

Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции

И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, А.Ю. Чернявский, Н.А. Супонева, М.Н. Захарова, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва, Россия

Введение. Сочетанное поражение верхнего и нижнего мотонейронов является характерным признаком бокового амиотрофического синдрома (БАС), необходимым для постановки диагноза. Диагностика поражения верхнего мотонейрона при БАС основана исключительно на клинических признаках, которые могут не выявляться в дебюте заболевания и при редких формах, протекающих клинически в виде синдрома изолированного поражения нижнего мотонейрона (СИПНМ). Основным методом оценки функционального состояния верхнего мотонейрона при БАС является транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), она позволяет оценивать возбудимость моторной коры, проводящую функцию кортикоспинальных трактов, картировать корковые представления мышц. При ТМС у пациентов с БАС регистрируются изменения различных показателей, свидетельствующие как о гипервозбудимости, так и о дегенеративном поражении моторной коры и кортикоспинальных трактов.

Цель исследования. Определить изменения показателей ТМС у пациентов с БАС, патофизиологические механизмы их формирования и возможное диагностическое значение.

Результаты. У 22 пациентов с СИПНМ с применением навигационной ТМС выявлены нарушение внутрикоркового торможения при парной стимуляции и регистрации периода молчания, увеличение моторного порога в доминантном полушарии, уменьшение взвешенной площади и реорганизация корковых представительства мышцы кисти.

Выводы. Полученные данные позволяют рассматривать навигационную ТМС в качестве перспективной технологии выявления поражения верхнего мотонейрона у пациентов с БАС.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, боковой амиотрофический склероз, синдром нижнего мотонейрона, гипервозбудимость моторной коры, картирование коркового представительства мышцы.

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

Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation

Ilya S. Bakulin, Aleksandra G. Poydasheva, Andrey Yu. Chernyavsky, Natal'ya A. Suponeva, Maria N. Zakharova, Mikhail A. Piradov

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Introduction. Coexistent involvement of upper and lower motor neurons is a characteristic feature of amyotrophic lateral syndrome (ALS) necessary for the diagnosis. Diagnosis of upper motor neuron involvement in ALS is based solely on clinical features, which may not be detected at the disease onset and in rare forms manifesting clinically as the local lower motor neuron syndrome (LLMNS). The main method of assessment of the functional state of the upper motor neuron in ALS is transcranial magnetic stimulation (TMS). It allows assessing the excitability of motor cortex, corticospinal path function, and mapping of cortical representation of the muscles. In patients with ALS changes of various indicators demonstrating hyperexcitability as well as degenerative lesions of the motor cortex and the corticospinal tracts are recorded on TMS.

Objective: to discuss changes in the TMS in patients with LAS, pathophysiological mechanisms of their formation and possible diagnostic value.

Results. In 22 patients with LLMNS, navigation TMS revealed disturbances of intracortical suppression on paired stimulation with recording period of silence, increase of motor threshold in dominant hemisphere, decrease of the weighted square and reorganization of cortical representations of the hand muscles.

Conclusion. The data obtained allow to consider navigation TMS as a promising technology for identifying upper motor neuron involvement in patients with ALS.

Keywords: *transcranial magnetic stimulation, amyotrophic lateral sclerosis, the syndrome of lower motor neuron, hyperexcitability of the motor cortex, the cortical mapping of the representation of the muscles.*

For citation: Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu., Suponeva N.A., Zakharova M.N., Piradov M.A. [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 (In Russ.).

DOI: 10.18454/ACEN.2018.2.7

Введение

Боковой амиотрофический склероз (БАС) – фатальное нейродегенеративное заболевание, характеризующееся сочетанным поражением верхнего и нижнего мотонейронов [1]. Этот признак, впервые отмеченный еще J.M. Charcot, является наиболее характерной клинической и патоморфологической особенностью БАС, лежащей в основе постановки диагноза согласно современным диагностическим критериям [2, 3].

Во время как для выявления поражения нижнего мотонейрона при БАС используется игольчатая электромиография, верификация поражения верхнего мотонейрона основана исключительно на клинических признаках: спастичности, гиперрефлексии, патологических рефлексах, клонусах и других проявлениях пирамидного синдрома [2]. Однако эти признаки у части пациентов с БАС (7–10%) могут не выявляться, особенно на ранних этапах развития болезни [4, 5]. Кроме того, при некоторых формах БАС, таких как прогрессирующая мышечная атрофия, синдром свисающих рук и синдром свисающих ног, клиническая картина на протяжении всей болезни может быть представлена синдромом изолированного поражения нижнего мотонейрона (СИПНМ), даже несмотря на наличие патоморфологических признаков поражения моторной коры у 50–85% пациентов [6, 7]. Нозологическая самостоятельность этих форм остается предметом дискуссий, однако преобладает точка зрения о необходимости рассматривать их в качестве вариантов БАС, представляющих единый континуум форм с различным по степени выраженности поражением верхнего и нижнего мотонейронов [8–11].

Важность выявления поражения верхнего мотонейрона связана с тем, что причиной развития СИПНМ может быть не только БАС, но и другие заболевания (спинальные мышечные амиотрофии, бульбоспинальная амиотрофия Кеннеди, болезнь Хираямы, моторная мультифокальная невропатия и др.), многие из которых являются курабельными или характеризуются более благоприятным прогнозом [7, 12, 13]. Несовершенство диагностических критериев приводит к тому, что при вариантах БАС, протекающих с СИПНМ, среднее время от начала заболевания до постановки диагноза составляет 19,7–27,4 мес, что больше, чем при классическом БАС (11,2–14,7 мес) [14]. Кроме того, в этих случаях наблюдается высокая частота диагностических ошибок. Например, при синдроме свисающих рук более чем в половине случаев устанавливается ошибочный диагноз другого заболевания [15]. С другой стороны, у каждого пятого больного с СИПНМ ошибочно диагностируется БАС [16].

Низкая чувствительность данных клинического обследования в выявлении поражения верхнего мотонейрона значительно затрудняет диагностику БАС. Это приводит к задержке начала патогенетической терапии, позднему

включению пациентов в клинические исследования, затрудняет планирование паллиативной помощи и имеет негативные психологические последствия как для самого пациента, так и для его окружения [5]. Разработка методов объективной диагностики поражения верхнего мотонейрона наряду с поиском биохимических и молекулярно-генетических биомаркеров является ведущим направлением улучшения диагностики БАС.

Основными методами выявления структурного и функционального поражения верхнего мотонейрона при БАС являются нейровизуализация и транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС). При проведении магнитно-резонансной (МР) томографии в стандартных режимах у этих пациентов может выявляться гиперинтенсивность кортикоспинальных трактов, однако данный признак не обладает достаточной чувствительностью и специфичностью [5]. При использовании современных методов нейровизуализации (МР-морфометрия, диффузионно-тензорная МР-томография, МР-спектроскопия, функциональная МР-томография покоя и с парадигмой, позитронно-эмиссионная томография и др.) возможна более тонкая оценка структурных и функциональных изменений моторных и немоторных регионов головного мозга [17–20]. Относительно диагностической значимости этих методов получены противоречивые результаты. Возможность их применения для диагностики БАС, особенно у пациентов с СИПНМ, окончательно не изучена.

Основным методом нейрофизиологической оценки функционального состояния верхнего мотонейрона является ТМС. В настоящей статье обсуждается возможность применения ТМС для выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС: анализируются основные изменения, механизм их формирования, диагностическое значение; приводятся собственные данные об отклонениях показателей ТМС у пациентов с СИПНМ.

Транскраниальная магнитная стимуляция как технология выявления поражения верхнего мотонейрона при БАС

ТМС – метод неинвазивной стимуляции головного мозга переменным магнитным полем, приводящим к формированию индуцированного электрического поля в ткани мозга и потенциала действия в нейронах, расположенных в месте предъявления стимулов. При ТМС первичной моторной коры возбуждение различных популяций корковых мотонейронов приводит к формированию потенциала действия в гигантских пирамидных клетках Беца с последующим распространением возбуждения по кортикоспинальным путям до спинного мозга и далее, к мышцам. Регистрация сокращения мышечных волокон с помощью электромиографии в виде вызванного моторного ответа (ВМО) позволяет количественно оценить последствия стимуляции моторной коры с высоким временным разрешением, определять возбудимость моторной коры, проводящую функ-

цию кортикоспинальных трактов, проводить картирование коркового представительства отдельных мышц [21].

В исследованиях с применением фармако-ТМС подхода и моделированием взаимодействия переменного магнитного поля с кортикальными нейрональными контурами показано участие в формировании определяемых при ТМС параметров разных популяций нейронов, медиаторных систем и ионных каналов. Результаты этих работ имеют большое значение для интерпретации изменений показателей ТМС при различных заболеваниях [21, 22].

В проведенных к настоящему времени исследованиях у пациентов с БАС выявлены различные изменения показателей ТМС [5, 23–25], которые могут быть условно разделены на две группы [26]:

- признаки гипервозбудимости моторной коры и нарушения внутрикоркового торможения – уменьшение моторного порога (МП) ВМО, увеличение амплитуды ВМО, уменьшение продолжительности коркового периода молчания (КПМ), уменьшение внутрикоркового торможения при регистрации феномена короткоинтервального коркового торможения (англ. – short-interval cortical inhibition, SICI), увеличение внутрикоркового облегчения (англ. – intracortical facilitation, ICF);
- признаки дегенерации моторной коры и кортикоспинальных трактов – увеличение МП, уменьшение амплитуды ВМО, увеличение латентности ВМО и времени центрального моторного проведения (ВЦМП), нарушение проведения возбуждения при тройной стимуляции.

Развитие гипервозбудимости моторной коры при БАС связано с несколькими факторами: увеличением возбудимости мембран нейронов, изменением функциональных свойств ионных каналов, усилением глутаматергической и уменьшением тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии [23, 26–28]. В частности, в экспериментальных исследованиях на модельных животных при БАС выявлено увеличение плотности потенциалзависимых Na^+ -каналов, увеличение проводимости K^+ -каналов, увеличение экспрессии рецепторов глутамата, а также уменьшение экс-

прессии его переносчиков, что в совокупности приводит к развитию гипервозбудимости на клеточном уровне [26, 29]. Эти факторы могут объяснять уменьшение МП при проведении ТМС в случае БАС, поскольку основной вклад в формирование МП вносят проводимость Na^+ -каналов и глутаматергическая нейротрансмиссия через AMPA-рецепторы глутамата [23].

В последние годы активно изучается нарушение при БАС тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии, обусловленное дегенерацией интернейронов неокортекса, убедительные доказательства которой получены как в экспериментальных исследованиях, так и у пациентов с БАС в патоморфологических и нейровизуализационных исследованиях [29–31]. При проведении ТМС тормозная нейротрансмиссия может относительно селективно оцениваться при регистрации КПМ и внутрикоркового торможения при стимуляции парными стимулами (SICI) [23]. Оценка SICI предполагает определение модулирующего влияния на амплитуду ВМО при надпороговой стимуляции предшествующего за 2–8 мс подпорогового кондиционирующего стимула при сравнении с амплитудой ВМО при предъявлении только надпорогового стимула. Уменьшение в этом случае амплитуды ВМО обусловлено внутрикорковым торможением через ГАМК_A-рецепторы. КПМ (подавление произвольной мышечной активности в течение нескольких сотен миллисекунд после предъявления одиночного стимула) обусловлен внутрикорковым торможением через ГАМК_B-рецепторы [21]. Уменьшение выраженности SICI и уменьшение продолжительности КПМ у пациентов с БАС подтверждают нарушение при этом заболевании тормозной нейротрансмиссии в моторной коре. Уменьшение тормозной нейротрансмиссии также является одним из факторов увеличения при БАС амплитуды ВМО при надпороговой стимуляции [23–25]. Патологическая интерпретация основных признаков гипервозбудимости моторной коры при БАС представлена в табл. 1.

Развитие гипервозбудимости моторной коры при БАС является самым ранним признаком поражения моторной коры, регистрируемым до поражения кортикоспинальных

Таблица 1. Потенциальные механизмы формирования ТМС-признаков гипервозбудимости моторной коры при БАС [26]

Table 1. Potential mechanisms of forming TMS-signs of hyperexcitability of the motor cortex in LAS [26]

Признак / Sign	Механизм / Mechanism
↓ МП / Motor threshold	↑ Глутаматергической нейротрансмиссии через AMPA-рецепторы / Glutamatergic neurotransmission via AMPA-receptors ↑ Натриевого тока вследствие увеличения плотности и/или изменения функциональных свойств Na^+ -каналов / Sodium current caused by thickening and/or alteration of Na^+ channels functionality
↑ Амплитуды ВМО / Ranges of evoked motor response	↑ Глутаматергической нейротрансмиссии через AMPA-рецепторы / Glutamatergic neurotransmission via AMPA-receptors ↓ Тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии / Inhibitor GABAergic neurotransmission
↓ КПМ / Cortical period of silence	↓ Тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии через ГАМК _B -рецепторы / Inhibitor GABAergic neurotransmission via GABA _B -receptors
↓ SICI	↓ Тормозной ГАМКергической нейротрансмиссии через ГАМК _A -рецепторы / Inhibitor GABAergic neurotransmission via GABA _A -receptors ↑ Глутаматергической нейротрансмиссии через NMDA-рецепторы / Glutamatergic neurotransmission via NMDA-receptors
↑ ICF	↑ Глутаматергической нейротрансмиссии через NMDA-рецепторы / Glutamatergic neurotransmission via NMDA-receptors

Примечание: ↓ – уменьшение; ↑ – увеличение.

Note: ↓ – decrease; ↑ – increase.

путей (по величине ВЦМП) и нижнего мотонейрона (по данным электромиографии) [32]. Кроме того, показана возможность регистрации гипервозбудимости моторной коры (снижение SIC1) у бессимптомных носителей мутаций в гене цитозольной Cu/Zn-супероксиддисмутазы (*SOD1*) [33]. Это согласуется с результатами экспериментальных исследований, показавших, что развитие гипервозбудимости у модельных животных является одним из ранних событий и предшествует появлению морфологических изменений мотонейронов [34]. Гипервозбудимость моторной коры может использоваться для проведения дифференциальной диагностики БАС с различными БАС-подобными синдромами, вызванными поражением периферического нейромоторного аппарата [35]. Уменьшение КПМ позволяет дифференцировать БАС от других причин СИПНМ с чувствительностью и специфичностью 85,7% и 100% соответственно [36]. Гипервозбудимость моторной коры выявлена также у пациентов с синдромами свисающих рук [37] и ног [38].

Нарушение проводящей функции кортикоспинальных трактов, определяемое по повышению латентности ВМО, увеличению ВЦМП и нарушению проведения при тройной стимуляции, наиболее вероятно обусловлено аксональной дегенерацией кортикоспинальных трактов, прежде всего быстропроводящих волокон, а также увеличением десинхронизации нисходящих волн возбуждения [5].

До настоящего времени диагностическая значимость ТМС при БАС остается недостаточно изученной. Получены противоречивые данные относительно чувствительности и специфичности отдельных показателей у пациентов с разными формами заболевания. Например, чувствительность такого показателя, как ВЦМП, в выявлении поражения верхнего мотонейрона у пациентов с классическим БАС, по данным разных авторов, варьирует от 16 до 100% [5], а у пациентов с клинически изолированным поражением нижнего мотонейрона — от 30 до 60% [7]. Одной из причин противоречивости результатов, вероятно, являются методические проблемы, обусловленные гетерогенностью обследуемых популяций пациентов и техническими аспектами проведения исследования.

Сложность интерпретации результатов ТМС связана с развитием при БАС как гипервозбудимости, так и дегенерации моторной коры. По образному выражению, моторная кора при БАС является «умирающей, но гипервозбудимой» [28], что приводит к разнонаправленным изменениям отдельных показателей на разных стадиях заболевания. Наиболее наглядно это проявляется при анализе МП. В дебюте заболевания МП при БАС может уменьшаться, однако затем по мере нарастания дегенерации мотонейронов коры прогрессивно увеличивается вплоть до невозможности индуцировать ВМО даже при стимуляции с максимальной интенсивностью [23, 25]. Подобные разнонаправленные изменения, а также наличие стадии псевдонормализации (при переходе от гипер- к гиповозбудимости) существенно затрудняют интерпретацию результатов обследования конкретного пациента и делают необходимым проведение исследования в динамике. В то же время такие признаки гипервозбудимости моторной коры, как уменьшение выраженности SIC1 и КПМ, могут регистрироваться при наличии дегенеративного поражения, в связи с чем представляют большой интерес в качестве потенциальных диагностических маркеров заболевания.

Диагностическую значимость ТМС при БАС оценивали в двух крупных проспективных исследованиях [39, 40]. В исследовании [39] (82 пациента) показано, что изменение ряда показателей ТМС наблюдаются независимо от диагностической категории («возможный БАС» или «вероятный/достоверный БАС» в соответствии с критериями Аваджи—Шима. У пациентов с диагнозом «возможный БАС» гипервозбудимость моторной коры выявлена в 54% случаев, увеличение ВЦМП — в 56%, отсутствие ВМО — в 27%. При анализе всех показателей ТМС становится возможным изменить категорию диагноза у 88% пациентов с «возможный» на «вероятный/достоверный». В самом крупном до настоящего времени исследовании [40] (282 пациентов) изменение показателей ТМС выявлено у 70% пациентов с возможным БАС или подозрением на БАС. Показано, что наиболее чувствительными и специфичными маркерами поражения верхнего мотонейрона являются уменьшение SIC1 и КПМ.

Еще одним перспективным маркером поражения верхнего мотонейрона при БАС является изменение размеров и формы корковых представительств отдельных мышц, получаемых при проведении ТМС-картирования [41]. М. De Carvalho с соавт. продемонстрировали у 11 пациентов с БАС с различной степенью достоверности диагноза уменьшение в течение года площади корковых представительств *m. abductor digiti minimi* на 25% и нормализованного объема представительств на 47% относительно исходных показателей [42]. В исследовании с применением навигационной ТМС у пациентов с БАС выявлено статистически значимое уменьшение объема корковых представительств *m. abductor pollicis brevis* (АРВ), коррелирующее с тяжестью заболевания. Кроме того, у пациентов с БАС выявлена реорганизация корковых представительств — мозаичность, а также смещение карт в сторону премоторной коры и коры постцентральной извилины [43].

Изменения показателей ТМС у пациентов без клинических признаков поражения верхнего мотонейрона изучены недостаточно, однако в нескольких исследованиях показана возможность регистрации гипервозбудимости моторной коры [36–38]. Картирование коркового представительства мышц у пациентов с СИПНМ до настоящего времени не проводилось. Ниже мы приводим результаты собственного исследования с применением навигационной ТМС для выявления признаков поражения верхнего мотонейрона у пациентов с СИПНМ.

Материалы и методы

В исследование были включены 22 пациента с СИПНМ: возраст — 59 (47–60) лет, 10 (45%) мужчин. Критерием включения в исследование было наличие асимметричного СИПНМ (наличие слабости, гипотрофии мышц, снижения сухожильных рефлексов) при подтверждении нейронального уровня поражения по данным электромиографии и отсутствии чувствительных нарушений. Перед включением в исследование проводили тщательное обследование пациентов (стимуляционная и игольчатая электромиография, МР-томография головного мозга, позвоночника и спинного мозга, лабораторные исследования, в отдельных случаях — генетические, серологические и иммунологические исследования) для исключения БАС-подобных синдромов. На момент включения в исследование у 10 пациентов поражение нижнего мотонейрона определялось только на одном уровне цереброспинальной оси. Во всех этих случаях про-

грессирование заболевания в виде вовлечения в патологический процесс новых уровней цереброспинальной оси выявлено при динамическом наблюдении в течение 6–12 мес. Таким образом, во всех случаях мог быть установлен диагноз БАС в соответствии с рекомендациями по пересмотру критериев El Escorial 2015 г. [10].

На момент включения в исследование длительность заболевания составляла 18 (10–35) мес, тяжесть неврологического дефицита по шкале ALS FRS-R – 41 (36–43) балла. У большинства пациентов ($n=20$) отмечен медленный темп прогрессирования заболевания (потеря менее 10 баллов по ALS FRS-R в течение 12 мес). У 12 пациентов была пояснично-крестцовая форма заболевания, у 5 – шейно-грудная, у 5 – бульбарная.

Контрольную группу составили 12 здоровых добровольцев: возраст – 48 (29–58) лет, 5 (42%) мужчин. Статистически значимых различий между группами по полу и возрасту не выявлено. Все участники исследования были правшами.

Всем участникам исследования выполняли МР-томографию головного мозга в режиме T1 MPR (Multiplanar reconstruction) на томографе «Magnetom Verio» («Siemens», Германия) с величиной магнитной индукции 3 Тл.

Проведение навигационной ТМС на аппарате «NBS eXimia Nexstim» (Nexstim Plc, Финляндия) включало определение пассивного МП, ВЦМП, КПМ, SIC1, ICF, картирование коркового представительства АРВ. Выбор АРВ связан с ее ранним и частым поражением при БАС [44]. Для определения МП, ВЦМП и картирования коркового представительства АРВ использовали 8-образную катушку с бифазной формой импульсов, для парной стимуляции и определения КПМ – 8-образную катушку с монофазной формой импульсов. Локализация электродов для записи накожной электромиографии: активный – над брюшком АРВ, неактивный – на 2 см дистальнее, заземляющий – на верхней трети предплечья правой руки.

После предварительной стимуляции области потенциальной локализации коркового представительства АРВ (в пределах прецентральной извилины, области hand knob) в точке с максимальной амплитудой ВМО определяли пассивный МП с использованием алгоритма Rossini–Rothwell [21]. ВЦМП определяли как разность между минимальной латентностью ВМО, получаемого при стимуляции в горячей точке с интенсивностью 110% от МП, и латентностью ВМО, получаемого при фораминальной стимуляции (на уровне тел позвонков C7–C8, на 1–2 см латеральнее средней линии) с интенсивностью 80–100% от максимальной мощности стимулятора.

Парную стимуляцию проводили со следующими параметрами: интенсивность кондиционирующего стимула – 90% от МП, тестового стимула – 110% от МП; межстимульный интервал при определении SIC1 – 2 мс, ICF – 12 мс. Выраженность феноменов SIC1 и ICF определяли как частоту средней амплитуды ВМО при парной стимуляции и средней амплитуды ВМО при одноимпульсной стимуляции (англ. – single pulse, SP) с интенсивностью 110% от МП (SIC1/SP и ICF/SP). Анализировали средние значения, полученные при предъявлении 10 пар стимулов или 10 одиночных стимулов. КПМ определяли от момента начала ВМО до восстановления произвольной мышечной активности с амплитудой не ниже предшествующей и продолжи-

тельностью более 100 мс при проведении одноимпульсной стимуляции (110% от МП) на фоне произвольного сокращения мышцы-мишени (20–40% от максимального) [21]. Анализировали среднее значение, полученное при предъявлении 5–10 стимулов.

Картирование коркового представительства АРВ проводили с интенсивностью 110% от МП. Для построения карт коркового представительства АРВ определяли точки, при стимуляции которых регистрируется ВМО с амплитудой более 50 мкВ. Продвижение в стороны осуществляли до получения как минимум 2 точек, при стимуляции которых ВМО не регистрируется. Анализировали площадь (см^2) и взвешенную площадь ($\text{см}^2 \times \text{мВ}$) корковых представительства с использованием метода тесселяции Вороного в оригинальном программном обеспечении [41], проводили визуальный анализ полученных корковых представительства.

Статистическую обработку данных проводили с использованием программы «IBM SPSS Statistics 20» («IBM», США). Нормальность распределения не определяли, в связи с чем использовали непараметрические методы. Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей (Me [LQ; HQ]). Сравнение групп по количественному признаку проводили с использованием критерия Манна–Уитни. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При сопоставлении всех нейрофизиологических показателей у пациентов с СИПНМ и здоровых добровольцев статистически значимых межполушарных различий не выявлено. У пациентов с СИПНМ отмечено статистически значимое увеличение пассивного МП при стимуляции левого полушария, в то время как значения пассивного МП, полученные при стимуляции правого полушария, статистически значимо не различались (табл. 2). Статистически значимых различий по ВЦМП между группами не было.

При проведении стимуляции парными стимулами у здоровых добровольцев значение SIC1/SP составляло без учета деления на полушария 0,2–1,0; ICF/SP – 1,2–5,8. У пациентов с СИПНМ в 8 случаях при стимуляции правого полушария и в 10 случаях при стимуляции левого полушария выявлена инверсия этого феномена со значением SIC1/SP > 1. При проведении статистического анализа у пациентов с СИПНМ выраженность феномена SIC1 статистически значимо уменьшалась (увеличивалось отношение SIC1/SP) при стимуляции как правого, так и левого полушария, что свидетельствует о нарушении внутрикоркового торможения. Значения ICF/SP между группами статистически значимо не различались.

У пациентов с СИПНМ выявлено статистически значимое билатеральное уменьшение продолжительности КПМ, что также является признаком нарушения внутрикоркового торможения и гипервозбудимости моторной коры (табл. 2).

При сравнении собственно площади корковых представительства АРВ статистически значимых различий между группами не выявлено, однако у пациентов с СИПНМ статистически значимо уменьшалась взвешенная площадь корковых представительства АРВ как в правом, так и в левом полушарии.

Таблица 2. Результаты навигационной ТМС у пациентов с СИПНМ при сравнении со здоровыми добровольцами

Table 2. Results of navigation TMS in patients with LLMNS in comparison with healthy volunteers

Показатель / Indicator	Полушарие / Hemisphere	Контроль / Control (n=12)	СИПНМ / LLMNS (n=22)	p
Пассивный МП, % / Passive motor threshold, %	Правое / Right	37 [33; 42]	40 [35; 48]	0,31
	Левое / Left	36 [33; 41]	42* [40; 51]	0,014
ВЦМП, мс / Time of central motor conduction, msec	Правое / Right	7,0 [6,3; 8,6]	7,8 [7,3; 9,0]	0,08
	Левое / Left	7,5 [6,5; 8,0]	7,4 [7,0; 10,4]	0,30
SICI/SP	Правое / Right	0,39 [0,32; 0,79]	0,90* [0,71; 1,12]	0,02
	Левое / Left	0,57 [0,29; 0,75]	1,11* [0,91; 1,25]	0,002
ICF/SP	Правое / Right	2,74 [1,50; 4,40]	3,50 [2,40; 4,30]	0,71
	Левое / Left	3,00 [1,91; 3,30]	2,43 [1,83; 4,50]	0,58
КПМ, мс / Cortical period of silence, ms	Правое / Right	145,4 [138,0; 152,6]	122,3 [98,2; 150,7]	0,03
	Левое / Left	149,0 [138,0; 152,0]	120,7* [102,3; 145,6]	0,02
Площадь коркового представительства APB, см ² / Square of cortical representation of <i>m. abductor pollicis brevis</i> , cm ²	Правое / Right	4,37 [3,76; 5,01]	4,61 [2,68; 5,51]	0,81
	Левое / Left	4,48 [3,25; 5,53]	4,53 [3,44; 7,30]	0,75
Взвешенная площадь коркового представительства APB, см ² ×мВ / Weighted square of cortical representation of <i>m. abductor pollicis brevis</i> , cm ² ×mV	Правое / Right	2,20 [0,64; 3,05]	0,68* [0,27; 1,55]	0,03
	Левое / Left	1,76 [1,07; 2,63]	0,60* [0,25; 1,30]	0,01

Примечание: *p<0,05 по сравнению с контролем.
Note: *p<0,05 in comparison with control group.

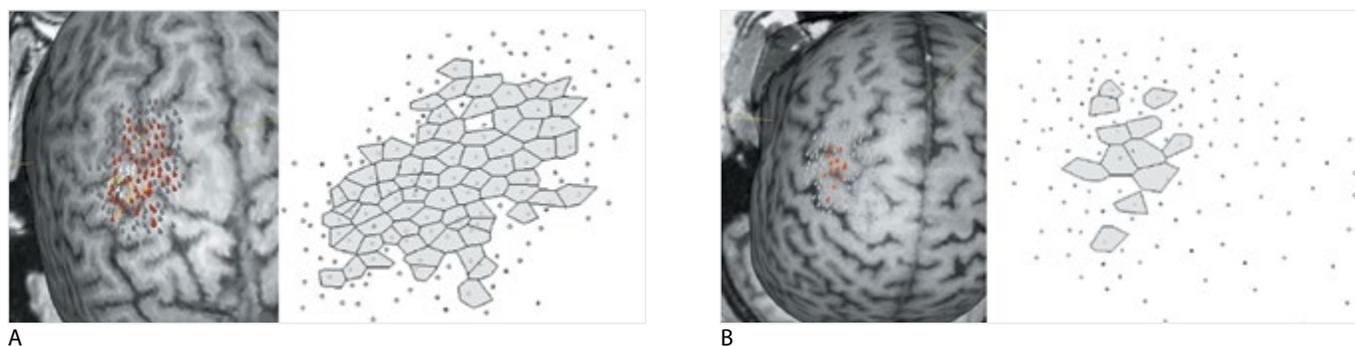


Рис. 1. Примеры корковых представлений APB у здорового добровольца (А) и пациентов с СИПНМ (В, С)

слева – корковые представления, наложенные на индивидуальные изображения головного мозга (МРТ в режиме T1-MPR) в программе Nexstim. Белым отмечены точки, при стимуляции которых с контралатеральной APB регистрируется ВМО с амплитудой >1000 мкВ; желтым – 500–1000 мкВ, красным – 50–500 мкВ, серым – при стимуляции которых ВМО не регистрируется.

справа – те же корковые представления, построенные методом тесселяции Вороного в оригинальном программном обеспечении. Пустые точки соответствуют точкам стимуляции, серые многоугольники формируют корковое представление (вокруг точек, при стимуляции которых регистрируется ВМО с амплитудой >50 мкВ).

В – пример резкого уменьшения площади коркового представительства APB у пациента с СИПНМ. В другом случае при сохранении нормальной площади уменьшена взвешенная площадь коркового представительства – все ВМО, кроме одного (белая точка), имеют амплитуду <500 мкВ (красные точки)

Fig. 1. Examples of cortical representations of the *m. abductor pollicis brevis* (APB) in healthy volunteers (A) and patients with LLMNS (B, C)

At the left – cortical representation imposed on individual images of the brain (MRI T1 mode-MPR) in the program Nexstim. In white there marked points where evoked motor response (EMR) with an amplitude of >1000 μV is registered when being stimulated with contralateral APB; in yellow – 500–1000 μV, in red – 50–500 μV, in grey – when EMR is not registered after stimulation.

At the right – the same cortical representations, charted by Voronoy tessellation method in the original software. Empty points correspond to points of stimulation, grey polygons form cortical representation (around points where being stimulated EMR >50 μV is registered).

B – an example of a abrupt shrinkage of the area of the cortical representation of the APB in a patient with LLMNS. In the other case, while maintaining normal square there seen the reduced weighted area of the cortical representation – all EMRs, except one (white point) are ranged <500 μV (red points)

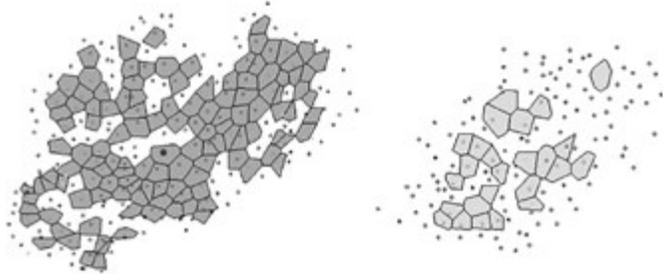


Рис. 2. Примеры несвязанных корковых представительств АРВ у здорового добровольца (слева) и пациента с СИПНМ (справа)

Fig. 2. Examples of unrelated cortical representations of the *m. abductor pollicis brevis* in healthy volunteer (left) and patient with LLMNS (right)

С учетом полученных результатов определения площади и взвешенной площади, а также визуального анализа было выделено несколько особенностей реорганизации корковых представительств АРВ у пациентов с СИПНМ (рис. 1). Несмотря на отсутствие статистически значимых различий при проведении группового анализа, в 8 (18%) случаях выявлено выраженное уменьшение площади коркового представительства (менее минимального значения, полученного у здоровых лиц), в отдельных случаях ВМО регистрировались при стимуляции единичных точек (рис. 1 В). Во всех случаях уменьшение площади корковых представительств является асимметричным и выявляется контрлатерально стороне с более выраженной симптоматикой. В случаях сохранения нормальной площади снижается взвешенная площадь коркового представительства в связи с низкой амплитудой ВМО при стимуляции большинства точек (рис. 1 С). В части случаев у пациентов с СИПНМ корковые представительства были несвязанными, что при визуальном анализе определялось как феномен мозаичности, ранее описанный у пациентов с БАС [43]. Несвязанность карт может регистрироваться и в норме, однако у пациентов с СИПНМ она выражена в большей степени (рис. 2). Данный феномен был определен визуально, для его дальнейшего изучения необходима разработка методов математического анализа несвязанности карт с возможностью получения количественных характеристик.

Обсуждение

Полученные данные, свидетельствующие о нарушении при СИПНМ внутрикоркового торможения при стимуляции парными стимулами и определении КПП, согласуются с результатами ранее проведенных исследований с включением пациентов с различными формами синдрома нижнего мотонейрона [36–38, 40]. Кроме того, наши данные подтверждают возможность регистрации нарушения внутрикоркового торможения раньше дегенеративного поражения кортикоспинальных трактов [32]. На это указывает отсутствие статистически значимого увеличения ВЦМП у пациентов с СИПНМ. В совокупности с возможностью выявления нарушения внутрикоркового торможения на досимптомной стадии [33] это свидетельствует о том, что данный феномен может быть одним из наиболее ранних нейрофизиологических признаков нейродегенеративного

поражения моторной коры, что определяет перспективы его применения как диагностического биомаркера заболевания.

У пациентов с СИПНМ нами выявлено асимметричное увеличение пассивного МП только в левом (доминантном) полушарии. В исследовании M.S. Devine и соавт. (2017) показано, что при БАС более выраженная атрофия первичной моторной коры в области локализации коркового представительства мышц рук наблюдается в доминантном полушарии независимо от стороны начала заболевания [45]. Это соответствует более частому началу заболевания с поражения правой руки [46]. Напротив, P. Menon и соавт. (2017) у пациентов с БАС выявлено уменьшение МП в доминантном полушарии по сравнению с недоминантным [47]. Можно предположить, что морфофункциональные особенности определяют более раннее развитие гипервозбудимости моторной коры доминантного полушария, что определяет более выраженное поражение, приводящее по мере прогрессирования заболевания к увеличению МП. Для уточнения роли межполушарной асимметрии необходимы проспективные исследования с оценкой изменений возбудимости моторной коры в динамике.

У пациентов с СИПНМ не выявлено статистически значимого уменьшения площади корковых представительств, ранее показанного у пациентов с классическим БАС [43]. Однако взвешенная площадь у пациентов с СИПНМ статистически значимо меньше, что обусловлено низкими значениями амплитуды ВМО при стимуляции большинства точек в пределах коркового представительства. Это может быть связано с уменьшением плотности корковых мотонейронов, а также реорганизацией корковых представительств, в частности, мозаичностью, приводящей к увеличению вклада точек, расположенных на периферии коркового представительства.

Выводы

1. Полученные данные свидетельствуют о возможности выявления с помощью навигационной ТМС у пациентов с СИПНМ признаков поражения верхнего мотонейрона в виде нарушения внутрикоркового торможения, увеличения МП в доминантном полушарии и уменьшения взвешенной площади корковых представительств.
2. В будущем необходимы уточнение чувствительности и специфичности ТМС у пациентов с различными формами БАС, проведение исследований в динамике и сопоставление с результатами нейровизуализационных исследований, что может способствовать уточнению патофизиологии поражения моторной коры и разработке диагностических и прогностических биомаркеров заболевания.
3. Полученный нами опыт демонстрирует важность оценки не только размерных характеристик, но и паттернов реорганизации корковых представительств мышц с разработкой методов их математического анализа.

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

Список литературы

1. Захарова М.Н., Брылев Л.В., Авдюнина И.А. и др. Боковой амиотрофический склероз. В кн.: Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. (ред.) *Неврология. Национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018; (1): 644–662.
2. 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: 293–299. PMID: 11464847.
3. de Carvalho M., Dengler R., Eisen A. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143. PMID: 18164242.
4. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 659–662. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302315. PMID: 22496581.
5. 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.
6. Ince P.G., Evans J., Knopp M. et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003; 60: 1252–1258. PMID: 12707426.
7. Liewluck T., Saperstein D.S. Progressive muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33: 761–773. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.005. PMID: 26515620.
8. Al-Chalabi A., Hardiman O., Kiernan M.C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1182–1194. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30199-5. PMID: 27647646.
9. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 661–670. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.184. PMID: 25311585.
10. Ludolph A., Drory V., Hardiman O. et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16: 291–292. DOI: 10.3109/21678421.2015.1049183. PMID: 26121170.
11. Бакулин И.С., Закройщикова И.В., Супонева Н.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз: клиническая гетерогенность и подходы к классификации. *Нервно-мышечные болезни* 2017; 7(3): 10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20.
12. Garg N., Park S.B., Vucic S. et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 474–483. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313526. PMID: 28003344.
13. Sanderson A.B., Arnold W.D., Elsheikh B., Kissel J.T. The clinical spectrum of isolated peripheral motor dysfunction. *Muscle Nerve* 2015; 51: 358–362. DOI: 10.1002/mus.24326. PMID: 25042002.
14. Wijesekera L.C., Mathers S., Talman P. et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009; 72: 1087–1094. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2. PMID: 19307543.
15. Hübers A., Hildebrandt V., Petri S. et al. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *J Neurol* 2016; 263: 390–395. DOI: 10.1007/s00415-015-7993-z. PMID: 26705123.
16. Visser J., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. et al. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002; 58: 1593–1596. PMID: 12058084.
17. Chiò A., Pagani M., Agosta F. et al. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1228–1240. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70167-X. PMID: 25453462.
18. Pradat P.F., El Mendili M.M. Neuroimaging to investigate multisystem involvement and provide biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 467560. DOI: 10.1155/2014/467560. PMID: 24949452.
19. Grolez G., Moreau C., Danel-Brunaud V. et al. The value of magnetic resonance imaging as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol* 2016; 16: 155. DOI: 10.1186/s12883-016-0672-6. PMID: 27567641.
20. Бакулин И.С., Червяков А.В., Кремнева Е.И. и др. Структурная и функциональная нейровизуализация при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2017; 10: 72–82. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11.
21. 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.
22. Di Lazzaro V., Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 2013; 7: 18. DOI: 10.3389/fncir.2013.00018. PMID: 23407686.
23. 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.
24. Vucic S., Kiernan M.C. Transcranial magnetic stimulation for the assessment of neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 91–106. DOI: 10.1007/s13311-016-0487-6. PMID: 27830492.
25. Geevasinga N., Menon P., Özdinler P.H. et al. Pathophysiological and diag-

References

1. Zakharova M.N., Brylev L.V., Avdyunina I.A. et al. [Amyotrophic lateral sclerosis]. In: Gusev E.I., Konovalov A.N., Skvortsova V.I. (eds.) *Neurologiya. Natsional'noye rukovodstvo [Neurology. National guide]*. Moscow: GEOTAR-Media; 2018; (1): 644–662. (In Russ.).
2. 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: 293–299. PMID: 11464847.
3. de Carvalho M., Dengler R., Eisen A. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143. PMID: 18164242.
4. Swash M. Why are upper motor neuron signs difficult to elicit in amyotrophic lateral sclerosis? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 659–662. DOI: 10.1136/jnnp-2012-302315. PMID: 22496581.
5. 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.
6. Ince P.G., Evans J., Knopp M. et al. Corticospinal tract degeneration in the progressive muscular atrophy variant of ALS. *Neurology* 2003; 60: 1252–1258. PMID: 12707426.
7. Liewluck T., Saperstein D.S. Progressive muscular atrophy. *Neurol Clin* 2015; 33: 761–773. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.005. PMID: 26515620.
8. Al-Chalabi A., Hardiman O., Kiernan M.C. et al. Amyotrophic lateral sclerosis: moving towards a new classification system. *Lancet Neurol* 2016; 15: 1182–1194. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30199-5. PMID: 27647646.
9. Swinnen B., Robberecht W. The phenotypic variability of amyotrophic lateral sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 661–670. DOI: 10.1038/nrneurol.2014.184. PMID: 25311585.
10. Ludolph A., Drory V., Hardiman O. et al. A revision of the El Escorial criteria - 2015. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2015; 16: 291–292. DOI: 10.3109/21678421.2015.1049183. PMID: 26121170.
11. Bakulin I.S., Zakroyshikova I.V., Suponeva N.A., Zakharova M.N. Amyotrophic lateral sclerosis: Clinical heterogeneity and approaches to classification. *Neuromuscular Diseases* 2017; 7(3): 10–20. DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-3-10-20. (In Russ.).
12. Garg N., Park S.B., Vucic S. et al. Differentiating lower motor neuron syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88: 474–483. DOI: 10.1136/jnnp-2016-313526. PMID: 28003344.
13. Sanderson A.B., Arnold W.D., Elsheikh B., Kissel J.T. The clinical spectrum of isolated peripheral motor dysfunction. *Muscle Nerve* 2015; 51: 358–362. DOI: 10.1002/mus.24326. PMID: 25042002.
14. Wijesekera L.C., Mathers S., Talman P. et al. Natural history and clinical features of the flail arm and flail leg ALS variants. *Neurology* 2009; 72: 1087–1094. DOI: 10.1212/01.wnl.0000345041.83406.a2. PMID: 19307543.
15. Hübers A., Hildebrandt V., Petri S. et al. Clinical features and differential diagnosis of flail arm syndrome. *J Neurol* 2016; 263: 390–395. DOI: 10.1007/s00415-015-7993-z. PMID: 26705123.
16. Visser J., van den Berg-Vos R.M., Franssen H. et al. Mimic syndromes in sporadic cases of progressive spinal muscular atrophy. *Neurology* 2002; 58: 1593–1596. PMID: 12058084.
17. Chiò A., Pagani M., Agosta F. et al. Neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis: insights into structural and functional changes. *Lancet Neurol* 2014; 13: 1228–1240. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70167-X. PMID: 25453462.
18. Pradat P.F., El Mendili M.M. Neuroimaging to investigate multisystem involvement and provide biomarkers in amyotrophic lateral sclerosis. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 467560. DOI: 10.1155/2014/467560. PMID: 24949452.
19. Grolez G., Moreau C., Danel-Brunaud V. et al. The value of magnetic resonance imaging as a biomarker for amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *BMC Neurol* 2016; 16: 155. DOI: 10.1186/s12883-016-0672-6. PMID: 27567641.
20. Bakulin I.S., Chervyakov A.V., Kremneva E.I. et al. [Structural and functional neuroimaging in amyotrophic lateral sclerosis]. *Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2017; 10: 72–82. DOI: 10.18454/ACEN.2017.2.11. (In Russ.).
21. 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.
22. Di Lazzaro V., Ziemann U. The contribution of transcranial magnetic stimulation in the functional evaluation of microcircuits in human motor cortex. *Front Neural Circuits* 2013; 7: 18. DOI: 10.3389/fncir.2013.00018. PMID: 23407686.
23. 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.
24. Vucic S., Kiernan M.C. Transcranial magnetic stimulation for the assessment of neurodegenerative disease. *Neurotherapeutics* 2017; 14: 91–106. DOI: 10.1007/s13311-016-0487-6. PMID: 27830492.
25. Geevasinga N., Menon P., Özdinler P.H. et al. Pathophysiological and diag-

- nostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 651–661. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.140. PMID: 27658852.
26. 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: InTech; 2016: 47–72.
27. Vucic S., Cheah B.C., Kiernan M.C. Defining the mechanisms that underlie cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2009; 220: 177–182. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.08.017. PMID: 19716820.
28. Bae J.S., Simon N.G., Menon P. et al. The puzzling case of hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurol* 2013; 9: 65–74. DOI: 10.3988/jcn.2013.9.2.65. PMID: 23626643.
29. Do-Ha D., Buskila Y., Ooi L. Impairments in motor neurons, interneurons and astrocytes contribute to hyperexcitability in ALS: underlying mechanisms and paths to therapy. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 1410–1418. DOI: 10.1007/s12035-017-0392-y. PMID: 28160214.
30. Turner M.R., Kiernan M.C. Does interneuronal dysfunction contribute to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13: 245–250. DOI: 10.3109/17482968.2011.636050. PMID: 22424125.
31. Clark R., Blizzard C., Dickson T. Inhibitory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: future therapeutic opportunities. *Neurodegener Dis Manag* 2015; 5: 511–525. DOI: 10.2217/nmt.15.49. PMID: 26619150.
32. Menon P., Kiernan M.C., Vucic S. Cortical hyperexcitability precedes lower motor neuron dysfunction in ALS. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 803–809. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.04.023. PMID: 25227219.
33. Vucic S., Nicholson G.A., Kiernan M.C. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2008; 131(Pt 6): 1540–1550. DOI: 10.1093/brain/awn071. PMID: 18469020.
34. van Zundert B., Izaurieta P., Fritz E., Alvarez F.J. Early pathogenesis in the adult-onset neurodegenerative disease amyotrophic lateral sclerosis. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3301–3312. DOI: 10.1002/jcb.24234. PMID: 22740507.
35. Vucic S., Cheah B.C., Yiannikas C., Kiernan M.C. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1860–1866. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.12.062. PMID: 21382747.
36. Attarian S., Azulay J.P., Lardillier D. et al. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 35–42. PMID: 15589181.
37. Vucic S., Kiernan M.C. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 849–852. PMID: 17210625.
38. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Cortical contributions to the flail leg syndrome: Pathophysiological insights. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016; 17: 389–396. DOI: 10.3109/21678421.2016.1145232. PMID: 26888565.
39. Geevasinga N., Menon P., Yiannikas C. et al. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1451–1457. DOI: 10.1111/ene.12422. PMID: 24698287.
40. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 478–484. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00014-9. PMID: 25843898.
41. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Чернявский А.Ю. и др. Картирование корковых представительства мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике. *Медицинский алфавит* 2017; 2: 21–25.
42. de Carvalho M., Miranda P.C., Luis M.L., Ducla-Soares E. Cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis patients: changes with disease evolution. *Muscle Nerve* 1999; 22(12): 1684–1692. PMID: 10567081.
43. 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.
44. Menon P., Kiernan M.C., Vucic S. et al. Cortical dysfunction underlies the development of the split-hand in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2014; 9: e87124. DOI: 10.1371/journal.pone.0087124. PMID: 24475241.
45. Devine M.S., Pannek K., Coulthard A. et al. Exposing asymmetric gray matter vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 782–787. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.006. PMID: 25844330.
46. Ravits J., Paul P., Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology* 2007; 68: 1571–1575. PMID: 17485643.
47. Menon P., Geevasinga N., van den Bos M. et al. Cortical hyperexcitability and disease spread in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2017; 24: 816–824. DOI: 10.1111/ene.13295. PMID: 28436181.
- nostic implications of cortical dysfunction in ALS. *Nat Rev Neurol* 2016; 12: 651–661. DOI: 10.1038/nrneurol.2016.140. PMID: 27658852.
26. 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: InTech; 2016: 47–72.
27. Vucic S., Cheah B.C., Kiernan M.C. Defining the mechanisms that underlie cortical hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol* 2009; 220: 177–182. DOI: 10.1016/j.expneurol.2009.08.017. PMID: 19716820.
28. Bae J.S., Simon N.G., Menon P. et al. The puzzling case of hyperexcitability in amyotrophic lateral sclerosis. *J Clin Neurol* 2013; 9: 65–74. DOI: 10.3988/jcn.2013.9.2.65. PMID: 23626643.
29. Do-Ha D., Buskila Y., Ooi L. Impairments in motor neurons, interneurons and astrocytes contribute to hyperexcitability in ALS: underlying mechanisms and paths to therapy. *Mol Neurobiol* 2018; 55: 1410–1418. DOI: 10.1007/s12035-017-0392-y. PMID: 28160214.
30. Turner M.R., Kiernan M.C. Does interneuronal dysfunction contribute to neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis? *Amyotroph Lateral Scler* 2012; 13: 245–250. DOI: 10.3109/17482968.2011.636050. PMID: 22424125.
31. Clark R., Blizzard C., Dickson T. Inhibitory dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: future therapeutic opportunities. *Neurodegener Dis Manag* 2015; 5: 511–525. DOI: 10.2217/nmt.15.49. PMID: 26619150.
32. Menon P., Kiernan M.C., Vucic S. Cortical hyperexcitability precedes lower motor neuron dysfunction in ALS. *Clin Neurophysiol* 2015; 126: 803–809. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.04.023. PMID: 25227219.
33. Vucic S., Nicholson G.A., Kiernan M.C. Cortical hyperexcitability may precede the onset of familial amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2008; 131(Pt 6): 1540–1550. DOI: 10.1093/brain/awn071. PMID: 18469020.
34. van Zundert B., Izaurieta P., Fritz E., Alvarez F.J. Early pathogenesis in the adult-onset neurodegenerative disease amyotrophic lateral sclerosis. *J Cell Biochem* 2012; 113: 3301–3312. DOI: 10.1002/jcb.24234. PMID: 22740507.
35. Vucic S., Cheah B.C., Yiannikas C., Kiernan M.C. Cortical excitability distinguishes ALS from mimic disorders. *Clin Neurophysiol* 2011; 122: 1860–1866. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.12.062. PMID: 21382747.
36. Attarian S., Azulay J.P., Lardillier D. et al. Transcranial magnetic stimulation in lower motor neuron diseases. *Clin Neurophysiol* 2005; 116: 35–42. PMID: 15589181.
37. Vucic S., Kiernan M.C. Abnormalities in cortical and peripheral excitability in flail arm variant amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 849–852. PMID: 17210625.
38. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Cortical contributions to the flail leg syndrome: Pathophysiological insights. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2016; 17: 389–396. DOI: 10.3109/21678421.2016.1145232. PMID: 26888565.
39. Geevasinga N., Menon P., Yiannikas C. et al. Diagnostic utility of cortical excitability studies in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2014; 21: 1451–1457. DOI: 10.1111/ene.12422. PMID: 24698287.
40. Menon P., Geevasinga N., Yiannikas C. et al. Sensitivity and specificity of threshold tracking transcranial magnetic stimulation for diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *Lancet Neurol* 2015; 14: 478–484. DOI: 10.1016/S1474-4422(15)00014-9. PMID: 25843898.
41. 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: 21–25. (In Russ.).
42. de Carvalho M., Miranda P.C., Luis M.L., Ducla-Soares E. Cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis patients: changes with disease evolution. *Muscle Nerve* 1999; 22(12): 1684–1692. PMID: 10567081.
43. 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.
44. Menon P., Kiernan M.C., Vucic S. et al. Cortical dysfunction underlies the development of the split-hand in amyotrophic lateral sclerosis. *PLoS One* 2014; 9: e87124. DOI: 10.1371/journal.pone.0087124. PMID: 24475241.
45. Devine M.S., Pannek K., Coulthard A. et al. Exposing asymmetric gray matter vulnerability in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroimage Clin* 2015; 7: 782–787. DOI: 10.1016/j.nicl.2015.03.006. PMID: 25844330.
46. Ravits J., Paul P., Jorg C. Focality of upper and lower motor neuron degeneration at the clinical onset of ALS. *Neurology* 2007; 68: 1571–1575. PMID: 17485643.
47. Menon P., Geevasinga N., van den Bos M. et al. Cortical hyperexcitability and disease spread in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur J Neurol* 2017; 24: 816–824. DOI: 10.1111/ene.13295. PMID: 28436181.

Информация об авторах: Бакулин Илья Сергеевич – м.н.с., врач-невролог, асп. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Москва, Волоколамское ш., д. 80. E-mail: bakulin@neurology.ru;
Пойдашева А.Г. – м.н.с., врач-невролог отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;
Чернявский А.Ю. – к.физ.-мат.н., инженер-исследователь отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;
Супонева Н.А. – д.м.н., проф. РАН, рук. отд. нейрореабилитации и физиотерапии ФГБНУ НЦН;
Захарова М.Н. – д.м.н., рук. 6-го неврол. отд. ФГБНУ НЦН;
Пирадов М.А. – акад. РАН, директор ФГБНУ НЦН

Information about the authors: Ilya S. Bakulin, junior researcher, PhD Candidate, Neurologist, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology. 125367, Russia, Moscow, Volokolamskoe sh., 80. E-mail: bakulin@neurology.ru;
Aleksandra G. Poydasheva, junior researcher, Neurologist, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Andrey Yu. Chernyavsky, PhD, engineer-researcher, Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Natal'ya A. Suponeva, D.Sci. (Med.), Professor of RAS, the Head of Department of Neurorehabilitation and Physiotherapy, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Maria N. Zakharova, D.Sci. (Med.), Head of the 6th Neurologic Department, Research Center of Neurology, Moscow, Russia;
Mikhail A. Piradov, Academician of RAS, Director of Research Center of Neurology, Moscow, Russia