

Мокиенко Олеся Александровна

**Интерфейс мозг-компьютер, основанный на  
воображении движения, в реабилитации больных с  
последствиями очагового поражения головного мозга**

03.03.01 Физиология

14.01.11 Нервные болезни

Автореферат диссертации  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Москва, 2013

Работа выполнена в лаборатории математической нейробиологии обучения  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки Института высшей  
нервной деятельности и нейрофизиологии РАН.

**Научные руководители:** доктор биологических наук, профессор  
Александр Алексеевич Фролов,

доктор медицинских наук, профессор  
Людмила Александровна Черникова

**Официальные оппоненты:** доктор биологических наук  
Людмила Алексеевна Жаворонкова,

доктор медицинских наук  
Анастасия Вячеславовна Переседова

**Ведущее учреждение:** Федеральное государственное бюджетное учреждение  
науки Государственный научный центр Российской Федерации – Институт медико-  
биологических проблем РАН.

Защита состоится “\_25\_“ сентября 2013 г. в 14.00 часов на заседании  
диссертационного совета Д 002.044.01 по защите докторских диссертаций при  
Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте высшей  
нервной деятельности и нейрофизиологии РАН по адресу: г. Москва, ул.  
Бутлерова, 5а.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ИВНД и НФ РАН  
по адресу: г. Москва, ул. Бутлерова, 5а.

Автореферат разослан “\_\_\_\_\_“ \_\_\_\_\_ 2013 г.

Ученый секретарь  
Диссертационного совета

доктор биол.наук



В.Н.Иерусалимский

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Двигательные нарушения в виде гемипарезов различной степени выраженности являются наиболее частым последствием инсульта и приводят к значительному ограничению функциональной независимости и снижению качества жизни больных. В основе обучения и восстановления после повреждения нейрональных структур лежит способность сенсорной и двигательной коры к динамической реорганизации.

Применение таких методов двигательной реабилитации, как лечебная физкультура, терапия, основанная на ограничении здоровой конечности, тренировка в условиях виртуальной реальности возможны при хотя бы частичной сохранности двигательных функций. Вместе с тем, не существует признанной и эффективной стратегии для реабилитации тяжелых постинсультных пациентов с полностью парализованными мышцами, когда отсутствуют даже резидуальные движения.

В случае грубого пареза или плегии перспективным методом стимулирования пластичности мозга является воображение движений. Как показано во многих работах [Crammond 1997; Jeannerod 2001; Stippich, Ochmann et al. 2002; Ehrsson, Geyer et al. 2003; Neuper, Scherer et al. 2005], воображение движений подчиняется тем же принципам двигательного контроля и поэтому может стимулировать те же пластические механизмы мозга, что и их реальное исполнение. Контролировать воображение движения можно при помощи интерфейса мозг-компьютер (ИМК), который преобразует ЭЭГ-сигналы мозга, возникающие при воображении движения, в команды внешнему устройству [Prasad, Herman et al. 2010]. Сигналом активности мозга в данном случае является модуляция сенсорно-моторного ритма (СМР) [Pfurtscheller and Lopes da Silva 1999].

На этих наблюдениях, а также на идее использовать биологическую обратную связь, позволяющую пациенту контролировать степень своей сосредоточенности на выполнении задачи, собственно, и основаны ожидания эффективности ИМК как средства двигательной реабилитации. В то же время до сих пор остаются нерешенными следующие вопросы: 1) особенности изменения нейрофизиологических показателей активности головного мозга при обучении

воображению движения с помощью ИМК в динамике у здоровых людей; 2) возможность обучения управлению ИМК, основанного на регистрации ЭЭГ, у больных с очаговым поражением головного мозга при разной локализации и латерализации очага повреждения и разной давности заболевания; 3) клиническая эффективность технологии ИМК у больных с грубыми двигательными нарушениями.

**Цель** настоящего исследования – изучить особенности активации структур головного мозга в процессе тренировок управления ИМК у здоровых и больных с очаговым поражением головного мозга и оценить эффективность применения технологии ИМК для реабилитации этих больных.

Для достижения цели работы были поставлены следующие **задачи**:

1. Отработать протокол тренинга у здоровых и изучить особенности пространственно-временных паттернов ЭЭГ-активности, наиболее часто возникающих при управлении ЭЭГ-ИМК в норме.

2. Изучить с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) особенности активации структур головного мозга и возбудимости корковых нейронов во время воображения движения у обученных и необученных здоровых испытуемых.

3. Оценить качество управления ИМК у пациентов с очаговым поражением головного мозга.

4. Изучить особенности пространственно-временных паттернов ЭЭГ-активности, наиболее значимых для управления ИМК у пациентов при разной локализации очага поражения.

5. Исследовать с помощью фМРТ особенности активации ЦНС в процессе тренировок у пациентов с очаговым поражением головного мозга.

6. Оценить клиническую эффективность тренировок ИМК, основанного на воображении движений, у пациентов с парезом или грубым парезом дистального отдела руки в зависимости от клинических особенностей.

### **Научная новизна исследования.**

1. Впервые при курсовом использовании ИМК у здоровых лиц помимо двух регулярно возникающих значимых компонент в области центральной борозды каждого полушария, у 43% здоровых испытуемых выявлена третья по частоте встречаемости компонента в области Cz – электрода.

2. Впервые с помощью фМРТ и нТМС выявлены отличия активации структур головного мозга при воображении движения у обученных и необученных управлению ИМК здоровых людей. Показано, что только у обученных испытуемых при фМРТ наблюдалась активация первичной моторной коры, а при нТМС – признаки, свидетельствующие о повышении возбудимости моторной коры.

3. Впервые показана возможность применения ЭЭГ-ИМК для реабилитации пациентов с грубыми двигательными нарушениями центрального генеза. Определено, что достигнутое качество управления интерфейсом у больных достоверно не отличается от данного показателя у здоровых лиц, не зависимо от давности заболевания и латерализации очага поражения.

4. Впервые описаны нейрофизиологические особенности активации головного мозга при управлении ИМК у пациентов с разной локализацией очага поражения головного мозга.

5. Впервые оценена эффективность применения ИМК, основанного на воображении движения, у пациентов с очаговым повреждением головного мозга и грубым парезом кисти.

**Теоретическая и практическая значимость.** Изучение особенностей активации структур головного мозга при воображении движения с помощью функциональных методов нейровизуализации (фМРТ, нТМС) у здоровых и больных с очаговым поражением головного мозга способствует уточнению механизмов нейропластичности, лежащих в основе восстановления нарушенных двигательных функций.

Выявленные различия в активации структур головного мозга при воображении движения у обученных и необученных управлению ИМК здоровых людей позволяют предположить, что в основе обучения воображению движения и обучения двигательным навыкам лежат общие механизмы.

Полученные данные имеют важное практическое значение, поскольку предложенная технология ИМК, основанная на анализе паттернов ЭЭГ, соответствующих воображению движений, может быть использована для клинического применения у больных с очаговым поражением головного мозга.

**Основные положения, выносимые на защиту:**

1. У обученных и необученных здоровых лиц при фМРТ-картировании функции воображения движения определяется активация разных зон, а при нТМС повышение возбудимости моторной коры определяется только у обученных здоровых лиц.

2. Освоение технологии ИМК и достигнутое качество управления интерфейсом у пациентов с очаговым поражением головного мозга и выраженными двигательными нарушениями в кисти достоверно не отличается от данного показателя у здоровых лиц.

3. Локализация и спектральная плотность значимых для управления интерфейсом ЭЭГ-сигналов активности мозга у пациентов с очаговым поражением головного мозга и выраженными двигательными нарушениями в кисти зависят от локализации очага поражения.

4. У пациентов с очень грубыми двигательными нарушениями кисти включение в реабилитационную программу тренировки воображения движения, контролируемого ИМК, повышает эффективность восстановительной терапии, в особенности, в раннем восстановительном периоде.

**Публикации.** По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных ВАК. Заявлен 1 патент на изобретение.

**Апробация работы.**

Доклад и обсуждение материалов диссертационной работы состоялись 08 апреля 2013 г. на совместном заседании трех подразделений ИВНД и НФ РАН: лаборатории математической нейробиологии обучения, лаборатории высшей нервной деятельности человека и лаборатории общей и клинической нейрофизиологии.

Основные положения диссертации обсуждены на 6 научных конференциях: The International Neurorehabilitation Symposium (Zurich, 2011), XV и XVI научных школах-конференциях молодых ученых ИВНД и НФ РАН (Москва, 2011 и 2012), Международной конференции студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов-2012» (Москва, 2012), Конференции молодых ученых-медиков «Инновационные технологии в медицине XXI века» (Москва, 2012), VII Всероссийской с международным участием школе-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем» (Москва, 2013).

**Объем и структура диссертации.** Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, собственных результатов, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и приложения. Работа иллюстрирована 21 рисунком и 9 таблицами. Библиографический указатель включает 10 работ отечественных авторов и 170 работ зарубежных авторов.

## **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Работа проводилась в Институте высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН на базе лаборатории математической нейробиологии обучения и в Научном центре неврологии РАМН на базе отделения нейрореабилитации и физиотерапии. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом Научного центра неврологии РАМН. Все испытуемые перед началом исследования подписали добровольное информированное согласие.

**Характеристика испытуемых.** В исследовании участвовало 13 здоровых добровольцев в возрасте от 24 до 68 лет (медиана возраста – 37 [25, 49] лет), 9 мужчин и 4 женщины.

Кроме того, в исследовании участвовали 36 пациентов с гемипарезами в результате очагового поражения головного мозга, из них 26 мужчин и 10 женщин, в возрасте от 34 до 70 лет (медиана – 52,5 [42,5; 57] лет), с давностью заболевания (инсульта или травмы головного мозга) от 1 месяца до 8 лет (медиана давности

заболевания составила 11,5 [3; 21,5] месяцев). В раннем восстановительном периоде находились 14 пациентов, в позднем и резидуальном – 22 пациента.

Критерии отбора больных для данного исследования: мужчины или женщины в возрасте 18-80 лет, первичный инсульт или травма головного мозга, единичный очаг повреждения головного мозга, давность заболевания  $\geq 1$  мес., выраженный парез или плегия в кисти, без сенсорной афазии,  $\geq 24$  баллов по MMSE, без тяжелых сопутствующих патологий.

У большинства пациентов (25 из 36) характер НМК был ишемический, у 10 из 36 – геморрагический и у 1 пациента – причиной очагового повреждения головного мозга являлась тяжелая черепно-мозговая травма. Очаг поражения локализовался в правом полушарии у 20 пациентов, в левом – у 14 и у 2-х пациентов в стволе головного мозга. Среди наблюдаемых больных корково-подкорковое повреждение было у 2 пациентов, а подкорковое – у 34 пациентов. У всех пациентов в клинической картине наблюдался очень грубый парез в руке, по шкале ARAT медиана = 0 [0; 4].

16 пациентов, составили основную группу, в комплексное лечение которых были включены тренировки ИМК, и 20 пациентов были включены в группу сравнения, которые получали только традиционную комплексную терапию. Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту, давности инсульта и степени выраженности неврологического дефицита. Все испытуемые – правши (согласно Эдинбургскому опроснику мануальной асимметрии:  $R > 40\%$ ).

**Обучение управлению ИМК.** В исследовании использовался ИМК, основанный на анализе паттернов ЭЭГ при воображении движения рук. Макет ИМК состоит из следующих элементов (Рис. 1): система активных электродов ActiCap фирмы Brain Products (Германия) для регистрации ЭЭГ (1), энцефалографический аналого-цифровой преобразователь NBL640 производства ООО «НейроБиоЛаб» (2), персональный компьютер (операционная система Windows 7) с программным обеспечением для синхронной передачи данных, выделения рабочих показателей ЭЭГ и классификации сигналов для распознавания управляющей команды в реальном времени (3).





*Рис. 1. Блок-схема макета ИМК, применяемого в данном исследовании.*

Во время эксперимента испытуемый сидел в удобном кресле так, что голова находилась на расстоянии 1 метра от компьютерного монитора, на котором ему предъявлялись визуальные инструкции. В центре экрана находился кружок, служащий для фиксации взгляда, и расположенные вокруг него 3 ромбовидные стрелки для обозначения инструкций. Испытуемый выполнял одну из трех инструкций: расслабиться, представить движение левой или правой руки. В качестве воображения движения руки предлагалось воображать медленное сжатие кисти в кулак. По инструкции расслабиться (покой) испытуемый должен был спокойно сидеть и смотреть в центр экрана. Руки испытуемого лежали на подлокотниках кресла в нейтральном положении лучезапястного сустава. Инструкции предъявлялись в случайном порядке, каждая в течение 10 секунд. Результаты распознавания выполняемой ментальной задачи предъявлялись испытуемому по зрительной обратной связи: метка в середине экрана, фиксирующая взор, принимала зеленый цвет, если классификатор распознавал задачу, соответствующую предъявляемой инструкции, и оставалась белой, если распознавалась другая задача.

Регистрация ЭЭГ проводилась с помощью 30 электродов, расположенных по схеме 10-20. Под каждый электрод наносился специальный гель для улучшения контакта с поверхностью головы. Сигналы ЭЭГ фильтровались в полосе частот от 5 до 30 Гц. В исследовании применялся классификатор паттернов ЭЭГ, основанный на методе Байеса [Бобров, Коршаков и др., 2012]. В качестве показателя точности классификации использовались индекс «каппа Коэна» (при идеальном распознавании  $\kappa=1$ , при случайном распознавании  $\kappa=0$ ) [Kohavi and Provost 1998] и процент правильных ответов классификатора (распознавание выше случайного при  $>35\%$ ). Определение источников активности, наиболее значимых для функционирования ИМК, проводилось с помощью метода независимых компонент (Independent Component Analysis) [Frolov, Husek et al. 2011].

С каждым испытуемым (кроме испытуемых группы сравнения и контрольной группы) эксперимент проводился в течение 10-12 дней по одной экспериментальной серии в день длительностью 20-30 минут. Интервалы между экспериментальными днями составляли от 1 до 4 дней.

**Функциональная МРТ.** фМРТ-исследование проводилось с помощью томографа Magnetom Avanto, 1.5 Т фирмы Siemens, Erlangen, Германия. Исследование начиналось со стандартного режима T2 турбо-спин эхо в аксиальной проекции для исключения патологических изменений вещества головного мозга (время повторения 4000 мс, время эхо 106 мс, толщина среза 5,0 мм, матрица 230 x 230 мм, время исследования 2:02 мин). Для получения анатомических данных выполнялось исследование в режиме T1 градиентное эхо с изометрическими вокселями в сагиттальной проекции (T1 Multiplanar reconstruction; время повторения – 1940 мс, время эхо – 3,1 мс, время подачи инвертирующего импульса – 1100 мс, толщина среза – 1,0 мм, матрица 256 x 256 мм, время исследования 4:23 мин).

Затем испытуемому предъявлялась та же парадигма, что и во время сеансов ИМК, но без обратной связи. Было получено 3 набора функциональных данных для каждого из состояний: покой (8 повторений), воображения сжатия в кулак правой (4 повторения) или левой руки (4 повторения) в режиме T2\*-градиентное эхо в аксиальной проекции (время повторения 3800 мс, время эхо 50 мс, матрица 192 x

192 мм, толщина среза 3 мм, с использованием подавления сигнала от жировой ткани и коррекции движения). Время исследования составляло 6:10 мин.

Оценка полученных данных проводилась при помощи пакета для статистической обработки SPM8 (Wellcome Trust Centre of Neuroimaging, London, UK) в среде MATLAB. Результаты, полученные для каждого отдельного испытуемого, были использованы для проведения группового анализа, целью которого было выявить области активности, специфические для выполняемых задач.

**Навигационная ТМС.** Нейрофизиологическое обследование здоровых испытуемых проводилось с использованием навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (нТМС) на аппарате NBS eXimia Nexstim (Финляндия). Для стимуляции использовалась 8-образная моноимпульсная катушка Mono Pulse Nexstim. Длительность магнитного импульса 280 мкс, максимальная напряженность магнитного поля 199 В/м. С каждой мышцы регистрировались вызванные моторные ответы (ВМО), их амплитуды, латентности. Составлялись карты моторных представительств.

Для построения трехмерной модели головного мозга в системе NBS eXimia Nexstim и точной локализации места стимуляции, осуществлялась загрузка данных МРТ и фМРТ в систему Nexstim и соотнесение реальных анатомических образований (переносица, козелки ушей) с данными образованиями на МРТ.

Регистрирующие электроды накладывались согласно атласу [Leis and Trapani 2000] на *m. Abductor pollicis brevis* (APB), *m. Flexor carpi ulnaris* (FCU), *m. Extensor carpi radialis* (ECR). Эти мышцы главным образом участвуют в сжатии кисти в кулак при нейтральном положении лучезапястного сустава [Капанджи, 2009].

В первой фазе эксперимента сначала проводили предварительную магнитную стимуляцию зоны интереса с выявлением ВМО с амплитудой 100-500 мкВ и напряженностью магнитного поля в точке стимуляции 80-110 В/м. Пассивный моторный порог определяли в точке с максимальной амплитудой ВМО с использованием специального режима NBS eXimia Nexstim «Повтор стимула». За моторный порог была принята минимальная интенсивность магнитной стимуляции (в %), при которой более чем в половине (из 10) повторных стимулов

регистрировался ВМО с амплитудой более 50 мкВ. Затем проводили картирование моторного представительства интересующих мышц на интенсивности 110% от выбранного моторного порога.

Во второй фазе испытуемого просили воображать медленное сжатие кисти в кулак, при этом повторно определялся пассивный порог ВМО. Затем повторно производилось картирование моторного представительства с изначальной интенсивностью 110% порога ВМО, но одновременно с воображением сжатия руки в кулак.

Для контроля расслабленности мышц руки в течение всего эксперимента регистрировалась накожная электромиограмма. Во время картирования моторных зон регистрировались максимальная и средняя амплитуды ВМО, а также площадь карты моторного представительства.

**Клиническое обследование пациентов.** Для оценки двигательной функции руки у пациентов применялась шкала ARAT (Action Research Arm Test), в которой оценивается способность выполнения шарового, цилиндрического, щипкового захватов кисти, а также движений в проксимальном отделе руки. Степень спастичности оценивалась с помощью шкалы Ashworth, когнитивный статус – по шкале Mini-Mental State Exam.

**Статистическая обработка результатов** проводилась с помощью критерия Манна-Уитни (U-тест) на персональном компьютере с применением пакета прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft®, 2003). Данные представлены в виде медианы и 25%, 75% квартилей медианы. Статистически значимыми различия считались при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Обучение управлению ИМК у здоровых лиц.

Для 7 здоровых испытуемых, обученных управлению ИМК, методом независимых компонент получены 2 наиболее значимые для управления ИМК и регулярные компоненты (пространственно-временные паттерны ЭЭГ-активности, служащие сигналом активности мозга), которые мы связали с десинхронизацией мю-ритма во время воображения движения. У 6 испытуемых десинхронизация происходила в диапазоне мю-ритма (7-13 Гц, рис. 2, А, В) и у 1 испытуемого – в диапазоне нижнего бета-ритма (14-26 Гц, рис. 2, С). Положение и ориентация этих двух компонент соответствуют расположению представительства рук в первичных сенсомоторных областях центральной борозды коры головного мозга [Блум, Лейзерсон et al. 1988]. Эти компоненты выделялись у испытуемых регулярно каждый экспериментальный день со дня их возникновения (не всегда с первого дня).

На Рисунке 2 показан вклад каждой из двух наиболее значимых компонент в потенциалы, регистрируемые на поверхности головы (для трех разных испытуемых). Спектральные плотности активности для этих компонент приведены для трех различных состояний: покой – синяя кривая, воображение движения правой руки – красная кривая, воображение движения левой руки – зеленая кривая. Пик спектральной плотности для этих компонент соответствует диапазону сенсорно-моторного ритма (СМР). Во время воображения движения (зеленая и красная кривые) происходила реакция десинхронизации СМР в соответствующем полушарии (Рис 2, А) (по [Pfurtscheller, Brunner et al. 2006]).

У одного испытуемого во время воображения движения, помимо реакции десинхронизации СМР в контралатеральном полушарии, наблюдалась синхронизация СМР в ипсилатеральном полушарии (Рис 2, В), то есть реакция синхронизации-десинхронизации, связанной с событием [Pfurtscheller, Brunner et al. 2006].

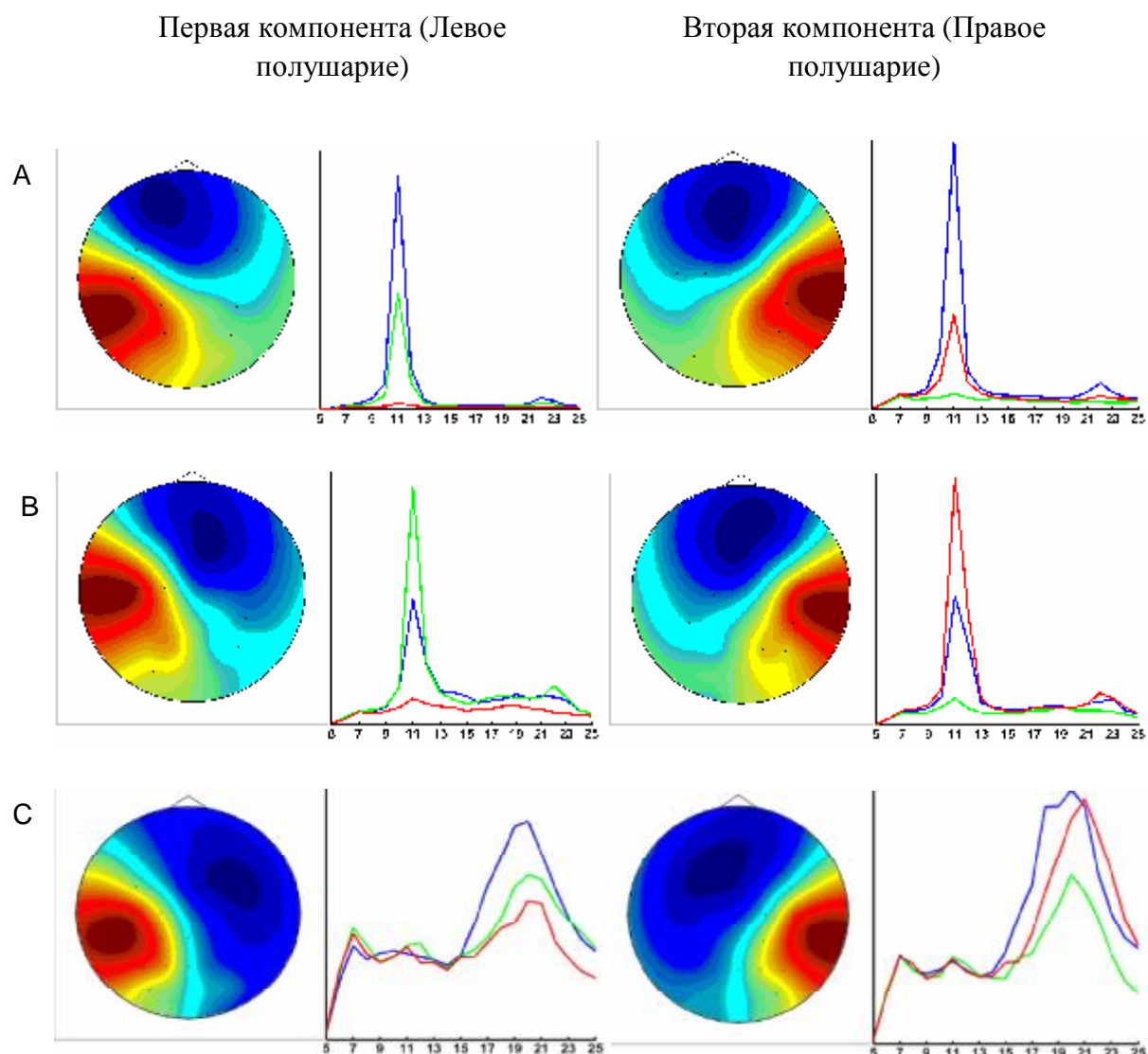
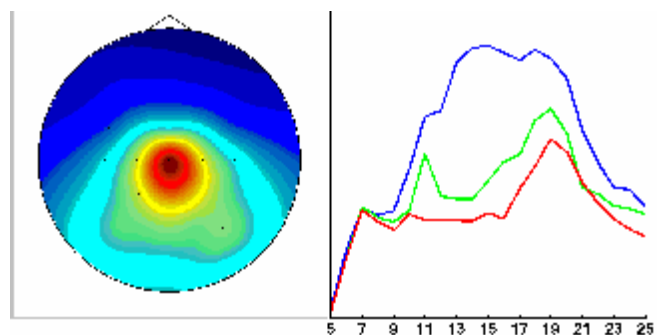


Рис. 2. Топография значимых компонент и их спектральные плотности при трех состояниях, «норма». По оси абсцисс – частота в герцах, по оси ординат – спектральная плотность, нормированная на максимальное значение. А, В, С – данные для трех разных испытуемых.

Также у 3 из 7 испытуемых (то есть у 43%) в качестве третьей по частоте встречаемости компоненты выделялся источник сигнала с локализацией ближе к проекции Cz электрода (то есть в зоне вертекса) (Рис. 3). В этом источнике во время воображения движения как правой, так и левой руки происходила десинхронизация ЭЭГ-ритма в диапазоне мю и нижнего бета (неспецифическая для каждой из рук).



*Рис. 3. Компонента с локализацией в области Cz электрода, здоровый испытуемый.*

Для изучения особенностей возбудимости нейронов мозга во время воображения движения с помощью нТМС и фМРТ было проведено исследование, в котором участвовали 5 обученных (операторы ИМК) и 6 необученных здоровых добровольцев.

У операторов ИМК воображение движения сопровождалось активацией соматосенсорной и первичной моторной коры (поля 3 и 4 по Бродману соответственно), премоторной и дополнительной моторной коры (поле 6 по Бродману) в контралатеральном полушарии, а также мозжечка ипсилатерально (групповой анализ в программе SPM8,  $P < 0.0005$ ) (Рис. 4).

У необученных испытуемых при групповом анализе выявлена активация следующих зон: соматосенсорная кора (3 по Бродману), премоторная и дополнительная моторная кора (6 по Бродману) в контралатеральном полушарии, мозжечок ипсилатерально. Важно отметить, что активации первичной моторной коры у необученных испытуемых при групповом анализе фМРТ не выявлено (Рис. 5). По поводу роли первичной моторной коры у здоровых людей в процессе воображения движения в литературе существуют разногласия, так как в ряде работ не наблюдалась активация данной зоны при воображении движения [Parsons, Fox et al. 1995; Hanakawa, Immisch et al. 2003; Meister, Krings et al. 2004; de Lange, Hagoort et al. 2005]. В нашем исследовании активация первичной моторной коры наблюдалась только в группе операторов ИМК. В связи с этим можно предположить, что у людей, которым удается вообразить движение, или которые

обучены этому, например, с помощью интерфейса, при воображении движения задействована и первичная моторная кора.

Площадь активации соматосенсорной, премоторной и дополнительной моторной коры при воображении движения была значительно больше в группе необученных испытуемых, что можно объяснить принципом локализованности функции при освоении нового навыка.

У необученных здоровых испытуемых воображение движения сопровождалось также активацией ассоциативных зон и островка (40 поле по Бродману билатерально, поле 9 контралатерально, 13 поле билатерально) (групповой анализ в программе SPM8,  $p < 0,0005$ ) (Рис. 5). Данные участки играют важную роль в оценке когнитивных стратегий и моторных программ, в планировании движения, интеграции сенсорной и мнемонической информации, связаны с рабочей памятью [Gerardin, Sirigu et al. 2000; Lafleur, Jackson et al. 2002; Jackson, Lafleur et al. 2003; Derrfuss, Brass et al. 2004]. У обученных воображению движения испытуемых активация ассоциативных зон была незначительна или отсутствовала.

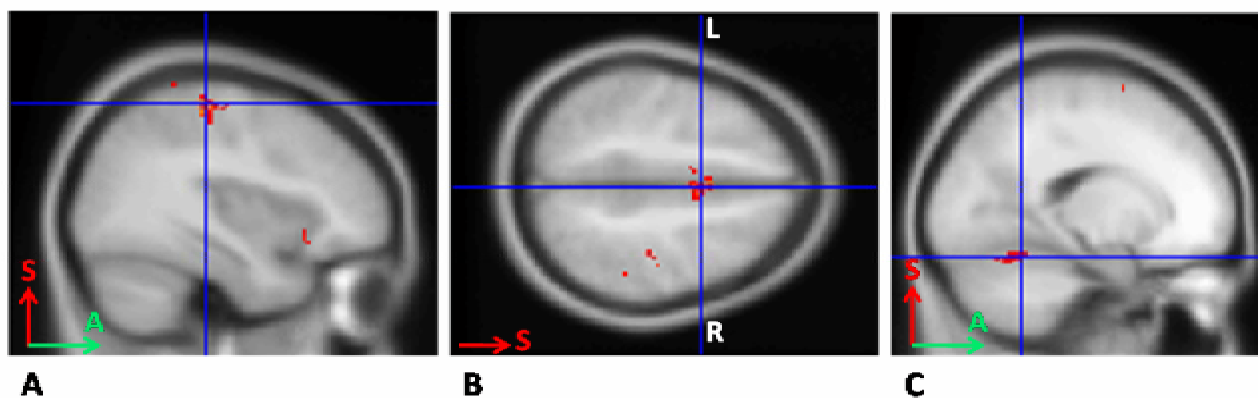


Рис. 4. Зоны активации головного мозга при воображении сжатия кисти в кулак у операторов ИМК (групповой анализ фМРТ, «ВД левой руки > сост. покоя»,  $p < 0.0005$ ): А – 3 и 4 поля по Бродману, В – дополнительная моторная кора, С – мозжечок.



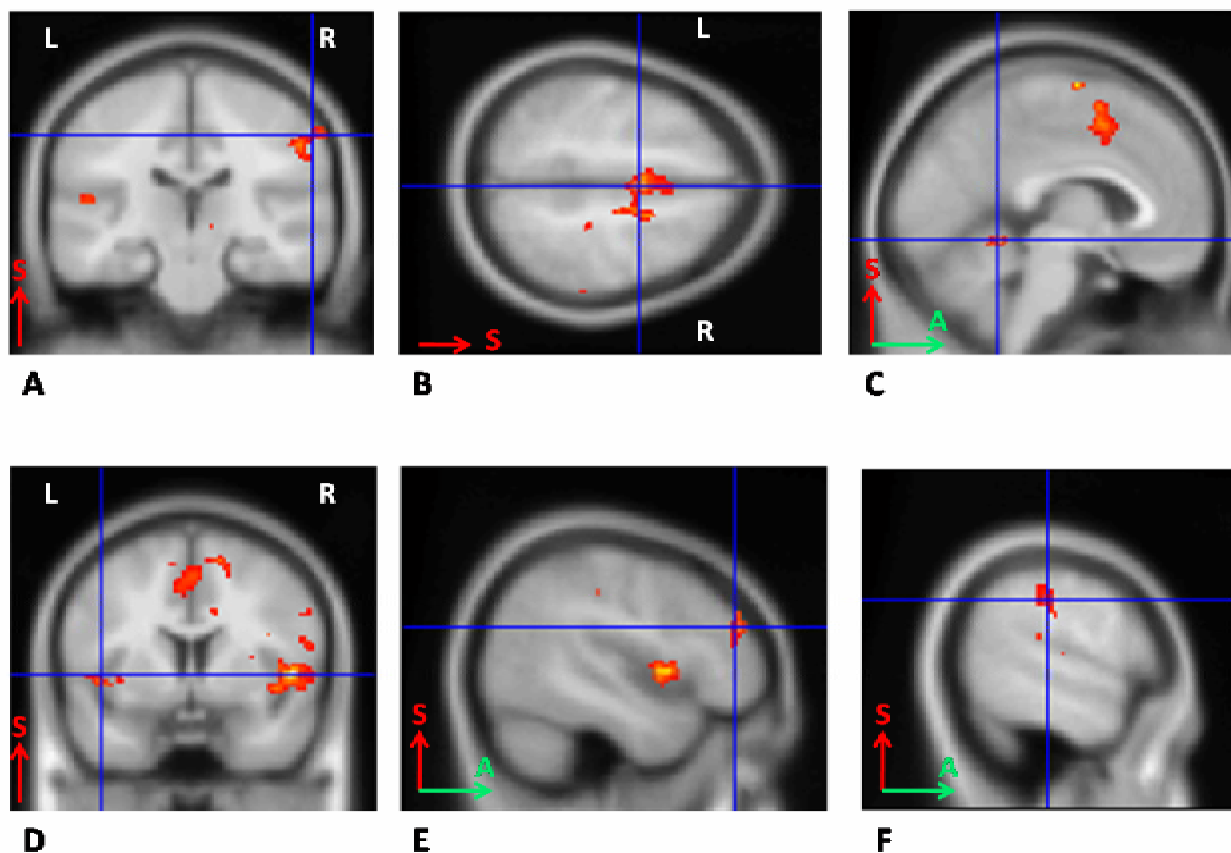


Рис. 5. Зоны активации головного мозга при воображении сжатия кисти в кулак у необученных испытуемых (групповой анализ фМРТ, «ВД левой руки > сост. покоя»,  $p < 0,0005$ ): А – 3 поле по Бродману, В – дополнительная моторная кора, С – мозжечок, D–островок, E–9 поле по Бродману, F – 40 поле по Бродману.

При нТМС-исследовании у операторов ИМК во время воображения движения наблюдалось снижение порога возбудимости двигательной коры на 6-18% (медиана изменения составила 17%), у необученных испытуемых изменение порога было незначительным и неоднонаправленным: у троих испытуемых выявлено снижение порога на 1-8% от фонового значения, у двух испытуемых наблюдалось повышение порога на фоне воображения, у одного испытуемого порог при воображении движения не изменился (Рис. 6). Различие между группами достоверно (U-тест,  $p=0,01$ ).

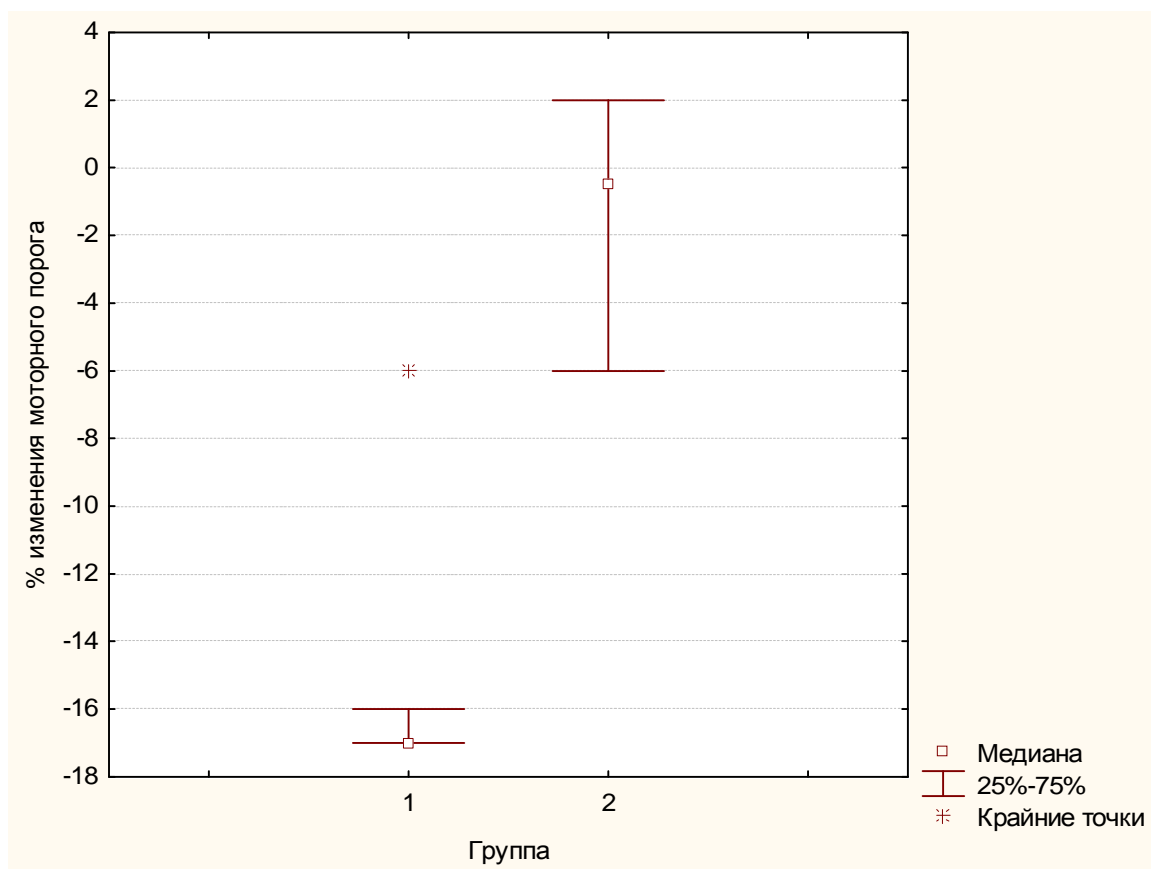
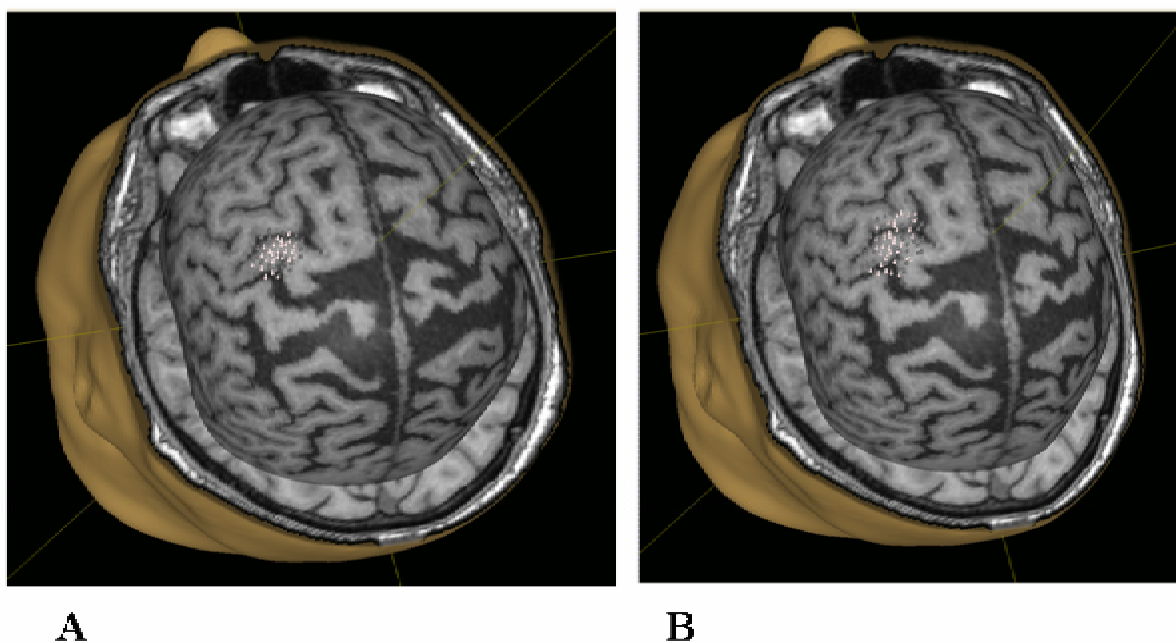


Рис. 6. Изменение моторного порога при воображении движения: в процентах от фона. Группа1 – операторы ИМК, группа2 – необученные управлению ИМК. U-тест:  $p=0,01$ .

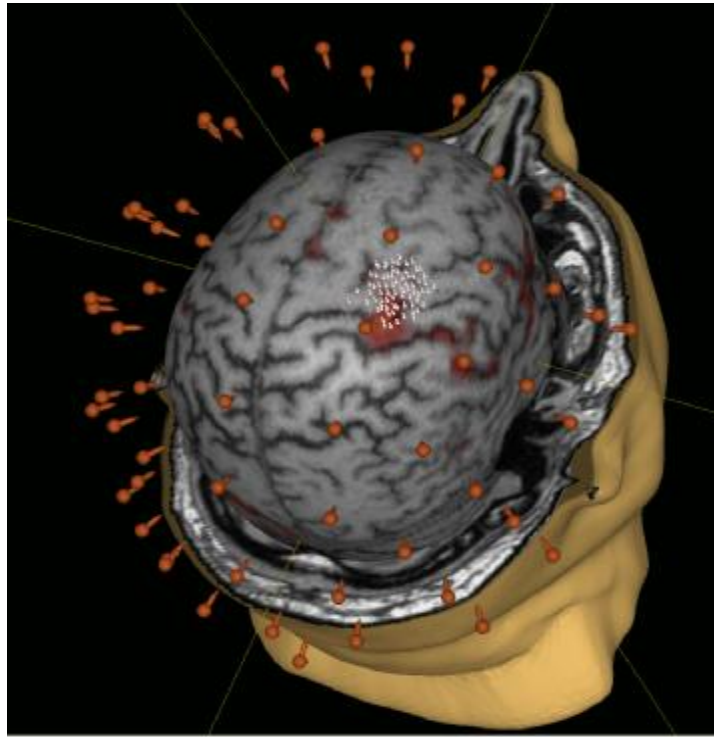
По сравнению с необученными испытуемыми, у операторов ИМК при воображении движения средний ответ с мышц APB и ECR достоверно увеличивался. Медиана изменения моторного ответа для APB составила 63% у первой группы, и -11% у второй ( $p=0,01$ ); медиана изменения моторного ответа для ECR у первой группы составила 150%, а у второй 1% ( $p=0,03$ ). Для FCU в обеих группах выявлено достоверное увеличение средней амплитуды ВМО во время воображения движения, медиана изменения моторного ответа для данной мышцы у первой группы составила 78% по сравнению с 12% у второй группы ( $p=0,08$ ). Наряду с этим у испытуемых 1 группы (операторов ИМК) во время воображения движения на фоне снижения порога возбудимости площадь коры, при стимуляции которой регистрировались ВМО мышц-мишеней, оказалась больше, чем в покое (Рис. 7). У испытуемых 2 группы подобного не было выявлено.

Эти данные можно расценивать как состояние повышения возбудимости моторной коры. Полученные результаты согласуются с данными исследований с применением классической ТМС (без навигации на МРТ) [Fadiga, Buccino et al. 1999; Hashimoto and Rothwell 1999; Vargas, Olivier et al. 2004; Cicinelli, Marconi et al. 2006; Stinear, Byblow et al. 2006]. В нашем же исследовании мы использовали навигационную ТМС, что позволило получить точные карты представительства интересующих мышц при стимуляции на фоне воображения движения.



*Рис. 7. Испытуемый из группы 1 (обученный управлению ИМК): локализация моторного представительства мышц-мишеней. А – фоновое картирование; В-воображение движения.*

Сопоставление между нТМС и фМРТ – карт показало перекрытие, но не полное соответствие выявленных в нашем исследовании моторных зон (Рис. 8), что можно объяснить следующим образом. В то время как ТМС направленно и выборочно стимулирует кортикоспинальные пути, фМРТ связана с изменением BOLD-сигнала в ответ на выполнение оператором определенных команд. В одном крупном исследовании, посвященном сравнительному изучению этих двух методов нейровизуализации, было показано, что дистанция между моторными зонами, найденными с помощью фМРТ и нТМС, составляла от 0 до 21,7 мм ( $3,70 \pm 4,85$ ) [Neuonen, Niskanen et al. 2009].



*Рис. 8. Сопоставление карт фМРТ и нТМС у оператора ИМК во время воображения сжатия кисти. Оранжевые метки – проекции ЭЭГ-электродов.*

## **2. Особенности управления ИМК у пациентов с очаговым поражением головного мозга.**

Обучение управлению ИМК прошли 13 пациентов с очаговым повреждением головного мозга (основная группа) и 7 здоровых испытуемых в качестве группы контроля. Достигнутые результаты управления ИМК для обученных испытуемых обеих групп представлены в Таблице 1. По показателям качества управления интерфейсом (каппа Коэна и процент распознавания) отличия между основной группой и группой контроля не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Среди пациентов качество управления ИМК не зависело от латерализации очага повреждения (при сравнении подгрупп пациентов с левосторонним или правосторонним гемипарезом:  $p = 0,89$ ), и реабилитационного периода (при сравнении пациентов в раннем или позднем и резидуальном периоде  $p = 0,08$ ).

Таким образом, несмотря на наличие очагового повреждения головного мозга и пlegии в кисти, пациентам с разной давностью заболевания, так же как и

здоровым людям, удается управлять ИМК, основанным на регистрации сенсомоторного ритма.

Таблица 1.

Достигнутые значения распознавания классификатором ментальных задач у испытуемых двух групп.

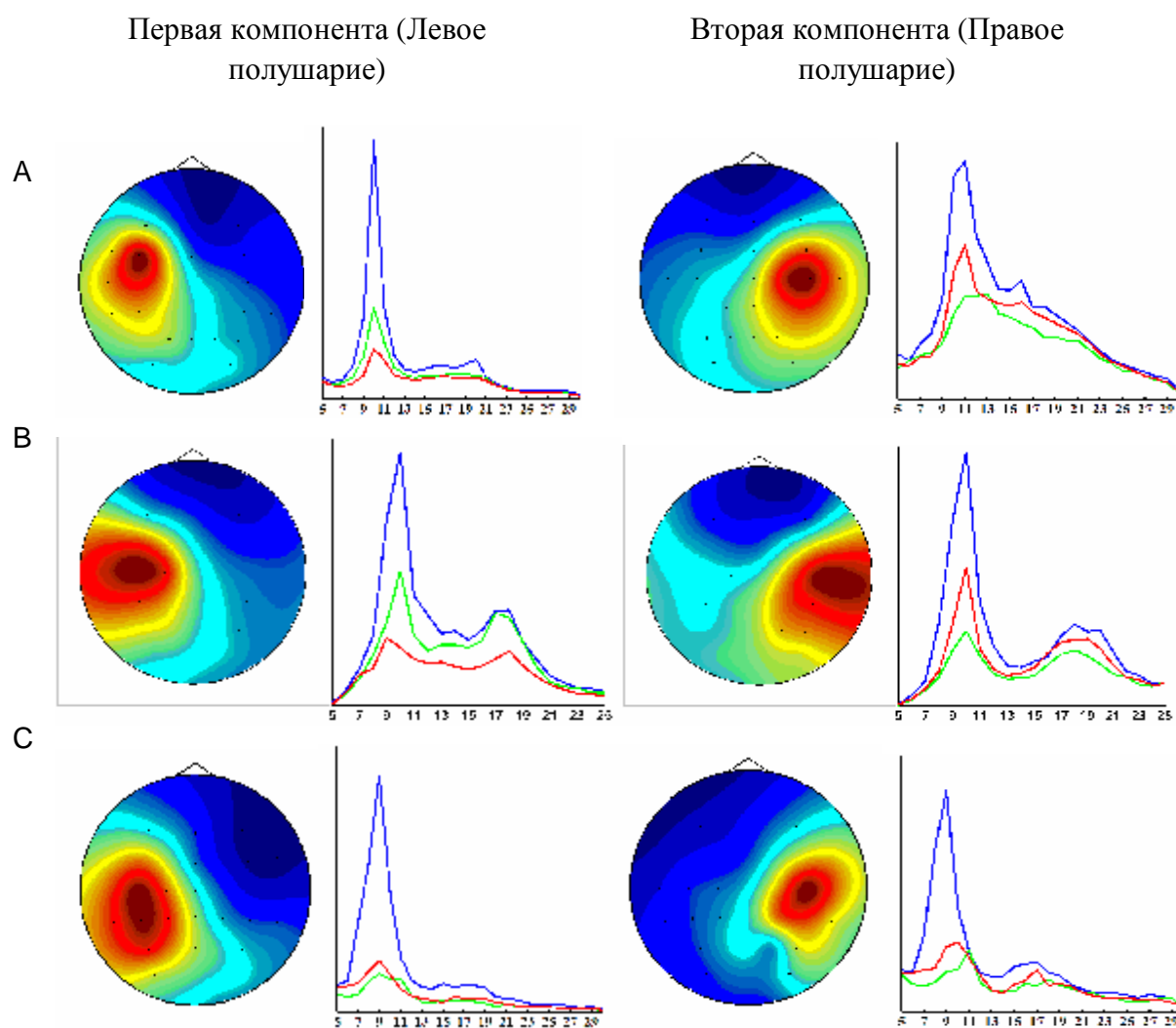
	Каппа Коэна	% распознавания
Пациенты	0,37 [0,19; 0,43]	55,5 [45; 59,5]
Здоровые	0,33 [0,22; 0,44]	54 [47; 63]
U-тест	p=0,77	p=0,98

У пациентов с подкорковой локализацией очага поражения получены 2 наиболее значимые для управления ИМК компоненты, их топографическое распределение аналогично таковому у здоровых испытуемых и соответствует расположению представительства рук в первичных сенсомоторных областях центральной борозды коры головного мозга как здорового полушария, так и полушария с очагом инсульта (Рис. 9). Эти 2 значимые для управления ИМК компоненты у 10 пациентов с подкорковой локализацией инсульта, так же как и у здоровых испытуемых, были связаны с реакцией десинхронизации в диапазоне мю-ритма (Рис. 9, А), и у 1 пациента – мю- и частично бета-ритма (Рис. 9, В) во время воображения движения. У 4 пациентов реакция десинхронизация была неспецифическая для каждой руки (Рис 9, С).

У 5 из 11 пациентов с подкорковым инсультом также выделялся источник сигнала с локализацией ближе к зоне проекции Cz -электрода. Этот источник у пациентов с подкорковым поражением выделялся не каждый экспериментальный день и в нем, как и у здоровых испытуемых, во время воображения движения происходила неспецифическая для каждой из рук десинхронизация ритма в диапазоне мю и нижнего бета.

При обширном повреждении двигательной коры (2 пациента) в здоровом полушарии выделялся источник сигнала по локализации и по спектральной плотности такой же как у здоровых испытуемых. В поврежденном полушарии значимой компоненты с типичной локализацией не было выявлено. Однако, у

таких пациентов источник сигнала с локализацией ближе к зоне проекции Cz регистрировался регулярно и был значимым для управления. У одного из пациентов с повреждением двигательной коры в данном источнике во время воображения движения происходила неспецифическая для каждой из рук десинхронизация ритма в диапазоне нижнего бета, а у второго пациента значимая компонента с локализацией в области вертекса была связана с десинхронизацией ритма в диапазоне мю-ритма при воображении движения парализованной руки (Рис. 10, А). Эта компонента также была постоянной и регистрировалась каждый экспериментальный день.

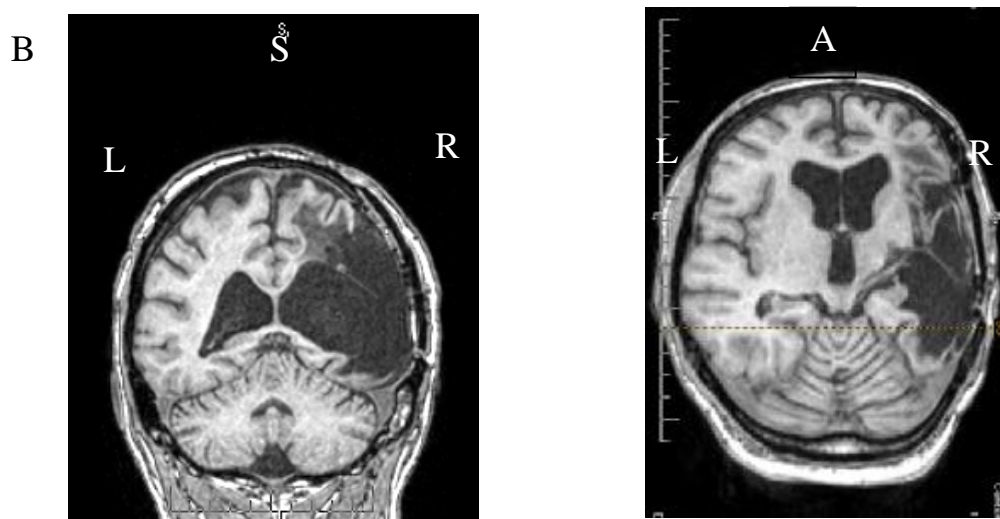
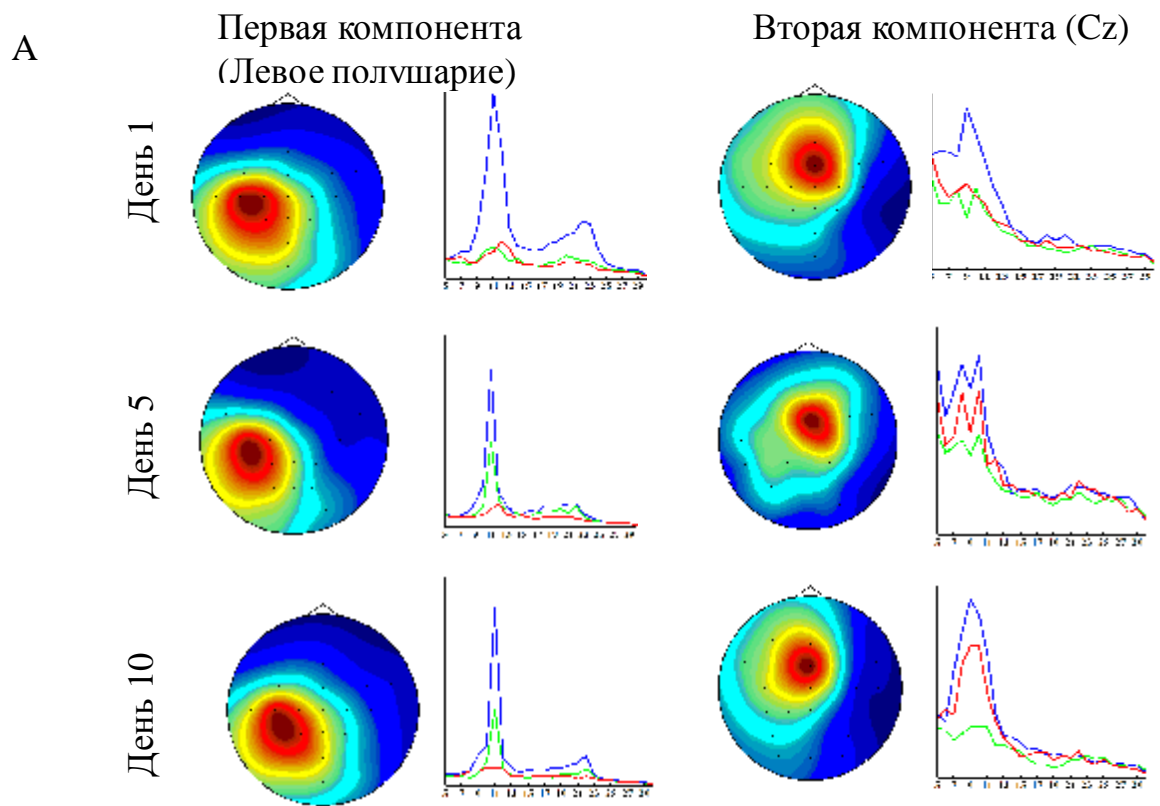


*Рис.9. Топографические распределения значимых компонент и спектральные плотности их интенсивности при трех ментальных состояниях у пациентов с подкорковым повреждением головного мозга. 3 разных пациента.*

Среди пациентов, как и среди здоровых испытуемых, встречались следующие варианты изменения активности мозга, с которыми было связано улучшение качества управления ИМК (овладение навыком управления ИМК): а) выделение значимых компонент с первых дней и усиление реакции десинхронизации в процессе тренировки; б) отсутствие значимых компонент в первые дни и появление их в процессе тренировки с последующим усилением реакции десинхронизации. Топографическое распределение не менялось для каждой из значимых компонент в результате тренировки.

Таким образом, при повреждении первичной моторной и соматосенсорной коры модуляция ЭЭГ-ритма в диапазоне мю- и нижнего бета-ритма при воображении движения может происходить в источнике с локализацией в зоне вертекса. При этом, возможна специфическая десинхронизация ритма при воображении движения парализованной конечности. Эти данные открывают возможности применения неинвазивного, основанного на воображении движения ИМК, у пациентов с обширным повреждением первичной моторной и соматосенсорной коры. Если прогнозы на восстановление у таких пациентов неблагоприятны или крайне неблагоприятны, неинвазивный ИМК на основе воображения движения можно использовать в качестве ассистирующей технологии (например, для управления экзоскелетом или любым другим внешним техническим устройством), что может повысить качество жизни и степень самообслуживания этих пациентов.

Для изучения особенностей активации головного мозга во время воображения движения у пациентов с помощью фМРТ были исследованы 7 пациентов с подкорковым повреждением головного мозга после 5-7 сеансов ИМК. У пациентов, прошедших курс тренировки управления ИМК воображение движения сопровождалось активацией первичной моторной коры (поле 4 по Бродману), премоторной (поле 6 по Бродману) и дополнительной моторной коры в контралатеральном полушарии, а также мозжечка ипсилатерально (групповой анализ в программе SPM8,  $p < 0,0005$ ).



*Рис.10. Топографические распределения двух наиболее значимых компонент и спектральные плотности их интенсивности при трех ментальных состояниях у пациента с обширным корково-подкорковым повреждением головного мозга (А) и МРТ-изображения головного мозга данного пациента (В).*



### 3. Эффективность методики ИМК в комплексном лечении больных с очаговым поражением головного мозга.

Для оценки клинической эффективности восстановительной терапии у больных с центральным парезом руки был проведен сравнительный анализ восстановления двигательной функции в основной группе (16 пациентов) и группе сравнения (20 пациентов). Следует отметить, что в данное исследование как в основную группу, так и в группу сравнения были включены больные только с парезом или очень грубым парезом кисти с плохим прогнозом на восстановление движений.

У пациентов основной группы после проведенной терапии выявлено статистически значимое улучшение двигательной функции руки (по шкале ARAT). В группе сравнения значимого улучшения нарушенных двигательных функций не наблюдалось. Различие в улучшении функции руки между группами статистически значимо ( $p=0,024$ ). Результаты оценки двигательной функции руки в динамике у пациентов основной группы и группы сравнения представлены в Таблице 2.

Таблица 2.

Результаты оценки двигательной функции руки по шкале ARAT до и после реабилитации.

	До	После	P
Основная группа	1 [0; 4,5]	5 [0;16]	0,012
Группа сравнения	0 [0; 4]	0 [0; 5]	0,480

Для оценки влияния тренинга с применением технологий ИМК на выраженность двигательных нарушений в руке при разной давности инсульта или травмы пациенты каждой группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от давности заболевания (реабилитационного периода): в первую подгруппу были включены больные с давностью инсульта до 6 месяцев, во вторую – свыше 6 месяцев.

Среди пациентов основной группы в раннем реабилитационном периоде находилось 5 человек (1 пациент в дальнейшем выбыл из исследования), в позднем и резидуальном реабилитационном периоде – 11 человек (2 пациента в дальнейшем выбыло из исследования). В группе сравнения: 9 человек в раннем восстановительном, 11 человек в позднем и резидуальном восстановительном периоде.

Результаты оценки двигательной функции руки в динамике в зависимости от реабилитационного периода представлены в Таблице 3. При анализе результатов выявлено статистически значимое улучшение двигательной функции руки у пациентов основной группы, находящихся в раннем восстановительном периоде. Среди пациентов группы сравнения, а также пациентов основной группы в позднем и резидуальном восстановительном периоде статистически значимого улучшения не выявлено.

Вместе с тем, сравнительный анализ результатов выявил большее относительное улучшение двигательной функции руки в основной группе по сравнению с группой сравнения у пациентов всех подгрупп.

Таким образом, проведенное исследование показало, что эффективность восстановительной терапии была выше в группе с включением в реабилитационную программу тренировки воображения движения, контролируемого интерфейсом мозг-компьютер, в особенности у пациентов в раннем восстановительном периоде. Улучшение двигательных функций в кисти (по шкале ARAT) у пациентов основной группы с давностью инсульта меньше 6 месяцев отмечено у 3 (75%) из 4 больных с пlegией кисти.

Эффективность серии тренировок воображения движения с использованием ЭЭГ-ИМК ранее не исследовалась в контролируемых исследованиях (с участием группы сравнения). Важно отметить, что в нашем исследовании участвовали пациенты с наиболее выраженными двигательными нарушениями в кисти (плегия или очень грубый парез). Прогноз на восстановление у таких пациентов был неблагоприятен или крайне неблагоприятен. Тем не менее, у 3 из 4 пациентов в раннем восстановительном периоде и у 1 пациентки в позднем восстановительном периоде произошло клинически значимое улучшение двигательной функции кисти,

выражающееся в появлении возможности брать некоторые предметы со стола, открывать дверную ручку.

Таблица 3.

Результаты оценки двигательной функции руки по ARAT до и после восстановительной терапии в зависимости от реабилитационного периода.

Период	Ранний реабилитационный			Поздний и резидуальный		
	До	После	р	До	После	р
Группа ИМК	1 [0; 2]	12,5[4,5;18]	<b>0,04</b>	1[0;4]	5 [0;5]	>0,05
Группа сравнения	0 [0; 4]	0[0; 4]	>0,05	0[0;6]	0[0; 8]	>0,05

Таким образом, проведенное исследование выявило нейрофизиологические особенности обучения воображению движения при помощи технологии ИМК, основанной на регистрации ЭЭГ, у здоровых испытуемых и больных с очаговым поражением головного мозга и показало эффективность этой технологии при очень грубых двигательных нарушениях.

## ВЫВОДЫ

1. У 43% здоровых испытуемых, помимо двух значимых и регулярных компонент, при управлении ИМК часто выделяется источник сигнала с локализацией ближе к зоне проекции Cz электрода, в котором при воображении движения происходила неспецифическая для каждой из рук десинхронизация ритма в диапазоне мю и нижнего бета.

2. У обученных и необученных здоровых лиц при фМРТ-картировании функции воображения движения определялись зоны активации в полях Бродмана 3 и 6 и мозжечке. Только у обученных испытуемых наблюдалась активация первичной моторной коры, а у необученных - ассоциативных зон.

3. При проведении нТМС у обученных испытуемых амплитуда ВМО была достоверно выше и порог возбуждения моторной коры снижен в среднем на 17% по сравнению с покоем, что свидетельствует о повышении возбудимости моторной коры в результате обучения воображению движения с применением ИМК.

4. У пациентов с очаговым поражением головного мозга и выраженными двигательными нарушениями в кисти независимо от давности заболевания и латерализации очага поражения оказалось возможным освоение технологии ИМК, и достигнутое качество управления интерфейсом достоверно не отличалось от данного показателя у здоровых лиц.

5. При подкорковом очаге повреждения головного мозга, локализация и спектральная плотность значимых для управления интерфейсом компонент определялись такие же, как у здоровых. При обширном повреждении двигательной коры значимая компонента в поврежденном полушарии не регистрировалась. Однако, компонента с локализацией в зоне Cz электрода может быть регулярной и значимой для управления ИМК, в данном источнике может наблюдаться специфическая десинхронизация СМР.

6. При групповом анализе фМРТ у пациентов с подкорковой локализацией очага повреждения головного мозга, прошедших 5-7 сеансов ИМК-тренинга, так же как и у здоровых операторов ИМК, выявлены зоны активации в первичной моторной, дополнительной и премоторной коре контралатерального полушария.

7. Эффективность восстановительной терапии была выше в группе с включением в реабилитационную программу тренировок воображения движения под контролем ИМК, в особенности у пациентов с очень грубыми двигательными нарушениями кисти в раннем восстановительном периоде. Улучшение двигательных функций в кисти (по шкале ARAT) у пациентов основной группы с давностью инсульта меньше 6 месяцев отмечено в 75%.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

На основании результатов проведенного исследования, показавших возможность и эффективность применения основанного на воображении движения интерфейса мозг-компьютер у больных с очаговым поражением головного мозга, можно рекомендовать включение данной технологии в реабилитационную программу пациентов с грубым парезом или пlegией кисти.

Технологию, основанную на ИМК-тренинге, можно рекомендовать пациентам даже при обширном корково-подкорковом повреждении головного мозга, но при условии сохранности когнитивной функции

Результаты проведенного исследования могут служить основой для разработки и внедрения в практику ассистирующих интерфейсов для пациентов, прогноз на восстановление двигательной функции у которых неблагоприятный или крайне неблагоприятный.

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

1. Мокиенко О. А., Черникова Л. А., Фролов А. А. Интерфейс мозг-компьютер как новая технология нейрореабилитации. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2011. 5(3): 46-52.

2. Alexander Frolov, Dusan Husek, Pavel Bobrov, Alexey Korshakov, Lyudmila Chernikova, Rodion Konovalov, Olesya Mokienko. Sources of EEG activity the most relevant to performance of brain-computer interface based on motor imagery. *Neural Network World*. 2012. 22 (1) : 21-37

3. Мокиенко О.А., Бобров П.Д. Применение технологии интерфейс мозг-компьютер в реабилитации пациентов с гемипарезом. Материалы первой всероссийской научной конференции молодых ученых-медиков "Инновационные технологии в медицине XXI века». Москва, 6-7 декабря 2012 г. – М.: РООИ «Здоровье человека», 2012. – С.33.

4. Мокиенко О. А., Черникова Л. А., Фролов А. А., Бобров П. Д. Воображение движения и его практическое применение. *Журнал высшей нервной деятельности им. Павлова*. 2013. 63(2): 195-204

5. Фролов А.А., Бирюкова Е.В., Бобров П.Д., Мокиенко О.А., Платонов А.К., Пряничников В.Е., Черникова Л.А. Принципы нейрореабилитации, основанные на использовании интерфейса «мозг-компьютер» и биологически адекватного управления экзоскелетом. *Физиология человека*. 2013. том 39, № 2, с. 99–113

6. Мокиенко О.А., Бобров П.Д., Черникова Л.А., Фролов А.А. с.56. Применение технологии интерфейс мозг-компьютер в реабилитации пациентов с гемипарезом. Материалы VII Всероссийской с международным участием школы-конференции по физиологии мышц и мышечной деятельности «Новые подходы к изучению классических проблем». Москва, 29 января – 1 февраля 2013 г. – М.: Графика-Сервис, 2013. – С. 56.

**Заявлен 1 патент на изобретение:** Черникова Л. А., Мокиенко О. А., Рошин В. Ю., Бобров П. Д., Фролов А. А. «Способ реабилитации больных, перенесших инсульт» – на стадии проведения экспертизы по существу с 11.04.13. Регистрационный номер 2013116424.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВМО – вызванные моторные ответы

ИМК – интерфейс мозг-компьютер

нТМС – навигационная транскраниальная магнитная стимуляция

СМР – сенсорно-моторный ритм

фМРТ – функциональная магнитно-резонансная томография

ARAT – Action research arm test (тест оценки функции руки)

APB – m. Abductor pollicis brevis

ECR – m. Extensor carpi radialis

FCU – m. Flexor carpi ulnaris