



УДК 616-025

DOI 10.17802/2306-1278-2023-12-1-25-38

КОНСТРУКЦИЯ, МЕСТО И КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕХНОЛОГИИ ИНТЕРАКТИВНОЙ ТЕРАПИИ (СТИМУЛЯЦИИ) МОЗГА ПРИ ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ

А.А. Савелов¹, Н.А. Хрущева², К.В. Калгин², Л.И. Козлова², Д.Д. Безматерных²,
М.Е. Мельников², К.Г. Мажирина², А.В. Шурунова³, Е.В. Предтеченская³, М.Б. Штарк²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, ул. Институтская, 3А, Новосибирск, Российская Федерация, 630090; ² Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», ул. Тимакова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630060; ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», ул. Пирогова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 630090

Основные положения

• Интерактивная стимуляция мозга – развитие технологии нейробиоуправления, подразумевающее возможность волевого регулирования гемодинамического отклика конкретных структур мозга с целью изменения параметров активности церебральных сетей и достижения желаемой клинической и поведенческой динамики у пациентов (испытуемых). Одним из показаний к применению технологии являются двигательные нарушения вследствие инсульта; в этом случае фокус волевого воздействия направлен на моторные области мозга.

ORIGINAL STUDIES

Актуальность	Нейробиоуправление и тесно связанные с ним интерфейсы «мозг – компьютер» рассматривают как базу для создания алгоритмов управляемой нейропластичности. Интерактивная терапия (стимуляция) мозга – недавно сформировавшаяся модальность нейробиоуправления, подразумевающая зависимость обратной связи от сигнала гемодинамического отклика, регистрируемого средствами функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ). Технология позволяет с высокой точностью фокусироваться на регионе интереса и обучить субъекта контролю как активности отдельных церебральных структур, так и функциональной связности между ними с инициированием поведенческих изменений.
Цель	Продемонстрировать дизайн эксперимента с интерактивной стимуляцией вторичных моторных зон мозга на бимодальной фМРТ-электроэнцефалографии платформе и описать динамику моторной сети в ходе лечения на репрезентативном примере больного с гемипарезом в раннем восстановительном периоде инсульта.
Материалы и методы	11 пациентов обучались регулировать активность дополнительной моторной области и премоторной коры пораженного полушария, получая обратную связь по сигналу фМРТ и активности мю-ритма (8–13 Гц) и бета-2-ритма (18–26 Гц) электроэнцефалографии в центральных отведениях. Курс состоял из 6 сессий в блочном дизайне (воображение движения чередовалось с отдыхом) с интервалом в 2–3 дня. В ходе лечения изучена динамика активации зон интереса. В тестовых сессиях (до лечения, сразу по его окончании и через полгода после завершения курса) проведена реконструкция функциональных связей внутри моторной церебральной сети и оценена функция руки (динамометрия хвата, шкала Фугл-Майера, тест Box and Block).
Результаты	По завершении лечения достигнуто увеличение силы и ловкости руки; отмечены усиление фМРТ-сигнала премоторной коры ипсилатерального полушария и укрепление межполушарной функциональной связности вторичных моторных зон.
Заключение	Таким образом, фМРТ и построенная на ее основе технология интерактивной стимуляции мозга, с одной стороны, обеспечивают технологическую основу

Для корреспонденции: Ксения Геннадьевна Мажирина, ksyh@mail.ru; адрес: ул. Тимакова, 2, Новосибирск, Российская Федерация, 63006

Corresponding author: Ksenia G. Mazhirina, ksyh@mail.ru; address: 2, Timakova St, Novosibirsk, Russian Federation, 630117

для перевода спонтанной нейропластичности в управляемую в интересах более полной реабилитации постинсультного дефекта. С другой – фМРТ-мониторинг служит важным инструментом наблюдения за процессом перестройки церебральных сетей после инсульта, обеспечивая возможность измерять функциональную связность в динамике, то есть давать численную характеристику нейропластичности.

Ключевые слова Интерактивная стимуляция мозга • Нейробиоуправление • Инсульт • Нейрореабилитация • Функциональная магнитно-резонансная томография • Функциональная коннективность • Церебральные сети

Поступила в редакцию: 12.12.2022; поступила после доработки: 15.02.2023; принята к печати: 02.03.2023

**STRUCTURE, PLACE, AND CLINICAL EFFICACY
OF THE INTERACTIVE BRAIN THERAPY (STIMULATION) TECHNOLOGY
IN CEREBROVASCULAR DISEASES**

**A.A. Savelov¹, N.A. Khrushcheva², K.V. Kalgin², L.I. Kozlova², D.D. Bezmaternykh²,
M.E. Melnikov², K.G. Mazhirina², A.V. Shurunova³, E.V. Predtechenskaya³, M.B. Shtark²**

¹ The Institute International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, 3A, Institutskaya St, Novosibirsk, Russian Federation, 630090; ² Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, 2, Timakova St, Novosibirsk, Russian Federation, 630117; ³ Novosibirsk State University, 2, Pirogova St, Novosibirsk, Russian Federation, 630090

Highlights

• Interactive brain stimulation is the next step in neurofeedback technology, it implies the possibility of volitional regulation of the hemodynamic response of specific brain region in order to transform entire brain network and obtain the desired clinical and behavioral dynamics in patients (subjects). One of the indications for using the technology is post-stroke movements disorders when the volitional influence is focused on the motor area of the brain.

Background	Neurofeedback and closely related concepts of neural interface system and “interactive brain” are considered as the foundation for developing algorithms for controlling neuroplasticity. Interactive brain therapy (stimulation) is a recently developed type of neurofeedback therapy, which implies dependence of feedback on a hemodynamic response signal recorded by functional magnetic resonance imaging (fMRI). The technology focuses on the region of interest with good accuracy and enables teaching the subject to control the activity of both individual cerebral structures and the functional connectivity between them, causing behavioral metamorphoses.
Aim	To demonstrate the study design involving interactive stimulation of secondary motor areas of the brain using a bimodal fMRI-electroencephalography platform, and to describe the dynamics of the motor networks during treatment in patients with hemiparesis in the early period of recovery from stroke.
Methods	The study involved 11 patients who were trained to regulate the activity of the secondary motor area and premotor cortex of the affected hemisphere, receiving feedback on the fMRI signal and the activity of the mu- (8–13 Hz) and beta-2 (18–26 Hz) EEG ranges of the areas of interest. The block-designed training consisted of 6 sessions (imagination of movement – rest) with an interval of 2–3 days. During treatment the dynamics of the hemodynamic response of the areas of interest was analyzed. In test sessions (before treatment, immediately after the end, and six months later) functional connections within the motor network were reconstructed and hand function was assessed (grip strength, Fugle-Meyer Assessment, Box and Blocks test).
Results	Upon completion of treatment, an increase in grip strength and dexterity was achieved; there was an increase in the fMRI signal of the premotor cortex of the ipsilateral hemisphere, and a strengthening of the interhemispheric functional connectivity of the secondary motor areas.

Conclusion

fMRI and the interactive brain therapy technology built on its basis, on the one hand, provide the technological foundation for the “interactive brain” and the transformation of spontaneous neuroplasticity into a controlled one, and on the other hand, serve as an important tool for monitoring the process of restructuring of cerebral networks after a stroke, providing the ability to record the emergence (or disappearance) of connectivity between brain regions, and to measure its strength in dynamics, that is, to give a numerical description of neuroplasticity.

Keywords

Interactive brain stimulation • Neurofeedback • Stroke • Neurorehabilitation • Functional magnetic resonance imaging • Functional connectivity • Cerebral networks

Received: 12.12.2022; received in revised form: 15.02.2023; accepted: 02.03.2023

Список сокращений

ИСМ	– интерактивная терапия (стимуляция) мозга	ЭЭГ	– электроэнцефалография
НА	– нейронные ансамбли	BOLD-	– сигнал, зависящий от уровня
НБУ	– нейробиоуправление	сигнал	оксигенации крови
ФК	– функциональная коннективность	PMC	– премоторная кора
фМРТ	– функциональная магнитно-резонансная томография	RoI	– регионы интереса
		SMA	– дополнительная моторная область

Введение

Интерактивная стимуляция мозга (ИСМ) – недавно сформировавшаяся разновидность нейробиоуправления (НБУ), подразумевающая организацию «мишени» обратной связи на сигнале гемодинамического отклика, регистрируемого средствами функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) [1, 2]. Технологии НБУ и более глобально интерфейсов «мозг – компьютер» привлекают возрастающее внимание специалистов, в обиход входит термин «интерактивный мозг», тесно связанный с технологиями нейронного интерфейса (технологиями нейропротезирования) [3]. Поиск оптимальных алгоритмов НБУ особенно востребован для восстановления последствий острого нарушения мозгового кровообращения, поскольку до сих пор вызванные инсультом расстройства на многие годы лишают независимости выживших и увеличивают нагрузку на тех, кто за ними ухаживает. Принято считать, что основой восстановления и совершенствования двигательных функций после инсульта является врожденная анатомическая и физиологическая пластичность мозга, усиленная двигательными упражнениями и сенсорной стимуляцией [4]. На этом базируется реабилитация больных после инсульта, однако даже при интенсивной специальной тренировке и общих аэробных упражнениях, признанных «золотым стандартом» постинсультной реабилитации, удовлетворительного восстановления достигают не более 20% выживших больных, а 33–60% остаются инвалидами [5]. В связи с этим востребован поиск ключевых структур мозга, вовлечение которых способно кардинальным образом повлиять на эффективность нейрореабилитационного процесса. Идентификацию

таких церебральных образований и, главное, их интеракций в режиме реального времени делают возможной современные технологии функциональной неинвазивной нейровизуализации и разработанные на их основе системы НБУ.

Нейровизуализация и биоуправление

Функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга

Физиологический смысл технологии фМРТ заключается в том, что осуществление человеком и животными когнитивных, сенсомоторных, зрительно-слуховых и речевых операций обеспечивается формированием новых и/или реорганизацией существующих нейронных ансамблей (НА). Их активность (эндогенная или вызванная внешними воздействиями) сопровождается увеличением регионального кровенаполнения мозговой ткани и изменениями цереброваскулярного регулирования объема и скорости кровотока (нейрососудистое сопряжение). Локальное потребление энергии активированными клетками приводит к возрастанию концентрации оксигемоглобина (диамагнетик) в дренирующих сосудах и увеличению контрастности МР-изображения головного мозга за счет изменения магнитных свойств крови. Возникает BOLD-сигнал (зависящий от уровня оксигенации крови – blood oxygenation level dependent), который и улавливается с помощью технологии фМРТ. Предполагается, что наблюдаемые изменения сигнала тесно коррелируют с активностью нейронов и, в сущности говоря, BOLD является природным МРТ-контрастом, косвенно отражающим состояние окислительных процессов в мозговой ткани [6]. фМРТ-эксперимент позволяет локализовать участ-

ки объемом от одного кубического миллиметра, в том числе в глубинных отделах мозга. Таким образом, сегодня регистрация BOLD-сигнала является оптимальным с точки зрения пространственного разрешения инструментом картирования функционального состояния НА при волевой реконструкции церебральных сетей [7].

Электроэнцефалографическое биоуправление; бимодальная фМРТ-электроэнцефалограммы платформа нейровизуализации

Концепция НБУ как способа модулировать активность определенных зон мозга с целью достижения желательных поведенческих изменений берет начало в экспериментах середины 1960-х гг., показавших, что испытуемые способны волевым способом управлять альфа-ритмом электроэнцефалограммы (ЭЭГ), получая информацию о его мощности в режиме реального времени посредством аудиальной обратной связи [8].

Суть метода ЭЭГ сводится к регистрации активности нейронов мозга в виде электрических импульсов. При этом сигнал ЭЭГ рассматривается как интегрирующий одновременно активные источники в головном мозге. Поскольку сигнал записывается с частотой в несколько сотен или тысяч герц (Гц), вся динамика синхронизации и распада НА сохраняется. Эта картина известна нам как ритмы ЭЭГ, которые отличаются происхождением и психофизиологическим значением. В целом колебания на нижнем конце частотного спектра, как правило, затрагивают большие пространственные области, в то время как колебания на высоких частотах более локальны. В частности, мю-ритмы (8–13 Гц) и бета-2-ритмы (18–26 Гц) в центральных отведениях характеризуют активность сенсомоторной коры [9] и традиционно служат мишенями ЭЭГ-НБУ в реабилитации инсульта [10]. Высокое временное разрешение ЭЭГ хорошо подходит для изучения динамических процессов мозга [11], однако точность картирования зон активности мозга по записи с поверхности кожи головы весьма условна. Результирующий сигнал представляет собой сумму сигналов огромного количества нейронов, искаженную за счет сопротивления и проведения спинномозговой жидкости, оболочек мозга, костей черепа, мышц и кожи головы. Таким образом, пространственное разрешение фМРТ остается для ЭЭГ недостижимым вне зависимости от количества используемых сенсоров. Кроме того, в случае фМРТ математическая обработка временных рядов активации отдельных зон коры позволяет выявить среди их множества слаженно работающие церебральные сети и измерить силу связей как внутри них, так и между ними. Функциональная (ФК) и эффективная коннективности, соответственно, отражают силу и знак связи между регионами или дополнительно ее направленность. Эти расчетные

показатели, оцененные в динамике, являются числовым выражением нейропластичности как процесса преобразования церебральных сетей.

Очевидно, что сочетание гемодинамического (фМРТ) и электрофизиологического (ЭЭГ) методов интересно в контексте наблюдения за пространственно-временной нейронной динамикой человеческого мозга. Совмещение модальностей стало принципиально возможным благодаря усовершенствованию устройств регистрации ЭЭГ и способов обработки артефактного шума, возникающего в магнитном поле МР-сканера. Исследования показали, что сочетание ЭЭГ-фМРТ позволяет получить данные, недоступные при раздельном использовании этих технологий [12–14].

Принимая во внимание, что сигналы и ЭЭГ, и фМРТ имеют прямое отношение к активности конкретных нейронных ассоциаций и выступают в роли физиологических маркеров функциональной анатомии мозга, мы можем использовать их в качестве целевых сигналов в НБУ. Если ЭЭГ-НБУ имеет давнюю историю [10, 15], то ИСМ по сигналу фМРТ переживает свое становление. Встраивая фМРТ в контур НБУ и демонстрируя испытуемому численные показатели активности управляемых областей (RoI – region of interest, регионы интереса) в реальном времени, мы получаем интерфейс «интерактивного мозга». BOLD-сигнал возвращает субъекту информацию о его текущей мозговой активности условно в режиме реального времени (с задержкой 4–6 с). Также технология обеспечивает необходимую гибкость протокола эксперимента, чтобы приспособливаться к изменениям конфигурации вновь образующихся мозговых сетей [3].

Однако, прежде чем перейти к детальному рассмотрению ИСМ по BOLD-сигналу в постинсультной двигательной реабилитации, коснемся темы сетевой организации мозга и ее изменений после инсульта.

Сетевая организация мозга и ее перестройка после инсульта

Современная нейрофизиология рассматривает макроструктурную организацию головного мозга как композицию взаимодействующих нейронных сетей, каждая из которых включает в себя несколько областей, функционально связанных между собой и имеющих определенную специализацию [7, 16].

Начало сетевой нейронауке положили исследования 1990-х гг., в которых была описана первая церебральная сеть – сенсомоторная. В дальнейшем обнаружены другие сети, определяющие разные уровни организации мозга – от небольших НА до крупномасштабных сетей, включающих обширные корковые и подкорковые структуры, обеспечивающие главным образом реализацию сложных когнитивных операций [16–18].

Церебральные сети, несмотря на относительную независимость друг от друга, находятся в тесном взаимодействии. Сети могут устанавливать положительные и отрицательные корреляционные связи друг с другом. Кроме того, в мозге обнаружены зоны (хабы), где пересекаются различные сети. В хабах происходит интенсивный обмен информацией и переключение между сетями (например, при выполнении сложных когнитивных задач). Это обеспечивает гибкость и высокую скорость адаптации к меняющимся условиям. Именно поражение хабов приводит к развитию наиболее тяжелой симптоматики [17], поскольку выключение конкретных участков из крупномасштабных сетей индуцирует изменения регионов этих сетей за пределами места повреждения. Наиболее типичный ответ церебральных сетей на локальное повреждение в остром и подостром периодах инсульта – снижение внутрисетевой и межполушарной ФК и повышение межсетевой, в том числе в антикоррелированных в здоровом мозге сетях (например, дорзальная сеть внимания и сеть работы мозга по умолчанию или сеть по умолчанию и сенсомоторная сеть) [18]. Точные причины подобной перестройки не до конца ясны, однако именно с нормализацией внутри- и межсетевых отношений связывают регресс неврологического и когнитивного дефицита.

Таким образом, если рассматривать инсульт как сетевую болезнь, т. е. патологию связей внутри функциональных сетей и между ними, то его клинические симптомы предстают более объемно и комплексно. Это меняет угол зрения на многочисленные аспекты инсульта – диагностику, лечение, восстановительный процесс и прогнозирование – и подводит нейрофизиологическое обоснование ИСМ как способа волевого управления конкретным узлом (или узлами) церебральной сети или их внутри- или межсетевыми взаимодействиями в реабилитации цереброваскулярной патологии в целом и инсульта в частности.

Целью исследования было продемонстрировать дизайн эксперимента с интерактивной стимуляцией вторичных моторных зон мозга на бимодальной платформе фМРТ-ЭЭГ и описать динамику моторной сети в ходе лечения на репрезентативном примере больного с гемипарезом в раннем восстановительном периоде инсульта.

Материалы и методы

В исследование включены 11 пациентов (9 мужчин, 2 женщины), средний возраст – $57,8 \pm 8,7$ года, ведущая рука – правая, с гемипарезом не менее 2 баллов в кисти вследствие ишемического инсульта давностью от 3 нед. до 6 мес. (ранний восстановительный период). Включены только пациенты с показателем когнитивного статуса по Монреальской шкале (MoCA-тест) не ниже 26 баллов. Все боль-

ные получали восстановительное лечение в клинике Федерального исследовательского центра фундаментальной и трансляционной медицины (ФИЦ ФТМ). Программа реабилитации была дополнена курсом ИСМ. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФИЦ ФТМ, все пациенты подписали добровольное информированное согласие перед началом процедур.

фМРТ-исследования реализованы в Международном томографическом центре СО РАН на 3T МР-томографе Philips Ingenia. Референсное анатомическое изображение получено методом T1 TFE с размером вокселя $1 \times 1 \times 1$ мм³. Основные T2-взвешенные изображения получены методом EPI FFE, TR/TE = 2500/35 мс, размер вокселя $2 \times 2 \times 5$ мм³. Сессии фМРТ-НБУ сопровождались параллельной записью ЭЭГ с использованием 128-канального энцефалографа Brain Products BrainAmp. Для точной локализации региона интереса, сохранения его координат от сессии к сессии, извлечения усредненного уровня сигнала из региона интереса с поправкой на глобальные тренды и движения головы и предъявления визуальной обратной связи на основе этих данных использовано программное обеспечение OpenNFT.

Мишенью биоуправления (RoI) выбраны дополнительная моторная область (supplementary motor area, SMA) и проекция руки в премоторной коре (premotor cortex, PMC) на стороне поражения. Обратная связь предъявлена в виде результирующей шкалы прироста BOLD-сигнала названных регионов и подавления активности мю-диапазона (8–13 Гц) и бета-2-диапазона (18–26 Гц) в центральных отведениях на стороне поражения. Стратегия сформулирована в общем виде как воображение движения паретичной рукой. Для регистрации нежелательной активности мышц предплечья использован МР-совместимый электромиограф. Курс ИСМ состоял из 6 сессий с интервалом 2–3 дня. Каждая тренировочная сессия включала 16 блоков (воображение движения рукой/обратная связь/отдых – 40/10/20 с соответственно) с одной паузой на 2 мин в середине – всего 19 мин непосредственно в томографе (рис. 1).

Тестовые сессии с клинической оценкой и МРТ-исследованием (последовательности 3D T1 МР-RAGE; фМРТ покоя, реального и воображаемого движения рукой) проведены до и после лечения. После курса пациенты проходили сессию «переноса» (transfer-run) в томографе без обратной связи для проверки сформированности навыка.

Сила мышц оценена по Шкале комитета медицинских исследований (Medical Research Council, MRC; 0 баллов – нет движений, 5 баллов – нормальная сила), а также с помощью кистевого динамометра (норма для мужчин более 45 кг; для женщин – более 31 кг). Кроме того, применена шкала

Фугл-Майера для моторики руки (FM-UE) [19] (1975), тест Box and Block, шкала инвалидизации Рэнкина. Краткий опросник кинестетического и зрительного воображения (KVIQ-10) использован как диагностический инструмент, а также для самостоятельной ежедневной тренировки пациентов с целью формирования корректной и эффективной ментальной стратегии воображения движения [20].

Анализ клинических данных проведен в программах Microsoft Excel (Microsoft, США) и Statistica 12.0 (StatSoft, США) с применением методов описательной статистики. Динамика показателей оценена с помощью W-критерия Уилкоксона. Различия признавали значимыми при $p < 0,05$.

На данных синхронно записанных фМРТ и ЭЭГ после очистки последней от артефакта МР градиен-

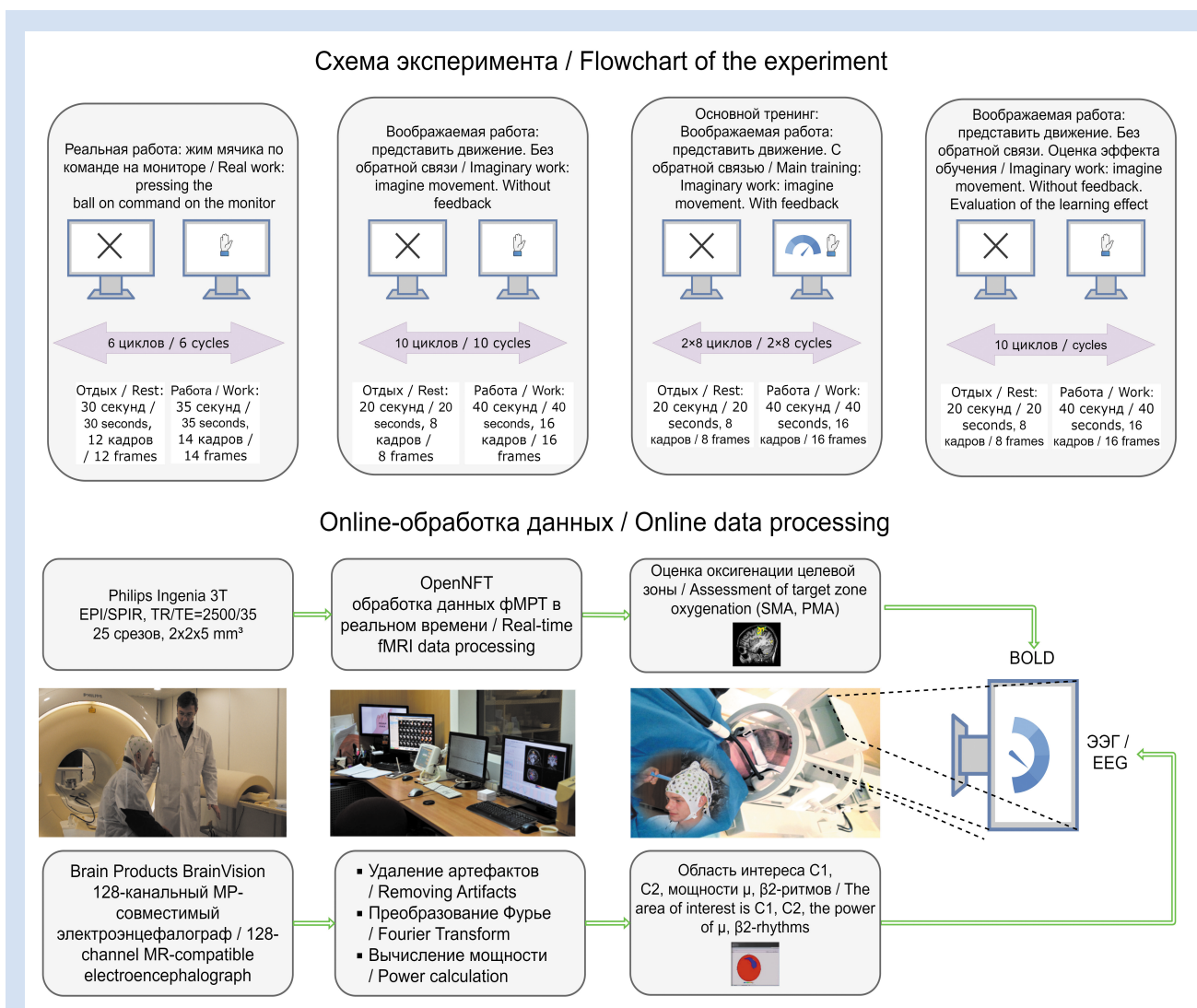


Рисунок 1. Схема дизайна эксперимента в томографе

Примечание: верхний ряд, блоки слева направо: тестовая сессия, моторная проба – блокный дизайн (30 с отдыха (изображение креста на экране) + 35 с ритмичного сжатия руки пораженной рукой, затем 35 с сжатия здоровой рукой – изображение соответствующей руки на экране), 6 циклов; тестовая сессия, проба воображения движения только для пораженной руки, блокный дизайн (20 с отдыха + 40 с воображения), 10 циклов; основной тренинг, воображение с обратной связью – блокный дизайн (40 с воображения движения пораженной рукой + 10 с демонстрации обратной связи в виде числа на шкале + 20 с покоя), дважды по 8 циклов с перерывом. Основной тренинг – 6 сессий; сессия «переноса» (transfer-run) в томографе без обратной связи для проверки сформированности навыка после курса. Тестовые сессии проводятся до лечения, сразу по окончании и спустя полгода. Одновременная онлайн-обработка (три нижних ряда рисунков) преобразует сигналы фМРТ (BOLD-сигнал) (рисунки выше ряда с фотографиями) и активность мю-диапазона (8–13 Гц) и бета-2-диапазона (18–26 Гц) зон интереса (рисунки ниже ряда с фотографиями) в численные показатели и предъявляет пациенту балл по шкале от 0 до 100 на экране монитора. Условные обозначения: SMA – дополнительная моторная область; PMC – премоторная кора; C1 и C2 – отведения ЭЭГ.

Figure 1. Flowchart of the experiment with the tomograph

Note: Top, blocks from left to right: test session, motor test – block design (30 s of rest (picture of a cross on the screen) + 35 s of rhythmic squeeze of the ball with the affected hand, followed by 35 s of squeeze with the healthy hand – picture of matching hand on the screen), 6 cycles; test session, imagination with feedback – block design (40 s imagining the movement of the affected hand + 10 s demonstrating feedback as a number on the scale + 20 s rest), twice 8 cycles with a break. Basic training – 6 sessions; transfer-run in the MR-scanner without feedback to check the skill formation after the course. Test sessions were held before treatment, immediately after the end and six months later. Simultaneous online processing (three lower rows of figures) converts fMRI signals (BOLD signal) (pictures above the photos) and the activity of the mu- (8–13 Hz) and beta-2 (18–26 Hz) bands in regions of interest (pictures below the photos) into numerical digit and presents it to the patient on the monitor as a score on a scale from 0 to 100. Legend: SMA – secondary motor area; PMC – premotor cortex; C1 and C2 – EEG leads.

тов и кардиобаллистического артефакта выполнена адаптивная цепочка математических операций. ЭЭГ преобразована во временно-частотный ряд с помощью преобразования Штоквелла. Скользящие окна ЭЭГ использованы для выделения наилучших метапараметров, позволяющих максимизировать коэффициент гребневой регрессии между отобранными показателями разложения ЭЭГ и величиной фМРТ-сигнала.

Предварительная оффлайн-обработка результатов и получение фМРТ-изображений реализованы с помощью программного комплекса Matlab (MathWorks, США) и SPM12 (<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). В нее вошли согласование взаимного расположения кадров (устранение артефактов, связанных с движением), нормализация изображений к MNI-пространству («стандартный мозг»), сглаживание функцией Гаусса с изотропным ядром. Индивидуальные данные проанализированы методом общей линейной модели с использованием одностороннего t-критерия. На основе индивидуальных карт активации сконструированы групповые карты в предположении модели случайных эффектов ($p < 0,05$ с FDR- или FWE-поправкой). Данные для получения матрицы функциональных связностей обработаны в тулбоксе CONN (www.nitrc.org/projects/conn) в среде MATLAB с использованием отдельных функций SPM12. Обработка включала согласование расположения кадров, углубленную коррекцию двигательных артефактов, вклада сигнала белого вещества и спинномозговой жидкости и выраженных выбросов с помощью функции ASR и нормализацию. Полученные карты на первом уровне анализа включены в RoI-to-RoI-анализ с априорным набором RoI для получения матриц связности.

Результаты

У всех пациентов к концу курса наблюдалось улучшение клинических показателей – прирост силы и ловкости паретичной руки. Ниже приведен репрезентативный случай, иллюстрирующий динамику клинических и нейрофизиологических преобразований.

Клинический случай

Пациент 54 лет с неравномерным (0–1 балл в плече и предплечье; 2 балла в кисти; 4 балла в ноге) левосторонним гемипарезом вследствие ишемического инсульта в бассейне правой средней мозговой артерии давностью 5 недель (FM-UE для левой руки 14 баллов при норме 66) получал стандартное восстановительное лечение в клинике ФИЦ ФТМ (магнитотерапия, электростимуляция разгибателей предплечья и кисти, массаж руки, индивидуальные занятия лечебной гимнастикой, иглорефлексотерапия). Дважды в неделю проводились сеансы ИСМ в

Международном томографическом центре СО РАН (шесть тренировочных и две тестовые сессии).

К концу курса достигнуто увеличение силы и ловкости движения в паретичной руке (+ 2 балла по MRC; прирост баллов по FM-UE с 14 до 35; скорость в тесте Box and Block с 13 до 30 куб/мин). Клиническая динамика сопровождалась появлением зоны активации в РМС пораженного полушария по данным фМРТ во время реального движения слабой рукой. Положительная динамика по опроснику KVIQ-10 от 5 до 15 баллов по обоим шкалам (кинестетического и зрительного воображения) к концу тренинга сопровождалась усилением BOLD-сигнала SMA и расширением зоны активации коры во время воображения движения в томографе с ипсилатерального на оба полушария (рис. 2).

Такая динамика активации корковых зон в течение курса ИСМ сопровождалась укреплением межполушарных функциональных связей SMA; сила внутриполушарных связей во время воображения движений практически не менялась (рис. 3).

Аналогичная динамика межполушарных функциональных связей наблюдалась в тестовых сессиях при реальном движении паретичной рукой (рис. 4).

Обсуждение

Таким образом, в ходе курса ИСМ вторичных моторных зон пораженного полушария у пациента наблюдалось клиническое улучшение с параллельным преобразованием моторной сети по данным фМРТ. Мы отметили, что волевая активация зон интереса – SMA и РМС пораженного полушария – сопровождалась усилением BOLD-сигнала функционально связанных с ними регионов и сетей (мозжечок и конвекситальная кора противоположного полушария). Аналогичное явление описано также в других работах [21, 22].

В первом исследовании применения технологии фМРТ-НБУ после инсульта, опубликованном в 2012 г., показано, что все 6 участников (4 из которых были здоровыми добровольцами) обучились произвольно увеличивать BOLD-сигнал вентральной РМС, однако сила щипкового хвата осталась неизменной у одного пациента [23]. Возможно, это можно объяснить критическим повреждением кортикоспинального тракта, сохранность которого сейчас рассматривают как один из предикторов восстановления функций после инсульта [24]. В работе Z.B. Sanders и соавт. проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование, в котором пациенты обучались увеличивать сигнал BOLD M1, получая при этом реальную ($n = 12$) или ложную ($n = 12$) обратную связь [25]. Пациенты первой группы не только успешнее активировали моторную кору, но и показали лучший клинический результат в тесте Джебсена – Тейлора.

Кроме того, через неделю после курса у больных первой группы обнаружено уменьшение степени асимметрии кортикоспинального тракта. Это может свидетельствовать о глобальных нейропластических процессах, запускаемых в экспериментах с реальной обратной связью. Таким образом, оценка

динамики состояния кортикоспинального тракта выглядит перспективным дополнением протоколов ИСМ после инсульта и других очаговых поражений головного мозга.

Считается, что вторичные моторные зоны (PMC и SMA) отвечают за планирование предстоящего

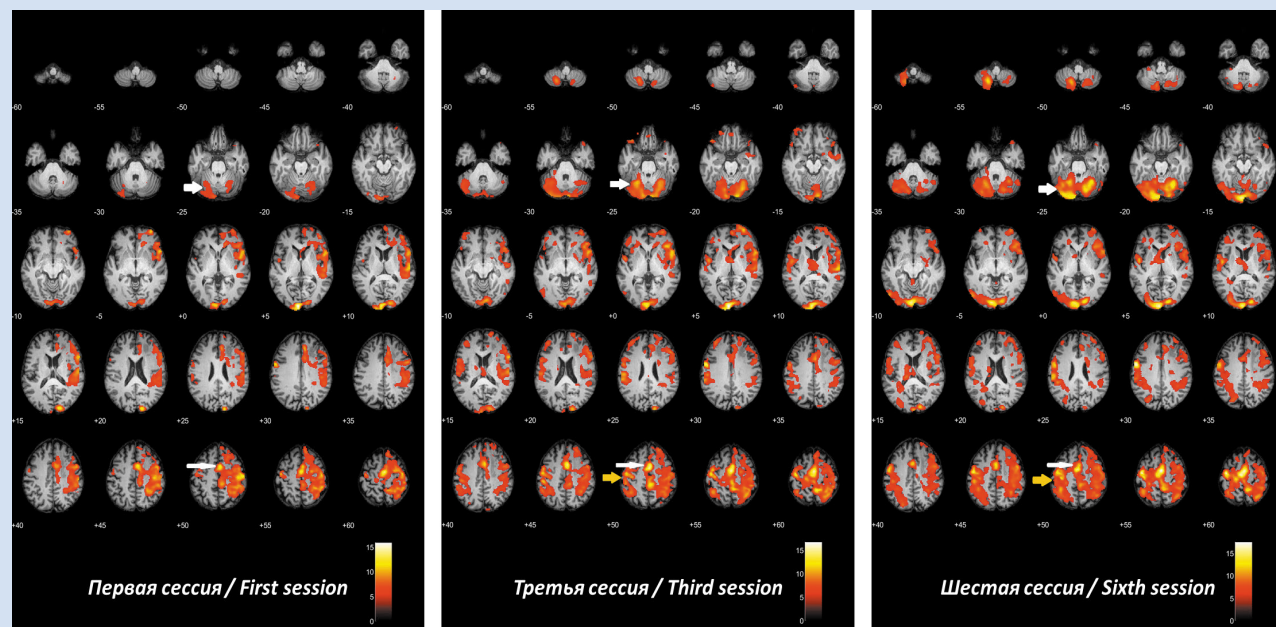


Рисунок 2. Карты активации коры во время воображения движения паретичной рукой по сессиям интерактивной стимуляции вторичных моторных зон мозга

Примечание: от первой к третьей и шестой сессиям ИСМ отмечено увеличение активации SMA (тонкая белая стрелка) и появление BOLD-сигнала PMC контралатерального (левого) полушария (желтая стрелка). Кроме того, воображение движения рукой сопровождается активацией контралатерального мозжечка, усиливающейся к концу тренировки (толстая белая стрелка). Также наблюдается распространение зоны активации на всю конвексимальную кору мозга.

Figure 2. Maps of cortical activation during imagining movement of the paretic arm based on sessions of interactive stimulation of the secondary motor areas of the brain

Note: from the first to the third and sixth training sessions there is an increase in SMA activation (thin white arrow) and the appearance of the PMC BOLD signal of the contralateral (left) hemisphere (yellow arrow). Moreover, imagining hand movement is accompanied by activation of the contralateral cerebellum, which increases towards the end of training (thick white arrow). The extension of the activation zone to the entire convexital cortex is noted as well.

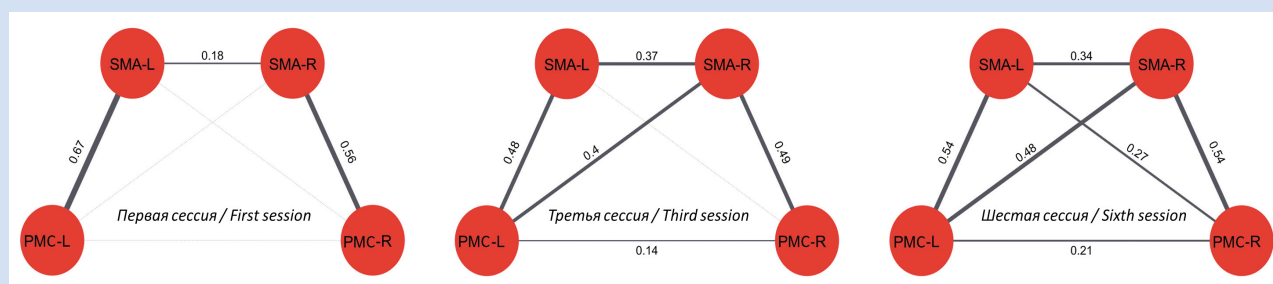


Рисунок 3. Динамика функциональной связности моторной сети во время воображения движения паретичной рукой по сессиям интерактивной стимуляции вторичных моторных зон мозга

Примечание: SMA – дополнительная моторная область; PMC – премоторная кора; L – левое полушарие; R – правое полушарие. Линиями показаны связи между вторичными моторными зонами обоих полушарий; толщина линий и цифры рядом с ними отражают силу этих связей – коэффициенты корреляции Пирсона BOLD-сигналов соответствующих областей. Показатель коэффициента корреляции менее 0,1 оценен как незначительный и отображен на рисунке тонкой пунктирной линией. От первой к третьей и шестой сессиям ИСМ внутриполушарные связи между SMA и PMC остаются практически неизменными, в то время как межполушарные – укрепляются: к середине курса укрепляются связи SMA-R с SMA и PMC контралатерального (левого) полушария, а к концу курса начинает устанавливаться связь между SMA-L и PMC-R.

Figure 3. Dynamics of the functional connectivity of the motor network during the paretic hand movement imaging over sessions of interactive stimulation of the secondary motor areas of the brain

Note: SMA, secondary motor area; PMC, premotor cortex; L – left hemisphere; R – right hemisphere. The lines show the connections between the secondary motor areas of both hemispheres; the thickness of the lines and the numbers next to them reflect the strength of these connections – the Pearson correlation coefficients of the BOLD signals of the corresponding areas. The value of the correlation coefficient less than 0.1 is considered insignificant and shown by a thin dotted line. From the first to the third and sixth training sessions, the intra-hemispheric connections between the SMA and PMC remain practically unchanged, while the interhemispheric connections are strengthened: by the middle of the course, the connections of the SMA-R with the SMA and PMC of the contralateral (left) hemisphere are strengthened, and by the end of the course the relationship between SMA-L and PMC-R begins to establish.

движения, а первичная моторная кора (M1) – за собственно реализацию простого акта; причем все эти регионы активируются как при реальном, так и воображаемом движении [26]. В нашем исследовании пациенты обучались активировать обе вторичные моторные зоны (два RoI одновременно). Однако известны эксперименты, в которых «стоимость» вознаграждения за активацию RoI последовательно меняется: на первой тренировочной сессии сильнее вознаграждается активация SMA, более подверженная произвольному контролю, а на последующих – M1, функционально теснее ассоциированная с исполнением движений [24].

Упомянутая выше гибкость построения протоколов позволяет реализовать парадигму эксперимента, в которой участники обучаются регулировать степень активации RoI в ходе так называемого градуированного тренинга, суть которого заключается в формировании навыка достижения дискретных целевых уровней BOLD-сигнала SMA. Показана принципиальная возможность такой саморегуляции, однако выводы о клиническом значении такого подхода видятся преждевременными [27].

В нашем исследовании предпринята попытка оценить изменения внутри моторной сети в результате курса интерактивной стимуляции корковых зон. Тем не менее сетевая лексика ИСМ более объемно предстает в исследованиях, в которых субъекту дается обратная связь о силе ФК. Впервые такой вариант построения эксперимента в восстановлении движений руки после инсульта реализован коллективом во главе с S.-L. Liew (2016): участники

обучались увеличивать ФК между моторной корой на границе пораженной области и таламусом того же полушария. К сожалению, связи нейробиологических показателей с поведенческими в этих исследованиях не рассмотрены [28].

Одной из важных особенностей нашего протокола, отличающей его от упомянутых выше, является бимодальная фМРТ-ЭЭГ-платформа биоуправления. Первым опытом онлайн-интеграции сигналов этих модальностей для целей НБУ у здоровых добровольцев был эксперимент V. Zotev и коллег и наше исследование, посвященное изучению динамики нейросетей при когнитивном управлении альфа-ритмом [14, 29]. Позже опубликованы результаты применения бимодальной фМРТ-ЭЭГ-платформы в восстановительном лечении инсульта, показавшие, во-первых, осуществимость такой модели, во-вторых, ее клинические перспективы [24, 30].

Практика одновременной регистрации ЭЭГ и фМРТ подразумевает принципиальную возможность математического выражения одного из этих сигналов через другой и позволяет оценивать корреляции гемодинамического отклика и электрогенеза в коре. Особенно привлекательным видится получение симулированных данных фМРТ путем преобразования ЭЭГ-сигналов. Недавние работы в этом направлении продемонстрировали реальный переход к BOLD-зависимой ЭЭГ на примере активности миндалины у пациентов с тревожными

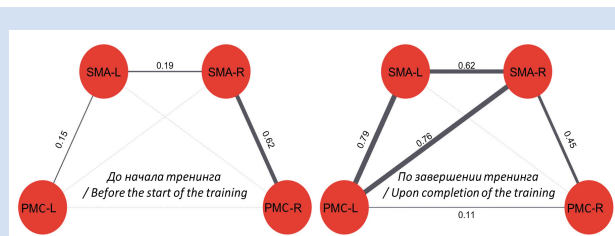


Рисунок 4. Динамика функциональной связности моторной сети при движении паретичной рукой до и после курса интерактивной стимуляции

Примечание: SMA – дополнительная моторная область; PMC – премоторная кора; L – левое полушарие; R – правое полушарие. До начала курса движение левой (слабой) рукой усиливает связность моторных зон пораженного полушария (изображение слева); после лечения то же задание проявляет сильные межполушарные связи SMA пораженного полушария и внутриполушарные – контралатерального (изображение справа). Сила внутриполушарной связности ипсилатерального существенно не меняется.

Figure 4. Dynamics of the functional connectivity of the motor network during the movement of the paretic hand before and after the course of interactive stimulation

Note: SMA, secondary motor area; PMC, premotor cortex; L – left hemisphere; R – right hemisphere. Before the start of the course, the movement of the left (impaired) hand enhances the connectivity of the motor areas of the affected hemisphere (image on the left); after treatment, the same task shows strong interhemispheric SMA connections in the affected hemisphere and intra-hemispheric connections in the contralateral one (right image). The strength of the intra-hemispheric connectivity of the ipsilateral one does not change significantly.

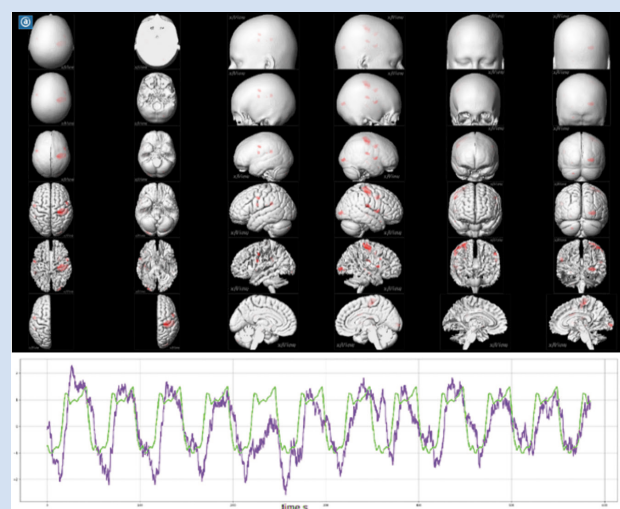


Рисунок 5. BOLD-зависимая ЭЭГ: данные фМРТ путем преобразования ЭЭГ

Примечание: Вверху: зона активации BOLD-сигнала в моторной коре правого полушария во время жима кисти левой паретичной руки у больного инсультом. Внизу: кривая фиолетового цвета – реконструкция фМРТ-ответа на основании ЭЭГ сенсомоторной зоны; зеленого – гипотетический сигнал области, основанный на свертке дизайна с функцией гемодинамического отклика.

Figure 5. BOLD-dependent EEG: fMRI data by EEG transformation

Note: Top: area of BOLD signal activation in the motor cortex of the right hemisphere during left paretic hand press in a post-stroke patient. Bottom: purple curve – reconstruction of the fMRI response based on the EEG of the sensorimotor zone; green – a hypothetical signal of the area based on the design convolution from the hemodynamic response function.

расстройствами [31, 32]. Нашим коллективом вычислены регрессионные формулы «перевода» ЭЭГ в фМРТ-ответ сенсомоторной коры при инсульте (рис. 5) [33]. Алгоритмы на основе этих формул позволяют воспроизвести коры качественный симулированный сигнал сенсомоторной, чтобы проводить на его основе НБУ. В этом видится одна из перспектив развития технологии, заключающаяся в ее большей портативности и доступности.

Заключение

В феврале 2015 г. Гейнсвилле (Флорида, США) состоялась конференция, посвященная «рождению» бимодальной платформы, т. е. встраиванию тандема фМРТ-ЭЭГ в контур приспособительной (адаптивной, когнитивной и пр.) обратной связи. Мишенями НБУ стали церебральные структуры и нейросети. Всю эту, по существу, методологическую конструкцию мы назвали интерактивной терапией (стимуляцией) мозга [1]. Благодаря ИСМ человеку – здоровому или больному – была предоставлена возможность научиться регулировать параметры активности внутримозговых образований, т. е. когнитивно перестраивать стереометрию нейросетей, вызывая лечебные и поведенческие метаморфозы. Сегодня это направление – несомненный тренд в нейронауках, обеспечивающий методологию, нейротехнологию и инструменты для решения современных нейробиологических задач любой степени сложности. К базовым знаниям, появившимся в рамках этого направления, мы относим:

1) фМРТ-ЭЭГ бимодальную платформу, позволяющую решать проблемы достижения высокого пространственного и временного разрешения и одновременного управления сигналами обеих модальностей;

2) возможность формулирования образа целевого состояния и формирования обратной связи на основе ФК. Можно предположить, что развитие этой опции послужит основой для «трансплантации» созданной в будущем на 3D-принтере нейросети;

3) возникновение сетевой неврологии, которая является в значительной степени продуктом фМРТ и позволяет отнести инсульт и его последствия к

категории сетевых болезней, что меняет угол зрения на его диагностику, лечение, восстановительный процесс и прогнозирование. История болезни пациента обретает новый лексический и семантический словарь, а ФК становится числовым выражением нейропластичности мозга;

4) возможность вычисления BOLD-зависимой ЭЭГ, возникшая в связи с необходимостью расширения применимости ИСМ (доступность МР-томографов, а также переносимость пациентами пребывания в МР-сканере);

5) наконец, диффузионные характеристики (диффузионно-взвешенная и диффузионно-тензорная МРТ), отражающие преобразования микроструктуры мозга (в терминах сетевой лексики – динамику структурной коннективности нейронных сетей), начинают рассматриваться как возможные предикторы как самого инсульта, так и его исходов и становятся в ряд потенциально управляемых параметров [34, 35].

Таким образом, благодаря фМРТ технологии НБУ переживают период существенного реформирования и переходят в систему координат сетевой нейробиологии, обещающей новое понимание структурной и функциональной организации мозга.

Конфликт интересов

А.А. Савелов заявляет об отсутствии конфликта интересов. Н.А. Хрущева заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.В. Калгин заявляет об отсутствии конфликта интересов. Л.И. Козлова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Д.Д. Безматерных заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Е. Мельников заявляет об отсутствии конфликта интересов. К.Г. Мажирина заявляет об отсутствии конфликта интересов. А.В. Шурунова заявляет об отсутствии конфликта интересов. Е.В. Предтеченская заявляет об отсутствии конфликта интересов. М.Б. Штарк заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование

Работа поддержана грантом РФФИ № 20-015-00385.

Информация об авторах

Савелов Андрей Александрович, кандидат физико-математических наук старший научный сотрудник лаборатории «МРТ Технологии», руководитель группы магнитно-резонансной биофизики федерального государственного бюджетного учреждения науки Институт «Международный томографический центр» Сибирского отделения Российской академии наук, Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-5332-2607

Хрущева Надежда Алексеевна, кандидат медицинских наук старший научный сотрудник лаборатории клинической и экспериментальной неврологии, врач-невролог,

Author Information Form

Savelov Andrey A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of “MRI Technology”, Head of MR Biophysics Group, The Institute International Tomography Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-5332-2607

Khrushcheva Nadezhda A., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Clinical and Experimental Neurology, Neurologist, Head of the Neurological Clinical Department

заведующая неврологическим отделением клиники федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4657-2947

Калгин Константин Викторович, кандидат физико-математических наук ординатор второго года обучения по направлению «терапия» федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1873-4454

Козлова Людмила Игоревна, научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-1821-7251

Безматерных Дмитрий Дмитриевич, аспирант, научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0001-6712-5412

Мельников Михаил Евгеньевич, кандидат биологических наук ведущий научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-4957-1958

Мажирина Ксения Геннадьевна, кандидат психологических наук старший научный сотрудник лаборатории компьютерных систем биоуправления научно-исследовательского института молекулярной биологии и биофизики федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-1716-738X

Шурунова Анастасия Владимировна, врач-ординатор по направлению «неврология» центра постдипломного образования института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0009-0006-4866-6372

Предтеченская Елена Владимировна, доктор медицинских наук профессор кафедры неврологии института медицины и психологии В. Зельмана федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0003-3750-0634

Штark Марк Борисович, академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ председатель Президиума федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск, Российская Федерация; **ORCID** 0000-0002-2326-4709

Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4657-2947

Kalgin Konstantin V., PhD, Resident (specialty General Practice), Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1873-4454

Kozlova Liudmila I., Researcher at the Laboratory of Computer Systems of Bio-Management, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-1821-7251

Bezmaternykh Dmitriy D., Researcher at the Laboratory of Computer Systems of Bio-Management, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0001-6712-5412

Mel'nikov Mikhail Ye., PhD, Leading Researcher at the Laboratory of Computer Systems of Bio-Management, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-4957-1958

Mazhirina Ksenia G., PhD, Senior Researcher at the Laboratory of Computer Systems of Bio-Management, Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-1716-738X

Shurunova Anastasia V., Resident (specialty Neurology), Zelman Institute of Medicine and Psychology of Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0009-0006-4866-6372

Predtechenskaya Elena V., PhD, Professor at the Department of Neurology, Zelman Institute of Medicine and Psychology of Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0003-3750-0634

Shtark Mark B., Academician of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Professor, Chairman of the Federal State Budget Scientific Institution “Federal Research Center of Fundamental and Translation Medicine”, Novosibirsk, Russian Federation; **ORCID** 0000-0002-2326-4709

Вклад авторов в статью

САА – вклад в дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ХНА – вклад в концепцию исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ККВ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

КЛИ – вклад в концепцию исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

БДД – вклад в дизайн исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ММЕ – вклад в концепцию исследования, получение, анализ и интерпретация данных исследования, написание и корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

МКГ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШАВ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ПЕВ – анализ и интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

ШМБ – вклад в дизайн исследования, интерпретация данных исследования, корректировка статьи, утверждение окончательной версии для публикации, полная ответственность за содержание

Author Contribution Statement

SAA – contribution to the design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KhNA – contribution to the concept of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KKV – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

KLI – contribution to the concept of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

BDD – contribution to the design of the study, data collection, analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MMYe – contribution to the concept of the study, data collection, analysis and interpretation, manuscript writing, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

MKG – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShAV – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

PEV – data analysis and interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

ShMB – contribution to the design of the study, data interpretation, editing, approval of the final version, fully responsible for the content

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мельников М.Е., Штарк М.Б., Савелов А.А., Брюль А. Бюуправление по сигналу фМРТ, регистрируемому в реальном времени: новое поколение нейротерапии. Журнал высшей нервной деятельности им. ИП Павлова. 2017; 67(1): 3-32. doi: 10.7868/S0044467717010117
2. Khruscheva N.A. Mel'nikov, M.Y., Bezmaternykh D.D., Savelov A.A., Kalgin K.V., Petrovsky Y.D., Shtark M.B., Sokhadze, E. M. Interactive brain stimulation neurotherapy based on BOLD signal in stroke rehabilitation. NeuroRegulation. 2022; 9 (3): 147-147. doi.org/10.15540/nr.9.3.147.
3. Paret C., Goldway N., Zich C., Keynan J.N., Hendler T., Linden D., Kadosh K.C. Current progress in real-time functional magnetic resonance-based neurofeedback: methodological challenges and achievements. NeuroImage. 2019; 202:116107. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116107.
4. Nudo R.J. Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics. 2003; 14(1): S57-S76. doi.org/10.1016/S1047-9651(02)00054-2.
5. Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., Roth G.A., Bisignano C., Abady G.G., Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M., Abd-Allah F., Abedi V.; GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2021;20(10):795-820. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00252-0.
6. Gauthier C.J., Fan A.P. BOLD signal physiology: models and applications. Neuroimage. 2019; 187: 116-127. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.018.
7. 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.
8. Kamiya J. The first communications about operant conditioning of the EEG. Journal of Neurotherapy. 2011; 15(1): 65-73. doi.org/10.1080/10874208.2011.545764
9. Kuhlman W.N. Functional topography of the human mu rhythm. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1978;44(1):83-93. doi: 10.1016/0013-4694(78)90107-4.
10. Evans J. R., Dellinger M. B., Russell H. L., editors. Neurofeedback: The First Fifty Years. Cambridge: Academic Press; 2019. 429 p. doi:10.1016/C2018-0-01638-2
11. da Silva Fernando L. EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. Neuron. 2013; 80(5):1112-1128. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.017.
12. Ritter P., Villringer A. Simultaneous EEG-fMRI. Neurosci Biobehav Rev. 2006;30(6):823-38. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.008.
13. Huster R.J., Debener S., Eichele T., Herrmann C.S. Methods for simultaneous EEG-fMRI: an introductory review. J Neuroscience. 2012;32(18):6053-6060. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0447-12.2012.
14. Штарк М.Б., Вережкин Е.Г., Козлова Л.И., Мажирина К.Г., Покровский М.А. и др. Синергичное фМРТ-ЭЭГ картирование головного мозга в режиме произвольного управления

альфа-ритмом. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2014; 158(11):594-599.

15. Shtark M.B. Neurofeedback: A scarce resource at the mental market. In: Evans J.R., Dellinger M.B., Russell H.L. Neurofeedback. The first fifty years. Cambridge: Academic Press; 2019. P.353-358. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817659-7.00046-4>

16. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. Trends Cogn Sci. 2011;15(10):483-506. doi: [10.1016/j.tics.2011.08.003](https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003).

17. Siegel J.S., Ramsey L.E., Snyder A.Z., Metcalf N.V., Chacko R.V., Weinberger K., Baldassarre A., Hacker C.D., Shulman G.L., Corbetta M. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. Proc Natl Acad Sci U S A. 2016;113(30):E4367-76. doi: [10.1073/pnas.1521083113](https://doi.org/10.1073/pnas.1521083113).

18. Baldassarre A., Ramsey L.E., Siegel J.S., Shulman G.L., Corbetta M. Brain connectivity and neurological disorders after stroke. Curr Opin Neurol. 2016;29(6):706-713. doi: [10.1097/WCO.0000000000000396](https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000396).

19. Fugl-Meyer A.R., Jääskö L., Leyman I., Olsson S., Steglin S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. Scand J Rehabil Med. 1975;7(1):13-31.

20. Malouin F., Richards C.L., Jackson P.L., Lafleur M.F., Durand A., Doyon J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. J Neurol Phys Ther. 2007;31(1):20-9. doi: [10.1097/01.npt.0000260567.24122.64](https://doi.org/10.1097/01.npt.0000260567.24122.64).

21. Савелов А.А.а, Штарк М.Б., Козлова Л.И., Веревкин Е.Г., Петровский Е.Д., Покровский М.А., Рудыч П.Д., Циркин Г.М. Динамика взаимосвязей церебральных сетей, построенных на основе фМРТ-данных, и моторная реабилитация при инсультах //Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018; 166(9): 376-381.

22. Giulia L., Adolfo V., Julie C., Quentin D., Simon B., Fleury M., Leveque-Le Bars E., Bannier E., Lécuyer A., Barillot C., Bonan I. The impact of neurofeedback on effective connectivity networks in chronic stroke patients: an exploratory study. J Neural Eng. 2021;18(5). doi: [10.1088/1741-2552/ac291e](https://doi.org/10.1088/1741-2552/ac291e).

23. Sitaram R., Veit R., Stevens B., Caria A., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time fMRI and TMS study. Neurorehabil Neural Repair. 2012;26(3):256-65. doi: [10.1177/1545968311418345](https://doi.org/10.1177/1545968311418345).

24. Lioi G., Butet S., Fleury M., Bannier E., Lécuyer A., Bonan I., Barillot C. A Multi-Target Motor Imagery Training Using Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. Front Hum Neurosci. 2020;14:37. doi: [10.3389/fnhum.2020.00037](https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00037).

25. Sanders Z.B., Fleming M.K., Smejka T., Marzolla M.C., Zich C., Rieger S.W., Lührs M., Goebel R., Sampaio-Baptista C.,

Johansen-Berg H. Self-modulation of motor cortex activity after stroke: a randomized controlled trial. Brain. 2022;145(10):3391-3404. doi: [10.1093/brain/awac239](https://doi.org/10.1093/brain/awac239).

26. Bajaj S., Butler A.J., Drake D, Dhamala M. Functional organization and restoration of the brain motor-execution network after stroke and rehabilitation. Front Hum Neurosci. 2015;9:173. doi: [10.3389/fnhum.2015.00173](https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00173).

27. Mehler D.M.A., Williams A.N., Whittaker J.R., Krause F., Lührs M., Kunas S., Wise R.G., Shetty H.G.M., Turner D.L., Linden D.E.J. Graded fMRI Neurofeedback Training of Motor Imagery in Middle Cerebral Artery Stroke Patients: A Preregistered Proof-of-Concept Study. Front Hum Neurosci. 2020;14:226. doi: [10.3389/fnhum.2020.00226](https://doi.org/10.3389/fnhum.2020.00226).

28. Liew S.L., Rana M., Cornelsen S., Fortunato de Barros Filho M., Birbaumer N., Sitaram R., Cohen L.G., Soekadar S.R. Improving Motor Corticothalamic Communication After Stroke Using Real-Time fMRI Connectivity-Based Neurofeedback. Neurorehabil Neural Repair. 2016;30(7):671-5. doi: [10.1177/1545968315619699](https://doi.org/10.1177/1545968315619699).

29. Zotev V., Phillips R., Yuan H., Misaki M., Bodurka J. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. NeuroImage. 2014; 85: 985-995. doi: [10.1016/j.neuroimage.2013.04.126](https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2013.04.126).

30. Савелов А.А.б, Штарк М.Б., Мельников М.Е., Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Веревкин Е.Г., Петровский Е.Д., Покровский М.А., Циркин Г.М., Рудыч П.Д. Перспективы синхронной фМРТ-ЭЭГ-записи как основы интерактивной стимуляции мозга (на примере последствий инсульта). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2018; 166(9):366-369.

31. Meir-Hasson Y., Keynan J.N., Kinreich S., Jackont G., Cohen A., Podlipsky-Klovatch I., Hendler T., Intrator N. One-Class fMRI-Inspired EEG Model for Self-Regulation Training. PLoS One. 2016;11(5):e0154968. doi: [10.1371/journal.pone.0154968](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0154968).

32. Keynan J.N., Cohen A., Jackont G., Green N., Goldway N., Davidov A., Meir-Hasson Y., Raz G., Intrator N., Fruchter E., Ginat K., Laska E., Cavazza M., Hendler T. Electrical fingerprint of the amygdala guides neurofeedback training for stress resilience. Nat Hum Behav. 2019;3(1):63-73. doi: [10.1038/s41562-018-0484-3](https://doi.org/10.1038/s41562-018-0484-3).

33. Rudnev V., Melnikov M., Savelov A., Shtark M., Sokhadze E.M. fMRI-EEG Fingerprint Regression Model for Motor Cortex. NeuroRegulation. 2021;8(3):162-172. doi.org/10.15540/nr.8.3.162.

34. Журавлёва К.В., Савелов А.А., Коростышевская А.М., Штарк М.Б. Исследование диффузионных характеристик мозгового вещества при перенесённом инсульте. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2021;172(10):406-411. doi: [10.47056/0365-9615-2021-172-10-406-411](https://doi.org/10.47056/0365-9615-2021-172-10-406-411).

35. Alves R., Henriques R.N., Kerkelä L., Chavarrias C., Jespersen S.N., Shemesh N. Correlation Tensor MRI deciphers underlying kurtosis sources in stroke. Neuroimage. 2022;247:118833. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118833.

REFERENCES

1. Melnikov M.E., Shtark M.B., Savelov A.A., Brühl A. Biofeedback based on the fMRI signal Registered in the nature of time: a new generation of neurotherapy. Journal of Higher Nervous Activity I.P. Pavlova. 2017; 67(1): 3-32. doi: [10.7868/S0044467717010117](https://doi.org/10.7868/S0044467717010117) (In Russian)

2. Khrushcheva N.A. Mel'nikov, M.Y., Bezmaternykh D.D., Savelov A.A., Kalgin K.V., Petrovsky Y.D., Shtark M.B., Sokhadze, E. M. Interactive brain stimulation neurotherapy based on BOLD signal in stroke rehabilitation. NeuroRegulation. 2022; 9 (3): 147-147. doi.org/10.15540/nr.9.3.147.

3. Paret C., Goldway N., Zich C., Keynan J.N., Hendler T., Linden D., Kadosh K.C. Current progress in real-time functional magnetic resonance-based neurofeedback: methodological challenges and achievements. NeuroImage. 2019; 202:116107. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116107.

4. Nudo R.J. Functional and structural plasticity in motor cortex: implications for stroke recovery. Physical Medicine and Rehabilitation Clinics. 2003; 14(1): S57-S76. doi.org/10.1016/S1047-9651(02)00054-2.

5. Feigin V.L., Stark B.A., Johnson C.O., Roth G.A., Bisignano

C., Abady G.G. , Abbasifard M., Abbasi-Kangevari M., Abd-Allah F., Abedi V.; GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990–2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. Lancet Neurol. 2021;20(10):795-820. doi: [10.1016/S1474-4422\(21\)00252-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00252-0).

6. Gauthier C.J., Fan A.P. BOLD signal physiology: models and applications. Neuroimage. 2019; 187: 116-127. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.03.018.

7. Shtark M.B., Korostyshevskaya A.M., Rezakova M.V., Savelov A.A. Functional magnetic resonance imaging and neuroscience. Advances in physiological sciences. 2012; 43 (1): 3-29

8. Kamiya J. The first communications about operant conditioning of the EEG. Journal of Neurotherapy. 2011; 15(1): 65-73. doi.org/10.1080/10874208.2011.545764

9. Kuhlman W.N. Functional topography of the human mu rhythm. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1978;44(1):83-93. doi: [10.1016/0013-4694\(78\)90107-4](https://doi.org/10.1016/0013-4694(78)90107-4).

10. Evans J. R., Dellinger M. B., Russell H. L., editors. Neurofeedback: The First Fifty Years. Cambridge: Academic Press; 2019. 429 p. doi:10.1016/C2018-0-01638-2

11. da Silva Fernando L. EEG and MEG: Relevance to Neuroscience. *Neuron*. 2013; 80(5):1112-1128. doi: 10.1016/j.neuron.2013.10.017.
12. Ritter P., Villringer A. Simultaneous EEG-fMRI. *Neurosci Biobehav Rev*. 2006;30(6):823-38. doi: 10.1016/j.neubiorev.2006.06.008.
13. Huster R.J., Debener S., Eichele T., Herrmann C.S. Methods for simultaneous EEG-fMRI: an introductory review. *J Neuroscience*. 2012;32(18):6053-6060. DOI:10.1523/JNEUROSCI.0447-12.2012.
14. Shtark M.B., Verevkin E.G., Kozlova L.I., Mazhirina K.G., Pokrovsky M.A. Synergistic fMRI-EEG mapping of the brain in the mode of arbitrary control of the alpha rhythm. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2014; 158(11): 594-599. (In Russian)
15. Shtark M.B. Neurofeedback: A scarce resource at the mental market. In: Evans J.R., Dellinger M.B., Russell H.L. *Neurofeedback. The first fifty years*. Cambridge: Academic Press; 2019. P.353-358. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-817659-7.00046-4>
16. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. 2011;15(10):483-506. doi: 10.1016/j.tics.2011.08.003.
17. Siegel J.S., Ramsey L.E., Snyder A.Z., Metcalf N.V., Chacko R.V., Weinberger K., Baldassarre A., Hacker C.D., Shulman G.L., Corbetta M. Disruptions of network connectivity predict impairment in multiple behavioral domains after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(30):E4367-76. doi: 10.1073/pnas.1521083113.
18. Baldassarre A., Ramsey L.E., Siegel J.S., Shulman G.L., Corbetta M. Brain connectivity and neurological disorders after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(6):706-713. doi: 10.1097/WCO.0000000000000396.
19. Fugl-Meyer A.R., Jääskö L., Leyman I., Olsson S., Stegling S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med*. 1975;7(1):13-31.
20. Malouin F., Richards C.L., Jackson P.L., Lafleur M.F., Durand A., Doyon J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *J Neurol Phys Ther*. 2007;31(1):20-9. doi: 10.1097/01.npt.0000260567.24122.64. .
21. Savelov A.A., Shtark M.B., Kozlova L.I., Verevkin E.G., Petrovsky E.D., Pokrovsky M.A., Rudych P.D., Tsirkin G.M. Dynamics of interrelationships of cerebral networks on the basis of fMRI data and motor rehabilitation in stroke. *Bulletin of experimental biology and medicine*. 2018; 166(9): 376-381. (In Russian)
22. Giulia L., Adolfo V., Julie C., Quentin D., Simon B., Fleury M., Leveque-Le Bars E., Bannier E., Lécuyer A., Barillot C., Bonan I. The impact of neurofeedback on effective connectivity networks in chronic stroke patients: an exploratory study. *J Neural Eng*. 2021;18(5). doi: 10.1088/1741-2552/ac291e.
23. Sitaram R., Veit R., Stevens B., Caria A., Gerloff C., Birbaumer N., Hummel F. Acquired control of ventral premotor cortex activity by feedback training: an exploratory real-time FMRI and TMS study. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012;26(3):256-65. doi: 10.1177/1545968311418345.
24. Lioi G., Butet S., Fleury M., Bannier E., Lécuyer A., Bonan I., Barillot C. A Multi-Target Motor Imagery Training Using Bimodal EEG-fMRI Neurofeedback: A Pilot Study in Chronic Stroke Patients. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:37. doi: 10.3389/fnhum.2020.00037.
25. Sanders Z.B., Fleming M.K., Smejka T., Marzolla M.C., Zich C., Rieger S.W., Lühns M., Goebel R., Sampaio-Baptista C., Johansen-Berg H. Self-modulation of motor cortex activity after stroke: a randomized controlled trial. *Brain*. 2022;145(10):3391-3404. doi: 10.1093/brain/awac239..
26. Bajaj S., Butler A.J., Drake D, Dhamala M. Functional organization and restoration of the brain motor-execution network after stroke and rehabilitation. *Front Hum Neurosci*. 2015;9:173. doi: 10.3389/fnhum.2015.00173.
27. Mehler D.M.A., Williams A.N., Whittaker J.R., Krause F., Lühns M., Kunas S., Wise R.G., Shetty H.G.M., Turner D.L., Linden D.E.J. Graded fMRI Neurofeedback Training of Motor Imagery in Middle Cerebral Artery Stroke Patients: A Preregistered Proof-of-Concept Study. *Front Hum Neurosci*. 2020;14:226. doi: 10.3389/fnhum.2020.00226.
28. Liew S.L., Rana M., Cornelsen S., Fortunato de Barros Filho M., Birbaumer N., Sitaram R., Cohen L.G., Soekadar S.R. Improving Motor Corticothalamic Communication After Stroke Using Real-Time fMRI Connectivity-Based Neurofeedback. *Neurorehabil Neural Repair*. 2016;30(7):671-5. doi: 10.1177/1545968315619699.
29. Zotev V., Phillips R., Yuan H., Misaki M., Bodurka J. Self-regulation of human brain activity using simultaneous real-time fMRI and EEG neurofeedback. *NeuroImage*. 2014; 85: 985-995. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.126.
30. Savelov A.A., Shtark M.B., Melnikov M.E., Kozlova L.I., Bezmaternykh D.D., Verevkin E.G., Petrovsky E.D., Pokrovsky M.A., Tsirkin G.M., Rudych P.D. Prospects for synchronous fMRI-EEG recording as a basis for interactive brain stimulation (on the example of the consequences of a stroke). *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2018; 166(9): 366-369.
31. Meir-Hasson Y., Keynan J.N., Kinreich S., Jackont G., Cohen A., Podlipsky-Klovatch I., Hendler T., Intrator N. One-Class FMRI-Inspired EEG Model for Self-Regulation Training. *PLoS One*. 20160;11(5):e0154968. doi: 10.1371/journal.pone.0154968.
32. Keynan J.N., Cohen A., Jackont G., Green N., Goldway N., Davidov A., Meir-Hasson Y., Raz G., Intrator N., Fruchter E., Ginat K., Laska E., Cavazza M., Hendler T. Electrical fingerprint of the amygdala guides neurofeedback training for stress resilience. *Nat Hum Behav*. 2019;3(1):63-73. doi: 10.1038/s41562-018-0484-3.
33. Rudnev V., Melnikov M., Savelov A., Shtark M., Sokhadze E.M. fMRI-EEG Fingerprint Regression Model for Motor Cortex. *NeuroRegulation*. 2021;8(3):162-172. doi.org/10.15540/nr.8.3.162.
34. Zhuravleva K.V., Savelov A.A., Korostyshevskaya A.M., Shtark M.B. Study of the diffusion characteristics of the medulla in stroke. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2021;172(10):406-411. doi: 10.47056/0365-9615-2021-172-10-406-411. (In Russian)
35. Alves R., Henriques R.N., Kerkelä L., Chavarriás C., Jespersen S.N., Shemesh N. Correlation Tensor MRI deciphers underlying kurtosis sources in stroke. *Neuroimage*. 2022;247:118833. doi.org/10.1016/j.neuroimage.2021.118833.

Для цитирования: Савелов А.А., Хрущева Н.А., Калгин К.В., Козлова Л.И., Безматерных Д.Д., Мельников М.Е., Мажирина К.Г., Шурунова А.В., Предтеченская Е.В., Штark М.Б. Конструкция, место и клиническая эффективность технологии интерактивной терапии (стимуляции) мозга при цереброваскулярной патологии. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2023;12(1): 25-38. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-25-38

To cite: Savelov A.A., Khrushcheva N.A., Kalgin K.V., Kozlova L.I., Bezmaternykh D.D., Melnikov M.E., Mazhirina K.G., Shurunova A.V., Predtechenskaya E.V., Shtark M.B. Structure, place, and clinical efficacy of the interactive brain therapy (stimulation) technology in cerebrovascular diseases. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2023;12(1): 25-38. DOI: 10.17802/2306-1278-2023-12-1-25-38