

Навигационное ТМС-картирование с сеточным алгоритмом в оценке реорганизации корковых представительств мышц при боковом амиотрофическом склерозе

И.С. Бакулин¹, Д.О. Синицын¹, А.Г. Пойдашева¹, А.Ю. Чернявский^{1,2}, Н.А. Супонева¹, М.Н. Захарова¹, М.А. Пирадов¹

¹ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия;

²ФГБУН «Физико-технологический институт имени К.А. Валиева» Российской академии наук, Москва, Россия

Введение. Картирование моторной коры с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) является перспективным методом оценки реорганизации моторной коры при боковом амиотрофическом склерозе (БАС). Использование сеточного алгоритма позволяет стандартизировать протокол картирования и может способствовать уменьшению вариабельности определяемых показателей.

Цель исследования — проанализировать особенности реорганизации корковых представительств мышцы кисти у пациентов с классическим БАС по данным навигационного ТМС-картирования с использованием сеточного алгоритма.

Материалы и методы. В исследование включены 14 пациентов с классическим БАС и 9 здоровых добровольцев. Навигационное ТМС-картирование корковых представительств правой т. abductor pollicis brevis (APB) проводили с использованием заранее заданной сетки (7×7 квадратных ячеек), центрированной относительно «горячей точки». В каждую ячейку в случайном порядке предъявляли 5 стимулов с интенсивностью 110% от индивидуального пассивного моторного порога (ПМП). Анализировали ПМП и площадь корковых представительств APB, взвешенную амплитудой или вероятностью.

Результаты. У пациентов с БАС выявлено статистически значимое уменьшение взвешенной амплитудой площади корковых представительств APB по сравнению со здоровыми добровольцами. ПМП, площадь и взвешенная вероятностью площадь корковых представительств APB статистически значимо не различались между группами. У пациентов с БАС выявлена статистически значимая корреляция ПМП с выраженностью нарушений функций и тяжестью поражения верхнего мотонейрона по клиническим данным. Статистически значимых корреляционных связей между показателями корковых представительств и клиническими признаками у пациентов с БАС не выявлено.

Заключение. При навигационном ТМС-картировании моторной коры с сеточным алгоритмом у пациентов с БАС выявляется уменьшение взвешенной амплитудой площади корковых представительств APB. Необходимо уточнение роли навигационного ТМС-картирования с предложенным алгоритмом в диагностике, прогнозировании и мониторинге течения БАС.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, картирование моторной коры, корковые представительства мышц, возбудимость моторной коры, биомаркеры, боковой амиотрофический склероз, болезнь мотонейрона.

Адрес для корреспонденции: 125367, Москва, Волоколамское шоссе, д. 80. ФГБНУ НЦН. E-mail: bakulin@neurology.ru. Бакулин И.С.

Для цитирования: Бакулин И.С., Синицын Д.О., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю., Супонева Н.А., Захарова М.Н., Пирадов М.А. 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.2019.3.8

Navigated TMS mapping using the grid-based algorithm to evaluate the reorganization of cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis

Ilya S. Bakulin¹, Dmitry O. Sinityn¹, Alexandra G. Poydasheva¹, Andrey Yu. Chernyavsky^{1,2},
Natalia A. Suponeva¹, Maria N. Zakharova¹, Mikhail A. Piradov¹

¹Research Center of Neurology, Moscow, Russia;

²K.A. Valiev Institute of Physics and Technology of the Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

Introduction. Motor cortex mapping using navigated transcranial magnetic stimulation (TMS) is a promising method for assessing motor cortex reorganization in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). The use of the grid-based algorithm allows the mapping protocol to be standardized and can help to reduce the variability of the assessed parameters.

Study aim — to analyse the reorganization features of the cortical representations of hand muscles in patients with classical ALS using navigated TMS mapping with a grid-based algorithm.

Materials and methods. The study included 14 patients with classical ALS and 9 healthy volunteers. Navigated TMS mapping of the cortical representations of the right abductor pollicis brevis (APB) muscle was performed using a predetermined grid (7×7 square cells) centred around a 'hot spot'. Five stimuli with an intensity of 110% of the individual resting motor threshold (RMT) were randomly applied to each cell. The RMT, area, amplitude-weighted and probability-weighted area of APB muscle cortical representations were analysed.

Results. Patients with ALS showed a statistically significant decrease in the amplitude-weighted area of cortical representations of the APB muscle compared with healthy volunteers. The RMT, area and probability-weighted area of the cortical representations of the APB muscle did not differ significantly between the groups. The RMT had significant correlations with the clinically evaluated functional impairment and upper motor neuron involvement in ALS patients. There were no statistically significant correlations between cortical representation parameters and the clinical symptoms in patients with ALS.

Conclusion. Navigated TMS mapping of the motor cortex with a grid-based algorithm in patients with ALS revealed a decrease in the amplitude-weighted area of the cortical representation of the APB muscle. It is important to clarify the role of navigated TMS mapping with the proposed algorithm in the diagnosis, prognosis and monitoring of ALS.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, motor cortex mapping, cortical muscle representation, motor cortex excitability, biomarkers, amyotrophic lateral sclerosis, motor neurone disease.

For correspondence: 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoye shosse, 80. Research Center of Neurology. E-mail: bakulin@neurology.ru. Bakulin I.S.

For citation: Bakulin I.S., Sinitsyn D.O., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A. [Navigated TMS mapping using the grid-based algorithm to evaluate the reorganization of cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2019; 13(3): 55–62. (In Russ.)

DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.8

Введение

К середине XX в. в серии экспериментальных работ с применением прямой электрической стимуляции у животных и человека были построены детальные карты корковых представительств различных мышц в пределах первичной моторной коры (МК) [1–3]. В последние десятилетия для исследования корковых представительств мышц как в эксперименте, так и в клинике активно используются неинвазивные методы — функциональная магнитно-резонансная томография и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). Использование неинвазивных методов существенно расширило возможность изучения корковых представительств мышц у пациентов с заболеваниями нервной системы [4–8].

Методика картирования МК с помощью ТМС основана на последовательной надпороговой стимуляции различных точек в области предполагаемой локализации коркового представительства соответствующей мышцы (в пределах первичной МК, преМК и первичной сенсорной коры). Корковое представительство мышцы представляет собой совокупность точек, при стимуляции которых регистрируется вызванный моторный ответ (ВМО) с мышцы-мишени с помощью накожной электромиографии [4–6].

В последние годы при картировании МК используются нейронавигационные системы, что позволяет соотносить локализацию индуцируемого стимулятором электромагнитного поля с моделью головного мозга обследуемого. Это обеспечивает прицельное предъявление стимулов с учетом анатомии и топографии корковых борозд и извилин, позволяет повторять стимулы в одном месте с точностью до нескольких миллиметров, а также сопоставлять результаты ТМС-картирования с данными, полученными при использовании методов структурной (например, трактография) и функциональной (функциональная магнитно-резонансная томография) нейровизуализации [9, 10]. Корковые представительства, полученные с помощью навигационной ТМС, сопоставимы с результатами картирования с применением прямой электрической стимуляции (ошибка нави-

гационной ТМС — $2,13 \pm 0,29$ мм), являющейся «золотым стандартом» для картирования МК [11].

Проведен анализ изменений размеров, локализации и других характеристик корковых представительств мышц у пациентов с заболеваниями нервной системы: инсультом [8], детским церебральным параличом [12], дистонией [13], опухолями головного мозга [14], эпилепсией [15] и др. В этих работах показано, что навигационное ТМС-картирование МК может использоваться для верификации и уточнения тяжести поражения двигательной системы, прогнозирования и мониторинга течения заболевания, а также уточнения патофизиологических аспектов реорганизации МК.

Значительный интерес может представлять применение ТМС-картирования МК при боковом амиотрофическом склерозе (БАС) — нейродегенеративном заболевании, характеризующемся сочетанным поражением как верхнего, так и нижнего мотонейронов. При БАС ТМС-картирование может иметь значение для уточнения патофизиологических механизмов поражения МК и разработки новых диагностических и прогностических маркеров заболевания [16, 17]. До настоящего времени ТМС-картирование МК при БАС проводилось лишь в единичных работах. В исследовании М. de Carvalho и соавт. (1999) у 11 пациентов с классическим БАС при проведении ненавигационного ТМС-картирования в динамике на фоне прогрессирования заболевания показано уменьшение площади коркового представительства *m. abductor pollicis brevis* (APB) и нормализованного объема коркового представительства этой мышцы [18]. В более крупном исследовании у 30 пациентов с классическим БАС при навигационном ТМС-картировании показано статистически значимое уменьшение размеров корковых представительств APB по сравнению с контролем, коррелирующее с увеличением пассивного моторного порога (ПМП) и тяжестью неврологического дефицита [19]. Эти данные позволяют рассматривать размер корковых представительств мышц в качестве нового перспективного биомаркера поражения верхнего мотонейрона при БАС. Кроме

того, реорганизация корковых представительств мышц в виде уменьшения их взвешенной амплитудой площади выявлена у пациентов с БАС без клинических признаков поражения верхнего мотонейрона [16]. Таким образом, навигационное ТМС-картирование МК может иметь диагностическое значение как метод объективной верификации асимптомного поражения верхнего мотонейрона у пациентов с БАС.

Одним из ограничений применения ТМС-картирования МК в клинической и исследовательской практике является отсутствие унифицированного подхода к выбору протокола картирования и показателей, характеризующих корковые представления [20–22]. Используемые протоколы картирования различаются общим количеством стимулов, межстимульным интервалом, интенсивностью стимуляции и другими параметрами. Кроме того, используются бессеточные и сеточные алгоритмы картирования [8]. В последнем случае стимулы предъявляются в заранее заданные ячейки, что позволяет стандартизировать плотность предъявления стимулов и область стимуляции и облегчить сопоставление результатов, полученных как у разных субъектов в рамках одного эксперимента, так и в разных лабораториях. Дополнительным важным преимуществом сеточного картирования является возможность предъявления нескольких стимулов в каждой ячейке, что может уменьшить влияние высокой вариабельности, характерной для корковых ВМО, на результаты картирования [23]. До настоящего времени работы с применением навигационного ТМС-картирования с использованием сеточного алгоритма при БАС не проводились.

Целью настоящего исследования стал анализ особенностей реорганизации корковых представительств АРВ у пациентов с классическим БАС по данным навигационного ТМС-картирования МК с использованием сеточного алгоритма.

Материалы и методы

В исследование были включены 14 пациентов с классическим БАС.

Критерии включения:

- диагноз «возможный», «вероятный» или «достоверный» БАС, установленный в соответствии с пересмотренными критериями El Escorial (2000) [24];
- спинальная или бульбарная формы заболевания;
- длительность заболевания не более 3 лет;
- возраст 18–80 лет;
- наличие добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие противопоказаний к проведению ТМС или МРТ;
- наличие других заболеваний нервной системы;
- наличие тяжелой декомпенсированной соматической патологии;
- дыхательные нарушения, требующие проведения неинвазивной вентиляции легких;
- терапия на момент включения в исследования препаратами, влияющими на возбудимость МК (антидепрессанты, антиконвульсанты, рилузол и др.);
- отсутствие при клиническом осмотре признаков поражения верхнего мотонейрона.

Клиническая оценка пациентов с БАС включала определение тяжести неврологического дефицита с использованием пересмотренной Шкалы нарушений функций при БАС (ALS Functional Rating Scale Revised — ALS FRS-R) [25] и суммарную оценку силы 18 групп мышц справа и слева с использованием шкалы ММТ (Manual Muscle Testing) [26]. Количество признаков поражения верхнего мотонейрона на разных уровнях цереброспинальной оси подсчитывали по модифицированной шкале поражения верхнего мотонейрона (Upper Motor Neuron Score — UMN Score) [27]. Форму заболевания определяли в соответствии с классификацией, предложенной О.А. Хондарианом и соавт. [28]. Длительность заболевания рассчитывали в месяцах от появления первых симптомов болезни до даты включения в исследование.

Контрольную группу составили 9 здоровых добровольцев. Все участники исследования были правшами (Edinburgh Handedness Inventory) [29]. Перед включением в исследование от всех участников было получено добровольное информированное согласие. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр неврологии».

Для навигационного ТМС-картирования использовали аппарат «NBS eXimia» («Nexstim»). На первом этапе всем участникам исследования выполняли МРТ головного мозга в режиме T1 MPR (Multiplanar reconstruction) на томографе «Magnetom Verio» («Siemens») с величиной магнитной индукции 3 Т. Результаты МРТ использовали для построения трехмерной модели головного мозга обследуемого. Картирование проводили с использованием 8-образной катушки диаметром 70 мм, генерирующей бифазные стимулы длительностью 280 мкс, и с максимальной расчетной напряженностью индуцированного электрического поля в коре 199 В/м. Регистрация ВМО проводилась с помощью твердотельных накожных биполярных электродов. Активный отводящий электрод располагали над брюшком правой АРВ, неактивный — на более дистально расположенном костном выступе в области межфалангового сустава, заземляющий — в области верхней трети правого предплечья. Амплитуду ВМО вычисляли как разность максимального и минимального значений сигнала в рамках данного ответа в интервале 15–30 мс после предъявления магнитного стимула. Учитывали ВМО с амплитудой >50 мкВ. Во всех случаях правильность автоматической расстановки маркеров, определяющих амплитуду и латентность ВМО, проверяли вручную.

Перед проведением картирования в «горячей точке» определяли ПМП. Для определения локализации «горячей точки» предъявляли 50–100 стимулов в области потенциального расположения коркового представления АРВ — средней части прецентральной извилины, в области hand knob, а также прилегающих участках преМК и коры постцентральной извилины. Продвижение в стороны при поиске «горячей точки» осуществляли до получения 2–3 точек с отсутствием ВМО. Интенсивность стимуляции устанавливали индивидуально на уровне, достаточном для регистрации ВМО с амплитудой 100–500 мкВ. «Горячей точкой» считалась точка с максимальной амплитудой ВМО.

ПМП определяли в «горячей точке» с применением алгоритма Rossini–Rothwell [4]. За ПМП принимали минимальную интенсивность стимуляции (в %), при которой в более

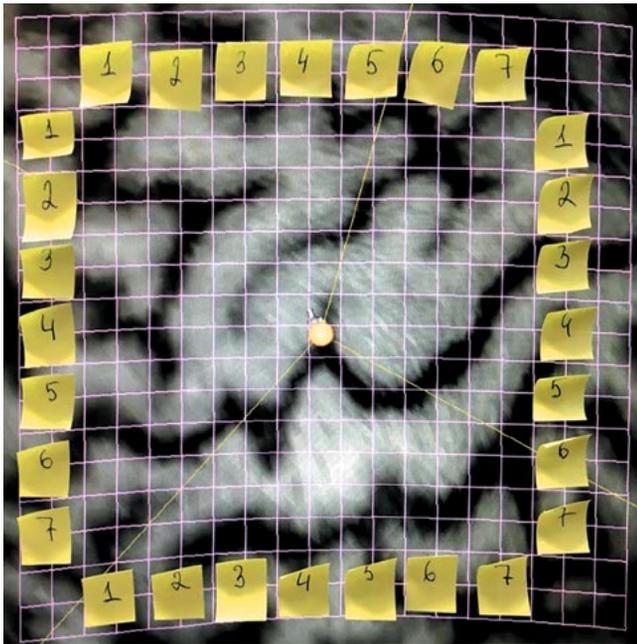


Рис. 1. Внешний вид сетки для картирования коркового представительства АРВ, центрированной относительно «горячей точки»

Fig. 1. The appearance of the grid for mapping the APV cortical representation. The grid is centred around the 'hot spot'

чем половине случаев регистрировался ВМО с амплитудой не менее 50 мкВ. При определении ПМП предъявлялось как минимум 10 стимулов для каждого значения интенсивности.

Картирование проводили с интенсивностью 110% от индивидуально определенного ПМП с тщательным контролем тангенциальности положения катушки относительно поверхности черепа, с заранее заданной сеткой 7×7 квадратных ячеек площадью 0,59 см², центрированной относительно «горячей точки» (рис. 1). В центр каждой ячейки в случайном порядке предъявлялся одиночный стимул до полного заполнения сетки. У каждого испытуемого эта процедура повторялась 5 раз без перерыва в течение одного исследования. Таким образом, суммарно каждое картирование включало 245 стимулов. Интервал между двумя последовательными стимулами во всех случаях составлял более 2 с.

Для полученных с применением сеточного алгоритма картирования корковых представительства АРВ рассчитывали:

- площадь, определяемую суммарной площадью всех ячеек сетки, в которых было зарегистрировано не менее одного надпорогового (с амплитудой более 50 мкВ) ВМО (из 5 стимулов);
- взвешенную амплитудой площадь, определяемую как сумма площадей ячеек, умноженных на средние амплитуды ВМО в этих ячейках;
- взвешенную вероятностью площадь, определяемую как сумма площадей ячеек, умноженных на вероятности надпорогового ВМО в этих ячейках.

Статистическую обработку данных проводили с применением программных сред «Python 3» и «R», программы «STATISTICA 10.0» (TIBCO Software Inc.). Ввиду ограниченного размера выборок и отсутствия точной информации о виде распределений параметров применяли методы непараметрической статистики. Данные в тексте и таблицах представлены в виде медианы, нижнего и верхнего квартилей. Сравнение двух несвязанных групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна–Уитни, по качественному бинарному признаку — с использованием точного критерия Фишера. Для сравнения нескольких несвязанных групп по количественному признаку использовали критерий Краскела–Уоллиса. Корреляционную связь определяли с помощью коэффициента корреляции при Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Демографическая характеристика участников исследования и клиническая характеристика пациентов с БАС представлена в табл. 1. У пациентов с БАС в 5 случаях была определена бульбарная форма заболевания, в 4 случаях — шейно-грудная, в 5 случаях — пояснично-крестцовая. Статистически значимых различий по полу и возрасту между группами не выявлено.

При анализе результатов навигационной ТМС статистически значимых различий в значении ПМП между пациентами с БАС и здоровыми добровольцами не обнаружено (табл. 2). У пациентов с БАС была статистически значимо меньше взвешенная амплитуда площади корковых представительства АРВ, в то время как площадь корковых представительства АРВ и взвешенная вероятность площади корковых представительства АРВ статистически значимо между группами не различались (табл. 2). У 3 пациентов с БАС даже при проведении стимуляции с максимальной интенсивностью ВМО с мышцы-мишени не зарегистрированы (ПМП в этих случаях был принят за 100%, а показатели корковых представительства — за 0 мм² (мВ×мм²)). На рис. 2

Таблица 1. Демографическая и клиническая характеристика участников исследования (Me [LQ; UQ])

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the study participants

Показатель / Indicator	Пациенты с БАС / Patients with ALS (n=14)	Здоровые добровольцы / Healthy volunteers (n=9)	p
Возраст, годы / Age, years	48 [37; 55]	40 [36; 42]	0,15
Мужчины:женщины / Male:female	10:4	3:6	0,10
Длительность заболевания, мес / Disease duration, months	10 [7; 15]	—	—
ALS FRS-R, баллы / points	40 [37; 42]	—	—
MMT, баллы / points	270 [246; 335]	—	—
UMN Score, баллы / points	9 [5; 15]	—	—

Таблица 2. Результаты навигационной ТМС у пациентов с БАС и здоровых добровольцев (Me [LQ; UQ])

Table 2. Results of navigated TMS in patients with ALS and healthy volunteers

Показатель / Indicator	Пациенты с БАС / Patients with ALS (n=14)	Здоровые добровольцы / Healthy volunteers (n=9)	p
ПМП, % / RMT, %	48 [42; 59]	41 [34; 43]	0,08
Площадь корковых представительств APB, мм ² / Area of cortical representation of APB, mm ²	756,8 [407,5; 1251,6]	873,2 [815,0; 1106,1]	0,39
Взвешенная амплитудой площадь корковых представительств APB, мВ×мм ² / Amplitude-weighted area of APB muscle cortical representation, mV×mm ²	114,1 [29,3; 181,2]	211,7 [117,6; 268,7]	0,04
Взвешенная вероятностью площадь корковых представительств APB, мВ×мм ² / Probability-weighted area of APB muscle cortical representation, mV×mm ²	424,0 [130,5; 732,5]	485,1 [343,5; 639,4]	0,39

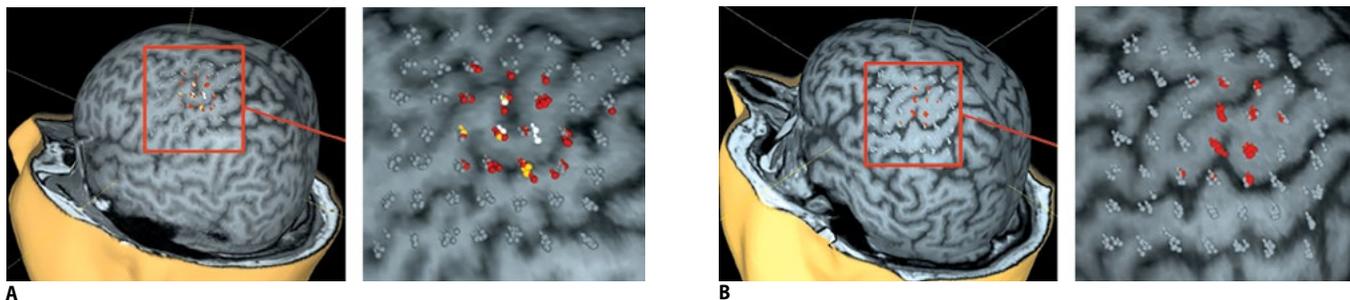


Рис. 2. Примеры корковых представительств APB, построенных с применением сеточного алгоритма картирования, у здорового добровольца (А) и пациента с БАС (В).

Показаны корковые представления, наложенные на индивидуальное МР-изображение головного мозга в режиме T1-MPR. Цвет точек отражает амплитуду ВМО. Серым цветом показаны точки, при стимуляции которых ВМО не регистрируется; красным — при стимуляции регистрируется ВМО с амплитудой 50–500 мкВ, жёлтым — 500–1000 мкВ, белым — >1000 мкВ. У пациента с БАС все зарегистрированные ВМО имеют амплитуду <500 мкВ

Fig. 2. Examples of the APB muscle cortical representations mapped with a grid-based algorithm in a healthy control (A) and in an ALS patient (B). A T1-weighted MPR image of an individual is shown with an overlaid map of the cortical representation. The colors of the dots encode the amplitudes of the motor evoked potentials (MEP). The grey, red, yellow, and white dots represent locations with no MEPs, with MEP amplitudes of 50 -500 μ V, 500 -1000 μ V, and >1000 μ V, respectively. In the ALS patient, all recorded MEPs have an amplitude <500 μ V

Таблица 3. Значения коэффициентов корреляции Спирмена между клиническими и нейрофизиологическими показателями у пациентов с БАС

Table 3. Spearman's correlation coefficients between the clinical and neurophysiological parameters in patients with ALS

Показатель / Indicator	Продолжительность заболевания / Disease duration	ALS FRS-R	MMT	UMN Score
ПМП / RMT	-0,17 (p=0,56)	-0,63 (p=0,02)	-0,28 (p=0,33)	0,64 (p=0,01)
Площадь корковых представительств APB / Area of cortical representation of APB	0,15 (p=0,61)	-0,09 (p=0,76)	-0,45 (p=0,10)	0,04 (p=0,89)
Взвешенная амплитудой площадь корковых представительств APB / Amplitude-weighted area of APB muscle cortical representation	0,36 (p=0,21)	0,31 (p=0,28)	-0,20 (p=0,50)	-0,11 (p=0,70)
Взвешенная вероятностью площадь корковых представительств APB / Probability-weighted area of APB muscle cortical representation	0,25 (p=0,39)	-0,04 (p=0,90)	-0,36 (p=0,21)	0,01 (p=0,98)

представлены примеры корковых представительств АРВ у здорового добровольца и пациента с БАС.

У пациентов с БАС ПМП статистически значимо отрицательно коррелировал с суммарным баллом по шкале ALS FRS-R и положительно — с суммарным баллом по шкале UMN Score (т.е. большему значению ПМП соответствовал более выраженный неврологический дефицит и большее количество признаков поражения верхнего мотонейрона, табл. 3). Других статистически значимых корреляций между клиническими и нейрофизиологическими показателями у пациентов с БАС не выявлено.

Обсуждение

В настоящем исследовании у пациентов с классическим БАС впервые проведено навигационное ТМС-картирование корковых представительств мышцы кисти с применением сеточного алгоритма. Показано, что у пациентов с БАС взвешенная амплитудой площадь корковых представительств АРВ уменьшается при отсутствии изменения собственно их площади, а также изменения возбудимости МК по данным определения ПМП. Кроме того, в отличие от ПМП, для взвешенной амплитудой площади корковых представительств АРВ у пациентов с БАС нами не выявлено статистически значимой корреляции с тяжестью течения заболевания и выраженностью поражения верхнего мотонейрона по клиническим данным.

В нашем исследовании у пациентов с классическим БАС не выявлено статистически значимого изменения ПМП. В ранее проведенных исследованиях показано, что ПМП при БАС может как уменьшаться, так и оставаться неизменным или увеличиваться по сравнению с нормой [17, 30–33]. Противоречивые результаты оценки ПМП при БАС, вероятно, связаны с разнонаправленными изменениями этого показателя в зависимости от продолжительности и тяжести течения заболевания. Уменьшение этого показателя в дебюте заболевания может отражать развитие гипервозбудимости МК, убедительные доказательства которой получены в серии экспериментальных исследований [17]. По мере прогрессирования заболевания и уменьшения количества корковых мотонейронов возбудимость МК уменьшается, что приводит к увеличению ПМП [31]. Косвенным подтверждением этого является выявленная в ряде исследований корреляционная связь между ПМП и продолжительностью, а также тяжестью течения заболевания [19, 34, 35]. По нашим данным, у пациентов с БАС ПМП статистически значимо отрицательно коррелирует с суммарным баллом по шкале ALS FRS-R и положительно коррелирует с суммарным баллом по шкале UMN Score, что позволяет рассматривать этот показатель в качестве объективного нейрофизиологического маркера тяжести течения заболевания и поражения МК. Эти данные позволяют предполагать возможность применения ПМП для мониторинга и оценки прогрессирования БАС. В то же время разнонаправленность изменений этого показателя на разных стадиях заболевания ограничивает применение ПМП для выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС и требует проведения исследований в динамике.

Как и ПМП, взвешенная амплитудой площадь корковых представительств может рассматриваться как косвенный маркер возбудимости МК, поскольку определяется не только суммарной площадью ячеек с ВМО, но и амплитудой ВМО в каждой из них. Однако в то время, как ПМП

отражает возбудимость только в «горячей точке» коркового представительства, взвешенная амплитудой площадь является интегральным показателем возбудимости МК в пределах всего коркового представительства. Указанная особенность может объяснять большую чувствительность взвешенной амплитудой площади корковых представительств в выявлении поражения МК по сравнению как с ПМП, так и собственно площадью корковых представительств, статистически значимых изменений которых у пациентов с БАС по сравнению с нормой в нашем исследовании не выявлено.

Уменьшение взвешенной амплитудой площади корковых представительств АРВ у пациентов с БАС наиболее вероятно связано с диффузным снижением плотности корковых мотонейронов. На роль первичного нейродегенеративного поражения верхнего мотонейрона в снижении взвешенной амплитудой площади корковых представительств при БАС указывают результаты ряда исследований, в которых показано, что изолированное поражение нижнего мотонейрона, напротив, сопровождается увеличением площади корковых представительств и амплитуды ВМО. Так, в частности, у пациентов с постполиомиелитическим синдромом выявлено увеличение площади корковых представительств пораженной мышцы с одновременным увеличением амплитуды ВМО и суммы амплитуд ВМО в точках стимуляции в пределах коркового представительства [36]. Кроме того, в нескольких работах описано увеличение амплитуды ВМО при регистрации с пораженных мышц у пациентов с изолированным поражением передних рогов спинного мозга [37, 38]. Это позволяет предполагать, что уменьшение взвешенной амплитудой площади корковых представительств АРВ у пациентов с БАС связано с нейродегенеративным поражением МК, а не с сопутствующим поражением нижнего мотонейрона.

Полученные в настоящем исследовании данные свидетельствуют о перспективности применения навигационного ТМС-картирования МК при БАС для разработки новых биомаркеров заболевания. В отличие от ранее проведенных исследований [18, 19], в настоящей работе для картирования МК и определения корковых представительств мышцы кисти использовали сеточный алгоритм. Потенциальными преимуществами сеточного алгоритма являются стандартизация размера картируемой области, плотности и количества предъявляемых стимулов, а также возможность предъявления нескольких стимулов в одну ячейку для уменьшения вариабельности. Тем не менее полученные нами данные показывают, что при использовании сеточного алгоритма картирования сохраняется высокая межиндивидуальная вариабельность показателей корковых представительств, что может являться одним из лимитирующих факторов для применения ТМС-картирования в клинической практике. В будущих более крупных исследованиях необходимо уточнить роль навигационного ТМС-картирования с предложенным сеточным алгоритмом в диагностике, прогнозировании и мониторинге течения БАС.

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare there is no conflict of interest.*

*Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда (проект № 17-75-10062).
This research was funded by the Russian Science Foundation (grant number 17-75-10062).*

Список литературы

1. Phillips C.G., Porter R. Corticospinal Neurons: Their Role in Movement. N.Y., 1977.
2. Porter R., Lemon R. Corticospinal Function and Voluntary Movement. Oxford, 1993.
3. Schieber M.H. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001; 86: 2125–2143. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2125. PMID: 11698506.
4. 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: 1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
5. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Чернявский А.Ю. и др. Картинирование корковых представительств мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике. *Медицинский алфавит* 2017; 2(22): 21–25.
6. 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: 1187–1195. DOI: 10.1007/s00701-017-3187-z. PMID: 28456870.
7. 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: 531–542. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.046. PMID: 23116812.
8. Lüdemann-Podubecká J., Nowak D.A. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 69: 239–251. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.006. PMID: 27435238.
9. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г. и др. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia Nexstim). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2012; 6(3): 37–46. DOI: 10.18454/ACEN.2012.2.11.
10. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010; 40: 7–17. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.006. PMID: 20230931.
11. Tarapore P.E., Tate M.C., Findlay A.M. et al. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2012; 117: 354–362. DOI: 10.3171/2012.5.JNS112124. PMID: 22702484.
12. Wittenberg G.F. Motor mapping in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51 (Suppl 4): 134–139. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03426.x. PMID: 19740221.
13. Quartarone A. Transcranial magnetic stimulation in dystonia. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 543–553. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00043-7. PMID: 24112922.
14. Barz A., Noack A., Baumgarten P. et al. Motor cortex reorganization in patients with glioma assessed by repeated navigated transcranial magnetic stimulation — a longitudinal study. *World Neurosurg* 2018; 112: e442–e453. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.059. PMID: 29360588.
15. Labyt E., Houdayer E., Cassim F. et al. Motor representation areas in epileptic patients with focal motor seizures: a TMS study. *Epilepsy Res* 2007; 75(2–3): 197–205. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.06.004. PMID: 17628428.
16. 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.
17. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In: H. Foyaca-Sibat (ed.) *Novel Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Rijeka, 2016: 47–72.
18. de Carvalho M., Miranda P.C., Luis M.L. et al. Cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis patients: changes with disease evolution. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1684–1692. PMID: 10567081.
19. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 125–131. DOI: 10.1002/mus.24345. PMID: 25049055.
20. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motorcortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017; 6: 48. DOI: 10.1186/s13643-017-0440-8. PMID: 28264713.
21. Pellegrini M., Zoghi M., Jaberzadeh S. The effect of transcranial magnetic stimulation test intensity on the amplitude, variability and reliability of motor evoked potentials. *Brain Res* 2018; 1700: 190–198. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.09.002. PMID: 30194017.
22. Kraus D., Gharabaghi A. Neuromuscular Plasticity: Disentangling Stable and Variable Motor Maps in the Human Sensorimotor Cortex. *Neural Plast* 2016; 2016: 7365609. DOI: 10.1155/2016/7365609. PMID: 2761024.
23. Chervyakov A.V., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Variability of neuronal responses: types and functional significance in neuroplasticity and neural darwinism. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 603. PMID: 27932969.

References

1. Phillips C.G., Porter R. Corticospinal Neurons: Their Role in Movement. N.Y., 1977.
2. Porter R., Lemon R. Corticospinal Function and Voluntary Movement. Oxford, 1993.
3. Schieber M.H. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol* 2001; 86: 2125–2143. DOI: 10.1152/jn.2001.86.5.2125. PMID: 11698506.
4. 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: 1071–1107. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.02.001. PMID: 25797650.
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* 2017; 2(22): 21–25. (In Russ.)
6. 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: 1187–1195. DOI: 10.1007/s00701-017-3187-z. PMID: 28456870.
7. 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: 531–542. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.046. PMID: 23116812.
8. Lüdemann-Podubecká J., Nowak D.A. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? *Neurosci Biobehav Rev* 2016; 69: 239–251. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.006. PMID: 27435238.
9. Chervyakov A.V., Piradov M.A., Savitskaya N.G. et al. [New step to a personalized medicine. Navigation transcranial magnetic stimulation (NBS eXimia Nexstim)]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2012; 6(3): 37–46. DOI: 10.18454/ACEN.2012.2.11. (In Russ.)
10. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010; 40: 7–17. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.006. PMID: 20230931.
11. Tarapore P.E., Tate M.C., Findlay A.M. et al. Preoperative multimodal motor mapping: a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation. *J Neurosurg* 2012; 117: 354–362. DOI: 10.3171/2012.5.JNS112124. PMID: 22702484.
12. Wittenberg G.F. Motor mapping in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2009; 51 (Suppl 4): 134–139. DOI: 10.1111/j.1469-8749.2009.03426.x. PMID: 19740221.
13. Quartarone A. Transcranial magnetic stimulation in dystonia. *Handb Clin Neurol* 2013; 116: 543–553. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00043-7. PMID: 24112922.
14. Barz A., Noack A., Baumgarten P. et al. Motor cortex reorganization in patients with glioma assessed by repeated navigated transcranial magnetic stimulation — a longitudinal study. *World Neurosurg* 2018; 112: e442–e453. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.059. PMID: 29360588.
15. Labyt E., Houdayer E., Cassim F. et al. Motor representation areas in epileptic patients with focal motor seizures: a TMS study. *Epilepsy Res* 2007; 75(2–3): 197–205. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2007.06.004. PMID: 17628428.
16. Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavskiy A.Yu. et al. [Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation]. *Annals of clinical and experimental neurology* 2018; 12(2): 45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7. (In Russ.)
17. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A. et al. Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. In: H. Foyaca-Sibat (ed.) *Novel Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis*. Rijeka, 2016: 47–72.
18. de Carvalho M., Miranda P.C., Luis M.L. et al. Cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis patients: changes with disease evolution. *Muscle Nerve* 1999; 22: 1684–1692. PMID: 10567081.
19. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015; 51: 125–131. DOI: 10.1002/mus.24345. PMID: 25049055.
20. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motorcortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017; 6: 48. DOI: 10.1186/s13643-017-0440-8. PMID: 28264713.
21. Pellegrini M., Zoghi M., Jaberzadeh S. The effect of transcranial magnetic stimulation test intensity on the amplitude, variability and reliability of motor evoked potentials. *Brain Res* 2018; 1700: 190–198. DOI: 10.1016/j.brainres.2018.09.002. PMID: 30194017.
22. Kraus D., Gharabaghi A. Neuromuscular Plasticity: Disentangling Stable and Variable Motor Maps in the Human Sensorimotor Cortex. *Neural Plast* 2016; 2016: 7365609. DOI: 10.1155/2016/7365609. PMID: 2761024.
23. Chervyakov A.V., Sinitsyn D.O., Piradov M.A. Variability of neuronal responses: types and functional significance in neuroplasticity and neural darwinism. *Front Hum Neurosci* 2016; 10: 603. PMID: 27932969.

24. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1; 293–239. PMID: 11464847.

25. Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E. et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999; 169: 13–21. PMID: 10540002.

26. Florence J.M., Pandya S., King W.M. et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther* 1984; 64: 41–45. PMID: 6361809.

27. Turner M.R., Cagnin A., Turkheimer F.E. et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis* 2004; 15: 601–609. PMID: 15056468.

28. Хонджариан О.А., Бунина Т.Л., Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М., 1978.

29. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113. PMID: 5146491.

30. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2643–2660. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025. PMID: 27291884.

31. Vucic S., Ziemann U., Eisen A. et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1161–1170. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304019. PMID: 23264687.

32. Geevasinga N., Menon P., Özdinler P.H. et al. Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 651–661. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.140. PMID: 27658852.

33. Huynh W., Dharmadasa T., Vucic S., Kiernan M.C. Functional biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol* 2019; 9: 1141. DOI: 10.3389/fneur.2018.01141. PMID: 30662429.

34. Eisen A., Pant B., Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 11–16. PMID: 8096792.

35. Mills K.R., Nithi K.A. Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1137–1141. PMID: 9270669.

36. Oliveri M., Brighina F., La Bua V. et al. Reorganization of cortical motor area in prior polio patients. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 806–812. PMID: 10400193.

37. Matamala J.M., Geevasinga N., Huynh W. et al. Cortical function and corticomotoneuronal adaptation in monomelic amyotrophy. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 1488–1495. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.05.005. PMID: 28624492.

38. Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M., Kiernan M.C. Corticomotoneuronal integrity and adaptation in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 2012; 69: 467–473. DOI: 10.1001/archneurol.2011.1697. PMID: 22491191.

Поступила 27.03.2019
Принята в печать 15.05.2019

24. Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000; 1; 293–239. PMID: 11464847.

25. Cedarbaum J.M., Stambler N., Malta E. et al. The ALSFRS-R: a revised ALS functional rating scale that incorporates assessments of respiratory function. BDNF ALS Study Group (Phase III). *J Neurol Sci* 1999; 169: 13–21. PMID: 10540002.

26. Florence J.M., Pandya S., King W.M. et al. Clinical trials in Duchenne dystrophy. Standardization and reliability of evaluation procedures. *Phys Ther* 1984; 64: 41–45. PMID: 6361809.

27. Turner M.R., Cagnin A., Turkheimer F.E. et al. Evidence of widespread cerebral microglial activation in amyotrophic lateral sclerosis: an [11C](R)-PK11195 positron emission tomography study. *Neurobiol Dis* 2004; 15: 601–609. PMID: 15056468.

28. Khondkarian O.A., Bunina T.L., Zavalishin I.A. [Lateral amyotrophic sclerosis]. Moscow, 1978. (In Russ.)

29. Oldfield R.C. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971; 9: 97–113. PMID: 5146491.

30. Huynh W., Simon N.G., Grosskreutz J. et al. Assessment of the upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis. *Clin Neurophysiol* 2016; 127: 2643–2660. DOI: 10.1016/j.clinph.2016.04.025. PMID: 27291884.

31. Vucic S., Ziemann U., Eisen A. et al. Transcranial magnetic stimulation and amyotrophic lateral sclerosis: pathophysiological insights *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84: 1161–1170. DOI: 10.1136/jnnp-2012-304019. PMID: 23264687.

32. Geevasinga N., Menon P., Özdinler P.H. et al. Pathophysiological and diagnostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 651–661. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.140. PMID: 27658852.

33. Huynh W., Dharmadasa T., Vucic S., Kiernan M.C. Functional biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis. *Front Neurol* 2019; 9: 1141. DOI: 10.3389/fneur.2018.01141. PMID: 30662429.

34. Eisen A., Pant B., Stewart H. Cortical excitability in amyotrophic lateral sclerosis: a clue to pathogenesis. *Can J Neurol Sci* 1993; 20: 11–16. PMID: 8096792.

35. Mills K.R., Nithi K.A. Corticomotor threshold is reduced in early sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 1997; 20: 1137–1141. PMID: 9270669.

36. Oliveri M., Brighina F., La Bua V. et al. Reorganization of cortical motor area in prior polio patients. *Clin Neurophysiol* 1999; 110: 806–812. PMID: 10400193.

37. Matamala J.M., Geevasinga N., Huynh W. et al. Cortical function and corticomotoneuronal adaptation in monomelic amyotrophy. *Clin Neurophysiol* 2017; 128: 1488–1495. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.05.005. PMID: 28624492.

38. Farrar M.A., Vucic S., Johnston H.M., Kiernan M.C. Corticomotoneuronal integrity and adaptation in spinal muscular atrophy. *Arch Neurol* 2012; 69: 467–473. DOI: 10.1001/archneurol.2011.1697. PMID: 22491191.

Received 27.03.2019
Accepted 15.05.2019

Информация об авторах: Бакулин Илья Сергеевич — к.м.н., м.н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Синицын Дмитрий Олегович — к.ф.-м.н., н.с. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Пойдашева Александра Георгиевна — м.н.с., врач-невролог отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Чернявский Андрей Юрьевич — к.ф.-м.н., инженер-исследователь отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия; с.н.с. ФГБУН ФТИАН им. К.А. Валиева РАН, Москва, Россия;
Супонева Наталья Александровна — д.м.н., проф. РАН, рук. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Захарова Мария Николаевна — д.м.н., рук. 6-го неврологического отд. ФГБНУ НЦН, Москва, Россия;
Пирадов Михаил Александрович — академик РАН, директор ФГБНУ НЦН, Москва, Россия.

Information about the authors: Ilya S. Bakulin, PhD (Med.), junior researcher, Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Dmitry O. Sinitsyn, PhD (Phys.-Math.), researcher, Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Alexandra G. Poydasheva, junior researcher, Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Andrey Yu. Chernyavskiy, (Phys.-Math.), engineer-researcher, Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia; senior researcher Valiev Institute of Physics and Technology, Moscow, Russia;
Natalia A. Suponeva, D. Sci. (Med.), Prof. of Russian Academy of Sciences, Head of the Neurorehabilitation and physiotherapy department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Maria N. Zakharova, D. Sci. (Med.), Head of the 6th Neurology department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Michael A. Piradov, D. Sci. (Med.), Prof., Academician of Russian Academy of Sciences, Director of the Research Center of Neurology, Moscow, Russia.