

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ И ДИФФУЗИОННО-ТЕНЗОРНАЯ МРТ В ОЦЕНКЕ ИЗМЕНЕНИЙ КОННЕКТОМА ГОЛОВНОГО МОЗГА У ДЕТЕЙ СО СПАСТИЧЕСКОЙ ДИПЛЕГИЕЙ ПОСЛЕ ТРАНСЛИНГВАЛЬНОЙ НЕЙРОСТИМУЛЯЦИИ

Чегина Д.С.¹, Анпилогова К.С.¹, Ефимцев А.Ю.¹, Грищенко А.С.¹, Труфанов Г.Е.¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, e-mail: fmrc@almazovcentre.ru

В настоящее время спастическая диплегия (болезнь Литтля) – самая распространенная форма детского церебрального паралича (ДЦП), приводящая к стабильным моторным и функциональным нарушениям, которые требуют поиска новых и более эффективных методов реабилитации. Особое внимание в детской неврологии уделяется проблеме восстановления мышечного контроля и вестибулярных функций (удержание равновесия, улучшение координации движений), необходимых для социальной адаптации детей. Одним из перспективных направлений реабилитации детей с ДЦП является применение различных методик электростимуляции в комбинации с целенаправленными физическими упражнениями, направленными на усиление контроля двигательных функций. Метод транслингвальной нейростимуляции (ТЛНС) - это новый неинвазивный способ непосредственной и одновременной стимуляции тройничного и лицевого черепных нервов с дальнейшей передачей естественного потока нейронных импульсов в ствол мозга (мост и продолговатый мозг) и мозжечок, активируя функцию нейронных сетей и усиливая процессы сенсомоторной интеграции. Выполнено динамическое исследование головного мозга у детей со спастической диплегией до и после ТЛНС с применением методик функциональной МРТ в покое и диффузионно-тензорной МРТ, в ходе которого были выявлены статистически значимые изменения рабочих сетей и проводящих путей головного мозга после ТЛНС, что коррелирует с клиническими данными и подтверждает ее эффективность вследствие активации процессов нейропластичности.

Ключевые слова: спастическая диплегия, транслингвальная нейростимуляция, нейронные сети, функциональная МРТ покоя, диффузионно-тензорная МРТ, проводящие пути.

FUNCTIONAL AND DIFFUSION-TENSOR MRI IN THE ASSESSMENT OF CHANGES IN THE BRAIN CONNECTOMA IN CHILDREN WITH SPASTIC DIPLEGIA AFTER TRANSLINGUAL NEUROSTIMULATION

Chagina D.S.¹, Anpilogova K.S.¹, Efimtsev A.Yu.¹, Grishchenkov A.S.¹, Trufanov G.E.¹

¹Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, email: fmrc@almazovcentre.ru

Currently, spastic diplegia (Little's disease) is the most common form of cerebral palsy (CP), which leads to stable motor and functional disorders that require the search for new and more effective rehabilitation methods. Particular attention in pediatric neurology is paid to the problem of restoring muscle control and vestibular functions (keeping balance, improving the coordination of movements), which are necessary for the social adaptation of children. One of the promising directions in the rehabilitation of children with cerebral palsy is the use of various methods of electrical stimulation in combination with targeted physical exercises aimed at enhancing the control of motor functions. The method of translingual neurostimulation (TLNS) is a new non-invasive method of direct and simultaneous stimulation of the trigeminal and facial cranial nerves with further transmission of the natural flow of neural impulses to the brainstem (pons and medulla oblongata) and the cerebellum, activating the function of neural networks and enhancing the processes of sensorimotor integration. A dynamic study of the brain in children with spastic diplegia before and after TLNS was performed using resting-state fMRI and diffusion tensor MRI, during which statistically significant changes in the working networks and pathways of the brain after TLNS were revealed, which correlates with clinical data and confirms its effectiveness due to the activation of neuroplasticity processes.

Keywords: spastic diplegia, translingual neurostimulation, neural networks, resting-state fMRI, diffusion tensor imaging, pathways.

По данным статистики Министерства здравоохранения РФ на 2019 год, распространенность ДЦП составляет 6-8 случаев на 1000 новорожденных и является основной причиной детской инвалидности в Российской Федерации [1], а среди всех форм ДЦП спастическая диплегия встречается у 69,3% детей и приводит к ограничению двигательных функций, затрудняя развитие ребенка, а также приводит к отдаленным ортопедическим осложнениям в виде контрактур [2]. Поэтому одной из важных задач в современной детской неврологии является реабилитация детей со спастической диплегией, которая направлена не только на уменьшение спастичности мышц и увеличение амплитуды движения конечностей, но и восстановление двигательных функций и обучение ребенка новым моторным навыкам, необходимым для социальной адаптации детей и профилактики гиподинамии. ТЛНС - относительно новый метод нейрореабилитации, в основе которого лежит активация нейронов мозжечка и ствола головного мозга через стимуляцию передней поверхности языка, насыщенной различными видами рецепторов [3]. Объединив активацию нейронов и двигательные упражнения, направленные на восстановление функций конечностей и на обучение новым моторным навыкам, мы оказываем прямое влияние на нейронные сети, необходимые для решения этих задач, поэтому применение ТЛНС в совокупности с двигательной реабилитацией усиливает процессы нейропластичности, тем самым улучшая предрасположенность нервной системы к восстановлению.

Магнитно-резонансная томография играет ключевую роль в неинвазивной визуализации изменений головного мозга, наблюдаемых у детей с ДЦП [4], а благодаря стремительному развитию методик МРТ появилась возможность исследовать механизмы нейропластичности на фоне проводимого лечения.

Современной и удобной в применении у детей методикой нейровизуализации для оценки изменений нейронных сетей головного мозга является функциональная МРТ в покое (фМРТп), в основе которой лежит измерение спонтанных низкочастотных колебаний сигнала ($<0,1$ Гц), зависящего от уровня кислорода в крови в мозге (BOLD-сигнал), при отсутствии какой-либо контролируемой экспериментальной парадигмы.

Другой методикой МРТ, использующейся для оценки уже не функциональных, а структурных изменений проводящих путей головного мозга, является диффузионно-тензорная МРТ (ДТ-МРТ), которая позволяет измерить диффузию молекул воды и ее направленность по аксонам нейронов белого вещества головного мозга. Определение морфологических изменений проводящих путей позволяет оценить степень двигательных нарушений и определить их реорганизацию на фоне реабилитации [5].

Цель исследования – выявить изменения функциональной связности (ФС) в сети пассивного режима работы головного мозга и структурных изменений проводящих путей

головного мозга у детей со спастической диплегией после ТЛНС с применением методик фМРТп и ДТ-МРТ.

Материалы и методы исследования

В исследовании приняли участие 20 детей со спастической диплегией в поздней резидуальной стадии в возрасте от 3 до 16 лет (средний возраст 7,2 года) без эпилепсии, патологических образований и аномалий развития головного мозга, сопоставимых по анамнестическим данным и уровню двигательной активности по классификации GMFCS (система классификации больших моторных функций) до курса реабилитации (все пациенты имели уровень от 2 до 4). Все пациенты до и после курса ТЛНС оценивались по шкалам для оценки динамики двигательных функций:

– шкала FMS (функциональная шкала для оценки двигательной активности), уровень навыка измерялся в баллах от 6 (легкая недостаточность) до 1 (очень сильный дефицит); оценка проводилась при передвижении ребенка трех на дистанциях: до 5 м (FMS 5), до 50 м (FMS 50) и до 500 м (FMS 500). До курса ТЛНС средние значения составляли FMS 5 – $2,61 \pm 0,1$, FMS 50 – $2,46 \pm 0,1$, FMS 500 – $2,19 \pm 0,1$;

- шкала Берга (для оценки статического и динамического равновесия), оценка проводилась на основании выполнения ребенком 14 простых задач, связанных с балансом, выполнение каждой задачи оценивалось в баллах от нуля (не способен) до четырех (способен без затруднений), а окончательный показатель - сумма всех оценок (диапазон баллов от 1 до 56). До курса реабилитации средний индекс Берга составлял $13,65 \pm 2,9$ SD.

Также пациентам перед ТЛНС была выполнена электроэнцефалография для исключения эпилептической активности.

После обследования пациенты получали стандартное реабилитационное лечение и ТЛНС. Во время процедуры ТЛНС пациенту помещали на язык прибор PonS (портативный нейростимулятор), генерирующий электронные импульсы, а затем пациент выполнял двигательные упражнения с постепенным увеличением уровня их сложности. Лечебная гимнастика в сочетании с ТЛНС проводилась 2 раза в день по 20 минут с интервалом 4 часа.

До и сразу после курса ТЛНС всем пациентам проводилась комплексная МРТ головного мозга, включавшая стандартные импульсные последовательности в трех плоскостях, MPRAGE (для исключения образований и грубых аномалий развития), фМРТп (последовательность BOLD) и ДТ-МРТ. Исследование проводилось на МР-томографе с индукцией магнитного поля 3Т, строго в утренние часы для чистоты эксперимента. Во время сканирования детям была дана команда лежать неподвижно, рядом всегда находился один из родителей, чтобы ребенок чувствовал себя максимально комфортно и не шевелился.

Постпроцессинговая обработка данных фМРТп и ДТ-МРТ проводилась с использованием программных обеспечений CONN v1.7 и DSI Studio с встроенными методами статистического анализа. Сравнивались МР-данные одних и тех же пациентов до и после курса ТЛНС для оценки динамических изменений компонентов ЦНС.

Результаты исследования и их обсуждение

У всех пациентов после ТЛНС было выявлено статистически значимое ($p < 0,01$) улучшение двигательных функций по шкале FMS (рис. 1) и улучшение равновесия по шкале Берга (рис. 2).

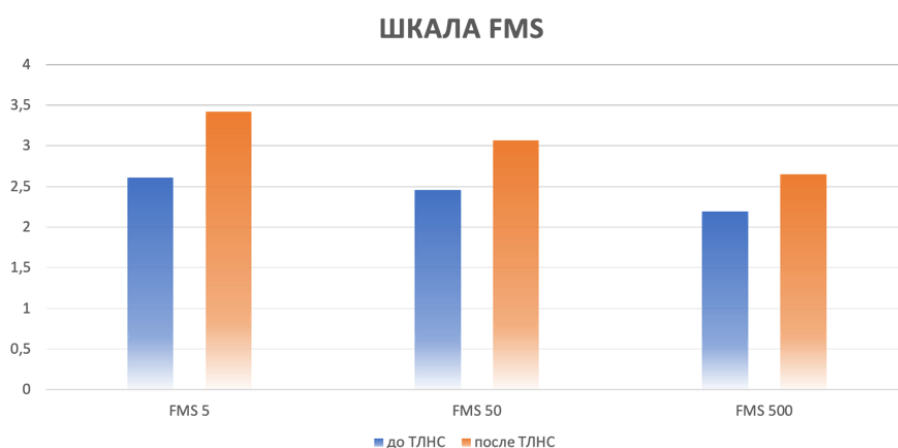


Рис. 1. Динамика изменения моторной функции по шкале FMS

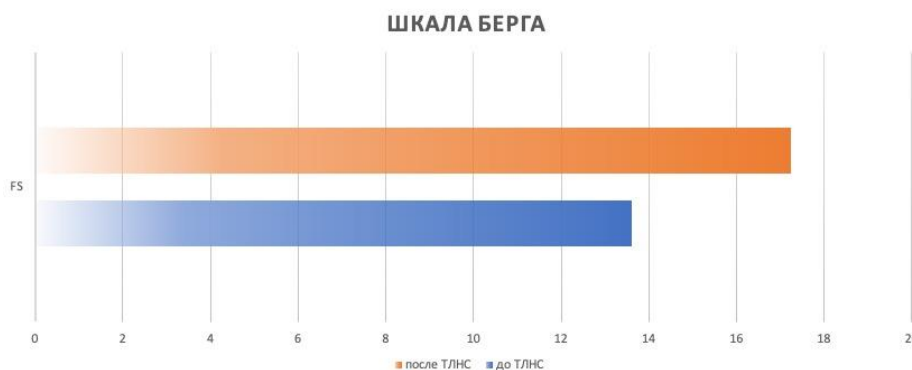


Рис. 2. Динамика изменения функции равновесия по шкале Берга

При анализе данных ФМРТп после ТЛНС отмечались статистически значимые изменения ФС головного мозга вследствие реорганизации нейронных сетей. В качестве зоны интереса была выбрана медиальная префронтальная кора (МПФК), которая является центральным звеном сети пассивного режима головного мозга (СПРР) и связана с сенсомоторными областями коры, поэтому имеет важное значение для передачи сенсорной информации об окружающем мире и теле в структуры, отвечающие за двигательные реакции [6]. Также МПФК выполняет исполнительную функцию и участвует в планировании действий

и выполнении сложных движений, которыми управляет кора головного мозга [7], то есть выбранная сеть напрямую задействована у детей с ДЦП во время реабилитации.

При использовании анализа на основе теории графов ($p < 0,05$) отмечено увеличение ФС МПФК с поясной извилиной слева и скорлупой справа, а также снижение ФС с латеральной лобно-теменной корой слева и латеральным затылочным комплексом справа (таблица, рис. 3).

Степень выраженности активаций в медиальной префронтальной коре

МПФК		
Зона интереса	Статистический показатель, T	p
Скорлупа справа	2,55	0,016
Лобно-теменная кора слева	- 2,44	0,021
Латеральный затылочный комплекс справа	- 2,19	0,036
Поясная извилина слева	2,13	0,041

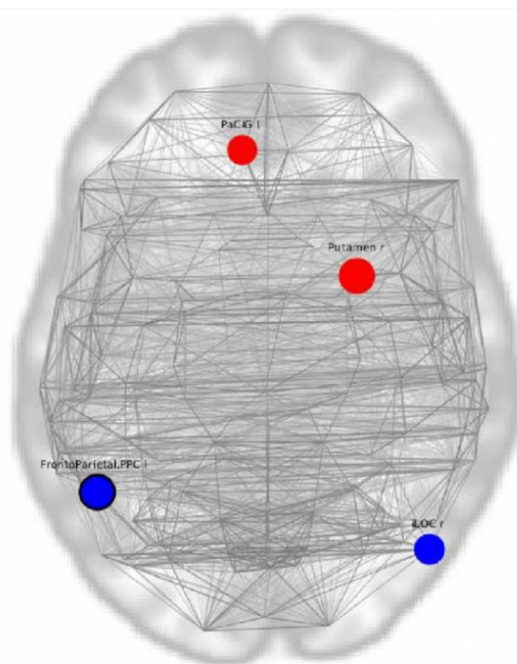


Рис. 3. Результаты межгруппового статистического анализа с использованием теории графов. Показаны зоны с усилением (красный) и ослаблением (синий) ФС с МПФК после ТЛНС

Поясная извилина является частью лимбической системы и объединяет результаты поведения с мотивацией, что способствует обучению [8], поэтому усиление ФС МПФК с

поясной извилиной слева у пациентов со спастической диплегией после ТЛНС может говорить об активации нейронной активности в системе вознаграждения с положительным подкреплением, что повышает способность и стремление ребенка к формированию новых моторных навыков.

Скорлупа - это подкорковая структура, которая относится к сети выявления значимости, и так же как и поясная извилина, участвует в обработке первичных вознаграждений и визуальных событий в сложной задаче, которая может способствовать обучению через ассоциацию стимулов и вознаграждений [9]. Усиление ФС МПФК с этой областью можно объяснить активацией нейронов сети, и данные изменения наглядно демонстрируют повышенную готовность ребенка с ДЦП к улучшению двигательных функций.

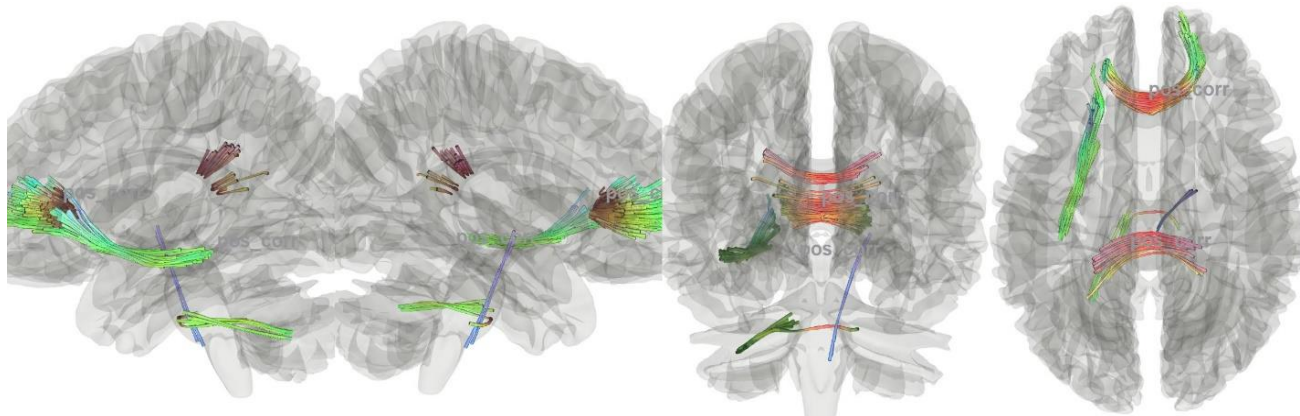
Латеральная лобно-теменная кора участвует в исполнительных функциях и целенаправленных, когнитивно сложных задачах, что важно для решения проблем, основанных на правилах в рабочей памяти и принятия решений в контексте целенаправленного поведения. Ослабление ФС МПФК с латеральной лобно-теменной корой может свидетельствовать о снижении роли исполнительной функции и контроля за движениями, что клинически проявляется в доведении до автоматизма полученных навыков, то есть ребенок после ТЛНС не должен контролировать определенные движения – они уже выполняются безусловно.

Изменение ФС МПФК с латеральным затылочным комплексом, связанным со зрительным восприятием объектов, может свидетельствовать о снижении активности в этом участке СПРР.

Анализ функциональной связности показал, что после проведенного курса ТЛНС у пациентов отмечалось усиление активации основных СПРР работы мозга и управляющего контроля.

При анализе данных ДТ-МРТ была выявлена положительная межгрупповая корреляция, т.е. повышение количественной анизотропии (КА) трактов белого вещества головного мозга у пациентов со спастической диплегией после ТЛНС в колене и валике мозолистого тела, нижнем лобно-затылочном пучке слева, средних ножках мозжечка.

Рис. 4. 3D-реконструкция трактов белого вещества головного мозга с признаками



увеличения КА у пациентов со спастической диплегией после ТЛНС при проведении межгруппового статистического анализа

Основная функция мозолистого тела заключается в интеграции и передаче информации из обоих полушарий головного мозга для обработки сенсорных, двигательных и высокоуровневых когнитивных сигналов. Доказано, что существует статистически значимая корреляция между тяжестью моторного дефицита и толщиной мозолистого тела, что было подтверждено и в нашем исследовании: у 19 пациентов из 20 было выявлено уменьшение сагиттального размера мозолистого тела. Исходя из этих данных, увеличение КА мозолистого тела после ТЛНС свидетельствует об увеличении активности существующих нейронных сетей и усилении синаптогенеза, что клинически проявляется в формировании новых моторных навыков и доведении их до автоматизма, улучшении межполушарного взаимодействия в виде контроля за координацией движений, а это значительно улучшает качество жизни пациента.

Нижний лобно-затылочный пучок – вентральный ассоциативный путь, который соединяет лобную долю с затылочной и теменной через височную долю и островок, имеет глубокий (состоит из переднего, среднего и заднего компонента) и поверхностный слой. Функционально нижний лобно-затылочный пучок может играть определенную роль в смешанной сенсомоторной интеграции за счет среднего компонента глубокого слоя [10], и соответственно повышение КА в пучке свидетельствует об улучшении проведения нервных импульсов по проводящему пути.

Средние ножки мозжечка соединяются с мостом и содержат поперечные волокна к нейронам коры полушарий. Через средние ножки мозжечка проходит корково-мосто-мозжечковый путь (часть пирамидного пути), благодаря которому кора большого мозга обеспечивает контроль над функцией мозжечка, являющегося центром равновесия и координации движений [11]. Данные ДТ-МРТ также подтверждают активацию механизмов нейропластичности у детей со спастической диплегией после ТЛНС и коррелируются с клиническими данными.

Заключение

ТЛНС в сочетании с целенаправленными двигательными упражнениями позволяет повысить эффективность восстановления моторных функций ребенка и улучшить качество его жизни за счет активации процессов нейропластичности.

Применение ФМРТп и ДТ-МРТ позволяет оценить реорганизацию нейронных сетей и проводящих путей головного мозга на фоне проведения нейрореабилитации, и при правильном выполнении данные методики нейровизуализации могут использоваться в качестве вспомогательных методов объективного контроля эффективности лечения.

Список литературы

1. Поликарпов А.В., Александрова Г.А., Голубев Н.А., Тюрина Е.М., Огрызко Е.В., Магазейщикова Н.Г., Шелепова Е.А. Ресурсы и деятельность медицинских организаций здравоохранения // Основные показатели здравоохранения. Часть VI. М.: ФГБУ «ЦНИИОИЗ» Минздрава Российской Федерации. 2019. Т. 49.
2. Звозиль А.В., Моренко Е.С., Виссарионов С.В., Умнов В.В., Мошонкина Т.Р., Герасименко Ю.П., Баиндурашвили А.Г. Функциональная и спинальная стимуляция в комплексной реабилитации пациентов с ДЦП // Успехи современного естествознания. 2015. № 2. С. 40-46.
3. Игнатова Т.С., Скоромец А.П., Колбин В.Е., Сарана А.М., Щербак С.Г., Макаренко С.В., Дейнеко В.В., Данилов Ю.П. Транслингвальная нейростимуляция головного мозга в лечении детей с церебральным параличом // Вестник восстановительной медицины. 2016. № 6. С. 10-16.
4. Аминов Х.Д., Икрамов А.И. Функциональные методы нейровизуализации при детском церебральном параличе // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 1-1. С. 25-28.
5. Мамедьяров А.М., Намазова-Баранова Л.С., Ермолина Ю.В., Аникин А.В., Маслова О.И., Каркашадзе М.З., Ключкова О.А. Возможности оценки моторных и сенсорных проводящих путей головного мозга с помощью диффузионно-тензорной трактографии у детей с детским церебральным параличом // Вестник Российской академии медицинских наук. 2014. Т. 69. № 9-10. С. 70-76.
6. Xu P., Chen A., Li Y., Xing X., Lu H. Medial prefrontal cortex in neurological diseases. *Physiological genomics*. 2019. vol. 51. no. 9. P. 432-442. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00006.2019.

7. Euston D.R., Gruber A.J., McNaughton B.L. The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*. 2012. vol. 76. no. 6. P. 1057-1070. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.12.002.
8. Rolls E.T. The cingulate cortex and limbic systems for action, emotion, and memory. *Handbook of clinical neurology*. 2019. vol. 166. P. 23-37. DOI: 10.1016/B978-0-444-64196-0.00002-9.
9. Vicente A.F., Bermudez M.A., del Carmen Romero M., Perez R., Gonzalez F. Putamen neurons process both sensory and motor information during a complex task. *Brain research*. 2012. vol. 1466. P. 70-81. DOI: 10.1016/j.brainres.2012.05.037.
10. Потапов А.А., Горяйнов С.А., Жуков В.Ю., Пицхелаури Д.И., Кобяков Г.Л., Пронин И.Н., Захарова Н.Е., Таноян А.А., Огурцова А.А., Буклина С.Б., Меликян З.А. Длинные ассоциативные пути белого вещества головного мозга: современный взгляд с позиции нейронаук // Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени НН Бурденко. 2014. Т. 78. № 5. С. 66-77.
11. Вагапова В.Ш., Борзилова О.Х., Рыбалко Д.Ю., Шангина О.Р. Функциональная анатомия центральной нервной системы: учебное пособие. 2-е изд; испр. и доп. Уфа: Изд-во ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 2018. 111 с.