

Транскраниальная магнитная стимуляция с электроэнцефалографией: методология, экспериментальные и клинические возможности

М.А. Назарова¹, Е.Д. Благовещенский¹, В.В. Никулин^{1,2}, М.В. Митина¹

¹Центр нейроэкономики и когнитивных исследований Национального исследовательского университета «Высшая школа экономики»; Россия, 101000 Москва, Кривоколенный переулок, 3а, корп. 1;

²Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences; Германия, Лейпциг

Контакты: Мария Александровна Назарова chantante@gmail.com

Комбинированное использование транскраниальной магнитной стимуляции и электроэнцефалографии (ТМС-ЭЭГ) является современным высокоинформативным экспериментальным подходом, который находит применение как в фундаментальных, так и в клинических и трансляционных исследованиях. Уникальные возможности ТМС-ЭЭГ позволяют оценивать функциональное состояние и связность областей мозга, а также открывают новые перспективы оценки эффектов ТМС не двигательных областей коры. Маркеры ТМС-ЭЭГ обладают диагностическим и прогностическим потенциалом в отношении многих неврологических и психических болезней. Регистрация ЭЭГ одновременно с ТМС остается технически сложной процедурой и требует наличия как специального оборудования, так и применения сложных методов анализа данных. В настоящем обзоре описаны технические особенности ТМС-ЭЭГ, принцип построения дизайна исследований, вид и стабильность ТМС вызванного ответа на ЭЭГ, а также область применения метода ТМС-ЭЭГ.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция с электроэнцефалографией, функциональное состояние, связность между областями мозга, не двигательные области коры, вызванный моторный ответ

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-4-20-32

Transcranial magnetic stimulation with electroencephalography: methodology, applications for research and clinics

M.A. Nazarova¹, E.D. Blagoveschenskiy¹, V.V. Nikulin^{1,2}, M.V. Mitina¹

¹Centre for Cognition and Decision Making of the National Research University "Higher School of Economics";
Build. 1, 3a Krivokolenny Pereulok, Moscow 101000, Russia;

²Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain Sciences; Leipzig, Germany

Combined use of transcranial magnetic stimulation and electroencephalography (TMS-EEG) is a highly informative cutting edge technology which is relevant for fundamental, clinical and translational research. Unique capabilities of TMS-EEG approach allow to assess the functional state and connectivity of brain regions thus opening new prospects for the evaluation of the TMS effects in non-motor cortical areas. TMS-EEG responses have diagnostic and prognostic potential for many neurological and mental illnesses. Simultaneous co-registration of TMS with EEG remains a technically sophisticated procedure and requires specialized equipment in conjunction with application of complex data analysis techniques. This review describes the details of TMS-EEG technique, principles of the experiment design, the shape and the reproducibility of TMS-evoked responses and applications of this promising approach both in research and in clinics.

Key words: transcranial magnetic stimulation with electroencephalography, functional state, connectivity of brain regions, non-motor cortical areas, evoked motor response

Введение

Самый простой способ количественной оценки реактивности мозга в ответ на транскраниальную магнитную стимуляцию (ТМС) двигательной коры сегодня основан на оценке параметров вызванного моторного ответа (ВМО), регистрируемого с мышцы-мишени накожными электродами для электромиографии (ЭМГ). При стимуляции немоторных областей коры используются опрос испытуемого о возникающих ощу-

щениях (например, при ТМС зрительной коры о наличии явления фосфенеза) и оценка поведенческих реакций (время реакции, ошибки при назывании слов и т.д.). В случае стимуляции моторной коры и регистрации ответа с мышцы-мишени порог ВМО можно использовать лишь для косвенной оценки состояния мозга, так как параметры ВМО зависят от всех уровней двигательной системы — от коры до мышцы. В связи с этим актуальны подходы совмещения ТМС с другими

объективными методами нейровизуализации и нейрофизиологии, так называемые подходы «ТМС+» для оценки ответа на ТМС на центральном уровне и количественной оценки реактивности при стимуляции немоторных областей.

Все подходы «ТМС+» можно разделить на 2 категории: онлайн и офлайн. Так, при онлайн ТМС-электроэнцефалографии (ТМС-ЭЭГ) запись электроэнцефалограммы (ЭЭГ) происходит параллельно с подачей магнитных стимулов, при онлайн ТМС-функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) магнитная стимуляция происходит непосредственно в томографе и т.д. При офлайн «ТМС+» методы нейровизуализации используют до или после сеанса стимуляции, и, соответственно, их применение возможно как для выбора мишеней стимуляции, так и для оценки офлайн-эффектов ТМС [1]. Сегодня наиболее применимым онлайн «ТМС+» подходом является ТМС-ЭЭГ (рис. 1) [2].

В последние годы благодаря решению технических проблем в разработке оборудования ТМС-ЭЭГ стала более доступной для широкого круга специалистов. Однако использование метода невозможно без учета большого числа технических особенностей [3]. Говоря о технических сложностях ТМС-ЭЭГ, важно подчеркнуть, что это не относится к офлайн-записи ТМС-ЭЭГ, которая не требует специализированных устройств, поскольку запись ЭЭГ происходит в отдельном от ТМС временном интервале.

Технические особенности ТМС-ЭЭГ

Офлайн-запись ТМС-ЭЭГ стала возможной сразу после внедрения в практику метода ТМС, тогда

как онлайн-запись ТМС-ЭЭГ стала доступной только с начала 2000-х годов [3]. Это прежде всего связано с техническими сложностями онлайн-записи ТМС-ЭЭГ, которые частично были преодолены в последние годы при создании нового оборудования.

ТМС артефакты на ЭЭГ можно разделить на 2 основные группы: технические и биологические. При записи онлайн ТМС-ЭЭГ необходимо учитывать следующие технические моменты.

- Мощный импульс ТМС обычно превышает динамический диапазон стандартного усилителя в 5 мВ, что приводит к насыщению усилителя и прекращению записи ЭЭГ на несколько десятков и даже сотен миллисекунд после предъявления стимула. Таким образом теряется возможность анализировать ЭЭГ-эффекты большинства онлайн-протоколов [4, 5].
- Конденсатор магнитного стимулятора после предъявления каждого импульса обычно требует перезарядки, что отражается в виде появления высокоамплитудного артефакта на ЭЭГ.
- Важно подчеркнуть, что, несмотря на длительность ТМС-импульса всего в несколько миллисекунд, низкочастотная фильтрация ЭЭГ-усилителя не может полностью очистить ЭЭГ-запись, и существует высокая вероятность присутствия разных артефактов стимуляции после фильтрации и их «затекания» в более низкие частотные диапазоны из-за большой амплитуды артефакта ТМС.
- Стимуляционная катушка может находиться в механическом контакте с электродами ЭЭГ,

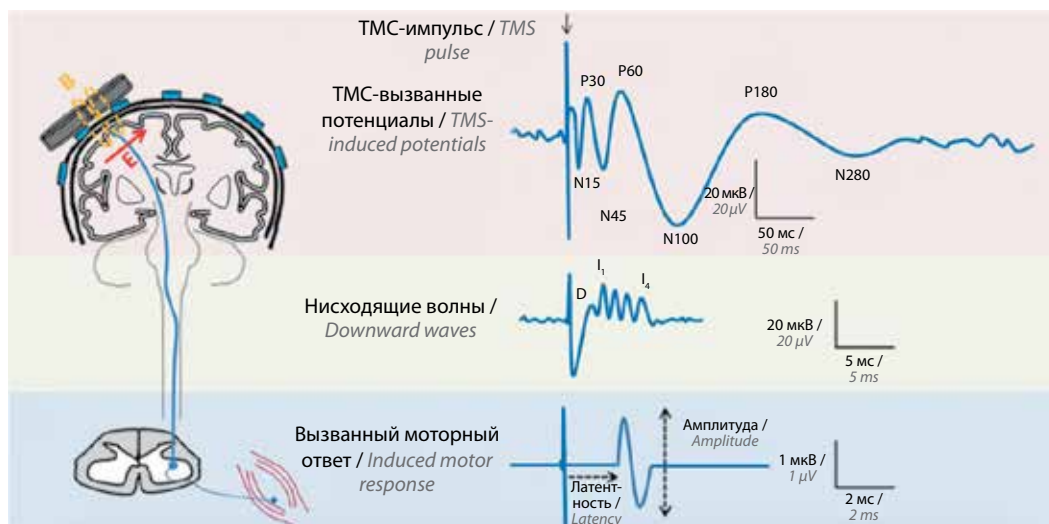


Рис. 1. Схема уровней регистрируемых ответов на ТМС: головной мозг – ЭЭГ, спинной мозг – нисходящие волны возбуждения – инвазивная оценка, мышца – вызванный моторный ответ. Здесь и на рис. 2–5: ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция; ЭЭГ – электроэнцефалография; В – магнитное поле; Е – индуцированное электрическое поле (адаптировано из [2, 3] с изменениями)

Fig. 1. Diagram of registered responses to TMS: brain – EEG, spinal cord – downward excitation waves – invasive evaluation, muscle – induced motor response. Here and in Fig. 2–5: TMS – transcranial magnetic stimulation; EEG – electroencephalography; B – magnetic field; E – induced electric field (adapted from [2, 3] with revisions)

что приводит к появлению дополнительных артефактов на ЭЭГ [6].

- Электроды ЭЭГ, находящиеся под катушкой, удаляют ее от области предполагаемой стимуляции в головном мозге. Это может уменьшить эффекты стимуляции, причем степень снижения эффективности воздействия зависит от толщины и материала электродов.
- При каждом разряде катушка нагревается, что может приводить к нагреванию электродов и кожи головы испытуемого. Это особенно актуально при проведении ритмической стимуляции, когда нагревание катушки происходит за короткое время [7].
- При многократной стимуляции одной и той же области мозга даже минимальное изменение положения катушки относительно черепа, включая ее поворот на несколько градусов, может повлиять на результаты ТМС-ЭЭГ [8]. В связи с этим для проведения ТМС-ЭЭГ требуется онлайн-контроль положения катушки – система МРТ-навигации для ТМС.

Ниже перечислены основные особенности оборудования, необходимого для проведения онлайн ТМС-ЭЭГ-исследований.

Электроды. Для снижения нагревания электроды для ТМС-ЭЭГ должны быть небольшого размера и толщины, что уменьшает вероятность возникновения в них наведенных токов. Сегодня в системах для онлайн-записи ТМС-ЭЭГ обычно используются С-образные электроды Ag/AgCl диаметром не больше 3,0 см и толщиной до 0,5 см (рис. 2). Значимость размера электродов для уменьшения нагревания наведенными токами доказана теоретическими и экспериментальными исследованиями [8].

Расчеты показывают, что даже одиночный импульс ТМС может повысить температуру электрода диаметром 5 см на 5 °С. Таким образом, всего нескольких одиночных импульсов ТМС достаточно для нагревания электрода до критической температуры, что может причинить боль испытуемому/пациенту и добавить артефакты в запись ЭЭГ. В ряде случаев используют

электроды с пониженной проводимостью, например сделанные из проводящего пластика [8].

Для онлайн ТМС-ЭЭГ особенно важно поддержание низкого сопротивления регистрирующих ЭЭГ-электродов – не больше 5 кОм. Это позволяет снижать как уровень так называемого теплового шума Джонсона, так и артефактов, связанных с движением и поляризацией электродов [9].

Усилители ЭЭГ-сигнала являются одним из самых важных элементов специального оборудования для ТМС-ЭЭГ. Отсутствие усилителей, способных работать в условиях сильных электрических полей наведенных ТМС, долгое время сдерживало развитие метода онлайн ТМС-ЭЭГ [10]. Основная проблема, как уже говорилось выше, заключается в том, что наведенные электрические поля не позволяют обычному ЭЭГ-усилителю работать в стандартном динамическом диапазоне и приводят к его «насыщению». Существует несколько подходов, использованных при разработке специальных усилителей для онлайн ТМС-ЭЭГ.

Принципы борьбы с влиянием высокоамплитудных наведенных токов в существующих усилителях для ТМС-ЭЭГ можно разделить на несколько категорий.

- Автоматическое отключение усилителя во время предъявления импульса ТМС [11]. В этом случае вход на ЭЭГ-усилители блокируется, например за 50,0 мс до ТМС-импульса и на 2,5 мс после ТМС-импульса.
- Использование большого (>5 мВ) динамического диапазона и высокой (например, >5 кГц) частоты дискретизации позволяет регистрировать высоковольтный сигнал при большой чувствительности. При этом возможно осуществление записи низкоамплитудных сигналов после записи артефакта ТМС [12].
- Предложено использовать предусилитель для уменьшения скорости нарастания вольтажа (slew-rate). С учетом крайне малой длительности ТМС-импульса ограничение скорости нарастания вольтажа позволяет осуществлять запись без насыщения усилителя [13].
- В некоторых ЭЭГ-усилителях последнего поколения предусмотрена возможность синхронизации частоты дискретизации аналого-цифрового преобразования и ТМС-импульса. Это приводит к более воспроизводимой форме стимуляционных артефактов, от которых в дальнейшем проще избавиться, используя офлайн-алгоритмы постобработки сигнала.

Таким образом, сегодня имеется большой выбор усилителей для онлайн-регистрации ТМС-ЭЭГ, по-разному решающих проблему артефактов за счет наведенных электрических токов. Хотя такое оборудование сегодня стоит достаточно дорого, важно подчеркнуть, что попытка использования обычных

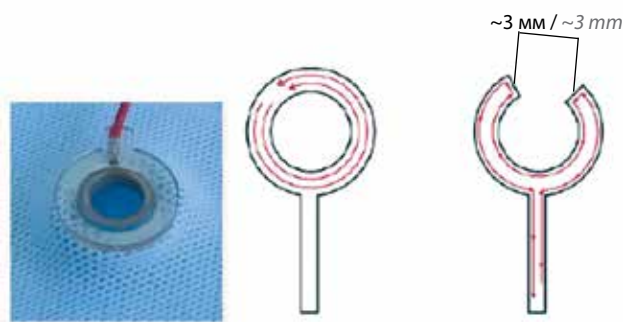


Рис. 2. С-электрод для ТМС-ЭЭГ (адаптировано из [2, 3] с изменениями)

Fig. 2. C-electrode for TMS-EEG (adapted from [2, 3] with revisions)

усилителей для онлайн-записи ТМС-ЭЭГ может привести к их поломке.

Существуют и другие причины, приводящие к характерным для ТМС-ЭЭГ артефактам, которые затрудняют изучение ранних мозговых ответов на ТМС (с латентностью <50 мс). Ниже перечислены самые частые артефакты, возможные при онлайн-записи ТМС-ЭЭГ.

ТМС-активация периферических нервов и мышц скальпа. ТМС-стимул может приводить к активации нервов и мышц, находящихся непосредственно под стимуляционной катушкой [14]. Проблема стимуляции двигательных нервов особенно актуальна при ТМС височных областей, где аксоны лицевого нерва оказываются очень близко к катушке. Появляющийся в результате активации нерва артефакт сокращения мышц лица и подкожной мышцы шеи является серьезной проблемой при онлайн ТМС-ЭЭГ. Для уменьшения артефактов от мышечных сокращений важно правильно определять положение катушки и выбирать интенсивность стимула. Показано, что изменение положения катушки даже на несколько градусов влияет на амплитуду мышечного сокращения [6]. Сегодня активно разрабатываются способы устранения данного артефакта в ходе постобработки, что имеет особенно большое значение для ТМС-ЭЭГ речевых зон [15].

Акустические артефакты при ТМС. Во время предъявления магнитного импульса разрядка конденсатора сопровождается характерным звуком, связанным с влиянием электромагнитных сил на обмотки катушки. Мощность акустического воздействия может достигать 120 дБ, поэтому защита органа слуха испытуемого во время стимуляции является обязательным требованием техники безопасности при проведении ТМС [16]. Однако, несмотря на использование берушей или специальных наушников, на ЭЭГ могут появляться артефакты слухового потенциала в результате костной проводимости [17]. Слуховой вызванный потенциал можно уменьшить, используя белый шум, состоящий из тех же частот, которые возникают при генерации переменного магнитного поля в конденсаторе, или поместив тонкую прокладку-губку между катушкой и скальпом [18].

Артефакты, связанные с морганием. Человек обычно инстинктивно моргает при предъявлении внезапного внешнего раздражителя. При ТМС моргание часто возникает как элемент ориентировочного рефлекса на резкий щелчок при срабатывании конденсатора. Моргание приводит к появлению высокоамплитудной наводки, что затрудняет анализ компонентов ЭЭГ, регистрируемых сразу после предъявления стимула. В связи с этим регистрация окулограммы может существенно помочь при дальнейшем анализе записи ТМС-ЭЭГ. Для удаления артефактов моргания можно использовать процедуру предварительной их регистрации без ТМС [19]. Испытуемого просят моргать

и двигать глазами, при этом регистрируются ЭЭГ и электроокулограмма. С помощью регрессионной модели находят коэффициенты подавления наводок, связанных с морганием, и используют их для элиминации глазодвигательных артефактов, получаемых во время ТМС-сессии.

ТМС может влиять на внимание и состояние бодрствования (arousal), в связи с этим особенно важно контролировать степень расслабления испытуемого.

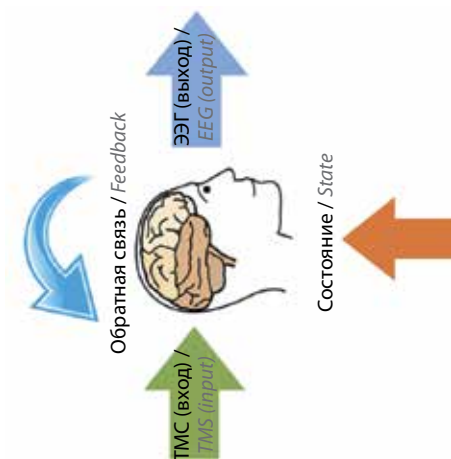
Артефакты, связанные с контактом электродов с катушкой. Как правило, ТМС предполагает контакт между головой испытуемого и стимулирующей катушкой. Существенные артефакты в записи возникают при расположении регистрирующих ЭЭГ-электродов между стимулирующей катушкой и черепом. Постоянное механическое давление катушки на электрод может приводить к возникновению дополнительных потенциалов на ЭЭГ [11]. Также большую проблему представляет электрический контакт между катушкой и гелем, заполняющим ЭЭГ-электрод, — в этом случае артефакты существенно усиливаются.

Смещение электродов под действием электродвижущих сил [20], вибрация катушки при каждом импульсе [3] и сокращения мышц — все это приводит к артефактам на ЭЭГ. В связи с этим при проведении записи ТМС-ЭЭГ рекомендуется надевать на голову испытуемого поверх электродов тонкую шапочку, что минимизирует смещение электродов при расположении над ними стимуляционной катушки.

Поскольку полностью избежать стандартных физических и физиологических артефактов при ТМС-ЭЭГ невозможно, используются методы постобработки сигнала. Ниже рассмотрены основные приемы для уменьшения характерных для ТМС-ЭЭГ артефактов.

- Расположение электродов. Как уже отмечалось, электроды, расположенные непосредственно под катушкой, наиболее подвержены ТМС-вызванным артефактам. Для их минимизации рекомендуется располагать референтный и заземляющий электроды как можно дальше от стимулирующей катушки. При многоканальной ЭЭГ важно избегать создания петель на проводах, для этого провода от сенсоров следует группировать вместе и максимально удалять от силового кабеля стимуляционной катушки [4]. Также рекомендуется ориентировать провода перпендикулярно по отношению к ТМС-индуцированному электрическому полю, например, в случае использования восьмиобразной катушки оптимальное расположение проводов будет перпендикулярно ручке катушки [20].
- Контрольные условия. Необходимо подчеркнуть важность использования плацебо-стимуляции при ТМС-ЭЭГ, в том числе для учета

Вход – место стимуляции Input – stimulation site	Маркеры на скальпе Scalp markers		
Анатомический принцип выбора мишени стимуляции Anatomical principle of stimulation target selection	Атлас мозга Brain atlas	Структурная МРТ Structural MRI	
Функциональный принцип выбора мишени Functional principle of target selection	фМРТ fMRI	ТМС TMS	ЭЭГ EEG
Вход – протокол ТМС Input – TMS protocol			
Протокол Protocol	Механизм Mechanism	Медиаторная система Mediator system	
Одиночный импульс: процент от моторного порога Single-pulse TMS: percent of motor threshold	Возбуждение	НМДА NMDA	
Фиксированный показатель желаемого индуцированного электрического поля, В/м constant value of the desired induced electrical field, V/m	Торможение	ГАМК GABA	
Интенсивность для получения ипсилатерального периода молчания intensity for ipsilateral silent period	Inhibition		
Интенсивность для получения контралатерального периода молчания intensity for contralateral silent period			



Контролируемое состояние мозга Controlled state of the brain	Возраст Age	Анестезия, сон Anesthesia, sleep	Состояние покоя Resting state
Состояние развития Development state	Поведенческое состояние Behavioral state	Пассивные и активные когнитивные, сенсорные и моторные процессы Passive and active cognitive, sensory, and motor processes	Текущая нейрональная динамика Current neuronal dynamics
Нейрональная динамика Neuronal dynamics	Предшествующий стимул Previous stimulus	Течение заболевания Disease course	Применяемое терапевтическое вмешательство Therapeutic intervention

Выходные данные – локализация Output data – localization	Выбранные сенсоры или источники Selected sensors or sources	Механизм Mechanism
Выходные данные – оценяемые параметры ЭЭГ Output data – evaluated EEG parameters	Анализ Analysis	
Амплитуда компонент вызванных потенциалов, GMFP Amplitude of induced potentials components, GMFP	Мощность различных ЭЭГ-частот, например соотношения ERS/ERD EEG frequency power, for example for ERS/ERD ratio	Локальные или глобальные процессы возбуждения/торможения Local and global excitation/inhibition processes
Сила как функция времени и частоты, например ERSР Force as a function of time and frequency, for example ERSР	Корреляция Coherence	Локальная или глобальная синхронизация Local and global synchronization
Фазово-амплитудная модуляция Phase-amplitude modulation	Синхронность Synchronicity	Внутренние характеристики, например резонансная частота Internal characteristics, for example resonance frequency
Направленная функция переноса Directed transfer function	Частично направленное взаимодействие Partially directed interaction	Функциональная связность, например амплитуда, частота и фаза парности между 2 сигналами и более Functional connectivity, for example amplitude and phase paired relationship between 2 and more signals
Направленная функция	Частично направленное взаимодействие	Направленная функция, например поток информации Directed functional connectivity, for example informational stream

Вход — протокол ТМС Input — TMS protocol		
Протокол Protocol	Механизм Mechanism	Медиаторная система Mediator system
Парный импульс: Double-pulse TMS: ICF SICI LICI SAI Межполушарное торможение Interhemispheric inhibition	Локальное и широкодиапазонное возбуждение, торможение и связность Local and wide-range excitation, inhibition, and connectivity	НМДА NMDA ГАМК-А GABA-A ГАМК-В GABA-B Ацетилхолин Acetylcholine ГАМК GABA
Ритмическая ТМС: Rhythmic TMS: rTMS	Пластичность Plasticity	НМДА NMDA
Вход — время подачи стимула Input — stimulus duration		
Запуск стимуляции в зависимости от состояния мозга/поведения Stimulation initialization depending on brain/behavior state		
<p>Примечание. МРТ — магнитно-резонансная томография; фМРТ — функциональная МРТ; ICF — внутрикорковое облегчение при парной ТМС с короткими межимпульсными интервалами; SICI — внутрикорковое торможение при парной ТМС с короткими межимпульсными интервалами; LICI — торможение при парной ТМС с длинными межимпульсными интервалами; SAI — коротколатентное афферентное торможение. Note. MRI — magnetic resonance imaging; fMRI — functional magnetic resonance imaging; ICF — intracortical facilitation in double-pulse TMS with short inter-pulse intervals; SICI — short-interval intracortical inhibition in double-pulse TMS; LICI — long-interval intracortical inhibition in TMS with long inter-pulse intervals; SAI — short-latency afferent inhibition.</p>		

Рис. 3. Основные параметры дизайна исследования ТМС-ЭЭГ (адаптировано из [2, 3] с изменениями)
Fig. 3. Main parameters of TMS-EEG study design (adapted from [2, 3] with revisions)

Время выхода Output time
По отношению к времени входа Relative to input time
По отношению к состоянию мозга Relative to brain state
По отношению к поведению Relative to behavior

Примечание. ERS — синхронизация, связанная с событием; ERD — десинхронизация, связанная с событием; ERSР — спектральная динамика, связанная с событием.
Note. GMFP — global mean-field power; ERS stands for event-related synchronization; ERD — event-related desynchronization; ERSР — event-related spectral perturbation.

возможных артефактов или дополнительных слуховых и соматосенсорных компонентов на ТМС-вызванных потенциалах (ТМС-ВП). В зависимости от целей исследования для плацебо-стимуляции возможно использование специальных плацебо-катушек или специальной пластиковой/деревянной подложки под катушку, отдаляющей стимулятор от головы на несколько сантиметров, а в некоторых случаях — стимуляция другой зоны мозга.

Особенности дизайна исследований с использованием ТМС-ЭЭГ

При проведении ТМС-ЭЭГ-исследования необходимо учитывать и контролировать следующие основные параметры (рис. 3) [2]:

- параметры стимуляции («вход» на рис. 3);
- ЭЭГ-параметры («выходные данные» на рис. 3);
- состояние мозга;
- свойства тканей.

Протокол ТМС. Для всех случаев использования ТМС подбор протокола (стимуляция однократными импульсами, парная стимуляция, ритмическая стимуляция и др.) — основополагающий момент. Большинство протоколов ТМС разрабатывали для стимуляции двигательных областей мозга, и сегодня активно изучается возможность их экстраполяции на немоторные регионы коры, в том числе с помощью оценки по ЭЭГ.

Область стимуляции. Как отмечено выше, для получения стабильных ТМС-ВП принципиальным является стабильное положение катушки [21], что делает использование навигационной системы практически обязательным при проведении онлайн ТМС-ЭЭГ. Методологически важно помнить, что выраженность ТМС-вызванных мышечных артефактов на ЭЭГ зависит от места стимуляции. Так, артефакты не представляют собой особой проблемы при стимуляции области вертекса и значительны при стимуляции височных и нижних лобных областей. Последнее особенно важно при стимуляции речевых зон [14].

Интенсивность стимула. Для ТМС-ЭЭГ двигательной коры получены кривые интенсивность/ответ для различных протоколов [22]. Особенностью ТМС-ЭЭГ является то, что при стимуляции двигательной коры для получения ВМО необходим стимул интенсивностью выше моторного порога покоя. В то же время при однократной/парной ТМС-ЭЭГ двигательных областей использование надпороговых стимулов для предотвращения «загрязнения» ЭЭГ-ответов афферентными компонентами от вызванного мышечного сокращения не обязательно, а по мнению некоторых исследователей [23], даже нежелательно. При этом для стимуляции немоторных областей также важно определение порогового значения интенсивности. Чаще всего используется значение моторного порога ВМО в ответ на однократный стимул, что не является

оптимальным решением. Использование ТМС-ЭЭГ (например, нахождение порога интенсивности появления ТМС-ВП) для определения интенсивности стимуляции не двигательных зон может существенно повысить точность и эффективность стимуляции. Также важным методологическим моментом при определении интенсивности стимуляции при ТМС-ЭЭГ считается необходимость учета толщины ЭЭГ-шапочки с электродами, увеличивающей расстояние от катушки до точки предполагаемой стимуляции. Определение необходимой интенсивности стимуляции по порогу ВМО должно проводиться после надевания ЭЭГ-шапочки.

Число стимулов. Для ТМС-ЭЭГ достаточное число стимулов в протоколах для получения стабильного среднего значения амплитуды ВМО составляет около 20 [22, 24]. В связи с низким соотношением сигнал/шум, характерным для ЭЭГ для выделения вызванных потенциалов (ВП), необходимо большое число стимулов — до 100–200 [25, 26]. Однако при использовании многомерной пространственной фильтрации нейрональных ответов число стимулов для выделения ВП может быть уменьшено [27].

Удаление артефактов ТМС из ЭЭГ-сигнала. Одним из самых популярных методов подавления артефактов при ТМС является пространственная фильтрация ЭЭГ-сигналов [28]. При этом осуществляется расчет коэффициентов (весов) для ЭЭГ-активности на каждом канале для последующего разложения сигнала ЭЭГ на пространственные компоненты с определенными характеристиками. Чаще всего при ТМС-ЭЭГ используют метод, основанный на нахождении независимых компонент (independent component analysis, ICA) [29]. При этом считается, что часть компонент содержит только артефакты (например, мышечные и поляризационные), в то время как остальные компоненты соответствуют сигналам, связанным с активностью мозга во время ТМС. Компоненты, содержащие артефакты, при дальнейшем анализе удаляют. На этом этапе существует вероятность непреднамеренного удаления компоненты, содержащей как артефакты, так и нейрональную активность. Для избежания этого следует внимательно изучать топографию и спектральную составляющую компонент.

Состояние мозга. В целом состояние мозга можно охарактеризовать по меньшей мере четырьмя важными составляющими: уровнем возрастного развития, состоянием здоровья, психофизиологическим функциональным состоянием (уровень бодрствования, текущие когнитивные процессы) и циркадными и субсекундными ритмами (изменения пространственно-временной нейрональной динамики). ТМС-ЭЭГ оценивает изменение нейрональной динамики с высоким временным разрешением, что позволяет использовать ТМС-ЭЭГ, например для создания подходов состояниезависимой стимуляции, когда время стимуляции и ее

параметры подбираются в соответствии с текущей нейрональной активностью (принцип открытой петли), а также могут изменяться в зависимости от эффектов стимуляции, оцениваемых онлайн (принцип закрытой петли) [30].

Другими факторами, влияющими на результаты исследования при проведении ТМС-ЭЭГ, являются: форма катушки [31], ее материал [32], ориентация катушки относительно головы [33], форма магнитного импульса [34], межимпульсный интервал, свойства мозговых тканей, включая анизотропию белого вещества [35], а также объем и распределение спинно-мозговой жидкости в черепной коробке [33].

Общий вид ТМС-вызванных ответов на ЭЭГ

Помимо ТМС-ВП ТМС может приводить к генерации определенной осцилляторной активности и модуляции текущих ритмов [36], так называемой синхронизации и десинхронизации, связанным с событием [37], а также к более сложным изменениям нейрональной динамики. ТМС-ВП отличаются более высокой воспроизводимостью по сравнению с ВМО. Показано, что при фиксированном положении катушки при повторных исследованиях коэффициент корреляции для всех компонент ТМС-ВП до 200 мс при стимуляции двигательной коры и префронтальной коры составляет 0,8 и более [25]. Сегодня выявлены следующие стабильные компоненты ТМС-ВП на однократный стимул первичной двигательной коры, которые также характерны и для ТМС-ВП других регионов коры (рис. 4, 5): N15, P30, N45, P55, N100 и P180. Известно, что ЭЭГ мало чувствительна к потенциалу действия нейронов, и основу регистрируемой активности составляют суммарные постсинаптические токи, имеющие как возбуждающую, так и тормозную природу. Если ранние компоненты ТМС-ВП скорее всего отражают активацию в области стимуляции, то более поздние, вероятно, включают в себя и нейрональную активность, связанную с распространением активности внутри и между полушариями посредством трансаксональной передачи. Пространственно-временное распространение ТМС-ВП зависит от состояния диффузных нейромодуляционных систем головного мозга [18], а также от локальной нейрональной активности в момент предъявления стимула [38]. Изучение пространственно-временного развития ТМС-ВП является еще одним из возможных подходов соотношения функциональной и анатомической связности в мозге по результатам диффузионной МРТ. Для некоторых компонент ТМС-ВП уже получены данные об их связи с определенными медиаторными системами. Так, например, для хорошо изученного компонента N100 (латентность около 100 мс) показана связь с тормозными процессами ГАМК-В [23, 39], а также частичное участие в его формировании слуховых ВП

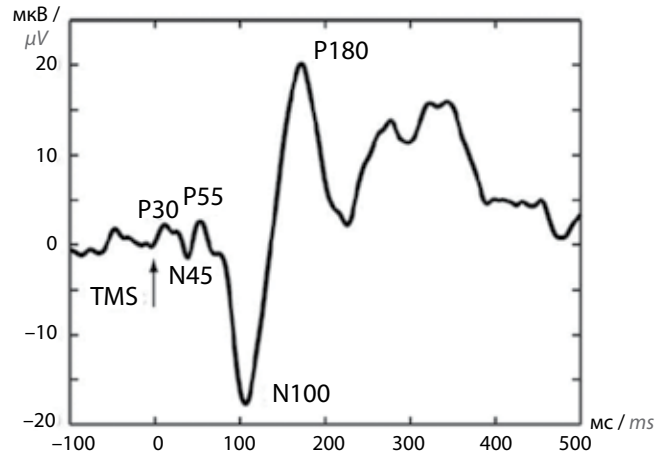


Рис. 4. Пример типичного ТМС-вызванного потенциала в области первичной двигательной коры при ее стимуляции (адаптировано из [2, 3] с изменениями)

Fig. 4. An example of typical TMS-induced potential in the area of the primary motor cortex during its stimulation (adapted from [2, 3] with revisions)

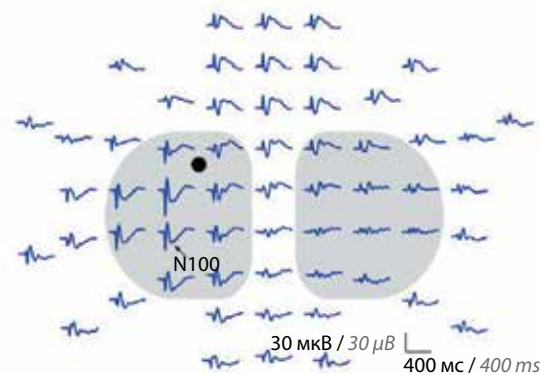


Рис. 5. Пример топографии ТМС-вызванного потенциала со скальпа при 64-электродной записи (адаптировано из [3] с изменениями)

Fig. 5. An example of TMS-induced potential imagining from the scalp during 64-electrode registration (adapted from [3] with revisions)

[17]. Также показана возможная связь с тормозными процессами для компонента N45 – с работой рецепторов ГАМК-А, для компонента P60 – связь с системой ГАМК-В. ТМС-ЭЭГ открыла новую эру исследований в фармакологии, позволяя локально оценивать модуляцию компонент ТМС-ЭЭГ при воздействии различных фармакологических препаратов с выявлением их точечных эффектов [40]. Результаты исследований связи разных компонент ТМС-ВП с нейромедиаторными системами и действием препаратов представлены в обзоре [41].

Применение ТМС-ЭЭГ

Метод ТМС-ЭЭГ приобретает распространение как в фундаментальных, так и в клинических и трансляционных исследованиях. Первоначально метод ТМС был предложен для изучения мозга человека, но сегодня многие ТМС-протоколы адаптированы для применения на грызунах. Так, протокол парной

стимуляции, эквивалентный внутрикорковому торможению при парной ТМС с длинными межимпульсными интервалами (LICI), был адаптирован для анестезированных и бодрствующих крыс [42], что позволило показать связь феномена LICI с работой рецепторов ГАМК-А. При низкочастотной ритмической ТМС (рТМС) у крыс была показана связь эффекта долговременного торможения с работой глутаматергических рецепторов НМДА-типа [43]. Возможности ТМС-ЭЭГ пока еще не достаточно изучены на грызунах, хотя в отдельных работах метод уже использовали, например, для анализа противосудорожного эффекта рТМС у крыс [44]. В перспективе ТМС-ЭЭГ может стать мощным инструментом трансляционных исследований.

Важная особенность онлайн ТМС-ЭЭГ – возможность оценивать эффекты стимуляции не двигательных регионов коры и изучать центральные эквиваленты ВМО на ЭЭГ при стимуляции двигательных зон. Описаны маркеры ТМС-ЭЭГ, связанные с процессами тормозной нейротрансмиссии (например, ГАМКергической) [23, 39], возбудимостью коры [45], процессами корковой пластичности [4], кортикальной проводимостью [46], межполушарной [47] и мозжечково-полушарной [48] связностью, эффективной связностью между регионами [49] и сохранностью таламокортикальных связей [36]. ТМС-ЭЭГ является уникальным методом изучения нейрональной динамики во время стимуляции. Показана связь текущей ЭЭГ-активности с реактивностью мозга на ТМС, например с амплитудой ВМО [50] или ощущением фосфенов при стимуляции зрительной коры [38, 51]. Оказалось, что метрики ТМС-ЭЭГ могут отличаться для разных областей головного мозга [36, 52]. Например, при онлайн ТМС-ЭЭГ двигательной коры до и после проведения низкочастотной (1 Гц) рТМС моторной и зрительной коры у здоровых испытуемых было продемонстрировано, что низкочастотная рТМС двигательной области приводила как к уменьшению амплитуды ВМО, так и к увеличению амплитуды Р60 и N100 компонентов ТМС-ВП, предположительно связанных с активацией ГАМКергических механизмов. При этом низкочастотная стимуляция зрительной коры не сопровождалась изменениями ни ВМО, ни ТМС-ВП [53]. В некоторых исследованиях показана большая чувствительность маркеров ЭЭГ по сравнению с маркерами ЭМГ при ТМС-индуцированной модуляции [54]. Важная особенность ТМС-ЭЭГ, упомянутая выше, – возможность изучать направление информационного потока в мозге с высоким временным разрешением, используя оценки пространственно-временного развития ТМС-ВП [55]. Одним из самых близких к практическому применению сегодня является маркер ТМС-ЭЭГ – так называемый индекс сложности ответа при стимуляции (perturbation

complexity index, PCI), коррелирующий с уровнем сознания [18, 56, 57].

Клиническое применение ТМС-ЭЭГ. В клинических исследованиях ТМС-ЭЭГ все больше используется для изучения патофизиологических процессов, лежащих в основе неврологических и психических болезней. Метод также применяют для прогноза и разработки диагностических и лечебных подходов для пациентов и лиц с высоким риском развития патологии (при различных преморбидных состояниях).

ТМС-ЭЭГ в диагностике. Маркеры ТМС-ЭЭГ обладают диагностическим и прогностическим потенциалом в отношении многих неврологических и психических болезней. В первую очередь это касается шизофрении [46], депрессии [58], эпилепсии [59], болезни Альцгеймера [60], хронического болевого синдрома [61], нарушения сознания [62], черепно-мозговой травмы [63] и др. Проводятся ТМС-ЭЭГ-исследования, направленные на изучение сохранности структурно-функциональной организации мозга при неврологических и психических болезнях. Например, ТМС-ЭЭГ-исследования пациентов с шизофренией продемонстрировали дефицит генерации ГАМК-опосредованной модуляции гамма-колебаний в префронтальной коре [64]. При болезни Альцгеймера и снижении когнитивных функций с помощью ТМС-ЭЭГ обнаружено нарушение кортикальной возбудимости и связности [60]. ТМС-ЭЭГ применялась для изучения нарушений тормозных механизмов у детей с синдромом дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) [65] и у взрослых пациентов с эпилепсией [66]. У детей с СДВГ компонента N100 была меньше по амплитуде, чем у здоровых детей в контрольной группе [65]. Активно изучаются возможности ТМС-ЭЭГ при эпилепсии для идентификации эпилептогенной зоны, предсказания эффективности антиэпилептических препаратов [40, 67] и эффективности инвазивной нейромодуляторной терапии [59, 66, 68].

Продолжаются исследования состояния сознания с помощью ТМС-ЭЭГ. Показано, что реактивность ЭЭГ на ТМС снижается: 1) во время медленного сна [18], но не в фазе быстрого сна [57]; 2) на фоне инъекции таких седативных анестетиков, как мидазолам [49], пропофол и ксенон, но не меняется при введении кетамина, который приводит к ярким галлюцинациям [56]. Индекс PCI был предложен в качестве возможного маркера дифференциальной диагностики пациентов, находящихся в вегетативном состоянии, и пациентов с минимальным состоянием сознания [56, 62].

Предикторы и маркеры эффективности терапии. Метод ТМС-ЭЭГ также может использоваться для прогноза эффективности лечения и изучения механизма действия терапии, включая фармакологическое и нейромодуляторное воздействие (рТМС, электросу-

дорожная терапия, транскраниальная электрическая стимуляция), когнитивные и двигательные тренировки и др. [59].

При проведении надпороговой низкочастотной рТМС моторной коры у детей с СДВГ и оценке ТМС-ВП показано уменьшение амплитуды компонента N100, что предположительно отражает общее снижение реактивности или тормозных процессов у таких детей [69].

Разработка терапевтических подходов. Исследование маркеров ТМС-ЭЭГ может быть полезным при разработке подходов персонализированной медицины. Например, определение маркеров ТМС-ЭЭГ изменения частотно- и регионспецифичных гамма-осцилляций при шизофрении [70] может служить руководством для разработки протоколов рТМС при этом заболевании. Для разработки протоколов нейромодуляции при нарушениях внимания или синдроме неглекта имеет потенциальное клиническое значения рТМС-модуляция связанных с вниманием альфа-осцилляций в теменной коре [71]. Кроме того, сочетание ТМС-ЭЭГ с другими методами нейровизуализации, включая диффузионно-тензорную МРТ [47], функциональную МРТ [66] и генетические исследования [72], дает уникальную возможность изучать причинно-следственные механизмы болезней у человека одновременно на различных уровнях.

Перспективное направление — использование онлайн ТМС-ЭЭГ для создания протоколов адаптивной стимуляции в режиме закрытой или открытой петли, в том числе в комбинации с интерфейсом мозг—компьютер, что может иметь большое значение для разработки протоколов адаптивной центральной стимуляции по аналогии с перефериической электро-стимуляцией [30]. Безусловно, ЭЭГ — не единственный возможный источник информации для поиска оптимального момента запуска адаптивной стимуляции. Например, ЭМГ также может служить для триггирования ТМС [73], как и поведенческие показатели. Однако именно ТМС-ЭЭГ является одним из универсальных подходов, применимых вне зависимости от зоны стимуляции и обладающих высоким временным разрешением. Проведены первые исследования, результаты которых продемонстрировали

принципиальную возможность такого подхода и его нейромодулирующее воздействие [30].

Еще одна сфера будущего применения запускаемой по ЭЭГ стимуляции в медицине — эпилепсия. Показана возможность осуществления онлайн-мониторинга эпилептиформной активности на ЭЭГ при регулировании параметров ТМС с обратной связью для вызывания и предотвращения эпилептических приступов в диагностических и терапевтических целях [68]. Основная проблема ТМС-ЭЭГ — эффективная оценка ЭЭГ онлайн, которая значительно осложнена наличием артефактов, связанных с ТМС. Будущее подобного подхода во многом зависит от прогресса в области разработки методов обнаружения и онлайн-коррекции артефактов ТМС-ЭЭГ.

Заключение

Метод ТМС-ЭЭГ представляет собой новый потенциально высокоинформативный инструмент исследования мозга. ТМС-ЭЭГ сегодня является самой распространенной технологией «ТМС+», которая по мере преодоления технических сложностей и разработки нового специализированного оборудования становится более доступной для клинических исследований и клинического использования. Уникальные возможности онлайн ТМС-ЭЭГ включают: исследование реактивности мозга на ТМС; количественную оценку эффектов при стимуляции немоторных зон; возможность изучения причинно-следственных связей между регионами мозга, исследуя пространственно-временное развитие ТМС-индуцированных изменений на ЭЭГ. Также все более реальным становится подход с использованием онлайн-записи ЭЭГ для определения оптимального момента предъявления магнитного стимула — подход состояниемнезависимой стимуляции. Онлайн ТМС-ЭЭГ пока остается достаточно технической методикой и требует наличия специального оборудования. Большое внимание уделяется разработке новых методов анализа, алгоритмов подавления ТМС-обусловленных артефактов на ЭЭГ, в том числе для их онлайн-обнаружения. Это особенно важно для развития технологий адаптивной ЭЭГ-запускаемой стимуляции, обладающей большим потенциалом для разработки подходов индивидуализированной нейромодуляции.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. Authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование финансировалось в рамках государственной поддержки ведущих университетов Российской Федерации «5-100», частично финансировано Российским фондом фундаментальных исследований (грант № 16-04-01883).

Financing. The study was funded through the state project for providing support to the leading universities of the Russian Federation “5-100”, and partially funded by the Russian Foundation for Basic Research (grant No. 16-04-01883).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Siebner H.R., Bergmann T.O., Bestmann S. et al. Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul* 2009;2(2):58–80. DOI: 10.1016/j.brs.2008.11.002. PMID: 20633405.
- Farzan F., Vernet M., Shafi M.M. et al. Characterizing and modulating brain circuitry through transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. *Front Neural Circuits* 2016;10:73. DOI: 10.3389/fncir.2016.00073. PMID: 27713691.
- Ilmoniemi R.J., Kicić D. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr* 2010;22(4):233–48. DOI: 10.1007/s10548-009-0123-4. PMID: 20012350.
- Véniero D., Bortoletto M., Miniussi C. TMS-EEG co-registration: on TMS-induced artifact. *Clin Neurophysiol* 2009;120(7):1392–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.04.023. PMID: 19535291.
- Ives J.R., Rotenberg A., Poma R. et al. Electroencephalographic recording during transcranial magnetic stimulation in humans and animals. *Clin Neurophysiol* 2006;117(8):1870–5. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.04.010. PMID: 16793336.
- Komssi S., Aronen H.J., Huttunen J. et al. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2002;113(2):175–84. DOI: 10.1016/S1388-2457(01)00721-0. PMID: 11856623.
- Pascual-Leone A., Dhuna A., Roth B.J. et al. Risk of burns during rapid-rate magnetic stimulation in presence of electrodes. *Lancet* 1990;336(8724):1195–6. PMID: 1978057.
- Thut G., Ives J.R., Kampmann F. et al. A new device and protocol for combining TMS and online recordings of EEG and evoked potentials. *J Neurosci Methods* 2005;141(2):207–17. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2004.06.016. PMID: 15661302.
- Mäki H., Ilmoniemi R.J. EEG oscillations and magnetically evoked motor potentials reflect motor system excitability in overlapping neuronal populations. *Clin Neurophysiol* 2010;121(4):492–501. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.11.078. PMID: 20093074.
- Komssi S., Kähkönen S. The novelty value of the combined use of electroencephalography and transcranial magnetic stimulation for neuroscience research. *Brain Res Rev* 2006;52(1):183–92. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2006.01.008. PMID: 16545462.
- Virtanen J., Ruohonen J., Näätänen R., Ilmoniemi R.J. Instrumentation for the measurement of electric brain responses to transcranial magnetic stimulation. *Med Biol Eng Comput* 1999;37(3):322–26. PMID: 10505382.
- Bonato C., Miniussi C., Rossini P.M. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol* 2006;117(8):1699–707. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.05.006. PMID: 16797232.
- Thut G., Northoff G., Ives J.R. et al. Effects of single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) on functional brain activity: a combined event-related TMS and evoked potential study. *Clin Neurophysiol* 2003;114(11):2071–80. DOI: 10.1016/S1388-2457(03)00205-0. PMID: 14580605.
- Mutanen T.P., Mäki H., Ilmoniemi R.J. The effect of stimulus parameters on TMS-EEG muscle artifacts. *Brain Stimul* 2013;6(3):371–6. DOI: 10.1016/j.brs.2012.07.005. PMID: 22902312.
- Mutanen T.P., Kukkonen M., Nieminen J.O. et al. Recovering TMS-evoked EEG responses masked by muscle artifacts. *Neuroimage* 2016;139:157–66. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.028. PMID: 27291496.
- Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008–39. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. PMID: 19833552.
- Nikouline V., Ruohonen J., Ilmoniemi R.J. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clin Neurophysiol* 1999;110(8):1325–8. PMID: 10454266.
- Massimini M., Ferrarelli F., Huber R. et al. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science* 2005;309(5744):2228–32. DOI: 10.1126/science.1117256. PMID: 16195466.
- Schlögl A., Keinrath C., Zimmermann D. et al. A fully automated correction method of EOG artifacts in EEG recordings. *Clin Neurophysiol* 2007;118(1):98–104. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.09.003. PMID: 17088100.
- Segikuchi H., Takeuchi S., Kadota H. et al. TMS-induced artifacts on EEG can be reduced by rearrangement of the electrode's lead wire before recording. *Clin Neurophysiol* 2011;122(5):984–90. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.09.004. PMID: 20920887.
- Casarotto S., Romero Lauro L.J., Bellina V. et al. EEG responses to TMS are sensitive to changes in the perturbation parameters and repeatable over time. *PLoS One* 2010;5(4):102–81. DOI: 10.1371/journal.pone.0010281. PMID: 20421968.
- 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.
- 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.
- 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. PMID: 28264713.
- Lioumis P., Kicić D., Savolainen P. et al. Reproducibility of TMS-Evoked EEG responses. *Hum Brain Mapp* 2009;30(4):1387–96. DOI: 10.1002/hbm.20608. PMID: 18537115.
- Farzan F., Barr M.S., Levinson A.J. et al. Reliability of long-interval cortical inhibition in healthy human subjects: a TMS-EEG study. *J Neurophysiol* 2010;104(3):1339–46. DOI: 10.1152/jn.00279.2010. PMID: 20573972.
- Blankertz B., Lemm S., Treder M. et al. Single-trial analysis and classification of ERP components – a tutorial. *Neuroimage* 2011;56(2):814–25. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2010.06.048. PMID: 20600976.
- Ilmoniemi R.J., Hernandez-Pavon J.C., Makela N.N. et al. Dealing with artifacts in TMS-evoked EEG. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2015;2015:230–3. DOI: 10.1109/EMBC.2015.7318342. PMID: 26736242.
- Hernandez-Pavon J.C., Metsomaa J., Mutanen T. et al. Uncovering neural independent components from highly artifactual TMS-evoked EEG data. *J Neurosci Methods* 2012;209(1):144–57. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2012.05.029. PMID: 22687937.
- Zrenner C., Belardinelli P., Müller-Dahlhaus F., Ziemann U. Closed-loop neuroscience and non-invasive brain stimulation: a tale of two loops. *Front Cell Neurosci* 2016;10:92. DOI: 10.3389/fncel.2016.00092. PMID: 27092055.
- Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F. et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115(2):255–66. DOI: 10.3389/fncel.2016.00092. PMID: 14744565.
- Thielscher A., Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and

- efficiency. *Clin Neurophysiol* 2004;115(7):1697–708. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.02.019. PMID: 15203072.
33. Wagner T., Gangitano M., Romero R. et al. Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. *Neurosci Lett* 2004;354(2):91–4. DOI: 10.1016/S0304-3940(03)00861-9. PMID: 14698446.
 34. Lazzaro V.D., Mazzone A., Saturno F. et al. Comparison of descending volleys evoked by monophasic and biphasic magnetic stimulation of the motor cortex in conscious humans. *Exp Brain Res* 2001;141(1):121–7. DOI: 10.1007/s002210100863. PMID: 11685416.
 35. Opitz A., Windhoff M., Heidemann R.M. et al. How the brain tissue shapes the electric field induced by transcranial magnetic stimulation. *Neuroimage* 2011;58(3):849–59. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2011.06.069. PMID: 21749927.
 36. Rosanova M., Casali A., Bellina V. et al. Natural frequencies of human corticothalamic circuits. *J Neurosci* 2009;29(24):7679–85. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.0445-09.2009. PMID: 19535579.
 37. Pfurtscheller G., Lopes da Silva F.H. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol* 1999;110(11):1842–57. PMID: 10576479.
 38. Romei V., Brodbeck V., Michel C. et al. Spontaneous fluctuations in posterior alpha-band EEG activity reflect variability in excitability of human visual areas. *Cereb Cortex* 2008;18(9):2010–8. DOI: 10.1093/cercor/bhm229. PMID: 18093905.
 39. Nikulin V.V., Kicić D., Kähkönen S., Ilmoniemi R.J. 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.
 40. Premoli I., Biondi A., Carlesso S. et al. Lamotrigine and levetiracetam exert a similar modulation of TMS-evoked EEG potentials. *Epilepsia* 2017;58(1):42–50. DOI: 10.1111/epi.13599. PMID: 27808418.
 41. 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.
 42. Vahabzadeh-Hagh A.M., Muller P.A., Pascual-leone A. et al. Measures of cortical inhibition by paired-pulse transcranial magnetic stimulation in anesthetized rats. *J Neurophysiol* 2011;105(2):615–24. DOI: 10.1152/jn.00660.2010. PMID: 21160011.
 43. Muller P.A., Dhamne S.C. Vahabzadeh-Hagh A.M. et al. Suppression of motor cortical excitability in anesthetized rats by low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *PLoS One* 2014;9(3):910–65. DOI: 10.1371/journal.pone.0091065. PMID: 24646791.
 44. Rotenberg A., Muller P., Birnbaum D. et al. Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat. *Clin Neurophysiol* 2008;119(12):2697–702. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.09.003. PMID: 18977170.
 45. Komssi S., Kähkönen S., Ilmoniemi R.J. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp* 2004;21(3):154–4. DOI: 10.1002/hbm.10159. PMID: 14755835.
 46. Frantseva M., Cui J., Farzan F. et al. Disrupted cortical conductivity in schizophrenia: TMS-EEG study. *Cereb Cortex* 2014;24(1):211–21. DOI: 10.1093/cercor/bhs304. PMID: 23042743.
 47. Voineskos A.N., Farzan F., Barr M.S. et al. The role of the corpus callosum in transcranial propagation. *Biol Psychiatry* 2010;68(9):825–31. DOI: 10.1016/j.biopsych.2010.06.021. PMID: 20708172.
 48. Schutter D., van Honk J. An electrophysiological link between the cerebellum, cognition and emotion: frontal theta EEG activity to single-pulse cerebellar TMS. *Neuroimage* 2006;33(4):1227–31. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.055. PMID: 17023183.
 49. Ferrarelli F., Massimini M., Sarasso S. et al. Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107(6):2681–6. DOI: 10.1073/pnas.0913008107. PMID: 20133802.
 50. Iscan Z., Nazarova M., Fedele T. et al. Pre-stimulus alpha oscillations and inter-subject variability of motor evoked potentials in single- and paired-pulse TMS paradigms. *Front Hum Neurosci* 2016;10:504. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00504. PMID: 27774060.
 51. Dugué L., Marque P., VanRullen R. The phase of ongoing oscillations mediates the causal relation between brain excitation and visual perception. *J Neurosci* 2011;31(33):11889–93. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1161-11.2011. PMID: 21849549.
 52. Farzan F., Barr M.S., Wong W. et al. Suppression of gamma-oscillations in the dorsolateral prefrontal cortex following long interval cortical inhibition: a TMS-EEG study. *Neuropsychopharmacology* 2009;34(6):1543–51. DOI: 10.1038/npp.2008.211. PMID: 19037204.
 53. Casula E.P., Tarantino V., Basso D. et al. Low-frequency rTMS inhibitory effects in the primary motor cortex: insights from TMS-evoked potentials. *Neuroimage* 2014;98:225–32. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2014.04.065. PMID: 24793831.
 54. 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.
 55. Kawasaki M., Uno Y., Mori J. et al. Transcranial magnetic stimulation-induced global propagation of transient phase resetting associated with directional information flow. *Front Hum Neurosci* 2014;8:1–13. DOI: 10.3389/fnhum.2014.00173. PMID: 24723875.
 56. Sarasso S., Boly M., Napolitani M. et al. Consciousness and complexity during unresponsiveness induced by propofol, xenon, and ketamine. *Curr Biol* 2015;25(23):3099–105. DOI: 10.1016/j.cub.2015.10.014. PMID: 26752078.
 57. Massimini M., Ferrarelli F., Murphy M.J. et al. Cortical reactivity and effective connectivity during REM sleep in humans. *Cogn Neurosci* 2010;1(3):176–83. DOI: 10.1080/17588921003731578. PMID: 20823938.
 58. Sun Y., Farzan F., Mulsant B.H. et al. Indicators for remission of suicidal ideation following magnetic seizure therapy in patients with treatment-resistant depression. *JAMA Psychiatry* 2016;73(4):337–45. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2015.3097. PMID: 26981889.
 59. Kimiskidis V.K. Transcranial magnetic stimulation (TMS) coupled with electroencephalography (EEG): biomarker of the future. *Rev Neurol (Paris)* 2016;172(2):123–6. DOI: 10.1016/j.neurol.2015.11.004. PMID: 26857413.
 60. Ferreri F., Vecchio F., Vollero L. et al. Sensorimotor cortex excitability and connectivity in Alzheimer's disease: a TMS-EEG co-registration study. *Hum Brain Mapp* 2016;37(6):2083–96. DOI: 10.1002/hbm.23158. PMID: 26945686.
 61. Barr M.S., Farzan F., Davis K.D. et al. Measuring GABAergic inhibitory activity with TMS-EEG and its potential clinical application for chronic pain. *J Neuroimmune Pharmacol* 2013;8(3):535–46. DOI: 10.1007/s11481-012-9383-y. PMID: 22744222.
 62. Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M. et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med* 2013;5(198):105. DOI: 10.1126/scitranslmed.3006294. PMID: 23946194.
 63. Conde V., Andreassen S.H., Petersen T.H. et al. Alterations in the brain's connectome during recovery from severe traumatic brain injury: protocol for a longitudinal prospective study. *BMJ Open* 2017;7(6):e016286. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-016286. PMID: 28615277.

64. Radhu N., Garcia Dominguez L., Farzan F. et al. Evidence for inhibitory deficits in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain* 2015;138(Pt 2):483–97. DOI: 10.1093/brain/awu360. PMID: 25524710.
65. Bruckmann S., Hauk D., Roessner V. et al. Hyperactivity disorder: new insights from the electroencephalographic response to transcranial magnetic stimulation. *Brain* 2012;135(Pt 7):2215–30. DOI: 10.1093/brain/aws071. PMID: 22492560.
66. Shafi M.M., Vernet M., Klooster D. et al. Physiological consequences of abnormal connectivity in a developmental epilepsy. *Ann Neurol* 2015;77(3):487–503. DOI: 10.1002/ana.24343. PMID: 25858773.
67. Kimiskidis V.K., Tsimpiris A., Ryvlin P. et al. TMS combined with EEG in genetic generalized epilepsy: a phase II diagnostic accuracy study. *Clin Neurophysiol* 2017;128(2):367–81. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.11.013. PMID: 28007469.
68. Rotenberg A. Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy. *Brain Topogr* 2010;22(4):257–66. DOI: 10.1007/s10548-009-0116-3. PMID: 19921417.
69. Helfrich C., Pierau S.S., Freitag C.M. et al. Monitoring cortical excitability during repetitive transcranial magnetic stimulation in children with ADHD: a single-blind, sham-controlled TMS-EEG study. *PLoS One* 2012;7(11):500–73. DOI: 10.1371/journal.pone.0050073. PMID: 23185537.
70. Farzan F., Barr M.S., Levinson A.J. et al. Evidence for gamma inhibition deficits in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Brain* 2010;133(Pt 5):1505–14. DOI: 10.1093/brain/awq046. PMID: 20350936.
71. Thut G., Veniero D., Romei V. et al. Article rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Curr Biol* 2011;21(14):1176–85. DOI: 10.1016/j.cub.2011.05.049. PMID: 21723129.
72. Lett T.A., Kennedy J.L., Radhu N. et al. Prefrontal white matter structure mediates the influence of GAD1 on working memory. *Neuropsychopharmacology* 2016;41(9):2224–31. DOI: 10.1038/npp.2016.14. PMID: 26822489.
73. Buetefisch C., Heger R., Schicks W. et al. Hebbian-type stimulation during robot-assisted training in patients with stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25(7):645–55. DOI: 10.1177/1545968311402507. PMID: 21606211.

Статья поступила: 04.10.2017. Принята в печать: 01.12.2017.

Article received: 04.10.2017. Accepted for publication: 01.12.2017.