

Центр нейроэкономики и когнитивных исследований НИУ ВШЭ
Московская гимназия на Юго-Западе № 1543

**Изучение структурно-функциональных
особенностей межполушарных взаимодействий с
использованием метода парной ТМС
(пилотное исследование)**

Екатерина Андреевна Амбарцумян
Екатерина Андреевна Елесина

Научный руководитель:
Мария Александровна Назарова

Москва 2018

Оглавление

1. Список терминов и сокращений	1
2. Введение	2
3. Материалы и методы	7
4. Результаты	13
5. Обсуждение	23
6. Выводы	24
7. Благодарности	24
8. Список литературы	24
9. Приложение	27

Список терминов и сокращений

APB — abductor pollicis brevis — мышца, отводящая большой палец кисти руки

FDI — first dorsal interosseous — первая тыльная межкостная мышца

CS — кондиционирующий стимул

TS — тестовый стимул

RT — время реакции

ИИ — эффект межполушарного торможения

СИИ — short interhemispheric inhibition — межполушарное торможение с коротким межстимуляционным интервалом

ЛИИ — long interhemispheric inhibition — межполушарное торможение с длинным межстимуляционным интервалом

RMT — resting motor threshold — моторный порог покоя — минимальное значение силы магнитного стимула, при котором в 5 из 10 последовательных стимулов регистрируется ВМО с межпиковой амплитудой не менее 50 мкВ.

ВМО — вызванные моторные ответы — мышечные ответы, отражающие степень сокращения мышцы в ответ на ТМС и регистрируемые чаще всего с помощью поверхностной электромиографии

ЭМГ — электромиография

ТМС — транскраниальная магнитная стимуляция

МРТ — магнитно-резонансная томография

Катушка — стимуляционная катушка в ТМС аппаратуре

МТ — мозолистое тело

М1 — первичная моторная кора

Введение

Мозолистое тело (МТ) является крупнейшим скоплением белого вещества мозга человека, соединяющим правое и левое полушария головного мозга. Оно обеспечивает передачу информации, важной для функционирования организма, между гомологичными кортикальными зонами [Hellige, 2001] и состоит из 200 – 800 миллионов аксонных волокон [Bloom, Hynd, 2005]. Предыдущие исследования показали, что большинство путей, проходящих через мозолистое тело, являются ингибирующими [Yagzan, 1995]. Мозолистое тело обеспечивает возможность независимой обработки информации двумя полушариями, ингибирует активность в контралатеральном полушарии и обеспечивает развитие полушарных асимметрий. Наличие межполушарной асимметрии головного мозга человека в настоящее время не вызывает сомнений. Во многих исследованиях было показано, что дисбаланс межполушарного взаимодействия может свидетельствовать о патологии [Berlucchi, 2012]. Размер и форма мозолистого тела варьируют также и у здоровых людей.

Одним из заболеваний доказано ассоциируемых с изменениями МТ является шизофрения [Downhill, Buchsbaum, 2000]. Шизофрения — это тяжелое психическое расстройство, характеризующееся аномальным социальным поведением, неспособностью осознавать реальность, искажениями в мышлении, выражении и восприятии эмоций, речи и самоощущении. Связь структуры МТ с особенностями межполушарного взаимодействия еще не до конца изучена, и поскольку шизофрения является одним из заболеваний, связанных с деформацией МТ, сравнение строения МТ и процессов межполушарного торможения у здоровых людей и у больных шизофренией может быть актуальным.

Одним из перспективных методов изучения межполушарных взаимодействий у человека является парная транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) с использованием двух катушек. ТМС — подход, позволяющий неинвазивно стимулировать поверхностные образования головного мозга при помощи коротких магнитных импульсов. Импульсы подаются при помощи генераторов магнитного поля — катушек. ТМС основан на принципе электромагнитной индукции Фарадея. По катушке пропускается электрический ток большой амплитуды, в результате чего, перпендикулярно направлению движения электрического тока, образуется переменное магнитное поле, которое может почти без изменений пройти через структуры скальпа, не вызывая болевых ощущений. На уровне мозговых тканей индуцируется переменное электрическое поле, которое вызывает деполяризацию мембраны нервных клеток, появление потенциала действия и его дальнейшее распространение [Patton, Amassian, 1954; Barker, 1991] (рис. 1).

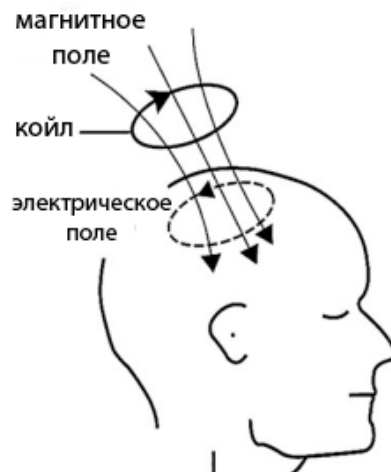


Рис. 1. Общая схема ТМС по Ruohonen, Karhu, 2010.

При стимуляции двигательной коры можно наблюдать т.н. вызванные моторные ответы (ВМО) — мышечные ответы, отражающие степень сокращения мышцы в ответ на ТМС и регистрируемые чаще всего с помощью поверхностной электромиографии (ЭМГ). У ВМО анализируются следующие характеристики: латентный период ответа, амплитуда ответа, форма ответа и его длительность (рис. 2). Латентный период ВМО — временной интервал между подачей электрического стимула и началом ВМО. Длительность потенциала — временной интервал с момента отклонения кривой от нулевой оси до момента ее возврата. Для получения ВМО ищется т.н. горячая точка интересующей нас мышцы в области двигательной коры — оптимальное положение катушки для получения ВМО наибольшей амплитуды при минимальной интенсивности стимуляции. При оптимальном положении катушки относительно головы определяется моторный порог покоя (RMT) — минимальное значение интенсивности ТМС, при котором в 5 из 10 последовательных стимулов регистрируется ВМО с межпиковой амплитудой не менее 50 мкВ. У разных мышц и между полушариями RMT могут отличаться.

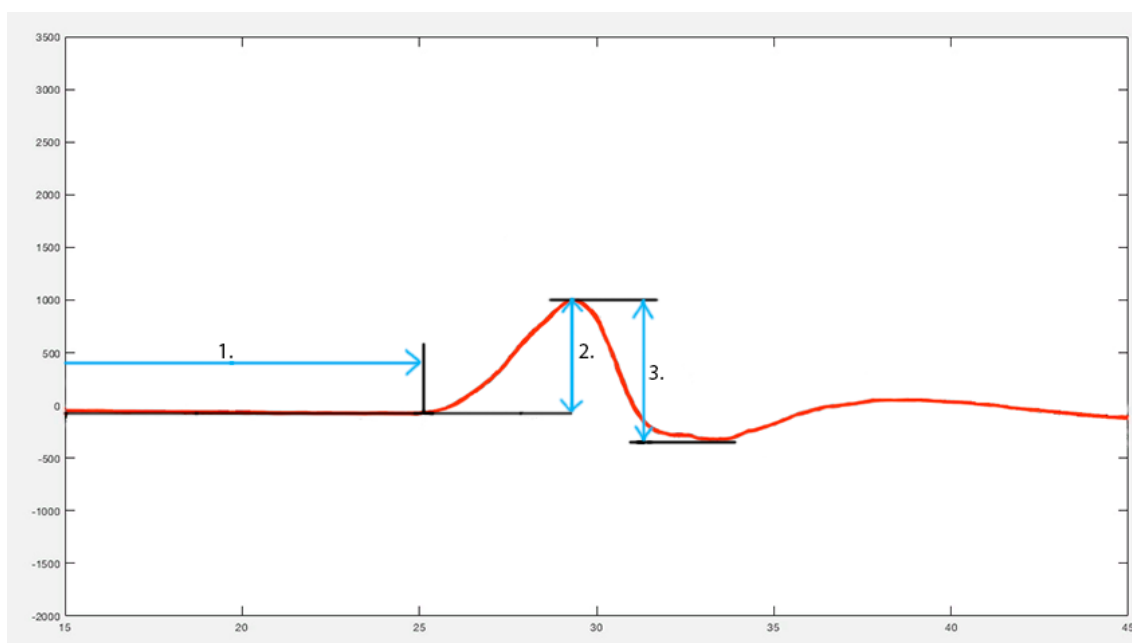


Рис. 2. Основные характеристики ВМО. На рисунке цифрами отмечены: 1) латентный период ВМО; 2) амплитуда; 3) межпиковая амплитуда.

Метод ТМС применяется в различных областях медицины и нейронауки для изучения физиологических основ, а также для диагностики или лечения различных неврологических и психических заболеваний, в том числе и шизофрении [Davenport et al., 2010]. При парной ТМС с использованием двух катушек полушарие, стимулируемое первым, оказывает влияние на ответы полушария, которое стимулируется позднее, при этом оценивается изменение ВМО и длительность периода молчания полушария, которое стимулируется позднее [Никитин, Куренков, 2003]. Два наиболее часто используемых протокола для исследования эффекта межполушарного торможения на двигательной коре (ИИ) — межполушарное торможение с коротким (short interhemispheric inhibition — SIHI) и длинным (long interhemispheric inhibition — LIHI) межстимуляционными интервалами. Межстимуляционными интервалами называются промежутки времени между предъявлениями двух стимулов. В процессе исследования эффекта межполушарного торможения для обоих протоколов (SIHI и LIHI) используются два стимула для каждого полушария. Первым применяется кондиционирующий стимул (CS). Следующий стимул, тестовый (TS), применяется к противоположному полушарию через промежуток около 10 мс в случае SIHI или около 40 мс в случае LIHI [Никитин, Куренков, 2003]. Для исследования других зон мозга, каждый стимул может быть дан в различных последовательностях и в двух разных областях мозга. В норме в покое при исследовании межполушарного торможения наблюдается уменьшение амплитуды ВМО (рис. 2) [Ferber et al., 1992; Schnitzler et al., 1996].

Главной особенностью любой моторной активности является ее вариативность. Известно, что вариативность является одной из основных характеристик биологических систем [Latash et al., 2012]. Вероятно, изменчивость в работе двигательной системы наиболее очевидна. В своих исследованиях советский нейрофизиолог Николай Бернштейн описывает выполнение одной и той же моторной задачи как «повторение без повторения» [Bernstein, 1967]. Тем не менее, вариативность моторного выхода присутствует не только при произвольных движениях, но и при тестировании со стимуляцией мозга. В связи с этим изменчивость в двигательной системе может быть измерена также на уровне ЦНС (изменчивость ответов на стимуляцию, например, изменчивость ВМО).

Важным фокусом настоящего исследования является проблема изменчивости и ее межполушарной асимметрии в двигательной системе. В частности, нас интересует межполушарная асимметрия изменчивости моторной активности; мы рассматриваем ответы на однократную и парную ТМС, произвольные движения пальцев и их взаимосвязь с активностью центральной нервной системы.

Основной целью нашей работы является попытка связать вариативность выполнения двигательного задания и вариативность ВМО в ответ на однократную и парную ТМС при исследовании феномена межполушарного торможения, оценивая наличие межполушарной асимметрии вариативности.

Цель нашего исследования – сравнить эффект межполушарного торможения в разных направлениях и изучить его вариативность, а также попытаться связать

межполушарное торможение с особенностями функционирования каждого полушария.

Межполушарные взаимодействия и асимметрия

В предыдущих исследованиях было показано, что функциональная асимметрия полушарий играет роль в совершении координированных движений. Например, у пациентов, перенесших инсульт, эффект торможения от здорового полушария к полушарию с поражением может быть чрезмерно высоким, что может препятствовать двигательному восстановлению [Traversa et al., 1997; Thickbroom et al., 2002].

Функциональная асимметрия полушарий отчетливо проявляется в доминантности одной из верхних конечностей. По данным исследований межполушарное торможение в направлении от доминирующего полушария во время самопроизвольного сокращения мышц доминирующей руки сильнее, чем торможение в направлении от недоминантного полушария во время самопроизвольного сокращения мышц недоминантной руки [Ziemann et al., 1995].

Также было показано, что функциональная асимметрия между полушариями может увеличиваться в ходе двигательных тренировок, например, у музыкантов, что было исследовано с помощью методов ТМС [Lee et al., 2003; Schlaug et al., 2009]. Например, Vollmann и соавт. показали, что у струнных музыкантов асимметрия в районах мозолистого тела больше, чем у людей, не занимающихся музыкой. На межполушарные взаимодействия также могут влиять такие факторы, как возраст и пол. [Bloom, Hynd, 2005]. Существуют гендерные различия в размерах мозолистого тела по сравнению с корой, например, у женщин МТ больше [Mitchell et al., 2003]. Одним из возможных объяснений является то, что размер МТ связан с межполушарной связью, в частности с языковыми функциями [Ока и др., 1999]. Shaywitz и соавт. (1995) в их исследованиях с фМРТ выявили двустороннюю активность полушарий у женщин и одностороннюю у мужчин. Кроме того, микроструктурная связность МТ была выше у мужчин по сравнению с женщинами [Menzler et al., 2011]. Тем не менее, все еще остается вопрос, влияют ли эти различия мозолистого тела у полов на функциональную асимметрию полушария. Старение оказывает большое влияние на взаимодействие между полушариями. Согласно различным МРТ исследованиям, процесс старения увеличивает атрофию мозолистого тела [J. Persson et al, 2006]. Исследования в области развития показали, что с возрастом происходит потеря полусферической асимметрии в моторной области, что согласуется со снижением межполушарного моторного торможения при нормальном старении [McIntosh et al., 2008, 2010].

Вариативность в центральной нервной системе

Существует несколько теорий, пытающихся объяснить феномен изменчивости. Одна из них – обобщенная теория моторных программ – Generalized Motor Program Theory [Summers, Anson, 2009]. В данной теории авторами утверждается, что изменчивость – это ошибки в движениях, но эти ошибки могут сделать движения более эффективными [Dhawale et al., 2017]

Другим возможным взглядом на изменчивость является гипотеза неконтролируемого многообразия - uncontrolled manifold (UCM). Эта гипотеза постулирует, что изменчивость отражает избыточность двигательной системы. Эта избыточность представляет собой наличие разных способов выполнения одних и тех же задач. Избыточность движений проявляется с постоянными и продолжительными движениями, например, при нажатии на метроном пальцами. Центральная нервная система является высшим контролером и может вмешиваться только тогда, когда требуются исправления.

Гипотеза GMPT и UCM заключается в предположении, что уменьшающаяся изменчивость является результатом эффективного решения двигательной задачи. На данный момент уже выдвигалось предположение, что изменчивость физиологических процессов может рассматриваться как индивидуальная характеристика. Также она может меняться в течение жизни. В недавних исследованиях было показано, что большая изменчивость физиологических параметров коррелирует с возрастом [Garret et al., 2013]. Пожилые люди обычно показывают худшие результаты двигательных и когнитивных задач, и эти результаты коррелируют с изменчивостью активности мозга [Garret et al., 2013]. Кроме того, маленькая изменчивость двигательной активности может свидетельствовать о нейродегенеративных и физиологических расстройствах [Stergiou & Decker, 2011].

Материалы и методы

Данные для нашего исследования были взяты из студенческой дипломной работы. На 5 экспериментах из 15 мы присутствовали в роли ассистентов и тоже участвовали в сборе данных

Участники исследования

В исследования были включены 11 здоровых праворуких добровольцев (5 мужчин, 6 женщин). Возраст участников варьировал от 21 до 32 лет. Все испытуемые дали письменное информированное согласие и получили информацию о ТМС. Критерии отбора включали дееспособность, отсутствие истории неврологических заболеваний и травм головы в течение последних 3х лет, а также других неврологических противопоказаний.

ТМС-исследование

Для ТМС-исследования использовался ТМС стимулятор MagPro X100 (MagVenture). К ТМС стимулятору были подключены две 8-образных катушки с внутренним диаметром 35 мм и внешним — 75 мм: С-В60 для левого полушария и МС-В65-НО для правого полушария. Для согласования положения и ориентации катушки относительно 3D-модели T1 МРТ испытуемого использовалась оптическая навигационная система Localite TMS Navigator (Localite GmbH). Для записи поверхностной ЭМГ использовался усилитель BrainAmp. ВМО записывались с короткой мышцы, отводящей большой палец кисти руки — abductor pollicis brevis (APB), и первой тыльной межкостной мышцы кисти — first dorsal interosseous (FDI) (рис. 3, 4). Перед началом эксперимента, испытуемые проходили релаксационный тренинг. Испытуемых просили расслабиться на время проведения эксперимента, для постоянной оценки уровня расслабления исследуемых мышц на экране компьютера отображалась запись поверхностной ЭМГ в режиме онлайн с помощью программы регистрации BrainVision (Brain Products GmbH, Германия).

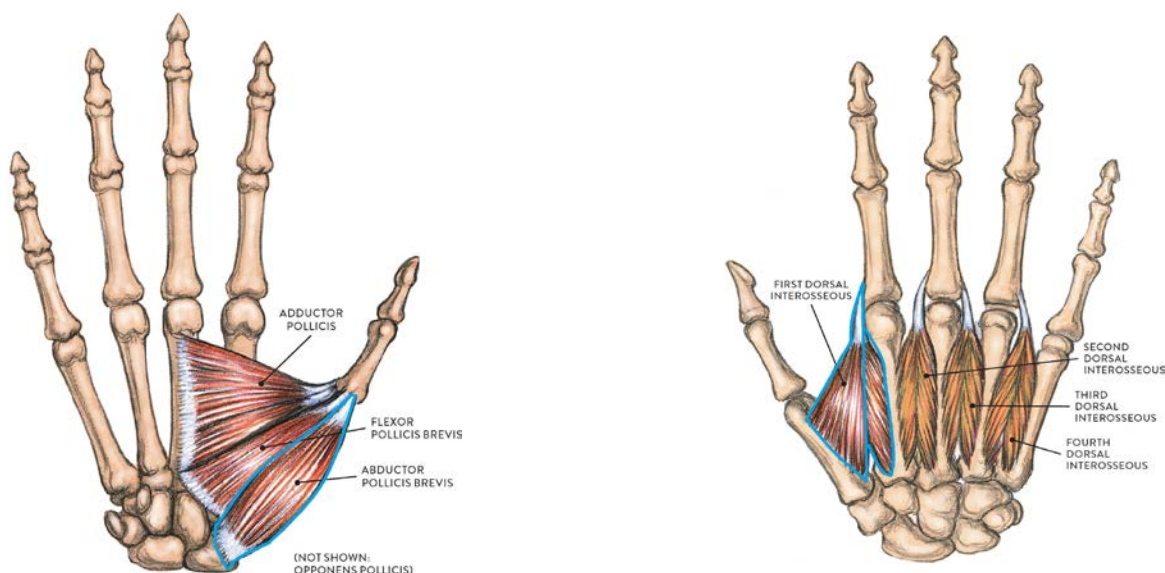


Рис. 3. Мышцы, с которых записываются ВМО (*abductor pollicis brevis*, *first dorsal interosseus*).



Рис. 4. Положение электродов при записи электромиограммы с *abductor pollicis brevis* и *first dorsal interosseus*.

В каждом полушарии была найдена горячая точка мышцы для АРВ. Для оценки вариативности ВМО записывается базовая линия – серия из 70 однократных стимулов с интенсивностью примерно 120% от RMT для каждого полушария. При этом средняя амплитуда ВМО должна составлять примерно 1000 мкВ. Для того чтобы учесть давление обеих катушек на голову во время записи протокола межполушарного торможения, при записи базовой линии обе катушки находились на голове. [Ferber et al., 1992; Daskalakis et al., 2002]. В нашем исследовании для изучения эффекта

межполушарного торможения мы использовали протокол SINI. Первым на горячую точку мышцы APB в первичной моторной коре (M1) применяется кондиционирующий стимул (CS). Следующий стимул, тестовый (TS), применяется к противоположному полушарию через 10 мс.



Рис. 5. Положение катушек в ходе эксперимента по изучению эффекта ИНИ.

Моторное задание

Межполушарные взаимодействия играют центральную роль в координации бимануальных движений и отражаются на их точности и координации. Испытуемым было предложено выполнить моторные задания на компьютере, которые были спrogramмированы в среде Presentation: 1) задание на время реакции на зрительный сигнал для обеих рук; 2) двигательное задание (тэппинг-тест) одной и двумя руками. Во время проведения моторных заданий доброволец находится в звукоизолированном боксе, оборудованном компьютером с программой и комфортабельным креслом. Кисти и предплечья лежат на столе. Перед ним находится клавиатура с восемью клавишами, которая используется при выполнении заданий. Каждое нажатие клавиш фиксируется в протоколе эксперимента. Во время нажатия клавиш испытуемый должен стараться напрягать только один палец, оставляя расслабленной всю остальную руку. Перед проведением эксперимента на экране высвечивается инструкция, после которой, нажав на любую клавишу, испытуемый приступает к выполнению моторного задания.

Простая зрительно-моторная реакция

В этом эксперименте исследуется моторная реакция человека на зрительный стимул (рис. 6). Внимание испытуемого сфокусировано на черном экране, в центре которого появляется белый кружок. Частота появления зрительного сигнала варьировалась между 6, 7 и 8 секундами в рандомизированном порядке. Задача испытуемого в том, чтобы как можно быстрее нажать указательным пальцем на клавишу. Во время проведения эксперимента испытуемый сначала выполняет серию из 100 нажатий левой рукой, потом ту же самую серию — правой рукой. В протоколе фиксировались временные интервалы между появлением сигнала на экране и нажатием клавиши.

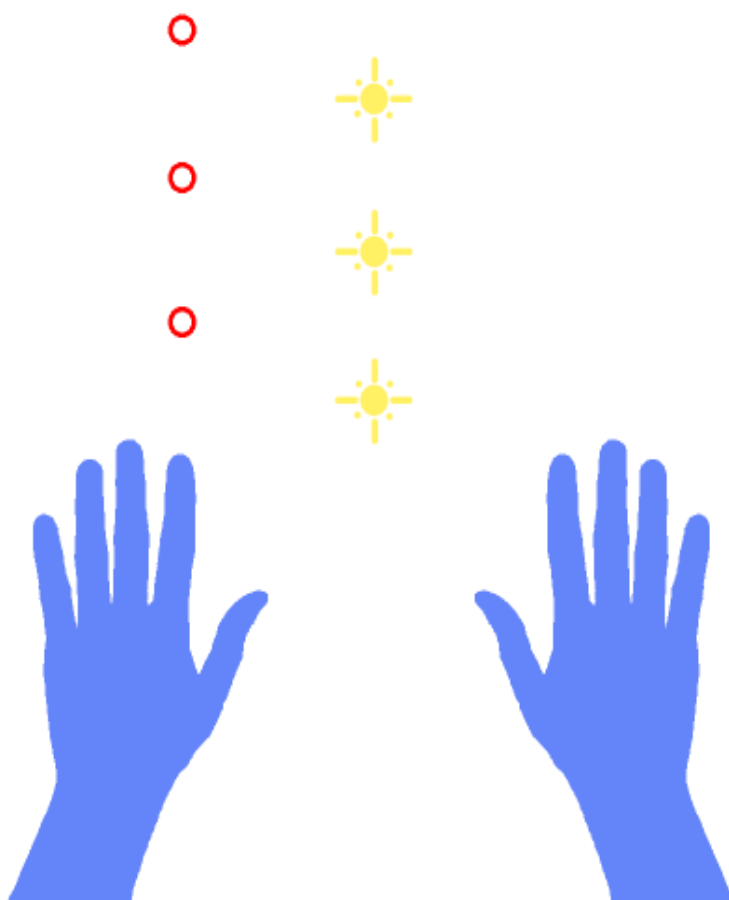


Рис.6. Иллюстрация эксперимента “Простая зрительно-моторная реакция”. Красной окружностью обозначено нажатие указательным пальцем на клавишу, желтым крестиком – появление зрительного сигнала на экране.

Тэппинг-тест одной рукой

В этом эксперименте задача испытуемого — максимально часто нажимать на клавишу указательным пальцем после звукового сигнала в течение 5 минут (рис. 7). Сначала испытуемый проделывает это задание три раза левой рукой, потом три раза правой. Время каждого нажатия относительно времени начала каждой серии записывается в миллисекундах.

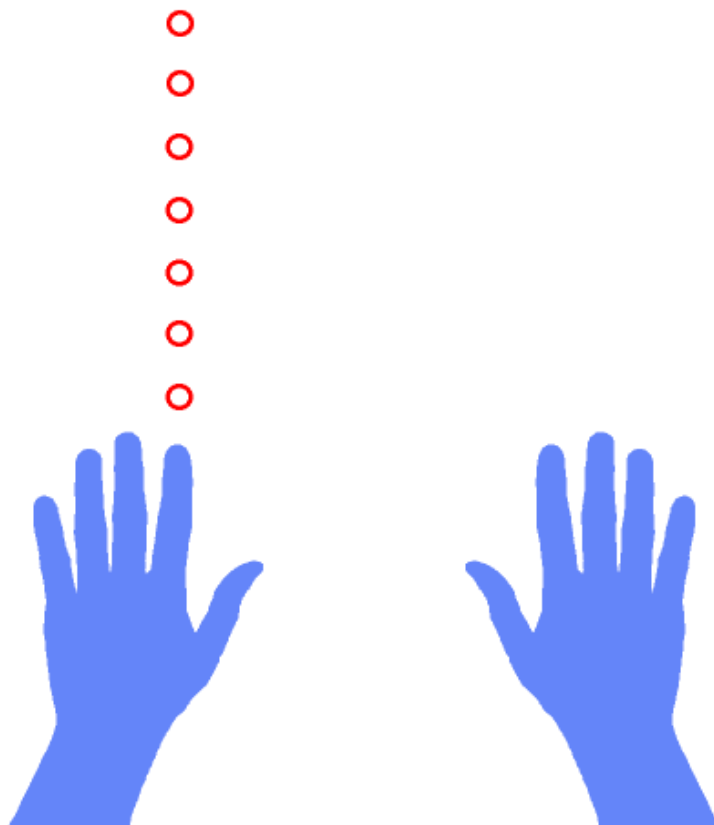


Рис.7. Иллюстрация эксперимента “Тэппинг-тест одной рукой”. Красными окружностями обозначены нажатия указательным пальцем на клавишу.

Симметричный бимануальный тест

В течение 5 минут испытуемый максимально часто нажимал на клавиши одновременно указательными пальцами обеих рук, потом средними, делая это максимально симметрично (рис. 8).

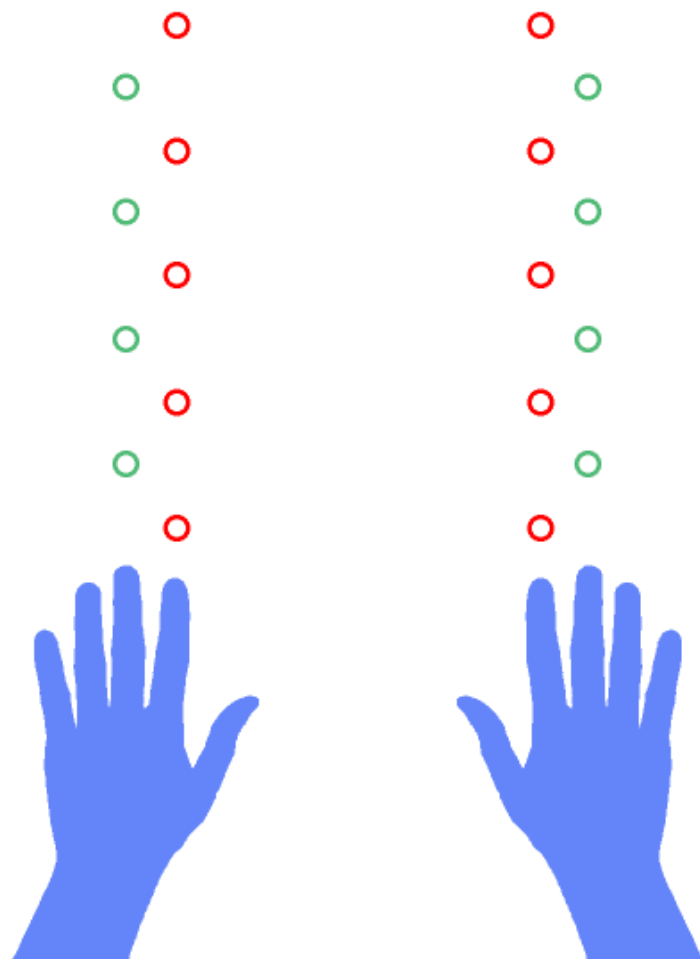


Рис.8. Иллюстрация эксперимента «Симметричный тест». Красными кружками обозначены нажатия указательным пальцем, зелеными – средним пальцем.

Обработка

Мы использовали Microsoft Excel для вычисления максимального количества нажатий за серию в каждом тесте, медианы и среднего значения временного интервала между нажатиями (прил. 3). Для всех двигательных тестов мы строили графики квантилей проверки распределения на нормальность (прил. 4, 5) и проводили тест Шапиро-Уилкса в среде R [R Core Team, 2018] (табл. 1) и подсчитывали коэффициент вариации времени между нажатиями в Microsoft Excel (подсчитывается по формуле $CV = Q/ТСР$, где Q – среднеквадратическое отклонение, а $ТСР$ – среднее арифметическое значение исследуемой величины). Для оценки корреляций между статистическими данными по моторному заданию и ТМС-исследованию использовался тест Спирмена в Microsoft Excel (прил. 1, 2). Также мы пользовались RStudio (версия 3.5.0) для построения диаграмм рассеяния (рис. 9–15).

Результаты

1. В таблице 1 представлены результаты теста Шапиро-Уилкса для моторных тестов.

Двигательный тест	Результат	p-value	Распределение
ПЗМР левой рукой	$W = 0.7134$	$< 2.2e-16$	не нормальное
ПЗМР правой рукой	$W = 0.20715$	$< 2.2e-16$	не нормальное
теппинг-тест левой рукой	$W = 0.86999$	$< 2.2e-16$	не нормальное
теппинг-тест правой рукой	$W = 0.67683$	$< 2.2e-16$	не нормальное

Табл. 1. Результаты теста Шапиро-Уилкса. ПЗМР – простая зрительно-моторная реакция.

2. В таблице 2 представлены основные параметры ТМС-исследования. Среднее значение моторного порога покоя (RMT) составляет $40.5 \pm 5,6\%$ для FDI правой руки, а для FDI левой руки - $38,5 \pm 7,2\%$. Интенсивность CS и TS стимулов была равна 118 ± 0.06 и 119 ± 0.04 для FDI правой и левой руки соответственно. Средний эффект межполушарного торможения составил $69\% \pm 0,2\%$ от доминантного (левого) полушария к недоминантному; в направлении от недоминантного к доминантному полушарию у большинства испытуемых наблюдался обратный эффект фасилитации, средние значения ИИ ($216\% \pm 117\%$).

Номер испытуемого	RMT для FDI правой руки	RMT для FDI левой руки	ИИ - ВМО FDI левой руки (от левого к правому полушарию)	ИИ – ВМО FDI правой руки (от правого к левому полушарию)
1	35	38	0,71	0,26
2	40	40	0,69	1,08
3	33	27	0,5	1,21
4	42	45	0,52	0,27
5	38	38	0,87	0,25
6	42	43	1,12	0,49
7	52	51	0,84	0,69
8	45	43	0,84	0,57
9	44	39	0,53	0,37
10	45	39	0,81	0,4
11	37	25	0,68	0,70
Среднее значение	40,5	38,5	0,69	0,58
Стандартное отклонение	5,64	7,24	0,23	0,32

Табл. 2. Основные ТМС параметры.

3. В таблице 3 представлены показатели изменчивости ВМО на ТМС. Коэффициент вариации для ВМО в FDI левой руки оказался равным $55\% \pm 27\%$, коэффициент вариации для ВМО в FDI правой составил $71\% \pm 37\%$. Коэффициент вариации для эффекта ИИ от левого (доминантного) полушария к правому составлял $80\% \pm 36\%$, а коэффициент вариации для эффекта ИИ от правого полушария к левому составил $104\% \pm 43\%$.

Номер испытуемого	Коэф. вар. Для ВМО левой FDI при одиночной ТМС	Коэф. вар. Для ВМО правой FDI при одиночной ТМС	Коэф. вар. для ИИ от левого к правому полушарию	Коэф. вар. для ИИ от правого к левому полушарию
1	0,42	0,75	0,61	1,35
2	0,49	1,59	0,75	1,97
3	0,53	0,42	0,95	0,54
4	0,56	0,41	0,84	0,94
5	0,52	0,89	0,55	0,97
6	0,23	0,22	0,3	0,78
7	0,52	0,78	0,63	0,8
8	0,41	0,32	0,48	0,61
9	0,59	0,85	0,97	1,43
10	0,32		0,57	
11	1,36	0,91	1,47	0,71
Среднее значение	0,55	0,71	0,8	1,04
Стандартное отклонение	0,27	0,37	0,36	0,43

Табл. 3. Вариативность ответов на ТМС.

4. Коэффициент корреляции Спирмена для RMT (моторный порог покоя) правой и левой руки составил 0.796, p-value=0,001 (рис. 9).

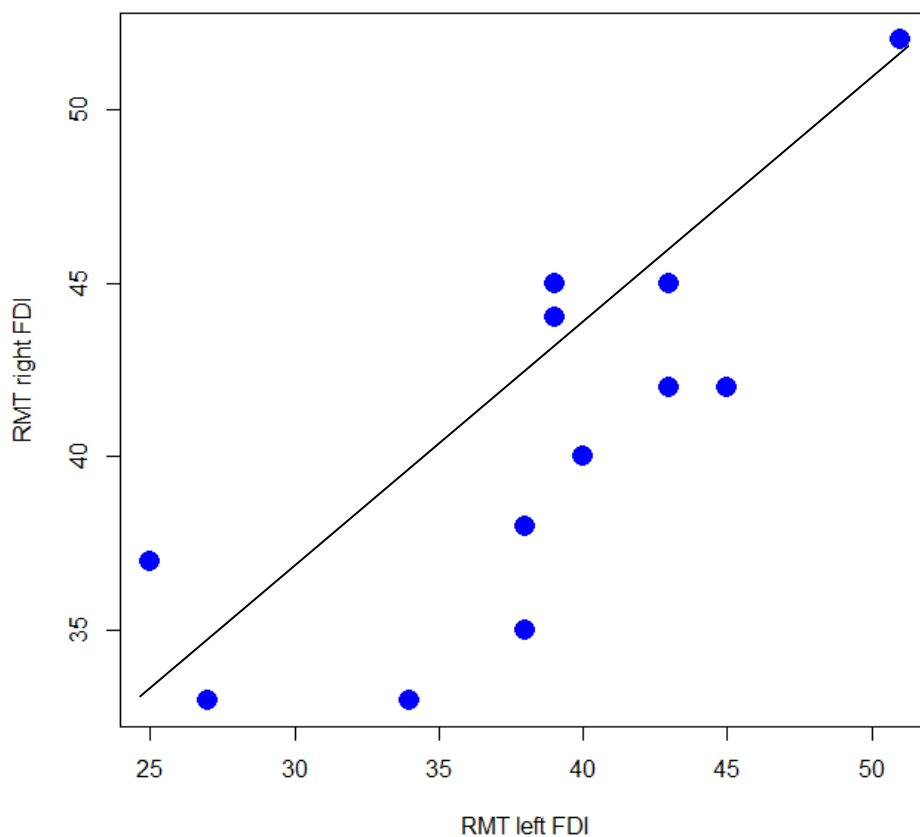


Рис. 9. Диаграмма рассеяния, отображающая корреляцию между RMT FDI правой руки и RMT FDI левой руки. По оси x отмечен моторный порог покоя для мышцы левой руки – минимальная интенсивность стимула в оптимальном положении для вызова моторного ответа (в % от максимального выхода стимулятора). По оси y указан моторный порог покоя для правой руки.

5. Тест Спирмена для RT (время реакции) левой и правой руки показал наличие положительной корреляции. Коэффициент корреляции составил 0.79, p -value=0.006 (рис. 10).

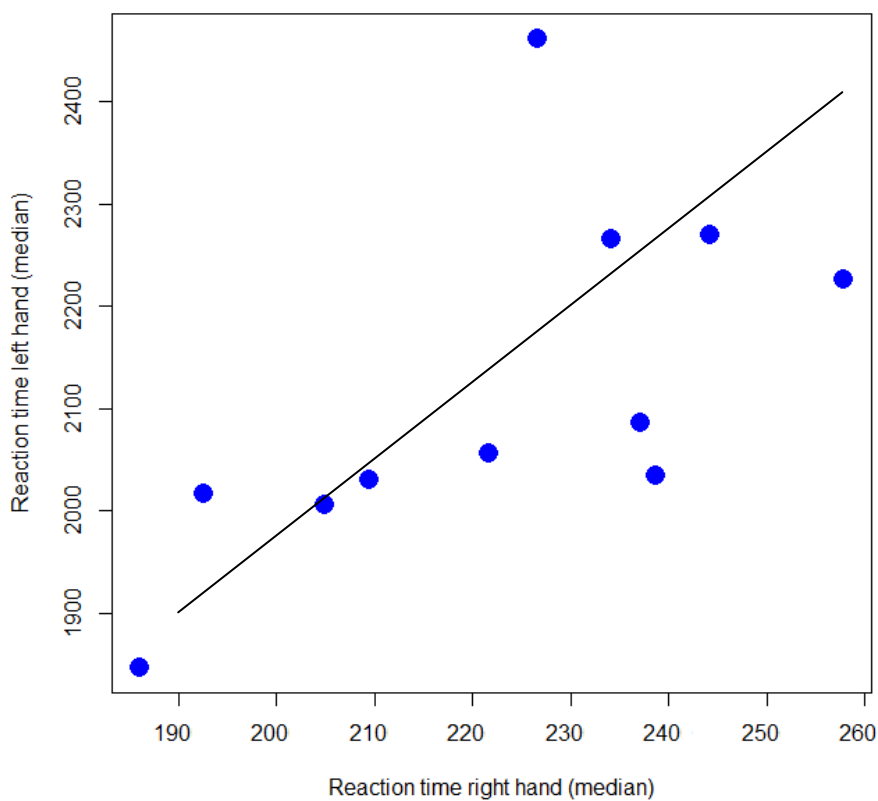


Рис. 10. Диаграмма рассеяния для RT левой и правой руки. По оси x отмечена медиана для времени реакции испытуемого на зрительный стимул правой рукой (в 10^{-4} с). По оси y – медиана для времени реакции в тесте левой рукой.

6. Тест Спирмена для усредненных ВМО при одиночной ТМС в FDI правой руки и коэффициента вариации этих ВМО показал наличие отрицательной корреляции (рис. 11). Коэффициент корреляции равен -0.719 , $p\text{-value}=0.0125$.

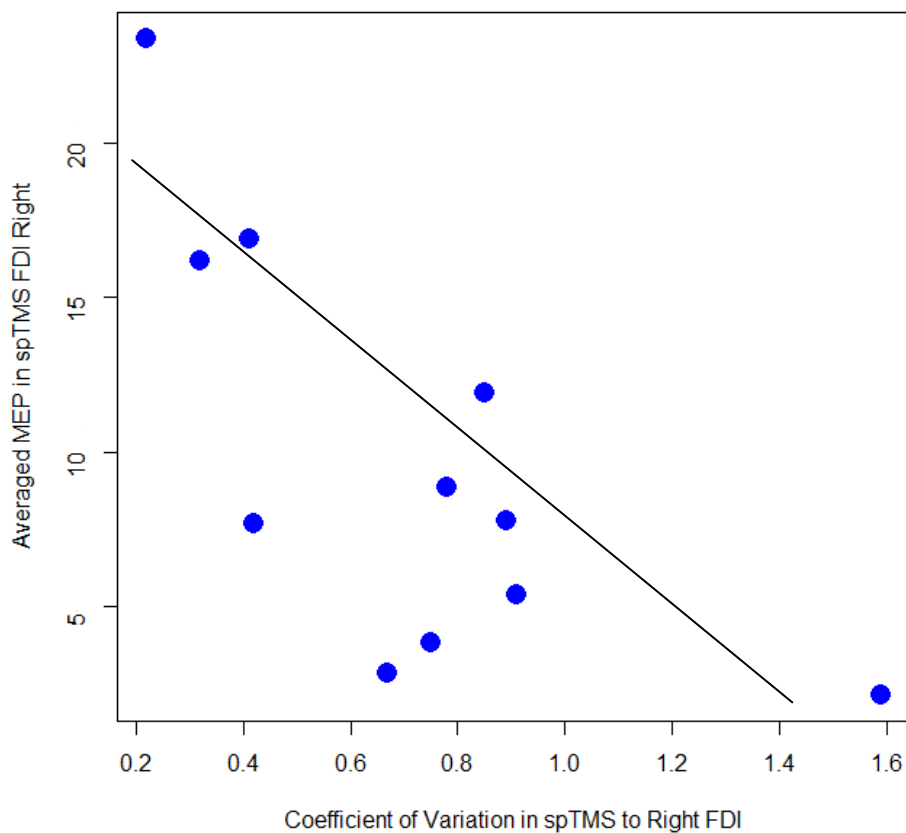


Рис. 11. Диаграмма рассеяния, отображающая наличие отрицательной связи между усредненными ВМО при одиночной ТМС в FDI правой руки и коэффициентом вариации ВМО. По оси x указан коэффициент вариации ВМО мышцы правой руки при одиночной ТМС. По оси y – усредненные ВМО при одиночной ТМС (в мкВ).

7. Тест Спирмена для averaged MEP in spTMS FDI Left (усредненных ВМО при одиночной ТМС в FDI левой руки) и коэффициента вариации этих ВМО показал наличие отрицательной корреляции (рис. 12). Коэффициент корреляции равен -0.576 , $p\text{-value}=0.049$.

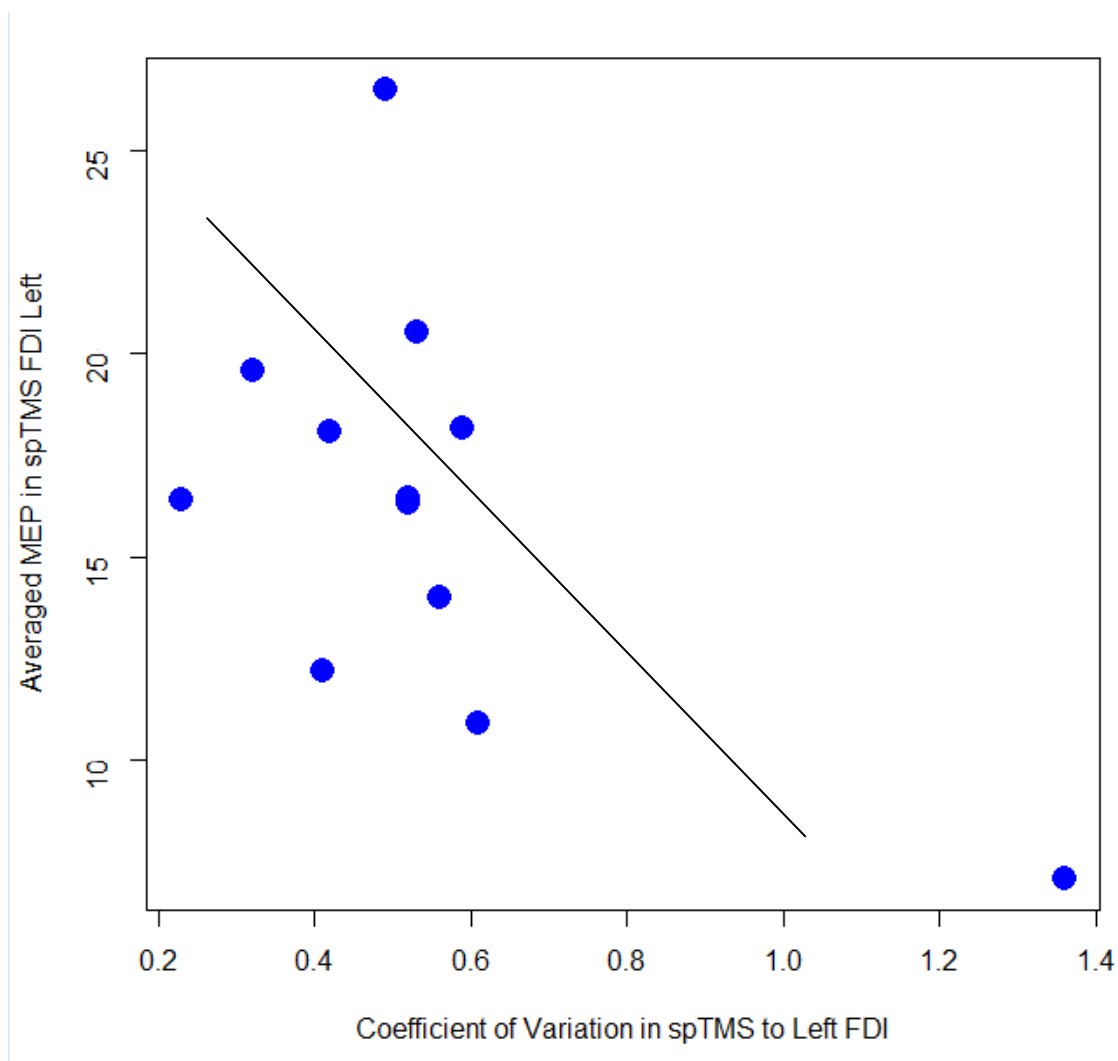


Рис. 12. Диаграмма рассеяния, отображающая наличие отрицательной связи между усредненными ВМО при одиночной ТМС в FDI левой руки и коэффициентом вариации ВМО. По оси x указан коэффициент вариации ВМО мышцы левой руки при одиночной ТМС. По оси y – усредненные ВМО при одиночной ТМС (в мкВ).

8. Тест Спирмена для коэффициента вариации межполушарного торможения от правого полушария к левому и коэффициента вариации ВМО в FDI правой руки показал наличие положительной связи (рис. 13). Коэффициент корреляции равен 0.758, p -value=0.0068.

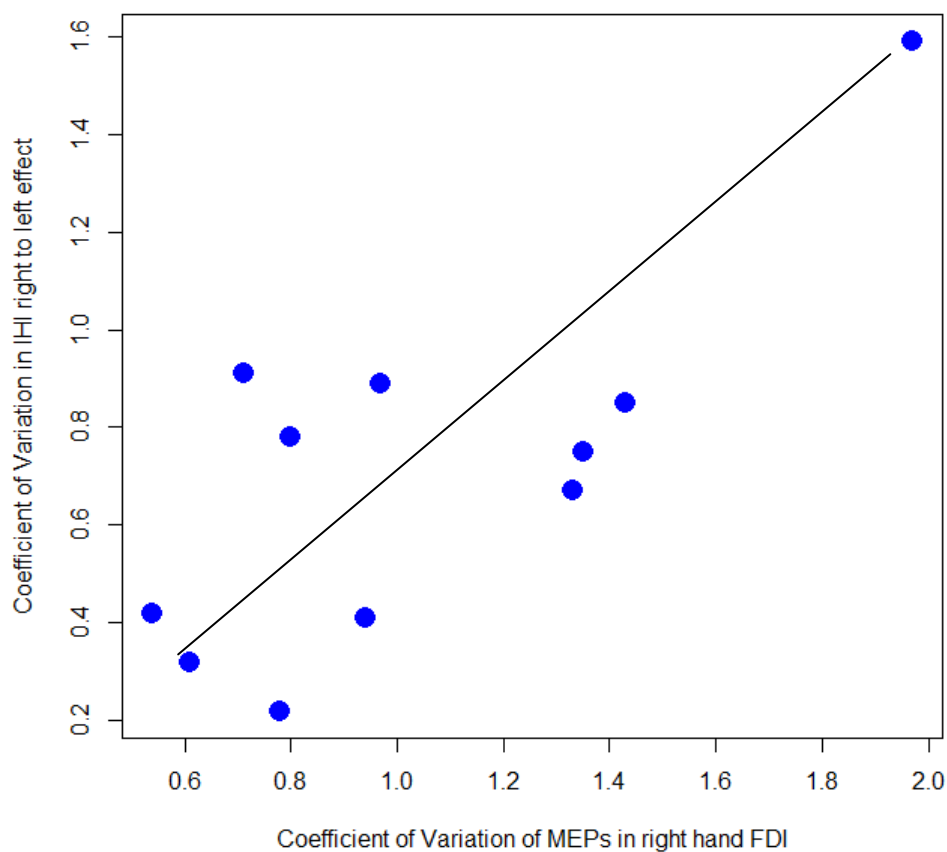


Рис. 13. Диаграмма рассеяния, демонстрирующая положительную корреляцию между коэффициентом вариации межполушарного торможения от правого полушария к левому и коэффициентом вариации ВМО в FDI правой руки.

9. Тест Спирмена для коэффициента вариации межполушарного торможения от левого полушария к правому и коэффициента вариации ВМО в FDI левой руки показал наличие положительной связи (рис. 14). Коэффициент корреляции равен 0.792, p -value=0.002.

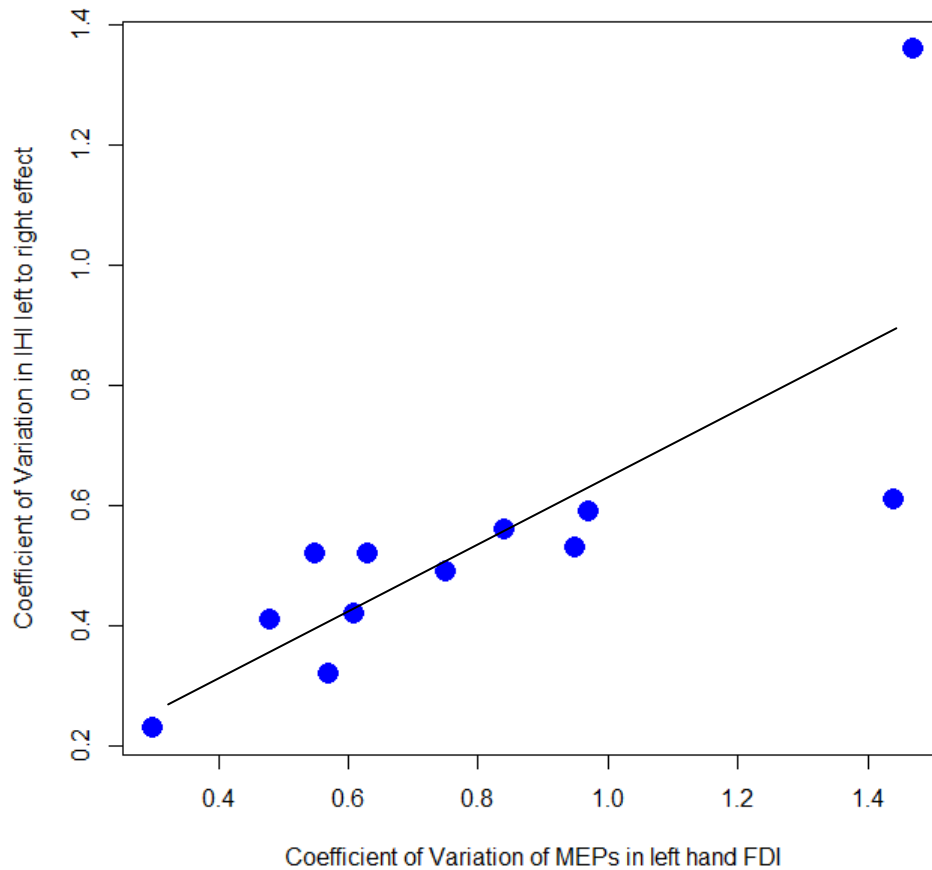


Рис. 14. Диаграмма рассеяния, демонстрирующая положительную корреляцию между коэффициентом вариации межполушарного торможения от левого полушария к правому и коэффициентом вариации ВМО в FDI левой руки.

10. Тест Спирмена для RMT правой руки и времени реакции правой руки показал наличие слабой положительной корреляции (рис. 15). Коэффициент корреляции составил 0.56, p -value=0.07.

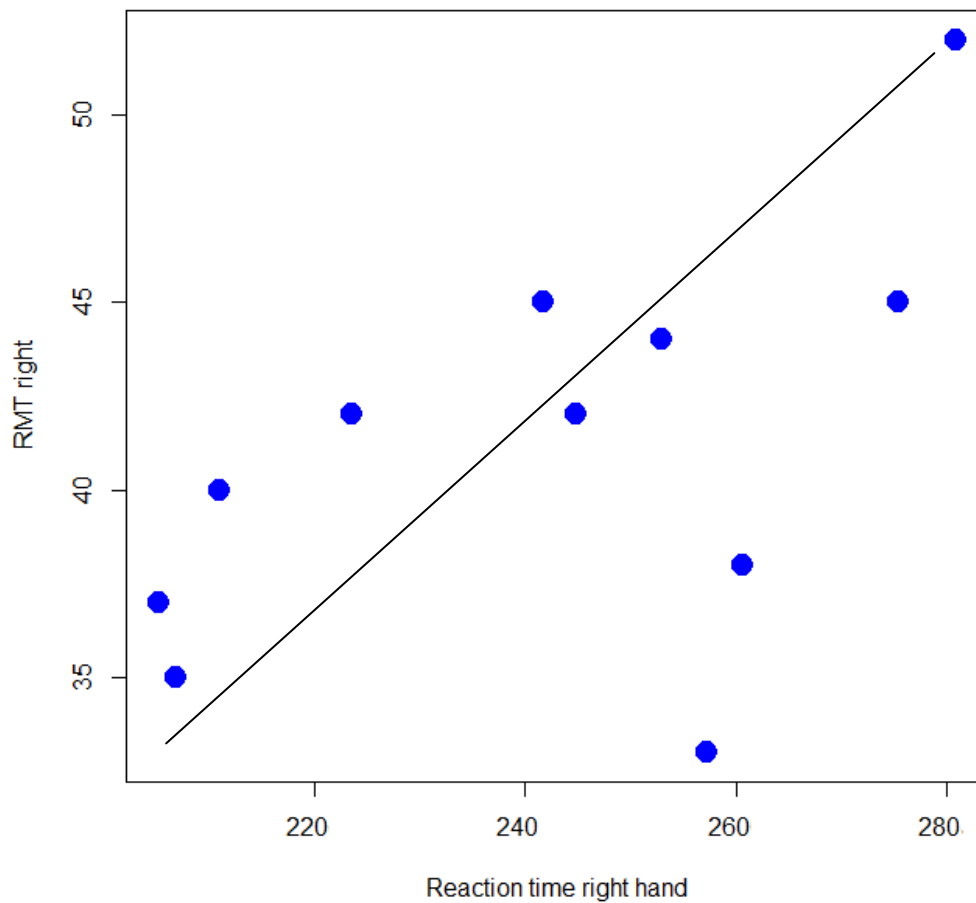


Рис. 15. Диаграмма рассеяния, отображающая корреляцию между RMT правой руки и временем реакции правой руки. По оси x отложено время реакции на зрительный стимул в тесте правой рукой (в мс). По оси y отложен моторный порог покоя для мышцы правой руки (в % от максимального выхода стимулятора).

Обсуждение

1. Была обнаружена высокая корреляция между моторными порогами покоя для FDI правой и левой руки (коэффициент корреляции составил 0.788, p -value=0.002), что подтверждает результаты предыдущих исследований в этой области [Talleli, 2008].
2. Феномен ИИ от доминантного (левого) к недоминантному полушарию (следовательно, измеренный по левой FDI) был выявлен у всех 11 добровольцев (в среднем $69\% \pm 23\%$). В то же время феномен ИИ от недоминантного полушария в доминантное наблюдался у большинства (9 из 11) добровольцев, однако у оставшихся был обнаружен обратный эффект фасилитации (в среднем $58\% \pm 32\%$). Возможно, причина этого эффекта заключается в методологическом аспекте (неоптимальное позиционирование катушек во время пТМС). Однако на данном этапе мы не можем объяснить специфику эффекта ИИ для разных направлений. Как было показано в ранних исследованиях Netz и соавт. (1995), правши демонстрируют большее торможение после ТМС доминантного левого полушария, чем при ТМС недоминантного правого полушария. В других исследованиях было показано, что функциональная асимметрия между полушариями может увеличиваться при ранней двигательной подготовке [Lin et al., 2002; Schlaug et al., 2009], периодических двигательных упражнениях [Vollmann et al., 2014], и таких болезнях, как инсульт [Cicinelli et al., 2003].
3. Обнаружена отрицательная корреляция между размером ВМО и их вариабельностью. Мы предполагаем, что вариабельность ответа на ВМО вызвана постоянными, быстрыми, спонтанными колебаниями уровней возбудимости мотонейронов. Любое действие, который поднимает этот уровень или увеличивает вероятность активации мотонейронов, уменьшит вариативность ВМО. Возрастание размера ВМО может оказаться как раз такой ситуацией. В предыдущих исследованиях [Kiers, 1993] было продемонстрировано, что вариативность ВМО обратно связана с такими факторами, как интенсивность стимула, произвольное мышечное сокращение и размер поля, генерируемого магнитной катушкой. Возможно, эти же факторы положительно коррелируют с размером ВМО.
4. Обнаружена возможная положительная незначимая связь между временем реакции в теппинг-тесте и кортикоспинальной возбудимостью, отраженной в RMT (коэффициент вариации – 0.56, p -value=0.07). Однако она наблюдалась только с правой стороны и нуждается в сборе дополнительных данных для ее подтверждения или опровержения.
5. Выявлена положительная корреляция для времени реакции в теппинг-тестах с обеих сторон ($r=0,64$, $p=0,03$), которая согласуется с предыдущими

исследованиями с моторным обучением и заданиями [Schmidt & Wrisberg et al., 2004].

6. Выявлена корреляция между вариативностью ответов на одиночную и парную ТМС, это явление оказалось специфичным для каждой стороны ($c=0.792$, $r=0,002$, $c=0.758$, $r=0.0068$ для левого и правого полушария, соответственно). Однако не было найдено никакой связи между изменчивостью ответов на ТМС между сторонами, что, вероятно, подтверждает, что эта изменчивость является специфичной для каждой стороны.

Выводы

В нашем исследовании продемонстрирован эффект межполушарного торможения в направлении от доминантного к недоминантному полушарию. Также была выявлена корреляция между вариативностью ответов на одиночную и парную ТМС. Вероятно, эта изменчивость является специфичной для каждой стороны, и это явление требует продолжения исследования.

Благодарности

Мы благодарим Сергея Глаголева за организацию практики, Марию Митину за помощь в сборе данных и их обработке, Марию Назарову за организацию экспериментов и руководство, Льва Яковлева за помощь в проведении экспериментов, центр нейроэкономики и когнитивных исследований НИУ ВШЭ за возможность проведения исследования.

Список литературы

1. Никитин С. С., Куренков А. Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей. – М.: САШКО, 2003 – 378 с., илл.
2. Barker A. T. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *Journal of clinical neurophysiology*, 1991, v. 9, № 1, p.p. 26–37
3. Bernstein, N. A. The co-ordination and regulation of movements. – Oxford: Pergamon Press, 1967 – 196 p.p.
4. Bloom J. S., Hynd G. W. The role of the corpus callosum in interhemispheric transfer of information: excitation or inhibition? *Neuropsychology Review*, 2005, v. 15, № 2, p.p. 59–71
5. Cicinelli P., Pasqualetti P., Zaccagnini M., Traversa R., Oliveri M., Rossini P. Interhemispheric asymmetries of motor cortex excitability in the postacute stroke stage: a paired-pulse transcranial magnetic stimulation study. *Stroke*, 2003, v. 34, № 11, p.p.2653–2658

6. Daskalakis Z. J., Kulkarni J. A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2002, v. 114, № 1, p.p. 11–22
7. Davenport N. D., Karatekin C., White T., Lim K. Differential fractional anisotropy abnormalities in adolescents with ADHD or schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 2010, v. 181, № 3, p.p. 193–198
8. Dhawale A. K., Smith M. A., Ölveczky B. P. The role of variability in motor learning. *Annual Review of Neuroscience*, 2017, v. 40, p.p. 479–498
9. Downhill J. E., Buchsbaum M. S., Wei T. Shape and size of the corpus callosum in schizophrenia and schizotypal personality disorder. *Schizophrenia Research*, 2000, v. 42, № 3, p.p. 193–208
10. Ferbert A., Priori A., Rothwell J. C., Day B. L., Colebatch J. G., Marsden C. D. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *The Journal of Physiology*, 1992, v. 453, p.p. 525–546
11. Garrett D. D., Samanez-larkin G. R., Macdonald S. W. S., et al. Reviews moment-to-moment brain signal variability: A next frontier in human brain mapping? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2013, v. 37, № 4, p.p. 610–624
12. Hellige J. B. *Hemispheric asymmetry: what's right and what's left.* – Harvard University Press, 2001 – 396 p.p.
13. Kiers L., Cros S., Chiappa K. H., Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 1993, v. 89, № 6, p.p. 415–423
14. Latash M. L. Movements that are both variable and optimal. *Journal of Human Kinetics*, 2012, v. 34, p.p. 5–13
15. Lee D. J., Chen Y., Schlaug G. Corpus callosum: musician and gender effects. *Neuroreport*, 2003, v. 14, № 2, p.p. 205–209
16. Lin K. L., Kobayashi M., Pascual-Leone A. Effects of musical training on speech-induced modulation in corticospinal excitability. *Neuroreport*, 2002, v. 13, № 6, p.p. 899–902
17. McIntosh A. R., Rajah M. N. Age-related differences in brain activity during verbal recency memory. *Brain Research*, 2008, v. 1199, p.p. 111–125
18. McIntosh A. R., Vallesi A., Kovacevic N., Chan S. C., Stuss D. T. Age effects on the asymmetry of the motor system: evidence from cortical oscillatory activity. *Biological Psychology*, 2010, v. 85, № 2, p.p. 213–218
19. Menzler K., Belke M., Wehrmann E., Krakow K., Lengler U., Jansen A., Hamer Z. M., Oertel W. H., Rosenow F., Knake S. Men and women are different: diffusion tensor imaging reveals sexual dimorphism in the microstructure of the thalamus, corpus callosum and cingulum. *NeuroImage*, 2011, v. 54, № 4, p.p. 2557–2562
20. Mitchell T. N., Free S. L., Merschhemke M., Lemieux L., Sisodiya S. M., Shorvon S. D. Reliable callosal measurement: population normative data confirm sex-related differences. *American Journal of Neuroradiology*, 2003, v. 24, № 3, p.p. 410–418
21. Netz J., Ziemann U., Hömberg V. Hemispheric asymmetry of transcallosal inhibition in man. *Experimental Brain Research*, 1995, v. 104, № 3, p.p. 527–533
22. Oka S., Miyamoto O., Janjua N. A., Honjo-Fujiwara N., Ohkawa M., Nagao S., Itano T. Re-evaluation of sexual dimorphism in human corpus callosum. *Neuroreport*, 1999, v. 10, № 5, p.p. 937–940

23. Patton H. D., Amassian V. E. Single and multiple unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *Journal of Neurophysiology*, 1954, v. 17, № 4, p.p. 345–363
24. Persson J., Nyberg L. Structure-function correlates of cognitive decline in aging. *Cerebral Cortex*, 2006, v. 16, № 7, p.p. 907–915
25. R Core Team 2018, R: A language and environment for statistical computing. R foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <https://www.R-project.org/>
26. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Clinical neurophysiology*, 2010, v. 40, № 1, p.p. 7–17
27. Schlaug G., Lerch J. Musical training shapes structural brain development. *Journal of Neuroscience*, 2009, v. 29, № 10, p.p. 3019–3025
28. Schmidt R., Wrisberg C. Motor learning and performance – *Human Kinetics*, 2004 – 339 p.p.
29. Schnitzler A., Kessler K. R., Benecke R. Transcortically mediated inhibition of interneurons within human primary motor cortex. *Experimental Brain Research*, 1996, v. 112, № 3, p.p. 381–391
30. Shaywitz B. A., Shaywitz S. E., Pugh K. R., Constable R. T., Skudlarski P., Fulbright R. K., Gore J. C. Sex differences in the functional organization of the brain for language. *Nature*, 1995, v. 373, № 6515, p.p. 607–609
31. Stergiou N., Decker L. M. Human movement variability, nonlinear dynamics, and pathology: is there a connection? *Human Movement Science*, 2011, v. 30, № 5, p.p. 869–888
32. Summers J., Anson J. Current status of the motor program: revisited. *Human Movement Science*, 2009, v. 28, № 5, p.p. 566–577
33. Talelli P., Ewas, A., Waddingham W., Rothwell, J. C., Ward, N. S. Neural correlates of age-related changes in cortical neurophysiology. *Neuroimage*, 2008, v. 40, № 4, p.p. 1772–1781
34. Thickbroom G. W., Bymes M. L., Archer S. A., Mastaglia F. L. Motor outcome after subcortical stroke: MEPs correlate with hand strength but not dexterity. *Clinical Neurophysiology*, 2002, v. 113, № 12, p.p. 2025–2029
35. Traversa R., Cicinelli P., Bassi A., Rossini P. M., Bernardi G. Mapping after motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke*, 1997, v. 28, № 1, p.p. 110–117
36. Vollmann H., Ragert P., Conde V., Villringer A., Classen J., Witte O. W., Steele C. J. Instrument specific use-dependent plasticity shapes the anatomical properties of the corpus callosum: a comparison between musicians and non-musicians. *Frontiers in behavioral neuroscience*, 2014, v. 8, p. 245
37. Ziemann U., Tergau F., Bruns D., Baudewig J., Paulus W. Changes in human motor cortex excitability induced by dopaminergic and anti-dopaminergic drugs. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Electromyography and Motor Control*, 1997, v. 105, № 6, p.p. 430–437

Приложение

P-VALUE	FA	IIL	IIR	SPL	SPR	RTLM	RTRM	IHIFL	IHIFR	RMTR	RMTL	RTRMN	RTL MN
FA													
IIL	0,3067												
IIR	0.02876	0.00028											
SPL	0.4965	0.8513	0.6453										
SPR	0.2686	0.7461	0.8193	0.9892									
RTLM	0.7544	0.8914	0.6065	0.5391	0.1133								
RTRM	0.24	0.2445	0.1315	0.8388	0.044	0.0133							
IHIFL	0.2475	0.6899	0.617	1	0.046	0.4574	0.1163						
IHIFR	0.3743	0.7667	0.3492	0.6935	0.6734	0.838	0.5835	0.1941					
RMTR	0.2535	0.5882	0.4703	0.7609	0.1116	0.8519	0.0721	0.074	0.4563				
RMTL	0.728	0.6601	0.5466	0.7692	0.5173	0.8937	0.1714	0.1467	0.3678	0.001			
RTRMN	0.5064	0.3115	0.2842	0.946	0.0731	0.0118	< 2.2e-16	0.2515	1	0.1193	0.2252		
RTL MN	0.8204	0.7322	1	0.1543	0.07312	0.0759	0.01048	0.1367	0.5835	0.4563	0.2492	0.0060	

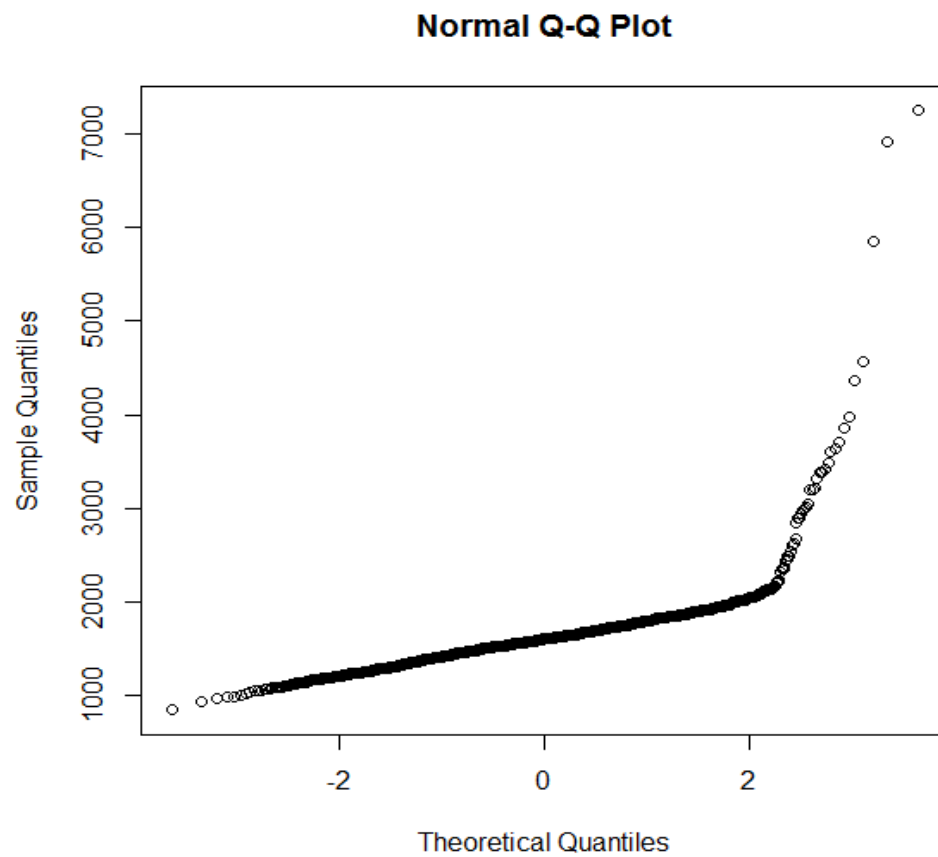
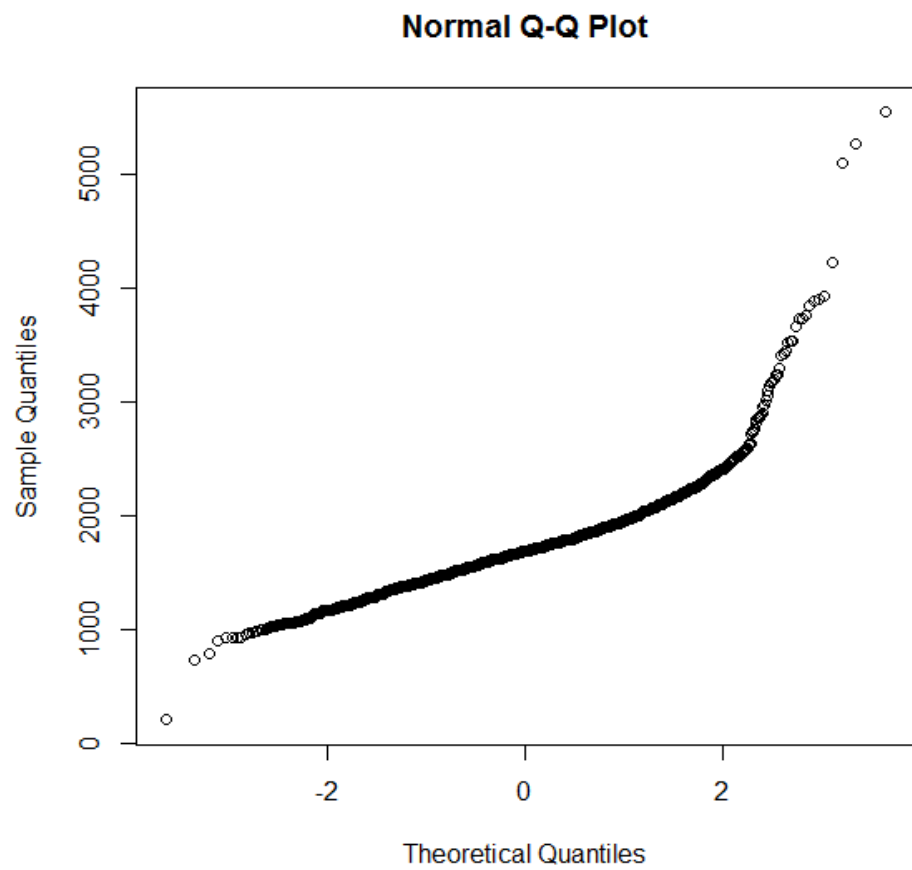
Приложение 1. Тест Спирмена для результатов ТМС-исследования (p-value). Желтым цветом выделены статистически значимые p-value.

COEFCORR	FA	IIL	IIR	SPL	SPR	RTLM	RTRM	IHIFL	IHIFR	RMTR	RMTL	RTRMN	RTL MN
FA													
IIL	-0.3846												
IIR	-0.7198	0.86467											
SPL	-0.2616	0.0607	0.1484										
SPR	-0.4135	-0.1106	0.078	0.009									
RTLM	0.1325	0.0467	0.1751	0.209	0.5393								
RTRM	-0.4699	0.383	0.4839	-0.0727	0.660	0.7363							
IHIFL	-0.4304	-0.1288	0.161	0	0.610	0.2505	0.5011						
IHIFR	-0.3375	-0.1013	0.3126	-0.1363	0.1454	0.0787	0.2	0.4236					
RMTR	-0.4255	0.1741	0.2309	0.0984	0.5068	0.0639	0.5616	0.5334	0.2511				
RMTL	-0.1356	0.1418	0.1936	0.0949	0.2191	0.0457	0.4439	0.4454	0.3013	0.796			
RTRMN	-0.2771	0.3365	0.3548	-0.0272	0.6	0.745	0.9636	0.3781	0	0.497	0.3981		
RTL MN	0.0964	-0.1168	0	-0.4636	0.6	0.563	0.754	0.4783	0.2	0.2511	0.3798	0.790	

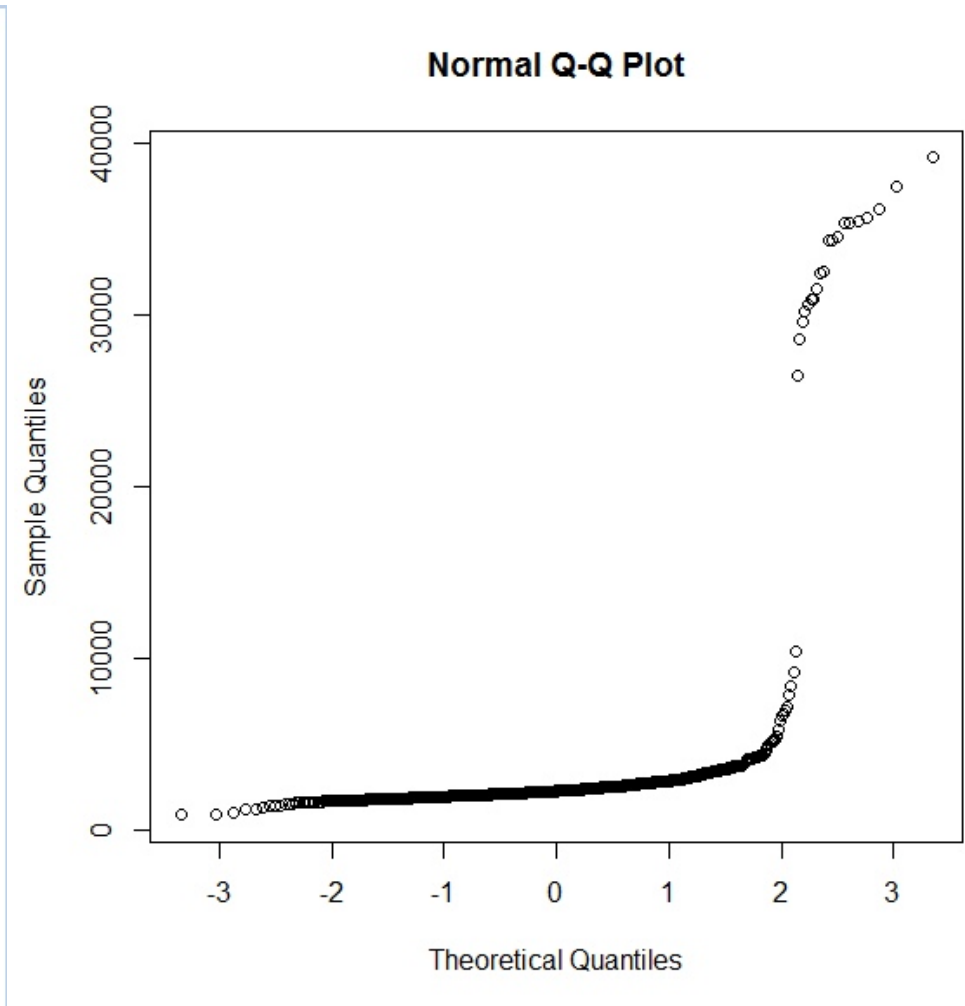
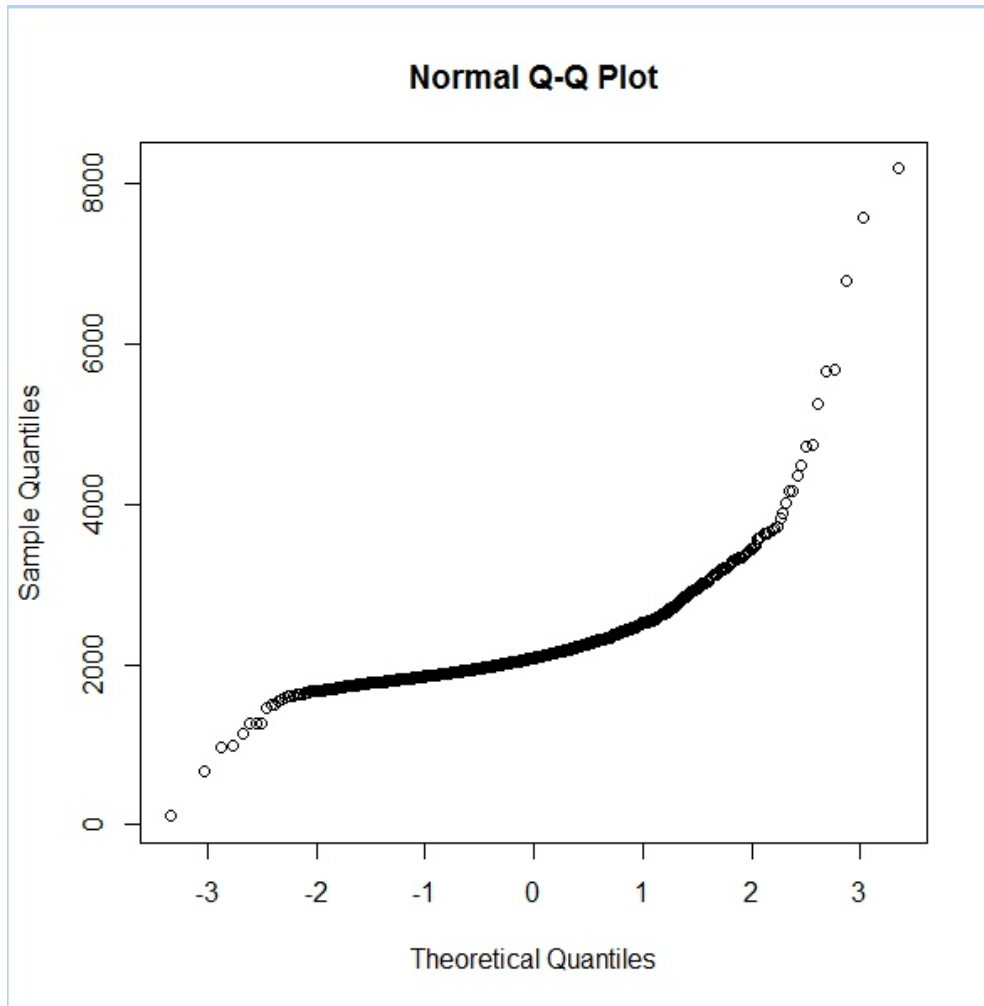
Приложение 2. Тест Спирмена для результатов ТМС-исследования (коэффициент корреляции). Желтым цветом выделены статистически значимые корреляции.

	RMT Right FDI	RMT Left FDI	Intensity instead 120% Right FDI	Intensity instead 120% Left FDI	SP MEP FDI LEFT	IHI - MEP from left FDI (left to right hemi)	SP MEP FDI RIGHT	IHI - MEP from right FDI (right to left hemi)	Coef. V FDI LEFT	Coef. V FDI RIGHT	Coef V. IHI L TO R FDI LEFT
1	35,00	38,00	1,17	1,08	1808,19	0,71	383,48	3,81	42%	75%	61%
2	40,00	40,00	1,23	1,23	2650,79	0,69	216,01	0,92	49%	159%	75%
3	33,00	27,00	1,09	1,19	2053,27	0,50	768,86	0,83	53%	42%	95%
4	42,00	45,00	1,19	1,20	1399,80	0,52	1691,06	3,65	56%	41%	84%
5	38,00	38,00	1,29	1,21	1629,94	0,87	776,80	3,95	52%	89%	55%
6	42,00	43,00	1,19	1,19	1638,57	1,12	2336,28	2,01	23%	22%	30%
7	52,00	51,00	1,19	1,20	1644,38	0,84	886,23	1,44	52%	78%	63%
8	45,00	43,00	1,20	1,21	1218,74	0,84	1617,51	1,74	41%	32%	48%
9	44,00	39,00	1,23	1,21	1817,39	0,53	1193,19	2,70	59%	85%	97%
10	45,00	39,00	1,20	1,21	1959,90	0,81	NA		32%	NA	57%
11	37,00	25,00	1,03	1,12	708,09	0,68	539,92	1,28	136%	91%	147%
mean	40,50	38,50	1,18	1,19	1634,90	0,69	972,04	2,16	0,55	0,71	0,80

Приложение 3. Таблица с данными по каждому испытуемому.



Приложение 4. График квантилей для теппинг-теста а) левой рукой, б) правой рукой.



Приложение 5. График квантилей для простой зрительно-моторной реакции а) левой рукой, б) правой рукой.