

**ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ
(КОГНИТИВНОЙ) ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА**

УДК 612.821

**ДИНАМИКА АКТИВНОСТИ ПЕРЕДНЕЙ ПОЯСНОЙ КОРЫ
ПРИ РАЗВИТИИ ОБСЕССИВНО-КОМПУЛЬСИВНОГО РАССТРОЙСТВА:
СОЧЕТАННОЕ ПЭТ-фМРТ ИССЛЕДОВАНИЕ**

© 2019 г. Н. С. Медведева¹, Р. С. Машарипов¹, А. Д. Коротков^{1,*},
М. В. Киреев^{1,2}, С. В. Медведев¹

¹ ФГБУН Институт мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН, Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, Россия

* e-mail: korotkov@ihb.spb.ru

Поступила в редакцию 27.10.2017 г.

После доработки 19.04.2018 г.

Принята к публикации 14.05.2018 г.

Одной из причин формирования обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) считается нарушение мозгового механизма детекции ошибок, ключевым элементом обеспечения которого является передняя поясная кора (ППК). Однако данные нейровизуализационных исследований относительно функциональной активности ППК у пациентов с ОКР в состоянии оперативного покоя¹ и при реализации деятельности крайне разнородны. Ранее для объяснения этого факта была сформулирована гипотеза о зависимости изменений активности ППК от характера развития ОКР. С целью экспериментальной проверки предложенной гипотезы в настоящей работе проведено сочетанное ПЭТ-фМРТ исследование по изучению функциональной активности ППК пациентов с ОКР в состоянии оперативного покоя и при реализации деятельности, подразумевающей вовлечение механизма детекции ошибок. Для моделирования такой деятельности был использован “GO/NOGO” тест с двумя заданиями разной степени сложности. В состоянии оперативного покоя у пациентов в ППК был обнаружен гиперметаболизм глюкозы, снижающийся с увеличением длительности заболевания. Функциональная активность ППК при реализации действий была относительно снижена у пациентов с ОКР по сравнению с группой здоровых испытуемых. Кроме этого было показано, что активность ППК при выполнении более простого задания увеличивается с течением заболевания, а при выполнении более сложного задания, наоборот, падает. Таким образом, полученные данные позволяют подтвердить выдвинутую гипотезу. Гиперметаболизм глюкозы в состоянии оперативного покоя на начальных этапах заболевания сменяется гипометаболизмом, вероятно, вследствие того, что ППК перестает нормально выполнять свои функции, которые компенсаторно перераспределяются между другими относительно интактными структурами. Это может приводить к искажению функциональной специализации ППК, при котором функциональная активность ППК в условиях повышенной когнитивной нагрузки снижается с увеличением длительности заболевания, а при выполнении относительно простой деятельности повышается.

Ключевые слова: обсессивно-компульсивное расстройство, передняя поясная кора, детектор ошибок, функциональная МРТ, ПЭТ

DOI: 10.1134/S0044467719020096

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достаточно долгую историю изучения нейрофизиологических основ обсе-

сивно-компульсивного расстройства (ОКР) на сегодняшний день отсутствует общепринятое представление о мозговых механизмах формирования и поддержания этого заболевания. Одним из наиболее характерных описаний пациентами своего состояния является субъективное ощущение “что-то не так” [Schwartz, 1999]. Учитывая это, было предпо-

¹ “Оперативный покой есть готовность к действию, могущая устанавливаться на различные степени высоты. Более высоко организованная способность к оперативному покою вместе и более организованная, срочная готовность к действию” [Ухтомский, 1937].

ложено, что навязчивые мысли (обсессии) отражают ложную и/или чрезмерную детекцию ошибки при выполнении различной деятельности [Бехтерева, 1971; Pitman, 1987], происходящую из-за нарушения механизма надежности и оптимизации обеспечения любой деятельности, в т.ч. психической активности. В норме этот механизм оценивает качество выполнения деятельности, сравнивая ожидаемый результат с реальным, регистрирует ошибку и посылает управляющие сигналы остальным мозговым системам для коррекции деятельности и исправления ошибки. Впервые этот механизм был обнаружен при помощи слежения за активностью (динамикой наличного кислорода) нейронных популяций с помощью вживленных электродов [Bechtereva, Gretchin, 1968]: в хвостатых ядрах были обнаружены нейронные популяции, избирательно реагирующие на непреднамеренное неверное выполнение тестового задания. На основании данных кросскорреляционного анализа динамики наличного кислорода было показано, что в момент совершения ошибки указанные нейронные популяции становятся “ведущими” по отношению к другим нейронным популяциям [Бехтерева, 1971, С. 99]. Кроме этого, электростимуляция данных структур приводила к увеличению количества совершенных ошибок. Н.П. Бехтерева и ее коллеги предположили, что нарушение работы механизма, названного “детектором ошибок”, а именно постоянная недетерминированная ошибкой первичная по отношению к какому-либо действию активность структур “детектора ошибок”, превращает его в “детерминатор ошибок” [Бехтерева, 1971, С. 101].

Позднее многими независимыми авторами также развивалась и проверялась идея о том, что у пациентов с ОКР “детектор ошибок” (в иностранной литературе чаще используются связанные понятия “мониторинг ошибок” и “мониторинг конфликтов”) безосновательно срабатывает в различных поведенческих ситуациях и посылает управляющие сигналы в системы исполнительного контроля, что приводит к навязчивому повторению стереотипных действий (компульсий) для устранения ошибки [Gehring et al., 2000; Hajcak, Simons, 2002; van Veen, Carter, 2002; Ursu et al., 2003; Fitzgerald et al., 2005; 2010; Maltby et al., 2005; Huey et al., 2008; Endrass et al., 2008; Schlosser et al., 2010; McGovern, Sheth, 2017]. Во всех этих работах особое

внимание было уделено передней поясной коре (ППК), т.к. в ряде электрофизиологических и функциональных томографических исследований было убедительно показано, что эта область является главным звеном мозгового обеспечения механизма детекции ошибок [см., например, Dehaene et al., 1994; Carter et al., 1998; см. также обзоры Bechtereva et al., 2005; Yeung, 2013]. Функциональная активность передней поясной коры повышается при совершении ошибки и в условиях когнитивного конфликта, когда за ограниченное время требуется сделать выбор между разными видами деятельности (например, совершить действие или подавить действие). Кроме этого, давно известна эффективность цингулотомии при тяжелых фармакорезистентных формах ОКР [Jenike et al., 1991; Dougherty et al., 2002; Jung et al., 2006; Sheth et al., 2013, см. также обзор Brown et al., 2016], что указывает на формирование функционального дефицита в ППК при развитии ОКР [Медведев и др., 2003; Киреев и др., 2011а; 2011б; 2013].

Однако несмотря на то что ППК считается одной из ключевых областей при развитии ОКР, анализ литературных данных показывает крайнюю разнородность результатов функциональных томографических исследований. Так, например, в одних позитронно-эмиссионных томографических (ПЭТ) исследованиях сообщается гипометаболизм глюкозы в ППК [van Laere et al., 2006; Jeune et al., 2010; Киреев и др., 2011а; Millet et al., 2013], а в других — гиперметаболизм глюкозы [Swedo et al., 1989; Perani et al., 1995; Zuo et al., 2013]. Или, например, активность ППК при выполнении деятельности в условиях когнитивного конфликта (в т.н. инконгруэнтных пробах) в одних функциональных магнитно-резонансных томографических исследованиях (фМРТ) повышена у пациентов [Ursu et al., 2003; Maltby et al., 2005; Schlosser et al., 2010; Fitzgerald et al., 2010], а в других снижена по сравнению с нормой [Nakao et al., 2005; Yucel et al., 2007; Nabeyama et al., 2008; Page et al., 2009; Rubia et al., 2010; 2011; Kang et al., 2012].

В предыдущей работе, выполненной с помощью ¹⁸ФДГ-ПЭТ у пациентов с тяжелой фармакорезистентной формой заболевания с длительным анамнезом был обнаружен гипометаболизм глюкозы в передней поясной коре в состоянии оперативного покоя [Киреев и др., 2011а]. Сопоставление обнаруженного эффекта с данными современной литературы

указывает на возможную тенденцию зависимости уровня активности ППК от степени развития заболевания. Это непротиворечиво может объяснить имеющуюся разнородность данных функциональной томографии. Исходя из этого, нами предложена гипотеза, в соответствии с которой характер функциональной активности ППК может меняться в зависимости от длительности ОКР и не только в состоянии оперативного покоя, но и при ее вовлечении в обеспечение текущей деятельности, отражая изменение функциональной специализации. Для экспериментальной проверки предположения было проведено сочетанное ПЭТ-фМРТ исследование функциональной активности ППК пациентов с нерезистентной формой ОКР как в состоянии оперативного покоя, так и при реализации деятельности, подразумевающей вовлечение ППК.

МЕТОДИКА

Испытуемые

В исследовании приняли участие 12 пациентов (7 мужчин, 5 женщин) с диагнозом “обсессивно-компульсивное расстройство” (код по МКБ-10: F42) в возрасте от 19 до 58 лет (30.6 ± 10.7) (среднее \pm стандартное отклонение). Длительность заболевания варьировалась от 5 до 27 лет (10.6 ± 6.4). Средняя оценка тяжести заболевания по шкале Йеля-Брауна 19.2 ± 7.5 баллов, что соответствует средней степени тяжести ОКР. фМРТ-данные пациентов сравнивались с данными 19 здоровых испытуемых [Kireev et al., 2016], сопоставимых по возрасту и полу. При анализе ПЭТ-данных в качестве контрольной группы использованы ПЭТ-данные из нормативной базы ИМЧ РАН (данные ранее обследованных пациентов, у которых при визуальном и полуколичественном анализе не было выявлено патологических изменений уровня потребления глюкозы). ПЭТ и фМРТ-исследования пациентов с ОКР проводились в течение одной недели, при этом клиническая картина заболевания и применяемая терапия не изменялись. Все испытуемые праворукие [Oldfield, 1971]. Все добровольцы подписывали информированное письменное согласие на участие в исследовании, все процедуры которого были разрешены Комитетом по этике Института мозга человека им. Н.П. Бехтеревой РАН. Статистический анализ поведенческих данных (скорости реакции) прово-

дился в статистическом пакете STATISTICA 8 (Statsoft, Tulsa, OK, USA) с помощью непараметрического теста Уилкоксона для связанных выборок и непараметрического теста Манна–Уитни для двух независимых выборок.

Дизайн фМРТ-исследования, обработка данных и статистический анализ

В фМРТ-исследовании использовалась парадигма “GO/NOGO” [Евдокимов и др., 2014], состоящая из двух вариантов тестовых заданий. В каждой сессии предъявлялось 250 проб, разделявшихся на 5 типов (по 50 проб). Так называемые “GO-пробы” – 50, три типа “NOGO проб” – 150 (по 50 проб каждого типа), пробы “пустышки” – 50 (на экран проецировалось изображение перекрестья). Последовательности проб не повторялись и были рандомизированы для каждого испытуемого.

Каждая проба состояла из двух стимулов (изображение животных “Ж” или растений “Р” в различных комбинациях), предъявляемых попарно. Время предъявления стимула составляло 100 мс, межстимульный интервал 1000 мс. Интервал между парами стимулов случайно варьировался от 2800 до 3200 мс с шагом 100 мс. В соответствии с типом предъявленного стимула (“GO” или “NOGO”) испытуемый нажимал или не нажимал кнопку манипулятора. Испытуемые были проинструктированы как можно быстрее реагировать на “GO стимул” и не реагировать на “NOGO стимулы” (см. рис. 1).

Инструкции различались для первой и второй сессии. Во время первой сессии испытуемые нажимали кнопку при предъявлении пары стимулов, содержащих изображения животных (“Ж–Ж”), – при этом первое и второе изображения животного были идентичны – и не нажимали на кнопку в ответ на стимулы, содержащие другие последовательности изображений животных и растений (“Ж–Р”, “Р–Ж”, “Р–Р”). Во второй сессии испытуемые нажимали на кнопку в ответ на предъявление стимула “Ж–Р” и воздерживались от нажатия кнопки при предъявлении любых других комбинаций изображений.

Для предъявления стимулов и обратной связи использовались специальный монитор и манипулятор, предназначенные для работы в условиях сильного магнитного поля, в составе комплекса для проведения фМРТ-исследований (Invivo Eloquence fMRI System,

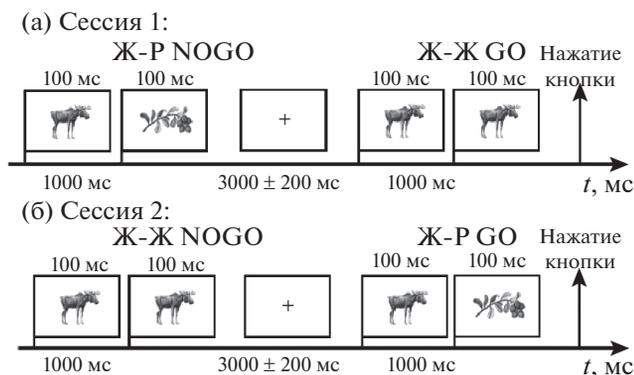


Рис. 1. Схема дизайна фМРТ исследования. (а) Первая сессия – “Ж–Ж GO”. (б) Вторая сессия – “Ж–Р GO”.

Fig. 1. Schematic illustration of the fMRI experimental design. (a) First session – “Ж–Ж GO”. (б) Second session – “Ж–Р GO”.

Invivo, Gainesville, FL, USA). Программирование последовательности предъявления проб, а также всех временных параметров презентации стимулов, осуществлялось на базе программного пакета E-prime (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA, USA), совмещенной с исследовательским комплексом Invivo. Перед началом фМРТ-сканирования испытуемые выполняли тренировочное задание.

Исследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Philips Achieva (Philips Medical Systems, Best, Netherlands) с напряженностью поля 3 Тесла. Структурные T1-взвешенные изображения регистрировались до проведения функционального исследования (“T1W3DTFE”) со следующими параметрами: поле обзора (FOV) – 240 × 240 мм; TR – 25 мс; TE – 2.2 мс; 130 аксиальных срезов толщиной 1 мм и размером пикселя 1 × 1 мм; угол отклонения вектора намагниченности (flip angle) – 30°. Для регистрации BOLD-сигнала (MP-сигнала, зависящего от уровня оксигенации крови), использовалась эхо-планарная импульсная последовательность. Время регистрации данных с 31 аксиального среза (“динамический скан”) составляло 2 с (TR – 2000 мс, TE – 35 мс). Поле обзора – 200 × 186 мм, угол отклонения вектора намагниченности – 90°. После трехмерной реконструкции изображения размер вокселя составлял 3 × 3 × 3 мм. Для избегания T1-эффекта, приводящего артефакты в фМРТ-данные, перед каждой сессией выполнялось два холостых “динамических скана”. Два первых “ди-

намических скана” в сессии удалялись из последующего статистического анализа.

Перед статистическим анализом данных осуществлялась предварительная обработка фМРТ-изображений: 1) пространственное выравнивание к первому изображению (*realignment*), 2) коррекция отличий во времени регистрации данных в разных срезах (*slice time correction*), 3) совместная регистрация функциональных данных со структурными изображениями (*coregistration*), 4) сегментация индивидуальных анатомических изображений на паттерны серого и белого вещества головного мозга, 5) нормализация изображений к стандартному анатомическому пространству и 6) сглаживание функцией Гаусса размером 8 × 8 × 8 мм [Friston et al., 2006]. При процедуре пространственного выравнивания рассчитывались 6 параметров, соответствующих смещению и вращению относительно начального положения головы по трем осям (*x, y, z*). Предварительная обработка данных и их статистический анализ проводились в программном пакете Statistical Parametric Mapping – SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>), работающем в среде MATLAB (Mathworks Inc., Natick, MA, USA).

Статистический анализ проводился с использованием общей линейной модели представления данных (ОЛМ) [Friston et al., 2006], в которой в качестве регрессоров использовались временные параметры предъявления стимулов (отдельно для “Ж–GO”, “Ж–NOGO”, “Р–GO”, “Р–NOGO”, “первый стимул Ж”, “первый стимул Р”, “стимул Ж после Р”, “стимул Ж после Ж”) и совершенных ошибок. Для создания регрессоров в соответствии с процедурой статистической обработки фМРТ-данных в программе SPM12 использовалась стандартная функция гемодинамического ответа. Дополнительно для учета влияния артефактов движения в ОЛМ были введены 6 регрессоров смещений положения головы, рассчитанные на этапе пространственного выравнивания [Johnstone et al., 2006].

Анализ данных осуществлялся в два этапа. На первом этапе на основе вычисленных параметров регрессоров линейной модели рассчитывались необходимые *t*-контрасты отдельно для каждого испытуемого. Для обнаружения эффектов “Ж–Ж GO” и “Ж–Р GO” использовались *t*-контрасты, сравнивающие параметры соответствующих регрессоров с состоянием покоя в промежутках между предъявлением пар стимулов. Полученные

контрасты, представляющие собой линейную комбинацию параметров ОЛМ, использовались для дальнейшего статистического анализа на втором этапе (групповой анализ), который осуществляется с учетом межсубъектной вариабельности [Friston et al., 2006].

Статистический анализ фМРТ-данных проводился в выбранной области интереса – передней поясной коре билатерально. Маска для указанной области интереса получена с помощью программного пакета WFU Pickatlas (<http://fmri.wfubmc.edu/software/pickatlas>). Для межгруппового сравнения фМРТ-данных использовался дизайн “Flexible Factorial” в программном пакете SPM12 с тремя факторами – “группа”, “испытуемый” и “контраст”. Первый фактор позволял учитывать межгрупповую дисперсию, второй – индивидуальные различия сигнала у разных испытуемых. Обнаруженный кластер активации был использован в качестве маски для последующего статистического анализа ПЭТ-данных, полученных в состоянии оперативного покоя. Также анализировалась корреляция между BOLD-сигналом в ППК для проб “Ж–Ж GO” и “Ж–Р GO”. Для этого с помощью программного пакета REX (<https://www.nitrc.org/projects/rex/>) извлекались индивидуальные средние значения параметров регрессии в ППК и рассчитывались коэффициенты корреляции Пирсона.

Дизайн ПЭТ-исследования, обработка данных и статистический анализ

Во время ПЭТ-исследования испытуемые находились в состоянии оперативного покоя. Испытуемому в вену локтевого сгиба вводился радиофармацевтический препарат фтор-18 дезоксиглюкоза с активностью в среднем 4.0 мКи. Спустя 30 мин после введения радиофармпрепарата, проводилось сканирование в течение 10 мин. В помещении поддерживался минимально возможный уровень шумов и освещения. Сканирование 12 пациентов с ОКР проводилось на томографе Scanditronix PC2048-15B (Scanditronix Ltd., Sweden), позволяющем получать изображения с пространственным разрешением 5.0–6.5 мм в трех плоскостях [Holte et al., 1989].

Статистический анализ ПЭТ-изображений также осуществлялся на базе программного пакета SPM12. Для обеспечения межсубъектного сравнения индивидуальные ПЭТ-изображения приводились к стандарт-

ному анатомическому пространству, сглаживались пространственным фильтром Гаусса $13 \times 13 \times 13$ мм. Для межгруппового сравнения ПЭТ-данных использовался “Двухвыборочный t -тест” в SPM12 с маской в виде фМРТ-кластера – таким образом, результат анализ фМРТ-данных был управляющим для анализа ПЭТ-данных. Также извлекались нормированные на общенакопленную активность значения ПЭТ-сигнала с помощью программного пакета REX и оценивалась их корреляция с длительностью заболевания с помощью коэффициента Пирсона.

Для того чтобы избежать ложноположительных результатов, воксельное построение статистических карт при анализе ПЭТ и фМРТ-данных осуществлялось с порогом $p < 0.05$, скорректированным на множественность сравнений по методу FDR (*False Discovery Rate*) на уровне вокселя. Координаты локальных максимумов в обнаруженных кластерах активаций во всех таблицах указаны согласно стереотаксическому атласу Монреальского неврологического института (*Montreal Neurological Institute, MNI*).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты фМРТ-исследования

Средняя скорость реакции при выполнении “Ж–Ж GO” пробы у группы здоровых испытуемых составила 372 ± 67 мс, а при выполнении “Ж–Р GO” пробы – 392 ± 54 мс. Непараметрический тест Уилкоксона для связанных выборок выявил статистически значимое различие между средними скоростями реакции в этих двух пробах ($Z = 2.25$, $p < 0.05$). Таким образом, как и предполагалось, “Ж–Р GO” проба является более сложной для выполнения и требует больших когнитивных усилий и, следовательно, большего вовлечения процессов мониторинга и детекции ошибок. Это связано с тем, что реализация действий в условиях применения правила следования управляющих стимулов (“Ж–Р GO”) сложнее по сравнению с появлением ожидаемого конкретного изображения управляющего стимула в условии “Ж–Ж GO”. Средние скорости реакции у пациентов с ОКР в пробах “Ж–Ж GO” и “Ж–Р GO” составили 491 ± 106 мс и 539 ± 127 мс соответственно. Тест Уилкоксона выявил статистически значимое различие для этих проб у больных ОКР ($Z = 2.51$, $p < 0.05$), что также свидетельствует в пользу усложнения дея-

Таблица 1. Средние скорости реакции у больных ОКР и здоровых испытуемых в пробах “Ж–Ж GO” и “Ж–Р GO”**Table 1.** Mean reaction times in OCD patients and healthy controls in in “A–A GO” and “A–P GO” trials

		Средняя скорость реакции, мс		Межгрупповое сравнение	
		Норма	ОКР	Z	p-значение
“Ж–Ж GO”		372	491	–3.69	0.000224*
“Ж–Р GO”		392	539	–3.56	0.000359*
Внутригрупповое сравнение	Z	2.25	2.51		
	p-знач.	0.024224**	0.012064**		

Примечание: * – значимость на уровне $p < 0.001$, ** – $p < 0.05$.

Note: * – significance level $p < 0.001$, ** – $p < 0.05$.

Таблица 2. Результаты межгруппового сравнения: снижение BOLD-сигнала при выполнении деятельности по сравнению с состоянием покоя в промежутках между предъявлением пар стимулов у пациентов с диагнозом ОКР (по сравнению с группой здоровых испытуемых)**Table 2.** The results of between-group comparison: decrease in BOLD-signal during action performance compared to the rest condition between presentation of trials in OCD patients (compared to healthy controls)

Область интереса	Поле Бродманна	p-значение, FDR-корр.	Z	Размер кластера	MNI координаты лок. максимума, мм		
					x	y	z
Билатерально ППК	24/32	0.006	4.39	58	3	41	25

тельности при “Ж–Р GO”. Кроме того, непараметрический тест Манна–Уитни для двух независимых выборок выявил статистически значимые различия между скоростью реакции больных и здоровых испытуемых для пробы “Ж–Ж GO” ($Z = -3.69$, $p < 0.001$) и для пробы “Ж–Р GO” ($Z = -3.57$, $p < 0.001$). Таким образом, больным ОКР было сложнее

выполнять тестовые задания, что свидетельствует о возможном проявлении когнитивных нарушений у пациентов, в т.ч. о нарушении работы детектора ошибок (см. табл. 1, рис. 2).

Результаты ПЭТ-фМРТ исследования

В результате межгруппового сравнения “Ж–Ж GO” и “Ж–Р GO” проб в выбранной области интереса – передней поясной коре – у пациентов с диагнозом ОКР выявлено статистически значимое снижение BOLD-сигнала при выполнении деятельности по сравнению с состоянием покоя (см. табл. 2, рис. 3).

Также в передней поясной коре обнаружена значимая положительная зависимость длительности заболевания с BOLD-сигналом в пробе “Ж–Ж GO”, а также отрицательная зависимость с сигналом в пробе “Ж–Р GO” (см. табл. 3).

Межгрупповое сравнение ПЭТ-данных контрольных испытуемых и пациентов с ОКР в состоянии оперативного покоя выявило статистически значимое повышение скорости метаболизма глюкозы в обнаруженном фМРТ-кластере (табл. 4). Здесь же обнаружена отрицательная зависимость длительности заболевания и ПЭТ-сигнала, коэффициент корреляции Пирсона $r = -0.61$ ($p = 0.033$, $t = 2.46$).

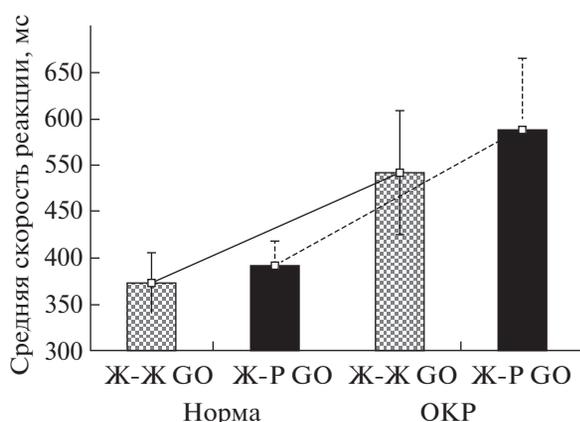


Рис. 2. Диаграммы размаха: средние скорости реакции у больных ОКР и здоровых испытуемых в пробах “Ж–Ж GO” и “Ж–Р GO”, а также 95% доверительные интервалы.

Fig. 2. The box plot: mean reaction times and 95% confidence intervals in OCD patients and healthy controls in “Ж–Ж GO” and “Ж–Р GO” trials.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Настоящее исследование, как нам известно, является первым исследованием, в котором проведено сочетанное использование двух методик ПЭТ и фМРТ на одной выборке пациентов с ОКР для изучения функциональной активности ППК в состоянии оперативного покоя и при вовлечении ее в обеспечение действий разной степени сложности. Сочетанное ПЭТ и фМРТ-исследование позволяет более полно характеризовать активность изучаемых структур мозга. ^{18}F ДГ-ПЭТ делает возможным непосредственную оценку локальной нейрональной активности в состоянии оперативного покоя, но в связи с относительно высокой длительностью периода полураспада радионуклида Фтор-18 (109.7 мин) метод ^{18}F ДГ-ПЭТ не позволяет изучать динамику нейрональной активности при реализации текущей деятельности (порядка секунд). Это компенсируется методом фМРТ, косвенно оценивающим нейрональную активность посредством слежения за гемодинамическими процессами, а именно за динамикой изменения уровня оксигенации крови.

В настоящем исследовании также впервые целенаправленно оценивалась активность ППК в зависимости от длительности заболевания в состоянии оперативного конфликта и при реализации деятельности в условиях когнитивного конфликта. Если в проведенном нами ранее ^{18}F ДГ-ПЭТ исследовании у длительно болеющих пациентов с тяжелой фармакорезистентной формой ОКР был выявлен гипометаболизм глюкозы в ППК [Кириев и др., 2011а], то сейчас у пациентов с нерезистентной формой ОКР средней тяжести обнаружен гиперметаболизм глюкозы в этой области. Корреляционный анализ показал, что у выборки пациентов метаболизм глюкозы в ППК уменьшается с увеличением длительности заболевания. Таким образом, полученные данные позволяют подтвердить гипотезу об изменении функционального состояния ППК при развитии ОКР. В этом случае начало развития ОКР связано с гиперметаболизмом глюкозы в ППК, сменяющимся гипометаболизмом на более поздних этапах развития заболевания. Похожие результаты были получены в ОФЭКТ (однофотонная эмиссионная компьютерная томография) исследовании, где была обнаружена значимая негативная корреляция между локальным мозговым кровотоком правой поясной коры

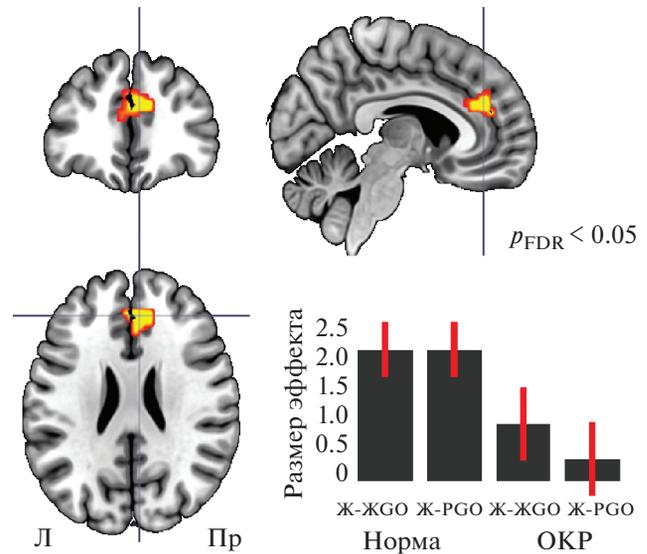


Рис. 3. Значимое снижение BOLD-сигнала при выполнении деятельности по сравнению с состоянием покоя в промежутках между предъявлением пар стимулов у пациентов с диагнозом ОКР (по сравнению с нормой), $p < 0.05$ (FDR-corr) в выбранной области интереса – передней поясной коре.

Fig. 3. Significant decrease in BOLD-signal during action performance compared to the rest condition between presentation of trials in OCD patients (compared to healthy controls), $p < 0.05$ (FDR-corr) in the region of interest – anterior cingulate cortex.

в покое и длительностью заболевания [Busatto et al., 2001]. Одна из возможных причин выявленного эффекта может быть связана с патологически обусловленной сверхактивностью нейронных популяций ППК, в результате которой, по мере развития заболевания, происходит их “выгорание” или истощение. Этот процесс сопровождается компенсаторной реакцией: функцию ППК берут на себя другие структуры головного мозга. Это объясняет сочетающееся с высокой эффективностью цингулотомии тяжелых фармакоре-

Таблица 3. Коэффициенты корреляции Пирсона для BOLD-сигнала в передней поясной коре в пробах “Ж–ЖГО”, “Ж–РГО” и длительности заболевания, $p < 0.05$

Table 3. Pearson correlation coefficients between BOLD-signal in the anterior cingulate cortex in “A–A GO”, “A–P GO” trials and the disease duration, $p < 0.05$

Проба	Коэффициент r -Пирсона	p -значение	t -значение
“Ж-Ж GO”	+0.68	0.015	2.93
“Ж-Р GO”	-0.58	0.047	2.26

Таблица 4. Результаты межгруппового сравнения: гиперметаболизм глюкозы у пациентов с диагнозом ОКР по сравнению с контрольной группой испытуемых в фМРТ-кластере (в области передней поясной коры)
Table 4. The results of between-group comparison: glucose hypermetabolism in OCD patients compared to healthy controls in the fMRI cluster (part of the anterior cingulate cortex)

Область интереса	Поле Бродманна	<i>p</i> -значение, FDR-корр.	<i>Z</i>	Размер кластера	MNI координаты, мм		
					<i>x</i>	<i>y</i>	<i>z</i>
Кластер фМРТ (ППК)	24/32	0.001	4.03	195	0	42	26

зистетных форм ОКР [Медведев и др., 2003; Киреев и др., 2013] отсутствие изменений личности и нарушений поведения пациентов. И это несмотря на то что в норме передняя поясная кора вовлечена в обеспечение большого количества функций, связанных с обеспечением когнитивного контроля, эмоций, внимания и т.д. Таким образом, при проведении цингулотомии происходит воздействие на “неправильно” работающее звено мозговой системы “детекции ошибок”, искажающее ее нормальное функционирование [Медведев и др., 2003] и не участвующее в обеспечении функций, присущих ППК в норме.

Помимо гиперметаболизма глюкозы, в состоянии покоя у пациентов в ППК было обнаружено меньшее (по сравнению с нормой) повышение BOLD-сигнала при реализации действий в условиях теста “GO/NOGO” (см. рис. 3). Полученный результат можно интерпретировать двояко. Возможно, он показывает разнонаправленный характер активности ППК в покое и при выполнении действий в конфликтных условиях у пациентов с ОКР: в покое активность ППК повышена, а при выполнении действий нейроны ППК проявляют пониженную активность по сравнению с нормальным состоянием. С другой стороны, понижение разности BOLD-сигнала (“выполнение деятельности – покой”) у пациентов может означать не снижение уровня нейрональной активности при выполнении действий в конфликтных условиях, а повышение уровня активности ППК в состоянии оперативного покоя [Медведев и др., 2012]. Данные ПЭТ-исследования в состоянии оперативного покоя говорят в пользу второй интерпретации. В покое нейронные популяции ППК потребляют чрезмерное количество глюкозы, повышенная активность ППК приводит к неадекватному срабатыванию детектора ошибок в условиях корректной реализации деятельности. При этом чрезмерная сигнализация о наличии ошибки может в

принципе вызывать у пациента ощущение тревоги, obsессивные мысли и побуждать пациента к разрешению конфликта, что проявляется в ритуализированном стереотипном поведении и компульсиях. Это соответствует одной из популярных гипотез о роли нарушений процессов мониторинга действий в патогенезе ОКР [Бехтерева, 1971; Pitman, 1987; Gehring et al., 2000; Hajcak, Simons, 2002; van Veen, Carter, 2002; Ursu et al., 2003; Fitzgerald et al., 2005; 2010; Maltby et al., 2005; Huey et al., 2008; Endrass et al., 2008; Schlosser et al., 2010; McGovern, Sheth, 2017]. Кроме этого, корреляционный анализ показал, что при увеличении длительности заболевания активность ППК при выполнении относительно “простой” когнитивной деятельности растет, а при выполнении относительно более “сложного” задания, требующего больших когнитивных усилий, наоборот, падает. Это может означать, что с увеличением длительности заболевания происходит неадекватное повышение активности ППК в условиях с относительно низкой “когнитивной нагрузкой”, и, напротив, развивается недостаточность активности ППК при увеличении “когнитивной нагрузки” при необходимости повышенного вовлечения механизма детекции ошибок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как уже говорилось ранее, схожие представления о причинах развития ОКР высказывались не только Н.П. Бехтеревой [1971], но и зарубежными авторами [Pitman, 1987, McGovern, Sheth, 2017]. В одной из последних таких работ [McGovern, Sheth, 2017] авторы также выдвигают две гипотезы: гипотезу о том, что в основе ОКР лежит ложная детекция ошибки из-за нарушения активности ППК и гипотезу о роли ППК в формировании резистентности данного заболевания. Однако обсуждая результаты нейровизуализационных исследований, заявленных в обзоре, авторы обходят вниманием разнород-

ность результатов, а именно почему, по их мнению, в 13 работах сообщается гиперактивность ППК, в пяти гипоактивность, а в четырех изменения активности ППК вовсе не были обнаружены. Полученные же результаты нашего ПЭТ-фМРТ исследования выявляют возможную причину этого: характер активности ППК и ее зависимость от длительности заболевания может различаться для процессов с высокой и низкой когнитивной нагрузкой. Необходимо отметить, что отсутствие различий в локальной активности ППК, наблюдаемое в части нейровизуализационных исследований, не обязательно означает отсутствие нарушений работы ППК. Во-первых, это может означать, что различия не достигли выбранного уровня статистической значимости из-за недостаточной мощности статистического сравнения, которое в свою очередь зависит от объема выборки и гетерогенности выборки, а как известно, ОКР является крайне гетерогенным заболеванием. Во-вторых, при выполнении различных видов деятельности возможны ситуации, при которых отсутствие локальных изменений активности ППК может сопровождаться изменением дистантных функциональных взаимодействий с другими структурами головного мозга [Киреев, 2017]. Поэтому для дальнейшего выяснения значимости выявленного феномена, для понимания патогенеза ОКР необходимо проведение фМРТ-исследований функциональных взаимосвязей ППК и других областей мозга в покое и при вовлечении в обеспечение реализации деятельности, направленных на выявление характеристик системных перестроек головного мозга при ОКР.

Работа выполнена в рамках госзадания ИМЧ РАН (тема № 0133-2018-0001) и при поддержке РГНФ, проект № 14-06-00915.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Бехтерева Н.П.* Нейрофизиологические аспекты психической деятельности человека. М.; Л.: Медицина. 1971. 120 с.
- Евдокимов С.А., Пронина М.В., Полякова Г.Ю., Пономарев В.А., Поляков Ю.И., Кропотов Ю.Д.* Анализ независимых компонент вызванных потенциалов пациентов с установленными диагнозами шизофрении, обсессивно-компульсивное и депрессивное расстройство. Физ. выс. нерв. деят. 2014. 64 (5): 500–509.
- Киреев М.В., Коротков А.Д., Поляков Ю.И., Аничков А.Д., Медведев С.В.* ПЭТ-исследование функционального состояния мозга при навязчивых состояниях. Профилактическая и клиническая медицина. 2011а. 3 (40): 245–248.
- Киреев М.В., Коротков А.Д., Поляков Ю.И., Аничков А.Д., Медведев С.В.* Мозговой механизм детекции ошибок – ПЭТ-исследование. Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. 2011б. 97 (10): 1060–1065.
- Киреев М.В., Медведева Н.С., Коротков А.Д., Поляков Ю.И., Аничков А.Д., Медведев С.В.* Патология передней поясной извилины при обсессивно-компульсивных расстройствах. Физиол. чел. 2013. 39 (1): 54–57.
- Киреев М.В.* Системная организация работы мозга при обеспечении целенаправленного поведения. Дис. д-ра биол. наук: 03.00.13 – Санкт-Петербург. 2017. 304 с.
- Медведев С.В., Аничков А.Д., Поляков Ю.И.* Физиологические механизмы эффективности стереотаксической билатеральной цингулотомии в лечении устойчивой психической зависимости при наркомании. Физ. чел. 2003. 29 (4): 117–123.
- Медведев С.В., Киреев М.В., Коротков А.Д.* Функциональная МРТ и ПЭТ в клинической практике – Общие принципы и ограничения при картировании функций мозга. Луч. диаг. и терапия. 2012. 3 (3): 20–26.
- Ухтомский А.А.* Физиологический покой и лабильность как биологические факторы. Ученые записки ЛГУ. 1937. 3 (17): 213–226.
- Bechtereva N.P., Shemyakina N.V., Starchenko M.G., Danko S.G., Medvedev S.V.* Error detectors mechanisms of the brain: background and prospects. Intern. J. Psychophysiology. 2005. 58 (2-3): 227–234.
- Bechtereva N.P., Gretchin V.B.* Physiological foundations of mental activity. Int. Rev. Neurobiol. 1968. 11: 329–352.
- Brown L.T., Mikell C.B., Youngerman B.E., Zhang Y., McKhann G.M., Sheth S.A.* Dorsal anterior cingulate and anterior capsulotomy for severe, refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review of observational studies. J. Neurosurg. 2016. 124: 77–89.
- Busatto G.F., Buchpiguel C.A., Zamignani D.R., Garrido G.E., Glabus M.F., Rosario-Campos M.C., Castro C.C., Maia A., Rocha E.T., McGuire P.K., Miguel E.C.* Regional cerebral blood flow abnormalities in early-onset obsessive-compulsive disorder: An exploratory SPECT study. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. 2001. 40 (3): 347–54.
- Carter C.S., Braver T.S., Barch D.M., Botvinick M.M., Noll D., Cohen J.D.* Anterior cingulate cortex, error detection, and the online monitoring of performance. Science. 1998. 280 (5364): 747–749.
- Dehaene S., Posner M.I., Tucker D.M.* Localization of a neural system for error detection and compensation. Psy. Sci. 1994. 5 (5): 303–305.
- Dougherty D.D., Baer L., Cosgrove G.R., Cassem E.H., Price B.H., Nierenberg A.A., Jenike M.A., Rauch S.L.* Prospective long-term follow-up of 44 patients

- who received cingulotomy for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am. J. Psych.* 2002. 159 (2): 269–75.
- Endrass T., Klawohn J., Schuster F., Kathmann N.* Overactive performance monitoring in obsessive-compulsive disorder: ERP evidence from correct and erroneous reactions. *Neuropsychologia.* 2008. 46 (7): 1877–1887.
- Fitzgerald K.D., Stern E.R., Angstadt M., Nicholson-Muth K.C., Maynor M.R., Welsh R.C., Hanna G.L., Taylor S.F.* Altered function and connectivity of the medial frontal cortex in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psych.* 2010. 68 (11): 1039–1047.
- Fitzgerald K.D., Welsh R.C., Gehring W.J., Abelson J.L., Himle J.A., Liberzon I., Taylor S.F.* Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol. Psychiatry.* 2005. 57 (3): 287–294.
- Friston K.J., Ashburner J.T., Kiebel S.J., Nichols T.E., Penny W.D.* Statistical Parametric Mapping: The analysis of functional brain images. London: Academic Press. 2006. P. 656.
- Gehring W.J., Himle J., Nisenson L.G.* Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol. Sci.* 2000. 11 (1): 1–6.
- Hajcak G., Simons R.F.* Error-related brain activity in obsessive-compulsive undergraduates. *Psychiatry Res.* 2002. 110 (1): 63–72.
- Holte S., Eriksson L., Dahlbom M.* A preliminary evaluation of the Scanditronix PC2048-15B brain scanner. *Eur. J. Nucl. Med.* 1989. 15 (11): 719–721.
- Huey E.D., Zahn R., Krueger F., Moll J., Kapogiannis D., Wassermann E.M., Grafman J.* A psychological and neuroanatomical model of obsessive-compulsive disorder. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 2008. 20 (4): 390–408.
- Jenike M., Baer L., Ballantine H.T., Martuza R.L., Tynes S., Giriunas I., Buttolph M.L., Cassem N.H.* Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: A long-term follow-up of 33 patients. *Archives of general psychiatry.* 1991. 48: 548–555.
- Johnstone T., Ores Walsh K.S., Greischar L.L., Alexander A.L., Fox A.S., Davidson R.J., Oakes T.R.* Motion correction and the use of motion covariates in multiple-subject fMRI analysis. *Hum. Brain Map.* 2006. 27 (10): 779–788.
- Jung H.H., Kim C.H., Chang J.H., Park Y.G., Chung S.S., Chang J.W.* Bilateral anterior cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder: Long-term follow-up results. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 2006. 84: 184–189.
- Kang D.H., Jang J.H., Han J.Y., Kim J.H., Jung W.H., Choi J.S., Choi C.H., Kwon J.S.* Neural correlates of altered response inhibition and dysfunctional connectivity at rest in obsessive-compulsive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012. 40: 340–346.
- Kireev M.V., Medvedeva N.S., Masharipov R.S., Korotkov A.D., Kropotov Ju.D., Medvedev S.V.* Spatial differentiation of sensory discrimination and comparison in working memory in GoNogo task: An fMRI study. *Int. J. Psychophysiol.* 2016. 108: 101.
- Maltby N., Tolin D.F., Worhunsky P., O'Keefe T.M., Kiehl K.A.* Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: An event-related fMRI study. *NeuroImage.* 2005. 24(2): 495–503.
- McGovern R.A., Sheth S.A.* Role of the dorsal anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder: Converging evidence from cognitive neuroscience and psychiatric neurosurgery. *J. Neurosurg.* 2017. 126 (1): 132–147.
- Millet B., Dondaine T., Reymann J.M., Bourguignon A., Naudet F., Jaafari N., Drapier D., Turmel V., Mesbah H., Verin M., Jeune F.* Obsessive compulsive-disorder networks: Positron emission tomography and neuropsychology provide new insights. *PLoS One.* 2013. 8 (1): e53241.
- Nabeyama M., Nakagawa A., Yoshiura T., Nakao T., Nakatani E., Togao O., Yoshizato C., Yoshioka K., Tomita M., Kanba S.* Functional MRI study of brain activation alterations in patients with obsessive-compulsive disorder after symptom improvement. *Psych. Res.* 2008. 163 (3): 236–247.
- Nakao T., Nakagawa A., Yoshiura T., Nakatani E., Nabeyama M., Yoshizato C., Kudoh A., Tada K., Yoshioka K., Kawamoto M.* A functional MRI comparison of patients with obsessive-compulsive disorder and normal controls during a Chinese character Stroop task. *Psych. Res.* 2005. 139 (2): 101–114.
- Oldfield R.C.* The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971. 9: 97–113.
- Page L., Rubia K., Deeley Q., Daly E., Toal F., Mataix-Cols D., Giampietro V., Schmitz N., Murphy D.G.* A functional magnetic resonance imaging study of inhibitory control in obsessive-compulsive disorder. *Psych. Res.* 2009. 174 (3): 202–209.
- Perani D., Colombo C., Bressi S., Bonfanti A., Grassi F., Scarone S., Bellodi L., Smeraldi E., Fazio F.* [18F]-FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br. J. Psych.* 1995. 166: 244–250.
- Pitman R.K.* A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Compr. Psychiatry.* 1987. 28 (4): 334–343.
- Rubia K., Cubillo A., Smith A.B., Woolley J., Heyman I., Brammer M.J.* Disorder-specific dysfunction in right inferior prefrontal cortex during two inhibition tasks in boys with attention-deficit hyperactivity disorder compared to boys with obsessive-compulsive disorder. *Hum. Brain Mapp.* 2010. 31 (2): 287–299.
- Rubia K., Cubillo A., Woolley J., Brammer M.J., Smith A.* Disorder-specific dysfunctions in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to patients with obsessive-compulsive disorder

- during interference inhibition and attention allocation. *Hum. Brain Mapp.* 2011. 32 (4): 601–611.
- Schlosser R.G., Wagner G., Schachtzabel C., Peikert G., Koch K., Reichenbach J.R., Sauer H. Fronto-cingulate effective connectivity in obsessive-compulsive disorder: A study with fMRI and dynamic causal modeling. *Hum. Brain Mapp.* 2010. 31 (12): 1834–1850.
- Schwartz J.M. A role for volition and attention in the generation of new brain circuitry. *J. Cons. Stud.* 1999. 6 (8-9): 115–142.
- Sheth A.S., Neal J., Tangherlini F., Mian M.K., Gentil A., Cosgrove G.R., Eskandar E.N., Dougherty D.D. Limbic system surgery for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: A prospective long-term follow-up of 64 patients. 2013. 118: 491–497.
- Swedo S.E., Schapiro M.B., Grady C.L., Cheslow D.L., Leonard H.L., Kumar A., Friedland R., Rapoport S.I., Rapoport J.L. Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch. Gen. Psych.* 1989. 46: 518–523.
- Ursu S., Stenger V.A., Shear M.K., Jones M.R., Carter C.S. Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol. Sci.* 2003. 14 (4): 347–353.
- van Laere K., Nuttin B., Gabriels L., Dupont P., Rasmussen S., Greenberg B.D., Cosyns P. Metabolic imaging of anterior capsular stimulation in refractory obsessive-compulsive disorder: A key role for the subgenual anterior cingulate and ventral striatum. *J. Nucl. Med.* 2006. 47: 740–747.
- van Veen V., Carter C.S. The anterior cingulate as a conflict monitor: fMRI and ERP studies. *Physiol. Behav.* 2002. 77 (4-5): 477–482.
- Yeung N. Conflict monitoring and cognitive control. In Ochsner K.N., Kosslyn S. (Eds.). *The Oxford Handbook of Cognitive Neuroscience: Volume 2: The Cutting Edges.* Oxford University Press. 2013. P. 275–299.
- Yucel M., Harrison B.J., Wood S.J., Fornito A., Wellard R.M., Pujol J., Clarke K., Phillips M.L., Kyrios M., Velakoulis D., Pantelis C. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder // *Arch. Gen. Psych.* 2007. 64 (8): 946–955.
- Zuo C., Ma Y., Sun B., Peng S., Zhang H., Eidelberg D., Guan Y. Metabolic imaging of bilateral anterior capsulotomy in refractory obsessive-compulsive disorder: An FDG PET study. *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2013. 33 (6): 880–887.

DYNAMICS OF THE ANTERIOR CINGULATE CORTEX ACTIVITY DURING THE DEVELOPMENT OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER: COMBINED PET-FMRI STUDY

N. S. Medvedeva^a, R. S. Masharipov^a, A. D. Korotkov^{a, #}, M. V. Kireev^{a, b}, and S. V. Medvedev^a

^a N.P. Bechtereva Institute of the Human Brain, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

^b Saint-Petersburg State University, St. Petersburg, Russia

[#] e-mail: korotkov@ihb.spb.ru

Abnormality in the brain mechanism of error detection is thought to be one of the causes for the formation of obsessive-compulsive disorder (OCD). The key element of error detection mechanism is the anterior cingulate cortex (ACC). However, the data from neuroimaging studies on functional activity of the ACC at rest and when involved in maintaining brain functions are inconsistent. Previously we formulated the hypothesis that functional activity of ACC changes during the development of OCD. To test this hypothesis, a combined PET-fMRI study was conducted to investigate functional activity of the ACC in OCD patients at rest condition and during maintenance of the mechanism of error detection. To simulate such activity we used the modified GO/NOGO test with two tasks of different difficulty. In OCD patients at rest condition we revealed glucose hypermetabolism in the ACC, which decreases with increasing disease duration. Functional activity of the ACC during performance of GO/NOGO test was reduced in OCD patients compared to a group of healthy controls. Moreover, it was found that the activity of ACC increases with increasing disease duration during a more simple task but decreases during a more complex task. Thus, obtained data allow us to confirm the tested hypothesis. Glucose hypermetabolism in the ACC at the initial stages of the disease at rest condition is replaced by hypometabolism, probably because of the ACC dysfunction and compensatory reallocation of its functions among other relatively intact structures. This can lead to an abnormal functional specialization of ACC: under high cognitive load conditions the ACC functional activity decreases with increasing disease duration while increases under relatively low cognitive load.

Keywords: obsessive-compulsive disorder, anterior cingulate cortex, error detector, functional MRI, PET