

## МЕТОД ТМС-ЭЭГ: ВОЗМОЖНОСТИ И ПЕРСПЕКТИВЫ

© 2019 г. А. Г. Пойдашева<sup>1,\*</sup>, И. С. Бакулин<sup>1</sup>, Л. А. Легостаева<sup>1</sup>, Н. А. Супонева<sup>1</sup>, М. А. Пирадов<sup>1</sup>

<sup>1</sup> “Научный центр неврологии”, Москва, Россия

\* e-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com

Поступила в редакцию 08.11.2017 г.

После доработки 13.03.2018 г.

Принята к публикации 14.05.2018 г.

ТМС-ЭЭГ – это метод, основанный на совмещении навигационной транскраниальной магнитной стимуляции и многоканальной электроэнцефалографии. Он позволяет неинвазивно и с высоким временным разрешением оценивать возбудимость различных участков коры головного мозга, а также коннективность между ними. Использование ТМС-ЭЭГ позволяет анализировать форму и распространение ТМС-вызванного потенциала (ТМС-ВП) в пространстве и времени. В статье подробно рассмотрены основы и технические аспекты методики ТМС-ЭЭГ, а также физиологические механизмы формирования пиков ТМС-ВП. Возможности использования метода в фундаментальных исследованиях тесно связаны с его практическим применением в клинической медицине. Так, использование ТМС-ЭЭГ в исследовании феномена сознания открывает перспективы разработки нового объективного критерия оценки пациентов с хроническими нарушениями сознания. Изучение с помощью ТМС-ЭЭГ процессов нейродегенерации позволит выявить диагностические и прогностические маркеры нейродегенеративных заболеваний, таких как боковой амиотрофический склероз, болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и др. Наконец, применение ТМС-ЭЭГ в эпилептологии дает возможность не только исследовать патофизиологические основы эпилепсии, но и разрабатывать терапевтические методики, основанные на подавлении эпилептиформных разрядов с помощью ритмической ТМС, управляемой по ЭЭГ. В России метод ТМС-ЭЭГ освоен и внедрен в исследовательскую практику в ФГБНУ “Научный центр неврологии” и в некоторых других научно-исследовательских центрах.

*Ключевые слова:* ТМС-ЭЭГ, транскраниальная магнитная стимуляция, электроэнцефалография, нарушения сознания, нейродегенерация, эпилепсия

**DOI:** 10.1134/S0044467719030092

### ВВЕДЕНИЕ

Исследование спонтанной и индуцированной электрической активности головного мозга является одним из ключевых методов современной клинической и экспериментальной неврологии. История неинвазивной регистрации этой активности берет начало с исследований В. Правдич-Неминского, который впервые в 1913 г. продемонстрировал возможность записи колебаний электрического потенциала от поверхности головы собаки. Данные о первой записи электроэнцефалограммы (ЭЭГ) человека были опубликованы немецким психиатром Г. Бергером в 1929 г. [Гнездицкий, 2004]. В 1954 г. Dawson и соавт. разработали методику синхронного накопления и усреднения для выделения сла-

бых электрических ответов мозга, значительно меньших сигнала спонтанной ритмики ЭЭГ, что послужило началом развития метода регистрации вызванных потенциалов [Гнездицкий, Корепина, 2011]. В настоящее время эти электрофизиологические методы нашли свое место как в рутинной клинической практике, так и в рамках научных исследований. Barker и соавт. в 1985 г. показали возможность неинвазивной стимуляции нейронов коры головного мозга с помощью переменного магнитного поля высокой индукции [Barker et al., 1985]. Совмещение навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) и многоканальной электроэнцефалографии позволило разработать новый неинвазивный метод оценки возбуди-

мости различных участков коры головного мозга, а также коннективности между ними, получивший название ТМС-ЭЭГ [Ilmoniemi, Kičić, 2010]. Регистрируемый во время проведения ТМС-ЭЭГ электрический нейрональный ответ фактически является ТМС-вызванным потенциалом (ТМС-ВП). Важным преимуществом этого метода, в отличие от функциональной магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, является возможность непосредственной оценки, электрофизиологических параметров нейрональной активности, что определяет значимость его применения как в фундаментальных исследованиях, так и в клинической практике [Ferreri, Rossini, 2013].

Впервые ТМС-вызванная активность на ЭЭГ была зарегистрирована и описана Сраско и соавт. в 1989 г. [Cracco et al., 1989], при этом транскаллозальные ответы регистрировались с латентностью от 8.8 до 12.2 мс от импульса. В последующей серии экспериментов той же группы при стимуляции мозжечка удалось зарегистрировать ответы с отведения А1-А2 [Amassian et al., 1992]. Необходимо отметить, что большую сложность для анализа вышеназванной активности представлял артефакт, регистрируемый в момент магнитного импульса. Эта проблема частично была решена Ilmoniemi и соавт. [1997], разработавшими систему и программное обеспечение (ПО), с помощью которых удалось зарегистрировать как сам потенциал, так и его пространственное распространение [Ilmoniemi et al., 1997]. При этом в течение первых 5–10 мс отмечалась ипсилатеральная реверберация активации, а в течение 20 мс регистрировалось распространение активации в гомологичной зоне противоположного полушария. Это исследование может считаться первым опытом применения метода ТМС-ЭЭГ в том виде, в котором он существует в настоящее время. В дальнейшем использование многоканальной записи ЭЭГ и различных математических моделей (метод дипольной локализации, метод оценки минимальной нормы) позволило локализовать источники нейрональной активности [Hämäläinen, Ilmoniemi, 1994; Scherg, 1992]. ТМС-ВП имеет сложную структуру и состоит из ряда пиков, имеющих определенные амплитуду и латентность. Подробная характеристика характера и природы регистрируемых пиков дана в разделе “Природа и механизмы генерации пиков при проведении ТМС-ЭЭГ”.

Анализ пространственного и временного распределения ТМС-ВП позволяет исследовать функциональное состояние головного мозга в целом, а также влияние разных внешних факторов (фармакологических препаратов, двигательных, когнитивных парадигм и др.) на активность отдельных участков коры [Darmani и et al., 2016; Kähkönen et al., 2001; Nikulin et al., 2003; Premoli et al., 2014a; Premoli et al., 2014b; Premoli et al., 2017; Rossini, Rossi, 2007; Sarasso et al., 2014; Ziemann et al., 2015]. В отличие от вызванных моторных ответов (ВМО), характеризующихся высокой вариабельностью как амплитуды, так и латентности, ТМС-ВП обладает высокой воспроизводимостью в условиях адекватного контроля позиции стимулирующей катушки с помощью навигационной системы, что продемонстрировано в работах Lioumis [Lioumis et al., 2009] и Casarotto [Casarotto et al., 2010].

В России методика ТМС-ЭЭГ только начала свое внедрение. Наибольший опыт в настоящий момент накоплен в ФГБНУ “Научный центр неврологии”. Очевидна необходимость более широкого распространения этой методики в исследовательских центрах нашей страны. В обзоре подробно рассмотрены основы и технические аспекты методики ТМС-ЭЭГ, физиологические механизмы формирования пиков ТМС-ВП и возможности применения метода в клинической практике, в частности, при нейродегенеративных заболеваниях, хронических нарушениях сознания и эпилепсии.

#### МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОВЕДЕНИЯ ТМС-ЭЭГ ИССЛЕДОВАНИЯ

В состав современной системы ТМС-ЭЭГ входят три основных компонента: транскраниальный магнитный стимулятор, генерирующий магнитный стимул, многоканальный электроэнцефалограф, регистрирующий нейрональный ответ, и навигационная система, обеспечивающая необходимые для корректного усреднения условия (рис. 1). Для выделения ТМС-ВП, как и в случае вызванных потенциалов (ВП) других модальностей, необходимо усреднение большого количества повторов для повышения соотношения “сигнал/шум”. Это обстоятельство определило необходимость использования для проведения исследования навигационных систем транскраниальной магнитной



**Рис. 1.** Схема установки для ТМС-ЭЭГ.

**Fig. 1.** Scheme of equipment installation for TMS-EEG.

стимуляции, которые позволяют точно локализовать стимулируемую точку и контролировать удержание катушки стимулятора в заданной позиции. Показано, что смещение катушки даже на 5 мм вызывает значительное изменение формы регистрируемого ответа [Komssi, Kähkönen, 2006]. Кроме того, в случае проведения стимуляции у пациентов с поражением головного мозга, использование навигационной системы с 3D-моделированием структуры головного мозга позволяет выбирать визуально интактную или менее пораженную ткань. Для получения достаточного пространственного разрешения при решении обратной задачи ЭЭГ необходимо использование большего, чем в рутинной практике, количества каналов ЭЭГ. Длительность исследования (как правило, не менее двух часов) предполагает использование специальных электродных гелей и паст, способных в течение этого времени поддерживать импеданс на уровне не более 5 кОм, а также контроль значения импеданса не только перед началом, но и в течение эксперимента [Julkinen et al., 2008a].

До настоящего времени основными недостатками метода являются большое количество артефактов и сложность их удаления без потери части сигнала. К основным артефактам относятся: артефакт от магнитного стимула, затрудняющий оценку ранних пиков ТМС-ВП, артефакт от мышечного сокращения, индуцированного стимулятором, артефакт от «щелчка» стимулятора, который при многократном усреднении представляет собой акустический вызванный потенциал, а

также сенсорный артефакт от мышечных сокращений скальпа и непосредственной активации чувствительных нейронов, представляющий собой соответственно соматосенсорный вызванный потенциал, артефакт от моргания и др. [Braack ter, Vos de, Putten van, 2015; Doren Van, Langguth, Schecklmann, 2015; Ilmoniemi, Kičić, 2010; Mäki, Ilmoniemi, 2011; Rogasch et al., 2014]. Таким образом, все исследование может быть разделено на два основных этапа: первый — получение данных, второй — очистка их от артефактов и обработка. Если зона стимуляции не задана условиями эксперимента, то на первом этапе возможно проведение предварительного эксперимента с целью выбора оптимальной мишени и интенсивности стимуляции. Например, выбор точки, лежащей ближе к срединной линии и вдали от височных и жевательных мышц и уменьшение интенсивности стимуляции до подпороговых значений, выбор ориентации катушки относительно извилины позволяет уменьшить артефакты от мышечного сокращения [Kähkönen et al., 2005; Komssi et al., 2007; Komssi, Kähkönen, Ilmoniemi, 2004]. Важно, однако, контролировать тангенциальное положение стимулирующей катушки относительно поверхности черепа. При выборе интенсивности стимуляции принято ориентироваться на значение напряженности индуцированного в точке стимуляции электрического поля в пределах 80–110 В/м [Ilmoniemi, Kičić, 2010]. Различные способы предложены для уменьшения вклада акустических и соматосенсорных вызванных потенциалов в компоненты ТМС-ВП. Наиболее

эффективным считается комбинация использования наушников с “белым шумом” достаточной интенсивности и губчатой прокладки между стимулирующей катушкой и головой испытуемого [Braack ter, Vos de, Putten van, 2015].

На втором этапе для устранения артефактов применяются математические методы, к числу которых относится, например, использование методов главных или независимых компонент для удаления физиологических артефактов (саккады, моргание, сердечный ритм) [Hernandez-Pavon et al., 2012; Mäki, Ilmoniemi, 2010; Rogasch et al., 2014]. О методах, используемых для обработки данных, более подробно будет сказано ниже. Таким образом, следует отметить, что проведение исследования, регистрация ТМС-ВП и их дальнейший анализ требуют не только наличия специального оборудования и обученного персонала, но также сопряжены с техническими сложностями. Однако только выполнение всех вышеописанных принципов позволяет проводить методологически качественное исследование и получать воспроизводимые результаты.

#### ПРИРОДА И МЕХАНИЗМЫ ГЕНЕРАЦИИ ПИКОВ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ТМС-ЭЭГ

Во время процедуры ТМС-ЭЭГ производятся однократные стимулы с записью ВП одновременно с нескольких каналов (обычно не менее 60). Длительность ТМС-ВП составляет около 300 мс после предъявления стимула. При этом в зависимости от задач исследования для анализа используются как амплитудно-временные характеристики пиков ТМС-ВП, так и особенности его пространственно-временного распределения [Bonato et al., 2006; Komssi, Kähkönen, 2006; Komssi, Kähkönen, Ilmoniemi, 2004]. Для количественной оценки локального ТМС-ВП используется анализ региона интереса (*ROI analysis*), при котором усредняется форма кривых, регистрируемых соседними электродами в определенной зоне. Метод локализации источника (*source localization*) и оценка общей средней мощности поля (*GMFP*), в свою очередь, применяются для анализа пространственно-временного распределения сигнала в мозге в целом [Hill et al., 2016].

В структуре ТМС-ВП выделяют следующие пики: N15/P30, N45, N100, P180. Их обозначения соответствуют классическим прин-

ципам вызванных потенциалов, где N — негативный пик, P — позитивный пик, а цифровое значение соответствует латентности (в мс).

Определение природы и механизмов генерации пиков ТМС-ЭЭГ является сложной задачей, так как они формируются в результате суммации возбуждающих и тормозных постсинаптических потенциалов в разных популяциях нейронов, расположенных как в месте предъявления стимула, так и на отдалении. Показано, что форма ТМС-ВП изменяется в зависимости от изменения параметров стимуляции, включая интенсивность, область стимуляции и угол наклона катушки [Casarotto et al., 2010; Komssi et al., 2004; Lioumis et al., 2009; Rogasch, Fitzgerald, 2013]. Несмотря на значительные сложности интерпретации и возможную роль в генерации ТМС вызванного потенциала различных артефактов, амплитуда пиков считается информативным показателем возбудимости и реактивности коры [Rogasch, Fitzgerald, 2013].

В настоящее время есть определенное понимание природы и источников генерации пиков, являющихся составной частью ТМС-ВП. Ранние компоненты ТМС вызванного потенциала (**пики N15/P30**) предположительно связаны с возникновением возбуждающего постсинаптического потенциала в пирамидных клетках. При стимуляции первичной моторной коры амплитуда пиков N15/P30 коррелирует с амплитудой ВМО [Mäki, Ilmoniemi, 2010]. Определенную роль в генерации ранних пиков может играть также тормозная нейротрансмиссия через ГАМК-А рецепторы, поскольку увеличение амплитуды этих пиков показано после введения мидазолама — позитивного модулятора ГАМК-А рецепторов [Ferrarelli et al., 2010].

Лучше изучены механизмы генерации более поздних пиков **N45 и N100**, которые связывают с ГАМКергической нейротрансмиссией в неокортексе через различные подтипы рецепторов ГАМК [Premoli et al., 2014a; Premoli et al., 2017; Rogasch, Fitzgerald, 2013]. В экспериментах с прямой электрической стимуляцией коры показано, что в ответ на одиночный электрический стимул регистрируется быстрый возбуждающий потенциал, за которым следуют коротко- (до 50 мс) и длиннотентный (50–200 мс) тормозные потенциалы. Генерация коротколатентного потенциала связана с внутрикоровой нейротрансмиссией через ионотропные ГАМК-А

рецепторы, а длиннолатентного потенциала — с выходом ионов калия из клетки вследствие активации метаботропных ГАМК-В рецепторов. Введение агонистов ГАМК-А рецепторов приводит к увеличению коротколатентного тормозного потенциала и уменьшению длиннолатентного [Connors et al., 1988; McCormick, 1989]. Это связано с увеличением входа ионов хлора в клетку при активации ГАМК-А рецепторов и развитием гиперполяризации, что затрудняет выход из клетки ионов калия при последующей активации ГАМК-В рецепторов [Lenz et al., 1997; Thomson, Destexhe, 1999]. Введение агонистов ГАМК-В рецепторов приводит к увеличению длиннолатентного тормозного потенциала без влияния на коротколатентный потенциал [McCormick, 1989].

Основываясь на этих данных, было предположено, что при ТМС активация ГАМК-А рецепторов приводит к генерации пика N45, а активация ГАМК-В рецепторов — к генерации пика N100 [Rogasch, Fitzgerald, 2013]. Одним из информативных методов изучения механизмов генерации вызванного ТМС потенциала является фармако-ТМС-ЭЭГ — подход, основанный на регистрации изменений ТМС-ЭЭГ после введения лекарственных препаратов с различным механизмом действия. В исследовании, проведенном I. Premoli и соавт. [2014], показано, что алпразолам (аллостерический позитивный модулятор  $\alpha 1$ ,  $\alpha 2$ ,  $\alpha 3$  и  $\alpha 5$  изоформ ГАМК-А рецептора) и диазепам (классический бензодиазепиновый препарат, увеличивающий нейротрансмиссию через ГАМК-А рецепторы), увеличивают амплитуду пика N45 и уменьшают амплитуду пика N100 в контрлатеральном полушарии. Золпидем — селективный модулятор  $\alpha 1$  изоформы ГАМК-А рецептора — увеличивает амплитуду пика N45, но не влияет на амплитуду пика N100. Эти данные позволяют предполагать, что генерация пика N45 связана преимущественно с нейротрансмиссией через  $\alpha 1$  изоформу ГАМК-А рецептора [Premoli et al., 2014a]. Снижение амплитуды пика N100 после введения диазепама и алпразолама может быть связано нарушением выхода из клетки ионов калия вследствие гиперполяризации при активации ГАМК-А рецепторов. Причины дифференцированного влияния золпидема и бензодиазепиновых препаратов на пик N100 остаются неизвестными. Поскольку снижение амплитуды пика N100 после введения ал-

празолама и диазепама наблюдается только в контрлатеральном полушарии, предполагается, что данный эффект может быть опосредован межполушарными связями, проходящими через таламус. Таламо-кортикальные связи модулируются нейронами ретикулярного ядра таламуса и парагигантоклеточного ядра посредством активации  $\alpha 3$  изоформы ГАМК-А рецептора, аффинитет к которой значительно выше у алпразолама и диазепама, чем у золпидема [Premoli et al., 2014a].

Пик N100 является наиболее стабильным и связан, вероятно, с тормозной нейротрансмиссией через ГАМК-В рецепторы. Амплитуда пика N100 уменьшается при подготовке к совершению движения контрлатеральной рукой, сопровождающейся увеличением возбудимости моторной коры и уменьшением внутрикоркового торможения [Nikulina et al., 2003]. При усилении тормозной нейротрансмиссии, например, когда испытуемому необходимо “препятствовать” вызываемому ТМС моторной коры сокращению мышц, напротив, показано увеличение амплитуды пика N100 [Vonnard et al., 2009]. Амплитуда пика N100 статистически значимо коррелирует с продолжительностью периода молчания, в происхождении которого убедительно показана роль торможения через ГАМК-В рецепторы [Farzan et al., 2013]. Баклофен — селективный агонист ГАМК-В рецепторов — увеличивает амплитуду пика N100 преимущественно в месте нанесения стимула и не влияет на амплитуду пика N45 [Premoli et al., 2014a].

Происхождение пика P180 остается до настоящего времени малоизученным. По некоторым данным, его генерация может быть обусловлена слуховой активностью вследствие щелчка при нанесении стимула [Nikouline, Ruohonen, Ilmoniemi, 1999]. Амплитуда пика P180, как и пика N100, уменьшается после введения леветирацетама, что позволяет предполагать его связь с нейротрансмиссией через ГАМК-В рецепторы [Premoli et al., 2017]. В этой работе при регистрации ТМС-ЭЭГ до и после введения препарата применялась одинаковая интенсивность стимуляции и в обоих случаях использовался маскирующий шум. Это позволяет исключить связь пика P180 со слуховыми эффектами стимуляции [Premoli et al., 2017].

## ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА ТМС-ЭЭГ

В настоящее время методика ТМС-ЭЭГ получает все большее распространение как в клинической практике, так и экспериментальных областях, в частности, в исследованиях феноменов синаптической пластичности и когнитивных функций у человека. В обзоре более подробно будет рассмотрено применение ТМС-ЭЭГ в трех наиболее важных клинических направлениях, а именно: в исследовании нейродегенеративных процессов, изучении феномена сознания и в эпиптологии.

### *Применение ТМС-ЭЭГ при нейродегенеративных заболеваниях*

ТМС-ЭЭГ является перспективным методом для оценки коннективности и реактивности моторной коры при нейродегенеративных заболеваниях с целью разработки диагностических и прогностических маркеров, мониторинга течения патологического процесса и уточнения его патофизиологических механизмов.

В нескольких исследованиях было изучено изменение ТМС-ЭЭГ при болезни Альцгеймера (БА). В небольшом исследовании, проведенном P. Julkunen и соавт. [2008], применялась ТМС-ЭЭГ с одноимпульсной стимуляцией М1 с интенсивностью 100% от моторного порога. У пациентов с БА было выявлено статистически значимое уменьшение амплитуды пика Р30 в лобно-височной области ипсилатерального полушария, а также в контрлатеральной префронтальной коре. Эти данные могут указывать на разобщение у пациентов с БА компонентов сенсомоторной сети. [Julkunen et al., 2008b]. При БА также показано снижение активности префронтальной коры. В исследовании, проведенном S. Casarotto и соавт. [2011], изучались показатели ТМС-ЭЭГ у пациентов с БА при одноимпульсной стимуляции левой верхней лобной извилины в сравнении со здоровыми лицами молодого и пожилого возраста. Только при БА, но не нормальном старении, было выявлено статистически значимое уменьшение ранних и локальных компонентов ТМС-вызванного ответа во временном промежутке 10–45 мс после предъявления стимула [Casarotto et al., 2011].

В другом более крупном исследовании у пациентов с БА в ответ на одноимпульсную

стимуляцию М1 зарегистрированы более выраженная и продолжительная активация непосредственно в месте нанесения стимула и одновременное нарушение распространения возбуждения на другие участки коры [Ferreri et al., 2016]. В норме при стимуляции М1 регистрируется дифференцированный во времени и пространстве ответ, распространяющийся через 30 мс в премоторную кору, 44 мс – в моторную кору и 60 мс – в соматосенсорную кору. При БА регистрируется высокоамплитудный ответ, сохраняющийся в месте нанесения стимула в течение 60 мс. Это изменение интерпретируется как локальная гипервозбудимость моторной коры, развивающаяся на фоне нарушения коннективности и приводящая к своеобразной “реверберации” возбуждения в месте предъявления стимула. Полученные с применением ТМС-ЭЭГ данные подтверждают развитие при БА феномена гипервозбудимости моторной коры, который рассматривается как один из характерных нейрофизиологических признаков этого и некоторых других нейродегенеративных заболеваний [Bakulin et al., 2016; Ferreri et al., 2016; Vucic, Kiernan, 2017].

### *Применение ТМС-ЭЭГ в исследованиях феномена сознания*

В исследовании Шеповальникова и соавт. [2007] было показано, что структура пространственно-временных взаимоотношений, регистрируемая с помощью электроэнцефалографии биоэлектрической активности различных участков коры мозга, играет определяющую роль в формировании сложной интегративной деятельности головного мозга в целом [Шеповальников, Цицерошин, 2007]. Метод ТМС-ЭЭГ позволяет напрямую исследовать кортико-кортикальные взаимодействия путем оценки пространственно-временного распределения корковой активации в ответ на стимул ТМС, позволяя таким образом количественно оценивать степени интеграции внутрикорковых взаимодействий. Согласно теории интегрированной информации, разработанной G. Tononi [Tononi, 1998; Tononi, 2004], предполагается, что феномен сознания определяется способностью мозга поддерживать сложные паттерны дифференцированной во времени и пространстве активности, распределенной в различных взаимодействующих между собой участках коры [Edelman, Tononi, 2003; Tononi, 2012]. Таким образом, в отношении

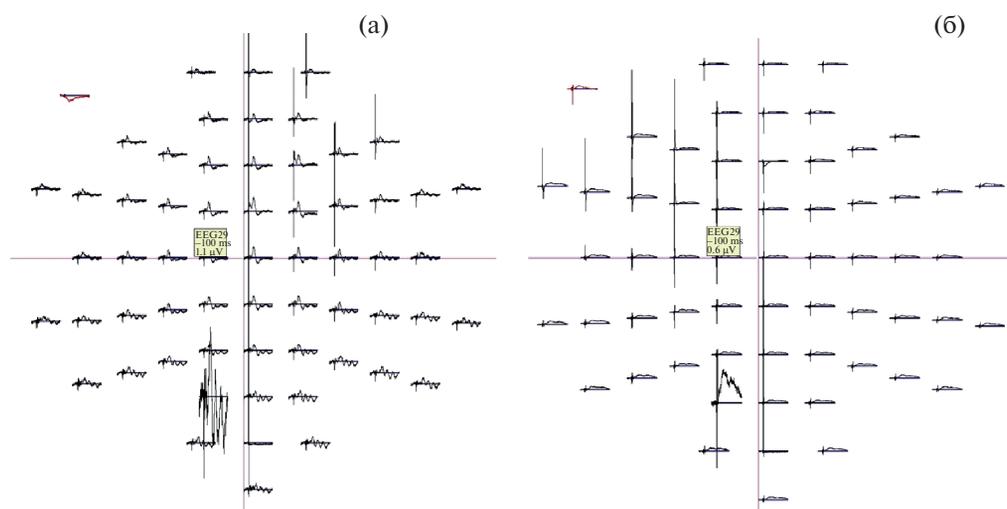
изучения сознания ТМС-ЭЭГ имеет не только фундаментальное, но и четкое клиническое применение, а именно может быть использован для расчета объективного критерия оценки уровня сознания у пациентов с хроническими нарушениями сознания (ХНС).

В настоящее время оценка уровня сознания у пациентов с ХНС проводится с использованием клинических шкал у постели больного, что обуславливает ее большую субъективность. Частота диагностических ошибок достигает 40%, в то время как объективного критерия не существует [Gosseries et al., 2014; Schnakers et al., 2009]. Casali и соавт. [2013] предложили для объективизации оценки уровня сознания использовать метод ТМС-ЭЭГ и, в частности, рассчитывать и интегративный индекс сознания (PCI – *perturbational complexity index*), который отражает объем информации, содержащейся в комплексном ответе таламокортикальной системы в ответ на ее пертурбацию с помощью стимула ТМС [Casali et al., 2013].

Индекс PCI позволяет оценить сложность и пространственно-временную структуру паттерна детерминированного коркового возбуждения, которое вызывается неинвазивной стимуляцией коры головного мозга (рис. 2, 3) [Sarasso et al., 2014]. Математически PCI измеряет сложность матрицы пространственно-временного распределения корковой активации, вызванной ТМС-стимулом, путем применения к ней алгоритма сжатия данных Лемпеля-Зива [Lempel, Ziv, 1976] и определения коэффициента сжатия. Чем ниже сложность матрицы, тем ниже значения коэффициента. Таким образом, значение индекса снижается в двух случаях: 1 – при ослаблении взаимодействия между различными корковыми зонами (потеря интеграции), так как в этом случае матрица корковой активации в ответ на стимул ТМС будет пространственно ограничена; 2 – в случае, когда многие участки коры будут отвечать на стимул стереотипно (потеря дифференциации), что приведет к формированию заполненной, но информационно избыточной и хорошо сжимаемой матрицы. В серии экспериментов на здоровых добровольцах было показано, что значение PCI статистически значимо отличается у лиц, находившихся в состоянии бодрствования, от тех, кому исследование проводилось в состоянии NREM-сна или после введения средств для наркоза, таких как мидазолам, пропофол и ксенон [Casali et al.,

2013]. Кроме того, значение PCI у добровольцев на промежуточной стадии седации с использованием пропофола (2–3 балла по шкале Modified Observer's Assessment of Alertness and Sedation, MOAAS) было значимо выше, чем у добровольцев, находящихся в состоянии глубокой седации, и значимо ниже, чем у добровольцев в состоянии бодрствования. В дальнейшем проводилось определение PCI у пациентов в вегетативном состоянии (ВС), состоянии минимального сознания (СМС), а также *locked-in*-синдроме (синдром дезаффектации, при котором у пациентов с абсолютно сохраненным сознанием практически полностью отсутствуют произвольные движения, что приводит к необходимости дифференцировать это состояние с синдромами нарушения сознания; данная группа использовалась в качестве контрольной). У пациентов в вегетативном состоянии значения PCI соответствовали таковым у здоровых добровольцев во время NREM-сна и при глубокой седации, тогда как у пациентов с *locked-in*-синдромом в состоянии бодрствования PCI у пациентов в СМС было значимо выше, чем у пациентов в ВС. При этом показано, что зона стимуляции не оказывала значимого влияния на значение индекса. В последующей работе той же группой исследователей на большой выборке, в состав которой входили как здоровые добровольцы разного возраста, исследованные в различных состояниях (REM-сон, NREM-сон, а также седация с использованием кетамина, пропофола, мидазолама, ксенона), так и пациенты с повреждениями головного мозга, находящиеся в ясном сознании, определено пороговое значение PCI: оно оказалось равно 0.31, что позволяет разделять сознательное и бессознательное состояния. Чувствительность метода в определении пациентов с СМС при использовании данного порогового значения составляет 94.7% [Casarotto et al., 2016]. Следует отметить, что у отдельных пациентов с клинической картиной, соответствующей ВС, значения индекса PCI превышают пороговое значение 0.31, что может свидетельствовать о сохранности элементов сознания, которые невозможно выявить при клиническом осмотре. Феномен требует дальнейшего изучения.

В 2014–2017 гг. на базе ФГБНУ “Научный центр неврологии” было проведено репликационное исследование по применению ТМС-ЭЭГ с расчетом PCI в дифференциаль-



**Рис. 2.** Пространственное распределение ТМС-ВП у здорового добровольца (а) и пациента в вегетативном состоянии (б).

**Fig. 2.** Spatial distribution of TMS-EP in a healthy volunteer (a) and patient in a vegetative state (b).

ной диагностике форм ХНС у пациентов, перенесших тяжелое повреждение головного мозга травматического и нетравматического генеза. Целью исследования была оценка РСІ как компетентной меры, позволяющей давать объективную характеристику состоянию сознания. Для здоровых добровольцев и пациентов СМС были получены значения РСІ в пределах 0.31–0.57, и таким образом не переходящие границу “бессознательного состояния” независимо от локализации точки стимуляции. В то же время у пациентов в ВС значения РСІ составляли 0.19–0.31. Полученные данные подтверждают возможность количественного объективного определения наличия сознательной деятельности у пациентов в СМС в отличие от пациентов в ВС и демонстрируют воспроизводимость интегративного индекса сознания, разработанного Casali и соавт. Однако метод не дает возможность отличать состояние минимального сознания от ясного сознания. Таким образом, имеющиеся на настоящий момент данные создают предпосылки для использования метода ТМС-ЭЭГ у пациентов с хроническими нарушениями сознания в качестве нового метода диагностики хронических нарушений сознания, особенно в диагностически сложных случаях [Legostaeva et al., 2017; Legostaeva et al., 2016].

#### *Применение ТМС-ЭЭГ в эпилептологии*

Метод ТМС-ЭЭГ находит свое применение в эпилептологии как для изучения пато-

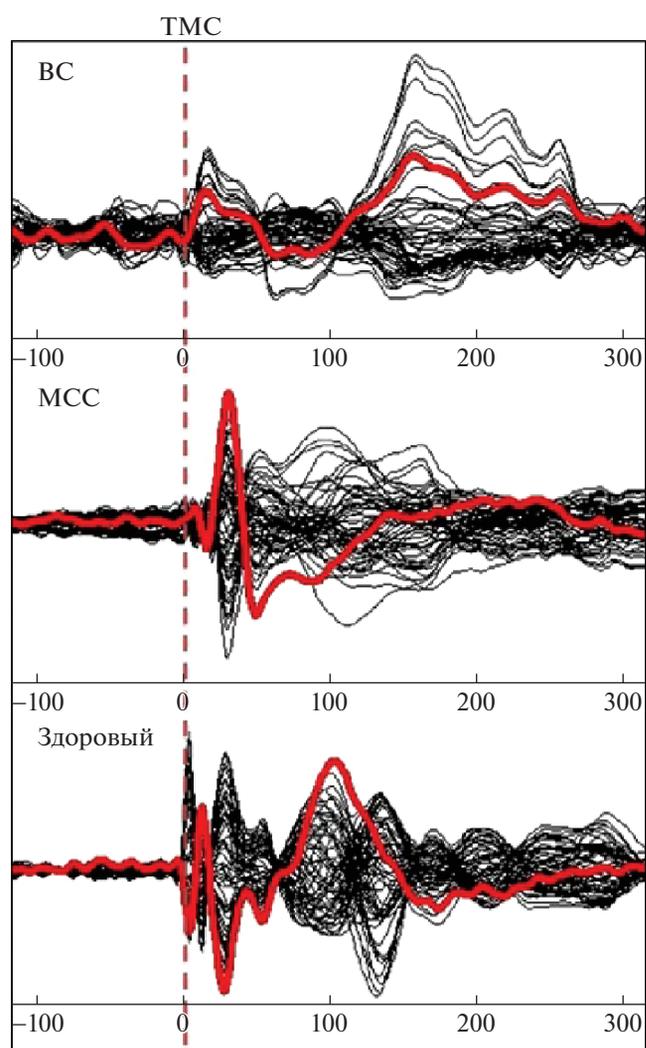
физиологии заболевания, так и в качестве диагностического биомаркера, обладающего, кроме того, и прогностическими свойствами [Bauer et al., 2014; Kimiskidis, 2016; Kimiskidis, Valentin, Kälviäinen, 2014].

В настоящее время считается, что причиной эпилептического приступа является внезапная избыточная синхронизация активности нейронов в областях измененной корковой возбудимости. Valentin и соавт. [2008] показали, что у пациентов с эпилепсией, в отличие от здоровых, регистрируются поздние ЭЭГ-ответы на стимуляцию, которые, вероятно, свидетельствуют о гипервозбудимости коры вокруг зоны стимуляции. Таким образом, авторы предложили использовать метод ТМС-ЭЭГ в качестве дополнительного инструмента для диагностики и определения латерализации фокальной эпилепсии [Valentin et al., 2008].

ТМС-ЭЭГ используется в изучении патофизиологии эпилепсии, в частности, процесса перехода из межприступного состояния к приступу. Показано, что у пациентов с генетически обусловленной генерализованной эпилепсией в межприступном периоде существуют состояния “высокой возбудимости”, при которых ТМС провоцирует генерацию эпилептиформной активности и состояния “низкой возбудимости”, когда стимуляция с теми же параметрами частоты и интенсивности приводит к формированию нормальных ТМС-ВП [Kimiskidis et al., 2015]. Эти состоя-

ния “высокой возбудимости” возникают в случайном порядке в нескольких корковых зонах, демонстрируя, что генетическая генерализованная эпилепсия ассоциирована с диффузной корковой гипервозбудимостью. Можно говорить, что два вышеописанных состояния соответствуют разным аттракторам мультистабильной динамической системы, тогда как ТМС действует как внешний триггер, вызывающий вынужденный переход от состояния “высокой возбудимости” к эпилептиформной активности. Однако связь между описанными состояниями измененной возбудимости и возникновением эпилептического приступа требует дальнейших исследований.

Изучается также терапевтический потенциал совмещения методов ТМС и ЭЭГ у пациентов, страдающих эпилепсией. В 2008 г. Rotenberg и соавт. в экспериментальной модели эпилепсии на крысах показали возможность подавления эпилептиформных разрядов с помощью ритмической ТМС, управляемой по ЭЭГ [Rotenberg et al., 2008]. Позднее у пациентов с резистентной лобной эпилепсией была показана способность ТМС модифицировать имеющуюся эпилептиформную активность и описано 5 паттернов ее изменения при стимуляции эпилептогенного очага: 1 – подавление эпилептиформной активности, 2 – изменение частотно-амплитудных характеристик эпилептиформной активности, 3 – повторное появление эпилептиформной активности после ее ингибирования непосредственно во время стимуляции, 4 – временное уменьшение эпилептиформной активности, 5 – возможная провокация возникновения эпилептиформной активности [Kimiskidis et al., 2013]. В следующей работе та же группа исследовала механизмы подавления эпилептиформной активности с помощью ТМС. Разработанный алгоритм оценки прямой причинности (*direct causality measure*) позволил оценить структуру эффективной коннективности до, во время и после появления эпилептиформной активности с применением и без применения ТМС [Kugiumtzis, Kimiskidis, 2015]. Показано, что стимуляция эпилептогенного очага, подавляющая эпилептиформную активность, способна восстанавливать структуру сети так же, как при спонтанном подавлении активности. Предполагается также, что наличие abortивного эффекта ТМС на эпилептиформную активность может слу-



**Рис. 3.** Пространственно-временное распределение корковой активности, вызванной ТМС, у здорового добровольца и пациентов с постгипоксической энцефалопатией в состоянии минимального сознания и вегетативном состоянии в перманентные сроки. Значения индекса PCI у здорового добровольца – 0.52; у пациента с MCC – 0.35; у пациента с BC – 0.19.

**Fig. 3.** Spatiotemporal distribution of TMS-evoked cortical activity in a healthy volunteer and patients with long-term chronic disorders of consciousness (minimally consciousness state and vegetative state). PCI values were 0.52 for healthy subject, 0.35 for MCS patient and 0.19 for VS patient.

жить маркером чувствительности к инвазивным методам, например, прямой корковой стимуляции [Kimiskidis, 2016]. Однако следует признать, что к настоящему моменту из-за малого количества исследований клиниче-

ская значимость использования методики остается неясной.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ТМС-ЭЭГ является новым нейрофизиологическим методом оценки возбудимости и взаимодействия различных корковых областей между собой. Потенциал метода высок и открывает широкие перспективы как в изучении физиологии функционирования нейронов коры головного мозга, в частности, в норме, в условиях повреждения либо под воздействием лекарственных препаратов, так и в определении диагностических и прогностических маркеров различных патологических состояний.

Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда (проект № 16-15-00274).

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Гнездицкий В.В.* Обратная задача ЭЭГ и клиническая электроэнцефалография (картирование и локализация источников электрической активности мозга). М.: МЕДпресс-информ, 2004. 624 с.
- Гнездицкий В.В., Корепина О.С.* Атлас по вызванным потенциалам мозга (практическое руководство, основанное на анализе когерентных клинических наблюдений). Иваново. Изд.-полигр. комплекс "ПресСто". 532 с.
- Шеповальников А.Н., Цицерошин М.Н.* Анализ пространственно-временной организации ЭЭГ – путь к познанию нейрофизиологических механизмов интегративной деятельности мозга. Журнал высшей нервной деятельности им. И. П. Павлова. 2007. 57 (6): 663–672.
- Amassian V.E., Cracco R.Q., Maccabee P.J., Cracco J.B.* Cerebello-frontal cortical projections in humans studied with the magnetic coil. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Evoked Potentials.* 1992. 85 (4): 265–272.
- Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A.* Motor cortex hyperexcitability, neuroplasticity and degeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Novel Aspects of Amyotrophic Lateral Sclerosis.*, 2016. 47–72 pp.
- Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L.* Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet.* 1985. 325 (8437): 1106–1107.
- Bauer P.R., Kalitzin S., Zijlmans M., Sander J.W., Vissler G.H.* Cortical excitability as a potential clinical marker of epilepsy: a review of the clinical application of transcranial magnetic stimulation. *Int. J. Neural Syst.* 2014. 24. (2): 1430001.
- 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): 1699–1707.
- Bonnard M., Spieser L., Meziane H.B., de Graaf J.B., Pailhous J.* Prior intention can locally tune inhibitory processes in the primary motor cortex: Direct evidence from combined TMS-EEG. *Eur. J. Neurosci.* 2009. 30 (5): 913–923.
- Braack E.M. ter, Vos C.C. de, Putten M.J.A.M. van.* Masking the Auditory Evoked Potential in TMS-EEG: A Comparison of Various Methods. *Brain Topogr.* 2015. 28 (3): 520–528.
- Casali A.G., Gosseries O., Rosanova M., Boly M., Sarasso S., Casali K.R., Casarotto S., Bruno M.A., Laureys S., Tononi G., Massimini M.* A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior. *Sci. Transl. Med.* 2013. 5 (198): 198ra105.
- Casarotto S., Romero Lauro L.J., Bellina V., Casali A.G., Rosanova M., Pigorini A., Defendi S., Mariotti M., Massimini M.* EEG responses to TMS are sensitive to changes in the perturbation parameters and repeatable over time. *PLoS One.* 2010. 5 (4): e10281.
- Casarotto S., Määttä S., Herukka S.K., Pigorini A., Napolitani M., Gosseries O., Niskanen E., Könönen M., Mervaala E., Rosanova M., Soininen H., Massimini M.* Transcranial magnetic stimulation-evoked EEG/cortical potentials in physiological and pathological aging. *Neuroreport.* 2011. 22 (12): 592–597.
- Casarotto S., Comanducci A., Rosanova M., Sarasso S., Fecchio M., Napolitani M., Pigorini A., G Casali A., Trimarchi P.D., Boly M., Gosseries O., Bodart O., Curto F., Landi C., Mariotti M., Devalle G, Laureys S., Tononi G., Massimini M.* Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann. Neurol.* 2016. 80 (5): 718–729.
- Connors B.W., Malenka R.C., Silva L.R.* Two inhibitory postsynaptic potentials, and GABAA and GABAB receptor-mediated responses in neocortex of rat and cat. *J. Physiol.* 1988. 406 (1): 443–468.
- Cracco R.Q., Amassian V.E., Maccabee P.J., Cracco J.B.* Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Evoked Potentials.* 1989. 74 (6): 417–424.
- Darmani G., Zipser C.M., Böhmer G.M., Deschet K., Müller-Dahlhaus F., Belardinelli P., Schwab M., Ziemann U.* Effects of the Selective  $\alpha 5$ -GABAAR Antagonist S44819 on Excitability in the Human Brain: A TMS–EMG and TMS–EEG Phase I Study. *J. Neurosci.* 2016. 36 (49): 12312–12320.

- Doren J. Van, Langguth B., Schecklmann M.* TMS-related potentials and artifacts in combined TMS-EEG measurements: Comparison of three different TMS devices. *Neurophysiol. Clin.* 2015. 45 (2): 159–166.
- Edelman G.M., Tononi G.* A Universe of Consciousness: How Matter Becomes Imagination. New York.: Basic Books, 2003. 274 pp.
- Farzan F., Barr M.S., Hoppenbrouwers S.S., Fitzgerald P.B., Chen R., Pascual-Leone A., Daskalakis Z.J.* The EEG correlates of the TMS-induced EMG silent period in humans. *Neuroimage.* 2013. 83: 120–134.
- Ferrarelli F., Massimini M., Sarasso S., Casali A., Riedner B.A., Angelini G., Tononi G., Pearce R.A.* Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2010. 107 (6): 2681–2686.
- Ferreri F., Vecchio F., Vollero L., Guerra A., Petrichella S., Ponzo D., Määttä S., Mervaala E., Könönen M., Ursini F., Pasqualetti P., Iannello G., Rossini P.M., Di Lazzaro V.* Sensorimotor cortex excitability and connectivity in Alzheimer's disease: A TMS-EEG Co-registration study. *Hum. Brain Mapp.* 2016. 37 (6): 2083–2096.
- Ferreri F., Rossini P.M.* TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex. *Rev. Neurosci.* 2013. 24 (4): 431–442.
- Gosseries O., Thibaut A., Boly M., Rosanova M., Massimini M., Laureys S.* Assessing consciousness in coma and related states using transcranial magnetic stimulation combined with electroencephalography. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 2014. 33 (2): 65–71.
- Hämäläinen M.S., Ilmoniemi R.J.* Interpreting magnetic fields of the brain: minimum norm estimates. *Med. Biol. Eng. Comput.* 1994. 32 (1): 35–42.
- Hernandez-Pavon J.C., Metsomaa J., Mutanen T., Stenroos M., Mäki H., Ilmoniemi R.J., Sarvas J.* Uncovering neural independent components from highly artifactual TMS-evoked EEG data. *J. Neurosci. Methods.* 2012. 209 (1): 144–157.
- Hill A.T., Rogasch N.C., Fitzgerald P.B., Hoy K.E.* TMS-EEG: A window into the neurophysiological effects of transcranial electrical stimulation in non-motor brain regions. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2016. 64: 175–184.
- Ilmoniemi R.J., Virtanen J., Ruohonen J., Karhu J., Aronen H.J., Näätänen R., Katila T.* Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport.* 1997. 8 (16): 3537–40.
- Ilmoniemi R.J., Kičić D.* Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr.* 2010. 22 (4): 233–248.
- Julkunen P., Pääkkönen A., Hukkanen T., Könönen M., Tiihonen P., Vanhatalo S., Karhu J.* Efficient reduction of stimulus artefact in TMS-EEG by epithelial short-circuiting by mini-punctures. *Clin. Neurophysiol.* 2008a. 119 (2): 475–481.
- Julkunen P., Pääkkönen A., Hukkanen T., Könönen M., Tiihonen P., Vanhatalo S., Karhu J.* Navigated TMS combined with EEG in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: A pilot study. *J. Neurosci. Methods.* 2008b. 172 (2): 270–276.
- Kähkönen S., Kesäniemi M., Nikouline V.V., Karhu J., Ollikainen M., Holi M., Ilmoniemi R.J.* Ethanol modulates cortical activity: Direct evidence with combined TMS and EEG. *Neuroimage.* 2001. 14 (2): 322–328.
- Kähkönen S., Kesäniemi M., Nikouline V.V., Karhu J., Ollikainen M., Holi M., Ilmoniemi R.J.* Prefrontal TMS produces smaller EEG responses than motor-cortex TMS: Implications for rTMS treatment in depression. *Psychopharmacology (Berl).* 2005. 181 (1): 16–20.
- Kimiskidis V.K., Koutlis C., Tsimpiris A., Kälviäinen R., Ryvlin P., Kugiumtzis D.* Transcranial magnetic stimulation combined with EEG reveals covert states of elevated excitability in the human epileptic brain. *Int. J. Neural Syst.* 2015. 25 (5): 1550018.
- Kimiskidis V.K.* Transcranial magnetic stimulation (TMS) coupled with electroencephalography (EEG): Biomarker of the future. *Rev. Neurol. (Paris).* 2016. 172 (2): 123–126.
- Kimiskidis V.K., Kugiumtzis D., Papagiannopoulos S., Vlaikidis N.* Transcranial magnetic stimulation (tms) modulates epileptiform discharges in patients with frontal lobe epilepsy: a preliminary EEG-TMS study. *Int. J. Neural Syst.* 2013. 23 (1): 1250035.
- Kimiskidis V.K., Valentin A., Kälviäinen R.* Transcranial magnetic stimulation for the diagnosis and treatment of epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 2014. 27 (2): 236–241.
- Komssi S., Savolainen P., Heiskala J., Kähkönen S.* Excitation threshold of the motor cortex estimated with transcranial magnetic stimulation electroencephalography. *Neuroreport.* 2007. 18 (1): 13–16.
- 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): 183–192.
- 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): 154–164.
- Kugiumtzis D., Kimiskidis V.K.* Direct Causal Networks for the Study of Transcranial Magnetic Stimulation Effects on Focal Epileptiform Discharges. *Int. J. Neural Syst.* 2015. 25 (5): 1550006.
- Legostaeva L., Mochalova E., Poydasheva A., Chervyakov A., Kremneva E., Sergeev D., Ryabinkina J., Suponeva N., Piradov M.* Feasibility of individual

- diagnostic approach for patients with chronic disorders of consciousness. *Eur. J. Neurol.* 2017. 22 (S1): 147 pp.
- Legostaeva L.A., Zmeykina E.A., Poydasheva A.G., Sergeev D.V., Sinitsyn D.O., Kremneva E.I., Chervyakov A.V., Ryabinkina Yu.V., Suponeva N.A., Piradov M.A.* A new approach to the study of consciousness from the theory of integrated information point of view. *Sovrem. Tehnol. v Med.* 2016. 8 (4): 251–258.
- Lempel A., Ziv J.* On the complexity of finite sequences. *IEEE Trans. Inform. Theory.* 1976. 22: 75–81.
- Lenz R.A., Pitler T.A., Alger B.E.* High intracellular Cl<sup>-</sup> concentrations depress G-protein-modulated ionic conductances. *J. Neurosci.* 1997. 17 (16): 6133–41.
- Lioumis P., Kicić D., Savolainen P., Mäkelä J.P., Kähkönen S.* Reproducibility of TMS – Evoked EEG responses. *Hum. Brain Mapp.* 2009. 30 (4): 1387–1396.
- Mäki H., Ilmoniemi R.J.* The relationship between peripheral and early cortical activation induced by transcranial magnetic stimulation. *Neurosci. Lett.* 2010. 478 (1): 24–28.
- Mäki H., Ilmoniemi R.J.* Projecting out muscle artifacts from TMS-evoked EEG. *Neuroimage.* 2011. 54 (4): 2706–2710.
- McCormick D.A.* GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 1989. 62 (5): 1018–1027.
- Nikouline V., Ruohonen J., Ilmoniemi R.J.* The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clin. Neurophysiol.* 1999. 110 (8): 1325–1328.
- 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): 1206–1212.
- Premoli I., Castellanos N., Rivolta D., Belardinelli P., Bajo R., Zipser C., Espenhahn S., Heidegger T., Müller-Dahlhaus F., Ziemann U.* TMS-EEG Signatures of GABAergic Neurotransmission in the Human Cortex. *J. Neurosci.* 2014a. 34 (16): 5603–5612.
- Premoli I., Rivolta D., Espenhahn S., Castellanos N., Belardinelli P., Ziemann U., Müller-Dahlhaus F.* Characterization of GABAB-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *Neuroimage.* 2014b. 103: 152–162.
- Premoli I., Biondi A., Carlesso S., Rivolta D., Richardson M.P.* Lamotrigine and levetiracetam exert a similar modulation of TMS-evoked EEG potentials. *Epilepsia.* 2017. 58 (1): 42–50.
- Rogasch N.C., Thomson R.H., Farzan F., Fitzgibbon B.M., Bailey N.W., Hernandez-Pavon J.C., Daskalakis Z.J., Fitzgerald P.B.* Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: Importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *Neuroimage.* 2014. 101: 425–439.
- Rogasch N.C., Fitzgerald P.B.* Assessing cortical network properties using TMS-EEG. *Hum. Brain Mapp.* 2013. 34 (7): 1652–1669.
- Rossini P.M., Rossi S.* Transcranial magnetic stimulation: Diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology.* 2007. 68 (7): 484–488.
- Rotenberg A., Muller P., Birnbaum D., Harrington M., Riviello J.J., Pascual-Leone A., Jensen F.E.* Seizure suppression by EEG-guided repetitive transcranial magnetic stimulation in the rat. *Clin. Neurophysiol.* 2008. 119 (12): 2697–702.
- Sarasso S., Rosanova M., Casali A.G., Casarotto S., Fecchio M., Boly M., Gosseries O., Tononi G., Laureys S., Massimini M.* Quantifying Cortical EEG Responses to TMS in (un)consciousness. *Clin. EEG Neurosci.* 2014. 45 (1): 40–49.
- Scherg M.* Functional imaging and localization of electromagnetic brain activity. *Brain Topogr.* 1992. 5 (2): 103–111.
- Schnakers C., Vanhauzenhuyse A., Giacino J., Ventura M., Boly M., Majerus S., Moonen G., Laureys S.* Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol.* 2009. 9 (1): 35.
- Thomson A., Destexhe A.* Dual intracellular recordings and computational models of slow inhibitory postsynaptic potentials in rat neocortical and hippocampal slices. *Neuroscience.* 1999. 92 (4): 1193–1215.
- Tononi G.* Consciousness and Complexity. *Science* (80-). 1998. 282 (5395): 1846–1851.
- Tononi G.* An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci.* 2004. 5 (1): 42.
- Tononi G.* Integrated information theory of consciousness: an updated account. *Arch. Ital. Biol.* 2012. 150 (4): 293–329.
- Valentin A., Arunachalam R., Mesquita-Rodrigues A., Garcia Seoane J.J., Richardson M.P., Mills K.R., Alarcon G.* Late EEG responses triggered by transcranial magnetic stimulation (TMS) in the evaluation of focal epilepsy. *Epilepsia.* 2008. 49 (3): 470–480.
- Vucic S., Kiernan M.C.* Transcranial Magnetic Stimulation for the Assessment of Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics.* 2017. 14 (1): 91–106.
- Ziemann U., Reis J., Schwenkreis P., Rosanova M., Strafella A., Badawy R., Müller-Dahlhaus F.* TMS and drugs revisited 2014. *Clin. Neurophysiol.* 2015. 126 (10): 1847–1868.

**TMS-EEG: CURRENT POSSIBILITIES AND FUTURE PROSPECTS****A. G. Poydasheva<sup>a,#</sup>, I. S. Bakulin<sup>a</sup>, L. A. Legostaeva<sup>a</sup>, N. A. Suponeva<sup>a</sup>, and M. A. Piradov<sup>a</sup>**<sup>a</sup> *Research center of neurology, Moscow, Russia*<sup>#</sup> *e-mail: alexandra.poydasheva@gmail.com*

TMS-EEG is a method based on the combination of navigated transcranial magnetic stimulation and multichannel electroencephalography. It allows to assess non-invasively and with high temporal resolution the excitability of various cerebral cortex areas, as well as connectivity between them. TMS-EEG allows to analyze the shape and distribution of TMS-evoked potentials (TEPs) in space and time. In the article, the fundamentals and technical aspects of the TMS-EEG technique, as well as the physiological mechanisms for the formation of TEP's peaks are discussed in detail. The possibilities of using the method in fundamental research are closely related to its practical application in clinical medicine. Thus, the use of TMS-EEG in the study of the phenomenon of consciousness opens the prospects for developing a new objective criterion for evaluating patients with chronic disorders of consciousness. The study of the neurodegeneration processes by TMS-EEG will reveal diagnostic and prognostic markers of neurodegenerative diseases such as amyotrophic lateral sclerosis, Alzheimer's disease, Parkinson's disease, etc. Finally, the TMS-EEG application in epileptology makes possible not only to study the pathophysiological basis of epilepsy, but also to develop therapeutic methods based on suppression of epileptiform discharges with repetitive TMS, controlled by EEG. In Russia, the TMS-EEG method has been introduced both into research and clinical practice at the Research Center of Neurology and other research centers.

*Keywords:* TMS-EEG, transcranial magnetic stimulation, electroencephalography, chronic disorders of consciousness, neurodegeneration, epilepsy