

УДК 612.821

КОННЕКТИВНОСТЬ ЭЭГ И СЕТИ ФМРТ В СОСТОЯНИИ ПОКОЯ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ И ПАЦИЕНТОВ С ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИМ УГНЕТЕНИЕМ СОЗНАНИЯ (ПИЛОТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

© 2024 г. А. С. Зигмантович¹, *, Е. В. Шарова¹, М. М. Копачка², А. С. Смирнов², Е. В. Александрова², Е. Л. Машеров², Е. М. Трошина², И. Н. Пронин², Л. Б. Окнина¹

¹ФГБУН Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН, Москва, Россия

²ФГАУ НМИЦ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва, Россия

*E-mail: alexzig@ihna.ru

Поступила в редакцию 23.05.2023 г.

После доработки 11.09.2023 г.

Принята к публикации 13.09.2023 г.

Восстановление сознания пациентов при посткоматозных бессознательных состояниях после тяжелой черепно-мозговой травмы и поиск их объективных маркеров относится к числу актуальных медико-социальных проблем. Для уточнения информативности и степени согласованности изменений гемодинамических и биоэлектрических показателей в данной работе проводили сравнительные исследования сетей функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и коннективности электроэнцефалографии (ЭЭГ) в состоянии покоя у здоровых испытуемых, а также у пациентов с посттравматическим угнетением сознания до и после терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС). Показано, что характеристики функциональной коннективности фМРТ и ЭЭГ в состоянии покоя относятся к числу информативных маркеров нейропластичности при угнетении сознания. Установлено определенное топографическое соответствие сетей фМРТ и паттерна интегральной коннективности ЭЭГ в состоянии покоя — независимо от модификации оценки последней: в режиме непрерывной регистрации либо псевдо-вызванных потенциалов (псевдо-ВП). При этом метод независимых компонент фМРТ более отчетливо выявляет особенности состояния отдельных нейронных сетей, а показатели функциональной коннективности ЭЭГ (диапазона 1-15 Гц) информативнее в оценке интегральных нейросетевых характеристик и их изменений при лечении.

Ключевые слова: функциональная коннективность, ЭЭГ, сети покоя фМРТ, угнетение сознания, черепно-мозговая травма, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС).

DOI: 10.31857/S0131164624010011

Тяжелая черепно-мозговая травма (ТЧМТ) зачастую сопровождается нарушением сознания в форме затяжных посткоматозных бессознательных состояний (*disorders of consciousness, DOC*) [1–3]. По данным нейровизуализации, одним из ведущих факторов патогенеза этих состояний являются разноуровневые структурно-функциональные разобщения, в том числе вследствие разрыва аксонов при диффузном аксональном повреждении [2, 4]. Оценка анатомической и функциональной сохранности мозга, а также его потенциальных возможностей посредством разномодальных методических подходов (функциональная магнитно-резонансная томография — фМРТ, электроэнцефалография — ЭЭГ, вызванные потенциалы — ВП) относится к числу актуальных клиничко-нейрофизиологических проблем [5, 6].

В качестве важнейшего показателя функционирования здорового и больного мозга в нейробиологии сегодня рассматривается *connectivity* — связанность областей мозга (анатомическая или функциональная) как основа обеспечения состояния покоя и разных видов деятельности [7, 8]. Получено много данных об информативности оценки коннективности ЭЭГ (по показателям корреляции, когерентности, вейвлет-синхронности и др.) для характеристики состояния сознания при патологии головного мозга по сравнению со здоровыми людьми [9–14].

Это согласуется с результатами анализа функциональных нейронных сетей покоя фМРТ (*resting state networks, RSN*) [15–17], формирование которых определяется межрегиональной скоррелированностью церебральных гемодинамиче-

ских сигналов [18]. При этом для здоровых людей в литературе описаны от 7 до 15 функциональных сетей, которые устойчиво воспроизводятся в индивидуальных и групповых исследованиях, но нарушаются при церебральной патологии [19]. К числу значимых для восстановления угнетенного сознания относят такие *RSN*, как сеть пассивной работы мозга или режима по умолчанию (*DMN — default mode network*, включающая лобный и затылочный, т.е. каудальный, компоненты), сенсомоторную, сеть управляющих функций (*УФ*) (исполнительного контроля), латеральные лобно-теменные (состоят из лобного и теменного компонентов) и аудиторную (слуховую) [15, 20, 21]. Согласно нашим предыдущим ЭЭГ-исследованиям, к их числу может относиться также речевая сеть, содержащая задневисочные и лобные компоненты [22].

Следует отметить, что в литературе *RSN* фМРТ и коннективность ЭЭГ покоя у пациентов с *DOC* в основном рассматриваются независимо друг от друга. Кроме того, в отличие от более доступного метода ЭЭГ, фМРТ имеет ряд объективных и субъективных ограничений: индивидуальная непереносимость, наличие металлических конструкций в теле, длительная вынужденная неподвижность и др. В этой связи в настоящей работе, наряду с оценкой сетей фМРТ, мы анализировали коннективность ЭЭГ, информативность которой в контексте данной проблематики показана в литературе [12–13, 23, 24]. Сопоставление показателей коннективности фМРТ и ЭЭГ в состоянии покоя представляет при этом самостоятельный независимый интерес.

К числу перспективных нейрореабилитационных направлений в клинике бессознательных состояний относят ритмическую транскраниальную стимуляцию (рТМС), способную изменять уровень корковой возбудимости, что может приводить к быстрому улучшению психической активности человека [25]. Наиболее эффективной можно представить стимуляцию лобных отделов полушарий (левой и правой дорсолатеральной префронтальной коры), что находится в тренде современных подходов нейрореабилитации [26]. Указанные области задействованы в организации так называемых управляющих функций, связанных с инициацией, планированием, регуляцией и контролем любой целенаправленной деятельности [27–29], а также в функционировании нейромедиаторных систем [30–31]. Кроме того, показана сопряженность успешности восстановления психической деятельности после ТЧМТ с ЭЭГ-характеристиками этих областей

[11, 32, 33]. В нашей предыдущей работе был проведен анализ *RSN* фМРТ в контексте оценки их изменений в процессе лечебной рТМС пациентов с *DOC* и продемонстрирована функциональная эффективность используемого алгоритма [34].

Настоящее исследование направлено на уточнения информативности и степени согласованности изменений гемодинамических и биоэлектрических показателей функциональной коннективности при оценке состояния сознания. В этом контексте проводился сравнительный анализ коннективности ЭЭГ и *RSN* фМРТ (как ее маркер для гемодинамических сигналов) у здоровых людей и пациентов с посттравматическим угнетением сознания до и после терапевтической рТМС. Последняя рассматривалась как способ достаточно быстрого изменения функционального состояния пациентов.

Следует отметить, что данное исследование является составной частью более обширного, в котором коннективность ЭЭГ (диапазона 1–15 Гц) оценивается в ответ на слуховые стимулы разной сложности [35]. При этом усредненные в ответ на каждый стимул участки ЭЭГ (т.е. ВП) сравниваются с записями фоновой ЭЭГ в режиме псевдо-ВП (усредненные фрагменты фона, выбранные в случайном порядке). В этой связи в данном пилотном проекте с сетями фМРТ покоя сопоставляли коннективность ЭЭГ не только непрерывных записей фона, но и реализаций, полученных в режиме псевдо-ВП.

В данном исследовании были поставлены следующие задачи: 1) сопоставить топографию функциональных связей ЭЭГ, оцененных в режимах длительной непрерывной записи, а также псевдо-ВП, с топографией сетей покоя фМРТ у здоровых испытуемых; 2) определить характерные изменения сетей фМРТ и коннективности ЭЭГ в состоянии покоя у пациентов с *DOC* при разной степени клинической эффективности терапевтической рТМС.

МЕТОДИКА

Объект исследования. Анализ *RSN* фМРТ и коннективности ЭЭГ был проведен у 15 здоровых испытуемых (10 мужчин и 5 женщин в возрасте 24–29 лет) и у двух пациентов (мужчин в возрасте 31 и 34 года) с посттравматическим угнетением сознания и положительными эффектами курсовой рТМС, выполнявшейся в разные сроки после ТЧМТ (от 17 дней до 4.5 лет) (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика уровня сознания пациентов до и после курсовой транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС)

Пациент	Пол	Возраст	Срок после ТЧМТ	Состояние перед курсовой рТМС		Количество сеансов рТМС	Состояние после курсовой рТМС	
				По стадиям Т.А. Доброхотовой и др. [37]	По шкале CRS-R		По стадиям Т.А. Доброхотовой и др. [37]	По шкале CRS-R
Наблюдение 1	М	34	17 дней	BC	UWS	5	АКМ-МПР	MCS+
Наблюдение 2	М	31	4.5 года	АКМ	MCS-	10	АКМ	MCS-

Примечание: ТЧМТ – тяжелая черепно-мозговая травма, UWS – синдром ареактивного бодрствования, MCS- – состояние минимального проявления сознания без выполнения инструкций, MCS+ – состояние минимального сознания с выполнением инструкций, BC – вегетативное состояние, АКМ – акинетический мутизм, МПР – мутизм с пониманием речи.

Характер травматического повреждения головного мозга и вторичных посттравматических нарушений у пациентов верифицировали по данным структурной МРТ. Текущее клиническое состояние и уровень сознания оценивали по шкале CRS-R [36], а также по стадиям восстановления психической деятельности [37]. Согласно этой оценке, на момент первого исследования один пациент находился в состоянии ареактивного бодрствования (*unresponsive wakefulness syndrome, UWS*) или в вегетативном состоянии, другой – в состоянии *minimally conscious state* минус (MCS-) или в состоянии акинетического мутизма (произвольная фиксация взора без выполнения инструкций и речевой продукции) (табл. 1). Двигательный дефект в форме гемипареза оценивали по шкале мышечной силы [38]. Оба пациента дышали самостоятельно, без кислородной поддержки.

После курса рТМС у одного пациента отмечено качественное улучшение состояния с переходом на две стадии восстановления (от UWS к MCS+ или, иначе, – к мутизму с пониманием речи и выполнением инструкций), у другого – улучшение в пределах состояния MCS- (в форме акинетического мутизма), но с появлением эмоциональных реакций.

Курсовую рТМС пациентов проводили согласно протоколу, разработанному ранее [39], на аппарате MagPro ×100 (MagVenture, Дания). Мишенями воздействия были левая и правая дорсолатеральная префронтальная кора (зоны F₃ и F₄ по системе ЭЭГ 10–20%). Длительность курса ТМС варьировала от 5 до 10 сеансов. Один сеанс рТМС включал от 1000 до 4000 импульсов с 50% мощностью от уровня индивидуального моторного порога. Он определялся по принятой в клинике методике диагностической рТМС до начала курса. Диапазон частот рТМС варьировал от 1 до 10 Гц и подбирался индивидуально. Стимуляция выполнялась на фоне назначенной, непрерываемой и неизменяемой схемы лечения, включавшей

антикоагулянтные/антиагрегантные, нейрометаболические и гастропротективные препараты, а также профилактические дозы антиконвульсантов [34].

ФМРТ-исследования выполняли на магнитно-резонансном 3.0 Тл томографе GE Healthcare (США) в состоянии покоя, в течение 10 мин 12 с. Методика получения данных подробно описана в работе [40]. Во время регистрации фМРТ проводили первичный контроль качества гемодинамических сигналов, автоматическую коррекцию уровня шума, а также оценку качества блоковых записей по присутствию двигательных артефактов. Все исследования выполняли без анестезиологической поддержки.

Выходные данные обрабатывали в программном обеспечении FMRIB Software Library (FSL) (<http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>). В процессе обработки проводили удаление артефактов, связанных с низкочастотным шумом, и коррекцию артефактов движения, преобразование функциональных данных в стандартное пространство (анатомическая структура головного мозга), а затем посредством инструмента MELODIC-ICA анализ фМРТ RSN [40]. Полученные покомпонентные данные накладывали на эталонные (при групповом анализе нормы), либо индивидуальные изображения мозга пациентов – в аксиальной, фронтальной и сагиттальной плоскостях.

При индивидуальном анализе RSN у каждого пациента по умолчанию выделяли 60 групп вокселей (крупномасштабных сетей), имеющих статистически независимые показатели динамики BOLD сигнала. Порог значимости для выделения независимых компонентов $p \leq 0.01$. Поправка на множественность сравнений производилась автоматически при снижении значения p ниже уровня 0.05. Три независимых эксперта (нейрофизиолог, рентгенолог, невролог) участвовали в верификации RSN фМРТ, дифференцируя “артефактные” и истинные нейрональные компоненты.

При групповом анализе *RSN* в норме анализ *ICA FSL* дополнялся программой *SPM (Matlab)*. После применения поправки на множественность сравнений и независимой экспертной оценки основных сетей, их идентификацию уточняли посредством пространственного кросскорреляционного анализа, с использованием шаблонов [41].

Для верификации активированных в каждой из шести исследуемых сетей покоя фМРТ структур мозга использовали программный пакет *AAL (Anatomical Automatic Labeling)*.

Учитывая результаты [34], при количественной оценке сетей покоя фМРТ основное внимание было уделено показателю максимальной интенсивности, рассчитываемому автоматически. Интенсивность является статистической характеристикой, соответствующей величине *F*-критерия Фишера. Единица ее измерения — безразмерная величина, устанавливаемая программно. Значение *F* отображалось в соответствии с градальной цветовой (или черно-белой) шкалой, где цвет соответствует значению *F*-критерия: мах интенсивность — максимальному, минимальное значение — для значения *F*-критерия при $p = 0.01$. Значения *F* для p больше минимального уровня значимости при совмещении анатомических и функциональных 3D данных не отображались.

ЭЭГ записывали на оборудовании фирмы Нейрокартограф (МБН, Россия) от 18 электродов по системе 10–20% в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Регистрацию проводили относительно ушных индифферентных электродов, с полосой пропускания от 0.1 до 35 Гц, с режекторным фильтром 50 Гц, частотой дискретизации 200 Гц. Предварительная обработка ЭЭГ включала визуальный анализ и удаление артефактов. Помимо анализа длительных, непрерывных записей ЭЭГ (не менее 1 мин), в них выбирали также 30 случайных точек, на основе которых были построены псевдо-ВП. Эпоха усреднения включала 600 мс после выбранной точки. Анализируемый частотный диапазон при этом составлял 1–15 Гц и включал основные ритмы, информативные для прогнозирования восстановления сознания [11, 42, 43].

Функциональные связи непрерывных записей ЭЭГ, а также псевдо-ВП рассчитывались и визуализировались в программе *Brainstorm* на базе *Matlab* [44] для всех электродов с применением двух методов: корреляции Пирсона и причинности по Грейнджеру. При этом для

статистического анализа непрерывные записи ЭЭГ были разделены на эпохи длительностью по 4 с для увеличения выборки данных. Метод корреляции представляет собой ненаправленную меру связности. Ее можно использовать для отображения сходств и зависимостей между двумя случайными величинами (в нашем случае, сигналами). Измеряется в интервале от -1 до $+1$ [45]. Метод причинности по Грейнджеру также является одним из способов оценки нейронных взаимодействий [46, 47]. Он позволяет выявлять причинно-следственные отношения между временными рядами на основе построения авторегрессий двух сигналов и сопоставления их прогнозов [48].

Для наглядности на схемах визуализировали связи для 16 электродов: $Fp_1, Fp_2, F_3, F_4, C_3, C_4, P_3, P_4, O_1, O_2, F_7, F_8, T_3, T_4, T_5, T_6$. Ввиду отсутствия общепринятых значений порогов визуализации для метода причинности по Грейнджеру, мы первоначально рассчитывали коннективности ЭЭГ по коэффициенту корреляции Пирсона с порогом ≥ 0.5 , т.е. выраженные и сильные [49, 50]; затем определяли направленность указанных связей с использованием второго метода — причинности по Грейнджеру (порядок модели = 10).

Статистический анализ данных ЭЭГ проводили посредством аппарата программы *Brainstorm*. Для определения разницы коннективности ЭЭГ по коэффициентам корреляции Пирсона до и после рТМС для псевдо-ВП (600 мс) и непрерывных длинных фрагментов ЭЭГ использовали критерий Вилкоксона: $FDR, p < 0.01$ для пациента 1, $p < 0.05$ для пациента 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У здоровых испытуемых при групповом анализе *RSN* фМРТ были верифицированы все 6 сетей, указанных во введении в качестве наиболее значимых для восстановления сознания (рис. 1, А). Большинство из них (за исключением лобно-теменных) имеют симметричную билатеральную топографию, отражая наличие устойчивых межполушарных структурно-функциональных взаимодействий. В трех сетях (*DMN*, лобно-теменная, речевая) фокусы активности представлены как в лобных, так и в теменных (задне-височных) областях в пределах одного полушария, указывая на сохранность функционирования лобно-теменного пространства, необходимого для сознательной деятельности [1, 51, 52].

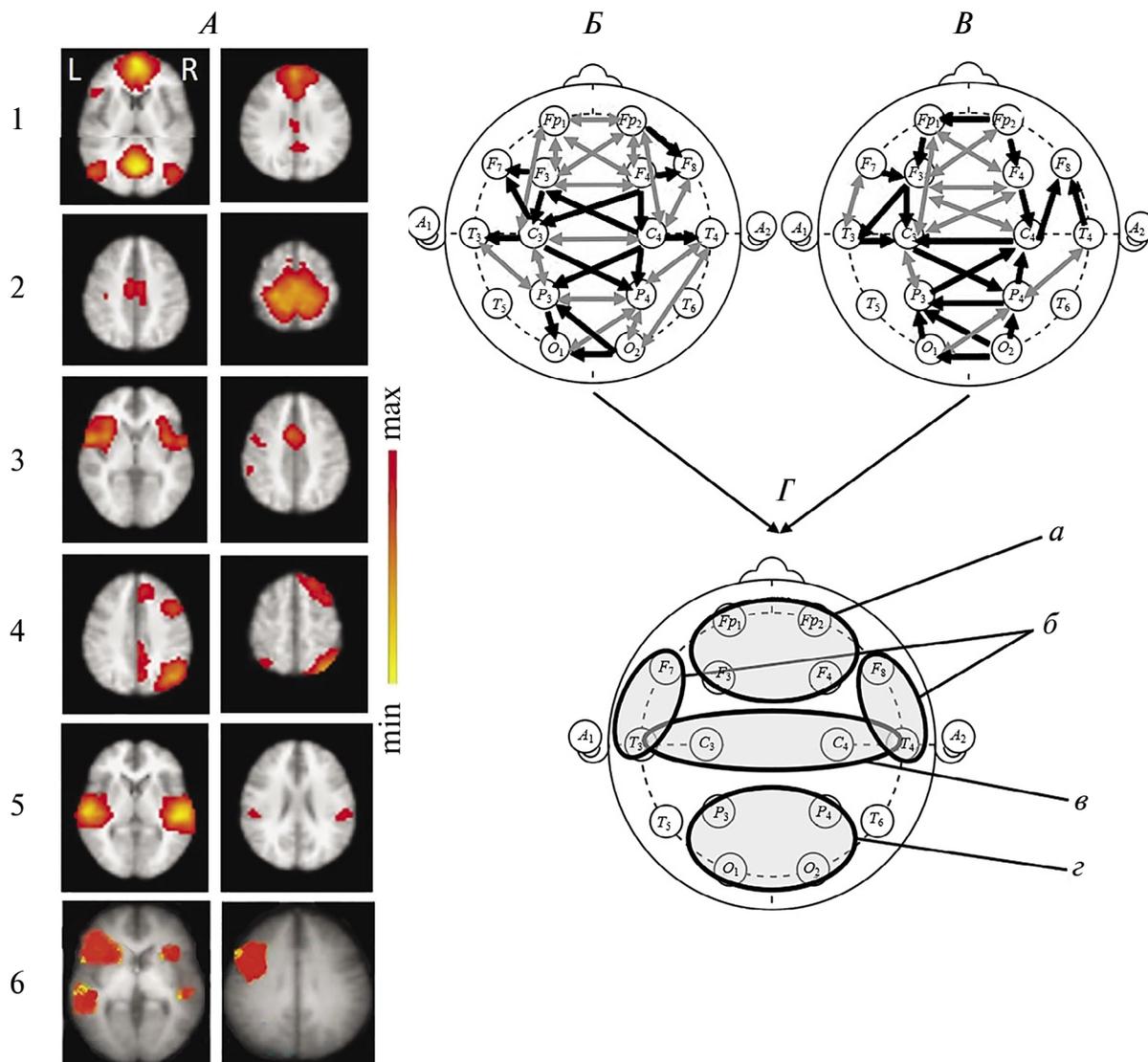


Рис. 1. Функциональные сети функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и коннективность ЭЭГ-диапазона 1–15 Гц у здоровых испытуемых в состоянии покоя ($n = 15$). *A* — усредненные по группе испытуемых RSN фМРТ: 1 — DMN, 2 — сенсомоторная, 3 — сеть управляющих функций (исполнительного контроля), 4 — лобно-теменная, 5 — слуховая, 6 — речевая. Шкала справа характеризует уровень максимальной интенсивности сети. *B, B* — усредненная в этой же группе испытуемых коннективность ЭЭГ по корреляции Пирсона. Черные линии — однонаправленные связи, серые — двунаправленные, согласно методу причинности Грейнджера. *B* — коннективности, рассчитанные на непрерывных записях, *B* — в режиме псевдо-ВП. *Г* — зоны концентрации функциональных связей ЭЭГ: *a* — лобные, *б* — височно-передневисочные, *в* — центральные, *г* — затылочно-теменные.

На рис. 1 представлены также результаты групповой оценки коннективности ЭЭГ диапазона 1–15 Гц этих испытуемых: при непрерывной записи состояния покоя (рис. 1, *B*) и в режиме псевдо-ВП (рис. 1, *B*). На обеих схемах видно значительное число внутри- и особенно межполушарных связей, превышающих уровень корреляции Пирсона 0.5. Многие из них являются разнонаправленными (согласно методу причинности Грейнджера). Важно подчеркнуть, что паттерны связей харак-

теризуются выраженным сходством друг с другом при обоих методах расчета коннективности. Хотя число отобранных связей несущественно меньше при расчете в режиме псевдо-ВП: 33 и 29 соответственно. Особенностью непрерывных записей ЭЭГ является также более частая встречаемость (на 7) двунаправленных связей.

Общее количество коннективностей ЭЭГ преобладает в передних корковых областях. В характере внутрислошарных связей, в первую очередь

для непрерывных реализаций ЭЭГ (рис. 1, Б), можно отметить преимущественную правостороннюю направленность (по Грэйджеру) и превалирование их числа в правой полушарии, что, согласно литературным данным может рассматриваться как отражение возможно большей сопряженности этой гемисферы с ощущением своего тела [53] и самоосознанием [54].

Выделить на рис. 1 на схемах Б и В локусы топографического соответствия отдельным сетям фМРТ покоя затруднительно. Однако можно отметить несколько корковых областей, характеризующихся концентрацией функциональных связей: симметричные лобные, центральные, затылочно-теменные, а также височно-передневисочные. Топография этих локусов коннективности ЭЭГ (рис. 1, Л) совпадает с активными зонами сразу нескольких сетей фМРТ покоя: *DMN*, сенсорной, управляющих функций, слуховой и речевой. Можно полагать, что указанные области концентрации связей ЭЭГ можно рассматривать в качестве зон межсетевой коннективности, наличие которой отмечено в ряде публикаций в качестве значимой для восстановления сознания [43, 55].

Далее рассматриваются результаты индивидуальных исследований пациентов с *DOC*.

Наблюдение 1. Мужчина 34 лет перенес ТЧМТ с ушибом головного мозга и диффузным аксональным повреждением (ДАП), множественными точечными геморрагическими очагами (по данным МРТ). Последовавшая за повреждением 8-дневная кома сменилась вегетативным состоянием.

Через 17 дней после травмы (до начала рТМС), уровень сознания пациента резко снижен и оценен как *UWS* по шкале *CRS-R* или вегетативное состояние, согласно стадиям [37] (табл. 1). В двигательной сфере выявлялся пирамидный тетрапарез с повышением мышечного тонуса в левой руке, а также ограничением движений в конечностях в пределах 2 баллов [38], больше справа. Второе исследование выполнено через 34 дня после травмы, на 5-й день после курсовой (5 сеансов рТМС в зонах F_3 и F_4). Состояние сознания оценивалось как *MCS+* по шкале *CRS-R* или переходное между АКМ и МПР, согласно стадиям [37] (табл. 1): неустойчивое выполнение инструкций, произвольная фиксация взгляда. Гемипарез уменьшился в левой руке и в обеих ногах до 3-х баллов.

На рис. 2, I представлены изображения *RSN* фМРТ этого пациента (из числа перечисленных

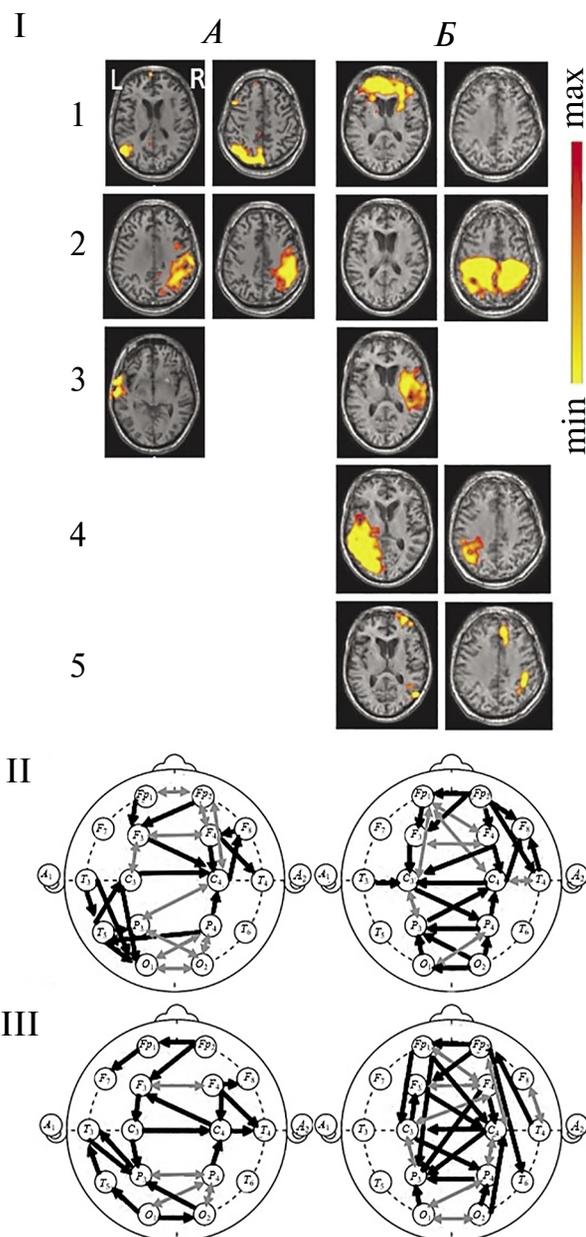


Рис. 2. Динамика сетей покоя функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и коннективности ЭЭГ-диапазона 1–15 Гц в наблюдении 1. А — исследование 1 (до ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС)), вегетативное состояние; Б — исследование 2 (через 5 дней после курсовой рТМС), состояние, переходное к мутизму с пониманием речи. I — *RSN* фМРТ: 1 — *DMN*, 2 — сенсорная, 3 — слуховая, 4 — речевая, 5 — лобно-теменная. Шкала справа как на рис. 1. II — коннективность ЭЭГ покоя в непрерывной записи. III — коннективность ЭЭГ покоя в режиме псевдо-ВП. Обозначения линий см. рис. 1.

в методике), выявляемых до (рис. 2, I, А) и после рТМС (рис. 2, I, Б) на идентичных аксиальных срезах мозга. В первом исследовании, на фоне ве-

гетативного состояния, удалось верифицировать компоненты лишь 3-х из 6 исследуемых *RSN* (рис. 2, I, А): *DMN*, сенсомоторной и слуховой. Однако эти сети резко отличны от нормы асимметричностью и фрагментарностью. В сети *DMN* доминирует левополушарный каудальный (затылочный) компонент при значительной редукции лобного. Сенсомоторная сеть представлена компонентами в глубинных отделах правого полушария. Слуховая — левосторонней активностью в базальных отделах.

Во втором исследовании, при переходе к стадии МПР (рис. 2, I, Б), у пациента были выявлены уже 5 *RSN* фМРТ за счет составляющих лобно-теменной и речевой сетей. Наряду с этим, обращает на себя внимание повышение интенсивности выраженных ранее *RSN*, подтвержденное количественно (рис. 3), и изменение их пространственной организации. Так, увеличилась билатеральная интенсивность лобного компонента сети *DMN*, а также моторной коры обоих полушарий в сенсомоторной сети. Выражена распространенная активность височной сети в правой гемисфере. Появились компоненты двух *RSN*, отсутствовавшие до стимуляции: речевой слева и правой лобно-теменной.

По данным коннективности ЭЭГ покоя (рис. 2, II и III), при первом исследовании и в непрерывных записях ЭЭГ (рис. 2, А, II), и в режиме псевдо-ВП (рис. 2, А, III) отмечается выраженная редукция межполушарных связей, в особенно-

сти диагональных. В первую очередь это касается лобной и моторной зон межсетевой интеграции. Кроме того, обеднены внутрислошарные взаимодействия, особенно в передних отделах обоих полушарий, а также затылочно-теменно-височные связи справа. Вместе с тем, представлены не характерные для нормы коннективности ЭЭГ в затылочно-теменно-центральной области левого полушария. Эти особенности ЭЭГ согласуются с асимметричностью компонентов всех выявленных сетей покоя фМРТ и их фрагментарной представленности в пределах полушария.

Во втором исследовании и в непрерывных записях ЭЭГ (рис. 2, Б, II), и в режиме псевдо-ВП (рис. 2, Б, III) наблюдается увеличение числа межполушарных связей ЭЭГ лобно-центральных и затылочно-теменных областей. Эти изменения согласуются с восстановлением билатеральной структуры сетей управляющих функций и сенсомоторной фМРТ покоя (рис. 2, Б, I, 1-2). Кроме того, выявляются двухсторонние внутрислошарные лобно-центральные коннективности ЭЭГ. В режиме псевдо-ВП более отчетливо выражено увеличение числа протяженных внутрислошарных взаимодействий: лобно-теменной слева, а также лобно-височных и затылочно-центральной справа. Перестройки внутрислошарных связей ЭЭГ согласуются появлением компонентов правой лобно-теменной, а также речевой сетей фМРТ покоя.

Таким образом, в наблюдении 1 прослеживается явная тенденция к нормализации пространственной организации связей ЭЭГ и восстановлению ряда локусов межсетевой коннективности — наряду с позитивными изменениями сетей покоя фМРТ.

Наблюдение 2. Мужчина 31 года перенес закрытую ТЧМТ с ушибом левой лобной доли, ДАП, множественными мелкими корково-подкорковыми геморрагическими очагами, развившейся впоследствии гидроцефалией.

Через 4.5 года после травмы, при исследовании до рТМС, уровень сознания пациента оценивался как *MCS*— по шкале *CRS-R* или акинетический мутизм согласно [37] (табл. 1). В двигательной сфере у него выявлялся преимущественно правосторонний тетрапарез с повышением мышечного тонуса. На МР-томограммах (рис. 4) выражено расширение боковых желудочков; атрофические изменения вещества мозга, превалирующие в лобных долях.

Спустя 17 дней после курсовой рТМС (10 сеансов в зонах F_3-F_4) в клинической картине

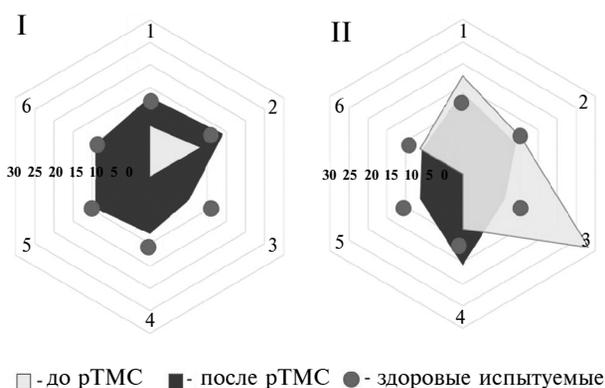


Рис. 3. Показатели максимальной интенсивности сетей покоя функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) здоровых испытуемых и пациентов с ТЧМТ. I — динамика интенсивности в наблюдении 1, II — в наблюдении 2. Серые точки — значения этого показателя в группе здоровых испытуемых. Сети покоя фМРТ: 1 — *DMN*, 2 — сенсомоторная, 3 — сеть управляющих функций (исполнительного контроля), 4 — лобно-теменная, 5 — слуховая, 6 — речевая.

пациента отмечено улучшение в пределах *MCS*– (по шкале *CRS-R*) в виде появления эмоциональных реакций (табл. 1). Снижился исходно повышенный мышечный тонус.

Сети фМРТ покоя (рис. 4, I) и до, и после рТМС были представлены только отдельными асимметричными компонентами. До терапии 5 из 6 исследуемых *RSN*: *DMN*, сенсомоторной, управляющих функций, лобно-теменной и речевой. За исключением *DMN* и лобно-теменной, они выражены в левой гемисфере. Наиболее отчетливой была динамика слуховой сети (появление приближенных по конфигурации к норме ее двусторонних компонентов) (рис. 4, Б, I), сопряженной по данным литературы, с активностью лимбической системы [56–58]. Интенсивность большинства *RSN* имеет тенденцию к снижению после рТМС (рис. 3), за исключением ее нарастания для левой лобно-теменной сети.

Структура коннективности ЭЭГ и при непрерывной записи, и в режиме псевдо-ВП отлична от нормы в обоих исследованиях (рис. 4, II и III). Однако ее изменения более динамичны по сравнению с сетями фМРТ. До рТМС отмечается редукция межполушарных связей, в первую очередь в лобной зоне межсетевого взаимодействия, при сохранности затылочно-теменного локуса. В режиме псевдо-ВП не выражены связи правого височно-передневисочного локуса. Наряду с этим представлены и даже патологически повышены по количеству связи в левом полушарии.

После рТМС коннективность ЭЭГ поменяла свою топологию и латерализацию. Важно отметить появление хотя и ослабленного локуса межполушарных связей в лобных областях при уменьшении активности затылочно-теменного. Инвертировались также внутрислошарные связи: явно увеличились в правом полушарии при их выраженной редукции в левом. Эти изменения отражают формирование также отличного от нормы, но иного по своему содержанию функционального состояния.

Таким образом, менее выразительная (по сравнению с наблюдением 1) позитивная динамика сознания в пределах *MCS*– в наблюдении 2 сопряжена с активизацией лишь отдельных дополнительных компонентов *RSN* фМРТ, за исключением появления симметричных составляющих слуховой сети, в сочетании с восстановлением единичных, присущих норме, межполушарных связей ЭЭГ.

Обобщенная информация о степени топографического соответствия коннективности ЭЭГ

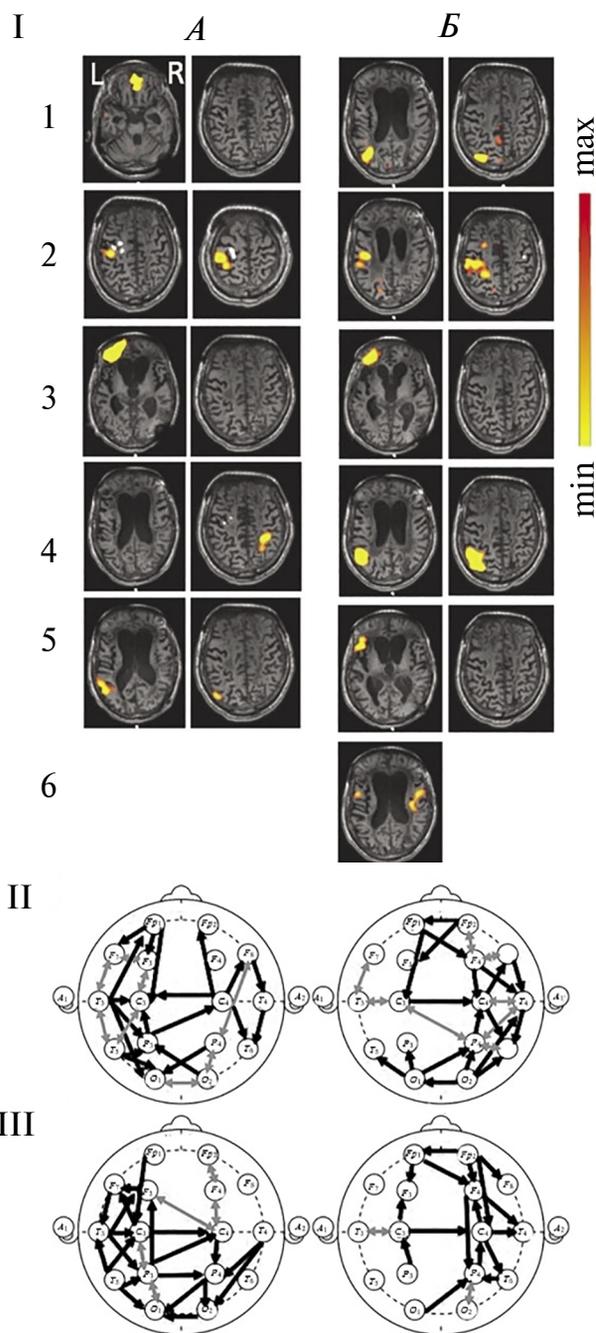


Рис. 4. Динамика сетей покоя функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и коннективности ЭЭГ-диапазона 1–15 Гц в наблюдении 2. А – исследование 1 (до терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС)), состояние акинетического мутизма; Б – исследование 2 (через 17 дней после курсовой рТМС), состояние мутизма с эмоциональными реакциями. I – *RSN* фМРТ: 1 – *DMN*, 2 – сенсомоторная, 3 – сеть управляющих функций (исполнительного контроля), 4 – лобно-теменная, 5 – речевая, 6 – слуховая. Шкала справа как на рис. 1. II – коннективность ЭЭГ покоя в непрерывной записи. III – коннективность ЭЭГ покоя в режиме псевдо-ВП. Обозначения линий см. рис. 1 и 2.

в режиме непрерывной записи и псевдо-ВП представлена в табл. 2. В ней в формализованном виде суммированы данные о наличии зон концентрации функциональных связей ЭЭГ в группе нормы и в наблюдениях пациентов с *DOC*.

Общее число пар сравнения равно 25, количество совпадения — 20, т.е. 80%. Статистическая оценка этих данных показала, что гипотеза о том, что результаты методов не связаны, отвергается критерием χ^2 на уровне значимости 0.08%.

Значительное сходство поведения коннективности ЭЭГ покоя в непрерывных реализациях и в режиме псевдо-ВП подтверждается при статистической оценке индивидуальных изменений этих показателей пациентов после рТМС по сравнению с исходным состоянием (рис. 5). При том, что динамика характеристик коннективности ЭЭГ для обоих режимов вычисления в каждом случае практически одинакова, видны выраженные различия направленности этих изменений между наблюдениями. В первом (рис. 5, А) — это распространенное усиление синхронизации био-потенциалов, преобладающее в левой гемисфере. Важно отметить, что исходно практически все изменяющиеся связи были сниженными относительно группы нормы от 15 до 50%. После стимуляции связи ЭЭГ усиливались, приближаясь к нормативным значениям, достигая их, однако, лишь для ограниченного числа пар.

Отчасти указанные изменения согласуются с динамикой топографии коннективности ЭЭГ (рис. 2, II, III): увеличение числа длинных межполушарных и иных диагональных связей в качестве возможного механизма межполушарной интеграции. Кроме того, отмечаемое усиление

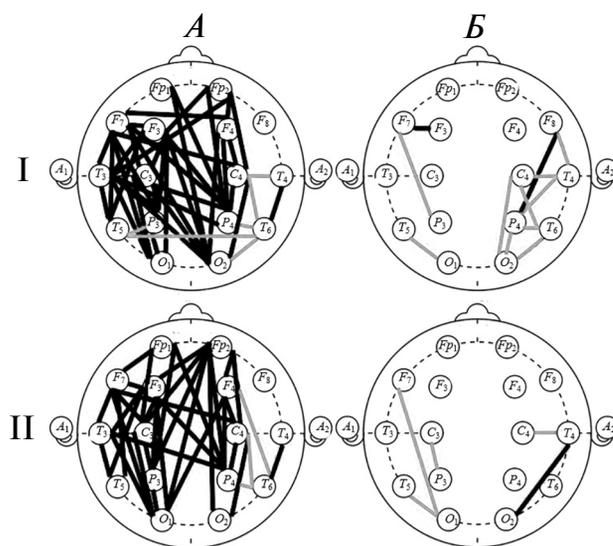


Рис. 5. Коннективности ЭЭГ покоя, значимо изменяющиеся после курсовой ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) в индивидуальных наблюдениях пациентов с посттравматическим угнетением сознания. I — различия связей непрерывных реализаций ЭЭГ; II — различия связей в режиме псевдо-ВП. А — наблюдение 1, Б — наблюдение 2. Черные линии — коннективности ЭЭГ, усиленные после рТМС по сравнению с состоянием до стимуляции, серые линии — ослабленные. Различия оценены посредством коэффициентов корреляции Пирсона. У пациента 1 (А) — критерий Вилкоксона, $FDR, p < 0.01$. У пациента 2 (Б) — критерий Вилкоксона, $FDR, p < 0.05$.

коннективности в левой височно-передневисочной зоне сопряжено с увеличением их количества, более выраженного в непрерывных записях ЭЭГ (рис. 2, II).

Таблица 2. Распределение локусов активации по данным коннективности электроэнцефалографии (ЭЭГ) непрерывных отрезков ЭЭГ и в режиме псевдо-ВП

Наблюдение		Локус коннективности	Лобный	Центральный	Затылочно-теменной	Височно-передневисочные	ОТР
Здоровые испытуемые		ДЗ	+	+	+	+	<i>d</i>
		ПВП	+	+	+	+	—
1	До	ДЗ	—	—	+	—	<i>s</i>
		ПВП	—	—	+	—	<i>s</i>
	П	ДЗ	+	+	+	<i>d</i>	—
		ПВП	+	+	+	<i>d</i>	—
2	До	ДЗ	—	—	+	<i>s</i>	<i>s</i>
		ПВП	—	—	+	<i>s</i>	<i>s, d</i>
	П	ДЗ	—	—	+	+	<i>d</i>
		ПВП	—	—	—	—	—

Примечание: ДЗ — длинные записи, ПВП — псевдо-вызванные потенциалы, До — до рТМС, П — после рТМС, *d* — справа, *s* — слева, ОТР — затылочно-височно-теменная область, “+” — наличие локуса, “—” — отсутствие локуса.

Для наблюдения 2 после рТМС, как и на топограммах коннективности ЭЭГ (рис. 4 II, III), напротив, характерно значимое ослабление связей в задних отделах левого полушария. Важно отметить, что в исходных записях наблюдалось выраженное превышение их нормативных значений (т.е. патологическое усиление), варьирующее от 17 до 104%, но тенденцию к снижению после курсовой рТМС с нормализацией отмечалось лишь в единичных парах. Отмечаемые ранее на топограммах изменения межполушарных взаимодействий (преимущественная редукция в задних областях, но появление в передних, рис. 4, II, III) происходили на фоне сохраняющегося снижения их значений относительно нормы и были статистически незначимыми — даже с учетом их относительно либеральной оценки. Достоверное усиление касается лишь отдельных затылочно-теменно-височных связей правого полушария, что также согласуется с динамикой их топографии.

Таким образом, статистический анализ является весомым и информативным дополнением к анализу топографии коннективности ЭЭГ. Его результаты подтверждают однонаправленность поведения коннективности ЭЭГ в обеих модификациях оценки и обосновывают правомерность использования ее обобщенной характеристики при качественных топографических сопоставлениях с организацией сетей фМРТ покоя (табл. 3).

Из табл. 3 следует, что здоровым испытуемым, находящимся в ясном сознании, присуще наличие всех 6 исследуемых сетей фМРТ покоя, 5 из которых характеризуются наличием компонентов в обоих полушариях, обусловленных межполушарной синхронизацией гемодинамических сигналов. Это согласуется с данными ЭЭГ о представленности всех четырех основных локусов межсетевой коннективности. Нарастание дефицита сознания и произвольной двигательной активности сопряжено с поступательной редукцией основных сетей покоя фМРТ: УФ, слуховой и речевой. Оставшиеся представлены лишь односторонними компонентами — с их перемещением в сети *DMN* от фронтальных к каудальным отделам. Наименьшее число *RSN* выявлено у пациента 1 в вегетативном состоянии при первом исследовании. В состоянии акинетического мутизма (оба исследования второго пациента) нейросетевые «повреждения» касались, главным образом, изменений пространственной организации выраженных кортикальных компонентов, что отмечалось в литературе ранее [59]. Указанным нарушениям *RSN* фМРТ соответствуют определенные изменения организации связей ЭЭГ: ослабление

или редукция центрального и лобного локусов межсетевой коннективности при сохранности затылочно-теменного, а также лишь односторонней представленностью височно-передневисочного.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о наличии определенного соответствия топографии сетей фМРТ и паттерна интегральной коннективности ЭЭГ (диапазона 1-15 Гц) в состоянии покоя — независимо от модификации оценки последней: в режиме непрерывной регистрации либо псевдо-ВП. У здоровых людей это касается, прежде всего, выраженности зон неспецифической концентрации связей ЭЭГ или межсетевой коннективности, значимых для восстановления сознания [43, 55]. В наблюдениях с посттравматическим *DOC* указанное соответствие подтверждается однонаправленностью нарушений организации *RSN* фМРТ (уменьшение числа выявляемых сетей и их дезинтеграция: асимметричность, отсутствие характерной для нормы временной синхронизации активности внутрисетевых составляющих) и интегральной коннективности ЭЭГ покоя (редукция либо преимущественное ослабление по сравнению с группой контроля, в первую очередь — локусов межполушарного взаимодействия, а также протяженных внутрислошарных связей, чаще правосторонних). Выявленные нарушения функциональной коннективности при *DOC* коррелируют с литературными данными [60] и могут быть частично объяснены фактором ДАП, присутствующим в диагнозе.

И у здоровых людей, и у пациентов с *DOC* показано значительное сходство пространственной организации интегральной коннективности ЭЭГ, а также ее статистически значимых изменений после курсовой рТМС при двух вариантах оценки этой характеристики: в непрерывных длительных записях и в режиме псевдо-ВП. Это обосновывает правомерность использования данного подхода в анализе связей биопотенциалов при записи ВП разнотипной модальности.

Результаты исследования показывают, что терапевтическая рТМС префронтальной коры способна активировать нейронные сети, либо их отдельные компоненты — с тенденцией к нормализации топологии и повышению максимальной интенсивности *RSN* фМРТ, а также частичному восстановлению локусов межсетевой функциональной коннективности ЭЭГ. К числу отмечаемых у пациентов общих эффектов рТМС можно отнести выраженность функциональных изменений, в первую очередь, в отношении компонентов, близких к зонам стимуляции (лобные

Таблица 3. Сопоставление сетей покоя функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) и локусов коннективности электроэнцефалографии (ЭЭГ)

Состояние	Сети фМРТ						Локусы ЭЭГ				
	<i>DMN</i>	Сенсомоторная	УФ	Слуховая	Речевая	Лобно-теменная	Лобный	Центральный	Затылочно-теменной	Височно-передне-височные	<i>ОТР</i>
ВС	кауд <i>s</i>	<i>d</i>	<i>s</i>	—	—	-	±	±	+	<i>d</i>	<i>s</i>
АКМ	лобный слабый	<i>s</i>	—	—	задне-височный <i>s</i>	тем <i>d</i>	—	±	+	<i>s</i>	<i>s, d</i>
АКМЭ	кауд <i>s</i>	<i>s</i>	<i>s</i>	+	Лобный <i>s</i>	тем <i>s</i>	+	—	±	<i>d</i>	<i>d</i>
МПР	лобный	+	—	<i>d</i>	лобно-височный <i>s</i>	лобный и тем <i>d</i>	+	+	+	<i>d</i>	—
Ясное	+	+	+	+	+	+	+	+	+	<i>s, d</i>	<i>d</i>

Примечание: *DMN* — default mode network (сеть режима по умолчанию), ВС — вегетативное состояние, АКМ — акинетический мутизм, АКМ — мутизм с эмоциональными реакциями, МПР — мутизм с пониманием речи, *d* — справа, *s* — слева, *ОТР* — затылочно-височно-теменная область, кауд. — затылочный компонент, тем. — теменной компонент, «+» - наличие компонента, «-» — отсутствие компонента. УФ — управляющие функции.

и передне-височные слева), значимых для формирования практически всех исследуемых *RSN*. В структуре коннективности ЭЭГ восстанавливаются при этом протяженные лобно-центральные и лобно-теменные связи, представленные в группе контроля, но отсутствующие у пациентов до стимуляции. Важность состояния этих коннективностей для формирования и регресса *DOC* показана в ряде мультидисциплинарных исследований [61–63].

Наряду с однонаправленностью поведения нейросетевых характеристик коннективности фМРТ и ЭЭГ покоя, нами отмечен и ряд специфических методических возможностей. В то время как *ICA*-анализ фМРТ более отчетливо выявляет особенности состояния отдельных нейронных сетей, показатели функциональной коннективности ЭЭГ диапазона 1–15 Гц информативнее в оценке интегральных нейросетевых (общесистемных) характеристик и их изменений при лечении. Сопоставление активности отдельных *RSN* с поведением коннективности определенных частотных составляющих ЭЭГ представляется перспективным направлением дальнейших исследований [64].

Полагаем, что потенциал реализации функциональных церебральных взаимодействий в значительной степени определяется морфологией ТЧМТ: состоянием проводящих путей и вещества мозга [2], что подтверждается данными МРТ в приведенных наблюдениях. В этом плане большое значение имеют сроки после травмы. Выразительный клинический и нейросетевой пози-

тивный результат рТМС показан в наблюдении 1 в ранние сроки после ТЧМТ. Менее результативной была стимуляция в наблюдении 2, спустя 4.5 года после травмы.

Полученные результаты демонстрируют, в том числе, значимость рТМС в качестве одного из эффективных нейрореабилитационных подходов при *DOC* [26], а также изменения функциональной коннективности мозга в качестве механизма его успешности. Данные статистического анализа изменений коннективности ЭЭГ после рТМС свидетельствуют о возможном адаптивном влиянии этого воздействия на функциональную активность головного мозга: усиление исходно сниженных относительно нормы функциональных связей и ослабление патологически усиленных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Сопоставление показателей функциональной коннективности мозга в состоянии покоя по данным *ICA* фМРТ, а также корреляции сигналов ЭЭГ диапазона 1–15 Гц у здоровых людей и у пациентов с посттравматическим угнетением сознания выявило однонаправленность поведения исследуемых разномодальных нейросетевых характеристик при наличии, однако, ряда специфических методических особенностей. Показано значительное сходство поведения коннективности ЭЭГ в двух модификациях ее оценки: в режимах непрерывной регистрации, а также псевдо-ВП.

У пациентов с *DOC* выявлены нарушения топологии и снижение интенсивности *RSN* фМРТ, а также редукция или ослабление функциональных связей ЭЭГ, прежде всего, в центральной и лобной зонах межсетевое взаимодействия. Терапевтическая рТМС способна активировать нейронные сети, либо их отдельные компоненты — с тенденцией к нормализации топологии (данные фМРТ) и восстановлению межсетевой функциональной коннективности (данные ЭЭГ) — на фоне позитивной динамики в сфере сознания. Таким образом, показатели функциональной коннективности фМРТ и ЭЭГ в состоянии покоя относятся к числу информативных маркеров нейропластичности при посттравматическом угнетении сознания.

Этические нормы. Все исследования проведены в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующих обновлениях, и одобрены локальными этическими комитетами Института высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН (Москва) и Национального медицинского исследовательского центра нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России (Москва), протокол № 3 от 04.05.2023 г.

Информированное согласие. Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения ему потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования. У пациентов с ТЧМТ письменное информированное согласие подписывали родственники, которые получили полную информацию о методах и целях исследования.

Финансирование работы Работа выполнена в рамках государственного задания Министерства образования и науки Российской Федерации на 2021–2023 гг.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Laureys S., Tononi G.* Functional neuroimaging / The Neurology of Consciousness: cognitive neuroscience and neuropathology (s1). Elsevier, 2009. 423 p.
2. *Потапов А.А., Данилов Г.В., Сычев А.А. и др.* Клинические и магнитно-резонансные томографические предикторы длительности комы, объема интенсивной терапии и исходов при черепно-мозговой травме // Ж. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2020. Т. 84. № 4. С. 5.
3. *Giaco J.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al.* Practice Guideline Update Recommendations Summary: Disorders of Consciousness // Arch. Phys. Med. Rehabil. 2018. V. 99. № 9. P. 1699.
4. *Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I.* Neuroimaging of traumatic brain injury. Springer, Switzerland, 2014. 159 p.
5. *Greicius M.* Resting-state functional MRI: a novel tool for understanding brain networks in neuropsychiatric disorders / Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry. Academic Press. United States, 2016. P. 2472.
6. *Coquelet N., De Tiège X., Destoky F. et al.* Comparing MEG and high-density EEG for intrinsic functional connectivity mapping // NeuroImage. 2020. V. 210. P. 116556.
7. *Deco G., Cruzat J., Cabral J. et al.* Awakening: Predicting external stimulation to force transitions between different brain states // Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 2019. V. 116. № 36. P. 18088.
8. *Anokhin K.V.* The Cognitome: Seeking the fundamental neuroscience of a theory of consciousness // Neurosc. Behav. Physiology. 2021. V. 51. № 7. P. 915.
9. *Грундель О.М.* Оптимальный уровень когерентности ЭЭГ и его значение в оценке функционального состояния мозга человека // Журн. Высш. нервн. деят. им. И.П. Павлова. 1980. Т. 30. № 1. С. 62.
10. *Boldyreva G.N., Zavoronkova L.A., Sharova E.V., Dobronravova I.S.* Electroencephalographic intercentral interaction as a reflection of normal and pathological human brain activity // Span. J. Psychol. 2007. V. 10. № 1. P. 169.
11. *Шарова Е.В., Челябинина М.В., Коробкова Е.В. и др.* ЭЭГ-корреляты восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травм // Ж. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко. 2014. Т. 78. № 1. С. 14.
12. *Sharova E.V., Pogosbekyan E.L., Korobkova E.V. et al.* Interhemispheric connectivity and attention in patients with disorders of consciousness after severe traumatic brain injury // J. Neurol. Stroke. 2018. V. 8. P. 245.
13. *Cacciola A., Naro A., Milardi D. et al.* Functional brain network topology discriminates between patients with minimally conscious state and unresponsive wakefulness syndrome // J. Clin. Med. 2019. V. 8. № 3. P. 306.
14. *Carrasco Gómez M., Keijzer H.M., Ruijter B.J. et al.* EEG functional connectivity contributes to outcome prediction of postanoxic coma // Clin. Neurophysiol. 2021. V. 132. № 6. P. 1312.
15. *Demertzi A., Antonopoulos G., Heine L. et al.* Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients // Brain. 2015. V. 138. Pt. 9. P. 2619.

16. *Di Perri C., Thibaut A., Heine L. et al.* Measuring consciousness in coma and related states // *World J. Radiol.* 2014. V. 6. № 8. P. 589.
17. *Crone J.S., Lutkenhoff E.S., Vespa P.M., Monti M.M.* A systematic investigation of the association between network dynamics in the human brain and the state of consciousness // *Neurosc. Conscious.* 2020. V. 2020. № 1. P. niaa008.
18. *Мартынова О.В., Сушинская-Тетерева А.О., Балаев В.В., Иваницкий А.М.* Корреляция функциональной связанности областей мозга, активных в состоянии покоя, с поведенческими и психологическими показателями // *Журн. Выssh. нервн. деят. им. И.П. Павлова.* 2016. Т. 66. № 5. С. 541.
19. *Gilbert N., Bernier R.A., Calhoun V.D. et al.* Diminished neural network dynamics after moderate and severe traumatic brain injury // *PloS One.* 2018. V. 13. № 6. P. e0197419.
20. *Caeyenberghs K., Leemans A., Heitger M.H. et al.* Graph analysis of functional brain networks for cognitive control of action in traumatic brain injury // *Brain.* 2012. V. 135. № 4. P. 1293.
21. *Sharp D.J., Scott G., Leech R.* Network dysfunction after traumatic brain injury // *Nat. Rev. Neurol.* 2014. V. 10. № 3. P. 156.
22. *Зигмантович А.С., Окнина Л.Б., Копачка М.М. и др.* Функциональные вейвлет-связи в состоянии покоя, отражающие восстановление сознания у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой // *Физиология человека.* 2021. Т. 47. № 2. С. 22.
23. *Rapp P.E., Keyser D.O., Albano A. et al.* Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods // *Front. Hum. Neurosci.* 2015. V. 9. P. 11.
24. *Popa L.L., Dragos H., Pantelemon C. et al.* The role of quantitative EEG in the diagnosis of neuropsychiatric disorders // *J. Med. Life.* 2020. V. 13. № 1. P. 8.
25. *Копачка М.М., Шарова Е.В., Александрова Е.В. и др.* В поисках эффективного алгоритма ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в нейрореабилитации пациентов, перенёвших тяжелую черепно-мозговую травму (аналитический обзор литературы) // *Ж. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко.* 2019. Т. 3. № 6. С. 111.
26. *Thibaut A., Schiff N., Giacino J. et al.* Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness // *Lancet Neurol.* 2019. V. 18. № 6. P. 600.
27. *Лурия А.Р.* Основы нейропсихологии. М.: Изд-во МГУ, 2002. С. 174.
28. *Petersen S.E., Posner M.I.* The attention system of the human brain: 20 years after // *Ann. Rev. Neurosci.* 2012. V. 35. P. 73.
29. *Friedman N.P., Robbins T.W.* The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function // *Neuropsychopharmacology.* 2022. V. 47. № 1. P. 72.
30. *Hoffmann M.* The human frontal lobes and frontal network systems: an evolutionary, clinical, and treatment perspective // *ISRN Neurol.* 2013. V. 2013. P. 892459.
31. *Cools R., Arnsten A.F.* Neuromodulation of prefrontal cortex cognitive function in primates: the powerful roles of monoamines and acetylcholine // *Neuropsychopharmacology.* 2022. V. 47. № 1. P. 309.
32. *Гриндель О.М., Романова Н.В., Зайцев О.С. и др.* Математический анализ электроэнцефалограмм в процессе восстановления сознания после тяжелой черепно-мозговой травмы // *Ж. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсаковой.* 2006. Т. 106. № 12. С. 47.
33. *Thibaut A., Panda R., Annen J. et al.* Preservation of brain activity in unresponsive patients identifies MCS star // *Ann. Neurol.* 2021. V. 90. № 1. P. 89.
34. *Зигмантович А.С., Шарова Е.В., Копачка М.М. и др.* Изменения сетей покоя фМРТ у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой при терапевтической ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (клиническое наблюдение) // *Общ. реаниматология.* 2022. Т. 18. № 2. С. 53.
35. *Zigantovich A.S., Oknina L.B., Kopachka M.M. et al.* Task-related reorganization of functional connectivity in early detection of consciousness in patients with severe brain injury // *Arch. Clin. Biomed. Res.* 2019. V. 3. № 6. P. 374.
36. *Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J.* The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004. V. 85. № 12. P. 2020.
37. *Доброхотова Т.А., Потапов А.А., Зайцев О.С. и др.* Обратимые посткоматозные бессознательные состояния // *Соц. и клин. психиатр.* 1996. Т. 6. № 2. С. 26.
38. *McPeak L.A.* *Physiatric history and examination / Physical Medicine and Rehabilitation.* WB Saunders Company, 1996. P. 3.
39. *Kopachka M., Sharova E., Alexandrova E. et al.* Therapeutic possibilities of transcranial magnetic stimulation in patients after traumatic brain injury (updated report) // *Clin. Neurophysiology.* 2019. V. 130. № 7. P. e115.
40. *Gavron A.A., Deza-Araujo Y.I., Sharova E.V. et al.* Group and individual fMRI analysis of the main resting state networks in healthy subjects // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2020. V. 50. P. 288.
41. *Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L. et al.* Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 31. P. 13040.
42. *Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A. et al.* EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation // *Clin. Neurophysiol.* 2015. V. 126. № 5. P. 959.
43. *Schorr B., Schlee W., Arndt M., Bender A.* Coherence in resting-state EEG as a predictor for the recovery from

- unresponsive wakefulness syndrome // *J. Neurol.* 2016. V. 263. № 5. P. 937.
44. *Tadel F., Baillet S., Mosher J.C. et al.* Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis // *Comput. Intell. Neurosci.* 2011. V. 2011. P. 879716.
 45. *Wang G.J., Xie C., Stanley H.E.* Correlation structure and evolution of world stock markets: Evidence from Pearson and partial correlation-based networks // *Comput. Econ.* 2018. V. 51. P. 607.
 46. *Granger C.W.* Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods // *Econometrica.* 1969. V. 37. № 3. P. 424.
 47. *Kamiński M., Ding M., Truccolo W.A., Bressler S.L.* Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance // *Biol. Cybern.* 2001. V. 85. P. 145.
 48. *Hesse W., Möller E., Arnold M., Schack B.* The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies // *J. Neurosci. Methods.* 2003. V. 124. № 1. P. 27.
 49. *Русинов В.С., Грундель О.М., Болдырева Г.Н., Ваккар Е.М.* Биопотенциалы мозга человека. М.: Медицина, 1987. С. 254.
 50. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2002. С. 305.
 51. *Bor D., Sath A.K.* Consciousness and the prefrontal parietal network: insights from attention, working memory, and chunking // *Front. Psychol.* 2012. V. 3. P. 63.
 52. *Thibaut A., Bruno M.A., Chatelle C. et al.* Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients // *J. Rehabil. Med.* 2012. V. 44. № 6. P. 487.
 53. *Lopez C., Halje P., Blanke O.* Body ownership and embodiment: Vestibular and multisensory mechanisms // *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 38. № 3. P. 149.
 54. *Velichkovsky B.M., Krotkova O.A., Kotov A.A. et al.* Consciousness in a multilevel architecture: Evidence from the right side of the brain // *Conscious. Cogn.* 2018. V. 64. P. 227.
 55. *Окнина Л.Б., Машеров Е.Л., Зайцев О.С., Александрова Е.В.* Переключение между нейронными сетями необходимо для восстановления сознания после тяжелой травмы мозга // *Физиология человека.* 2022. Т. 48. № 1. С. 57.
 56. *Kraus K.S., Canlon B.* Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. Effects of noise and tinnitus // *Hear. Res.* 2012. V. 288. № 1-2. P. 34.
 57. *Liégeois-Chauvel C., Bénar C., Krieg J. et al.* How functional coupling between the auditory cortex and the amygdala induces musical emotion: a single case study // *Cortex.* 2014. V. 60. P. 82.
 58. *Chen Y.C., Xia W., Chen H. et al.* Tinnitus distress is linked to enhanced resting-state functional connectivity from the limbic system to the auditory cortex // *Hum. Brain Mapp.* 2017. V. 38. № 5. P. 2384.
 59. *Bruno M.A., Majerus S., Boly M. et al.* Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients // *J. Neurol.* 2012. V. 259. № 6. P. 1087.
 60. *Demertzi A., Tagliazucchi E., Dehaene S. et al.* Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 2. P. eaat7603.
 61. *Leon-Carrion J., Leon-Dominguez U., Pollonini L. et al.* Synchronization between the anterior and posterior cortex determines consciousness level in patients with traumatic brain injury (TBI) // *Brain Res.* 2012. V. 1476. P. 22.
 62. *Malagurski B.* Neural signatures of consciousness abolition and recovery from coma. Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III. 2018. P. 184.
 63. *Захарова Н.Е., Данилов Г.В., Потапов А.А. и др.* Прогностическое значение МРТ-классификации уровней и локализации травматического повреждения мозга в зависимости от сроков обследования пациентов // *Ж. Вопр. нейрохир. им. Н.Н. Бурденко.* 2019. Т. 83. № 4. С. 45.
 64. *Chennu S., Finoia P., Kamau E. et al.* Spectral Signatures of Reorganised Brain Networks in Disorders of Consciousness // *PLoS Comput. Biol.* 2014. V. 10. № 10. P. e1003887.

REFERENCES

1. *Laureys S., Tononi G.* Functional neuroimaging / *The Neurology of Consciousness: cognitive neuroscience and neuropathology (s1).* Elsevier, 2009. 423 p.
2. *Potapov A.A., Danilov G.V., Sychev A.A. et al.* [Clinical and MRI predictors of coma duration, critical care intensity and outcomes in traumatic brain injury] // *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N.N. Burdenko.* 2020. V. 84. № 4. P. 5.
3. *Giacino J.T., Katz D.I., Schiff N.D. et al.* Practice Guideline Update Recommendations Summary: Disorders of Consciousness // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2018. V. 99. № 9. P. 1699.
4. *Zakharova N., Kornienko V., Potapov A., Pronin I.* Neuroimaging of traumatic brain injury. Springer, Switzerland, 2014. 159 p.
5. *Greicius M.* Resting-state functional MRI: a novel tool for understanding brain networks in neuropsychiatric disorders / *Genomics, Circuits, and Pathways in Clinical Neuropsychiatry.* Academic Press. United States, 2016. P. 2472.
6. *Coquelet N., De Tiège X., Destoky F. et al.* Comparing MEG and high-density EEG for intrinsic functional connectivity mapping // *NeuroImage.* 2020. V. 210. P. 116556.
7. *Deco G., Cruzat J., Cabral J. et al.* Awakening: Predicting external stimulation to force transitions

- between different brain states // Proc. Nat. Acad. Sci. U.S.A. 2019. V. 116. № 36. P. 18088.
8. *Anokhin K.V.* The Cognitome: Seeking the fundamental neuroscience of a theory of consciousness // Neurosc. Behav. Physiology. 2021. V. 51. № 7. P. 915.
 9. *Grindel' O.M.* [Optimal level of EEG coherence and its importance in evaluating the functional state of the human brain] // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova. 1980. V. 30. № 1. P. 62.
 10. *Boldyreva G.N., Zhavoronkova L.A., Sharova E.V., Dobronravova I.S.* Electroencephalographic intercentral interaction as a reflection of normal and pathological human brain activity // Span. J. Psychol. 2007. V. 10. № 1. P. 169.
 11. *Sharova E.V., Chelyapina M.V., Korobkova E.V., Kulikov M.A., Zaitsev O.S.* [EEG correlates of consciousness recovery after traumatic brain injury] // Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N.N. Burdenko. 2014. V. 78. № 1. P. 14.
 12. *Sharova E.V., Pogosbekyan E.L., Korobkova E.V. et al.* Interhemispheric connectivity and attention in patients with disorders of consciousness after severe traumatic brain injury // J. Neurol. Stroke. 2018. V. 8. P. 245.
 13. *Cacciola A., Naro A., Milardi D. et al.* Functional brain network topology discriminates between patients with minimally conscious state and unresponsive wakefulness syndrome // J. Clin. Med. 2019. V. 8. № 3. P. 306.
 14. *Carrasco Gómez M., Keijzer H.M., Ruijter B.J. et al.* EEG functional connectivity contributes to outcome prediction of postanoxic coma // Clin. Neurophysiol. 2021. V. 132. № 6. P. 1312.
 15. *Demertzi A., Antonopoulos G., Heine L. et al.* Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients // Brain. 2015. V. 138. Pt. 9. P. 2619.
 16. *Di Perri C., Thibaut A., Heine L. et al.* Measuring consciousness in coma and related states // World J. Radiol. 2014. V. 6. № 8. P. 589.
 17. *Crone J.S., Lutkenhoff E.S., Vespa P.M., Monti M.M.* A systematic investigation of the association between network dynamics in the human brain and the state of consciousness // Neurosc. Conscious. 2020. V. 2020. № 1. P. niaa008.
 18. *Martynova O.V., Sushinskaya-Tetereva A.O., Balaev V.V., Ivanitskii A.M.* [Correlation of functional connectivity of brain areas active in the resting state with behavioral and psychological indicators] // Zh. Vyssh. Nerv. Deiat. Im. I.P. Pavlova. 2016. V. 66. № 5. P. 541.
 19. *Gilbert N., Bernier R.A., Calhoun V.D. et al.* Diminished neural network dynamics after moderate and severe traumatic brain injury // PloS One. 2018. V. 13. № 6. P. e0197419.
 20. *Caeyenberghs K., Leemans A., Heitger M.H. et al.* Graph analysis of functional brain networks for cognitive control of action in traumatic brain injury // Brain. 2012. V. 135. № 4. P. 1293.
 21. *Sharp D.J., Scott G., Leech R.* Network dysfunction after traumatic brain injury // Nat. Rev. Neurol. 2014. V. 10. № 3. P. 156.
 22. *Zigmantovich A.S., Oknina L.B., Kopachka M.M. et al.* Functional wavelet connectivity in resting state reflects consciousness recovery in patients with severe traumatic brain injury // Human Physiology. 2021. V. 47. № 2. P. 128.
 23. *Rapp P.E., Keyser D.O., Albano A. et al.* Traumatic brain injury detection using electrophysiological methods // Front. Hum. Neurosci. 2015. V. 9. P. 11.
 24. *Popa L.L., Dragos H., Pantelemon C. et al.* The role of quantitative EEG in the diagnosis of neuropsychiatric disorders // J. Med. Life. 2020. V. 13. № 1. P. 8.
 25. *Kopachka M.M., Sharova E.V., Alexandrova E.V. et al.* [In search of an effective algorithm for rhythmic transcranial magnetic stimulation in neurorehabilitation after severe traumatic brain injury] // Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N.N. Burdenko. 2019. V. 3. № 6. P. 115.
 26. *Thibaut A., Schiff N., Giacino J. et al.* Therapeutic interventions in patients with prolonged disorders of consciousness // Lancet Neurol. 2019. V. 18. № 6. P. 600.
 27. *Luriya A.R.* Basic Neuropsychology. M.: MSU Press, 2002. P. 174.
 28. *Petersen S.E., Posner M.I.* The attention system of the human brain: 20 years after // Ann. Rev. Neurosci. 2012. V. 35. P. 73.
 29. *Friedman N.P., Robbins T.W.* The role of prefrontal cortex in cognitive control and executive function // Neuropsychopharmacology. 2022. V. 47. № 1. P. 72.
 30. *Hoffmann M.* The human frontal lobes and frontal network systems: an evolutionary, clinical, and treatment perspective // ISRN Neurol. 2013. V. 2013. P. 892459.
 31. *Cools R., Arnsten A.F.* Neuromodulation of prefrontal cortex cognitive function in primates: the powerful roles of monoamines and acetylcholine // Neuropsychopharmacology. 2022. V. 47. № 1. P. 309.
 32. *Grindel' O.M., Romanova N.V., Zaitsev O.S. et al.* [Mathematical analysis of EEG in consciousness recovery after traumatic brain injuries] // Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S.S. Korsakova. 2006. V. 106. № 12. P. 47.
 33. *Thibaut A., Panda R., Annen J. et al.* Preservation of brain activity in unresponsive patients identifies MCS star // Ann. Neurol. 2021. V. 90. № 1. P. 89.
 34. *Zigmantovich A.S., Sharova E.V., Kopachka M.M. et al.* Changes in resting fMRI networks in patients with severe traumatic brain injury during therapeutic rhythmic transcranial magnetic stimulation (case report) // General Reanimatology. 2022. V. 18. № 2. P. 53.
 35. *Zigmantovich A.S., Oknina L.B., Kopachka M.M. et al.* Task-related reorganization of functional connectivity in early detection of consciousness in patients with severe brain injury // Arch. Clin. Biomed. Res. 2019. V. 3. № 6. P. 374.

36. *Giacino J.T., Kalmar K., Whyte J.* The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 2004. V. 85. № 12. P. 2020.
37. *Dobrokhotova T.A., Potapov A.A., Zaitsev O.S. et al.* [Reversible postcomatose unconscious states] // *Zh. Sots. Kiln. Psihiatr.* 1996. V. 6. № 2. P. 26.
38. *McPeak L.A.* *Physiatric history and examination / Physical Medicine and Rehabilitation.* WB Saunders Company, 1996. P. 3.
39. *Kopachka M., Sharova E., Alexandrova E. et al.* Therapeutic possibilities of transcranial magnetic stimulation in patients after traumatic brain injury (updated report) // *Clin. Neurophysiology.* 2019. V. 130. № 7. P. e115.
40. *Gavron A.A., Deza-Araujo Y.I., Sharova E.V. et al.* Group and individual fMRI analysis of the main resting state networks in healthy subjects // *Neurosci. Behav. Physiol.* 2020. V. 50. P. 288.
41. *Smith S.M., Fox P.T., Miller K.L. et al.* Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2009. V. 106. № 31. P. 13040.
42. *Bagnato S., Boccagni C., Sant'Angelo A. et al.* EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation // *Clin. Neurophysiol.* 2015. V. 126. № 5. P. 959.
43. *Schorr B., Schlee W., Arndt M., Bender A.* Coherence in resting-state EEG as a predictor for the recovery from unresponsive wakefulness syndrome // *J. Neurol.* 2016. V. 263. № 5. P. 937.
44. *Tadel F., Baillet S., Mosher J.C. et al.* Brainstorm: a user-friendly application for MEG/EEG analysis // *Comput. Intell. Neurosci.* 2011. V. 2011. P. 879716.
45. *Wang G.J., Xie C., Stanley H.E.* Correlation structure and evolution of world stock markets: Evidence from Pearson and partial correlation-based networks // *Comput. Econ.* 2018. V. 51. P. 607.
46. *Granger C.W.* Investigating causal relations by econometric models and cross-spectral methods // *Econometrica.* 1969. V. 37. № 3. P. 424.
47. *Kamiński M., Ding M., Truccolo W.A., Bressler S.L.* Evaluating causal relations in neural systems: Granger causality, directed transfer function and statistical assessment of significance // *Biol. Cybern.* 2001. V. 85. P. 145.
48. *Hesse W., Möller E., Arnold M., Schack B.* The use of time-variant EEG Granger causality for inspecting directed interdependencies of neural assemblies // *J. Neurosci. Methods.* 2003. V. 124. № 1. P. 27.
49. *Rusinov V.S., Grindel' O.M., Boldyreva G.N., Vakar E.M.* *Human brain biopotentials.* M.: Medicine, 1987. P. 254.
50. *Rebrova O.Yu.* Statistical analysis of medical data. Application of the application package STATISTICA. M.: MediaSphere, 2002. P. 305.
51. *Bor D., Sath A.K.* Consciousness and the prefrontal parietal network: insights from attention, working memory, and chunking // *Front. Psychol.* 2012. V. 3. P. 63.
52. *Thibaut A., Bruno M.A., Chatelle C. et al.* Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients // *J. Rehabil. Med.* 2012. V. 44. № 6. P. 487.
53. *Lopez C., Halje P., Blanke O.* Body ownership and embodiment: Vestibular and multisensory mechanisms // *Clin. Neurophysiol.* 2008. V. 38. № 3. P. 149.
54. *Velichkovsky B.M., Krotkova O.A., Kotov A.A. et al.* Consciousness in a multilevel architecture: Evidence from the right side of the brain // *Conscious. Cogn.* 2018. V. 64. P. 227.
55. *Oknina L.B., Masherov E.L., Zaitsev O.S., Alexandrova E.V.* Switching between neural networks is necessary to consciousness recovery after severe traumatic brain injury // *Human Physiology.* 2022. V. 48. № 1. P. 46.
56. *Kraus K.S., Canlon B.* Neuronal connectivity and interactions between the auditory and limbic systems. Effects of noise and tinnitus // *Hear. Res.* 2012. V. 288. № 1-2. P. 34.
57. *Liégeois-Chauvel C., Bénar C., Krieg J. et al.* How functional coupling between the auditory cortex and the amygdala induces musical emotion: a single case study // *Cortex.* 2014. V. 60. P. 82.
58. *Chen Y.C., Xia W., Chen H. et al.* Tinnitus distress is linked to enhanced resting-state functional connectivity from the limbic system to the auditory cortex // *Hum. Brain Mapp.* 2017. V. 38. № 5. P. 2384.
59. *Bruno M.A., Majerus S., Boly M. et al.* Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients // *J. Neurol.* 2012. V. 259. № 6. P. 1087.
60. *Demertzi A., Tagliazucchi E., Dehaene S. et al.* Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination // *Sci. Adv.* 2019. V. 5. № 2. P. eaat7603.
61. *Leon-Carrion J., Leon-Dominguez U., Pollonini L. et al.* Synchronization between the anterior and posterior cortex determines consciousness level in patients with traumatic brain injury (TBI) // *Brain Res.* 2012. V. 1476. P. 22.
62. *Malagurski B.* Neural signatures of consciousness abolition and recovery from coma. Doctoral dissertation, Université Paul Sabatier-Toulouse III. 2018. P. 184.
63. *Zakharova N.E., Danilov G.V., Potapov A.A. et al.* [Prognostic value of MRI-classification of levels and localization of traumatic brain injury depending on the timing of the examination of patients] // *Zh. Vopr. Neurokhir. Im. N.N. Burdenko.* 2019. V. 83. № 4. P. 45.
64. *Chennu S., Finoia P., Kamau E. et al.* Spectral Signatures of Reorganised Brain Networks in Disorders of Consciousness // *PLoS Comput. Biol.* 2014. V. 10. № 10. P. e1003887.

Connectivity of EEG and fMRI Network in the Resting State in Healthy People and Patients with Post-Traumatic Disorder of Consciousness

A. S. Zigmantovich^{a, *}, E. V. Sharova^a, M. M. Kopachka^b, A. S. Smirnov^b,
E. V. Alexandrova^b, E. L. Masherov^b, E. M. Troshina^b, I. N. Pronin^b, L. B. Oknina^a

^a*Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology, RAS, Moscow, Russia*

^b*Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia, Moscow, Russia*

**E-mail: alexzig@ihna.ru*

Recovery of consciousness in patients with post-comatose unconscious states after severe traumatic brain injury and the search for their objective markers are among the urgent medical and social problems. To clarify the information content and the degree of consistency of changes in hemodynamic and bioelectrical parameters, in this work we carried out comparative studies of fMRI networks and EEG connectivity at rest in healthy subjects, as well as in patients with post-traumatic disorders of consciousness before and after therapeutic rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS). It was shown that the characteristics of the functional connectivity of fMRI and EEG at rest are among the informative markers of neuroplasticity during depression of consciousness. A certain topographic correspondence between the fMRI networks and the EEG integral connectivity pattern at rest was established, regardless of the modification of the latter assessment: in the continuous recording mode or pseudo-EP. At the same time, the method of independent fMRI components more clearly reveals the features of the state of individual neural networks, and the indicators of EEG functional connectivity (range 1–15 Hz) are more informative in assessing the integral neural network characteristics and their changes during treatment.

Keywords: functional connectivity, EEG, fMRI resting networks, disorders of consciousness, traumatic brain injury, rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS).