

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-10-19



ТМС-картирование моторной коры: обзор метода, исследовательское и клиническое значение

А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов
ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Александра Георгиевна Пойдашева poydasheva@neurology.ru

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) позволяет неинвазивно проводить картирование моторной коры и получать корковые представления мышц. ТМС-картирование нашло применение в исследовательской и клинической практике для оценки реорганизации моторной коры под действием различных факторов, уточнения патофизиологии и разработки новых биомаркеров поражения двигательной системы при различных заболеваниях. В статье обсуждаются основные методологические аспекты проведения ТМС-картирования моторной коры: выбор интенсивности стимуляции и межстимульного интервала, использование сеточных алгоритмов, навигационных и роботизированных систем, выбор мышцы-мишени и др. Отдельное внимание уделяется параметрам, характеризующим корковые представления (локализация «горячей точки», центра масс, площадь и др.), и их воспроизводимости при использовании различных протоколов картирования. Приведен анализ публикаций, посвященных применению ТМС-картирования моторной коры при опухолях, инсульте, боковом амиотрофическом склерозе. Наиболее значимое практическое применение ТМС-картирование моторной коры получило при опухолях для предоперационного определения локализации функционально значимых моторных зон. Применение этого метода позволяет улучшить функциональные исходы операции и увеличить выживаемость пациентов без прогрессирования опухолевого процесса.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, картирование, моторная кора, опухоли, инсульт, боковой амиотрофический склероз, эпилепсия

Для цитирования: Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода Д.Ю. и др. ТМС-картирование моторной коры: обзор метода, исследовательское и клиническое значение. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):10–19. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-10-9

TMS motor mapping: method overview, research and clinical application

A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin, D. Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Alexandra Georgievna Poydasheva poydasheva@neurology.ru

Cortical representations of muscles can be probed non-invasively using transcranial magnetic stimulation (TMS) motor mapping. TMS mapping can be applied both in research and clinical settings to assess motor cortex reorganization under the influence of various factors, to clarify pathophysiological mechanisms of motor system damage in various diseases, and to develop novel biomarkers of this damage. The article discusses the main methodological aspects of TMS motor mapping: choosing stimulation intensity and interstimulus interval, using of grid, neuronavigation and robotic systems, determining of a target muscle, etc. Special attention is paid to the cortical motor representation parameters such as the “hot spot” and center of gravity localization, area, etc. and their reproducibility under various mapping protocols. A review of publications on the use of TMS motor mapping application in brain tumors, stroke and amyotrophic lateral sclerosis is presented. The most significant practical impact of TMS motor mapping of the cortex is seen in brain tumors when used for presurgical localization of eloquent motor areas, as it is associated with the improvement of functional outcomes and progression-free survival.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, mapping, motor cortex, brain tumors, stroke, amyotrophic lateral sclerosis, epilepsy

For citation: Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Lagoda D.Yu. et al. TMS motor mapping: method overview, research and clinical application. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):10–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-10-9

Картирование функций мозга – одно из наиболее значимых направлений в фундаментальной и клинической нейронауке за последние полтора века. Долгое время основным методом картирования мозга, в том числе моторной коры, была прямая электрическая стимуляция. Основоположниками данного направления считаются G. Fritsch и E. Hitzig (1870), которые показали, что путем стимуляции различных участков коры лобных долей собаки можно вызвать сокращения разных мышц контралатеральных конечностей [1]. Электрическую стимуляцию головного мозга живого человека впервые провел R. Bartholow в 1874 г. в печально известном «эксперименте», закончившемся гибелью пациента [2]. В конце XIX века были представлены первые результаты прямой электрической стимуляции моторной коры у человека во время хирургических операций [3].

Без преувеличения революционное значение для нейронауки имела публикация W. Penfield и E. Boldrey в 1937 г., в которой был обобщен опыт проведения интраоперационного картирования моторной и сенсорной коры во время 163 операций у пациентов с эпилепсией [3].

Во второй половине XX века картирование мозга вышло на принципиально новый виток развития, обусловленный появлением методов функциональной нейровизуализации, в первую очередь функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии. Несмотря на огромное значение данных методов, необходимо иметь в виду их ограничение – способность выявлять лишь корреляцию между регистрируемым параметром (изменения кровотока, метаболизма и т. д.) и изучаемым феноменом, что затрудняет интерпретацию результатов исследования. В связи с этим большое значение имеет развитие так называемых каузальных методов картирования, к которым, в частности, относятся методы с использованием стимуляции мозга.

В 1980 г. P.A. Merton и H.V. Morton показали возможность регистрации вызванных моторных ответов (ВМО) с мышц при неинвазивной транскраниальной электрической стимуляции коры [4]. Основным ограничением данного метода являются выраженные болевые ощущения при стимуляции.

В 1985 г. A.T. Barker и соавт. представили прибор для транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [5]. Генерируемое катушкой переменное магнитное поле безболезненно проходит через кожу, кости черепа и мозговые оболочки и по закону Фарадея индуцирует электрическое поле в ткани головного мозга. С помощью ТМС первичной моторной коры оказалось возможным вызывать ВМО с контралатеральной мышцы. Первые работы по ТМС-картированию моторной коры были опубликованы в начале 1990-х годов [6]. Значительным достижением стало широкое внедрение нейронавигационных систем, позволяющих проводить

картирование с учетом индивидуальной анатомии и топографии борозд и извилин, а также комбинировать ТМС с другими методами картирования мозга [7].

Выделяют 3 основных направления использования ТМС-картирования: 1) фундаментальные исследования двигательной системы у здоровых лиц (например, изучение динамики корковых представительства при тренировках, их особенности у лиц с разным уровнем владения двигательными навыками, межполушарная асимметрия и др. [8, 9]); 2) предоперационное картирование у пациентов с опухолями головного мозга [10]; 3) оценка реорганизации моторной коры при поражениях двигательной системы различного генеза – изучение патофизиологии, поиск новых диагностических и прогностических маркеров [11].

Обзор метода ТМС-картирования

С методической точки зрения ТМС-картирование моторной коры заключается в последовательной стимуляции областей предполагаемой локализации коркового представительства мышцы-мишени. В результате исследования строят карту коркового представительства мышцы, которая может быть определена как совокупность областей, стимуляция которых приводит к возникновению ВМО. Основные параметры протокола картирования включают интенсивность стимула, межстимульный интервал, общее число стимулов, порядок и плотность нанесения стимулов.

Методика ТМС-картирования моторной коры во многом зависит от цели и задач конкретного исследования, что, в свою очередь, определяет большую гетерогенность используемых протоколов картирования. Для многих вариативных параметров не проводилось систематических исследований, что затрудняет выбор оптимального протокола, а также интерпретацию опубликованных данных [12].

С учетом отсутствия единого общепринятого протокола ТМС-картирования предлагаемые в разных работах подходы должны прежде всего оцениваться в контексте их валидности и воспроизводимости. Чаще всего для этих целей используется внутриклассовый коэффициент корреляции (intraclass correlation coefficient, ICC). Применительно к ТМС-картированию ICC отражает степень согласованности или соответствия измерений одной и той же величины, выполненных несколькими исследователями или в разные дни. Значение $ICC \geq 0,75$ соответствует высокой воспроизводимости, значение ICC в пределах 0,5–0,74 – средней и $\leq 0,49$ – низкой воспроизводимости [13]. Однако высокий ICC не гарантирует высокой мощности в статистических тестах, так как он измеряет соотношение варибельности параметра между испытуемыми и варибельности между сессиями измерений у одного испытуемого, в то время как для исследований типа «до–после» важно отношение среднего изменения в результате воздействия к варибельности между

сессиями, а для сравнения групп — соотношение разницы средних в этих группах и вариабельности между испытуемыми.

Исследуемые при ТМС-картировании параметры могут использоваться как для пространственной локализации двигательного представительства, так и для количественной оценки, в том числе в ассоциации с амплитудой ВМО. Локализация (координаты) «горячей точки» (hot spot) — один из наиболее «простых» из исследуемых пространственных параметров карты. Традиционно «горячая точка» определяется как точка, при стимуляции которой генерируется ВМО максимальной амплитуды. Несмотря на высокий ИСС, дистанция между «горячими точками» при повторных измерениях может составлять до 1 см [14], ввиду чего в последнее время этот параметр редко используется для самостоятельного анализа. Основной вклад в вариабельность координат «горячей точки» вносит высокая вариабельность амплитуды ВМО, а также неравномерность распределения высокоамплитудных ВМО в пределах карты и нелинейное распространение ТМС-индуцированного электрического поля в коре [15].

Одним из часто анализируемых параметров двигательных карт является локализация центра тяжести (center of gravity, CoG), отражающая как пространственное распределение, так и амплитуду ВМО. Смещение CoG при повторных измерениях у здоровых добровольцев, по разным данным, может составлять от 4 до 7 мм [16, 17]. При этом для мышц кисти и руки ИСС выше, чем для мышц торса, ноги, мимических мышц [12]. Помимо центра масс воспроизводимость карт можно оценивать по доле перекрытия при повторных исследованиях: например, в исследовании С. Weiss и соавт. (2013) продемонстрировано, что такая доля у здоровых добровольцев для 2 картирования составляла $44 \pm 6 \%$, а для 3 — всего $24 \pm 4 \%$ [14].

Из количественных признаков чаще всего анализируется площадь карты. В случае использования «сеточного» алгоритма площадь карты представляет собой алгебраическую сумму площадей ячеек сетки, при стимуляции которых регистрировался достоверный ВМО. При картировании без использования сетки для нанесения стимулов расчет площади зависит от выбранного алгоритма построения карты, среди которых можно выделить 3 основных: метод выпуклых оболочек, метод интерполяции сплайнами и метод тесселяции Вороного [18, 19]. Получены противоречивые данные о воспроизводимости площади карты с диапазоном ИСС (при анализе мышц кисти) от 0,4 до 0,9 [14, 16, 20–22]. Воспроизводимость площади карт мышц ног, мимических мышц ниже, чем для мышц кисти [12, 14].

Для учета амплитуды ВМО используется параметр взвешенной по амплитуде площади ВМО. В качестве «весов» для площади карты может быть использована вероятность регистрации ВМО (алгоритм картирования в таком случае должен включать нанесение не-

скольких стимулов в одну и ту же точку), обладающая большей точностью, меньшим смещением и коэффициентом вариации по сравнению с взвешенной по амплитуде площадью [22]. Кроме того, при планировании исследований и оценке ожидаемых эффектов следует учитывать то, что абсолютное большинство работ с оценкой воспроизводимости выполнено у молодых людей, тогда как у пожилых воспроизводимость разных параметров карт может быть хуже [20].

Важным методическим аспектом картирования, во многом определяющим перечень параметров, доступных для анализа, является применение «сеточного» алгоритма. При использовании данного алгоритма стимулы наносятся в заранее определенные ячейки «сетки», при этом сама сетка может быть размечена на специальной шапочке для пациента при ТМС без нейронавигации [23] или построена с помощью программного обеспечения нейронавигационной системы (рис. 1) [22].

Размер ячеек может варьировать. При картировании без навигационной системы чаще всего используется квадратная ячейка площадью 1 см^2 [16, 23]. Преимуществом «сеточных» алгоритмов является возможность стимулировать строго одни и те же точки несколько раз; при этом в ряде исследований использовалось последовательное нанесение стимулов в каждую ячейку, тогда как в других исследованиях для уменьшения влияния предыдущих стимулов на последующие, нанесенные в одну точку, был использован псевдорандомизированный порядок предъявления стимулов [22]. Картирование с использованием «сетки» требует значительно меньшего времени вследствие меньшей плотности стимуляции, а также позволяет получать сопоставимые данные у разных людей в разных экспериментах. Основным недостатком такого подхода служит невозможность индивидуального подбора размера сетки: в ряде случаев избыточность размера «сетки» приводит к нанесению неинформативных (не индуцирующих ВМО) стимулов, тогда как недостаточный размер «сетки» — к ошибкам в оценке параметров карт. Картирование без «сетки» проводится с использованием нейронавигационных систем и позволяет непосредственно во время выполнения процедуры адаптироваться к топографии и локализации карты конкретного субъекта. Исследований по сопоставлению вариабельности параметров картирования с использованием «сеточного» алгоритма не проводилось. При картировании мышц кисти без «сетки» ИСС для центра масс колеблется от 0,3 до 0,98 (при этом координата x более вариабельна, чем координата y), тогда как в большинстве исследований с применением «сеточного» алгоритма ИСС превышает 0,75 [14, 17, 21]. Таким образом, картирование без использования «сеточного» алгоритма предпочтительно для разовой оценки индивидуальных карт, тогда как использование «сеточного» алгоритма — для проведения продольных исследований.

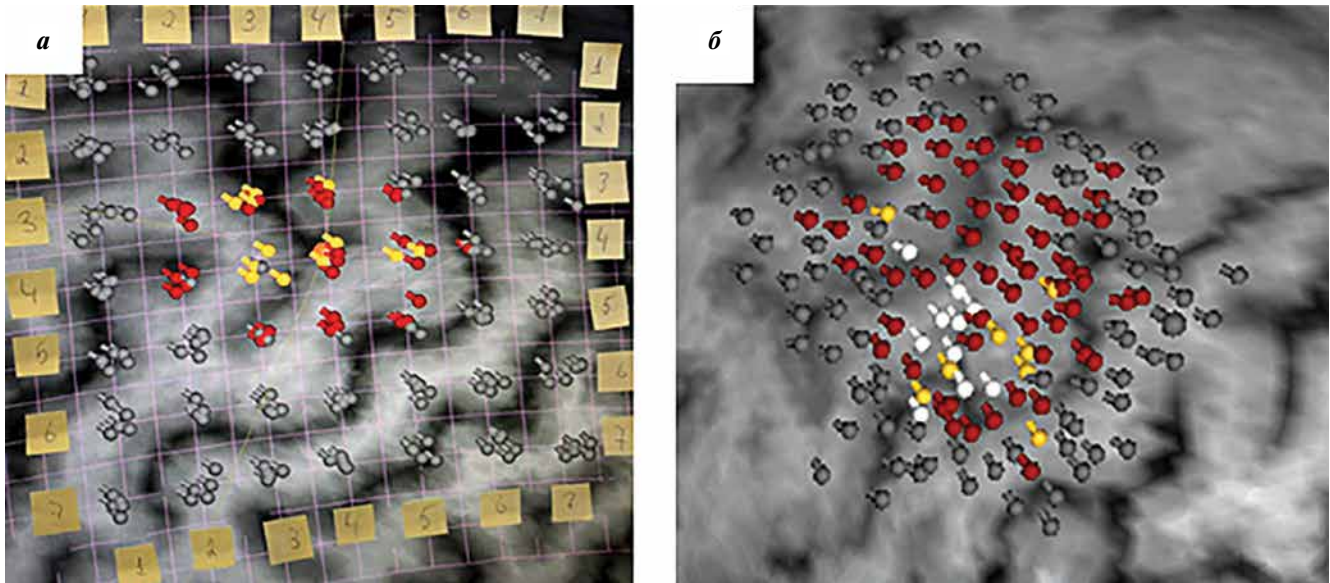


Рис. 1. Примеры коркового представления короткой мышцы, отводящей большой палец кисти, у здорового добровольца: а – картирование с использованием «сеточного» алгоритма с площадью ячейки 0,49 мм²; б – картирование без сетки. Кортиковое представление наложено на индивидуальное изображение головного мозга в программе Nexstim. Цвет точек определяется амплитудой зарегистрированного вызванного моторного ответа: белый – >1000 мкВ, желтый – 500–1000 мкВ, красный – 50–500 мкВ, серый – <50 мкВ

Fig. 1. Examples of cortical representation of the abductor pollicis brevis muscle in a healthy volunteer: а – mapping was performed using a grid algorithm with a cell area of 0.49 mm²; б – mapping without a grid. Cortical representation superimposed on an individual image of the brain in the Nexstim software. The color of the points is determined by the motor evoked potential amplitude: white – >1000 μV, yellow – 500–1000 μV, red – 50–500 μV, grey – <50 μV

В последние 10–15 лет широкое распространение получают нейронавигационные системы. Применение нейронавигационных систем ассоциировано с уменьшением вариабельности амплитуды ВМО и всех параметров карты, которые зависят от амплитуды ВМО [24]. В 12 опубликованных исследованиях с применением нейронавигации ИСС был выше, чем в 5 исследованиях без нейронавигационных систем [12]. Кроме того, нейронавигационные системы позволяют стимулировать повторно абсолютно одинаковые зоны, что имеет значение для продольных исследований. Основным недостатком навигационных систем, затрудняющим более активное внедрение в исследовательскую практику, является их высокая стоимость.

Следующей ступенью технологического развития стало появление систем роботизированного позиционирования катушки для стимуляции, позволяющих исключить ошибки оператора и таким образом увеличить точность предъявления стимулов (рис. 2).

В ряде исследований продемонстрированы преимущества роботизированных систем позиционирования во времени, затрачиваемом на картирование, а также переносимости процедуры [25], что может быть актуально, например, у детей. В единственном исследовании, где проводился расчет ИСС, показано, что при использовании роботизированной системы позиционирования катушки оценка площади карт плохо воспроизводима, тогда как площадь, взвешенная амплитудой, и координаты центра тяжести, напротив, имеют хорошую воспроизводимость [26].

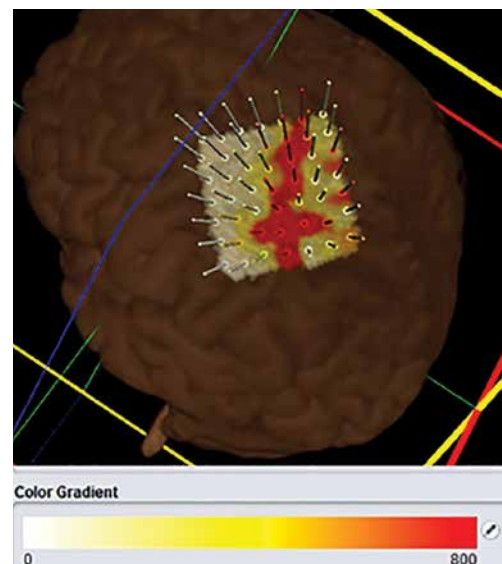


Рис. 2. Пример коркового представления, зарегистрированного с помощью роботизированной системы позиционирования катушки TMS-Cobot (Axillum Robotics) на стимуляторе MagPro X100 + Mag-Option (MagVenture). Кортиковые представления наложены на индивидуальное изображение головного мозга в программе TMS Navigator (Localite). Цветовая шкала показывает зависимость от амплитуды вызванного моторного ответа (белый соответствует нулевому значению, красный – 800 мкВ)

Fig. 2. An example of a cortical representation registered using the TMS-Cobot robotic coil positioning system (Axillum Robotics) and MagPro X100 + Mag-Option stimulation device (MagVenture). Cortical representations are superimposed on an individual brain image in the TMS Navigator software (Localite). The color scale shows the dependence on the motor evoked potential amplitude (white corresponds to zero value, red – 800 μV)

Распространение нейронавигационных систем, а также применение адаптивных несеточных алгоритмов картирования ставит задачу автоматизированной оценки основных параметров карт, их визуализации и сопоставления. В последние годы разработаны несколько пакетов программного обеспечения, позволяющих решать эти задачи [27, 28].

При проведении картирования важно контролировать состояние исследуемой мышцы. Чаще всего картирование проводят, когда мышца находится в состоянии покоя. Преимуществом картирования в «активном» состоянии является возможность использования стимулов низкой интенсивности, что актуально при картировании мышц ног у здоровых лиц или при картировании у пациентов с высоким моторным порогом. Среди недостатков «активного» подхода следует учитывать необходимость контроля и стандартизации степени активации разных мышц как у одного, так и у разных субъектов. Показано, что при использовании одинаковой интенсивности стимуляции карты, полученные в «активном» состоянии, имеют большую площадь и взвешенную площадь по сравнению с картами, полученными в состоянии покоя. При этом воспроизводимость площади, взвешенной амплитудой, выше при картировании в «активном» состоянии по сравнению с покоем, тогда как воспроизводимость площади карт при использовании 2 описанных подходов сопоставима [29].

Еще одним подходом является картирование с применением стимуляции парными стимулами, при котором для получения ВМО требуется стимул меньшей силы [24]. Показано, что картирование парными стимулами у пациентов с опухолями головного мозга позволяет получить достоверные ВМО в тех случаях, когда при картировании одиночными стимулами ВМО не регистрировались [30].

В абсолютном большинстве исследований проводится картирование мышц кисти, для которых показана наиболее высокая воспроизводимость [12]. Противоречивые данные получены о возможности картирования и оценки параметров карт мышц ног. С одной стороны, в достаточно большом числе исследований проводилось картирование разных мышц (чаще всего передней большеберцовой мышцы, четырехглавой мышцы бедра, мышцы, приводящей большой палец стопы), с другой — в ряде исследований показана низкая воспроизводимость различных параметров карт [31]. При картировании мимической мускулатуры у добровольцев/пациентов возникает проблема, связанная со стимуляцией ствола лицевого нерва и появлением «магнитного М-ответа», имеющего большую амплитуду и меньшую латентность по сравнению с ТМС-индуцированным ВМО, что затрудняет его выделение [14]. Таким образом, выбор мышц должен быть в первую очередь обусловлен клиническими или экспериментальными задачами, однако необходимо также учитывать вышеуказанные особенности.

Вопросы выбора оптимального интервала между 2 последовательными стимулами, а также общего числа стимулов, необходимого для проведения картирования, остаются на сегодняшний день нерешенными. Более длинный интервал между стимулами и большее число стимулов повышают точность картирования, но и увеличивают длительность сессии, что приводит к развитию утомления, изменению корковой возбудимости и ухудшению переносимости процедуры. Согласно метаанализу, наименьшее число стимулов в отдельной точке для получения низковариабельных значений амплитуды ВМО в пределах сессии составляет 5 [32]. Достоверных отличий при использовании 5, 10 или 15 стимулов не показано. При этом, по данным другого исследования, коэффициент вариации амплитуды ВМО составляет 0,61 (доверительный интервал 0,29–0,87). Это означает, что при предъявлении 20 или 30 стимулов средней амплитуды по выборке будет с вероятностью 95 % отличаться от ее математического ожидания не больше чем на 26,7 и 21,8 % соответственно [33]. Если говорить о вариабельности между сессиями, то в метаанализе продемонстрировано, что воспроизводимость амплитуд нарастает с увеличением числа стимулов. Минимальное число стимулов в этом случае равно 10 [32]. Демонстрирована идентичная зависимость воспроизводимости площади, взвешенной площади и локализации центра масс от количества нанесенных стимулов при использовании «сеточного» алгоритма [22]. При использовании алгоритма картирования без «сетки» точность параметров карты также увеличивается при увеличении числа стимулов, что позволило предложить протоколы с использованием ≥ 100 стимулов [34]. Необходимое число стимулов следует определять исходя из задачи исследования и ожидаемого эффекта. Перспективным подходом в контексте определения как общего числа стимулов, так и зоны стимуляции является использование адаптивных алгоритмов, способных предсказывать онлайн вероятность индукции ВМО и на основе этого анализа продолжать или останавливать стимуляцию [35].

Выбор оптимального межстимульного интервала также является нерешенным вопросом: чаще всего используется интервал 3–5 с, однако в ряде последних исследований на здоровых добровольцах показана хорошая воспроизводимость локализации центра тяжести, площади и взвешенной площади при межстимульных интервалах длительностью 2 и даже 1 с, что позволяет значительно сократить время сессии и предъявлять больше стимулов за данный промежуток времени [17, 21].

ТМС-картирование при болезнях нервной системы

Опухоли. Одной из наиболее распространенных областей применения ТМС-картирования в клинике является нейрохирургическая практика. Предоперационное картирование проводится у пациентов

с опухолями головного мозга, локализованными в функционально значимых зонах [36]. Показано, что дистанция между «горячими точками», определяемыми при проведении ТМС и интраоперационной прямой электрической стимуляции, ниже, чем при сопоставлении функциональной магнитно-резонансной томографии и прямой электрической стимуляции [37]. Другим важным преимуществом ТМС является возможность проведения исследования у пациентов с грубым парезом или снижением уровня бодрствования.

ТМС-картирование увеличивает долю тотальных резекций и выживаемость без прогрессирования опухолевого процесса, а также снижает частоту нарастания послеоперационных двигательных расстройств по сравнению с контролем [38, 39].

В 2017 г. был представлен согласительный протокол для проведения ТМС-картирования у пациентов и здоровых лиц [10]. Выбор мышц, с которых будет регистрироваться ВМО, должен определяться локализацией опухолевого образования. При этом наиболее точные данные могут быть получены при картировании кисти, в частности рекомендуется использование мышцы, отводящей большой палец, и первой межкостной мышцы (FDI). Для нижних конечностей предлагается картировать переднюю большеберцовую мышцу, мышцы, отводящие большой палец стопы, или подошвенный сгибатель пальцев, для лица – подбородочную или круговую мышцу рта. Для картирования мышц кисти рекомендуется стимул интенсивностью 105 % от моторного порога покоя (определенного для FDI), тогда как для ноги следует начинать с интенсивности 110 % от моторного порога покоя для FDI и при необходимости увеличивать эту интенсивность с шагом 10 %.

Примеры предоперационного ТМС-картирования моторной коры представлены на рис. 3.

Координаты точек, при стимуляции которых регистрировались достоверные ВМО, могут быть использованы в качестве области интереса при построении хода кортикоспинального тракта. В ряде исследований продемонстрировано преимущество сочетанного применения результатов ТМС-картирования и диффузионно-тензорной МРТ по сравнению с применением каждого метода в отдельности. В частности, использование такого алгоритма позволяет уменьшить объем визуализируемого кортикоспинального тракта за счет исключения aberrантных волокон [39]. Важно, что такое повышение точности ассоциировано и с улучшением послеоперационных клинических исходов [38]. Однако в исследовании, где сравнивались детерминированный и вероятностный алгоритмы трактографии с данными картирования при прямой электрической стимуляции и функциональной МРТ, не продемонстрировано очевидного превосходства какого-либо из подходов [41]. Таким образом, к настоящему времени вопрос целесообразности использования координат точек, полученных при проведении ТМС-картирования, для построения трактов остается нерешенным и требует проведения дополнительных исследований и/или разработки новых алгоритмов.

Для стратификации риска нарастания послеоперационного дефицита можно использовать сопоставление моторных порогов 2 полушарий, а также расчет показателя LTD (lesion-to-tract distance – расстояние от повреждения до тракта), определяемого после построения трактов на основе ТМС-картирования [42].

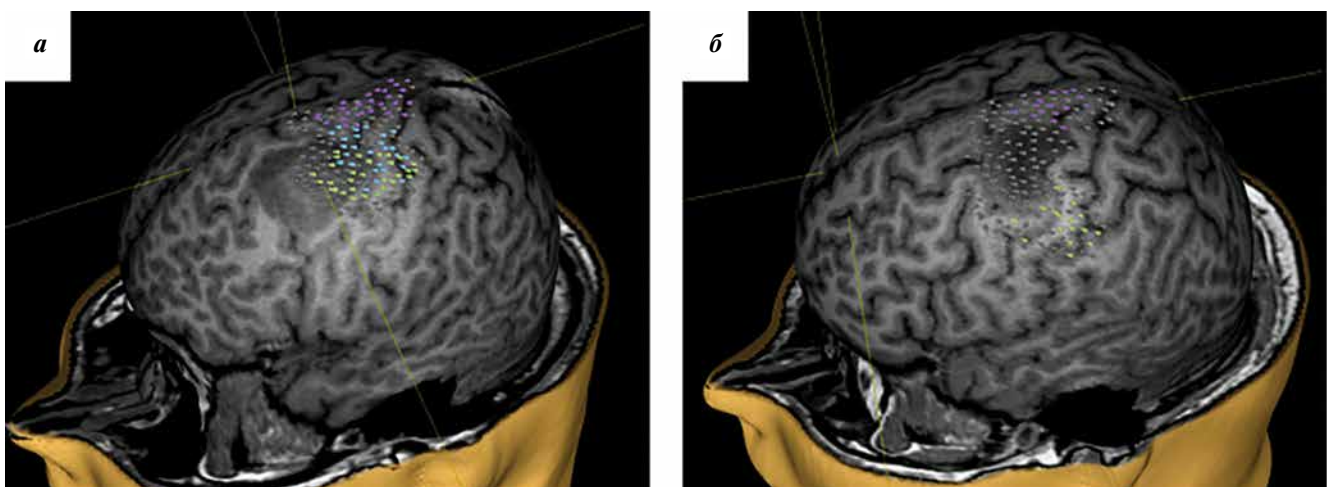


Рис. 3. Примеры предоперационного картирования: а – объемное новообразование вовлекает двигательные зоны; б – объемное новообразование не затрагивает двигательные зоны. Кортиковые представления наложены на индивидуальное изображение головного мозга в программе Nexstim. Цвет точек определяется мышцей: салатовый – короткая мышца, отводящая большой палец кисти; голубой – двуглавая мышца плеча; фиолетовый – передняя большеберцовая мышца

Fig. 3. Examples of presurgical motor mapping: a – the tumor involves the motor areas; б – the tumor does not affect the motor areas. Cortical representation superimposed on an individual image of the brain in the Nexstim software. The color of the points is determined by the muscle: light green – the abductor pollicis brevis muscle, blue – the biceps brachii muscle, purple – the tibialis anterior muscle

Наконец, ТМС-картирование может быть использовано для оценки функциональной пластичности, ассоциированной с наличием и ростом опухоли [43]. Например, описаны некоторые закономерности распространения карт в зависимости от локализации опухоли, при этом функциональный исход от паттерна распространения не зависел [43].

Согласно данным крупного исследования, включавшего более 700 пациентов, ТМС-картирование обладает хорошим профилем безопасности и переносимости: несмотря на то, что почти половина пациентов имели симптоматическую эпилепсию, не было зарегистрировано ни одного ТМС-индуцированного эпилептического приступа, 5 % пациентов отмечали дискомфорт, и лишь 0,4 % пациентов жаловались на болезненность [44].

Инсульт. Одним из перспективных направлений применения ТМС-картирования является оценка реорганизации корковых моторных зон в пораженном и непораженном полушариях у пациентов с инсультом [11, 45]. Исследования в этой области крайне гетерогенны как по методологии, так и по характеристикам включенных пациентов. По данным метаанализа 20 исследований, в большинстве случаев выявляется уменьшение площади корковых представительств в пораженном полушарии, причем более выраженное на ранних сроках после инсульта и при более грубом поражении кортикоспинального тракта. В остром периоде показано уменьшение площади корковых представительств мышц и в непораженном полушарии, однако не столь выраженное по сравнению с пораженным полушарием. При этом более тяжелые двигательные нарушения ассоциированы с большей асимметрией размеров корковых представительств [11]. Площадь корковых представительств мышц кисти в пораженном полушарии коррелирует с тяжестью двигательных нарушений. Восстановление двигательной функции ассоциировано с увеличением площади корковых представительств в пораженном полушарии. В ряде случаев у пациентов с легким парезом площади корковых представительств мышц в пораженном полушарии могут даже превышать таковые площади у здоровых лиц [11].

Результаты исследований с применением ТМС-картирования в целом соответствуют представлениям о постинсультной реорганизации двигательной системы после инсульта, которая в настоящее время наиболее полно описана бимодальной балансовой моделью [46]. Согласно этой модели, восстановление двигательной функции зависит от структурного резерва и межполушарного баланса: при высоком структурном резерве максимальное восстановление наблюдается при оптимальном межполушарном балансе; при низком резерве, напротив, ограниченное восстановление возможно при смещении межполушарного баланса [47].

В соответствии с данной моделью при проведении ТМС-картирования в динамике (в течение 8 нед) по-

казано, что маркером двигательного восстановления является изменение площадей корковых представительств в непораженном полушарии: хорошему восстановлению соответствует уменьшение площадей, а плохому — их увеличение [48]. Изменение площадей корковых представительств мышц в непораженном полушарии в динамике, таким образом, может быть перспективным маркером косвенной оценки межполушарных взаимодействий. Перспективным направлением применения ТМС-картирования при инсульте является разработка подходов к реабилитации, стратифицированных в зависимости от особенностей реорганизации моторной коры и тяжести поражения кортикоспинального тракта. Например, оценка асимметрии и динамики площадей корковых представительств наряду с целым рядом других маркеров перспективна для выбора протокола ритмической ТМС (ингибирование против активации моторных зон непораженного полушария) [11, 49].

Кроме изменения площадей корковых представительств, при инсульте также описано изменение их локализации: в пораженном полушарии корковые представительства могут смещаться в сторону премоторной или первичной соматосенсорной коры [50]. Для некоторых из этих смещений показана ассоциация с восстановлением двигательных функций, хотя их функциональная значимость остается не совсем ясной.

Среди ограничений ТМС-картирования при инсульте следует отметить невозможность построения корковых представительств из-за отсутствия ВМО у пациентов с грубым поражением кортикоспинальных трактов. В этом аспекте именно оценка корковых представительств непораженного полушария может быть более перспективной.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) и другие болезни мотонейронов. Несмотря на интенсивные исследования в области разработки ТМС-маркеров поражения верхнего мотонейрона при БАС, до настоящего времени применение этого метода в клинической практике ограничено [51]. ТМС-картирование при БАС проводилось в единичных работах [52–58]. Основным общепризнанным изменением является снижение размеров корковых представительств мышцы кисти, которое коррелирует с силой мышцы и тяжестью течения болезни. Вероятно, уменьшение размеров корковых представительств мышц при БАС отражает гибель мотонейронов. Кроме того, показана обратная корреляция площади корковых представительств и моторного порога. В ряде случаев при БАС выявляется феномен « мозаичности » корковых представительств — чередование областей, при стимуляции которых регистрируется ВМО, с участками, стимуляция которых не приводит к возникновению ВМО. Данный феномен может отражать неравномерность распределения нейродегенеративного процесса. Среди других описанных изменений стоит отметить выявленное у части пациентов

заметного смещения корковых представительств в сторону премоторной коры или коры постцентральной извилины, что может свидетельствовать о компенсаторной перестройке моторной коры [53, 54].

При анализе результатов ТМС-картирования информативным оказался такой показатель, как взвешенная по амплитуде площадь корковых представительств. Данный показатель при БАС может снижаться даже при нормальной площади корковых представительств, в том числе у пациентов с клинически асимптомным поражением верхнего мотонейрона [54, 55]. В целом ТМС-картирование перспективно для диагностики, мониторинга и прогнозирования течения БАС, однако для широкого внедрения этого метода необходимы дополнительные исследования.

Ограничение и перспективы

При анализе результатов ТМС-картирования необходимо учитывать, что корковые представления разных мышц в моторной коре в значительной степени перекрываются между собой. Данный феномен, обозначаемый как конвергенция, был неоднократно продемонстрирован в исследованиях с применением различных методов [56]. Кроме того, показано, что нейроны, обеспечивающие изолированные движения, объединены в микроколонки, а те, в свою очередь, входят в состав более крупных доменов, участвующих в реализации комплексных координированных движений, таких как захват объекта или достижение уда-

ленно расположенного объекта [57]. Современные данные об организации моторной коры подчеркивают определенную условность самого понятия «корковое представительство мышцы» и диктуют необходимость отказа от рассмотрения моторной коры как совокупности представительств отдельных мышц. В этом аспекте подвергается критике и концепция гомункулоза, не учитывающая перекрытие корковых представительств мышц. Гораздо более оправданным с физиологической точки зрения является, вероятно, картирование отдельных движений, а не мышц.

С практической точки зрения большое значение для дальнейшего развития методики ТМС-картирования могут иметь следующие направления: 1) накопление эмпирических данных относительно параметров корковых представительств в норме в рамках крупных исследований; 2) совершенствование протоколов картирования (оптимизация интенсивности и других параметров стимуляции, использование адаптивных алгоритмов, развитие роботизированного картирования и т. п.); 3) уточнение причин методической вариабельности ВМО как физиологического феномена, который в значительной степени сказывается на вариабельности параметров корковых представительств, в том числе в качестве зашумляющего фактора; 4) более широкое применение картирования моторной коры при различных болезнях нервной системы, поиск наиболее чувствительных и специфичных маркеров для дифференциации нормы и патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ebbesen C.L., Brecht M. Motor cortex – to act or not to act? *Nat Rev Neurosci* 2017;18(11):694–705. DOI: 10.1038/nrn.2017.119
- Harris L.J., Almerigi J.B. Probing the human brain with stimulating electrodes: the story of Roberts Bartholow's (1874) experiment on Mary Rafferty. *Brain Cogn* 2009;70(1):92–115. DOI: 10.1016/j.bandc.2009.01.008
- Penfield W., Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389–440.
- Merton P.A., Morton H.B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285(5762):227. DOI: 10.1038/285227a0
- Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1(8437):1106–7. DOI: 10.1016/s0140-6736(85)92413-4
- Cohen L.G., Bandinelli S., Topka H.R. et al. Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;43:36–50.
- Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010;40(1):7–17. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.006
- Nicolini C., Harasym D., Turco C.V. et al. Human motor cortical organization is influenced by handedness. *Cortex* 2019;115:172–83. DOI: 10.1016/j.cortex.2019.01.017
- Raffin E., Siebner H.R. Use-dependent plasticity in human primary motor hand area: synergistic interplay between training and immobilization. *Cereb Cortex* 2019;29(1):356–71. DOI: 10.1093/cercor/bhy226
- 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
- Lüdemann-Podubecá 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.neubiorev.2016.07.006
- Sondergaard R.E., Martino D., Kiss Z.H.T. et al. TMS Motor Mapping Methodology and Reliability: A Structured Review *Front Neurosci* 2021;15:709368. DOI: 10.3389/fnins.2021.709368
- Portney L.G., Watkins M.P. *Foundations of clinical research: applications to practice*. Upper Saddle River: Pearson/Prentice Hall, 2009. 892 p.
- Weiss C., Nettekoven C., Rehme A.K. et al. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex – retest reliability of neuronavigated TMS *versus* functional MRI. *Neuroimage* 2013;66:531–42. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.046
- Opitz A., Legon W., Rowlands A. et al. Physiological observations validate finite element models for estimating subject-specific electric field distributions induced by transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neuroimage* 2013;81:253–64. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.067

16. Malcolm M.P., Triggs W.J., Light K.E. et al. Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol* 2006;117(5):1037–46. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.02.005
17. 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
18. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Черныавский А.Ю. и др. Картирование корковых представительства мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике. *Медицинский алфавит* 2017;2(22):21–5
Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Chernyavskiy A.Yu. et al. Motor cortex mapping with navigated transcranial magnetic stimulation and its clinical application. *Meditsinskiy Alfavit = Medical Alphabet* 2017;2(22):21–5. (In Russ.)
19. Jonker Z.D., van der Vliet R., Hauwert C.M. et al. TMS motor mapping: Comparing the absolute reliability of digital reconstruction methods to the golden standard. *Brain Stimul* 2019;12(2):309–13. DOI: 10.1016/j.brs.2018.11.005
20. McGregor K.M., Carpenter H., Kleim E. et al. Motor map reliability and aging: a TMS/fMRI study. *Exp Brain Res* 2012;219(1):97–106. DOI: 10.1007/s00221-012-3070-3
21. Van de Ruit M., Perenboom M.J., Grey M.J. TMS brain mapping in less than two minutes. *Brain Stimul* 2015;8(2):231–9. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.020
22. Sinitsyn 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):88. DOI: 10.3390/brainsci9040088
23. Wassermann E.M., McShane L.M., Hallett M. et al. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85(1):1–8. DOI: 10.1016/0168-5597(92)90094-r
24. Julkunen P., Järnefelt G., Savolainen P. et al. Facilitatory effect of paired-pulse stimulation by transcranial magnetic stimulation with biphasic wave-form. *Med Eng Phys* 2016;38(8):813–7. DOI: 10.1016/j.medengphy.2016.04.025
25. Grab J.G., Zewdie E., Carlson H.L. et al. Robotic TMS mapping of motor cortex in the developing brain. *J Neurosci Methods* 2018;309:41–54. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2018.08.007
26. Giuffre A., Kahl C.K., Zewdie E. et al. Reliability of robotic transcranial magnetic stimulation motor mapping. *J Neurophysiol* 2021;125(1):74–85. DOI: 10.1152/jn.00527.2020
27. 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
28. Gerber M.B., McLean A.C., Stephen S.J. et al. NeuroMeasure: A Software Package for Quantification of Cortical Motor Maps Using Frameless Stereotaxic Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Neuroinform* 2019;13:23. DOI: 10.3389/fninf.2019.00023
29. Ngomo S., Leonard G., Moffet H. et al. Comparison of transcranial magnetic stimulation measures obtained at rest and under active conditions and their reliability. *J Neurosci Methods* 2012;205(1):65–71. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.12.012
30. Sollmann N., Zhang H., Kelm A. et al. Paired-pulse navigated TMS is more effective than single-pulse navigated TMS for mapping upper extremity muscles in brain tumor patients. *Clin Neurophysiol* 2020;131(12):2887–98. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.09.025
31. Davies J.L. Using transcranial magnetic stimulation to map the cortical representation of lower-limb muscles. *Clin Neurophysiol Pract* 2020;5:87–99. DOI: 10.1016/j.cnp.2020.04.001
32. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017;6(1):48. DOI: 10.1186/s13643-017-0440-8
33. Ammann C., Guida P., Caballero-Insaurriaga J. et al. A framework to assess the impact of number of trials on the amplitude of motor evoked potentials. *Sci Rep* 2020;10(1):21422. DOI: 10.1038/s41598-020-77383-6
34. Chernyavskiy A.Y., Sinitsyn D.O., Poydasheva A.G. et al. Accuracy of estimating the area of cortical muscle representations from TMS mapping data using voronoi diagrams. *Brain Topogr* 2019;32(5):859–72. DOI: 10.1007/s10548-019-00714-y
35. Faghihpirayesh R., Imbiriba T., Yarossi M. et al. Motor Cortex Mapping using Active Gaussian Processes. *Int Conf Pervasive Technol Relat Assist Environ* 2020;2020:14. DOI: 10.1145/3389189.3389202
36. Haddad A.F., Young J.S., Berger M.S. et al. Preoperative applications of navigated transcranial magnetic stimulation. *Front Neurol* 2021;11:628903. DOI: 10.3389/fneur.2020.628903
37. Picht T., Schmidt S., Brandt S. et al. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2011;69(3):581–8; discussion 588. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182181b89
38. Frey D., Schilt S., Strack V. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol* 2014;16(10):1365–72. DOI: 10.1093/neuonc/nou110
39. Krieg S.M., Picht T., Sollmann N. et al. Resection of motor eloquent metastases aided by preoperative nTMS-based motor maps-comparison of two observational cohorts. *Front Oncol* 2016;6:261. DOI: 10.3389/fonc.2016.00261
40. Rosenstock T., Grittner U., Acker G. et al. Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data. *J Neurosurg* 2017;126(4):1227–37. DOI: 10.3171/2016.4.JNS.152896
41. Münnich T., Klein J., Hattingen E. et al. Tractography verified by intraoperative magnetic resonance imaging and subcortical stimulation during tumor resection near the corticospinal tract. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2019;16(2):197–210. DOI: 10.1093/ons/opy062
42. Sollmann N., Zhang H., Fratini A. et al. Risk assessment by presurgical tractography using navigated TMS maps in patients with highly motor- or language-eloquent brain tumors. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1264. DOI: 10.3390/cancers12051264
43. Bulubas L., Sollmann N., Tanigawa N. et al. Reorganization of motor representations in patients with brain lesions: a navigated transcranial magnetic stimulation study. *Brain Topogr* 2018;31(2):288–99. DOI: 10.1007/s10548-017-0589-4
44. Tarapore P.E., Picht T., Bulubas L. et al. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. *Clin Neurophysiol* 2016;127(3):1895–900. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.042
45. Di Pino G., Di Lazzaro V. The balance recovery bimodal model in stroke patients between evidence and speculation: Do recent studies support it? *Clin Neurophysiol* 2020;131(10):2488–90. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.07.004
46. Plow E.B., Sankarasubramanian V., Cunningham D.A. et al. Models to tailor brain stimulation therapies in stroke. *Neural Plast* 2016;2016:4071620. DOI: 10.1155/2016/4071620
47. 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
48. 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
49. 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
50. Назарова М.А. Мультимодальная оценка реорганизации двигательной системы руки после полушарного инсульта: МРТ–ТМС исследование. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 122 с.

- Nazarova M.A. Multimodal assessment of the reorganization of the motor system of the hand after a hemispheric stroke: an MRI–TMS study. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2015. 122 p. (In Russ.)
51. De Carvalho M. Electrodiagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a review of existing guidelines. *J Clin Neurophysiol* 2020;37(4):294–8. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000682
 52. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015;51(1):125–31.
 53. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю. и др. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(2):45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7
Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu. et al. Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018;12(2):45–54. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7
 54. Бакулин И.С., Сеницын Д.О., Пойдашева А.Г. и др. Навигационное ТМС-картирование с «сеточным» алгоритмом в оценке реорганизации корковых представительств мышц при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019;13(3):55–62. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7
Bakulin I.S., Sinitsyn D.O., Poydasheva A.G. et al. Navigated TMS mapping using the grid-based algorithm to evaluate the reorganization of cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2019;13(3):55–62. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7
 55. Zdunczyk A., Schwarzer V., Mikhailov M. et al. The corticospinal reserve capacity: reorganization of motor area and excitability as a novel pathophysiological concept in cervical myelopathy. *Neurosurgery* 2018;83(4):810–8. DOI: 10.1093/neuros/nyx437
 56. Schieber M.H., Hibbard L.S. How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* 1993;261(5120):489–92. DOI: 10.1126/science.8332915
 57. Kaas J.H. Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(Suppl 1):10655–60. DOI: 10.1073/pnas.1201892109

Вклад авторов

А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин: разработка концепции и написание оригинального текста публикации;
Д.Ю. Лагода: внесение принципиальных изменений в текст публикации;
Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: разработка концепции и внесение принципиальных изменений в текст публикации.

Authors' contributions

A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin: conceptualization and writing the article;
D.Yu. Lagoda: editing the article;
N.A. Suponeva, M.A. Piradov: conceptualization and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.