

*На правах рукописи*

**КРЕМНЕВА ЕЛЕНА ИГОРЕВНА**

**ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ  
РЕОРГАНИЗАЦИЯ СЕНСОМОТОРНЫХ СИСТЕМ ПРИ  
ИМИТАЦИИ ЛОКОМОЦИИ**

Специальность 14.01.11 – нервные болезни

14.01.13 – лучевая диагностика,

лучевая терапия

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва 2012

**Работа выполнена в** Федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор **Черникова Людмила Александровна**;  
кандидат медицинских наук **Коновалов Родион Николаевич**;

**Официальные оппоненты:**

**Кадыков Альберт Серафимович**, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр неврологии» Российской академии медицинских наук, заведующий 3-м неврологическим отделением;

**Пронин Игорь Николаевич**, член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт нейрохирургии им. академика Н.Н. Бурденко» Российской академии медицинских наук, отделение нейрорентгенологии, главный научный сотрудник.

**Ведущая организация:** Государственное учреждение Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского.

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 года в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 001.006.01 при ФГБУ «НЦН» РАМН по адресу: 125367, г. Москва, Волоколамское шоссе, 80.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НЦН» РАМН.

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук

Гнедовская Елена Владимировна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность проблемы.** За последние несколько лет были достигнуты значительные успехи в профилактике и лечении ишемического инсульта. Тем не менее, острое нарушение мозгового кровообращения остается ведущей причиной нетрудоспособности во всем мире: по данным ВОЗ, ежегодно регистрируется 100-300 случаев инсультов на 100 000 населения [Кадыков А.С. и соавт., 2008]. Поэтому одной из первостепенных задач в данной области является выявление механизмов восстановления нарушенных функций после перенесенного инсульта.

К одной из таких функций относится возможность активного перемещения в пространстве – ходьба. Известно, что у человека супраспинальный контроль играет важнейшую роль в контролировании локомоторных процессов [Батуев А.С., 1984; Cummings J.L., 1993; Шмидт Р. и соавт., 2005]. Знание механизмов супраспинального контроля ходьбы как в норме, так и при повреждении головного мозга позволит управлять нейропластическим потенциалом мозга и осуществлять регуляцию активности значимых центров, способствуя функциональному восстановлению при их повреждении с последующим восстановлением утраченных функций и улучшением качества жизни пациентов с поражением нервной системы.

На протяжении вот уже более 20 лет такие методики нейровизуализации, как функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) и диффузионно-тензорная МРТ, стоят во главе *in-vivo* исследований, направленных на понимание нейрональных субстратов восстановления после перенесенного ОНМК.

ФМРТ основана на феномене BOLD (blood oxygen level dependent)-эффекта, являющегося следствием увеличения соотношения окси- и дезоксигемоглобина в дренирующих венах участков нейрональной активности [Toga A.W., Mazziotta J.C., 2002]. Приоритетным направлением в данной области является разработка методик надежного воспроизведения локомоторных процессов при наличии двигательного дефицита во время проведения фМРТ исследования с последующим их использованием для определения характерных паттернов активации коры у различных групп пациентов, а также исследование характера изменений этих паттернов у отдельных лиц на протяжении всего периода реабилитации. Кроме того, в этом свете определенный интерес имеет изучение целостности проводящих путей ЦНС при помощи диффузионно-тензорной МРТ

(отражающей степень направленности диффузии молекул воды в измеряемом объеме) в совокупности с данными фМРТ для оценки функциональной реорганизации сенсомоторной системы в зависимости от степени поражения проводящих путей.

Исходя из вышеизложенного, была поставлена **цель исследования:** выявить особенности функциональной реорганизации супраспинальных сенсомоторных систем, ответственных за локомоцию, у больных с ишемическим инсультом в различные периоды заболевания.

#### **Задачи исследования.**

1. Разработать фМРТ парадигму для сенсомоторных систем, отражающую процесс локомоции.
2. Оценить особенности активации корковых зон головного мозга при проведении данной фМРТ парадигмы в норме.
3. Оценить зоны активации коры головного мозга и состояние проводящих путей посредством методик фМРТ и ДТ-МРТ у больных с различной локализацией ишемического инсульта в различные периоды заболевания.
4. Изучить влияние степени повреждения КСТ на формирование паттерна функциональной перестройки сенсомоторной коры у больных с инфарктами головного мозга различной локализации в различные периоды.
5. Определить прогностическое значение различных паттернов функциональной перестройки сенсомоторной коры и различного объема поражения КСТ для восстановления нарушенных двигательных функций у больных с перенесенным ОНМК.

**Научная новизна:** впервые предложена оригинальная сенсомоторная парадигма, имитирующая процесс ходьбы в условиях магнитно-резонансного томографа в режиме реального времени, что позволило получить визуализационные данные функциональной организации сенсомоторных систем, ответственных за локомоцию как в норме, так и у больных с постинсультными гемипарезами.

Впервые изучены особенности реорганизации супраспинальных систем контроля локомоции в разные периоды инсульта и при разной локализации очага поражения, что позволило выявить механизмы восстановления навыка ходьбы в разные сроки инсульта.

Сопоставление объема активации супраспинальных систем контроля локомоции при фМРТ, объема поражения КСТ и первичной моторной коры со степенью нарушения способности к ходьбе позволили уточнить прогностическое значение каждого из них для восстановления навыка ходьбы в разные периоды инсульта.

**Практическая значимость:** использование предложенной сенсомоторной фМРТ-парадигмы имитации процесса ходьбы в условиях магнитно-резонансного томографа дает возможность изучения состояния систем супраспинального контроля локомоции и прогнозирования восстановления навыка ходьбы, что может явиться основой для разработки индивидуальной реабилитационной стратегии и определения длительности реабилитации у пациентов с перенесенным ОНМК.

#### **Основные положения, выносимые на защиту.**

1. Разработанная фМРТ-парадигма позволяет оценить супраспинальную систему контроля локомоции как в норме, так и при патологических изменениях ЦНС.
2. Локализация инфаркта головного мозга влияет на формирование паттерна реорганизации супраспинальной системы контроля локомоции.
3. Особенности локализации и объема зон активации сенсомоторной системы, наблюдаемые при имитации локомоции, коррелируют со степенью мобильности при ходьбе у пациентов с перенесенным ОНМК.
4. Вторичное поражение проводящих путей (по данным ДТ-МРТ) оказывает влияние на особенности реорганизации сенсомоторной системы (по данным фМРТ) у пациентов с различной локализацией ишемического инсульта в разные периоды заболевания.

**Апробация работы** состоялась на совместном заседании научных сотрудников I-го, II-го, III-го, V-го, VI-го неврологических отделений, научно-консультативного, нейрохирургического отделений, отделения лучевой диагностики, отделения нейрореабилитации и физиотерапии, отделения нейрореанимации и интенсивной терапии, лаборатории эпидемиологии и профилактики заболеваний нервной системы, научно-координационного отдела, лаборатории экспериментальной патологии нервной системы,

лаборатории гемореологии и гемостаза, отдела исследований мозга ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН 12 марта 2012 г.

Материалы диссертации были представлены и обсуждены: на VI Всемирном конгрессе по нейрореабилитации (Вена, 2010 г.), на IV Всероссийском Национальном конгрессе по лучевой диагностике и терапии «Радиология 2010» (Москва, 2010 г.), на 17-м Европейском конгрессе по физической и реабилитационной медицине (Венеция, 2010 г.), в рамках Научных и клинических конференций НЦН РАМН (Москва, 2010 г.), на Европейском конгрессе по радиологии – 2011 (Вена, 2011 г.), на Невском радиологическом форуме – 2011 (Санкт-Петербург, 2011), на конференции «Центральный Федеральный округ: инновационные компании - системе здравоохранения» (Дубна, 2011 г.), на 17-й ежегодной встрече Общества картирования головного мозга (Квебек, 2011 г.), на конференции «Актуальные проблемы космической биологии и медицины» в рамках Космического форума 2011 (Москва, 2011 г.), на Конференции Молодых ученых НЦН РАМН (Москва, 2012 г.)

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 10 научных работ, из них – 3 в журналах, рекомендуемых ВАК. Получен патент на изобретение № 2428931 от 20.09.2011.

**Структура и объем диссертации.** Диссертация изложена на 136 страницах машинописного текста, включает 19 таблиц и 24 рисунка. 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 136 источников (в том числе 21 отечественных и 115 иностранных работ).

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

**Общая характеристика обследованных лиц.** Настоящее исследование проведено в ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН в период с 2009 по 2011 гг. Обследуемые были разделены на 2 группы: группа здоровых добровольцев и группа пациентов с цереброваскулярной патологией.

1. Группа здоровых добровольцев. В нее вошли 19 человек без патологии со стороны ЦНС, ССС и других систем органов: 9 мужчин и 10 женщин, средний возраст составил 38[31,5;60] лет. Все обследуемые были правши.

2. Группа пациентов. Было обследовано 43 пациента с впервые выявленным инсультом по ишемическому типу (ИИ) в бассейне средней мозговой артерии с умеренным/выраженным гемипарезом. В группу вошло 30 мужчин и 13 женщин, средний возраст составил 54[46;60] лет. Инсульт в правом полушарии большого мозга отмечался у 23 больных, в левом полушарии большого мозга – у 20 больных. Нарушение поверхностной чувствительности стопы различной степени тяжести на стороне гемипареза отмечалось у 28 пациентов, нарушение мышечно-суставного чувства легкой степени – у 8 пациентов. Все пациенты были правши. В свою очередь, пациенты этой группы в зависимости от локализации зоны инфаркта были разделены на 2 подгруппы: с корково-подкорковой локализацией (КПК) – 23 человека – и с подкорковой локализацией (ПК) инфаркта – 20 человек. Внутри каждой подгруппы пациенты различались по периоду заболевания: острый (21 сутки), восстановительный (2-12 месяцев) и резидуальный (более 1 года). Группы были сопоставимы по полу и возрасту.

**Методы.** Для объективизации степени выраженности имеющегося неврологического дефицита нижних конечностей и оценки нарушения ходьбы в группе пациентов при поступлении нами применялись следующие шкалы:

1. Шкала Fugl-Meyer для оценки степени пареза в ноге, с диапазоном значений от 0 до 34 баллов (норма 34 балла).

2. Шкала Рerгу для оценки функциональной мобильности при ходьбе. с диапазоном значений от 0 до 5 баллов (норма 5 баллов).

Всем обследуемым проводилась МРТ головного мозга на магнитно-резонансном томографе Magnetom Avanto с величиной магнитной индукции 1,5 Тесла. МРТ-сканирование включало в себя: стандартный режим T2-взвешенных изображений для локализации зоны инфаркта и исключения другой патологии, исследование в режиме 3D-T1 градиентное эхо для получения подробных анатомических данных, исследование в режиме бесконтрастной времяпролетной ангиографии 3D-TOF для оценки проходимости сосудов виллизиева круга, фМРТ для локализации локомоторной сенсомоторной сети головного мозга и ДТ МРТ для оценки повреждения проводящих путей ЦНС.

1. По данным режима T2-ВИ на рабочей станции Siemens Syngo проводилось измерение:

- объема инфаркта у каждого пациента путем выделения зоны интереса на каждом срезе с последующим сложением полученных размеров при помощи стандартного программного обеспечения. Затем с учетом толщины срезов и расстояния между ними вычислялся искомый параметр.
- площади поперечного сечения левой и правой ножек мозга. У каждого пациента выбирался аксиальный срез T2-взвешенного изображения, на котором латеральная борозда наиболее заметно разделяла покрышку от ножки мозга. Границей правой и левой ножек мозга являлся перпендикуляр, который проводился к длинной оси ножки. Очерчивание границ ножек мозга проводилось вручную с последующим измерением площади поперечного сечения левой и правой ножек мозга.

2. В соответствии с первой задачей нашей работы была разработана фМРТ-парадигма для выявления, локализации и оценки сенсомоторных корковых представительств, вовлеченных в процессы локомоции, с использованием специального прибора – подошвенного имитатора опорной нагрузки при ходьбе. Работа аппарата осуществлялась по принципу создания пневмомеханического давления на соответствующие опорные зоны стопы с помощью пневмокамер, работающих в режимах реальных локомоций. Парадигма представлена блоковым дизайном, состоящим из чередующихся периодов покоя, когда пневмокамеры ортезов не работают, и периодов активации, когда происходит поочередное надувание пневмокамер в режиме медленной ходьбы (75 шаг/мин). За время одного сканирования происходило чередование 6 периодов покоя и активации. Предварительная постобработка проводилась при помощи программы SPM5 - Statistical parametric mapping (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) на базе MatLab 7.4 (2010a). В процессе постобработки данных фМРТ-исследования для интересующих зон активации в каждом полушарии рассчитывались следующие характеристики:

- объем зоны активации, в мм<sup>3</sup>;
- координаты центра зоны активации в стандартном стереотаксическом пространстве MNI [x y z ], мм;
- для двусторонних зон активации - коэффициент латерализации K, рассчитываемый



по формуле рассчитываемый по формуле  $[R-L/R+L]$  (где R – объем активации в правом полушарии, L-объем активации в левом полушарии).

3. Для обработки данных *DT-MPT* на рабочей станции Syngo Siemens на сгенерированных картах измеряемого коэффициента диффузии – ИКД – и фракционной анизотропии – ФА - у каждого больного вручную было выделено 3 симметричные области интереса, соответствующие компактному расположению кортикоспинального тракта (КСТ): 1) передние две трети заднего бедра внутренней капсулы; 2) основание ножки мозга; 3) верхний уровень основания моста. В выделенных областях исследования были определены значения ИКД, отражающего ограничения движения молекул воды *in vivo*, и ФА, отражающей степень направленности диффузии внутри вокселя.

**Статистическая обработка** результатов проводилась на Intel-совместимом персональном компьютере с применением программ Microsoft Excel, а также пакета компьютерных прикладных программ SPSS 16.0. При этом применялись следующие непараметрические методы: анализ связи (корреляции) двух признаков (метод Спирмена); сопоставление двух и трех независимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием U-критерия Манн-Уитни и метода Краскела-Уоллиса); сопоставление двух и трех зависимых групп по количественному признаку (соответственно с использованием метода Уилкоксона и Фридмена); описательная статистика. Данные представлены в виде медианы, 25% и 75% квартилей (Me [25%; 75%]). Статистически значимыми считались результаты при  $p < 0.05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### *Активация системы супраспинального контроля локомоции в группе нормы*

С целью изучения супраспинальных систем контроля локомоции в норме было проведено фМРТ-исследование с использованием предложенной сенсомоторной парадигмы у 19 здоровых добровольцев. В результате групповой обработки данных фМРТ были получены следующие зоны активации (FWE,  $p < 0,05$ ): в обоих полушариях большого мозга - области парацентральной дольки (первичная сенсомоторная область SM1, поля Бродмана (ПБ) 1-4), верхнемедиальных отделов верхних лобных извилин (дополнительная моторная кора SMA, 6 ПБ), нижней теменной дольки (вторичная ассоциативная сенсорная область IPL, 40 ПБ), островковой дольки (13 ПБ); в левом

полушарии большого мозга – в средней лобной извилине (премоторная кора PMC, 6 ПБ), в нижней лобной извилине (дорсолатеральная префронтальная кора, DLPFC, 45 ПБ), а также в обоих полушариях мозжечка (Рисунок 1, Таблица 1).

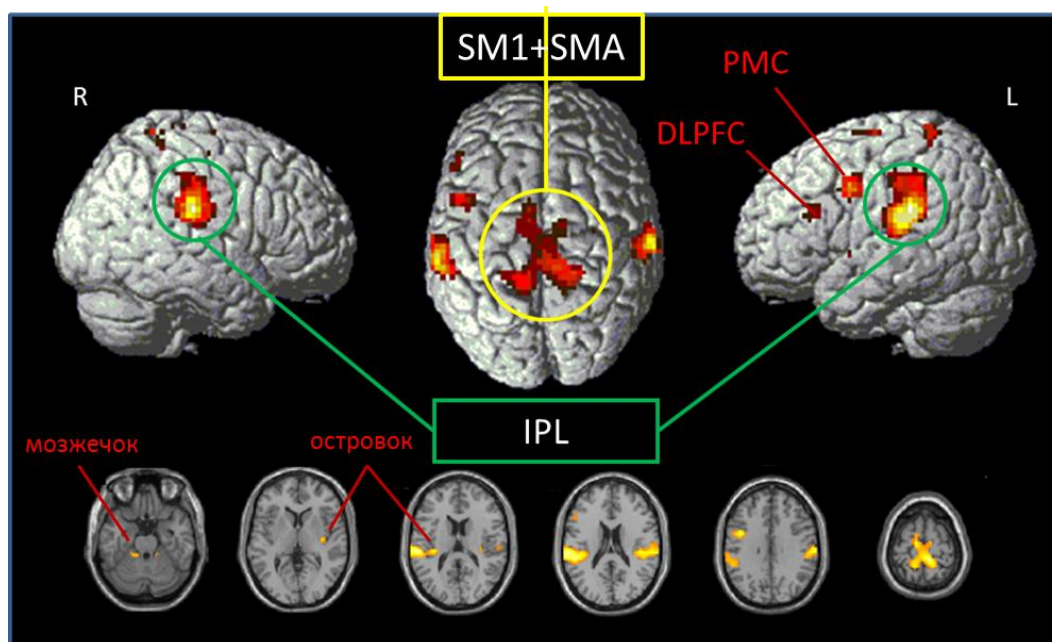


Рисунок 1. Зоны активации группы здоровых добровольцев при выполнении парадигмы, наложенные на объемное изображение головного мозга (вверху) и срезы в аксиальной проекции (внизу). R – правое полушарие большого мозга, L – левое полушарие.

Для дальнейшего анализа были выбраны зоны SM1, SMA и IPL, как наиболее значимые в двигательном акте. Объем объединенной зоны SM1+SMA между полушариями достоверно не отличался, в отличие от зоны вторичной сенсорной коры IPL (Рисунок 2), для которой показано достоверное преобладание объема активации в левом полушарии большого мозга. Данная зона играет важную роль в оценке когнитивных стратегий и моторных программ, вовлеченных при последовательных движениях ногами [Lafleur M.F. et al., 2002; Jackson P.L. et al., 2003], причем в литературе отмечается тот факт, что активация нижней теменной долики при выполнении сложных двигательных актов у правшей преобладает в левом полушарии [Gerardin E. et al., 2002], что подтверждается развитием двухсторонней апраксии при повреждениях левого полушария большого мозга [De Renzi E. et al., 1982; Heilman K.M. et al., 1982].

Таблица 1.

Локализация зон активации при выполнении сенсомоторной парадигмы фМРТ для группы нормы

зона активации	ПБ	координаты			Т
		x	y	z	
надкраевая извилина (нижняя париет доля), L	40	-48	-33	27	8,32
надкраевая извилина (нижняя париет доля), R	40	51	-27	27	7,89
постцентральная извилина, L	2	-60	-27	18	8
постцентральная извилина, R	2	66	-21	30	6,7
парацентральная доля, R	4+1,2,3	9	-36	69	7,16
парацентральная доля, L	4+1,2,3	-12	-45	69	5,44
островковая доля, L	13	-33	-27	15	5,89
островковая доля, R	13	33	-24	15	4,12
островковая доля, L		-36	-6	9	4,66
верхняя лобная извилина, L и R	6	-9	-15	69	5,66
средняя лобная извилина, L	9	-42	3	36	7,07
ограда, R		36	-15	3	4,99
передняя доля мозжечка, L		-18	-36	-24	4,47
передняя доля мозжечка, R		15	-36	-27	4,15
нижняя лобная извилина, L	45	-48	24	21	4,07

ПБ – поле Бродманна, L – левое полушарие большого мозга, R – правое полушарие большого мозга, Т – пороговое значение.

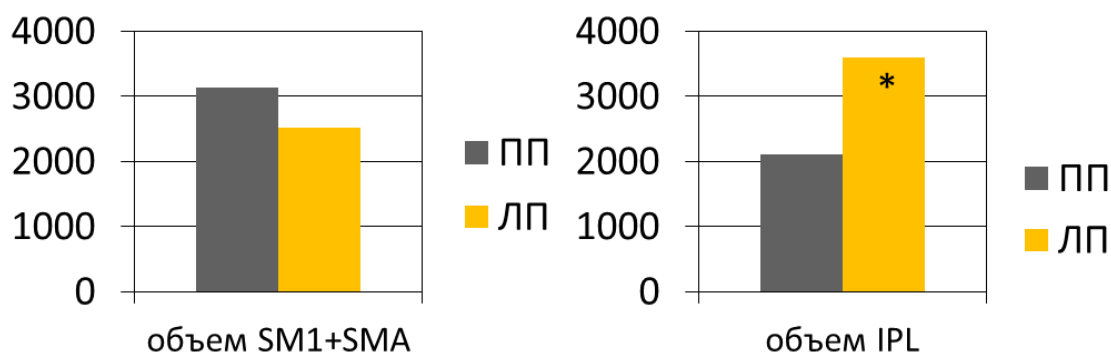


Рисунок 2. Объемы зон активации ( $\text{мм}^3$ ) в группе здоровых добровольцев в правом (ПП) и левом (ЛП) полушариях большого мозга. \* -  $p < 0,05$ .

При попарном сравнении координат x, y и z в правом и левом полушарии для каждой из зон интереса достоверных различий для каждой из координат получено не было ( $p > 0,05$ ) (для координаты x для левого полушария брался модуль значений,

поскольку знак “-” для данной координаты отражает лишь ее расположение в левом полушарии), из чего следует, что зоны расположены симметрично.

Успешное использование фМРТ-парадигмы в группе здоровых добровольцев позволило нам применить ее в группе пациентов с ишемическим инсультом.

Была проведена качественная и количественная оценка зон активации в подгруппах с различной локализацией зоны инфаркта в различные периоды заболевания.

### ***Активация сенсомоторной коры в группе пациентов с корково-подкорковой локализацией ишемического инсульта***

При количественной оценке особенностей зон активации первичных и вторичных зон сенсомоторной коры в группе с КПК локализацией ИИ в зависимости от срока заболевания (Рисунок 3) отмечалась дезорганизация сенсомоторной системы как в пораженном, так и в интактном полушарии с практическим отсутствием визуализации первичных и вторичных сенсомоторных зон в острый период. В ранний и поздний восстановительные периоды отмечалось появление вторичных и третичных сенсомоторных зон в интактном полушарии, несколько уменьшенных в объеме по сравнению с нормой. Также отчетливо выявляется активация первичной сенсомоторной коры в описываемом полушарии, объем которой примерно в 2 раза снижен по сравнению с группой нормы. Активация в пораженном полушарии продолжала отсутствовать. В резидуальную стадию отмечалось появление активации и в пораженном полушарии, а общий паттерн активации приблизился к таковому группы нормы.

При сопоставлении показателей способности больного к самостоятельной ходьбе по шкале Perry и объема зоны активации при фМРТ (Рисунок 4), у больных с КПК локализацией ИИ выявлена обратная связь с объемом зоны активации SM1+SMA в пораженном полушарии ( $r=-0,77$ ,  $p=0,025$ ) и тенденция к прямой связи с объемом этой зоны в интактном полушарии ( $r=0,6$ ,  $p=0,10$ ), что можно рассматривать как одно из подтверждений преобладания паттерна контрлатеральной реорганизации сенсомоторной системы у пациентов с КПК локализацией.

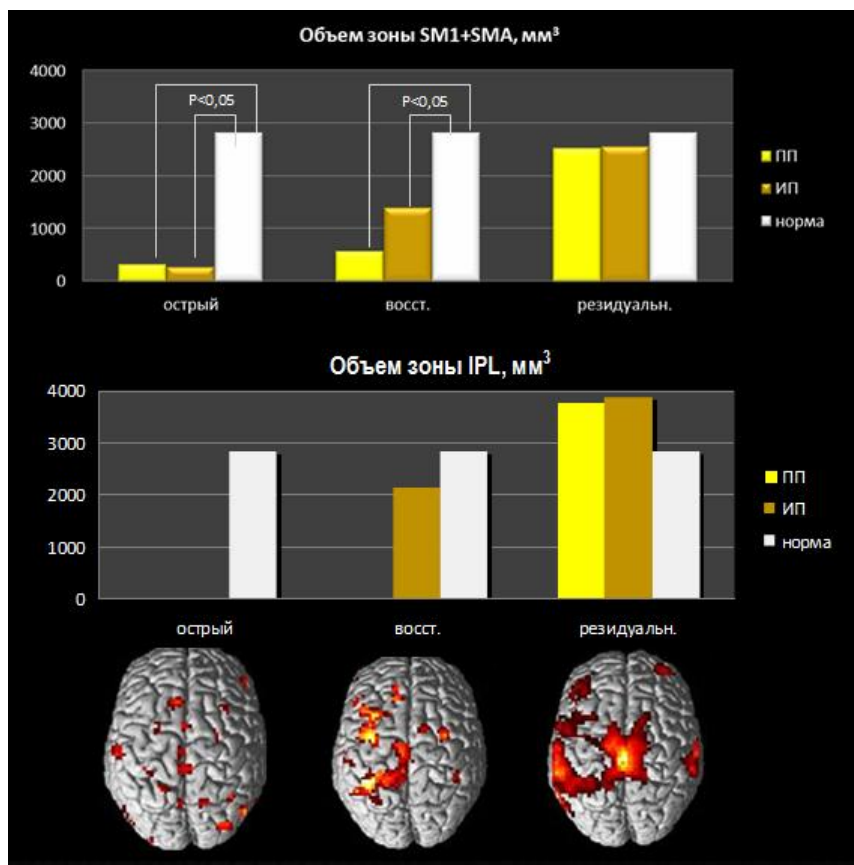


Рисунок 3. Активация сенсомоторной коры в группе с корково-подкорковой локализацией ишемического инсульта в различные сроки. ПП – пораженное полушарие, ИП – интактное полушарие.

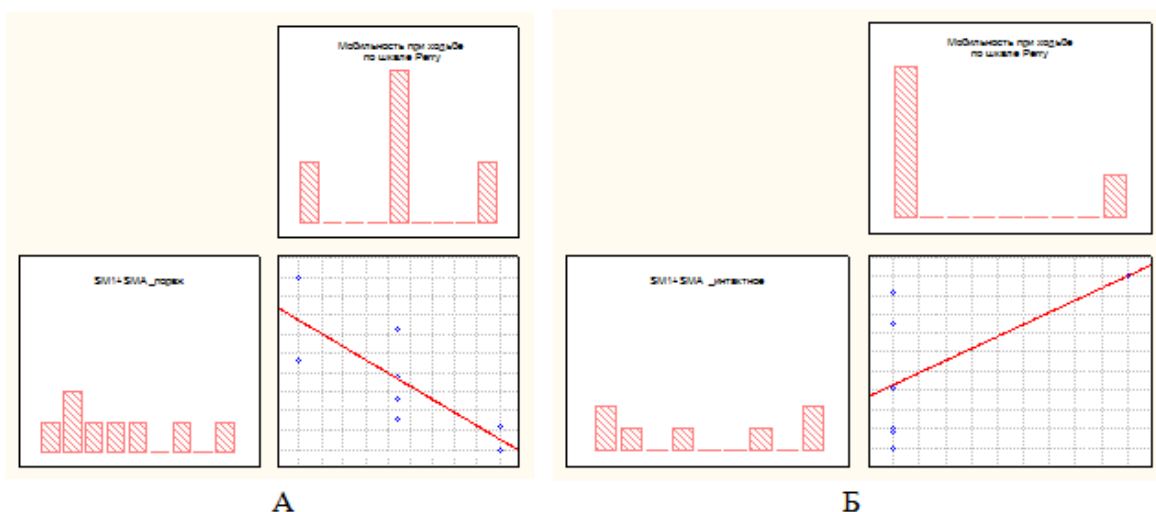


Рисунок 4. Графики корреляции между показателем способности к самостоятельной ходьбе (шкала Perry) и объемом зоны активации SM1+SMA в пораженном (А) и интактном (Б) полушариях у пациентов с корково-подкорковой локализацией ИИ.

### *Активация сенсомоторной коры в группе пациентов с подкорковой локализацией ишемического инсульта*

В группе с ПК локализацией инфаркта при проведении фМРТ в острый период все сенсомоторные зоны интереса присутствовали, причем размеры зоны SM1+SMA в обоих полушариях были сопоставимы с размерами аналогичной зоны в норме, тогда как активация вторичной сенсорной коры – зона IPL – была уменьшена в объеме в обоих полушариях (Рисунок 5). В дальнейшем, в ранний и поздний восстановительный периоды, происходило увеличение зон активации: как первичной сенсомоторной коры (зона SM1+SMA), так дополнительной зоны IPL. Что касается резидуального периода, то полученные данные показывают, что паттерн активации сенсомоторной коры стал возвращаться к характерному для группы нормы, а именно: уменьшение зон активации в интактном полушарии; хотя зона SM1+SMA в пораженном полушарии оставалась значительно увеличенной по сравнению с нормой.

Увеличение объема активации зон SM1 в обоих полушариях в данной группе является характерным для субкортикальных инфарктов [Cao Y. et al., 1998; Dettmers C. et al., 1997]. Чрезмерная активация моторной коры на стороне поражения, отмечаемая при ПК локализации, может служить отражением обширного ее вовлечения при попытке выполнить задание, несмотря на повреждение КСТ. Следовательно, восстановление будет оптимальным, когда зона M1 не только сохранна структурно, что выявляется при подкорковых инфарктах по сравнению с корковыми, но и когда она не полностью разъединена. Что касается выраженного вовлечения зоны M1 в непораженном полушарии, существует мнение, что на ранних стадиях восстановления оно возникает вследствие вовлечения прямых (неперекрещивающихся) волокон КСТ с целью компенсировать повреждение КСТ на стороне поражения [Calautti C. et al., 2003].

Корреляционный анализ в группе с подкорковой локализацией инфаркта выявил тенденцию к прямой связи между показателем мобильности при ходьбе и объемом зоны активации IPL в пораженном полушарии ( $r=0,47$ ,  $p=0,12$ ) (Рисунок 6). Полученные данные можно рассматривать как проявления более благоприятного паттерна ипсилатеральной реорганизации сенсомоторной коры у больных с подкорковой локализацией инсульта.

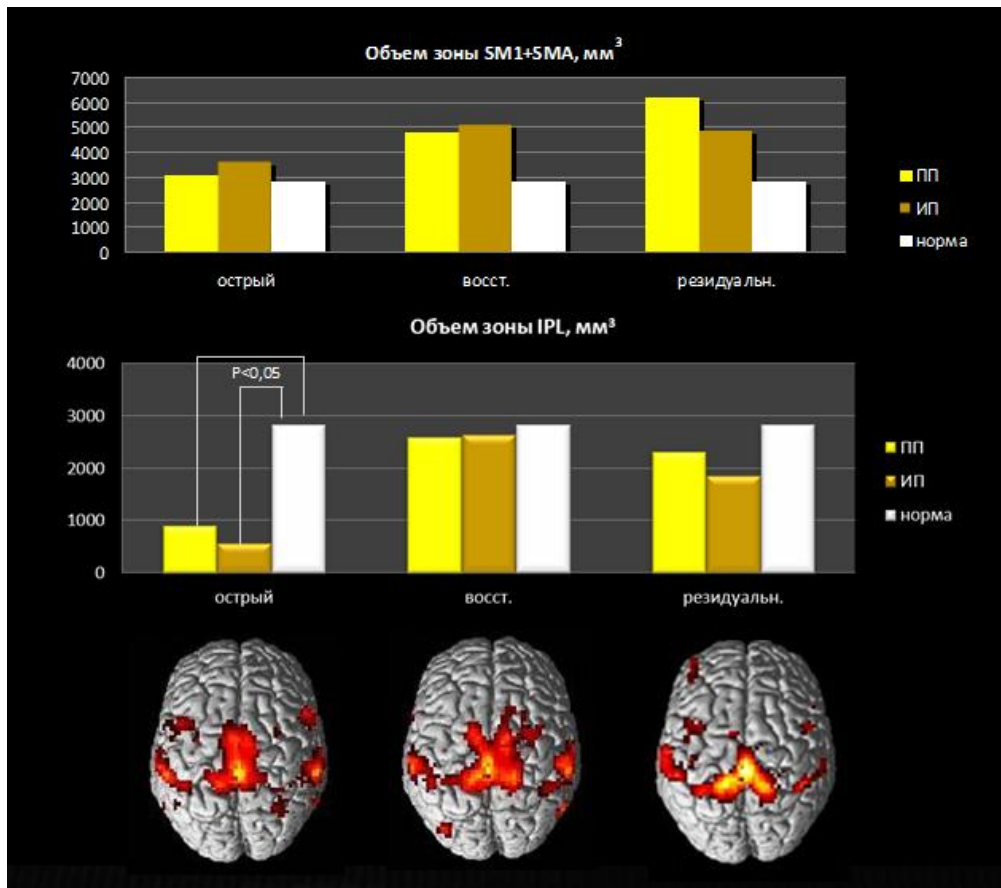


Рисунок 5. Активация сенсомоторной коры в группе с подкорковой локализацией ишемического инсульта в различные сроки. ПП – пораженное полушарие, ИП – интактное полушарие.

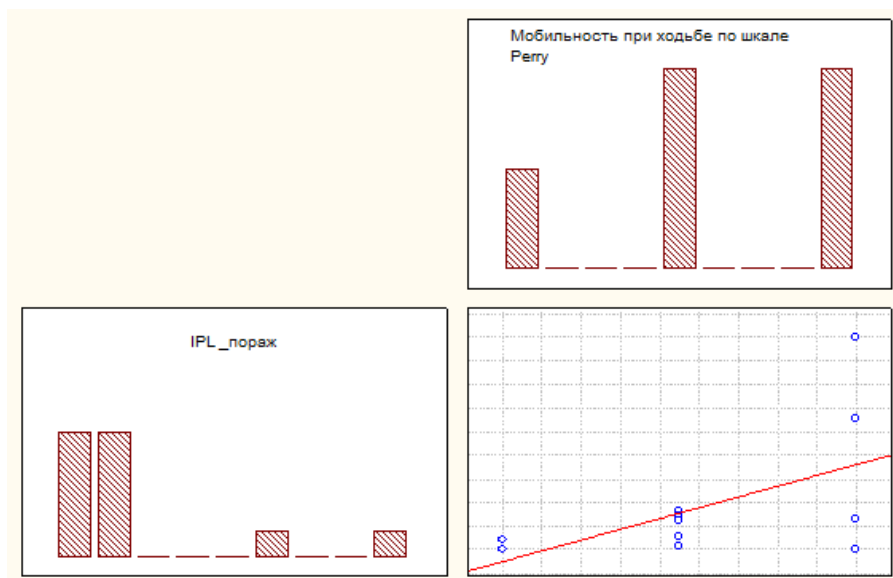


Рисунок 6. График корреляции между показателем способности к самостоятельной ходьбе (шкала Perry) и объемом зоны активации IPL в пораженном полушарии у пациентов с подкорковой локализацией ИИ.

### *Сопоставление особенностей активации сенсомоторной коры между группами с различной локализацией ИИ в различные сроки заболевания*

При сопоставлении зон активации групп с КПК и ПК локализацией в остром периоде показано, что несмотря на отсутствие достоверных различий между степенью пареза ноги по шкале Fugl-Meyer и мобильности по шкале Perry между группами (Рисунки 7,8), паттерн активации различался: в группе больных с КПК локализацией отмечалась дезинтеграция активации сенсомоторной системы, тогда как в группе больных с ПК локализацией активация всех зон интереса присутствовала, и паттерн активации приближался к таковому в норме. Такие разные варианты активации в двух группах пациентов в этот период могут быть связаны с различной степенью поражения вещества головного мозга: так, инфаркты КПК локализации в нашем исследовании значительно превосходили по размерам инфаркты ПК локализации и были связаны с патологическими изменениями в более крупных сосудах, соответственно, выраженность перифокального отека и нарушение гемодинамики как в ядре инфаркта, так и на отдалении превосходила таковую при небольших подкорковых ИИ с поражением небольших глубоких ветвей СМА. Эти факторы в совокупности с поражением коркового вещества и обуславливают дезинтеграцию сенсомоторной системы в группе КПК. Причем данная дезинтеграция выявляется не только в пораженном, но и в условно интактном полушарии, что может свидетельствовать о более глубоком нарушении гемодинамических процессов во всем веществе головного мозга в ответ на повреждение того или иного его участка.

При сопоставлении групп в сроки 2-12 месяцев степень пареза ноги по шкале Fugl-Meyer и степень мобильности по шкале Perry в группе с ПК локализацией инфаркта были достоверно лучше, чем в группе с КПК локализацией (Рисунки 7,8). При этом продолжали сохраняться различия в паттерне активации сенсомоторной сети, ответственной за супраспинальный контроль локомоции: в группе с КПК локализацией показано преобладание паттерна контрлатеральной реорганизации, которая происходит в основном за счет усиления активации зон SM1+SMA и IPL в непораженном полушарии; в группе с ПК локализацией преобладал более прогностически благоприятный паттерн ипсилатеральной реорганизации, когда происходит прогрессивное увеличение объема активации зон SM1+SMA и IPL, причем для пораженного полушария это нарастание более выражено, чем для непораженного.



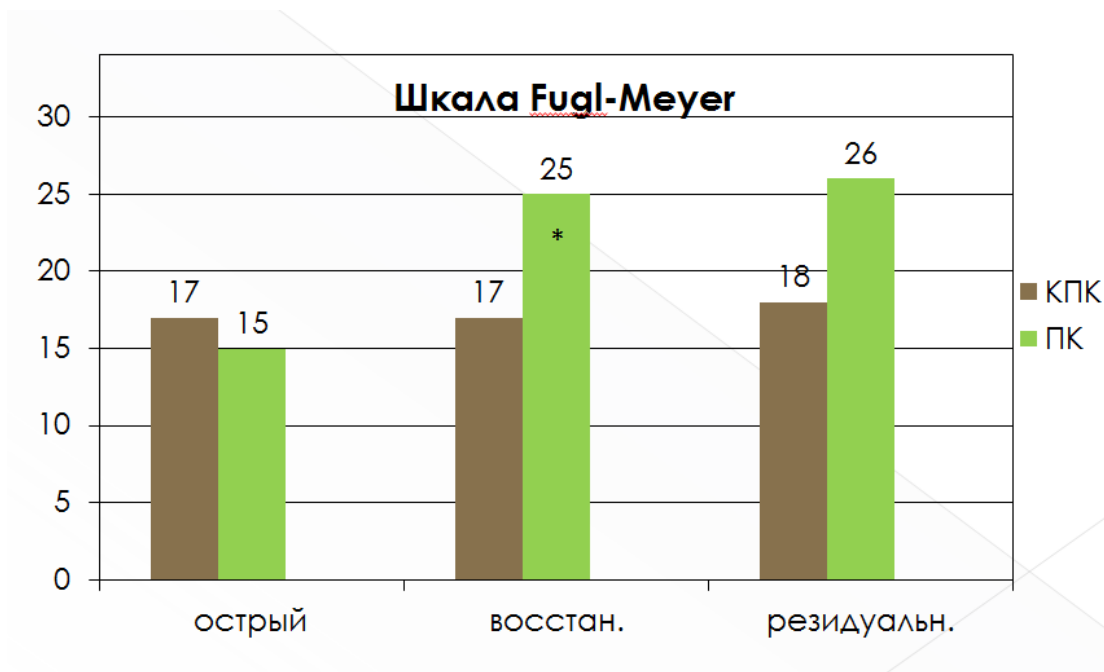


Рисунок 7. Оценка степени пареза ноги по шкале Fugl-Meyer по подгруппам в различные периоды заболевания. \*- $p < 0,05$

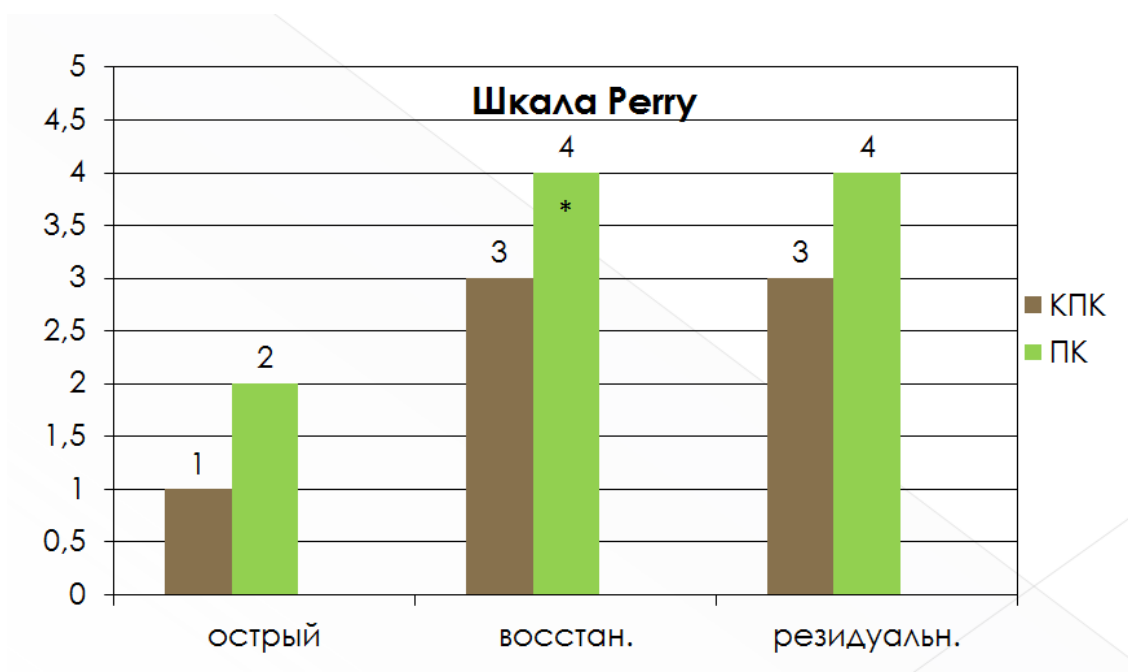


Рисунок 8. Оценка степени мобильности по шкале Perry по подгруппам в различные периоды заболевания. \*- $p < 0,05$

В сроки более 1 года, несмотря на сохраняющееся различие в степени пареза ноги и степени мобильности (выше в группе с ПК локализацией – Рисунки 7,8) отмечается схожесть паттернов активации между собой и приближение их к группе нормы за счет

появления активации в пораженном полушарии в группе с КПК локализацией и уменьшения ранее чрезмерно активированных зон в обоих полушариях в группе с ПК локализацией.

Следует отметить, что координаты центров зон активации как в группе с КПК, так и в группе с ПК локализацией ИИ во всех периодах заболевания не отличались от центров аналогичных зон активации в группе нормы, т.е. смещение зон активации отсутствовало.

### ***Состояние кортикоспинального тракта при различной локализации очага ИИ в разные периоды заболевания***

По данным ДТ-МРТ показано, что у больных с КПК локализацией инфаркта дегенеративные изменения КСТ на пораженной стороне на всех уровнях измерения заканчиваются в восстановительном периоде, о чем свидетельствует достоверно более низкие значения фактора анизотропии на всех уровнях тракта в восстановительном, а затем и в резидуальном периодах по сравнению с острым (Рисунок 9). Вместе с тем у пациентов с ПК локализацией уже к 21 суткам от начала инсульта значения ФА, отображающего целостность тракта, достоверно снижаются по сравнению со здоровой стороной и остаются на постоянно таком низком уровне как в восстановительном, так и в резидуальном периодах (Рисунок 9).

Независимо от локализации зоны инфаркта, выявлена тесная взаимосвязь между степенью повреждения КСТ и объемом зоны инфаркта: увеличение зоны инфаркта приводит к снижению показателя ФА (Таблица 2).

У больных с КПК локализацией инсульта выявлена прямая корреляция между степенью пареза в ноге и степенью поражения КСТ на всех уровнях измерения: ЗБВК ( $r=0,519$ ;  $p=0,012$ ), НМ ( $r=0,57$ ;  $p=0,007$ ) и ВМ ( $r=0,55$ ;  $p=0,009$ ). У больных с ПК локализацией инсульта определялась прямая корреляция между степенью поражения КСТ на уровне ножки мозга со степенью пареза в ноге и степенью способности к самостоятельной ходьбе ( $r=0,48$ ;  $p=0,037$  и  $r=0,31$ ;  $p=0,19$ , соответственно).

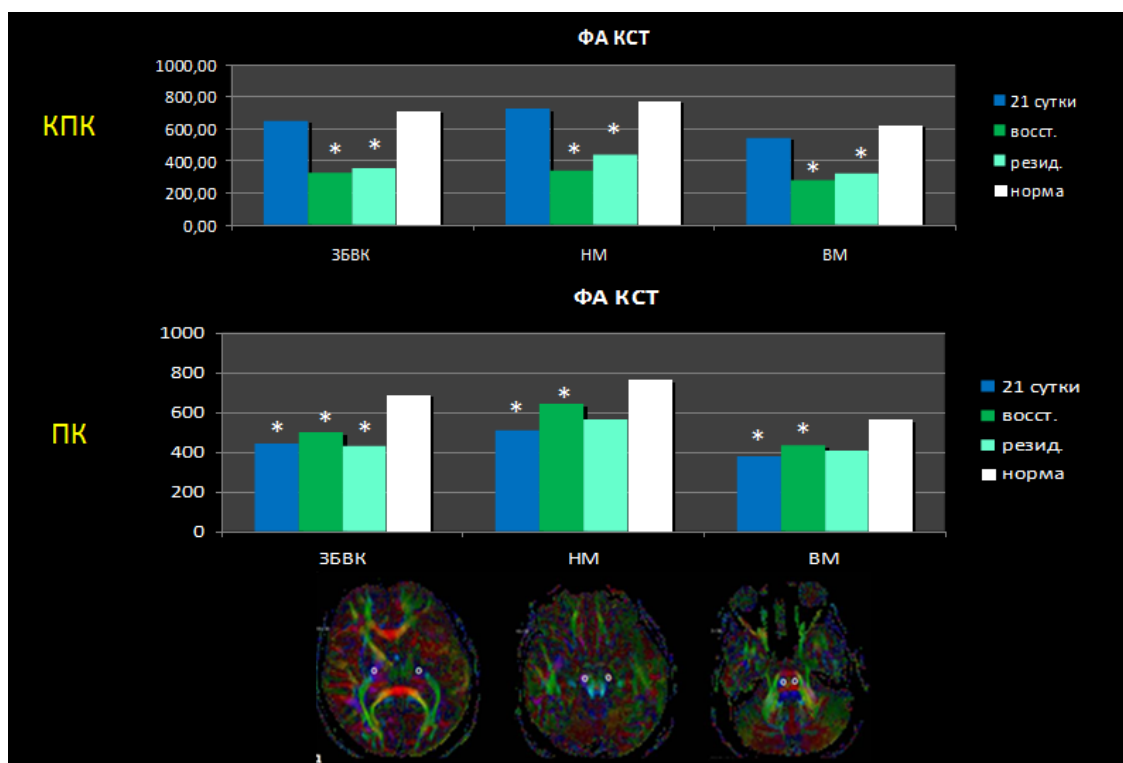


Рисунок 9. Состояние КСТ при различной локализации ИИ в различные периоды заболевания на трех уровнях изменения. \*- $p < 0,05$ .

Таблица 2.

Коэффициенты корреляции между объемом очага инфаркта и степенью поражения КСТ на различных уровнях в группах КПК и ПК.

	Группа КПК		Группа ПК	
	r- Spearman	p-level	r- Spearman	p-level
Объем очага и ФА ЗБВК пораж	-0,608	0,003	-0,54	0,02
Объем очага и ФА НМ пораж	-0,606	0,004	-0,60	0,01
Объем очага и ФА ВМ пораж	-0,740	0,000	-0,47	0,04

Одной из важных задач нашего исследования заключалась в изучении вопроса: влияет ли степень повреждения КСТ на получаемые объемы зон активации при фМРТ.

Оказалось, что у больных с КПК локализацией существует обратная корреляция между площадью ножки мозга с пораженной стороны и объемом активации зоны IPL в здоровом полушарии ( $r=-0,699$ ;  $p=0,023$ ) (Рисунок 10), что также подтверждает преобладание контрлатеральной реорганизации сенсомоторной коры в этой группе на фоне восстановления навыка ходьбы. В то же время, в группе больных с ПК локализацией инсульта выявлена обратная корреляция между показателем ФА на уровне внутренней капсулы и размерами активации зоны SM1+SMA в пораженном ( $r=-0,46$ ;  $p=0,05$ ) и интактном ( $r=-0,56$ ;  $p=0,01$ ) полушариях (Рисунок 11), что может свидетельствовать в пользу паттерна ипсилатеральной реорганизации и содружественной перестройки сенсомоторной коры в обоих полушариях большого мозга с тенденцией к возвращению к нормальному паттерну активации.

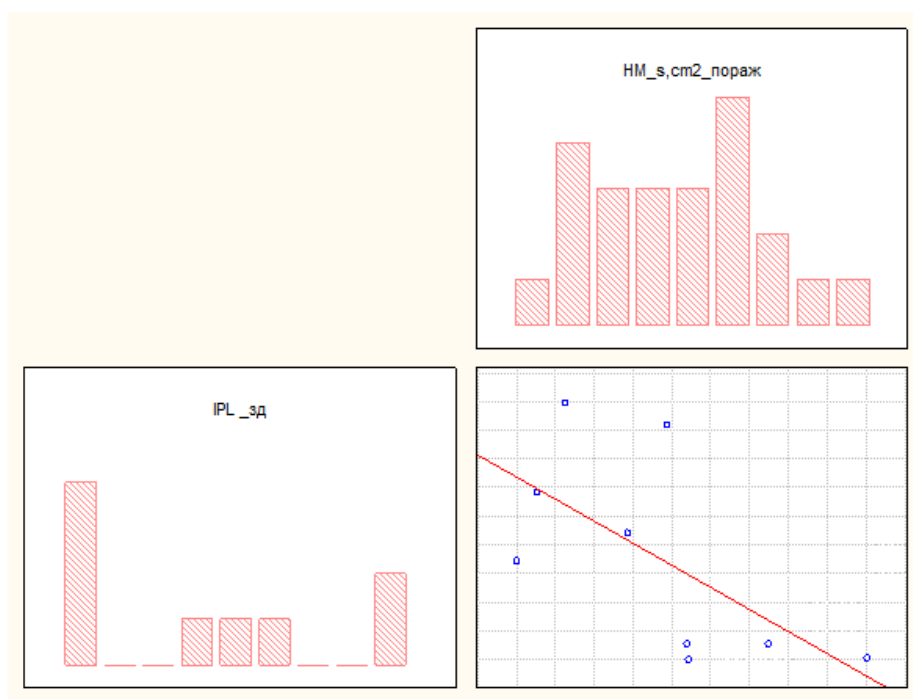


Рисунок 10. График корреляции между степенью поражения ножки мозга и размерами активации зоны IPL в здоровом полушарии в группе с КПК локализацией ИИ.

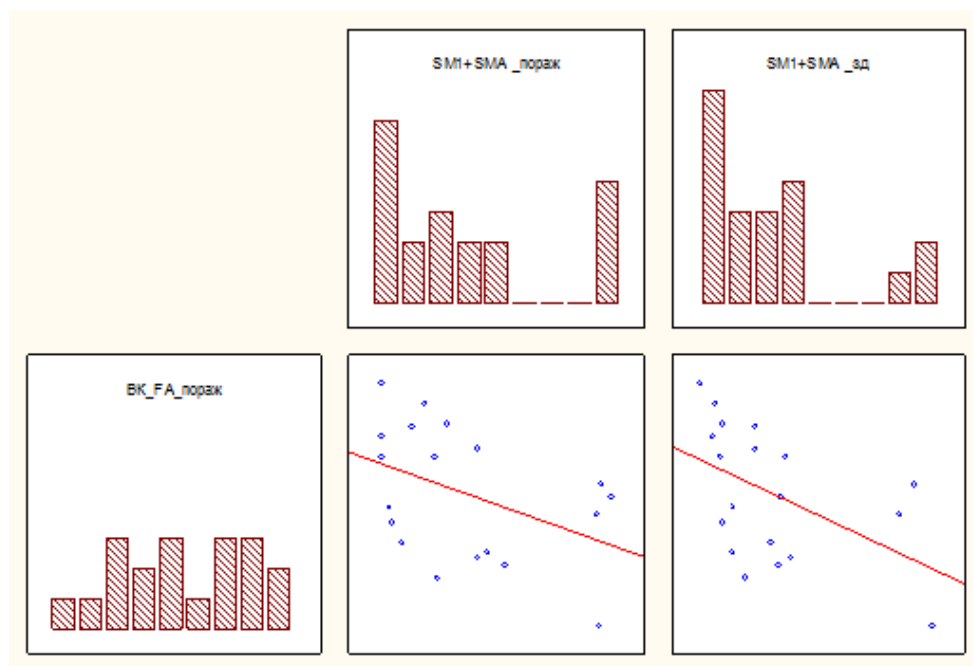


Рисунок 11. График корреляции между степенью поражения КСТ на уровне ВК и размерами активации зоны SM1+SMA в пораженном и здоровом полушарии в группе с ПК локализацией ИИ.

Суммируя все вышесказанное, можно сказать, что использование предложенной фМРТ-парадигмы, имитирующей опорную нагрузку на стопы в режиме ходьбы, в совокупности с оценкой целостности проводящих путей по данным ДТ-МРТ, позволяет определять особенности изменения активации первичных, а также вторичных сенсомоторных зон у больных в восстановительном и резидуальном периоде при разной локализации очага поражения и может применяться для оценки механизмов реорганизации, лежащих в основе реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление двигательного навыка ходьбы, в эти периоды инсульта.

## ВЫВОДЫ

1. Разработана оригинальная сенсомоторная фМРТ-парадигма, имитирующая опорную нагрузку при ходьбе в условиях МРТ, что позволило получить визуализационные данные функциональной организации сенсомоторных систем, ответственных за локомоцию как в норме, так и у больных с постинсультными гемипарезами (получен Патент на изобретение № 2428931 от 20.09.2011).
2. С помощью предложенной фМРТ-парадигмы показано, что в группе здоровых добровольцев в супраспинальной системе контроля локомоции принимают участие

первичная сенсомоторная кора (зона SM1 симметрично в обоих полушариях большого мозга); вторичная моторная (зона SMA симметрично в обоих полушариях, PMC – преимущественно слева) и сенсорная кора (зона IPL в обоих полушариях с количественным преобладанием слева); третичная моторная кора (зона DLPFC– в левом полушарии большого мозга).

3. Выявлено, что у больных, перенесших ОНМК, паттерн активации супраспинальных систем контроля локомоции отличается по объему от паттерна активации у здоровых добровольцев, но при этом совпадает по координатам центров кластеров изучаемых зон.
4. Определено, что у больных, перенесших инсульт, паттерн активации супраспинальных систем контроля локомоции формируется в зависимости от локализации инфаркта и периода заболевания.
5. Показано, что при корково-подкорковой локализации инсульта в период восстановления функции ходьбы преобладает паттерн контрлатеральной активации сенсо-моторного модуля локомоции, что подтверждается обратной связью между показателями навыка ходьбы с объемом зоны активации SM1+SMA в пораженном полушарии ( $r=-0,77$ ,  $p=0,025$ ) и тенденцией к прямой связи этого показателя с объемом зоны SM1+SMA в интактном полушарии ( $r=0,6$ ,  $p=0,10$ ). При подкорковой локализации инфаркта восстановление функции ходьбы коррелирует с паттерном ипсилатеральной активации, о чем свидетельствует тенденция к прямой связи между показателем мобильности при ходьбе и объемом зоны активации IPL в пораженном полушарии ( $r=0,47$ ,  $p=0,12$ ).
6. Выявлено, что функциональная реорганизация супраспинальной системы контроля локомоции (по данным фМРТ) зависит от структурных изменений кортикоспинального тракта (по данным диффузионно-тензорной МРТ): у больных с корково-подкорковой локализацией инфаркта выявлена обратная корреляция между площадью ножки мозга с пораженной стороны и объемом активации зоны IPL в здоровом полушарии ( $r=-0,699$ ;  $p=0,023$ ), в группе больных с подкорковой локализацией инсульта выявлена обратная корреляция между показателем ФА на уровне внутренней капсулы и размерами активации зоны SM1+SMA в пораженном ( $r=-0,46$ ;  $p=0,05$ ) и интактном ( $r=-0,56$ ;  $p=0,01$ ) полушариях.

7. Особенности изменения активации первичных, а также вторичных сенсомоторных зон у больных в восстановительном и резидуальном периоде при разной локализации очага поражения могут быть использованы для оценки механизмов реорганизации, лежащих в основе реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление двигательного навыка ходьбы, в эти периоды инсульта.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для локализации основных корковых зон системы супраспинального контроля ходьбы как в норме, так и при патологических состояниях ЦНС целесообразно применение разработанной фМРТ-парадигмы (Патент на изобретение № 2428931 от 20.09.2011).
2. Изучение влияния реабилитационных мероприятий, направленных на восстановление ходьбы у пациентов, перенесших инсульт, на функциональную реорганизацию системы супраспинального контроля ходьбы рекомендуется проводить с использованием предложенной фМРТ-парадигмы.
3. Для оценки механизмов, лежащих в основе восстановления ходьбы у пациентов, перенесших ОНМК, рекомендуется совместное проведение фМРТ- и ДТ-МРТ – исследований.

## **СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ:**

1. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Функциональная магнитно-резонансная томография // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии.** – 2011. – Т. 5. – №1. – С. 30-39.
2. Кремнева Е.И., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Саенко И.В., Козловская И.Б. Активация сенсомоторной коры при использовании аппарата для

- механической стимуляции опорных зон стопы // **Физиология человека**. – 2012. – Т. 38. – № 1. – С. 61–68.
3. Кремнева Е.И., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Саенко И.В., Козловская И.Б., Червяков А.В. Оценка супраспинального контроля локомоции в норме и при патологии с помощью пассивной моторной фМРТ парадигмы // **Анналы клинической и экспериментальной неврологии**. – 2012. – Т. 6. – №1. – С. 31-37.
  4. Chernikova L.A., Konovalov R.N., Kremneva E.I., Krotenkova M.V., Melnik K.A., Saenko I.V., Kozlovskaya I.B. Clinical and imaging effects of the mechanical stimulation of support zones of soles // Book of abstract of 6<sup>th</sup> World Congress for Neurorehabilitation, Vienna, 21-25 March, 2010. – P. 9.
  5. Chernikova L.A., Saenko I.V., Konovalov R.N., Kremneva E.I., Krotenkova M.V., Kozlovskaya I.B. Effects of mechanical stimulation of supporting regions of the foot in patients with acute stroke and neurovisual effects of walking imitation in healthy subjects // Posters and communications from the 17<sup>th</sup> ESPRM European Congress of Physical and Rehabilitation Medicine, Venice, 23-27 May, 2010. - P. 26-28.
  6. Kremneva E.I., Konovalov R.N., Krotenkova M.V., Chernikova L.A. Imaging of the human sensorimotor cortex using a novel device for feet stimulation: an fMRI study // European congress of radiology, Vienna, 2011. - DOI: 10.1594/ecr2011/C-0012.
  7. Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Черникова Л.А. Активация головного мозга в ответ на стимуляцию опорных зон стопы в норме и у больных с перенесенным инсультом: фМРТ-исследование // Тезисы Невского радиологического форума-2011, Санкт-Петербург, 2-5 апреля, 2011. – С. 121.
  8. Kremneva E.I., Chernikova L.A., Konovalov R.N., Krotenkova M.V. Imaging of the human sensorimotor cortex using a novel device for feet stimulation: an fMRI study // 17<sup>th</sup> Annual meeting of the organization of Human brain mapping, Quebec, Canada, 26-30 June, 2011. – P. 170.
  9. Кремнева Е.И., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В., Саенко И.В., Козловская И.Б. Активация сенсомоторной коры при использовании аппарата для механической стимуляции опорных зон стопы // Тезисы конференции



«Актуальные проблемы космической биологии и медицины» в рамках Космического форума 2011, Москва, 20-21 октября, 2011. – С. 112.

### **СПИСОК ПАТЕНТОВ, ОФОРМЛЕННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Суслина З.А., Черникова Л.А., Саенко И.В., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кротенкова М.В. Патент на изобретение № 2428931 «Способ нейровизуализации зон активации головного мозга, ответственных за ходьбу» от 20.09.2011.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ОНМК	острое нарушение мозгового кровообращения
ИИ	ишемический инсульт
МРТ	магнитно-резонансная томография
T2-ВИ	МР-изображения, взвешенные по T2
ДВИ	диффузионно-взвешенные изображения
ДТИ	диффузионно-тензорные изображения
ИКД	измеряемый (методом ДВ-МРТ) коэффициент диффузии
фМРТ	функциональная МРТ
SPM	statistical parametric mapping, программа для постобработки и статистической обработки данных фМРТ
3D-T1	градиентное эхо (T1-mpr)
3D-TOF	режим бесконтрастной времяпролетной МР-ангиографии
ДТ-МРТ	диффузионно-тензорная МРТ
ЦНС	центральная нервная система
MNI	Montreal neurological institute - система пространственных координат Монреальского неврологического института
ВК	внутренняя капсула
ЗБК	заднее бедро внутренней капсулы
НМ	ножка мозга
ВМ	варолиев мост
ФА	фактор анизотропии
SM1	sensorimotor cortex - первичная сенсомоторная кора
IPL	inferior parietal lobule – нижняя теменная доля, вторичная сенсорная кора
DLPFC	dorsolateral prefrontal cortex – дорсолатеральная префронтальная кора, ассоциативная моторная зона
PMC	premotor cortex – премоторная кора, вторичная моторная зона
SMA	supplementary motor area, дополнительная моторная кора
ПБ	поле Бродманна
КСТ	кортикоспинальный тракт