

Диагностические возможности транскраниальной магнитной стимуляции для прогнозирования двигательного восстановления после инсульта

М.А. Назарова^{1,2}, П.А. Новиков¹, В.В. Никулин^{1,3}, Г.Е. Иванова²

¹Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт когнитивных нейронаук, Национальный исследовательский университет «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, Кривоколенный переулок, 3;

²ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Минздрава России; Россия, 117342 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 10;

³Департамент неврологии, Институт Макса Планка по изучению когнитивных и мозговых процессов; Германия, 04103 Лейпциг, Штефанштрассе, 1а

Контакты: Мария Александровна Назарова chantante@gmail.com

Транскраниальная магнитная стимуляция — метод фокальной неинвазивной стимуляции мозга, характеризующийся высоким пространственным и временным разрешением. До настоящего времени в рутинной клинической практике диагностическая транскраниальная магнитная стимуляция использовалась в первую очередь для оценки вовлеченности центральных мотонейронов и измерения скорости проведения по различным участкам нервной системы. Однако в последние 10 лет возможный спектр диагностического применения этого метода существенно расширился. Многие подходы транскраниальной магнитной стимуляции переходят из научных лабораторий в клиническую практику благодаря повышению доступности оборудования, в особенности транскраниальной магнитной стимуляции с навигацией по данным магнитно-резонансной томографии и комбинации транскраниальной магнитной стимуляции с электроэнцефалографией, а также благодаря повышению информированности специалистов. Диагностический потенциал транскраниальной магнитной стимуляции в отношении двигательных нарушений после инсульта можно условно разделить на 4 направления: 1) оценка сохранности вертикальных трактов, в первую очередь кортико-спинального тракта из конкретной зоны коры; 2) оценка баланса возбуждения—торможения в коре; 3) оценка функциональной и эффективной связности между доступными для транскраниальной магнитной стимуляции регионами мозга (прежде всего конвексительные зоны коры и мозжечок); 4) картирование двигательных областей коры для оценки пластических перестроек. В настоящей статье рассмотрены эти 4 направления, включая как существующие, так и разрабатываемые диагностические подходы транскраниальной магнитной стимуляции для исследования патофизиологии двигательной системы в целом и для предсказания двигательного восстановления после инсульта в частности.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, инсульт, двигательное восстановление, прогноз двигательного восстановления

Для цитирования: Назарова М.А., Новиков П.А., Никулин В.В., Иванова Г.Е. Прогностические возможности транскраниальной магнитной стимуляции для прогнозирования двигательного восстановления пациентов, перенесших инсульт. Нервно-мышечные болезни 2020;10(1):64–74.

DOI: 10.17650/2222-8721-2020-10-1-64-74



Diagnostic capabilities of transcranial magnetic stimulation to predict motor recovery after a stroke

M.A. Nazarova^{1,2}, P.A. Novikov¹, V.V. Nikulin^{1,3}, G.E. Ivanova²

¹Centre for Cognition and Decision making, Institute for Cognitive Neuroscience, National Research University Higher School of Economics; 3 Krivokolennyi sidewalk, Moscow 101000, Russia;

²Federal centre for brain and neurotechnology of the Ministry of Health of Russia; Build. 10, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117342, Russia;

³Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences; 1a Stefanstrasse, Leipzig 04103, Germany

Transcranial magnetic stimulation is a method of focal non-invasive brain stimulation, characterized by high spatial and temporal resolution. To date, diagnostic transcranial magnetic stimulation has been used in clinical practice primarily to assess an involvement of the upper motor neurons and to measure the velocity of the neuronal impulse propagation. However, in the last 10 years, a possible range of transcranial magnetic stimulation diagnostic applications has significantly expanded. Many transcranial magnetic stimulation approaches are coming from scientific laboratories to clinical practice due to an increased availability of transcranial magnetic stimulation equipment, in particular, magnetic resonance imaging navigation for transcranial magnetic stimulation and a combination of the transcranial magnetic stimulation with electroencephalography and also due to an increased awareness of the clinicians.

The diagnostic potential of transcranial magnetic stimulation in relation to motor recovery after a stroke can be classified into 4 directions: 1) assessment of the vertical tracts integrity (primarily, the cortico-spinal tract); 2) an assessment of the cortical excitation-inhibition balance; 3) probing of the functional and effective connectivity among brain regions (primarily, cortical convexity and cerebellum); 4) motor mapping to evaluate cortical reorganization.

In this article we will present these 4 directions of the transcranial magnetic stimulation application to study motor system pathophysiology and to predict motor outcome in stroke, including both existing and developing approaches.

Key words: transcranial magnetic stimulation, stroke, motor rehabilitation, motor recovery prognosis

For citation: Nazarova M.A., Novikov P.A., Nikulin V.V., Ivanova G.E. Diagnostic potential of transcranial magnetic stimulation for motor recovery after stroke. *Neuromuscular Diseases = Nervno-myshechnye bolezni* 2020;10(1):64–74. (In Russ.).

Введение

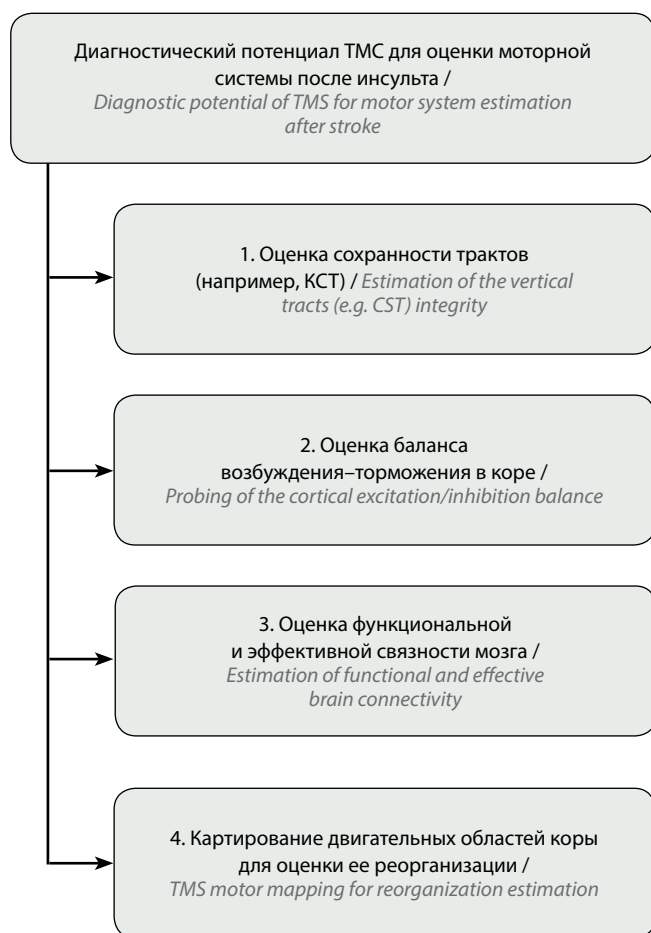
Использование неинвазивной стимуляции мозга для целей двигательного восстановления после инсульта является в настоящее время активно обсуждаемой темой. Для целей лечебной нейромодуляции наиболее широко применяются два метода: транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) и транскраниальная электрическая стимуляция постоянным током (близко к термину «микрополяризация», *transcranial direct current stimulation*, tDCS). Метод ТМС является также одним из перспективных подходов для оценки состояния двигательной системы после инсульта. В настоящей статье рассмотрены существующие и разрабатываемые диагностические ТМС-подходы для изучения патофизиологии двигательной системы и для предсказания двигательного восстановления после инсульта.

Инсульт является крайне неоднородной патологией, что существенно осложняет прогнозирование результатов терапии и подбор индивидуальных программ реабилитации. Биомаркеры, используемые для оценки состояния нервной системы после инсульта, можно условно разделить на прогностические и селективные. В ряде случаев один и тот же маркер может быть использован и как прогностический, и как селективный [1]:

- **предикторы восстановления** (или **прогностические биомаркеры**) направлены на определение максимально возможного уровня восстановления отдельной функции. Например, одна из наиболее широко обсуждаемых сейчас закономерностей — так называемое правило пропорционального восстановления, состоит в том, что клиническая тяжесть нарушений по шкале Фугл–Майер в верхней конечности в остром периоде позволяет предсказать степень восстановления через 3 мес у большинства постинсультных пациентов [2];
- **селективные биомаркеры** позволяют выбрать наиболее оптимальный для конкретного пациента вариант реабилитационных подходов, а в случае проведения клинических испытаний эффективно отобрать пациентов в группы сравнения. Например, оценка двигательного дефицита, используемая для определения возможности включения пациента в группу

для применения терапии с ограничением движения [3] или оценка межполушарных взаимодействий для принятия решения о варианте лечебной неинвазивной стимуляции мозга [1, 4].

Транскраниальная магнитная стимуляция — метод фокальной неинвазивной стимуляции мозга, характеризующийся высоким пространственным (точность попадания максимума индуцированного ТМС электрического поля составляет несколько миллиметров [5], а по данным одного из исследований на обезьянах, некоторые эффекты ТМС имеют фокальность менее 2 мм в диаметре [6]) и временным разрешением (длительность стимула <1 мс, минимальное время между стимулами 0,5–1 мс) [7]. В связи с этим ТМС является уникальным методом для исследования нервной системы. До настоящего времени в рутинной клинической практике диагностическая ТМС использовалась в первую очередь для оценки вовлеченности центрального мотонейрона и измерения скорости проведения по различным участкам нервной системы [8]. Однако в последние 10 лет возможный спектр ее клинического применения существенно расширился. Многие ТМС-подходы начинают переходить из научных лабораторий в клиническую практику благодаря повышению доступности ТМС-оборудования (в особенности ТМС с навигацией при помощи магнитно-резонансной томографии (МРТ) и ТМС, совместимой с электроэнцефалографией (ЭЭГ) (ЭЭГ-ТМС)) и улучшению информированности специалистов. В последние несколько лет стала осознаваться важность изучения вариативности ответов на ТМС от стимула к стимулу как отдельного клинически значимого параметра состояния нервной системы [9, 10]. Новое направление, в том числе в области диагностической ТМС, и исследование физиологических источников такой вариативности возможно с использованием состояние-зависимой стимуляции, в первую очередь ЭЭГ-ТМС и ТМС, совместимая с электромиографией (ЭМГ) (ЭМГ-ТМС). В центре нейроэкономики и когнитивных исследований в Национальном исследовательском университете «Высшая школа экономики» разрабатывается собственная система адаптивной нейронавигации для стимуляции на основе текущей биологической



Диагностический потенциал транскраниальной магнитной стимуляции. ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция; КСТ – кортико-спинальный тракт

Diagnostic potential of transcranial magnetic stimulation. TMS – transcranial magnetic stimulation; CST – cortico-spinal tract

активности человека (помимо ЭЭГ и ЭМГ использующая также данные полиграфа) [11].

Диагностический потенциал ТМС в отношении двигательных нарушений после инсульта можно условно разделить на 4 направления:

- 1) оценка сохранности вертикальных трактов, в первую очередь кортико-спинального тракта (КСТ) из конкретной зоны коры;
- 2) оценка баланса возбуждения–торможения в коре;
- 3) оценка функциональной и эффективной связности между доступными для ТМС регионами мозга (прежде всего конвекситальные зоны коры и мозжечок);
- 4) картирование двигательных областей коры для оценки пластических перестроек (см. рисунок).

Далее каждое из этих 4 направлений будет рассмотрено подробнее.

ТМС-оценка функциональной сохранности кортико-спинального тракта

В настоящее время наличие вызванного моторного ответа (ВМО) в мышцах руки при ТМС одиночными

стимулами – это единственный ТМС-подход для прогнозирования двигательного восстановления руки после инсульта, который может быть рекомендован для широкого использования. Данный подход был предложен в статье-консенсусе, опубликованной по результатам обсуждения на «круглом столе» по нейрореабилитации в 2017 г. [12]. Предположительно, наличие ВМО позволяет определить пациентов, динамика состояния которых будет соответствовать правилу пропорционального восстановления [2]. Данный подход активно исследуется уже более 10 лет и к настоящему моменту вошел в алгоритм для прогнозирования восстановления руки в первые 7 дней – Predicting Recovery Potential (PREP) и его новой версии – PREP2 [13] после первого этапа клинической оценки (по шкале SAFE, SA – shoulder abduction – отведение плеча (0–5 баллов), FE – fingers extension – разгибание пальцев (0–5 баллов), максимальная суммарная оценка – 10 баллов). В случае низких показателей (<5 баллов по шкале SAFE) рекомендована оценка ВМО в мышцах или мышце паретичной конечности для прогнозирования двигательного восстановления руки через 3 мес (по шкале Фугл–Майер для верхней конечности).

Результаты ряда исследований указывают на важность использования показателя наличия ВМО и в более отдаленные сроки после инсульта для определения группы наиболее тяжелых пациентов [14], а также для выделения категории больных, у которых с большей вероятностью можно ожидать эффект физической терапии [15, 16]. В настоящее время изучается вопрос ложно-негативных вариантов показателя наличия ВМО, т. е. возможность восстановления двигательных функций руки у пациентов без ВМО с мышц паретичной руки [17].

Необходимо отметить, что метод определения ВМО до сих пор не унифицирован. В ранних работах рассматривалась только 1 мышца: лучевой разгибатель запястья [15, 18]. В более поздней версии – протоколе PREP2 от 2017 г. [13] для исследования были предложены уже 2 мышцы – 1-я межкостная мышца и лучевой разгибатель запястья, а наличие ВМО определялось как возможность вызвать ВМО по крайней мере в одной из них [13]. В других исследованиях использовалась только одна мышца, при этом выбор мышцы между исследованиями варьировался [19–21]. Опубликованы результаты работы, в которой наличие ВМО в проксимальной мышце (двуглавой мышце плеча) и дистальной мышце (1-я межкостная мышца кисти) обладало разной прогностической способностью в отношении восстановления кисти и предплечья [22]. Есть данные о наличии ВМО только в одной из нескольких исследованных мышц кисти у пациентов с умеренным восстановлением двигательной функции руки [14, 23]. Это указывает на то, что целесообразно проводить оценку ВМО с нескольких мышц руки для уменьшения шансов получения ложно-отрицательных результатов.

Также имеются предположения относительно значимости наличия ВМО для прогноза двигательного восстановления в ноге [12]. Однако этот подход требует дальнейшего изучения и является более трудным для реализации в связи со сложностью нахождения ВМО в мышцах ноги у некоторых здоровых людей [24].

ТМС-оценка баланса возбуждения–торможения в коре

Транскраниальная магнитная стимуляция — уникальный метод в плане возможности оценки локальных процессов торможения и возбуждения, связанных с конкретными нейромедиаторными системами [25]. Важность баланса процессов торможения–возбуждения в двигательных областях коры обоих полушарий после инсульта обсуждается уже на протяжении нескольких десятилетий [1, 26]. В последние 15 лет наиболее популярной являлась парадигма межполушарной конкуренции, в которой пораженное полушарие рассматривается как «вдвойне пораженное» (от англ. — *double-disabled*) в связи с усилением тормозных воздействий со стороны расторможенного непораженного полушария. В результате большая часть подходов неинвазивной стимуляции мозга после инсульта до настоящего времени направлена на восстановление баланса между полушариями, и этот подход даже получил уровень А в последних рекомендациях по ритмической ТМС [27]. Однако в настоящее время абсолютность данной парадигмы подвергается сомнению [1, 28], в том числе в связи с неудачей большого многоцентрового триала, опубликованного в 2018 г. [29]. Как один из подходов для отбора пациентов на проведение торможения непораженного полушария как раз предлагается ТМС-исследование баланса торможения — возбуждения в нем [4].

ТМС одиночными стимулами для оценки баланса возбуждения–торможения в коре

Одной из самых простых и воспроизводимых ТМС-метрик для оценки возбудимости двигательной коры является моторный порог покоя, т.е. минимальная интенсивность стимуляции для появления ВМО с исследуемой мышцы при стимуляции контралатеральной двигательной коры [30]. Считается, что ТМС активирует кортико-спинальные пирамидные клетки коры в большей степени транс-синаптически [31], поэтому моторный порог покоя в первую очередь является мерой эффективности кортико-кортикальных синапсов. Имеющиеся данные относительно роли моторного порога покоя после инсульта противоречивы. В некоторых исследованиях было продемонстрировано, что низкие значения моторных порогов покоя с пораженной стороны у больных в подостром и хроническом периоде инсульта соответствуют благоприятному восстановлению [32]. В то же время результаты ряда других работ демонстрируют неоднозначность этого показателя [32]. В метаанализе от 2018 г., включающем

508 пациентов после инсульта, статистически значимой связи моторного порога покоя в каком-либо из полушарий со степенью восстановления показано не было, но авторы сделали выводы о перспективности моторного порога покоя как биомаркера после инсульта [32]. Недавно этой же группой авторов была опубликована статья, в которой указывалось, что структурная сохранность КСТ может быть ассоциирована с соотношением моторного порога покоя между полушариями, хотя мы полагаем, что этот показатель должен рассматриваться с осторожностью в связи с включением в работу пациентов с отсутствием ВМО, у которых для моторного порога покоя было получено значение 110 %.

Для еще одного феномена, доступного исследованию с помощью ТМС одиночными стимулами, — контралатерального периода молчания (периода снижения ЭМГ-активности после ТМС-пульса), связанного, по-видимому, с работой ГАМКергической системы (ГАМК-В) [33], не показано изменений при инсульте. В отличие, например, от болезни Паркинсона при которой степень увеличения контралатерального периода молчания считается одним из прогностических маркеров [33].

Феномены парной ТМС для оценки баланса возбуждения–торможения в коре

Более глубокое изучение процессов торможения–возбуждения в коре возможно с использованием подходов парной ТМС. Суть парной ТМС двигательной коры заключается в том, что последовательно подаются 2 магнитных стимула: сначала на какую-либо область нервной системы подается кондиционирующий стимул, а после него — тестирующий стимул на моторную кору. Изменение корковой возбудимости оценивается по изменению амплитуды ВМО на парную стимуляцию по сравнению с амплитудой ВМО на изолированный тестирующий стимул. Существует множество протоколов парной ТМС в зависимости от следующих параметров:

- 1) места нанесения кондиционирующего стимула (та же область коры, что и тестирующий стимул, другой регион мозга, периферический отдел нервной системы);
- 2) временного интервала между кондиционирующим и тестирующим стимулами;
- 3) интенсивности каждого из стимулов.

Здесь мы рассмотрим протоколы, когда тестирующий и кондиционирующий стимулы подаются в одну и ту же область двигательной коры.

Одним из наиболее изученных после инсульта является феномен внутримушарного торможения при парной ТМС с короткими межстимульными интервалами (англ. *short-interval intracortical inhibition, SICI*), который можно наблюдать при использовании подпорогового кондиционирующего и надпорогового тестирующего стимула и межимпульсного интервала от 1 до 5 мс. SICI-эффект, по-видимому,

опосредуется ГАМК-А-нейромедиаторной системой [33] и не связан с воздействием на NMDA-рецепторы и ГАМК-В. Для феномена SIC1 достаточно четко продемонстрировано корковое происхождение и даже соматотопика: при одновременном сокращении одной мышцы (или при вибрационном воздействии только на одну мышцу) и расслаблении других мышц SIC1 изменяется в них разнонаправленно [34].

По данным метаанализа от 2017 г. выраженность тормозных процессов (степени SIC1) в остром и подостром периодах после инсульта в пораженном полушарии ниже, чем в интактном полушарии (что, естественно, было показано только на больных с умеренными и легкими двигательными нарушениями, с наличием ВМО с мышц пораженной руки). В то же время подобная разница исчезает в хроническом периоде [35]. Имеются данные, что в хроническом периоде инсульта ротормаживание (отсутствие SIC1) в непораженном полушарии наблюдается у некоторых больных с хорошим и умеренным восстановлением, но не у пациентов с плохим исходом двигательного восстановления в руке [14].

В дополнение к оценке в состоянии покоя возможно измерение феномена SIC1 на фоне движения (так называемый SIC1, связанный с движением) [36, 37]. У пациентов в хроническом периоде инсульта наблюдалось уменьшение связанного с движением SIC1 в пораженном полушарии, что коррелировало с лучшей степенью двигательного восстановления [38]. В лонгитюдном исследовании SIC1 в состоянии покоя в пораженном полушарии не влияло на прогноз функционального исхода через один год, в то время как снижение SIC1, связанного с движением, в остром периоде ассоциировалось с лучшей степенью восстановления через год [39]. В настоящее время обсуждается возможность использования феномена SIC1 в непораженном полушарии в качестве селективного биомаркера для выбора нейрореабилитационных подходов, в первую очередь подходов терапевтической неинвазивной стимуляции мозга, направленной на восстановление межполушарного баланса в противовес универсальному подходу торможения непораженного полушария [37].

Комбинация ЭЭГ-ТМС

Еще один перспективный ТМС-подход для оценки баланса торможения–возбуждения после инсульта – комбинация ЭЭГ-ТМС. Важность ЭЭГ-ТМС подхода заключается в том, что появляется возможность изучать различные области коры, не имеющие моторного выхода [40]. Описаны характеристики некоторых ЭЭГ-ТМС-маркеров, связанных с процессами тормозной передачи и возбудимостью коры [41, 42]. Возможная роль этих показателей для прогноза и понимания процессов двигательного восстановления после инсульта только начинает исследоваться. Например, для наиболее хорошо охарактеризованного тормозного компонента

ТМС-вызванных потенциалов – N100 [40, 43] было показано, что его наличие со стороны пораженного полушария даже в случае отсутствия ВМО может говорить о лучшем прогнозе двигательного восстановления [44]. В недавно опубликованном лонгитюдном исследовании у пациентов после инсульта наблюдалось снижение амплитуды всех компонентов ТМС-вызванных потенциалов, а также снижение вызванной осцилляторной активности в альфа-, бета- и дельта-диапазонах [45]. При этом увеличение мощности в альфа-диапазоне ассоциировалась с клиническим улучшением.

ТМС-оценка функциональной и эффективной связности между областями коры

По сути любое ТМС-исследование – это исследование связности нервной системы. Так, оценка внутрикорковых процессов торможения–возбуждения с помощью парной ТМС – это исследование эффективной связности на микроуровне между разными группами интернейронов и пирамидными клетками коры [46], в то время как оценка наличия и параметров ВМО – это исследование связности нейронов двигательной коры, альфа-мотонейронов спинного мозга и мышцы. В данном разделе будут рассмотрены ТМС подходы для оценки эффективной связности между разнесенными друг от друга отделами головного мозга (включая конвекситальные области коры больших полушарий и мозжечок), важные с точки зрения изучения процессов реорганизации мозга после инсульта и перспективных для разработки нейрофизиологических биомаркеров двигательного восстановления.

ТМС одиночными стимулами для оценки связности между областями коры

Самый простой ТМС-подход для оценки связности между левой и правой областями двигательной коры, доступный при использовании однократной ТМС, – это оценка так называемого ипсилатерального периода молчания. При стимуляции однократными стимулами ипсилатеральной первичной двигательной коры во время сокращения мышц конечности с той же стороны можно наблюдать уменьшение амплитуды ЭМГ-активности на несколько десятков миллисекунд после стимуляции, которое возникает с латентностью большей на время транскаллозального проведения (около 10 мс) по сравнению с латентностью ВМО с контралатеральной стороны. Данный феномен считается в первую очередь связанным с ГАМК-В-системой [33]. Ипсилатеральный период молчания отражает межполушарные связи между областями первичной двигательной коры. Некоторые исследователи, как уже отмечалось, предлагают использовать ипсилатеральный период молчания в качестве возможного селективного биомаркера для оценки выраженности тормозных воздействий со стороны непораженного полушария после инсульта и выбора подхода неинвазивной нейромодуляции, направленной

на изменение баланса межполушарного взаимодействия [4].

Двухкатушечная ТМС для оценки связности между областями коры

Наибольший спектр возможностей исследования эффективной связности между областями мозга представляет так называемая двухкатушечная ТМС (дкТМС) — вариант парной ТМС, когда кондиционирующий и тестирующий стимулы разнесены не только во времени, но и в пространстве [47]. Также как и при обычной парной ТМС, при дкТМС двигательной коры тестирующий стимул подается на первичную двигательную кору одного из полушарий, в то время как местоположение кондиционирующего стимула при дкТМС может варьироваться. Основными параметрами дкТМС, помимо локализации кондиционирующего стимула, являются длина межстимульного интервала и интенсивность кондиционирующего и тестирующего стимулов, также как и при обычной парной ТМС [37].

Самым распространенным протоколом дкТМС является исследование так называемого межполушарного торможения (англ. *interhemispheric inhibition*, ИИ) между областями первичной двигательной коры руки. В этом случае надпороговые стимулы подаются на гомологичные области двигательной коры с задержкой от 6 до 30 мс, что приводит к снижению амплитуды ВМО при дкТМС по сравнению с амплитудой ВМО только на однократный тестирующий стимул у большинства добровольцев [33, 48]. Максимальное межполушарное торможение возникает при межстимульном интервале около 10 мс [31, 33]. Поэтому данный феномен также иногда называют межполушарным ингибированием с короткими интервалами (англ. *short interval interhemispheric inhibition*, *SIHI*). Интересно отметить, что связи между межполушарным ингибированием с короткими интервалами и ипсилатеральным периодом молчания, описанным выше, не показано. Они, по-видимому, реализуются через разные механизмы [31].

Феномен межполушарного торможения также как и другие ТМС-феномены (например, SIC1), можно тестировать не только в покое, но и во время движения. Именно с использованием межполушарного торможения, ассоциированного с движением, была выполнена высокоцитируемая работа группы L. Cohen [49], во многом определившая развитие области нейромодуляции при помощи неинвазивной стимуляции мозга после инсульта в последние 15 лет. В этом исследовании было показано, что у пациентов после инсульта в отличие от здоровых людей межполушарное торможение со стороны непораженного полушария сохраняется даже при инициации движения, а степень этого торможения связана со степенью двигательных нарушений в руке [49]. После выхода этой публикации наибольшее влияние получила парадигма межполушарной конкуренции после инсульта. Вплоть до настоящего

времени большая часть подходов неинвазивной стимуляции мозга после инсульта была направлена на подавление непораженного полушария и восстановление предположительно нарушенного межполушарного баланса [1]. Очевидно, однако, что феномен межполушарного торможения может быть проверен только при наличии ВМО с пораженной стороны, поэтому все исследования межполушарного торможения после инсульта были выполнены на больных с умеренным и легким парезом. Более того, недавно было опубликовано исследование, продемонстрировавшее, что описанный дефицит межполушарного торможения отсутствует в остром периоде и развивается только с течением времени [50].

Помимо межполушарного торможения между первичными областями двигательной коры подход дкТМС также позволяет изучать воздействие других регионов мозга на первичную двигательную кору. Например, актуальными для понимания механизмов двигательного восстановления после инсульта является изучение влияний дополнительной моторной, премоторной и париетальных областей коры на первичную двигательную кору пораженного полушария.

Еще один дкТМС подход, теоретически интересный в отношении двигательного восстановления после инсульта — это исследование так называемого мозжечкового торможения (англ. *cerebellar inhibition*, СВИ). В этом случае кондиционирующий стимул подается на область мозжечка, а предполагаемой мишенью является мозжечково-таламо-корковый путь. Впервые этот подход был описан еще на заре ТМС-исследований — в начале 1990-х гг. [51], однако в связи с технической сложностью ТМС мозжечка без дополнительной стимуляции элементов плечевого сплетения этот метод вплоть до настоящего времени не получил широкого применения [52]. В настоящее время создаются новые мультилокусные ТМС-стимуляторы [53], которые дают возможность изменять местоположение стимуляции электронным образом без физического перемещения ТМС-катушки. Возможно, это позволит наконец эффективно реализовать описанные выше протоколы дкТМС стимуляции между разнесенными зонами коры, а также даст возможность создавать новые виды дкТМС-протоколов на близких расстояниях внутри одной зоны мозга.

ТМС-плюс (ТМС-ЭЭГ, комбинация ТМС с функциональной МРТ) для оценки связности между областями коры

Наиболее универсальным ТМС-подходом для оценки связности между регионами мозга является комбинация методов ТМС с другими методами изучения мозга, из которых в клиническую практику пришел пока только метод ТМС-ЭЭГ. ТМС-ЭЭГ позволяет исследовать связность между любыми регионами коры, без обязательной привязки к первичной двигательной

коре [42] и вне зависимости от возможности вызывания ВМО, расширяя таким образом возможности ТМС оценки связности у пациентов с тяжелым поражением. Уже получены первые интересные ТМС-ЭЭГ-данные об изменениях связности в мозге после инсульта. Ранее уже было описано, что наличие компонента N100 на ТМС-вызванных потенциалах, который является косвенным отражением состояния таламо-кортикальных связей, может быть дополнительным маркером, определяющим лучший прогноз двигательного восстановления [44]. Другой пример – ТМС-ЭЭГ-оценка межполушарного взаимодействия: при использовании парадигмы оценки ипсилатерального периода молчания (т.е. ТМС одиночными стимулами на фоне сокращения мышц руки ипсилатеральной области стимуляции) у пациентов в хроническом периоде ишемического инсульта наблюдалось увеличение когерентности ТМС-индуцированной бета-активности, отражающее изменение эффективной межполушарной связности в момент выполнения движения у пациентов после инсульта.

Еще одной возможной комбинацией методов для оценки связности между областями мозга является комбинация ТМС с функциональной МРТ (фМРТ). С использованием этого подхода, например, была выполнена работа, в которой была показана разнонаправленность эффектов премоторной коры непораженного полушария на первичную двигательную кору в зависимости от тяжести моторного дефицита [54].

ТМС-картирование двигательных областей коры для оценки перестройки двигательных репрезентаций

ТМС-картирование двигательных областей коры является еще одним ТМС-подходом, актуальным для изучения процессов восстановления и перспективным с точки зрения создания параклинических биомаркеров двигательного восстановления после инсульта.

Возможность неинвазивного функционального картирования мозга человека впервые появилась в 1970-х гг. с возникновением технологии позитронной эмиссионной томографии [55]. Широкое использование функционального картирования мозга началось с 1990-х гг. после появления более дешевого и удобного метода фМРТ [56, 57]. Однако в последние 10 лет можно отметить разочарование в подходе фМРТ картирования на фоне двигательного задания у пациентов после инсульта, который был модным направлением исследований пациентов после инсульта в 2000-е гг. Это связано с отсутствием за два десятилетия исследований большой клинической значимости этого метода [58, 59]. Некоторые исследователи полагают, что фМРТ-карты после инсульта являются скорее эпифеноменами, но не показателями восстановления [28]. В отличие от нейровизуализационного подхода фМРТ, где наличие изменений уровня кислорода в крови не говорит, например, о необходимости данного региона для выполнения задания, ТМС позволяет исследовать

структурно-функциональные взаимодействия в коре более прямым каузальным образом [60, 61]. ТМС-картирование получает все большую клиническую значимость, например, в области картирования коры перед нейрохирургическими операциями на функциональных зонах [60].

Картирование коры с помощью ТМС можно условно классифицировать по следующим параметрам:

- 1) *типу стимуляции*: например, для картирования двигательной коры используется ТМС однократными стимулами [8, 62], а для картирования речевых зон используется ритмическая ТМС [63, 64];
- 2) *типу исследуемой биологической активности*: так, в случае ТМС двигательной коры наиболее часто ответы записываются в виде ВМО с помощью поверхностной ЭМГ (ЭМГ-ТМС). Обычно при ТМС-картировании двигательной коры проводится картирование так называемых корковых репрезентаций отдельных скелетных мышц [7, 65–69] – феномена, который, по сути, является не совсем физиологичным, учитывая известные закономерности организации двигательной коры, такие как конвергенция и дивергенция [70, 71]. Относительно расположения корковых репрезентаций различных мышц ориентировочно верной является соматотопическая организация: репрезентации дистальных мышц располагаются более латерально, проксимальных мышц – более медиально. Подходы количественной оценки корковых ТМС-репрезентаций в настоящее время активно развиваются [61, 72–76].

ТМС-двигательное картирование после инсульта было впервые проведено уже в первые годы после появления коммерчески доступной ТМС-аппаратуры: было описано увеличение зоны корковой репрезентации мышц руки у пациентов на фоне восстановления [77, 78]. В 2016 г. был опубликован обзор, объединяющий большую часть исследований с 1997 по 2015 г., включающих проведение двигательного ТМС-картирования у лиц после инсульта [79]. В обзоре были обобщены результаты 20 исследований, охватывающих 325 пациентов. Была найдена положительная корреляция между двигательной функцией руки и размером коркового представительства как для пораженного, так и для непораженных полушарий. Основным выводом, который делают авторы работы, необходимость продолжения изучения связи реорганизации двигательных зон коры и двигательного дефицита и его реабилитации у пациентов после инсульта. После появления данного обзора было еще несколько публикаций с использованием ТМС-картирования двигательной коры после инсульта, свидетельствующих об изменениях в непораженном полушарии [20, 80]. Данные результаты могут оказаться крайне актуальными для будущих исследований, так как в настоящее время, приходит все большее понимание того, что роль непораженного

полушария очень неоднозначна, а непаретичная конечность также не является полностью здоровой [28]. Также в последние годы было показано, что, возможно, метод ТМС-картирования может быть применим для исследования проблемы формирования патологических синергий, крайне актуальной для двигательной реабилитации после инсульта [71]. Так, было продемонстрировано, что особенности взаимодействий ТМС корковых репрезентаций мышц связаны с особенностями взаимоотношений между мышечными группами [61, 81, 82].

Заключение

Инсульт, в том числе инсульт, приводящий к двигательному дефициту, крайне гетерогенная нозология. Для того чтобы вывести двигательную реабилитацию после инсульта на более высокий уровень эффективности и доказательности, необходима разработка биомаркеров восстановления, которые позволят более эффективно отбирать пациентов в группы для проведения успешных клинических исследований [12]. Метод ТМС достаточно прост в использовании, сочетает в себе высокое пространственное и временное разрешение с возможностью получения результатов онлайн без длительной постобработки и является одним из перспективных подходов для индивидуальной

оценки нервной системы пациентов после инсульта. Яркий пример, когда ТМС-метрика оказалась решающей для успеха/неуспеха терапии в крупном клиническом исследовании двигательного восстановления после инсульта, — неудавшаяся III фаза исследования эффективности эпидуральной стимуляции после инсульта — EVEREST [83], в которой пациенты отбирались только исходя из клинической оценки. Post-hoc анализ данных показал, что у больных с наличием ВМО эффект стимуляции достигался в 67 % по сравнению с 27 % успеха интервенции у пациентов с отсутствием ВМО. ТМС-метрики в области психиатрии, включая даже такие сложные, как метрики ТМС-ЭЭГ, уже занимают прочное место [41]. В то же время в области нейрореабилитации потенциал ТМС пока используется мало. На настоящий момент наличие ВМО с мышц руки — это уже практически готовая для рутинного применения в клинике метрика. Многие другие ТМС-метрики находятся в стадии активной разработки. Результаты многих ТМС-диагностических исследований указывают на то, что получившая широкое распространение парадигма межполушарной конкуренции не универсальна и диагностическая ТМС может стать большим подспорьем для определения подходов индивидуализированной нейромодуляции с помощью неинвазивной стимуляции мозга после инсульта.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ovadia-Caro S., Khalil A.A., Sehm B. et al. Predicting the response to noninvasive brain stimulation in stroke. *Front Neurol* 2019;10:302. DOI: 10.3389/fneur.2019.00302. PMID: 31001190.
2. Byblow W.D., Stinear C.M., Barber P.A. et al. Proportional recovery after stroke depends on corticomotor integrity. *Ann Neurol* 2015;78(6):848–59. DOI: 10.1002/ana.24472. PMID: 26150318.
3. Kwakkel G., Winters C., Van Wegen E.E.H. et al. Effects of unilateral upper limb training in two distinct prognostic groups early after stroke: The EXPLICIT-Stroke randomized clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30(9):804–16. DOI: 10.1177/1545968315624784. PMID: 26747128.
4. Sankarasubramanian V., Machado A.G., Conforto A.B. et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: deriving a model to tailor brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2017;128(6):892–902. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.03.030. PMID: 28402865.
5. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin Neurophysiol* 2010;40(1):7–17. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.006. PMID: 20230931.
6. Romero M.C., Davare M., Armendariz M. et al. Neural effects of transcranial magnetic stimulation at the single-cell level. *Nat Commun* 2019;10(1):2642. DOI: 10.1038/s41467-019-10638-7. PMID: 31201331.
7. Epstein C.M., Wassermann E.M., Ziemann U. *Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press. 764 p. DOI: 10.1001/archneurol.2010.93.
8. Rossini P.M., Burke D., Chen R. et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015;126(6):1071–107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
9. Conforto A.B., Moraes M.S., Amaro E. et al. Increased variability of motor cortical excitability to transcranial magnetic stimulation in migraine: a new clue to an old enigma. *J Headache Pain* 2012;13(1):29–37. DOI: 10.1007/s10194-011-0379-4. PMID: 21881905.
10. Fedele T., Blagovechtchenski E., Nazarova M. et al. Long-Range Temporal Correlations in the amplitude of alpha oscillations predict and reflect strength of intracortical facilitation: Combined TMS and EEG study. *Neuroscience* 2016;331:109–19. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.06.015. PMID: 27318302.
11. Новиков П.А., Решетников М.Л., Назарова М.А. и др. Нейронавигация TMSphi. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU2020611493 2020; заявл. 27.12.2019; опубл. 03.02.2020. Бюл. №2, Реестр программ для ЭВМ. 1 с. [Novikov P.A., Reshetnikov M.L., Nazarova M.A. et al. Neuronavigation TMSphi. Certificate of state registration of a computer program RU2020611493 2020; appl. 27.12.2019; published 03.02.2020. Bull. №2, Computer program registry. 1 p. (In Russ.)].
12. Boyd L.A., Hayward K.S., Ward N.S. et al. Biomarkers of stroke recovery: consensus-based core recommendations from the stroke recovery and rehabilitation roundtable. *Neurorehabil Neural Repair* 2017;31(10–11):864–76.

- DOI: 10.1177/1545968317732680.
PMID: 29233071.
13. Stinear C.M., Byblow W.D., Ackerley S.J. et al. PREP2: a biomarker-based algorithm for predicting upper limb function after stroke. *Ann Clin Transl Neurol* 2017; 4(11):811–20. DOI: 10.1002/acn3.488. PMID: 29159193.
 14. Назарова М.А. Мультимодальная оценка реорганизации двигательной системы руки после полушарного инсульта: МРТ-ТМС исследование. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. [Nazarova M.A. Multimodal assessment of the reorganization of the hand motor system after a hemispheric stroke: MRI-TMS study. Abstract. dis. ... cand. med. sciences. Moscow, 2015. (In Russ.)].
 15. Stinear C.M., Barber P.A., Smale P.R. et al. Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity. *Brain* 2007;130(1):170–80. DOI: 10.1093/brain/awl333. PMID: 17148468.
 16. Koski L., Mernar T.J., Dobkin B.H. Immediate and long-term changes in corticospinal output in response to rehabilitation: correlation with functional improvements in chronic stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2004;18(4):230–49. DOI: 10.1177/1545968304269210. PMID: 15537994.
 17. Hayward K.S., Lohse K.R., Bernhardt J. et al. Characterising Arm Recovery in People with Severe Stroke (CARPSS): protocol for a 12-month observational study of clinical, neuroimaging and neurophysiological biomarkers. *BMJ Open* 2018;8(11):e26435. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-026435. PMID: 30478130.
 18. Stinear C.M., Barber P.A., Petoe M. et al. The PREP algorithm predicts potential for upper limb recovery after stroke. *Brain* 2012;135(8):2527–35. DOI: 10.1093/brain/aws146. PMID: 22689909.
 19. Hoonhorst M.H.J., Nijland R.H.M., van den Berg P.J.S. et al. Does transcranial magnetic stimulation have an added value to clinical assessment in predicting upper-limb function very early after severe stroke? *Neurorehabil Neural Repair* 2018;32(8):682–90. DOI: 10.1177/1545968318785044. PMID: 29972088.
 20. Lee J.W., Kwon Y.M., Jang S.H. Predictability of motor outcome according to the time of motor evoked potentials from the onset of stroke in patients with putaminal hemorrhage. *Ann Rehabil Med* 2015;39(4):553–9. DOI:10.5535/arm.2015.39.4.553. PMID: 26361591.
 21. Yarossi M., Patel J., Qiu Q. et al. The association between reorganization of bilateral M1 topography and function in response to early intensive hand focused upper limb rehabilitation following stroke is dependent on ipsilesional corticospinal tract integrity. *Front Neurol* 2019;10:258. DOI: 10.3389/fneur.2019.00258. PMID: 30972004.
 22. Schambra H.M., Xu J., Branscheidt M. et al. Differential poststroke motor recovery in an arm versus hand muscle in the absence of motor evoked potentials. *Neurorehabil Neural Repair* 2019;33(7):568–80. DOI: 10.1177/1545968319850138. PMID: 31170880.
 23. Nazarova M., Kulikova S., Piradov M. et al. Multimodal DTI-TMS assessment of the motor system in patients with chronic ischemic stroke. *BioRxiv Cold Spring Harbor Laboratory*, 2019. DOI: 10.1101/2019.12.24.886754. URL: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2019.12.24.886754v1.article-info>.
 24. Kesar T.M., Stinear J.W., Wolf S.L. et al. The use of transcranial magnetic stimulation to evaluate cortical excitability of lower limb musculature: challenges and opportunities. *Restor Neurol Neurosci* 2018;36(3):333–48. DOI: 10.3233/RNN-170801. PMID: 29758954.
 25. Ziemann U., Reis J., Schwenkreis P. et al. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol* 2015;126(10):1847–68. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.08.028. PMID: 25534482.
 26. Di Pino G., Pellegrino G., Assenza G. et al. Modulation of brain plasticity in stroke: A novel model for neuro-rehabilitation. *Nat Rev Neurol* 2014;10(10):597–608. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.162. PMID: 25201238.
 27. Lefaucheur J.-P., Aleman A., Baeken C. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014–2018). *Clin Neurophysiol* 2020;131(2):474–528. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.11.002. PMID: 31901449.
 28. Krakauer J.W., Carmichael S.T. Broken movement : the neurobiology of motor recovery after stroke. *The MIT press*, 2017. 269 p.
 29. Harvey R.L., Edwards D., Dunning K. et al. Randomized sham-controlled trial of navigated repetitive transcranial magnetic stimulation for motor recovery in stroke. *Stroke* 2018;49(9):2138–46. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020607. PMID: 30354990.
 30. Hermesen A.M., Haag A., Dudde C. et al. Test-retest reliability of single and paired pulse transcranial magnetic stimulation parameters in healthy subjects. *J Neurol Sci* 2016;362:209–16. DOI: 10.1016/j.jns.2016.01.039. PMID: 26944150.
 31. Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M. et al. Methods for analysis of brain connectivity: an IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol* 2019;130(10):1833–58. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.06.006. PMID: 31401492.
 32. Rosso C., Lamy J.-C.C. Does resting motor threshold predict motor hand recovery after stroke? *Front Neurol* 2018;9:1020. DOI: 10.3389/fneur.2018.01020. PMID: 30555404.
 33. Rotenberg A., Horvath J., Pascual-Leone A. *Transcranial Magnetic Stimulation Series Editor*. Humana Press, 2014. 386 p.
 34. Beck S., Hallett M. Surround inhibition in the motor system. *Exp Brain Res* 2011;210(2):165–72. DOI: 10.1007/s00221-011-2610-6. PMID: 21424259.
 35. McDonnell M.N., Stinear C.M. TMS measures of motor cortex function after stroke: A meta-analysis. *Brain Stimul* 2017;10(4):721–34. DOI: 10.1016/j.brs.2017.03.008. PMID: 28385535.
 36. Heise K.-F., Zimmerman M., Hoppe J. et al. The aging motor system as a model for plastic changes of GABA-mediated intracortical inhibition and their behavioral relevance. *J Neurosci* 2013;33(21):9039–49. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.4094-12.2013. PMID: 23699515.
 37. Guggisberg A.G., Koch P.J., Hummel F.C. et al. Brain networks and their relevance for stroke rehabilitation. *Clin Neurophysiol* 2019;130(7):1098–124. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.004. PMID: 31082786.
 38. Hummel F.C., Steven B., Hoppe J. et al. Deficient intracortical inhibition (SICI) during movement preparation after chronic stroke. *Neurology* 2009;72(20):1766–72. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181a609c5. PMID: 19451532.
 39. Liuzzi G., Hörniss V., Lechner P. et al. Development of intracortical inhibition during movement preparation in acute to chronic subcortical stroke. *Neurology* 2014; 82(3):198–205. PMID: 24353337.
 40. Nikulin V.V., Kicić D., Kähkönen S. et al. Modulation of electroencephalographic responses to transcranial magnetic stimulation: evidence for changes in cortical excitability related to movement. *Eur J Neurosci* 2003;18(5):1206–12. DOI: 10.1046/j.1460-9568.2003.02858.x. PMID: 12956719.
 41. Tremblay S., Rogasch N.C., Premoli I. et al. Clinical utility and prospective of TMS–EEG. *Clin Neurophysiol* 2019;130(5):802–44. DOI:10.1016/j.clinph.2019.01.001. PMID: 30772238.
 42. Nazarova M.A., Blagoveschenskiy E.D., Nikulin V.V. et al. Transcranial magnetic stimulation with electroencephalography: methodology, applications for research and clinics. *Neuromuscul Dis* 2017; 7(4):20–32. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-20-32.
 43. Premoli I., Castellanos N., Rivolta D. et al. TMS–EEG Signatures of GABAergic Neurotransmission in the Human Cortex. *J Neurosci* 2014;34(16):5603–12.

- DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5089-13.2014.
PMID: 24741050.
44. Manganotti P., Acler M., Masiero S. et al. TMS-evoked N100 responses as a prognostic factor in acute stroke. *Funct Neurol* 2019;30(2):125–30. DOI:10.11138/FNEUR/2015.30.2.125. PMID: 26415785.
 45. Pellicciari M.C., Bonni S., Ponzo V. et al. Dynamic reorganization of TMS-evoked activity in subcortical stroke patients. *Neuroimage* 2018;175:365–78. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2018.04.011. PMID: 29635028.
 46. Rossini P.M., Di Iorio R., Bentivoglio M. et al. Methods for analysis of brain connectivity: An IFCN-sponsored review. *Clin Neurophysiol* 2019;130(10):1833–58. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.06.006. PMID: 31401492.
 47. Hallett M., Di Iorio R., Rossini P.M. et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to assessment of brain connectivity and networks. *Clin Neurophysiol* 2017;128(11):2125–39. DOI:10.1016/j.clinph.2017.08.007. PMID: 28938143.
 48. Mitina M., Nikulin V., Kulikova S. et al. P31-S Variability and interhemispheric asymmetry of the responses to paired-coil TMS of the primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2019;130(7):e103–4. DOI: 10.1016/j.clinph.2019.04.569.
 49. Murase N., Duque J., Mazzocchio R., Cohen L.G. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55(3):400–9. DOI: 10.1002/ana.10848. PMID: 14991818.
 50. Xu J., Branscheidt M., Schambra H. et al. Rethinking interhemispheric imbalance as a target for stroke neurorehabilitation. *Ann Neurol* 2019;85(4):502–13. DOI: 10.1002/ana.25452. PMID: 30805956.
 51. Ugawa Y., Uesaka Y., Terao Y. et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995;37(6):703–13. DOI: 10.1002/ana.410370603. PMID: 7778843.
 52. Celnik P. Understanding and modulating motor learning with cerebellar stimulation. *Cerebellum* 2015;14(2):171–4. DOI: 10.1007/s12311-014-0607-y. PMID: 25283180.
 53. Koponen L.M., Nieminen J.O., Ilmoniemi R.J. Multi-locus transcranial magnetic stimulation – theory and implementation. *Brain Stimul* 2018;11(4):849–55. DOI: 10.1016/j.brs.2018.03.014. PMID: 29627272.
 54. Bestmann S., Swaine O., Blankenburg F. et al. The role of contralesional dorsal premotor cortex after stroke as studied with concurrent TMS-fMRI. *J Neurosci* 2010;30(36):11926–37. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5642-09.2010. PMID: 20826657.
 55. Portnow L.H., Vaillancourt D.E., Okun M.S. The history of cerebral PET scanning: From physiology to cutting-edge technology. *Neurology* 2013;80(10):952–6. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318285c135. PMID: 23460618.
 56. Bandettini P.A. Sewer pipe, wire, epoxy, and finger tapping: the start of fMRI at the Medical College of Wisconsin. *Neuroimage* 2012;62(2):620–31. DOI:10.1016/j.neuroimage.2011.10.044. PMID: 22044784.
 57. Turner R. The NIH experience in first advancing fMRI. *Neuroimage* 2012;62(2):632–6. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.07.074. PMID: 21855641.
 58. Grefkes C., Ward N.S. Cortical reorganization after stroke. *Neuroscientist* 2014;20(1):56–70. DOI:10.1177/1073858413491147. PMID: 23774218.
 59. Stinear C.M., Ward N.S. How useful is imaging in predicting outcomes in stroke rehabilitation? *Int J Stroke* 2013;8(1):33–7. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2012.00970.x. PMID: 23280267.
 60. Krieg S.M., Lioumis P., Mäkelä J.P. et al. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159(7):1187–95. DOI:10.1007/s00701-017-3187-z. PMID: 28456870.
 61. Novikov P.A., Nazarova M.A., Nikulin V.V. TMSmap – software for quantitative analysis of TMS mapping results. *Front Hum Neurosci* 2018;12:239. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00239. PMID: 30038562.
 62. Picht T., Mularski S., Kuehn B. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. *Neurosurgery* 2009;65(6):93–8. DOI:10.1227/01.NEU.0000348009.22750.59. PMID: 19935007.
 63. Lioumis P., Zhdanov A., Mäkelä N. et al. A novel approach for documenting naming errors induced by navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2012;204(2):349–54. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.11.003. PMID: 22108143.
 64. Vitikainen A.-M., Mäkelä E., Lioumis P. et al. Accelerometer-based automatic voice onset detection in speech mapping with navigated repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2015;253:70–7. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2015.05.015. PMID: 26026582.
 65. Wassermann E.M., Pascual-Leone A., Valls-Solé J. et al. Topography of the inhibitory and excitatory responses to transcranial magnetic stimulation in a hand muscle. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993;89(6):424–33. DOI: 10.1016/0168-5597(93)90116-7. PMID: 7507429.
 66. Picht T., Schmidt S., Woitzik J. et al. Navigated brain stimulation for preoperative cortical mapping in paretic patients: case report of a hemiplegic patient. *Neurosurgery* 2011;68(5):E1475–80. DOI: 10.1227/NEU.0b013e318210c7df. PMID: 21307789.
 67. Tarapore P.E., Tate M.C., Findlay A.M. et al. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2012;117(2):354–62. DOI: 10.3171/2012.5.JNS112124. PMID: 22702484.
 68. Corneal S.F., Butler A.J., Wolf S.L. Intra- and intersubject reliability of abductor pollicis brevis muscle motor map characteristics with transcranial magnetic stimulation. *Arch Phys Med Rehabil* 2005; 86(8):1670–5. DOI: 10.1016/j.apmr.2004.12.039. PMID: 16084825.
 69. Espadaler J., Rogić M., Deletis V. et al. Representation of cricothyroid muscles at the primary motor cortex (M1) in healthy subjects, mapped by navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS). *Clin Neurophysiol* 2012;123(11):2205–11. DOI: 10.1016/j.clinph.2012.04.008. PMID: 22621909.
 70. Schieber M.H. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001;86(5):2125–43. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2125. PMID: 11698506.
 71. Клочков А.С., Хижникова А.Е., Назарова М.А. и др. Патологические синергии в руке у пациентов с постинсультными гемипарезами. *Журнал высшей нервной деятельности имени И.П. Павлова* 2017;67(3):273–87. DOI: 10.7868/S0044467717030066. [Klochkov A.S., Khizhnikova A.E., Nazarova M.A. et al. Pathological synergies in the hand in patients with post-stroke hemiparesis. *Journal of higher nervous activity named I.P. Pavlova = Zhurnal vysshey nervnoy deyatelnosti imeni I.P. Pavlova* 2017;67(3):273–87. (In Russ.)].
 72. Julkunen P. Methods for estimating cortical motor representation size and location in navigated transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Methods* 2014;232:125–33. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2014.05.020. PMID: 24875623.
 73. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The reliability and validity of rapid transcranial magnetic stimulation mapping. *Brain Stimul* 2018;11(6):1291–5. DOI: 10.1016/j.brs.2018.07.043. PMID: 30025980.
 74. Sinityn D.O., Chernyavskiy A.Y., Poydasheva A.G. et al. Optimization of the navigated TMS mapping algorithm for accurate estimation of cortical muscle representation characteristics.

- Brain Sci 2019;9(4):pii:E88.
DOI: 10.1101/573220. PMID: 31010190.
75. Weise K., Numssen O., Thielscher A. et al. A novel approach to localize cortical TMS effects. *Neuroimage* 2020;209:116486. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2019.116486. PMID: 31877374.
76. Программа для анализа результатов картирования мозга при помощи транскраниальной магнитной стимуляции (TMSmap). URL: <https://tmsmap.ru>.
77. Classen J., Liepert J., Wise S.P. et al. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998;79(2):1117–23. DOI: 10.1152/jn.1998.79.2.1117. PMID: 9463469.
78. Liepert J., Miltner W.H., Bauder H. et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 1998;250(1):5–8. DOI: 10.1016/s0304-3940(98)00386-3. PMID: 9696052.
79. Lüdemann-Podubecká J., Nowak D.A. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? *Neurosci Biobehav Rev* 2016;69:239–51. DOI: 10.1016/j.neubio.2016.07.006. PMID:27435238.
80. Veldema J., Bösl K., Nowak D.A. Motor recovery of the affected hand in subacute stroke correlates with changes of contralesional cortical hand motor representation. *Neural Plast* 2017;2017:6171903. DOI: 10.1155/2017/6171903. PMID: 28286677.
81. Massé-Alarie H., Bergin M.J.G., Schneider C. et al. “Discrete peaks” of excitability and map overlap reveal task-specific organization of primary motor cortex for control of human forearm muscles. *Hum Brain Mapp* 2017;38(12):6118–32. DOI: 10.1002/hbm.23816. PMID: 28921724.
82. Elgueta-Cancino E., Marinovic W., Jull G. et al. Motor cortex representation of deep and superficial neck flexor muscles in individuals with and without neck pain. *Hum Brain Mapp* 2019;40(9):2759–70. DOI: 10.1002/hbm.24558. PMID: 30835902.
83. Levy R.M., Harvey R.L., Kissela B.M. et al. Epidural Electrical Stimulation for Stroke Rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30(2):107–19. DOI: 10.1177/1545968315575613. PMID: 25748452.

Вклад авторов

М.А. Назарова: идея, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

П.А. Новиков: обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;

В.В. Никулин, Г.Е. Иванова: написание текста рукописи.

Authors' contributions

M.A. Nazarova: original idea, literature review, manuscript preparation;

P.A. Novikov: literature review, manuscript preparation;

V.V. Nikulin and G.E. Ivanova: manuscript preparation.

ORCID авторов/ORCID of authors

М.А. Назарова/M.A. Nazarova: <http://0000-0001-5347-5948>

П.А. Новиков/P.A. Novikov: <http://0000-0003-4102-1580>

В.В. Никулин/V.V. Nikulin: <http://0000-0001-6082-3859>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-79-00328).

Financing. This research was funded by the Russian Science Foundation (grant number 18-79-00328).

Статья поступила: 15.09.2019. **Принята к публикации:** 25.03.2020.

Article submitted: 15.09.2019. **Accepted for publication:** 25.03.2020.