

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ «НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ»

*На правах рукописи*

НАЗАРОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ ОЦЕНКА РЕОРГАНИЗАЦИИ ДВИГАТЕЛЬНОЙ  
СИСТЕМЫ РУКИ ПОСЛЕ ПОЛУШАРНОГО ИНСУЛЬТА:  
МРТ-ТМС ИССЛЕДОВАНИЕ

14.01.11 – нервные болезни

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН, профессор,  
доктор медицинских наук

М.А. Пирадов

Научный консультант:

кандидат медицинских наук

Р.Н. Коновалов

Москва – 2015

## Оглавление

ВВЕДЕНИЕ.....	4
Актуальность исследования.....	4
Задачи исследования.....	5
Научная новизна.....	6
Теоретическая значимость .....	7
Практическая значимость.....	7
Положения, выносимые на защиту .....	8
Глава 1.    ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	10
§1.1.    Проблема инсульта. Восстановление двигательной функции после инсульта .....	10
§1.1.1. Проблема двигательных нарушений после инсульта.....	10
§1.1.2. Физиологическая основа восстановления двигательных функций после повреждения - пластичность моторных карт мозга.....	11
§1.1.3. Нейрореабилитация как новая область неврологии конца двадцатого века. Необходимость стратификации больных .....	12
§1.2.    Предикторы восстановления двигательной функции руки после инсульта .....	14
§1.2.1. Основные предикторы восстановления после инсульта .....	14
§1.2.2. Современные модели восстановления после инсульта.....	17
§1.2.3. Прогноз двигательного восстановления руки после инфаркта мозга в остром периоде – алгоритм PREP.....	19
§1.2.4. Особенности прогноза восстановления в хроническом периоде инсульта: необходимость анализа межполушарного взаимодействия .....	21
§1.3.    Методы оценки предикторов восстановления в хроническом периоде инсульта.....	21
§1.3.1. ДТ-МРТ - оценка сохранности проводящих путей .....	22
§1.3.2. фМРТ - оценка реорганизации нейрональных сетей.....	24

§1.3.3. ТМС .....	26
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
§2.1. Общая характеристика участников .....	37
§2.2. Клиническая оценка .....	38
§2.3. Инструментальное обследование .....	38
§2.3.1. Нейровизуализационное исследование (МРТ).....	38
§2.3.2. Нейрофизиологическое ТМС обследование .....	42
§2.4. Статистическая обработка результатов .....	44
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	45
§3.1. Мультиmodalное нТМС-фМРТ исследование у добровольцев.....	45
§3.1.1. ТМС исследование у добровольцев .....	45
§3.1.2. фМРТ исследование у добровольцев .....	50
§3.2. Мультиmodalное исследование больных основной группы исследования.....	53
§3.2.1. Сохранность КСТ по результатам ДТ-МРТ и ТМС .....	54
§3.2.2. Феномены парной ТМС (SICI, ICF) .....	60
§3.2.3. Мульти-мышечное нТМС картирование моторной коры.....	63
§3.2.4. Оценка фМРТ-паттернов активации при использовании пассивной двигательной парадигмы .....	68
§3.2.5. Сопоставление фМРТ паттернов с сохранностью тракта.....	76
§3.2.6. Сопоставление паттернов фМРТ активации с ТМС параметрами .....	78
Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ .....	80
ВЫВОДЫ .....	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	93
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98
ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ .....	121

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Инсульт является одной из основных причин смертности и главной причиной длительной инвалидизации пациентов во всем мире<sup>5,140,148</sup>. Парез руки и, в особенности, ее дистального отдела - кисти, является одним из самых частых нарушений у больных, перенесших ишемический инсульт (ИИ). Несмотря на многообразие новых методик нейрореабилитации, появившихся в последние годы, значимых успехов в области восстановления двигательной функции руки все еще не достигнуто. Новым словом в нейрореабилитации являются методы направленного нейромодулирующего воздействия на ткань мозга: транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), транскраниальная стимуляция постоянным (tDCS) и переменным током (tACS), эпидуральная стимуляция. Однако результаты их применения для двигательной реабилитации после инсульта остаются противоречивыми<sup>6,59,76,79</sup>.

Возможной причиной недостаточной эффективности как физиотерапевтических, так и нейромодуляционных подходов двигательной реабилитации является отсутствие стратификации, неадекватный отбор целевой популяции пациентов для применения той или иной методики без учета гетерогенности поражений после ИИ. На настоящий момент выполнено огромное количество работ, выявивших возможные предикторы реорганизации двигательной системы после инсульта, основными среди которых являются: степень сохранности двигательных путей, функциональная перестройка пораженного полушария и влияние со стороны непораженного полушария. К клинически доступным методам оценки указанных факторов можно отнести структурную и функциональную МРТ для анализа анатомической сохранности вещества мозга и реорганизации нейрональных сетей двигательной системы соответственно, а также метод диагностической ТМС, позволяющий неинвазивно

исследовать функциональную сохранность двигательных путей, процессы торможения/возбуждения в коре, а также проводить картирование коры для изучения ее реорганизации.

Несмотря на большое количество работ, выявляющих корреляционные зависимости каждого из упомянутых факторов в группах больных, незаслуженно мало внимания уделяется мультимодальной оценке двигательной системы у конкретного больного. Представляется, что именно такой подход может стать основой для выбора оптимального и последовательного реабилитационного плана на всех этапах постинсультного периода и позволит избежать применения одинаковой не всегда эффективной стратегии у разных пациентов.

Все это определило **цель** настоящего исследования - разработать методологию мультимодальной функциональной и анатомической оценки двигательной системы руки с помощью комбинации методов МРТ и навигационной ТМС у больных с последствиями ишемического полушарного инсульта.

### **Задачи исследования**

1. Разработать протокол мультимодального МРТ-ТМС исследования у здоровых и больных с последствиями ишемического полушарного инсульта с двигательным дефицитом в руке.

2. Оценить и сопоставить анатомические ДТ-МРТ и функциональные ТМС данные о сохранности кортикоспинального тракта (КСТ) у пациентов с последствиями полушарного инсульта с разной степенью восстановления двигательной функции руки.

3. Разработать методику мультимышечного ТМС картирования двигательной коры и инструментарий для количественного анализа ТМС карт.

4. Оценить состояние и реорганизацию сенсомоторной системы обоих полушарий в хроническом периоде инсульта у больных с разной степенью восстановления двигательной функции руки и разной локализацией инфаркта по

данным фМРТ и ТМС.

5. Оценить значение ТМС параметров возбуждения/торможения обоих полушарий для формирования фМРТ паттернов активации сенсомоторной коры.

### **Научная новизна**

Впервые на репрезентативной группе пациентов с последствиями единственного полушарного ишемического инсульта проведено мультимодальное исследование двигательной системы, включающее оценку сохранности кортикоспинального тракта (КСТ) с помощью ДТ-МРТ и ТМС и оценку состояния пораженного и неповрежденного полушарий с использованием фМРТ и навигационной ТМС, позволившее получить уникальные данные о гетерогенности форм реорганизации двигательной системы при разной локализации инфаркта мозга и разной степени восстановления движений.

Впервые проведено подробное изучение состояния неповрежденного полушария у больных в хронической стадии полушарного ишемического инсульта, выявившее выраженное растормаживание двигательной коры неповрежденного полушария головного мозга у пациентов с хорошим двигательным восстановлением по сравнению с пациентами с неблагоприятным восстановлением, показатели внутриполушарного торможения у которых не отличались от показателей у здоровых лиц. Полученные данные свидетельствуют об изменении межполушарных взаимодействий в ходе восстановления и указывают на необходимость динамической оценки состояния неповрежденного полушария после инсульта. Продемонстрировано увеличение корковых репрезентаций мышц кисти в двигательной коре неповрежденного полушария при плохом двигательном восстановлении, отражающее ее перестройку вследствие возросшей функциональной нагрузки на здоровую руку.

Разработана программа "Superposition" для количественного анализа данных ТМС картирования, совмещенных с индивидуальным МРТ, открытых аналогов которой в мире не существует.

Впервые проведено сопоставление ТМС параметров возбуждения/торможения с данными фМРТ активации коры у больных после инсульта, продемонстрировавшее зависимость фМРТ активации первичной сенсомоторной коры пораженного полушария от возбудимости двигательной коры непораженного полушария.

### **Теоретическая значимость**

Полученные результаты имеют важное значение для понимания процессов реорганизации двигательной системы и роли структурных и функциональных факторов восстановления движений в руке у больных в отдаленном периоде ишемического инсульта.

Обратная зависимость степени перекрытия корковых репрезентаций мышц кисти и феномена внутрикоркового облегчения, продемонстрированная на примере непораженного полушария, может быть основой для изучения проблемы нормальных и патологических синергий на уровне двигательной коры с использованием метода навигационной ТМС.

Взаимосвязь между активацией первичной сенсомоторной коры пораженного полушария и возбудимостью двигательной коры непораженного полушария, обнаруженная при анализе показателей ТМС и фМРТ, имеет значение для уточнения механизмов межполушарного взаимодействия – одной из основ восстановления нарушенных двигательных функций.

### **Практическая значимость**

Полученные в настоящей работе данные подчеркивают значимость таких показателей как ФА асимметрия (%) в проекции заднего бедра внутренней капсулы и ножки мозга и наличие ВМО хотя бы в одной из исследованных мышц кисти в качестве факторов двигательного восстановления руки, отражающих сохранность КСТ. В то же время повышение ПП пораженного полушария при наличии ВМО не отражает степени сохранности двигательных путей.

фМРТ паттерны активации зависят от локализации инфаркта мозга и должны оцениваться отдельно у больных с подкорковой и корково-подкорковой локализацией очагов. Большая активация первичной сенсомоторной коры пораженного полушария головного мозга у больных с подкорковыми инфарктами может ассоциироваться с неблагоприятным восстановлением. В связи с этим активация первичной сенсомоторной коры пораженного полушария не должна использоваться в качестве целевого параметра при нейрореабилитации у этой категории пациентов.

Разработанная программа "Superposition" для количественной оценки данных ТМС картирования, совмещенных с индивидуальным МРТ, может применяться в любых исследованиях с использованием ТМС картирования.

Противоположные изменения феномена растормаживания непораженного полушария в хроническом периоде ишемического инсульта у пациентов разной степени восстановления должны учитываться при планировании нейромодулирующих вмешательств в ходе нейрореабилитации.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Доступные для оценки в клинике показатели сохранности кортикоспинального тракта (КСТ): ФА асимметрия в проекции локального расположения КСТ и наличие вызванных моторных ответов (ВМО) являются ведущими факторами восстановления двигательной функции руки у больных с полушарным ишемическим инсультом в отдаленном периоде.

2. В хроническом периоде ишемического инсульта паттерны фМРТ активации сенсомоторной коры у пациентов с корково-подкорковой и подкорковой локализации инфаркта мозга должны оцениваться отдельно. Большая активация первичной сенсомоторной коры пораженного полушария у последних может ассоциироваться с неблагоприятным двигательным восстановлением.

3. Выраженное растормаживание двигательной коры непораженного полушария в отдаленном периоде инсульта характерно для пациентов с хорошим двигательным восстановлением руки, но не для больных неблагоприятного восстановления, что может свидетельствовать о большей разобщенности полушарий у пациентов с худшим двигательным исходом в хронической стадии инфаркта мозга.

4. фМРТ активация первичной сенсомоторной коры пораженного полушария при реализации пассивного двигательного задания связана с индивидуальной возбудимостью двигательной коры, оцениваемой по двигательному порогу покоя непораженного полушария. Данная закономерность не характерна для непораженного полушария при выполнении задания здоровой рукой.

5. Предложенный протокол мультимодального МРТ-нТМС исследования двигательной системы и разработанная авторская программа для количественной оценки нТМС карт корковых репрезентаций могут стать основой для индивидуального планирования реабилитационных мероприятий у больных с двигательными нарушениями в руке после инсульта.

## Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### §1.1. Проблема инсульта. Восстановление двигательной функции после инсульта

#### *§1.1.1. Проблема двигательных нарушений после инсульта*

Инсульт является одной из основных причин смертности и главной причиной длительной инвалидизации пациентов во всем мире<sup>140,148</sup>. Каждый год в мире происходит около 15 миллионов инсультов (ВОЗ 2002), заболеваемость инсультом в среднем составляет 100-300 случаев на 100 тыс. населения<sup>98</sup>. В России уровень заболеваемости этой нозологией еще выше и достигает 450 человек на 100 тыс. населения<sup>5</sup>. Около 80% случаев острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) приходится на ишемический инсульт (ИИ) или инфаркт мозга<sup>14,39</sup>.

На настоящий момент единственным эффективным терапевтическим средством лечения ИИ является применение тканевого активатора плазминогена и эндоваскулярных методик в острейшем периоде<sup>100,101</sup>, получившее широкое распространение в последние два десятилетия<sup>152</sup>. Подобные успехи привели к значительному снижению смертности в остром периоде ИИ во многих странах<sup>98,208</sup> и в то же время к увеличению количеству выживших инвалидизированных больных, требующих реабилитации. Сейчас около трети пациентов перенесших ИИ остаются инвалидизированными и требуют реабилитационных мероприятий в течение длительного времени<sup>140,194</sup>.

Парез руки и, в особенности, ее дистальных отделов - кисти, является одним из самых частых нарушений у больных, перенесших ИИ. Так, по данным американской кардиологической ассоциации, гемипарез встречается примерно у 85% больных, переживших ИИ, а у 55-75% пациентов он остается и через год после ИИ<sup>166</sup>. Именно нарушение движений в руке определяется пациентами как наиболее тяжело отражающееся на их качестве жизни<sup>141</sup>. Нарушение

двигательной функции дистального отдела руки, в первую очередь нарушение изолированных движений пальцев, характерно даже для пациентов с хорошим восстановлением двигательной функции в целом<sup>169,170</sup>.

Изолированные движения пальцев – свойство, присущее только человеку и частично доступное приматам, обусловленное наличием моносинаптических связей корковых мотонейронов с альфа-мотонейронами спинного мозга<sup>144</sup>. В связи с тем, что исследование механизмов восстановления данной функции на животных моделях инсульта затруднительно, изучение физиологии организации индивидуальных движений и патофизиологии их восстановления у человека особенно актуально.

В настоящее время считается, что возможность восстановления после повреждения мозга в первую очередь основана не на репарации поврежденной ткани мозга, а на функциональной реорганизации: способности сохранных регионов мозга брать на себя функцию пораженных участков<sup>2,161,218</sup>. Такая способность мозга видоизменяться в ответ на изменение внутренней и внешней среды называется нейропластичностью и, по современным представлениям, является фундаментальным свойством мозга<sup>20,50</sup>.

### ***§1.1.2. Физиологическая основа восстановления двигательных функций после повреждения - пластичность моторных карт мозга***

Еще до недавнего времени общепринятым мнением неврологов была необратимость последствий повреждения головного мозга взрослого человека. Кроме спонтанного восстановления в острый период, обусловленного преимущественно улучшением кровотока, уменьшением отека мозга и исчезновением явлений диашиза, дальнейшее функциональное восстановление полагалось невозможным. Несмотря на то, что системные концепции Н.А. Бернштейна и П.К. Анохина, рассматривающие двигательную функцию как системно-организованную и не жестко локализованную, появились в России в начале 20 века они были практически не известны на Западе. Первые западные

публикации, посвященные способности мозга взрослого человека к реорганизации, начали появляться в конце 60-х годов прошлого столетия в пионерских работах Bach-y-Rita по сенсорному замещению<sup>10</sup>. За последние 20 лет способность взрослого мозга к реорганизации на протяжении всей жизни, как в норме, так и при патологии была продемонстрирована уже в сотнях экспериментальных, нейрофизиологических и нейровизуализационных работ<sup>18,68,155,159,180</sup>. Множественные примеры перестройки моторных карт на уровне коры были получены как на животных<sup>69,80</sup>, так и на людях, как в ходе реабилитации пациентов с двигательными нарушениями<sup>72,132,195,202</sup>, так и в норме на фоне тренировки, например, у спортсменов и музыкантов<sup>11,195</sup>.

### ***§1.1.3. Нейрореабилитация как новая область неврологии конца двадцатого века. Необходимость стратификации больных***

Растущая популярность идей долговременной реорганизации мозга<sup>56,85</sup> привела в конце двадцатого века к рождению нейрореабилитации как нового раздела современной медицины. Официальной датой рождения области можно считать 1996 год, когда состоялся первый Всемирный конгресс по неврологической реабилитации в Нью-Кастле (Великобритания). В настоящее время реабилитационные подходы в первую очередь направлены на функциональное восстановление: фармакологические и клеточные подходы к репарации ткани мозга находятся еще на ранних этапах исследования (см обзор<sup>40</sup>). В последние два десятилетия крайне активно разрабатываются новые подходы функциональной двигательной реабилитации, включающие, например, метод целенаправленного обучения<sup>175</sup>, тренировки с индуцированным ограничением здоровой руки<sup>70</sup>, билатеральные тренировки<sup>128</sup>, в том числе с использованием зеркальной зрительной обратной связи<sup>9,153,164,220,223</sup> создаются многочисленные роботы, позволяющие значительно увеличить дозу получаемой пациентом физиотерапии<sup>119,199</sup>. Однако, несмотря на многообразие новых методик, значимых успехов в области восстановления движений после инсульта, особенно в сфере

реабилитации тонких движений кисти, сравнимых, например, с успехами по снижению смертности в остром периоде инсульта, пока нет <sup>148</sup>.

Альтернативный подход к нейрореабилитации заключается в получивших в последние годы широкое распространение методах направленного нейромодулирующего воздействия на ткань мозга. Данный подход включает методы неинвазивной стимуляции мозга, такие как транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная стимуляция постоянным и переменным током (tDCS, tACS в англоязычной литературе) <sup>31,71,148</sup>, и методы инвазивной стимуляции, например, эпидуральная стимуляция коры головного мозга <sup>30,200</sup>. Данные методики позволяют локально воздействовать на различные области мозга, способствуя их активации или торможению <sup>64</sup>. За последние 20 лет опубликованы сотни исследований, посвященных изучению эффективности ТМС и tDCS для двигательной реабилитации у больных после инсульта <sup>6,8,76,79,87,112,114</sup>. В последние пятнадцать лет в арсенале врачей появилась еще и ТМС с МРТ-навигацией, которая позволяет производить фокальную стимуляцию поверхностных структур мозга, и в первую очередь коры больших полушарий с точностью до нескольких миллиметров с учетом индивидуального строения мозга пациента <sup>15,165</sup>. И тем не менее, несмотря на большое количество исследований с положительным эффектом, в целом результаты применения нейромодуляционных методик после инсульта остаются противоречивыми: некоторые систематические обзоры и мета-анализы, включающие десятки исследований, отражают перспективность использования неинвазивной стимуляции мозга в двигательной реабилитации пациентов после инсульта <sup>6,79</sup>, тогда как другие свидетельствуют о недоказанности на настоящее время эффективности применения методик ТМС <sup>76</sup> и tDCS <sup>59</sup> с этой целью.

Возможной причиной недостаточной эффективности как физиотерапевтических, так и нейромодуляционных подходов двигательной реабилитации, является отсутствие стратификации, неадекватный отбор целевой популяции пациентов для применения той или иной методики без учета гетерогенности поражений после инсульта. По-видимому, к столь переменным

результатам исследований приводит использование одной и той же реабилитационной стратегии у всех больных вне зависимости от степени тяжести двигательных нарушений, локализации очага, срока после инсульта, сохранности КСТ, показателей межполушарного взаимодействия и других факторов, которые могут являться прогностическими биомаркерами реорганизации двигательной системы. В целом, для исследований в области нейрореабилитации характерна большая сосредоточенность на поиске корреляционных зависимостей одного из факторов у различных групп пациентов<sup>156,163,212</sup> и меньшая направленность на оценку индивидуального прогноза с учетом всех доступных данных у отдельного пациента<sup>202</sup>.

## **§1.2. Предикторы восстановления двигательной функции руки после инсульта**

### ***§1.2.1. Основные предикторы восстановления после инсульта***

Именно оценка всех доступных прогностических факторов двигательного восстановления у отдельного пациента - мультимодальный анализ двигательной системы на индивидуальном уровне, является важнейшим условием выбора оптимального и последовательного реабилитационного плана на всех этапах постинсультного периода<sup>32</sup>. Создание подобного индивидуального портрета двигательной системы позволит избежать применения одинаковой стратегии у разных пациентов и одновременного применения несовместимых подходов, например, сочетания нейромодуляционных методик ингибирования непораженного полушария с билатеральным тренинга, направленным на синхронную работу сенсомоторной коры обоих полушарий. Определение прогностических биомаркеров двигательного восстановления, позволяющих планировать методику, продолжительность и интенсивность мероприятий двигательной реабилитации у конкретного пациента на разных этапах

восстановления, является первоочередной задачей нейрореабилитации как научной дисциплины.

На настоящий момент четких протоколов, позволяющих обоснованно отбирать пациентов для применения различных реабилитационных методик на основании значений параметров сохранности и реорганизации двигательной системы, не существует. В то же время, уже известны и активно исследуются некоторые факторы, которые в будущем смогут претендовать на роль таких биомаркеров. Помимо клинических параметров, во многих ранних работах значительное внимание уделялось роли размера очага <sup>171</sup>, однако хорошо известно, что небольшие инфаркты в функционально значимых регионах могут иметь непропорционально большие последствия по сравнению с большими поражениями другой локализации <sup>185</sup>. В настоящее время к основным вероятным предикторам восстановления двигательной функции на разных этапах реабилитации относят следующие:

1) *степень сохранности двигательных путей*, как из первичной моторной коры, так и из вторичных двигательных областей <sup>174</sup>. Важная роль сохранности КСТ для двигательного восстановления, в первую очередь дистальных отделов руки, оцениваемая с помощью структурных (ДТ-МРТ) и функциональных подходов (ТМС), была продемонстрирована в многочисленных исследованиях <sup>1,113,115,179,181,183,214</sup>. Подобная роль показана и для немоторных путей: например, сохранность дугообразного пучка ассоциирована с тяжестью афазии <sup>90,185,188</sup>. Несмотря на кажущуюся очевидность и известность значения проводящих путей для восстановления в течение многих десятилетий, этот фактор не учитывается во многих реабилитационных исследованиях до настоящего времени <sup>28,76,164,185,203</sup>.

2) *наличие поражения коры*. Для прогнозирования эффекта нейромодуляционной терапии существенную роль играет поражение коры. Например, в ряде исследований был показан разный эффект применения лечебной неинвазивной стимуляции у пациентов с подкорковой и корково-подкорковой локализацией инфаркта мозга <sup>8,88</sup>. В то же время во многих работах, посвященных изучению эффективности неинвазивной стимуляции мозга в

двигательной реабилитации после ИИ, локализация инфаркта и степень поражения коры больших полушарий не учитывается<sup>89,186,191</sup>.

3) *функциональная перестройка коры пораженного полушария*. Важная роль не только структурной сохранности ткани мозга, но и ее функциональной реорганизации, которая может быть как благоприятной, так и неблагоприятной, показана во многих исследованиях (см. обзор<sup>185</sup>). В настоящее время в литературе ведутся активные дебаты относительно позитивной и негативной роли активации разных участков коры пораженного полушария, благоприятной роли латерализации активации в сторону первичной сенсомоторной коры пораженной полушария - физиологической латерализации<sup>62,78,156,212</sup>. Увеличение активации первичной сенсомоторной коры продолжает рассматриваться как благоприятный признак, несмотря на наличие работ, демонстрирующих незначимость данного фактора при плохой структурной сохранности двигательных путей<sup>181,185</sup>. Практически единственным типом терапевтического воздействия на пораженное полушарие с целью двигательной реабилитации после инсульта остается стимуляция первичной моторной коры активирующим типом стимуляции<sup>48,79,192</sup>, хотя начинают обсуждаться и другие зоны воздействия, например, премоторная область<sup>151</sup> и первичная сенсорная кора<sup>27</sup>. При этом, возможная неоднозначность принципа активирующего воздействия на двигательную кору пораженного полушария у разных категорий пациентов практически не обсуждается.

4) *влияние со стороны непораженного полушария*. Еще более серьезные споры происходят относительно роли непораженного полушария. Последние десять лет общепринятым мнением являлось неблагоприятное воздействие со стороны непораженного полушария на пораженное, так называемая модель межполушарной конкуренции<sup>133,148</sup>. Эта модель нашла отражение в подходе тормозной стимуляции непораженного полушария, используемом в настоящее время в большинстве исследований, включающих стимуляцию непораженного полушария у пациентов после инсульта<sup>111,186,191</sup>. Более того, эта модель была экстраполирована на другие области реабилитации, например, тормозная стимуляция гомологичного региона противоположного полушария получила

распространение в реабилитации афазий <sup>77</sup>. В то же время исследования последних лет свидетельствуют о возможной благоприятной роли неповрежденного полушария, в первую очередь у больных с меньшей сохранностью двигательных путей и большей степенью двигательного дефицита <sup>19,34,51,148,202</sup>, показана положительная роль билатерального тренинга, направленного на синхронную работу сенсомоторной коры обоих полушарий, на разных этапах постинсультного периода <sup>36,128,182</sup>.

Помимо четырех указанных основных пунктов к возможным биомаркерам двигательного восстановления руки на разных этапах постинсультного периода можно отнести генетические факторы, показатели сохранности и гиперплазии серого вещества, оцениваемые с помощью морфометрии, сохранность мозолистого тела, степень функциональной и эффективной связности между регионами, маркеры ангиогенеза и воспалительного ответа и многие другие (см обзор.<sup>32</sup>).

### ***§1.2.2. Современные модели восстановления после инсульта***

В течение последних двух десятилетий в нейрореабилитации существуют две основные модели функционального восстановления мозга после церебрального инсульта: уже упоминавшаяся модель межполушарной конкуренции и заместительная модель.

Модель межполушарной конкуренции исходит из того, что в норме между двумя полушариями поддерживается баланс <sup>133</sup>, нарушающийся при инсульте, поражающем одно из полушарий, что приводит к увеличению тормозных влияний со стороны неповрежденного полушария, и пораженное полушарие оказывается "вдвойне пораженным" <sup>133,148,168,202</sup>. Заместительная модель предполагает, что движения пораженной рукой могут реализовываться по тем же принципам, что и сложные движения у здоровых добровольцев, а именно с вовлечением гомологичных областей противоположного полушария, что подразумевает

возможную позитивную роль непораженного полушария в процессе восстановления<sup>148</sup>.

Модель межполушарной конкуренции была предложена исследователями группы L. Cohen из национального института здоровья США, которые продемонстрировали, что у хорошо восстановившихся пациентов, способных выполнять движения указательным пальцем, исчезает феномен инверсии межполушарного ингибирования<sup>58,133</sup>, который присутствует у здоровых испытуемых. В пользу этой модели свидетельствуют данные о том, что и у здоровых испытуемых, и у больных после инсульта поверхностная анестезия противоположной/здоровой руки приводит к кратковременному улучшению выполнения двигательного задания противоположной рукой<sup>65</sup>. В то же время, эти результаты об изменениях межполушарного взаимодействия были получены только в условиях выполнения двигательного задания, но не в покое.

Эти две модели восстановления ведут к противоположным прогнозам относительно того, какое нейромодуляторное или физиотерапевтическое влияние может быть эффективным у конкретного пациента. Модель межполушарной конкуренции предполагает необходимость тормозного воздействия на непораженное полушарие, а заместительная модель прогнозирует благоприятное влияние дополнительной активации непораженного полушария с помощью методов неинвазивной стимуляции и/или билатерального тренинга<sup>128,148</sup>.

В последние годы появляется все больше работ, свидетельствующих о том, что ни одна из описанных моделей не является правильной для всех пациентов, и принципиальным фактором является тяжесть двигательного дефицита. Например, показано, что межполушарная конкуренция преобладает у пациентов с меньшей степенью поражения<sup>82,207</sup>. Крайне интересны результаты ТМС-фМРТ работ, свидетельствующие о том, что влияние со стороны премоторной коры непораженного полушария противоположны у пациентов с тяжелым и легким двигательным дефицитом<sup>93,131</sup>. У пациентов с меньшим двигательным дефицитом премоторная кора непораженного полушария оказывала на двигательную кору пораженного полушария тормозные влияния, а у пациентов с тяжелым дефицитом

- активирующие<sup>93,131</sup>. Более того, было показано, что блокирование премоторной коры непораженного полушария с помощью ТМС ухудшает выполнение двигательного задания у пациентов с большим моторным дефицитом<sup>81</sup>. Исходя из этих фактов была предложена "бимодальная балансовая" модель реорганизации<sup>148</sup>, учитывающая в первую очередь степень структурной сохранности двигательных путей с пораженной стороны, и в зависимости от нее предполагающая противоположную роль влияний со стороны непораженного полушария: скорее неблагоприятную и требующую коррекции в случае хорошего структурного резерва с пораженной стороны и скорее компенсаторную в случае малой сохранности двигательных путей на стороне очага<sup>148</sup>. Одним из возможных подтверждений этой модели могут быть результаты исследования с использованием тормозной катодной tDCS стимуляции двигательной коры непораженного полушария. Авторы продемонстрировали противоположные эффекты тормозной стимуляции непораженной М1 на функцию проксимального отдела паретичной руки у пациентов с тяжелым (ухудшение) и легким двигательным дефицитом (улучшение) и соответствующую зависимость эффектов от степени сохранности КСТ, оцененной по асимметрии показателей ФА во внутренней капсуле<sup>26</sup>.

### ***§1.2.3. Прогноз двигательного восстановления руки после инфаркта мозга в остром периоде – алгоритм PREP***

На настоящее время алгоритм мультимодальной оценки с целью прогнозирования двигательной функции руки разработан для острого периода ишемического инсульта. Это – так называемый алгоритм PREP (predicting recovery potential – прогнозирование реабилитационного потенциала), который был разработан исследователями из Новой Зеландии К. Stinear с соавторами<sup>183</sup>. Данный алгоритм включает клиническую оценку двигательной функции руки (абдукция плеча и разгибание пальцев по шкале SAFE (Shoulder Abduction + Finger Extension)) в первые 72 часа после инсульта и мультимодальное

исследование одного из описанных выше вероятных биомаркеров восстановления - степени сохранности КСТ, в первую очередь оцениваемую функционально по наличию контралатеральных ВМО при ТМС двигательной коры с пораженной стороны в первые 5 дней после инсульта, а при их отсутствии – структурно по индексу фракционной анизотропии в зоне заднего бедра внутренней капсулы по данным ДТ-МРТ, проведенной в первые 10 дней после ОНМК (рис. 0.2).

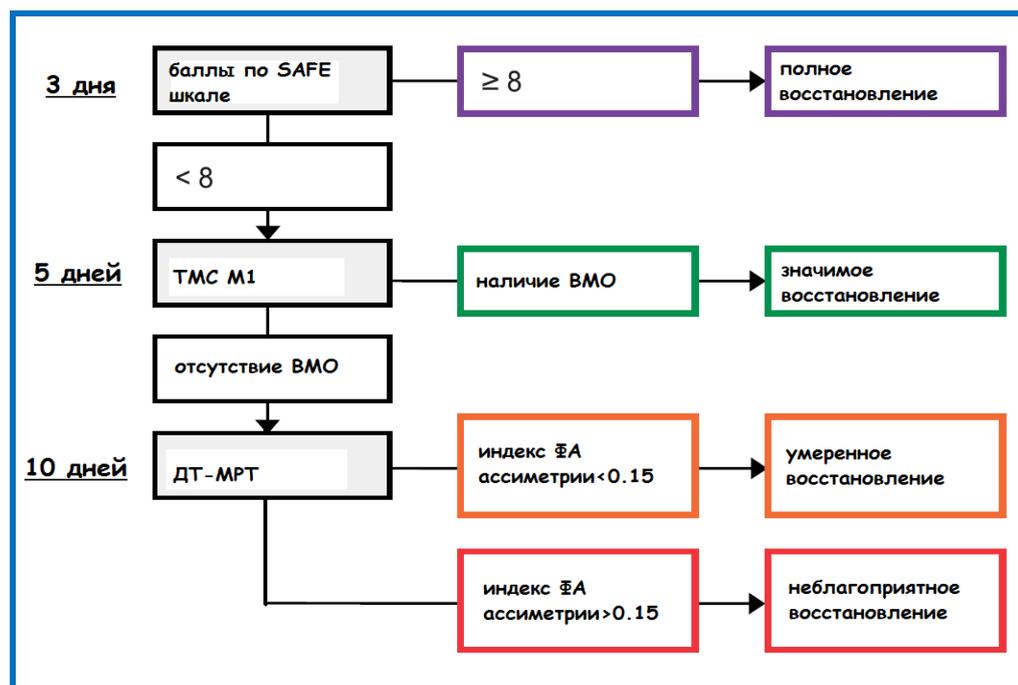


Рисунок 1.1 – Алгоритм прогнозирования PREP (по Stinear et al, 2012 с изменениями)

PREP позволяет предсказать степень двигательного восстановления руки через три месяца после инсульта со специфичностью 88% и чувствительностью 73%. Авторы предлагают формулировку различных реабилитационных целей, предполагающих различный тип физиотерапевтических вмешательств для пациентов четырех прогнозируемых групп восстановления: от активных занятий тонкими движениями пораженной кисти у пациентов с перспективой значимого и полного восстановления до переключения на профилактику спастичности и нестабильности плечевого сустава паретичной руки, совмещенную с переобучением пациента бытовым навыкам с использованием только

непораженной конечности у пациентов с предполагаемым неблагоприятным двигательным восстановлением руки <sup>183</sup>.

#### ***§1.2.4. Особенности прогноза восстановления в хроническом периоде инсульта: необходимость анализа межполушарного взаимодействия***

В отличие от первых шести месяцев после повреждения мозга, в течение которых доказано спонтанное восстановление, в хроническом периоде процессы реорганизации возможны только при их активной стимуляции. При этом, хотя во многих исследованиях показана возможность улучшения двигательной функции руки у больных в хроническом периоде <sup>28,31,70,71,210</sup>, до сих пор не ясно, связано ли это с возможностью постоянного функционального улучшения или только с неполным использованием реабилитационного ресурса у части больных в остром и подостром периодах <sup>184</sup>. Прогнозирование в хроническом периоде является особенно важным в том числе из экономических соображений, учитывая тот факт, что если в остром периоде всем больным проводятся реабилитационные мероприятия, и речь идет об их объеме и типе, то в хроническом периоде первый вопрос стоит о самой необходимости проведения двигательной реабилитации руки.

При этом, если в остром периоде степень сохранности тракта в сочетании с клиническими данными является достаточной для прогноза восстановления к подострому периоду (с чувствительностью 73%) <sup>183</sup>, то в хроническом периоде показана большая роль функциональных факторов: баланса внутриполушарных процессов торможения/возбуждения в обоих полушариях и влияний со стороны непораженного полушария <sup>34,187</sup>.

#### **§1.3. Методы оценки предикторов восстановления в хроническом периоде инсульта**

Одной из наиболее острых проблем нейрореабилитации остается отсутствие преемственности между работами, посвященными изучению факторов

восстановления, и реабилитационными исследованиями, в большинстве из которых стратификация больных на основе этих факторов не проводится<sup>148,185,203</sup>. Большинство из описанных параметров восстановления доступны анализу с помощью методов нейровизуализации и нейрофизиологии, и важнейшим будущим этапом нейрореабилитации как медицинской дисциплины можно рассматривать переход к рутинному использованию методов нейровизуализации и нейрофизиологии для динамического подбора и пересмотра реабилитационных целей и подходов, как это происходит в диагностике ОНМК. В настоящей главе будут рассмотрены возможности и ограничения нескольких методов нейровизуализации и нейрофизиологии, наиболее подходящих и доступных для изучения основных вероятных биомаркеров двигательного восстановления руки в хроническом периоде ИИ:

- ДТ-МРТ (оценка сохранности КСТ);
- фМРТ (оценка реорганизации полушарий);
- ТМС (оценка реорганизации двигательной коры и процессов торможения/возбуждения внутри и между полушариями).

### ***§1.3.1. ДТ-МРТ - оценка сохранности проводящих путей***

Проводящие пути головного мозга представляют собой плотно расположенные, параллельно ориентированные пучки волокон, в которых движение воды происходит преимущественно вдоль, с ограничением ее перемещения в перпендикулярном направлении. ДТ-МРТ является одной из методик структурной МРТ, позволяющей определять величину и направленность (анизотропию) диффузии молекул воды. В отсутствии барьеров молекулы воды могут с одинаковой вероятностью двигаться во все стороны - изотропная диффузия. При наличии барьеров, таких как мембраны клеток, аксоны и миелин уровень диффузии значительно выше по одному из направлений - анизотропная диффузия. Уровень фракционной анизотропии (ФА) является количественным показателем степени анизотропной диффузии. Значения ФА варьируют от 0 до 1,

где 0 соответствует изотропной диффузии, а 1 – анизотропной. Таким образом, высокие показатели ФА соответствуют компактно расположенным пучкам белого вещества, идущим в одном направлении. Низкие показатели ФА отражают либо поражение тракта (локальное повреждение и/или валлеровская дегенерация), либо наличие большого количества перекрещивающихся волокон<sup>96</sup>.

Во многих работах последних лет показана положительная корреляция значений ФА в заднем бедре внутренней капсулы и ее асимметрии по сравнению с непораженной стороной с сохранностью двигательной функции<sup>23,115,174,181,183,214,224</sup>. Была продемонстрирована взаимозаменяемость трактографического подхода и оценки ФА в регионах компактного расположения волокон трактов для оценки сохранности КСТ у пациентов после инсульта<sup>24</sup>.

В то же время, в более ранних работах дополнительная прогностическая ценность нейровизуализационных данных по сравнению с клиническими не была показана<sup>63,75,172</sup>. Это, вероятно, является причиной недостаточного внимания к возможности оценки сохранности КСТ с помощью ДТ-МРТ в нейрореабилитационных исследованиях вплоть до настоящего времени.

Важность сохранности КСТ для восстановления индивидуальных движений пальцев была четко показана<sup>169</sup>, в то время, как, данные в отношении восстановления ходьбы более противоречивы<sup>52</sup>. Stinear с соавторами продемонстрировали возможность получения пороговых значений индекса асимметрии ФА во внутренней капсуле - "точки невозврата" у пациентов в остром периоде инсульта<sup>183</sup>. Крайне актуальным является поиск подобных пороговых значений поражения КСТ у пациентов неблагоприятного восстановления в хроническом периоде инсульта для оценки реабилитационного потенциала, что было выполнено в работе Добрыниной Л.А.<sup>1</sup>, но требует подтверждения в проспективных исследованиях. Учитывая доступность методики определения индекса ФА во внутренней капсуле для анализа сохранности КСТ и доказанную важность этого параметра, представляется необходимым его включение в протокол мультимодальной оценки двигательной системы пациентов после инсульта, а также учет в проспективных реабилитационных исследованиях.

### §1.3.2. фМРТ - оценка реорганизации нейрональных сетей

фМРТ - один из наиболее широко доступных методов функциональной нейровизуализации в клинике в настоящее время. Именно с помощью фМРТ были проведены многие из первых работ, демонстрирующих реорганизацию нейрональных сетей у больных после инсульта<sup>38,49</sup>. Принцип метода фМРТ заключается в косвенной оценке нейрональной активности по изменению локального кровотока<sup>136</sup>. В основном используется фМРТ, основанная на измерении уровня оксигенации крови (Blood Oxygenation Level Dependent - BOLD). При повышении нейрональной активности в какой-то области в ней увеличивается кровоток, при этом только небольшая часть оксигенированного гемоглобина потребляется тканью, что приводит к увеличению соотношения оксигемоглобина к дезоксигемоглобину, обладающему парамагнитными свойствами. Это ведет к изменению локального магнитного поля ткани и, соответственно, сигнала от нее на T2\* взвешенных МР изображениях<sup>201</sup>.

Несмотря на активно ведущиеся с 90-х годов исследования с использованием фМРТ у больных после инсульта до сих пор не ясно, возможно ли определение фМРТ предикторов двигательного восстановления или же изменение фМРТ карт активации является в основном вторичным феноменом<sup>1,135,136,185</sup>. В большинстве ранних фМРТ работ проводились исследования хорошо восстановившихся больных с целью выявления у них изменений двигательной нейрональной сети по сравнению со здоровыми<sup>136,201</sup>. На настоящее время основными показанными феноменами реорганизации сенсомоторных систем по фМРТ после инсульта являются: *гиперактивация дополнительных участков* двигательной системы и активация необычных регионов, в норме не участвующих в реализации движения (*феномен замещения*)<sup>159,161,185,204</sup>. Во многих фМРТ исследованиях была показана связь латерализации в сторону первичной сенсомоторной коры (СМ1) пораженного полушария с более благоприятным восстановлением<sup>37,121,161,205</sup>, и эта концепция, как уже отмечалось, остается ведущей вплоть до настоящего времени, что подтверждается мета-анализом 2014

года <sup>62</sup>. В то же время, некоторые работы свидетельствуют об отсутствии связи фМРТ паттерна со степенью восстановления, особенно при анализе статистических карт фМРТ активации на индивидуальном уровне <sup>1,181,185</sup>. Особенно интересны в этом отношении прогностические работы с оценкой связи фМРТ паттернов с эффективностью реабилитации у конкретного больного. Так, например, группа исследователей в 2007 году опубликовала работу, где при проведении 30-дневного двигательного тренинга у больных в хронической стадии ишемического инсульта только оценка сохранности КСТ (по параметрам наличия ВМО и индекса ФА во внутренней капсуле), но не степень латерализации активации в сторону сенсомоторных областей пораженного полушария позволяла прогнозировать улучшение <sup>181</sup>, в 2012 году этой же группой был опубликован алгоритм прогнозирования PREP для острого инсульта, включающий только параметры сохранности КСТ и клинические данные <sup>183</sup>.

Таким образом, до сих остается неясной возможность определения благоприятных/неблагоприятных фМРТ паттернов: состоит ли причина в принципиальной невозможности использования данного метода для прогнозирования двигательного восстановления или в недостаточной стратификации больных включаемых в исследования требует дальнейшего исследования. Возможными элементами такой стратификации представляются: учет исходной степени пареза и включение в исследования больных с различной степенью двигательного дефицита в том числе тяжелым, что возможно только при использовании не активных двигательных парадигм <sup>1,156</sup>, учет локализации очага <sup>3,62,205</sup>, оценка сохранности КСТ <sup>1,202</sup>, а также анализ особенностей процессов возбуждения/торможения коры, например, с помощью ТМС <sup>162</sup>.

### **§1.3.3. ТМС**

#### *§1.3.3.1. ТМС - физические принципы метода*

Выше уже упоминалось о неинвазивных методах нейромодулирующего воздействия на ЦНС: tDCS, tACS и ТМС. Из всех этих методик на настоящее время только ТМС имеет еще и диагностическое применение. Помимо ритмической ТМС, оказывающей долговременное влияние на ЦНС, существуют протоколы ТМС, которые не оказывает значимых долговременных эффектов. Так, при подаче стимулов с частотой менее 0.3 Гц в покое, предполагается, что ТМС оказывает воздействие только в момент стимуляции и может применяться в целях диагностики <sup>46</sup>. Диагностическая ТМС позволяет количественно оценивать уровень кортикоспинальной возбудимости с пораженной и непораженной сторон и изучать процессы возбуждения/торможения как двигательной, так и других областей коры. Ниже будут кратко освещены методологические основы диагностической ТМС и основные информативные параметры при ТМС-исследовании двигательной системы пациентов после инсульта.

Метод ТМС основан на законе электромагнитной индукции Фарадея, магнитное поле в отличие от электрического проходит через структуры скальпа без изменения и в связи с этим не вызывает болевых ощущений. Магнитное поле индуцирует в ткани мозга переменное электрическое поле, приводящее в свою очередь к деполяризации нейронов (рис. 0.3). Возможность воздействия на мозг переменным магнитным полем была показана еще в 19 в., когда в 1896 г. д'Арсонваль описал явление фосфенеа - ощущение вспышек света при помещении головы в катушку с переменным магнитным полем <sup>4</sup>. Почти через столетие после этого события в 1985 году были созданы первые коммерческие магнитные стимуляторы для ТМС, и была продемонстрирована возможность ТМС двигательной коры с регистрацией накожными ЭМГ-электродами вызванных моторных ответов (ВМО) на контралатеральной конечности <sup>12,13</sup>.

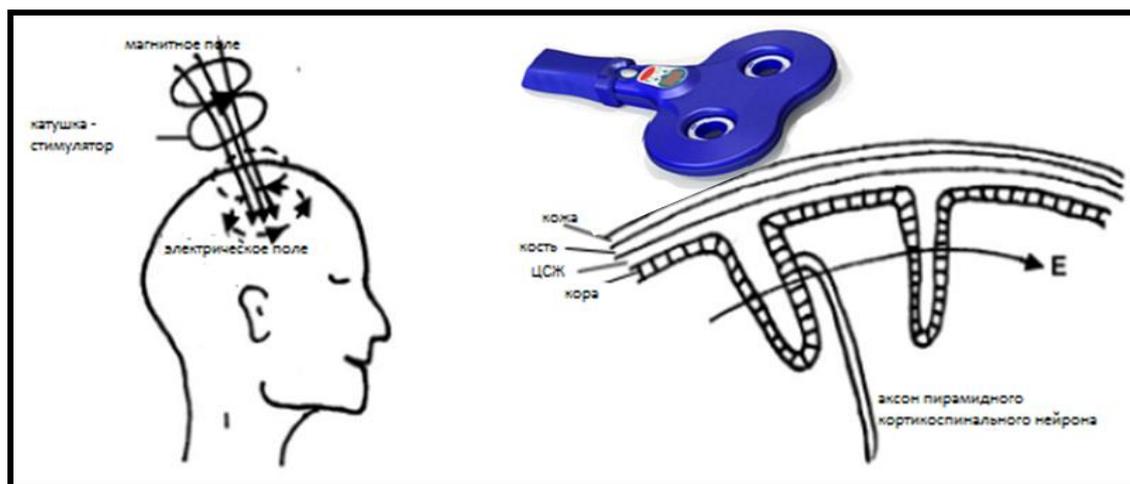


Рисунок 1.2 – Общая схема методики ТМС двигательной коры (по <sup>165</sup> с изменениями)

Современные магнитные стимуляторы позволяют генерировать магнитное поле с максимальной индукцией 1-2.5 Тесла и длительностью 1-2 мс. Напряженность магнитного поля обратно пропорциональна кубу расстояния от источника стимуляции (магнитной катушки), поэтому при ТМС в первую очередь происходит стимуляция поверхностных областей на глубине 2-4 см <sup>73</sup>. В настоящее время для ТМС используются магнитные стимуляторы различной формы, самые распространенные из которых – круглые койлы и койлы в виде восьмерки/бабочки (в англ. лит. figure-of-eight coil), последние позволяют локализовать максимум напряженности индуцированного электрического поля на участке мозга размером менее 1 см <sup>165</sup>. Появление приборов для ТМС, совмещённых с МРТ нейронавигацией, делает возможным проведение ТМС с точной привязкой магнитного поля к МРТ-образованиям мозга конкретного испытуемого/пациента с точностью до нескольких миллиметров.

Локальность индуцированного электрического поля зависит также от формы подаваемого стимула. При так называемой монофазной форме стимула ток в индукционной катушке быстро нарастает по синусоидальному закону, а спадает медленно в течение нескольких сотен миллисекунд. При этом, только в течение первой фазы индуцируемое электрическое поле достаточно велико для генерации потенциала действия в стимулируемых нейронах. При бифазной форме стимула

ток в катушке индуктора характеризуется одним периодом затухающей синусоиды, и каждая фаза стимуляции индуцирует электрическое поле, достаточно высокое для генерации в нейронах потенциала действия. В связи с этим, локальность бифазной стимуляции несколько ниже по сравнению с монофазной при одной и той же интенсивности, в то же время пороги вызывания ВМО при монофазной стимуляции значительно выше.

*§1.3.3.2. ТМС – физиологические основы метода. Основные оцениваемые параметры при одноимпульсной ТМС у пациентов после инсульта*

Стандартной мерой двигательного ответа на ТМС является так называемый вызванный моторный ответ (ВМО). ВМО – это мышечный ответ, который может быть записан с помощью электромиографии (ЭМГ) в мышцах, репрезентация которых соответствует стимулируемой области коры<sup>60,158</sup>. ВМО состоит из нескольких компонент<sup>60</sup>. Было показано, что ТМС в первую очередь стимулирует отростки, а не тела пирамидных нейронов: прямые волны (D-волны) являются результатом прямой деполяризации начального сегмента аксонов кортикоспинальных пирамидных нейронов<sup>160</sup>. Последующие непрямые волны (I-волны) возникают вследствие транссинаптической активации пирамидных клеток вторично через интернейроны с периодом около 1,5 мс, отражающим время синаптической передачи. Первые I-волны являются, по-видимому, моносинаптическими, а последующие - полисинаптическими<sup>102,215</sup>. Количество и особенности D-волн и I-волн и, соответственно, тип стимулируемых нейронов, зависят от ориентировки стимулирующей катушки, формы и интенсивности стимула<sup>157,160,193</sup>. Наиболее доступными и информативными параметрами при ТМС двигательной коры одиночными стимулами являются:

– *пассивный двигательный порог (ПП)* - минимальная интенсивность стимуляции двигательной коры для получения ВМО  $\geq 50$  мкВ в мышце в состоянии покоя в 5 из 10 стимулов при оптимальном положении катушки<sup>60</sup>;

– кривая "интенсивность-ответ", получаемая при записи амплитуды ВМО при стимуляции с последовательным увеличением интенсивности стимула;

– амплитуда и латентность ВМО при супрамаксимальной стимуляции в фазе плато кривой "интенсивность-ответ" (около 140% ПП при частичном напряжении мышцы, 150-170% ПП при полном расслаблении мышцы).

Считается, что ПП является отражением возбудимости мембраны пирамидных нейронов. Это предположение базируется на том, что на ПП оказывают влияние препараты, изменяющие работу натриевых и кальциевых каналов, такие как карбамазепин, фенитоин и ламотриджин, но не нейромодулирующие медиаторы<sup>215,216</sup>. В то же время, на кривую интенсивность-ответ, форма которой зависит от вовлеченности поздних трансинаптических I-волн, влияют препараты, направленные на разные звенья синаптической передачи, включая ГАМК-ергические, глутаматергические и нейромодулирующие нейротрансмиттеры<sup>105,143,215</sup>.

Как уже указывалось, ПП и особенно его повышение более 100%, т.е. отсутствие ВМО, может использоваться для оценки функциональной сохранности КСТ<sup>91,183</sup>. При этом, если прогностическая значимость отсутствия ВМО в остром периоде инсульта доказана<sup>183</sup>, то повышение ПП  $\leq 100\%$  и наличие/отсутствие ВМО в хроническом периоде инсульта менее однозначно для интерпретации и требует дальнейшего изучения<sup>47</sup>. В некоторых работах продемонстрировано, что низкие пороги ПП с пораженной стороны у больных в подостром и хроническом периоде инсульта ассоциированы с более благоприятным восстановлением<sup>29</sup>, в то время как в других работах указывается на неоднозначность этого параметра<sup>46</sup>.

Что касается параметров ВМО при надпороговой стимуляции, то для нее показано, что у больных после инсульта амплитуды максимального ВМО бывают снижены, а латентности - увеличены, однако данные о диагностической ценности этих параметров для стратификации пациентов весьма противоречивы<sup>46,55</sup> и требуют дальнейшего изучения.

## **Оценка внутрикорковых процессов возбуждения/торможения с помощью парной ТМС. Значимость феноменов SICI/ICF после инсульта.**

Возможность более глубокого изучения процессов возбуждения/торможения в коре по сравнению с оценкой порогов и амплитуд при ТМС однократными стимулами дает методика парной ТМС. Суть парной стимуляции (пТМС/ррТМС в англ. лит-ре) заключается в последовательной подаче двух стимулов: кондиционирующего и тестирующего. Изменение корковой возбудимости оценивается по изменению амплитуды вызванного моторного ответа (ВМО) на парную стимуляцию по сравнению с амплитудой ВМО в ответ на изолированный тестирующий стимул. Протоколов пТМС существует множество: в зависимости от места нанесения кондиционирующего стимула (та же область коры, что и тестирующий стимул, другой регион мозга, периферический отдел нервной системы), интервала между кондиционирующими и тестирующим стимулами и интенсивность стимулов.

Наиболее широко применяемым видом парной стимуляции является стимуляция с использованием подпорогового кондиционирующего и надпорогового тестирующего стимула, последовательно подаваемых на одну и ту же область моторной коры. В этом случае при использовании межимпульсных интервалов от 1 до 5 мс наблюдается феномен так называемого внутрикоркового торможения ВМО (SICI в англоязычной литературе) – один из немногих неинвазивных способов оценить тормозные процессы в двигательной коре<sup>41</sup>. При межимпульсных интервалах 7-20 мс наблюдается феномен внутрикоркового облегчения ВМО (ICF в англоязычной литературе)<sup>60</sup>. Результаты многих исследований свидетельствуют о различной природе феноменов SICI и ICF и отсутствии прямой связи между ними<sup>103,105,145</sup>. Вероятнее всего, SICI является локальным внутрикорковым феноменом и связан с процессами ГАМК-А-ергического торможения<sup>143,215</sup>. ICF, по-видимому, обусловлен как корковыми, так и спинальными процессами и связан с глутаматергической нейромедиаторной системой<sup>215</sup>. Показана высокая зависимость феноменов SICI и ICF от положения

магнитной катушки<sup>34,35</sup>, что делает особенно важным изучение этих феноменов с использованием приборов ТМС, совмещенных с нейронавигацией.

Ведется активное изучение феноменов SICI и ICF у пациентов в ходе восстановления после инсульта, однако, данные остаются противоречивыми<sup>46</sup>. Было показано, что в острую фазу инсульта изменения феноменов SICI и ICF происходят в обоих полушариях<sup>107,108,124,177</sup>. Большая часть исследователей отмечают уменьшение феномена SICI в пораженном полушарии в остром периоде, но прогностическая ценность этого параметра не ясна<sup>34,47,124</sup>. Есть данные, что в хроническом периоде меньшая выраженность SICI со стороны очага ассоциирована с лучшим исходом двигательного восстановления руки<sup>22,78</sup>. Большим ограничением ТМС исследований пораженного полушария является указанное выше отсутствие ВМО у многих пациентов с более тяжелым двигательным дефицитом, что ограничивает пТМС работы с оценкой феноменов SICI и ICF в пораженном полушарии только пациентами с легким и умеренным парезом.

Возможным у больных с разной степенью двигательного дефицита является исследование процессов торможения/возбуждения в непораженном полушарии. Это особенно важно, принимая во внимание значимость отбора пациентов, требующих тормозных или возбуждающих воздействий на непораженное полушарие, и вероятную неабсолютность модели межполушарной конкуренции<sup>148</sup>. Во многих работах было продемонстрировано снижение SICI в непораженном полушарии в остром периоде<sup>33,107,116,124,177</sup>, в то же время в других исследованиях значения SICI в непораженном полушарии соответствовали таковым у здоровых добровольцев<sup>43,104</sup>. Статистически значимых изменений ICF по сравнению со здоровыми добровольцами в непораженном полушарии в остром периоде в большинстве работ не показано<sup>33,43,116,124,139</sup>. Есть данные, что в подостром периоде инсульта повышенная ICF в непораженном полушарии может соответствовать худшему двигательному восстановлению<sup>187</sup>. Большинство исследователей приходит к выводу, что дезингибирование (снижение SICI и, возможно, увеличение ICF) в непораженном полушарии в остром и подостром

периодах инсульта ассоциировано с неблагоприятным восстановлением, хотя неясно, является ли этот фактор первичным, вторичным или же эпифеноменом и, соответственно, может ли он быть мишенью для нейромодуляторных воздействий.

Для хронического периода ИИ данные еще более противоречивы: согласно одним работам изменение процессов внутрикоркового торможения с непораженной стороны может сохраняться <sup>109,177</sup>, тогда как в других работах показана нормализация показателя SICI в ходе реабилитации и отсутствие различий у больных спустя год после ИИ по сравнению со здоровыми добровольцами <sup>127</sup>. В одном из проспективных исследований оценивались параметры SICI в непораженном полушарии начиная от острейшего периода и заканчивая сроком 1.5 месяца после инсульта, было показано, что в случае хорошего восстановления в течение острого периода значения внутрикоркового торможения возвращались к нормальным, в отличие от пациентов с более медленным восстановлением, у которых непораженное полушарие оставалось расторможенными <sup>125</sup>. В еще одной работе, посвященной исследованию пациентов в динамике от острого к подострому периода была продемонстрирована связь дезингибирования непораженного полушария как в остром, так и в подостром периоде с меньшей степенью восстановления <sup>116</sup>.

Возможным объяснением большой вариабельности результатов пТМС исследований состояния непораженного полушария является недостаточная стратификация включаемых в исследования больных. Так, в некоторых работах была показана зависимость значений SICI от локализации инсульта <sup>137,177</sup>, тогда в других такая разница отсутствовала <sup>34</sup>. Не во всех работах учитывалась тяжесть моторного дефицита, в большинстве не учитывалась степень сохранности двигательного тракта, хотя, вероятно, именно эти факторы могут определять принципиально различную роль непораженного полушария <sup>148</sup>.

*§1.3.3.3. Реорганизация коры, картирование нТМС – проблемы и перспективы  
нТМС картирования*

ТМС является одним из наиболее современных неинвазивных способов картирования моторной коры человека на макро-уровне <sup>146,165</sup>. Появление в последние годы ТМС приборов, совмещённых с нейронавигацией, делает возможным стимуляцию с точной привязкой магнитного поля к МРТ-образованиям мозга конкретного пациента и, соответственно, проведение ТМС-картирования корковых зон с точностью до 2 мм. С использованием такой навигационной ТМС (нТМС) можно осуществлять локализацию и оценку корковых представительства моторной, речевой и зрительной функций <sup>50,66,117,147,167,178</sup>. Использование нТМС для моторного картирования коры перед нейрохирургическими вмешательствами является признанным клиническим подходом во многих странах <sup>142,147,198</sup> и даже может считаться предпочтительным по сравнению с фМРТ предоперационным картированием по мнению некоторых исследователей <sup>44</sup>. В то же время двигательное картирование у пациентов после инсульта пока не получило широкого клинического распространения <sup>55</sup> и используется на данный момент только в отдельных исследовательских работах с целью демонстрации реорганизации коры у пациентов в ходе восстановления без связи с прогнозированием двигательного восстановления/планированием реабилитационных мероприятий <sup>116</sup>. Примечательно, что, при относительной многочисленности работ по изучению процессов возбуждения/торможения в непораженном полушарии с использованием пТМС, исследований с нТМС картированием непораженной двигательной коры, до сих пор практически не проводилось.

Принцип нТМС картирования моторной коры заключается в построении карты корковой проекции, при стимуляции которой регистрируются ВМО с мышц-мишеней. Нужно отметить, что помимо картирования двигательной коры по ВМО возможно также картирование торможения (по периоду молчания) <sup>42,106,149</sup> или картирование описанных выше феноменов SICI/ICF <sup>110</sup>.

*§1.3.3.4. Основные особенности и проблемные аспекты нТМС картирования двигательной коры по ВМО у пациентов после инсульта*

До настоящего времени не существует единого мнения о параметрах оценки нТМС карт. Основными параметрами считаются: площадь карты, центр тяжести – амплитудно-взвешенная усредненная позиция катушки и оптимальное положение катушки – так называемая горячая точка мышцы<sup>83,209</sup>. В некоторых работах используются и другие показатели, например, нормализованный объем репрезентации мышцы<sup>150</sup>. Воспроизводимость при повторных исследованиях достоверно показана только для площади и центра тяжести мышцы, тогда как данные о стабильности горячей точки мышцы противоречивы<sup>45,120,122,124,198</sup>. Одной из важнейших технических проблем ТМС картирования коры является количественная оценка зон корковых представительства, методика которой до сих пор варьируется от исследования к исследованию<sup>66,83,94,95,196</sup> и требует валидации и унификации.

Недостаточно изученными на настоящий день являются возможности ТМС для картирования корковых представительства внутри зоны корковой репрезентации конечности. В отличие от первичной зрительной коры или соматосенсорной коры, которые являются проекциями двухмерных сенсорных массивов – сетчатки и кожи, первичная моторная кора отвечает за движения тела в трехмерном пространстве. В большинстве современных работ по ТМС картированию моторной коры оцениваются ВМО отдельных мышц<sup>45,61,209</sup>, хотя еще самые ранние работы по ТМС двигательной коры показали, что корковые области, при стимуляции которых можно получать ВМО с конкретной мышцей, значительно шире, чем можно было бы предположить при их соматотопической организации<sup>206</sup>. Это указывает на неадекватность подхода картирования отдельных мышц, а не движений. Строго говоря, понятие "корковая карта мышцы" не физиологично, так как известно, что многие пирамидные мотонейроны связаны с многими спинальными альфа-мотонейронами, иннервирующими различные мышцы, в том числе относящиеся к разным

сегментам конечности <sup>129,130,154</sup> – феномен конвергенции в организации двигательной коры <sup>218</sup>.

В последние годы некоторыми исследователями уже осуществлялись попытки картирования движений <sup>213</sup>, но эта крайне важная задача сложна практически и требует принципиально нового методического подхода. Проблема соматотопического картирования первичной моторной коры в условиях тесного перекрытия мышц, которое особенно ярко проявляется в отношении мышц, участвующих в точных движениях, таких как мышцы кисти, остается открытой и требует дальнейшего изучения. Одновременное картирование репрезентаций нескольких мышц одной конечности, изучение особенностей их наложения друг на друга может быть новым перспективным подходом изучения организации и реорганизации моторной коры. Такой подход актуален для изучения проблемы нормальных и патологических синергий, которые являются важнейшей проблемой в двигательной реабилитации пациентов с двигательными нарушениями и при обучении сложным моторным навыками в норме.

Еще одним важным аспектом помимо изучения паттерна наложения репрезентаций разных мышц одной конечности является изучение паттерна/рельефа внутри карты корковой репрезентации одной мышцы. По данным инвазивного картирования на животных корковая репрезентация одной мышцы представляет собой не один максимальный пик, а несколько пиков, иногда достаточно разнесенных между собой – так называемый феномен дивергенции <sup>86</sup> (рис. 0.4). В связи с этим может быть целесообразно не только изучение размера корковой репрезентации мышцы и локализация ее центра тяжести и горячей точки, но и возможность исследования корковой организации внутри репрезентации одной мышцы.

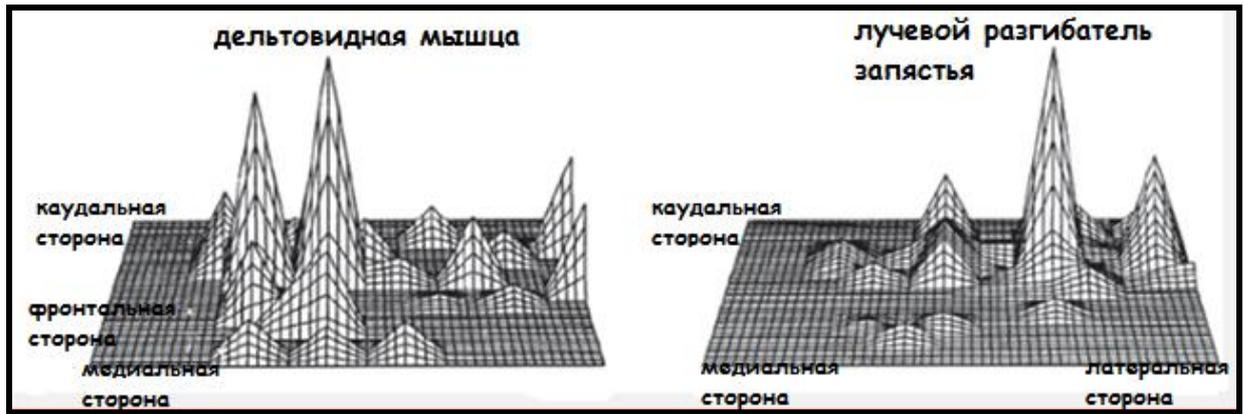


Рисунок 1.3 – Феномен дивергенции (по E. R. Kandel et al., 2000 с изменениями)

Для вышеперечисленных задач необходима разработка методов оптимальной количественной оценки результатов картирования с возможностью оценки разницы при повторных исследованиях коры одного человека и возможностью оценки групповых данных на мозге в системе общих координат (MNI/Talairach), а также разработка программного обеспечения, оптимальным образом реализующего применение таких методов для оценки размеров и внутреннего паттерна корковой репрезентации мышц и их наложения.

## **Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **§2.1. Общая характеристика участников**

Работа проводилась в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва) с 2011 по 2015 год на базе отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения лучевой диагностики, 1 и 3 неврологических отделений. Всего было обследовано 45 пациентов с гемипарезом разной степени, перенесших нарушение мозгового кровообращения супратенториальной локализации за 6 и более месяцев до обследования. У 15 пациентов были проведены только отдельные исследования. Остальные 30 больных (12 женщин, 18 мужчин от 26 до 66 лет, средний возраст -  $47.07 \pm 9.76$ ) составили основную группу пациентов, которым было проведено полное мультимодальное обследование. Все они перенесли единственный ишемический инсульт супратенториальной локализации с нарушением двигательной функции руки в остром периоде и не имели других признаков патологии ЦНС. К критериям исключения из исследования относились: наличие противопоказаний к проведению МРТ-исследования, тяжелое соматическое состояние пациента, беременность, наличие тяжелого когнитивного дефицита или грубой афазии, приводящих к трудностям в понимании инструкций, и эписиндром в анамнезе. Группа сравнения состояла из 26 здоровых добровольцев без патологии со стороны ЦНС и других систем органов и включала две подгруппы: первую, состоящую из 9 человек (5 женщин, 4 мужчин, от 22 до 63 лет, средний возраст  $35.3 \pm 14.9$ ), которые полностью прошли все исследования (фМРТ и полное ТМС обследование), и вторую - из 17 человек (6 женщин, 11 мужчин, от 19 до 34 лет, средний возраст  $24.2 \pm 4.4$ ), у которых была проведена только оценка феноменов парной ТМС. Все участники подписали информированное согласие.

## **§2.2. Клиническая оценка**

Степень двигательных нарушений больных оценивалась по шкале НИИ неврологии РАМН для спастического пареза (ШИН, Столярова, 1982), шкале Fugl-Meyer (FM-UE) для верхней конечности и шкале ARAT. Также у всех пациентов оценивался тонус в сгибателях кисти и пальцах руки по модифицированной шкале Ашфорт, а также наличие грубых нарушений тактильной и суставно-мышечной чувствительности в руке при неврологическом осмотре. Пациенты были разделены на три группы по исходу восстановления в зависимости от тяжести пареза в баллах и возможности использования руки в быту, подобно тому, как было сделано в работе Л.А. Добрыниной <sup>1</sup>: I группа (1 и 2 балла по ШИН,  $\geq 60$  баллов по FM-UE) – благоприятное восстановление; II группа (3 балла по ШИН, 30-55 баллов по FM-UE) – умеренное восстановление; III группа (5 и 4 балла по ШИН,  $< 30$  FM-UE баллов по FM-UE) – неблагоприятное восстановление.

## **§2.3. Инструментальное обследование**

Мультимодальное исследование маркеров двигательных нарушений включало анализ состояния проводящих путей (с помощью ДТ-МРТ и ТМС) и оценку функционального состояния полушарий (с помощью фМРТ, ТМС однократными и парными стимулами и ТМС мульти-мышечного картирования двигательной коры).

### ***§2.3.1. Нейровизуализационное исследование (МРТ)***

МРТ исследование было выполнено на МР-сканере Magnetom Avanto (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла.

### §2.3.1.1. МРТ в режимах T1-MPR, T2-ВИ

T1-MPR режим проводился для получения точных анатомических данных для наложения данных функциональной активации, а также для использования при МРТ навигации во время процедуры навигационной ТМС на аппарате Nexstim. T2-ВИ режим проводился для локализации зоны инфаркта и исключения другой патологии.

### §2.3.1.2. МРТ в режиме диффузионно-тензорных изображений (ДТ-МРТ)

Данные ДТ-МРТ обрабатывались вручную на рабочей станции Syngo Siemens, где на сгенерированных картах фракционной анизотропии (ФА) у каждого больного выделялись области исследования: 1) передние две трети заднего бедра внутренней капсулы; 2) основание ножки мозга. Для всех зон интереса рассчитывался индекс асимметрии ФА (%) =  $\frac{\text{ФА на стороне поражения}}{\text{ФА на здоровой стороне}} \times 100\%$ . Большее значение отражало лучшую структурную целостность КСТ на стороне поражения.

### §2.3.1.3. Функциональное МРТ (T2\*-градиентное эхо)

Для получения фМРТ данных использовалась блоковая парадигма пассивных движений указательного пальца руки с частотой 1 Гц<sup>1</sup>. Постобработка проводилась при помощи программы SPM8 (Statistical parametric mapping, Welcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) на базе MATLAB 2011b. В результате предварительного статистического анализа данных были получены зоны активации в виде цветных карт, наложенных на анатомические данные, и данные тех же зон в цифровом формате с указанием уровня статистической значимости и координат в пространстве MNI. Изображения пациентов с левосторонними инфарктами «поворачивали» вокруг среднесагиттальной оси с помощью программы MRICron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/>) для

того, чтобы при дальнейших сопоставлениях пораженное полушарие было всегда правым.

Анализ проводился отдельно для каждого испытуемого (порог статистической значимости –  $p_{\text{uncor}} \leq 0,05$  на кластерном уровне) с последующим анализом групп (применялся дизайн one-sample t-test с порогами статистической значимости –  $p_{\text{FWE}} \leq 0,09$  (Family wise error corrected) и  $p_{\text{uncor}} < 0,05$  на кластерном уровне. Для представления полученных данных использовалось приложение xjView.8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine). С помощью приложения Wake Forest University (WFU) Pickatlas tool [<http://www.fmri.wfubmc.edu>] были выделены регионы интереса (ROIs) для последующего анализа: первичная сенсомоторная область (СМ1, прецентральная и постцентральная извилины); вторичная моторная кора (М2, ПБ6); вторичная сенсорная кора (С2, ПБ 5,7,40), отдельно - нижняя теменная доля, полушария мозжечка с каждой стороны и червь мозжечка (рис. 0.3).

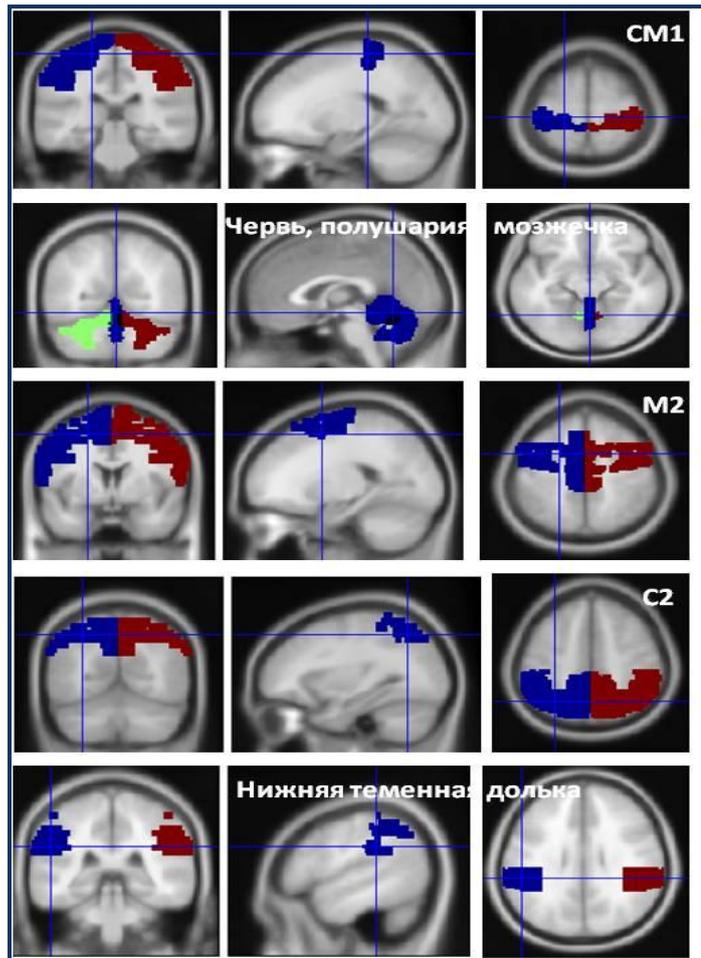


Рисунок 2.1 – Регионы интереса (ROIs) для фМРТ анализа

Индивидуально с помощью приложения Marsbar были рассчитаны значения контрастов и индексов латерализации по процентам активных вокселей в выбранных ROIs при пороге  $T=2.5$ . Для статистической обработки между группами в SPM8 применялся дизайн two-sample t-test с порогами статистической значимости –  $p_{FWE} \leq 0,05$  и  $p_{uncor} < 0,05$  на кластерном уровне, для анализа ассоциации изменения BOLD ответа с другими параметрами (ТМС параметры, индекс ФА, возраста и др.) - дизайн multiple regression. Для анализа по регионам интереса в других статистических программах использовались полученные индивидуальные значения контрастов и индексов латерализации по процентам активных вокселей.

### *§2.3.2. Нейрофизиологическое ТМС обследование*

ТМС исследование проводилось с использованием навигационной ТМС на аппаратах: NBS eXimia Nexstim, навигационная система – Nexstim (все пациенты и 8 здоровых добровольцев основной группы) и Magventure, навигационная система – Localite (17 добровольцев дополнительной группы). Во всех случаях ТМС проводилась катушкой в виде восьмерки с использованием МРТ навигации, позволяющей локализовать максимум магнитного поля с точность до 2 мм относительно индивидуальных МРТ образований испытуемого. Во всех случаях кроме исследования феноменов парной ТМС на аппарате Nexstim форма стимулов была бифазной. Во всех случаях сначала проводилось исследование непораженного, а потом пораженного полушарий. Вызванные моторные ответы (ВМО) регистрировались с двух мышц, важных для восстановления двигательной функции руки после инсульта: короткой мышцы, отводящей большой палец кисти (abductor pollicis brevis, APB), и мышцы общего разгибателя пальцев (extensor digitorum communis, EDC). Запись поверхностной ЭМГ проводилась с обеих рук с использованием биполярных электродов. Заземляющий электрод располагался на запястье со стороны руки, исследуемой в настоящий момент. Запись поверхностной ЭМГ проводилась с обеих рук с использованием биполярных электродов: активный электрод располагался над брюшком мышцы, неактивный - на 2 см дистальнее, заземляющий электрод - на запястье со стороны руки, исследуемой в настоящий момент.

#### *§2.3.2.1. ТМС однократными стимулами*

В первую очередь проводилось нахождение "горячих точек" корковых репрезентаций мышц кисти - APB и EDC. Нахождение горячей точки и порога покоя проводилось отдельно для режима бифазной и для режима монофазной стимуляции. В дальнейшем проводилось определение пассивного моторного порога (ПП) в каждой из горячих точек в соответствии с определением ПП как

интенсивности стимуляции, приводящей к возникновению в 5 из 10 случаев вызванного моторного ответа (ВМО) с амплитудой  $\geq 50$  мкВ в исследованной мышце. Исследовались также амплитуды ВМО при надпороговой стимуляции с интенсивностью 150 % ПП в горячей точке каждой из мышц (10-15 стимулов в горячей точке).

*§2.3.2.2. ТМС парными стимулами – оценка феноменов внутрислоушарного торможения (SICI) и облегчения (ICF)*

Парная ТМС с изучением феноменов внутрислоушарного торможения (SICI) и облегчения (ICF) проводилась в области горячей точки мышцы APB. Парная ТМС у всех добровольцев проводилась в доминантной полушарии, а у пациентов: у всех – в здоровой полушарии, а при наличии ВМО – и в пораженной полушарии. Параметры стимуляции были следующими: интенсивность кондиционирующего стимула – 90 % ПП, тестирующего – 110 % ПП. Межстимульный интервал составлял для SICI – 2 мс, для ICF – 12 мс. Интервал между предъявлениями стимулов варьировался от 3 до 10 секунд, между сессиями – от 1 до 5 минут. Степень внутрислоушарного торможения и облегчения оценивалась относительно результатов однократной стимуляции (SP):  $SICI/SP = \text{среднее } SICI / \text{среднее } SP$ ;  $ICF/SP = \text{среднее } ICF / \text{среднее } SP$ . Сессии SP, SICI, ICF при стимуляции одного полушария следовали в случайном порядке. В каждой сессии проводилось от 11 до 15 предъявлений стимула.

*§2.3.2.3. nТМС мульти-мышечное картирование*

Проводилось картирование корковых репрезентаций мышц APB и EDC с учетом индивидуальной МРТ анатомии. У всех здоровых испытуемых картирование проводилось с доминантной стороны, в некоторых случаях – с 2-х сторон. У пациентов при наличии ВМО при стимуляции двигательной коры пораженной стороны проводилось картирование обеих полушарий, в случае отсутствия ВМО с пораженной стороны – только с непораженной стороны.

Интенсивность стимуляции – 110 % ПП, минимальный интервал между стимулами 3 секунды, подача стимула происходила только в случае тангенциального расположения катушки, продвижение в стороны по коре продолжалось вплоть до получения 2 соседних точек стимуляции с отсутствием ВМО в какой-либо из мышц. Количество точек стимуляции в среднем составляло 250. Анализ карт состоял из визуальной оценки размеров и расположения карты относительно индивидуального МРТ испытуемого, а также количественного анализа. Количественный анализ ТМС карт стимуляции осуществлялся с помощью самостоятельно разработанной программы "Superposition" и включал определение координат горячих точек и центров тяжести карт корковых репрезентаций в индивидуальных МРТ координатах и размеры корковых репрезентаций обеих мышц и их перекрытия.

#### **§2.4. Статистическая обработка результатов**

Помимо статистического анализа данных фМРТ, проводимого с помощью программы SPM8 и описанных приложений на базе MATLAB, также применялись программы Microsoft Excel и пакет GraphPad Prism 5. Использовались следующие статистические методы: ранговый анализ корреляции двух признаков (метод Spearman) и сопоставление двух независимых групп по количественному признаку (с использованием U-критерия Манн-Уитни (Mann-Whitney U-Test)). Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0.05$ .

## Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### §3.1. Мультимодальное нТМС-фМРТ исследование у добровольцев

Протокол мультимодальной оценки, включающий фМРТ, ТМС однократными стимулами, парную ТМС и нТМС мульти-мышечное картирование двигательной коры, был отработан на группе здоровых добровольцев. Были получены собственные нормы ТМС параметров и данных активации фМРТ при использовании пассивной парадигмы разгибания указательного пальца.

#### §3.1.1. ТМС исследование у добровольцев

При ТМС исследовании двигательной коры у здоровых добровольцев двигательные пороги покоя (ПП) мышц APB и EDC с одной и той же стороны у каждого отдельного добровольца отличались между собой не больше, чем на 3 %. Средний двигательный порог покоя при бифазной стимуляции (ПП % ViP) составлял  $38.08 \pm 5.14$  %.

При ТМС исследовании моторной коры у здоровых добровольцев двигательные пороги покоя (ПП) мышц APB и EDC с одной и той же стороны у каждого добровольца отличались между собой не больше, чем на 3 %. Средний порог покоя при бифазной стимуляции (ПП % ViP) составлял  $38.08 \pm 5.14$  %, что соответствует данным литературы <sup>73,160</sup>. При исследовании феноменов внутрикоркового торможения (SICI) и облегчения (ICF) при парной ТМС с короткими межимпульсными интервалами средние значения показателей для основной группы добровольцев составили: SICI/SP -  $0.55 \pm 0.44$ , дисперсия - 0.19 ICF/SP -  $3.29 \pm 2.46$ , дисперсия - 6.07; дополнительной группы добровольцев -  $0.49 \pm 0.29$ , дисперсия - 0.09, ICF/SP -  $2.32 \pm 1.21$ , дисперсия - 1.46 (рис. 0.4). Между группами добровольцев результаты значимо не отличались. Важно отметить, что у всех исследованных 26 добровольцев значения SICI/SP никогда не превышали

1, а значения ICF/SP колебались от 1 до 9, что соответствует данным литературы о высокой стабильности данных феноменов в норме<sup>41,57,160,215</sup>.

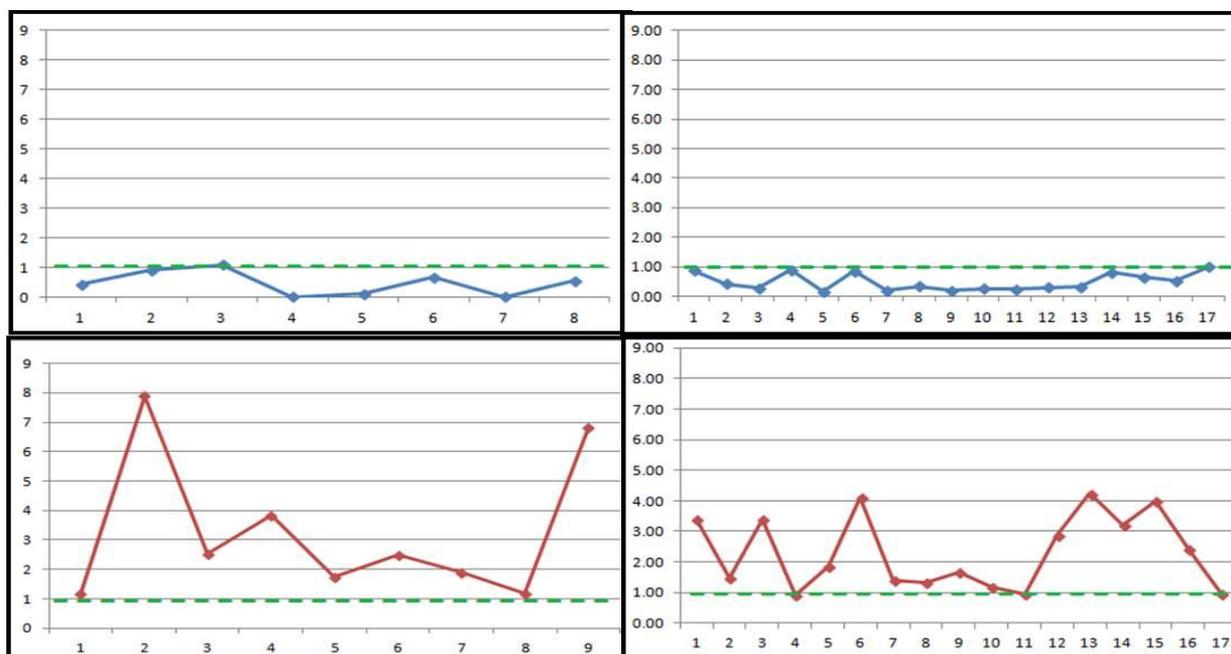


Рисунок 3.1 – Нормализованные значения SICI (синие графики) и ICF (красные графики) у основной группы (слева) и дополнительной группы добровольцев (справа) (по оси x - добровольцы, по оси y - соотношение SICI/SP или ICF/SP, соответственно)

Количественный анализ нТМС корковых карт репрезентаций мышц кисти осуществлялся с помощью разработанной нами программы "Superposition". Параметры, получаемые в программе, включают: горячие точки и центры тяжести корковых репрезентаций, площади корковых репрезентаций (в дальнейшем - S APB и S EDC), площади с учетом амплитуды ВМО в каждой точке стимуляции (в дальнейшем - объемы репрезентации V APB, V EDC) и их наложение друг на друга. Программа также позволяет определять расстояния между любыми из точек стимуляции и любыми заданными точками в индивидуальных МРТ координатах.

Все расчеты в программе происходят с наложением областей стимуляции на индивидуальное структурное МРТ изображение в режиме T1, что позволяет

количественно оценивать расположение двигательных ТМС карт на коре (рис. 0.5).

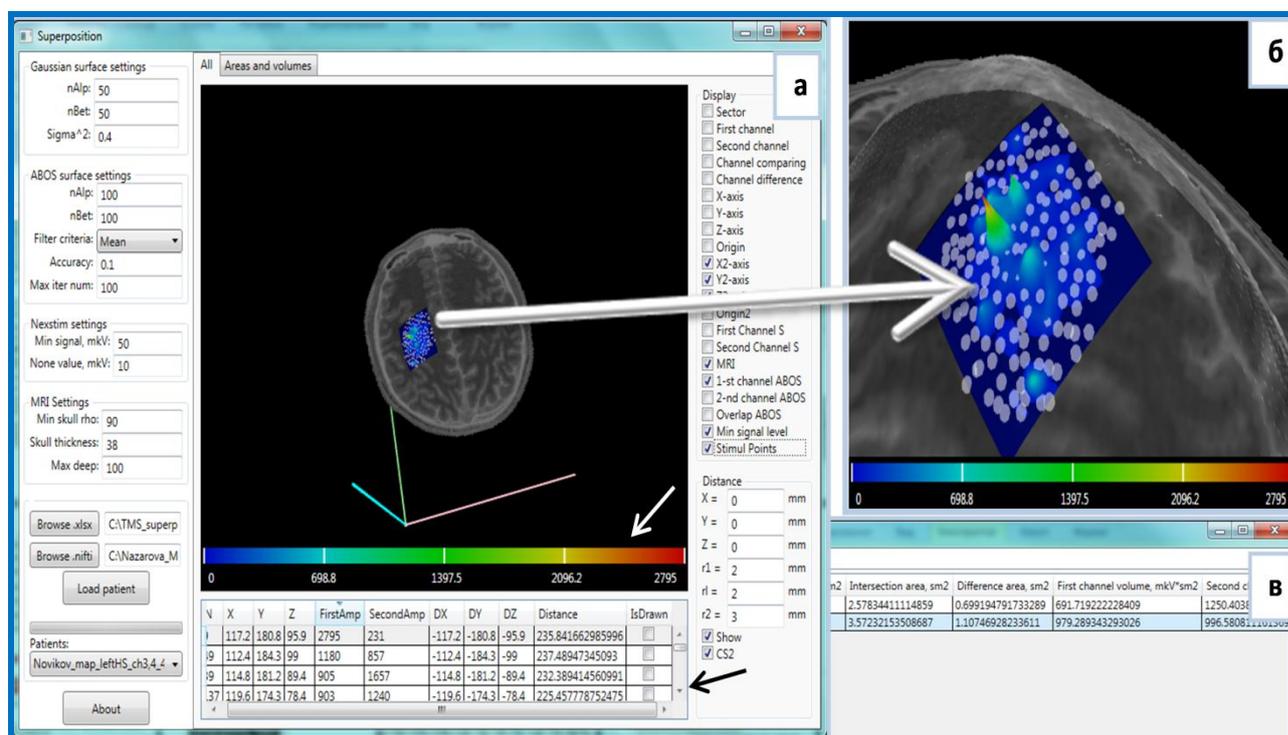


Рисунок 3.2 – (а) – Общий вид окна программы. Видно индивидуальное МРТ добровольца с наложенными на него результатами ТМС картирования двигательной коры по ВМО: точки стимуляции и карта корковой репрезентации мышцы АРВ в объеме - в зависимости от Амп ВМО в каждой точке. Белой короткой стрелкой указана шкала цвета по Амп ВМО, черной короткой стрелкой - таблица данных стимуляции из .nbe файла Nexstim; (б) – Область стимуляции крупно; (в) – Вид второго окна программы с рассчитанными площадями и объемами для каждого из оцениваемых каналов ЭМГ и их наложения

Горячие точки и центры тяжести корковых репрезентаций обеих мышц у всех кроме одного из исследованных здоровых добровольцев находились в первичной моторной коре на так называемой области "моторной кнопки руки". Помимо абсолютных значений площадей ( $\text{см}^2$ ) и объемов репрезентаций с учетом Амп ВМО по каждому из ЭМГ каналов ( $\text{мкВ} \cdot \text{см}^2$ ) оценивались также абсолютные значения площадей и объемов наложения репрезентаций изучаемых мышц, а также нормализованные значения площадей и объемов наложения, вычисленные

по формуле:  $S_{\text{наложения}}/(S_{\text{APB}} + S_{\text{EDC}})$  и  $V/(V_{\text{APB}} + V_{\text{EDC}})$ , соответственно. Средняя площадь APB составляла  $4.28 \pm 1.02 \text{ см}^2$ , площадь EDC -  $5.00 \pm 1.85 \text{ см}^2$ , общая площадь пересечения -  $3.45 \pm 1.23 \text{ см}^2$ , средний объем репрезентации APB -  $968.49 \pm 524.18 \text{ мкВ} \cdot \text{см}^2$ , средний объем репрезентации EDC -  $1362.66 \pm 524.18 \text{ мкВ} \cdot \text{см}^2$ , абсолютный объем наложения корковых репрезентаций -  $647.70 \pm 384.04 \text{ мкВ} \cdot \text{см}^2$ , средняя нормализованная площадь наложения -  $0.37 \pm 0.04 \text{ см}^2$ , средний нормализованный объем наложения -  $0.27 \pm 0.06 \text{ мкВ} \cdot \text{см}^2$ . Значимой разницы размеров корковых представительств мышц APB и EDC получено не было. Примеры карт корковых представительств мышц APB и EDC у здоровых добровольцев приведены на рисунках 0.6 и 0.7.

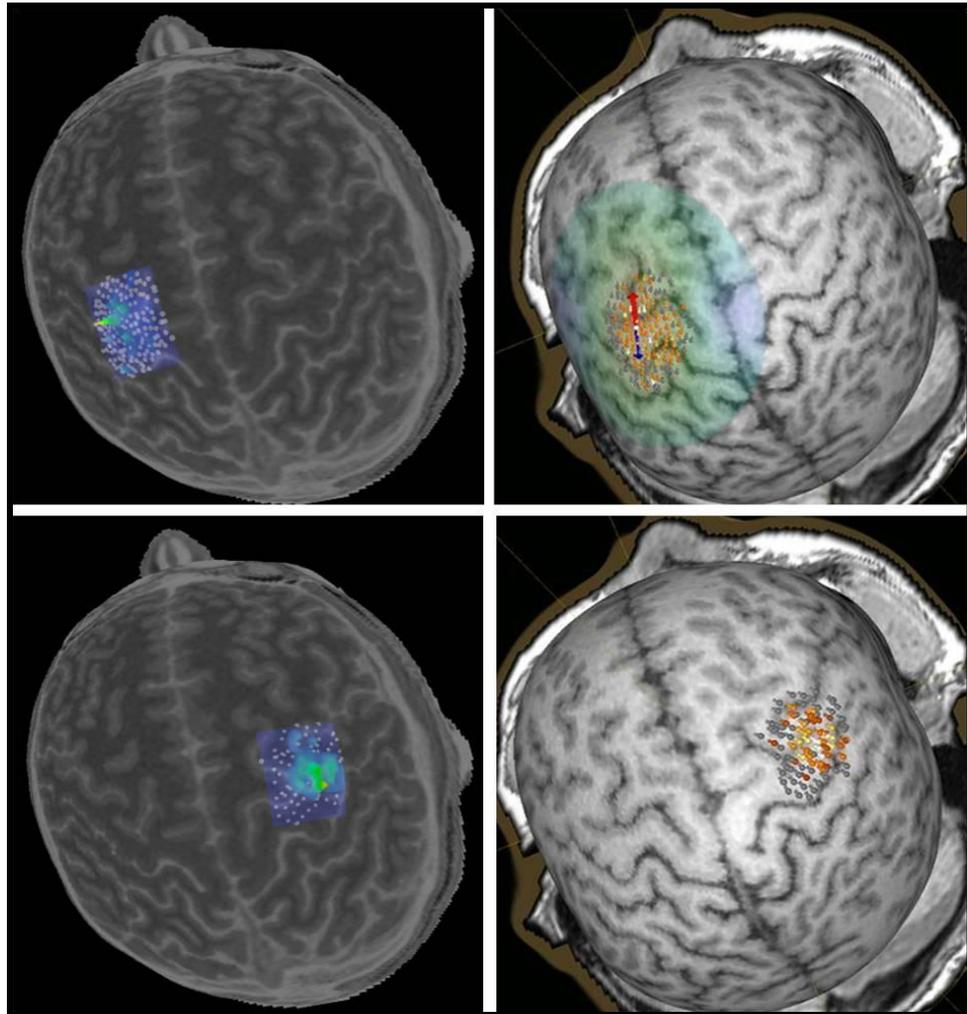


Рисунок 3.3 – Кортиковая карта корковой репрезентации мышцы APB в обоих полушариях у одного из добровольцев - слева вид карты в программе "Supersposition": амплитуда ВМО в каждой точке отражена цветом (от голубого к красному) и высотой пика, справа - вид карт корковых репрезентаций непосредственно в программе навигации Nexstim: амплитуда ВМО отражена цветом (от серого - амплитуда ВМО < 50 мкВ, до белого - максимальные ВМО)

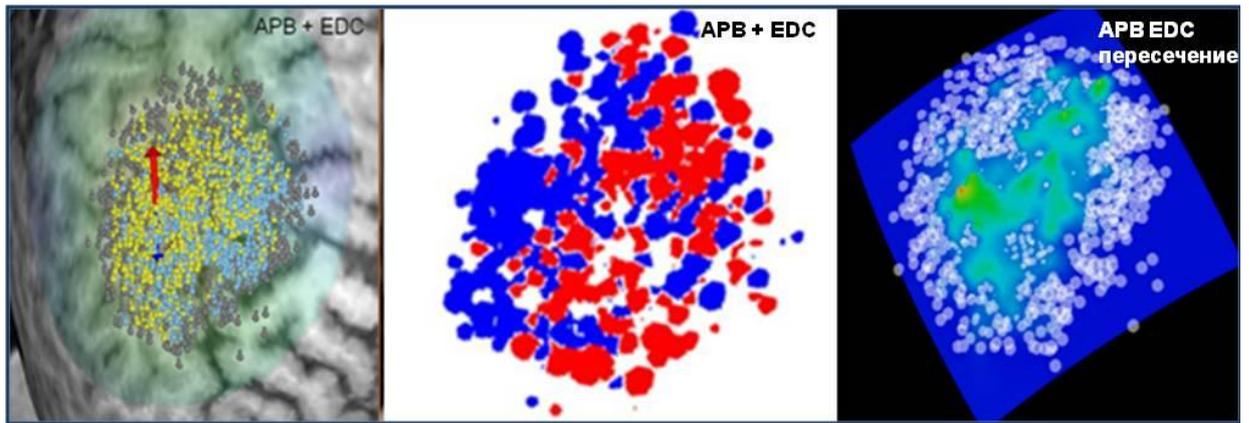


Рисунок 3.4 – Пример корковой карты мышц APB и EDC у добровольца. Слева направо: 1. Вид карты обеих мышц в окне навигационной системы Nexstim (голубым показаны точки с большей Ампл ВМО в мышце EDC, желтым - с большей Ампл ВМО в мышце APB); 2. Вид карты обеих мышц в программе "Supersposition" (красным показаны области с преобладанием ВМО с мышцы APB, синим - EDC); 3. Вид пересечения карт обеих мышц по данным программы "Supersposition", белым показаны точки стимуляции

### ***§3.1.2. фМРТ исследование у добровольцев***

При фМРТ исследовании у здоровых добровольцев в результате групповой обработки были получены следующие зоны активации: первичная сенсомоторная кора контралатерального полушария (СМ1, поле Бродмана (ПБ) 1-4) и ипсилатеральное полушарие мозжечка ( $p_{\text{FWE}} < 0,05$ ) (рис. 0.8).

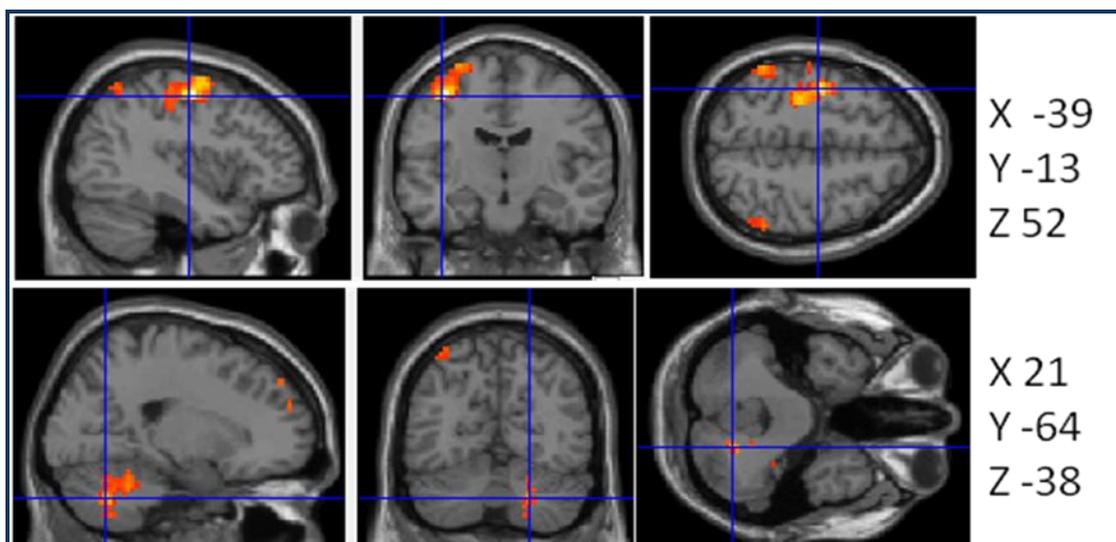


Рисунок 3.5 – Максимальные воксели значимых кластеров при групповой обработке статистических карт фМРТ активации у добровольцев основной группы локализовались в СМ1 контралатерального полушария и в ипсилатеральном полушарии мозжечка ( $p_{FWE} < 0,05$ )

Учитывая то, что групповой анализ обладает большей статистической силой по сравнению с индивидуальным, при индивидуальной оценке зон у отдельных добровольцев порог активации был снижен (до  $p_{uncorr}$  на кластерном уровне  $< 0,001$  или  $< 0,05$ ). Индивидуально были рассчитаны значения контрастов и индексов латерализации по процентам активных вокселей при пороге  $T=2.5$  во всех выбранных регионах интереса по формуле:  $(\% \text{ активных вокселей в изучаемом ROI} - \% \text{ активных вокселей в том же ROI с противоположной стороны}) / (\% \text{ активных вокселей в изучаемом ROI} + \% \text{ активных вокселей в том же ROI с противоположной стороны})$ . Индивидуальные результаты фМРТ активации здоровых добровольцев приведены в таблицах 3.1 и 3.2.

Таблица 3.1 – индивидуальные значения контрастов в ROIs у добровольцев

Контрасты в ROIs										
Червь мозж	Ипсилат (П) полуша рие мозж	Контра лат (Л) полуша рие мозж	Контра лат (Л) нижня теменн ая долька	Ипсилат (П) нижня теменн ая долька	Контра лат (Л) M2	Ипсила т (П) M2	Контра лат (Л) C2	Ипсила т (П) C2	Контра лат (Л) CM1	Ипсил ат (П) CM1
-0.110	-0.129	0.158	-0.110	-0.164	-0.006	-0.183	-0.266	-0.287	-0.046	-0.233
0.092	0.070	0.250	0.303	0.131	0.222	0.085	0.186	0.065	0.150	-0.018
-0.193	0.086	0.341	0.436	0.125	0.004	-0.177	0.045	-0.377	0.351	-0.220
0.035	0.028	0.302	0.469	0.169	0.171	-0.003	0.214	-0.196	0.349	-0.124
0.097	0.040	0.211	0.032	-0.026	0.040	-0.171	-0.008	-0.156	0.103	-0.180
0.332	0.245	0.307	0.116	0.117	0.331	0.233	0.127	0.019	0.255	0.152
-0.377	-0.103	0.025	0.103	0.064	0.017	-0.117	-0.086	-0.097	0.052	-0.134
-0.243	-0.062	-0.120	0.091	0.210	0.021	0.019	0.049	0.157	0.121	0.131
0.233	0.224	0.178	0.014	-0.234	0.029	0.136	-0.200	-0.606	-0.107	-0.245

Таблица 3.2 – индивидуальные значения индексов латерализации (ИЛ) по процентам активных вокселей в ROIs у добровольцев

ИЛ (% активных вокселей) в ROIs				
Мозж	Нижняя теменная долька	M2	C2	CM1
1.000	1.000	0.986	1.000	1.000
0.529	0.359	0.665	0.526	0.629
0.789	0.162	0.921	0.522	0.953
1.000	0.502	0.756	0.695	0.925
1.000	-0.816	0.800	-0.077	0.978
0.281	0.027	0.201	0.256	0.325
-0.333	0.796	0.885	0.956	1.000
нв	-1.000	нв	-1.000	0.886
-1.000	-0.035	-0.34456	0.104628	-0.15791

Стоит отметить, что результаты активации у здоровых добровольцев достаточно вариабельны: так, если для регионов CM1 и M2, индексы латерализации в сторону контралатерального полушария приближались к 1 у большинства добровольцев, то значения изменения BOLD ответа в других ROIs существенно различались.

### **§3.2. Мультимодальное исследование больных основной группы исследования**

Общая характеристика 30 больных, прошедших полное мультимодальное обследование (ТМС, ДТ-МРТ и фМРТ исследования), представлена в таблице 3.3. В I группе благоприятного восстановления нарушения тактильной чувствительности отмечались у 4 из 9 больных, нарушения суставно-мышечного чувства - у 3 из 9, грубое нарушение суставно-мышечного чувства - у 1 из 9, тонус в сгибателях кисти и пальцах руки по модифицированной шкале Ашфорта у всех больных составлял менее 2 баллов. Во II группе умеренного восстановления нарушения тактильной чувствительности отмечались у 4 из 7 больных, нарушение суставно-мышечного чувства - у 3 из 7, грубое нарушение суставно-мышечного чувства - у 1 из 7, тонус по модифицированной шкале Ашфорта составлял 2 и более баллов у 6 из 7 пациентов. В III группе неблагоприятного восстановления нарушения тактильной чувствительности отмечались у 7 из 14 больных, нарушение суставно-мышечного чувства - у 8 из 14, грубое нарушение суставно-мышечного чувства - у 2 из 14, тонус по модифицированной шкале Ашфорта составлял 2 и более баллов у 10 из 14 пациентов.

Таблица 3.3 – Общая характеристика больных основной группы, синим цветом отмечены пациенты со сроком ИИ менее 1 года

Возраст*, лет	Пол	Время после ИИ*, мес.	Тяжесть пареза, степень	Локализация очага
33	ж	45,8	I	подкорк.
46	м	12,0	I	подкорк.
54	м	13,4	I	подкорк.
57	ж	36,8	I	подкорк.
27	ж	13,9	I	подкорк.
53	м	52,0	I	подкорк.
55	ж	67,5	I	подкорк.
39	ж	46,4	I	корк.-подкорк.
55	м	20,1	I	корк.-подкорк., преимущ. корк.
48	м	20,6	II	подкорк.
52	м	36,5	II	подкорк.
52	м	99,5	II	подкорк.
46	ж	29,5	II	корк.-подкорк.
65	м	14,7	II	корк.-подкорк.
48	м	25,4	II	корк.-подкорк.
58	м	25,7	II	корк.-подкорк., преимущ. корк.
41	ж	10,4	III	подкорк.
26	ж	7,2	III	подкорк.
49	ж	29,3	III	подкорк.
40	ж	13,9	III	подкорк.
58	м	6,0	III	подкорк.
66	м	6,4	III	подкорк.
36	ж	21,6	III	корк.-подкорк.
40	ж	16,1	III	корк.-подкорк.
41	м	57,9	III	корк.-подкорк.
50	м	37,8	III	корк.-подкорк.
37	м	6,9	III	корк.-подкорк.
57	м	12,4	III	корк.-подкорк.
44	м	14,2	III	корк.-подкорк.
58	м	67,2	III	корк.-подкорк.

\* на момент исследования

### §3.2.1. Сохранность КСТ по результатам ДТ-МРТ и ТМС

Учитывая продемонстрированную ранее во многих исследованиях высокую значимость структурных показателей сохранности КСТ, по данным ДТ-МРТ и ТМС для восстановления двигательной функции руки<sup>1,90,183,185</sup> было проведено сравнение между тремя группами восстановления по показателям сохранности КСТ.

Было продемонстрировано достоверное отличие группы неблагоприятного восстановления от других групп по показателю индекса ФА (%) в области заднего бедра внутренней капсулы (вк) и в ножке мозга (нм) (U-критерий Манна-Уитни) (рис. 0.9). Более значимые различия были продемонстрированы для внутренней капсулы, в связи с чем для дальнейшего анализа использовались именно эти

показатели ФА асимметрии. Индивидуальные показателя ФА асимметрии в районе внутренней капсулы приведены в таблице 3.4.

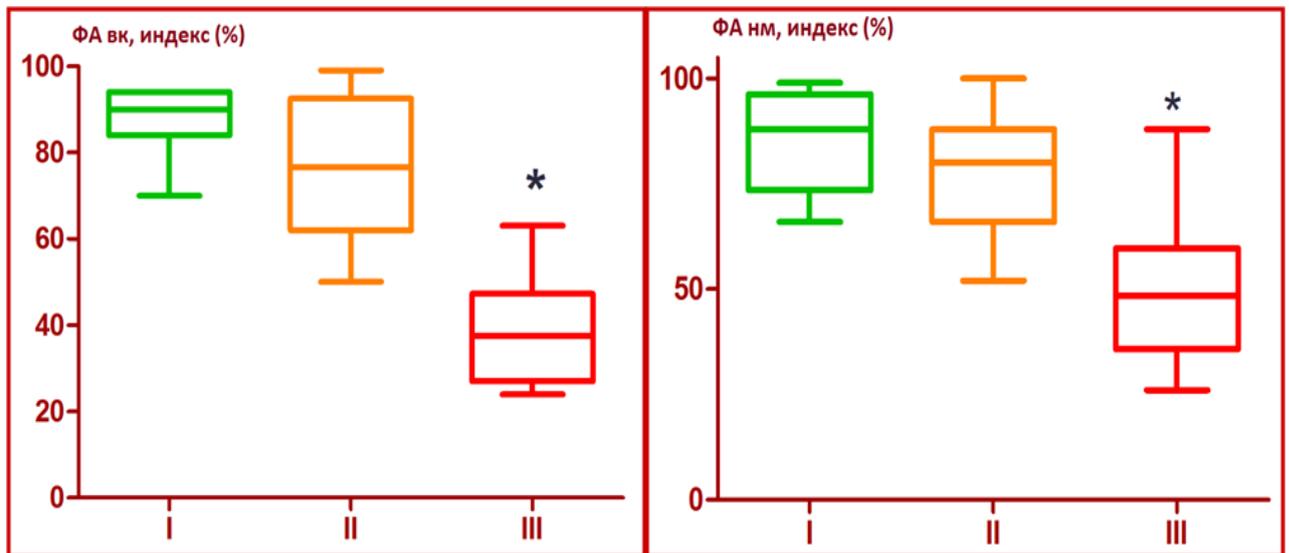


Рисунок 3.6 – Сопоставление значений ФА (индекс, %) во внутренней капсуле (вк) и ножке мозга (нм). Группы исходы восстановления: I – благоприятное (зеленый цвет), II – умеренное (оранжевый цвет), III – неблагоприятное (красный) (Mann-Witney U тест;  $p < 0,05$  обозначены звездочкой на схеме)

Таблица 3.4 – Индивидуальные показатели ФА асимметрии (%) во внутренней капсуле (вк)

Тяжесть пареза I-II-III	Локализация очага (корковый/корково- подкорковый)	ФА асимметрия (%) вк
I	подкорк	75
I	подкорк	94
I	подкорк	94
I	подкорк	87
I	подкорк	91
I	подкорк	88
I	подкорк	94
I	корк-подкорк, преимуществ корк	94
I	корк-подкорк	70
II	подкорк	60
II	подкорк	50
II	подкорк	99
II	корк-подкорк	68
II	корк-подкорк	85
II	корк-подкорк	84
II	корк	95
III	подкорк	48
III	подкорк	34
III	подкорк	26
III	подкорк	41
III	подкорк	42
III	подкорк	46
III	корк-подкорк	24
III	корк-подкорк	28
III	корк-подкорк	27
III	корк-подкорк	55
III	корк-подкорк	27
III	корк-подкорк	32
III	корк-подкорк	45
III	корк-подкорк	63

Для функционального анализа сохранности КСТ оценивался ТМС моторный порог покоя в пораженном полушарии (ПП БП). При проведении корреляционного анализа связи индекса ФА (%) во внутренней капсуле со значением ПП БП (метод Spearman) у пациентов с наличием ВМО хотя бы в одной из исследованных мышц кисти (ВМО+ пациенты) корреляции получено не было (рис. 1.0).

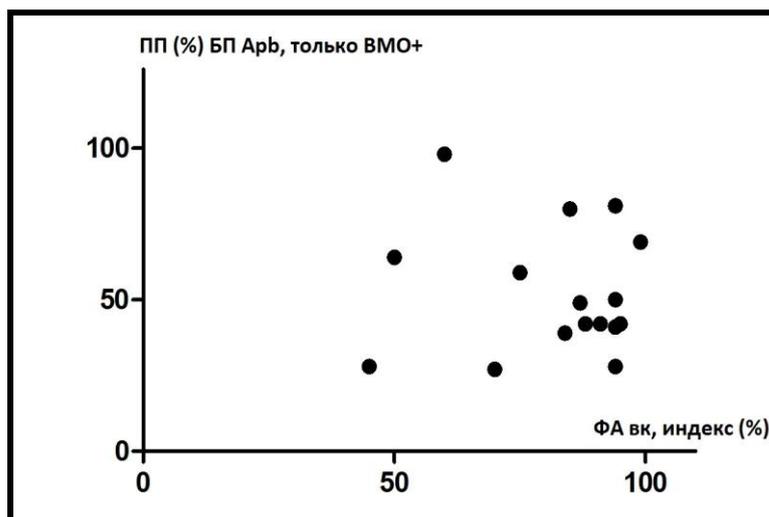


Рисунок 3.7 – Отсутствие корреляция значений ПП БП (%) с ФА асимметрией (%) вк (метод Spearman) у ВМО+ пациентов.

При сравнении групп пациентов с наличием ВМО (ВМО+) и отсутствием ВМО (ВМО-) по показателю асимметрии ФА (%) во внутренней капсуле (вк) показано их достоверное отличие (U-критерий Манна-Уитни) (рис. 1.1).

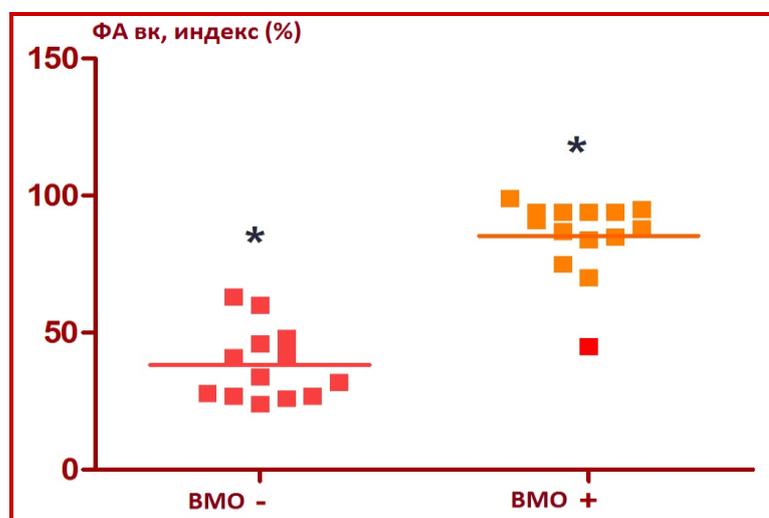


Рисунок 3.8 – Сопоставление значений индекса ФА (%) у пациентов с наличием ВМО хотя бы одной из исследованных мышц кисти и ВМО- пациентов. Достоверное различие ( $p < 0.0001$ , Mann-Witney U тест)

Было предположено, что именно признак наличия/отсутствия ВМО хотя бы в одной из исследованных мышц вне зависимости от порога является маркером сохранности КСТ. По признаку наличия ВМО распределение пациентов в группах

двигательного восстановления было следующим: В I группе благоприятного восстановления все пациенты были ВМО+ (средние значения ПП БП АРВ -  $46.56 \pm 16.43$ ; ПП БП EDC -  $47.44 \pm 16.33$ ), в группе умеренного восстановления - шесть из семи добровольцев - ВМО+, у троих из них ВМО были получены только в одной из двух исследованных мышц больной руки: у двоих - только в АРВ (ПП для АРВ - 98% и 64%, соответственно), у одного - только в EDC (порог для EDC - 46%), средние значения ПП у ВМО+ пациентов группы II - ПП БП АРВ -  $58.8 \pm 17.7$ ; ПП БП EDC -  $63.8 \pm 24.45$ . ВМО+ пациенты группы умеренного восстановления имели значимо более высокие пороги, чем пациенты группы благоприятного восстановления и добровольцы (U-критерий Манна-Уитни). Среди пациентов группы неблагоприятного восстановления только один пациент был ВМО+, при этом его пороги были ниже, чем средним в группе благоприятного восстановления.

При анализе ПП у ВМО+ пациентов показано, что значения двигательного порога в пораженном полушарии (ПП БП) высоко и достоверно коррелируют со значениями двигательного порога в непораженном полушарии (ПП ЗП) (метод Spearman,  $r=0.7601$ ,  $p=0.001$ ) (рис. 1.2), как и в норме, что соответствует предположению о том, что ПП в пораженном полушарии при наличии ВМО отражает возбудимость двигательной коры, а не сохранность тракта. При этом, двигательный порог непораженного полушария (ПП ЗП) у пациентов различных групп восстановления не отличался (рис. 0.13). Также не было показано отличий ПП ЗП в зависимости от локализации очага или между мышцами (рис. 0.14). Это позволяет предположить, что двигательный порог непораженного полушария может соответствовать порогу двигательной коры до инсульта.

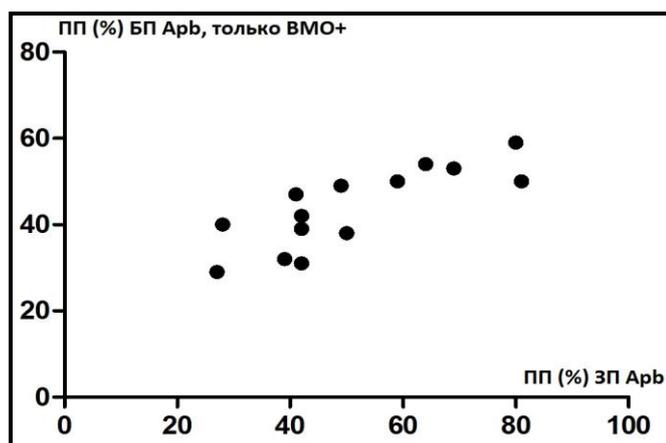


Рисунок 3.9 – Прямая высокая корреляция ПП БП(%) с ПП ЗП (%) у ВМО+ пациентов (метод Spearman,  $r=0.7601$ ,  $p=0.0010$ )

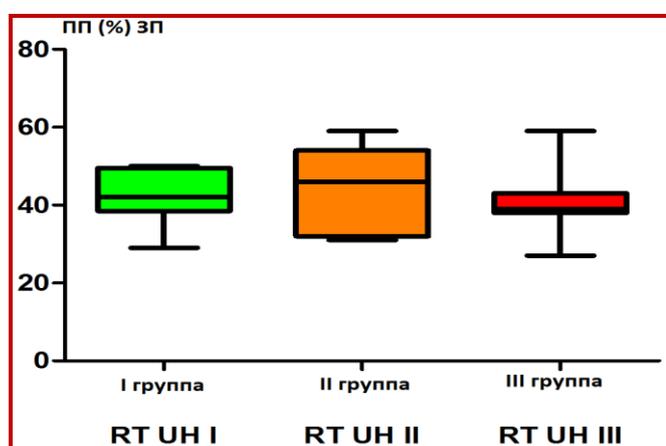


Рисунок 3.10 – ПП (%) ЗП у пациентов разных групп восстановления

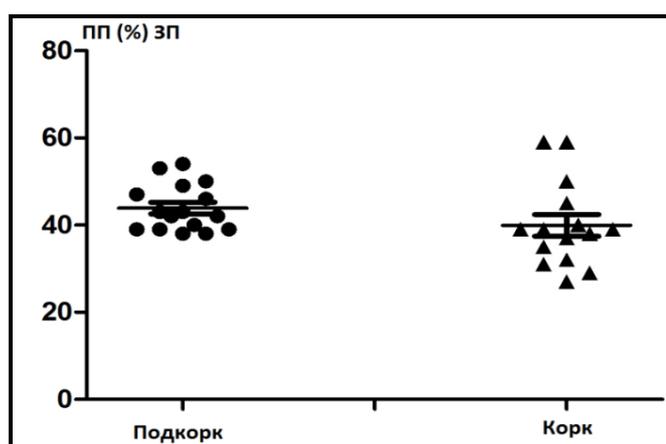


Рисунок 3.11 – ПП (%) ЗП у пациентов с корковыми и подкорковой локализацией очага значимо не отличались

### §3.2.2. Феномены парной ТМС (SICI, ICF)

Значения показателей SICI и ICF в пораженном полушарии у ВМО+ пациентов значимо не различались ни между группами, ни по сравнению со значениями в норме, что, однако, может быть связано с небольшим числом ВМО+ пациентов. При индивидуальной оценке результатов парной ТМС пораженного полушария было показано, что у некоторых больных значения феномена внутриполушарного торможения отличались от нормы. Так, у одного из восьми пациентов группы I и у двух из шести ВМО+ пациентов группы II наблюдалась инверсия феномена SICI:  $SICI/SP \geq 1$ , в то время как ни у одного из исследованных 26 добровольцев значения SICI/SP не превышали 1 (рис. 0.4).

При оценке феноменов SICI и ICF в непораженном полушарии было показано, что значения показателей SICI значимо отличались от группы здоровых добровольцев у пациентов благоприятного (группа I) ( $p=0.0012$ ) и умеренного (группа II) ( $p=0.0233$ ) восстановления, но не у больных неблагоприятного двигательного восстановления (группа III) (рис. 0.15).

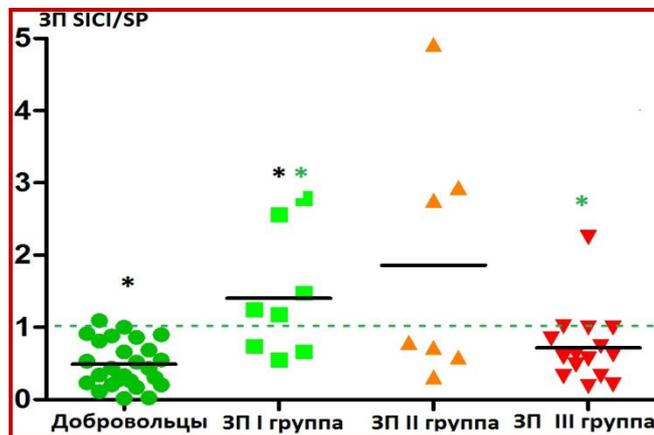


Рисунок 3.12 – Сравнение значений SICI/SP ЗП у всех трех групп восстановления и группы добровольцев, показана значимая разница группы добровольцев и группы I, и значимая разница между I и III группами пациентов

При исключении из анализа пациентов с меньшим сроком после инсульта, у всех пациентов группы неблагоприятного восстановления со сроком инсульта

более года значения SICI/SP были меньше 1, как и в группе здоровых добровольцев (рис. 0.16).

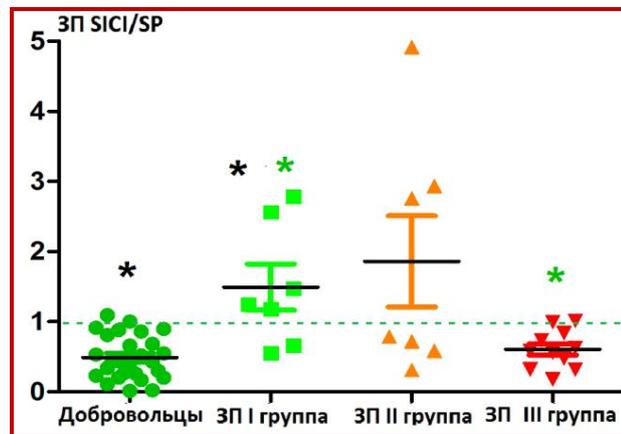


Рисунок 3.13 – То же, что на рисунке 0.15, исключены из анализа пациенты со сроком после инсульта 6-12 месяцев

Различий выраженности феномена SICI в непораженном полушарии между группами пациентов в зависимости от локализации инфаркта: подкорковая (Подкорк) и корково-подкорковая локализация (Корк), показано не было ( $p=0.55$ ) (рис. 0.17).

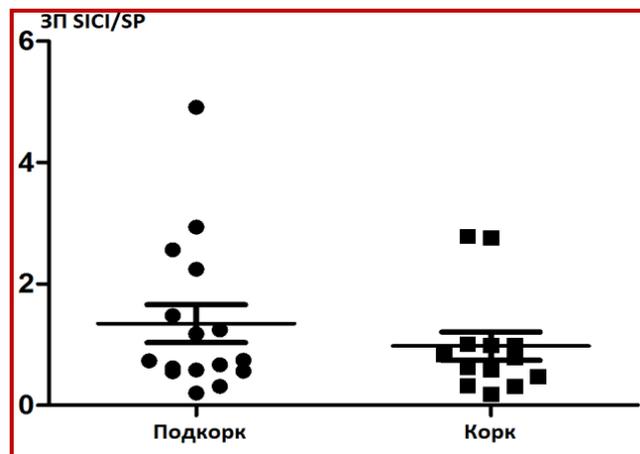


Рисунок 3.14 – Сравнение значений SICI/SP ЗП у пациентов с разной локализацией инфаркта мозга

При сравнении групп восстановления по значениям показателей внутриполушарного облегчения (ICF) в непораженном полушарии значимых различий обнаружено не было (U-критерий Манна-Уитни). При объединении

всех пациентов в одну группу заметна большая вариабельность показателя ICF в непораженном полушарии у пациентов по сравнению со здоровыми людьми и незначимая тенденция ( $p=0.0564$ ) к большим значениям внутрикоркового облегчения у пациентов (рис. 0.18).

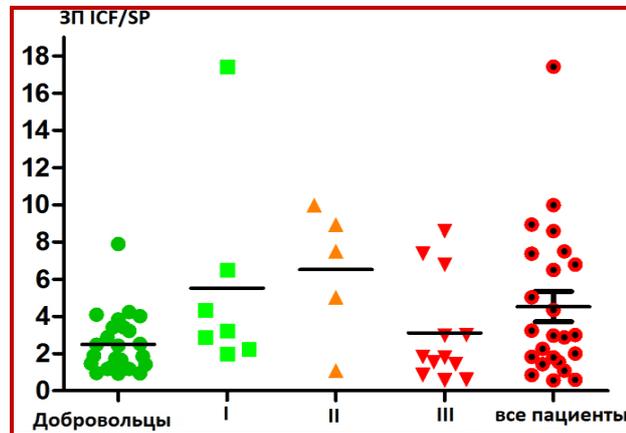


Рисунок 3.15 – Сравнение значений ICF/SP ЗП у всех трех групп восстановления и группы добровольцев, значимой разницы не показано, в объединенной группе пациентов величины ICF/SP незначимо ( $p=0.0564$ ) превышают таковые в группе добровольцев

При сравнении значений ICF/SP в непораженном полушарии со значениями ICF/SP в пораженном полушарии у ВМО+ пациентов, у которых определялся данный параметр, показана их отрицательная корреляция (метод Spearman,  $r=-0.7091$ ,  $p=0.0146$ ) (рис. 0.19). Однако этот результат нужно рассматривать с осторожностью в связи с малым числом исследованных пациентов.

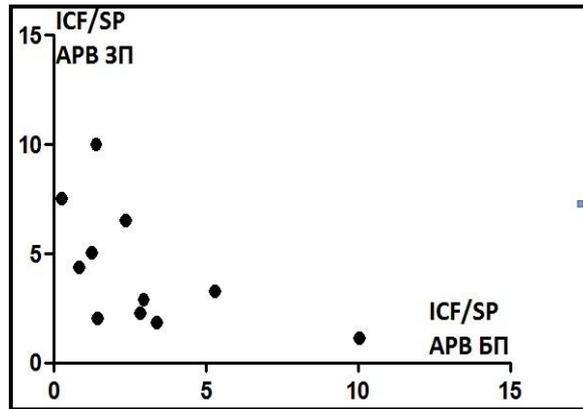


Рисунок 3.16 – Корреляция значений ICF/SP непораженного полушария (ЗП) со значениями ICF/SP пораженного полушария (БП) (Spearman,  $r=-0.7091$ ,  $p=0.0146$ )

### §3.2.3. Мульти-мышечное nTMS картирование моторной коры

#### §3.2.3.1. TMS картирование пораженного полушария

TMS мультимышечное картирование двигательной коры пораженного полушария было выполнено у всех ВМО+ пациентов. При визуальном анализе карт у большинства пациентов было показано смещение карт из области первичной моторной коры кпереди в сторону премоторной коры (рис. 0.20), а у одного пациента - в сторону первичной соматосенсорной коры.

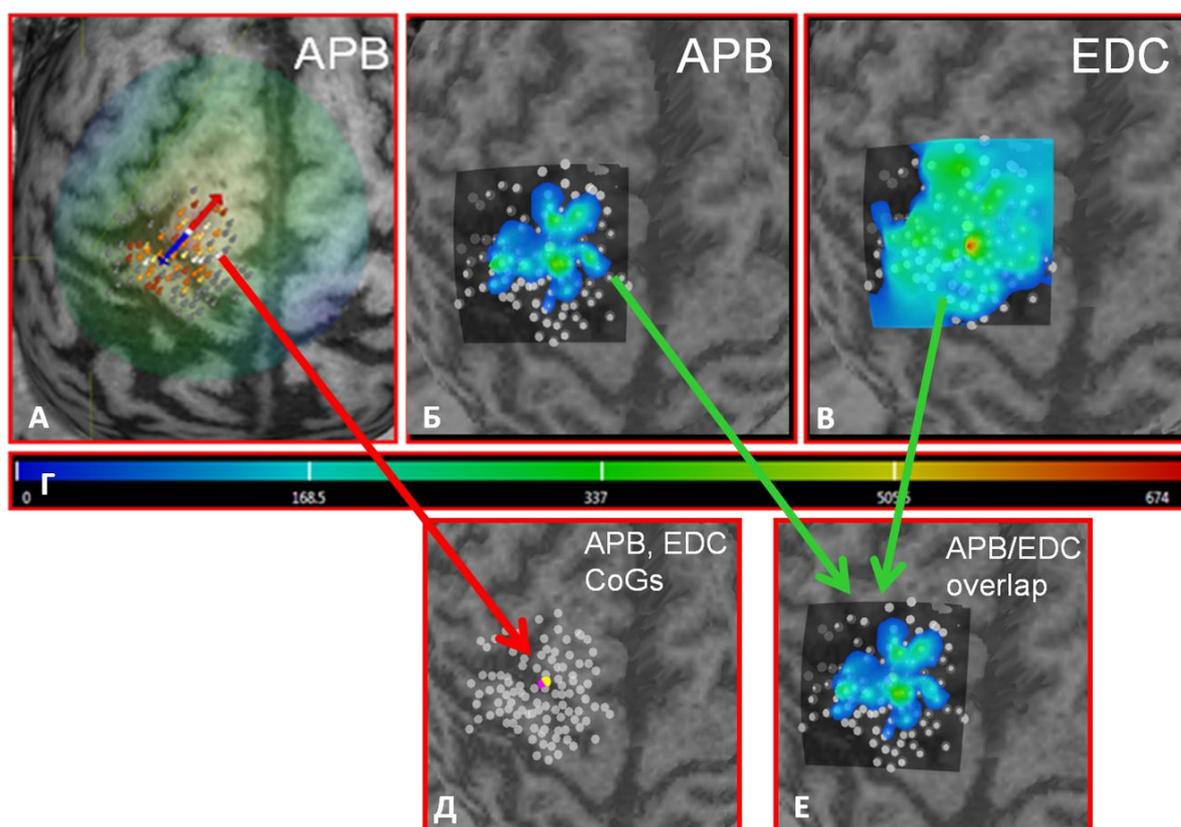


Рисунок 3.17 – Пример навигационного ТМС картирования пораженного полушария пациента группы I. А. Вид карты корковой репрезентации мышцы APB в программе Nexstim, размер Амп ВМО отражен цветом (от серого - ВМО менее 50 мкВ, до белого - максимальные ответы). Б. Вид объемной карты APB в окне программы "Supersposition" (размер Амп ВМО отражен цветом (от голубого к красному) и высотой пика. В. Вид объемной карты EDC в окне программы "Supersposition". Г. Цветовая шкала Амп ВМО. Д. Вид карты стимуляции с центрами тяжести карт обеих мышц - сдвиг кпереди от первичной моторной коры. Е. Наложение объемных карт APB и EDC

У трех из шести ВМО+ пациентов группы II можно было провести картирование только одной из двух исследованных мышц. На рисунке 0.21 приведен пример картирования двигательной коры с пораженной стороны у одного такого больного: карта мышцы EDC нормального размера, сдвинута в сторону премоторной коры, ПП EDC соответствовал 46%, с мышцы APB ВМО не вызывались даже при 100% интенсивности в режиме бифазной стимуляции как

области первичной моторной коры, так и области первичной сенсорной и премоторной коры.

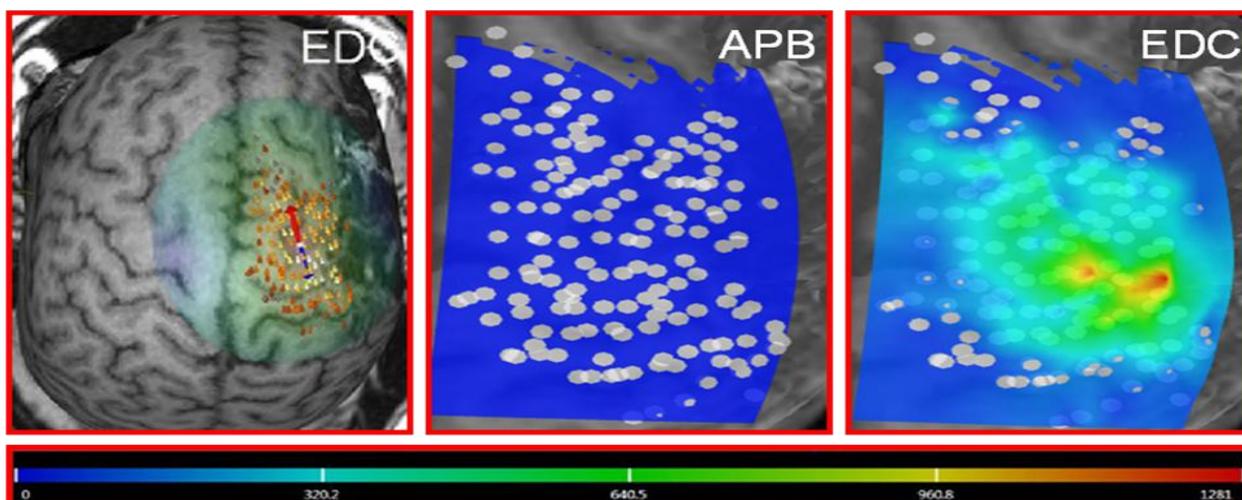


Рисунок 3.18 – Пример корковой карты руки в БП еще одного пациента с корковым очагом из группы II. Слева - вид карты в программе навигации Nexstim репрезентация мышцы EDC. Справа - вид карт APB (нет ВМО более 50 мкВ) и EDC (полноценная карта) в программе "Supersposition"

#### §3.2.3.2. ТМС картирование здорового полушария

Навигационное ТМС картирование непораженного полушария было выполнено у всех пациентов вне зависимости от тяжести пареза, что позволило провести сравнение результатов между группами пациентов и сопоставление с результатами картирования у здоровых добровольцев. Было показано, что площади и объемы карт мышцы APB значимо не отличались между изученными группами, хотя в группе пациентов неблагоприятного восстановления можно отметить большую вариабельность значений. В то же время площади и объемы карт мышцы EDC в непораженном полушарии существенно различались между пациентами групп благоприятного и неблагоприятного восстановления (рис. 0.22).

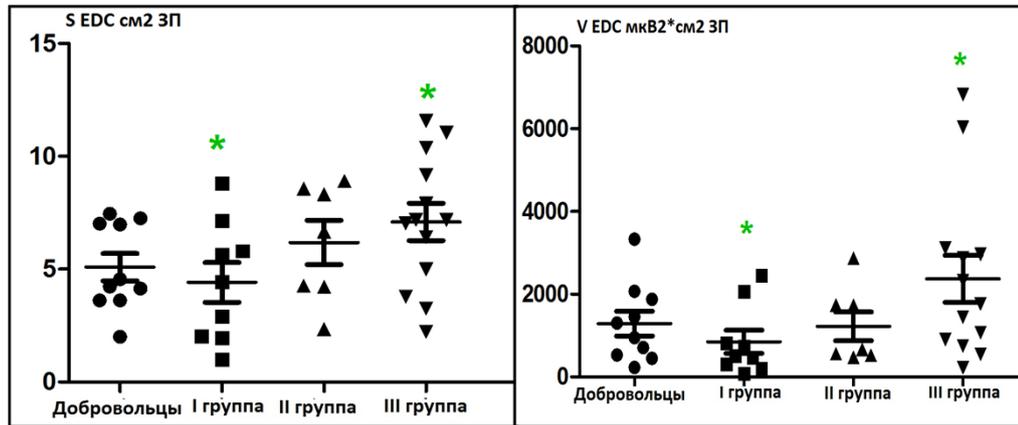


Рисунок 3.19 – Площади ( $\text{cm}^2$ ) и объемы корковых репрезентаций EDC непораженного полушария (ЗП) ( $\text{мкВ} \cdot \text{cm}^2$ ). Отмечено звездочками значимое отличие групп I и III (U-критерий Манна-Уитни)

При анализе взаимоотношений двигательных ТМС карт со стороны непораженного полушария и ТМС параметров его возбудимости была обнаружена взаимосвязь между результатами картирования и уровнем внутрикоркового облучения.

Во-первых, была показана умеренная достоверная обратная корреляция феномена облегчения в горячей точке репрезентации мышцы APB со значениями объема корковой репрезентации этой мышцы (метод *Spearman*,  $r=-0.5155$ ,  $p=0.0141$ ) (рис. 0.23).

Во-вторых, значимая обратная корреляция внутрикоркового облегчения (ICF) со степенью наложения корковых репрезентаций исследуемых мышц: как с относительной (рис. 0.24), так и, в меньшей степени, с абсолютной площадью наложения карт репрезентаций обеих мышц (рис. 0.25).

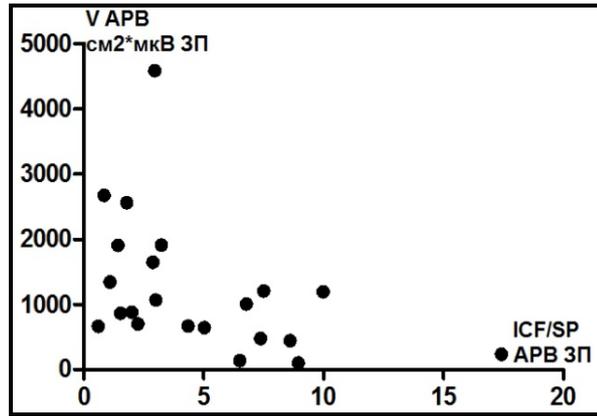


Рисунок 3.20 – Корреляция значений ICF/SP 3П с объемом репрезентации APB у всех пациентов (метод Spearman,  $r=-0.5155$ ,  $p=0.0141$ )

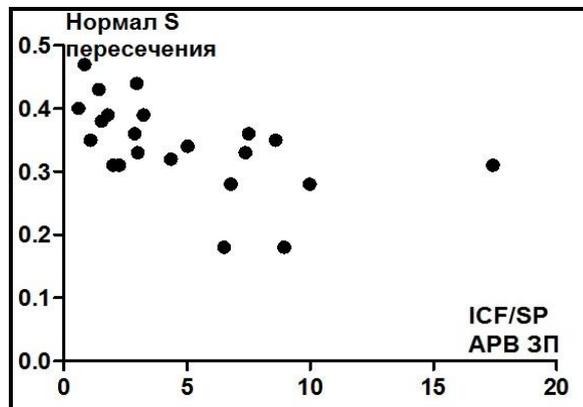


Рисунок 3.21 – Корреляция значений ICF/SP 3П с нормализованной площадью перекрытия корковых репрезентации APB и EDC у всех пациентов (метод Spearman,  $r=-0.6421$ ,  $p=0.0013$ )

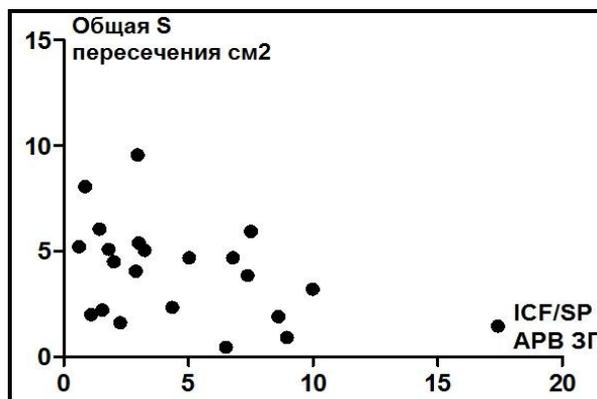


Рисунок 3.22 – Корреляция значений ICF/SP 3П с абсолютными значениями площади перекрытия корковых репрезентации APB и EDC у всех пациентов (метод Spearman,  $r=-0.4321$ ,  $p=0.0446$ )

### **§3.2.4. Оценка фМРТ-паттернов активации при использовании пассивной двигательной парадигмы**

В связи с тем, что расширенное ТМС исследование пораженного полушария ограничено ВМО+ пациентами, т.е. преимущественно больными с умеренным и хорошим восстановлением двигательной функции руки, для анализа процессов реорганизации пораженного полушария было также проведено фМРТ исследование с использованием пассивной двигательной парадигмы, позволившее включить в исследование больных вне зависимости от тяжести пареза.

Показаны статистические карты паттернов активации у каждой из трех групп двигательного восстановления руки. Во всех случаях карты активации приведены при пороге  $T=3$  и минимальном размере кластера = 30 вокселей. В результате групповой обработки данных фМРТ пациентов I группы восстановления с учетом значимости  $p_{FWE} < 0,05$  кластеров активации получено не было, при снижении уровня значимости до  $p_{FWE} = 0,08$  был получен кластер активации в контралатеральной СМ1, а при учете данных активации со статистическим уровнем значимости  $p_{uncor} < 0,05$  на кластерном уровне наблюдалась также активация области дополнительной моторной коры пораженного полушария и ипсилатерального полушария мозжечка (рис. 0.26), что демонстрирует большую вариабельность статистических карт активации у пациентов группы I по сравнению со здоровыми добровольцами.

В результате групповой обработки данных фМРТ пациентов II группы с учетом значимости  $p_{FWE} < 0,05$  была получена активация в СМ1 пораженного полушария, при снижении уровня значимости до  $p_{FWE} = 0,053$  была также получена активации в С2 пораженного полушария, а при учете данных с уровнем значимости  $p_{uncor} < 0,05$  на кластерном уровне - также активация в области ипсилатерального полушария мозжечка (рис. 0.27).

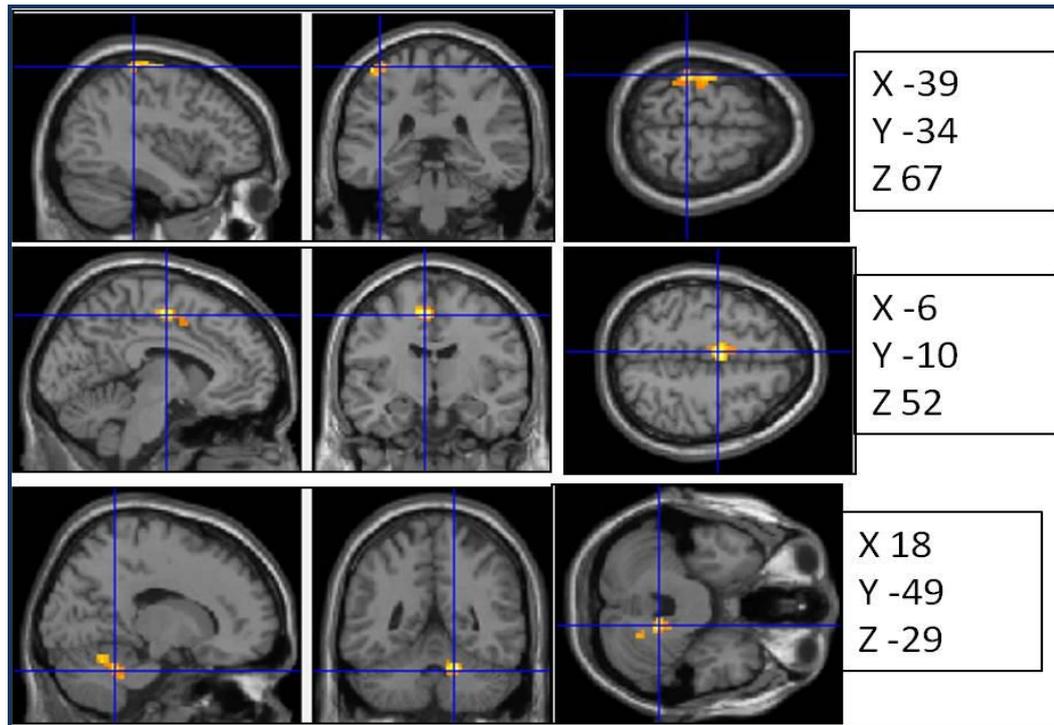


Рисунок 3.23 – Максимальные воксели значимых кластеров при групповой обработке пациентов группы благоприятного восстановления (группа I), приведены координаты максимальных вокселей каждого из указанных кластеров активации

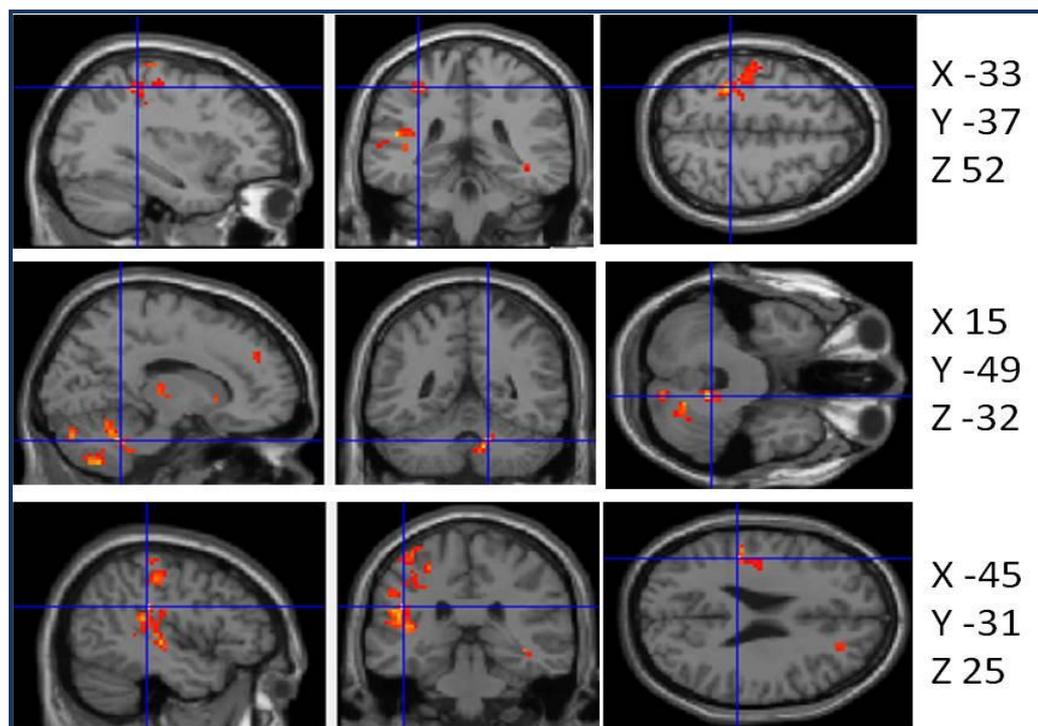


Рисунок 3.24 – Максимальные воксели значимых кластеров при групповой обработке пациентов группы умеренного восстановления (группа II), приведены координаты максимальных вокселей каждого из указанных кластеров активации

В результате групповой обработки данных фМРТ пациентов III группы при учете уровня значимости  $p_{FWE} < 0,05$  была получена активация в СМ1 пораженного полушария и С2 непораженного полушария, а с учетом значимости  $p_{uncor} < 0,05$  на кластерном уровне - также С2 пораженного полушария (рис. 0.28).

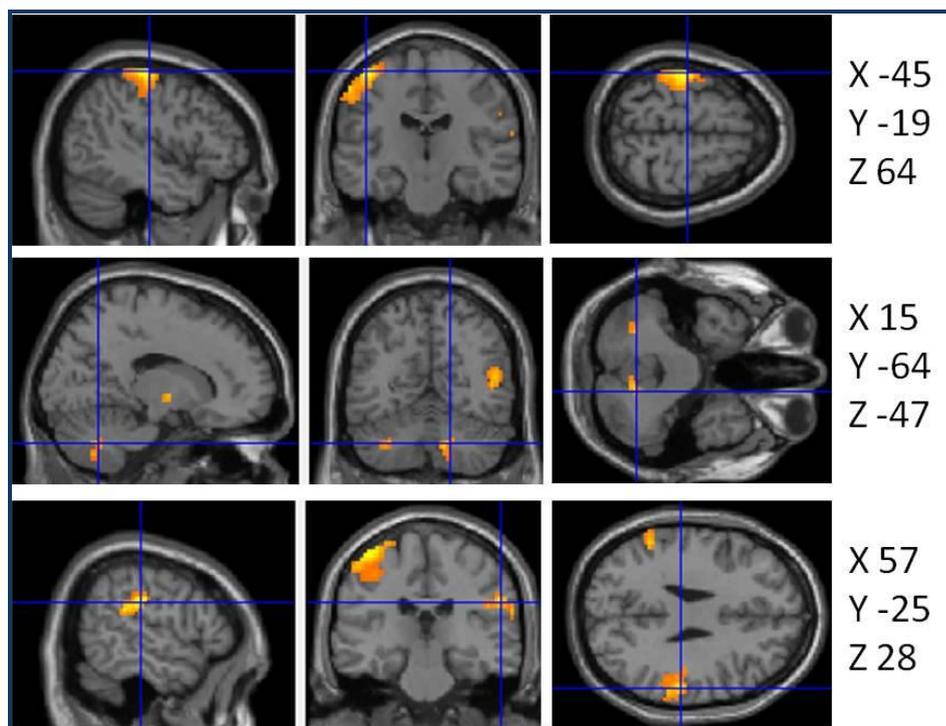


Рисунок 3.25 – Максимальные воксели значимых кластеров при групповой обработке пациентов группы умеренного восстановления (группа III), приведены координаты максимальных вокселей каждого из указанных кластеров активации

На рисунке 0.29 приведены статистические карты активации реорганизованных сенсомоторных нейрональных сетей всех трех групп восстановления в режиме наложения друг на друга. Единственным значимым отличием фМРТ паттернов пациентов с неблагоприятным восстановлением от пациентов с хорошим восстановлением была большая активация С2 непораженного полушария у первых ( $p_{\text{uncor}} < 0.05$ ). Различия в объемах активации в области СМ1 между группами восстановления показано не было.

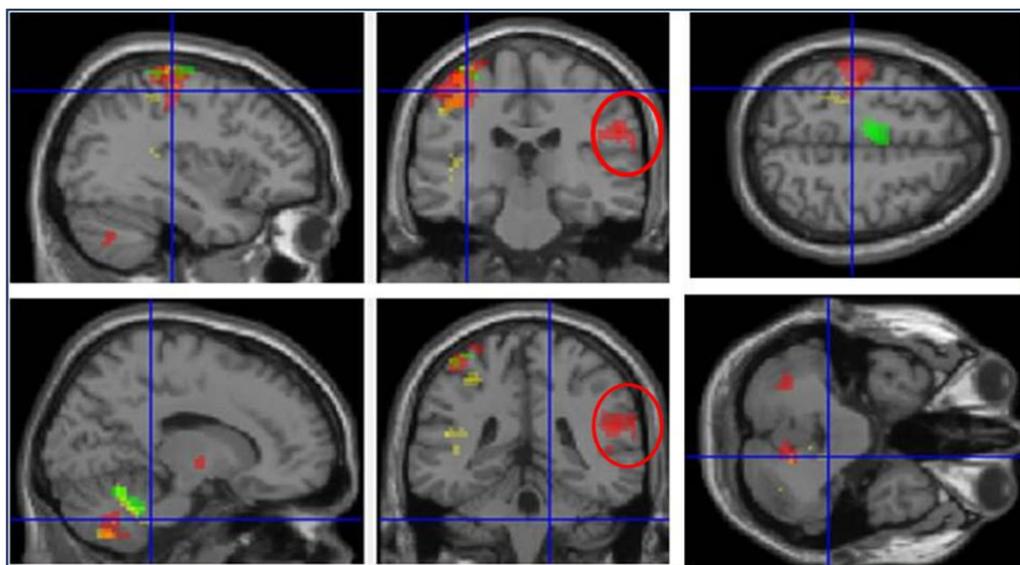


Рисунок 3.26 – Наложение фМРТ паттернов трех групп восстановления (I – зеленый цвет, II – желтый цвет, III – красный цвет). Единственное значимое отличие фМРТ паттернов пациентов группы неблагоприятного восстановления (III) от пациентов группы I - активация С2 неповрежденного полушария ( $p_{\text{uncor}} < 0.05$ )

При групповом анализе статистических карт активации при выполнении задания здоровой рукой была получена недостоверная тенденция ( $p_{\text{uncor}} = 0.08$ ) к большей активации С2 неповрежденного полушария в группе пациентов с хорошим восстановлением по сравнению с пациентами неблагоприятного восстановления (рис. 0.30)

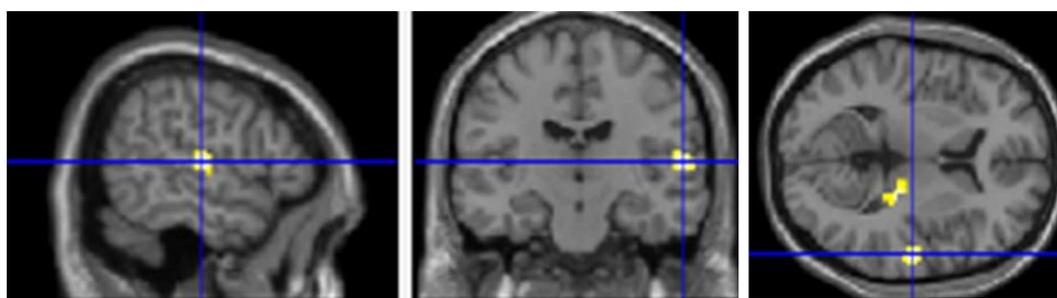


Рисунок 3.27 – Разница функциональных карт активации при движении здоровой рукой между пациентами благоприятного двигательного восстановления по сравнению с плохо восстановившимися больными - активация С2 неповрежденного полушария

В связи с отмечаемой в некоторых работах зависимостью паттерна активации от локализации очага поражения <sup>62</sup> фМРТ паттерны активации были проанализированы в зависимости от локализации инфаркта: отдельно в группе пациентов с подкорковой локализацией очага (Подкорк) и у пациентов с корковой/корково-подкорковой локализацией инфаркта (Корк). В результате групповой обработки статистических карт активации у пациентов группы Корк единственный значимый кластер активации ( $p_{\text{uncor}} < 0,05$ ) был выявлен в ипсилатеральном полушарии мозжечка (рис. 0.31А).

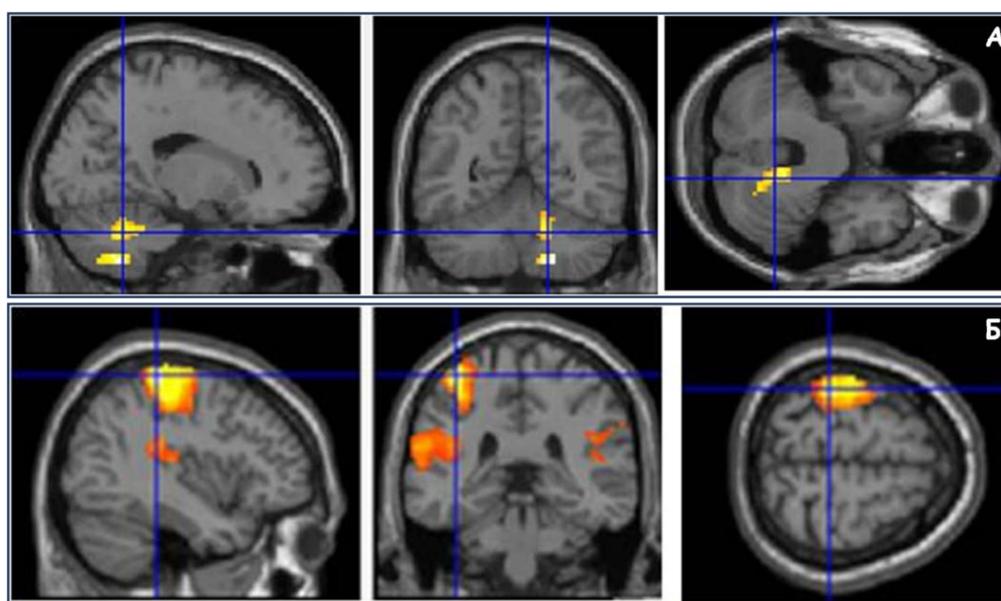


Рисунок 3.28 – (А) Максимальный воксел единственного значимого кластера при групповой обработке пациентов группы Корк - ипсилатеральное полушарие мозжечка; (Б) Максимальный воксел значимого кластера при групповой обработке пациентов группы Подкорк - СМ1 пораженного полушария

При групповой обработке фМРТ данных пациентов с подкорковой локализацией очага (Подкорк) была продемонстрирована активация в СМ1 пораженного полушария и в С2 пораженного полушария ( $p_{\text{FWE}} < 0,05$ ), и в меньшей степени - в С2 непораженного полушария ( $p_{\text{FWE}} = 0,072$ ) и в области ипсилатерального полушария мозжечка ( $p_{\text{uncor}} < 0,05$ ) (рис. 0.31Б).

При попарном сравнении фМРТ паттернов группы пациентов с подкорковой и корково-подкорковой локализацией инфаркта было выявлено

преобладание активации пораженной СМ1 у группы больных с подкорковой локализацией очага ( $p_{\text{uncor}} < 0,05$  на кластерном уровне) и преобладание активации контралатерального полушария мозжечка у корково-подкорковых больных ( $p_{\text{FWE}} < 0,05$ ).

Представлялось интересным оценить особенности фМРТ паттернов больных с разной степенью восстановления в зависимости от локализации инсульта. На рисунке 0.32 представлены результаты группового анализа статистических карт активации у больных с подкорковой локализацией очага и неблагоприятным двигательным восстановлением: СМ1 и С2 пораженного полушария и С2 непораженного полушария ( $p_{\text{uncor}} < 0,05$  на кластерном уровне).

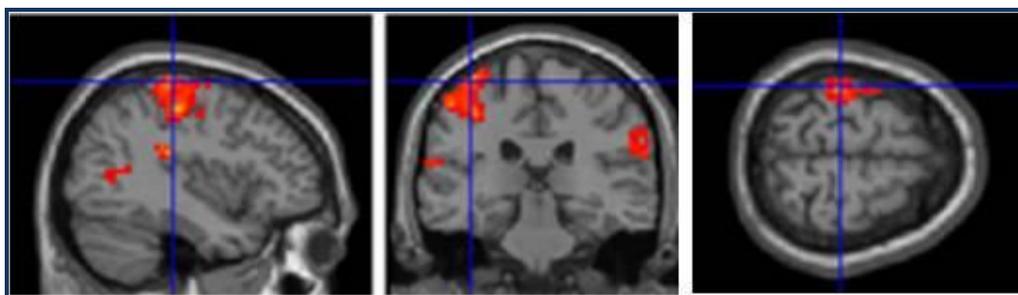


Рисунок 3.29 – Групповой фМРТ паттерн больных, относящихся одновременно к группам Подкорк и III, синим курсором показан максимальный воксел

У пациентов неблагоприятного восстановления с корково-подкорковой локализацией очага при групповом анализе значимых областей активации обнаружено не было даже на самом низком уровне значимости ( $p_{\text{uncor}} < 0,05$  на кластерном уровне). При дальнейшем снижении уровня значимости обнаруживалась активация в области С2 непораженного полушария ( $p_{\text{uncor}} = 0.057$  на кластерном уровне) (рис. 0.33).

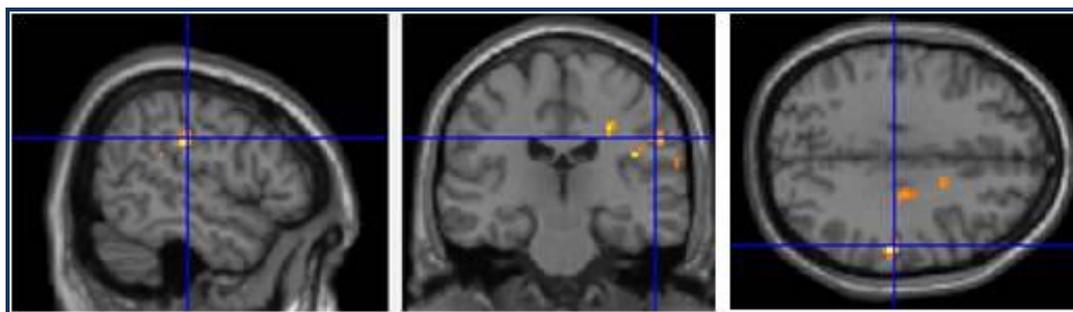


Рисунок 3.30 – Групповые карты активации у неблагоприятного восстановления с корково-подкорковой локализацией: активация в области С2 неповрежденного полушария ( $p_{\text{uncor}} = 0.057$  на кластерном уровне)

На рисунке 0.34 приведено наложение паттернов активации групп III Подкорк (красный цвет) и Корт (желтый цвет), значимых отличий при попарном сравнении выявлено не было, что, возможно, связано с малым размером выборки.

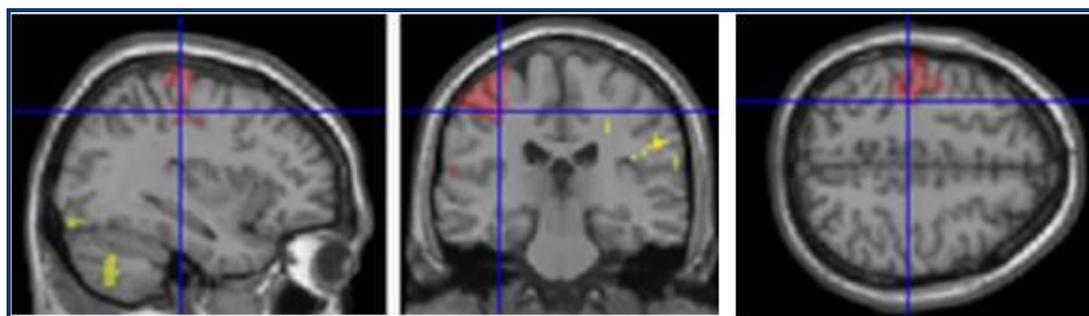


Рисунок 3.31 – Наложение фМРТ паттернов групп III Подкорк (красный цвет) и III Корт (желтый цвет)

Была проанализирована роль активации первичной сенсомоторной коры пораженного полушария у больных с подкорковыми очагами с различной степенью восстановления. Показано, что активация первичной сенсомоторной коры была достоверно больше у пациентов с неблагоприятным восстановлением по сравнению с хорошо восстановившимися больными (рис. 0.35) ( $p_{\text{uncor}} < 0.05$ ).

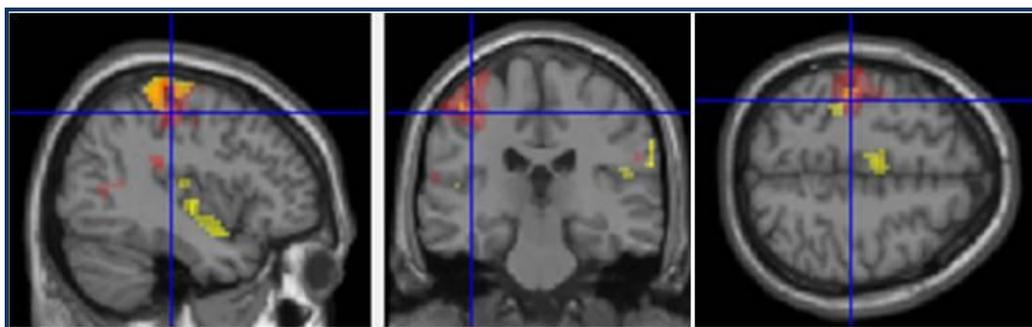


Рисунок 3.32 – Наложение фМРТ паттернов групп Подкорк III (красный цвет) и Подкорк I (желтый цвет)

### §3.2.5. *Сопоставление фМРТ паттернов с сохранностью тракта*

В связи с показанной ранее связью фМРТ паттернов с сохранностью двигательных путей<sup>1,202</sup> был проведен анализ связи фМРТ активации со структурными и функциональными показателями сохранности КСТ. Была проведена множественная регрессия значений индекса ФА % вк и значений ПП БП с изменениями BOLD ответа во всей совокупности больных (в программе *spm8*), а также корреляционный анализ контрастов и индексов латерализации в регионах интереса с индексами ФА и значениями ПП БП как в целой совокупности больных, так и отдельно у групп с подкорковой и корково-подкорковой локализацией очага. Ни множественная регрессия значений индекса асимметрии ФА % во внутренней капсуле с изменениями BOLD ответа в целом мозге (в программе *spm8*), ни корреляционный анализ значений контрастов и индексов латерализации в выбранных ROIs как в целой выборке, так и отдельно в группах подкорковых и корково-подкорковых больных не выявил связи фМРТ паттерна активации с асимметрией КСТ.

Была изучена разница фМРТ паттернов у пациентов двух групп разного функционального состояния КСТ: у ВМО+ и ВМО- пациентов. На рисунке 0.36 показаны фМРТ карты активации ВМО+ пациентов, определена активация в СМ1 пораженного полушария ( $p_{FWE} < 0,05$  на кластерном уровне) и в ипсилатеральном полушарии мозжечка ( $p_{FWE} = 0,08$ ). У ВМО- пациентов была продемонстрирована

активация в СМ1 пораженного полушария ( $p_{FWE} < 0,05$  на кластерном уровне) (рис. 0.37).

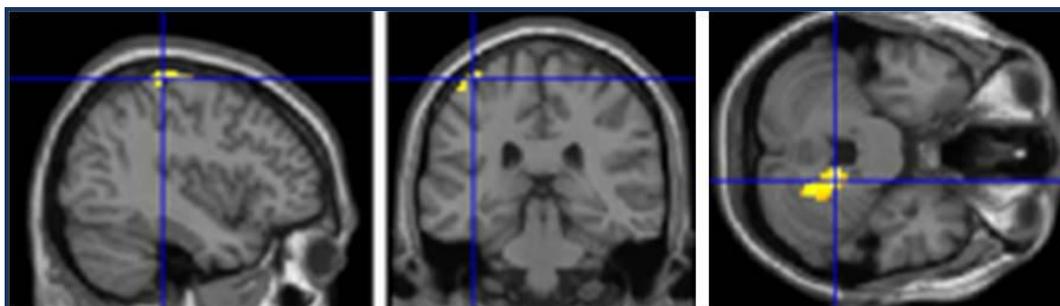


Рисунок 3.33 – Групповой фМРТ паттерн больных группы ВМО+

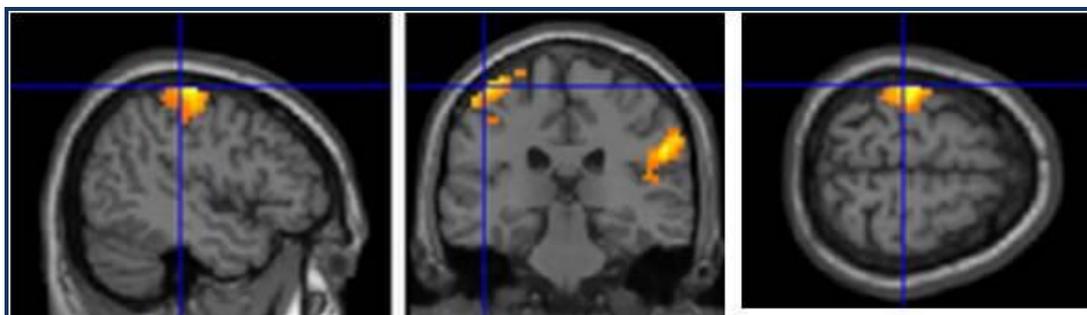


Рисунок 3.34 – Групповой фМРТ паттерн больных группы ВМО-

Наложение карт статистической активации групп ВМО+ и ВМО- показано на рисунке 0.38. Единственной значимой разницей преобладание активации контралатерального полушария мозжечка у пациентов группы ВМО-.

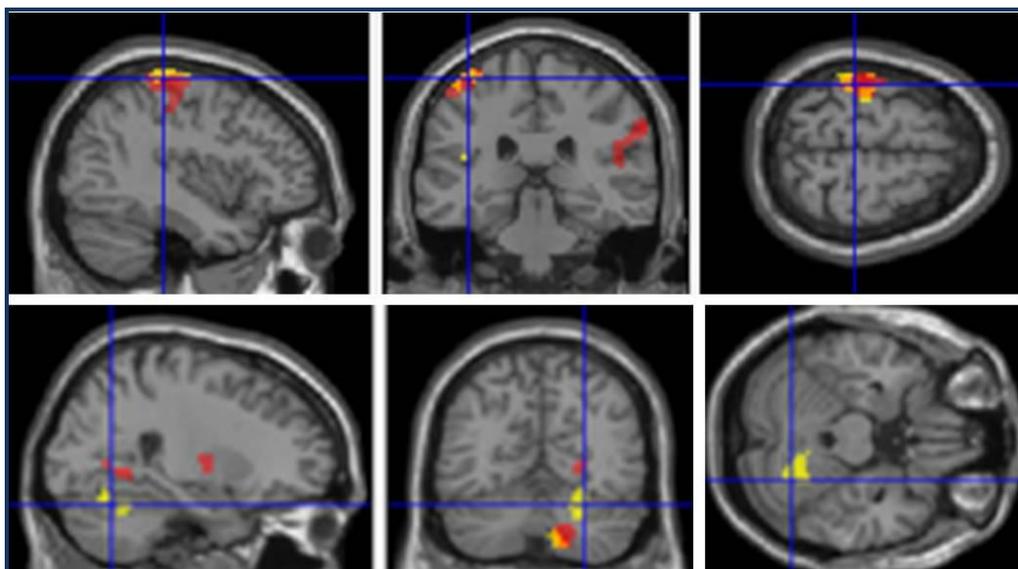


Рисунок 3.35 – Наложение фМРТ паттернов групп ВМО-(красный цвет) и ВМО+ (желтый цвет)

### §3.2.6. Сопоставление паттернов фМРТ активации с ТМС параметрами

Было изучено, как параметры ТМС, характеризующие процессы возбуждения-торможения, соотносятся со статическими картами фМРТ активации при выполнении пассивного двигательного задания больной рукой. Наиболее интересным результатом была обратная зависимость активации первичной сенсомоторной коры пораженного полушария (СМ1 БП) от двигательного порога ТМС непораженного полушария (ПП ЗП), полученная при анализе всей совокупности пациентов (множественная регрессия в  $spr8$ ,  $p_{FWE} = 0.08$ ) (рис. 0.39).

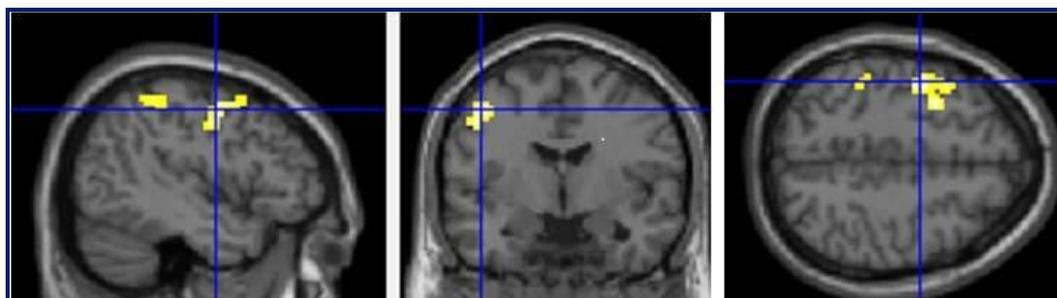


Рисунок 3.36 – Множественная регрессия изменения BOLD ответа и значения ПП ЗП по ТМС ( $p_{FWE}$  на кластерном уровне = 0.08)

При проведении корреляционного анализа по регионам интереса отдельно у пациентов с различной локализацией очага в группе с подкорковой локализацией также была показана отрицательная корреляция двигательного порога непораженного полушария (ПП ЗП) с контрастом в СМ1 пораженного полушария ( $r=-0.5588$ ,  $p=0.0245$ ), а также с индексом латерализации в сторону пораженного полушария в С2 ( $r=-0.5765$ ,  $p=0.0194$ ). А в группе больных с корково-подкорковыми очагами - умеренная обратная корреляция двигательного порога непораженного полушария (ПП ЗП) с индексами латерализации в сторону пораженного полушария как в СМ1 ( $r=-0.6280$ ,  $p=0.0288$ ), так и в С2 ( $r=-0.6115$ ,  $p=0.0456$ ).

При анализе связи феноменов парной ТМС (SICI и ICF) в непораженном полушарии с картами статистической фМРТ активации единственная достоверная связь была прослежена для ICF на всей совокупности пациентов: высокая отрицательная корреляция с контрастами в СМ1 как пораженного, так и непораженного полушарий ( $r=-0.809$ ,  $p=0.0149$ ) независимо от локализации инфаркта, однако этот результат требует осторожного отношения в связи с малым количеством пациентов в выборке (8 человек). Связи двигательного порога при стимуляции двигательной коры непораженного полушария с его большой активацией при выполнении пассивного двигательного задания больной рукой найдено не было.

## Глава 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей работе была проведена мультимодальная оценка двигательной системы у больных с последствиями единственного полушарного ишемического инсульта с помощью комбинации структурной и функциональной МРТ и различных методик навигационной ТМС.

Парез верхней конечности является одним из наиболее частых нарушений у больных, перенесших ишемический инсульт. На сегодняшний день, несмотря на многообразие новых подходов нейрореабилитации, включая методы неинвазивной стимуляции мозга, значимых успехов в области восстановления движений в руке, сравнимых, например, с успехами по снижению смертности в остром периоде инсульта, пока нет. Возможной причиной такой неудовлетворительной эффективности существующих методов двигательной нейрореабилитации является недостаточный учет гетерогенности поражений головного мозга после инсульта и, соответственно, применение одинаковой стратегии реабилитации у больных, которым требуются различные подходы. В качестве примера можно привести повсеместное использование модели межполушарной конкуренции, предполагающей необходимость ингибирования непораженного полушария, и игнорирование его вероятно противоположной роли в зависимости от степени сохранности двигательных путей.

К основным факторам восстановления двигательной функции руки после инсульта, описанным на настоящий момент, относятся: степень сохранности двигательных путей, функциональная перестройка пораженного полушария и влияние со стороны непораженного полушария<sup>19,183,185</sup>. При наличии большого числа работ, исследующих изменения этих показателей у различных групп пациентов, незаслуженно мало внимания уделяется мультимодальной оценке с одновременным анализом разных показателей у отдельного больного. В то же время именно такой индивидуальный подход необходим для выбора оптимального последовательного плана двигательной реабилитации в клинике. В

связи с этим настоящая работа была посвящена разработке методологии комплексной структурно-функциональной оценки двигательной системы, включающей исследование сохранности КСТ, и оценку процессов торможения/возбуждения и реорганизации сенсомоторной коры обоих полушарий у больных с последствиями ишемического инсульта и различной степенью двигательного дефицита руки.

На подготовительном этапе исследования предложенный протокол мультимодальной оценки был отработан на группе здоровых добровольцев. При ТМС исследовании было показано, что в норме двигательные пороги покоя двух исследованных мышц кисти - APB и EDC на одной руке очень близки, а феномены внутрикоркового торможения и облегчения стабильны. Такая высокая стабильность феноменов парной ТМС соответствует данным литературы<sup>57,215</sup> и позволяет использовать их для оценки процессов возбуждения/торможения у пациентов.

На здоровых добровольцах отработывалась методика проведения нТМС мульти-мышечного картирования с разработкой инструментария его количественной оценки - программа "Superposition". Разработанная программа позволяет определять площади и объемы области наложения, а также расстояние между горячими точками и центрами тяжести корковых репрезентаций. Такой подход, возможно, сделает доступным изучение проблемы нормальных и патологических синергий на корковом уровне с использованием нТМС картирования. Возможность использования степени наложения корковых репрезентаций мышц для исследования проблемы синергий у здоровых людей и у пациентов с двигательными нарушениями была ранее продемонстрирована в некоторых нейрофизиологических работах<sup>126,211</sup>, но до сих пор не получила широкого распространения, во многом из-за отсутствия доступных методов оценки такого наложения. Разработанная программа "Superposition" дает такой доступный инструментарий. При анализе ТМС карт у добровольцев было показано, что в большинстве случаев горячие точки и центры тяжести мышц

располагались в области первичной моторной коры, что соответствует данным литературы<sup>122,134,209,213</sup>.

Возможность использования пассивной двигательной парадигмы в фМРТ исследованиях двигательной системы была показана ранее<sup>1,21,25,62,92</sup>. При групповой обработке фМРТ статистических карт у добровольцев с высокой достоверностью были локализованы участки активации головного мозга, соответствующие данным многочисленных нейровизуализационных работ<sup>86</sup>: контралатеральная первичная сенсомоторная кора (СМ1) и ипсилатеральное полушарие мозжечка.

*Для проведения мультимодального исследования двигательной системы были выбраны больные с единственным полушарным ишемическим инсультом в поздней хронической стадии (более 6 месяцев). Хронический период представлялся наиболее адекватным выбором для проведения настоящей работы в связи с тем, что основной идеей исследования было комплексное описание состояния двигательной системы у больных с разной степенью двигательного дефицита, и существенным фактом являлось ее стабильное состояние на период обследования.*

*В качестве первого этапа работы проводилась оценка сохранности КСТ. Учитывая продемонстрированную ранее значимость показателя асимметрии ФА в регионах компактного расположения КСТ для восстановления двигательной функции руки<sup>1,90,183,185</sup>, этот показатель был оценен в первую очередь. Было продемонстрировано его значимое снижение у пациентов группы неблагоприятного двигательного восстановления по сравнению с двумя другими группами. Следует отметить, что этот параметр отражает как непосредственное поражение КСТ, например, при расположении очага инфаркта в зоне внутренней капсулы, так и вторичное поражение КСТ, например, вследствие валлеровской дегенерации.*

Важной задачей проводимой работы являлось сопоставление структурного параметра - показателя ФА асимметрии в зонах компактного расположения КСТ с функциональными показателями сохранности проводящих путей по данным

ТМС. Данные литературы в этом отношении противоречивы: в некоторых случаях было продемонстрировано, что низкие пороги ПП с пораженной стороны у больных в подостром и хроническом периоде инсульта соответствуют благоприятному восстановлению<sup>29</sup>, в то время как в других работах указывалось на неоднозначность этого показателя<sup>46</sup>. В нашем исследовании была продемонстрирована значимая разница показателей ФА асимметрии у ВМО+ и ВМО- пациентов, при этом корреляции значений ПП в пораженном полушарии у ВМО+ пациентов не прослеживалось. В связи с этим было предположено, что именно признак наличия/отсутствия ВМО хотя бы в одной из исследованных мышц вне зависимости от порога является маркером сохранности КСТ. Ранее в работах на здоровых добровольцах было показано, что показатель ФА во внутренней капсуле имеет только слабую корреляцию с ПП при ТМС<sup>91</sup>, которая, по-видимому, исчезает у пациентов после инсульта. Можно предположить, что у больных после инсульта ПП в пораженном полушарии при наличии ВМО отражает не сохранность тракта, а особенности состояния коры. Например, в недавно опубликованной работе исследователей группы N. Ward была показана связь ПП пораженного полушария с уровнем постинсультной хронической усталости<sup>97</sup>. Невозможность рассмотрения ПП пораженного полушария в качестве параметра сохранности КСТ у ВМО+ пациентов косвенно подтверждается его высокой прямой корреляцией с двигательным порогом непораженного полушария, который, в свою очередь, между группами пациентов различного восстановления не отличался, и, вероятно, может соответствовать индивидуальному порогу возбудимости двигательной коры до инсульта.

Наличие ВМО только в одной из исследованных мышц у некоторых больных группы умеренного восстановления подчеркивает важность изучения нескольких мышц при ТМС исследовании больного после инсульта. Подобное исследование может быть значимым при планировании нейромодулирующих вмешательств не только для определения оптимального положения катушки для лечебной стимуляции, но, возможно, и для определения типа двигательных

упражнений, направленных в первую очередь на тренировку движений с участием мышц с наличием ВМО.

На втором этапе проводилось более глубокое исследование процессов торможения/возбуждения в обоих полушариях с использованием методики парной ТМС с изучением феноменов внутрикоркового торможения (SICI) и внутрикоркового облегчения (ICF). При индивидуальной оценке феномена SICI в пораженном полушарии у некоторых больных наблюдалась его инверсия:  $SICI/SP \geq 1$ , в то время как ни у одного из исследованных 26 добровольцев значения SICI/SP не превышали 1. Это свидетельствует о возможном сохранении растормаживания в двигательной коре пораженного полушария в хроническом периоде у ряда пациентов, что по данным литературы может быть связано с лучшим восстановлением двигательной функции<sup>78</sup>. Это, однако, требует подтверждения на большей группе больных.

Особенный интерес представляло изучение феноменов внутрикоркового торможения/облегчения в непораженном полушарии в связи с тем фактом, что показатели SICI непораженного полушария в подостром периоде наряду с отсутствием ВМО с пораженной стороны в остром периоде являются единственными обсуждаемыми в литературе ТМС предикторами восстановления<sup>34,116</sup>. В настоящей работе были получены неожиданные результаты, свидетельствующие о растормаживании двигательной коры непораженного полушария у пациентов благоприятного и умеренного восстановления, но не у больных неблагоприятного двигательного восстановления. При исключении из анализа пациентов со сроком после ИИ менее года, у всех больных неблагоприятного восстановления значения SICI/SP были в пределах нормы ( $\leq 1$ ). Таким образом, наши результаты отражают снижение ГАМК-А-ергических тормозных процессов в непораженном полушарии у больных благоприятного восстановления по сравнению с хуже восстановившимися пациентами. Для подострого периода в литературе описана противоположная закономерность: соответствие большего растормаживания непораженного полушария худшей степени восстановления двигательной функции руки<sup>108,116,124,177</sup>. Данный факт

подчеркивает неабсолютную правомерность модели межполушарной конкуренции, предполагающей большую дезингибированность непораженного полушария у больных с худшим двигательным исходом и важность динамической оценки состояния непораженного полушария после инсульта. Ограничением настоящей работы являлся ее срезовой характер, и соответственно, логичным продолжением является проведение проспективного исследования с осуществлением подобной динамической оценки состояния непораженного полушария в ходе восстановления.

Различий выраженности феномена SICI в непораженном полушарии между группами пациентов в зависимости от локализации инфаркта, отмечавшихся в некоторых <sup>74,138,177</sup>, но не во всех <sup>34,125</sup> исследованиях, выявлено не было, что также может объясняться разницей сроков проведения исследования.

Нормальные значения феномена внутрикоркового торможения непораженного полушария у больных худшего двигательного исхода в отдаленном периоде инсульта могут быть интерпретированы как следствие большей изолированности полушарий у больных с неблагоприятным двигательным исходом в хроническом периоде.

Эти данные требуют дальнейшего изучения с учетом того, что одним из ограничений проведенного исследования было отсутствие непосредственной оценки межполушарного взаимодействия, которое могло бы пролить свет на причину отличий показателей внутрикоркового торможения у больных с разной степенью двигательного дефицита в разных периодах ИИ. Такое исследование возможно с использованием ТМС двух полушарий с изучением процессов межполушарного ингибирования с разными межимпульсными интервалами (ТМС двумя катушками) <sup>34,58,133</sup>, а также частично - при исследовании ипсилатерального периода молчания <sup>123,189</sup>. В то же время, использование этих методик применимо только к больным с наличием ВМО с пораженной стороны и исключает из анализа большинство больных неблагоприятного восстановления. Возможным подходом, который применим у всех пациентов вне зависимости от сохранности КСТ и степени двигательного дефицита, может быть исследование связности

двигательных областей обоих полушарий по данным фМРТ, ЭЭГ или МЭГ, в том числе в покое<sup>67,84,118,176</sup>.

*Третьим этапом исследования было ТМС мультимышечное картирование двигательной коры.* Двигательное ТМС картирование коры пораженного полушария ВМО+ пациентов показало у некоторых из них смещение карт в фронтальном направлении в сторону премоторной коры и у одного - в направлении первичной сенсорной коры, отражающее процесс реорганизации двигательной коры при сохранности КСТ. Такая реорганизация моторной коры соответствует немногочисленным литературным данным с использованием ТМС картирования у больных после инсульта<sup>54,116</sup>. Можно предположить, что смещение карт в сторону дополнительных двигательных областей/соматосенсорной области указывает на возможность терапевтической стимуляции этих регионов и требует отдельного изучения. До настоящего времени эффективность стимуляции зон, отличных от первичной двигательной коры, например, премоторной или первичной соматосенсорной коры, при двигательных нарушениях исследовалось практически только у пациентов с дистонией<sup>7,53,99,173,197</sup>. Предположения о возможной эффективности воздействия на премоторную кору с целью двигательной реабилитации больных после инсульта стали высказываться лишь недавно<sup>151</sup> и еще не были реализованы.

Еще одним моментом, заслуживающим внимания, является разная представленность карт двух исследованных мышц руки: у трех из семи больных группы умеренного восстановления ВМО выявлялись только в одной из исследованных мышц. При этом и порог, и карта корковой репрезентации этой мышцы были нормальными. Этот факт указывает на важность изучения карт различных мышц при нТМС картировании и может быть использован при планировании нейромодуляционных вмешательств, в том числе при разработке появляющегося в настоящее время подхода состояние/активность-зависимой стимуляции, комбинированной с технологией мозг-компьютер интерфейс, совмещающей двигательные упражнения/воображение движений со стимуляцией, синхронизированной с электроэнцефалографическим,

электрокортикографическим, электромиографическим или иным биосигналом при реализации/ воображении/наблюдении движения<sup>31,190,200,218</sup>.

Навигационное ТМС картирование непораженного полушария было выполнено у всех пациентов вне зависимости от тяжести пареза, что позволило провести групповой анализ результатов. Большие размеры корковой репрезентации общего разгибателя пальцев (EDC) в группе пациентов неблагоприятного двигательного исхода, по-видимому, связаны с возросшей нагрузкой на здоровую руку у этой категории больных и происходящей в результате реорганизацией коры непораженного полушария, не связанной с восстановлением двигательной функции пораженной конечности. Крайне интересным результатом являлась обратная корреляция феномена внутрикоркового облегчения (ICF) со степенью наложения корковых репрезентаций исследуемых мышц в непораженном полушарии. Данная закономерность потенциально связана с феноменом латерального торможения<sup>16,17,35</sup> и может послужить основой для изучения проблемы нормальных и патологических синергий с использованием одновременного мульти-мышечного нТМС картирования.

В связи с тем, что расширенное ТМС исследование пораженного полушария ограничено ВМО+ пациентами, т.е. преимущественно пациентами с умеренным и хорошим восстановлением двигательной функции, *в качестве четвертого этапа работы для анализа процессов реорганизации пораженного полушария было проведено фМРТ исследование с использованием пассивной двигательной парадигмы*, позволившее включить в исследование всех больных вне зависимости от тяжести пареза. Возможность использования пассивной двигательной фМРТ парадигмы для изучения реорганизации двигательной системы была продемонстрирована ранее<sup>1,21,25</sup>. Интересным результатом явилось отсутствие значимых различий в объемах активации в области первичной сенсомоторной коры между группами восстановления, что не соответствует концепции о благоприятном значении данного показателя, которая остается ведущей в фМРТ исследованиях постинсультных пациентов вплоть до

настоящего времени <sup>37,121,161,205</sup>, и подтверждается последним мета-анализом по данной теме <sup>62</sup>. В то же время, в ряде недавних работ было высказано предположение о невозможности использования фМРТ паттернов в качестве самостоятельного прогностического/целевого параметра при двигательной реабилитации после инсульта <sup>1,185</sup>.

В нашем исследовании единственное значимое отличие фМРТ паттернов у пациентов неблагоприятного восстановления от пациентов с хорошим восстановлением состояло в большей активации вторичной соматосенсорной коры (С2) непораженного полушария у первых. Такая дополнительная вовлеченность вторичных областей коры непораженного полушария была многократно описана ранее (см. обзоры <sup>72,185</sup>). При этом остается неясным, является ли активация вторичных областей непораженного полушария компенсаторным, негативным или же нейтральным феноменом. Этот вопрос может быть изучен в будущих работах с оценкой влияния "виртуального ТМС повреждения" данной области на функцию руки у больных с разной степенью двигательного восстановления и сохранности КСТ. Интересно отметить, что при анализе статистических карт активации при выполнении задания здоровой рукой отмечалась тенденция к большей активации С2 непораженного полушария у пациентов хорошего восстановления по сравнению с плохо восстановившимися больными, которая может отражать различную роль С2 у этих двух групп: ее большую вовлеченность в реализацию двигательной программы пораженной конечности у больных группы неблагоприятного восстановления по сравнению с хорошо восстановившимися.

Одной из возможных причин расхождения наших данных с результатами исследований, демонстрирующих наличие "благоприятного" и "неблагоприятного" фМРТ паттернов реорганизации у больных с разным двигательным исходом, может являться отмечаемая в некоторых работах зависимость фМРТ статистических карт активации от локализации очага <sup>3,62,205</sup>. Действительно, при отдельной оценке статистических карт активации у больных с подкорковой и корковой/корково-подкорковой локализацией инфаркта было

показано их принципиальное различие. Так, общим для всех пациентов с подкорковой локализацией вне зависимости от тяжести двигательного дефицита была активация СМ1 пораженного полушария, С2 пораженного полушария, и в меньшей степени - С2 непораженного полушария и ипсилатерального полушария мозжечка. В то же время, при корково-подкорковых очагах, фМРТ паттерны активации сенсомоторной коры были крайне вариабельны, и, вероятно, зависели от локализации очага ишемии, а единственный общий кластер активации локализовался в ипсилатеральном полушарии мозжечка. Важно отметить, что ни у одного из корково-подкорковых пациентов не отмечалось непосредственного повреждения СМ1 области руки, а в целом СМ1 была затронута менее, чем у половины больных данной группы. Это позволяет предположить, что разница паттернов не может быть обусловлена исключительно нарушением анатомической целостности СМ1. Несмотря на очевидную важность фактора локализации очага инфаркта во многих фМРТ исследованиях группы пациентов с различной локализацией продолжают оцениваться совместно (см. обзор <sup>62</sup>), и полученные результаты еще раз подчеркивают важность отдельного анализа фМРТ статистических карт активации с учетом наличия/отсутствия поражения коры.

При анализе роли активации СМ1 пораженного полушария отдельно у пациентов с различной локализацией очага было показано, что при подкорковых инфарктах значимо большая активация СМ1 пораженного полушария отмечалась при неблагоприятном двигательном исходе. Данный результат указывает на то, что в хронической стадии подкоркового инсульта активация СМ1 пораженного полушария не является фактором хорошего двигательного восстановления, но наоборот, может быть ассоциирована с неблагоприятным исходом. Соответственно, можно сделать вывод о том, что активация СМ1 пораженного полушария не может рассматриваться как целевой параметр при реабилитационных вмешательствах у пациентов с подкорковой локализацией очага, как предполагается во многих работах, включающих смешанные группы пациентов с подкорковыми и корковыми инсультами <sup>37,62,156</sup>. Возможно, именно

включением в группы обследования пациентов с различной локализацией инфаркта можно до некоторой степени объяснить разночтения результатов фМРТ исследований двигательной системы после инсульта<sup>185,202</sup>. Нужно подчеркнуть, что в связи со срезовым характером настоящей работы не было возможности динамически оценить фМРТ активацию коры, поэтому для решения вопроса об интерпретации динамического увеличения/уменьшения активации СМ1 в ходе реабилитации необходимо проведение проспективных исследований.

В связи с продемонстрированной ранее в некоторых работах связью фМРТ паттернов с сохранностью двигательных путей<sup>1,202</sup> был проведен анализ связи фМРТ активации со структурными и функциональными показателями сохранности КСТ. Как в целой совокупности больных, так и отдельно у групп с подкорковой и корково-подкорковой локализацией очага связи показателя ФА асимметрии с фМРТ картами активации получено не было. Возможно, такое отличие обусловлено относительно небольшим количеством пациентов с корково-подкорковой локализацией в настоящей работе по сравнению с исследованием Добрыниной Л.А.<sup>1</sup>, в котором больные с указанной локализацией очага составляли большинство.

*На последнем этапе исследования проводилось сопоставление паттернов фМРТ активации с ТМС параметрами.* Наиболее интересным результатом была обратная зависимость активации СМ1 пораженного полушария от двигательного порога непораженного полушария (ПП ЗП), полученная при анализе всей совокупности пациентов методом множественной регрессии, а также отдельно при анализе по регионам интереса у пациентов с подкорковой и корково-подкорковой локализацией очагов. Можно предположить, что активация СМ1 пораженного полушария при выполнении пассивного двигательного задания больной рукой связана с общей возбудимостью двигательной системы, отраженной в ПП ЗП. Для изучения того, характерна ли эта закономерность только для нейрональных сетей, ответственных за реализацию движения/соматосенсорной афферентации пораженной конечности, или является общим феноменом, был проведен анализ связи карт статистической активации

при выполнении пассивного двигательного задания здоровой конечностью. Связи ПП ЗП с активацией в СМ1 при движении здоровой рукой установлено не было, что свидетельствует о том, что зависимость активации СМ1 от общей возбудимости двигательной коры является феноменом, характерным для нейрональных сетей пораженного полушария, но не для двигательной системы в целом.

В заключение можно сказать, что проведенное мультимодальное исследование двигательной системы у пациентов в хронической стадии единственного ишемического полушарного инсульта может послужить основой для разработки индивидуального плана двигательной реабилитации руки у пациентов в хронической стадии ишемического инсульта. Такое индивидуальное комплексное обследование позволит, с одной стороны, выявить наличие резерва восстановления, базируясь на степени сохранности КСТ по данным ДТ-МРТ (ФА асимметрия в области внутренней капсулы и ножки мозга) и/или ТМС (наличие ВМО хотя бы в одной из мышц предплечья/кисти). С другой стороны, такое обследование позволит определить наиболее подходящий вид реабилитационного вмешательства, включая предпочтительную сторону тормозного/активирующего нейромодулирующего влияния в зависимости от наличия растормаживания двигательной коры непораженного полушария по данным парной ТМС. А в случае наличия ВМО с пораженной стороны только некоторых мышц руки - оптимальное положение катушки для стимуляции и, возможно, определенный тип двигательных упражнений, направленных в первую очередь на тренировку движений с участием мышц с наличием ВМО.

Настоящее исследование еще раз продемонстрировало определяющее значение локализации инфаркта для формирования фМРТ паттерна активации при использовании пассивной двигательной парадигмы и, соответственно, важность независимой оценки фМРТ данных у пациентов с корково-подкорковой и подкорковой локализацией очагов, что имеет большое значение для планировании исследований с использованием фМРТ, и может частично объяснить разночтения работ в этой области и существующую неопределенность

вопроса о наличии фМРТ предикторов двигательного восстановления после инсульта.

Данная работа является первым комплексным исследованием состояния и реорганизации непораженного полушария в отдаленном периоде ИИ, продемонстрировавшим в частности принципиальное отличие процессов торможения/возбуждения в непораженном полушарии в хроническом периоде по сравнению с острым и подострым периодами у больных разной степени восстановления: наличие растормаживания в двигательной коре непораженного полушария у пациентов умеренного и благоприятного восстановления, но не у пациентов неблагоприятного восстановления. Эти результаты заставляют пересмотреть взгляды на абсолютность модели межполушарной конкуренции, предполагающей, что растормаживание непораженного полушария всегда является негативным фактором двигательного восстановления, и определяют необходимость проведения дальнейших динамических исследований роли непораженного полушария и межполушарного взаимодействия у больных в ходе восстановления после ИИ.

Настоящее исследование значительно расширило область ТМС двигательного картирования как у больных после инсульта, так и в целом: была создана уникальная программа количественной оценки данных двигательного нТМС картирования, а также разработана методика одновременного картирования нескольких мышц. Данный задел может послужить более широкому использованию нТМС картирования для исследования реорганизации как пораженного, так и непораженного полушарий у больных с двигательными нарушениями в ходе реабилитации, а также является основой для изучения проблемы патологических и нормальных синергий на корковом уровне.

## ВЫВОДЫ

1. Показателями сохранности кортикоспинального тракта, которые определяют степень восстановления двигательной функции руки у больных с последствиям полушарного ишемического инсульта являются асимметрия фракционной анизотропии в проекции заднего бедра внутренней капсулы и ножки мозга, а также наличие вызванных моторных ответов хотя бы в одной из исследованных мышц кисти.

2. При наличии вызванных моторных ответов при стимуляции пораженного полушария корковые репрезентации исследованных мышц кисти в нем часто смещены в премоторную кору, что отражает функциональную реорганизацию коры с вовлечением вторичных двигательных областей.

3. Выраженное растормаживание двигательной коры непораженного полушария в отдаленном периоде инсульта характерно для пациентов с хорошим, но не для пациентов с плохим двигательным исходом. Данный факт может свидетельствовать о большей разобщенности полушарий у больных с неблагоприятным восстановлением в хронической стадии инфаркта мозга.

4. Паттерны функциональной МРТ активации сенсомоторной коры при корково-подкорковой и подкорковой локализации инфаркта мозга различны, в связи с чем функциональные МРТ данные у пациентов с указанной локализацией инфарктов должны оцениваться отдельно. При подкорковых инфарктах большая активация первичной сенсомоторной коры пораженного полушария головного мозга может ассоциироваться с неблагоприятным восстановлением двигательной функции руки. При корковых инфарктах паттерны функциональной активации коры крайне переменчивы, и зависят от конкретной локализации очага ишемии.

5. Установлена обратная корреляционная зависимость функциональной МРТ активации первичной сенсомоторной коры пораженного полушария от двигательного порога покоя непораженного полушария, не характерная для непораженного полушария при выполнении задания здоровой рукой. Это

свидетельствует о том, что активация первичной сенсомоторной коры пораженного полушария при реализации пассивного двигательного задания связана с общей возбудимостью двигательной коры.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для оценки реабилитационного потенциала больных в хронической стадии ишемического полушарного инсульта может быть рекомендовано использование одного из следующих клинически доступных показателей сохранности кортикоспинального тракта: асимметрии фракционной анизотропии в проекции заднего бедра внутренней капсулы и/или наличия вызванных моторных ответов хотя бы в одной из исследованных мышц кисти. Повышение двигательного порога с пораженной стороны при наличии вызванных моторных ответов не может рассматриваться в качестве показателя сохранности кортикоспинального тракта.

2. При выборе методики нейромодуляционного воздействия (ингибирование непораженного/стимулирование пораженного полушария) необходимо оценивать состояние процессов возбуждения/торможения в непораженном полушарии.

3. Программа "Superposition" может быть рекомендована к использованию для количественной обработки данных ТМС картирования, в том числе совмещенных с индивидуальными МРТ изображениями.

4. При проведении исследований с использованием методики функциональной МРТ у больных с последствиями ишемического инсульта оценка функциональных паттернов активации должна проводиться отдельно в зависимости от локализации инфаркта головного мозга. При этом необходимо учитывать, что при подкорковых инфарктах увеличение активации первичной сенсомоторной коры пораженного полушария может ассоциироваться с худшим двигательным исходом.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

Амп	амплитуда
БП/ЗП	относящееся к пораженному/непораженному полушарию
ВМО	вызванный моторный ответ при ТМС
ВМО+	пациенты с наличием вызванных моторных ответов хотя бы с одной
пациенты	из исследованных мышц руки
ВМО-	пациенты с отсутствием вызванных моторных ответов с обеих
пациенты	исследованных мышц руки
ДТ-МРТ	диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография
ЦНС	центральная нервная система
Корк	корково-подкорковая локализация очага/пациенты с корково- подкорковой локализаций очага инфаркта
КСТ	кортикоспинальный тракт
МРТ	магнитно-резонансная томография
нТМС	навигационная транскраниальная магнитная стимуляция
ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
Подкорк	подкорковая локализация очага/пациенты с подкорковой локализаций очага инфаркта
ПП	двигательный порог покоя при ТМС
С2	вторичная сенсорная кора
СМ1	первичная сенсомоторная кора
ТМС	транскраниальная магнитная стимуляция
ФА	фракционная анизотропия
фМРТ	функциональная магнитно-резонансная томография
APB	Abductor Pollicis Brevis, короткая мышцы, отводящей большой палец кисти
ARAT	Action Research Arm Test – для оценки выполнения шарового, цилиндрического, щипкового захватов кисти, а также движений в

	проксимальном отделе руки
EDC	Extensor Digitorum Communis, общий разгибатель пальцев
FM-UE	Fugl-Meyer Upper Extremity scale – шкала для оценки выраженности двигательных нарушений и патологических синергий в руке
ICF	Intracortical Facilitation, внутрикорковое облегчение при парной ТМС с короткими межимпульсными интервалами
MNI	система пространственных координат Монреальского неврологического института
SICI	Short Interval Intracortical Inhibition, внутрикорковое торможение при парной ТМС с короткими межимпульсными интервалами
tACS	транскраниальная стимуляция переменным током
tDCS	транскраниальная стимуляция постоянным током

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Добрынина Л. А. Ишемический инсульт в молодом возрасте: причины, клиника, диагностика, прогноз восстановления двигательных функций. Дисс. ... докт. мед. наук / Л.А. Добрынина. - М. (2013).
2. Кадыков, Черникова & Шахпаронова. Реабилитация неврологических больных. МЕДпресс-и, С. 9-28 (2008).
3. Кремнева Е.И. Ишемический инсульт: функциональная реорганизация сенсомоторных систем при имитации локомоции. Дисс. ... канд. мед. наук / Е.И. Кремнева. - М. (2013).
4. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. ООО «САШКО», С. 9-59 (2003).
5. Пирадов М. А., Суслина З. А. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика, МЕДпресс-информ, С. 10-30 (2009).
6. Adeyemo, B. O., Simis, M., Macea, D. D. & Fregni, F. Systematic Review of Parameters of Stimulation, Clinical Trial Design Characteristics, and Motor Outcomes in Non-Invasive Brain Stimulation in Stroke. *Front. Psychiatry* **3**, 88 (2012).
7. Allam, N. *et al.* Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: case report. *Arq. Neuropsiquiatr.* **65**, 697–9 (2007).
8. Ameli, M. *et al.* Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Ann. Neurol.* **66**, 298–309 (2009).
9. Avanzino, L. *et al.* Training based on mirror visual feedback influences transcallosal communication. *Eur. J. Neurosci.* **40**, 2581–8 (2014).
10. Bach-y-Rita, P., Collins, C. C., Saunders, F. A., White, B. & Scadden, L. Vision substitution by tactile image projection. *Nature* **221**, 963–4 (1969).

11. Bangert, M. *et al.* Shared networks for auditory and motor processing in professional pianists: evidence from fMRI conjunction. *Neuroimage* **30**, 917–26 (2006).
12. Barker, A. T., Freeston, I. L., Jalinous, R. & Jarratt, J. A. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* **20**, 100–9 (1987).
13. Barker, A. T., Jalinous, R. & Freeston, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* **1**, 1106–7 (1985).
14. Barquera, S. *et al.* Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *Arch. Med. Res.* **46**, 328–338 (2015).
15. Bashir, S., Edwards, D. & Pascual-Leone, A. Neuronavigation increases the physiologic and behavioral effects of low-frequency rTMS of primary motor cortex in healthy subjects. *Brain Topogr.* **24**, 54–64 (2011).
16. Beck, S. & Hallett, M. Surround inhibition is modulated by task difficulty. *Clin. Neurophysiol.* **121**, 98–103 (2010).
17. Beck, S. & Hallett, M. Surround inhibition in the motor system. *Exp. Brain Res.* **210**, 165–172 (2011).
18. Belvisi, D. *et al.* Associative plasticity in surround inhibition circuits in human motor cortex. *Eur J Neurosci.* **40**, 3704–3710 (2014).
19. Bestmann, S. *et al.* The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J. Neurosci.* **30**, 11926–11937 (2010).
20. Bherer, L. Cognitive plasticity in older adults: effects of cognitive training and physical exercise. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **1337**, 1–6 (2015).
21. Blatow, M. *et al.* Clinical functional MRI of sensorimotor cortex using passive motor and sensory stimulation at 3 Tesla. *J. Magn. Reson. Imaging* **34**, 429–37 (2011).
22. Blicher, J. U., Jakobsen, J., Andersen, G. & Nielsen, J. F. Cortical excitability in chronic stroke and modulation by training: a TMS study. *Neurorehabil. Neural Repair* **23**, 486–93 (2009).

23. Borich, M. R., Mang, C. & Boyd, L. A. Both projection and commissural pathways are disrupted in individuals with chronic stroke: investigating microstructural white matter correlates of motor recovery. *BMC Neurosci.* **13**, 1 (2012).
24. Borich, M. R., Wadden, K. P. & Boyd, L. A. Establishing the reproducibility of two approaches to quantify white matter tract integrity in stroke. *Neuroimage* **59**, 2393–400 (2012).
25. Boscolo Galazzo, I. *et al.* Investigation of brain hemodynamic changes induced by active and passive movements: a combined arterial spin labeling-BOLD fMRI study. *J. Magn. Reson. Imaging* **40**, 937–48 (2014).
26. Bradnam, L. V., Stinear, C. M., Barber, P. A. & Byblow, W. D. Contralesional hemisphere control of the proximal paretic upper limb following stroke. *Cereb. Cortex* **22**, 2662–71 (2012).
27. Brodie, S. M., Borich, M. R. & Boyd, L. A. Impact of 5-Hz rTMS over the primary sensory cortex is related to white matter volume in individuals with chronic stroke. *Eur. J. Neurosci.* **40**, 3405–12 (2014).
28. Brodie, S. M., Meehan, S., Borich, M. R. & Boyd, L. A. 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the ipsilesional sensory cortex enhances motor learning after stroke. *Front. Hum. Neurosci.* **8**, 143 (2014).
29. Brouwer, B. J. & Schryburt-Brown, K. Hand function and motor cortical output poststroke: are they related? *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **87**, 627–34 (2006).
30. Brown, J. A., Lutsep, H. L., Weinand, M. & Cramer, S. C. Motor cortex stimulation for the enhancement of recovery from stroke: a prospective, multicenter safety study. *Neurosurgery* **62 Suppl 2**, 853–62 (2008).
31. Buetefisch, C., Heger, R., Schicks, W., Seitz, R. & Netz, J. Hebbian-type stimulation during robot-assisted training in patients with stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* **25**, 645–55 (2011).
32. Burke, E. & Cramer, S. C. Biomarkers and predictors of restorative therapy effects after stroke. *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* **13**, 329 (2013).

33. Bütetfisch, C. M., Netz, J., Wessling, M., Seitz, R. J. & Hömberg, V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* **126**, 470–81 (2003).
34. Bütetfisch, C. M., Wessling, M., Netz, J., Seitz, R. J. & Hömberg, V. Relationship between interhemispheric inhibition and motor cortex excitability in subacute stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair* **22**, 4–21 (2008).
35. Bütetfisch, C. M., Boroojerdi, B., Chen, R., Battaglia, F. & Hallett, M. Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia. *Mov. Disord.* **20**, 545–551 (2005).
36. Byblow, W. D. *et al.* Mirror symmetric bimanual movement priming can increase corticomotor excitability and enhance motor learning. *PLoS One* **7**, e33882 (2012).
37. Calautti, C. *et al.* The relationship between motor deficit and primary motor cortex hemispheric activation balance after stroke: longitudinal fMRI study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **81**, 788–92 (2010).
38. Cao, Y., D’Olhaberriague, L., Vikingstad, E. M., Levine, S. R. & Welch, K. M. Pilot study of functional MRI to assess cerebral activation of motor function after poststroke hemiparesis. *Stroke*. **29**, 112–22 (1998).
39. Caso, V. *et al.* Determinants of outcome in patients eligible for thrombolysis for ischemic stroke. *Vasc. Health Risk Manag.* **3**, 749–54 (2007).
40. Chen, J., Venkat, P., Zacharek, A. & Chopp, M. Neurorestorative therapy for stroke. *Front. Hum. Neurosci.* **8**, 382 (2014).
41. Chen, R. Interactions between inhibitory and excitatory circuits in the human motor cortex. *Experimental Brain Research* **154**, 1–10 (2004).
42. Chistyakov, A. V *et al.* Excitatory and inhibitory corticospinal responses to transcranial magnetic stimulation in patients with minor to moderate head injury. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **70**, 580–7 (2001).
43. Cicinelli, P. *et al.* Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke*. **34**, 2653–8 (2003).

44. Coburger, J. *et al.* Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging for preoperative mapping in rolandic tumor surgery. *Neurosurg. Rev.* **36**, 65–75; discussion 75–6 (2013).
45. Corneal, S. F., Butler, A. J. & Wolf, S. L. Intra- and intersubject reliability of abductor pollicis brevis muscle motor map characteristics with transcranial magnetic stimulation. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **86**, 1670–5 (2005).
46. Cortes, M., Black-Schaffer, R. M. & Edwards, D. J. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: an overview for neurorehabilitation clinicians. *Neuromodulation* **15**, 316–25 (2012).
47. Cortes, M., Black-Schaffer, R. M. & Edwards, D. J. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: An overview for neurorehabilitation clinicians. *Neuromodulation* **15**, 319–325 (2012).
48. Corti, M., Patten, C. & Triggs, W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke: a focused review. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **91**, 254–70 (2012).
49. Cramer, S. C. *et al.* A functional MRI study of subjects recovered from hemiparetic stroke. *Stroke.* **28**, 2518–27 (1997).
50. Cramer, S. C. *et al.* Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain* **134**, 1591–1609 (2011).
51. Cunningham, D. A. *et al.* Assessment of inter-hemispheric imbalance using imaging and noninvasive brain stimulation in patients with chronic stroke. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **96**, S94–103 (2015).
52. Dawes, H. *et al.* Walking performance and its recovery in chronic stroke in relation to extent of lesion overlap with the descending motor tract. *Exp. brain Res.* **186**, 325–33 (2008).
53. Delnooz, C. C. S. & van de Warrenburg, B. P. C. Current and future medical treatment in primary dystonia. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders* **5**, 221–240 (2012).

54. Delvaux, V. *et al.* Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* **114**, 1217–25 (2003).
55. Dimyan, M. A. & Cohen, L. G. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of functional recovery mechanisms after stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* **24**, 125–35 (2010).
56. Dombrov, M. L. & Bach-y-Rita, P. Clinical observations on recovery from stroke. *Adv. Neurol.* **47**, 265–76 (1988).
57. Du, X., Summerfelt, A., Chiappelli, J., Holcomb, H. H. & Hong, L. E. Individualized brain inhibition and excitation profile in response to paired-pulse TMS. *J. Mot. Behav.* **46**, 39–48 (2014).
58. Duque, J. *et al.* Transcallosal inhibition in chronic subcortical stroke. *Neuroimage* **28**, 940–6 (2005).
59. Elsner, B., Kugler, J., Pohl, M. & Mehrholz, J. *Cochrane Database of Systematic Reviews. The Cochrane database of systematic reviews* **11**, (John Wiley & Sons, Ltd, 1996).
60. Epstein, C. M., Wassermann, E. M. & Ziemann, U. *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation.* (2008). doi:10.1001/archneurol.2010.93
61. Espadaler, J. *et al.* Representation of cricothyroid muscles at the primary motor cortex (M1) in healthy subjects, mapped by navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS). *Clin. Neurophysiol.* **123**, 2205–11 (2012).
62. Favre, I. *et al.* Upper limb recovery after stroke is associated with ipsilesional primary motor cortical activity: A meta-analysis. *Stroke* **45**, 1077–1083 (2014).
63. Feys, H., Hetebrij, J., Wilms, G., Dom, R. & De Weerd, W. Predicting arm recovery following stroke: value of site of lesion. *Acta Neurol. Scand.* **102**, 371–7 (2000).
64. Fitzgerald, P. B., Fountain, S. & Daskalakis, Z. J. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology* **117**, 2584–2596 (2006).

65. Floel, A. *et al.* Influence of somatosensory input on motor function in patients with chronic stroke. *Ann. Neurol.* **56**, 206–212 (2004).
66. Foltys, H. *et al.* Motor representation in patients rapidly recovering after stroke: A functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation study. *Clin. Neurophysiol.* **114**, 2404–2415 (2003).
67. Fox, M. D. & Greicius, M. Clinical applications of resting state functional connectivity. *Front. Syst. Neurosci.* **4**, 19 (2010).
68. Freitas, C., Farzan, F. & Pascual-Leone, A. Assessing brain plasticity across the lifespan with transcranial magnetic stimulation: Why, how, and what is the ultimate goal? *Front. Neurosci.* **7**, 1–17 (2013).
69. Frostig, R. D. Functional organization and plasticity in the adult rat barrel cortex: moving out-of-the-box. *Curr. Opin. Neurobiol.* **16**, 445–50 (2006).
70. Gauthier, L. V, Taub, E., Mark, V. W., Perkins, C. & Uswatte, G. Improvement after constraint-induced movement therapy is independent of infarct location in chronic stroke patients. *Stroke.* **40**, 2468–72 (2009).
71. Gharabaghi, A. *et al.* Coupling brain-machine interfaces with cortical stimulation for brain-state dependent stimulation: enhancing motor cortex excitability for neurorehabilitation. *Front. Hum. Neurosci.* **8**, 122 (2014).
72. Grefkes, C. & Ward, N. S. Cortical reorganization after stroke: how much and how functional? *Neuroscientist* **20**, 56–70 (2014).
73. Groppa, S. *et al.* Clinical Neurophysiology A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin. Neurophysiol.* **123**, 858–882 (2012).
74. Hamzei, F., Liepert, J., Dettmers, C., Weiller, C. & Rijntjes, M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: an exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* **31**, 710–20 (2006).
75. Hand, P. J. *et al.* MR diffusion-weighted imaging and outcome prediction after ischemic stroke. *Neurology* **66**, 1159–63 (2006).

76. Hao, Z., Wang, D., Zeng, Y. & Liu, M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Cochrane database Syst. Rev.* **5**, CD008862 (2013).
77. Heiss, W.-D. *et al.* Noninvasive Brain Stimulation for Treatment of Right- and Left-Handed Poststroke Aphasics. *Cerebrovasc. Dis.* **36**, 363–372 (2013).
78. Honaga, K. *et al.* State of intracortical inhibitory interneuron activity in patients with chronic stroke. *Clin. Neurophysiol.* **124**, 364–70 (2013).
79. Hsu, W.-Y., Cheng, C.-H., Liao, K.-K., Lee, I.-H. & Lin, Y.-Y. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke.* **43**, 1849–57 (2012).
80. Hübener, M. & Bonhoeffer, T. Neuronal Plasticity: Beyond the Critical Period. *Cell* **159**, 727–737 (2014).
81. Johansen-Berg, H. *et al.* The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **99**, 14518–23 (2002).
82. Johansen-Berg, H., Scholz, J. & Stagg, C. J. Relevance of structural brain connectivity to learning and recovery from stroke. *Front. Syst. Neurosci.* **4**, 146 (2010).
83. Julkunen, P. Methods for estimating cortical motor representation size and location in navigated transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci. Methods* **232**, 125–133 (2014).
84. Jung, T. *et al.* Combined information from resting-state functional connectivity and passive movements with functional magnetic resonance imaging differentiates fast late-onset motor recovery from progressive recovery in hemiplegic stroke patients: a pilot study. *J. Rehabil. Med.* **45**, 546–52 (2013).
85. Kaas, J. H., Merzenich, M. M. & Killackey, H. P. The reorganization of somatosensory cortex following peripheral nerve damage in adult and developing mammals. *Annu. Rev. Neurosci.* **6**, 325–56 (1983).
86. Kandel, E. R., Schwartz, J. H. & Jessell, T. M. *Principles of Neural Science. Neurology* **4**, (2000).

87. Kandel, M., Beis, J., Chapelain, L. Le, Guesdon, H. & Paysant, J. Non-invasive cerebral stimulation for the upper limb rehabilitation after stroke : A review. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* **55**, 657–680 (2012).
88. Khaleel, S. H., Bayoumy, I. M., El-Nabil, L. M. & Moustafa, R. R. Differential hemodynamic response to repetitive transcranial magnetic stimulation in acute stroke patients with cortical versus subcortical infarcts. *Eur. Neurol.* **63**, 337–42 (2010).
89. Khedr, E. M., Abdel-Fadeil, M. R., Farghali, A. & Qaid, M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischaemic stroke. *Eur. J. Neurol.* **16**, 1323–30 (2009).
90. Kim, S. H. *et al.* The clinical application of the arcuate fasciculus for stroke patients with aphasia: a diffusion tensor tractography study. *NeuroRehabilitation* **29**, 305–10 (2011).
91. Klöppel, S. *et al.* The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter. *Neuroimage* **40**, 1782–91 (2008).
92. Kocak, M., Ulmer, J. L., Sahin Ugurel, M., Gaggl, W. & Prost, R. W. Motor homunculus: passive mapping in healthy volunteers by using functional MR imaging--initial results. *Radiology* **251**, 485–92 (2009).
93. Koch, G. *et al.* Altered dorsal premotor-motor interhemispheric pathway activity in focal arm dystonia. *Mov. Disord.* **23**, 660–668 (2008).
94. Kraus, D. & Gharabaghi, A. Projecting Navigated TMS Sites on the Gyral Anatomy Decreases Inter-subject Variability of Cortical Motor Maps. *Brain Stimul.* **8**, 831–837
95. Krings, T. *et al.* Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology. *Neurosurg. Rev.* **24**, 171–9 (2001).
96. Künimatsu, A. *et al.* The optimal trackability threshold of fractional anisotropy for diffusion tensor tractography of the corticospinal tract. *Magn. Reson. Med. Sci.* **3**, 11–7 (2004).
97. Kuppuswamy, A., Clark, E. V, Turner, I. F., Rothwell, J. C. & Ward, N. S. Post-stroke fatigue: a deficit in corticomotor excitability? *Brain* **138**, 136–48 (2015).

98. Lackland, D. T. *et al.* Factors influencing the decline in stroke mortality: a statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. **45**, 315–53 (2014).
99. Lalli, S. *et al.* Epidural premotor cortical stimulation in primary focal dystonia: Clinical and 18F-fluoro deoxyglucose positron emission tomography open study. *Mov. Disord.* **27**, 533–538 (2012).
100. Lansberg, M. G., Bluhmki, E. & Thijs, V. N. Efficacy and safety of tissue plasminogen activator 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke: a metaanalysis. *Stroke*. **40**, 2438–41 (2009).
101. Lansberg, M. G., Schrooten, M., Bluhmki, E., Thijs, V. N. & Saver, J. L. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke*. **40**, 2079–84 (2009).
102. Di Lazzaro, V. *et al.* The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin. Neurophysiol.* **115**, 255–66 (2004).
103. Di Lazzaro, V. *et al.* Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of epidural activity in conscious humans. *J. Neurophysiol.* **96**, 1765–71 (2006).
104. Di Lazzaro, V. *et al.* The level of cortical afferent inhibition in acute stroke correlates with long-term functional recovery in humans. *Stroke* **43**, 250–252 (2012).
105. Lazzaro, V. Di, Ziemann, U. & Lemon, R. N. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimul.* **1**, 345–362 (2008).
106. Lewko, J. P., Stokić, D. S. & Tarkka, I. M. Dissociation of cortical areas responsible for evoking excitatory and inhibitory responses in the small hand muscles. *Brain Topogr.* **8**, 397–405 (1996).
107. Liepert, J., Hamzei, F. & Weiller, C. Motor cortex disinhibition of the unaffected hemisphere after acute stroke. *Muscle Nerve* **23**, 1761–3 (2000).
108. Liepert, J., Storch, P., Fritsch, A. & Weiller, C. Motor cortex disinhibition in acute stroke. *Clin. Neurophysiol.* **111**, 671–6 (2000).

109. Liepert, J. Motor cortex excitability in stroke before and after constraint-induced movement therapy. *Cogn. Behav. Neurol.* **19**, 41–7 (2006).
110. Liepert, J., Haevernick, K., Weiller, C. & Barzel, A. The surround inhibition determines therapy-induced cortical reorganization. *Neuroimage* **32**, 1216–20 (2006).
111. Liepert, J., Zittel, S. & Weiller, C. Improvement of dexterity by single session low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex in acute stroke: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *Restor. Neurol. Neurosci.* **25**, 461–5 (2007).
112. Liew, S., Santarnecchi, E., Buch, E. R. & Cohen, L. G. Non-invasive brain stimulation in neurorehabilitation: local and distant effects for motor recovery. *Front. Hum. Neurosci.* **8**, 378 (2014).
113. Lindenberg, R. *et al.* Structural integrity of corticospinal motor fibers predicts motor impairment in chronic stroke. *Neurology* **74**, 280–287 (2010).
114. Lindenberg, R., Renga, V., Zhu, L. L., Nair, D. & Schlaug, G. Bihemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients. *Neurology* **75**, 2176–84 (2010).
115. Lindenberg, R., Zhu, L. L., Rüber, T. & Schlaug, G. Predicting functional motor potential in chronic stroke patients using diffusion tensor imaging. *Hum. Brain Mapp.* **33**, 1040–1051 (2012).
116. Lioumis, P. *et al.* Probing modifications of cortical excitability during stroke recovery with navigated transcranial magnetic stimulation. *Top. Stroke Rehabil.* **19**, 182–92 (2012).
117. Lioumis, P. *et al.* A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci. Methods* **204**, 349–54 (2012).
118. Liu, J., Qin, W., Zhang, J., Zhang, X. & Yu, C. Enhanced interhemispheric functional connectivity compensates for anatomical connection damages in subcortical stroke. *Stroke.* **46**, 1045–51 (2015).

119. Lo, A. C. *et al.* Robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *N. Engl. J. Med.* **362**, 1772–83 (2010).
120. Lotze, M. *et al.* Comparison of representational maps using functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Clin. Neurophysiol.* **114**, 306–312 (2003).
121. Loubinoux, I. *et al.* Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* **20**, 2166–80 (2003).
122. Malcolm, M. P. *et al.* Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin. Neurophysiol.* **117**, 1037–46 (2006).
123. Mang, C. S. *et al.* Diffusion imaging and transcranial magnetic stimulation assessment of transcallosal pathways in chronic stroke. *Clin. Neurophysiol.* (2015). doi:10.1016/j.clinph.2014.12.018
124. Manganotti, P. *et al.* Motor disinhibition in affected and unaffected hemisphere in the early period of recovery after stroke. *Clin. Neurophysiol.* **113**, 936–943 (2002).
125. Manganotti, P., Acler, M., Zanette, G. P., Smania, N. & Fiaschi, A. Motor cortical disinhibition during early and late recovery after stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* **22**, 396–403 (2008).
126. Marconi, B., Pecchioli, C., Koch, G. & Caltagirone, C. Functional overlap between hand and forearm motor cortical representations during motor cognitive tasks. *Clin. Neurophysiol.* **118**, 1767–75 (2007).
127. Matsunaga, K., Takechi, U., Nakanishi, R. & Tsuji, S. Longitudinal studies of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke. *2012 ICME Int. Conf. Complex Med. Eng. C. 2012 Proc.* 445–448 (2012). doi:10.1109/ICCME.2012.6275682
128. McCombe Waller, S. *et al.* Sequencing bilateral and unilateral task-oriented training versus task oriented training alone to improve arm function in individuals with chronic stroke. *BMC Neurol.* **14**, 236 (2014).

129. McKiernan, B. J., Marcario, J. K., Karrer, J. H. & Cheney, P. D. Correlations between corticomotoneuronal (CM) cell postspike effects and cell-target muscle covariation. *J. Neurophysiol.* **83**, 99–115 (2000).
130. McKiernan, B. J., Marcario, J. K., Karrer, J. H. & Cheney, P. D. Corticomotoneuronal postspike effects in shoulder, elbow, wrist, digit, and intrinsic hand muscles during a reach and prehension task. *J. Neurophysiol.* **80**, 1961–80 (1998).
131. Mochizuki, H., Huang, Y. & Rothwell, J. C. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J. Physiol.* **561**, 331–338 (2004).
132. Mokienco, O. A. *et al.* Increased motor cortex excitability during motor imagery in brain-computer interface trained subjects. *Front. Comput. Neurosci.* **7**, 168 (2013).
133. Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R. & Cohen, L. G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann. Neurol.* **55**, 400–9 (2004).
134. Ngomo, S., Leonard, G., Moffet, H. & Mercier, C. Comparison of transcranial magnetic stimulation measures obtained at rest and under active conditions and their reliability. *J. Neurosci. Methods* **205**, 65–71 (2012).
135. Nudo, R. J. Recovery after brain injury: mechanisms and principles. *Front. Hum. Neurosci.* **7**, 887 (2013).
136. Nudo, R. J. & Cramer, S. C. *Brain Repair After Stroke*. (Cambridge University Press, 2010).
137. Oh, B., Kim, D. & Paik, N. Disinhibition in the Unaffected Hemisphere Is Related. 512–515 (2010). doi:10.3109/00207451003760114
138. Oh, B.-M., Kim, D.-Y. & Paik, N.-J. Disinhibition in the unaffected hemisphere is related with the cortical involvement of the affected hemisphere. *Int. J. Neurosci.* **120**, 512–515 (2010).

139. Okamoto, M. *et al.* Three-dimensional probabilistic anatomical cranio-cerebral correlation via the international 10-20 system oriented for transcranial functional brain mapping. *Neuroimage* **21**, 99–111 (2004).
140. Olsen, T. S. *et al.* European Stroke Initiative Recommendations for Stroke Management-update 2003. *Cerebrovasc. Dis.* **16**, 311–37 (2003).
141. Ones, K., Yilmaz, E., Cetinkaya, B. & Caglar, N. Quality of life for patients poststroke and the factors affecting it. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **14**, 261–6
142. Paiva, W. S., Fonoff, E. T., Marcolin, M. A., Cabrera, H. N. & Teixeira, M. J. Cortical mapping with navigated transcranial magnetic stimulation in low-grade glioma surgery. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* **8**, 197–201 (2012).
143. Paulus, W. *et al.* State of the art: Pharmacologic effects on cortical excitability measures tested by transcranial magnetic stimulation. *Brain Stimul.* **1**, 151–63 (2008).
144. Pettersson, L. G., Alstermark, B., Blagovechtchenski, E., Isa, T. & Sasaski, S. Skilled digit movements in feline and primate - Recovery after selective spinal cord lesions. in *Acta Physiologica* **189**, 141–154 (2007).
145. Peurala, S. H., M. Müller-Dahlhaus, J. F., Arai, N. & Ziemann, U. Interference of short-interval intracortical inhibition (SICI) and short-interval intracortical facilitation (SICF). *Clin. Neurophysiol.* **119**, 2291–2297 (2008).
146. Picht, T. *et al.* Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: Comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery* **69**, 581–588 (2011).
147. Picht, T. *et al.* Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery* **65**, 93–8; discussion 98–9 (2009).
148. Di Pino, G. *et al.* Modulation of brain plasticity in stroke: a novel model for neurorehabilitation. *Nat. Publ. Gr.* (2014). doi:10.1038/nrneuro.2014.162
149. Pitkänen, M., Kallioniemi, E. & Julkunen, P. Extent and Location of the Excitatory and Inhibitory Cortical Hand Representation Maps: A Navigated

- Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Brain Topogr.* (2015). doi:10.1007/s10548-015-0442-6
150. Plow, E. B. *et al.* Age-related weakness of proximal muscle studied with motor cortical mapping: a TMS study. *PLoS One* **9**, e89371 (2014).
  151. Plow, E. B., Cunningham, D. A., Varnerin, N. & Machado, A. Rethinking stimulation of the brain in stroke rehabilitation: why higher motor areas might be better alternatives for patients with greater impairments. *Neuroscientist* **21**, 225–40 (2015).
  152. Prabhakaran, S., Ruff, I. & Bernstein, R. A. Acute Stroke Intervention. *JAMA* **313**, 1451 (2015).
  153. Ramachandran, V. S. & Altschuler, E. L. The use of visual feedback, in particular mirror visual feedback, in restoring brain function. *Brain* **132**, 1693–710 (2009).
  154. Rathelot, J.-A. & Strick, P. L. Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **103**, 8257–62 (2006).
  155. Rebesco, J. M., Stevenson, I. H., Körding, K. P., Solla, S. A. & Miller, L. E. Rewiring neural interactions by micro-stimulation. *Front. Syst. Neurosci.* **4**, (2010).
  156. Rehme, A. K., Eickhoff, S. B., Rottschy, C., Fink, G. R. & Grefkes, C. Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke. *Neuroimage* **59**, 2771–82 (2012).
  157. Reis, J. *et al.* Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J. Physiol.* **586**, 325–51 (2008).
  158. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M. & Pascual-Leone, A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol.* **120**, 2008–39 (2009).
  159. Rossini, P. M. *et al.* Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura. Medicophys.* **43**, 241–54 (2007).

160. Rossini, P. M. *et al.* Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin. Neurophysiol.* **126**, 1071–1107 (2015).
161. Rossini, P. M., Calautti, C., Pauri, F. & Baron, J.-C. Post-stroke plastic reorganisation in the adult brain. *Lancet. Neurol.* **2**, 493–502 (2003).
162. Rossini, P. M. & Dal Forno, G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* **15**, 263–306 (2004).
163. Rosso, C. *et al.* Contribution of corticospinal tract and functional connectivity in hand motor impairment after stroke. *PLoS One* **8**, e73164 (2013).
164. Rothgangel, A. S., Braun, S. M., Beurskens, A. J., Seitz, R. J. & Wade, D. T. The clinical aspects of mirror therapy in rehabilitation: a systematic review of the literature. *Int. J. Rehabil. Res.* **34**, 1–13 (2011).
165. Ruohonen, J. & Karhu, J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol. Clin.* **40**, 7–17 (2010).
166. Sacco, R. L. *et al.* Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on C. *Stroke.* **37**, 577–617 (2006).
167. Salminen-Vaparanta, N., Noreika, V., Revonsuo, A., Koivisto, M. & Vanni, S. Is selective primary visual cortex stimulation achievable with TMS? *Hum. Brain Mapp.* **33**, 652–65 (2012).
168. Sandrini, M. & Cohen, L. G. Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. *Handb. Clin. Neurol.* **116**, 499–524 (2013).
169. Schieber, M. H., Lang, C. E., Reilly, K. T., McNulty, P. & Sirigu, A. Selective activation of human finger muscles after stroke or amputation. *Adv. Exp. Med. Biol.* **629**, 559–75 (2009).
170. Schieber, M. H. & Santello, M. Hand function: peripheral and central constraints on performance. *J. Appl. Physiol.* **96**, 2293–300 (2004).

171. Schiemanck, S. K., Kwakkel, G., Post, M. W. M. & Prevo, A. J. H. Predictive value of ischemic lesion volume assessed with magnetic resonance imaging for neurological deficits and functional outcome poststroke: A critical review of the literature. *Neurorehabil. Neural Repair* **20**, 492–502 (2006).
172. Schiemanck, S. K., Kwakkel, G., Post, M. W. M., Kappelle, L. J. & Prevo, A. J. H. Predicting long-term independency in activities of daily living after middle cerebral artery stroke: does information from MRI have added predictive value compared with clinical information? *Stroke*. **37**, 1050–4 (2006).
173. Schneider, S. A. *et al.* Modulatory effects of 5Hz rTMS over the primary somatosensory cortex in focal dystonia--an fMRI-TMS study. *Mov. Disord.* **25**, 76–83 (2010).
174. Schulz, R. *et al.* Assessing the integrity of corticospinal pathways from primary and secondary cortical motor areas after stroke. *Stroke*. **43**, 2248–51 (2012).
175. Schweighofer, N., Choi, Y., Winstein, C. & Gordon, J. Task-oriented rehabilitation robotics. *Am. J. Phys. Med. Rehabil.* **91**, S270–9 (2012).
176. Shafi, M. M., Brandon Westover, M., Oberman, L., Cash, S. S. & Pascual-Leone, A. Modulation of EEG functional connectivity networks in subjects undergoing repetitive transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr.* **27**, 172–191 (2014).
177. Shimizu, T. *et al.* Motor cortical disinhibition in the unaffected hemisphere after unilateral cortical stroke. *Brain* **125**, 1896–1907 (2002).
178. Sollmann, N. *et al.* Inter- and intraobserver variability in motor mapping of the hotspot for the abductor policis brevis muscle. *BMC Neurosci.* **14**, 94 (2013).
179. Song, J. *et al.* Characterizing relationships of DTI, fMRI, and motor recovery in stroke rehabilitation utilizing brain-computer interface technology. *Front. Neuroeng.* **7**, 31 (2014).
180. Sterr, A. & Conforto, A. B. Plasticity of adult sensorimotor system in severe brain infarcts: Challenges and opportunities. *Neural Plasticity* **2012**, (2012).
181. Stinear, C. M. *et al.* Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* **130**, 170–180 (2007).

182. Stinear, C. M., Barber, P. A., Coxon, J. P., Fleming, M. K. & Byblow, W. D. Priming the motor system enhances the effects of upper limb therapy in chronic stroke. *Brain* **131**, 1381–90 (2008).
183. Stinear, C. M., Barber, P. A., Petoe, M., Anwar, S. & Byblow, W. D. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* **135**, 2527–2535 (2012).
184. Stinear, C. M. & Byblow, W. D. Predicting and accelerating motor recovery after stroke. *Curr. Opin. Neurol.* **27**, 624–30 (2014).
185. Stinear, C. M. & Ward, N. S. How useful is imaging in predicting outcomes in stroke rehabilitation? *Int. J. Stroke* **8**, 33–7 (2013).
186. Sung, W.-H. *et al.* Efficacy of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor recovery in hemiplegic stroke patients. *Stroke*. **44**, 1375–82 (2013).
187. Swayne, O. B. C., Rothwell, J. C., Ward, N. S. & Greenwood, R. J. Stages of motor output reorganization after hemispheric stroke suggested by longitudinal studies of cortical physiology. *Cereb. Cortex* **18**, 1909–22 (2008).
188. Tak, H. J. & Jang, S. H. Relation between aphasia and arcuate fasciculus in chronic stroke patients. *BMC Neurol.* **14**, 46 (2014).
189. Takechi, U. *et al.* Longitudinal changes of motor cortical excitability and transcallosal inhibition after subcortical stroke. *Clin. Neurophysiol.* **125**, 2055–69 (2014).
190. Takemi, M., Masakado, Y., Liu, M. & Ushiba, J. Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in human primary motor cortex. *J. Neurophysiol.* **110**, 1158–66 (2013).
191. Takeuchi, N., Chuma, T., Matsuo, Y., Watanabe, I. & Ikoma, K. Repetitive transcranial magnetic stimulation of contralesional primary motor cortex improves hand function after stroke. *Stroke*. **36**, 2681–6 (2005).
192. Talelli, P. *et al.* Theta burst stimulation in the rehabilitation of the upper limb: a semirandomized, placebo-controlled trial in chronic stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair* **26**, 976–87 (2012).

193. Terao, Y. *et al.* Localizing the site of magnetic brain stimulation by functional MRI. *Exp. brain Res.* **121**, 145–52 (1998).
194. Thrift, A. G. *et al.* Global stroke statistics. *Int. J. Stroke* **9**, 6–18 (2014).
195. Vaalto, S. *et al.* Long-term plasticity may be manifested as reduction or expansion of cortical representations of actively used muscles in motor skill specialists. *Neuroreport* **24**, 596–600 (2013).
196. Vaalto, S. *et al.* Corticospinal output and cortical excitation-inhibition balance in distal hand muscle representations in nonprimary motor area. *Hum. Brain Mapp.* **32**, 1692–1703 (2011).
197. Veugen, L. C., Hoffland, B. S., Stegeman, D. F. & Van De Warrenburg, B. P. Inhibition of the dorsal premotor cortex does not repair surround inhibition in writer's cramp patients. *Exp. Brain Res.* **225**, 85–92 (2013).
198. Vitikainen, A. M., Salli, E., Lioumis, P., Mäkelä, J. P. & Metsähonkala, L. Applicability of nTMS in locating the motor cortical representation areas in patients with epilepsy. *Acta Neurochir. (Wien)*. **155**, 507–518 (2013).
199. Wagner, T. H. *et al.* An economic analysis of robot-assisted therapy for long-term upper-limb impairment after stroke. *Stroke*. **42**, 2630–2 (2011).
200. Walter, A. *et al.* Coupling BCI and cortical stimulation for brain-state-dependent stimulation: methods for spectral estimation in the presence of stimulation after-effects. *Front. Neural Circuits* **6**, 87 (2012).
201. Ward, N. S. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eura. Medicophys.* **43**, 285–94 (2007).
202. Ward, N. Assessment of cortical reorganisation for hand function after stroke. *J Physiol* **23**, 5625–5632 (2011).
203. Ward, N. S. Getting lost in translation. *Curr. Opin. Neurol.* **21**, 625–7 (2008).
204. Ward, N. S. *et al.* The relationship between brain activity and peak grip force is modulated by corticospinal system integrity after subcortical stroke. *Eur. J. Neurosci.* **25**, 1865–73 (2007).
205. Ward, N. S. *et al.* Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain* **129**, 809–19 (2006).

206. Wassermann, E. M. *et al.* Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **89**, 424–33 (1993).
207. Werhahn, K. J., Conforto, A. B., Kadom, N., Hallett, M. & Cohen, L. G. Contribution of the ipsilateral motor cortex to recovery after chronic stroke. *Ann. Neurol.* **54**, 464–72 (2003).
208. Wessel, M. J., Zimmerman, M. & Hummel, F. C. Non-invasive brain stimulation: an interventional tool for enhancing behavioral training after stroke. *Front. Hum. Neurosci.* **9**, 265 (2015).
209. Wolf, S. L. *et al.* Intra-subject reliability of parameters contributing to maps generated by transcranial magnetic stimulation in able-bodied adults. *Clin. Neurophysiol.* **115**, 1740–1747 (2004).
210. Wright, Z. A., Rymer, W. Z. & Slutzky, M. W. Reducing Abnormal Muscle Coactivation After Stroke Using a Myoelectric-Computer Interface: A Pilot Study. *Neurorehabil. Neural Repair* **28**, 443–451 (2013).
211. Yao, J., Chen, A., Carmona, C. & Dewald, J. P. A. Cortical overlap of joint representations contributes to the loss of independent joint control following stroke. *Neuroimage* **45**, 490–9 (2009).
212. Yin, D. *et al.* Functional reorganization associated with outcome in hand function after stroke revealed by regional homogeneity. *Neuroradiology* **55**, 761–770 (2013).
213. Zartl, M., Kapfer, T. & Muellbacher, W. Functional topography of cortical thumb movement representations in human primary motor cortex. *Brain Topogr.* **27**, 228–39 (2014).
214. Zheng, X. & Schlaug, G. Structural white matter changes in descending motor tracts correlate with improvements in motor impairment after undergoing a treatment course of tDCS and physical therapy. **9**, 1–10 (2015).
215. Ziemann, U. *et al.* TMS and drugs revisited 2014. *Clin. Neurophysiol.* (2014). doi:10.1016/j.clinph.2014.08.028
216. Ziemann, U. TMS and drugs. *Clin. Neurophysiol.* **115**, 1717–29 (2004).

**Список работ, опубликованных автором по теме диссертации:**

217. Nazarova M., Blagovechtchenski E. Modern brain mapping – what do we map nowadays? *Frontiers in Psychiatry* **6:89**,1–4 (2015).
218. Papadelis C., Ahtam B., Nazarova M., Nimec D., Snyder B., Grant P. E., Okada Y., Cortical somatosensory reorganization in children with spastic cerebral palsy: a multimodal neuroimaging study. *Frontiers in Human Neuroscience* **8:725**, 1–15 (2014).
219. Butorina A., Prokofyev A., Nazarova M., Litvak V., Stroganova T. The mirror illusion induces high gamma oscillations in the absence of movement. *Neuroimage* **103**, 181–191 (2014).
220. Червяков А.В., Пирадов М.А., Назарова М.А., Савицкая Н.Г., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н. Картирование моторного представительства m. abductor pollicis brevis у здоровых добровольцев с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia Nexstim. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* **6**, 14-17 (2012).
221. Назарова М.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. Зрительная обратная связь – зеркальная терапия в нейрореабилитации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* **6**, 36-41 (2012).
222. Nazarova M., Piradov M., Novikov P., Konovalov R, Blagovechtchenski E., Nikulin V. Multimodal neuroimaging study of hand motor recovery prognosis in chronic ischemic stroke patients. *European Journal of Neurology* **22**, 34 (2015) (Suppl. 1).
223. Chervyakov A.V., Piradov M.A., Chernikova L.A., Nazarova M.A., Gnezditsky V.V., Savitskaya N.G., Fedin P.A.. Capability of navigated repeated transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation (Randomized blind sham-controlled study). *Journal of the Neurological Sciences* **333**, e246-e247 (2013).
224. Nazarova M., Piradov M.A., Novikov P., Konovalov R., Blagovechtchenski E., Nikulin V. Multimodal assessment of the motor system for hand motor recovery

- prognosis in chronic ischemic stroke patients - fMRI-DTI-nTMS study. Материалы конференции *"Фундаментальная и клиническая неврология. Транскраниальная магнитная стимуляция: достижения и перспективы"*, Москва, 131-134 (2015).
225. Nazarova M., Piradov M.A., Novikov P., Konovalov R., Blagovechtchenski E., Pozdeeva D., Nikulin V. Multi-muscle navigated TMS mapping combined with corticospinal tract assessment in chronic ischemic stroke patients. Материалы конференции *"Society for Neuroscience"*, Chicago, **2015-S-16531-SfN** (2015).
226. Nazarova M., Piradov M.A., Novikov P., Konovalov R., Blagovechtchenski E., Nikulin V., Multimodal assessment of the motor system for hand motor recovery prognosis in chronic ischemic stroke patients - fMRI-DTI-nTMS approach (preliminary results). Материалы междисциплинарного семинара *"Когнитивный контроль, коммуникация и восприятие: психологические и нейробиологические аспекты"* НИУ ВШЭ, Москва (2014).
227. Назарова М. А., Пирадов М. А. Зеркальная терапия в нейрореабилитации. *Русский медицинский журнал* **6**, 1563-1567 (2014).
228. Назарова М. А., Зрительная обратная связь – зеркальная терапия в нейрореабилитации. глава в монографии *"Нейрореабилитация"* (2015) – в печати.
229. Назарова М.А., Зеркальная терапия, глава в монографии *"Неврология 21 века"* (2015) – в печати.
230. Nazarova M., Piradov M., Novikov P., Blagovechtchenski E., Nikulin V. Multimodal assessment of the motor system for hand motor recovery prognosis in chronic stroke patients - possibility of cortical mapping of hand synergies using navigated TMS. Материалы конференции *"Society for Neuroscience"*, Washington, DC (2014).
231. Piradov M., Chernikova L., Tanashyan M., Kadykov A., Nazarova M., Gnezditsky V., Konovalov R., Savitskaya N., Fedin P., Suslin A., Glebov M., Dobrynina L. Navigated repeated transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation (randomized blind sham-controlled study), Preliminary results:

- safety and tolerability. Материалы конференции "*5th International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation*", Leipzig, 316 (2013).
232. Nazarova MA, Piradov MA, Korepina OS, Chervyakov AV, Savitskaya NG, Konovalov RN, Chernikova LA, Dobrynina LA. The possibility of somatotopic mapping of the hand representation in human primary motor cortex by navigated transcranial magnetic stimulation. Материалы конференции "*International symposium on Functional Neuroimaging: Basic Research and Clinical Applications*", Москва, 41-42 (2012).
233. Пирадов М.А., Назарова М.А., Корепина О.С., Савицкая Н.Г., Коновалов Р.Н., Черникова Л.А., Добрынина Л.А. Возможности соматотопического картирования моторной коры руки с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции. *Функциональная диагностика, специальный выпуск* **1**, 87-88 (2012).
234. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Назарова М.А., Черникова Л.А. Опыт применения навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia Nexstim у здоровых добровольцев. Материалы *X Всероссийского съезда неврологов*, Нижний Новгород, 678-679 (2012).

## ПРИЛОЖЕНИЕ 1. ПРОГРАММНОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ

### Разработанное программное обеспечение

Для количественного обсчета характеристик карт корковых репрезентаций мышц, получаемых в результате нТМС картирования, была разработана программа "Superposition" (язык реализации C++) на платформе Windows, открытых аналогов которой на настоящий момент не существует. Параметры, получаемые в программе, включают: горячие точки и центры тяжести корковых репрезентаций, площади корковых репрезентаций (в дальнейшем - S APB и S EDC), площади с учетом амплитуды ВМО в каждой точке стимуляции (в дальнейшем - объемы репрезентации V APB, V EDC) и их наложение друг на друга. Программа также позволяет определять расстояния между любыми из точек стимуляции и любыми заданными точками в индивидуальных МРТ координатах.

Все обсчеты в программе происходят с наложением областей стимуляции на индивидуальное структурное МРТ изображение в режиме T1, что позволяет количественно оценивать расположение двигательных ТМС карт на коре.

### Общее описание программы

#### *Исходные данные:*

1. Координаты максимума рассчитанной напряженности электрического поля по данным Nexstim для каждого исследуемого канала ЭМГ (в дальнейшем точки стимуляции) и амплитуда ВМО в каждой из этих точек (.nbe файлы). Возможно принятие любых других координат, получаемых в результате использования программ навигации, отличных от Nexstim.
2. Индивидуальные структурные МРТ данные (T1 MPR) в формате NiFti.
3. Минимальное значение амплитуды ВМО, учитываемое при дальнейших расчетах.

*Последовательность анализа:*

1. Нахождение параметров уравнения сферы, наиболее близко расположенной к точкам стимуляции, при помощи метода наименьших квадратов.
2. Проецирование точек стимуляции на найденную сферу.
3. Определение границ области стимуляции.
4. Построение трехмерной поверхности области стимуляции, используя метод ABOS, позволяющий восстановить поверхность по ряду точек при помощи повторения трех процедур: натяжения, линейного натяжения и сглаживания до достижения заданной точности.
5. Вычисление площади корковой репрезентации каждого канала ЭМГ ( $\text{см}^2$ ) с учетом необходимого порога ВМО (в данном случае - 50 мкВ), расчет объема под поверхностью корковой репрезентации мышцы для каждого из каналов ЭМГ ( $\text{см}^2 \cdot \text{мкВ}$ ), вычисление площади и объема наложений изучаемых каналов ЭМГ.
6. Визуализация включает прорисовку точек стимуляции, амплитуд ВМО для всех каналов ЭМГ в каждой точке, прорисовку поверхностей, созданных по методу ABOS для каждого из каналов ЭМГ и поверхностей их наложения.
7. Выполнение пунктов 4-5 с заменой метода ABOS на расчет Гауссовой функции для каждой точки стимуляции по каждому из каналов ЭМГ.
8. Визуализация индивидуального структурного МРТ с наложением на него области стимуляции с построенными нТМС поверхностями.