

STIMULAREA MAGNETICĂ TRANSCRANIANĂ ÎN TULBURĂRI DE CONȘTIINȚĂ

**Diana Pîrvu – medic neurolog,
Alexandru Gasnaș – asistent universitar, cercetător științific,
Stanislav Groppa – academician AȘM, dr. hab. în med., prof. univ.,
Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”,
Laboratorul de Neurobiologie și Genetică Medicală
E-mail: Gasnas.alex@yahoo.com, +373 6998856**

Rezumat

Am revizuit literatura de specialitate privind stimularea magnetică transcraniană (TMS) la pacienții cu moarte cerebrală, comă, stare vegetativă și stare de locked – in. Stimularea magnetică transcraniană permite studierea non-invazivă a excitabilității cerebrale și poate extinde înțelegerea noastră a mecanismelor care stau la baza acestor tulburări. Cu toate

acestea, utilizarea acestei tehnici în leziunile cerebrale severe rămâne slab definită metodologic și trebuie să fie validată în continuare înainte de aplicarea clinică la acești pacienți.

Cuvinte-cheie: coma, stare vegetativă, stare de conștiință minimă, conștiință în traumatisme cerebrale, stimularea magnetică transcraniană

Summary. Transcranial magnetic stimulation in disorders of consciousness

We reviewed the literature concerning transcranial magnetic stimulation (TMS) in patients with brain death, coma, vegetative state and locked in state-. Transcranial magnetic stimulation allows non-invasive study of brain excitability and can expand our understanding of the mechanisms that underlie these disorders. However, using this technique in severe brain injuries remains poorly defined methodology and must be validated further before clinical application of these patients.

Key words: coma, vegetative state, minimal consciousness state, traumatic brain consciousness, transcranial magnetic stimulation

Резюме. Транскраниальная магнитная стимуляция при нарушениях сознания

Мы изучили литературу относительно транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у пациентов с диагнозом смерть мозга, в коме, в вегетативном состоянии и с синдромом замкнутого человека (locked-in). Транскраниальная магнитная стимуляция позволяет неинвазивное исследование возбудимости головного мозга и может расширить наше понимание механизмов, лежащих в основе этих нарушений. Однако, используя эту методику при тяжелых черепно-мозговых травмах, техника остается методологически недостаточно определена и должна быть подтверждена в дальнейшем перед клиническим применением у данных пациентов.

Ключевые слова: кома, вегетативное состояние, травматический сознание мозга, транскраниальная магнитная стимуляция

Introducere

Leziunile cerebrale severe constituie o problemă în creșterea a sănătății publice. Îmbunătățirile în terapie intensivă, au dus la un număr tot mai mare de pacienți care supraviețuiesc leziunilor cerebrale acute. În prezent, cu toate acestea, pacienții care suferă leziuni cerebrale traumatice severe, anoxice sau altele, sunt priviți ca un grup omogen cu un prognostic rezervat [43]. În practica clinică, noțiunea de prognostic în tulburările cronice ale conștiinței vine de la evaluarea clinică și a comportamentului. Pentru tulburările de conștiință, ca starea vegetativă (SV), cu disfuncții motorii și fluctuații de excitare determină aprecierea gradului de conștiință [37]. Greșeli de diagnostic în SV s-a dovedit a fi de 37- 43% [4,27]. Evaluarea clinică a funcției motorii la acești pacienți este un parametru important și, prin urmare, este determinat prin scorul Glasgow a Comei (GCS) și în alte scale ale comei. În plus, la pacienții în comă, ventilați, GCS reflectă, în principal cele mai bune răspunsuri motorii, ca scorul pentru răspunsurile oculare și verbale este adesea egal cu 0. Dacă funcția motorie este un parametru esențial în evaluarea nivelului de conștiință, obiectiv, investigațiile neurofiziologie trebuie să fie incluse în evaluarea profunzimii comei și tulburărilor cronice ale conștiinței.

Această revizuire oferă mai întâi o scurtă introducere a tehnicii de stimularea magnetică transcraniană (TMS), iar apoi situația actuală a studiilor efectuate în tulburări de conștiință. Am inclus aici lucrări pe TMS în moartea cerebrală, coma, starea vegetativă,

stare de conștiință minimă (MCS) și, sindromul locked-in (LIS). Articolele publicate în limba engleză au fost incluse folosind Medline și baze de date a ISI Web of Knowledge; termenii de căutare au fost „stimularea magnetică transcraniană „sau” stimularea magnetică „și „leziuni cerebrale” sau „coma”, „coma, posttraumatică” „moarte cerebrală”, „stare vegetativă persistentă”, „tulburări de conștiință”, „inconștiință”, „tetraplegie”, sindromul locked-in. În plus, referințele din articole au fost examinate pentru a identifica studii suplimentare.

Principiile generale ale TMS

Primele experimente de stimularea a cortexului motor prin scalpul intact au folosit șocurile electrice de înaltă tensiune și de scurtă durată (stimularea transcraniană electrică) [17], dar stimularea la intensitate mare, generează de obicei durere puternică de scalp. Dezvoltarea TMS [7] depășește această problemă de disconfort nedorit prin utilizarea unui câmp magnetic pentru a transmite stimulul electric prin scalp și craniu spre creier. Prin plasarea unui fir pe scalp și prin trecerea unui curent puternic și rapid schimbător prin ea, se produce un câmp magnetic care pătrunde în craniu și induce un curent electric în zona creierului situată sub bobină, care la rândul său străbate membranele neuronilor, rezultând un potențial postsinaptic excitator sau inhibitor [25]. În experimentele de TMS clasice, stimularea este transmisă cortexului motor primar și potențialele evocate motorii (MEPs) sunt înregistrate de la o suprafață musculară folosind electrozii electromiografici. TMS poate activa, inhiba

sau interfera cu activitatea diferitelor rețele cortico-corticale și cortico-subcorticale în funcție de parametrii de stimulare (locul stimulării, orientarea bobinei, stimulare bifazică sau monofazică, intensitatea stimulului și frecvența) și, efectele TMS apar în timpul stimulării sau pot induce multe schimbări prelungite. Factorii care contribuie la variabilitatea potențialelor evocate motorii (MEPs) includ activarea musculară sau stare de repaus a mușchiului țintă [38,8] facilitare nespecifică, cum ar fi contracția musculară facială și mișcările oculare în timpul înregistrărilor mușchilor mâinii [2], activitatea mentală a subiectului în timpul testării [31,39, 4, 21, 16]. Anumite stări de boală neurologică influențează parametrii TMS [15] deși, spasticitatea și hiperreflexia nu facilitează răspunsuri MEP la TMS. Totuși TMS activează neuronii corticospinali transinaptici [24] și, este mult mai sensibilă decât stimularea electrică transcraniană la inhibiția efectelor medicamentelor, dar pe de altă parte, ar putea avea o sensibilitate mai mare pentru a detecta leziunile presinaptice superficiale. Efectele diferitelor medicamente asupra măsurilor TMS sunt revizuite de Ziemann [9].

Este cunoscut că TMS este capabil să activeze neuronii inhibitori intracorticali în cadrul cortexului motor prin utilizarea unui model de impulsuri asociate de TMS [33]. Aici un stimul magnetic condiționat cauzează suprimarea răspunsului în mușchi la un șoc de testare, în cazul dat 1-6 m/sec mai devreme (adică inhibiție intracorticală (ICI). În contrast, dacă cei doi stimuli sunt separați de la 10 până la 15 m/sec, răspunsul la stimulul de testare este facilitat (adică facilitare intracorticală (ICF). ICI nu se observă atunci când stimulul de testare este evocat electric în loc de magnetic, ceea ce sugerează un fenomen inhibitor având loc la nivel cortical [28]. Se mai propune că efectul inhibitor este rezultatul activării interneuronilor GABA-ergici (acidul gamma-aminobutiric) [10,7]. Conectarea funcțională între diferite regiuni corticale poate fi investigată prin TMS. Conexiunile prin corpul calos între cele două emisfere cerebrale au fost mai întâi studiate de Ferbert și alți colaboratori [33] prin aplicarea unui stimul condiționat unei emisfere în timpul aplicării unui stimul de testare pentru cealaltă ieșire prin corpul calos dă naștere la inhibarea contralaterală a cortexului motor primar [40,48,28]. Perioada de repaus ipsilaterală (adică atunci când TMS se aplică pe cortexul motor în timpul contracției musculare voluntare, urmează o pauză a potențialelor evocate motorii (MEPs) determinate la electromiografie și este atribuită la inhibarea prin corpul calos și este sugerată ca un posibil marker pentru gradul de severitate al leziunilor cerebrale traumatice [93]. Inhibarea prin corpul calos s-a dovedit a fi absentă la

unii pacienți cu leziuni ale corpului calos deoarece se consideră că implică căi prin corpul calos [39]. Intrarea aferentă de asemenea este capabilă de a modifica excitabilitatea cortexului motor [31, 25]. Acest fenomen de inhibiție este denumit inhibiție aferentă de latență scurtă și este considerată a fi reglată de circuite colinergice muscarinice [29]. Fujiki și alții [37] au constatat că cantitatea de inhibiție aferentă de latență scurtă a fost semnificativ mai mică la pacienții cu leziune axonală difuză și a fost crescută semnificativ la o administrare a unei singure doze de donepezil, inhibitor de acetilcolinesterază. Impulsurile unice și asociate garantează o precizie temporală mare (în intervalul ms). Dacă o succesiune de impulsuri multiple se aplică la o anumită frecvență, stimularea se numește TMS repetitivă. Spre deosebire de TMS cu un singur impuls (spTMS), impulsurile multiple au efecte mai prelungite asupra creierului. Tipul efectului depinde de numărul, intensitatea și frecvența impulsului de stimulare. De exemplu, stimularea la frecvențe mai mici decât 1 Hz reduce excitabilitatea corticală [14, 19] în timp ce stimularea la frecvențe mai mari de 1 Hz tinde mai degrabă să crească decât să scadă excitabilitatea corticală [9]. Schimbările în excitabilitatea nevraxului observate în timpul TMS repetitive par complexe [35] și necesită studii atât la om, cât și pe animale pentru a explora mecanismele care stau la bază. Din cauza că TMS repetitiv a cortexului are potențialul de a induce activitate epileptică, limitele de siguranță au fost publicate pentru utilizarea TMS repetitive la om [27, 39]). În ciuda utilizării pe scară largă a tehnicilor TMS în neuroștiințe, numai 11 studii au fost publicate în ultimii 20 de ani, privind TMS în tulburările acute și cronice ale conștiinței.

TMS în moartea cerebrală

Două studii au fost publicate pe examinarea electrofiziologică a funcției motorii în moartea cerebrală. Firsching și colaboratorii săi [34] au folosit spTMS pentru a obține potențiale evocate motorii (MEPs) la 51 de pacienți în comă cu leziuni cerebrale primare în termen de 48 de ore de la debutul comei și le-au urmărit progresiv până la debutul morții cerebrale. Absența MEPs înainte de testul de apnee a fost observat la 15 pacienți, după apnee lipsa de testare a fost documentată la 36 de pacienți. Cu debutul morții cerebrale, eliminarea treptată a MEPs inițiale intacte a fost observată la 12 pacienți, iar la momentul absenței reflexelor nervilor cranieni, MEPs au fost absente la toți pacienții. SpTMS a fost folosită și de Ying și colab. [8] la trei pacienți cu moarte cerebrală și, la toți pacienții MEPs au fost raportate absente. Aceste studii arată că TMS poate documenta absența funcției cortexului motor în moartea cerebrală, dar TMS are doar un rol limitat în evaluarea morții cerebrale deoa-

rece sunt bine definite alte criterii de diagnostic ale morții cerebrale [1, 44].

TMS în comă

Cinci studii au evaluat MEPs corticale în faza acută a comei și au corelat concluziile la rezultatele clinice. În studiul deja menționat mai sus, Ying și colaboratorii [3] au examinat, de asemenea, 23 pacienți în comă. SpTMS nu a putut obține MEPs la 13 pacienți în condiții de bază, dar dacă a fost stimulat împreună cu un stimul dureros de răsucire a pielei de pe braț, spTMS a obținut MEPs clar vizibile la 5 din acești pacienți. Autorii au constatat ca MEPs au fost absente bilateral la 5 din 15 pacienți cu rezultate slabe (fie moarte sau stare vegetativă) și la 4 pacienți cu rezultate slabe, MEPs ar putea fi provocate doar în timpul stimulării dureroase. Pe de altă parte, MEPs au fost prezente bilateral în condiții inițiale la 6 pacienți cu rezultate slabe. Stimularea dureroasă a fost, de asemenea, aplicată chiar înainte de fiecare stimul magnetic pentru a facilita răspunsurile potențialului motor evocat într-un studiu pe 22 de pacienți în comă înregistrați în termen de o săptămână de la debutul comei [32]. Zenter și Rohde [3] au utilizat stimularea electrică transcranială pentru a evalua MEPs la un lot de 213 pacienți în comă și suplimentar efectuate spTMS în 39 cazuri. Examinarea a fost efectuată în termen de la 1 la 3 zile după ictus și potențialele evocate au fost corelate cu rezultatele pacienților, evaluate de scala Glasgow (GOS) 3 luni și 2 ani mai târziu. 13 din 18 pacienți cu absența MEPs magnetice provocate bilateral fie au decedat, sau au rămas în stare vegetativă. În grupul de 7 pacienți cu debut normal de MEPs bilateral, doi pacienți au arătat recuperare bună, un pacient a murit și un pacient a rămas în stare vegetativă. La 14 pacienți cu MEPs conservate bilateral dar întârziate, sau unilateral absente, 6 au decedat sau au rămas în stare vegetativă și nici o recuperare bună n-a avut loc. Rezultatele de la MEPs provocate electric au arătat ca 37 (100%) la pacienții cu MEPs absente au decedat, 23 (70%) pacienți cu MEPs unilaterale absente și 62 (43%) pacienți cu MEPs bilateral, fie normale sau întârziate au decedat sau au rămas în stare vegetativă. 29 (16%) au prezentat recuperare bună în cazul în care MEPs s-au păstrat pe cel puțin o parte. Aceste rezultate conduc la concluzia ca prezența MEPs (provocate fie electric sau magnetic) nu oferă nici o valoare prognostică, și numai lipsa MEPs bilateral provocate electric poate fi un semn de prognostic nefavorabil. Valoarea predictivă mai bună a lipsei obținerii MEPs electrice, dar nu magnetice ar putea fi explicate prin diferite mecanisme de activare a cortexului motor de aceste două tehnici. Așa cum stimularea electrică transcraniană activează direct celulele piramidale, TMS se consideră că activează

neuronii transsinaptici [24]. Când excitabilitatea corticală este scăzută, un stimul magnetic ar putea să nu fie destul de suficient pentru a excita cortexul motor din cauza pragului superior pentru activarea neuronilor. Un alt studiu de valoare clinică și predictivă a spTMS, MEPs a fost realizat de Schwarz și colaboratorii [39] la 30 de pacienți din terapie intensivă cu leziuni acute ale trunchiului cerebral, imediat după tratamentul de urgență. 10 pacienți au fost raportați ca fiind în comă, 12 în stupor, 7 somnolenți și 1 pacient complet treaz în momentul înregistrării MEP. Rezultatul a fost evaluat utilizând GOS trei luni mai târziu. 4 din 5 pacienți cu absența MEPs bilateral au arătat recuperare slabă (fie deces, sau stare vegetativă); unul a rămas cu handicap sever. În grupul de 25 de pacienți cu MEPs păstrate bilateral sau unilateral, 5 au murit sau au rămas în stare vegetativă și, 20 au avut handicap moderat sau sever. Acest studiu susține concluziile anterioare, ca MEPs evocate magnetic au o valoare de prognostic foarte limitată.

În rezumat, TMS nu permite nici o concluzie de prognostic privind rezultatul conștiinței. MEPs pot fi utile în evaluarea pacienților în comă, în special cu scopul de a defini mai precis gradul de disfuncție motorie, dar concluzia că TMS poate furniza informații suplimentare comparativ cu examenul clinic, rămâne controversată.

Direcțiile de viitor

Cele mai multe studii anterioare au cercetat MEPs obținute magnetic ca un potențial marker de prognostic, dar rezultatele generale arată că MEPs nu prezic rezultatul în traumatismele cerebrale severe. Una dintre limitările clasice a MEPs evocate magnetic în stările clinice pare a fi lipsa acestora la unii pacienți cu rezultat bun. În schimb, absența potențialelor evocate motorii corticale, senzoriale au 100% prognostic specific pentru netrezirea pacienților din comă, secundar leziunilor anoxice- ischemice și 87 – 99% în estimarea unui rezultat slab în coma traumatică [2]. O absență temporară a MEPs la pacienții comatoși poate fi din cauza leziunilor reversibile a căilor motorii sau din cauza scăderii excitabilității ca urmare a tratamentului (de exemplu sedare, medicamente antiepileptice). Cel puțin 3 ipoteze potențiale ar putea explica lipsa de valoare prognostică a TMS în rapoartele anterioare: a) diferențele metodologice de clasificare a anomaliilor MEP; b) Paradigme de stimulare a TMS (numai spTMS a fost folosită de către toți autorii și lipsesc paradigmele standardizate la pacienții care nu răspund; c) conștiința insuficient definită, deteriorată în populația de pacienți. Când excitabilitatea corticală este scăzută, stimulul magnetic unic s-ar putea să nu fie suficient de puternic pentru a excita cortexul motor, chiar și la o stimulare maximă;

prin urmare, tehnici de facilitare trebuie aplicate la pacienții în comă. Ca tehnică frecvent utilizată pentru contracție musculară voluntară la voluntari sănătoși, nu este posibilă de aplicat la pacienții care nu sunt conștienți, alte mijloace mai promițătoare de modulare a excitabilității corticale motorii (de exemplu stimularea premotorie, teta stimulare, stimularea cu impuls repetat a TMS asociate) trebuie să fie folosite. Studiile de imagistică a structurii cerebrale demonstrează că nivelul comportamental realizat în cele din urmă de către un pacient în urma leziunilor cerebrale severe, nu poate fi pur și simplu clasificate de gradul de leziune axonală difuză și leziune cerebrală ischemică directă [41]. Modificările în metabolismul cerebral și în excitabilitatea zonelor cerebrale izolate dintr-o leziune au fost raportate la animale și la oameni fiind implicate ca mecanisme relevante pentru recuperarea funcțională [5, 90]. Mecanismele care stau la baza acestor observații implică demascarea existentă, la conexiuni latente, orizontale [23] sau de modulare a eficacității sinaptice, cum ar fi potențarea pe termen lung sau de depresie pe termen lung [19].

Sistemele neurotransmițătoare implicate în medierea acestor efecte includ inhibitor GABA-ergici [42,41], precum și sistemul excitator glutamateric cu activarea receptorilor N-metil D-aspartat (NMDA) [42]. TMS a fost foarte utilă în înțelegerea mecanismelor care stau la baza reorganizării funcționale cerebrale după un accident vascular cerebral asociat fie cu recuperare spontană [12,22,36,29], sau ca urmare a neuroreabilitării. Impulsurile asociate și paradigmele de stimulare repetate ar putea identifica semnele de conectare ale creierului conservate la pacienții cu creier non-comunicativ deteriorat. Inhibarea prin corpul callos și inhibarea aferentă de latență scurtă sunt în valoare de explorare la pacienții cu tulburări de conștiință, deoarece acestea sunt markeri puternici de conectare.

De asemenea, TMS repetativ a zonelor creierului, altele decât cortexul motor, ar putea fi evaluată ca un potențial tratament, cu scopul principal de modulare a activității unor rețele corticale, subcorticale implicate în mecanismele fiziopatologice ale dereglărilor de conștiință [25,26,35,29].

Ca focalizare a câmpului magnetic direct în zonele creierului situate adânc sub scalp (de exemplu hipocamp, talamus, amigdală), practic în prezent, este încurajator să se evalueze posibilele beneficii terapeutice ale stimulării zonelor creierului altele decât cortexul motor, care poate juca un rol în atenție, memorie și de vorbire, cum ar fi procesele din cortexul prefrontal dorsolateral [11, 10], fronto- parietal [43, 12, 32], parietal- posterior [31] și, aria Wernicke [3]. Valoarea respectiva a diferitor metode de stimulare corticale invazive [14] și non- invazive [11] rămâne,

de asemenea, să fie stabilite în acest grup de pacienți.

Concluzii

Anticipăm că TMS nu va da răspunsuri clare despre predicția motorie sau rezultatul conștiinței în comă, stare vegetativă, ci mai degrabă că va extinde să înțelegem mecanismele care stau la baza acestor tulburări. Utilizarea acestei tehnici în leziuni cerebrale severe rămâne metodologic vag înțeles și trebuie să fie validate în continuare înainte de aplicare clinică la acești pacienți. Domeniul de neuroreabilitare nu are tratamente bazate pe dovezi în tulburările de conștiință și, TMS ar putea ajuta pentru a măsura obiectiv efectul farmacologic și intervenția terapeutică nefarmacologică. În cele din urmă, comunitatea medicală trebuie să definească cadrul etic ce permite studiul funcției și plasticitatea în aceste deteriorări necomunicative grave cerebrale la pacienți, prin definiție nu pot furniza acordul.

Bibliografie

1. Criteria for the diagnosis of brain stem death. Review by a working group convened by the Royal College of Physicians and endorsed by the Conference of Medical Royal Colleges and their Faculties in the United Kingdom. *J R Coll Physicians Lond* 1995; 29:381-382.
2. Andersen B., Rosler K.M., Lau tzen M. Nonspecific facilitation of responses to transcranial magnetic stimulation. *Muscle Nerve* 1999; 22:8 5'7-8 63.
3. Andoh J., Artiges E., Pallier C., Riviere D., Mangin J.F., Paillere-Martinot L., Martinot J.L. Primarily infrequent effects of transcranial magnetic stimulation over Wernicke's area modulate word detection. *Cereb Cortex* 2008; 18: 210-216.
4. Andrews K., Muphy L., Munday R., Littlewood C. Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *Br Med J* 1996; 313:13-16.
5. Andrews R.J. Transhemispheric diaschisis. A review and comment. *Stroke* 1991; 22: 219 43-949.
6. Barba C., Formisano R., Sabatini U., Cicinelli P., Hagberg G.E., Marconi B., Ciurli P., Bianciardi M., Matteis M. Dysfunction of a structurally normal motor pathway in a brain injury patient as revealed by multimodal integrated techniques. *Neurocase* 2006; 12 232-235.
7. Barker A.T., Jalinous R. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; i: 1106-1107.
8. Bassetti C., Mathis J., Hess C.W. Multimodal electrophysiological studies including motor evoked potentials in patients with locked-in syndrome: report of six patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:1403-1406.
9. Berardelli A., Inghilleri M., Rothwell J.C., Romeo S., Curra A., Gilio F., Modugno N., Manfredi M. Facilitation of muscle evoked responses after repetitive cortical stimulation in man. *Exp Brain Res* 1998; 122:19-84.
10. Boroojerdi B., Battaglia F., Muellbacher W., Cohen L.G. Mechanisms influencing stimulus-response properties of the human corticospinal system. *Clin Neurophysiol* 2001; 112:931-937.

11. Brandt S.A., Ploner C.J., Meyer B.U., Leistner S., Villringer A. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over dorsolateral prefrontal and posterior parietal cortex on memory-guided accades. *Exp Brain Res* 1998; 118: 197-204.
12. Butefisch C.M., Netz J., Wessling M., Seitz R.J., Homberg V. Remote changes in cortical excitability after stroke. *Brain* 2003; 126: 470-481.
13. Caramia M.D., Cicinelli P., Paradiso C., Mario-renzi R., Zarola F., Bemardi C., Rosşini P.M. Excitability changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991;81: 243-250.
14. Chen R., Classen J., Gerloff C., Celnik P., Wassermann E.M., Hallett M., Cohen L.G. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1991;48: 398-403.
15. Chen R., Cros D., Curra A., Di Lazzaro V., Lefaucheur J.P., Magistris M.R., Mills K., Roesler K.M., Triggs W.J., Ugawa Y., Ziemann U. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 2008; 119: 504-532.
16. Chen R., Samii A., Canos M., Wassermann E.M., Hallett M. Effects of phenytoin on cortical excitability in humans. *Neurology* 1997; 49: 881-883.
17. Chouinard P.A., Leonard G., Paus T. Changes in effective connectivity of the primary motor cortex in stroke patients after rehabilitative therapy. *Exp Neurol* 2006; 201:375-387.
18. Cincotta M., Iozzi F., Zaccan G., Boryhereşi A., Lori S., Cosottini M., Cantello R. Motor imagery in a locked-in patient: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Ital J Neurol Sci* 1999; 20:37-41.
19. Cooke SF, Bliss TVP. Plasticity in the human central nervous system. *Brain* 2006; 129: 1659-1673.
20. Crossley M., Shiel A., Wilson B., Coleman M. R.; Gelling L., Fryer T., Boniface S., Pickard J. Monitoring emergence from coma following severe brain injury in an octogenarian using behavioural indicators, electrophysiological measures and metabolic studies: a demonstration of the potential for good recovery in older adults. *Brain Inj* 2005, 19: 729-737.
21. Daskalakis Z.J., Chdstensen B.K., Chen R., Fitzgerald P.B., Zipursky R.B., Kapur S. Effect of antipsychotics on cortical inhibition using transcranial magnetic stimulation. *Psychopharmacology (Berl)* 2003; 170: 255-262.
22. Delvaux V., Alagona G., Gerard P., De Pasqua V, Pennişi G., de Noordhout A. M. Post-stroke reorganization of hand motor area: a 1-year prospective follow-up with focal transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2003 ; 114: 1217 -1225.
23. Di Lazzaro V., Oliviero A., Meglio M., Cioni B., Tamburrini G., Tonali P., Rothwell J.C. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2000; 111: 794-199.
24. Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., Mazzone P., Insola A., Ranieri F., Tonali P.A. Corticospinal volleys evoked by transcranial stimulation of the brain in conscious humans. *Neurol Res* 2003; 25: 143-150.
25. Di Lazzaro V., Oliviero A., Pilato F., Satumo E., Dileone M., Mazzone P., Insola A., Tonali P.A., Rothwell J.C. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004; 115:255-266.
26. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., Pennişi M.A., Di Giovanni S., Zito G., Tonali P., Rothwell J.C. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000;135:455-461.
27. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., Pennişi M.A., Pilato F., Zito G., Dileone M., Nicoletti R., Pasqualetti P., Tonali P.A. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol* 2003; 547: 485-496.
28. Di Lazzaro V., Oliviero A., Profice P., Saturno E., Pilato F., Insola A., Mazzone P., Tonali P., Rothwell J.C. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998; 109:391-401.
29. Di Lazzaro V., Oliviero A., Tonali P.A., Marra C., Daniele A., Profice P., Satumo E., Pilato F., Masullo C., Rothwell J.C. Noninvasive in vivo assessment of cholinergic cortical circuits in AD using transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002; 59: 392-397.
30. Eichhammer P., Langguth B., Wiegand R., Khanaz A., Frick U., Hajak G. Allelic variation in the serotonin transporter promoter affects neuromodulatory effects of a selective serotonin transporter reuptake inhibitor (SSRI). *Psychopharmacology (Berl)* 2003, 166: 294- 297.
31. Facchini S., Muellbacher W., Battaglia F., Borojerdi B., Hallett M. Focal enhancement of motor cortex excitability during motor imagery: a transcranial magnetic stimulation study. *Acta Neurol Scand* 2002; 105: 146- 151.
32. Facco E., Baratto F., Munari M., Dona B., Casartelli Liviero M. Behr AU. Giron CP. Sensorimotor central conduction time in comatose patients. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991; 80: 469-476.
33. Ferbert A., Pori A., Rothwell J.C., Day B.L., Colebatch J.G., Marsden C.D. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J Physiol* 1992; 453: 525-546.
34. Firsching R., Wilhelms S., Csescei G. Pyramidal tract function during onset of brain death. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 84: 321 -324.
35. Fitzgerald P.B., Fountain S., Daskalakis Z.J. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006; 117 : 2584-2596.
36. Fridman E.A., Hanakawa T., Chung M., Hummel F., Leiguarda R.C., Cohen L.G. Reorganization of the human ipsilateral premotor cortex after stroke. *Brain* 2004; 127: 747- 758.
37. Fujiki M., Hikawa T., Ishii TAK, Kobayashi H. Reduced short latency afferent inhibition in diffuse axonal injury patients with memory impairment. *Neurosci Lett* 2006; 405: 226-230.
38. Funase K., Miles T.S., Gooden B.R. Trial-to-trial fluctuations in H-reflexes and motor evoked potentials in human wrist flexor. *Neurosci Lett* 1999.271:25-28.

39. Gandevia S.C., Rothwell J.C. Knowledge of motor commands and the recruitment of human motoneurons. *Braîn* 1987; 110: 1117- 1130.

40. Gerloff C., Cohen L.G., Floeter M.K., Chen R., Corwell B., Hallett M. Inhibitory influence of the ipsilateral motor cortex on responses to stimulation of the human cortex and pyramidal tract. *J Physiol* 1998;510: 249-259.

41. Giacino J.T., Hirsch J., Schiff N., Laureys S. Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 2006;87: S67-16.

42. Hamzei F., Liepert J., Dettmers C., Weiller C., Rijntjes M. Two different reorganization patterns after rehabilitative therapy: An exploratory study with fMRI and TMS. *Neuroimage* 2006;31: 710-720.