

Глава 6

Функциональные связи нейронов коры головного мозга (коннектомика)

*М. Л. Поспелова, Т. М. Алексеева, А. Ю. Ефимцев, А. С. Лепёхина, О. А. Портник,
Т. А. Буккиева, Г. Е. Труфанов*

Список сокращений

БА — болезнь Альцгеймера	УКР — умеренные когнитивные расстройства
ВСА — внутренняя сонная артерия	ФК — функциональная коннективность
MPT — магнитно-резонансная томография	фMPTп — функциональная MPT в покое
ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения	ALFF — амплитуда низкочастотных флуктуаций
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография	BOLD — blood oxygenation level-dependent, режим MPT для оценки активности нейронов
СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности	DMN — default mode network, сеть пассивного режима работы мозга
СПРР — сеть пассивного режима работы головного мозга	DTI — diffusion tensor imaging, диффузионно-тензорная MPT
ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция	RSNs — Resting state networks, сети в состоянии покоя

Известно, что анатомо-функциональной единицей строения мозга является нейрон. В последние годы сделано существенное добавление — нейрон с капиллярной его сетью. Учитывая высокую энергетическую активность нейронов и неспособность депонирования питательных веществ, природа адекватно сбалансировала их приток и расходование на выполнение функций нейронов. Исследователи давно определили, что прекращение притока полноценной крови к головному мозгу на 5–8 мин приводит к гибели нейронов. Поэтому изучение сосудисто-нутритивных функций нейронов является фундаментом нейронаук, а клинические аспекты сосудисто-мозговой патологии занимают ведущее место и в клинической неврологии.

Согласно современным представлениям структурно-функциональная организация центральной нервной системы — это совокупность нейрональных связей, образующих нейронные контуры — популяции нейронов, связанных между собой синапсами для выполнения определенной функции при их активации. Нейронные контуры, в свою

очередь, соединяются друг с другом, формируя крупные нейронные сети, отвечающие за выполнение тех или иных функций и демонстрирующие функциональную связность (коннективность) при выполнении функциональной МРТ.

Термин *коннектом*, созданный по аналогии с геномом человека, обозначает комплексную динамическую матрицу всех структурно-функциональных связей головного мозга человека, объединяя все функционирующие в головном мозге нейронные сети. По последним данным, коннектом играет ключевую роль в реализации когнитивных, психических и характерологических особенностей личности. Кроме динамичности, важной характеристикой коннектома является его гетерогенность — включение тормозящих, модулирующих, возбуждающих областей.

С начала XXI века бурное развитие получила коннектомика — наука, исследующая головной мозг с точки зрения картирования и анализа архитектоники межнейронных связей. Утверждение о наличии коннектома дает возможность для принципиально нового уровня понимания интегративной деятельности головного мозга как у здоровых людей, так и у пациентов с различной неврологической патологией.

Для описания функционирования коннектома при органических заболеваниях центральной нервной системы был введен термин *коннектопатия* — нарушение межнейронных связей и функционирования нейронных сетей. С позиций коннектопатии исследователями рассматриваются такие формы патологии, как шизофрения, черепно-мозговая травма, аутизм, инсульт, деменции различной этиологии.

Патологические перестройки при очаговых поражениях головного мозга практически никогда не ограничиваются зоной непосредственного воздействия этиологического фактора. За счет межнейронных связей влияние патологического очага в головном мозге распространяется на другие области центральной нервной системы. Закономерности этого распространения обусловлены высокоорганизованной цитоархитектоникой мозга, служащей основой для коннектома.

Коннектом является иерархически организованной многоуровневой системой, состоящей из молекулярных (цитокины, нейротрофические факторы), клеточных (апоптоз, нейрогенез) и межклеточных (синаптическая пластичность) уровней. Клеточный уровень включает, помимо прочего, и влияние глиального окружения. Сложность понимания процессов с точки зрения коннектомики усугубляется наличием множества прямых и обратных связей как внутри одного уровня, так и между разными уровнями организации коннектома. Гибкость этой системы обеспечивает реализацию нейропластичности.

6.1. Современные методы нейровизуализации

Современные методы нейровизуализации позволяют оценить не только структурные, но и функциональные изменения головного мозга в норме и при патологии. Для объективной оценки коннектома и его изменений с успехом применяются такие современные методы исследования, как диффузионно-взвешенная и функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС).

Перестройка областей головного мозга после инсульта впервые была визуализирована при помощи ПЭТ в 1991 г. Функциональная МРТ — современная методика нейровизуализации, которая позволяет оценить функциональную активность тех или иных зон головного мозга на основании изменения их метаболизма при выполнении определен-

ных задач или в покое. Впервые методика функциональной МРТ была открыта в 1990 г. S. Ogawa с соавт. Она заключается в оценке функциональной активности головного мозга путем определения уровня оксигенации крови в его сосудах.

Основная цель функциональной МРТ — изучение коннектома, процессов реорганизации структур головного мозга, переключения его областей, динамическая визуализация регионов активации на фоне проводимой терапии. Картография коннектома включает следующие этапы: выделение отдельных областей головного мозга, оценку связей между ними и их подробный анализ.

Функциональная МРТ в режиме BOLD (Blood Oxygenation Level-Dependent) признана наиболее чувствительным методом оценки активности нейронов. В основе метода лежит измерение насыщения крови кислородом, отражающим интенсивность нейронального метаболизма, что позволяет определить активацию различных зон головного мозга в соответствии с гемодинамическими изменениями, возникающими в ответ на предъявление того либо иного стимула или в покое. Постпроцессинговая обработка данных фМРТ позволяет выявить зоны активации головного мозга на основе определения статистических различий МР-сигнала в период активации по сравнению с периодом покоя.

В дальнейшем сопоставляются полученные результаты с топографией зон активации и клиническими проявлениями. Один из вариантов фМРТ — выполнение ее в состоянии покоя [фМРТ покоя, resting state-fMRI (фМРТп)], т. е. при отсутствии внешних стимулов. В этом варианте оценивается активность так называемых рабочих сетей головного мозга в состоянии покоя. В основе метода лежит измерение спонтанных низкочастотных (до 0,1 Гц) колебаний BOLD-сигнала в различных участках головного мозга в состоянии покоя, т. е. в отсутствие каких-либо внешних стимулов. При выполнении фМРТп испытуемому дается инструкция расслабиться, стараться не думать о чем-то конкретном, но при этом важно оставаться в состоянии бодрствования.

ФМРТ применяется для картирования зон перед нейрохирургическим вмешательством, обследования пациентов с нейродегенеративными заболеваниями, эпилепсией, рассеянным склерозом, ишемическим инсультом. Динамика функциональной активности головного мозга, определяемая при помощи метода фМРТ, дает возможность оценить процессы нейропластичности, например, при прогнозировании восстановления после острого нарушения мозгового кровообращения.

Для оценки структурно-функциональных изменений проводящих путей головного мозга, используется также диффузионно-тензорная МРТ (DTI, diffusion tensor imaging). Эта магнитно-резонансная методика основана на явлении броуновского движения молекул воды и позволяет оценить диффузию молекул воды вдоль проводящих путей белого вещества головного мозга. Методика диффузионно-тензорной МРТ активно применяется для изучения структурных изменений белого вещества и геометрии проводящих путей, что играет важную роль в исследовании коннективной системы головного мозга.

6.1.1. Интерпретация данных фМРТ покоя, функциональная коннективность

Для того чтобы понимать, что представлено на изображениях с подписью «функциональная МРТ в покое...» и как их интерпретировать, необходимо иметь представление о видах постпроцессинга данных фМРТп, которых существует большое количество. Анализ фМРТп — это сложный, многоступенчатый процесс из-за большого количества

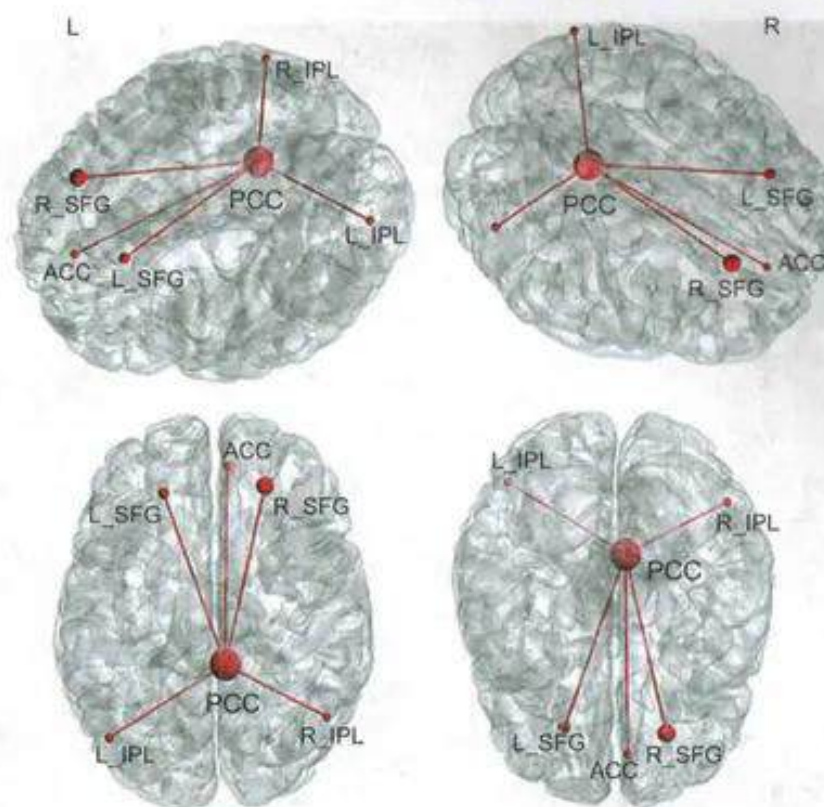


Рис. 6.1. Карты головного мозга, показывающие среднее пространственное отображение результатов анализа функциональной коннективности, основанного на распознавании зон интереса (seed-based). Узлы показывают область коры, линии отражают функциональную коннективность между узлами:

PCC — задняя поясная кора; ACC — передняя поясная кора; SFG — верхняя лобная извилина; IPL — нижняя лобная доля

входных данных и необходимости их поэтапной обработки. Функциональная интеграция фокусируется на функциональных отношениях и связях между различными областями мозга и оценивает мозг как интегрированную сеть.

В основе интерпретации результатов фМРТ лежит построение кривых зависимости интенсивности МР-сигнала от времени в каждом конкретном вокселе с применением параметрических методик статистического анализа.

Методы оценки низкоуровневой корреляции (seed-based correlation/ROI-to-ROI correlation) позволяют оценить уровень функциональных связей между целевым вокселем (областью интереса) и всеми другими областями мозга (другой областью интереса), а также оценить их уникальность (multivariate SBC/multivariate RRC), корреляцию с выполнением задачи (weighted SBC/weighted RRC) и ковариацию с внешним или экспериментальным фактором (generalized psycho-physiological interaction).

Методы оценки связей позволяют изучить степень централизации нейронной сети в каждом вокселе, характеризующуюся силой (intrinsic connectivity) и признаком (global correlation) связи между целевым вокселем и остальным мозгом. Локальная корреляция демонстрирует степень когерентности связей между двумя соседними участками мозга. Таким образом, при использовании этой методики получается своеобразная карта зон интереса, отражающая функциональную коннективность (рис. 6.1).

Другой часто применяемой методикой анализа функциональной коннективности является анализ независимых компонент (independent component analysis, ICA). Его прин-

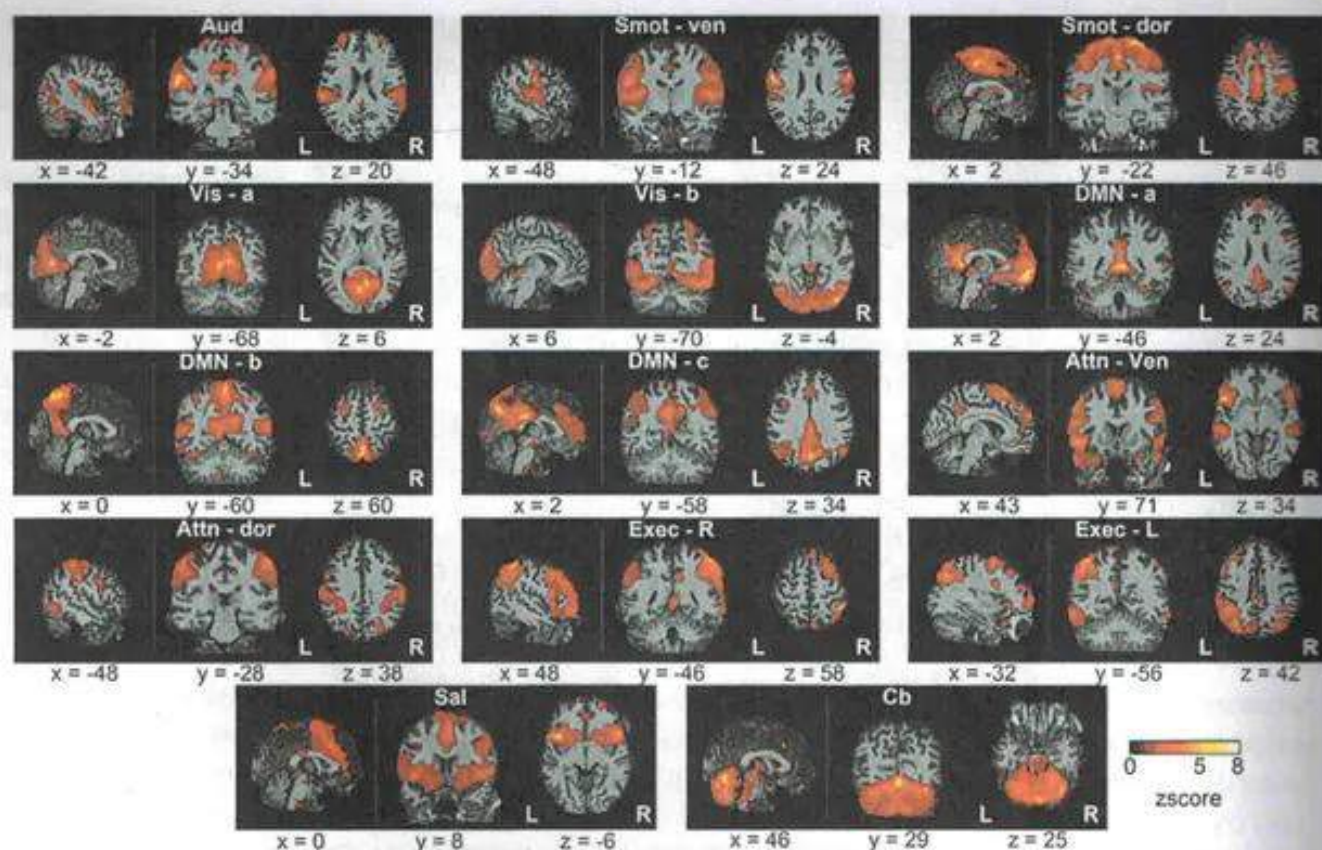


Рис. 6.2. Совокупность пространственных карт рабочих сетей покоя, получаемых при изучении функциональной коннективности методом анализа независимых компонент. Пространственные карты каждой сети покоя показаны в виде отдельных фигур в трех плоскостях, под каждой фигурой указаны координаты в миллиметрах:

Aud — слуховая сеть; Smot — сенсомоторная сеть; Vis — визуальная сеть; DMN — сеть пассивного режима работы мозга; Attn — сеть внимания; Exec — сеть исполнительного контроля; Sal — сеть выявления значимости; Cb — мозжечковая сеть; ven — вентральная; dor — дорзальная; R — правая; L — левая

цип заключается в анализе отдельных нейронных сетей, сигнал от которых получается за счет специальных алгоритмов, разделяющих воксели от всего мозга на отдельные пространственно и временно независимые компоненты. При этом независимые компоненты отображаются в форме пространственных карт, коррелируемых по времени (пространственно-временные карты). Таким образом, каждая функциональная сеть (компонент) представляет собой независимую сеть нейронов, обладающую синхронизированным BOLD-сигналом, и представлена в виде пространственно-временной карты (рис. 6.2).

Каждый метод анализа имеет различные подходы к определению функциональной коннективности головного мозга. В настоящее время не существует одного метода, рассматриваемого в качестве стандарта. Объединение различных методов — это одна из возможностей для получения более полной характеристики функциональной коннективности.

6.2. Нейронные сети покоя

Применение фМРТп (рис. 6.3) позволило выявить существование различных нейронных сетей головного мозга — так называемых сетей покоя (resting state networks, RSNs), которые включают различные участки головного мозга, демонстрирующие синхронные

34.1. Объемные образования головного мозга

Н. Е. Иванова

Одной из проблем в диагностике острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) является проведение дифференциального диагноза с объемными процессами головного мозга — опухолями, артериовенозными мальформациями и каверномами (рис. 34.1–34.9).

Количество вновь выявляемых опухолей на 100 тыс. человек в год — 10–15 случаев.

Опухоли головного мозга составляют 6 % всех новообразований в организме, опухоли головного мозга — причина смерти в 1 % секционных наблюдений.

Дифференциальный диагноз между нарушением мозгового кровообращения и опухолью головного мозга проводят в тех случаях, когда состояние пациента с опухолью головного мозга (ранее не диагностированной) внезапно ухудшается, появляются очаговые симптомы выпадения и нарушения сознания различной степени выраженности. Чаще всего это бывает при кровоизлиянии в опухоль и особенно характерно для декомпенсации при глиомах головного мозга. В клинической картине опухолей головного мозга выявляются симптомы локального воздействия, синдром внутричерепной гипертензии и дислокационный синдром. Для опухолей головного мозга характерны как симптомы выпадения, так и симптомы раздражения.

Симптоматика зависит от отношения опухоли к ткани мозга: внутримозговые опухоли с инфильтрирующим ростом — это, как правило, глиомы или метастазы; немозговые опухоли сдавливают вещество мозга — это оболочечные, оболочечно-сосудистые опухоли и опухоли черепных нервов.

Клиническая картина синдрома *внутричерепной гипертензии*: головная боль, тошнота, рвота, застойные диски зрительных нервов. Причины *внутричерепной гипертензии* при опухолях головного мозга: объем опухолевой ткани, размер зоны перифокального отека, окклюзионная гидроцефалия.

Причины окклюзионной гидроцефалии — внутрижелудочковые опухоли.

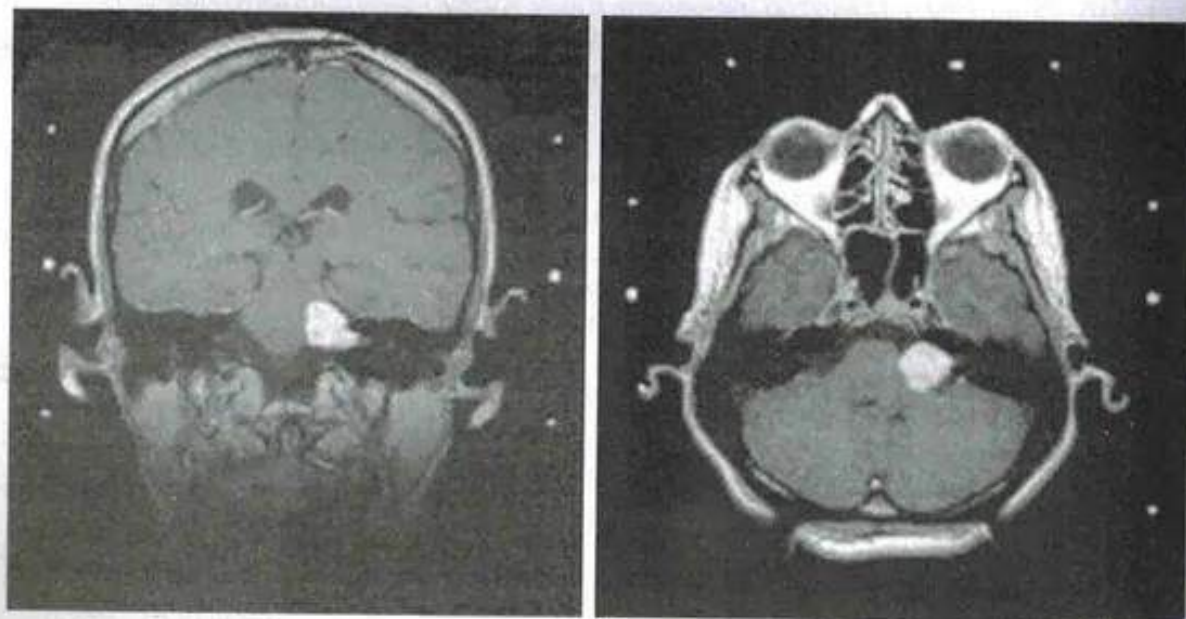


Рис. 34.1. МРТ головного мозга с контрастированием: корональная и аксиальная проекции. Опухоль левого мосто-мозжечкового угла



Рис. 34.2. МРТ головного мозга T1-ВИ с контрастированием: сагиттальная, корональная и аксиальная проекции. Глиомы, сопровождающиеся гипертензионной головной болью (МРТ — полушарная глиома)

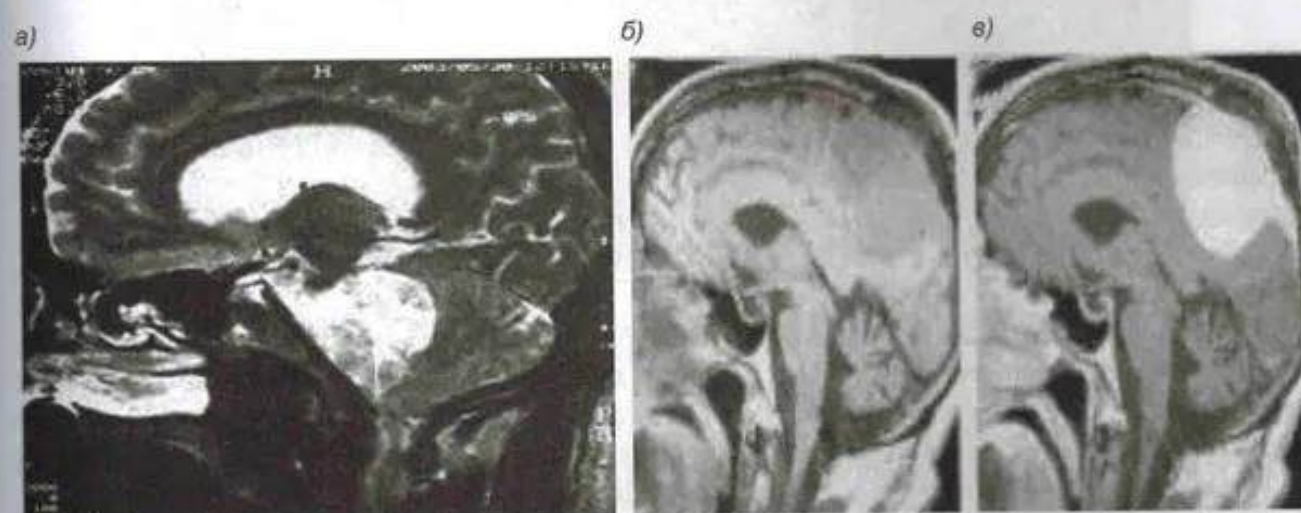


Рис. 34.3. Менингиомы, сопровождающиеся сосудисто-оболочечной головной болью: а — МРТ T2-ВИ, сагиттальная проекция — менингиома ската; б, в — МРТ T1-ВИ (б) и T1-ВИ с контрастированием (в), сагиттальная проекция — менингиома верхнего сагиттального синуса

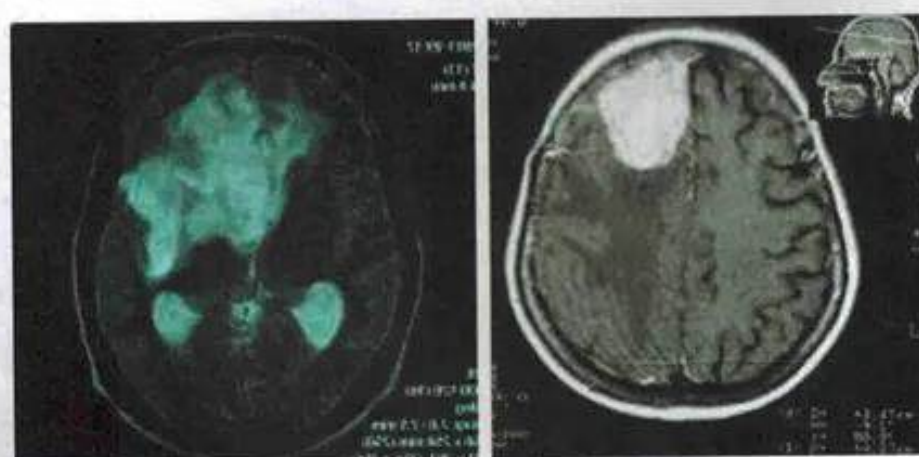


Рис. 34.4. МРТ T1-ВИ с контрастированием, аксиальная проекция — опухоль правой лобной доли

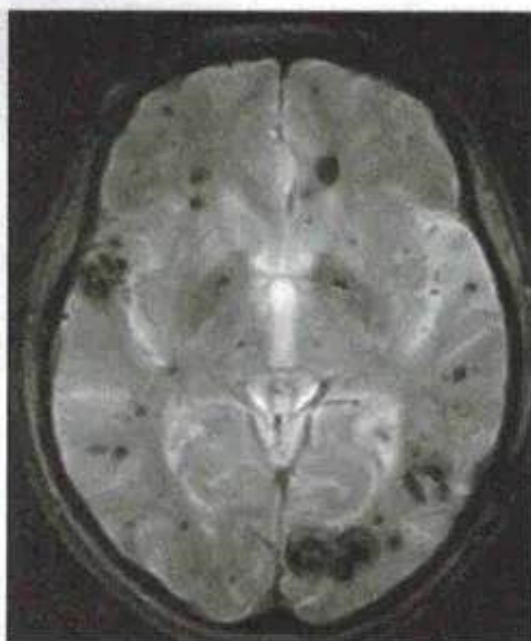


Рис. 34.5. МРТ головного мозга, SWI: аксиальная проекция. Множественные каверномы у больного с семейной формой заболевания

Дислокационный синдром: опухоли супратенториального расположения (височно-тенториальное вклинение и вклинение миндалин мозжечка), опухоли субтенториального расположения — вклинение миндалин мозжечка.

Диагностика опухолей головного мозга: неврологический осмотр, осмотр окулиста, нейровизуализация — КТ/МРТ.

Проведение люмбальной пункции (ЛП) при опухолях головного мозга противопоказано. В случаях проведения ЛП в анализе ликвора отмечается белково-клеточная диссоциация. Среди первичных опухолей головного мозга глиомы встречаются более чем в 50 % случаев и более 40 % составляют доброкачественные немозговые опухоли.

Глиосаркома. Отмечается в 0,48 % от всех первичных опухолей головного мозга, в 1–8 % всех злокачественных глиальных опухолей. Распространенность в США и ЕС составляет примерно 1 : 1 000 000 в год, пик выявляемости: пятая–седьмая декада жизни, соотношение мужчин и женщин 1,4...1,8 : 1, у детей глиосаркомы развиваются крайне редко.

Время от появления первых жалоб до госпитализации в стационар варьирует от 36 месяцев до 2 недель, в среднем 6,72 месяца.

Клиническая картина: гипертензионный синдром (72,5 %), застойные диски зрительных нервов (22,5 %), интеллектуально-мнестические расстройства (55,0 %), симптомы очагового неврологического дефицита: пирамидная недостаточность (52,5 %), пароксизмальный синдром (52,5 %), речевые нарушения (22,5 %).

Клинические проявления опухолей головного мозга (общемозговые и очаговые) зависят как от стадии заболевания, так и от исходного места и дальнейшего направления роста новообразования; в далеко зашедшей стадии ведущими в клинической картине заболевания являются дислокационные симптомы.

Эпилептический синдром при опухолях головного мозга часто бывает при декомпенсации, когда приходится проводить дифференциальный диагноз с ОНМК.

Виды припадков: первично-генерализованные, фокальные простые, фокальные сложные, полиморфные.

Каверномы (кавернозные мальформации). Отмечаются в 5–13 % всех сосудистых аномалий головного мозга, 0,02–0,13 % всех аутопсий, средний возраст — 30–40 лет. Второй возрастной пик — 70 лет, средний размер 0,5–5 см, но могут быть и гигантские, занимающие целые доли.

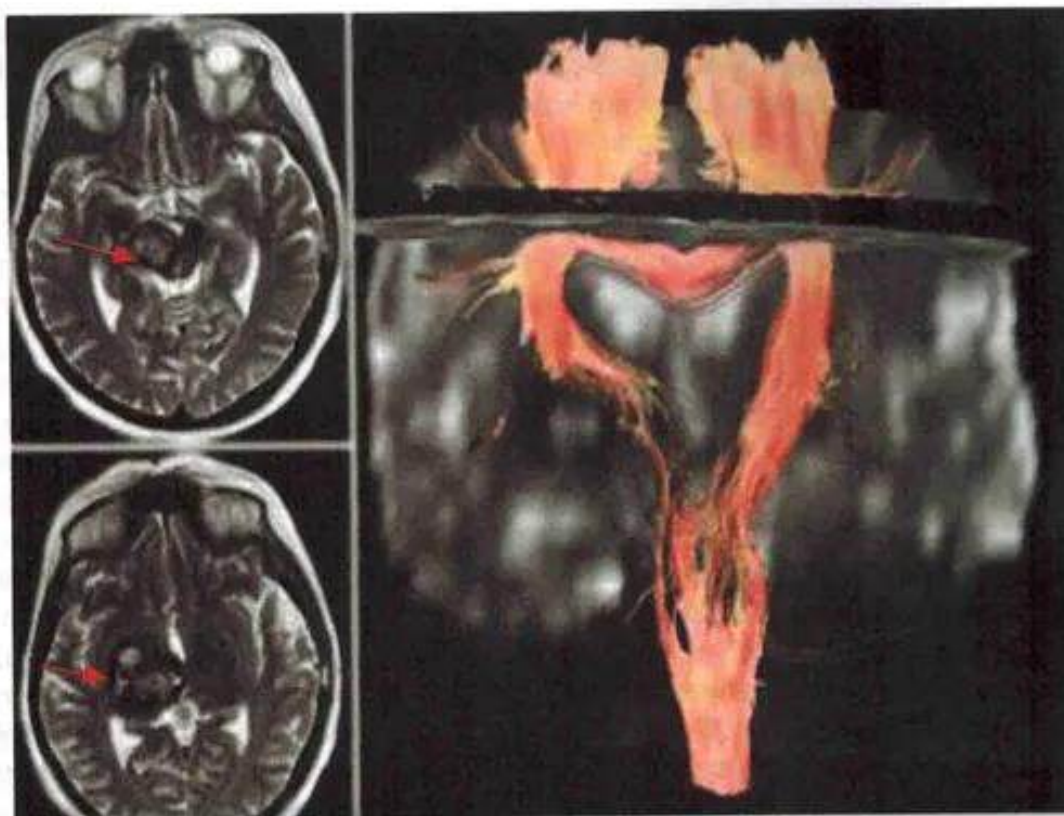


Рис. 34.6. МРТ- трактография у больного с глубинно расположенной каверномой таламуса и среднего мозга справа

а)



б)



Рис. 34.7. МРТ головного мозга, T1-ВИ с контрастированием, корональная проекция; кавернома правой половины моста мозга (а); интраоперационно: (б) — удаление каверномы ствола

Клинически: судорожный синдром (35–60 %), по типу объемного образования (35–50 %), кровоизлияние (20–30 %), локализация — белое вещество всех долей, ствол, мозжечок, оболочки, сплетения желудочков и т. д., не растут, но увеличиваются в размере, риск кровоизлияния — от 0,5 до 4,5 %.

Сосудистые мальформации, формирующиеся в различных отделах головного и спинного мозга, обычно четко отграничены от окружающих тканей и представляют собой совокупность сосудистых полостей различных размеров и форм, содержащих продукты распада крови. Образование может никак не проявляться в течение всей жизни, поэтому показания к удалению каверномы должны быть очень тщательно взвешены врачами и пациентом.

Эти образования относятся к группе сосудистых мальформаций, в которую входят также АВМ, телеангиоэктазии и венозные ангиомы. Среди клинически проявившихся мальформаций разного типа каверномы (кавернозные ангиомы) составляют около 30 %, занимая второе место после АВМ.

Явные признаки шунтирования крови отсутствуют, хотя доказательств того, что кавернозные полости полностью изолированы от кровеносной системы мозга, не существует. Вблизи каверномы нередко располагаются одна, реже несколько крупных вен, которые иногда имеют вид типичной венозной ангиомы. При гистологическом исследовании каверномы представляют собой тонкостенные полости неправильной формы, стенки которых образованы эндотелием. Полости могут плотно прилежать друг к другу либо быть разделены коллагеновыми волокнами или фиброзной тканью. Каверны могут быть заполнены жидкой кровью либо тромбированы. В ткани каверномы могут быть обнаружены участки кальцификации и гиалиноза.

Частый признак — наличие в строме образования признаков повторных кровоизлияний в виде остатков гематом различной давности, а также фрагментов капсулы, типичной для хронической гематомы. Иногда встречается сочетание каверном с другими сосудистыми мальформациями — АВМ и телеангиоэктазиями. Практически облигатным признаком каверном является присутствие отложений гемосидерина в прилежащем мозговом веществе. Мелкие сосуды в окружающих тканях представляют собой нормально сформированные артериолы и капилляры, а видимые в ходе операций вены имеют нормальное строение.

Размеры каверном могут быть самыми разными — от микроскопических до гигантских. Наиболее типичны каверномы размером 2–3 см. Каверномы могут располагаться в любых отделах ЦНС. До 80 % каверном обнаруживаются супратенториально. Типичная локализация супратенториальных каверном — лобная, височная и теменная доли мозга (65 %). К редким относятся каверномы базальных ганглиев, зрительного бугра — 15 % наблюдений. Еще реже встречаются каверномы боковых и третьего желудочков, гипоталамической области, мозолистого тела, интракраниальных отделов черепных нервов.

В задней черепной ямке каверномы чаще всего расположены в стволе мозга, преимущественно в покрывке моста. Изолированные каверномы среднего мозга встречаются редко, а каверномы продолговатого мозга наименее характерны. Каверномы мозжечка (8 % всех каверном) чаще расположены в его полушариях, реже — в черве. Каверномы медиальных отделов полушарий мозжечка, а также червя могут распространяться в IV желудочек и на ствол мозга.

Каверномы функционально значимых областей больших полушарий составляют 20 % супратенториальных каверном. Для каверном задней черепной ямки все локализации, за исключением каверном латеральных отделов полушарий мозжечка, следует считать