

# Анналы

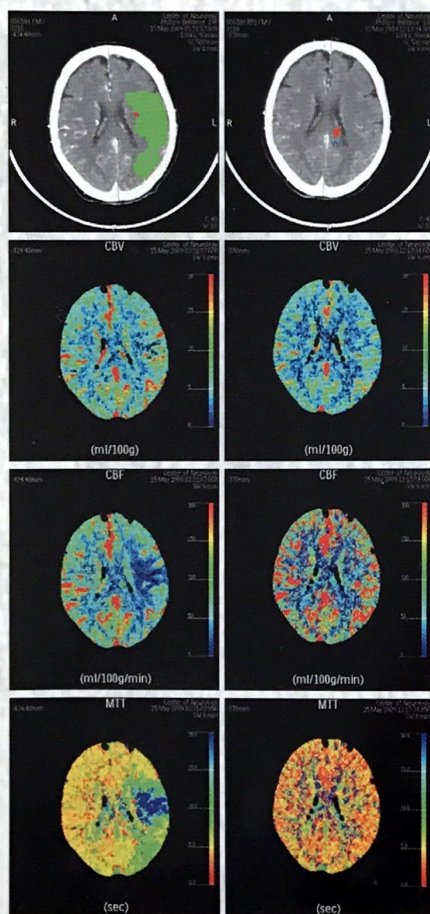
клинической и экспериментальной

# НЕВРОЛОГИИ



3

1902



## Оригинальные статьи

### Клиническая неврология

Супратенториальные инфаркты: функциональная реорганизация сенсомоторной коры

Моторное представительство m. abductor pollicis brevis при проведении нТМС

Кардиоэмболический инсульт

Иммунологические изменения в остром периоде ишемического инсульта

Цераксон в остром периоде полушарного ишемического инсульта

### Технологии

Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции

### Клинический разбор

Коморбидность в ангионеврологической практике

### Научный обзор

Эпизодическая память

### Кафедра

Кафедра фундаментальной и клинической неврологии и нейрохирургии МБФ РНИМУ им. Н.И. Пирогова

2012 №3

# Функциональная реорганизация сенсомоторной коры при двигательных нарушениях различной выраженности у больных с хроническими супратенториальными инфарктами

Л.А. Добрынина, Е.И. Кремнева, Р.Н. Коновалов, А.С. Кадыков

ФГБУ «Научный центр неврологии» РАМН (Москва)

*Двигательное восстановление после ишемического инсульта (ИИ) связывают с реорганизацией мозговых нейронных сетей. Результаты функциональных МРТ (фМРТ) исследований их функционирования у больных с нетяжелыми двигательными нарушениями указывают на возможность использования паттерна активации для функционального прогноза. В то время как особенности и клиническое значение паттернов активации коры у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями, возможности их эффективного функционирования в условиях различной степени структурного поражения основных звеньев сенсомоторной системы – кортикоспинального тракта (КСТ) и первичной сенсомоторной коры (СМК) – не изучены. Было обследовано 25 невыборочных пациентов (13 мужчин, 12 женщин, средний возраст –  $38,0 \pm 5,9$  лет) в хронической стадии супратенториального ИИ. В соответствии с возможностью пользования рукой больные были поделены на три группы функционального исхода. Изучение особенностей активации СМК проводилось методом фМРТ-BOLD (Siemens Avanto, 1.5 T) при использовании блоковой пассивной парадигмы движений указательного пальца паретичной кисти. Статистические групповые карты региональной активации показали значительные различия между группами больных с разным функциональным исходом в виде уменьшения объема активации в СМК пораженного полушария, смещения пика активации в первичные моторные зоны по мере нарастания двигательных расстройств. Выявлена зависимость объема активации в СМК от структурной сохранности КСТ, оцененного индексом фракционной анизотропии. Статистические индивидуальные карты активации показали наличие у 38% больных групп с неблагоприятным (грубый парез, плегия) и умеренным (выраженный парез) восстановлением активации в СМК пораженного полушария с физиологической латерализацией разной степени, что характерно для группы с хорошим восстановлением (легкий и умеренный парез). Полученные данные не позволяют рассматривать паттерн активации коры в качестве маркера двигательного восстановления и использовать его для прогноза нарушенных функций у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями. Результаты нашего исследования указывают на то, что формирование и функционирование сенсомоторных сетей различны в условиях разной сохранности КСТ, а их эффективная работа возможна при определенной степени сохранности КСТ.*

**Ключевые слова:** ишемический инсульт, двигательное восстановление, фМРТ, паттерн активации сенсомоторной коры, фракционная анизотропия

Исследования двух последних десятилетий позволили уточнить патофизиологическую основу восстановления нарушенных двигательных функций после ИИ – функциональную реорганизацию мозговых нейронных сетей с усиленной работой ее физиологических звеньев и вовлечением областей мозга в норме менее задействованных [1, 7, 13, 15, 20–23, 27, 28, 31]. Предпосылки данных представлений были заложены ставшими уже классическими экспериментальными работами P.L. Strick [26] о существовании независимых двигательных путей, идущих от моторной коры (МК), премоторной коры (ПМК), дополнительной моторной коры (ДМК), имеющих отдельные проекционные волокна, к мотонейронам спинного мозга и взаимосвязи на уровне коры, что позволяет осуществлять движение при повреждении одного из них.

Последующими многочисленными исследованиями фМРТ с парадигмой активных движений в паретичной кисти была показана прямая зависимость клинического улучшения от активации первичной СМК пораженного полушария (благоприятный паттерн) и обратная зависимость от активации не первичных моторных зон, особенно непораженного полушария (неблагоприятный паттерн) [9–11, 16, 18, 22, 29].

Огромное практическое значение имеет поиск факторов, определяющих функциональную реорганизацию сенсомоторной коры и эффективность ее работы после перенесенного ИИ. Ранее было установлено, что интактность МК позволяет со временем восстанавливать физиологический межполушарный баланс [14]. N.S. Ward и соавт. [30] при исследовании 8 пациентов с нетяжелыми двигательными

расстройствами установили обратную зависимость гиперактивации некоторых моторных зон обоих полушарий при фМРТ от состояния КСТ, оцененного транскраниальной магнитной стимуляцией (ТМС). Авторы сделали вывод, что нарушение целостности КСТ приводит к усилению работы вторичной моторной системы обоих полушарий, что менее эффективно для восстановления функции по сравнению с первичной моторной системой. J.D. Schaechter и соавт. [24] при исследовании 10 пациентов с нетяжелыми двигательными расстройствами выявили зависимость степени активации СМК на непораженной стороне и вентрально от зоны руки на стороне поражения от состояния КСТ, оцененного трактографией диффузионно-тензорной МРТ (ДТ МРТ). С.М. Stinear и соавт. [25] при обследовании 17 пациентов с нетяжелыми двигательными расстройствами до и после кинезотерапии установили, что в подгруппе пациентов с отсутствием М-ответа при ТМС и низкой фракционной анизотропии (ФА) при ДТ МРТ вне зависимости от паттерна активации функционального улучшения не отмечалось.

В доступной литературе мы не встретили исследований об особенностях формирования паттерна реорганизации корковой активации у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями, возможности его эффектив-

ного функционирования в условиях различной степени структурного поражения основных звеньев сенсомоторной системы – КСТ и первичной СМК. Представляется крайне важным уточнение возможности использования феномена паттерна благоприятной реорганизации сенсомоторной коры в качестве прогностического или целевого при проведении реабилитации у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями.

**Цель исследования:** уточнить особенности, клиническую значимость, закономерности формирования и функционирования паттернов активации СМК при двигательных нарушениях различной выраженности у больных с хроническими супратенториальными инфарктами.

## Материал и методы

В исследование было включено 25 невыборочных пациентов (13 мужчин, 12 женщин, средний возраст –  $38,0 \pm 5,9$  лет) с гемипарезом различной степени выраженности, перенесшие единственный ИИ супратенториальной локализации. Оно проводилось за 6–17 мес до обследования ( $9,9 \pm 3,4$  мес). Все больные проходили повторные курсы классической реабилитации, включающей лечебную физкультуру, массаж,

таблица 1: Общая характеристика клинических и МРТ-данных.

| Больной | Возраст (лет) | Пол | Парез кисти (баллы) | Исход восстановления (группы) | ФА (индекс, %) |             |      | Объем региональной активации (мм <sup>2</sup> ) |                                   |                                      |                                      | ИЛ активации СМК | ИЛ активации ВСМК | Повреждение МК | Повреждение СК |
|---------|---------------|-----|---------------------|-------------------------------|----------------|-------------|------|---|-----------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------------|-------------------|----------------|----------------|
|         |               |     |                     |                               | Внутр. капсула | Ножка мозга | Мост | СМК пп (4, 3, 2, 1 поля Бродмана)               | СМК нп (4, 3, 2, 1 поля Бродмана) | ВСМК пп (6, 7, 39, 40 поля Бродмана) | ВСМК нп (6, 7, 39, 40 поля Бродмана) |                  |                   |                |                |
| 1       | 42            | м   | 5                   | I                             | 44             | 28          | 58   | 0   | 0                                 | 486                                  | 243                                  |                  | -0,3              | 0              | 0              |
| 2       | 37            | ж   | 5                   | I                             | 38             | 78          | 50   | 0   | 0                                 | 0                                    | 0                                    |                  |                   | 1              | 1              |
| 3       | 44            | м   | 5                   | I                             | 31             | 30          | 46   | 0   | 0                                 | 1566                                 | 1323                                 |                  | -0,1              | 0              | 0              |
| 4       | 40            | м   | 5                   | I                             | 15             | 37          | 59   | 0   | 0                                 | 0                                    | 0                                    |                  |                   | 2              | 1              |
| 5       | 40            | м   | 5                   | I                             | 21             | 30          | 33   | 0   | 0                                 | 0                                    | 1350                                 |                  | 1                 | 0              | 0              |
| 6       | 40            | м   | 5                   | I                             | 16             | 34          | 57   | 276   | 351                               | 1917                                 | 3348                                 | 0,7              | -0,5              | 0              | 1              |
| 7       | 36            | ж   | 5                   | I                             | 26             | 79          | 52   | 2511  | 1296                              | 13986                                | 21033                                | -0,3             | 0,2               | 0              | 1              |
| 8       | 40            | ж   | 5                   | I                             | 21             | 41          | 37   | 7020  | 0                                 | 4266                                 | 1269                                 | -1               | -0,5              | 0              | 0              |
| 9       | 40            | ж   | 5                   | I                             | 17             | 54          | 54   | 7101  | 3051                              | 8883                                 | 6345                                 | -0,4             | -0,2              | 0              | 0              |
| 10      | 22            | ж   | 4                   | I                             | 65             | 41          | 63   | 3672  | 702                               | 13230                                | 7317                                 | -0,7             | -0,3              | 0              | 0              |
| 11      | 40            | м   | 4                   | I                             | 56             | 39          | 46   | 0   | 999                               | 0                                    | 945                                  | 1                | 1                 | 0              | 0              |
| 12      | 42            | м   | 4                   | I                             | 13             | 36          | 60   | 2565  | 0                                 | 4698                                 | 648                                  | -1               | -0,8              | 0              | 0              |
| 13      | 36            | м   | 4                   | I                             | 41             | 50          | 52   | 0   | 297                               | 1161                                 | 3051                                 | 1                | 0,4               | 0              | 0              |
| 14      | 45            | ж   | 3                   | II                            | 68             | 69          | 54   | 0   | 459                               | 783                                  | 7209                                 | 1                | 0,8               | 1              | 1              |
| 15      | 45            | м   | 3                   | II                            | 58             | 88          | 67   | 3023  | 0                                 | 513                                  | 783                                  | -1               | 0,2               | 0              | 0              |
| 16      | 40            | ж   | 3                   | II                            | 64             | 68          | 73   | 0   | 1674                              | 3699                                 | 7290                                 | 1                | 0,3               | 2              | 2              |
| 17      | 44            | м   | 3                   | II                            | 55             | 55          | 65   | 4050  | 3105                              | 2403                                 | 11934                                | -0,1             | 0,7               | 1              | 1              |
| 18      | 39            | ж   | 3                   | II                            | 62             | 69          | 63   | 9234  | 1189                              | 6750                                 | 6534                                 | -0,8             | -0,02             | 0              | 0              |
| 19      | 37            | ж   | 2                   | III                           | 70             | 67          | 68   | 1134  | 0                                 | 675                                  | 6696                                 | -1               | 0,8               | 0              | 0              |
| 20      | 30            | м   | 2                   | III                           | 77             | 69          | 70   | 5589  | 0                                 | 1188                                 | 162                                  | -1               | -0,8              | 0              | 0              |
| 21      | 45            | м   | 1                   | III                           | 83             | 97          | 83   | 4374  | 108                               | 3159                                 | 189                                  | -0,1             | -0,9              | 0              | 0              |
| 22      | 32            | ж   | 1                   | III                           | 98             | 96          | 101  | 10233   | 1296                              | 6777                                 | 8127                                 | -0,8             | 0,09              | 0              | 0              |
| 23      | 29            | ж   | 1                   | III                           | 83             | 90          | 99   | 11934   | 189                               | 3483                                 | 12852                                | -0,1             | 0,6               | 0              | 0              |
| 24      | 27            | м   | 1                   | III                           | 76             | 93          | 87   | 10989   | 1998                              | 25519                                | 7992                                 | -0,7             | -0,5              | 0              | 0              |
| 25      | 38            | ж   | 1                   | III                           | 102            | 97          | 101  | 6696  | 4455                              | 5562                                 | 16281                                | -0,2             | 0,5               | 1              | 0              |

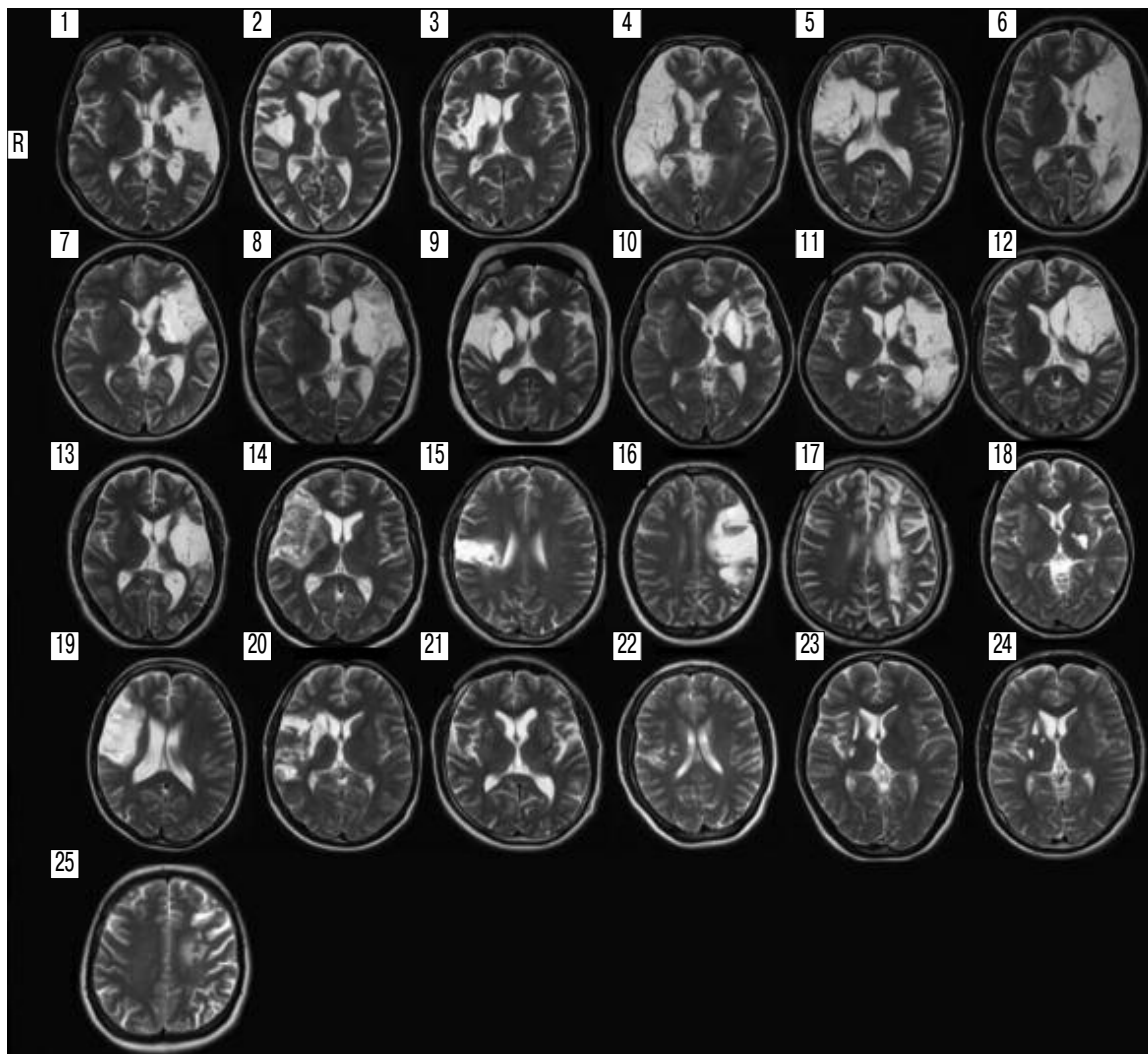


рис. 1: МРТ T2-ВИ исследованных пациентов. Срез на уровне наиболее вероятно вовлечения КСТ в зону инфаркта. Данные соответствуют таковым в табл. 1.

физиотерапевтические процедуры, а при наличии выраженного грубого пареза и пlegии – роботизированной терапии. Общая характеристика больных и результатов МРТ исследования представлены в табл. 1 и рис. 1.

**Клиническая оценка**

Двигательная функция кисти оценивалась по шкале НИИ неврологии РАМН для спастического пареза (1982): отсутствие двигательных нарушений – 0 баллов; легкий парез (движения: объем – 75–100% от нормы; характер – снижение темпа) – 1 балл; умеренный парез (движения: объем – 50–75% от нормы; характер – неловкие) – 2 балла; выраженный парез (движения: объем – 25–50% от нормы; характер – глобальные) – 3 балла; грубый парез (движения: объем – 25% от нормы; характер – крайне ограниченные) – 4 балла; пlegия (активных движений нет) – 5 баллов [4, 5].

**Протокол МРТ исследований**

Исследования были проведены на МР-сканере Siemens Magnetom Avanto 1,5T одномоментно в следующих режимах:

- 1) T2-взвешенные изображения (T2-ВИ) в аксиальной плоскости для определения локализации и объема

поражения с параметрами: TR=4000 мсек, TE=106 мсек, FOVread=230 мм, размер воксела – 5x5x5 мм;

- 2) диффузионно-тензорные изображения (ДТИ) для последующего расчета ФА с параметрами: режим одиночной спин-эхо эхо-планарной пульсовой последовательности TR=3400 мс, TE=102 мс, в 20-ти равномерно распределенных направлениях пробного движения b=1000 сек/мм<sup>2</sup>, FOV=230 мм, размер воксела – 5x5x5 мм;
- 3) T1-mpr (3D-T1 градиентное эхо) для последующей реконструкции коры, анатомического расположения функциональной активности. Проведено 176 сагиттальных срезов через весь объем вещества головного мозга с параметрами: TR – 1940 мс, TE – 3,1 мс, угол наклона – 15 град, матрица – 256x256 мм, толщина среза – 1,0 мм, размер воксела – 1x1x1 мм;
- 4) T2\* – градиентное эхо в аксиальной проекции для получения данных функциональной активации коры. Получено 64 измерения объема вещества мозга с параметрами: TR – 3750 мс, TE – 47 мс, угол наклона – 90 град, матрица – 64x64 мм, толщина среза – 3,0 мм, размер воксела – 3x3x3 мм, 36 срезов при каждом измерении.

**Парадигма**

Включение в группу исследования больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями допускало

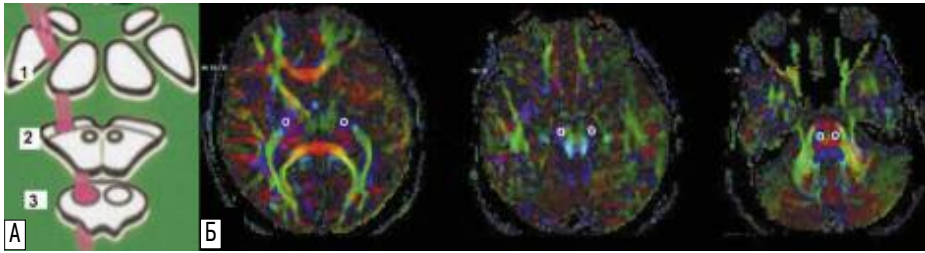


рис. 2: Анализ ФА: А – схема анатомической проекции исследуемых зон компактного расположения КСТ: передние две трети заднего бедра внутренней капсулы, основание ножки мозга, верхний уровень основания варолиева моста; Б – выделение областей исследования КСТ на аксиальных картах ФА.

проведение фМРТ исследования только с пассивной парадигмой. Использовалась парадигма пассивных движений указательного пальца иммобилизованной руки и кисти с постоянной частотой 1 Гц. Парадигма состояла из 3-х последовательных блоков: движения 30 сек и отдых 30 сек. Пассивные движения осуществлялись одним исследователем. Проведенное нами ранее исследование показало полную сопоставимость в зонах активации, их объеме и координатах при активных и пассивных движениях при данных условиях ее выполнения [3].

### Анализ изображений МРТ

#### Анатомическая сохранность СМК

T2-ВИ были оценены неврологом и нейрорадиологом для уточнения поражения первичной МК и сенсорной коры (СК), которые определялись как утрата серого и/или подлежащего белого вещества в прецентральной и постцентральной извилине соответственно (табл. 1). Степень повреждения оценивалась в баллах: 0 – отсутствие, 1 – минимальное, 2 – умеренное, 3 – полное.

#### ФА

На основании данных ДТИ (программное обеспечение приложения Neuro3D рабочей станции Leonardo Siemens) строились ФА-карты и аксиальные карты цветного кодирования направленности волокон. У каждого больного в обоих полушариях головного мозга вручную выделялись 3 зоны интереса, соответствующих компактному расположению КСТ: 1) передние две трети заднего бедра внутренней капсулы; 2) основание ножки мозга; 3) верхний уровень основания моста (рис. 2 А–Б). При полной деструк-

ции внутренней капсулы на пораженной стороне зона интереса определялась как зеркальное отражение таковой на неповрежденной стороне. Для всех трех зон интереса рассчитывалось нормализованное отношение (индекс) ФА (%). Большее процентное значение отражало лучшую структурную целостность КСТ на стороне поражения.

Данный количественный показатель структурной сохранности КСТ был выбран для проведения дальнейших сопоставлений, поскольку ранее нами было установлено, что ФА (индекс, %) является наиболее надежным показателем структурной сохранности КСТ и нейровизуализационным биомаркером степени двигательных нарушений в кисти в хронической стадии ИИ [2].

#### фМРТ

Применялся стандартный протокол обработки с использованием программы SPM5 (статистического параметрического картирования) на этапе предварительной обработки (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>). Для удобства работы получаемые анатомические и функциональные данные обрабатывались в их исходном виде. Далее у пациентов с левосторонними инфарктами их «поворачивали» вокруг среднесагиттальной оси, в результате чего пораженное полушарие при дальнейших сопоставлениях было всегда правым.

При групповом анализе применялась модель с фиксированными уровнями факторов (Fixed Effects Model). Полученные результаты t-статистики (SPM{t}) были трансформированы в нормальное стандартное распределение (SPM{z}). Воксельный порог активации соответствовал  $pFWECorr < 0,05$  с поправкой на множественные сравнения,

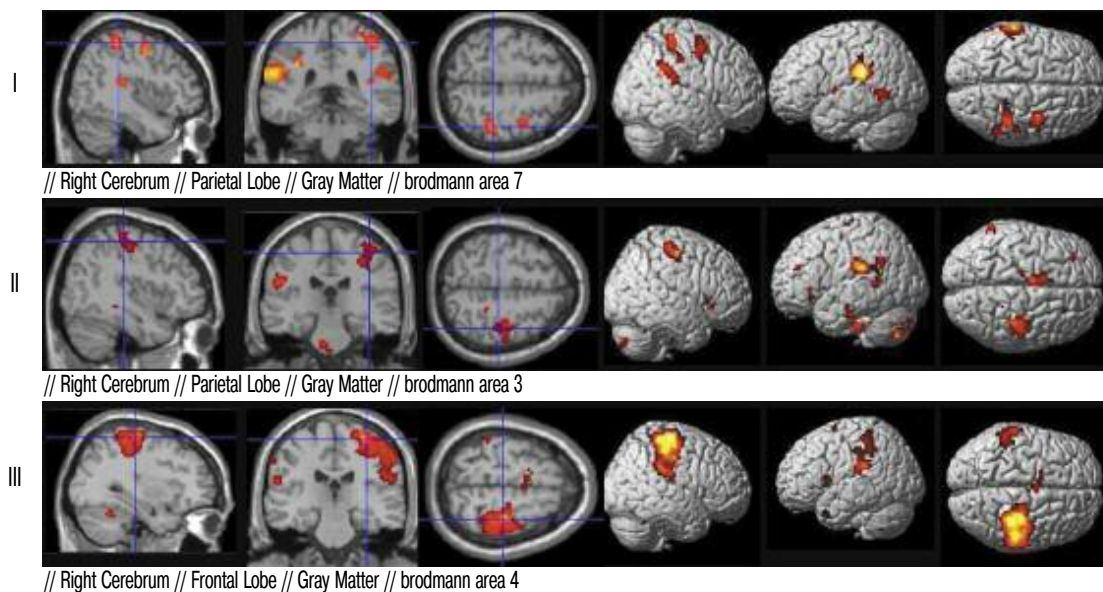


рис. 3: фМРТ-BOLD статистические карты активации групп пациентов с различными исходами восстановления, наложенные последовательно на сагиттальные, коронарные, аксиальные срезы мозга и 3D изображения мозга с видом со стороны полушария, противоположного движению, со стороны движения и сверху.

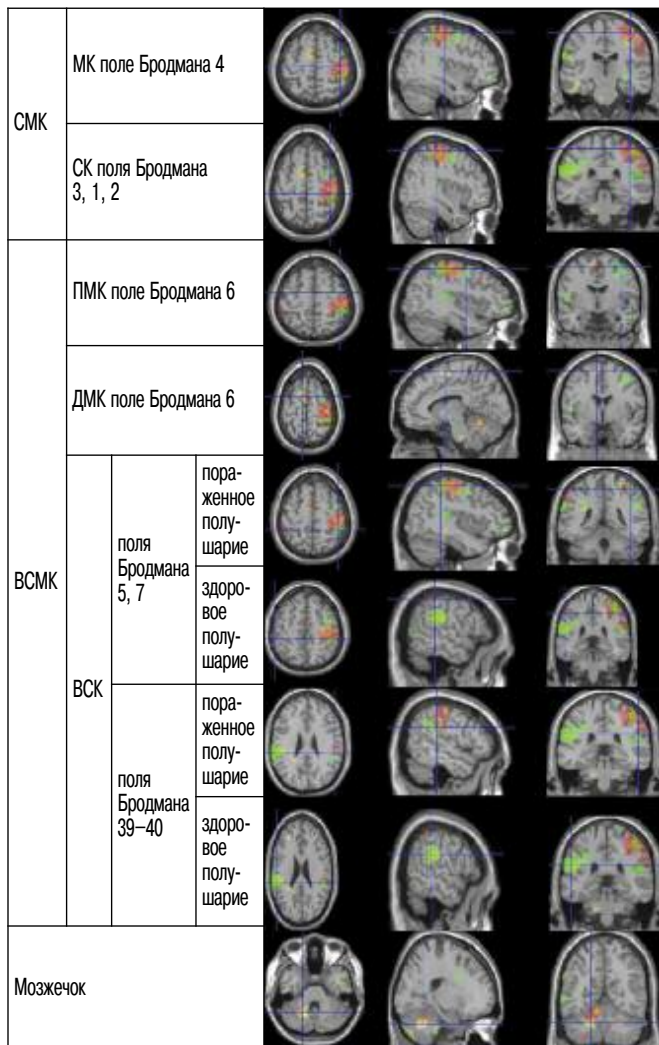


рис. 4: фМРТ-BOLD статистические карты активации групп пациентов с различным исходом восстановления в формате наложения друг друга последовательно на аксиальные, сагитальные и коронарные срезы мозга. Курсор синего цвета расположен в центре доминирующих кластеров. Условные обозначения групп: группа I – зеленый цвет, II – желтый цвет, III – красный цвет.

$z > 3,09$ . Кластерный порог активации определялся при нескорректированном для множественного сравнения уровне  $p < 0,05$ .

Были проанализированы области региональной активации в полушариях мозга в соответствии с данными, полученными нами ранее на здоровых добровольцах [3]. Локализация зон уточнялась по координатам активированных кластеров в программе xjView 8.4 (Human Neuroimaging Lab, Baylor College of Medicine) (рис. 3, 4). Для стандартизации количественных сопоставлений с помощью приложения Wake Forest University (WFU) Pickatlas tool [http://www.fmri.wfubmc.edu/; 17, 19] были созданы шаблон-маски, в которых зоны активации были объединены по функционально-приоритетному принципу. Шаблон-маски объединили первичную СК и МК в шаблон «СМК», а ПМК, ДМК и ВСК – в шаблон «вторичная сенсомоторная кора» (ВСМК), отдельно для пораженного и

непораженного полушарий. Полученные шаблон-маски накладывались на функциональные данные для расчета объема активации в них. Для СМК и ВСМК проводился расчет индекса латерализации (ИЛ) корковой активации по формуле:

$$\frac{\text{объем активации в непораженном полушарии} - \text{объем активации в пораженном полушарии}}{\text{объем активации в непораженном полушарии} + \text{объем активации в пораженном полушарии}}$$

Значения варьировали от  $-1,0$  до  $+1,0$ ; при этом крайние значения соответствовали тому, что вся корковая активность при движении пораженной рукой находится в пораженном или здоровом полушарии соответственно. В дальнейшем рассчитанные абсолютные значения объема активаций и ИЛ активации сопоставлялись с анатомической сохранностью СМК, ФА (индекс, %) и между собой как в целом по группе, так и между выделенными подгруппами исхода функционального восстановления.

#### Статистический анализ

Результаты были представлены в виде медиана [квартиль], нормализованное отношение (индекс), %.

$$\frac{\text{абсолютное значение исследуемого показателя на стороне поражения}}{\text{абсолютное значение исследуемого показателя на здоровой стороне}} \times 100\%$$

Для статистической обработки применялась программа SPSS 16.0 для Windows. Уровень статистической значимости  $p < 0,05$ .

Коэффициент корреляции Spearman был применен для оценки взаимоотношений между показателями МРТ: ФА (индекс, %) при измерении в трех зонах проекции КСТ, объем активации в СМК и ВСМК в обоих полушариях, ИЛ активации для СМК и ВСМК.

Критерий Kruskal-Wallis использовался для сопоставительного анализа данных МРТ между группами больных с различными исходами восстановления. При выявлении статистических различий в отношении выделенного МРТ-показателя проводилось повторное сопоставление с использованием Mann-Whitney U-тест.

#### Результаты

Общая характеристика пациентов и результатов МРТ исследования представлены в табл. 1 и на рис. 1.

#### Клиническое обследование

Выраженность двигательных нарушений у 25 обследованных нами пациентов молодого возраста с хроническими ИИ была следующей: плегия (5 баллов) – 9 больных, грубый парез (4 балла) – 4 больных, выраженный парез (3 балла) – 5 больных, умеренный парез (2 балла) – 2 больных и легкий парез (1 балл) – 5 больных (табл. 1). В соответствии с возможностью пользования рукой в быту пациенты были разделены на три группы исхода восстановления: I группа – неблагоприятное восстановление (5 и 4 балла,  $n=13$  балла) – полная невозможность пользования рукой; II группа – умеренное восстановление (3 балла,  $n=5$ ) – частичное пользование рукой; III группа – благоприятное восстановление (2 и 1 балл,  $n=7$ ) – пользование рукой с разной степенью ловкости.

## Анализ данных МРТ

### Анатомическая сохранность СМК

В табл. 1 приведены данные о повреждении первичной МК и СК. Поражение МК и СК доминировало в I (4 из 13 больных) и II группах (3 из 5 больных), характеризующихся большей выраженностью очагового поражения по сравнению с III группой.

### ФА зон интереса

Полученные значения ФА (индекс, %) для трех зон проекции КСТ представлены в табл. 1. Выявленная нами ранее высокодостоверная отрицательная корреляционная зависимость ФА (индекс, %) со степенью пареза в баллах [2] была подтверждена на данной выборке: внутренняя капсула ( $R=-0,89$ ;  $p<0,0001$ ), ножка мозга ( $R=-0,75$ ;  $p<0,0001$ ), варолиев мост ( $R=-0,87$ ;  $p<0,0001$ ) (табл. 2).

таблица 2: Взаимосвязь показателей активации коры со структурной целостностью КСТ (ФА, индекс, %), МК, СК у больных с разной степенью выраженности двигательных нарушений (корреляционный анализ Spearman).

| Пациенты,<br>n=25                  | ФА (индекс, %)     |       |             |       |               |       | Повреждение |       |      |       |       |
|------------------------------------|--------------------|-------|-------------|-------|---------------|-------|-------------|-------|------|-------|-------|
|                                    | внутренняя капсула |       | ножка мозга |       | варолиев мост |       | МК          |       | СК   |       |       |
|                                    | R                  | p     | R           | p     | R             | p     | R           | p     | R    | p     |       |
| Объем активации (мм <sup>3</sup> ) | СМК пп             | 0,45  | 0,02        | 0,58  | 0,002         | 0,59  | 0,002       | -0,28 | 0,1  | -0,37 | 0,03  |
|                                    | ВСМК пп            | нд    |             | 0,37  | 0,07          | 0,39  | 0,06        | нд    |      | нд    |       |
|                                    | СМК нп             | нд    |             | 0,36  | 0,08          | 0,34  | 0,1         | нд    |      | нд    |       |
|                                    | ВСМК нп            | 0,41  | 0,04        | 0,4   | 0,05          | 0,36  | 0,08        | нд    |      | нд    |       |
| ИЛ активации                       | СМК                | нд    |             | -0,36 | 0,07          | -0,43 | 0,03        | 0,46  | 0,02 | 0,5   | 0,007 |
|                                    | ВСМК               | нд    |             | нд    |               | нд    |             | нд    |      | нд    |       |
| Парез (баллы)                      |                    | -0,89 | 0,000       | -0,75 | 0,000         | -0,87 | 0,000       | нд    |      | нд    |       |

### фМРТ

Статистические групповые карты активации при различных исходах восстановления отдельно для каждой группы приведены на рис. 3, а в режиме наложения друг на друга – на рис. 4. Курсор синего цвета расположен в центре доминирующих кластеров.

Функциональная активация у больных III группы с хорошим восстановлением движений (на рис. 4 обозначена красным цветом) характеризовалась устойчивым преобладанием доминирующего кластера активации в СМК с распространением на ВСК (поля Бродмана 7, 39–40) и частично ПМК пораженного полушария, с расположением пика активации в МК (поле Бродмана 4). Меньшие кластеры выделялись в ДМК без устойчивой латерализации и несколько во ВСК непораженного полушария, с расположением пика во вторичной ассоциативной теменной коре (поля 5, 7).

Группа II умеренного исхода восстановления (на рис. 4 обозначена желтым цветом) по сравнению с III группой характеризовалась уменьшением объема кластера активации в пораженном полушарии, занимающего в основном СК с небольшим распространением на МК и ВСК и смещением его пика в СК (поле Бродмана 3). Данные изменения показаны на рис. 3. На рис. 4 в формате наложения представлено полное перекрытие данного кластера активации таковым III группы. Одновременно отмечалось нарастание объема активации кластера в ДМК (на рис. 4 перекрывает активацию III группы) и ВСК непораженного полушария, расположенного практически полностью в третичной ассоциативной теменной коре (поля Бродмана 39–40) (на рис. 4 полностью перекрывается активацией I группы). Выделялись также небольшие дополнительные кластеры активации в третичной ассоциативной теменной коре непораженного полушария.

Группа I неблагоприятного исхода восстановления характеризовалась «распадом» активации в пораженном полушарии на три доминирующих кластера, с расположением их пиков в ПМК (6 поле Бродмана), двух во ВСК – вторичной ассоциативной теменной коре (5, 7 поля Бродмана) и третичной ассоциативной теменной коре (39–40 поля Бродмана) и малым – в первичной СМК. Одновременно отмечалось доминирование единого кластера во ВСК третичной ассоциативной теменной коре непораженного полушария, с расположением его пика в поле Бродмана 40.

Дополнительно по индивидуальным картам оценивалась активация в СМК пораженного полушария. У всех пациентов III группы с хорошим восстановлением отмечалась активация СМК с разной степенью латерализации в сторону пораженного полушария. Во II группе у 2 из 5 пациентов активация не была зарегистрирована, что приводило к потере ее физиологической латерализации. В I группе у 6 из 13 пациентов СМК активировалась и у 5 из них она была доминирующей и приводила к латерализации в сторону пораженного полушария.

Рассчитанные объемы активации (мм<sup>3</sup>) СМК и ВСМК пораженного и здорового полушарий и ИЛ активации для СМК и ВСМК каждого пациента представлены в табл. 1, а их медианные значения для сопоставляемых групп – на рис. 5. Проведенный сопоставительный анализ между группами пациентов с различными исходами двигательного восстановления (критерий Kruskal–Wallis) выявил достоверные отличия только для объема активации СМК пораженного полушария и ИЛ активации СМК. Сопоставление исследуемых групп по данным показателям (Mann–Whitney U-тест) показало достоверные различия между I–III группами с преобладанием как объема активации в СМК пораженного полушария ( $p<0,005$ ), так и ИЛ активации СМК ( $p<0,01$ ) у больных с благоприятным исходом восстановления.

Для выявления закономерностей формирования паттерна реорганизации сенсомоторной системы при двигательных нарушениях различной выраженности проводилось уточнение взаимосвязи функциональных показателей (объема активации в зонах интереса, ИЛ активации, степени пареза) со структурной целостностью основных элементов, обеспечивающих функционирование нейрональной сети (КСТ, МК и СК) (табл. 2). Выявлена высокодостоверная умеренная прямая корреляционная зависимость объема активации СМК пораженного полушария с ФА (индекс, %)

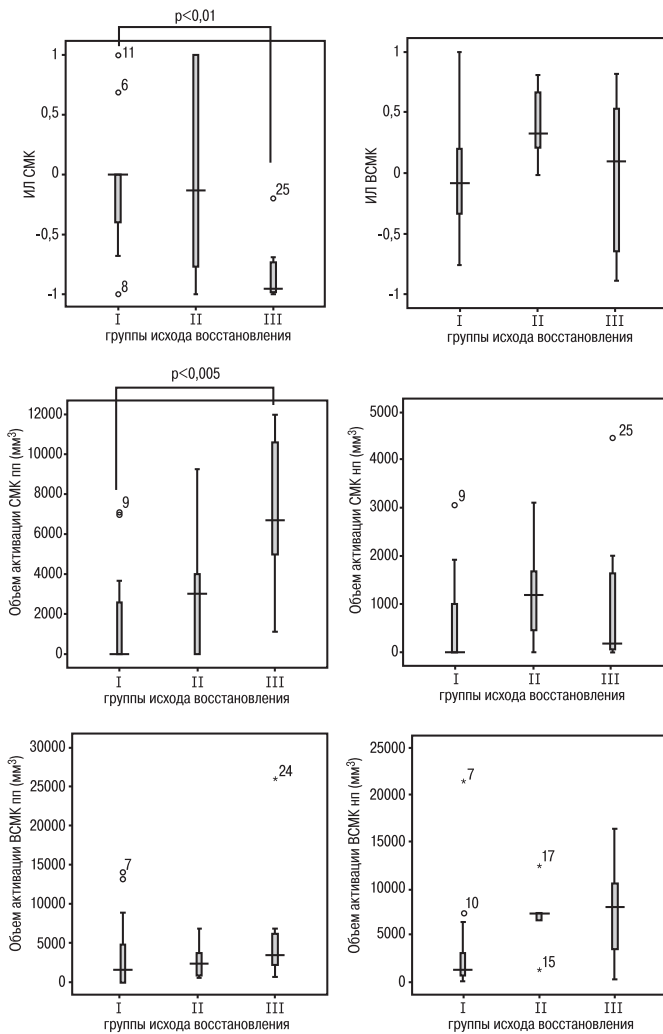


рис. 5: Сопоставление медианных значений ИЛ СМК, ИЛ ВСМК, объема активации (мм<sup>3</sup>) СМК пп, СМК нп, ВСМК пп, ВСМК нп между группами пациентов с разными исходами восстановления (Mann–Whitney U-тест; p<0,05 обозначены на схеме).

во всех точках исследования, с более высокими показателями при измерении в ножке мозга и варолиевом мосту. Объемы активации в области исследования ВСМК пораженного и непораженного полушария и СМК непораженного полушария имели умеренную взаимосвязь с ФА (индекс, %) при измерении в ножке мозга и варолиевом мосту с достоверностью разного уровня тенденции и достоверную взаимосвязь при измерении во внутренней капсуле только для ВСМК непораженного полушария. ИЛ активации имел умеренную отрицательную статистически достоверную взаимосвязь с ФА (индекс, %) при его измерении в мосту и тенденцию при измерении в ножке мозга.

При уточнении взаимосвязи функциональной активации с анатомическим поражением СМК была выявлена умеренная отрицательная зависимость объема активации в СМК пораженного полушария статистически значимая для СК и носящая характер тенденции для МК. Характер данных взаимоотношений был подтвержден наличием прямой взаимосвязи ИЛ СМК – более высокодостоверной с СК и менее достоверной с МК.

таблица 3: Взаимосвязь выраженности активации в исследуемых зонах у больных с разной степенью выраженности двигательных нарушений (корреляционный анализ Spearman).

| Объем активации (мм <sup>3</sup> ), n=25 | СМК нп |       | ВСМК пп |       | ВСМК нп |       |
|--|--------|-------|---------|-------|---------|-------|
|  | R      | p     | R       | p     | R       | p     |
| СМК пп                                   | 0,37   | 0,07  | 0,704   | 0,000 | 0,42    | 0,04  |
| СМК нп                                   |        |       | 0,61    | 0,001 | 0,69    | 0,000 |
| ВСМК пп                                  | 0,61   | 0,001 |         |       | 0,63    | 0,001 |

При уточнении взаимосвязи объемов активации исследуемых зон между собой выявлены достоверные прямые высокие корреляционные зависимости объемов активации внутри обоих полушарий СМК–ВСМК, умеренные прямые межполушарные зависимости активации между ВСМК, ВСМК пораженного с СМК непораженного полушария. Взаимосвязи в объемах активации зон СМК обоих полушарий, СМК пораженного полушария с ВСМК непораженного полушария не получено (табл. 3).

### Обсуждение

Проведение исследования по уточнению закономерностей формирования паттерна активации сенсомоторной системы у пациентов с двигательными нарушениями различной выраженности стало возможным благодаря использованию пассивной парадигмы при фМРТ. Анатомо-физиологическая общность СК и МК, обусловленная наличием афферентного входа в обе области, присутствием двигательных нейронов не только в МК, но и лобной доле, СК и ВСК, аксоны которых формируют более половины волокон КСТ, а также тот факт, что именно афферентация является основой пластических изменений мозга и контролирования движений руки [6, 8, 9], предполагает возможность использования сенсорного входа для изучения состояния МК.

Проведенный анализ статистических групповых карт активации мозга при различных исходах восстановления двигательных функций после ИИ показал их существенные различия между собой. У пациентов III группы с хорошим восстановлением паттерн активации соответствовал такому у здоровых добровольцев [3]. Доминирующий кластер распространялся на СМК, ВСК, ПМК пораженного полушария, имел устойчивую физиологическую латерализацию активации и расположение пика в первичной МК, что, по данным литературы, считается благоприятным паттерном функциональной реорганизации сенсомоторной коры для восстановления движений [9–11, 18, 29]. По мере нарастания степени пареза отмечалось уменьшение объема активации СМК пораженного полушария с наличием достоверных различий между I и III группами и тенденцией между II и III, что приводило к потере ее латерализации (рис. 5). Наблюдалось постепенное смещение основных пиков доминирующих кластеров из МК (III группа) в СК (II группа) и далее во ВСМК обоих полушарий (III группа). Это совпадает с данными ранее проведенных исследований о смещении активации в непервичные сенсомоторные зоны по мере нарастания двигательного дефицита, считающегося, по данным литературы, неблагоприятным паттерном функциональной реорганизации сенсомоторной коры для восстановления движений [9–11, 16, 18, 22, 29].



Казалось бы, полученные в ходе анализа карт групповой активации общие закономерности соответствия степени двигательных нарушений паттерну активации коры позволяли рассматривать вновь создаваемую сенсомоторную функциональную сеть как определяющий фактор восстановления. Однако проведенный анализ индивидуальных статистических карт активации показал, что у 5 из 13 пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями (I группа) и у 2 из 5 пациентов с выраженными двигательными нарушениями (II группа) доминирующий кластер активации находился в СМК пораженного полушария с устойчивой физиологической латерализацией и расположением у части из этих больных пика активации в поле Бродмана 4 (табл. 1). Наличие у 38% больных I и II групп с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями паттерна активации коры, характерного для III группы с хорошим восстановлением, не позволяет использовать реорганизованный после ИИ паттерн активации сенсомоторной системы для прогноза восстановления движений у больных с выраженными и тяжелыми двигательными нарушениями. С другой стороны, наличие данного феномена – активация СМК пораженного полушария при отсутствии движений – свидетельство неспособности функционально сохранной СМК реализовать программу движения, что в данном случае может быть связано только со структурной и функциональной несостоятельностью нисходящих двигательных путей. Подтверждением невозможности эффективной работы реорганизованных сенсомоторных корковых сетей в условиях значительной потери КСТ у больных I и II групп могут быть и результаты сопоставительного анализа объема активации в непрерывных сенсомоторных зонах между группами пациентов. Несмотря на смещение в эти области доминирующих кластеров у большинства больных этих групп, нарастания объема активации в них не происходило (рис. 5). Полученные нами данные у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями отличаются от таковых в исследовании N.S. Ward и соавт. [27, 28] у больных с нетяжелыми двигательными нарушениями. Авторы сообщают об увеличенной активации в непрерывных моторных зонах у пациентов с большими двигательными нарушениями при выполнении фМРТ с паттерном сжимание–разжимание кисти в заданном темпе и рассматривают данный феномен как основу восстановления, хотя и менее эффективную по сравнению с активацией первичной МК.

Полученные нами ранее данные о прямой зависимости степени пареза кисти от структурной целостности КСТ, оцененного по ФА (индекс, %), позволяли предполагать, что формирование и функционирование сенсомоторных сетей различно в условиях разной сохранности КСТ. Это может быть возможным объяснением кажущейся противоречивости результатов нашего исследования и N.S. Ward и соавт [27, 28]. На наличие взаимосвязи реорганизованного паттерна сенсомоторной системы с сохранностью КСТ и первичной СМК указывают и недавние зарубежные исследования. Было показано, что при наличии у пациентов активных движений в руке, меньшее повреждение КСТ, оцененного ТМС и трактографией, приводило к повышению активации в СМК и ВСМК [24, 30], а у пациентов с отсутствием идентифицируемого М-ответа при ТМС и низкой ФА, вне зависимости от паттерна активации, функционального улучшения не отмечалось [25].

Проведенный нами корреляционный анализ показал наличие высокодостоверной прямой взаимосвязи ФА (индекс, %) с объемом активации в СМК, а также менее достовер-

ной, чаще имеющей характер тенденции, с другими исследуемыми областями. Полученные данные позволяют предположить, что при ФА (индекс, %), обеспечивающим возможность активных движений, остаточная сохранность КСТ достаточна для функционирования сети в рамках физиологической сенсомоторной системы движения. Выявленная высокодостоверная взаимосвязь с активацией в СМК, вероятно, связана с тем, что, с одной стороны, МК является ведущей в формировании быстрых проекционных волокон к мотонейронам спинного мозга в составе КСТ, с другой, пассивная парадигма использует прямые проекционные связи проприоцепции в составе медиальной петли на СК (поля Бродмана 1, 2, 3а). По всей вероятности, именно повреждение прямых проекционных волокон СМК в составе КСТ со снижением ФА (индекс, %), непосредственное и/или вследствие восходящей дегенерации, приводило к прогрессирующему снижению объема активации доминирующего кластера в СМК у большинства больных по мере утяжеления исхода восстановления. Данным механизмом можно объяснить и отсутствие активации у части пациентов с анатомически сохранной первичной СМК. Тот факт, что объем активации во всех областях интереса имел большую корреляцию с более дистальными точками исследования КСТ (ножкой мозга и варолиевым мостом), также свидетельствует о значимости процессов дегенерации, в данном случае нисходящей, но отражающей общие тенденции. С другой стороны, неполная восходящая дегенерация по отношению к СМК может быть одним из объяснений сохранности активации данной области у части пациентов I группы с предельно низкой ФА (индекс, %).

Другим подтверждением невозможности эффективной работы реорганизованных сенсомоторных корковых сетей в условиях значительной потери КСТ являются данные корреляционного анализа о взаимосвязи объемов активации исследуемых областей (табл. 3), что свидетельствует о функционировании сети, ее ремоделировании в соответствии со структурным поражением мозга. Однако, у больных с тяжелыми и выраженными двигательными нарушениями, сопряженными со значительной потерей КСТ, пластичности коры недостаточно для обеспечения движения.

Особый интерес представляет изучения связей мозга. Выявленные достоверные прямые высокие взаимозависимости СМК–ВСМК, больше для пораженного полушария, предполагают большую сохранность внутримушарных связей с сохранностью ассоциативных волокон. Полученные умеренные прямые взаимосвязи для ВСМК могут свидетельствовать как о функционировании комиссуральных связей при их функциональной и анатомической сохранности, так и быть следствием одновременной активации по проекционным таламокортикальным связям неспецифических ядер таламуса, связанных с обоими полушариями. Наиболее вероятным объяснением отсутствия взаимосвязи между обоими СМК для пациентов I группы является дегенерация комиссуральных волокон в условиях имеющегося анатомического и/или функционального поражения СМК, а для пациентов III группы – нарушенного взаимодействия.

Учитывая возрастающий интерес к привлечению стимуляционных методик ТМС для управляемой реорганизации связей коры в целях улучшения восстановления нарушенных функций [12], необходимы дополнительные исследования для уточнения состояния межполушарных, внутрикорковых и – главное – проекционных анатомических и

функциональных связей в различных по исходу восстановления группах пациентов. Это позволит иметь более полное представление о резерве восстановления, прогнозировать ответ на терапию и планировать мишени воздействия. Однако полученные данные уже сейчас позволяют заключить, что стимуляция СМК пораженного полушария у

пациентов с тяжелыми двигательными нарушениями не способна повысить эффективность работы реорганизованной сети вследствие ее разобщения с поврежденными эффекторными проекционными и комиссуральными волокнами, даже в случае ее достаточной функциональной целостности по данным фМРТ.

## Список литературы

1. Добрынина Л.А. Возможности функциональной и структурной нейровизуализации в изучении восстановления двигательных функций после ишемического инсульта. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2011; 5 (3): 53–61.
2. Добрынина Л.А., Коновалов Р.Н., Кремнева Е.И., Кадыков А.С. МРТ в оценке двигательного восстановления больных с хроническими супратенториальными инфарктами. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2012; 6 (2): 4–10.
3. Добрынина Л.А., Кремнева Е.И., Коновалов Р.Н., Кадыков А.С. Использование пассивной двигательной парадигмы в оценке сенсомоторной системы методом фМРТ. *Анналы клин. и эксперим. неврологии* 2011; 5 (3): 11–19.
4. Кадыков А.С. Реабилитация после инсульта. М.: Миклош, 2003, 176.
5. Столярова Л.Г., Кадыков А.С., Ткачева Г.П. Система оценок состояния двигательных функций у больных с постинсультными парезами. *Журн. Невропатология и психиатрия* 1982; 9: 15–18.
6. Baehr M., Fritscher M. Duus' topical diagnosis in neurology: anatomy, physiology, signs, symptoms. Thieme, 4th 2005.
7. Baron J.C., Cohen L.G., Cramer S.C. et al. Neuroimaging in stroke recovery: a position paper from the First International Workshop on Neuroimaging and Stroke Recovery. *Cerebrovasc Dis* 2004; 18: 260–267.
8. Binkofski F., Seitz R.J., Arnold S. et al. Thalamic metabolism and corticospinal tract integrity determine motor recovery in stroke. *Ann Neurol* 1996; 39: 460–470.
9. Calautti C., Baron J.C. Functional neuroimaging studies of motor recovery after stroke in adults: a review. *Stroke* 2003; 34: 1553–1566.
10. Carey L.M., Abbot D.F., Egan G.F. et al. Evolution of brain activation with good and poor motor recovery after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2006; 20: 24–41.
11. Carey L.M., Abbot D.F., Egan G.F. et al. Motor impairment and recovery in the upper limb after stroke: behavioral and neuroanatomical correlates. *Stroke* 2005; 36: 625–629.
12. Corti M., Patten C., Triggs W. Repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex after stroke. *Am J Phys Med Rehabil.* & 2012; 3: 254–270.
13. Cramer S.C., Nelles G., Schaechter J.D. et al. A functional MRI study of three motor tasks in the evaluation of stroke recovery. *Neurorehabil Neural Repair* 2001; 15: 1–8.
14. Feydy A., Carlier R., Roby-Brami A. et al. Longitudinal study of motor recovery after stroke: recruitment and focusing of brain activation. *Stroke* 2002; 33: 1610–1617.
15. Gerloff C., Bushara K., Sailer A. et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 2006; 129: 791–808.
16. Johansen-Berg H., Dawes H., Guy C. et al. Correlation between motor improvements and altered fMRI activity after rehabilitative therapy. *Brain*. 2002; 125 (Pt 12): 2731–2742.
17. Lancaster J.L., Woldorff M.G., Parsons L.M. et al. Automated Talairach atlas labels for functional brain mapping. *Hum Brain Mapp* 2000; 10: 120–131.
18. Loubinoux I., Carel C., Pariente J. et al. Correlation between cerebral reorganization and motor recovery after subcortical infarcts. *Neuroimage* 2003; 20 (4): 2166–2180.
19. Maldjian J.A., Laurienti P.J., Kraft R.A., Burdette J.H. An automated method for neuroanatomic and cytoarchitectonic atlas-based interrogation of fMRI data sets. *Neuroimage* 2003; 19: 1233–1239.
20. Merzenich M.M., Jenkins W.M. Reorganization of cortical representations of the hand following alterations of skin inputs induced by nerve injury, skin island transfers, and experience. *J Hand Ther* 1993; 6: 89–104.
21. Nudo R.J., Wise B.M., SiFuentes F., Milliken G.W. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science* 1996; 272: 1791–1794.
22. Rossini P.M., Altamura C., Ferreri F. et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura medicophys* 2007; 43: 241–254.
23. Rossini P.M., Dal Forno G. Integrated technology for evaluation of brain function and neural plasticity. *Phys Med Rehabil Clin N Am* 2004; 15: 263–306.
24. Schaechter J.D., Perdue K.L., Wang R. Structural damage to the corticospinal tract correlates with bilateral sensorimotor cortex reorganization in stroke patients. *Neuroimage* 2008 February 1; 39 (3): 1370–1382.
25. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007; 130 (Pt 1): 170–180.
26. Strick P.L. Anatomical organization of multiple motor areas in the frontal lobe: implications for recovery of function. *Adv Neurol* 1988; 47: 293–312.
27. Ward N.S. Future perspectives in functional neuroimaging in stroke recovery. *Eura medicophys* 2007; 43: 285–294.
28. Ward N.S., Brown M.M., Thompson A.J., Frackowiak R.S. Neural correlates of outcome after stroke: a cross-sectional fMRI study. *Brain* 2003; 126: 1430–48.
29. Ward N.S., Frackowiak R.S. The functional anatomy of cerebral reorganization after focal brain injury. *J. Physiol. Paris* 2006 (b); 99: 425–436.
30. Ward N.S., Newton J.M., Swayne O.B. et al. Motor system activation after subcortical stroke depends on corticospinal system integrity. *Brain* 2006; 129 (Pt 3): 809–819.
31. Weiller C., Ramsay S.C., Wise R.J. et al. Individual patterns of functional reorganization in the human cerebral cortex after capsular infarction. *Ann Neurol* 1993; 33: 181–189.

## Functional reorganization of sensorimotor cortex in chronic hemispheric ischemic stroke patients with different severity of motor deficit

L.A. Dobrynina, E.I. Kremneva, R.N. Konovalov, A.S. Kadykov

*Research center of neurology, Russian Academy of Medical Sciences (Moscow)*

**Key words:** ischemic stroke, motor recovery, fMRI, sensorimotor cortex activation pattern, fractional anisotropy

Motor recovery after ischemic stroke is associated with the neural networks reorganization. fMRI studies of these networks in patients with mild motor deficit showed that activation pattern can be used for the prognosis of functional recovery. However, characteristics and clinical relevance of activation patterns in patients with severe to moderate motor deficit, its effective functioning in patients with different severity of primary sensorimotor system components (corticospinal tract [CST] and primary sensorimotor [SM] cortex) injury were not investigated. Twenty-five chronic hemispheric ischemic stroke patients were studied (13 males, 12 females; median age  $38.0 \pm 5.9$  years). Depending on the severity of hand motor impairment and functional outcome the patients were divided into 3 groups. All patients underwent 1.5 T fMRI (Siemens Avanto) with passive block paradigm of paretic index finger movement (1 Hz frequency). Statistic maps of group activation showed significant differences in

groups with different functional outcome: the more severe was motor deficit, the less SM activation volume size in injured hemisphere was seen, and activation cluster center moved towards non-primary motor cortex. The association between the activation volume of SM and structural integrity of CST, assessed by fractional anisotropy index was revealed. Statistic maps of individual activation showed SM activation in injured hemisphere in 38% patients with unfavourable (severe paresis, plegia) and moderate recovery with different physiologic lateralization, that is typical for the group with good recovery (mild and moderate paresis). These data do not allow us to consider the activation pattern as a marker of motor recovery and prognostic factor in patients with severe and moderate motor deficit. Our results showed that sensorimotor networks formation and functioning differ depending on the CST sparing, and its effective work is possible in certain degree CST integrity.

**Контактный адрес:** Добрынина Лариса Анатольевна – канд. мед. наук, науч. сотр. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН. 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. Тел.: +7 (495) 490-24-17; e-mail: dobrla@mail.ru;

Кадьков А.С. – зав. III неврол. отд. ФГБУ «НЦН» РАМН;

Коновалов Р.Н. – ст. науч. сотр. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН;

Кремнева Е.И. – асп. отд. лучевой диагностики ФГБУ «НЦН» РАМН.