

УДК 612.821.2

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПОСТИНСУЛЬТНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭКЗОСКЕЛЕТА КИСТИ ПОД УПРАВЛЕНИЕМ ИНТЕРФЕЙСА «МОЗГ-КОМПЬЮТЕР»

CLINICAL EXPERIENCE OF POST-STROKE REHABILITATION WITH THE USE OF HAND EXOSKELETON CONTROLLED BY BRAIN-COMPUTER INTERFACE

Фролов А.А.^{1,2}
Мокиенко О.А.^{2,3}
Бирюкова Е.В.^{1,2}
Бобров П.Д.^{1,2}
Люкманов Р.Х.^{2,3}
Кондур А.А.⁴
Джалагогия И.З.¹

Frolov AA^{1,2}
Mokienko OA^{2,3}
Biryukova EV^{1,2}
Bobrov PD^{1,2}
Lukmanov RK^{2,3}
Kondur AA⁴
Dzhalagonyia IZ¹

¹ФГБНУ Учреждение РАН «Институт высшей нервной деятельности и нейрофизиологии РАН»

²ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.В. Пирогова» Минздрава России

³ФГБНУ «Научный центр неврологии»

⁴ГБУ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского»

¹Institute of Higher Nervous Activity and Neurophysiology RAS

²Pirogov Russian National Research Medical University

³Research Center of Neurology

⁴Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute

Цель – оценить эффективность процедуры двигательной реабилитации с использованием экзоскелета кисти руки, управляемого ИМК.

Материалы и методы. Исследование было проведено на 60 пациентах, 46 имели ишемический, 14 – геморрагический инсульт. 42 пациента составляли основную группу, они проходили реабилитационную процедуру с использованием экзоскелета кисти руки, управляемого интерфейсом «мозг-компьютер» (ИМК). 18 пациентов составляли контрольную группу. Они проходили имитацию указанной реабилитационной процедуры. Система экзоскелет – ИМК содержала энцефалограф NVX52 («Медицинские компьютерные системы», Россия), персональный компьютер и экзоскелет кисти руки («Андроидная техника», Россия). Оценка двигательных функций проводилась с помощью неврологических шкал ARAT и Fugl-Meyer. Статистическую обработку результатов проводили с помощью тестов Манна–Уитни, Уилкоксона, χ^2 , коэффициента корреляции Спирмена, дисперсионного анализа RM-ANOVA с применением пакета Statsoft Statistica v. 6.0.

Результаты. Показано, что постинсультные больные способны управлять ИМК с той же эффективностью, что здоро-

Aim – to evaluate the efficiency of the motor recovery rehabilitation procedure with the use of hand exoskeleton controlled by the brain-computer interface (BCI).

Materials and methods. 60 post-stroke patients participated in the study. 46 patients had ischemic stroke and 14 had hemorrhagic stroke. 42 patients of the main experimental group were trained in kinesthetic motor imagery using hand exoskeleton controlled by BCI, 18 patients of the control group carried out the imitating procedure. Exoskeleton - BCI system consists of encephalograph NVX52 («Medical Computer Systems», Russia), personal computer and hand exoskeleton («Android Technique», Russia). Motor functions were estimated by neurological scales ARAT and Fugl-Meyer. Results were statistically analyzed by Mann-Whitney, Wilcoxon and χ^2 tests, Spearman's correlation and RM-ANOVA using Statsoft Statistica v. 6.0.

Results. It is shown that post-stroke patients are able to control BCI with the same efficiency as healthy subjects, regardless of the duration, severity and localization of the disease. Ten days of BCI training

вые испытуемые, независимо от давности, тяжести и локализации заболевания. В результате десятидневной тренировки происходит значимое улучшение двигательных функций по показателям неврологических шкал ARAT и Fugl-Meyer. Улучшение обеспечивается в основном за счет мелких движений кисти. По многим разделам неврологических шкал улучшение двигательных функций достоверно выше, чем в контрольной группе, хотя по общим баллам статистического отличия от контрольной группы не обнаружено.

Заключение. Показано, что реабилитационная процедура с использованием экзоскелета кисти, управляемого ИМК, значимо улучшает движения паретичной руки у постинсультных больных независимо от давности, тяжести и локализации заболевания. Увеличение длительности тренировок способствует повышению эффективности реабилитации.

Ключевые слова: двигательная реабилитация, интерфейс «мозг-компьютер», ЭЭГ, экзоскелет кисти.

significantly improved patients' motor functions according to neurological scales ARAT and Fugl-Meyer. Improvement was mainly provided by the small movements of the hand. According to several sections of neurological scales, improvement in the main group is significantly higher than in the control group. However, according to general scores, statistically significant difference between two groups was not observed.

Conclusion. It is shown that the rehabilitation procedure using hand exoskeleton controlled by BCI significantly improves motor functions of the paretic arm regardless of the duration, severity and localization of the disease. Increase of the training duration enhances the rehabilitation efficiency.

Keywords: motor recovery, brain-computer interface, EEG, hand exoskeleton.

■ ВВЕДЕНИЕ

Постинсультный паралич является одной из основных причин инвалидности. Поэтому создание более совершенных методов восстановления движений, которые бы способствовали улучшению качества жизни таких больных, является весьма актуальной проблемой. Однако ни один из существующих методов двигательной реабилитации не имеет наивысшего уровня доказательности и степени рекомендации в отношении восстановления двигательных функций руки. Средним уровнем доказательности обладают технология виртуальной реальности, роботизированные методики (за счет обеспечения большого количества повторов движений), терапия, основанная на ограничении (за счет максимально возможного вовлечения пораженной конечности в функциональные, прикладные движения), а также «мысленные тренировки», в частности воображение движения [1, 2].

Известно, что при кинестетическом (в отличие от зрительного) воображении движений активируются почти те же области мозга, что и при совершении движений [3]. Идея совместить активацию моторных областей мозга с помощью воображения движений с контролем степени этой активации по биологической обратной связи лежит в основе использования для реабилитации постинсультных и посттравматических больных интерфейсов «мозг-компьютер» (ИМК). Особенно перспективным представляется использование технологии ИМК в комплексе с экзоскелетом паретичной конечности, т.к. в этом случае центральная моторная команда подкрепляется периферийным сигналом о ее исполнении.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность процедуры двигательной реабилитации с использованием экзоскелета кисти руки, управляемого ИМК, в рамках многоцентрового слепого рандомизированного контролируемого исследования.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводится на базе трех центров (НЦН, МОНИКИ и городская клиническая больница № 31) с декабря 2014 г. и будет продолжаться до включения в общей сложности 120 пациентов. Протокол, критерии включения пациентов в основную и контрольную группы, а также результаты более ранних этапов исследования описаны в работах [4, 5]. Протокол исследования зарегистрирован в международном реестре клинических исследований Национального института здоровья США ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT02325947).

Пациенты основной группы проходят тренировки с технологией «ИМК–экзоскелет», а пациенты контрольной группы — с имитатором данной технологии. Всего в каждой группе до 12 тренировок длительностью до 40 мин, ежедневно кроме выходных дней (допустимый интервал — до 3 дней). С пациентами обеих групп также проводят стандартные реабилитационные мероприятия: лечебную гимнастику с инструктором, массаж.

Для отбора участников исследования был проведен скрининг 245 пациентов. Критериям включения соответствовал 71 пациент, 11 из них отказались участвовать после первой или второй процедуры. Таким образом, полное исследование и анализ его результатов был проведен на 60 пациентах. 46 пациентов имели ишемический и 14 — геморрагический инсульт. Все участники подписали информационное согласие.

В исследовании используется ИМК, основанный на анализе паттернов ЭЭГ при воображении движений кистей рук. Регистрация проводилась 40 электродами. Сигналы ЭЭГ фильтруются в полосе частот от 5 до 30 Гц. В исследовании применяли классификатор паттернов ЭЭГ, основанный на методе Байеса, который при значительной экономии затрат на вычисления лишь незначительно уступает в точности классификации другим более изощренным методам [6].

В состав комплекса «ИМК–экзоскелет» входит энцефалограф NVX52 («Медицинские компьютерные системы», Россия), персональный компьютер (ОС Windows 7),

осуществляющий сбор данных, их классификацию и передачу команды внешним техническим устройствам, монитор компьютера, осуществляющий зрительную обратную связь, и экзоскелет кисти руки, осуществляющий кинестетическую обратную связь. На кисти паретичной руки фиксируется экзоскелет («Андроидная техника», Россия), предназначенный для сгибания-разгибания пальцев кисти в объеме, не превышающем физиологический. В процессе тренинга пациент сидит за столом перед компьютерным монитором, руки лежат на подлокотниках кресла или на столе перед ним в удобном положении. В центре темного экрана монитора находится круг, служащий для фиксации взгляда, вокруг него расположены 3 стрелки для обозначения инструкций изменяющимся цветом. Пациент выполняет одну из трех инструкций: расслабиться, кинестетически представить медленное разгибание пальцев левой или правой кисти. Инструкции на воображение разгибания пальцев правой и левой руки предъявляются в случайном порядке, каждая в течение 10 с. Между инструкциями по воображению движений предъявляется инструкция «расслабиться» также в течение 10 с. По инструкции «расслабиться» пациент должен спокойно сидеть и смотреть в центр экрана. Результаты распознавания выполняемой ментальной задачи предъявляются пациенту по зрительной и кинестетической обратной связи: в случае успешного распознавания классификатором задачи, соответствующей предъявляемой инструкции, фиксирующая взор метка в середине экрана меняет яркость, а экзоскелет разгибает пальцы кисти. При распознавании других задач яркость метки не меняется и экзоскелет не срабатывает.

Один тренинг (одна процедура) содержит до трех вышеописанных сессий, каждая длительностью 10 мин. Между сессиями пациент отдыхает в течение 5 мин. Во время процедуры имитации используется комплекс ИМК в том же составе и при тех же условиях, что и в основной группе. Пациенты группы контроля выполняют инструкцию «расслабиться, следить за изменением цвета стрелок». Цвет стрелок меняется в случайном порядке, каждое изменение длится 10 с, при этом экзоскелет раскрывает пальцы паретичной кисти при предъявлении стрелки, ей соответствующей. Таким образом, пациент из контрольной группы не воображает движение и не пытается управлять экзоскелетом, а получает процедуру пассивной механотерапии паретичной кисти.

До и после курса тренингов пациентам проводят оценку движений и силы в руке с помощью шкал Fugl-Meyer Assessment scale (FM) и Action Research Arm Test (ARAT).

Статистическую обработку результатов проводили с помощью тестов Манна–Уитни, Уилкоксона и χ^2 , коэффициента корреляции Спирмена и дисперсионного анализа RM-ANOVA с применением пакета прикладных программ Statsoft Statistica v. 6.0. Данные представлены в виде медианы и 25%, 75% квартилей медианы. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Исследователь, производящий клиническую оценку пациентов, не знал о группе, в которую включен пациент.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Не было статистически значимых различий по показателям возраста, локализации, давности и тяжести инсульта, как между пациентами основной и контрольной групп, так и пациентами трех центров.

Как показано на **рис. 1**, все пациенты основной группы были способны управлять ИМК примерно с тем же качеством, что и здоровые испытуемые. Не было также обнаружено зависимости качества управления от давности, тяжести или локализации инсульта.

В **таблице 1** показано, что и в основной, и в контрольной группе наблюдалось улучшение двигательной функции руки по шкалам ARAT и FM (разделы, посвященные руке: A–D). Однако только в основной группе выявлено улучшение шарового захвата кисти, щипкового захвата пальцев кисти, а также крупных движений руки (шкала ARAT).

Между группами статистически значимых различий по методу RM-ANOVA в улучшении двигательной функции выявлено не было. В основной группе клинически значимое улучшение двигательной функции руки по шкале ARAT (увеличение на 5 баллов и более) и по шкале FM (увеличение на 7 баллов и более) отмечено у 31% пациентов. Клинически значимое улучшение двигательной функции руки по обеим шкалам выявлено у 17% пациентов основной группы. При этом наблюдавшаяся положительная динамика отмечена преимущественно за счет восстановления двигательной функции кисти.

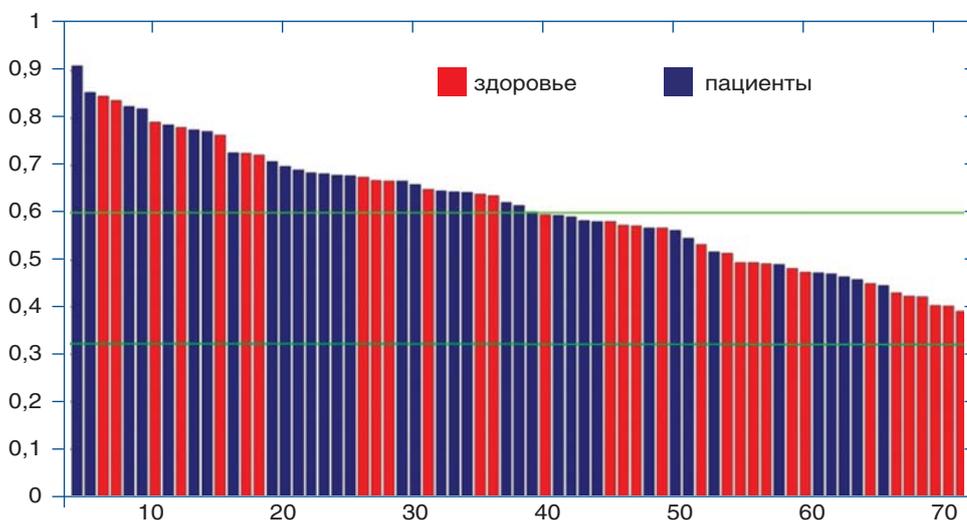


Рисунок 1. Распределение показателя качества управления ИМК — доли правильных ответов классификатора — для постинсультных больных и здоровых испытуемых на пятый день тренировки. Для трех инструкций доля случайных правильных ответов составляет 0.33.

Параметр	Основная группа (n=42)	Контрольная группа (n=18)	Область изменения
ARAT			
Общий бал	До 4.5 [0, 31] После 7 [1, 43] p < 0.001	7 [0, 30] 9 [0.31] 0.008	0 – 57
Шаровой захват	До 1.5 [0, 14] После 3.5 [0, 15] p < 0.001	0.5 [0, 12] 1.5 [0, 12] 0.345	0 – 18
Цилиндрический захват	До 0.5 [0, 8] После 1.5 [0, 10] p < 0.001	1 [0, 6] 2 [0, 7] 0.028	0 – 12
Щипковый захват	До 0 [0, 7] После 1 [0, 12] p = 0.002	1 [0, 4] 1 [0, 5] 0.675	0 – 18
Крупные движения руки	До 2 [0, 7] После 3 [1, 7] p < 0.001	1.5 [0, 6] 2 [0, 6] 0.178	0 - 9
Число случаев улучшения на 5 баллов и более, % (n)	31 (13)	11 [2]	0 – 100
FM			
Двигательные функции верхней конечности	До 27.5 [10, 40] После 33.5 [15, 47] p < 0.001	12.5 [11, 49] 17.5 [12, 51] p < 0.001	0 – 66
Число случаев улучшения на 7 баллов и более, % (n)	31 (13)	11 (2)	0 – 100

Таблица 1. Изменение основных клинических показателей в основной и контрольной группах (Прим. Красным цветом выделены статистически значимые изменения.)

Исходная степень пареза по шкале FM (разделы В–С)	N	Шкала FM, баллы		
		Before	After	P
Плегия или грубый парез, 0–12 баллов	28	2 [1, 6]	2.5 [1, 8]	0.002
Из них 0–7 баллов	23	1 [1, 2]	2 [1, 6]	0.002
Умеренный или легкий парез, 13–24 балла	14	17 [14, 21]	22 [18, 24.0]	0.002

Таблица 2. Улучшение двигательных функций паретичной кисти у пациентов основной группы в зависимости от исходной тяжести заболевания

В контрольной группе доля пациентов с клинически значимым улучшением двигательной функции руки была меньше: 11% по шкалам ARAT и FM. Ни в основной, ни в контрольной группе восстановление функции руки не зависело от давности инсульта и возраста

пациента. В каждой из групп выявлена умеренная или средняя корреляция степени восстановления функции руки (и, в частности, кисти) по шкале ARAT и исходной тяжести неврологического дефицита ($r = 0,4, p < 0,05$), однако в основной группе статистически значимое улучшение функции кисти наблюдали как в подгруппе с исходно тяжелым парезом, так и в подгруппе с исходно легким или умеренным парезом (табл. 2).

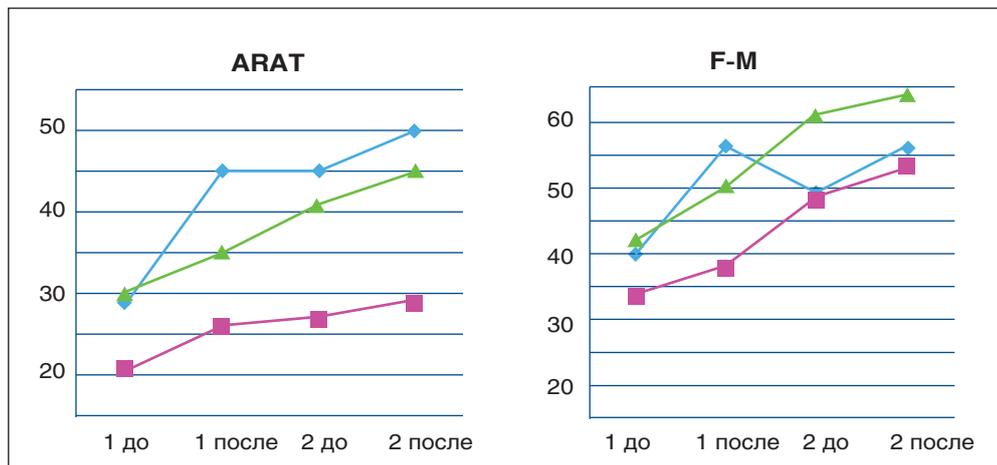


Рисунок 2. Динамика показателей двигательной функции руки у пациентов, прошедших два курса тренировок. I и II — номер госпитализации (курса тренировок), «до» и «после» — показатели до и после прохождения каждого курса тренировок. Давность инсульта при первичной и повторной госпитализации: — Пациент 1 — 21 и 30 мес., — Пациент 2 — 9 и 14 мес., — Пациент 3 — 6 и 12 мес.

Три пациента основной группы при повторной плановой госпитализации прошли второй курс тренировок с технологией «ИМК–экзоскелет» с интервалом между курсами 6–9 мес. Как показано на рис. 2, к моменту второй госпитализации двигательная функция руки по шкале ARAT ни у кого из пациентов не ухудшилась.

Балл по шкале FM (разделы C–D) у Пациента 1 снизился на момент повторной госпитализации, но все еще значительно превышал исходный показатель. При повторном курсе терапии с включением в реабилитационную программу тренингов с технологией ИМК–экзоскелет у всех трех пациентов отмечена положительная динамика показателей двигательной функции руки.

Результаты нашего исследования согласуются с данными других контролируемых исследований в данной области. В работе [7] было исследовано 16 пациентов с постинсультным гемипарезом, которые проходили тренинги с технологией ИМК–ортез, и еще 16 составили группу контроля, у которых ортез во время тренингов не соединялся с ИМК и открывался случайным образом. Тренинги в обеих группах проходили в течение 4 нед. (в среднем пациенты прошли примерно по 18 тренингов). В результате в группе ИМК улучшение двигательной функции по шкале FM было в среднем на 3,41 балла выше, чем в группе контроля ($p = 0,018$).

В работе [8] было исследовано 26 пациентов, сравнивался эффект лечения у пациентов, получавших тренинги с использованием ИМК и получавших только робототерапию. По окончании 4-недельного курса терапии ее эффективность была сопоставима в обеих группах, однако через 12 нед. от начала наблюдения дальнейшее улучшение двигательных функций в руке отмечено у 63,6 % пациентов группы ИМК–Manus и лишь у 35,7% — из контрольной.

■ ВЫВОДЫ

1. Показано, что реабилитационная процедура с использованием экзоскелета кисти, управляемого ИМК, значительно улучшает движения паретичной руки у постинсультных больных независимо от давности, тяжести и локализации заболевания.

2. Увеличение длительности тренировок способствует повышению эффективности реабилитации. ■

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Langhorne P, Coupar F, Pollock A. Motor recovery after stroke: a systematic review. *Lancet Neurol.* 2009; 8 (8): 741–754. doi: 10.1016/S1474-4422(09)70150-4
2. Pollock A, Farmer SE, Brady MC, Langhorne P, Mead GE, Mehrholz J, et al. Interventions for improving upper limb function after stroke. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Nov 12; 11:CD010820. doi: 10.1002/14651858.CD010820.pub2.
3. Frolov AA, Husek D, Silchenko AV, Tintera J, Rydlo J. The changes in the hemodynamic activity of the brain during motor imagery training with the use of brain-computer interface. *Human Physiology.* 2016; 42 (1): 1-12. doi: 10.1134/S0362119716010084
4. Mokienko OA, Lyukmanov RK, Chernikova LA, Suponeva NA, Piradov MA, Frolov AA. Brain-computer interface: The first experience of clinical use in Russia. *Human Physiology.* 2016; 42 (1): 24-31. doi: 10.1134/S0362119716010126
5. Фролов А.А., Мокиенко О.А., Люкманов Р.Х. и др. Предварительные результаты контролируемого

исследования эффективности технологии ИМК–экзоскелет при постинсультном парезе руки. *Вестник РГМУ.* 2016; (2): 17–25.

Frolov AA, Mokienko OA, Lukmanov RKh et al. Preliminary results of a controlled study of BCI-exoskeleton technology efficacy in patients with poststroke arm paresis. *Vestnik RGMU.* 2016; (2): 17-25. (in Russ.).

6. Frolov A, Husek D, Bobrov P. Comparison of four classification methods for brain-computer interface. *Neural Network World.* 2011; 21 (2): 101–115.

7. Ramos-Murguialday A, Broetz D, Rea M, Laer L, Yilmaz O, Brasil FL, et al. Brain-machine interface in chronic stroke rehabilitation: a controlled study. *Ann Neurol.* 2013 Jul; 74 (1): 100–108. doi: 10.1002/ana.23879

8. Ang KK, Chua KS, Phua KS, Wang C, Chin ZY, Kuah CW, et al. A Randomized Controlled Trial of EEG-Based Motor Imagery Brain-Computer Interface Robotic Rehabilitation for Stroke. *Clinical EEG and neuroscience.* 2015; 46 (4): 310-20. doi: 10.1177/1550059414522229

■ Исследование поддержано Министерством образования и науки РФ, грант RFMEFI60715X0128.

■ Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования: Фролов А.А., Мокиенко О.А., Бирюкова Е.В., Бобров П.Д.

Сбор материалов: Люкманов Р.Х., Кондур А.А., Джалагония И.З.

Статистическая обработка: Мокиенко О.А.

Написание текста: Фролов А.А., Мокиенко О.А.

Редактирование: Фролов А.А.

Конфликт интересов отсутствует.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Фролов А.А. – д.б.н, профессор, заведующий лабораторией математической нейробиологии обучения ИВНД и НФ РАН, заведующий отделом нейроинтерфейсов Института трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
E-mail: aafrolov@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Frolov AA – PhD (Biology), professor, Head of the Laboratory of neurobiology of learning, IHNA&NP RAS; Head of the Department of neurointerfaces, Institute of translational medicine RNRMU.
E-mail: aafrolov@mail.ru

Мокиенко О.А. – к.м.н, с.н.с. отдела нейроинтерфейсов Института трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова и отделения реабилитации НЦН.
E-mail: lesya.md@yandex.ru

Бирюкова Е.В. – к.ф-м.н, с.н.с. лаборатории математической нейробиологии обучения ИВНД и НФ РАН и отдела нейроинтерфейсов Института трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
E-mail: ebiryukova@mail.ru

Бобров П.Д. – к.б.н., с.н.с. лаборатории математической нейробиологии обучения ИВНД и НФ РАН и отдела нейроинтерфейсов Института трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
E-mail: p-bobrov@yandex.ru

Люкманов Р.Х. – м.н.с. отделения реабилитации НЦН и отдела нейроинтерфейсов Института трансляционной медицины РНИМУ им. Н.И. Пирогова.
E-mail: xarisovich@gmail.com

Кондур А.А. – аспирант МОНИКИ им. Владимирского.
E-mail: annasams@mail

Джалагония И.З. – аспирант ИВНД и НФ РАН.
E-mail: slimjeem@gmail.com

Mokienko OA – PhD (Medicine), senior scientist of the Department of neurointerfaces of Institute of translational medicine RNRMU and the Department of Neurorehabilitation of RCN.
E-mail: lesya.md@yandex.ru

Biryukova EV – PhD (Phys-Math), senior scientist of the Laboratory of neurobiology of learning of IHNA&NP RAS and the Department of neurointerfaces of Institute of translational medicine RNRMU.
E-mail: ebiryukova@mail.ru

Bobrov PD – PhD (Biology), senior scientist of the Laboratory of neurobiology of learning of IHNA&NP RAS and the Department of neurointerfaces of Institute of translational medicine RNRMU.
E-mail: p-bobrov@yandex.ru

Lukmanov RKh – junior scientist of the Department of neurointerfaces of Institute of translational medicine RNRMU and the Department of Neurorehabilitation of RCN.
E-mail: xarisovich@gmail.com

Kondur AA – post-graduate student at MRRCI.
E-mail: annasams@mail.ru

Dzhalagonia IZ – post-graduate student at IHNA&NP RAS.
E-mail: slimjeem@gmail.com

■ КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Фролов Александр Алексеевич
Адрес: кв 43, ул. Херсонская, 2,
Москва, 117461.
E-mail: aafrolov@mail.ru
Тел.: + 7 (499) 122 56 30

■ CONTACT INFORMATION

Frolov Aleksandr Alekseevich
Address: ap. 43, Khersonskaya st., Moscow,
Russia, 117461.
E-mail: aafrolov@mail.ru
Tel.: + 7 (499) 122 56 30.