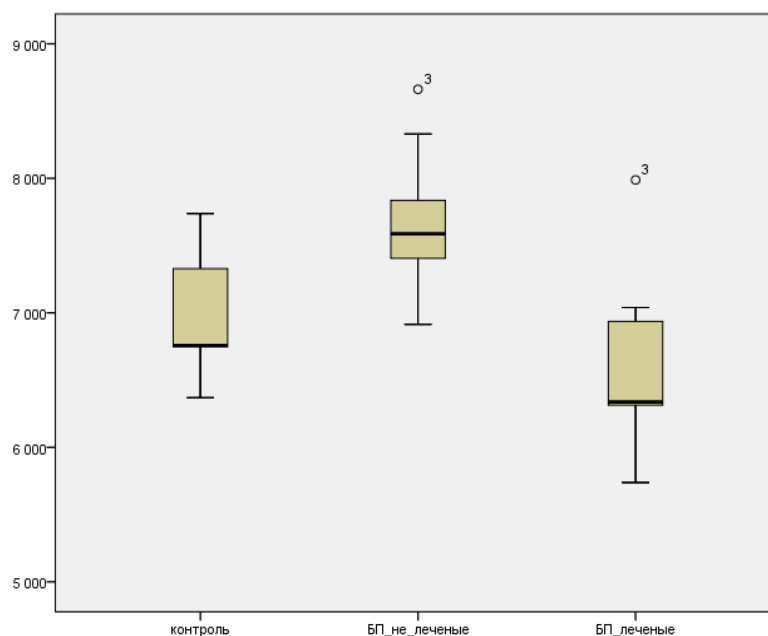


Рисунок 22. Объем правого предклинья в вокселях в разных группах: соответственно в группе нормы, нелеченых пациентов с БП и леченных пациентов с БП. $p<0,05$.

Таблица 17. Показатели ROC-кривой для измерений объема правого предклинья.

Пороговые значения	Чувствительность %	Специфичность %	Площадь под кривой	Достоверность (p<0,05)
7344,6600	77,8	67,6	0,775	0,012
7362,8600	77,8	70,6		
7379,0000	77,8	73,5		
7399,2600	77,8	76,5		
7426,2600	66,7	76,5		
7450,1550	55,6	76,5		
7520,1000	55,6	79,4		

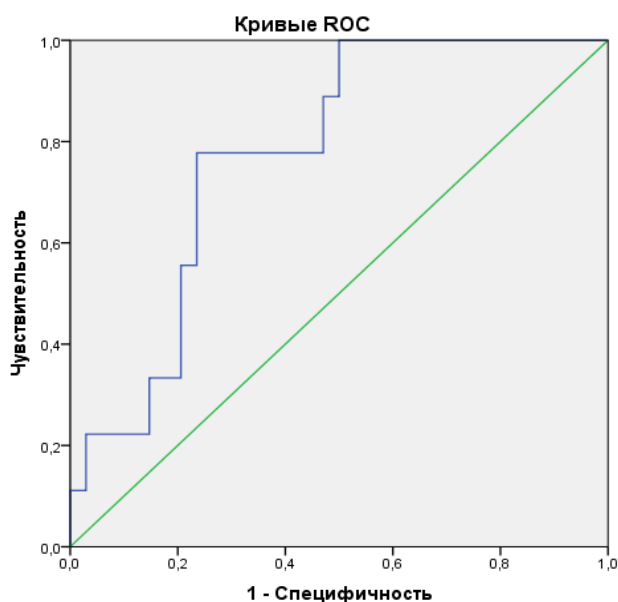


Рисунок 23. ROC-кривая измерений объема правого предклинья.

Таким образом, увеличение объема правого предклинья определяется у нелеченых пациентов с БП на ранних этапах заболевания. Увеличение объема серого вещества правого предклинья $> 7399,2600$ (вокселов) со специфичностью 76,5% и чувствительностью 77,8% вероятно свидетельствует о начавшейся БП на ранних этапах и может в дальнейшем быть рассмотрено как дополнительный биомаркер БП на раннем этапе заболевания.

При проведении корреляционного анализа достоверных различий объема серого веществ зон, входящих в состав СПРР, в зависимости от возраста, пола, длительности заболевания выявлено не было. Зависимости между объемом зон, входящих в состав СПРР с данными клинических шкал (UPDRS, MoCa, H&Y) выявлено не было.

3.3.2. Сопоставление данных фМРТп и ВОМ у пациентов с ранней стадией БП, принимающих и не принимающих противопаркинсоническую терапию.

При сопоставлении данных фМРТп и изменений объема правого предклинья у пациентов с впервые выявленной БП без дофаминергической терапии (группа 3) определилась прямая корреляционная зависимость: чем больше объем правого предклинья, тем выше спонтанная нейрональная активность в данной зоне (рисунок 24) с достоверностью $p < 0,005$.



Рисунок 24. ВОМ-анализ: Зона **увеличения** объема спонтанной нейрональной активности правого предклинья при увеличении объема правого предклинья у пациентов с БП в группе 3, в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади). Объем зоны 170 вокселей. $T=5$, $Z>4$. MNI (x, y, z) 5; -73; 42 {mm}, $p < 0,05$.

Кроме того, у пациентов в группе 3 определилась тенденция: чем больше объем предклинья, тем выше активность в зоне передней префронтальной коры

левой лобной доли – средней лобной извилине. Указанные результаты представлены на рисунке 25 и в таблице 18.

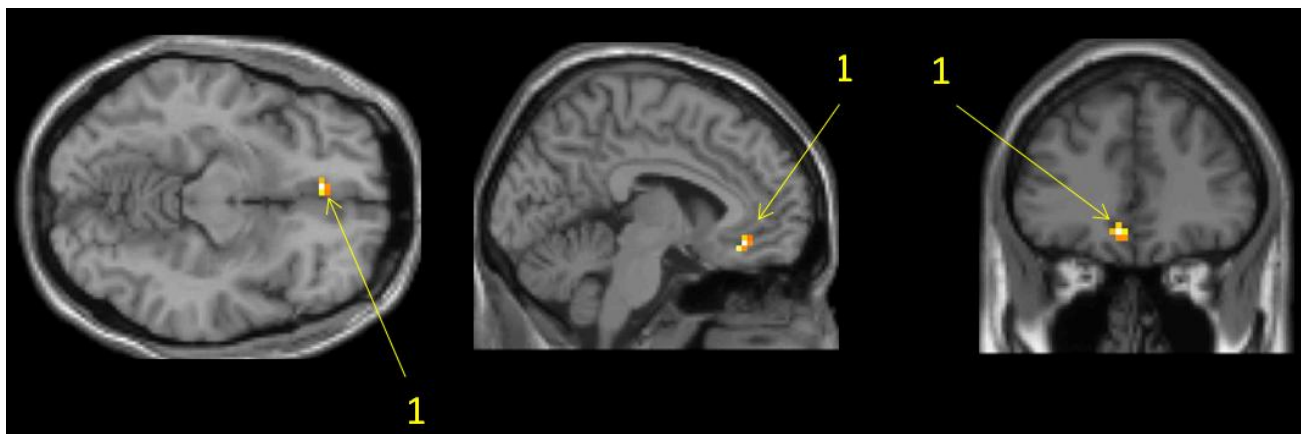


Рисунок 25. VBM-анализ. Зона *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности при увеличении объема правого предклинья пациентов с БП группы 3, в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид спереди). 1 – левая средняя лобная извилина.

Таблица 18. VBM-параметры левой средней лобной извилины у пациентов с болезнью Паркинсона группы 3.

	Объем зоны в вокселях	p на пиковом уровне		T	Z	3D координаты пика зоны [x; y; z] мм
		$P_{FDRcorr}$	P_{uncorr}			
Левая средняя лобная извилина	10	0,052	<0,001	7,93	3,90	[-6; 36; -12]

У пациентов с ранней стадией БП, принимающих дофаминергические препараты (группа 2), определилась обратная корреляционная зависимость: чем меньше объем правого предклинья, тем выше спонтанная нейрональная активность в левом предклинье ($p_{uncorr} < 0,05$). Зона показана на рисунке 26, данные представлены в таблице 19.

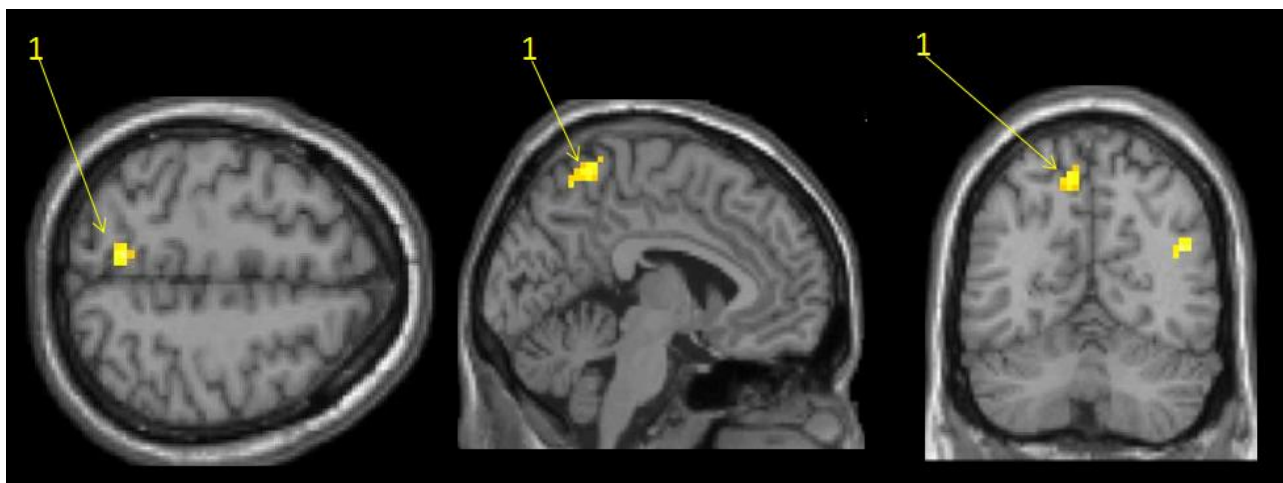


Рисунок 26. ВОМ-анализ. Зона *увеличения* объема спонтанной нейрональной активности левого предклинья при уменьшении объема правого предклинья в трех проекциях (аксиальной срез – вид сверху, сагиттальной – вид сбоку, коронарной – вид сзади) у пациентов с БП группы 2.

1 – левое предклинье.

Таблица 19. ВОМ-параметры предклинья слева у пациентов с болезнью Паркинсона группы 2.

	Объем зоны в вокселях	Значения p на пиковом уровне	T	Z	3D координаты пика зоны [x; y; z] мм
Предклинье слева	13	$p_{\text{uncorr}} < 0,001$	5,17	3,81	[-7; -75; 33]

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ.

Неуклонный рост числа пациентов в популяции, особенности нейродегенеративного процесса при БП, прогрессирующее течение заболевания с развитием стойкой инвалидизирующей симптоматики делают болезнь Паркинсона одной из важнейших медико-социальных проблем. Однако по результатам экспериментальных исследований, любые потенциальные нейропротективные вмешательства при данном заболевании наиболее эффективны на максимально ранней стадии болезни, в идеале – на доклинической ее стадии. В то же время ранняя диагностика БП затруднительна, благодаря сходству на ранних стадиях с такими заболеваниями как прогрессирующий надъядерный паралич, эссенциальный тремор, мультисистемная атрофия [121]. Именно поэтому в настоящее время чрезвычайно актуальным является поиск биомаркеров нейродегенеративного процесса при БП – биохимических, нейрофизиологических, нейровизуализационных [43, 121, 144]. Особенно важной является идентификация таких биомаркеров, которые могли бы отражать наличие БП, степень нейродегенерации и течение патологического процесса, в том числе у лиц с высоким риском развития БП.

Существуют публикации, посвященные выявленным изменениям при МРТ-морфометрии при БП в коре лобных долей, гиппокампах, хвостатых ядрах, но уже на более поздних этапах развития заболевания. При имеющемся недостатке биомаркеров структурных изменений в веществе головного мозга на ранних этапах развития заболевания или у лиц с высоким риском развития БП, одним из интересных направлений является выявление как функциональных изменений в головном мозге, так и структурных на ранних стадиях БП.

В данной работе кроме неврологического осмотра, в том числе включившего в себя оценку неврологического статуса с помощью шкал MoCa, H&Y, UPDRS, использовались данные функциональной МРТ покоя (фМРТп) и

воксел-ориентированной морфометрии (ВОМ). В работе впервые были исследованы пациенты с БП на ранних стадиях заболевания, как принимающие допаминэргические препараты, так и с впервые выявленной БП, никогда не принимавшие заместительную терапию. При этом была применена комплексная структурно-функциональная оценка полученных результатов: функциональный и морфометрический анализ серого вещества в пределах зон СПРР по данным МРТ.

При функциональной магнитно-резонансной томографии покоя (фМРТп) возможно оценить низкочастотные колебания (0,01–0,1 Гц) BOLD-сигнала, основанные на изменении параметров гемодинамики, что опосредованно позволяет определить спонтанную нейрональную активность различных областей, формирующих нейрональные сети покоя головного мозга, в состоянии покоя.

Дизайн исследования получения BOLD-сигнала в период покоя (resting-state), существенно не отличался с применяемым зарубежными коллегами [72], при котором всем исследуемым предлагается инструкция: лежать спокойно, с закрытыми глазами – для исключения стимулирования зрительного анализатора и в наушниках – для максимального уменьшения стимулирования слухового анализатора, максимально быть расслабленным и не думать ни о чем конкретном, и не засыпать.

В Российской Федерации до недавнего времени отсутствовал опыт применения фМРТп [169, 171]. В 2013 году впервые в России в НЦН было проведено фМРТп-исследование в группах здоровых субъектов, пациентов с БП [176, 177], результаты обработаны методом индивидуальных независимых компонент, по данным которых выявлены первичные зрительная, экстрастриарная, правополушарная теменно-лобная сети покоя (в группе нормы) и отчетливый паттерн сети пассивного режима работы головного мозга, не противоречащий данными зарубежных исследований [147]. фМРТп-

исследование было также проведено у пациентов с болезнью Гентингтона [172, 179, 181].

Из спектра нейрональных сетей покоя головного мозга в контексте когнитивных и мыслительных процессов, интересно изучение СПРР головного мозга, функциональных взаимоотношений компонентов внутри сети и за ее пределами, оценка изменения паттерна нейрональной активности данной сети у пациентов с БП, а также измерение объема серого вещества зон, входящих в ее состав.

Таким образом, учитывая полученные данные, обсуждение возможно в нескольких направлениях: 1) выделение СПРР из массива полученных данных фМРТп; 2) оценка СПРР в группах здоровых добровольцев и пациентов с БП; 3) паттерн спонтанной нейрональной активности в пределах СПРР в подгруппах пациентов с БП и его изменения; 4) измерение объема серого вещества зон, входящих в состав СПРР у пациентов с БП; 5) взаимосвязь изменений нейрональной активности и объема серого вещества участков СПРР; 6) сопоставление изменений с клиническими данными.

За последние три десятилетия достижения в области структурной и функциональной нейровизуализации позволили значительно продвинуться в изучении механизмов функционирования головного мозга приматов и людей, в том числе в контексте функционального картирования различных его отделов. Это стало возможным благодаря исследованию и оценке функциональной коннективности (ФК), то есть схожести временных характеристик различных паттернов нейрональной активности, выявляемой при фМРТп, анатомически удаленных друг от друга участков головного мозга [78] и характеризующей уровень функциональной взаимосвязи различных участков головного мозга. Имеется целый ряд работ, показывающих, что исследование ФК действительно позволяет оценить уровень коактивации различных областей головного мозга в состоянии покоя при выполнении фМРТ [116]. В течение нескольких последних лет благодаря внедрению инновационных нейровизуализационных методик

стало возможным оценивать уровень ФК в рамках всего головного мозга *in vivo*. Считается, что функциональные взаимосвязи различных центров головного мозга играют ключевую роль в обеспечении сложных когнитивных процессов. Тем самым, оценка ФК может помочь более глубокому пониманию базовой функциональной организации и процессов нейропластичности.

Получено, что при БП по сравнению с нормой имеет место уменьшение активности в правой нижней теменной доле (т.е. в зоне, входящей в состав СПРР и участвующей в зрительно-пространственном восприятии) [70, 185]. Зрительно-пространственные нарушения являются одними из ранних проявлений БП [132]. Вероятно, имеет место уже функциональное разобщение с уменьшением активности в данной зоне, в то время как морфо-структурных изменений не наблюдается. Нижняя теменная доля включает поля Бродмана 39 и 40, что соответственно угловой и надкраевой извилинам - части зоны Вернике - центра зрительного анализатора письменной речи и двигательного анализатора сложных профессиональных, трудовых и бытовых навыков, участвующей в когнитивной функции. Таким образом, изменение активности в пределах нижней теменной доли может отражать текущий нейродегенеративный процесс. Однако следует отметить, что у всех пациентов снижение активности в данной зоне происходит преимущественно за счет снижения активности именно в надкраевой извилине (ПБ 40), в то время как активность в угловой извилине (ПБ 39) повышается, что может отражать изменение ФК между этими отделами нижней теменной доли. По полученным данным, усугубление изменений у нелеченых пациентов по сравнению с лечеными пациентами (у леченых пациентов активность в надкраевой извилине больше, чем у нелеченых) может явиться своеобразным биомаркером эффективности консервативного лечения дофаминэргическими препаратами. Интересно, что определяется тенденция взаимосвязи изменений в нижней теменной доле правого полушария с данными неврологического обследования по шкалам MoCa и UPDRS у всех пациентов с БП – чем выше оценка по шкале MoCa, тем выше активность в

правой нижней теменной доле, а чем выше оценка по шкале UPDRS, тем меньше активность в данной зоне у всех пациентов с БП, то есть видимые при фМРТ функциональные изменения подтверждаются и клиническими данными. Аналогичных результатов в зарубежной и отечественной литературе отмечено не было.

Выявленное увеличение спонтанной нейрональной активности в составе СПРР в медиальных отделах левой верхней лобной извилины, левой угловой извилины в группе пациентов с впервые выявленной БП, левом предклинье у леченных пациентов, а также правой угловой и левой надкраевой извилинах у всех пациентов с БП, передне-верхних и задне-нижних отделах левого и правого предклинья у всех пациентов с БП, вероятно, отражает феномен нейропластичности. Причем реорганизация коры больших полушарий у леченных и нелеченых пациентов происходит по-разному, возможно, за счет рекрутирования новых участков коры головного мозга, то есть повышения функциональных взаимосвязей внутри сети и за ее пределами. Примером усиления ФК, вероятно, может служить увеличение спонтанной нейрональной активности предклиньев. Предклинье представлено полем Бродмана 7 и является третичной зоной, расположено в верхних отделах теменной доли между постцентральной извилиной и затылочной долей, 7-е ПБ получает информацию из первичной соматосенсорной зоны, располагающейся в постцентральной извилине (ПБ1-3), а также из зрительной коры затылочных долей. С точки зрения функциональной теории организации коры больших полушарий головного мозга данное ПБ является ассоциативной зоной в месте перекрытия различных анализаторов, в которой происходит интеграция различных сигналов, формирование соответствующих ощущений, осуществление сложных аналитико-синтетических функций [5]. По мнению некоторых авторов [58, 62] предклинье представляет собой своеобразное «ядро» СПРР, где происходит интеграция всех сигналов участков сети, всегда проявляющее свою активность в состоянии бодрствующего покоя и обуславливающее состояние сознания

бодрствующего покоя, по сравнению с импульсами извне (сенсорно-моторной активностью).

По полученным данным определилось увеличение спонтанной нейрональной активности в левой верхней лобной извилине, а именно увеличение активности в полях Бродмана 9, 10 – области префронтальной коры (части дорсолатеральной и передней префронтальной коры), что также может отражать повышение ФК. Префронтальная область и связанные с ней подкорковые структуры (головка хвостатого ядра, медиодорсальное ядро таламуса) предположительно отвечают за сложные когнитивные и поведенческие функции, эмоции, исполнительные функции, оценивание обстановки и принятие решений, чувство такта, контроль импульсов и абстрактное мышление. Интересно, что как часть сети пассивного режима работы, эта область тесно связана с предклиньем [126].

Несомненно, что при нейродегенеративном процессе вероятны не только структурные изменения, но и функциональные нарушения, в основе которых лежат электрофизиологические, гемодинамические, метаболические изменения структур. В ответ на изменения в головном мозге происходят попытки восстановления функций с рекрутированием новых участков, способных заместить утраченную функцию.

Таким образом, суммируя вышеописанное, можно говорить о том, что при БП наблюдаются процессы функциональной кортикальной реорганизации с изменением функциональной коннективности между участками головного мозга, что может отражать феномен нейропластичности, в частности интересны происходящие изменения в зонах, входящих в состав СПРР и, видимо, рекрутирование новых функциональных взаимосвязей в виде участков коры головного мозга.

Нейропластичность можно рассматривать как совокупность различных процессов ремоделирования синаптических связей [6], направленных на оптимизацию функционирования нейрональных сетей [93]. Нейропластичность

играет решающую роль в процессах филогенеза и онтогенеза при установлении новых синаптических связей, возникающих при обучении, а также при поддержании функционирования уже сформированных нейрональных сетей так называемая первичная (естественная) нейропластичность [96]; после повреждения структур нервной системы, в ходе восстановления утраченных функций развивается вторичная нейропластичность [165]. Процесс научения может происходить посредством изменения прочности связей между нейронами, то есть возникновения их или разрушения. Более того, все эти динамические процессы должны быть сбалансированы для нормального функционирования организма в целом, формируя гомеостатическую нейропластичность [150].

Для объяснения феномена нейропластичности [6] было выдвинуто несколько гипотез, затрагивающих разные уровни организации нервной системы. На ультраструктурном уровне процесс естественной нейропластичности происходит на нескольких этапах развития организма: в период цито- и гистогенеза в ходе пролиферации и специализации дендритов и аксонов; в период клеточной миграции, дифференцировки и синаптогенеза; на этапе формирования окончательных нейрональных цепей, который сопровождается апоптозом, аксональной регрессией, деградацией клеток и синапсов. Последний этап позволяет элиминировать избыточные нейронные ассоциации, повышая специфичность каждой нейрональной цепи в отдельности, особенно в соответствии с концепцией D. Hebb, при обучении, основанном на повторении, и усилить, таким образом, потенциал нейропластичности системы в целом. Выяснено, что основу гомеостатической нейропластичности (играющей ведущую роль в регуляции процесса пластичности), составляют механизмы синаптической стабилизации, особенно посредством регуляции активности рецепторов альфа-амино-3-гидрокси-5-метил-4-изоксазолепропионовой кислоты (AMPA) [6, 110, 155]. На нейрофизиологическом уровне нейропластичность можно представить как изменение биоэлектрической активности изолированных нервных клеток и синаптических связей в системе взаимодействующих центров.

При этом одним из важнейших параметров, лежащих в основе оптимального моделирования нейрональных сетей, является синхронная активизация их определенных составляющих [112]. Стабильность работы корковых систем головного мозга, связанных между собой динамическими функциональными связями, поддерживается работой ингибиторных вставочных ГАМК-нейронов. В нормальных условиях эти нейроны блокируют формирование связей между пирамидными клетками. Однако во время сенсорной депривации или обучения ингибирование подавляется, и внутрикорковые связи становятся функционально активными, что лежит в основе кратковременных нейропластических изменений. В процессе обучения нейропластические изменения корковых рецептивных полей сопровождаются реорганизацией работы синапсов, что предположительно лежит в основе ремоделирования нейрональных сетей. В настоящее время изучается совокупное влияние факторов на процесс нейропластичности таких, как нейротрофины, генная экспрессия, окружающая среда, стресс и упражнения. Одним из результатов подобного влияния является изменение социального поведения человека, что также является объектом изучения ряда исследователей [107].

Правая нижняя теменная доля интересна как потенциальная зона для транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС). ТМС – другой подход к модуляции нейропластичности. При ТМС происходит активизация или же наоборот торможение определенных зон коры головного мозга, осуществляемая за счет стимулирования долговременной потенции. Например, было показано, что при ТМС происходит быстрая и продолжительная активизация зоны М1. Подобная потенция облегчает процесс обучения моторным навыкам и реабилитации в целом. И наоборот, у пациентов, например с дистонией по типу писчего спазма, повторная низкочастотная ТМС вызывает торможение зоны М1, что временно нормализует корковое представительство руки в этой области [6]. Дальнейшее изучение этого феномена позволит управлять нейропластическим потенциалом головного мозга и, таким образом,

осуществлять регуляцию активности значимых центров, способствуя функциональному восстановлению при их повреждении. Особенно интересно, как влияет ТМС на работу сетей покоя головного мозга [181].

Выявляемые изменения, как показал проведенный корреляционный анализ, не зависели от пола, возраста или длительности заболевания.

У пациентов с БП имеет место разнонаправленное изменение активности в зонах СПРР, как уменьшение, так и увеличение в некоторых из них, что может отражать текущий нейродегенеративный процесс или наблюдающиеся при этом компенсаторные явления нейропластичности.

Причем реорганизация коры головного мозга, изменения СПРР, у пациентов, находящихся на лечении препаратами леводопы и/или агонистами дофаминовых рецепторов и с впервые выявленной патологией происходит по-разному.

При этом в обеих группах независимо от лечения в сравнении со здоровыми добровольцами определяется уменьшение спонтанной нейрональной активности в нижней теменной доле правого полушария большого мозга – зоне, участвующей в зрительно-пространственном восприятии (которое страдает при данном виде нейродегенерации). Выявленные изменения нейрональной активности данной зоны потенциально могут являться биомаркерами нейродегенеративного процесса при БП [171].

Одним из основных признаков гибели и дегенерации нейронов является атрофия, которая не всегда четко определяется при рутинной МРТ, особенно на ранних этапах развития заболевания, однако даже факт ее наличия не играет определяющей роли в определении развития конкретного нейродегенеративного процесса. Морфометрия представляет собой количественную характеристику вещества головного мозга. Для выявления изменения объема вещества головного мозга и изучения связи с конкретным заболеванием рядом зарубежных авторов рекомендована методика воксел-ориентированной МР-морфометрии [34, 87, 146].

При проведении ВОМ-анализа определилось разнонаправленное изменение объема серого вещества в зонах, входящих в состав СПРР. При этом, при сравнении общей группы пациентов с группой здоровых добровольцев значимого изменения объема серого вещества в группе пациентов с БП выявлено не было. Однако в настоящей работе по данным ВОМ отмечилось значимое увеличение объема правого предклинья у нелеченых пациентов в сравнении с группами леченных и нормой и уменьшение объема у леченых пациентов в сравнении с группами здоровых добровольцев и не леченых пациентов с БП. Вероятно, именно этот факт и привел к нивелированию различий объемов в зонах, входящих в состав СПРР в общей группе пациентов с БП.

В связи с различиями объема серого вещества правого предклинья по данным ВОМ между указанными подгруппами пациентов с БП и группой нормы, был проведен ROC-анализ с построением ROC-кривых с оценкой чувствительности и специфичности измерений объема правого предклинья с получением пороговых значений этого показателя. В доказательной медицине метод анализа ROC-кривых - операционных кривых наблюдателя (Receiver Operation Characteristic curves) значительно распространен. Этот метод позволяет провести сравнительную оценку показателей различных способов визуализации, сопоставить, сравнить эффективность выявления патологического состояния организма при использовании различных альтернативных диагностических систем. ROC-кривые представляют собой график зависимости истинно положительных от ложноположительных решений, получаемых наблюдателем при оценке результатов исследования. Принципом ROC-анализа является сопоставление чувствительности и специфичности по уровню ложноположительных решений.

После проведенного анализа данных выявилось достоверное ($p < 0,05$) увеличение объема правого предклинья у не леченных пациентов с БП на ранних этапах заболевания. Увеличение объема серого вещества правого предклинья $> 7399,2600$ (вокселов) свидетельствует о начавшейся БП до начала

заместительной терапии (дофаминэргическими препаратами) со специфичностью 76,5% и чувствительностью 77,8%. То есть изменение объема правого предклинья может отражать наличие БП и может рассматриваться как дополнительный биомаркер БП на раннем этапе заболевания. В зарубежной и отечественной литературе аналогичные данные не встречались.

Увеличение объема правого предклинья может свидетельствовать о компенсаторной гипертрофии структуры на первых этапах развития заболевания, а уменьшение правого предклинья у пациентов с текущей нейродегенерацией, находящихся на лечении, свидетельствует о процессах атрофии.

При проведении корреляционного анализа была выявлена зависимость объема предклинья и его активности в группе нелеченых пациентов. С увеличением его объема отмечается увеличение его спонтанной нейрональной активности. А также тенденция к увеличению активности в зоне средней лобной извилины (части префронтальной коры) с увеличением объема правого предклинья в группе нелеченых пациентов. В группе пациентов, находящихся на лечении, отметилась тенденция к увеличению спонтанной нейрональной активности в левом предклинье с уменьшением объема правого предклинья. Как функциональные, так и структурные изменения в пределах СПРР в подгруппах пациентов происходят по-разному, что, вероятно, в том числе обусловлено длительностью процесса и лечением заболевания. Передняя префронтальная кора представлена полями Бродмана 10, 11 и участвует в процессе обоняния. Изменения спонтанной нейрональной активности в ее пределах на начальных этапах БП скорее всего свидетельствует о компенсаторном проявлении нейропластичности. Изменения функциональных взаимодействий в обонятельных зонах также встречаются в работах зарубежных авторов [145]. Уместно в связи с этим упомянуть, что нарушения обоняния относятся к характерным ранним (и даже доклиническим) проявлениям нейродегенеративного процесса при БП, и они предположительно могут иметь как периферический, так и центральный генез [114, 131]. При проведении

корреляционного анализа с данными шкал и морфометрическими данными зависимости между объемом зон и данными шкал (UPDRS, H&Y, MoCa) выявлено не было. Вероятно, это обусловлено, в том числе тем, что пациенты с БП на ранних этапах развития заболевания практически не имеют когнитивных нарушений.

Нельзя исключить, что выявляемые нейрофизиологические характеристики в зонах СПРР головного мозга и идентификация изменений паттерна спонтанной нейрональной активности и изменений объема серого вещества структур, входящих в состав сети, при БП могут иметь определенные перспективы с точки зрения определения тактики оперативного лечения конкретного пациента, т.е. выбора между технологией глубокой электрической стимуляции мозга или деструктивными операциями.

Таким образом, у пациентов с БП имеет место сложная реорганизация паттерна активности в пределах СПРР головного мозга, подтверждающая, в частности, вовлечение при данном заболевании зрительно-пространственных функций.

На первых этапах развития заболевания у нелеченых пациентов имеет место увеличение объема правого предклинья в сравнении со здоровыми добровольцами и пациентами на дофаминэргическом лечении, вероятно, в контексте компенсаторных проявлений нейропластичности. Так называемую «гипертрофию» серого вещества на микроструктурном уровне в результате дегенеративных процессов и пластических сдвигов, возможно, в том числе обуславливает спрутинг аксонов и дендритов с образованием новых отростков нейронов. Кроме того, поврежденные дендриты могут иметь также структурные изменения: размер, форму, количество [6]. В то время как у леченых пациентов объем правого предклинья уменьшен, что может свидетельствовать о текущем нейродегенеративном процессе. В СПРР предклинье является ядром, координирующим работу остальных отделов сети [62]. Изменения его объема и спонтанной нейрональной активности у пациентов с БП могут отражать как

патологию мозга на фоне текущего нейродегенеративного процесса, так и наблюдающиеся при этом компенсаторные явления нейропластичности.

Независимо от трактовки, выявленные изменения нейрональной активности и объема структур, входящих в состав СПРР являются новыми перспективными биомаркерами структурно-функционального состояния головного мозга у пациентов с БП. Изменения в зоне зрительно-пространственного восприятия могут помочь в оценке степени неврологических и нейропсихологических нарушений при данном заболевании, а также, потенциально, в оценке эффективности проводимого пациентам консервативного лечения. Нельзя исключить, что выявляемые нейрофизиологические характеристики в зонах СП головного мозга и идентификация изменений паттерна спонтанной нейрональной активности при БП могут иметь определенные перспективы с точки зрения определения тактики оперативного лечения конкретного пациента, т.е. выбора между технологией глубокой электрической стимуляции мозга [108] или деструктивными операциями.

Измерения объема правого предклинья может помочь выявлению болезни Паркинсона еще на доклинической стадии или на ранних этапах проявления заболевания. Изменения объема в предклинье справа (его увеличение) следует рассматривать как потенциальный биомаркер нейродегенерации на ранних этапах БП, что позволит предположить наличие именно болезни Паркинсона у пациентов до лечения заместительной терапией препаратами леводопы или агонистами дофаминовых рецепторов.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов в начальных стадиях болезни Паркинсона наблюдаются отчетливые изменения функциональной и микроструктурной организации головного мозга по данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и воксел-ориентированной морфометрии, что отражает сложную комбинацию пластических компенсаторных перестроек и нарастающих изменений нейродегенеративного характера в центральной нервной системе.
2. Универсальным изменением паттерна активности в пределах сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с ранней стадией болезни Паркинсона, независимо от проводимого лечения, является уменьшение активности в нижней теменной доле правого полушария большого мозга. Взаимосвязь выявляемых изменений в данной области с результатами нейропсихологического и неврологического тестирования позволяет рассматривать их в качестве нейровизуализационного коррелята характерных для ранней стадии болезни Паркинсона зрительно-пространственных нарушений.
3. По данным функциональной магнитно-резонансной томографии покоя, у леченых пациентов с болезнью Паркинсона по сравнению с группой нелеченых больных, находящихся на более ранней стадии заболевания, отмечено статистически значимое увеличение спонтанной нейрональной активности в правой надкраевой извилине; напротив, у нелеченых пациентов регистрировалось статистически значимое увеличение активности в медиальных отделах левой верхней лобной извилины. Такие разнонаправленные процессы кортикальной реорганизации с изменением функциональной коннективности между участками головного мозга отражают рекрутирование новых функциональных взаимосвязей по мере прогрессирования заболевания.

4. У нелеченых пациентов с впервые диагностированной болезнью Паркинсона, по данным воксел-ориентированной морфометрии, отмечено значимое увеличение объема правого предклинья по сравнению с контролем, что может свидетельствовать о компенсаторной гипертрофии данной структуры как одном из механизмов нейропластичности на наиболее ранних этапах развития заболевания. Выявленное уменьшение правого предклинья у пациентов с болезнью Паркинсона, находящихся на лечении, отражает, по-видимому, постепенно нарастающую атрофию в более поздней стадии болезни на фоне текущей нейродегенерации.
5. В группе нелеченых пациентов с болезнью Паркинсона с увеличением объема правого предклинья отмечается статистически значимое увеличение его спонтанной нейрональной активности, а также тенденция к увеличению активности в зоне средней лобной извилины (части префронтальной коры, ответственной за корково-подкорковые связи). У пациентов, находящихся на лечении, уменьшение объема правого предклинья сопровождается тенденцией к увеличению спонтанной нейрональной активности в аналогичной контралатеральной структуре мозга. Указанные корреляционные связи свидетельствуют о многовариантности компенсаторных механизмов, сопровождающих развитие патологии центральной нервной системы в ранней стадии болезни Паркинсона.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Изучение структурно-функциональных перестроек головного мозга с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и воксел-ориентированной морфометрии может быть рекомендовано в качестве нового инструментального нейровизуализационного метода, позволяющего объективизировать наличие нейродегенеративного процесса в ранней стадии болезни Паркинсона.
2. Комбинация функциональной магнитно-резонансной томографии покоя и воксел-ориентированной морфометрии может применяться для оценки стадийности изменений головного мозга при болезни Паркинсона, а также в исследовательских целях при изучении закономерностей нейропластичности при данном заболевании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Артемьев Д.В., Крыжановский Г.Н, Карабань И.Н и соавторы. Болезнь Паркинсона (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение, профилактика). М: Медицина. – 2002. — 335 с.
2. Баранова Т.С. Структурные изменения головного мозга при болезни Паркинсона по данным МРТ-морфометрии (клинико-нейровизуализационное исследование). Автореферат дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2013 г.
3. Баранова Т.С. Структурные изменения головного мозга при болезни Паркинсона по данным МРТ-морфометрии (клинико-нейровизуализационное исследование). Дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2013.
4. Голубев В.Л., Шток В.Н., Левин О.С. и соавторы. Экстрапирамидные расстройства (классификация, терминология, диагностика, лечение). М.: МИА – 2002.
5. Дубенко Э.Г. Экстрапирамидная система // Нервные болезни. Под редакцией С.М. Виничука, Е. Г. Дубенко – К.: Здоровье – 2001. — С. 61—65.
6. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2009. – №4. – С.78 – 85.
7. Загоровская Т.Б., Иллариошкин С.Н., Сломинский П.А. и др. Клинико-генетический анализ ювенильного паркинсонизма в России. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова 2004; 8: 66–72.
8. Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д., Иллариошкин С.Н. Моногенные болезни центральной нервной системы // В кн.: «Наследственные болезни нервной системы». Под ред. Ю.Е. Вельтищева, П.А. Темина – М.:

- Медицина – 1998. – С. 9–104.
9. Иллариошкин С.Н. Возрастные расстройства памяти и внимания: механизмы развития и возможности нейротрансмиттерной терапии // Неврол. журн. – 2007. – № 2. – С. 34–40.
 10. Иллариошкин С.Н. Молекулярные основы болезни Паркинсона // В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. – М. – 2008. – С. 8–17.
 11. Иллариошкин С.Н., Иванова-Смоленская И.А. Дрожательные гиперкинезы. – М.: Атмосфера. – 2011.
 12. Иллариошкин С.Н., Загоровская Т.Б., Иванова-Смоленская И.А., Маркова Е.Д. Генетические аспекты болезни Паркинсона // Неврол. журн. – 2002. – №5. – С. 44–52.
 13. Иллариошкин С.Н. Конформационные болезни мозга // М.: Янус-К. – 2003. – С. 246.
 14. Иллариошкин С.Н. Течение болезни Паркинсона и подходы к ранней диагностике // В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса – М. – 2011. – С. 41–47.
 15. Иллариошкин С.Н. Ювенильный паркинсонизм // В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под. ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина – М: МЕДпресс-информ. – 2002. – С.152 –155.
 16. Колесниченко Ю.А., Машин В.В., Иллариошкин С.Н., Зайц Р.Дж. Воксел-ориентированная морфометрия: новый метод оценки локальных вторичных атрофических изменений головного мозга // Анн. клин. эксперимент. неврол. – 2007. - №4. – С. 35–42.
 17. Кремнева Е.И. Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография // Анн. клин. эксперимент. неврол. – 2011. – №1. – С. 30–39.

18. Левин О.С. Клинико-нейропсихологические и нейровизуализационные аспекты дифференциальной диагностики паркинсонизма. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М. – 2003. – 38 с.
19. Левин О.С. Болезнь диффузных телец Леви // В кн.: Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. – М: Медпресс-информ – 2002. – С.233—256.
20. Левин О.С. Болезнь Паркинсона. 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 352 с.
21. Левин О.С. Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. М. – 2006. – 256 с.
22. Левин О.С., Аникина М.А., Шиндряева Н.Н., Зимнякова О.С. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С.Корсакова. – 2011. – №6.
23. Левин О.С., Докадина Л.В. Эпидемиология паркинсонизма и болезни Паркинсона // Неврол. журн. – 2005. – №5. – С.41–50.
24. Левин О.С., Федорова Н.В., Шток В.Н. Дифференциальная диагностика паркинсонизма // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова – 2003. – №2. – С.54–60.
25. Литвиненко И.В. Новые возможности нейровизуализации в диагностике болезни Паркинсона и синдромов паркинсонизма // В сб.: Актуальные проблемы современной неврологии, психиатрии, нейрохирургии: Мат. конф. – СПб. – 2003. – С. 56–73.
26. Литвиненко И.В. Болезнь Паркинсона. М.: Миклош. – 2006. – 216 с.
27. Литвиненко И.В. Что значит нейропротекция при болезни Паркинсона? // В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса. – М. – 2011. – С. 176–180.
28. Литвиненко И.В., Одинак М.М. Нейровизуализация при паркинсонизме //

- В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам I Национального конгресса. – М. – 2008. – С. 119–136.
29. Литвиненко И.В., Одинак М.М., Труфанов А.Г. и др. Нейровизуализация в диагностике нозологических форм паркинсонизма и возможности прогнозирования течения болезни Паркинсона // В сб.: Болезнь Паркинсона и расстройства движений: Руководство для врачей по материалам II Национального конгресса. – М. – 2011. – С. 113–130.
30. Труфанов А.Г., Л.В. Воронков, В.А. Фокин и др. Возможности воксел-базированной морфометрии в диагностике неопухолевых заболеваний головного мозга // Вест. Рос. воен.-мед. акад. – 2012. – №1(37). – С. 203–207.
31. Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., Воронков Л.В. и др. Многовоксельная МР-морфометрия в оценке атрофии структур головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона // Доктор. Ру. – 2012. – №5(73). – С. 21–28.
32. Труфанов А.Г., Литвиненко И.В., Одинак М.М. и др. Кортикальная церебральная атрофия у пациентов с болезнью Паркинсона: новые возможности прижизненной диагностики // Анн. клин. эксперимент. неврол. – 2013. – №3. – С.37–42.
33. Федотова Е.Ю., Чечеткин А.О., Иванова-Смоленская И.А., Иллариошкин С.Н. Возможности транскраниальной сонографии в диагностике экстрапирамидных расстройств // Анн. клин. эксперимент. неврол. – 2010. – №3. – С. 45–50.
34. Хаймов Д.А., Воронков Л.В., Труфанов А.Г. и др. Воксел-базированная морфометрия на развернутых стадиях болезни Паркинсона // Радиология — практика. – 2012. – № 5. – С. 49–57.
35. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. // Учебное пособие. Российская Медицинская Академия последипломного

- образования. – М. – 1998.
36. Юдина Е.Н. Морфофункциональные изменения головного мозга при болезни Гентингтона. Дис. ... канд. мед. наук. – М. – 2014.
 37. Юдина Е.Н., Коновалов Р.Н., Абрамычева Н.Ю. и др. Опыт применения МРТ-морфометрии при болезни Гентингтона // *Анн. клин. эксперимент. неврол.* – 2003. – №.4. – С.16–19.
 38. Aertsen A.M., Gerstein G.L., Habib M.K., Palm G. Dynamics of neuronal firing correlation: modulation of “effective connectivity” // *J. Neurophysiol* – 1989. – Vol.61. – P.900–917.
 39. Albanese A. Diagnostic criteria for Parkinson’s disease // *Neurol. Sci.* – 2003. – vol.24. – P.S23–S26.
 40. Amaro E. Jr., Barker G.J. Jr. Study design in fMRI: Basic principles // *Brain and Cognition.* – 2015. doi:10.1016/j.bandc.2005.11.009.
 41. Amboni M., Tessitore A., Esposito F. et al. Resting-state functional connectivity associated with mild cognitive impairment in Parkinson’s disease // *J. Neurol.* – 2014. – №11.
 42. Andrews-Hanna J.R., Snyder A.Z., Vincent J.L. et al. Disruption of large-scale brain systems in advanced aging // *Neuron.* - 2007. – Vol.56. – P. 924–935.
 43. Antoniadis C.A., Barker R.A. The search for biomarkers in Parkinson’s disease: a critical review // *Expert. Rev. Neurother.* – 2008 – Vol.8 (12). – P.1841–1852.
 44. Ashburner J., Friston K.J. Voxel-based morphometry – the methods // *NeuroImage.* – 2000. – Vol.11. – P.805–821.
 45. Beckmann C.F., DeLuca M., Devlin J.T., Smith S.M. Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis // *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* - 2005. – Vol.360 (1457). – P.1001–1013.
 46. Benecke R., Rothwell J.C., Dick J.P. et al. Performance of simultaneous movements in patients with Parkinson’s disease // *Brain.* – 1986. – Vol.109. – P.39–57.

47. Benito-León J., Alvarez-Linera J., Hernández-Tamames A.J. et al. Brain structural changes in essential tremor: Voxel-based morphometry at 3-Tesla // *J. Neurol. Sci.* – 2009. – Vol.287. – P.138–142.
48. Berg D. Transcranial sonography in the early and differential diagnosis of Parkinson's disease // *J. Neural. Transm.* – 2006. – Vol.70 (suppl). – P. 249–254.
49. Beyer M.K, Janvin C.C, Larsen J.P, Aarsland D. A magnetic resonance imaging study of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2007. – Vol.78. – P.254–259.
50. Beyer M.K., Janvin C.C., Larsen J.P. et al. A magnetic resonance imaging of patients with Parkinson's disease with mild cognitive impairment and dementia using voxel-based morphometry // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* – 2007. – Vol.78. – P.254 – 259.
51. Birm R.M., Diamond J.B., Smith M.A., Bandettini P.A. Separating respiratory-variation-related fluctuations from neuronal-activity-related fluctuations in fMRI // *Neuroimage.* – 2006. – Vol.31 (4). – P.1536–1548.
52. Birm R.M., Smith M.A., Jones T.B., Bandettini P.A. The respiration response function: the temporal dynamics of fMRI signal fluctuations related to changes in respiration // *Neuroimage.* – 2008. – №40 (2). – P.644–654.
53. Biswal B.B., Van Kylen J., Hyde J.S. Simultaneous assessment of flow and BOLD signals in resting-state functional connectivity maps // *NMR Biomed.* – 1997. – №10. – P.165–170.
54. Biswal B.B, Yetkin F.Z., Haughton V.M., Hyde J.S. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI // *Magn. Reson. Med.* – 1995. – Vol.34 (4). – P.537–541.
55. Boulanouar K., Fabre N., Martin F. et al. Cortical motor reorganization in akinetic patients with Parkinson's disease. A functional MRI study U. Sabatini // *Brain.* – 2000. – Vol.123. – P.394–403.

56. Bright M.G., Murphy K. Removing motion and physiological artifacts from intrinsic BOLD fluctuations using short echo data // *NeuroImage*. – 2013. – Vol.64. – P.526–537. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.043.
57. Broyd S.J., Demanuele C., Debener S. et al. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review // *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. – 2009. – Vol.33. – P.279–96.
58. Buckner R.L., Andrews-Hanna J.R., Schacter D.L. "The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease" // *Ann. N Y Acad. Sci.* – 2008. – №1124. – P.1–38.
59. Buckner R.L., Vincent J.L. Unrest at rest: default activity and spontaneous network correlations // *Neuroimage*. – 2007. – Vol.37 (4). – P.1091–1096.
60. Calhoun V.D., Adali T., Pearlson G.D., Pekar J.J. A method for making group inferences from functional MRI data using independent component analysis // *Hum. Brain Mapp.* – 2001. – Vol.14 (3). – P.140–151.
61. Cardoso E.F., Maia F.M., Fregni F. et al. Depression in Parkinson's disease: Convergence from voxel-based morphometry and functional magnetic resonance imaging in the limbic thalamus // *NeuroImage*. – 2009. – Vol.47. – P.467–472.
62. Cavanna A.E. The precuneus and consciousness // *CNS spectrums*. – 2007. – Vol.12 (7). – P.545–52.
63. Chang C., Cunningham J.P., Glover G.H. Influence of heart rate on the BOLD signal: the cardiac response function // *Neuroimage*. – 2009. – Vol.44(3). – P.857–869.
64. Cookson M.R., Xiromerisiou G., Singleton A. How genetics research in Parkinson's disease is enhancing understanding of the common idiopathic forms of the disease // *Curr. Opin. Neurol.* – 2005. – Vol.18. – P.706–711.
65. Cordes D., Haughton V., Carew J.D. et al. Hierarchical clustering to measure connectivity in fMRI resting-state data // *Magn. Reson. Imaging* – 2002. – Vol.20 (4). – P.305–317.

66. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K. et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data // *AJNR Am. J. Neuroradiol* – 2001. – Vol.22 (7). – P.1326–1333.
67. Cordes D., Haughton V.M., Arfanakis K. et al. Mapping functionally related regions of brain with functional connectivity MR imaging // *AJNR Am. J. Neuroradiol* – 2000. – Vol.21 (9). – P.1636–1644.
68. Cox R.W. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages // *Comput. Biomed. Res* – 1996. – Vol.29. – P.162–173.
69. Damoiseaux J.S., Rombouts S.A., Barkhof F. et al. Consistent resting-state networks across healthy subjects // *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A* – 2006. – Vol.103 (37). – P.13,848–13,853.
70. Davidsdottir S. Cronin-Golomb a A., Lee A. Visual and spatial symptoms in Parkinson’s disease // *Vision Research*. – 2005. – Vol.45. – P.1285–1296.
71. Davie C. A. A review of Parkinson’s disease // *Br Med Bull*. – 2008. – Vol. 86. – P.109–127.
72. De Luca M., Beckmann, C.F., De Stefano N. et al. fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain // *NeuroImage*. – 2006. – Vol.29. – P.1359–1367.
73. Dick F.D. Parkinson’s disease and pesticide exposures // *Br. Med. Bull*. – 2006. – Vol.79–80. – P.219–231.
74. Doucet G., Naveau M., Petit L. et al. Brain activity at rest: a multiscale hierarchical functional organization // *J. Neurophysiol*. – 2011. – Vol.105. – P.2753–2763.
75. Draganski B., Bhatia K.P. Brain structure in movement disorders: a neuroimaging perspective // *Curr. Opin. Neurol*. – 2010. – V.23. –P. 413–419.
76. Fein G., Landman B., Tran H. et al. Statistical parametric mapping of brain morphology: Sensitivity is dramatically increased by using brain-extracted images as inputs // *NeuroImage* – 2006. – Vol.30. – P.1187 – 1195.

77. Fransson P. Spontaneous low-frequency BOLD signal fluctuations: an fMRI investigation of the resting-state default mode of brain function hypothesis // *Hum. Brain Mapp.* – 2005. – Vol.26 (1). – P.15 – 29.
78. Friston K.J., Frith C.D., Liddle P.F., Frackowiak R.S. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* – 1993. – Vol.13 (1). – P.15–14.
79. Friston K.J., Holmes A.P., Worsley K.J. et al. Statistical Parametric Maps in Functional Imaging: A General Linear Approach. *Hum. Brain Mapp.* – 1995. – Vol.2. – P.189–210.
80. Friston K.J., Williams S., Howard R. et al. Movement-related effects in fMRI time-series // *Magn. Reson. Med.* – 1996. – Vol.35. – P. 346–355.
81. Furtado S., Wszolek Z.K. Olfactory Dysfunction. In: Pfeiffer R.F., Bodis-Wollner I. (eds.) *Parkinson's disease and nonmotor dysfunction* // Totowa, New Jersey: Humana Press. – 2005. – P. 245–253.
82. Gerhard A., Brooks D.J. PET and SPECT Imaging in Atypical Parkinsonian Disorders. In: Litvan I. (eds) *Atypical Parkinsonian disorders* // Totowa, New Jersey: Humana Press. – 2005. – P. 459–471.
83. Ghasemi M., Mahloojifar A., Zarei M. Effect Assessment of Parkinson Disease on default Mode Network of Brain with ICA and SCA Methods in Resting State FMRI Data // *Am. J. Biomed. Eng.* – 2012. – Vol.2. – P.7–12.
84. Glover G.H., Lai S. Self-navigated spiral fMRI: Interleaved versus single-shot // *Magn. Reson. Med.* – 1998. – Vol. 39. – P. 361–368.
85. Goetz C.G. et al. The Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS): Status and Recommendations // *Mov. Disord.* – 2003. - №7. – P.738–750.
86. Goetz C.G., Poewe W., Rascol O. et al. Movement disorder society task force report on the Hoehn and Yahr staging scale: status and recommendations // *Mov. Disord.* – 2004. – Vol.19. – P. 1020–1028.
87. Good C.D. Voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains // *A. Neur. Image.* 2001. – V.14. – № 1. – P. 21–36.

88. Greicius M.D., Krasnow B., Reiss A.L., Menon V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A* – 2003. – Vol.100 (1). – P.253–258.
89. Greicius M.D., Supekar K., Menon V., Dougherty R.F. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network // *Cereb. Cortex*. – 2008. – Vol.19 (1). – P.72–78.
90. Gusnard D.A., Raichle M.E., Raichle M.E. Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2001. – Vol.2 (10). – P.685–694.
91. Hawkes C.M. Diagnosis and treatment of Parkinson's disease. Anosmia is a common finding // *BMJ*. – 1995. – №.311. – P.129.
92. Hayasaka S., Nichols T.E. Validating cluster size inference: random field and permutation methods // *NeuroImage*. – 2003. – Vol. 20. – P.2343–2356.
93. Hebb D. *The Organization of Behaviour*. New York: Wiley. – 1949.
94. Helmich R. Cerebral reorganization in Parkinson's disease *Universiteitsbibliotheek Nijmegen // Donders Series*. – 2011. – P.317.
95. Helmich R.C., Derikx L.C., Bakker M. et al. Spatial remapping of cortico-striatal connectivity in Parkinson's disease // *Cereb. Cortex*. – 2010. – Vol.20. – P.1175–1186.
96. Hertz-Pannier L. Brain plasticity during development: physiological bases and functional MRI approach // *J. Neuroradiol.* – 1999. – Vol.26. – P.866–874.
97. Hoehn M.M., Yahr M.D. Parkinsonism: onset, progression, and mortality // *Neurology*. – 1967. - Vol.17. – P.427–442.
98. Huber S.J., Shuttelworth E.C., Christy J.A. et al. Magnetic resonance imaging in dementia of Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 1989. – V.52. – P. 1221–1227.
99. Huettel S.A., Song A.W., McCarthy G. *Functional magnetic resonance imaging* // *Sinauer Associates, Inc.* – 2004 – P. 295–317.
100. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L. et al. Accuracy of clinical diagnosis of

- idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1992. – Vol.55. – P.181–184.
101. Hughes A.J. et al. UK Parkinson's Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. – 1992. – Vol.55. – P.181–184.
102. Illarioshkin S.N., Ivanova-Smolenskaya I.A., Markova E.D. et al. Molecular genetic analysis of essential tremor // Russian Journal of Genetics. – 2002. – Vol. 38 (№ 12). – P. 1447–1451.
103. Illarioshkin S.N., Shadrina M.I., Slominsky P.A. et al. A common *leucine-rich repeat kinase 2* gene mutation in familial and sporadic Parkinson's disease in Russia // Eur. J. Neurol. – 2007. – Vol. 14. – P. 413–417.
104. Illarioshkin S.N., Slominsky P.A., Ovchinnikov I.V. et al. Spinocerebellar ataxia type 1 in Russia // J. Neurol. – 1996. – Vol. 243. – P. 506–510.
105. James V. Stone. Independent component analysis: an introduction // TRENDS in Cognitive Sciences. – 2002. – Vol.6. – №2. – P.59–64.
106. Jo H.J., Saad Z.S., Simmons W.K., Milbury L.A., Cox R.W. Mapping sources of correlation in resting state fMRI, with artifact detection and removal // NeuroImage. – 2010. – Vol.52. – P.571–582.
107. Johanson B.B. Environmental influence on gene expression and recovery from cerebral ischemia // Acta Neurochir. – 1999. – Vol.73 (Suppl.). – P.51–55.
108. Kahan J., Urner M., Moran R. et al. Resting state functional MRI in Parkinson's disease: the impact of Deep brain stimulation on 'effective' connectivity // Brain. – 2014. – P.1130–1144.
109. Kassubek J., Juengling F. D., Hellwig B. et al. Thalamic gray matter changes in unilateral Parkinsonian resting tremor: a voxel-based morphometric analysis of 3-dimensional magnetic resonance imaging // Neurosci. Lett. – 2002. – Vol.323. – P.29–32.
110. Kolb B., Gibb R., Robinson T.E. Brain plasticity and behaviour. In: Psychological Science // Curr. Direct. – 2003. – Vol.12. – P.1–5.

111. Larson-Prior L.J., Zempel J.M., Nolan T.S. et al. Cortical network functional connectivity in the descent to sleep // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2009. – Vol.106 (11). – P.4489–4494.
112. Laubach M., Wessberg J., Nikolelis M.A. Cortical ensemble activity increasingly predicts behavior outcomes during learning of a motor task // *Nature*. – 2000. – Vol.97. – P.2259–2263.
113. Laufs H., Kleinschmidt A., Beyerle A. et al. EEG correlated fMRI of human alpha activity // *NeuroImage*. – 2003. – Vol.19. – P.1463–1476.
114. Lee E.-Y., Eslinger P.J., Du G. et al. Olfactory-related cortical atrophy is associated with olfactory dysfunction in Parkinson's disease // *Mov. Disord* – 2014. – Vol. 29. – № 9. – P.1205–1208.
115. Lee M.H., Smyser C.D., Shimony J.S. Resting-State fMRI: A Review of Methods and Clinical Applications // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* – 2013. – Vol.34 (10). – P.1866–1872.
116. Lowe M.J., Dzemidzic M., Lurito J.T. et al. Correlations in low-frequency BOLD fluctuations reflect cortico–cortical connections // *Neuroimage*. – 2000. – Vol.12 (5). – P.582–587.
117. Luo C., Chen Q., Song W. et al. Shang HF Resting-state fMRI study on drug-naive patients with Parkinson's disease and with depression // *J Neurol Neurosurg Psychiatry* – 2014. – Vol.85 (6). – P.675–683.
118. Mantini D., Perrucci M.G., Del Gratta C. et al. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 2007. – Vol.104. – P.13170–13175.
119. Mason M.F., Norton M.I., Van Horn J.D. et al. Wandering minds: the default network and stimulus-independent thought // *Science*. – 2007. – Vol.315. – P.393–395.
120. McKeown M.J., Hansenz L.K., Sejnowski T.J. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? // *Curr. Opin. Neurobiol.* – 2003. – Vol.13. – P.620–629.

121. Michell A.W., Lewis S.J.G., Foltynie T., Barker R.A. Biomarkers and Parkinson's disease // *Brain*. – 2004. – Vol.127. – P.1693–1705.
122. Mutch W.J., Dingwall-Fordyce I., Downie A.W. et al. Parkinson's disease in a Scottish City // *BMJ*. – 1986. – Vol.292. – P.534–536.
123. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bedirian V. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a Brief Screening Tool for Mild Cognitive Impairment // *J. Am. Geriatr. Soc* – 2005. – Vol.53(4). – P.695–699.
124. Nir Y., Mukamel R., Dinstein I. et al. Interhemispheric correlations of slow spontaneous neuronal fluctuations revealed in human sensory cortex // *Nat. Neurosci.* – 2008. – Vol.11. – P.8.
125. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory // *Neuropsychologia*. –1971. – Vol.9. – P.97–113.
126. Ongur D. The Organization of Networks within the Orbital and Medial Prefrontal Cortex of Rats, Monkeys and Humans // *Cerebral Cortex*. – 2000. – Vol.10 (3). – P.206–219.
127. Palmer S.J., Eigenraam L., Hoque T. et al. Levodopa-sensitive, dynamic changes in effective connectivity during simultaneous movements in Parkinson's disease // *Neuroscience*. – 2009. – Vol.158. – P.693–704.
128. Palmer S.J., Li J., Wang Z.J., McKeown M.J. Joint amplitude and connectivity compensatory mechanisms in Parkinson's disease // *Neuroscience*. – 2010. – №166. – P.1110–1118.
129. Periquet M., Lücking C.B., Vaughan J.R. et al. Origin of the mutations in the parkin gene in Europe: exon rearrangements are independent recurrent events, whereas point mutations may result from founder effects // *Am. J. Hum. Genet.* – 2001. – Vol. 68. – P. 617–626.
130. Petersen S.E., Dubis J.W. The mixed block/event-related design // *NeuroImage*. – 2011. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.09.084.
131. Ponsen M.M., Stoffers D., Booij J. et al. Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease // *Ann. Neurol.* – 2004. – V.56. – P.173–181.

132. Possin K.L. Visual Spatial Cognition in Neurodegenerative Disease // *Neurocase*. – 2010. – Vol.16. – P.466–487.
133. Power J.D., Mitra A., Laumann T.O. et al. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fMRI // *NeuroImage*. – 2014. – Vol.84. – P.320–341.
134. Pyatigorskaya N., Gallea C., Garcia-Lorenzo D. et al. A review of the use of magnetic resonance imaging in Parkinson's disease // *Ther. Adv. Neurol. Disord.* – 2014. – Vol. 7(4) – P.206–220.
135. Raichle M.E., MacLeod A.M., Snyder A.Z. et al. A default mode of brain function // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* – 2001. – Vol.98 (2). – P.676–682.
136. Raichle M.E., Snyder A.Z. A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea // *Neuroimage*. – 2007. – Vol.37 (4). – P.1083–1090.
137. Salvador R., Suckling J., Coleman M.R., Pickard J.D., Menon D., Bullmore E. Neurophysiological architecture of functional magnetic resonance images of human brain // *Cereb. Cortex*. – 2005. – Vol.15 (9). – P.1332–1342.
138. Schneider S.A., Edwards M.J., Mir P et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs) // *Mov. Disord.* – 2007. – Vol.22 – P.2210–2215.
139. Senjem M.L., Gunter J.L., Shuing M.M. et al. Comparison of different methodological implementation of voxel-based morphometry in neurodegenerative disease // *NeuroImage*. – 2005. – V.26. – P.600–608.
140. Shmueli K., van Gelderen P., de Zwart J.A., Horovitz S.G., Fukunaga M., Jansma J.M., Duyn J.H. Low-frequency fluctuations in the cardiac rate as a source of variance in the resting-state fMRI BOLD signal // *Neuroimage*. – 2007. – Vol.38 (2). – P.306–320.
141. Smith S.M., Jenkinson M., Woolrich M. et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL // *NeuroImage*. – 2004. – Vol.23. – P.208 – 219.

142. Song M., Zhou Y., Li J. et al. Brain spontaneous functional connectivity and intelligence // *Neuroimage*. – 2008. – Vol.41. – P.1168–1176.
143. Song X.W., Dong Z.Y., Long X.Y. et al. REST: A Toolkit for Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Data Processing // *PLoS ONE* – 2011. – №6. – e25031.
144. Spiegel J., Hellwig D., Farmakis G. et al. Myocardial sympathetic degeneration correlated with clinical phenotype of Parkinson's disease // *Mov. Disord* – 2007. – Vol. 22 (7). – P.1004–1008.
145. Su M., Wang S., Fang W. et al. Alterations in the limbic/paralimbic cortices of Parkinson's disease patients with hyposmia under resting-state functional MRI by regional homogeneity and functional connectivity analysis // *Parkinsonism Relat. Disord.* – 2015. doi.org/10.1016/j.parkreldis.2015.04.006.
146. Summerfield C. Structural brain changes in Parkinson's disease with dementia: a voxel-based morphometry study // *Arch. Neurol.* – 2005. – V.62. – №2. – P. 81–85.
147. Thirion B., Dodel S., Poline J.B. Detection of signal synchronizations in resting-state fMRI datasets // *Neuroimage*. – 2006. – Vol.29. – P.321–327.
148. Thomas C.G., Harshman R.A., Menon R.S. Noise reduction in BOLD based fMRI using component analysis // *Neuroimage*. – 2002. – Vol.17. – P.1521–1537.
149. Tinaz S., Courtney M.G., Stern C.E. Focal cortical and subcortical atrophy in early Parkinson's disease // *Mov. Disord.* – 2011. – Vol.26. – P.436–441.
150. Turrigano G., Nelson S. Homeostatic plasticity in the developing nervous system // *Nat. Neurosci. Rev.* – 2004. – Vol.5. – P.97–107.
151. Van de Ven V.G., Formisano E., Prvulovic D. et al. Functional connectivity as revealed by spatial independent component analysis of fMRI measurements during rest // *Hum. Brain Mapp.* – 2004. – Vol.22. – P.165–178.
152. Van den Heuvel M.P., Mandl R.C., Hulshoff Pol H.E. Normalized group clustering of resting-state fMRI data // *PLoS ONE*. – 2008. – Vol.3 (4). –

- e2001.
153. Van den Heuvel M.P., Hulshoff Pol H.E. Specific somatotopic organization of functional connections of the primary motor network during resting-state // *Hum. Brain Mapp.* – 2010. – Vol.31 (4). – P.631–644.
 154. Van Eimeren T., Monchi O., Ballanger B., Strafella A.P. Dysfunction of the default mode network in Parkinson disease: a functional magnetic resonance imaging study // *Arch. Neurol.* – 2009. – Vol.66. – P.877–883.
 155. Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. Neural correlates of motor recovery after stroke: a longitudinal fMRI study // *Brain.* – 2003. – Vol.126. – №.11. – P.2476–2496.
 156. Warner T.T., Schapira A.H. Genetic and environmental factors in the cause of Parkinson's disease. Review // *Ann. Neurol.* – 2003. – Vol.53 (Suppl. 3). – S16–25.
 157. Wei L, Zhang J., Long Z., Wu G.R., Hu X., Zhang Y., Wan J. Reduced Topological Efficiency in Cortical-Basal Ganglia Motor Network of Parkinson's Disease: A Resting State fMRI Study // *PLoS ONE.* – Vol.9 (10). – e108124.
 158. Whitwel Jennifer L. Voxel-Based Morphometry: An Automated Technique for Assessing Structural Changes in the Brain // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol.29. – P.9661–9664.
 159. Wise R.G., Ide K., Poulin M.J., Tracey I. Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal // *Neuroimage.* – 2004. – Vol.21. – P.1652–1664.
 160. Wu T., Chan P., Hallett M. Effective connectivity of neural networks in automatic movements in Parkinson's disease // *Neuroimage.* – 2010. – Vol.49. – P.2581–2587.
 161. Wu T., Long X., Zang Y. et al. Regional homogeneity changes in patients with Parkinson's disease // *Hum. Brain Mapp.* – 2009. – Vol.30. – P.1502–1510.
 162. Wu T. Resting State fMRI as a biomarker for Parkinson's disease // *Rapid*

Response Innovation Awards. – Founded Grants. – 2010.

163. Wu T., Wang L., Chen Y. et al. Changes of functional connectivity of the motor network in the resting state in Parkinson's disease // *PubMed Neurosci. Lett.* – 2009. – Vol.460. – P.6–10.
164. Wu T., Wang L., Hallett M. et al. Neural correlates of bimanual anti-phase and in-phase movements in Parkinson's disease // *Brain.* – 2010. – Vol.133. – P.2394–2409.
165. Xerri C. Post-lesional plasticity of somatosensory cortex maps: a review // *C R Acad. Sci.* – 1998. – Vol.321. – P.135–151.
166. Yarnall A.J., Breen D.P., Duncan G.W. et al. On behalf of the ICICLEPD Study Group. Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease. The ICICLE-PD Study // *Neurology.* – 2014. – Vol.82. – P.1–9.
167. Zang Y., Jiang T., Lu Y., He Y., Tian L. Regional homogeneity approach to fMRI data analysis // *Neuroimage.* – 2004. – Vol.22. – P.394–400.
168. Zhou D., Thompson W.K., Siegle G. MATLAB toolbox for functional connectivity // *Neuroimage.* – 2009. – Vol.47. – P.1590–1607.

Работы, опубликованные автором

169. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Опыт применения функциональной магнитно-резонансной томографии покоя в России // ***Здравоохранение Таджикистана*** – 2014. – №12. – С.146-149.
170. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов 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. – № 2. – С. 4-10.
171. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин

- С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности метода и первый опыт применения в России // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии** – 2013. – №4. – С.39-44.
172. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Ключников С.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Клинико-нейровизуализационный анализ болезни Гентингтона с использованием функциональной Магнитно-резонансной томографии покоя // **Неврологический журнал** – 2015. – №3. – С 11-21.
173. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Роль функциональной МРТ покоя в изучении физиологии и патологии головного мозга при болезни Паркинсона. REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики) – 2014. – №2. Т3. – С.291-292.
174. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Паттерн активности сети пассивного режима работы головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона и болезнью Гентингтона. Материалы Всероссийской конференции с международным участием «Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация» – 2014. – С.321 – 323.
175. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Ключников С.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя и её роль в изучении экстрапирамидных заболеваний // Руководство по материалам III Национального Конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием), 2014. – С.138-142.
176. Селивёрстова Е.В., Селивёрстов Ю.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Роль функциональной МРТ покоя в анализе структурно-

- функциональных изменений головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона. REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики) – 2013. – №2. Т3. – С.418-419.
177. Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Первый опыт применения функциональной МРТ покоя в России // Труды международного VI Невского радиологического форума. – Санкт-Петербург, 2013. – С.217.
178. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности и будущее метода // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений – 2014.– № 1.– С.16 – 19.
179. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н., Ландвермайер Г.Б. Функциональная МРТ покоя при болезни Гентингтона: паттерн активации сети пассивного режима работы головного мозга в сравнении со здоровыми субъектами. REJR (Российский Электронный Журнал Лучевой Диагностики) – 2014. – №2. Т3. – С.290-291.
180. Селивёрстов Ю.А., Селивёрстова Е.В., Ключников С.Н., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Иллариошкин С.Н. Функциональная МРТ покоя при болезни Гентингтона: паттерн активации сети пассивного режима работы головного мозга. Тезисы Радиология-2015. Москва. Стр. 170 –171.
181. Chervyakov A., Zmeykina E., Poydasheva A., Pavlov N., Seliverstov Y., Seliverstova E., Ushakov V., Piradov M. How transcranial magnetic stimulation impacts on the human brain's resting state networks? // Abstracts of Oral Presentations, 30th International Congress of Clinical Neurophysiology, Berlin, Germany, 2014, (ICCN 2014). – P. 154.
182. Seliverstov Y., Seliverstova E., Prikhodko D., Klyushnikov S., Kononov R., Krotenkova M., Illarioshkin S. Resting-State Functional MRI: Studying Default

- Mode Network In Healthy Controls Versus Early Manifest Patients With Huntington's Disease. *Journal of Neurology Neurosurgery Psychiatry*, Suppl 1, 2014 85: A43-A44. DOI: 10.1136/jnnp-2014-309032.124.
183. Seliverstov Y.A, Seliverstova E.V, Konovalov R.N, Klyushnikov S.N, Illarioshkin S.N. First experience of performing resting-state functional MRI in Russia: Studying controls versus early manifest Huntington's disease patients // Abstract Volume 29 of the 18th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Stockholm, Sweden, 2014. *Movement Disorders* 2014; 29 Suppl 1 – P. 247.
184. Seliverstova E.V, Seliverstov Y.A, Konovalov R.N, Krotenkova M.V, Illarioshkin S.N. Resting State fMRI in Assessing Changes of DMN Activation Pattern in Neurodegenerative Diseases. Poster presentation abstracts of 20th Symposium Neuroradiologicum, WFNRS 2014, Istanbul/Turkey, 2014. Volume 56, Suppl 1. – P. 452.
185. Seliverstova E.V, Seliverstov Y.A, Konovalov R.N, Krotenkova M.V, Illarioshkin S.N. Pattern of spontaneous neuronal activity within default mode network in patients with Parkinson's disease // ECR – Vienna, Austria, 2015. *Book of Abstracts Insight Imaging* (2015) 6 (Suppl 1) – S. 178–179.