

Динамическое исследование реорганизации коры и структуры проводящих путей при ремиттирующем рассеянном склерозе с парезом кисти

С.Н. Куликова, А.В. Переседова, М.В. Кротенкова, В.В. Брюхов, О.В. Трифонова, И.А. Завалишин

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

Характерными симптомами при рассеянном склерозе (РС) являются двигательные нарушения, неизбежно приводящие на определенном этапе заболевания к инвалидизации, в т.ч. из-за несостоятельности/истощения адаптивных компенсаторных механизмов при обширных структурных повреждениях. При этом парез кисти с нарушениями мелкой моторики значительно влияет на качество жизни пациентов, т.к. отражается на повседневной активности и профессиональных навыках. В связи с этим целью работы являлось проведение динамического клинико-структурно-функционального анализа пареза кисти у однородной группы пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом. В исследование были включены 25 пациентов в возрасте 19–50 лет с ремиттирующим рассеянным склерозом во время обострения, проявлявшегося в т.ч. односторонним легким парезом кисти. Осмотр в динамике выполнен через 3 месяца (в стадии развития стойкой ремиссии). 12 здоровых испытуемых в возрасте 23–30 лет составили контрольную группу. Всем пациентам проводили неврологическое обследование. Как пациентам, так и контрольной группе была проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) спинного мозга и головного мозга, включавшая в себя последовательности для получения данных функциональной МРТ (фМРТ) и диффузионно-тензорной МРТ (ДТ-МРТ). При анализе МРТ у всех пациентов развитие двигательных нарушений было обусловлено очагами демиелинизации в спинном мозге на уровне шейного отдела позвоночника (в головном мозге по ходу кортикоспинального тракта очагов не было). При обработке данных фМРТ во время обострения были получены разнонаправленные изменения активации коры головного мозга, что позволило разделить пациентов на две подгруппы, отличавшиеся между собой и от контрольной группы также по данным ДТ-МРТ и результатам исследования глубокой (вибрационной) чувствительности. Через три месяца во время ремиссии было обнаружено достоверно менее полное восстановление мелкой моторики в подгруппе с асимметричным снижением вибрационной чувствительности на стороне пареза, сопровождавшееся также меньшим восстановлением активации коры. Полученные данные позволяют предположить, что реорганизация коры при клинически сходном парезе определяется не только эфферентным, но и афферентным компонентом. Гетерогенность обнаруженных структурно-функциональных изменений при регрессе двигательных нарушений сопряжена с различными исходными патофизиологическими механизмами и отражается на степени восстановления функции. Выявленные отличия указывают на необходимость дифференцированного подхода к индивидуализированному подбору реабилитационного комплекса при РС.

Ключевые слова: ремиттирующий рассеянный склероз, двигательные нарушения, функциональная МРТ, диффузионно-тензорная МРТ.

Введение.

Клинические проявления рассеянного склероза характеризуются чрезвычайным полиморфизмом, что обусловлено диссеминированным во времени и пространстве поражением ЦНС. Характерными симптомами при РС являются двигательные нарушения, формирующиеся при повреждении на любом уровне нисходящих двигательных систем. При этом парез кисти с нарушениями мелкой моторики значительно влияет на качество жизни пациентов, т.к. отражается на повседневной активности и профессиональных навыках. Помимо типичных двигательных нарушений, у 2–5% больных в основном в дебюте остро или подостро может развиваться афферентный парез, обусловленный поражением задних столбов спинного мозга на уровне шейного отдела, являющихся проводниками суставно-мышечной и вибрационной чувствительности [1].

В последние годы традиционные и сравнительно недавно появившиеся МРТ-последовательности все шире используются в исследованиях пациентов с РС с целью оценки степени поражения ЦНС и изучения механизмов развития необратимого неврологического дефицита [8, 10]. Одним из основных вопросов, на которые пытаются найти ответ с помощью МРТ, является обнаружение факторов, ответственных как за полный или частичный регресс симптомов после обострения, так и за прогрессирующее развитие неврологического дефицита, что может быть связано с функциональной реорганизацией коры головного мозга (КГМ) в ответ на поражение вещества ЦНС и истощением адаптивных механизмов на определенном этапе заболевания, вероятно, в связи с массивными структурными изменениями. Для изучения реорганизации КГМ у больных с РС, используют фМРТ [2]. Главным выводом, который можно сделать, исходя из результатов ранее проведенных исследований, является то, что у пациентов с РС действительно наблюдается функциональная перестройка КГМ.

Адаптивные механизмы на ранних стадиях РС характеризуются увеличением активации областей коры, непосредственно участвующих в выполнении определенного задания, а по мере прогрессирования заболевания и накопления повреждения вещества мозга отмечается все возрастающее вовлечение добавочных областей коры, ответственных за осуществление сложных операций и обучение, мотивацию и планирование [27]. Результатом вышеописанной функциональной перестройки коры в целом является относительная сохранность нормальной функции, однако для проверки данного предположения необходимо проведение длительных исследований в динамике от начала болезни, а также целесообразно комбинирование фМРТ с другими методами, такими как ДТ-МРТ, что, вероятно, поможет объяснить влияние повреждения основных проводящих трактов на прогрессирование болезни. Многочисленные исследования показателей ДТ-МРТ у больных с разными формами течения РС показали, что уже на самых ранних стадиях у них наблюдаются изменения как в очагах демиелинизации, так и во внешне неизменном белом веществе головного и спинного мозга [6, 11, 20, 22], а также была выявлена связь этих изменений с выраженностью неврологического дефицита и клиническим исходом обострения [13, 31].

Наиболее изученной с помощью фМРТ, в связи с высокой частотой поражения и значительным влиянием на качество жизни пациентов, является двигательная система. Тем не менее большинство исследований проведено у клинически стабильных пациентов во время ремиссии [9, 12] или во время обострения, но при проведении соответствующей медикаментозной терапии и начавшемся регрессе симптомов [25], в то же время динамических исследований на группах больных не проводилось. В связи с этим **целью** настоящего исследования было проведение динамического клиничко-структурно-функционального анализа двигательных нарушений у однородной группы пациентов с ремиттирующим РС.

Характеристика пациентов и методы

В исследование были включены 25 пациентов (7 мужчин, 18 женщин) с ремиттирующим РС [31] в возрасте от 19 до 50 лет [26; 42] с доминантной правой рукой (Edinburgh handedness inventory) во время обострения, представленного впервые возникшим односторонним легким парезом кисти до терапии кортикостероидами; у 13 (52%) пациентов наблюдался парез правой руки, у 12 (48%) – левой. Обследование пациентов проводили во время обострения и через 3 месяца во время ремиссии. В контрольную группу были включены 12 здоровых добровольцев [25] в возрасте от 23 до 30 лет [23; 28] с доминантной правой рукой. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом; пациенты и здоровые добровольцы подписали информированное согласие на проведение обследования.

Всем пациентам был проведен неврологический осмотр, включавший в себя оценку неврологического дефицита по шкале EDSS, исследование силы конечности путем проведения динамометрии кисти при опущенной вниз руке (D, бар), оценку мелкой моторики с помощью теста по вставлению колышков в планшет с девятью отверстиями (NHPT, секунды). Для объективной оценки силы и мелкой моторики рассчитывались индексы (I_D и I_{NHPT} соответственно), представляющие собой отношение показате-

лей паретичной руки по отношению к показателям непаретичной.

Комплексное нейровизуализационное обследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens MAGNETOM Avanto с величиной магнитной индукции 1,5 Тл и включало в себя последовательности для получения данных функциональной МРТ (ep2d_bold_moco: TR 3750 мс; TE 47 мс; толщина среза 3,0 мм; расстояние между срезами 0,8 мм; измерений 48; размер парадигмы 16 измерений; срезов 36; продолжительность: 3 мин 05 с) в аксиальной проекции отдельно для правой и левой рук, диффузионно-тензорной МРТ (ep2d_diff_mddw_20_p2: TR 4245 мс; TE 94 мс; толщина среза 5,0 мм, расстояние между срезами 1,5 мм, срезов 30; $b = 1000$; продолжительность: 6 м 11 с) в аксиальной и сагиттальной проекциях, а также исследование головного мозга в режиме T2-взвешенных изображений в аксиальной проекции (TR 4000 мс; TE 106 мс; толщина среза 5,0 мм; расстояние между срезами 1,5 мм; срезов 20; продолжительность: 2 м 02 с), исследование спинного мозга в режиме T2-взвешенных изображений в сагиттальной проекции (TR 3500 мс; TE 89 мс; толщина среза 3,0 мм; расстояние между срезами 0,3 мм; срезов 13; продолжительность: 3 м 35 с).

При проведении фМРТ исследования использовалась простая блоковая двигательная парадигма [7], задание которой заключалось в выполнении сгибания-разгибания II-V пальцами кисти с частотой 1 Гц, темп задавался при помощи визуальных стимулов, передававшихся на экран в виде пульсирующей фигуры, амплитуда движения была ограничена 3 см с помощью рамки, аналогичной используемой в мультицентровом исследовании при РС [21]. За время одного сканирования (3 мин 5 сек) происходило чередование 3 периодов покоя и 3 периодов активации, при этом продолжительность каждого периода 30 секунд (8 измерений всего объема головного мозга); в результате для каждого обследуемого было получено 48 измерений всего объема головного мозга. Для обработки данных фМРТ использовался пакет программ SPM5 на базе MATLAB 7.10.0. [14]. Во время предварительного статистического анализа данных фМРТ для каждого обследуемого были получены данные о зонах активации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные, и те же самые данные представлены в цифровом формате с указанием уровня статистической значимости зоны активации, ее объема (в вокселях) и координаты в стереотаксическом пространстве MNI (Montreal Neurological Institute anatomical template). Данный анализ проводился для каждого испытуемого отдельно (порог статистической значимости – $p \leq 0,001$ uncorrected) с последующим анализом группы (применялся дизайн one-sample t-test с порогом статистической значимости – $p \leq 0,05$ FWE corrected (Family wise error – corrected)). В дальнейшем для локализации зон интереса по полям Бродманна, просмотра и представления полученных данных использовался xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) также на базе SPM5. При анализе данных фМРТ в контрольной группе была определена основная зона интереса – первичная сенсомоторная кора (рис. 1). Для интересующих зон активации в каждом полушарии были получены их объемы в вокселях и коэффициент латерализации K, рассчитываемый по формуле $[P/NP]$ (где P – объем активации при движении паретичной рукой, NP – объем активации при движении непаретичной рукой). Предварительный анализ фМРТ данных в группе пациентов с ремиттирующим рассеянным склерозом (PPC) во время обострения показал разнонаправлен-

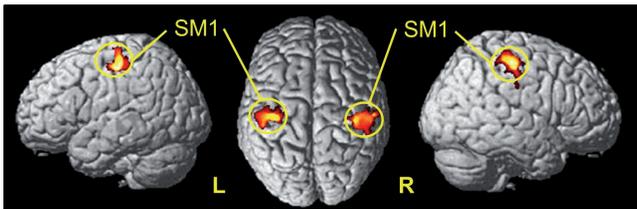


рис. 1: Активация SM1 при движении правой и левой кистью в контрольной группе, $p_{\text{FWE-cor}} < 0,05$, $T=7$, $Z>5$. Правая рука: объем зоны активации 3547 вокселей, MNI (x, y, z) -32, -20, 51 {мм}. Левая рука: объем зоны активации 3486 вокселей, MNI (x, y, z) 50, -25, 54 {мм}.

ные изменения активации первичной моторной коры при движении паретичной рукой по сравнению с активацией при движении непаретичной рукой. В связи с этим по данным коэффициента латерализации К все пациенты с РРС были разделены на 2 подгруппы: в первую подгруппу вошли пациенты с $K < 1$ (зона активации (в вокселях) при движении паретичной рукой меньше, чем при движении непаретичной рукой), во вторую – с $K > 1$ (зона активации (в вокселях) при движении паретичной рукой больше, чем при движении непаретичной рукой).

Обработка данных ДТ-МРТ проводилась с помощью стандартного приложения Neuro 3D, Siemens. При этом на станции Syngo Siemens на полученных автоматически картах у каждого испытуемого вручную обводились зоны интереса в следующих областях: в кортикоспинальном тракте на уровне моста мозга с обеих сторон, ножек мозга, средней трети заднего бедра обеих внутренних капсул [16], в медиальной петле (совокупность волокон вторых нейронов всех видов чувствительности противоположной стороны тела) на уровне средних мозжечковых ножек с

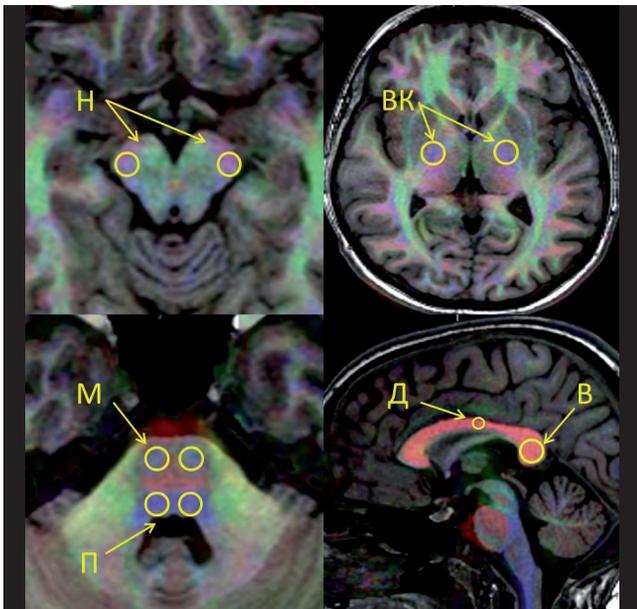


рис. 2: Зоны интереса, нанесенные на цветные FA-карты, совмещенные с T1-взвешенными изображениями, в которых регистрировались параметры ДТ-МРТ: КСТ на уровне моста мозга (М), ножек мозга (Н), внутренних капсул (МК) с обеих сторон, медиальные петли (П), двигательная зона (Д) и валик (В) мозолистого тела.

обеих сторон, в валике и двигательной зоне мозолистого тела [15] (рис. 2). Для оценки структурных изменений волокон белого вещества по данным ДТ-МРТ использовались следующие показатели: средняя диффузионная способность ($MD \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) [3; 24]; фракционная анизотропия (FA) [11]; аксиальный коэффициент диффузии ($AD \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) [4; 28]; радиальный коэффициент диффузии ($RD \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) [19; 23].

Сравнительный анализ полученных данных проводился с помощью пакета программ Statistica 8.0 (U-критерий Манна-Уитни и критерий Вилкоксона), ROC-анализ – с помощью пакета программ SPSS 20.0. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей (Me [25%; 75%]). Статистически значимыми считались результаты при $p < 0,05$.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

Основным условием включения пациентов в исследование было наличие (наряду с другими симптомами обострения РС) одностороннего легкого пареза кисти – 1 [1; 1] балл по шкале НИИ Неврологии РАМН (Столярова Л.Г. и соавт., 1982).

Клинические характеристики подгрупп пациентов с РРС представлены в табл. 1. Обе подгруппы значительно отличались между собой по результатам исследования вибрационной чувствительности. В первой подгруппе она была асимметрично снижена на стороне пареза у 13 (87%) больных, во второй подгруппе у 6 (60%) больных вибрационная чувствительность на руках была снижена симметрично, а у 2 (20%) не была изменена. При этом данные динамометрии и NHPT значительно отличались в паретичной руке по сравнению с непаретичной.

таблица 1: Демографические и клинические характеристики пациентов с РРС на момент включения в исследование (во время обострения) и через три месяца. Данные представлены в виде медианы [1 и 3 квартилей].

Пациенты с РРС	Обострение		Ремиссия	
	1 подгруппа	2 подгруппа	1 подгруппа	2 подгруппа
Количество	15	10	15	10
Коэффициент латерализации К	0,38 [0,24; 0,6]	2,06 [1,67; 2,84]	0,67 [0,39; 1,3]	0,99 [0,6; 2,8]
Возраст	30,5 [27; 35,7]	30 [25,2; 42]	30,5 [27; 35,7]	30 [25,2; 42]
Пол (муж/жен)	5/10	2/8	5/10	2/8
Длительность болезни (лет)	3,8 [2; 10,3]	5,9 [1,2; 6,3]	4,05 [2,25; 10,55]	6,15 [1,45; 6,55]
EDSS	3,75 [3,5; 4,5]	3,5 [3,5; 4]	3,25 [2,3,5]	3,5 [3; 3,75]
FS (пирамидная симптоматика)	3 [2; 3]	3 [3; 3]	1 [1; 1,5]	2 [1,5; 2,5]
FS (нарушения чувствительности)	3 [2; 3]	3 [2; 3]	2,5 [2; 3]	3 [2,5; 3]
I_D	0,87 [0,77; 0,89]	0,77 [0,68; 0,87]	0,98 [0,92; 1,04]	0,99 [0,93; 1,07]
I_{NHPT}	1,2 [1,16; 1,44]	1,32 [1,16; 1,57]	1,1 [1,05; 1,16]	0,96 [0,96; 1,08]

При втором обследовании через три месяца все пациенты с РРС отмечали субъективное улучшение и восстановление функций ранее паретичной кисти; степень пареза в ранее паретичной руке по шкале НИИ Неврологии РАМН значимо уменьшилась и была оценена в 0 [0; 0] баллов (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,005$). Общий балл по EDSS значимо уменьшился в обеих подгруппах (Wilcoxon matched pairs test, $p<0,05$), кроме того, в первой подгруппе наблюдалось значимое уменьшение балла FS по двигательной системе (Wilcoxon matched pairs test, $p=0,003$). При неврологическом обследовании в первой подгруппе асимметричное снижение вибрационной чувствительности на руках (ниже на руке, в которой ранее наблюдался парез) сохранялось в 53% случаев (8 пациентов), во второй подгруппе асимметрии не наблюдалось. Регресс пареза в кисти подтверждался и результатами динамометрии: показатели динамометрии ранее паретичной руки в обеих подгруппах возросли (Wilcoxon matched pairs test, $p<0,05$) и стали сравнимы с показателями непаретичной руки. Время выполнения NHPT ранее паретичной рукой уменьшилось также в обеих подгруппах (Wilcoxon matched pairs test, $p<0,05$), однако при анализе I_{NHPT} между подгруппами были обнаружены значимые различия: в первой подгруппе наблюдалось достоверно менее полное восстановление мелкой моторики по сравнению со второй подгруппой (Mann-Whitney U-Test, $p<0,05$). Числовые параметры указанных показателей представлены в табл. 1.

Результаты МРТ-исследований пациентов с РРС во время обострения

При анализе МРТ спинного мозга значимых различий между подгруппами по размерам и локализации очагов демиелинизации в шейном отделе позвоночника выявлено не было.

При более детальной оценке результатов группового анализа по данным фМРТ в первой подгруппе ($K<1$) было обнаружено, что объем активации первичной сенсомоторной коры у пациентов при движении паретичной кистью был более чем в 2 раза меньше, чем при движении непаретичной кистью (рис. 3); в свою очередь во второй подгруппе ($K>1$) объем активации первичной сенсомоторной коры у пациентов при движении паретичной кистью был более чем в 2 раза больше, чем при движении непаретичной кистью (рис. 4).

При анализе данных ДТ-МРТ были получены следующие различия: в первой подгруппе пациентов с $K<1$ по сравнению с контрольной группой были обнаружены значимые изменения показателей в соответствующей парезу меди-

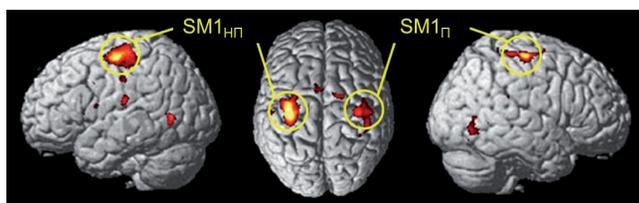


рис. 3: Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе 1 во время обострения, $p_{\text{Wecon}}<0,001$, $T=9$, $Z>5$. Паретичная рука (SM1_П): объем зоны активации 1435 вокселей, MNI (x, y, z) 44, -34, 63 (мм). Непаретичная рука (SM1_{НП}): объем зоны активации 4802 вокселей, MNI (x, y, z) -28, -19, 55 (мм).

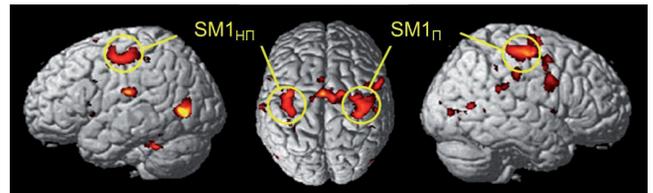


рис. 4: Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе 2 во время обострения, $p_{\text{Wecon}}<0,05$, $T=7$, $Z>4,69$. Паретичная рука (SM1_П): объем зоны активации 4672 вокселей, MNI (x, y, z) 42, -25, 57 (мм). Непаретичная рука (SM1_{НП}): объем зоны активации 3060 вокселей, MNI (x, y, z) -40, -12, 49 (мм).

альной петле и во внутренней капсуле КСТ противоположного полушария, в то время как во внутренней капсуле соответствующего парезу КСТ достоверные изменения были выявлены в обеих подгруппах. В то же время в КСТ, соответствующем парезу, на уровне моста мозга отличия выявлены только во второй подгруппе. При этом на данном уровне КСТ показатели первой и второй подгрупп достоверно отличались между собой с большими изменениями именно во второй подгруппе. Числовые значения указанных параметров ДТ-МРТ представлены в табл. 2 в виде медианы [1 и 3 квартилей].

Корреляционный анализ параметров ДТ-МРТ с данными неврологического обследования в первой подгруппе паци-

таблица 2: Числовые данные параметров ДТ-МРТ в зонах интереса, в которых наблюдались значимые различия, во время обострения.

Зона интереса и параметры ДТИ	Контрольная группа (КГ)	I подгруппа (I)	II подгруппа (II)	Достоверные отличия ($p<0,05$)*
Медиальная петля (соотв. парезу)				
FA	707,6 [667,9; 724,5]	613 [572,3; 678,6]	725,3 [721; 774,5]	КГ и I, $p=0,027$
RD	488,7 [439,8; 495,2]	556,4 [485,8; 580,6]	407,47 [353,56; 456,24]	КГ и I, $p=0,027$
КСТ (внутренняя капсула – соотв. парезу)				
FA	752 [737,7; 770,65]	681,8 [655,9; 706,7]	697,3 [660,1; 730,8]	КГ и I, $p=0,00015$ КГ и II, $p=0,0022$
RD	334,6 [317,4; 345,3]	416,1 [372,7; 431,5]	375,5 [364; 401,2]	КГ и I, $p=0,00021$ КГ и II, $p=0,00092$
КСТ (внутренняя капсула – противоположное полушарие)				
FA	752 [737,7; 770,65]	688,8 [683,7; 705,8]	712,6 [692,5; 761,13]	КГ и I, $p<0,0001$
RD	334,6 [317,4; 345,3]	388,7 [365,5; 401,2]	349,3 [319,14; 379,36]	КГ и I, $p<0,0001$
КСТ (мост мозга – соотв. парезу)				
FA	600,1 [541,8; 649,2]	599,3 [556,75; 610,45]	554,2 [474,8; 582,6]	КГ и II, $p=0,031$ I и II, $p=0,03$
RD	468,6 [438,3; 500,7]	497,3 [464,7; 509,3]	530,6 [500,75; 562,8]	КГ и II, $p=0,039$ I и II, $p=0,023$

Примечание: *Mann-Whitney U-Test

ентов с PPC выявил отрицательную корреляцию между величиной RD в соответствующей парезу медиальной петле и показателями динамометрии опущенной паретичной руки (метод Спирмена, $r=-0,78$; $p<0,05$), т.е. более выраженному изменению показателей RD соответствует меньшая сила в паретичной руке. Во второй подгруппе корреляционный анализ объема активации с показателями мелкой моторики кисти выявил значимую положительную связь между значениями коэффициента латерализации K и временем выполнения NHPT (метод Спирмена, $r=0,76$, $p<0,05$), т.е. более длительному выполнению теста паретичной рукой соответствует большая зона активации соответствующей первичной сенсомоторной коры. Кроме того, отмечается наличие отрицательной корреляции между объемом активации и показателями динамометрии опущенной паретичной руки (метод Спирмена, $r=-0,61$, $p<0,05$), т.е. большая зона активации первичной сенсомоторной коры соответствует большему неврологическому дефициту.

Полученные структурно-функциональные различия между подгруппами позволяют предположить сочетание поражения афферентных и эфферентных путей в формировании пареза и, следовательно, изменении функциональной активности коры в подгруппе с меньшей зоной активации; преобладание поражения эфферентного КСТ в формировании пареза кисти в подгруппе с увеличенной зоной активации первичной сенсомоторной коры.

Результаты ROC-анализа

В связи с наличием достоверных различий показателей ДТ-МРТ в соответствующем парезу кортикоспинальном тракте на уровне моста мозга между указанными подгруппами больных РС были построены ROC-кривые для FA и RD в данной зоне интереса и получены пороговые значения этих показателей: FA=587 ($p=0,033$) (рис. 5); RD=498,6 $\times 10^{-5}$ мм²/с ($p=0,023$). Таким образом, для первой подгруппы больных PPC (K<1) более характерны следующие значения показателей ДТ-МРТ в соответствующем парезу кортикоспинальном тракте на уровне моста мозга: FA>587, RD<498,6 $\times 10^{-5}$ мм²/с; а для второй подгруппы (K>1), напротив: FA<587, RD>498,6 $\times 10^{-5}$ мм²/с. При этом более чувствительным показателем оказался RD, характеризую-

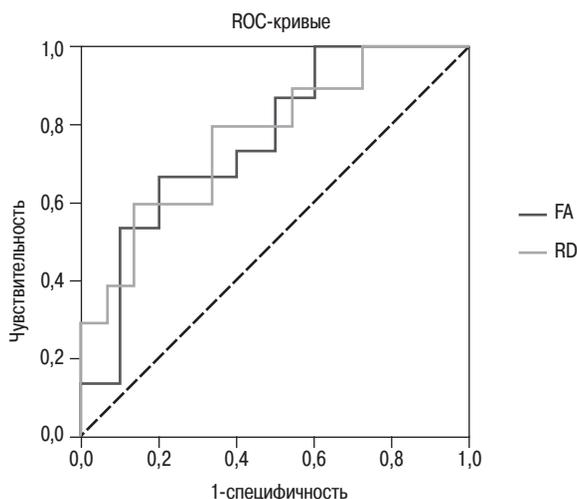


рис. 5: ROC-кривые для значений FA и RD в КСТ на уровне моста мозга, AUC = 0,773, $p = 0,023$.

щий диффузионную способность, перпендикулярную направлению максимальной диффузии (чувствительность – 80%, специфичность – 67%), что, вероятно, связано с преимущественным воздействием на его значение изменений миелиновой оболочки [19, 23], тогда как большей специфичностью обладает фракционная анизотропия (чувствительность – 67%, специфичность – 80%).

Результаты МРТ-исследований пациентов с PPC во время ремиссии

При оценке данных фМРТ через три месяца после обострения во время стойкой ремиссии в первой подгруппе отмечалась тенденция к увеличению зоны активации при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез; тем не менее, сохранялся меньший объем активации по сравнению с противоположным полушарием (рис. 6). Во второй подгруппе наблюдалось уменьшение зоны активации первичной сенсомоторной коры при движении кистью, в которой ранее наблюдался парез, до размеров, сравнимых с активацией при движении непаретичной кистью (рис. 7).

При сравнении показателей ДТ-МРТ в отличие от обострения при ремиссии как в первой, так и во второй подгруппе выявлены значимые отличия в медиальной петле, а также в КСТ на уровне внутренних капсул с двух сторон. Подобное увеличение числа зон интереса при ДТ-МРТ, которые значимо отличаются от контрольной группы, возможно, отражает текущий диффузный демиелинизирующий/дегенеративный процесс, характерный признак РС, однако для более достоверного суждения необходимо дальнейшее подтверждение. Числовые значения указанных параметров ДТ-МРТ представлены в табл. 3 в виде медианы [1 и 3 квантилей].

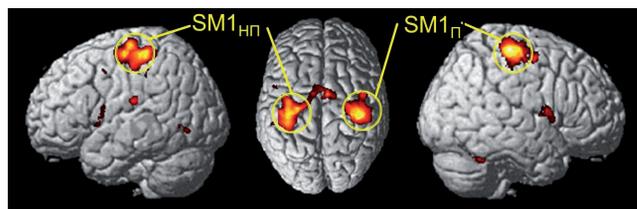


рис. 6: Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе 1 во время ремиссии, $p_{FDR\text{corr}}<0,001$, T=9, Z>6. Паретичная рука (SM1_П): объем зоны активации 9400 вокселей, MNI (x, y, z) 46, -29, 61 (мм). Непаретичная рука (SM1_{НП}): объем зоны активации 11428 вокселей, MNI (x, y, z) -38, -33, 59 (мм).

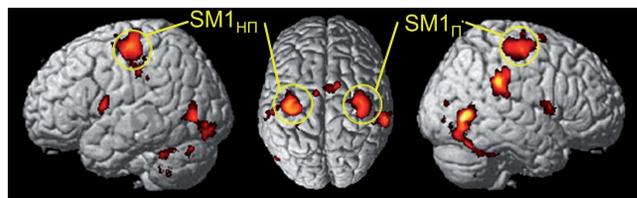


рис. 7: Активация SM1 при движении паретичной (П) и непаретичной (НП) кистью в подгруппе 2 во время ремиссии, $p_{FDR\text{corr}}<0,05$, T=5, Z>4. Паретичная рука (SM1_П): объем зоны активации 5732 вокселей, MNI (x, y, z) 35, -18, 51 (мм). Непаретичная рука (SM1_{НП}): объем зоны активации 5819 вокселей, MNI (x, y, z) -36, -15, 51 (мм)

таблица 3: Числовые данные параметров ДТ-МРТ в зонах интереса, в которых наблюдались значимые различия, во время ремиссии.

Зона интереса и параметры ДТИ	Контрольная группа (КГ)	I подгруппа (I)	II подгруппа (II)	Достоверные отличия ($p < 0,05$)*
Медиальная петля (соотв. парезу)				
FA	707,6 [667,9; 724,5]	654 [588; 684]	616,65 [568,47; 657]	КГ и I, $p=0,025$ КГ и II, $p=0,027$
КСТ (внутренняя капсула – соотв. парезу)				
FA	752 [737,7; 770,65]	687,4 [637,4; 712,3]	736,15 [653,4; 749,4]	КГ и I, $p < 0,0001$ КГ и II, $p=0,044$
КСТ (внутренняя капсула – противоположное полушарие)				
FA	752 [737,7; 770,65]	693 [649,1; 707,15]	716,75 [679,1; 735,8]	КГ и I, $p < 0,0001$ КГ и II, $p=0,0062$
КСТ (ножка мозга – соотв. парезу)				
FA	777,5 [745,4; 812,7]	704 [657,6; 766,2]	710,5 [696,2; 754,3]	КГ и I, $p=0,0039$ КГ и II, $p=0,022$
КСТ (мост мозга – соотв. парезу)				
FA	600,1 [541,8; 649,2]	565 [511,2; 607,5]	505,2 [480,1; 630,95]	нет
RD	468,6 [438,3; 500,7]	498,7 [465,7; 554,35]	536,1 [466,6; 596]	нет

Примечание: *Mann-Whitney U-Test.

таблица 4: Изменения числовых данных параметров ДТ-МРТ в динамике через 3 месяца после обострения

Подгруппы, зоны интереса и параметры ДТИ	I исследование (обострение)	II исследование (ремиссия)
I подгруппа	Нет достоверных изменений	
II подгруппа	Достоверные отличия ($p=0,028$)*	
КСТ (внутренняя капсула – соотв. парезу)		
FA	697,3 [660,1; 730,8]	736,15 [653,4; 749,4]

Примечание: *Wilcoxon matched pairs test.

Значимое изменение параметров ДТ-МРТ в динамике наблюдалось лишь во внутренней капсуле соответствующего ранее наблюдавшемуся парезу полушария, которые стали сравнимы с контрольной группой (табл. 4).

Обсуждение

Полученные данные позволяют предположить, что реорганизация коры при клинически сходном парезе, обусловленном шейным спинальным очагом, определяется не только эфферентными, но и афферентными нарушениями. При этом парез, сопряженный, в т.ч. с асимметричным снижением вибрационной чувствительности, во время обострения характеризуется уменьшением активации первичной сенсомоторной коры, а также преобладанием повреждения медиальной петли при относительной сохранности кортикоспинального тракта.

В свою очередь, снижение силы в руке, не сопровождающееся асимметричным снижением глубокой чувствительности, связанное с преимущественным поражением эфферентных двигательных путей, характеризуется компенсаторным увеличением активации соответствующей первичной сенсомоторной коры в ответ на структурные изменения в кортикоспинальном тракте при отсутствии значимых изменений в медиальной петле.

Необходимо отметить, что подобная гетерогенность активации при двигательных нарушениях при ремиттирующем РС, в т.ч. уменьшение зоны, отмечена нами впервые. В ранее выполненных фМРТ-исследованиях при РС с двигательными нарушениями описывалось только увеличение зон активации вне зависимости от формы течения рассеянного склероза [2]. Это может быть связано с особенностями включенных в исследование пациентов: как уже было указано выше, в большинстве работ были обследованы клинически стабильные пациенты во время ремиссии или во время обострения с двигательными нарушениями, но при проведении соответствующей медикаментозной терапии и начавшемся регрессе симптомов [9, 12, 25, 26]; кроме того, у них не наблюдалось и не было в анамнезе расстройств чувствительности в тестируемой конечности [26].

Полученные пороговые значения показателей ДТ-МРТ позволяют с довольно высокой степенью вероятности определить преобладание того или иного компонента пареза у пациентов с обострением РРС, что может играть важную роль для разработки индивидуальных планов реабилитационных программ. Так, например, при инсульте, гемипарезе является одним из главных предикторов плохого восстановления [5, 29]. Проприоцептивный импульс, возникающий при сокращении мышцы, проецируется на моторную кору посредством таламуса и сенсорной коры; при частом повторении одного и того же движения сенсорный импульс, достигающий сенсомоторной коры, вызывает феномен длительного потенцирования кортикальных нейронов, что может увеличить возбудимость постсинаптических мембран соответствующей группы нейронов [18]. Именно поэтому элемент повторения наряду с наличием обратной связи от проприоцепторов являются необходимыми для восстановления двигательных функций. С этим связана разработка дополнительных методов реабилитации для больных с нарушениями чувствительности, таких как ЭМГ-иницированная электрическая стимуляция мышц [17] или временная функциональная деафферентация пораженной руки [30]. Вероятно, для больных РРС со значительным влиянием деафферентации на компенсаторные реакции следует также применять особые методы реабилитации.

Подтверждением данной гипотезе отчасти служат данные, полученные через три месяца после обострения. Несмотря на восстановление силы в руке в обеих подгруппах, в первой подгруппе с асимметричным снижением вибрационной чувствительности во время обострения, которое сохранялось более чем у половины больных и через 3 месяца, наблюдалось достоверно менее полное восстановление мелкой моторики, чем во второй подгруппе (по результатам ННРТ). Кроме того, первая подгруппа во время ремиссии характеризовалась сохранением меньшей зоны активации при движении рукой, в которой ранее наблюдался парез, однако наблюдалась тенденция к увеличению ее размеров по сравнению с периодом обострения. Во второй подгруппе с более полным восстановлением мелкой моторики размеры зон активации при движении руками через

три месяца стали сопоставимы. Выявленные динамические изменения активации первичной сенсомоторной коры во второй подгруппе согласуются с описанными ранее результатами динамического фМРТ исследования на одной пациентке с РРС после обострения с двигательными нарушениями [25].

В заключение необходимо отметить, что впервые выявленная гетерогенность обнаруженных структурно-функциональных изменений при развитии и регрессе двигательных

нарушений сопряжена, вероятно, с различными исходными патофизиологическими механизмами. При этом, сочетание пареза с относительной деафферентацией коры, проявляющейся асимметричным снижением вибрационной чувствительности, характеризуется менее благоприятным прогнозом для восстановления. Выявленные отличия между подгруппами указывают на необходимость дифференцированного, индивидуализированного подхода к реабилитации пациентов, что, однако, должно быть подтверждено данными длительных тщательно спланированных динамических исследований.

Список литературы

1. Гусев Е.А., Завалишин И.А., Бойко А.Н. Рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания. Клиническое руководство. М.: Реал Тайм, 2011: 528.
2. Завалишин И.А., Переседова А.В., Кротенкова М.В. и др. Кортикальная реорганизация при рассеянном склерозе (обзор литературы). *Анналы клинич. и эксперим. неврол.* 2008; 2 (2): 28–34.
3. Basser P.J., Pierpaoli C. Microstructural features measured using diffusion tensor imaging. *J Magn Reson B* 1996; 111: 209–219.
4. Budde M.D., Kim J.H., Liang H.F. et al. Toward accurate diagnosis of white matter pathology using diffusion tensor imaging. *Magn Reson Med* 2007; 57: 688–695.
5. Carey L.M. Somatosensory loss after stroke. *Crit Rev Phys Rehabil Med.* 1995; 7: 51–91.
6. Ciccarelli O., Wheeler-Kingshott C.A., McLean M.A. et al. Spinal cord spectroscopy and diffusion-based tractography to assess acute disability in multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 2220–2231.
7. Donaldson D.I., Buckner R.L. Effective paradigm design. In: Jezzard, P., Matthews, P.M., Smith, S.M. (Eds.), *Functional MRI, an Introduction to Methods.* Oxford University Press, Oxford, 177–197.
8. Filippi M., Rocca M.A., Comi G. The use of quantitative magnetic-resonance-based techniques to monitor the evolution of multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2003a; 2: 337–346.
9. Filippi M., Rocca M.A. Cortical reorganisation in patients with MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004b; 75: 1087–1089.
10. Filippi M., Rocca M.A. Magnetization transfer magnetic resonance imaging in the assessment of neurological diseases. *J Neuroimaging* 2004a; 14: 303–13 [Review].
11. Filippi M., Cercignani M., Inglese M. et al. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 304–311.
12. Filippi M., Rocca M.A. Functional MR Imaging in Multiple Sclerosis *Neuroimag Clin N Am* 19. 2009: 59–70.
13. Freund P., Wheeler-Kingshott C., Jackson J. et al. Recovery after spinal cord relapse in multiple sclerosis is predicted by radial diffusivity. *Multiple Sclerosis*, 2010; 16: 1193–1202.
14. Friston K.J., Holmes A.P., Poline J.B. et al. Analysis of fMRI time-series revisited. *Neuroimaging* 1995; 2: 45.
15. Hofer S., Merboldt K.-D., Tammer R., Frahm J. Rhesus monkey and human share a similar topography of the corpus callosum as revealed by diffusion tensor MRI in vivo. *Cereb. Cortex* 2008; 18 (5): 1079–1084
16. Holodny A.I., Gor D.M., Watts R. et al. Diffusion-tensor MR tractography of somatotopic organization of corticospinal tracts in the internal capsule: initial anatomic results in contradistinction to prior reports. *Radiology.* 2005; 234: 649–653.
17. Hummelshaim H., Amberger S., Mauritz K.H. The influence of EMG-initiated electrical muscle stimulation on motor recovery of the centrally paretic hand. *Eur J Neurol* 1996; 3: 245–254.
18. Keller A., Iriki A., Asanuma H. Identification of neurons producing LTP in the cat motor cortex: intracellular recordings and labeling. *J Comp Neurol* 1990b; 300: 47–60.
19. LeBihan D. Looking into the functional architecture of the brain with diffusion MRI. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 469–80.
20. Lin F., Yu C., Jiang T. et al. Diffusion tensor tractography-based group mapping of the pyramidal tract in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28: 278–282.
21. Mancini L., Ciccarelli O., Manfredonia F. et al. Short-term adaptation to a simple motor task: A physiological process preserved in multiple sclerosis. *NeuroImage* 2009; 45: 500–511.
22. Pagani E., Filippi M., Rocca M.A., Horsfield M.A. A method for obtaining tract-specific diffusion tensor MRI measurements in the presence of disease: application to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroimage* 2005; 26 (1): 258–265.
23. Pierpaoli C., Basser P.J. Toward a quantitative assessment of diffusion anisotropy. *Magn Reson Med* 1996; 36: 893–906.
24. Pierpaoli C., Jezzard P., Basser P.J. et al. Diffusion tensor MR imaging of the human brain. *Radiology* 1996; 201: 637–648.
25. Reddy H., Narayanan S., Matthews P.M. et al. Relating axonal injury to functional recovery in MS. *Neurology* 2000; 54: 236–39.
26. Reddy H., Narayanan S., Woolrich M. et al. Functional brain reorganization for hand movement in patients with multiple sclerosis: defining distinct effects of injury and disability. *Brain.* 2002; 125 (Pt 12): 2646–2657.
27. Rocca Maria A, Bruno Colombo, Andrea Falini et al. Cortical adaptation in patients with MS: a cross-sectional functional MRI study of disease phenotypes *Lancet Neurol* 2005; 4: 618–626.
28. Rovaris M., Filippi M. Diffusion tensor MRI in multiple sclerosis. *J Neuroimaging* 2007; 17.(Suppl 1): 27S–30S.
29. Tzvetanov P., Rousseff R.T. Median SSEP changes in hemiplegic stroke: Long-term predictive values regarding ADL recovery. *Neuro Rehabilitation* 2003; 18: 317–324.
30. Weiss T., Sens E., Teschner U. et al. Deafferentation of the Affected Arm: A Method to Improve Rehabilitation? *Stroke.* 2011; 42: 1363–1370.
31. Wilson M., Tench C.R., Morgan P.S., Blumhardt L.D. Pyramidal tract mapping by diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: improving correlations with disability. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 203–207.

Longitudinal cortex reorganization and white matter tracts structural changes analysis in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with hand palsy

S.N. Kulikova, A.V. Peresedova, M.V. Krotenkova, V.V. Bryukhov, O.V. Trifonova, I.A. Zavalishin

Research Center of Neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)

Keywords: relapse-remitting multiple sclerosis, motor disorders, functional MRI, diffusion-tensor MRI.

Motor disorders are a frequent syndrome in multiple sclerosis (MS), leading to severe disability, possibly associated with inefficiency of adaptive mechanisms, probably because of widespread structural changes. Hand palsy with fine motor skills damage influences greatly on quality of life, because hand function plays an important role in everyday activities and working practices. Thus the aim of the study was to investigate functional and structural features of hand palsy in homogenous sample of MS patients during the relapse and in three months. Data were acquired from 25 relapsing-remitting MS patients during relapse also characterized by unilateral light hand palsy, and in three months. 12 age-matched healthy controls entered the control group. All patients underwent neurological examination, including nine-hole peg test and dynamometry, and magnetic resonance imaging of cervical spine and brain, including functional MRI and diffusion tensor imaging (DTI)

sequences. All patients had lesions in spinal cord on cervical spine MRI. fMRI data analysis during relapse showed differently directed activation changes and allowed to divide all patients in two subgroups. These subgroups differed from each other and control group by deep sensitivity and DTI values. In three months patients in the first subgroup had less complete fine motor skills recovery, which was accompanied also by preservation of activation changes and deep sensitivity asymmetry in comparison with the second subgroup. Received data allow us to assume that clinically similar palsy, caused by spinal cord lesion, could be characterized by greater or lesser sensation impairment contribution. In three months heterogeneous structural and functional changes were observed, depending, possibly, on initially different pathologic mechanisms. Revealed differences should be taken into consideration while rehabilitation planning.

Контактный адрес: Куликова Софья Николаевна – асп. отд. лучевой диагностики ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-22-05, факс: +7 (495) 490-41-71; e-mail: kulikovasn@gmail.com;

Переседова А.В. – вед. науч. сотр. VI неврологического отделения ФГБУ «НЦН» РАМН;

Брюхов В.В. – науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Трифонова О.В. – рук. приемного отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кротенкова М.В. – рук. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Завалишин И.А. – рук. VI неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН.