

Підвищена функціональна зв'язаність ділянок скроневої частки як магнітно-резонансний маркер при скронеvій епілепсії

О.М. Омельченко^{1,2}, М.Ю. Макаrchук¹

¹Київський національний університет імені Тараса Шевченка;

²Медична клініка «БОРИС», Київ; e-mail: ol.omelchenko@gmail.com; mykola.makarchuk@gmail.com

Обстежено 8 пацієнтів, які страждають на скронеvу епілепсію. При виконанні рухового завдання виявлено активацію первинних та асоціативних сенсомоторних ділянок кори головного мозку, котрі утворюють сенсомоторну нейронну мережу. Загальний об'єм вокселів активації становив 46,22 см³, при застосованому пороговому значенні критерію кореляції $Z \geq 2,3$. Зміни магнітно-резонансного (MP) сигналу за кластерами активації сягали 1,15% (SD = 0,17%). Аналіз результатів отриманих в стані спокою, свідчив про функціональну зв'язаність ділянок переднього полюса нижньої скроневої звивини, заднього полюса середньої скроневої звивини, парагіпокампульних звивин обох півкуль, а також гіпокампа лівої півкулі головного мозку, що топографічно відповідає локалізації епілептиформної активності за електроенцефалографією. Частота коливань MP-сигналу в стані спокою в цій нейронній мережі становила 0,1·10⁻³Гц. Нами було виявлено активацію інтактної сенсомоторної нейронної мережі, а також функціональну зв'язаність потенційно епілептогенної макроскопічної нейронної мережі. Таким чином, функціональна MPT потенційно може доповнити діагностичні методи для виявлення епілептогенних нейронних мереж при скронеvій епілепсії.

Ключові слова: епілепсія, функціональна MPT (фMPT), рухова зона кори, головний мозок.

ВСТУП

Епілепсія є хронічним неінфекційним розладом діяльності головного мозку, який характеризується повторюваними нападами у вигляді парціальних чи генералізованих судом [1]. Різноманітність проявів цього захворювання, раптовість розвитку нападів, тяжкі порушення свідомості і життєвих функцій трапляються у людей різного віку, расової приналежності і соціальних класів. Судомні напади, які є поширеними проявами епілепсії, можуть бути як короткочасними, так і довгостроковими, залежно від форми і тяжкості перебігу захворювання. Часто епілепсія є вродженою чи генетично зумовленою патологією головного мозку і має свій осередок виникнення - епілептогенну ділянку [1-3]. Скронева епілепсія (СЕ) є однією з найбільш вивчених форм цього захворювання. Епілептогенна

ділянка здебільшого повністю чи частково знаходиться в скронеvій частці [2]. СЕ, як правило, характеризується патофізіологічними змінами. Здебільшого спостерігається склероз зон гіпокампа, зубчастої звивини, енторінальної кори, мигдалеподібного тіла і інших ділянок мозку, а також утворення аномальних нейронних мереж [4-7]. Саме вони зумовлюють надзвичайно синхронізовану активність великої кількості нейронів мозку, що призводить до епілептичних нападів різної інтенсивності [4]. Латералізація патологічної електричної активності мозку характерна для більшості пацієнтів з епілепсією з переважанням лівобічних вогнищ в близько 70% випадків [8]. Пароксизмальні стани при СЕ вимагають складної диференційної діагностики та залучення нових сучасних методів дослідження, які могли б дати точну локалізацію вогнища епілептиформної активності,

© О.М. Омельченко, М.Ю. Макаrchук

охарактеризувати особливості морфологічної структури головного мозку в цій ділянці і його функціональну топографію. Для цих цілей широко використовуються такі методи діагностики, як електроенцефалографія (ЕЕГ), магнітоенцефалографія і магнітно-резонансна томографія (МРТ) [9, 10].

За даними центру медичної статистики Міністерства охорони здоров'я України поширеність епілепсії серед населення України в 2014 р. становила близько 75 випадків на 100 тис., а захворюваність – близько 13 нових випадків на 100 тис. населення щорічно [11].

Картування кори головного мозку методом функціональної МРТ широко використовується як в фундаментальних дослідженнях, так і в клінічній радіологічній діагностиці, зокрема, під час передопераційної підготовки при нейрохірургічних втручаннях [12]. Зараз вивчається можливість використання методу функціональної МРТ (фМРТ) для безпосередньої діагностики вогнищ епілептиформної активності в головному мозку [9]. Для України подібний підхід є новим.

Метою нашої роботи було вивчення особливостей функціонування нейронних мереж головного мозку пацієнтів з СЕ методом фМРТ у стані спокою і при виконанні ними рухових завдань.

МЕТОДИКА

Методом фМРТ з використанням МР-томографа 1.5T SignaExcite HD («GE Healthcare», США) було обстежено 8 пацієнтів (4 чоловіки, 4 жінки) віком від 19 до 49 років, які страждають на лівобічну СЕ. Діагноз і латералізацію було встановлено клінічно при використанні методу ЕЕГ. Під час обстеження пацієнти, лежачи на спині із закритими очима, виконували рухи правою рукою за командою, яка подається дослідником. Вони дотримувалися комфортного, рівномірного і ритмічного темпу. Також було проведено фМРТ фонові активності головного мозку в стані спокою із закритими очима. Було

використано 4-канальну нейроваскулярну котушку. Багатозрізові T2*-зважені зображення були отримані методом градієнтного відлуння в режимі ехо-планарної томографії. Параметри збору результатів такі: час повтору (TR) = 3000, час ехо (TE) = 71 мс, пауза після кожного сканування = 1 с, кут нахилу (FA) = 90°, кількість збуджуючих імпульсів (NEX) = 1, поле огляду (FOV) = 25,6 см, матриця 64·64, товщина зрізу 6 мм, розміри вокселя 4x4x6 мм. Одночасно сканували всі структури головного мозку. Блок сканування становив 25 зрізів. Результати фМРТ були отримані протягом 3-хвилинного періоду, з часовою розподільчою здатністю 4 с. Виконання рухового завдання чергувалось з періодами спокою і було сформовано 3 блоки, кожен з яких тривав 28 с. З такими самими параметрами було отримано зображення в стані спокою. Аналіз результатів складався з декількох етапів: попередньої обробки, статистичної післяобробки та накладення функціональних карт на анатомічні структурні зображення. Для визначення ділянок активації та деактивації був використаний метод загального лінійного моделювання (ЗЛМ) і проведено кореляційний аналіз збігу позитивної зміни залежного від насичення крові киснем (blood oxygenation level dependent, BOLD) МР-сигналу з руховою активністю. Також був використаний метод аналізу незалежних компонент (АНК) для обробки результатів отриманих у стані спокою. Застосовано програмне забезпечення FSL («FMRIB», Великобританія) і Brainwave PA («GE Healthcare», США).

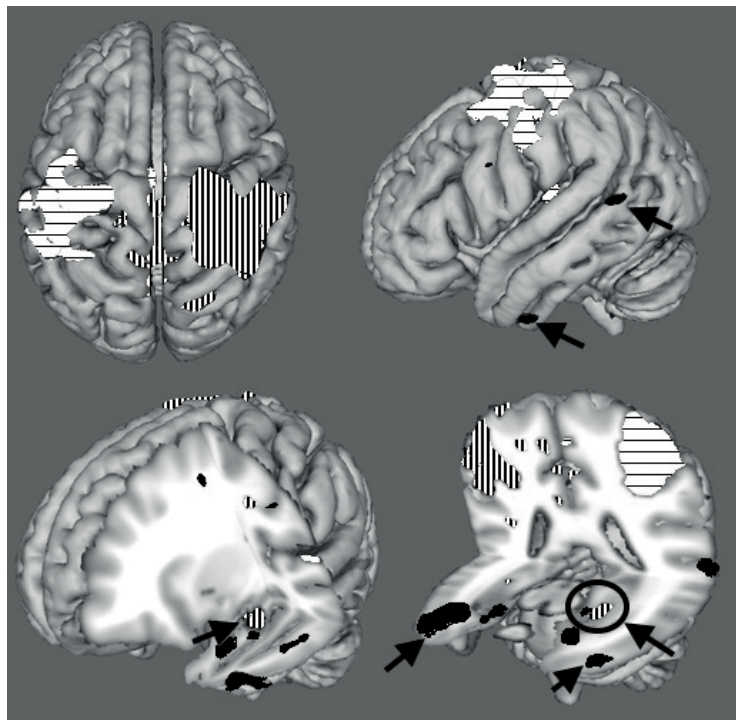
РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Методом ЗЛМ фМРТ при виконанні рухів нами було виявлено чотири кластери активації. Зони активації знаходилися в середньому коліні центральної борозни лівої півкулі, в пре- і постцентральної звивинах (координати MNI152: -42,2, -18,7, 52,4) – первинна зона сенсомоторної кори (M1S1con), в ділянці медіальної поверхні дорсальної частини лівої

верхньої лобової звивини (-4,9, -1,66, -53,9) – додаткова моторна ділянка премоторної кори (SMAcon), ділянках правої півкулі мозочка (16,3, -58,8, -20,1), зокрема чотирикутної і півмісяцевої часточок, зубчастого ядра мозочка (CBLips). Також було виявлено ділянку активації в нижній частині лівої надкрайової звивини (-58,6, -22,3, 21,7) – вентральна премоторних кора (PMVcon; рисунок). Усереднений загальний об'єм вокселів активації становив 46,22 см³, при застосованому пороговому значенні $Z \geq 2,3$. Зміни МР-сигналу за кластерами активації 1,15% (SD = 0,17%). На ділянках активації в період виконання рухового завдання цей показник зростав поступово і сягав плато з максимальним значенням зміни сигналу 1,15% з $\Delta t \approx 8 \pm 4$ с. Зниження в період спокою між виконанням рухів відбувалося поступово протягом $\Delta t \approx 16 \pm 4$ с з максимальним значенням зміни сигналу в -1,15%. Отримані

нами результати щодо амплітуди зміни МР-сигналу в ділянках активації (1-2%), збігаються з даними літератури [13].

Відомо, що кортикальний контроль виконання простого довільного руху забезпечується такою нейронною мережею: MIScon, SMAcon, PMVcon, CBLips [14]. Дані літератури свідчать про те, що нейронний код окремого завчено руху, як схеми переміщення кінцівки в просторі, формується в PMVcon [15]. Ймовірно, надалі процес латералізації руху, здійснюється в контралатеральній дорсальній премоторній корі і SMAcon [16]. Потім по еферентних каналах сигнал надходить в CBLips, де в зубчастому ядрі ініціюється початок руху, а в латеральних відділах мозочка відбувається синтез вхідних пропріоцептивних аферентних даних, і необхідна координація м'язів. Від CBLips, через вентролатеральное ядро таламуса, сигнал надходить в соматотопічно



Результати аналізу функціональної магнітно-резонансної томографії. Горизонтальна штриховка - зони активації, виявлені методом загального лінійного моделювання, вертикальна - зони деактивації, чорний - зони функціональної зв'язаності ділянок головного мозку в стані спокою. Стрілками вказано функціональну зв'язаність зон скроневої частки - потенційно епілептогенну нейронну мережу. Колом обведена зона деактивації і підвищеної функціональної зв'язаності, яка відповідає гіпокампі лівої півкулі головного мозку

організовану M1S1con, звідки по пірамідальному шляху передається на підконтрольні α -мотонейрони передніх рогів спинного мозку, які безпосередньо контролюють скорочення відповідних м'язів [16].

Аналіз деактивації кори головного мозку виявив зниження активності в ділянках пре-, постцентральної і ангулярних звивин правої (іпсилатеральної) півкулі головного мозку, а також гіпокампа лівої (контралатеральної) півкулі головного мозку і ділянках передклинку обох півкуль (див. рисунок). Передклин є сполучною ланкою в лімбічній системі, і відіграє важливу роль у перемиканні сигнальних інформаційних потоків між макроскопічними нейронними мережами головного мозку, зокрема при виконанні рухів [17].

Методом АНК результатів фМРТ, отриманих в стані спокою, виявлено функціональну зв'язаність ділянок переднього полюса нижньої скроневої звивини, заднього полюса середньої скроневої звивини, парагіпокампальної звивини обох півкуль, а також гіпокампа лівої півкулі головного мозку. Аналіз спектра коливань МР-сигналу в стані спокою в цій нейронній мережі становив $0,1 \cdot 10^{-3}$ Гц, що виключає можливість артефактного походження цих ділянок підвищеної функціональної зв'язаності, накладення дихальних рухів або пульсацій від серцевої діяльності. Таким чином, нами було виявлено макроскопічну нейронну мережу, що існує в стані спокою. До її складу, крім ділянок кори скроневої частки головного мозку, входять парагіпокампальні звивини і гіпокамп лівої півкулі головного мозку.

Для структур гіпокампальної формації властивий низький поріг судомної готовності, що вказує на виняткову її роль у розвитку епілепсії. Фізіологічною основою низького порога судомної готовності гіпокампальних структур є висока концентрація епілептогенно чутливих калієвих каналів у їх клітинах [18]. Виняткове значення гіпокампа в епілептогенезі пов'язане зі специфічною високою щільністю зазначених калієвих каналів і

деякими особливостями його фізіологічної організації. Масивна дивергенція аферентних аксонів у гіпокампальній формації і наявність потужної системи інтернейронів-підсилювачів при певних умовах призводить до лавиноподібного зростання збудження в гіпокампальній формації [19]. Функціональна МРТ у стані спокою може застосовуватися для пацієнтів з епілепсією і дає змогу отримати інформацію про порушення в нейронних мережах при різних епілептичних синдромах [9]. Нейронну мережу, через яку проходять швидкі електричні потенціали, виділяють як ідіопатичну генералізовану епілептичну [4]. При фМРТ-обстеженнях пацієнтів зі скроневою епілепсією в стані спокою більшість епілептогенних вогнищ виявлено в скронево-лобних частках [9, 10]. Епілептогенна нейронна мережа включає в себе такі ділянки скроневої частки: мигдалеподібне тіло, гіпокамп, парагіпокампальну звивину, латеральну скроневу кору і провідні шляхи, а також таламус і орбітофронтальную кору [4]. Таким чином, знайдено функціональну зв'язаність скроневих ділянок, гіпокампа, парагіпокампальних звивин, що, можливо, свідчить про синхронізацію певної нейронної мережі у пацієнтів. З огляду на латералізацію і локалізацію за ЕЕГ, можна припустити, що було виявлено епілептогенну нейронну мережу, яка демонструє функціональну зв'язаність в стані спокою, а один з її вузлів - лівий гіпокамп, деактивується при руховому функціональному навантаженні. Практичне значення візуалізації вузлів епілептогенної нейронної мережі полягає в можливості подальшого впливу на них для порушення епілептогенної синхронізації зазначеної мережі і припинення подальшої генерації судомних нападів.

ВИСНОВКИ

1. У пацієнтів, які страждають на скроневу епілепсію методом фМРТ візуалізується активація інтактної сенсомоторної мережі при виконанні рухових завдань.

2. Методом фМРТ дослідження фонові активності головного мозку пацієнтів зі скроневою епілепсією було виявлено функціональну зв'язаність ділянок скроневої частки, парагіпокампальних звивин і лівого гіпокампа, які збігаються топографічно з епілептиформною активністю за результатами ЕЕГ – потенційно епілептогенну нейронну мережу.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

А.Н. Омельченко^{1,2}, Н.Е. Макачук¹

ПОВЫШЕННАЯ ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ СВЯЗАННОСТЬ УЧАСТКОВ ВИСОЧНОЙ ДОЛИ, КАК МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНЫЙ МАРКЕР ПРИ ВИСОЧНОЙ ЭПИЛЕПСИИ

Исследовано 8 пациентов, страдающих височной эпилепсией. При выполнении двигательного задания было обнаружено активацию первичных и ассоциативных сенсомоторных участков коры головного мозга, которые создают сенсомоторную нейронную сеть. Усредненный общий объем вокселей активации составлял 46,22 см³, при примененном пороговом значении $Z \geq 2.3$. Усредненные изменения магнитно-резонансного (МР) сигнала по кластерам активации составляли 1,15% (SD = 0,17%). Анализ данных полученных в состоянии покоя свидетельствовал о функциональной связанности участков переднего полюса нижней височной извилины, заднего полюса средней височной извилины, парагіпокампальних извилин обоих полушарий, а также гиппокампа левого полушария головного мозга, что топографически соответствует локализации эпилептиформной активности по данным электроэнцефалографии. Частота колебаний МР-сигнала в состоянии покоя в этой нейронной сети составляла $0,1 \cdot 10^{-3}$ Гц. Нами было выявлено активацию интактной сенсомоторной нейронной сети, а также функциональную связанность потенциально эпилептогенной макроскопической нейронной сети. Таким образом, функциональная магнитно-резонансная томография потенциально может дополнить диагностические методы для выявления эпилептогенных нейронных сетей при височной эпилепсии. Ключевые слова: эпилепсия, функциональная МРТ (фМРТ), двигательная зона коры, головной мозг.

O. Omelchenko^{1,2}, M. Makarchuk¹

INCREASED FUNCTIONAL CONNECTIVITY OF THE TEMPORAL LOBE REGIONS, AS THE MAGNETIC RESONANCE MARKER FOR TEMPORAL LOBE EPILEPSY

Group of eight patients with the temporal lobe epilepsy was examined. During the performance of the motor task the activation of the primary and associative sensorimotor regions of the cerebral cortex, which constitute the sensory motor neural network, was detected. Averaged general volume of activation voxels was 46.22 cm³, with the used threshold value was $Z \geq 2.3$. Averaged changes of magnetic resonance (MR) signal in activation clusters were 1.15% (SD = 0.17%). The analysis of the data obtained in the resting state showed the functional connectivity of the regions of the anterior pole of the inferior temporal gyrus, the posterior pole of the middle temporal gyrus, parahippocampal gyri of both hemispheres, as well as the hippocampus of the left hemisphere of the brain, which topographically corresponds to the localization of epileptiform activity according to the electroencephalography. The frequency of oscillation of MR-signal in described neuronal network was $0.1 \cdot 10^{-3}$ Hz. Thus, we have discovered the activation of the intact sensorimotor neural network, as well as the functional connectivity of a potentially epileptogenic macroscopic neural network. Consequently, functional magnetic resonance imaging potentially can complement diagnostic methods for detecting epileptogenic neural networks in temporal epilepsy.

Key words: epilepsy, functional (fMRI), motor cortex, brain.

¹Taras Shevchenko National University of Kyiv;

²Medical Clinic "BORIS", Kyiv

REFERENCES

1. Dekker P A, World Health Organization. Epilepsy: A manual for medical and clinical officers in Africa. 2002.
2. Villanueva V, Serratosa J M. Temporal lobe epilepsy: clinical semiology and age at onset. *Epilep Disord.* 2005;7(2):83-90.
3. Téllez-Zenteno J F, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilep Res and Treat.* 2011;2012.
4. Isaeva E V. The impact of epileptiform activity on rat brain functioning [Dissertation for the degree of Doctor of biological sciences]. Kiev: Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine; 2016.
5. Wieser H-G. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia.* 2004;45(6):695-714.
6. Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel S, Andermann F, Arnold D. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain.* 2003;126(2):462-9.

7. Pereira F R, Alessio A, Sercheli M S, Pedro T, Bilevicius E, Rondina J M, et al. Asymmetrical hippocampal connectivity in mesial temporal lobe epilepsy: evidence from resting state fMRI. *BMC Neurosci.* 2010;11(1):66.
8. Karlov V, Gnezditskii V, Geibatova L. Lateralization of epileptiformic foci and components of spike-wave complexes in patients with prefrontal epilepsy and problem of functional hemispheric asymmetry. *Epilep and Paroxyz Cond.* 2012;4(4).
9. Zang Y-F, Zhao S-G. Resting-state fMRI studies in epilepsy. *Neurosci Bull.* 2012;28(4):449-55.
10. Zhang Z, Lu G, Zhong Y, Tan Q, Chen H, Liao W, et al. fMRI study of mesial temporal lobe epilepsy using amplitude of low-frequency fluctuation analysis. *Hum Brain Mapp.* 2010;31(12):1851-61.
11. Mishchenko T. Epidemiology of the neural system disorders in Ukraine. *Ukr bull Psychoneurol.* 2015;23(3):151-2.
12. Stippich C. *Clinical functional MRI*: Springer; 2007.
13. Jezzard P, Matthews P M, Smith S M. *Functional MRI : an introduction to methods*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2001. 390 p.
14. Omel'chenko A N, Makarchuk N E. fMRI Visualization of Functional Patterns of Neural Networks during the Performance of Cyclic Finger Movements: Age-Related Peculiarities. *Neurophysiology.* 2017;49(5):372-83.
15. Rijntjes M, Dettmers C, Büchel C, Kiebel S, Frackowiak R S, Weiller C. A blueprint for movement: functional and anatomical representations in the human motor system. *J Neurosci.* 1999;19(18):8043-8.
16. Riehle A, Vaadia E, editors. *Motor cortex in voluntary movements: a distributed system for distributed functions*. Boca Raton: CRC Press; 2005.
17. Bullmore E, Sporns O. Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat Rev Neurosci.* 2009;10(3):186.
18. D'Adamo M C, Catacuzzeno L, Di Giovanni G, Franciolini F, Pessia M. K⁺ channelopathy: progress in the neurobiology of potassium channels and epilepsy. *Front Cell Neurosci.* 2013;7.
19. Isaeva E, Lunko O, Romano A, Isaev D. Effect of Neonatal Seizures on the Synaptic Plasticity of Rat Somatosensory Cortex. *Fiziol Zh.* 2015;61(6):11.

*Матеріал надійшов
до редакції 10.05.2018*