

**МАЛЬФОРМАЦИЯ КИАРИ 1 ТИПА И КОГНИТИВНЫЕ
НАРУШЕНИЯ: ФОКУС НА МОЗЖЕЧОК***Радмила Геннадьевна Кокуркина, Елена Геннадьевна Менделевич**Казанский государственный медицинский университет, кафедра неврологии и реабилитации,
420012, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, e-mail: rada_nell@mail.ru, emendel@mail.ru*

Реферат. Приведены данные о том, что мозжечковый симптомокомплекс при мальформации Киари (МК 1) не ограничивается имеющимися представлениями. Рассматривается роль мозжечка в контроле не только двигательных, но и когнитивных функций. Обсуждается теория универсального мозжечкового преобразования (UCT), как механизм комплексной регуляции моторных и немоторных функций. Ставится вопрос о необходимости критического анализа когнитивного профиля пациентов с МК 1. Освещены проблемы, лежащие на пути изучения когнитивной дисфункции у пациентов с МК 1.

Ключевые слова: МК 1, когнитивные нарушения, мозжечок, теория универсального мозжечкового преобразования.

**TYPE 1 CHIARI MALFORMATION AND COGNITIVE
IMPAIRMENT: FOCUS ON THE CEREBELLUM***Radmila G. Kokurkina, Elena G. Mendelevich**Kazan State Medical University, Department of neurology and
rehabilitation, 420012, Kazan, Butlerov str., 49,
e-mail: rada_nell@mail.ru, e-mail: emendel@mail.ru*

Given evidence that cerebellar symptom in MK 1 is not limited to existing ideas. The role of the cerebellum in the control of not only motor but also cognitive functions is considered. The theory of universal cerebellar transformation (UCT) as a mechanism of complex regulation of motor and non-motor functions is discussed. The question is raised about the need for a critical analysis of the cognitive profile of patients with MK 1. The problems that lie in the way of studying cognitive dysfunction in patients with MK 1 are highlighted.

Keywords: MK 1, cognitive disorders, the cerebellum, the theory of the universal cerebellar transformation.

Мальформация Киари 1 типа (МК 1) представляет собой каудальное смещение мозжечка и ствола мозга через большое затылочное отверстие (БЗО). МК 1 может быть самостоятельной нозологической формой или сочетаться с полостью в спинном мозге – сирингомиелией в 50–70% случаев [1].

По данным многочисленных исследований при МК 1 выявляется комплекс субъективных

и объективных симптомов: мозжечковый, стволовой синдром, ликвородинамический и синдром компрессии спинного мозга [4, 5, 6, 8, 28, 42].

Традиционный взгляд на наиболее распространенный мозжечковый синдром при МК 1 ранее не включал в себя изменения в когнитивной сфере, тем не менее, современные авторы находят все больше доказательств того, что когнитивные и моторные системы мозжечка взаимосвязаны [14, 26].

Мозжечок считается важной областью мозга, участвующей – наряду с двигательной корой и базальными ганглиями – в регуляции двигательных функций. Новые данные, полученные на протяжении двух последних десятилетий с применением морфологических, нейрофизиологических, функциональных нейровизуализационных и нейропсихологических методов исследования, значительно расширили наши представления о функциональном значении мозжечка. Доказана его роль в контроле не только двигательных, но и когнитивных функций, аффективных и поведенческих реакций, развитии эмоционально-личностных и психических изменений, а также в регуляции церебрального кровотока и метаболизма [3]. В то время как передние отделы мозжечка играют интегративную роль в управлении движениями [30], задние его отделы имеют многочисленные взаимосвязи с корой головного мозга, которые принимают участие в широком спектре познавательных процессов [9, 29].

Анатомические исследования головного мозга приматов и функциональные МРТ- исследования человеческого мозга показывают, что мозжечок интегрирован в многочисленные нейронные сети посредством цереброберебеллярных связей и является пунктом последовательной активации по целому ряду когнитивных задач. Кроме того, в функциональной топографии мозжечка просле-

живается параллелизм с топографией коры головного мозга [32, 35, 41]. Нисходящие связи мозжечка проходят через мост мозга, восходящие – через таламус, связывая мозжечок с сенсомоторными областями головного мозга и областями, отвечающими за когнитивные функции высшего порядка, такими как кора префронтальной и теменной областей, а также поясная и парагиппокампальная извилины [25, 32, 36]. Несмотря на то, что мозжечок обладает гораздо большим количеством нейронов, чем кора головного мозга, недавние публикации подчеркивают, что функциональная анатомия немоторных сетевых зон коры и структур мозжечка менее понятна и недостаточно изучена [10].

В частности, повышенного внимания удостоились взаимосвязи между мозжечком и префронтальной корой головного мозга [14], дисфункция которых, как было показано, ведёт к формированию стойкого симптомокомплекса когнитивных и поведенческих расстройств, описанных как «мозжечковый когнитивно-аффективный синдром» [35, 38]. Он характеризуется: 1) нарушениями исполнительной функции, которые включают в себя дефицит планирования, переключения, абстрактного мышления, рабочей памяти и речевой гибкости; 2) нарушениями пространственного мышления, включающими зрительно-пространственную дезориентацию и нарушение зрительно-пространственной памяти; 3) изменение личности, характеризующееся сглаживанием или притуплением эмоций, нарушениями поведения; 4) речевыми нарушениями, такими как диспросодия, аграмматизм и легкая аномия. Влияние данного дефицита в сфере когниции ведёт к изменениям в структуре общего интеллектуального профиля и наблюдается при ряде неврологических патологий [35]. Описание когнитивно-аффективного синдрома мозжечка с его характерной совокупностью когнитивных, аффективных и личностных изменений ставит вопрос об общности механизмов формирования данных расстройств [27, 35, 38].

На данный момент, главный вопрос нейробиологии мозжечка состоит уже не в том, играет ли мозжечок какую-либо роль в когниции и эмоциональной сфере, а в том, каким образом мозжечок участвует в их формировании.

Предложенная современная концепция универсального мозжечкового преобразования (УСТ) утверждает, что в основе мозжечкового функ-

ционирования лежит единый патофизиологический механизм модуляции движений, процесса познания и формирования эмоций [20]. Наличие патологии мозжечка оказывает значимое влияние на известную нейронную сеть «мозжечок – базальные ганглии – лобные поля», что выражается в искажении поправочной деятельности мозжечка и снижении эффективности модулируемых функций [35, 36, 38].

В подтверждение теории УСТ приводятся факты однородности цитоархитектоники, взаимосвязи моторной и когнитивной дисфункции при патологии мозжечка, функциональной специфичностиocerebellocerebrальных путей в условиях универсальности механизма, лежащего в основе гетерогенности модулируемых функций.

Казалось бы, цитоархитектоника коры мозжечка не является полностью однородной. Однако, согласно исследованиям Schmahmann (2000): «в то время, как путём иммуногистохимического исследования было определено, что кора мозжечка содержит анатомически идентифицируемые парасагиттальные полосы, которые, по всей видимости, имеют собственную физиологическую специфику, тем не менее в мозжечке нет «зон Бродмана» ... Проведение гистологии позволяет предположить, что преобразования, выполняемые мозжечком, невариативны по своей структуре». Другие авторы выдвигали аналогичные суждения, к примеру «хотя существует некоторая дифференциация по всей площади кортекса, это совершенно незначительно по отношению к шкале однородности» [31]. В сравнительно недавнем обзоре [13] шла речь об анатомических, физиологических и генетических региональных различиях в структуре мозжечка, которые давно известны, в связи с чем теория универсальной трансформации мозжечка была опровергнута. Однако в целом, цитоархитектоника коры мозжечка по существу является однородной [24, 43] и, исходя из данных соображений, однородность цитоархитектоники предполагает однородность функций мозжечка [24, 31, 33, 34].

В доказательство теории приводятся данные о комбинированной и часто взаимосвязанной моторной и когнитивной дисфункции. Патология мозжечка влияет на показатели скорости, ритма и точности движений, при этом, моторная сила и мощность остаются сохранными. Такое же влияние патология мозжечка оказывает на металингвистические способности, к примеру, способ-

ность понимать метафорические выражения или строить подобные предложения в большей степени претерпевает изменения, нежели пользование базовыми правилами грамматики и семантики. Данная закономерность языкового дефицита [19] была показана в исследовании, позволившем путём использования «the Oral Sentence Production Test» провести оценку употребления основных синтаксических и семантических правил [12], которое показало отсутствие дефицита по данным параметрам у пациентов с патологией мозжечка. Тем временем, у данной группы пациентов при помощи «the Test of Language Competence-Expanded» [44], теста, который позволяет оценить металингвистические способности, включающие способность идентифицировать альтернативные значения лексически и структурно двойственных слов, формулировать логические суждения исходя из контекста краткого параграфа, строить грамматически и прагматически верные для данного контекста предложения и понимать метафорические высказывания, были выявлены значимые отклонения от нормы.

Повреждение коры головного мозга может вести к значительному снижению или утрате определённых функций, к примеру, поражение коры вследствие сосудистой катастрофы может вести к афазии и развитию пареза конечностей до степени пlegии, повреждение же мозжечка ведёт к нарушениям точности, эффективности и координированности функций, что проявляется металингвистическим дефицитом или динамической атаксией. Аналогично, под нарушением в эмоциональной сфере у пациентов с мозжечковой патологией понимается дефицит скорости, автоматизма и точности мимического выражений эмоций [23]. В свою очередь, нейропсихиатрические проявления мозжечковой дисфункции представляются нам нарушениями функции автоматической модуляции эмоций [39].

Что касается данных нейрофизиологических исследований, то стимуляция двух различных областей коры мозжечка приводит к аналогичному увеличению сложности и варибельности сигналов головного мозга в разных временных масштабах [16]. Трактографические исследования [18], исследования аксонального транспорта [15, 37, 41] и функциональных взаимосвязей состояния покоя [11, 21, 30] детализируют патофизиологическую схему связей мозжечка с определёнными сенсомоторными, ассоциативными и

паралимбическими зонами коры головного мозга, что позволяет предположить топографическую специфичность модуляции церебральной активности мозжечком [22].

Понятие единого патофизиологического процесса, происходящего в структуре мозжечка, может показаться противоречащим разнообразию мозжечковых функций от координации движений, до регуляции процессов познания и формирования эмоций [39, 40]. Этот кажущийся парадокс, однако, решается признанием функциональной специфичностиocerebellocerebrальных путей, что объясняет универсальность механизма (УСТ), лежащего в основе гетерогенности модулируемых функций.

Несмотря на то, что более 40% пациентов с МК 1 наряду с характерными жалобами, входящими в структуру мозжечкового симптомокомплекса, сообщают о субъективных когнитивных симптомах [17], как правило, литература обходит стороной данный аспект. Когнитивный профиль пациентов с МК 1 ранее не подвергался критическому анализу, несмотря на распространённость расстройств и значительное потенциально негативное влияние когнитивных нарушений на качество жизни пациентов [7]. Систематический обзор литературы показал, что эмпирическое исследование когнитивного профиля пациентов с МК 1 имеет ограниченный охват. Кроме того, качество выявленных доказательств не имеет высокого уровня в связи с малой выборкой и проведением исследований в условиях недостаточной стандартизации когорт.

Выявляемые в современных исследованиях когнитивные нарушения у пациентов с МК 1, такие как дефицит исполнительных функций, расстройства пространственного мышления и эмоциональных реакций, речевые нарушения, могут быть не дифференцированы при обычном неврологическом осмотре. С целью получения более точных результатов и внедрения их в клиническую практику, исследования необходимо проводить с использованием батареи стандартизированных тестов, которые достаточно чувствительны для обнаружения минимальных различий, так как даже тонкий когнитивный дефицит может иметь значительные клинические и функциональные последствия. Когнитивные нарушения могут быть легко упущены без применения специфического тестирования, тем не менее обнаружение нейропсихологических изменений у

пациентов, страдающих МК I, следует признать в качестве важного компонента в процессе разработки и мониторинга индивидуального режима лечения пациента.

Таким образом, имеющиеся литературные данные свидетельствуют о наличии определенного когнитивного дефицита у пациентов с МК I, в основе которого предполагается несомненная роль патологии мозжечка. Тем не менее, данная проблема остаётся недостаточно изученной, и требует более глубокого исследования и тщательной проработки информации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богданов Э.И. Синдром миелитиса // Неврол. журн. 2005. № 6. С. 4–11.
2. Егоров О.Е., Евзиков Г.Ю. Клиника и хирургическое лечение аномалии Киари I типа // Неврологический журнал. 1999. №5. С. 28–31.
3. Калашникова Л.А. Роль мозжечка в организации высших психических функций // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2001. №4. С. 55–60.
4. Лобзин В.С., Полякова Л.А., Сидорова Т.Г., Голибьевская Т.А. Неврологические синдромы при краниовертебральных дисплазиях // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 1988. №9. С. 12–16.
5. Менделевич Е.Г., Богданов Э.И., Михайлов М.К. Клинико-нейровизуальное исследование при синдроме миелитиса // Журнал невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2002. №7. С. 36–40.
6. Менделевич Е.Г., Сурженко И.Л., Давлетшина Р.И. Сравнительный анализ нейровизуализационных и неврологических характеристик изолированной мальформации Киари I и сочетанной с синдромом миелитиса // Неврологический журнал. 2011. № 3. С. 24–27.
7. Allen P.A., Delahanty D., Kaut K.P. et al. Chiari 1000 registry project: assessment of surgical outcome on self-focused attention, pain, and delayed recall // Psychological Medicine. 2017. P.1–11.
8. Bejjani G.K. Definition of the adult Chiari malformation: a brief historical overview // Neurosurg. Focus. 2001. Vol.15. P.1.
9. Bernard J.A., Leopold D.R., Calhoun V.D., & Mittal V.A. Regional cerebellar volume and cognitive function from adolescence to late middle age // Human Brain Mapping. 2015. Vol.36, №3. P. 1102–1120.
10. Brissenden J.A., Levin E.J., Osher D.E., Halko M.A., & Somers D.C. Functional evidence for a cerebellar node of the dorsal attention network // The Journal of Neuroscience. 2016. Vol.36, №22. P. 6083–6096.
11. Buckner R.L., Krienen F.M., Castellanos A., Diaz J.C., & Yeo B.T. The organization of the human cerebellum estimated by intrinsic functional connectivity // Journal of Neurophysiology. 2011. Vol. 106, №5. P. 2322–2345.
12. Caplan D., & Hanna J.E. Sentence production by aphasic patients in a constrained task // Brain and Language. 1998. Vol. 63. P. 184–218.
13. Cerminara N.L., Lang E.J., Sillitoe R.V., & Apps R. Redefining the cerebellar cortex as an assembly of non-uniform Purkinje cell microcircuits // Nature Reviews. Neuroscience. 2015. Vol. 16, №2. P. 79–93.
14. Diamond A. Close interrelation of motor development and cognitive development and of the cerebellum and prefrontal cortex // Child Development. 2000. Vol. 71, №1. P. 44–56.
15. Dum R.P., & Strick P.L. An unfolded map of the cerebellar dentate nucleus and its projections to the cerebral cortex // Journal of Neurophysiology. 2003. Vol. 89, №1. P. 634–639.
16. Farzan F., Pascual-leone A., Schmahmann J.D., & Halko M. Enhancing the temporal complexity of distributed brain networks with patterned cerebellar stimulation // Scientific Reports. 2016. Vol. 6. P. 235–299.
17. Fischbein R., Saling J. R., Marty P. et al. Patient-reported Chiari malformation type I symptoms and diagnostic experiences: a report from the national Conquer Chiari patient registry database // Neurological Sciences. 2015. Vol. 36, №9. P. 1617–1624.
18. Granziera C., Schmahmann J. D., Hadjikhani N. et al. Diffusion spectrum imaging shows the structural basis of functional cerebellar circuits in the human cerebellum in vivo // Plos One. 2009. Vol. 4, №4. P.e5101.
19. Guell X., Gabrieli J.D.E., Schmahmann J.D. Embodied cognition and the cerebellum: perspectives from the dysmetria of thought and the universal cerebellar Transform theories // Cortex. 2018. Vol. 100. P. 140–148.
20. Guell X., Hoche F., & Schmahmann J.D. Metalinguistic deficits in patients with cerebellar dysfunction: Empirical support for the dysmetria of thought theory // The Cerebellum. 2015. Vol. 14, №1. P. 50–58.
21. Habas C., Kamdar N., Nguyen D. et al. Distinct cerebellar contributions to intrinsic connectivity networks // The Journal of Neuroscience. 2009. Vol. 29, №26. P. 8586–8594.
22. Halko M. A., Farzan F., Eldaief M.C. et al. Intermittent theta-burst stimulation of the lateral cerebellum increases functional connectivity of the default network // The Journal of Neuroscience. 2014. Vol. 34, №36. P. 12049–12056.
23. Hoche F., Guell X., Sherman J.C. et al. Cerebellar contribution to social cognition // The Cerebellum. 2016. Vol. 15, №6. P. 732–743.
24. Ito M. Movement and thought: Identical control mechanisms by the cerebellum // Trends in Neurosciences. 1993. Vol. 16, №11. P. 448–450.
25. Kelly R.M., Strick P.L. Cerebellar loops with motor cortex and prefrontal cortex of a nonhuman primate // J. Neurosci. 2003. Vol. 23. P. 8432–8444.
26. Koziol L.F., Budding D.E., & Chidekel D. From movement to thought: executive function, embodied cognition, and the cerebellum // Cerebellum. 2012. Vol. 11, №2. P.505–525.
27. Manto M., & Marien P. Schmahmann's syndrome e identification of the third cornerstone of clinical ataxiology // Cerebellum Ataxias. 2015. Vol. 2. P.2.
28. Meadows J., Guarnieri M., Miller K. et al. Type Chiari Malformation: A Review of the Literature // J.Neurosurgery Quarterly. 2001. Vol. 3. P. 220–229.
29. O'Halloran C.J., Kinsella G.J., & Storey E. The cerebellum and neuropsychological functioning: a critical review // Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology. 2012. Vol. 34, №1. P.35–56.
30. Palma V., Sinisi L., Andreone V. Hindbrain hernia headache and syncope in type I Arnold-Chiari malformation // Acta Neurol. 1993. Vol.6. P. 457–461.
31. Ramnani N. The primate cortico-cerebellar system: Anatomy and function // Nature Reviews. Neuroscience. 2006. Vol. 7, №7. P. 511–522.

32. Schmahmann J.D. From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing // *Hum Brain Mapp.* 1996. Vol. 4. P. 174–198.
33. Schmahmann J.D. An emerging concept: The cerebellar contribution to higher function // *Archive of Neurology.* 1991. Vol. 48. P. 1178–1187.
34. Schmahmann J.D. The cerebrocerebellar system: Anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognition and emotion // *International Review of Psychiatry.* 2001. Vol. 13. P. 247–260.
35. Schmahmann J.D. Disorders of the cerebellum: ataxia, dysmetria of thought, and the cerebellar cognitive affective syndrome // *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences.* 2004. Vol. 16, №3. P. 367–378.
36. Schmahmann J.D., Pandya D.N. The cerebrocerebellar system // *International Review of Neurobiology.* 1997. Vol. 41. P. 31–60.
37. Schmahmann J.D., & Pandya D.N. Disconnection syndromes of basal ganglia, thalamus, and cerebrocerebellar systems // *Cortex.* 2008. Vol. 44, №8. P. 1037–1066.
38. Schmahmann J.D., & Sherman J.C. The cerebellar cognitive affective syndrome // *Brain.* 1998. Vol. 121. P. 561–579.
39. Schmahmann J.D., Weilburg J.B., & Sherman J.C. The neuropsychiatry of the cerebellum e insights from the clinic // *The Cerebellum.* 2007. Vol. 6, №3. P. 254–267.
40. Stoodley C.J., & Schmahmann J.D. Functional topography in the human cerebellum: A meta-analysis of neuroimaging studies // *NeuroImage.* 2009. Vol. 44, №2. P. 489–501.
41. Stoodley C.J., Valera E.M., & Schmahmann J.D. Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: An fMRI study // *NeuroImage.* 2012. Vol. 59, №2. P. 1560–1570.
42. Strayer A. Chiari I malformation: clinical presentation and management // *J. Neurosci. Nurs.* 2001. Vol.33. P. 90–96.
43. Voodg J., & Glickstein M. The anatomy of the cerebellum // *Trends in Neurosciences.* 1998. Vol. 21, №9. P. 307–315.
44. Wiig E., & Secord W. Test of language competence-expanded edition (1st ed.). San Antonio, TX: Pearson, 1989.

REFERENCES

1. Bogdanov E.I. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2005. № 6. pp. 4–11.
2. Egorov O.E., Evzikov G.Yu. *Nevrologicheskii zhurnal.* 1999. №5. pp. 28–31.
3. Kalashnikova L.A. *Zhurn. nevol. i psikhiiarii im. S.S. Korsakova.* 2001. №4. pp. 55–60.
4. Lobzin V.S., Polyakova L.A., Sidorova T.G., Golimbievskaya T.A. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiarii im. S.S. Korsakova.* 1988. №9. pp. 12–16.
5. Mendelevich E.G., Bogdanov E.I., Mikhailov M.K. *Zhurnal nevropatologii i psikhiiarii im. S.S. Korsakova.* 2002. №7. pp. 36–40.
6. Mendelevich E.G., Surzhenko I.L., Davletshina R.I. *Nevrologicheskii zhurnal.* 2011. № 3. pp. 24–27.

Поступила 06.06.19.