

ФИЗИОЛОГИЯ ВЫСШЕЙ НЕРВНОЙ (КОГНИТИВНОЙ)  
ДЕЯТЕЛЬНОСТИ ЧЕЛОВЕКА

УДК 612.821.3

ОСОБЕННОСТИ фМРТ-РЕАКЦИЙ МОЗГА ПРИ ДВИГАТЕЛЬНЫХ  
НАГРУЗКАХ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГКИМ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ  
ГЕМИПАРЕЗОМ

© 2020 г. Г. Н. Болдырева<sup>1,\*</sup>, М. Ю. Ярец<sup>1</sup>, Е. В. Шарова<sup>1</sup>, Л. А. Жаворонкова<sup>1</sup>, С. В. Купцова<sup>1,3</sup>,  
М. В. Челябинка-Постникова<sup>1</sup>, Е. Л. Машеров<sup>2</sup>, М. А. Куликов<sup>1</sup>, А. С. Смирнов<sup>2</sup>, И. Н. Пронин<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ Центр патологии речи и нейрореабилитации ДЗМ, Москва, Россия

\*e-mail: GBoldyreva@nsi.ru

Поступила в редакцию 21.10.2019 г.

После доработки 26.02.2020 г.

Принята к публикации 26.02.2020 г.

Моторные фМРТ-ответы, проанализированные у 10 пациентов с легким посттравматическим гемипарезом, характеризовались высокой вариабельностью отклонений от нормы при движении не только больной, но и здоровой рукой. Изменения фМРТ-перестроек, наиболее выраженные при работе больной рукой, проявлялись в ослаблении основных компонентов ответа и усилении активации неспецифических для движения корковых и подкорковых структур мозга. Сравнение фМРТ-ответов при двигательной нагрузке на больную и здоровую руку показало, что наиболее четким маркером легкого гемипареза является ослабление мозжечкового компонента ответа. Сопоставление с нормативными данными (15 здоровых людей) выявило более выраженные черты реорганизации сенсомоторного двигательного фМРТ-ответа у пациентов с правосторонним гемипарезом.

*Ключевые слова:* черепно-мозговая травма, гемипарез, фМРТ, двигательные нагрузки

DOI: 10.31857/S0044467720050044

Перспективным подходом к изучению механизмов работы поврежденного мозга является анализ его реактивных перестроек в ответ на функциональные нагрузки при разных нозологических формах церебральной патологии. Одной из наиболее распространенных форм поражения мозга является тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ), связанная с множественным повреждением корковых, подкорковых и проводящих путей [Bigler, Wild, 2010; Потапов и др., 2014]. Последствия ТЧМТ часто проявляются в двигательных расстройствах в форме гемипареза. Привлечение данных функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), отражающей изменения уровня оксигенации крови в активируемых участках мозга, раскрывает новые возможности в изучении механизмов нарушения двигательной активности у данной категории больных.

В литературе реактивное увеличение кровенаполнения мозговой ткани (+BOLD-ответ) рассматривается как аналог нарастания нейрональной активности, а метод фМРТ – как способ пространственного картирования активируемых нейрональных сетей [Штарк и др., 2012].

В проведенных нами ранее комплексных фМРТ-ЭЭГ исследованиях пациентов с последствиями ТЧМТ основной акцент был сделан на оценке реактивных церебральных перестроек при пассивной двигательной пробе [Шарова и др., 2019]. Имеющиеся в литературе сведения о гемодинамических перестройках мозга при самостоятельно выполняемых движениях в случаях как сохраненных, так и нарушенных моторных функций касаются в основном анализа фМРТ-ответов в корковом представительстве двигательного анализатора, в сенсомоторной области [Juenger et al., 2008; Фролов и др., 2013; Van de

Winckel et al., 2013; Weiss et al., 2013; Weinstein et al., 2018]. В проводимых нами ранее исследованиях больных с посттравматическим гемипарезом была выявлена четко выраженная тенденция к нарастанию диффузности фМРТ-ответа [Мухина и др., 2017]. В свете этих данных нам представлялось, что для выявления особенностей нарушения функциональной нейроанатомии движений важной является оценка изменений функциональной активности разных церебральных структур на основе анализа топографии двигательных фМРТ-ответов.

Кроме того, надо подчеркнуть, что в большинстве работ основной акцент делался на анализ фМРТ-ответов при движении больной рукой, при этом выявление их особенностей проводилось на основании сопоставления с результатами аналогичных исследований, полученных на здоровых людях. Нам представлялось, что при исследовании больных с легким гемипарезом при сохранности выполнения движений обеими руками логичным в поисках фМРТ-маркеров нарушения моторных функций является сопоставление фМРТ-ответов в каждом конкретном случае при движении пораженной и здоровой рукой. Предлагаемая парадигма исследования, на наш взгляд, является наиболее адекватной для исследований системной церебральной организации движений и характеристики включения в реактивный процесс преимущественно пораженного, обуславливающего гемипарез, и относительно сохранного полушарий мозга. Последний аспект может быть важен для клиники в оценке эффективности лечебных воздействий при реабилитации больных с последствиями ТЧМТ.

Исходя из этих посылок, целью работы являлся анализ особенностей структурного церебрального обеспечения двигательных реакций при травматическом повреждении мозга, сопровождающемся легким гемипарезом, на основании сопоставления фМРТ-ответов при выполнении движений больной и здоровой рукой.

#### МЕТОДИКА

Из 23 обследованных нами больных с посттравматическими двигательными расстройствами были отобраны 10 пациентов с легкой степенью гемипареза, оцениваемой в 4 балла по шкале мышечной силы [McPeak, 1966]. Эту группу составили 9 мужчин и 1 женщина

(средний возраст  $33 \pm 5.6$  года), проходивших лечение в НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко в период в основном 1–3 мес после ТЧМТ. В 4 наблюдениях был правосторонний, в 6 – левосторонний гемипарез. У всех пациентов проводилось комплексное клиническое обследование, включавшее результаты компьютерной и магнитно-резонансной томографии (КТ, МРТ). По данным нейровизуализации был выявлен разный характер повреждения мозга: сочетанное корково-подкорковое повреждение (у 3 пациентов), изолированное подкорковое (у 1 пациента), травматическое субарахноидальное кровоизлияние (у 2 пациентов), сочетание диффузного аксонального повреждения (ДАП) и локального поражения (у 1 пациента) и диффузный отек мозговой ткани без верифицированного локального поражения (у 3 пациентов). Группу здоровых испытуемых составили 15 человек (11 мужчин и 4 женщины, средний возраст  $24.3 \pm 5.6$  года) с отсутствием клинических симптомов заболеваний и без признаков моторных нарушений. фМРТ-исследование осуществлялось на магнитно-резонансном 3.0Т томографе GE Healthcare (США). Анализировались фМРТ-ответы при двигательных нагрузках в виде сжимания-разжимания пальцев в кулак раздельно больной и здоровой руки, с частотой 1 Гц. Перед началом фМРТ-исследования испытуемые осуществляли пробное выполнение моторного задания. Во время исследования инструкция о выполнении задания передавалась испытуемому по голосовой команде через наушники. Экспериментатор через специальное окно контролировал начало и завершение выполнения задания и производил синхронизацию этих моментов с записью фМРТ-сигнала.

Протокол фМРТ исследования включал получение T1-взвешенных изображений для построения 3-мерной анатомической модели мозга (3D FSPGR) и функциональных T\*-взвешенных изображений для одной функциональной пробы с помощью эхо-планарной импульсной последовательности градиентное эхо (GE-EPI) с параметрами TR/TE/TI – 3000/50/90, матрица –  $96 \times 64$ , FOV – 24 см, за 5 мин 12 с (по 100 срезов толщиной 5 мм для 24–36 уровней). Общее число срезов в функциональной серии составляло 2400–3600, количество использованных динамических сканов 24–36.

Регистрацию двигательного фМРТ-ответа проводили по блоковой парадигме, состоя-

щей из 12-секундного подготовительного периода (для формирования устойчивого МР-сигнала) и 5-минутной функциональной серии — пятикратного чередования периодов покоя и выполнения пробы, длительность каждого периода — 30 с.

Первичный контроль качества получаемых гемодинамических сигналов проводился уже на этапе их регистрации: автоматическая коррекция уровня шума, а также оценка качества блоковых записей по присутствию двигательных артефактов. Используемый сканер контролировал уровень помех при записи световым сигналом (зеленый, желтый или красный): если во время сканирования загоралась красная лампа, сканирование прерывали и начинали исследование снова. Затем функциональные и анатомические данные каждого испытуемого в формате DICOM (\*.dcm) преобразовывались в формат NIFTI (с помощью программы dcm2niiGUI.exe) и проходили все этапы обработки и статистического анализа в программном обеспечении SPM12 на базе MATLAB R2017b согласно рекомендациям разработчиков: выравнивание изображения, анализ отклонений функциональных изображений относительно первого изображения (Realign), коррегистрация со структурным изображением (Coregister), сегментация и пространственная нормализация для приведения их к координатам MNI (атлас Монреальского неврологического института), а также пространственное сглаживание с использованием фильтра Гаусса (8 мм).

Индивидуальные карты активации строились с использованием общей линейной модели. Результаты индивидуальной количественной обработки фМРТ-сигнала представлялись также в таблицах, содержащих значения объемов и координаты выделенных кластеров, процент объема активации отдельных структур в составе каждого кластера. Анализ индивидуальных фМРТ-данных проводился с использованием программного пакета AAL. На рисунках с изображением фМРТ-ответов приводилась градуальная цветовая шкала, отражающая интенсивность активации. Это безразмерный статистический показатель, соответствующий величине F критерия Фишера: максимум — максимальному, минимальное значение — для значения F-критерия, соответствующего  $p = 0.01$ .

Впоследствии количественные показатели объемов активированных структур оценивались статистически по группам наблюдений.

Вторичный статистический групповой анализ проводился при сравнении объемов зон активации (в Vox) в разных структурах мозга при работе больной и здоровой рукой, а также объемов отдельных компонентов сенсомоторного ответа у пациентов и здоровых испытуемых при аналогичных движениях правой и левой рукой.

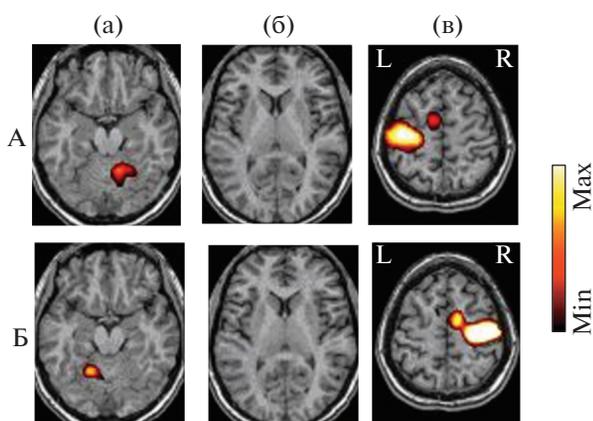
Для проверки статистической значимости различий объемов активированных областей мозга в решении этих задач при групповых сопоставлениях использовался непараметрический критерий Вилкоксона, реализованный в программе Statistica 10.0, метод таблиц сопряженности, рассчитывались значения критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера для таблиц сопряженности  $2 \times 2$ .

Двигательные задания выполнялись при закрытых глазах обследуемых больных и здоровых людей. Во всех случаях ведущей, согласно опроснику Аннет, была правая рука. У всех обследуемых было получено письменное согласие на проведение исследования в соответствии с Хельсинкским договором, которое было одобрено этическим комитетом ИВНД и НФ РАН.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Опорными в исследовании особенностей структурного церебрального обеспечения моторных функций у больных с посттравматическим гемипарезом явились результаты анализа двигательных фМРТ-ответов у здоровых людей. На рис. 1 представлен наиболее типичный вариант ответа при сжимании-разжимании пальцев в кулак правой (А) и левой (Б) руки у здоровой испытуемой Б-вой (21 г.). Основными зонами активации в обоих случаях являются: сенсомоторная кора контралатерального (по отношению к работающей руке) полушария, расположенная в пре- и постцентральной извилинах — основной корковый ответ, дополнительная моторная область, расположенная в медиальных отделах верхней лобной извилины, и ипсилатеральное полушарие мозжечка.

Участие в реактивном процессе других отделов мозга, включая подкорковые образования, было незначительным и отмечалось преимущественно в контралатеральном полушарии. Полученные данные, в основных чертах совпадающие с результатами аналогичных исследований других авторов [André, 2007; Formaggio et al., 2010; Wardman et al., 2014;



**Рис. 1.** Типичный пример фМРТ-ответов при двигательных нагрузках у здоровой испытуемой Б-вой при работе правой (А) и левой (Б) рукой. *a, б, в* – идентичные для двух проб срезы объемного изображения мозга. L – левое, R – правое полушарие. Справа на рисунке приведена шкала интенсивности активации.

**Fig. 1.** A typical example of a motor fMRI-response in a healthy subject B-va, when working with her right (A) and left (B) hand. *a, б, в* – sections of a three-dimensional image of the brain that are identical for two samples. L – left, R – right hemisphere. The figure on the right shows the activation intensity scale.

Седов и др., 2015], свидетельствовали о выраженной структурной церебральной детерминированности в обеспечении движений у здоровых людей.

Визуальный анализ двигательных фМРТ-ответов у исследованных больных при работе паретичной рукой выявил их большой межиндивидуальный разброс, касающийся как характера, так и степени отличий от нормативных данных. Примечательно, что при этом фМРТ-ответы при двигательной нагрузке на здоровую руку, как правило, тоже претерпевали изменения. В связи с этим для выявления маркеров двигательных расстройств анализ проводился на основании сопоставлений фМРТ-ответов при работе больной и здоровой рукой у каждого конкретного больного.

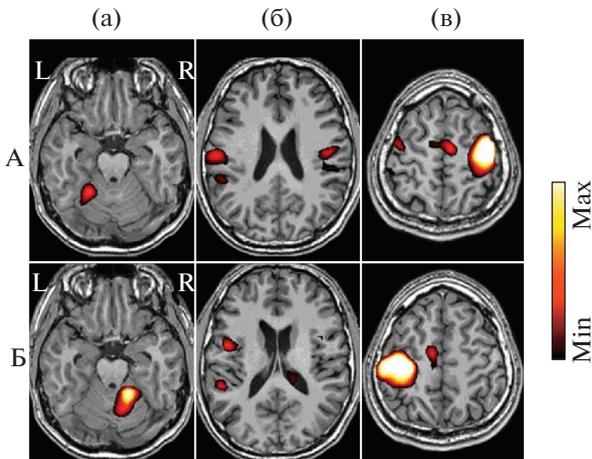
Следует подчеркнуть, что структурные изменения мозга (данные КТ и МРТ) исследуемых пациентов имели разнородный характер. Неоднородность этих изменений у выделенной группы пациентов, характеризующихся одинаковой (легкой) степенью гемипареза, не позволяла провести строгого сопоставления особенностей реорганизации моторных фМРТ-ответов с вовлечением в патологический процесс определенных структурных обра-

зований мозга. На представленных 2–5 рисунках приведены наиболее типичные варианты изменений гемодинамических перестроек при работе больной и здоровой рукой.

У пациентов с признаками ДАП, даже в случаях их негрубой выраженности, фМРТ-ответы при работе больной рукой отличались от нормы и ответов при работе здоровой рукой как по топографии, так и по интенсивности. Основные зоны активации имели выраженную тенденцию к ослаблению. На рис. 2 приводятся двигательные фМРТ-ответы пациента Ф-ва, 18 лет, с левосторонним гемипарезом. Исследование проведено через 3 нед после ЧМТ; при поступлении на КТ определялись негрубые признаки ДАП. При работе больной рукой, также как и здоровой, регистрируется сохранный ответ в контралатеральной сенсомоторной области и в дополнительной моторной зоне (рис. 2 А,в и рис. 2 Б,в). Наряду с этим отмечается небольшая зона активации в сенсомоторной области ипсилатерального полушария (рис. 2 А,в). Ответ в мозжечке имеет меньший объем и интенсивность по сравнению с ответом, регистрирующимся при движении здоровой рукой (рис. 2 А,а и рис. 2 Б,а). Активируются также нижнетеменные отделы: при работе здоровой рукой – в контралатеральном полушарии (рис. 2 Б,б), а больной рукой – в обоих полушариях (рис. 2 А,б).

Включение дополнительных зон активации, не характерных для формирования движений в норме, и нарушение полушарной специфичности работы мозга были наиболее типичными признаками реорганизации фМРТ-ответов при движении рукой с парезом. Эти особенности в наибольшей степени касались мозжечкового компонента фМРТ-ответа, который мог перемещаться из ипси- в контралатеральное полушарие мозжечка, или проявляться билатерально.

На рис. 3 приводятся результаты фМРТ-исследования пациента И-ва, 23 лет, с правосторонним гемипарезом, проведенного через 2 мес после ТЧМТ. При поступлении на КТ определялись множественные геморрагические очаги повреждения (в лобных областях, таламусе справа, подкорковых образованиях слева, задней половине мозолистого тела). Наряду с сохранными особенностями фМРТ-ответов при работе здоровой, левой рукой (рис. 3 Б) нагрузка на пораженную, правую руку сопровождается выраженной диффузностью ответов (рис. 3 А). Отмечается



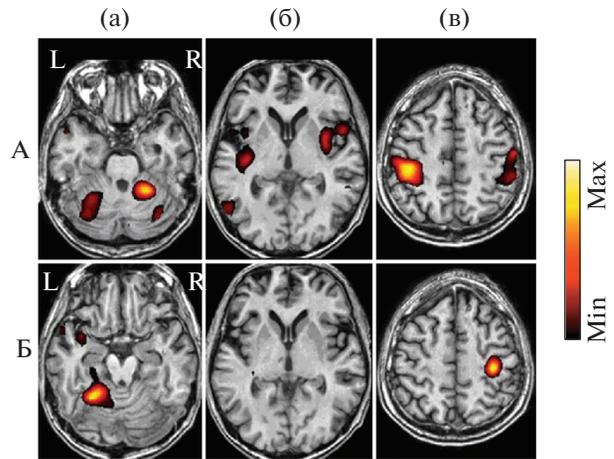
**Рис. 2.** фМРТ-ответы у пациента Ф-ва с левосторонним гемипарезом при работе больной (А) и здоровой (Б) рукой.  $p(unc) < 0.001$ , с кластерной поправкой  $p(FWE-corr) < 0.01$ . Обозначения см. рис. 1.

**Fig. 2.** fMRI responses in patient F-v with left-sided hemiparesis while affected (A) and healthy (B) hand movement were performed.  $p(ips) < 0.001$ , with the cluster amendment  $p(FWE-corr) < 0.01$ . Designations see figure 1.

билатеральная активация в сенсомоторной зоне (рис. 3 А,в) и мозжечке (рис. 3 А,а), а также включение в формирование движения нижних теменных отделов (рис. 3 А,б).

Наибольшие различия фМРТ-ответов при работе больной рукой от здоровой касались мозжечкового компонента фМРТ-ответа. На рис. 4 приводятся двигательные фМРТ-ответы у пациента С-ва, 26 лет, с правосторонним гемипарезом. При поступлении на КТ выявлены выраженные признаки диффузного аксонального повреждения. фМРТ-исследование, проведенное через месяц после травмы, показало, что при сходстве ответов в сенсомоторной и дополнительной моторной зонах при работе обеих рук (рис. 4А,в и Б,в), при движении больной рукой практически отсутствует ответ в мозжечке (рис. 4А,а), наряду с его четкой выраженностью в случае движения здоровой рукой (рис. 4Б,а).

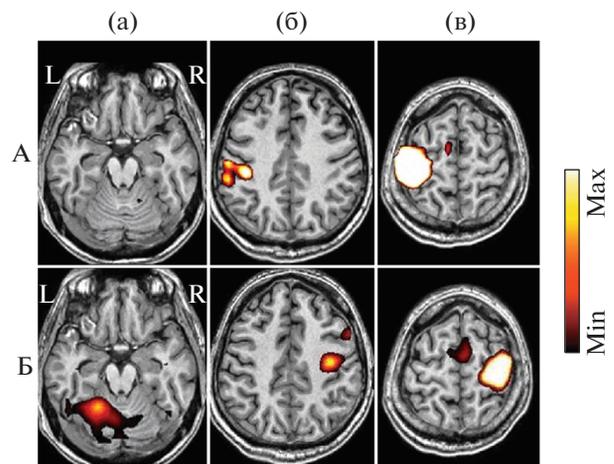
Наряду с отмеченными вариантами изменений фМРТ-ответов надо отметить, что у двух пациентов характерное для больных ослабление фМРТ-ответов при работе больной рукой сочеталось с усилением активации мозга при движении здоровой рукой. Подобный реципрокный характер изменений фМРТ-ответов продемонстрирован у пациента Ф-на, 37 лет, с левосторонним гемипа-



**Рис. 3.** фМРТ ответы у пациента И-ва с правосторонним гемипарезом при движении больной (А) и здоровой (Б) рукой.  $p(unc) < 0.001$ , с кластерной поправкой  $p(FWE-corr) < 0.01$ . Обозначения см. рис. 1.

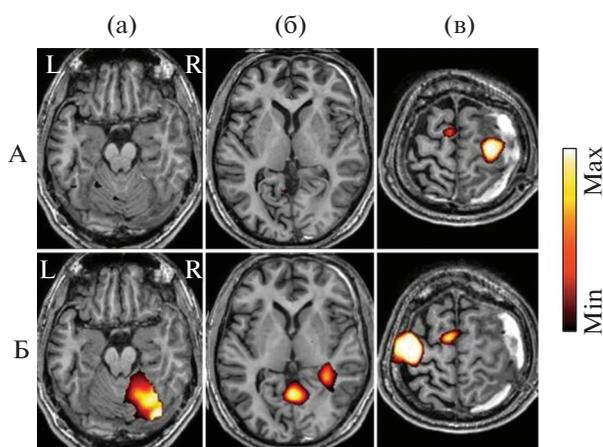
**Fig. 3.** fMRI responses in patient I-v with right-sided hemiparesis while affected (A) and healthy (B) hand movement were performed.  $p(ips) < 0.001$ , with the cluster amendment  $p(FWE-corr) < 0.01$ . Designations see figure 1.

резом. При поступлении в клинику на КТ у больного определялась хроническая субдуральная гематома в правой лобно-теменно-затылочной области. Анализ двигательных



**Рис. 4.** фМРТ ответы у пациента С-ва с правосторонним гемипарезом при движении правой (А) и левой (Б) рукой.  $p(unc) < 0.001$ , с кластерной поправкой  $p(FWE-corr) < 0.01$ . Обозначения см. рис. 1.

**Fig. 4.** fMRI responses in a patient S-v with right-sided hemiparesis while affected (A) and healthy (B) hand movement were performed.  $p(ips) < 0.001$ , with the cluster amendment  $p(FWE-corr) < 0.01$ . Designations see figure 1.



**Рис. 5.** фМРТ ответы у пациента Ф-на с левосторонним гемипарезом при движении больной (А) и здоровой (Б) рукой.  $p(unc) < 0.001$ , с кластерной поправкой  $p(FWE-corr) < 0.01$ . Обозначения см. рис. 1.

**Fig. 5.** fMRI responses in a patient F-n with left-sided hemiparesis while affected (A) and healthy (B) hand movement were performed.  $p(ips) < 0.001$ , with the cluster amendment  $p(FWE-corr) < 0.01$ . Designations see figure 1.

фМРТ-ответов, проведенный через две недели после ЧМТ, после дренирования гематомы, выявил практическое отсутствие реакции в мозжечке при движении пораженной рукой (рис. 5 А,а). При двигательной нагрузке на здоровую руку ответ в мозжечке (рис. 5 Б,а), также как и в предыдущем случае, продемонстрированном на рис. 4, отличается большей интенсивностью по сравнению с другими исследованными пациентами. Это также сочетается с активацией червя мозжечка и области бледного шара в ипсилатеральном полушарии (рис. 5 Б,б).

Перечисленные признаки реорганизации двигательных фМРТ-ответов у исследованных больных были выражены в разной степени и проявлялись в различных комбинациях. Для выявления общих тенденций в изменениях структурного церебрального обеспечения движений были сопоставлены средние значения объемов активации отдельных структур мозга при двигательной нагрузке на пораженную и здоровую руку.

При выборе метода сравнения параметров, характеризующих объем активации, учитывалось, что связь числа вокселей с характеристиками активации данной структуры является нелинейной, а распределение отклонений не может быть принято нормальным.

Поэтому был предпочтен непараметрический тест Вилкоксона для зависимых выборок, основанный на ранговых статистиках, а не более мощный, но требующий выполнения достаточно жестких, и, по-видимому, не выполняющихся в данном случае условий, параметрический тест Стьюдента. Использование выбранным нами тестом ранговых статистик делает его более робастным и не требует линейности зависимости, ограничиваясь требованием монотонности связи. Для расчета был использован пакет Statistica 10.

Было установлено, что при движении больной рукой в контралатеральном полушарии (табл. 1) отмечается тенденция снижения объемов активации сенсомоторной и дополнительной моторной коры, относящихся к основным корковым компонентам двигательного фМРТ-ответа в норме. Наряду с этим отмечается усиление активации неспецифических для движения отделов мозга — нижней лобной и верхней теменной ассоциативных зон, а также нарастание включения в ответ подкорковых ядер, обеспечивающих движение (скорлупа, хвостатое ядро), и лимбических образований (гиппокамп, поясная извилина).

В ипсилатеральном полушарии (табл. 2) различия фМРТ-ответов при работе пораженной и здоровой рукой были выражены в меньшей степени и носили в основном однонаправленный характер, проявляясь в меньших объемах активации при движении рукой с парезом. Эти различия были статистически значимыми, на 5% уровне (по непараметрическому критерию Вилкоксона), для мозжечкового компонента фМРТ-ответа. Исключение составляла теменная ассоциативная зона, характеризующаяся, так же, как и в контралатеральном полушарии, большим включением в реактивный процесс при работе больной рукой.

Специальный интерес представлял поиск особенностей изменений гемодинамических перестроек у больных с право- и левосторонним гемипарезом. С этой целью был проанализирован характер соотношений объемов активации отдельных компонентов основного коркового, сенсомоторного фМРТ-ответа: моторного (прецентральная извилина) и соматосенсорного (постцентральная извилина) при работе правой и левой паретичной рукой, в сопоставлении с нормативными данными.

**Таблица 1.** Сравнение фМРТ-ответов при движении пораженной и здоровой рукой у пациентов с ТЧМТ по показателям интенсивности кластеров активации (в вокселях) в отдельных структурах контралатерального полушария

**Table 1.** Comparison of fMRI responses during the movement of affected and healthy hand in patients with STBI in terms of the intensity of activation clusters (in voxels) in individual structures of the contralateral hemisphere

Область мозга	Среднее по здоровой руке	Среднее по пораженной руке	Относительное различие объема ответов пораженной руки от здоровой (%)	<i>p</i>
Сенсомоторная	222.19	159.80	-28	0.2845
Дополнительная моторная	15.50	10.70	-31	0.3454
Мозжечок	15.10	5.50	-64	0.4652
Теменная	12.70	16.70	+31	0.7794
Лобная	9.39	12.10	+29	0.6465
Височная	5.40	3.90	-28	0.7532
Подкорковые образования	0.30	10.20	+3300	0.4652
Лимбические структуры	3.70	5.10	+38	0.5002

*p* – уровень значимости по критерию Вилкоксона.

**Таблица 2.** Сравнение фМРТ-ответов при движении пораженной и здоровой рукой у пациентов с ТЧМТ по показателям интенсивности кластеров активации (в вокселях) в отдельных структурах ипсилатерального полушария

**Table 2.** Comparison of fMRI responses during the movement of affected and healthy hand in patients with STBI in terms of the intensity of activation clusters (in voxels) in individual structures of the ipsilateral hemisphere

Область мозга	Среднее по здоровой руке	Среднее по пораженной руке	Относительное различие объема ответов пораженной руки от здоровой (%)	<i>p</i>
Сенсомоторная	17.40	6.60	-62	0.8658
Дополнительная моторная	6.80	2.90	-57	0.4631
Мозжечок	91.80	22.20	-76	<b>0.0357</b>
Теменная	1.70	5.70	+235	0.4652
Лобная	11.70	2.30	-80	0.8927
Височная	3.00	1.20	-60	0.6002
Подкорковые образования	1.90	0.00	-100	0.1797
Лимбические структуры	1.80	1.30	-28	0.5930

*p* – уровень значимости по критерию Вилкоксона.

Для проверки статистической значимости этих различий в норме и патологии был использован метод таблиц сопряженности (табл. 3); рассчитывались значения критерия  $\chi^2$  и точного критерия Фишера для таблиц  $2 \times 2$ . При сравнении данных по правой руке здоровых испытуемых и правой паретичной руке пациентов с ТЧМТ получена значимость различий на уровне  $p < 0.01\%$  для обоих тестов. У здоровых людей при движении как правой, так и левой рукой активация моторной зоны значительно превышала активацию соматосенсорной. При сравнении данных по левой

руке здоровых испытуемых и левой паретичной руке пациентов с ТЧМТ значимых статистических различий не выявлено (для теста  $\chi^2$  уровень значимости 86.8%, для теста Фишера 50.0%). У пациентов при работе левой рукой характер соотношений объемов активации этих зон был схожим с нормой. При движении правой рукой это соотношение объемов активации резко отличалось от нормы и носило противоположный характер, что было обусловлено преимущественным снижением интенсивности моторного компонента двигательного ответа в левом полушарии.

**Таблица 3.** Процентное соотношение объемов моторного и соматосенсорного компонентов сенсомоторного фМРТ-ответа у здоровых испытуемых и пациентов с гемипарезом. По критерию Манна–Уитни значимость различий на 5% уровне ( $p = 0.037$ )

**Table 3.** Percentage ratio of the volumes of the motor and somatosensory components of the sensorimotor fMRI-response in healthy subjects and patients with hemiparesis. According to the Mann–Whitney test, the significance of differences at the 5% level ( $p = 0.037$ )

Область мозга	Здоровые добровольцы		Пациенты с ТЧМТ	
	правая рука	левая рука	правая пораженная рука	левая пораженная рука
Моторная кора	<b>62</b>	76	<b>34</b>	77
Соматосенсорная кора	<b>38</b>	24	<b>66</b>	23

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенный анализ двигательных фМРТ-ответов у пациентов с легким посттравматическим гемипарезом выявил разные варианты их изменений. При этом примечательно, что черты реорганизации фМРТ-ответов у исследованных нами больных могли отмечаться при работе не только пораженной, но и здоровой рукой. Это подтверждает диффузный характер повреждения мозга при ТЧМТ и свидетельствует о том, что изменения двигательных фМРТ-ответов могут быть обусловлены не только двигательной дисфункцией, но и связаны с особенностями структурных посттравматических церебральных нарушений.

На данном этапе работы из-за варьирования характера структурных изменений у исследованных пациентов нам не удалось выявить корреляцию особенностей реорганизации двигательных фМРТ-ответов с поражением определенных отделов мозга. Согласно данным нейровизуализации, лишь в 4 случаях легкий гемипарез был обусловлен наличием локального повреждения мозга (субдуральная гематома, геморрагические очаги), преимущественно лобной локализации (причем в двух случаях повреждение было билатеральным), в остальных случаях, по-видимому, межклеточным отеком и нарушением микроциркуляции, не выявляемыми на КТ и МРТ.

Надо полагать, что дальнейший набор материала с выделением групп больных со сходными деструктивными изменениями мозга в результате ЧМТ, сопровождающейся разной степенью двигательных расстройств, позволит уточнить уровень поражения двигательного анализатора, обуславливающий развитие посттравматического гемипареза.

Особенности реорганизации гемодинамических перестроек, наиболее выраженные при работе паретичной рукой, выражались в расширении топографии фМРТ-ответов, на-

рушении их полушарной специфичности, активации несвойственных для нормы структур мозга как корковой, так и подкорковой локализации. Причем если у здоровых людей редко и слабо выраженная активация подкорковых структур отмечается преимущественно в контралатеральном полушарии, то у больных она могла иметь билатеральный характер, или преобладать в ипсилатеральном полушарии.

Включение в гемодинамические перестройки отделов мозга, не относящихся к функциональной сети обеспечения движения, наиболее отчетливо проявлялось при ослаблении активации ключевых структур, участвующих в формировании движения у здоровых людей. В литературе отмеченные топографические особенности фМРТ-ответов рассматриваются в качестве проявления компенсаторных процессов мозга [Штарк, 2012], а также отражения механизмов нейропластичности как основы обеспечения церебральных функций при патологии [Шарова и др., 2014]. Для уточнения функциональной значимости включения в реактивный процесс нетипичных для формирования движения у здоровых людей структур мозга необходимы дальнейшие исследования больных с разной степенью гемипареза, а также динамические исследования фМРТ-ответов в процессе восстановления двигательной активности. Надо полагать, что проведение подобного рода исследований позволит прояснить вопрос об отношении отмеченных топографических особенностей двигательных фМРТ-ответов к оценке компенсаторных возможностей мозга.

Рассматривая факт нарастания диффузности двигательных фМРТ-ответов в качестве наиболее характерного признака нарушения структурного церебрального обеспечения движений при гемипарезе, обусловленном травматическим поражением мозга, следует отметить, что подобные топографические

особенности реактивных гемодинамических перестроек отмечались и при опухолевом поражении мозга [Болдырева и др., 2010], а также при других формах церебральной патологии [Zang et al., 2010; Филюшкина и др., 2019]. Это дает основание полагать, что эти особенности двигательного фМРТ-ответа отражают общебиологические принципы работы поврежденного мозга.

Наряду со сходными чертами изменений топографии двигательных фМРТ-ответов при разных нозологических формах поражения мозга, у исследованных нами больных с последствиями ТЧМТ были выявлены свои особенности. Наибольшие изменения были характерны для мозжечкового компонента фМРТ-ответа, который мог перемещаться из ипси- в контралатеральное полушарие или проявляться билатерально. Это отмечалось как при визуальном анализе, так и при сопоставлении объемов активации разных структур мозга при работе пораженной и здоровой рукой, выявившими статистически значимое ослабление активации ипсилатеральной гемисферы мозжечка. Полагаем, что эти особенности реакций мозжечка, являющегося одним из специфических звеньев системы, обеспечивающей моторную функцию, можно отнести к числу наиболее надежных фМРТ-маркеров негрубого гемипареза, обусловленного ТЧМТ. Эти результаты в определенной степени коррелируют с морфологическими данными, указывающими на выраженные атрофические изменения в данной структуре даже после негрубого травматического поражения мозга [Spanos et al., 2007; Wang et al., 2016].

Важная роль мозжечка в функционировании мозга была показана нами при сравнительном анализе фМРТ-ответов в условиях выполнения двигательных задач разной сложности у здоровых людей [Болдырева и др., 2015]. Кроме того, рядом исследователей подчеркивается активное участие мозжечка в осуществлении как моторно-координационных функций, так и в формировании целого ряда сложных поведенческих реакций, включая решение когнитивных задач [Ackermann et al., 2007; Stoodley et al., 2010, 2012; Wu et al., 2013; D'Mello et al., 2017; Boillat et al., 2018].

К числу выявленных особенностей гемодинамических перестроек у исследованных нами больных можно также отнести неидентичный характер изменений сенсомоторного ответа у пациентов с разной латерализацией

гемипареза. Сопоставление с нормативными данными, касающимися характеристик этого ответа при работе правой и левой рукой, выявило большие его изменения при работе правой паретичной рукой по сравнению с левой. Это касалось нарушения соотношений объемов моторного и соматосенсорного компонентов основного коркового двигательного фМРТ-ответа. Можно предположить, что одним из вариантов объяснений этих различий может быть большая чувствительность левого полушария к поражению мозга. Эти данные согласуются с результатами фМРТ-ЭЭГ-исследования пациентов с ЧМТ без гемипареза [Zavoronkova et al., 2019], также выявившими у них большую дисфункцию левого полушария мозга к травматическому церебральному поражению.

Полученные результаты из-за небольшой выборки наблюдений имеют лишь предварительный характер. Проведение дальнейших исследований с расширением базы данных больных с право- и левосторонним гемипарезом, отражающим особенности участия доминантного и субдоминантного полушарий в механизмах нарушения движений, является перспективным в разработке индивидуальных подходов к реабилитации пациентов с посттравматическими двигательными расстройствами.

Выявленные особенности изменений двигательных фМРТ-ответов у пациентов с посттравматическим гемипарезом легкой степени свидетельствуют об ослаблении структурно-функциональной детерминированности, присущей здоровому мозгу, и нарушении схемы системного обеспечения двигательной активности.

Необходимо добавить, что в отличие от экспериментальных работ интерпретация полученных при исследовании пациентов результатов имеет существенные ограничения. Это в наибольшей степени относится к травматическому церебральному поражению и обусловлено, среди прочих факторов, диффузным характером повреждения мозга и большой вариабельностью структурных изменений, даже при одинаковой степени выраженности гемипареза, полученного в результате черепно-мозговой травмы.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ церебрального обеспечения двигательной активности в случаях легкого посттравматического гемипареза выявил разные

варианты изменений фМРТ-ответов, регистрирующихся при работе не только больной, но и здоровой рукой. Черты реорганизации фМРТ-перестроек, более выраженные при движении паретичной рукой, проявлялись в ослаблении его основных компонентов, расширении топографии ответа с усилением активации неспецифических для движения корковых и подкорковых структур. Сравнение фМРТ-ответов при двигательной нагрузке на больную и здоровую руку показало, что наиболее четким маркером легкого гемипареза является ослабление мозжечкового компонента ответа. Реорганизация сенсомоторного ответа в форме нарушения соотношений объемов его моторного и соматосенсорного компонентов более резко выражена при правостороннем гемипарезе.

Работа частично поддержана грантом РФФИ (№ 18-013-00355) и средствами государственного бюджета по гос. заданию на 2019–2021 гг. (№ АААА-А17-117092040004-0).

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Шарова Е.В., Мигалев А.С., Скорятина И.Г., Буклина С.Б., Подопригора А.Е., Пронин И.Н., Корниенко В.Н.* фМРТ-ЭЭГ оценка реакций на двигательные нагрузки при опухолевом поражении мозга. *Физиология человека.* 2010. 36 (5): 66–75.
- Болдырева Г.Н., Шарова Е.В., Жаворонкова Л.А., Челябинна М.В., Дубровская Л.П., Смирнов А.С., Трошина Е.М., Пронин И.Н., Корниенко В.Н.* Сопоставление фМРТ-реакций мозга здоровых людей при активных, пассивных и воображаемых движениях рукой. *Медицинская визуализация.* 2015. 5: 2–14.
- Мухина Т.С., Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Смирнов А.С., Куликов М.А., Александрова Е.В., Челябинна М.В., Машеров Е.Л., Пронин И.Н.* Особенности нейроанатомии активных движений руки у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой (анализ данных функциональной магнитно-резонансной томографии). *Журн. неврологии, нейропсихиатрии, психосоматики.* 2017. 9 (1): 27–33.
- Потапов А.А., Захарова Н.Е., Корниенко В.Н., Пронин И.Н., Александрова Е.В., Зайцев О.С., Лихтерман Л.Б., Гаврилов А.Г., Данилов Г.В., Ошоров А.В., Сычев А.А., Полупан А.А.* Нейроанатомические основы травматической комы: клинические и магнитно-резонансные корреляты. *Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко.* 2014. 78 (1): 4–13.
- Седов А.С., Деветьяров Д.А., Семенова Ю.Н., Завьялова В.В., Ушаков В.Л., Медведник Р.С., Ублинский М.В., Ахадов Т.А., Семенова Н.А.* фМРТ исследование динамики реакций мозга человека при реализации произвольного движения. *Журн. высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2015. 65 (4): 436–445.
- Филлюшкина В.И., Попов В.А., Ушаков В.Л., Баталов А.И., Томский А.А., Пронин И.Н., Седов А.С.* Различия активности мозга человека при выполнении движений доминантной и недоминантной рукой в норме и при болезни Паркинсона. *Материалы XV Международного Междисциплинарного Конгресса “Нейронаука для медицины и психологии”.* Судак, Крым. Россия. 2019: 428–429.
- Фролов А.А., Бирюкова Е.В., Бобров П.Д., Мокиенко О.А., Платонов А.К., Пряничников В.Е., Черникова Е.А.* Принципы нейрореабилитации, основанные на интерфейс мозг-компьютер. *Физиология человека.* 2013. 39 (2): 99–113.
- Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Жаворонкова Л.А., Дубровская Л.П., Смирнов А.С., Трошина Е.М., Челябинна М.В., Азаров А.А., Куликов М.А., Корниенко В.Н.* Возможности фМРТ в исследовании нейропластичности обеспечения движений в норме и при черепно-мозговой травме. *Материалы Всероссийской научной конференции с международным участием “Фундаментальные проблемы нейронаук: функциональная асимметрия, нейропластичность и нейродегенерация”.* Москва. Научный центр неврологии РАМН. 2014. С. 900–903.
- Шарова Е.В., Болдырева Г.Н., Лысачев Д.А., Куликов М.А., Жаворонкова Л.А., Попов В.А., Трошина Е.М., Александрова Е.В., Смирнов А.С., Скорятина И.Г.* ЭЭГ-корреляты пассивного движения руки у пациентов с черепно-мозговой травмой при сохранном двигательном фМРТ-ответе. *Физиология человека.* 2019. 45 (5): 30–40.
- Штарк М.Б., Коростышевская А.М., Резакова М.В., Савелов А.А.* Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки. *Успехи физиологических наук.* 2012. 43 (1): 3–29.
- Ackermann H., Mathiak K., Riecker A.* The contribution of the cerebellum to speech production and speech perception: clinical and functional imaging data. *Cerebellum.* 2007. 6: 202–213.
- André J.S.* Motor imagery of complex everyday movements. An fMRI study. *Neuroimage.* 2007. 210: 702–713.
- Bigler E.D., Wilde E.A.* Quantitative neuroimaging and the prediction outcome following traumatic brain injury. *Frontiers in human neuroscience.* 2010. 4 (3): 228–234.
- Boillat Y., van der Zwaag W.* Whole brain measurements of the positive BOLD response variability during a finger tapping task at 7 T show regional differences in its profiles. *Magnetic Resonance in Medicine.* 2019. 81 (4): 2720–2727. <https://doi.org/10.1002/mrm.27566>

- D'Mello A.M., Turkeltaub P.E., Stoodley C.J.* Cerebellar tDCS modulates neural circuits during semantic prediction: a combined tDCS-fMRI study. *J. Neurosci.* 2017. 37 (6): 1604–1613.
- Formaggio E., Storti S.F., Cerini R., Fiaschi A., Mangano P.* Brain oscillatory activity during motor imagery in EEG-fMRI coregistration. *Magn. Res. Imaging.* 2010. 28 (10): 1403–1412.
- Juenger H., Grodd W., Krügeloh-Mann I., Staudt M.* (Re-)organization of basal ganglia in congenital hemiparesis with ipsilateral cortico-spinal projections. *Neuropediatrics.* 2008. 39 (5): 252–258.
- McPeak L.A.* Physiatrie history and examination. In: *Braddom R.*, editor. *Physical medicine and rehabilitation.* W.B. Saunders Company; 1996. P. 3–42.
- Spanos G.K., Wilde E.A., Bigler E.D.* Cerebellar atrophy after moderate-severe pediatric traumatic brain injury. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 2007. 28 (3): 537–542.
- Stoodley C.J., Valera E.M., Schmahmann J.D.* Functional topography of the cerebellum for motor and cognitive tasks: fMRI study. *Neuroimage.* 2012. 59 (2): 1560–1570.
- Van de Winckel A., Klingels K., Bruyninckx F., Wenderoth N., Peeters R., Sunaert S., Van Hecke W., De Cock P., Eyssen M., De Weerd W., Feys H.* How does brain activation differ in children with unilateral cerebral palsy compared to typically developing children, during active and passive movements, and tactile stimulation? An fMRI study. *Res Dev Disabil.* 2013. 34 (1): 183–197. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2012.07.030>
- Wang Z., Wu W., Liu Y., Wang T., Chen X., Zhang J., Zhou G., Chen R.* Altered cerebellar white matter integrity in patients with mild traumatic brain injury in the acute stage. *PLOS ONE.* 2016. 3: 1–13.
- Wardman D.L., Gandevia S.C., Colebatch J.G.* Cerebellar, subcortical and cerebellar activation evoked by selective stimulation of muscle and cutaneous afferents: an fMRI study. *Physiol. Rep.* 2014. 2 (4): e00270.
- Weinstein M., Green D., Rudisch J., Zielinski I.M., Marta Benthem-Muñiz M., Marijtte L.A. Jongsma, McClelland V., Steenbergen B., Shiran S., Bashat D.B., Barker G.J.* Understanding the relationship between brain and upper limb function in children with unilateral motor impairments: a multimodal approach. *Eur J Paediatr Neurol.* 2018. 22 (1): 143–154. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.09.012>
- Weiss C., Nettekoven C., Rehme A., Neuschmelting V., Eisenbeis A., Goldbrunner R., Grefkes C.* Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex – Retest reliability of neuro-navigated TMS versus functional MRI. *NeuroImage.* 2013. 66: 531–543.
- Wu T., Liu J., Hallett M.* Cerebellum and integration of neural networks in dual-task processing. *Neuroimage.* 2013. 65: 466–475.
- Zang K., Johnson B., Ray W., Sebastianelli W., Slobounov S.* Are functional deficits in concussed individuals consistent with white matter structural alterations: combined FMRI and DTI study. *Exp Brain Res.* 2010 Jul.; 204 (1): 57–70. Epub 2010, May 23. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2294-3>
- Zhavoronkova L., Moraresku S., Boldyreva G., Sharova E., Kuptsova S., Smirnov A., Masherov E., Maksakova O., Pronin I.* FMRI and EEG Reactions to Hand Motor Tasks in Patients with Mild Traumatic Brain Injury: Left-Hemispheric Sensitivity to Trauma. *Journal of Behavioral and Brain Science.* 2019. 9: 273–287.

## FEATURES OF FMRI BRAIN REACTION IN MOTOR LOAD BY PATIENTS WITH MILD POST-TRAUMATIC HEMIPARESIS

G. N. Boldyreva<sup>a, #</sup>, M. Y. Yarets<sup>a</sup>, E. V. Sharova<sup>a</sup>, L. A. Zhavoronkova<sup>a</sup>, S. V. Kuptsova<sup>a, c</sup>, M. V. Chelyapina-Postnikova<sup>a</sup>, E. L. Masherov<sup>b</sup>, M. A. Kulikov<sup>a</sup>, A. S. Smirnov<sup>b</sup>, and I. N. Pronin<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology of RAS, Moscow, Russia

<sup>b</sup> Burdenko Research Institute of Neurosurgery, Moscow, Russia

<sup>c</sup> Center for Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

<sup>#</sup>e-mail: GBoldyreva@nsi.ru

Motor fMRI-responses analyzed in 10 patients with mild post-traumatic hemiparesis were characterized by high variability of deviations from the norm when moving not only a sick, but also a healthy hand. The changes in fMRI responses, most pronounced during the work with a sick hand, were manifested in a weakening of the main cortical components of the response and increased activation of cortical and subcortical brain structures non-specific for movement in healthy people. Comparison of fMRI responses with motor load on a sick and healthy arm showed that the weakening of the cerebellar component of the response is the most clear marker of mild hemiparesis. Comparison with the control group (15 healthy people) revealed more pronounced features of the reorganization of the sensorimotor motor fMRI response in patients with right-sided hemiparesis.

**Keywords:** craniocerebral trauma, hemiparesis, fMRI, motor tasks