

## РОЛЯ НА ТРАНСКРАНИАЛНА МАГНИТНА СТИМУЛАЦИЯ В МОДУЛАЦИЯТА НА НЕВРОПЛАСТИЧНОСТТА ПРИ ДЕЦА С ЦЕРЕБРАЛНА ПАРАЛИЗА

Ф. Гълъбова-Петрова, И. Иванов

Катедра по педиатрия и медицинска генетика „Проф. д-р Иван Андреев“, Медицински университет – Пловдив, УМБАЛ “Св. Георги” – Пловдив

## ROLE OF TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN THE MODULATION OF NEUROPLASTICITY IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

F. Galabova-Petrova, I. Ivanov

Department of Pediatrics and Medical Genetics “Prof. Dr. Ivan Andreev”, Medical University – Plovdiv, University Hospital “Sv. Georgi” – Plovdiv

**Резюме.** Церебралната парализа (ЦП) е една от водещите причини за детска инвалидност, която дълбоко засяга живота на цели семейства и допринася за тежестта върху здравеопазването. Въпреки обширните рехабилитационни, хирургични и други терапевтични усилия на редица специалисти значителна част от пациентите остават с тежки увреждания. Транскраниалната магнитна стимулация (ТМС) е неинвазивен диагностичен и терапевтичен метод при различни заболявания на мозъчната кора и кортикоспиналния тракт. Основната цел на това проучване е изследване на диагностичната и терапевтичната роля на ТМС при хемипаретичната ЦП. Транскраниалната магнитна стимулация предлага неинвазивна оценка на неврофизиологичните свойства на мозъка, които са в основата на невропластичността. От своя страна рТМС може да модулира невроналните системи и да подобри двигателната функция при деца с ЦП.

**Ключови думи:** церебрална парализа, транскраниална магнитна стимулация, репетитивна транскраниална магнитна стимулация

**Abstract.** Cerebral palsy is one of the leading causes of child disability, which profoundly affects the lives of whole families and contributes to the burden of health care. Despite the extensive rehabilitative, surgical and other therapeutic efforts of an array of specialists, a significant proportion of patients remain severely disabled. Transcranial magnetic stimulation is a non-invasive diagnostic and therapeutic tool in various diseases of the cerebral cortex and cortico-spinal tract. The main objective of this study is to investigate the diagnostic and therapeutic applications of transcranial magnetic stimulation in patients with hemiplegic cerebral palsy. Transcranial magnetic stimulation offers a non-invasive way to assess the neurophysiological properties of the brain underlying neuroplasticity. Repetitive transcranial magnetic stimulation can then modulate these systems and improve motor function in children with cerebral palsy.

**Key words:** cerebral palsy, transcranial magnetic stimulation, repetitive transcranial magnetic stimulation

### Увод

Транскраниалната магнитна стимулация (ТМС) е неинвазивен и леснопоносим метод за повлияване на мозъчната активност, навлязъл в клиничната практика през последните десетилетия [1]. Тази техника предлага уникална възможност за изследване на функционалната реорганизация на кортикоспиналните пътища при деца с различни неврологични разстройства.

#### **История на транскраниалната магнитна стимулация**

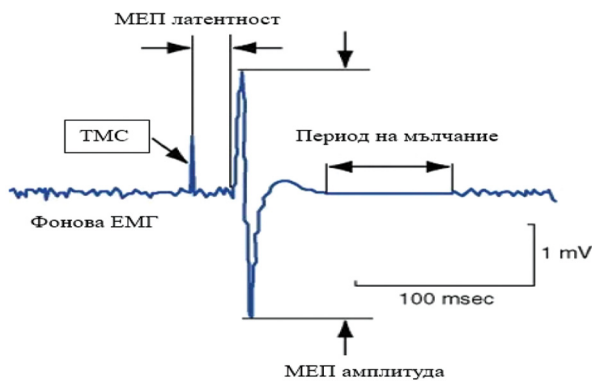
Транскраниалната магнитна стимулация е относително нов, неинвазивен метод, който е навлязъл в неврологичната практика през последните 20-30 години. Началото е поставено

през 1890 г., когато английският лекар Баркли директно стимулира с електрически ток мозъчната кората на разяден от костен тумор череп. Навлизането на метода в клиничната практика обаче се забавя с около 100 години поради трудното преминаване на електрическия стимул през интактния череп и мозъчните обвивки. През 1985 г. Баркер и сътр. изработват първото устройство за ТМС, базирано на принципа на електромагнитната индукция от законите на Фарадей. С това се поставя началото на приложението на ТМС като диагностичен инструмент [1, 2, 3]. С натрупване на клиничен опит и подобряване на техниката на стимулация нейните диагностични възможности се разширяват и се появяват терапевтични.

### **Принцип на действие, параметри и видове ТМС според приложението им**

Принципът на ТМС се базира на електромагнитната индукция: чрез слаби електрични токове, които се предизвикват от бързо променящо се магнитно поле, се получава стимулация на нервните клетки на мозъка. Възбудването се предава на близки и отдалечени невронални структури по наличните пътища. Достигайки по кортикоспиналния тракт (КСТ) до предните рога на гръбначния мозък, възбудването се предава на  $\alpha$ -мотоневрони, след което импулсът се разпространява по периферния нерв до целевите мускули (често дистални мускули на ръцете или краката), от които се записва моторно предизвикан потенциал (МЕП).

Параметрите на МЕП са моторен праг, амплитуда и латентност на МЕП, централно моторно проводно време (ЦМПВ) и период на мълчание (фиг. 1). Те се използват за определяне на нарушенията в провеждането на импулсите по КСТ и за тестване на проявите на невропластичност в увредените корови моторни зони и проводни пътища [2, 3].



**Фиг. 1. Параметри на моторно евокиран потенциал**

### **Физиологична основа на ТМС като диагностичен и терапевтичен метод**

В електрическа намотка от меден проводник, наречена магнитна бобина, преминава краткотраен и мощен електрически импулс, който генерира бързо променящо се магнитно поле. Магнитното поле е ориентирано перпендикулярно на плоскостта на намотката и преминава непроменено през черепа, предизвиквайки противоположно ориентиран слаб електричен ток в мозъка, който протича тангенциално спрямо черепа. Токът, индуциран в мозъчните структури, активира съседните нервни клетки почти по същия начин, както приложен директно върху кората. Чрез насочване на магнитните импулси към определени кортикални проекционни зони е възможно целенасочено да се възбудят определени невронални системи или според параметрите на стимулация да се постигне активиране или потискане на специфични мозъчни функции [4].

ТМС стимулаторът може да генерира единични, двойки импулси или може да предизвика магнитни импулси в серия. Първите две модалности се използват главно за диагностични цели, а третата, наречена повтаряща се транскраниална магнитна стимулация (рТМС), се прилага главно за терапевтични цели. Според честотата на стимулация рТМС се дели на нискочестотна ( $\leq 1$  Hz) и високочестотна ( $> 1$  Hz), като физиологичният ефект е различен. Високочестотната ТМС повишава възбудимостта на мозъчната кора, а нискочестотната я намалява. Обичайно използваните честоти са от 0,1 Hz до 20 Hz. Силата на стимулация се означава като процент от измерения върху първичната двигателна кора моторен праг и се определя индивидуално за всеки пациент. Мястото на стимулация се избира в съответствие с търсения ефект [5].

### **Безопасност и поносимост на ТМС при деца**

Многобройни дългосрочни проучвания и наблюдения в клиничната практика доказват, че ТМС е безопасна и добре поносима процедура при деца. Прегледите на ТМС устройствата показват, че увреждането на мозъчната тъкан от единични или двойки импулси е изключително малко вероятно. Пиковите интензитети на магнитното поле са 1,5-2 Т, сравними с клиничните магнитнорезонансни томографии (МРТ). Обемът на магнитното поле е малък и намалява експоненциално с разстоянието, така че тъканите, разположени на сантиметри отвъд бобината, не са засегнати [6]. Като цяло леки до умерени странични ефекти се наблюдават рядко при деца и обхващат следните състояния: локален дискомфорт, главоболие, усещане за изтръпване, болка в скалпа, промени в настроението, гадене/повръщане, загуба на апетит, шум в ушите и неврокардиогенен синкоп.

### **ТМС при церебрална парализа (ЦП)**

Моторната кора (моторен кортекс) е центърът за контролиране и модулиране на двигателното действие, което разчита на чувствителен баланс между кортикалните възбудни и инхибиторни механизми [4, 5]. Репетитивната ТМС стимулация на префронталните и моторните кортикални зони води до трансинаптично активиране на субкортикалните вериги, които са отговорни за двигателната активност и намаляването на мускулната спастичност [6]. Терапевтичното приложение на рТМС за лечение на двигателно свързани неврологични разстройства променя отправната точка на клиницистите от повлияване на спастичността и подобряване на двигателността посредством приема на медикаменти към модулиране на невронните вериги на мозъка (невронални пътища) за по-добра ефикасност на рехабилитацията, а оттам – на обща двигателност [7-9]. Най-голям интерес в прило-

жението на тази хипотеза сред педиатричната популация е свързан с церебралната парализа [10].

Церебралната парализа обединява група непрогресиращи, остатъчни синдроми с двигателни прояви (парези, нарушения на мускулния тонус, координацията, промени в позата и неволеви движения), често съчетани с умствен дефицит, говорни увреждания, увреждания на сетивността, познавателните способности, комуникацията, перцепцията и/или поведението и симптоматична епилепсия поради неразвитие или увреждане на мозъка в пренаталния, перинаталния и постнаталния период [11]. Перинаталният инсулт е сред водещите причини за голяма част от хемипаретичната церебрална парализа [12, 13]. Той е идеален модел за изследване на двигателната мозъчна пластичност посредством ТМС [14], давайки отправна точка в реорганизационните модели, които настъпват в мозъчните структури при ЦП. Класифицирането на различните типове церебрална парализа се базира на клиничното описание на типа (спастична, дискинетична, атактична, смесена), топографията (квадриплегия, диплегия, хемиплегия) и едновременно с това позволява въвеждането на нови методи за подобрения в двигателността.

Спастичността има важен принос за влошаването на качеството на живот при пациентите с ЦП, тъй като води до мускулно-скелетни проблеми като контрактури, болка и сублуксация. Доказано е, че премахването на спастичността може да подобри мобилността, ежедневните дейности и способността за самообслужване [15]. За подобряване на двигателната функция и преодоляване на спастичността при ЦП се използват няколко медикамента, инжектиране на ботулинов токсин и хирургични процедури, които осигуряват ограничено облекчение, но са налице и нежелани странични ефекти при част от пациентите [16]. Основна роля в укрепването и функционирането на мускулите, което помага за подобряване на двигателността, има физиотерапията (ФТ), включваща в себе си мускулно разтягане, упражнения за носене на тежести, антигравитационно позициониране и техники за манипулиране и т.н.

През последните 10-15 години все повече се публикуват данни за приложението на рТМС при лечението на деца с ЦП [17]. рТМС може да подобри двигателната функция, да облекчи спазъма, да подпомогне възстановяването на говорната функция при пациенти с ЦП и може да промени мозъчната функция чрез модулиране на пластичността на развиващия се мозък (чрез намаляване на хипервъзбудимостта на контралезионната моторна кора – подобряване на функционалните възможности) [18].

През 2023 г. към Медицински университет – Пловдив, стартира проект по докторантска прог-

рама по педиатрия на тема „Ролята на транскраниалната магнитна стимулация в модуляцията на мозъчната пластичност при деца с хемипаретична церебрална парализа”.

Основната цел на проекта е да изследва диагностичната и терапевтичната роля на ТМС при ЦП. Транскраниалната магнитна стимулация предлага неинвазивна оценка на неврофизиологичните свойства на мозъка, които са в основата на невропластичността. От своя страна рТМС може да модулира невроналните системи и да подобри двигателната функция при деца ЦП.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИ

Представяне на собствени данни за приложението на ТМС при деца с хемиплегична церебрална парализа. Изследването е проспективно с автоконтрола на 40 пациенти с хемипаретична спастична церебрална парализа (ХЦП) на 6-18-годишна възраст, хоспитализирани в Детска клиника на УМБАЛ „Свети Георги“. Проектът включва оценка на параметрите на ТМС, както и валидирани скали за измерване на двигателната функция. ТМС параметрите са моторен праг, моторен евокиран потенциал (латентност, амплитуда), централно проводно време, период на мълчание, сравнения здрава/болна страна и са проследени в динамика (на 1-ви и 3-ти месец) след провеждане на репетитивна ТМС (честота – **1 Hz (1200 импулса) за 20 min, общо 10 серии за 2 седмици, при 90% моторен праг**), приложена върху контралезионната първична моторна кора, комбинирана с рутинна физиотерапия в продължение на 10 дни. За оценка на двигателната функция за горен и долен крайник са избрани количествени тестове, представени на табл. 2.

### Дизайн на проучването

Проектът се базира на рандомизирано клинично проучване за определяне способността на ежедневните рТМС и физиотерапия да подобряват двигателната функция при деца с ЦП. Локализация на ТМС стимулирането е контралезионната първична моторна кора. Пациентите посещават стандартизирана програма за рехабилитация, на интензивно двигателно обучение в продължение на 2 седмици и имат унифицирана двигателна програма, която продължават да извършват по район и в дома. Резултатите включват валидирани измервания на двигателната функция и качеството на живот при ЦП и параметрите на ТМС преди, след провеждане на рТМС, проследени в динамика на 1-ви и 3-ти месец. Изходните мерки определят организационните модели, докато постинтервенционните измервания оценяват неврофизиологичните ефекти на рТМС, съче-

тана с физиотерапията. Участниците в проекта са проследни в продължение на 3 месеца.

#### Етапи в проекта

- Първи етап – изследване на ТМС параметрите при пациентите преди започване на терапия с рТМС.

- Втори етап – провеждане на рТМС (честота – **1 Hz (1200 импулса) за 20 min, общо 10 серии за 2 седмици, при 90% моторен праг**) върху контралезионната първична моторна кора в комбинация с рутинна физиотерапия в продължение на 10 дни.

- Трети етап – оценка на ефекта от рТМС след приключване на интервенцията.

- Четвърти етап – оценка на ефекта на рТМС на 1-вия месец и 3-тия месец след приключване на процедурата.

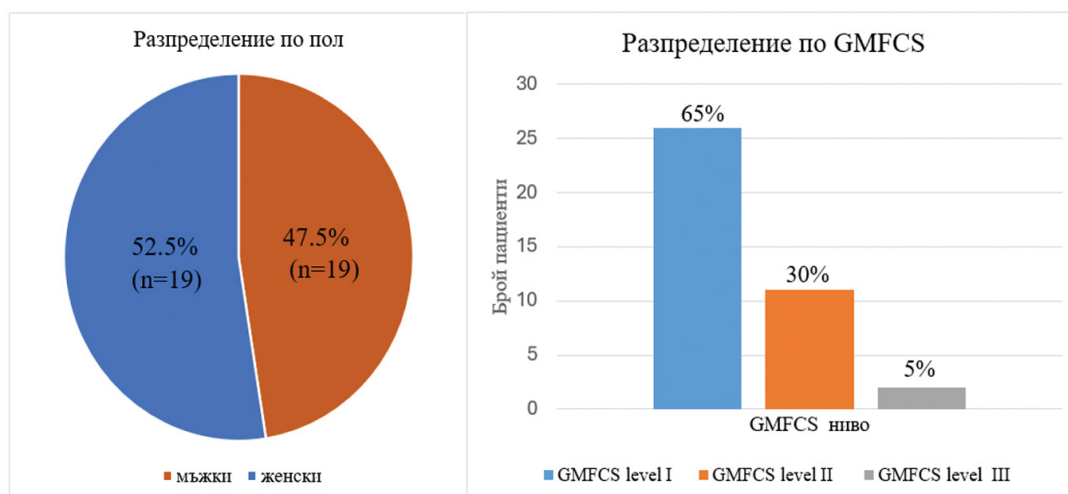
При набирането на подходящи за проучването пациенти сме се базирали на критерии, описани в табл. 1, както и на клиничното и електрофизиологичното обследване на всеки отделен пациент (табл. 2).

Проектът стартира през септември 2024 г., като до момента в него са включени 54 пациенти. От тях 43-ма са приключили терапия с рТМС. Оценени и проследявани на 1-вия и 3-тия месец са 40 пациенти. Отпадали са трима участници, които не са се явили за проследяване след приключване на рТМС протокола. В това проучване са включени 19 момчета и 21 момичета, на средна възраст  $10,35 \pm 3,28$  години (средна стойност  $\pm$  стандартно отклонение (SD), диапазон: 6-18 години). От тях 17 са с левостранна хемипареза, 23-ма – с десностранна хемипареза. Според класификационната система за груби моторни умения най-голям процент са пациентите от ниво 1 – 65% (26 пациенти), последвани от тези от ниво 2 – 30% (12 пациенти), ниво 3 – 5% (2-ма пациенти). От образните

изследвания, проведени за уточняване на етиологията, най-голям е дялът на инсулти с басейна на а. церебри медия, последвани от перивентрикуларната левкомаляция. Основните характеристики на участниците са представени на фиг. 2 и табл. 3. До момента не са наблюдавани нежелани реакции по време на или след процедурите с рТМС.

Таблица 1. Критерии за включване и изключване на пациенти в проекта

Критерии за включване	Критерии за изключване
Деца с ЦП на възраст 6-18 г. с GMFCS ниво I-IV	тежка ЦП, при която не могат да се предизвикат евокирани потенциали след 10 опита
Магнитното-мографско или КТ изследване, верифициращо неврологичния дефицит	изключване на генетични, дегенеративни и неопластични заболявания
IQ над 50%	тежка и дълбока умствена изостаналост, причиняваща невъзможност за спазване на протокола на изследването
Информирано съгласие	неконтролирана епилепсия (> 1 припадък/месец или > 2 промени на лекарство (доза или препарат) през последните 6 месеца, или анамнеза за повтарящ се епилептичен статус)
	инжектиране на ботулинов токсин А в засегнатите крайници през предходните 6 месеца
	ортопедични операции на засегнатите крайници през предходните 12 месеца
	наличие на метални импланти и медицински изделия от типа на кохлеарни импланти или пейсмейкъри
	нежелание да се съдейства и участва в проучването



Фиг. 2. Разпределение на участниците по пол и функционален капацитет (GMFCS)

Таблица 2. Схема на поведение по време на изследването



Таблица 3. Демографски данни на участниците

Променливи	Десностранна ХП (n = 23)	Левостранна ХП (n = 17)
Възраст (години), средна стойност ± SD	10,35 ± 3,28	10,42 ± 3,37
Височина (cm), средно ± SD	145,39 ± 17,36	145,27 ± 14,31
Тегло (kg), средно ± SD	39,54 ± 14,11	40,59 ± 12,98
Възраст в години	6-18	6-18
Пол	23 (11 М, 12 Ж)	17 (8 М, 9 Ж)
<b>Съпътстващи проблеми и заболявания</b>		
Поведенчески и обучителни проблеми	6 (5 М, 1 Ж)	5 (2 М, 3 Ж)
Офталмологични съпътстващи заболявания	4 (2 М, 2 Ж)	5 (3 М, 2 Ж)
Епилепсия	5 (1 М, 4 Ж)	4 (1 М, 3 Ж)
<b>Социално-икономически статус и образователно ниво на родителите</b>		
Доход – нисък	2 (1 М, 1 Ж)	1 (0 М, 1 Ж)
Доход – среден	16 (8 М, 8 Ж)	13 (6 М, 7 Ж)
Доход – висок	5 (3 М, 2 Ж)	3 (1 М, 2 Ж)
Родители, образователно ниво	45 (22 М, 23 Ж)	34 (17 М, 17 Ж)
Средно образование	20 (8 М, 12 Ж)	23 (11 М, 12 Ж)
Висше образование	25 (14 М, 11 Ж)	11 (6 М, 5 Ж)
<b>Находки от МРТ</b>		
Перивентрикуларна левкомалация	7 (3 М, 4 Ж)	4 (1 М, 3 Ж)
Инсулт	16 (7 М, 9 Ж)	13 (7 М, 6 Ж)

## Методи

Използвахме Macventure TMS с бобина с форма на осморка. Чувствителността е регулирана в диапазон от 50  $\mu\text{V}$  до 1 mV на деление. Скоростта на сканиране е 50 ms, а филтрите са прилагани при 2-2000 Hz. Пациентите се оценяват в отпуснато седнало положение, придружени от родителите си. Отвеждащите електроди са поставени върху първи дорзален интересен мускул и преден тибиален мускул. Бобината се държи тангенциално на скалпа, като дръжката е наклонена назад и на 45° от средната линия. Минималният интервал от време между стимулите е 10 секунди. Първоначално се търси горещата точка на моторните движения, която е точката, където TMS произвежда най-големия МЕР. След това се измерва моторният праг в покой (МП), определен като минималния интензитет на стимулация, необходим за предизвикване на амплитуда > 50  $\mu\text{V}$  в поне 5/10 последователни опита. Изчислява се латентността – разстоянието от TMS импулса до появата на МЕР и амплитудата от пик до пик, като осреднихме стойностите от 4 стимула при 100% от моторния праг. За оценка на централното моторно проводно време (ЦМПВ) се стимулира допълнително шийният/лумбалният отдел на гръбначния стълб. Интензитетът на стимулация беше определен с помощта на супрамаксимален метод. ЦМПВ е определено като разликата в латентността между моторната кортикална и цервикална/лумбална стимулация на гръбначния мозък.

## Статистика

За статистически анализи използвахме SPSS версия 21.0 за Windows.  $\chi^2$  тестът беше избран, за да анализират получените параметри на МЕР при групите с ЦП. За определяне на разликите между групите по отношение на латентността, амплитудата, ЦМПВ и честотата, с която МЕР се предизвиква, беше използван тест на Wilcoxon със знакови рангове. Статистическата значимост беше определена на  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛТАТИ

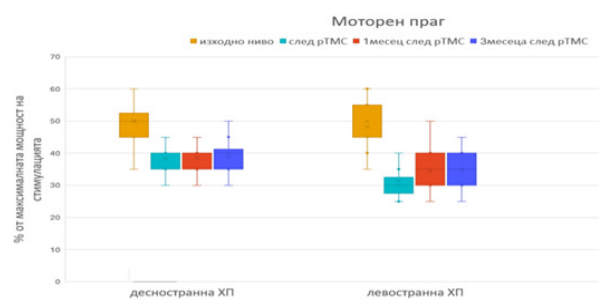
Проучаването върху 40 пациенти, завършили успешно цялото изследване в рамките на 4 месеца, премина през няколко етапа. Пациентите бяха разделени на две групи в зависимост от страната на увредата (левостранна и десностранна хемипареза).

Първият етап включваше оценка на неврофизиологичните параметри, получени при едностимулна TMS – моторен праг, латентност и амплитуда на МЕР, централно проводно време, период на мълчание, проследявани в динамика преди rTMS, след 10 процедури на rTMS, както и на 1-вия и 3-тия месец след приключване на стимулацията.

## Моторен праг (МП)

Моторният праг се определя като минимална интензивност на стимулатора, необходима за надеждно индуциране на МЕР. Тя представлява мярка за кортикална възбудимост. Установено е че по-ниските МП се интерпретират като по-голяма кортикална възбудимост [19].

Изходните нива, получени преди интервенцията при всички пациенти от двете групи, сочат сходни стойности на МП ( $F = 0,38$ ,  $df = 1$ ,  $p \leq 0,54$ ). След проведената rTMS и двете групи с помощта на дисперсионния метод с повторни измервания показват значително намаляване на МП ( $F = 34,15$ ,  $df = 1$ ,  $p \leq 0,001$ ) с около 10-15%. При хронологичното проследяване на 1-вия и 3-тия месец се отчита задържане на резултатите, получени след проведената rTMS (фиг. 3).



Фиг. 3. Моторен праг при пациенти с хемипаретична ЦП

## МЕР – амплитуда и латентност

МЕР амплитудата също представлява мярка за кортикоспинална възбудимост, като по-голямата амплитуда на МЕР се интерпретира като по-голяма кортикална възбудимост, докато МЕР латентност е мярка за сумата от времето, необходимо за интракортикална обработка, кортикофугална проводимост и нервно-мускулно предаване.

При латентностите на МЕР не се наблюдава значима разлика между засегнатите и здравите страни в началните данни при двете групи пациенти. След приключване на rTMS обаче е налице намаляване на латентността, като на 1-вия месец след rTMS резултатите за горен крайник се запазват, а на 3-тия месец след rTMS е налице тенденция към връщане към началните нива, по-отчетливо за долен крайник (табл. 4).

Таблица 4. МЕР латентност преди и след rTMS

	МЕР латентност (ms)			МЕР латентност (ms)		
	паретична ръка	здрава ръка	p value	паретичен крак	здрав крак	p value
изходни данни	33.1 ± 1.0	22.7 ± 1.2	<0.05	45.1 ± 1.0	30.7 ± 1.2	<0.05
след rTMS	27.1 ± 4.7	18.6 ± 2.6	<0.05	39.1 ± 4.7	28.7 ± 2.6	<0.05
1 месец след rTMS	28.6 ± 2.7	18.1 ± 1.2	<0.05	42.6 ± 2.7	29.7 ± 4.4	<0.05
3 месеца след rTMS	29.4 ± 1.7	21.4 ± 1.2	<0.05	44.6 ± 2.7	29.7 ± 4.1	<0.05

**Таблица 5. МЕР амплитуда преди и след рТМС**

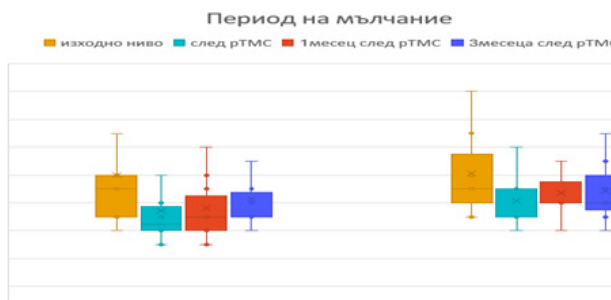
	Амплитуда МЕР (µV)		p value	Амплитуда МЕР (µV)		p value
	паретична ръка	здрава ръка		паретичен крак	здрав крак	
изходни	241.8 ± 325.9	860.2 ± 297.4	<0.05	изходни	341.8 ± 325.9	560.4 ± 197.4 <0.05
след рТМС	475.6 ± 284.2	523.8 ± 233.2	<0.05	след рТМС	415.2 ± 184.2	453.8 ± 183.2 <0.05
1 месец след рТМС	467.6 ± 260.6	560.8 ± 294.0	<0.05	1 месец след рТМС	412.1 ± 160.1	454.8 ± 214.0 <0.05
3 месеца след рТМС	409.1 ± 248.0	632.0 ± 629.9	<0.05	3 месеца след рТМС	390.2 ± 123.2	492.0 ± 129.3 <0.05

И при МЕР амплитудата не се намира значима разлика между двете групи при началното изследване. След приключване на рТМС е налице увеличаване на амплитудата и за двата засегнати крайника. На първия месец след рТМС има запазване на резултатите за двата крайника, докато на 3-тия месец след рТМС има тенденция към връщане към началните нива, по-отчетливо за долен крайник (табл. 5). В обобщение на резултатите, налице е ребалансиране на кортикалната възбудимост на двете хемисфери – амплитудата на МЕР се увеличава от увредената страна, едновременно с това намалява при незасегнатата моторна кора.

**Период на мълчание (ПМ)**

ПМ представлява намаляване на текущата електромиографска активност и предоставя информация относно интракортикалното и интерхемисферното инхибиране по време на доброволна мускулна контракция. Медиира се от гама-аминомаслена киселина (GABA), особено от GABA в рецептори в първичната моторна кора. Около 75% от механизмите за генериране са кортикални и само 25% са спинални. По-голямата продължителност на ПМ се интерпретира като по-голямо интрахемисферно инхибиране. Нормалната продължителност на ПМ е между 150 и 300 ms.

Началните данни за ПМ са сходни между групите. Налице е значително намаляване на ПМ след рТМС интервенцията. То се задържа при проследяване в динамика, което отразява модулацията на инхибиторните кортикоспинални вериги, които влияят на размера на низходящите кортикоспинални входове или улесняват възбудимостта на гръбначните моторни неврони (фиг. 4).



**Фиг. 4. Период на мълчание преди и след рТМС**

Вторият етап в проучването се базира на получените резултати от невромоторното състояние на пациентите и функционалните им възможности преди и след рТМС, проследени във времето.

Този етап е подразделен на отделни подетапи:

**1. Измерване на груби моторни умения посредством Gross Motor Function Measurement – GMFM**

Използвали сме GMFM-66 за проследяване на промените във времето и за оценка на напредъка след рТМС и рехабилитация. След провеждане на рТМС установихме по-значими разлики в резултатите в D-зоната (изправен) и E-зоната (ходене, бягане и скачане) на GMFM – с общ резултат от 111 точки за общо 37 елемента (табл. 6). Колкото по-висок е резултатът, толкова по-добра е двигателната функция.

**Таблица 6. GMFM резултати на изследваните пациенти**

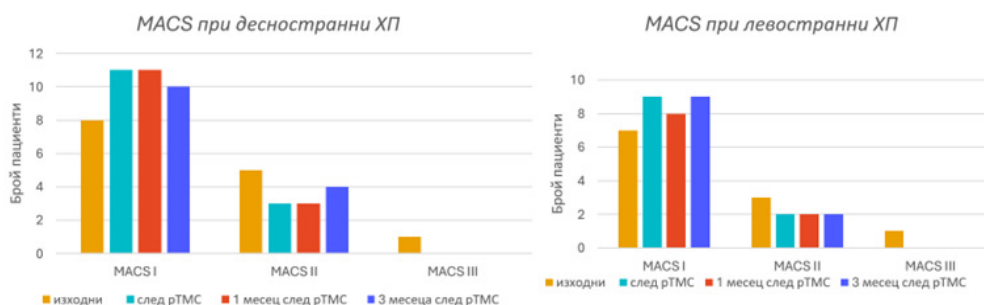
група	N	Преди рТМС	След рТМС	1 месец след рТМС	3 месеца след рТМС	р-стойност
GMFM-лесностивна XII	14	76,69 ± 7,09	97,13 ± 5,76	97,04 ± 5,6	97,03 ± 5,7	< 0,001
GMFM-лесостивна XII	11	78,44 ± 6,95	96,75 ± 7,01	96,05 ± 7,0	96,0 ± 7,1	< 0,001

**2. Умения на горен крайник**

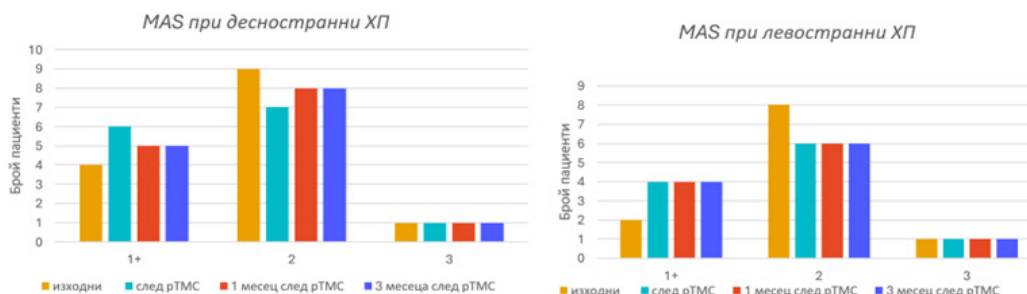
С описаните скали и тестове в табл. 2 се цели оценка на двигателните умения за горните крайници, способността на пациентите да боравят с предмети в дейностите от ежедневието, оценка на активността на двете ръце, както и поотделно. Оценяват се обхват на движения, сила, бързина и точност. По-голямата част от тестовете имат количествени оценки или се отчитат за определено време. След проведения курс с рТМС се установява преминаване на част от пациентите към по-горна група, с по-добри резултати, отчетени при изследване на класификационната система за умения на ръцете. С трима се е увеличил броят на децата с функционален клас MACSI. Децата с по-тежък дефицит от клас MACSIII са подобрили уменията и са преминали в клас MACSII (фиг. 5).

При оценяване по MAS скалата за горен крайник след провеждане на рТМС се установява намаляване на спастичността с по-изразена трайност при групата с левостранна хемипаретична ЦП (фиг. 6).

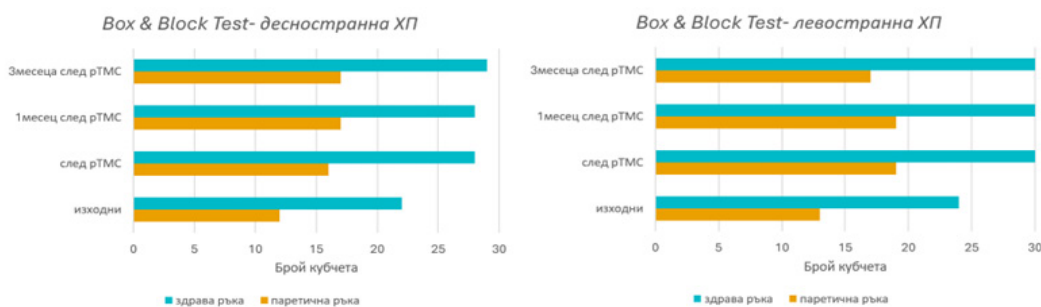
При оценката за бързина и точност на движенията с пръстите сме използвали теста Vox and Blocks (брой пренесени кубчета за 1 минута) и Finger-tapping (пръстова опозиция). Установи се увеличаване на броя кубчета средно с 4 за дясна ръка и 6 за лява ръка след рТМС, както и задържане на постигнатите резултати при проследяване (фиг. 7).



Фиг. 5. Оценка по MACS на пациентите при проследяване



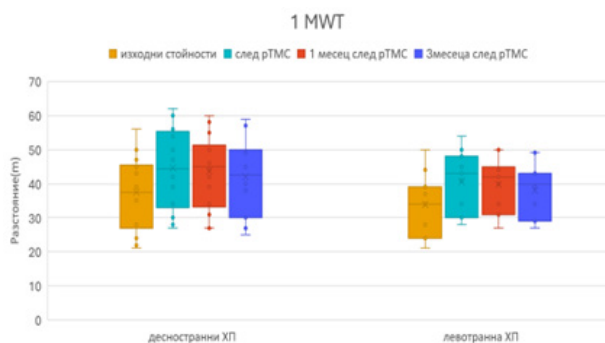
Фиг. 6. Оценка по MAS при проследяване



Фиг. 7. Резултати при проследяване от бокс и блок тест (Box & Block Test)

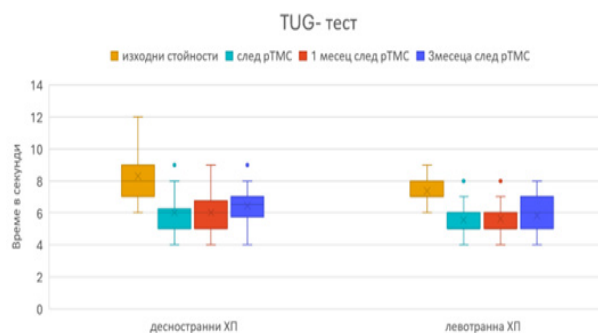
### 3. Умения за долен крайник

При едноминутния тест за ходене след проведената рТМС се установи увеличаване на разстоянието със средно 6-7 метра. При десностранните хемипарези увеличеното изминато разстояние средно е със  $7 \pm 1.2$  метра, а за левостранните хемипарези –  $6 \pm 1.1$  метра. Проследяването на 1-вия и 3-тия месец от рТМС показва задържане на постигнатите резултати (фиг. 8).

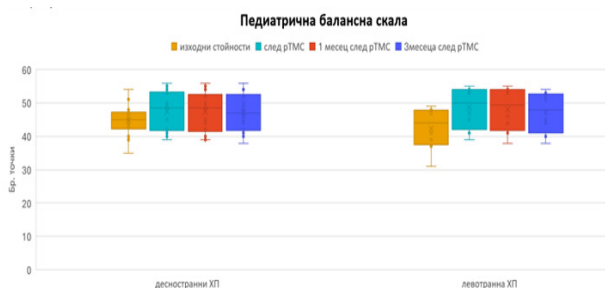


Фиг. 8. Едноминутен тест за ходене – резултати

При проследяване на времето за изправяне и ходене (TUG тест) е налице съкращаване на времето за изминаване на 3 метра със средно 3 секунди и за двете групи (фиг. 9). Относно баланса при ходене и осъществяване на ежедневни дейности след проведената рТМС се отчитат подобрение в баланса, задържане на постижения и едновременно с това намаляване на времето за извършване на инструкциите в двете групи (фиг. 10).



Фиг. 9. Резултати от TUG тест в динамика



Фиг. 10. Педиатрична балансна скала – резултати

#### 4. Оценка на качеството на живот – The Cerebral Palsy Quality of Life Questionnaire

Всички включили се в проекта пациенти попълниха съвместно с родителите си въпросник, насочен към качеството им на живот. Всички без изключение посочват подобрение в самостоятелността в извършването на ежедневните дейности, самообслужването и посочват позитивен ефект върху самочувствието.

#### ОБСЪЖДАНЕ

Настоящото проучване демонстрира ефективността на нискочестотната рТМС в модуляцията на кортикалната невропластичност и функционалните възможности при деца с хемипаретична церебрална парализа.

**Невропластични ефекти.** Наблюдаваните промени в параметрите на ТМС – намаляване на моторния праг с 10-15%, ребалансиране на МЕРП амплитудата между двете хемисфери и редукция на периода на мълчание – потвърждават модулиращия ефект на рТМС върху кортикалната възбудимост и интерхемисферното инхибиране [4, 6, 7, 8]. Тези промени отразяват както повишена функционална активност на увредената хемисфера, така и намалено инхибиторно влияние от незасегнатата кора, което улеснява двигателното възстановяване. Задържането на ефектите при проследяване на 1-ви и 3-ти месец предполага устойчиви невропластични промени.

**Функционални подобрения.** Неврофизиологичните промени се превеждат в клинично значими функционални подобрения. Значимите резултати в GMFM (D- и E-зони) демонстрират подобрена груба моторна функция, а преминаването на пациенти към по-висок функционален клас по MACS (от клас III към клас II и от клас II към клас I) отразява подобрение в уменията на ръцете, което пряко влияе върху способността за самообслужване. Подобренията в бързината и точността (Box and Blocks тест – средно 4-6 кубчета), в мобилността (едноминутен тест за ходене – 6-7 метра) и в баланса са в съответствие с находките на Valle и сътр. [5]. Намаляването на спастичността по модифицираната скала на Ashworth допълнително потвърждава терапев-

тичния ефект и представлява алтернатива на медикаментозното лечение.

Задържането на постигнатите подобрения при проследяване на 1-ви и 3-ти месец след рТМС предполага устойчиви невропластични промени. Наблюдаваното подобрение в качеството на живот, самостоятелността и самочувствието потвърждава клиничната значимост на терапевтичния ефект. Ограниченията на проучването – относително малък брой участници (n = 40) и липса на контролна група – налагат необходимост от по-нататъшни рандомизирани контролирани проучвания.

#### Изводи

Транскраниалната магнитна стимулация е неинвазивна, безопасна и безболезнена техника, която предлага уникална възможност за изследване на функционалната реорганизация на кортикоспиналните пътища при деца с ЦП. Промените в параметрите на ТМС при стимулиране на първичната моторна кора са основа за разбиране на функционалните промени, които настъпват след мозъчно увреждане. В допълнение към разбирането на невропластичността, настъпваща при детска церебрална парализа, ТМС допринася за оценката на двигателната функция на засегнатите крайници. Би имала важна роля при планирането на рехабилитационни програми и поставянето на подходящи цели при тези пациенти. Нискочестотната повтаряща се транскраниална магнитна стимулация, комбинирана с моторна рехабилитация, е безопасен метод за модулиране на мозъчната пластичност с обещаващи резултати по отношение на терапевтичната ѝ ефикасност при деца с ЦП. Отличният ѝ профил на безопасност, както и получените резултати, макар и в представената малка извадка сред пациентите с хемипаретична церебрална парализа, водят до промяна в качеството на живот на пациентите и до подобрение в социалното и емоционалното благополучие и повишават самочувствието им.

#### Библиография

1. Garvey MA, Gilbert DL. Transcranial magnetic stimulation in children. *European journal of paediatric neurology: EJPN: official journal of the European Paediatric Neurology Society.* 2004;8(1):7-19.
2. Garvey MA, Mall V. Transcranial magnetic stimulation in children. *Clin Neurophysiol.* 2008;119(5):973-84.
3. Frye RE, Rotenberg A, Ousley M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions. *Journal of child neurology.* 2008;23(1):79-96.
4. Nardone R, Sebastianelli L, Ferrazzoli D et al. Brain functional reorganization in children with hemiplegic cerebral palsy: Assessment with TMS and therapeutic perspectives. *Neurophysiologie Clinique.* 2021;51(5):391-408.
5. Valle AC, Dionisio K, Pitskel NB et al. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. *Developmental Medicine & Child Neurology.* 2007;49(7):534-8.
6. Gilbert DL. Low and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. *Developmental medicine and child neurology.* 2007;49(7):486.

7. Nudo RJ. Postinfarct cortical plasticity and behavioral recovery. *Stroke*. 2007;38(2 Suppl):840-5.
8. Hallett M. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*. 2000;406(6792):147-50.
9. Chou R, Peterson K, Helfand M. Comparative efficacy and safety of skeletal muscle relaxants for spasticity and musculoskeletal conditions: a systematic review. *Journal of pain and symptom management*. 2004;28(2):140-75.
10. Flett PJ. Rehabilitation of spasticity and related problems in childhood cerebral palsy. *Journal of paediatrics and child health*. 2003;39(1):6-14.
11. Божинова В, Чавдаров И, Миланов И. Национален консенсус за диагностика, рехабилитация, лечение и администриране на деца с церебрална парализа. *Българска неврология*. 2019;20(S5).
12. Bax M, Brown JK. The Spectrum of Disorders Known as Cerebral Palsy. In: *Management of the Motor Disorders of Children with Cerebral Palsy*. Scruton D, D Damiano, M Mayston, eds. London: MacKeith Press, 2004;20:9-21.
13. Mineyko A, Kirton A. The black box of perinatal ischemic stroke pathogenesis. *J Child Neuro*. 2011;26(9):1154-62.
14. Nathan PW, Smith M, Deacon P. Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain* : a J Neuro. 1996;119 (Pt 6):1809-33.
15. Malone LA, Sun LR. Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Pediatric Neurological Disorders. *Current treatment options in neurology*. 2019;21(11):58.
16. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical neurophysiology: official journal of the Inter Feder Clin Neuro*. 2020;131(2):474-528.
17. Rajapakse T, Kirton A. Non-Invasive brain stimulation in children: applications and future directions. *Translational neuroscience*. 2013;4(2).
18. Червяков АВ и др. Съвременни терапевтични възможности на ритмичната транскраниална магнитна стимулация при лечение на заболявания на нервната система. *РМЖ*. 2014;22:1567.
19. Klöppel S, Bäumer T, Kroeger J et al. The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter. *Neuro Image*. 2008;40(4):1782-91.

✉ *Адрес за кореспонденция:*  
Д-р Фани Гълъбова-Петрова  
e-mail: fani.galabova@mu-plovdiv.bg