

На правах рукописи

НАЗАРОВА МАРИЯ АЛЕКСАНДРОВНА

**Мультимодальная оценка реорганизации
двигательной системы руки после полушарного инсульта:
МРТ-ТМС исследование
14.01.11 – нервные болезни**

АВТОРЕФЕРАТ

**диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Москва – 2015

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр неврологии»

Научный руководитель:

Член-корреспондент РАН, профессор,
Доктор медицинских наук

М.А. Пирадов

Научный консультант:

Кандидат медицинских наук

Р.Н. Коновалов

Официальные оппоненты:

Исакова Елена Валентиновна, доктор медицинских наук, профессор кафедры неврологии Факультета усовершенствования врачей Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», главный научный сотрудник отделения неврологии

Сидякина Ирина Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая отделением нейрореабилитации Центра восстановительной медицины и реабилитации Федерального государственного автономного учреждения «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «24» ноября 2015 года в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г.Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБНУ НЦН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80 и на сайте www.neurology.ru

Автореферат разослан « ___ » _____ 2015 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
кандидат медицинских наук

Е.В. Гнедовская

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Инсульт является одной из основных причин смертности и главной причиной длительной инвалидизации пациентов во всем мире (Olsen et al. 2003; Суслина, Пирадов 2009; Pino et al. 2014). Парез руки и, в особенности, ее дистального отдела - кисти, является одним из самых частых нарушений у больных, перенесших ишемический инсульт. 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 применения этих методов для двигательной реабилитации после инсульта остаются противоречивыми (Adeyemo et al. 2012; Hsu et al. 2012; Nao et al. 2013; Elsner et al. 1996).

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. К настоящему времени проведено множество исследований, выявивших возможные факторы реорганизации двигательной системы после инсульта. Основными из них 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 исследования анатомической сохранности вещества мозга и реорганизации нейрональных сетей двигательной системы соответственно, а также метод диагностической транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС), позволяющий неинвазивно изучать функциональную сохранность двигательных путей, корковые процессы торможения/возбуждения, а также проводить картирование коры для изучения ее реорганизации.

Несмотря на большое количество работ, исследующих 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 являться условием выбора оптимального и последовательного реабилитационного плана на всех этапах постинсультного периода и позволит избежать применения единой 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 непораженного 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 непораженного полушария у больных в хронической стадии полушарного ишемического инсульта, выявившее выраженное растормаживание двигательной коры непораженного полушария головного мозга у пациентов с хорошим двигательным восстановлением по сравнению с пациентами с неблагоприятным восстановлением, показатели внутримушечного 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 непораженного полушария после инсульта. Продемонстрировано увеличение корковых репрезентаций мышц кисти в двигательной коре непораженного 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 неповрежденного 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 неповрежденного 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 неповрежденного 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 двигательного порога покоя (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 неповрежденного полушария в хроническом периоде ишемического инсульта у пациентов разной степени восстановления должны учитываться при планировании нейромодулирующих вмешательств в ходе нейрореабилитации.

Основные 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 с неблагоприятным восстановлением, 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.

Апробация работы

Апробация работы состоялась на совместном заседании научных сотрудников 1, 2, 3, 5, 6 неврологических отделений, научно-консультативного отделения, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения реанимации и интенсивной терапии, отделения нейрохирургии, лаборатории клинической нейрофизиологии, лаборатории патологической анатомии ФГБНУ «Научный центр неврологии» 30 июля 2015 года.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены: на международном симпозиуме "Functional Neuroimaging: Basic Research and Clinical Applications" (Москва, 2012), X Всероссийском съезде неврологов (Нижний Новгород, 2012), конференции "Функциональная диагностика" (Москва, 2012), на 5 международной конференции - "International Conference on Non-Invasive Brain Stimulation" (Лейпциг, 2013), международной конференции "Society for Neuroscience" (Вашингтон, 2014), международной школе "2nd TMS-EEG Summer School: Probing Brain Dynamics" (Хельсинки, 2014), междисциплинарном семинаре "Когнитивный контроль, коммуникация и восприятие: психологические и нейробиологические аспекты" (Москва, 2014), конференции «Фундаментальная и клиническая неврология. Транскраниальная магнитная

стимуляция: достижения и перспективы» (Москва, 2015), международной конференции "1st Congress of the European academy of neurology" (Берлин, 2015), а также на локальных семинарах отделения нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ "Научный центр неврологии", центра нейроэкономики и когнитивных исследований НИУ ВШЭ, Центра Berenson-Allen Center for Noninvasive Brain Stimulation, Гарвардская Медицинская школа (США) и лаборатории BioMag HUSLab Центрального госпиталя Хельсинки (Финляндия).

Внедрение результатов работы.

Полученные результаты внедрены в практику работы отделения нейрореабилитации и физиотерапии и отделения лучевой диагностики ФГБНУ НЦН.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 18 научных работ, из них 5 в журналах, рекомендуемых ВАК Минобрнауки РФ.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, включает 4 таблицы и 40 рисунков. Работа состоит из введения, обзора литературы, общей характеристики обследованных больных и методов исследования, главы, отражающей собственные результаты, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, насчитывающего 216 источников (в том числе 5 отечественных и 211 иностранных работ).

Личный вклад автора. Автору принадлежит определяющая роль в постановке целей и задач исследования, а также в обосновании практических рекомендаций. Автором проанализировано 5 отечественных и 211 зарубежных источников литературы. Проведен сбор анамнеза, неврологический осмотр пациентов, оценка по клиническим шкалам. Самостоятельно разработан алгоритм мультимодального исследования пациентов, самостоятельно проведены фМРТ, ДТ-МРТ и ТМС исследования и анализ их результатов. Самостоятельно разработана авторская программа "Superposition" для количественной оценки нТМС карт. Самостоятельно проведен статистический анализ полученных данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

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±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 ± 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 ± 4.4), у которых проведена только оценка феноменов парной ТМС.

Клиническая оценка. Степень двигательных нарушений 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: I группа (1 и 2 балла по ШИН, ≥ 55 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.

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).

1. Нейровизуализационное исследование (МР-сканер Magnetom Avanto (Siemens, Германия) 1,5 Тесла.

1.1. МРТ в режимах T1-MPR, T2-VI.

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

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 (%) = $\text{ФА на стороне поражения} / \text{ФА на непораженной стороне} \times 100\%$. Большее значение отражало лучшую структурную целостность КСТ на стороне поражения.

1.3. Функциональное МРТ (T2*-градиентное эхо).

Для получения фМРТ данных использовалась блоковая парадигма пассивных движений указательного пальца руки с частотой 1 Гц (Добрынина Л. А. 2013).

Постобработка проводилась при помощи программы SPM8 (Statistical parametric mapping, Wellcome 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 среднесагитальной оси с помощью программы MRIcron (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricro/>) 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 (премоторная и дополнительная моторная кора - М2, ПБб); вторичная сенсорная кора (С2, ПБ 5,7,40), отдельно - нижняя теменная доля, полушария мозжечка с каждой стороны и червь мозжечка. 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 – $p_{\text{FWE}} \leq 0.05$ и $p_{\text{uncor}} < 0.05$ 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. Нейрофизиологическое ТМС обследование.

ТМС исследование проводилось с использованием ТМС на аппаратах: NBS eXimia Nexstim, навигационная система - Nexstim (все 30 пациентов, прошедших полное мультимодальное обследование и 9 добровольцев первой группы) и Magventure, навигационная система - Localite (17 здоровых добровольцев дополнительной группы). Во всех случаях ТМС проводилась катушкой в виде восьмерки с использованием МРТ навигации, позволяющей локализовать максимум магнитного поля с точностью 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 полушария. 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: активный электрод располагался над брюшком мышцы, неактивный - на 2 см дистальнее, заземляющий электрод - на запястье со стороны руки, исследуемой в настоящий момент.

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 режимов бифазной и 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 ≥ 50 мкВ в исследованной мышце. Изучались также амплитуды ВМО при надпороговой стимуляции с интенсивностью 150% ПП в горячей точке каждой из мышц.

2.2. ТМС парными стимулами - оценка феноменов внутриполушарного торможения (SICI) и облегчения (ICF).

Изучение феноменов внутриполушарного торможения (SICI) и облегчения (ICF) осуществлялось в области горячей точки мышцы в APB. Парная ТМС проводилась: у всех добровольцев – в доминантном полушарии; у всех пациентов - в непораженном полушарии, а при наличии ВМО - и в пораженном 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 внутриполушарного торможения и облегчения оценивалась относительно результатов однократной стимуляции (SP): $SICI (index, \%) = \frac{\text{среднее SICI}}{\text{среднее SP}}$; $ICF (index, \%) = \frac{\text{среднее ICF}}{\text{среднее SP}}$. Сессии SP, SICI, ICF при стимуляции одного полушария следовали в случайном порядке. В каждой сессии проводилось от 11 до 15 предъявлений стимула.

2.3. нТМС мультимышечное картирование.

Проводилось картирование корковых репрезентаций мышц APB и EDC с учетом индивидуальной МРТ анатомии. У всех здоровых испытуемых картирование проводилось с доминантой стороны, в некоторых случаях - с 2-х сторон. У пациентов при наличии ВМО при стимуляции двигательной коры пораженной стороны проводилось картирование обоих 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 включал

визуальную оценку размеров и расположения карты относительно индивидуального МРТ испытуемого, а также количественный анализ. 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.

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 $p < 0.05$.

Диссертационное исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ ИЦН (Протокол № 312 от 29.02.2012 г.). Все участники перед исследованием прошли процедуру информированного согласия.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

1. Мультимодальное nTМС-фМРТ исследование у добровольцев

Протокол мультимодальной оценки был отработан на группе здоровых добровольцев. Были получены собственные нормы ТМС параметров и данных активации фМРТ при использовании пассивной парадигмы разгибания указательного пальца.

При ТМС исследовании моторной 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 порог покоя при бифазной стимуляции (ПП % ViP) составлял $38.08 \pm 5.14\%$, что соответствует данным литературы (Groppa et al. 2012; Rossini et al. 2015). 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 ± 0.44 , дисперсия - 0.19 ICF/SP - 3.29 ± 2.46 , дисперсия - 6.07; для дополнительной группы добровольцев - 0.49 ± 0.29 , дисперсия - 0.09, ICF/SP - 2.32 ± 1.21 , дисперсия - 1.46 (рис. 1). 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 (Lazzaro et al. 2012; Du et al. 2014; Chen 2004; Ziemann et al. 2014).

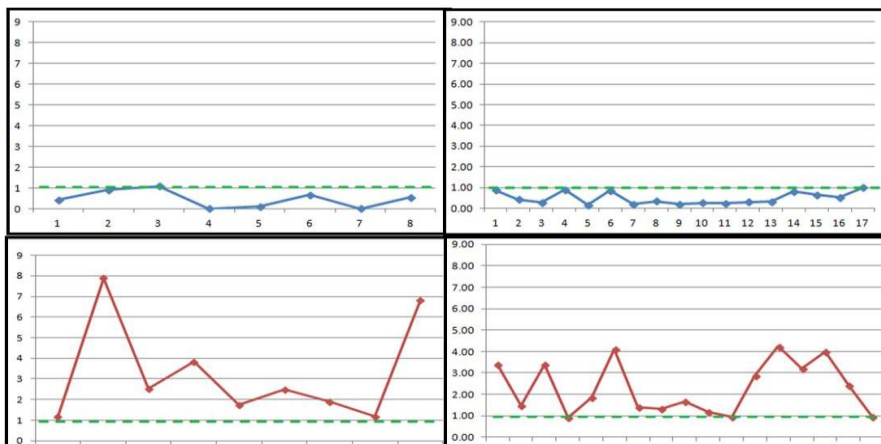


Рисунок 1 – Нормализованные значения SICI (синие графики) и ICF (красные графики) у основной группы (слева) и дополнительной группы добровольцев (справа) (по оси x - добровольцы, по оси y - соотношение SICI/SP или ICF/SP, соответственно).

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. 2).

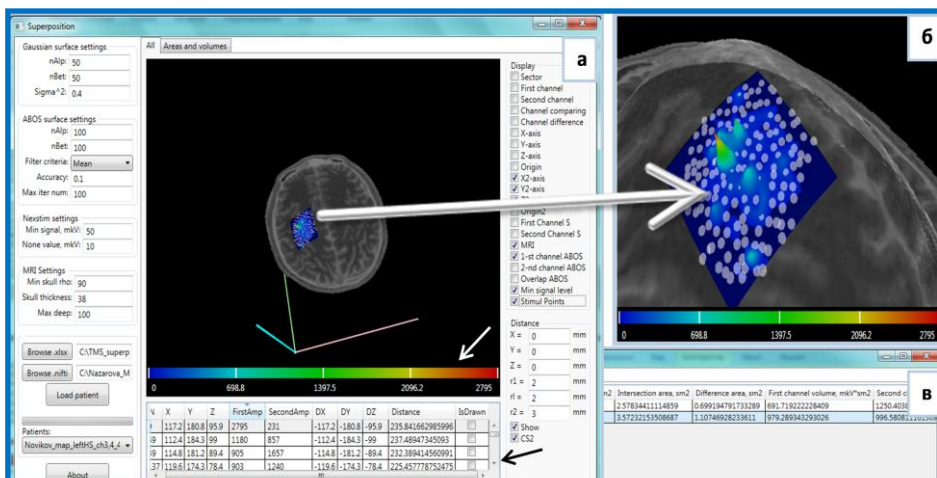


Рисунок 2 – (а) – Общий вид окна программы. Видно индивидуальное МРТ добровольца с наложенными на него результатами ТМС картирования двигательной коры по ВМО: точки стимуляции и карта корковой репрезентации мышцы АРВ в объеме - в зависимости от Ампы ВМО в каждой точке. Белой короткой стрелкой указана шкала цвета по Ампы 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.

При фМРТ исследовании с использованием пассивного разгибания указательного пальца правой руки 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 ($p_{FWE} < 0.05$) (рис. 3).

Горячие точки и центры тяжести корковых репрезентаций обеих мышц у всех исследованных здоровых добровольцев находились в первичной моторной коре на так называемой области "моторной кнопки руки". Значимой разницы размеров корковых представительства мышц АРВ и EDC получено не было.

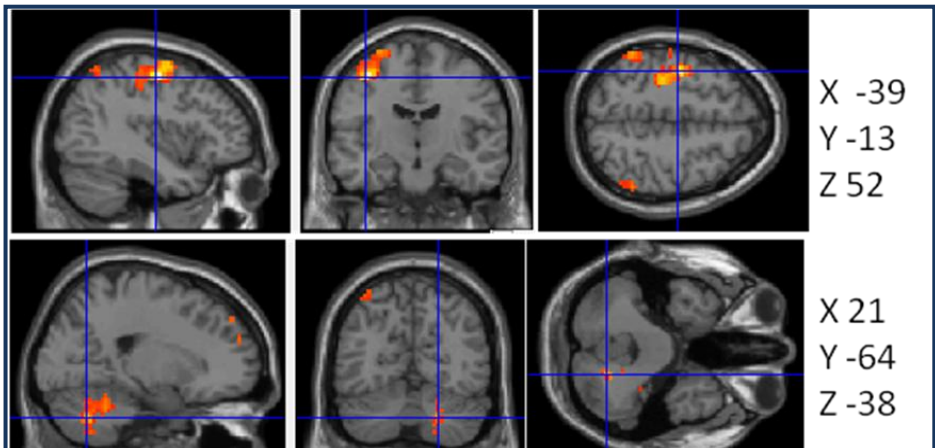


Рисунок 3 – Максимальные воксели значимых кластеров при групповой обработке статистических карт фМРТ активации у добровольцев основной группы локализовались в СМ1 контралатерального полушария и в ипсилатеральном полушарии мозжечка ($p_{FWE} < 0,05$).

2. Мультимодальное исследование больных основной группы исследования

Общая характеристика 30 больных, прошедших полное мультимодальное обследование (ТМС, ДТ-МРТ и фМРТ исследования), представлена в таблице 1. 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 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 1 – Общая характеристика больных основной группы

Возраст*, лет	Пол	Время после ИИ*, мес.	Тяжесть пареза, степень	Локализация очага
33	ж	45,8	I	подкорк.
46	м	11,7	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

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 (Kim et al. 2011; Stinear & Ward 2013; Stinear et al. 2012; Добрынина Л. А. 2013) было проведено сравнение между тремя группами восстановления по показателям сохранности КСТ.

Было показано 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. 4). Более значимые различия были получены для внутренней капсулы, в связи с чем для дальнейшего анализа использовались именно эти показатели ФА индекса.

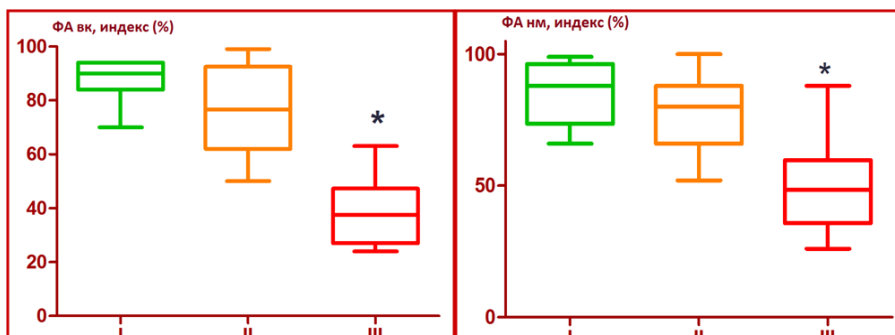


Рисунок 4 – Сопоставление значений ФА (индекс, %) во внутренней капсуле (вк) и ножке мозга (нм). Группы исходы восстановления: I – благоприятное (зеленый цвет), II – умеренное (оранжевый цвет), III – неблагоприятное (красный) (Mann-Witney U тест; $p < 0,05$ обозначены звездочкой на схеме).

Для функционального анализа сохранности КСТ оценивался ТМС моторный порог покоя в пораженном полушарии (ПП БП). При проведении корреляционного анализа связи индекса асимметрии ФА (%) во внутренней капсуле со значением ПП БП (метод Spearman) у пациентов с наличием ВМО хотя бы в одной из исследованных мышц кисти (ВМО+) корреляции получено не было (рис. 5).

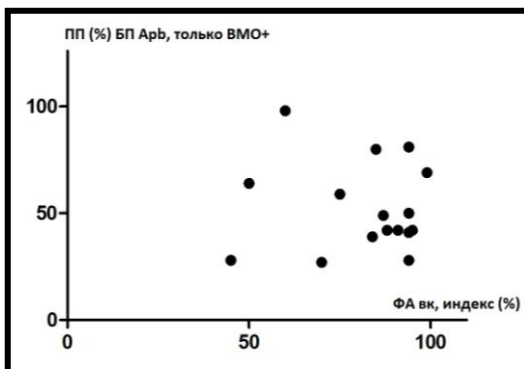


Рисунок 5 – Отсутствие корреляция значений ПП БП (%) с ФА асимметрией (%) вк (метод Spearman) у ВМО+ пациентов.

При этом при сравнении групп пациентов с наличием ВМО (ВМО+) и отсутствием ВМО (ВМО-) по показателю асимметрии ФА (%) во внутренней капсуле. Продемонстрировано их достоверное отличие (U-критерий Манна-Уитни) (рис. 6).

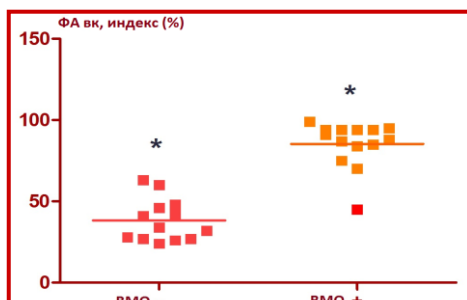


Рисунок 6 – Сопоставление значений индекса ФА асимметрии (%) во внутренней капсуле (вк) у пациентов с наличием ВМО хотя бы одной из исследованных мышц кисти и ВМО- пациентов. Достоверное различие ($p < 0.0001$, Mann-Witney U test).

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 (Klöppel et al. 2008), которая, по-видимому, исчезает у пациентов после инсульта.

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 ± 16.43 ; ПП БП EDC - 47.44 ± 16.33), в группе умеренного восстановления - шесть из семи пациентов - ВМО+, у троих из них ВМО были получены только в одной из двух исследованных мышц большой 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 ± 17.7 ; ПП БП EDC - 63.8 ± 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 среднем 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 неповрежденном полушарии (ПП ЗП) (метод Spearman, $r = 0.7601$, $p = 0.001$) (рис. 7), как и в норме, что подтверждает предположение о том, что ПП в пораженном полушарии при наличии ВМО отражает возбудимость двигательной коры, а не сохранность тракта.

При этом двигательный порог неповрежденного полушария (ПП ЗП) у пациентов различных групп восстановления не отличался (рис. 8). Также не было выявлено отличий ПП ЗП в зависимости от локализации очага или между мышцами. Это позволяет предположить, что двигательный порог неповрежденного полушария может соответствовать порогу двигательной коры до инсульта.

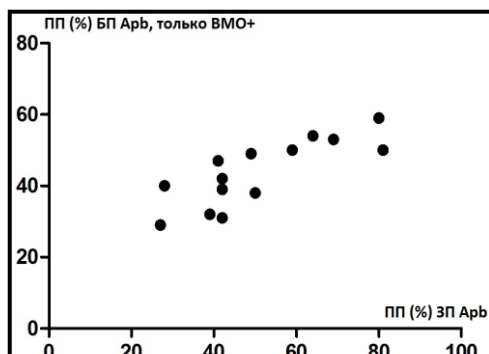


Рисунок 7 – Прямая высокая корреляция ПП БП(%) с ПП ЗП (%) у ВМО+ пациентов (метод Spearman, $r=0.7601$, $p=0.0010$).

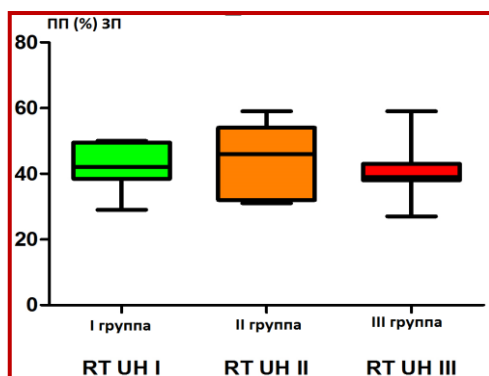


Рисунок 8 – ПП ЗП (%) у пациентов разных групп восстановления.

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 внутримушарного торможения отличались от нормы. Так, у одного из девяти 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. 1). Это свидетельствует о сохранении растормаживания в пораженном полушарии в хроническом периоде у некоторых пациентов, что по данным литературы может быть связано с лучшим восстановлением двигательной функции (Honaga et al. 2013).

При оценке феноменов SICI и ICF в непораженном полушарии было показано, что значения показателей SICI значимо отличались от 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). При

исключении из анализа пациентов с меньшим сроком после инсульта (6-12 месяцев), у всех пациентов неблагоприятного восстановления со сроком инсульта более года значения SICI/SP были менее 1, как и в группе здоровых добровольцев (рис. 9). Данный факт может быть интерпретирован, как следствие большей изолированности полушарий у больных с неблагоприятным двигательным исходом в хроническом периоде. Важно отметить, что в подостром периоде описана противоположная закономерность: большее растормаживание непораженного полушария соответствовало худшей степени восстановления (Manganotti et al. 2002; Liepert et al. 2000; Shimizu et al. 2002; Lioumis et al. 2012). Данный факт подчеркивает важность динамической оценки состояния непораженного полушария и межполушарных взаимодействий после инсульта и неабсолютную правомерность модели межполушарной конкуренции, предполагающей большее растормаживание непораженного полушария у больных с худшим двигательным исходом.

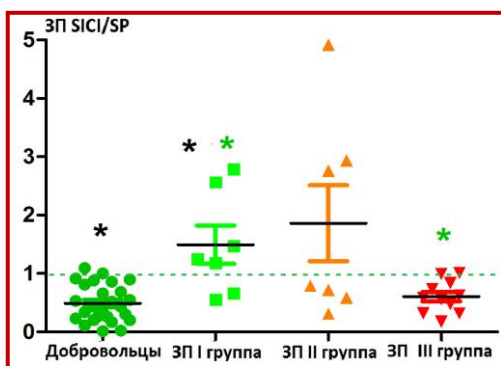


Рисунок 9 – Сравнение значений SICI/SP ЗП у пациентов трех групп восстановления и группы добровольцев. Показана значимая разница группы добровольцев и группы I, и значимая разница между I и III группами пациентов, исключены из анализа пациенты со сроком после инсульта менее 12 месяцев.

Наблюдавшихся ранее (Oh et al. 2010) различий выраженности феномена SICI в непораженном полушарии между группами пациентов в зависимости от локализации инфаркта: подкорковая (Подкорк) и корково-подкорковая локализация (Жорк), показано не было ($p=0.55$).

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 тенденция ($p=0.0564$) к большим значениям внутрикоркового облегчения у пациентов (рис. 10).

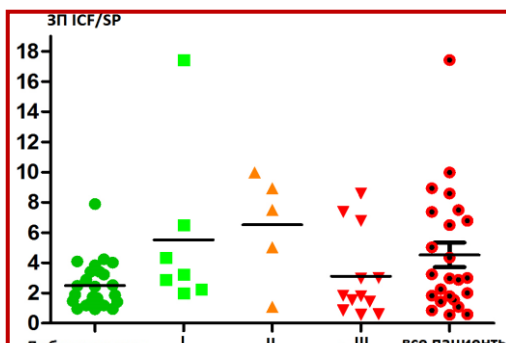


Рисунок 10 – Сравнение значений ICF/SP ЗП у всех трех групп восстановления и группы добровольцев, значимой разницы не показано, в объединенной группе пациентов величины ICF/SP незначимо ($p=0.0564$) превышают их значения в группе добровольцев.

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. 11). Однако этот результат нужно рассматривать с осторожностью в связи с малым числом исследованных больных.

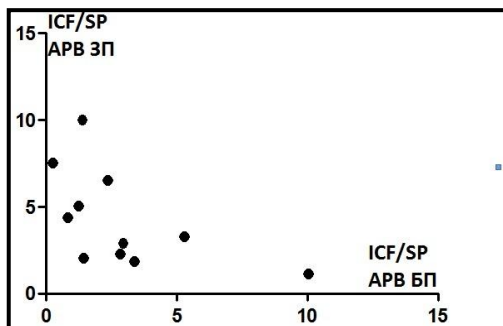


Рисунок 11 – Корреляция значений ICF/SP ЗП со значениями ICF/SP ПП (Spearman, $r=-0.7091$, $p=0.0146$).

2.3. Мультимышечное нТМС картирование моторной коры

2.3.1. ТМС картирование пораженного полушария

ТМС 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. 12) и у одного - в сторону первичной сенсорной коры (C1), отражающее процесс реорганизации двигательной коры при сохранности КСТ в сторону дополнительных двигательных областей, что согласуется с работами других авторов, демонстрирующими реорганизацию ТМС карт у пациентов с лучшей степенью восстановления (Delvaux et al. 2003; Lioumis et al. 2012).

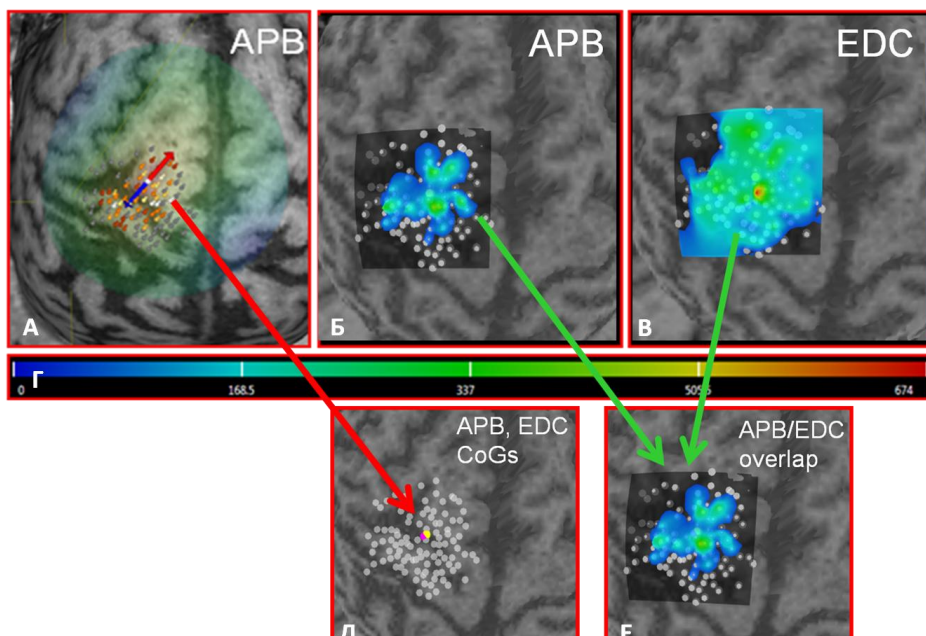


Рисунок 12 – Пример навигационного ТМС картирования пораженного полушария пациента группы I. А. Вид карты мышцы APB в программе Nexstim, размер Амп ВМО отражен цветом (от серого - ВМО менее 50 мкВ, до белого - максимальные ответы). Б. Вид объемной карты APB в окне программы "Supersposition" (размер Амп 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 ВМО можно было получить только в одной из двух исследованных мышц. На рисунке 13 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 в области первичной моторной коры, так и в области первичной сенсорной и премоторной коры.

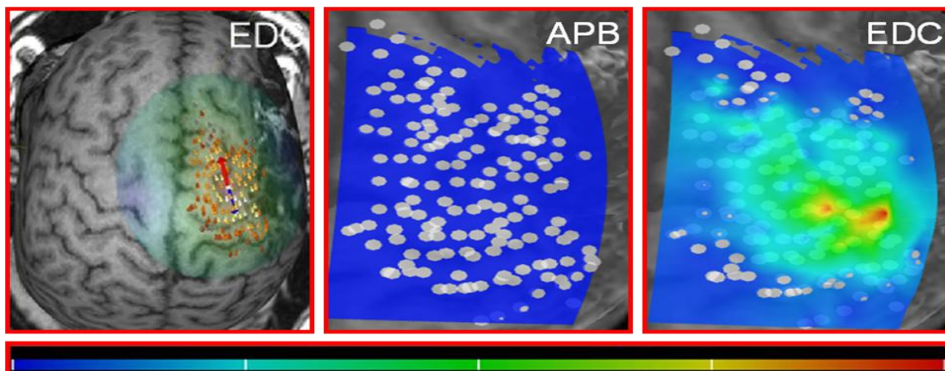


Рисунок 13 – Пример корковой карты руки в БП еще одного пациента с корковым очагом из группы II. Слева - вид карты в программе навигации Nexstim репрезентация мышцы EDC. Справа - вид карт APB (нет ВМО более 50 мкВ) и EDC (полноценная карта) в программе "Supersposition".

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 не отличались значимо 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 значимо различались между пациентами групп благоприятного и неблагоприятного восстановления (рис. 14). Большие размеры корковой репрезентации общего разгибателя пальцев 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.

При анализе взаимоотношений двигательных ТМС карт со стороны непораженного полушария и ТМС параметров его возбудимости была обнаружена взаимосвязь между результатами картирования и уровнем внутрикорового 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. 15).

Во-вторых, интересные результаты были получены относительно связи феномена внутрикорового облегчения (ICF) со степенью наложения корковых репрезентаций исследуемых мышц: обратная корреляция с феноменом облегчения была показана как для относительной (рис. 16), так и, в меньшей степени, для абсолютной площади наложения карт репрезентаций обеих мышц.

Данная закономерность, предположительно, имеет отношение к феномену латерального торможения (Beck & Hallett 2011) и может послужить основой для изучения проблемы нормальных и патологических синергий с использованием одновременного нТМС картирования нескольких мышц.

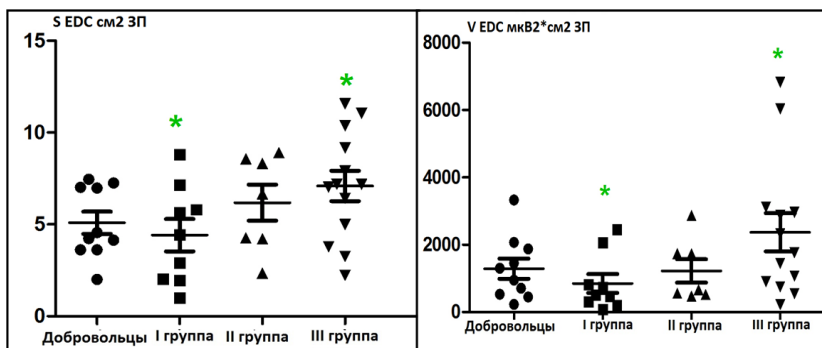


Рисунок 14 – Площади (см²) и объемы корковых репрезентаций EDC 3П (мкВ*см²) корковых репрезентаций EDC 3П. Значимое отличие групп I и III (U-критерий Манна-Уитни).

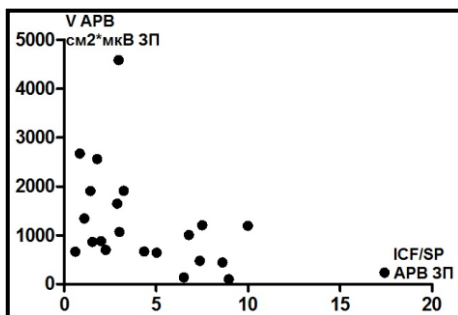


Рисунок 15 – Корреляция значений ICF/SP 3П с объемом репрезентации APB (метод Spreagman) у всех пациентов, $r=-0.5155$, $p=0.0141$.

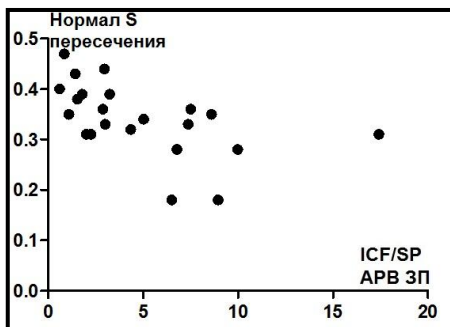


Рисунок 16 – Корреляция значений ICF/SP 3П с нормализованной площадью перекрытия корковых репрезентации APB и EDC по Spreagman у всех пациентов, $r=-0.6421$, $p=0.0013$.

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.

Статистические карты активации реорганизованных сенсомоторных нейрональных сетей всех трех групп восстановления в режиме наложения друг на друга при выполнении пассивного задания больной рукой приведены на рисунке 17. Единственное значимое отличие фМРТ паттернов пациентов с неблагоприятным восстановлением от пациентов с хорошим восстановлением - большая активация вторичной соматосенсорной коры непораженного полушария у первых ($p_{\text{uncor}} < 0.05$). Различий в объемах активации в области первичной сенсомоторной коры между группами восстановления получено не было.

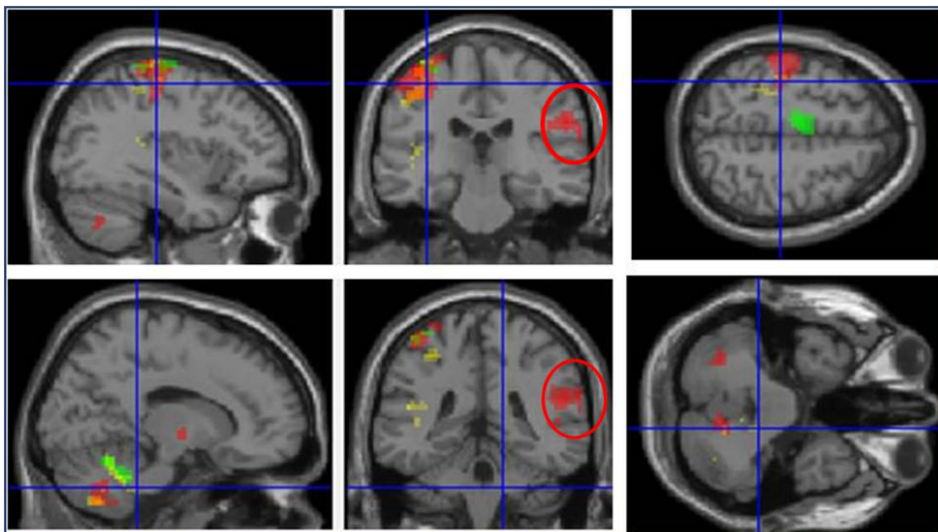


Рисунок 17 – Наложение фМРТ паттернов трех групп восстановления (I – зеленый цвет, II – желтый цвет, III – красный цвет). Единственное значимое отличие фМРТ паттернов пациентов группы неблагоприятного восстановления (III) от пациентов группы I - активация С2 непораженного полушария ($p_{\text{uncor}} < 0.05$).

Такая дополнительная вовлеченность вторичных областей коры непораженного полушария была описана ранее в фМРТ исследованиях (Grefkes & Ward 2014; I Favre et al. 2014). В то же время ее роль остается неясной: является ли она компенсаторным, негативным или же нейтральным феноменом. Этот вопрос может быть исследован в будущих работах с изучением влияния "виртуального повреждения" с помощью ТМС

данной области на функцию руки у больных разной степени восстановления и сохранности КСТ.

Нужно отметить, что при анализе статистических карт активации при выполнении задания здоровой рукой была получена тенденция ($p_{\text{uncor}} = 0.08$) к большей активации вторичной соматосенсорной области (C2) непораженного полушария у пациентов с хорошим восстановлением по сравнению с пациентами с неблагоприятным восстановлением. Это может отражать разную роль C2 непораженного полушария у этих двух групп: ее большую вовлеченность в реализацию двигательной программы пораженной конечности у больных группы неблагоприятного восстановления по сравнению с хорошо восстановившимися больными.

В связи с отмечаемой в некоторых работах зависимостью паттерна активации от локализации очага поражения (I. Favre et al. 2014) 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. 18А), что свидетельствует об очень высокой вариабельности фМРТ паттернов активации сенсомоторной коры у больных этой группы.

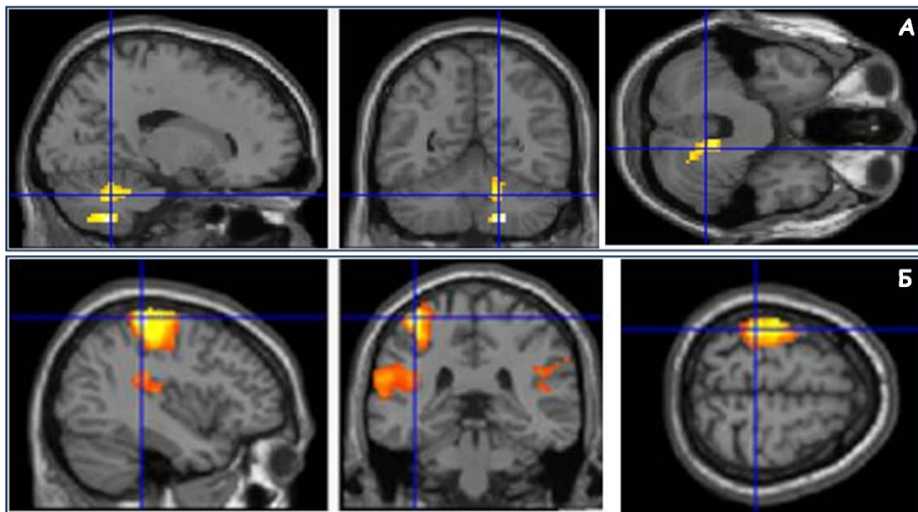


Рисунок 18 – А. Максимальный воксел единственного значимого кластера при групповой обработке пациентов группы Корк - ипсилатеральное полушарие мозжечка; Б. Максимальный воксел значимого кластера при групповой обработке пациентов группы Подкорк - СМ1 БП.

В результате групповой обработки фМРТ данных пациентов с подкорковой локализацией очага (Подкорк) была показана активация в СМ1 пораженного полушария и

в С2 пораженного полушария ($p_{FWE} < 0.05$), и, в меньшей степени, - активация в С2 непораженного полушария ($p_{FWE} = 0.072$) и в области ипсилатерального полушария мозжечка ($p_{uncor} < 0.05$) (рис. 18Б). Это свидетельствует о существенно большем единообразии паттернов активации сенсомоторной коры больных с подкорковой локализацией инфаркта по сравнению с пациентами, имеющими очаги поражения, затрагивающие кору. Данные результаты свидетельствуют о важности раздельной оценки фМРТ результатов у пациентов с подкорковыми и корково-подкорковыми инфарктами.

Была проанализирована роль активации первичной сенсомоторной коры пораженного полушария у больных с подкорковыми очагами с различной степенью восстановления. Показано, что активация СМ1 с пораженной стороны была достоверно больше у пациентов с неблагоприятным восстановлением по сравнению с хорошо восстановившимися больными (рис. 19) ($p_{uncor} < 0.05$).

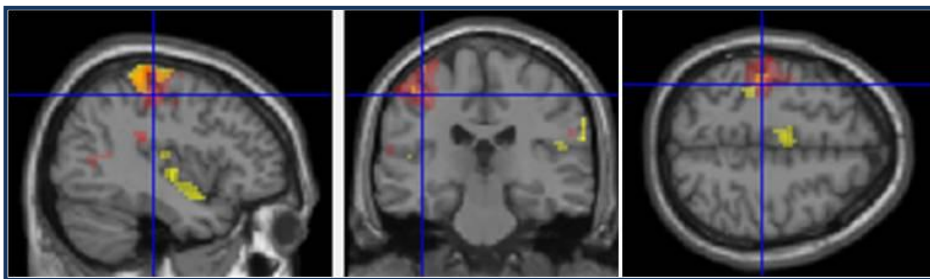


Рисунок 19 – Наложение фМРТ паттернов групп Подкорк III (красный цвет) и Подкорк I (желтый цвет).

Таким образом, можно сказать, что активация СМ1 пораженного полушария у пациентов с подкорковой локализацией инфаркта в хронической стадии не является фактором хорошего двигательного восстановления, а наоборот, может быть ассоциирована с неблагоприятным двигательным исходом. Соответственно, у данной категории больных активация СМ1 с пораженной стороны не может рассматриваться как целевой параметр при реабилитационных вмешательствах. Данный факт противоречит положению о том, что активация СМ1 пораженного полушария является "физиологичным" паттерном и благоприятна для двигательного восстановления, как предполагается во многих работах, включающих смешанные группы пациентов с подкорковыми и корковыми инсультами (I. Favre et al. 2014; Rehme et al. 2012; Calautti et al. 2010). Включение в группу обследования пациентов с различной локализацией инфаркта может объяснить разночтения результатов фМРТ исследований двигательной системы у пациентов после инсульта (Ward 2011; Stinear & Ward 2013).

2.5. Сопоставление фМРТ паттернов с сохранностью тракта

В связи с показанной ранее связью фМРТ паттерна с сохранностью КСТ (Добрынина Л. А. 2013) 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 указанным исследованием (Добрынина Л. А. 2013), в котором больные с указанной локализацией очага составляли большинство.

Сопоставление паттернов фМРТ активации с ТМС параметрами

Был проведен анализ соотношения параметров ТМС, характеризующих процессы возбуждения/торможения, со статическими картами фМРТ активации при выполнении пассивного двигательного задания больной рукой. Наиболее интересным результатом стала обратная зависимость активации первичной сенсомоторной коры пораженного полушария (СМ1 БП) от двигательного порога ТМС непораженного полушария (ПП 3П), полученная при исследовании всей совокупности пациентов (множественная регрессия в $spr8$, $p_{FWE} = 0.08$) (рис. 20).

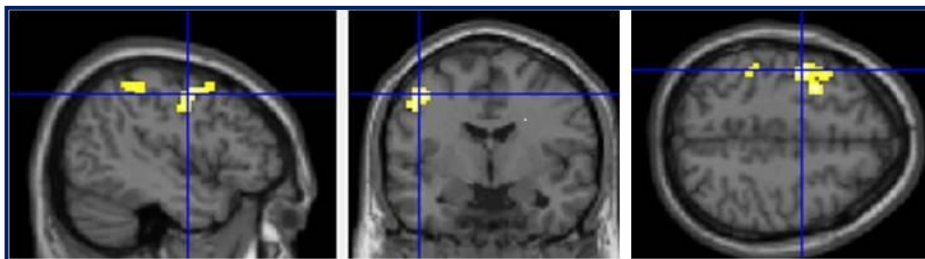


Рисунок 20 – Множественная регрессия изменения BOLD ответа и значения ПП 3П по ТМС ($p_{FWE} = 0.08$ на кластерном уровне).

При проведении корреляционного анализа по регионам интереса отдельно у пациентов с различной локализацией очага в группе с подкорковой локализацией также была показана отрицательная корреляция ПП 3П 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 ПП 3П 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 большего растормаживания непораженного полушария с его большей

вовлеченностью при выполнении пассивного двигательного задания больной рукой найдено не было.

Исходя из полученных данных можно предположить, что активация СМ1 при выполнении пассивного двигательного задания больной рукой связана с общей возбудимостью двигательной системы, выраженной в ПП ЗП. Для изучения вопроса, характерна ли эта закономерность только для нейрональных сетей, ответственных за реализацию движения/соматосенсорной афферентации пораженной конечности, или она является общим феноменом вне зависимости от поражения, 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 получено 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.

ВЫВОДЫ

1. Показателями сохранности кортикоспинального тракта, которые определяют степень восстановления двигательной функции руки у больных с последствиями 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 раздельно. 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 вариабельны, 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 научных работ, опубликованных по теме диссертации:

1. 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**. – 2012. – № 6. – С. 14–17.

2. Назарова М.А., Пирадов М.А., Черникова Л.А. Зеркальная обратная связь – зеркальная терапия в нейрореабилитации // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2012. – № 6. – С. 36–41.

3. 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**. – 2014. – №8:725.

4. Butorina A., Prokofyev A., Nazarova M., Litvak V., Stroganova T. The mirror illusion induces high gamma oscillations in the absence of movement // **Neuroimage**. – 2014. – P. 181–191.

5. Nazarova M., Blagovechtchenski E. Modern brain mapping – what do we map nowadays? // **Frontiers in Psychiatry**. – 2015. – N 6:89. – P. 1–4.

6. 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*. – 2015. – № 22 (Suppl. 1).
7. 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*. – 2013. – № 333. – P. e246-e247. (Suppl. 1) [Clinicaltrials.gov identifier: NCT01652677](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01652677).
8. 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 . – 2015. – P. 131-134.
9. 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. – №2015-S-16531-SfN.
10. 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, – 2014.
11. Назарова М. А., Пирадов М. А. Зеркальная терапия в нейрореабилитации // *Русский медицинский журнал*. – 2014. – № 6. – С.1563-1567.
12. Назарова М. А., Зрительная обратная связь – зеркальная терапия в нейрореабилитации, глава в монографии "Нейрореабилитация" – 2015. – в печати.
13. Назарова М.А., Зеркальная терапия, глава в монографии "Неврология 21 века" – 2015. – в печати.
14. 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.
15. 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 .– 2013. . – P. 316.
16. 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.– 2012. – P. 41-42.
17. 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.– 2012. – №1.–С.87-88.

18. 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. – 2012. – С.678-679.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

Амп – амплитуда

БП/ЗП – относящиеся к пораженному/непораженному полушарию

ВМО – вызванный моторный ответ при ТМС

ВМО+ пациенты – пациенты с наличием вызванных моторных ответов хотя бы с одной из исследованных мышц руки

ВМО- пациенты – пациенты с отсутствием вызванных моторных ответов с обеих исследованных мышц руки

ДТ-МРТ – диффузионно-тензорная магнитно-резонансная томография

ИИ – ишемический инсульт

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

ЦНС - центральная нервная система

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