

# Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция в реабилитации травматического повреждения лобных долей ГОЛОВНОГО МОЗГА

О.Р. Добрушина, И.В. Сидякина, К.В. Лядов, Т.В. Шаповаленко, В.Е. Сеницын, Е.А. Мершина, Е.В. Печенкова, С.А. Казымаев, А.Д. Румшинская

ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (Москва)

*Травматическое поражение лобных долей головного мозга приводит к глубокой социальной дезадаптации больных вследствие когнитивных и поведенческих нарушений. Ввиду малой эффективности традиционных подходов целесообразна разработка дополнительных методов восстановления функций лобных долей. Известно, что ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) левой дорсолатеральной области приводит к улучшению кратковременной и долговременной памяти, когнитивной беглости, способности к решению задач при деменции. Однако позитивные результаты воспроизводятся не во всех исследованиях, что может быть связано с отсутствием индивидуализации лечения – определением зоны воздействия на основании исключительно анатомических ориентиров. Авторами статьи при посттравматическом повреждении лобных долей головного мозга применяется ритмическая навигационная ТМС левой дорсолатеральной префронтальной области с выбором зоны-мишени на основании функциональной МРТ. Продемонстрировано клиническое наблюдение, свидетельствующее об эффективности такого подхода. У больного с тяжелой черепно-мозговой травмой (ЧМТ) после 15 сессий ТМС отмечалось существенное улучшение состояния – повышение нейродинамических показателей, появление способности целенаправленного извлечения опыта и обобщения, улучшение планирования, контроля, коррекции совершаемых ошибок.*

**Ключевые слова:** транскраниальная магнитная стимуляция, черепно-мозговая травма, лобные доли головного мозга, дорсолатеральная префронтальная область, управляющие функции головного мозга.

## Введение

Последствия ЧМТ являются значимой причиной инвалидизации людей молодого возраста [3]. При этом наряду с двигательным дефицитом не меньшее значение имеют когнитивные и эмоциональные нарушения, затрудняющие возвращение больных к труду и препятствующие их самостоятельности в быту. Особенно сложной задачей представляется социальная реадaptация больных с повреждением лобных долей головного мозга. Эти доли отвечают за ряд функций, необходимых для эффективного существования в обществе – управляющие функции [2] (планирование, регуляция и контроль деятельности, целенаправленность, рабочая память, решение задач, когнитивная беглость и гибкость, критика), внимание (концентрация, объем, распределение, селективность, гибкость и устойчивость), социальные когнитивные функции (восприятие социального контекста, следование социальным правилам, понимание эмоций, целей и намерений окружающих, контроль аффекта, вынесение моральных суждений) [18].

Как следствие, больные с поражением лобных долей головного мозга нередко оказываются не способными к какому-либо труду, к выстраиванию межличностных отношений, управлению собственными финансами, взаимодействию с государственными службами и становятся зависимыми от посторонней помощи. Безразличие к

имеющимся нарушениям, инертность в обучении и поведенческая расторможенность затрудняют взаимодействие с реабилитационной командой, что препятствует проведению восстановительного лечения. Недостаточная эффективность реабилитации больных с лобным синдромом диктует необходимость поиска альтернативных подходов.

## Опыт применения ритмической ТМС в когнитивной реабилитации

В последние годы с целью повышения эффективности программ нейрореабилитации стали использовать центральные стимуляционные технологии, направленные на активизацию процессов нейропластичности. Из них наибольшее признание получила ритмическая ТМС [4, 22]. Суть методики заключается в воздействии на выбранные зоны головного мозга переменным магнитным полем, генерируемым койлом (специальная катушка – индуктор магнитного поля). По механизму электромагнитной индукции в подлежащих койлу нейронах возникают электрические токи, что в зависимости от частоты стимуляции приводит к активации (5–20 Гц) или угнетению (0,2–1 Гц) соответствующих участков головного мозга. Помимо непосредственного стимулирующего или угнетающего воздействия, ТМС множественными импульсами (ритмическая ТМС) оказывает долговременные эффекты, связанные с активацией процессов нейропластичности [27].

Ритмическую ТМС первичной моторной коры успешно применяют для восстановления двигательных функций после повреждения головного мозга [5]. В то же время, вопрос о целесообразности использования ТМС в когнитивной реабилитации остается недостаточно изученным. Описания клинических случаев и небольшие контролируемые исследования свидетельствуют об эффективности ТМС в лечении афазий, а также об улучшении восприятия игнорируемой половины пространства после стимуляции правой и/или угнетения левой заднетеменной области при левосторонней пространственной агнозии [7, 15, 17, 24].

Данные литературы о лечении посттравматических нарушений управляющих функций мозга с помощью ТМС в настоящее время ограничиваются единичным описанием клинического случая [20]. М. Pachalska и соавт. использовали ТМС в программе реабилитации больного 26-ти лет со стойкими последствиями тяжелой ЧМТ в правой гемисфере головного мозга. При нейропсихологическом обследовании были выявлены анозогнозия, трудности переключения, персеверации, изменения поведения по типу лобного синдрома (импульсивность, спонтанность, отсутствие мотивации на реабилитацию). Эти нарушения приводили к полной социальной дезадаптации больного. При функциональном исследовании (тип исследования и методику его интерпретации авторы не указывают) была выявлена избыточная активация лобной и теменной областей слева. По этой причине М. Pachalska и соавт. провели больному 20 сеансов ритмической ТМС, включавшей стимуляцию правых (5 Гц) и угнетение левых (1 Гц) лобной и теменной областей. В результате лечения отмечалось значительное улучшение состояния пациента, проявлявшееся как при выполнении нейропсихологических тестов (способность к переключению, повышение объема кратковременной памяти, возможность удержания плана действий, анализ возникающих ошибок), так и в поведении (снижение всех доменов опросника лобного поведения Frontal Behavioral Inventory).

Учитывая недостаток данных о лечении нарушений управляющих функций методом ТМС при локальных повреждениях головного мозга, представляется целесообразным обратиться к опыту, полученному в смежных областях. В многочисленных, однако небольших по объему исследованиях (более 30 работ; от 1 до 44 больных), была изучена возможность применения ритмической ТМС для улучшения когнитивных функций при деменции альцгеймеровского и других типов, умеренных когнитивных нарушениях, депрессии, а также у здоровых добровольцев. Полученные данные были обобщены в нескольких систематических обзорах [8, 12]. Большинство авторов воздействовали на левую дорсолатеральную префронтальную область (DLPFC) – зону головного мозга, известную своей ролью в реализации управляющих функций. Параметры ТМС варьировали от исследования к исследованию. В большинстве работ проводили 10 сессий ТМС за две недели. Левую DLPFC идентифицировали по данным МРТ головного мозга с использованием навигационной системы либо на основании внешних анатомических ориентиров.

По завершении курса лечения в большинстве работ наблюдали увеличение объема рабочей памяти, словесной беглости, концентрации внимания, способности к переключению. Однако следует отметить, что при сход-

ных группах больных, параметрах стимуляции и использованных психометрических методиках отдельные исследователи не обнаруживали позитивных эффектов ритмической ТМС. Вариабельность эффектов может быть связана как с небольшим числом испытуемых, включенных в исследования, так и с трудностями выбора адекватной зоны-мишени для стимуляции. Следует отметить, что, в отличие от ТМС первичной моторной коры, при которой положение койла верифицируют по вызванному моторному ответу, при стимуляции DLPFC адекватность позиционирования койла вызывает сомнения. Использование внешних ориентиров и даже нейронавигации по анатомическим данным МРТ нельзя считать гарантией того, что воздействие проводится на функционально значимую зону.

### Клиническое наблюдение

Больной 19-ти лет, студент 3-го курса юридического вуза, поступил в ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России через 2 месяца после получения закрытой ЧМТ: ушиба головного мозга тяжелой степени, внутрижелудочкового кровоизлияния, диффузного аксонального повреждения (пострадал в ДТП). По данным КТ головного мозга в день травмы: внутрижелудочковое кровоизлияние (до 1 см<sup>3</sup>), признаки мелкоочагового кровоизлияния в теменную долю правого полушария, левосторонний гемофтальм. В Лечебно-реабилитационном центре было выполнено МРТ головного мозга: на фоне выраженных артефактов от движения очаговых изменений в веществе головного мозга не выявлено; обнаружена плащевидная субдуральная гематома в правой лобной области. Течение заболевания было осложнено полисегментарной пневмонией и циститом, однако на момент поступления в реабилитационный центр инфекционные осложнения были полностью купированы, сопутствующей патологии выявлено не было.

*В неврологическом статусе:* Сознание ясное. Память, внимание, критика к своему состоянию снижены. Менингеальные знаки отсутствуют. Черепно-мозговая иннервация: без патологии. Мышечная сила и тонус в конечностях не изменены. Сухожильные рефлексы: D=S, оживлены. Патологические знаки отсутствуют. Чувствительность болевая, тактильная не изменены. Атаксия при выполнении координаторных проб. В пробе Ромберга не проверялся ввиду выраженного атактического синдрома. Адаптирован к коляске, вертикализирован. Тазовые функции контролировал. Самостоятельная ходьба была невозможна ввиду атаксии. Из-за выраженных когнитивных нарушений требовался постоянный уход за больным.

При поступлении была выполнена ЭЭГ: альфа-ритм с амплитудой до 39 мкВ, частота 9,2–11,3 Гц, наиболее выраженная в правом полушарии. Модуляции по амплитуде отсутствуют. Индекс до 28%. Бета-диапазон: бета-ритм с амплитудой до 25 мкВ, индекс до 30%. Тета-диапазон: тета-ритм с амплитудой до 28 мкВ, имеется незначительная амплитудная (больше справа на 25) асимметрия. Индекс до 14%. Пароксизмальная активность: не отмечается. Проба с открыванием глаз: отчетливая, при закрывании глаз – усиление синхронизации альфа-ритма по задним отделам. Ритмическая фотостимуляция: кратковременная с депрессией основного ритма. Усвояемость ритма при ФС 10 Гц. Гипервентиляция: невыраженная дизритмия. После ГВ –

таблица 1: Результаты нейропсихологического обследования до и после лечения

	Первое обследование	Второе обследование	Катамнез (через 4 мес)
<b>Монреальская шкала оценки когнитивных функций (максимум 30 баллов, норма 27-30 баллов)</b>	14 баллов	22 балла	26 баллов
<b>Батарея лобной дисфункции (максимум 18 баллов)</b>	13 баллов	16 баллов	18 баллов
<b>Frontal Systems Behavior Scale</b>			
Апатия (min 14, max 70 баллов, до травмы 21 балл)	46 баллов	34 балла	–
Дезингибирование (min 15, max 75 баллов, до травмы 23 балла)	32 балла	26 баллов	–
Нарушение управляющих функций (min 17, max 85 баллов, до травмы 23 балла)	55 баллов	37 баллов	–
<b>Висконсинский тест категоризации</b>			
Правильные ответы	65,6%	73,4%	72%
Неправильные ответы	34,4%	26,6%	28%
Персеверативные ответы	34,4%	31,3%	45%
Персеверативные ошибки	17,2%	12,5%	23%
Неперсеверативные ошибки	17,2%	14,6%	5%
Количество предъявленных категорий*	3	4	4
Количество ходов до завершения первой категории	27	14	11
Концептуальные ответы	56,3%	70,3%	64%
Время выполнения теста	5 мин 56 сек	3 мин 44 сек	3 мин 37 сек
<b>Тест «Tower of London»</b>			
Количество выполненных заданий (из 12)	9	12	–
Время выполнения теста	6 мин 42 сек	3 мин 18 сек	–

Примечание: \* иными словами, сколько раз в ходе игры изменялся принцип раскладывания карточек.

быстрое восстановление фона. **Заключение:** Умеренные изменения ЭЭГ в основном регуляторного характера за счет дисфункций неспецифических систем на мезодиаэнцефальном уровне. Типичная эпилептиформная активность не определяется.

Было проведено нейропсихологическое обследование, в основе которого лежала батарея А.Р. Лурии [1]; результаты представлены в табл. 1. В разговоре больной был заторможен, апатичен, аспонтанен. Отвечал на задаваемые вопросы короткими фразами, однако сам не проявлял инициативы. Отмечалась частичная ориентация во времени (правильно назвал месяц, но не дату и год) и месте («больница», город – «Липецк»). На вопрос о причинах травмы ответил, что «упал». События дня помнил фрагментарно. Затруднился указать имевшиеся у него нарушения и возможные цели лечения. Занимал пассивную позицию в

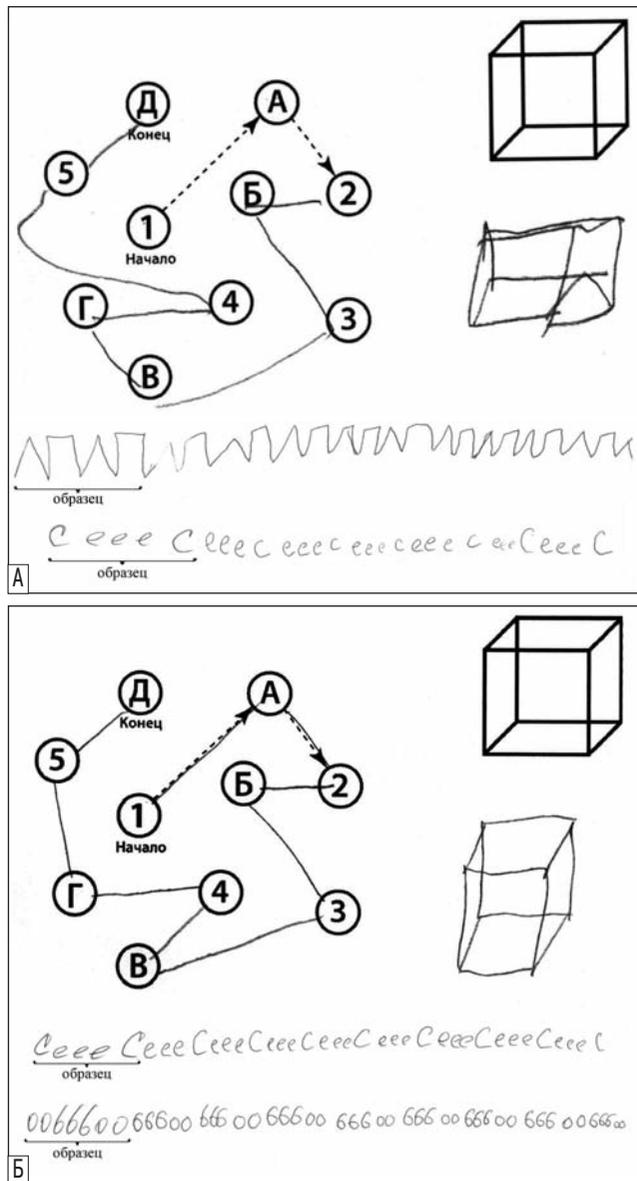


рис. 1: Выполнение Trial Making Test, задания на перерисовывание куба и графомоторных проб при первом (А) и втором (Б) обследованиях.

отношении своего лечения: не вспоминал о необходимости посещения занятий без внешних указаний, результатами обследований не интересовался, инициативы в ходе занятий не проявлял. Изменения поведения отчетливо проявились при оценке по шкале Frontal Systems Behavior Scale [25] (табл. 1).

При выполнении задания «Trial Making Test» и перерисовывании куба больной терял план действий (рис. 1А). Отмечалось снижение кратковременной памяти по «лобному» типу: после 3-х повторений запомнил 5 слов из 6-ти, после интерференции – 1 (с подсказкой категории – 2, с множественным выбором – 3). При назывании слов на заданную букву («л») за минуту назвал 7 слов. При проведении графомоторных проб выявлялась неустойчивость внимания. Также отмечалось снижение нейродинамических показателей. Время выполнения таблиц Шульце: 1-я – 60 сек, 2-я – 68 сек, 3-я – 81 сек. Имевшиеся нарушения

нашли отражение в снижении оценки по психометрическим шкалам (табл. 1).

Для более детальной характеристики управляющих функций были выполнены компьютеризированные Висконсинский тест категоризации [19] и тест «Tower of London» [23] (батарея PEVL, версия 0.13). В Висконсинском тесте больному было предложено разложить 64 карточки, различавшиеся по трем признакам: количество нарисованных фигур (1, 2, 3 или 4), их цвет (красный, зеленый, желтый или синий) и форма (треугольник, звезда, крест, круг) — по четырем колодам, попарно различавшимся по всем признакам (рис. 2А). В ходе задания больному не сообщался признак, по которому следовало раскладывать карточки, однако после каждого хода сообщалось, верно он определил карточку в колоду или нет. При этом признак менялся в ходе теста, как только больной начинал давать правильные ответы. Таким образом, оценивалась способность к распознаванию заложенного в игре алгоритма и следования ему, а также гибкость по отношению к происходящим переменам. При выполнении Висконсинского теста больной сортировал большинство карточек без учета опыта предыдущих ошибок; понимая алгоритм, через несколько ходов терял его (обобщенные результаты представлены в табл. 1).

В тесте «Tower of London» больному предъявлялось 12 заданий возрастающей сложности. Цель заданий состояла в том, чтобы переложить диски из исходного положения в конечное за минимально возможное число ходов (2, 3, 4 или 5 ходов). Три диска размещались в трех стопках: в первую разрешено класть до 3-х дисков, во вторую — до 2-х, в третью — один или ни одного; брать из стопки можно только верхний диск (рис. 2Б). Больной справился с 9 заданиями из 12 за 6 мин 42 сек.

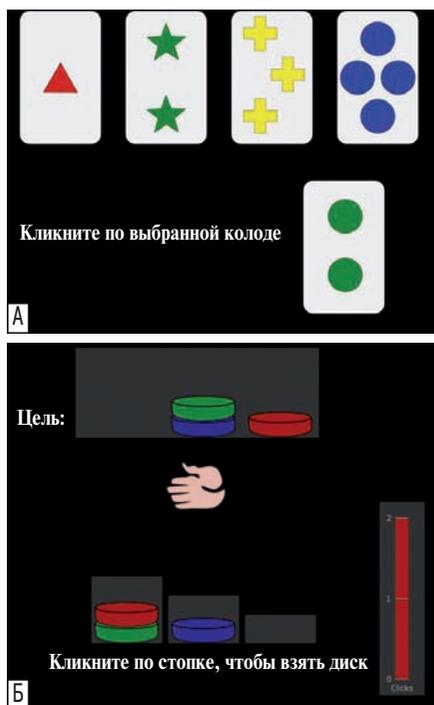


рис. 2: Компьютеризованное тестирование: Висконсинский тест категоризации (А), тест «Tower of London» (Б).

В течение недели больному проводилось восстановительное лечение по методикам, обычно используемым в Центре. Реабилитационная программа включала лечебную гимнастику, циклические тренировки верхних и нижних конечностей на аппарате «Теравитал», классический массаж воротниковой зоны, рук, ног, поясницы, программируемую электростимуляцию мышц конечностей, вихревые ванны для рук, занятия для восстановления функции верхних конечностей на механокомплексе «Армео», эрготерапию. Также проводились психокоррекционные занятия, направленные на обучение планированию, расширение объема рабочей памяти, улучшение различных компонентов внимания, формирование мотивации на восстановление утраченных функций. Медикаментозную терапию не меняли в ходе курса восстановительного лечения: пациент постоянно принимал Ипсидакрин по 20 мг 3 раза в сутки. Существенной динамики состояния не наблюдалось.

Для повышения эффективности реабилитации было принято решение о дополнении программы реабилитации ритмической ТМС левой DLPFC. С целью картирования функционально значимой зоны была выполнена функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) на аппарате «Siemens Avanta 1,5 T» с обработкой данных в программе SPM 8. Парадигма включала предъявление на экране уже решенных простых арифметических примеров (использовались однозначные и двузначные числа в действиях сложения, вычитания, умножения и деления). Пациент с помощью пульта с кнопками должен был дать ответ о том, верно или неверно решен предъявленный пример. Контрольным условием служили строки цифр, в которых знаки сложения, вычитания, умножения и деления были заменены на нематематические знаки. Замечая строку из цифр, которая не являлась примером, испытуемый нажимал на определенную кнопку. Ввиду высоких затрат больного в ходе фМРТ и отсутствия клинической необходимости повторное исследование не проводилось.

Выбор именно этой парадигмы фМРТ был обусловлен тем, что устный счет за пределами таблицы умножения предъявляет значительные требования к планированию и контролю деятельности и в связи с этим в его выполнении активно задействованы передние отделы лобных долей. Так, детальное исследование Т. Fehg и соавт. продемонстрировало, что счет в уме вызывает билатеральную активацию дорсолатеральной префронтальной коры [10]. Методика, использованная нами, была разработана группой фМРТ головного мозга Лечебно-реабилитационного центра Минздрава России (Е.В. Печенкова, Р.М. Власова, А.Д. Румшицкая, Е.А. Мершина, В.Е. Сеницын) и применяется для функциональной локализации зон лобной коры, связанных с управляющими функциями. Результаты неопубликованной апробации данной методики на 15 здоровых добровольцах свидетельствуют, что сопоставление решения арифметических примеров с контрольным условием вызывает устойчивую активацию областей дорсолатеральной префронтальной коры (среднелобная извилина, 9-е поле Бродмана по атласу Талариха). Обнаруженные кластеры активации достоверны с поправкой на множественные сравнения FDR,  $q < 0,05$  на уровне кластеров (при  $p < 0,001$  на уровне отдельных вокселей).

Ритмическую ТМС выполняли на приборе «Magstim Rapid 2» с использованием системы нейронавигации «eXimia Nexstim» со следующими параметрами: частота 10 Гц, время транша 5 сек, интервал 20 сек, 1500 пульсов. Интенсивность стимула составляла 90% от пороговой для

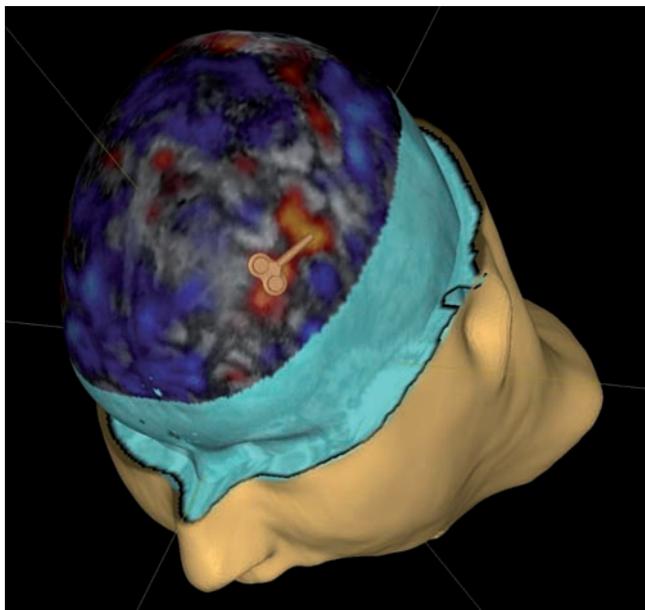


рис. 3: Проведение навигационной ритмической ТМС на основании данных фМРТ (зоны активации указаны красным цветом).

возникновения вызванного моторного ответа с *m. abductor pollicis brevis* правой руки. В системе нейронавигации совмещали данные анатомического МРТ-сканирования и функциональные карты, полученные в результате обработки первичных данных фМРТ в программе SPM 8 (сравнение BOLD-сигнала при устном счете и контрольном условии). Койл размещали в проекции воксела с максимальной интенсивностью BOLD-сигнала в левой DLPFC (средняя лобная извилина, нижняя часть 9-го поля Бродмана), ориентируя его в вентро-дорсальном направлении (рис. 3). Сессии проводили 5 раз в неделю, всего было выполнено 15 сессий.

По окончании лечения наблюдалась значимая положительная динамика в виде увеличения скорости психических процессов и общей динамики деятельности, появления способности целенаправленного извлечения опыта и обобщения, улучшения организации деятельности — планирования, контроля, коррекции совершаемых ошибок. При повторном обследовании через 3 недели больной был ориентирован в месте и времени, в своей личности, верно указывал дату своего рождения, помнил события дня. Отмечались значительные улучшения при выполнении нейропсихологических проб (табл. 1). Больной безошибочно выполнил Trail Making Test и пробу на срисовывание фигуры (рис. 1Б; при рисовании проявляются атактические нарушения), уверенно справился с графомоторными пробами. После трех повторений запомнил 6 слов из 6-ти, после интерференции воспроизвел 5. Улучшились и нейродинамические показатели — время выполнения таблиц Шульце: 1-я — 49 сек, 2-я — 49 сек, 3-я — 49 сек. Как следствие, оценка по Монреальской шкале оценки когнитивных функций возросла с 14 до 22 баллов, по шкале лобной дисфункции — с 13 до 16 баллов.

При втором компьютерном тестировании обратила на себя внимание способность к планированию и извлечению опыта из совершаемых ошибок, которая проявилась улуч-

шением по всем показателям в Висконсинском тесте категоризации. Больному требовалось относительно большое число ходов, чтобы выявить принцип раскладывания карточек (5–7), однако, найдя правильную стратегию, в дальнейшем он ее не терял. При решении заданий из «Tower of London» больной сначала продумывал план действий, а затем оперативно переставлял диски. Как следствие, выполнение теста стало безошибочным при двукратном сокращении затраченного времени.

В эмоциональной сфере стали наблюдаться более адекватные реакции. Значительно повысилась мотивация на восстановление: в конце курса реабилитации больной самостоятельно приходил на занятия, следуя расписанию, стал участвовать в обсуждении при выборе методов реабилитации, задавать вопросы персоналу относительно сути выполняемых процедур. Изменения проявились и во время сеансов ТМС: если в начале лечения больной вел себя беспокойно, возмущался, что ему «бьют по голове», непрерывно жаловался на неприятные ощущения и, несмотря на уговоры, отодвигал голову в сторону от койла, то под конец курса отмечалось полное сотрудничество с персоналом. В функциональном статусе появилась способность к самостоятельному передвижению, больной нуждался в помощи в повседневной жизни, однако мог оставаться без наблюдения, стал способен готовить простые блюда (чай/кофе), устраивать свой досуг (смотреть телевизор, читать и понимать содержание), вернулся к изучению дисциплин из курса своего вуза.

Мы имели возможность наблюдать больного через 4 месяца после выписки. За этот период ему проводилась двигательная, но не когнитивная реабилитация. Несмотря на сохраняющиеся легкие когнитивные нарушения, он вернулся к обучению в институте. Больной сообщил, что на лекциях не успевает записывать, но компенсирует это, используя конспекты других студентов. При психометрическом тестировании были отмечены небольшие улучшения по сравнению с моментом выписки из Центра, однако такой отчетливой динамики, какая была зарегистрирована после двух недель проведения ТМС, за 4 месяца не наблюдалось (табл. 1).

## Обсуждение

Приведенное клиническое наблюдение иллюстрирует возможность включения навигационной ритмической ТМС, индивидуализированной по данным фМРТ, в программы реабилитации больных с повреждением лобных долей. Имеющиеся у нас единичные наблюдения эффективности такого подхода, безусловно, требуют проверки в дальнейших исследованиях. Контролируемые испытания достаточного объема позволят учесть естественную динамику восстановления и воздействие традиционных мер реабилитации и ответить на вопрос о величине «чистого» эффекта ТМС.

Во то же время не менее важным предметом для дальнейших исследований является оптимальная методика проведения ритмической ТМС при восстановлении управляющих функций мозга. Предстоит ответить на целый ряд вопросов. Что более эффективно: стимуляция поврежденного полушария, угнетение неповрежденного, их сочетание или, возможно, стимуляция обоих полушарий? На какие именно зоны лобных долей следует направить воздействие? Целесообразно ли использование систем нейрона-

вигации и определение мишеней на основании функциональной нейровизуализации? Какие параметры ТМС являются оптимальными? На сегодняшний день не представляется возможным дать однозначные ответы на поставленные вопросы, однако из имеющихся литературных данных возможно сделать несколько важных для практики выводов.

Начиная свою работу, мы руководствовались описанным выше опытом М. Pachalska и соавт. [20], а также данными об эффективности низкочастотной ТМС контралатерального пораженному полушарию при реабилитации гемипарезов [26]. Исходя из этих предпосылок, мы провели 2 сеанса ритмической ТМС другой больной с лобным синдромом вследствие травмы в правой гемисфере головного мозга с угнетением (1 Гц) левой и стимуляцией (7 Гц) правой DLPFC. После сессий отмечались негативные эффекты – заторможенность и неспособность к концентрации внимания, препятствовавшие проведению реабилитации. ТМС была прекращена.

Этот негативный результат может иметь следующее объяснение. Во многих работах выявлено скорее дополняющее, чем конкурентное взаимодействие контралатеральных префронтальных отделов: левая DLPFC (здесь и далее речь идет о правшах) в большей степени ответственна за такие когнитивные функции, как планирование деятельности, решение задач, рабочая память, а правая – за социальные когнитивные функции и эмоциональный контроль [9, 21]. При этом правая DLPFC участвует в решении новых для испытуемого когнитивных задач в тех случаях, когда не применимы сформированные ранее стратегии, в то время как левая DLPFC является ведущей при стереотипных операциях [2]. Исходя из перечисленных предпосылок, в настоящее время мы отказались от клинического применения угнетающей (частотой до 1 Гц) ТМС префронтальных областей.

Выбор именно DLPFC в качестве зоны-мишени для лечебной ТМС обусловлен ее четко установленной ролью в регуляции управляющих функций [16]. В то же время в работах на добровольцах показана возможность модуляции активности лобно-стриарных сетей путем ТМС в области полюса левой лобной доли (точка Fp1 по системе 10/20) [14]. Вероятно, ТМС различных префронтальных мишеней в будущем найдет свое клиническое применение, однако сначала потребуется проведение детальных нейрофизиологических исследований. В настоящее же время для обоснования клинического применения ТМС каких-либо еще префронтальных зон, кроме DLPFC, недостаточно данных.

Следующий вопрос, который встает после выбора зоны-мишени, это способ ее нахождения. Системы нейронавигации позволяют осуществлять прицельную ТМС на основании МРТ головного мозга пациента (погрешность несколько миллиметров), однако ввиду чрезвычайно высокой стоимости являются малодоступными. Результаты исследования, проведенного у пациентов с депрессией,

свидетельствуют о том, что при использовании «стандартного» способа нахождения DLPFC по анатомическим ориентирам (на 5 см кпереди от точки получения наибольшего вызванного моторного ответа с *m. abductor pollicis brevis*) лишь в 36% эту зону идентифицируют правильно [6]. Как следствие, применение нейронавигации позволяет повысить эффективность лечения депрессии методом ТМС [11]. У пациентов со структурным повреждением головного мозга можно ожидать еще большей вариабельности в локализации DLPFC и еще большей неточности при нахождении зоны-мишени на основании внешних анатомических ориентиров.

Практически важным является вопрос о целесообразности использования данных именно функционального, а не только анатомического МР-сканирования. Результаты, полученные группой фМРТ головного мозга Лечебно-реабилитационного центра при апробации описанной выше парадигмы устного счета у здоровых испытуемых, свидетельствуют о высокой вариабельности в функциональной организации левой DLPFC. Анализ индивидуальных различий показал, что не существует ни одного вокселя в пределах лобных долей, в котором активация наблюдалась бы в 100% случаев (при сопоставлении индивидуальных карт активации на уровне значимости  $p < 0,005$  без поправок на множественные сравнения учитывались кластеры более 5 вокселей; сопоставление координат в пространстве MNI и анатомических областей проводилось согласно атласу SPM anatomy toolbox). Максимальный уровень совпадения (66% испытуемых) наблюдался в единичном вокселе в BA44 с координатами в пространстве MNI {-51; 14; 38}; также имелся еще один небольшой кластер активации в нижнелобной извилине левого полушария, активация в котором совпадала в 60% случаев (координаты в пространстве MNI {-40; 5; 25}). Исходя из этих данных, мы считаем предпочтительным проведение ТМС на основании именно функциональной нейровизуализации.

Вопрос о выборе оптимальных параметров ТМС при лечении нарушения управляющих функций в настоящее время остается без ответа. В имеющихся работах частота стимуляции составляла от 5 Гц до 20 Гц, количество импульсов за одну сессию – от 450 до 3000, сила магнитного импульса – от 80 до 110% моторного порога, количество сессий варьировало от 10 до 20 [12]. Сравнить эффективность ТМС в этих исследованиях не представляется возможным ввиду того, что процедура выполнялась у больных с различной этиологией и тяжестью когнитивных нарушений, а эффекты оценивались с применением различных психометрических методик.

## Заключение

Ритмическая навигационная ТМС представляется перспективным дополнением к традиционным программам реабилитации больных с лобным синдромом. Для разработки ее оптимальной методики и оценки эффективности требуются дальнейшие исследования.

## Список литературы

1. Балашова Е.Ю., Ковязина М.С. Методы нейропсихологической диагностики. Хрестоматия. М.: МПСИ, 2009.
2. Голдберг Э. Управляющий мозг. Лобные доли, лидерство и цивилизация. М.: Смысл, 2003.
3. Коновалов А.Н., Лихтерман Л.Б., Потапов А.А. Клиническое руководство по черепно-мозговой травме. М.: Антидор, 2002.
4. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г. и др. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim). Анн. клинич. и эксперим. неврологии. 2012; 6: 37–47.
5. Adeyemo B.O., Simis M., Macea D.D., Fregni F. Systematic review of parameters of stimulation, clinical trial design characteristics, and motor outcomes in non-invasive brain stimulation in stroke. Front Psychiatry. 2012; 3: 88.
6. Ahdab R., Ayache S.S., Brugières P. et al. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. Neurophysiol Clin. 2010; 40: 27–36.
7. Cazzoli D., Müri R.M., Schumacher R. et al. Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. Brain. 2012; 135: 3426–3439.
8. Cotelli M., Manenti R., Zanetti O., Miniussi C. Non-pharmacological intervention for memory decline. Front Hum Neurosci. 2012; 6: 46.
9. Donhauser P.W., Belin P., Grosbras M.-H. Biasing the perception of ambiguous vocal affect: a TMS study on frontal asymmetry. Soc Cogn Affect Neurosci. 2014; 9: 1047–1051.
10. Fehr T., Code C., Herrmann M. Common brain regions underlying different arithmetic operations as revealed by conjunct fMRI-BOLD activation. Brain Res. 2007; 1172: 93–102.
11. Fitzgerald P.B., Hoy K., McQueen S. et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. Neuropsychopharmacology. 2009; 34: 1255–1262.
12. Guse B., Falkai P., Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. J Neural Transm. 2010; 117: 105–122.
13. Hamilton R.H., Chrysikou E.G., Coslett B. Mechanisms of aphasia recovery after stroke and the role of noninvasive brain stimulation. Brain Lang. 2011; 118: 40–50.
14. Hanlon C.A., Canterberry M., Taylor J.J. et al. Probing the frontostriatal loops involved in executive and limbic processing via interleaved TMS and functional MRI at two prefrontal locations: a pilot study. PLoS One. 2013; 8: e67917.
15. Koch G., Bonni S., Giacobbe V. et al.  $\theta$ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. Neurology. 2012; 78: 24–30.
16. Kolb B., Whishaw I.Q. Fundamentals of Human Neuropsychology. New York: Worth Publishers, 2009.
17. Lim J.Y., Kang E.K., Paik N.-J. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study. J Rehabil Med. 2010; 42: 447–452.
18. Muller S.V., George S., Hildebrandt H. et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von exekutiven Dysfunktionen. Zeitschrift Für Neuropsychol. 2010; 21: 167–176.
19. Nyhus E., Barceló F. The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: a critical update. Brain Cogn. 2009; 71: 437–451.
20. Pachalska M., Lukowicz M., Kropotov J.D. et al. Evaluation of differentiated neurotherapy programs for a patient after severe TBI and long term coma using event-related potentials. Med. Sci. Monit. 2011; 17: 120–128.
21. Ruff C.C., Ugazio G., Fehr E. Changing social norm compliance with noninvasive brain stimulation. Science. 2013; 342: 482–484.
22. Schulz R., Gerloff C., Hummel F.C. Non-invasive brain stimulation in neurological diseases. Neuropharmacology. 2013; 64: 579–587.
23. Shallice T. Specific impairments of planning. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 1982; 298: 199–209.
24. Shindo K., Sugiyama K., Huabao L. et al. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. J Rehabil Med. 2006; 38: 65–67.
25. Stout J.C., Ready R.E., Grace J. et al. Factor analysis of the frontal systems behavior scale (FrSBe). Assessment 2003; 10: 79–85.
26. Sung W.-H., Wang C.-P., Chou C.-L. et al. Efficacy of coupling inhibitory and facilitatory repetitive transcranial magnetic stimulation to enhance motor recovery in hemiplegic stroke patients. Stroke. 2013; 44: 1375–1382.
27. Villamar M.F., Santos P.A., Fregni F., Zafonte R. Noninvasive brain stimulation to modulate neuroplasticity in traumatic brain injury. Neuromodulation. 2012; 15: 326–338.

## Navigated transcranial magnetic stimulation in rehabilitation of traumatic frontal lobes injury

O.R. Dobrushina, I.V. Sidiyakina, K.V. Lyadov, T.V. Shapovalenko, V.E. Sinitin, E.A. Merzhina, E.V. Pechenkova, S.A. Kazymaev, A.D. Rumshiskaya

*Treatment and rehabilitation Center of the Ministry of Health (Moscow)*

**Keywords:** transcranial magnetic stimulation, traumatic brain injury, frontal lobes, dorsolateral prefrontal area, executive functions.

Traumatic injury of frontal lobes has severe impact on social adaptation due to alterations in cognitive function and behavior. Considering the low efficacy of conventional rehabilitation methods, the development of complementary approaches is needed. Rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) is known to improve short and long-term memory, processing speed, problem solving in dementia. However, the trials show conflicting results that might be caused by lack of individualization as the target of stimulation is defined exclusively on the base

of anatomy. We used fMRI-guided rTMS of the left dorsolateral prefrontal area to ameliorate consequences of traumatic injury of the frontal lobes. Case report demonstrating the efficacy of this method is presented. Significant improvement was observed after 15 sessions of rTMS in patient with severe traumatic brain injury who gained an increase in cognitive speed, development of ability to summarize and acquire experience, improvement in planning, control and error correction.

**Контактный адрес:** Добрушина Ольга Роландовна – канд. мед. наук, врач-невролог отд. нейрореабилитации ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России. 125367 Москва, Ивановское ш., д. 3. Тел.: +7 (916) 130-31-44; e-mail: dobrushina@gmail.com;

Сидякина И.В. – зав. отд. нейрореабилитации ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Лядов К.В. – директор ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Шаповаленко Т.В. – рук. Центра восстановительной медицины ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Синицын В.Е. – рук. Центра лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Мершина Е.А. – зав. отд. функциональных методов лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Печенкова Е.В. – клинич. психолог Центра лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Казымаев С.А. – клинич. психолог отд. нейрореабилитации ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России;

Румшиская А.Д. – врач-рентгенолог Центра лучевой диагностики ФГБУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.