

АКТИВНОСТЬ-ЗАВИСИМАЯ ТМС – СОВМЕЩЕНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ И ВРЕМЕННОЙ ИНФОРМАЦИИ

**П.А. Новиков^a, М.А. Назарова^a, М.Л. Решетников^a, К.Д. Козлова^a,
М.М. Макарова^a, В.В. Никулин^{a,b}**

*^a Центр нейроэкономики и когнитивных исследований, Институт
Когнитивных Нейронаук, Национальный исследовательский университет
«Высшая школа экономики», 101000, Россия, Москва, Кривоколенный
переулок, д. 3;*

*^b Департамент неврологии, Макс Планк институт по изучению когнитивных
и мозговых процессов, Германия, Штефаништрассе 1а, 04103 Лейпциг*

Аннотация

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) является средством модулирующего воздействия на мозг для его изучения в норме и при патологии. Важной проблемой, ограничивающей применение ТМС, является высокая вариативность ее эффектов. Становится очевидным, что эффект ТМС протокола – это не только свойство самого протокола, но следствие взаимодействий ТМС с индивидуальными особенностями нервной системы и ее текущим функциональным состоянием. Необходимо создание ТМС подходов, учитывающих текущее нейрональное состояние – подходов состояние/активность-зависимой ТМС. В работе представлено программное обеспечение, объединяющее возможности нейронавигации и учета текущего функционального состояния при ТМС.

Подача стимулов происходит автоматически при выполнении ряда заданных условий (например, начало движения, точное положение индуктора). Задержка запуска ТМС протестирована в эксперименте со

стимуляцией по условию начала сокращения мышцы. Разработка технического решения для навигационной активность-зависимой ТМС позволит вывести этот метод стимуляции мозга на новый уровень персонифицированного использования.

Ключевые слова: программное обеспечение (ПО), нейронавигация, активность-зависимая стимуляция, транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС), электромиография (ЭМГ), задержка запуска ТМС.

В последние годы спектр применения транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в психофизиологии и медицине расширился благодаря ее сочетанию с другими методами исследования нервной системы (магнитно-резонансной томографией (МРТ), электромиографией (ЭМГ), электроэнцефалографией (ЭЭГ) (Nazarova et al. 2017), транскраниальной электрической стимуляцией (Shpektor, Nazarova, & Feurra, 2017) и др.). Одной из серьезных проблем, ограничивающих применение ТМС, является высокая вариативность ее эффектов (Mitina et al., 2019; Ovadia-Caro et al., 2019), причины которой можно условно разделить на физические и физиологические. К физическим причинам в первую очередь относится нестабильная доза воздействия: вариативность индуцированного электрического поля в заданной области мозга от стимула к стимулу (например, в результате нестабильности положения ТМС-индуктора). Появление навигации по данным МРТ сделало возможным проведение ТМС с привязкой положения индуктора к индивидуальной анатомии мозга (Ruohonen & Karhu, 2010), но надежда на то, что внутрисубъектная вариативность ответов на ТМС значительно уменьшится при использовании МРТ-навигации, не оправдалась.

В этих условиях все более распространенным становится мнение, что эффект ТМС протокола – это не свойство протокола, а следствие воздействия

ТМС с учетом индивидуальных особенностей нервной системы и ее текущего функционального состояния (Ovadia-Caro et al., 2019; Thut et al., 2017). Становится ясной необходимость создания нового ТМС подхода – состояние-зависимой ТМС (сзТМС). Активно ведется поиск маркеров реактивности нервной системы на ТМС (Fedele et al., 2016; Iscan et al. 2016; Mäki & Ilmoniemi, 2010; C. Zrenner et al., 2020). Испытания сзТМС начинают проводиться на клинических популяциях (Revill et al., 2020; B. Zrenner et al., 2019). Большая часть таких исследований была выполнена в состоянии покоя (Thut et al., 2017). Также возможно использование сзТМС при выполнении моторных и когнитивных задач, аналогично стимуляционным подходам в исследованиях на животных с обучением (Edwardson, Avery, & Fetz, 2014).

В современных навигационных системах для ТМС единственным условием для принятия решения об инициации стимуляции является положение индуктора, в то время как физиологические параметры никак не учитываются. Мы разрабатываем нейронавигационное программное обеспечение (ПО) для адаптивной ТМС в зависимости от текущей нейрональной активности. Хотя ранее уже были реализованы различные системы МРТ-навигации для ТМС, до сих пор не было создано решения, включающего в одно ПО как информацию о положении индуктора, так и о текущем функциональном состоянии испытуемого.

Здесь мы описываем возможности разрабатываемого ПО «Нейронавигация TMSphi» (Новиков и др. 2020), представляем схему подключения оборудования для осуществления ЭМГ-зависимой ТМС и приводим результаты тестирования ПО в эксперименте, включая определение задержки запуска ТМС относительно момента возникновения заданных условий для стимуляции.

Методы

Программное обеспечение

ПО разрабатывается с использованием WPF (C#, XAML), Java для MS Windows 7 и выше. ПО получает информацию о положении и ориентации светоотражающих маркеров через программный интерфейс стереокамер Polaris (NDI, Канада). Формат данных MPT: nifti. ПО позволяет задавать мишени стимуляции согласно текущему положению индуктора, корректировать координаты мишени и требуемую ориентацию индуктора в ней, а также задавать границы допускаемых отклонений от них.

ПО принимает оцифрованный сигнал по протоколу LSL (Репозиторий LabStreamingLayer). В случае запуска ТМС в момент начала сокращения мышцы ПО обрабатывает сигнал двух каналов: *активного* (здесь – мышца, начало сокращения которой должно определять запуск ТМС) и *пассивного* (мышца, которая должна быть расслаблена в момент подачи ТМС импульса). В последующем *активный* канал может быть связан с другими типами текущей биологической активности, такими, как ЭЭГ, электрокардиограмма, многоклеточная активность и др. Для *активного* и *пассивного* каналов задаются пороги ($H_{\text{акт}}$ и $H_{\text{сп}}$ на рис. 1А). Активность считается *надпороговой*, если в пределах скользящего временного окна доля надпороговых фрагментов превышает заданную величину. В момент перехода *активного* канала в *надпороговое* состояние (относительно $H_{\text{акт}}$) при сохранении *подпорогового* состояния (относительно $H_{\text{сп}}$) *пассивным* каналом ПО отправляет триггер на виртуальный СОМ-порт при условии нахождения индуктора в заданных границах (рис. 1БВ). Отправка следующего триггера возможна только после нахождения *активного* канала в *подпороговом* состоянии (относительно $H_{\text{сп}}$) в течение заданного времени t_1 непрерывно (рис. 1А).

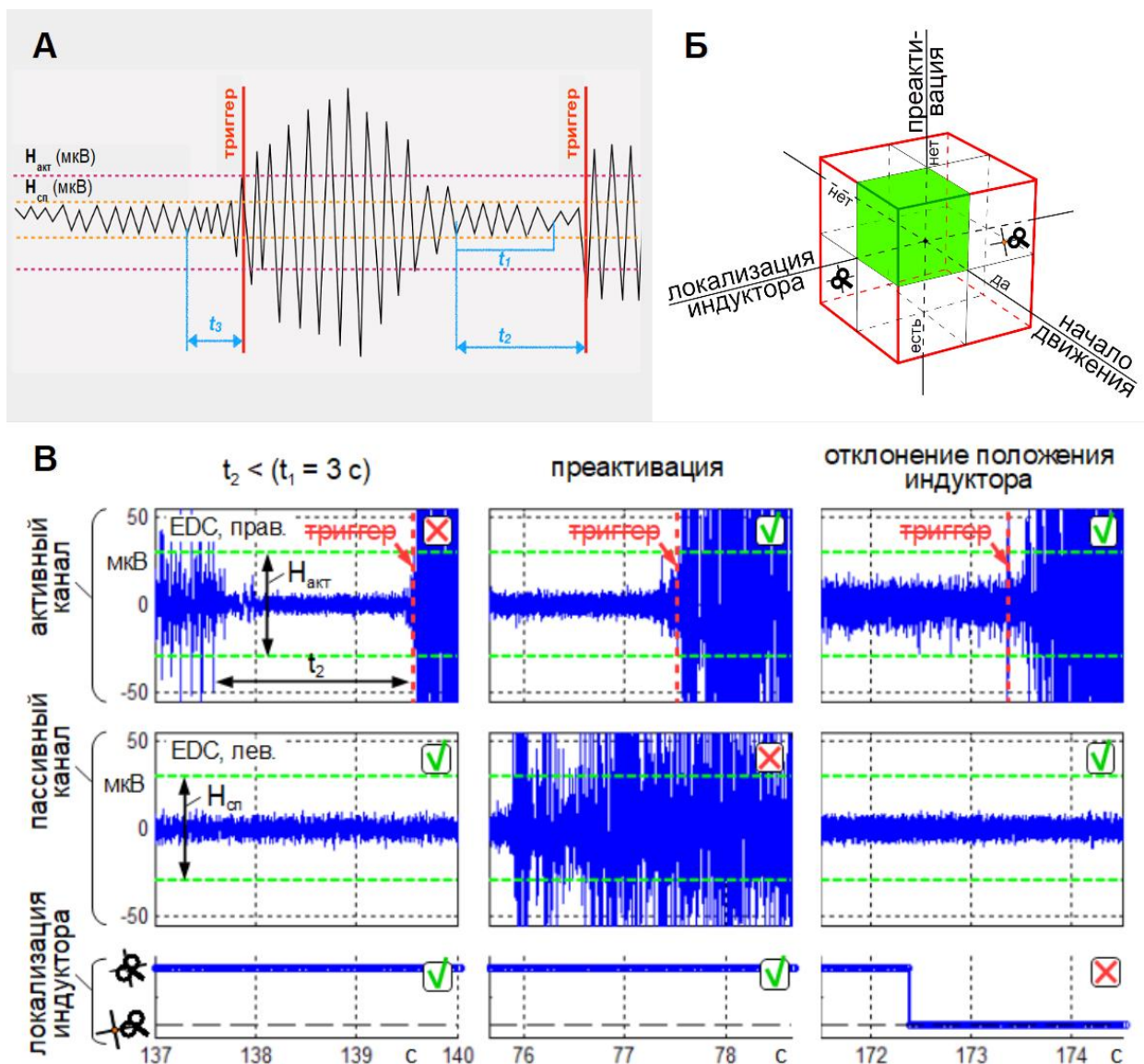


Рисунок 1 – Условия для запуска ТМС. **(А)** Схема запуска: t_3 – скользящее окно анализа начала сокращения *активной* мышцы (превышение порога $H_{акт}$), t_2 – время релаксации *активной* мышцы (отсутствие превышения $H_{сп}$) до следующего стимула, t_1 – минимально возможное значение для t_2 . **(Б)** Комбинация условий для формирования триггера: 1) начало сокращения *активной* мышцы после релаксации, 2) отсутствие преактивации *пассивной* мышцы, 3) локализация ТМС-индуктора внутри заданных диапазонов. **(В)** Примеры блокировки запуска ТМС.

Схема подключения оборудования

Для запускаемой по ЭМГ активность-зависимой ТМС (азТМС) было задействовано оборудование, подключенное по схеме на рис. 2 (поз. 1-9).

Сигнал от электродов (поз. 1) поступает в усилитель NVX36 (МКС, Россия) (поз. 2), откуда оцифрованный сигнал передается в компьютер (поз. 3) с ПО «NeoRec» (МКС, Россия) и ПО «Нейронавигация TMSphi». ПО «NeoRec» транслирует данные усилителя (фильтры верхних частот 0.1 Гц, режекторный фильтр 50 Гц) по протоколу LSL. Нейронавигационное ПО анализирует сигнал от усилителя и стереокамеры и в момент выполнения условий отправляет команду через виртуальный COM-порт на адаптер (поз. 6), формирующий на выходе прямоугольный импульс 5 В x 100 мс. Фронт импульса распознаётся установкой ТМС (поз. 7) как триггер для запуска стимуляции.

Для определения задержки запуска ТМС – промежутка времени между возникновением желаемых условий для стимуляции и непосредственно запуском ТМС – к одним и тем же электродам (поз. 1) дополнительно подключался усилитель BrainAmp DC (поз. 10-13). Вызванные моторные ответы (ВМО) записывались с использованием ПО BrainVision Recorder (BrainProducts, Германия). Post-hoc анализ ЭМГ выполнен в Matlab (MathWorks, США).

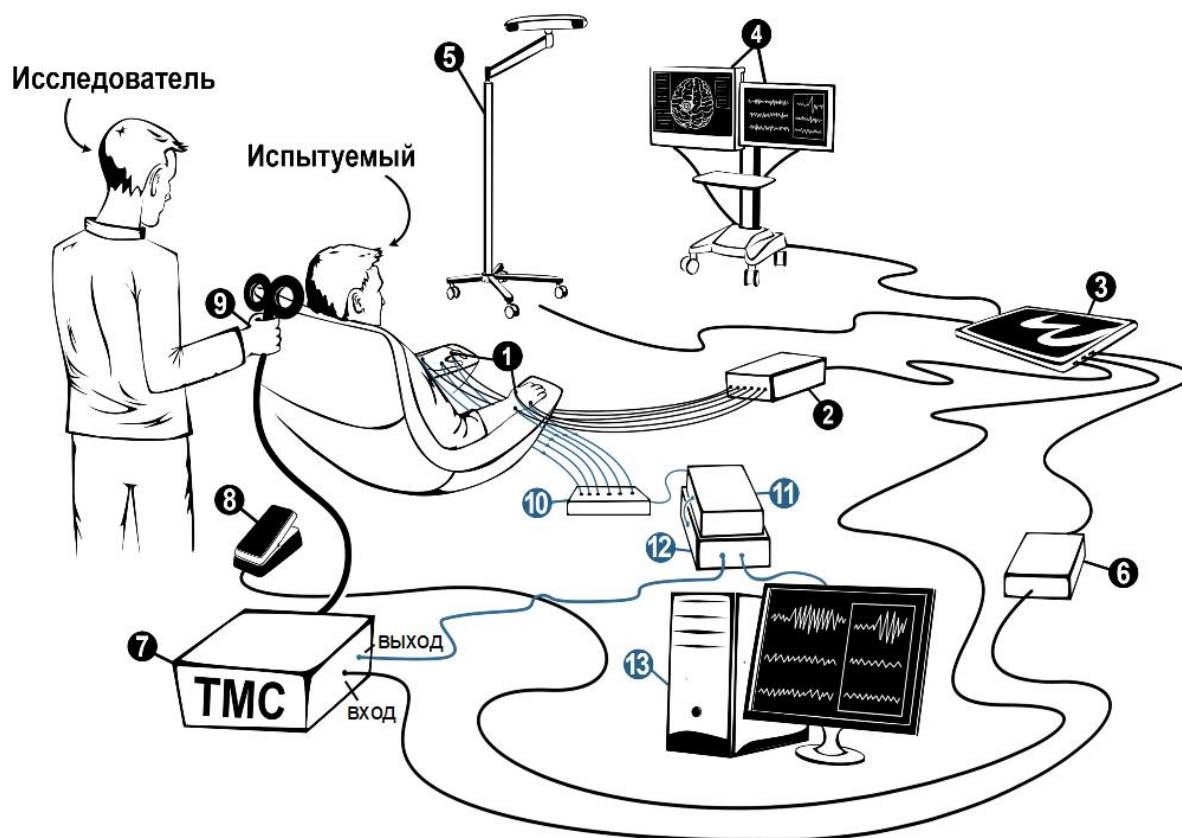


Рисунок 2 - Схема подключения оборудования. Элементы системы азТМС (черный цвет): 1 – ЭМГ-электроды, 2 – ЭЭГ/ЭМГ усилитель, 3 – компьютер с ПО «Нейронавигация TMSphi», 4 – дисплеи, 5 – стереокамера, 6 – адаптер, 7 – установка ТМС, 8 – педаль (для блокировки автоматического триггирования ТМС), 9 – ТМС-индуктор. Элементы дополнительного усилителя для определения задержки запуска ТМС (синий цвет): 10 – модуль подключения электродов, 11 – ЭЭГ/ЭМГ усилитель, 12 – блок синхронизации, 13 – компьютер.

ТМС-эксперимент

Для тестирования ПО был использован фрагмент экспериментов по исследованию изменений кортикоспинальной возбудимости ипсилатеральной первичной двигательной коры во время движения. Данные приведены для одного репрезентативного испытуемого (женщина, 21 год). Перед началом ТМС-эксперимента проводилась МРТ в режиме T1 (1.5 Тл, Philips, 256x256). ТМС-установка – MagProX100 (MagVenture, США), ТМС-

индуктор – СВ-60. Поверхностные ЭМГ-электроды (биполярный монтаж) фиксировались над мышцами *extensor digitorum communis* (EDC) обеих рук. ТМС протокол состоял в стимуляции горячей точки левой EDC в области первичной двигательной коры правого полушария на фоне разгибания 3-5 пальцев правой руки; ВМО записывались с EDC левой руки.

Параметры:

- *активный* канал – EDC правой руки;
- *пассивный* – EDC левой руки;
- $H_{\text{акт}} = 60, 100 \text{ и } 200 \text{ мкВ}$;
- $H_{\text{сп}} = 60 \text{ мкВ}$ для обоих каналов;
- частота дискретизации сигнала, принимаемого ПО – 1 кГц, записываемого дополнительным усилителем для электродов – 5 кГц и для триггерного канала – 1 кГц;
- $t_1 = 3 \text{ с}$;
- допустимые отклонения положения индуктора $\pm 2 \text{ мм}$ по координатам, максимально 3° .

Результаты

Разработанное ПО обладает функционалом для азТМС, позволяющим системе на базе данного ПО проводить азТМС с онлайн анализом как расположения ТМС-индуктора относительно структур мозга, так и текущей ЭМГ-активности по нескольким мышцам.

До начала основного эксперимента было проведено успешное тестирование функции блокировки ТМС при отклонении индуктора от заданного положения. На рис. 3 представлены результаты тестирования задержки запуска ТМС с учетом различных порогов $H_{\text{акт}}$ по *активному* каналу: от 19 до 29 мс. Время релаксации EDC правой руки более 3 с перед каждым стимулом подтверждает корректную работу автоматической

блокировки стимулов в случае недостаточной релаксации контрольной мышцы.

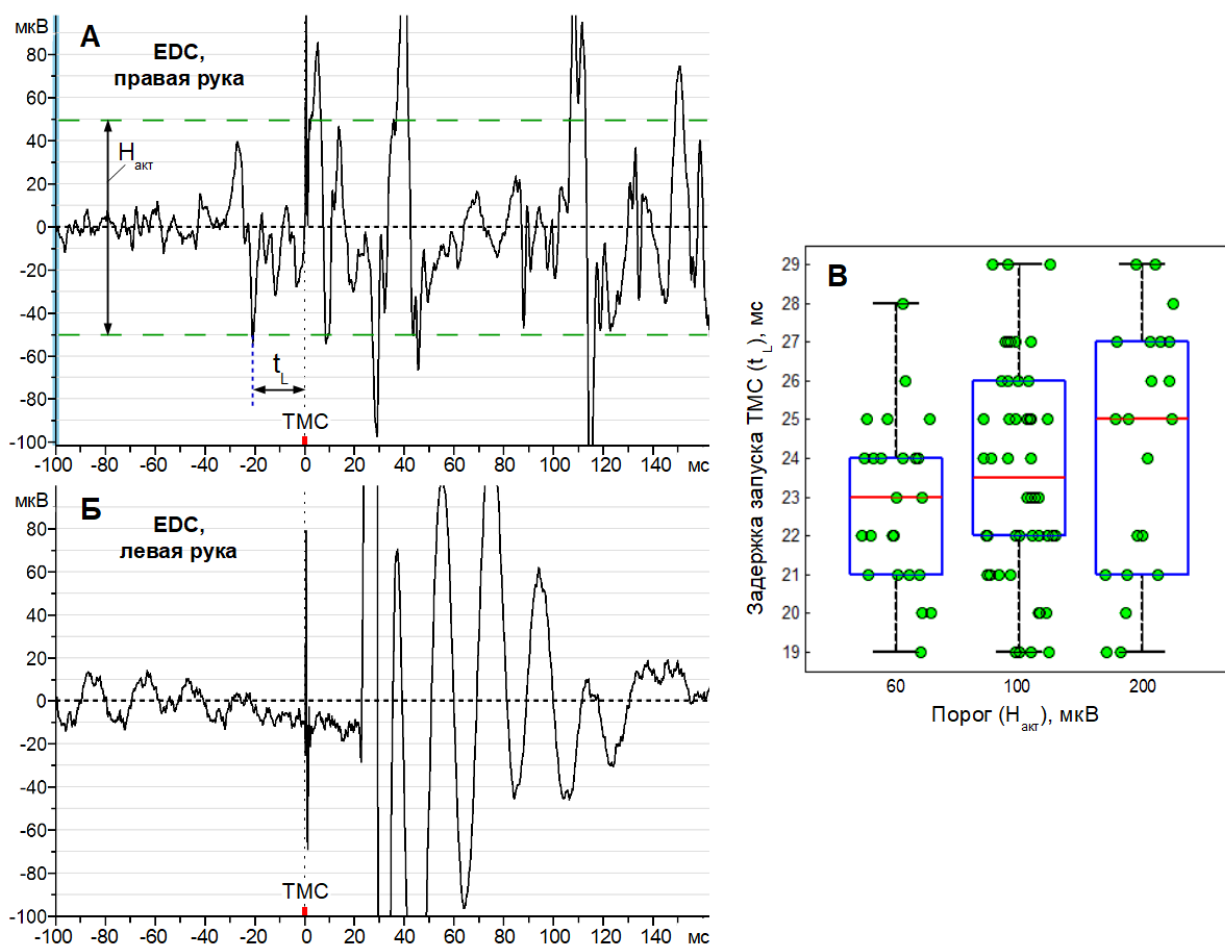


Рисунок 3 – Определение задержки запуска ТМС. (А) Фрагмент ЭМГ-активности правой EDC (*активный* канал): в случае превышения порога $H_{акт}$ происходит отправка триггера для запуска ТМС, t_L – задержка запуска ТМС. (Б) Фрагмент ЭМГ с ВМО с левой EDC. Начало отсчета совмещено с запуском ТМС. (В) Распределение задержки t_L при различных порогах $H_{акт}$: красная линия – медиана, прямоугольники ограничивают 2-й и 3-й квартили.

Обсуждение

Новизной разработанного для азТМС нейронавигационного ПО является комбинация пространственной информации о положении индуктора

(«где?») и временной информации о текущей ЭМГ активности («когда?») для принятия решения о моменте запуска ТМС. В существующих навигационных системах для ТМС осуществляется трекинг положения индуктора относительно структур мозга, но не предоставляется возможности одновременного учета функционального состояния испытуемого. В свою очередь, описываемые в литературе разработки для сзТМС не связаны с системами для МРТ-навигации (B. Zrenner et al., 2019).

Тестирование, проведенное в настоящей работе, показало разброс задержки запуска ТМС от 19 до 29 мс. Это также позволяет рассматривать данную установку как основу для запуска ТМС в зависимости от ЭЭГ-активности, по крайней мере, по результатам оценки мощности альфа и бета частот. Следует отметить, что для аналогичных моделей усилителей (NVX52) время передачи сигнала на уровне усилителя и его ПО составляет около 20 мс (Забодаев & Селищев 2018). Можно предположить, что использование усилителя с меньшим временем передачи сигнала (< 3 мс) (Bittium NeurOne System) позволит уменьшить задержку запуска ТМС, что необходимо, например, в случае ЭЭГ-зависимой ТМС от фазы мю-ритма (C. Zrenner et al., 2020).

азТМС в различные моменты выполнения задания является новым подходом для нейромодуляции. В дополнение к сзТМС в покое происходит не только оценка текущего состояния, но и целенаправленное изменение функционального состояния. Такие подходы уже начинают использовать как для модуляции моторной системы (Edwardson et al., 2014; Revill et al., 2020), так и для модуляции когнитивных функций (B. Zrenner et al., 2019).

Основным ограничением настоящей работы является проведение тестирования системы только для ЭМГ-зависимой ТМС. Разработанное ПО предполагает также использование данных других типов биологической активности. Его дальнейшее развитие возможно в сторону внедрения ЭЭГ-зависимых подходов ТМС, как с учетом уже активно изучаемых маркеров, таких как фаза мю-ритма (C. Zrenner et al., 2020) или мощность бета-ритма

(Takemi et al., 2013), так и новых маркеров, например, запуск ТМС по данным ЭМГ-ЭЭГ когерентности (von Carlowitz-Ghori et al., 2015).

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 18-79-00328).

Литература

Bittium NeurOne system. Retrieved from

<https://www.bittium.com/medical/bittium-neurone>

Edwardson, M. A., Avery, D. H., & Fetz, E. E. (2014). Volitional muscle activity paired with transcranial magnetic stimulation increases corticospinal excitability. *Frontiers in Neuroscience*, 8(DEC), 442.

<https://doi.org/10.3389/fnins.2014.00442>

Fedele, T., Blagovechtchenski, E., Nazarova, M., Iscan, Z., Moiseeva, V., & Nikulin, V. V. (2016). Long-Range Temporal Correlations in the amplitude of alpha oscillations predict and reflect strength of intracortical facilitation: Combined TMS and EEG study. *Neuroscience*, 331, 109–119.

<https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2016.06.015>

Iscan, Z., Nazarova, M., Fedele, T., Blagovechtchenski, E., & Nikulin, V. V. (2016). No Title. *Frontiers in Human Neuroscience*, 10(OCT2016), 504.

<https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00504>

Mäki, H., & Ilmoniemi, R. J. (2010). EEG oscillations and magnetically evoked motor potentials reflect motor system excitability in overlapping neuronal populations. *Clinical Neurophysiology : Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 121(4), 492–501.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.11.078>

- Mitina, M., Nikulin, V., Kulikova, S., Ushakov, V., Kartashov, S., Blagoveshchensky, E., ... Nazarova, M. (2019). P31-S Variability and interhemispheric asymmetry of the responses to paired-coil TMS of the primary motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 130(7), e103–e104. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.04.569>
- Nazarova, M. A. A., Blagoveschenskiy, E. D. D., Nikulin, V. V. V., & Mitina, M. V. V. (2017). Транскраниальная магнитная стимуляция с электроэнцефалографией: методология, экспериментальные и. Нервно-Мышечные БОЛЕ ЗНИ, 7(4), 20–32. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2017-7-4-20-32>
- NeoRec программа для регистрации ЭЭГ. Retrieved from <https://mks.ru/product/neorec/>
- Ovadia-Caro, S., Khalil, A. A., Sehm, B., Villringer, A., Nikulin, V. V., & Nazarova, M. (2019). Predicting the response to noninvasive brain stimulation in stroke. *Frontiers in Neurology*, 10(APR), 1–6. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00302>
- Revill, K. P., Haut, M. W., Belagaje, S. R., Nahab, F., Drake, D., & Buetefisch, C. M. (2020). Hebbian-Type Primary Motor Cortex Stimulation: A Potential Treatment of Impaired Hand Function in Chronic Stroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. <https://doi.org/10.1177/1545968319899911>
- Ruohonen, J., & Karhu, J. (2010). Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, 40(1), 7–17. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2010.01.006>
- Shpektor, A., Nazarova, M., & Feurra, M. (2017). Effects of transcranial alternating current stimulation on the primary motor cortex by online combined approach with transcranial magnetic stimulation. *Journal of Visualized Experiments*, 2017(127). <https://doi.org/10.3791/55839>
- Takemi, M., Masakado, Y., Liu, M., & Ushiba, J. (2013). Event-related desynchronization reflects downregulation of intracortical inhibition in

- human primary motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 110(5), 1158–1166. <https://doi.org/10.1152/jn.01092.2012>
- Thut, G., Bergmann, T. O., Fröhlich, F., Soekadar, S. R., Brittain, J. S., Valero-Cabré, A., ... Herrmann, C. S. (2017, May). Guiding transcranial brain stimulation by EEG/MEG to interact with ongoing brain activity and associated functions: A position paper. *Clinical Neurophysiology*, Vol. 128, pp. 843–857. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.01.003>
- von Carlowitz-Ghori, K., Bayraktaroglu, Z., Waterstraat, G., Curio, G., & Nikulin, V. V. (2015). Voluntary control of corticomuscular coherence through neurofeedback: a proof-of-principle study in healthy subjects. *Neuroscience*, 290, 243–254. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.01.013>
- Zrenner, B., Gordon, P., Kempf, A., Belardinelli, P., McDermott, E., Soekadar, S., Dahlhaus, F. M. (2019). Alpha-synchronized stimulation of the left DLPFC in depression using real-time EEG-triggered TMS. *Brain Stimulation*, 12(2), 532. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.12.753>
- Zrenner, C., Galevska, D., Nieminen, J. O., Baur, D., Stefanou, M. I., & Ziemann, U. (2020). The shaky ground truth of real-time phase estimation. *NeuroImage*, 214, 116761. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116761>
- Новиков П.А., Решетников М.Л., Назарова М.А., Грибов Д.А., Никулин В.В. (2020) Нейронавигация TMSphi. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ RU2020611493. Заявл. 27.12.2019; опублик. 03.02.2020 Бюл. №2, Реестр программ для ЭВМ. – 1 с. [Novikov P.A., Reshetnikov M.L., Nazarova M.A., Gribov D.A., Nikulin V.V. (2020) Neuronavigation TMSphi. Certificate of state registration of a computer program RU2020611493. Appl. 27.12.2019; published 03.02.2020 Bull. №2, Computer program registry – 1 p. (In Russ.)]
- Репозиторий LabStreamingLayer. Retrieved from <https://github.com/sccn/labstreaminglayer>

Забодаев С.В., Селищев С.В. (2018) Способ оценки латентности передачи данных в системах регистрации биопотенциалов головного мозга. Электронная техника. Серия 3: Микроэлектроника. 2(170):50-55.

ACTIVITY-DEPENDENT TMS – COMBINATION OF THE SPATIAL AND TEMPORAL INFORMATION

**P.A. Novikov^a, M.A. Nazarova^a, M.L. Reshetnikov^a, K.D. Kozlova^a,
M.M. Makarova^a, V.V. Nikulin^{a,b}**

*^a Centre for Cognition and Decision making, Institute for Cognitive Neuroscience,
National Research University Higher School of Economics; Russian Federation,
101000 Moscow, Krivokolenny sidewalk 3;*

*^b Department of Neurology, Max Planck Institute for Human Cognitive and Brain
Sciences; Germany, Stephanstr. 1a, 04103 Leipzig*

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a powerful tool for non-invasive brain modulation and investigation in normal and pathological conditions. One of the most serious problems limiting the TMS use is the high variability of its effects. In recent years, it became widely accepted that the effect of the TMS protocol is not a property of the protocol itself, but a consequence of the interactions of TMS with the neuronal system trait and state. Thus, it is necessary to develop TMS approaches that take into account the ongoing neuronal activity, the so-called state/activity-dependent TMS. This paper presents software that allows considering both the position of the stimulator and the ongoing neuronal activity for TMS triggering. Automatic TMS initiation was demonstrated when all the conditions were met (the beginning of the movement execution, lack of the unnecessary preactivation, the proper coil position). The delay for TMS triggering was tested in an experiment with stimulation triggered by the onset of the desired movement. The development of such technical solution for neuronavigated

activity-dependent TMS is important to bring TMS methodology to a new level of its individualized application.

Keywords: software, neuronavigation, activity-dependent stimulation, transcranial magnetic stimulation (TMS), electromyography (EMG), delay