

фМРТ-ВИЗУАЛИЗАЦИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ПАТТЕРНОВ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ ЦИКЛИЧЕСКИХ ДВИЖЕНИЙ ПАЛЬЦЕВ РУКИ: ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Поступила 09.10.16

С использованием функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) выявляли паттерны активности нейронных макросетей при выполнении здоровыми людьми циклических движений пальцев руки и изучали возрастные особенности этих паттернов. Были обследованы три возрастные группы испытуемых (диапазон семь–86 лет). Парадигма активации соответствовала простым повторным тест-движениям соприкасания подушечек большого и указательного пальцев правой руки. Анализировали паттерны активации, деактивации и функциональной связанности сенсомоторной, дефолтной и фронто-париетальной сетей головного мозга. Схемы активации зон первичной и ассоциативной сенсомоторной коры при выполнении двигательного тест-задания испытуемыми разного возраста оказались весьма сходными. Одновременно с процессами активации сенсомоторной сети наблюдались частичная деактивация определенных узлов дефолтной нейронной сети, а также формирование функциональной связанности некоторых её узлов. Полученные факты служат подтверждением гетерогенности дефолтной сети, разные участки которой могут одновременно демонстрировать десинхронизацию и функционировать автономно. Есть основания полагать, что в юношеском возрасте функциональная связанность зон, соответствующих дефолтной сети, сформирована не полностью. Выявилась функциональная связанность фронто-париетальной нейронной сети, состоящей из участков теменной коры и дорсолатеральной префронтальной коры обоих полушарий головного мозга. У лиц пожилого возраста функциональная связанность дорсолатеральной префронтальной коры левого полушария с остальными участками фронто-париетальной нейронной сети ослаблена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: головной мозг, функциональная МРТ (фМРТ), двигательная кора, функциональная связанность, дефолтная нейронная сеть (default-mode network – DMN).

ВВЕДЕНИЕ

Начиная с раннего постнатального периода и до конца жизни управление целенаправленными движениями представляет собой одну из ведущих функций головного мозга, необходимую для обеспечения жизнедеятельности организма человека. Участки, контролирующие выполнение произвольных движений, располагаются в значительной части коры больших полушарий и структур моз-

жечка. Изучение кортикального контроля произвольных движений может обеспечить значительный прогресс в изучении функционирования коры головного мозга в целом.

Формирование основных структур ЦНС происходит в значительной степени уже в период пренатального развития плода [1], когда быстро развиваются филогенетически более древние отделы этой системы. У новорожденных, однако ряд структур головного мозга дифференцированы еще относительно слабо. В постнатальный период активно проходят процессы миелинизации и углубления борозд коры большого мозга и мозжечка, изменяются размеры и соотношения долей головного мозга, активно осуществляется миграция нейронов [2].

¹ Киевский национальный университет им. Тараса Шевченко (Украина).

² Медицинский центр ООО «БОРИС», Киев (Украина).

Эл. почта: ol.omelchenko@gmail.com (А. Н. Омельченко);
mykola.makarchuk@gmail.com (Н. Е. Макаrchук).

Благодаря воздействиям обширного афферентного сенсорного потока активно формируются синаптические соединения, объединяющие нейроны в сети [3]. Таким образом, за первые годы жизни мозг ребенка претерпевает значительные изменения. В юношеском возрасте архитектура головного мозга уже в основном сформирована. Считают, что у взрослого человека мозг достигает пика своего развития в возрасте около 22–25 лет; в последующем способности к пластичности и формированию новых нейронных цепей начинают ослабляться [1]. По ходу старения мозга происходит накопление токсических метаболитов, возрастает ригидность кровеносных сосудов и появляются участки микроишемизации [4]. Все большую роль начинают играть компенсаторные механизмы пластичности головного мозга, обеспечивающие сохранение его функциональных качеств [5].

Разработка современных методов нейровизуализации, в частности функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), позволила обнаруживать структурные и функциональные изменения, происходящие в головном мозгу человека на протяжении жизни [6]. Результаты волуметрических исследований свидетельствуют о том, что в процессе старения происходит истончение коры и микроструктурные трансформации белого вещества головного мозга [7]. Возрастные особенности ряда электрофизиологических характеристик указывают на то, что заметные функциональные модификации в разные периоды жизни человека связаны со структурными изменениями в мозгу [8]. При этом следует признать, что большинство исследований возрастных изменений головного мозга ориентированы на получение информации о структурных, метаболических и функциональных характеристиках в его отдельных регионах. Выяснение же возрастных изменений, охватывающих структуры головного мозга в целом (что может быть выполнено путем визуализации функционирования разнообразных церебральных межструктурных связей, интегрированных в единые нейронные сети), продолжает оставаться актуальной задачей, поскольку соответствующие данные все еще весьма ограничены.

Реализация любого осознанного целенаправленного движения связана с задействованием ряда макроскопических нейронных сетей головного мозга. В частности, при этом в активность вовлекаются

кортикальные центры контроля движений, соматосенсорные зоны, а также высшие ассоциативные участки коры головного мозга [1]. К последним относятся зоны, контролирующие целенаправленность активности головного мозга, прежде всего фронтпариетальная нейронная макросеть (frontoparietal network) [9]. Считается, что активность и функциональная связанность нейронной дефолтной сети (default-mode network) «обратны» активности фронт-париетальной и сенсомоторной сетей [10]. Компоненты дефолтной сети во время целенаправленной активности головного мозга, в том числе во время выполнения движений, деактивируются [11]. Ряд особенностей работы дефолтной нейронной сети во время выполнения движений кисти были описаны нами в предыдущей работе [12]. В настоящей работе мы изучали с использованием фМРТ возрастные особенности функционирования и взаимодействия нейронных макросетей мозга человека при выполнении простых локальных двигательных задач (движений пальцев кисти).

МЕТОДИКА

Исследования проводились с использованием магнитно-резонансного томографа 1.5T SignaExcite HD (“GE Healthcare”, США). В работе участвовали 29 здоровых добровольцев (13 мужчин и 16 женщин, возраст семь–86 лет). В соответствии с возрастом испытуемые были разделены на три группы. В группу 1 вошли восемь человек в возрасте от семи до 16 лет (трое мальчиков/юношей и пять девочек/девушек). Группу 2 составили 12 человек в возрасте от 24 до 48 лет (шестеро мужчин и шесть женщин). Группа 3 состояла из девяти испытуемых в возрасте от 51 до 86 лет (четверо мужчин и пять женщин).

Во время исследования испытуемые, лежа на спине с закрытыми глазами, выполняли серию движений правой рукой по команде, подаваемой экспериментатором. Двигательная задача соответствовала циклической реализации прикосновений подушечкой указательного пальца правой руки к подушечке большого пальца. При выполнении задания предлагалось придерживаться комфортно-равномерного ритма. Точная частота движений во время проведения исследования не задавалась.

Длительность сбора данных фМРТ составляла 204 с. За это время было получено 51 динамическое изображение с временным разрешением 4 с. Выполнение двигательного задания чередовалось с периодами покоя; были сформированы три блока, каждый из которых длился 28 с. Тест-парадигма начиналась и заканчивалась периодом покоя. Гармоническое колебание, описывающее использованную парадигму активации, характеризовалось несущей частотой $f = 1.67 \cdot 10^{-2}$ Гц (частотой чередования периодов двигательной активности и межблочных периодов покоя).

Была использована четырехканальная приемно-передающая катушка. Использованное количество «срезов», равное 25, позволяло получить изображения практически всех структур головного мозга. T2*-взвешенные изображения были получены с применением метода градиентного эха в режиме эхо-планарной томографии (gradient echo echo-planar imaging, GE EPI). Параметры сбора данных были следующими: TR/TE = 3000/71 мс, пауза после каждого сканирования 1.0 с, FA = 90 град, NEX = 1, поле обзора (FOV) 25.6 см, матрица реконструкции изображения 64×64, толщина среза 6 мм, линейные размеры вокселей 4×4×6 мм. С целью дальнейшего топографического анализа для каждого субъекта были получены T1-взвешенные структурные анатомические изображения головного мозга высокого разрешения с помощью метода градиентного эха (импульсная последовательность FSPGR). Параметры сбора данных были следующими: TR = 11.6 мс, TE = 5.2 мс, TI = 450 мс, поле обзора (field of view, FOV) 25×20 см, матрица реконструкции изображения 256×192, толщина среза 1.5 мм, линейные размеры вокселей 0.98×1×1.5 мм. Для улучшения пространственного соотношения карт активации/деактивации и анатомических изображений были получены T2*-взвешенные изображения высокого разрешения с использованием метода градиентного эха GE EPI с такими параметрами: TR/TE = 3000/71 мс, FA = 90 град, NEX = 8, поле обзора 25.6 см, матрица реконструкции изображения 160×160, толщина среза 6 мм, размеры вокселей 1.6×1.6×6 мм.

Использовалась следующая схема анализа данных: сначала производили анализ участков активации/деактивации (применялся метод общего линейного моделирования – ОЛМ, general

linear modeling), определялись динамика BOLD МР-сигнала и функциональная связанность участков коры головного мозга (метод анализа независимых компонентов – АНК, independent component analysis – ICA) и подвергались корреляционному анализу результаты ОЛМ и АНК (с применением критерия Фишера).

Предварительная обработка данных фМРТ включала в себя коррекцию двигательных артефактов (смещение вокселей по группе составляли 0.7 ± 0.1 мм), временную коррекцию посрезовых выборок с использованием Фурье-сдвига фазы (Fourier-space time-series phase-shifting), удаление изображений внемозговых структур из фМРТ-изображений, пространственное сглаживание с использованием гауссова ядра (коэффициент преобразования FWHM, равный полуширине пика, – 8 мм), а также высокочастотную фильтрацию МР-сигнала (использовалась аппроксимация к прямой линии с помощью метода наименьших квадратов, $\sigma = 20.0$ с). Статистический анализ производился с использованием метода множественной линейной регрессии как составной части ОЛМ. В дальнейшем обработанные данные (изображения, отражающие корреляцию изменения интенсивности BOLD МР-сигнала с выполнением двигательного задания) были преобразованы в Z-взвешенные изображения (было использовано ядро функции Гаусса T/F) с пороговым значением $Z \geq 2.3$. Полученные изображения отображали двумерное распределение Z-значений по срезу. Это позволяло визуализировать те участки, в которых изменение интенсивности BOLD МР-сигнала коррелирует с выполнением двигательного задания, т. е. зоны активации. В дальнейшем воксели активации объединялись в кластеры ($P = 0.05$) [13]. Групповой ОЛМ-анализ был проведен с использованием моделирования смешанного эффекта [14]. Как указывалось, для анализа функциональной связанности был применен метод АНК (его результаты коррелируют с результатами ОЛМ) [15]. Для проведения группового АНК-анализа был использован его тензорный вариант [16]. Расчетные карты независимых компонентов аппроксимировались с учетом стандартного отклонения значений остаточного шума. Обработка экспериментальных данных выполнялась с помощью программного обеспечения «FSL» («FMRIB», Великобритания).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе анализа данных, полученных при исследовании испытуемых трех возрастных групп, которые выполняли простые движения пальцев, были обнаружены фМРТ-активация, деактивация и функциональная связанность ряда зон головного мозга. Участки активации и деактивации анализировались с применением метода ОЛМ. Зоны функциональной связанности головного мозга, для которых частоты флуктуаций BOLD MP-сигнала не зависели от частотных характеристик использованной парадигмы активации, анализировались с помощью метода АНК. В данной работе для исследования топографии и особенностей функционирования вовлекаемых нейронных сетей были применены оба метода анализа.

Паттерны церебральной активации в условиях реализации нашего тест-задания характеризовались тем, что определенная совокупность зон головного мозга активировались у испытуемых всех возрастных групп; это являлось отражением универсальности их функционирования. В то же время часть

зон активировались только у испытуемых определенной возрастной группы. Подобные принципиальные особенности были свойственны и паттерну деактивации.

Топография зон активации и деактивации. Анализ карты активации, характерной для испытуемых всех трех возрастных групп, позволил выявить следующие её топографические характеристики. В левом полушарии головного мозга у всех испытуемых участки активации были обнаружены в средней трети прецентральной извилины, в аналогичной части постцентральной извилины и в центральной борозде (рис. 1; табл. 1). Подобные участки располагались также в дорсальных отделах медиальной поверхности верхней лобной извилины, дорсокаудальном отделе нижней лобной извилины, дорсальной части височной доли, зоне латеральной щели на уровне прилегания нижних отделов пре- и постцентральной извилин к верхневисочной извилине и в области средней трети средней лобной извилины. Участки активации, кроме того, локализовались в каудальных отделах надкраевой извилины левого полушария большого мозга и в ростральных

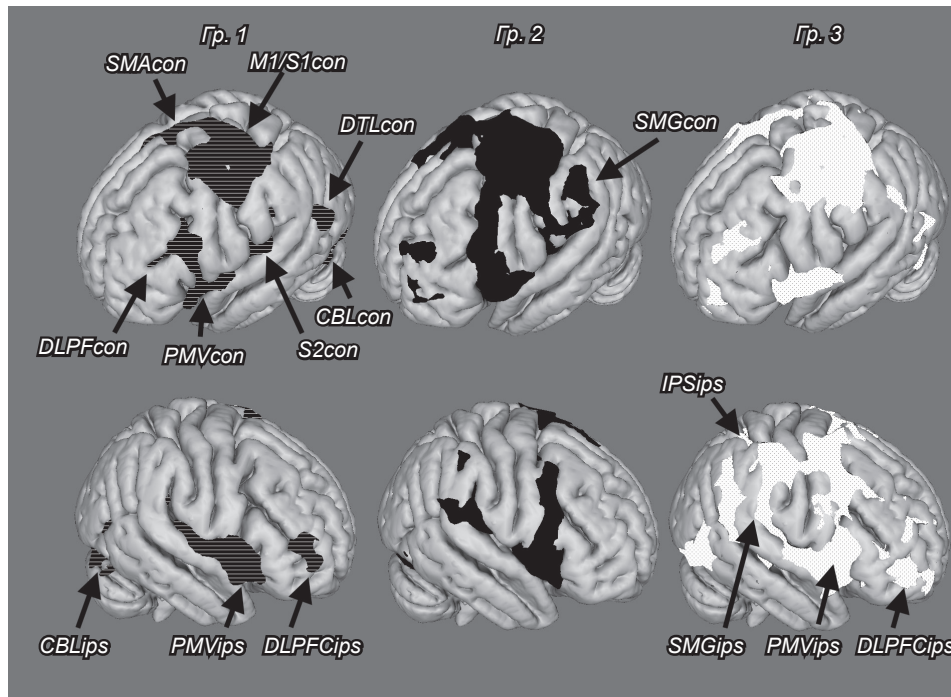


Рис. 1. Топография зон активации головного мозга у испытуемых трех возрастных групп (1–3; указано горизонтальной штриховкой, черным цветом и светлой штриховкой соответственно) при выполнении двигательного тест-задания. Расшифровка условных обозначений приведена в тексте и табл. 1.

Рис. 1. Топографія зон активації головного мозку у випробуваних трьох вікових груп (1–3; вказано горизонтальною штриховкою, чорним кольором та світлою штриховкою відповідно) при виконанні рухового тест-задання.

отделах левого полушария мозжечка. Стоит отметить, что у испытуемых группы 3 (т. е. пожилых людей) участки активации имели явно бóльшую площадь, чем аналогичные участки у субъектов двух остальных групп. В правом полушарии головного мозга зоны активации были обнаружены в дорсокаудальной части нижней лобной извилины, в каудальных отделах надкраевой извилины и правом полушарии мозжечка (в области четырехугольной и полулунной долек). Следует отметить, что проявлялась и фМРТ-активация подкорковых ядер, в частности обеих таламических областей и области скорлупы левого полушария головного мозга.

Ряд участков фМРТ-активации был характерен лишь для отдельных исследуемых возрастных групп. В частности, у испытуемых групп 1 и 3 активировался участок коры в средней трети средней лобной извилины правого полушария. Наибольшее количество дополнительных зон активации было обнаружено у испытуемых группы 3. В частности, у них активация коры отмечалась в области внутритеменной борозды (MNI152: 58, -24, 34), надкраевой извилины (MNI152: 46, -66, 12), в дорсальных частях верхней и средней лобных извилин

(MNI152: 40, -2, 60), островковой доле (MNI152: 44, 0, -4), участках верхневисочной извилины (MNI152: 56, -32, 12), а также в средней трети латеральной теменной коры (MNI152: 58, -24, 34) правого полушария. Помимо этого, признаки активации обнаруживались в участках верхнетеменной доли, задних отделах нижней и средней височной извилин и прилежащих к ним участках затылочной зоны коры левого полушария головного мозга и участков клина билатерально.

В зонах деактивации отмечалась статистически достоверная обратная корреляция изменений BOLD МР-сигнала с реализацией парадигмы двигательных заданий (табл. 1). Карты деактивации у испытуемых исследованных групп демонстрировали достаточно существенные различия. Количество зон деактивации у субъектов групп 1 и 3 (т. е. самых младших и самых старших) было существенно меньшим, чем у испытуемых группы 2. У части субъектов группы 1 участки деактивации наблюдались в прецентральной и постцентральной извилинах правого полушария (MNI152: 24, -30, 78). У некоторых же испытуемых группы 3 участки деактивации были выявлены в зонах предклинья, зад-

Т а б л и ц а 1. Топографические характеристики зон активации/деактивации

Т а б л и ц я 1. Топографічні характеристики зон активації/деактивації

| Локализация зон активации/деактивации | Гр. 1 | | | Гр. 2 | | | Гр. 3 | | |
|--|-------------------|-----|-----|-------|-----|-----|-------|-----|-----|
| | координаты MNI152 | | | | | | | | |
| | x | y | z | x | y | z | x | y | z |
| А к т и в а ц и я | | | | | | | | | |
| Пре- и постцентральная извилина (средняя треть) – M1con, S1con (Л) | -40 | -22 | 60 | -36 | -26 | 68 | -32 | -28 | 72 |
| Медиальная поверхность верхней лобной извилины (дорсальная часть) – SMAcon (Л) | -2 | -4 | 52 | -4 | -2 | 58 | 0 | -4 | 58 |
| Дорсокаудальный отдел нижней лобной извилины – PMVcon (Л) | -54 | 6 | 4 | -56 | 12 | 2 | -58 | -12 | 0 |
| Латеральная щель (дорсальная часть) – S2con (Л) | -54 | -24 | 20 | -52 | -18 | 18 | - | - | - |
| Височная доля (дорсальная часть) – DTLcon (Л) | -52 | -68 | 10 | -52 | -48 | 8 | -52 | -70 | 4 |
| Средняя лобная извилина (средняя треть) – DLPFCcon (Л) | -42 | 32 | 26 | -34 | 42 | 30 | -38 | 36 | 34 |
| Каудальные отделы надкраевой извилины – SMGcon (Л) | -50 | -28 | 36 | -62 | -22 | 44 | -60 | -30 | 38 |
| Ростральные отделы мозжечка – CBLcon (Л) | -26 | -60 | -24 | -34 | -64 | -24 | -18 | -56 | -20 |
| Дорсокаудальные отделы нижней лобной извилины – PMVips (П) | 56 | 8 | 0 | 58 | 14 | 0 | 54 | 16 | 0 |
| Каудальные отделы надкраевой извилины – SMGips (П) | - | - | - | 52 | -36 | 42 | 60 | -22 | 36 |
| Верхние участки полушария мозжечка – CBLips (П) | -18 | -54 | 18 | 20 | -54 | -22 | 24 | -42 | -24 |
| Д е а к т и в а ц и я | | | | | | | | | |
| Предклинье и дорсальные отделы поясной извилины – PC, PCC (Ц) | - | - | - | 0 | -68 | 22 | 0 | -70 | 44 |
| Медиальная часть префронтальной коры – MPFC (Ц) | - | - | - | 2 | 54 | -4 | 0 | 42 | 10 |
| Дорсолатеральные отделы правой теменной коры – IPLips (П) | - | - | - | 38 | -80 | 40 | - | - | - |
| Дорсолатеральные отделы левой теменной коры – IPLcon (Л) | - | - | - | -46 | -74 | 32 | -36 | -84 | 38 |

Примечания. 1–3 – три возрастные группы испытуемых. П – правое, Л – левое полушарие большого мозга; Ц – медиальные структуры.

ней доли поясной извилины, медиальной части префронтальной коры и в дорсолатеральных отделах теменной коры билатерально. Зоны деактивации в группе 2 локализовались в предклинии, задней доле поясной извилины, медиальной части префронтальной коры и дорсолатеральных отделах теменной коры билатерально. У некоторых лиц группы 2 участки деактивации располагались в средней трети верхнелобной извилины билатерально (MNI152: -22, 32, 42; 28, 32, 50), в гиппокампе билатерально (MNI152: -30, -36, -4; 24, -10, -22), а также в ростральной части средневисочной извилины ипсилатерального полушария (MNI152: 42, 8, -24).

Характеристики изменений BOLD MP-сигнала. Изменения амплитуды BOLD MP-сигнала в кластерах активации у лиц обследованных групп были следующими. При $Z \geq 2.3$ изменения амплитуды BOLD-сигнала у испытуемых трех групп существенно не различались. Значение A_{cp} в среднем составляло приблизительно 1.13 %; более точные величины для групп 1, 2 и 3 равнялись 1.08, 1.15 и 1.15 % соответственно. Границы усредненного диапазона изменений BOLD MP-сигнала в трех группах (ΔA) соответствовали 0.37 и 2.32 %. Раздельно для этих групп эти величины равнялись 0.36–2.15, 0.35–2.24 и 0.40–2.58 %. Результаты анализа распределения статистических показателей по кластерам активации (при $Z \geq 2.3$) для исследованных групп 1–3 свидетельствовали о том, что $Z_{cp} \approx 3.3$, а диапазон изменения Z-показателей (ΔZ) варьировал в пределах 2.4–4.8. Анализ амплитуды усредненного изменения BOLD MP-сигнала в кластерах деактивации трех исследованных групп показал, что при $Z \geq 2.3$ амплитуда указанного сигнала увеличивалась. Это проявлялось как у средних значений ($A1_{cp} = 0.76$ %, $A2_{cp} = 1.03$ % и $A3_{cp} = 1.56$ %), так и у границ диапазона изменения сигнала ($\Delta A \approx \approx 0.32 \dots 1.58$, $0.37 \dots 1.94$ и $0.57 \dots 3.10$ % соответственно). Анализ распределения статистических показателей по кластерам деактивации в условиях $Z \geq 2.3$ для трех исследованных групп показал, что в данном случае $Z_{cp} \approx 3.0$, а диапазон изменения Z-показателей (ΔZ) составлял 2.4 ... 4.0. Суммарный объем локусов активации для трех групп ($V1$, $V2$, $V3$) при пороговом значении $Z \geq 2.3$ составлял 51.9, 102.5 и 125.3 см³ ($P = 0.01$), а локусов деактивации – 6.3, 125.6 и 4.4 см³ соответственно. Соотношения объема зон активации к объему деактивации в трех группах (V_{rat1} , V_{rat2} и V_{rat3}) составляли 8.2, 0.8 и 28.5 соответственно.

Анализ динамических характеристик BOLD MP-сигнала показал, что наблюдаемое в зонах активации в период выполнения двигательного задания постепенное возрастание амплитуды этого сигнала (средние значения увеличивались на 1–2 %) выходило на плато примерно через 8 с, что согласуется с данными литературы [17]. Такая временная зависимость изменения амплитуды BOLD MP-сигнала обнаруживалась и у процесса деактивации, причем плато достигалось примерно через 12 с, а разброс значений амплитуды сигнала соответствовал интервалу от -2 до +2 %. В ходе анализа изменений сигнала в кластерах активации следует отметить наличие описанного в литературе [18] превышения (овершута) MP-сигнала (рис. 2) при его возрастании перед фазой плато, что и обуславливало значение максимального перепада. В дальнейшем амплитуда сигнала несколько уменьшалась,

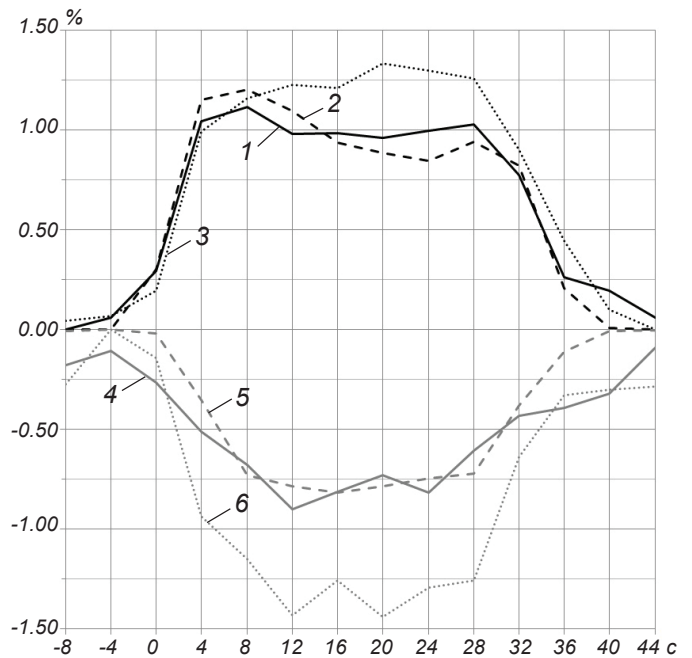


Рис. 2. Изменения амплитуды BOLD MP-сигнала относительно среднего значения в трех возрастных группах при выполнении двигательного задания (черные кривые – при активации, серые – при деактивации). 1–3 – активация, 4–6 – деактивация для групп 1–3 соответственно. По горизонтали – время от начала подачи команды до выполнения задания; по вертикали – $\Delta A_i = A_i - \bar{A}_i$, где ΔA_i – изменение амплитуды BOLD-сигнала (A_i) относительно среднего значения \bar{A}_i , %.

Рис. 2. Зміни амплітуди BOLD MP-сигналу щодо середнього значення у трьох різних вікових групах при виконанні рухового завдання (чорні криві – при активації, сірі – при деактивації).

и окончательное усредненное значение инкремента вышеуказанных значений составляло 1.13 %. С учетом временного разрешения использованной методики (4 с) и соответствующей частоты дискретизации (0.25 с^{-1}) очевидно, что анализ динамики МР-сигнала в фазах экспоненциального роста, овершута и плато встречается с принципиальными затруднениями.

Зоны функциональной связанности. Анализ фМРТ-данных с использованием метода АНК позволил обнаружить функциональную связанность отдельных зон коры головного мозга при реализации использованной парадигмы двигательного задания. Результаты проведенного корреляционного анализа активации/деактивации и изменения BOLD МР-сигнала зон высокой функциональной связанности позволяют предположить, что часть макроскопических нейронных сетей функционируют в режиме, зависимом от выполнения задания. В то же время другие выявленные нейронные сети функционируют параллельно в режиме, независимом от парадигмы активации.

Результаты анализа данных фМРТ с помощью метода АНК свидетельствуют о том, что во время выполнения двигательного тест-задания испытуемыми трех групп повышенной функциональной связанностью характеризуются зоны средних третей пре- и постцентральной извилин, дорсальных отделов медиальной поверхности верхней лобной извилины левого полушария головного мозга, а также области правого полушария мозжечка (табл. 2). Следует отметить, что у испытуемых группы 3 зона средних третей пре- и постцентральной извилины правого полушария также была функционально связана с вышеупомянутыми участками. Частотный спектр флуктуаций BOLD МР-сигнала в вышеописанных участках у трех исследованных возрастных групп имел два характерных пика на достаточно близких частотах ($\nu_1 = 0.0153 \pm 0.0051 \text{ Гц}$ и $\nu_2 = 0.0204 \pm 0.0051 \text{ Гц}$, где ν – частота с максимальным значением спектральной мощности). Указанные частоты ν_1 и ν_2 находятся в пределах точности измерения собственной частоты парадигмы выполнения двигательных заданий (f). Этот факт

Т а б л и ц а 2. Топографические характеристики функциональной связанности зон головного мозга

Т а б л и ц я 2. Топографічні характеристики функціональної зв'язаності зон головного мозку

| Локализация зон функциональной связанности | Гр. 1 | | | Гр. 2 | | | Гр. 3 | | |
|---|-------------------|-----|-----|-------|-----|-----|-------|-----|-----|
| | координаты MNI152 | | | | | | | | |
| | x | y | z | x | y | z | x | y | z |
| Пре- и постцентральная извилины (средняя треть) – SMN (Л) | -38 | -26 | 56 | -34 | -30 | 64 | -30 | -34 | 72 |
| Медиальная поверхность верхней лобной извилины – SMN (Л) | -10 | -14 | 52 | -6 | -6 | 56 | -2 | 14 | 56 |
| Ростральные отделы мозжечка – SMN (П) | 6 | -62 | -40 | 10 | -62 | -24 | 14 | -58 | -28 |
| Пре- и постцентральная извилины (средняя треть) – SMN (П) | 40 | -12 | 58 | - | - | - | 34 | -18 | 64 |
| Предклинье и дорсальные отделы поясной извилины – DMN _{сac} (Ц) | - | - | - | 6 | -58 | 44 | 10 | -66 | 36 |
| Дорсальные отделы верхневисочной извилины – DMN _{сac} (П) | - | - | - | 58 | -42 | 12 | - | - | - |
| Ростральная часть средневисочной извилины – DMN _{сac} (П) | - | - | - | 58 | -14 | -16 | - | - | - |
| Моторная область поясной извилины – DMN _{сac} (Ц) | - | - | - | - | - | - | -6 | -6 | 40 |
| Предклинье и дорсальные отделы поясной извилины – DMN _{ind} (Ц) | - | - | - | -2 | -50 | 24 | -6 | -58 | 24 |
| Нижнетеменная доля – DMN _{ind} (Л) | - | - | - | -54 | -74 | 24 | -38 | -74 | 28 |
| Медиафронтальные отделы верхнелобной и поясной извилин – DMN _{ind} (Ц) | - | - | - | 6 | 74 | 0 | 2 | 66 | 8 |
| Нижнетеменная доля – DMN _{ind} (П) | - | - | - | 58 | -62 | 20 | 34 | -74 | 28 |
| Клин (+область язычной извилины) – VN (Л) | -14 | -66 | 0 | -18 | -66 | -6 | -18 | -94 | 20 |
| Клин (+область язычной извилины) – VN (П) | 18 | -58 | 0 | 20 | -66 | -12 | 14 | -94 | 24 |
| Переднесредние участки средней лобной извилины – FPN (Л) | -42 | 34 | 28 | -36 | 48 | 20 | -42 | 36 | 22 |
| Переднесредние участки средней лобной извилины – FPN (П) | 44 | 46 | 20 | 40 | 50 | 16 | 36 | 38 | 34 |
| Внутритеменная борозда, нижнетеменная доля – FPN (Л) | -40 | -44 | 52 | -34 | -42 | 44 | -40 | -40 | 46 |
| Внутритеменная борозда, нижнетеменная доля – FPN (П) | 40 | -48 | 50 | 58 | -38 | 48 | 46 | -40 | 46 |

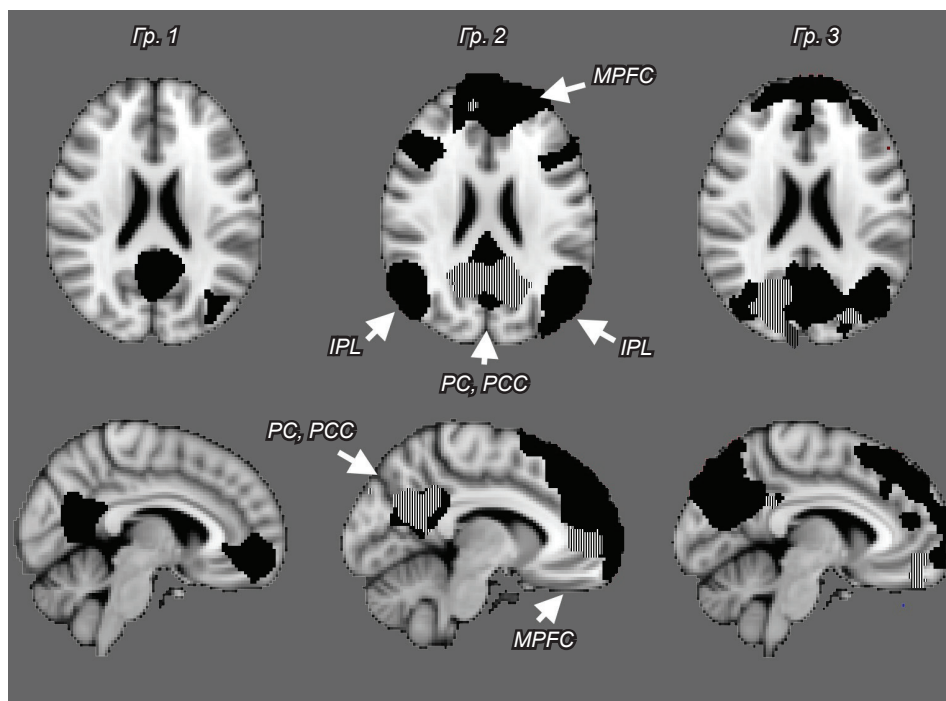
Примечание. Обозначения те же, что и в табл. 1.

позволяет предположить, что обнаруженный паттерн функциональной связанности соответствует описанным выше зонам активации. Такое предположение также подтверждается результатами корреляционного анализа данных ОЛМ и АНК ($P < 0.000$).

У субъектов групп 2 и 3 была обнаружена функциональная связанность отдельных участков предклинья и дорсальных отделов поясной извилины, дорсальной и ростральной частей верхневисочной извилины и средней трети поясной извилины. Эта связанность коррелировала с частотными характеристиками парадигмы активации ($P < 0.0001$). Частотный спектр флуктуаций BOLD-сигнала в указанных зонах имел два характерных близко расположенных пика на частотах $\nu_3 = 0.0204 \pm 0.0051$ и $\nu_4 = 0.0357 \pm 0.0051$ Гц. В группе 1 не было обнаружено подобного паттерна функциональной связанности. Подобная топография зон функциональной связанности и частотные характеристики колебаний BOLD MP-сигнала соответствовали ре-

зультатам анализа деактивации, в частности в зонах предклинья и дорсальной части поясной извилины. Следует подчеркнуть, что для испытуемых групп 2 и 3 также был выявлен паттерн функциональной связанности с включением в него предклинья, дорсальной части поясной извилины, медиафронтальных отделов верхней лобной и поясной извилин и участков правой и левой нижнетеменных долек (рис. 3). Между колебаниями BOLD MP-сигнала в зонах этого паттерна и собственной частотой парадигмы выполнения заданий f корреляции не обнаруживалось ($P = 0.420$). Последнее обстоятельство позволяет полагать, что указанный паттерн функциональной связанности с процессом деактивации не связан.

Для всех трех возрастных групп было показано наличие функциональной связанности в области клина и язычной извилины коры билатерально, а проведенный корреляционный анализ свидетельствовал о наличии зависимости функционирования этой нейронной сети от выполняемой парадигмы



Р и с. 3. Топография деактивации и функциональной связанности узлов дефолтной нейронной сети головного мозга в трех возрастных группах при выполнении двигательного задания. Вертикальной штриховкой указаны зоны деактивации, черным цветом – зоны функциональной связанности, не зависящей от выполнения задания. *MPFC* – медиальная префронтальная кора, *PC* – предклинье, *PCC* – дорсальная часть поясной извилины, *IPL* – нижнетеменная доля.

Р и с. 3. Топография деактивации і функційної зв'язаності вузлів дефолтної нейронної мережі головного мозку у трьох вікових групах при виконанні рухового завдання.

($P < 0.0001$). Частотный спектр флуктуаций BOLD МР-сигнала в вышеописанных участках имел два характерных пика на близких частотах $\nu_5 = 0.0204 \pm 0.0051$ и $\nu_6 = 0.0357 \pm 0.0051$ Гц.

Для всех трех групп были обнаружены функциональная связанность и достоверная корреляция с упомянутой выше парадигмой ($P < 0.02$) в двух симметричных участках лобной и теменной долей обоих полушарий, а именно в нижнетеменной дольке/внутриречной борозде и переднесредних участках средней лобной извилины билатерально. Частотный спектр флуктуаций BOLD МР-сигнала в указанных участках у представителей трех групп несколько различался.

ОБСУЖДЕНИЕ

Метод фМРТ обеспечивает неинвазивную визуализацию изменений характеристик магнитовосприимчивости тех или иных участков головного мозга. Эти сдвиги отражают изменения интенсивности перфузии указанных участков, которые обусловлены активацией нейронных сетей, расположенных в их пределах [18]. С помощью данного метода удается выявить степень задействованности топографически отдаленных друг от друга нейронных сетей головного мозга и их узлов в процессы активации и деактивации, коррелирующие с реализацией моторной и/или когнитивной задачи. Исследование процессов двигательного контроля, реализуемых корой головного мозга, является одной из классических задач при фМРТ-картировании функций головного мозга. Одной из нетривиальных фактических находок является то, что полученные результаты зачастую указывают на сложную «смешанную» топографию центральной активации [11]. Следует подчеркнуть, что данные фМРТ позволяют получить лишь крайне ограниченную информацию о динамике процесса активации разных участков коры и последовательности их вовлечения в процессе подготовки и выполнения движения, поскольку временное разрешение этой методики весьма невысоко (как минимум секунды).

Интегральная нейронная сеть, контролирующая двигательную активность, включает в себя первичные и вторичные двигательные структуры, а также высшие ассоциативные участки пирамидной и экстрапирамидной систем [19]. Нейронные механизмы этих зон контролируют формирование двигательной задачи, латерализацию движения, по-

дачу команды о начале движения, афферентный и эфферентный контроль возбуждения, торможения и растормаживания, формирование непосредственного нейронного кода, определяющего мышечные сокращения. В предыдущей работе [12] мы описали некоторые аспекты структуры нейронной сети, обеспечивающей кортикальный контроль выполнения разных по сложности произвольных движений кисти и пальцев у взрослых испытуемых. В настоящем исследовании мы старались выяснить некоторые возрастные особенности топографии интегральной нейронной сети, контролирующей выполнение простых произвольных движений пальцев правой (ведущей) руки.

Топография зон активации. Результаты исследования зон активации в головном мозгу (рис. 1) свидетельствуют о том, что при выполнении движения пальцев правой (ведущей) руки у представителей всех трех возрастных групп активировались участки первичной двигательной коры контралатерального по отношению к задействованной конечности полушария головного мозга (M1con). Кроме того, в данном полушарии активировалась первичная (S1con) и вторичная (S2con) соматосенсорная кора, дополнительная моторная зона (SMAcon), вентральная премоторная зона коры (PMVcon), дорсолатеральная префронтальная кора (DLPFCcon), контралатеральное полушарие мозжечка (CBLcon), участки надкраевой извилины (SMGcon) и дорсальные участки височной доли (DTLcon). В ипсилатеральном по отношению к рабочей конечности полушарии головного мозга активировались вентральная премоторная кора (PMVips), ипсилатеральное полушарие мозжечка (CBLips) и участки надкраевой извилины (SMGips). Исходя из вышеописанного паттерна фМРТ-активации можно говорить о том, что у лиц всех исследованных возрастных групп активируется в целом сходная по структуре интегральная нейронная сеть, обеспечивающая кортикальный контроль движений пальцев. Из указанной «смешанной» картины активации интегральной сети можно выделить несколько нейронных сетей, отдельных по своей функциональной принадлежности. В частности, в DLPFCcon, отвечающей за исполнительную моторную функцию [20], по всей видимости, формируется код, ответственный за решение выполнить двигательное задание. Нейронная сеть, включающая в себя PMVcon, PMVips, M1con, S1con, S2con, SMA, CBLcon и CBLips, обеспечивает нейронный код отдельного заученного движения, латерализа-

цию и инициацию такого движения, синтез поступающих проприоцептивных афферентных сигналов и формирование необходимой координации активации соответствующих мышц, управление их сокращениями и расслаблениями [12]. Зоны PMVcon, PMVips, SMGcon и SMGips, вероятно, включают в себя систему «зеркальных» нейронов; последние вовлечены в копирование и интерпретацию движений и жестов других индивидуумов [21]. Стоит также отметить, что SMG является частью соматосенсорной ассоциативной коры; эта зона отвечает за кодирование схемы тела, положения конечностей в пространстве и интерпретацию поступающей тактильной сенсорной информации [22]. Активация DTLcon вместе с DLPFCcon может быть связана с анализом звуковой команды [23], подаваемой в начале и конце выполнения моторной парадигмы. Такая активация обеспечивает инициацию движения после поступления голосового сигнала.

Ранее было показано, что в пожилом возрасте скорость реализации моторных реакций снижается, падает и скорость локомоции. В этом отрезке онтогенеза развиваются атрофические изменения мышц, что в результате приводит к прогрессирующему ослаблению двигательных функций [24]. Данные изменения касаются как собственно скелетно-мышечной системы, так и механизмов её церебрального контроля [25]. Несколько бóльшие значения площади вышеописанных зон активации у испытуемых группы 3 по сравнению с таковыми у младших испытуемых, возможно, связаны с меньшей точностью нейроваскулярного сопряжения, обусловленной возрастными биохимическими сдвигами в нейромедиаторных системах (дофамин и глутаматергической). Это приводит к нарушениям строгой соматотопичности активации зон коры и/или вовлечению дополнительных прилегающих участков вследствие растормаживания нейронных цепей, расположенных в таких участках [26]. Можно также предположить, что существуют и другие возрастные особенности нейроваскулярного сопряжения, оказывающие принципиальное влияние на результаты использования метода BOLD фМРТ [27].

У субъектов групп 1 и 3 (т. е. наиболее молодых и пожилых) была обнаружена активация участка дорсолатеральной префронтальной коры ипсилатерального полушария (DLPFCips). Вероятно, это связано с некоторой спецификой функционирования исполнительных механизмов в детском, юношеском и пожилом возрасте [28]. В настоящем ис-

следовании выявилось, что у испытуемых группы 3 дополнительно активировалась внутритеменная борозда ипсилатерального полушария (IPSips). Имеются сведения, что IPSips участвует в контроле координированности движений с восприятием сенсорных стимулов разного рода [29, 30], обеспечивая, в частности, координацию двигательной активности с голосовыми командами, а также контроль выполнения команд. Дополнительная совместная активация IPSips и DLPFCips может быть связана с усиленным контролем за поступающими командами. Зону IPSips принято считать частью сети, положительной по отношению к заданию (task-positive network – TPN) [31]. Указанные факты согласуются с нашим предположением об особенностях усиления кортикального контроля выполнения парадигмы заданий. В литературе упоминалось о вовлечении упомянутой положительной сети как компенсаторном механизме, который противодействует снижению точности выполнения задания пожилыми людьми [32]. Не исключено также, что дополнительная активация премоторной коры ипсилатерального полушария у испытуемых группы 3 связана либо с нарушением интеркаллозального торможения гомологичных двигательных зон ипсилатерального полушария в пожилом возрасте, либо с какими-то компенсаторными пластическими изменениями [25].

Топография зон деактивации. Топография зон деактивации в наших тестах совпадала с полученными ранее результатами только у испытуемых группы 2 (рис. 3) [12]. Указанные зоны деактивации принято считать узлами дефолтной нейронной сети, роль которой подробно обсуждается в литературе [10]. В то же время у испытуемых групп 1 и 3 упомянутый характерный паттерн деактивации не обнаруживался. У отдельных лиц группы 1 отмечалась деактивация первичной сенсомоторной области ипсилатерального полушария головного мозга. В то же время у ряда субъектов группы 3 наблюдалась деактивация отдельных узлов дефолтной нейронной сети – участков предклинья и задней доли поясной извилины. Имеются указания на то, что в пожилом возрасте функциональная связанность ключевых узлов дефолтной нейронной сети уменьшается [33]. Результаты анализа топографии активации и деактивации, полученные в настоящем исследовании, согласуются с указаниями на то, что в пожилом возрасте активация положительной по отношению к заданию нейронной сети усиливается, а функциональная связанность дефолтной нейронной

сети ослабляется [32, 33]. Отсутствие четкой картины деактивации узлов дефолтной сети у испытуемых группы 1, вероятно, обусловлено рядом особенностей функциональной связанности указанной нейронной сети и ее функционирования в целом в молодом возрасте, что согласуется с данными литературы [34].

Изменения BOLD МР-сигнала. Сравнение усредненных амплитуд изменения BOLD МР-сигнала (A1, A2 и A3) в трех исследованных группах испытуемых не выявило значительных различий этих показателей; не обнаруживалось и межгрупповых разниц воксельных распределений статистических показателей корреляции (рис. 3). Данные литературы свидетельствуют о том, что возрастные изменения в принципе могут модулировать амплитудные характеристики изменения BOLD МР-сигнала, но лишь в незначительной степени [35]. Было показано, что во взрослом и пожилом возрасте отсутствуют существенные различия в возникновении и распространении локальных церебральных электрических потенциалов, связанных с движением. Следовательно, возможная специфика изменений BOLD МР-сигнала связана с возрастными особенностями нейроваскулярной реакции и задействованного объема сосудистой сети [27]. В качестве одной из возможных причин возрастных изменений BOLD-ответа при нормальном старении рассматривают незначительные (клинически не проявляющиеся) атеросклеротические изменения стенок церебральных сосудов [27].

Результаты сопоставления значений объемов нервной ткани, вовлекаемых в процессы центральной активации и деактивации во время реализации движений, указывают на то, что с возрастом объем участков активации в целом возрастает, а сбалансированность упомянутых двух процессов характерна только для испытуемых группы 2.

Функциональная связанность. Результаты анализа полученных данных у испытуемых трех групп с использованием метода АНК свидетельствовали о том, что функциональная связанность проявлялась у зон, соответствующих M1con, S1con, SMAcon и CBLips. Сопоставление с результатами ОЛМ говорит о прямой корреляции с выполнением парадигмы двигательных заданий (сенсомоторная сеть – SMN) (табл. 2). У испытуемых групп 2 и 3 были выявлены функциональная связанность зон предклинья, поясной извилины, височных долей и корреляция степени такой связанности с изменениями BOLD-сигнала, характерными для деактивации.

Следовательно, в данном случае обнаруживалась функциональная связанность зон дефолтной сети (DMNdeac), деактивируемой во время выполнения парадигмы заданий. Подобного у испытуемых группы 1 не наблюдалось. Стоит также отметить наличие функциональной связанности зон предклинья, дорсальной части поясной извилины, нижнетеменных долек и медиальной префронтальной коры. Анализ корреляции изменений BOLD МР-сигнала в упомянутых зонах с данными ОЛМ свидетельствовал о несвязанном режиме функционирования – проявления этой функциональной связанности не коррелируют ни с активацией, ни с деактивацией (дефолтная сеть – DMNind). Таким образом, топография названных зон функциональной связанности, соответствующих основным узлам дефолтной сети, указывает на режим функционирования последней, независимый от выполнения задания; это заключение соответствует данным, полученным нами ранее [12]. У испытуемых всех трех групп проявлялась функциональная связанность кортикальных участков зрительного анализатора, колебания в пределах которых коррелировали с выполнением парадигмы двигательных заданий (зрительная сеть – VN). Этот факт, дополнительно подтверждаемый данными ОЛМ для группы 3, говорит о некоем вовлечении зрительного анализатора в выполнение использованной парадигмы двигательного задания, для которой зрительный контроль в общем не обязателен. Для испытуемых всех трех групп была показана функциональная связанность зон фронтопарietальной нейронной сети (FPN). Последняя состоит из участков дорсолатеральной префронтальной коры и зон теменной коры в области нижнетеменных долек [9]. У субъектов группы 3 функциональная связанность зоны дорсолатеральной префронтальной коры левого полушария с остальными участками описанной сети была ослаблена. Существуют указания на то, что фронтопарietальная сеть участвует в сенсомоторной интеграции [36]. Также было установлено, что с возрастом функциональная связанность фронтопарietальной и дефолтной сетей и их способность к взаимодействию снижаются [37].

Таким образом, полученные данные позволяют полагать, что схемы активации зон первичной и ассоциативной сенсомоторной коры при выполнении двигательного задания субъектами разного возраста в целом сходны. В юношеском возрасте функциональная связанность зон, соответствующих дефолтной сети, сформирована не полностью. Зоны

этой сети функционируют в режиме, независимом от выполнения задания. Реализация простого двигательного задания также сопровождается усилением функциональной связанности фронто-париетальной исполнительской нейронной сети, состоящей из участков дорсолатеральной префронтальной и теменной коры обоих полушарий головного мозга. В пожилом возрасте функциональная связанность зоны дорсолатеральной префронтальной коры левого полушария с остальными участками описанной сети ослабляется.

Работа была проведена в соответствии с положениями Хельсинкской Декларации (1975, позднейшие редакции 1996–2013). От всех лиц, участвовавших в тестах, а также от родителей несовершеннолетних участников было получено предварительное письменное информированное согласие.

Авторы настоящего исследования – А. Н. Омельченко и Н. Е. Макарчук – подтверждают отсутствие конфликтов любого рода, касающихся коммерческих или финансовых отношений, отношений с организациями или лицами, которые каким-либо образом могли быть связаны с исследованием, а также взаимоотношений соавторов статьи.

О. М. Омельченко^{1,2}, М. Ю. Макарчук¹

фМРТ-ВІЗУАЛІЗАЦІЯ ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПАТЕРНІВ НЕЙРОННИХ МЕРЕЖ ПРИ ВИКОНАННІ ЦИКЛІЧНИХ РУХІВ ПАЛЬЦІВ РУКИ: ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ

¹ Київський національний університет ім. Тараса Шевченка (Україна).

² Медичний центр ТОВ «БОРИС», Київ (Україна).

Резюме

З використанням функціональної магнітно-резонансної томографії (фМРТ) виявляли патерни активності нейронних макромереж при виконанні здоровими людьми циклічних рухів пальців руки та вивчали вікові особливості. Були обстежені три вікові групи випробуваних (діапазон сім–86 років). Парадигма активації відповідала простим повторним тест-рухам стикання подушечок великого та вказівного пальців правої руки. Аналізували патерни активації, деактивації та функціональної зв'язаності сенсомоторної, дефолтної і фронтопариетальної мереж головного мозку. Схеми активації зон первинної та асоціативної сенсомоторної кори при виконанні рухового тест-завдання випробуваними різного віку виявилися досить подібними. Одночасно з процесами активації сенсомоторної мережі спостерігалися часткова деактивація певних вузлів дефолтної нейронної мережі, а також формування функціональної зв'язаності деяких її вузлів. Отримані факти слугують підтвердженням

гетерогенності дефолтної мережі, різні ділянки якої можуть одночасно демонструвати десинхронізацію і функціонувати автономно. Є підстави вважати, що в юнацькому віці функціональна зв'язаність зон, які відповідають дефолтній мережі, сформована не повністю. Виявилася функціональна зв'язаність фронто-париетальної нейронної мережі, яка складається з ділянок тім'яної кори і дорсолатеральної префронтальної коры обох півкуль головного мозку. В осіб літнього віку функціональна зв'язаність дорсолатеральної префронтальної коры лівої півкулі з іншими ділянками фронтопариетальної нейронної мережі є послабленою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. D. Purves, *Neuroscience*, Sinauer Ass., Sunderland (2012).
2. A. Barkovich, G. Lyon, and P. Evrard, "Formation, maturation, and disorders of white matter," *Am. J. Neuroradiol.*, **13**, No. 2, 447-461 (1992).
3. P. R. Huttenlocher and A. S. Dabholkar, "Regional differences in synaptogenesis in human cerebral cortex," *J. Comp. Neurol.*, **387**, No. 2, 167-178 (1997).
4. A. J. Farrall and J. M. Wardlaw, "Blood-brain barrier: ageing and microvascular disease—systematic review and meta-analysis," *Neurobiol. Aging*, **30**, No. 3, 337-352 (2009).
5. S. N. Burke and C. A. Barnes, "Neural plasticity in the ageing brain," *Nat. Rev. Neurosci.*, **7**, No. 1, 30 (2006).
6. S. C. Johnson, A. J. Saykin, L. C. Baxter, et al., "The relationship between fMRI activation and cerebral atrophy: comparison of normal aging and Alzheimer disease," *NeuroImage*, **11**, No. 3, 179-187 (2000).
7. R. I. Seahill, C. Frost, R. Jenkins, et al., "A longitudinal study of brain volume changes in normal aging using serial registered magnetic resonance imaging," *Arch. Neurol.*, **60**, No. 7, 989-994 (2003).
8. A. Meyer-Lindenberg, "The evolution of complexity in human brain development: an EEG study," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.*, **99**, No. 5, 405-411 (1996).
9. T. P. Zanto and A. Gazzaley, "Fronto-parietal network: flexible hub of cognitive control," *Trends Cognit. Sci.*, **17**, No. 12, 602-603 (2013).
10. M. E. Raichle and A. Z. Snyder, "A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea," *NeuroImage*, **37**, No. 4, 1083-1090 (2007).
11. J. D. Allison, K. J. Meador, D. W. Loring, et al., "Functional MRI cerebral activation and deactivation during finger movement," *Neurology*, **54**, No. 1, 135 (2000).
12. A. N. Omel'chenko and Z. Z. Rozhkova, "Characteristics of fMRI patterns during the performance of hand and finger movements of different complexity," *Neurophysiology*, **48**, No. 1, 23-30 (2016).
13. K. J. Friston, A. P. Holmes, K. J. Worsley, et al., "Statistical parametric maps in functional imaging: a general linear approach," *Human Brain Mapp.*, **2**, No. 4, 189-210 (1994).
14. K. J. Worsley, C. H. Liao, J. Aston, et al., "A general statistical analysis for fMRI data," *NeuroImage*, **15**, No. 1, 1-15 (2002).
15. C. F. Beckmann and S. M. Smith, "Probabilistic independent component analysis for functional magnetic resonance imaging," *IEEE Trans. Med. Imaging*, **23**, No. 2, 137-152 (2004).

16. C. F. Beckmann and S. M. Smith, "Tensorial extensions of independent component analysis for multisubject fMRI analysis," *NeuroImage*, **25**, No. 1, 294-311 (2005).
17. W. van der Zwaag, S. Francis, K. Head, et al., "fMRI at 1.5, 3 and 7 T: characterising BOLD signal changes," *NeuroImage*, **47**, No. 4, 1425-1434 (2009).
18. P. Jezzard, P. M. Matthews, and S. M. Smith, *Functional MRI: an Introduction to Methods*, Oxford Univ. Press, Oxford, New York (2001).
19. M. Rijntjes, C. Dettmers, C. Büchel, et al., "A blueprint for movement: functional and anatomical representations in the human motor system," *J. Neurosci.*, **19**, No. 18, 8043-8048 (1999).
20. S. J. Gilbert and P. W. Burgess, "Executive function," *Current Biol.*, **18**, No. 3, R110-R114 (2008).
21. G. Rizzolatti, "The mirror neuron system and its function in humans," *Anat. Embryol.*, **210**, Nos. 5/6, 419-421 (2005).
22. J. L. Andreassi, *Psychophysiology: Human Behavior & Physiological Response*, Psychol. Press (2013).
23. J. R. Binder, J. A. Frost, T. A. Hammeke, et al., "Human temporal lobe activation by speech and nonspeech sounds," *Cerebr. Cortex*, **10**, No. 5, 512-528 (2000).
24. N. Ward and R. Frackowiak, "Age-related changes in the neural correlates of motor performance," *Brain*, **126**, No. 4, 873-888 (2003).
25. R. D. Seidler, J. A. Bernard, T. B. Burutolu, et al., "Motor control and aging: links to age-related brain structural, functional, and biochemical effects," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **34**, No. 5, 721-733 (2010).
26. L. Bäckman, L. Nyberg, U. Lindenberger, et al., "The correlative triad among aging, dopamine, and cognition: current status and future prospects," *Neurosci. Biobehav. Rev.*, **30**, No. 6, 791-807 (2006).
27. M. D'Esposito, L. Y. Deouell, and A. Gazzaley, "Alterations in the BOLD fMRI signal with ageing and disease: a challenge for neuroimaging," *Nat. Rev. Neurosci.*, **4**, No. 11, 863-872 (2003).
28. T. A. Salthouse, T. M. Atkinson, and D. E. Berish, "Executive functioning as a potential mediator of age-related cognitive decline in normal adults," *J. Exp. Psychol. Gen.*, **132**, No. 4, 566 (2003).
29. K. Sakai, N. Ramnani, and R. E. Passingham, "Learning of sequences of finger movements and timing: frontal lobe and action-oriented representation," *J. Neurophysiol.*, **88**, No. 4, 2035-2046 (2002).
30. J. C. Culham and N. G. Kanwisher, "Neuroimaging of cognitive functions in human parietal cortex," *Current Opin. Neurobiol.*, **11**, No. 2, 157-163 (2001).
31. M. D. Fox, M. Corbetta, A. Z. Snyder, et al., "Spontaneous neuronal activity distinguishes human dorsal and ventral attention systems," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103**, No. 26, 10046-10051 (2006).
32. C. L. Grady, A. B. Protzner, N. Kovacevic, et al., "A multivariate analysis of age-related differences in default mode and task-positive networks across multiple cognitive domains," *Cerebr. Cortex*, **20**, No. 6, 1432-1447 (2009).
33. F. Sambataro, V. P. Murty, J. H. Callicott, et al., "Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance," *Neurobiol. Aging*, **31**, No. 5, 839-852 (2010).
34. D. A. Fair, A. L. Cohen, N. U. Dosenbach, et al., "The maturing architecture of the brain's default network," *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **105**, No. 10, 4028-4032 (2008).
35. M. D'Esposito, E. Zarahn, G. K. Aguirre, et al., "The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response," *NeuroImage*, **10**, No. 1, 6-14 (1999).
36. A. Struppler, F. Binkofski, B. Angerer, et al., "A fronto-parietal network is mediating improvement of motor function related to repetitive peripheral magnetic stimulation: a PET-H 2 O 15 study," *NeuroImage*, **36**, T174-T186 (2007).
37. B. Avelar-Pereira, L. Bäckman, A. Wåhlin, et al., "Age-related differences in dynamic interactions among default mode, frontoparietal control, and dorsal attention networks during resting-state and interference resolution," *Front. Aging Neurosci.*, **9**, doi:10.3389/fnagi.2017.00152 (2017).