

А.В. Карташев¹, В.Б. Войтенков², Л.Н. Киселева¹

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ГЛИОМ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹ ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий
Минздрава России² ГУ НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург

В обзоре рассматриваются вопросы диагностики глиом головного мозга с помощью относительно новой методики—транскраниальной магнитной стимуляции. Показано, что данный метод является, простым в исполнении и интерпретации и полезным с практической точки зрения. Представлены данные по современному состоянию вопроса по сведениям зарубежной и отечественной печати.

Динамическое наблюдение и оценка результатов терапии больных злокачественными глиомами головного мозга является сложной и актуальной проблемой современной медицины. Данная проблема требует высокотехнологичных методик диагностики и мультидисциплинарного подхода в ее решении, входит в сферу интересов нейрохирургов, лучевых терапевтов, неврологов и онкологов. Частота первичных опухолей центральной нервной системы составляет от 7,42 до 13,9 случаев на 100 000 населения в год [3]. При этом злокачественные глиомы встречаются в 30-60 % [4]. Средний возраст больных обычно варьирует в пределах 55-65 лет [20]. По данным МНИОИ им. П.А. Герцена, десятилетний прирост заболеваемости с 1999 по 2009 г. составил 38 % [1]. Несмотря на использование различных методов воздействия и их комбинации, средняя продолжительность жизни больных с анапластическими глиомами не превышает 9-10 мес от момента установления диагноза.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС)—относительно новая диагностическая и терапевтическая методика, введенная в клиническую практику в 1980-е годы [7]. До этого времени в основном применялась транскраниальная электрическая стимуляция головного мозга, сопряженная с выраженными болевыми ощущениями и опасностью провоцирования судорожных приступов.

Ранние попытки стимуляции головного мозга с помощью магнитного поля относятся еще ко второй половине XIX века, а впервые собственно транскраниальную магнитную стимуляцию с помощью индукционной катушки описал

д'Арсонваль в 1896 г [11]. Развитие технологии и нейрофизиологические открытия второй половины XX века позволили создать работоспособную методику ТКМС.

В ходе изучения новой методики было показано, что она безопасна и информативна при широком спектре патологических состояний самой разной природы. Применение ее в нейроонкологии началось со второй половины 80-х годов. Основным поводом для беспокойства в связи с магнитной стимуляцией нервной системы была возможная индукция эпилептических припадков. Тем не менее, в ряде научных работ и в ходе длительного клинического применения было показано, что ТКМС не только чрезвычайно редко индуцирует судорожные приступы, но и является информативной в диагностике эпилепсии [13, 17]. Крупным достоинством ТКМС по сравнению с классической электроэнцефалографией и транскраниальной электростимуляцией является безболезненность процедуры, что позволяет широко применять ее также и в педиатрической практике.

Основой ТКМС является наложение на ту или иную точку головы, шеи или по ходу нервных стволов электромагнитного импульса, индуцирующего собственный электрический потенциал нейронов. Произшедшее движение регистрируется с помощью стандартных миографических методик. При наложении импульса в проекции моторной зоны коры (на кортикальном уровне) регистрируется вызванный моторный ответ (ВМО). Он обладает характеристиками порога, латентности, амплитуды и формы. При последующем наложении импульса на уровне шейного или поясничного утолщения (сегментарный уровень) и получении ВМО производится расчет времени центрального моторного проведения (ВЦМП). Все перечисленные параметры, получаемые при проведении ТКМС, могут существенно изменяться при той или иной патологии центральной и периферической нервной системы. В частности, удлинение ВЦМП, латентности ВМО и нарушение его формы происходит при инсультах, рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе, менингоэнцефа-

литах. В случаях с опухолями ЦНС можно говорить о большом разнообразии получаемых данных. В первую очередь параметры ТКМС, естественно, меняются в зависимости от локализации и распространенности процесса.

При опухолях головного мозга стандартные параметры ТКМС—ВМО и ВЦМП ожидаемым образом изменяются. При локализации опухоли непосредственно в области моторной коры может происходить выраженное замедление времени центрального моторного проведения, удлинение латентности ВМО, снижение его амплитуды. При опухолях ствола изменение параметров напрямую зависит от ее локализации, размеров и степени вызываемых ею компрессионных нарушений [5, 15, 22].

Показано, что при различных опухолях (глиомах и невриномах) среднего мозга, моста и продолговатого мозга наблюдается удлинение латентности ВМО и увеличение ВЦМП. Отмечается, что после нейрохирургического вмешательства латентность ВМО и ВЦМП снижается. Амплитуда вызванных моторных ответов значительно не меняется [2]. Наблюдаемое после оперативного удаления опухоли уменьшение ВЦМП и укорочение латентности ВМО отражает снижение компрессионного воздействия опухоли на стволовые структуры. Данные изменения и их динамика широко распространены, хотя и не носят специфического характера, отражая в основном механические аспекты воздействия новообразования на головной мозг как фокально, так и в целом. Однако, с помощью ТКМС возможны оценка более тонких аспектов взаимодействия опухоли и ЦНС, общих вопросов пластичности ЦНС при опухолях, а также решение сугубо практических вопросов предоперационной подготовки и нейронавигации.

ТКМС играет большую роль в оценке пластичности и восстановления нервной системы после вмешательств по поводу новообразований головного мозга. Пластичность—механизм, обеспечивающий потенциальную способность ЦНС компенсировать повреждения. Существует большое количество функциональных связей между центрами головного мозга, которые нарушаются при дефектах моторного проведения, но, с другой стороны, их существование способствует компенсации этих дефектов [10]. Мозг человека—система, сочетающая местную специализацию с глобальной интеграцией [34].

Группа авторов [8] показала, что у пациентов с глиомами головного мозга по сравнению со здоровыми добровольцами существенно нарушались как фокальные, так и интегративные функции ЦНС: страдали психомоторное функционирование, внимание, процессинг информации, рабочая память. У пациентов с глиома-

ми имелись различные нарушения организации биоэлектрических ритмов и их соотношения, отражающие нарушение нормальной деятельности функциональных связей ЦНС. Известно, что у пациентов с глиомами нарушение когнитивной функции не может быть обусловлено лишь фокальными нарушениями в связи с опухолью, а применение лучевой терапии ухудшает ее далее и в сильной степени. Это может объясняться, помимо всего прочего, нарушением функциональных связей моторных и немоторных центров в головном мозгу [18].

Сведения о нарушении деятельности областей, никак не пораженных первичным процессом и лишь связанных с поврежденными зонами, приводились еще в начале прошлого века С. Монаковым [35], когда были предложены термины *diaschisis associative*—кортикальная дисфункция из-за нарушений связей ипсилатерального полушария и *diaschisis commissuralis*—дисфункция вследствие нарушений в контралатеральном полушарии.

Весьма важно, что при медленно развивающихся нарушениях, к которым в общем случае относятся и глиомы, в мозгу наблюдается реорганизация, характеризующаяся в том числе и изменением локализации основных моторных центров. Сравнение остро развивающихся повреждений—например, инсультов—и медленных повреждений, к которым можно отнести глиомы, показывает, что восстановление после удаления глиомы отличается гораздо большей полнотой, чем восстановление после инсульта аналогичной локализации и объема; это положение объективизируется различными нейрофизиологическими методиками, в частности ТКМС [12].

Восстановление после повреждения включает в себя установление ранее не существовавших связей, а также пробуждение к активности до того неактивных областей коры и подкорковых структур [24]. Определенная часть моторной коры практически не участвует в выполнении функции движения, однако в случае потери зон, обычно отвечающих за это, эти неактивные области способны обеспечить некоторую степень восстановления. Это облегчается тем, что центральное представительство мышц и движений организовано в коре головного мозга по мозаичному принципу [6].

Выявление «спящих» моторных зон важно для оценки объема нейрохирургического вмешательства и прогноза восстановления функций после него. Резекция без проведения картирования глиом в среднем в 20% случаев приводит к устойчивому неврологическому дефициту [29]. В этих условиях важно учитывать, что ТКМС позволяет картировать моторные зоны коры и прогнозировать восстановление их функ-

ции [38]. Показано также, что с помощью ТКМС можно выявить и уточнить степень реорганизации моторной зоны у пациентов с глиомами прецентральной локализации [39].

С помощью магнитной стимуляции показано, что инфильтрация глиомой нервной ткани ведет к ее перестройке с «миграцией» моторных зон от своего классического расположения [14]. На материале 77 пациентов с глиомами различной локализации, прошедших картирование до и после операции, показано, что восстановление функции после операции может прогнозироваться, и данная методика позволяет точнее оценивать объем оперативного вмешательства и возможные его последствия. ТКМС широко применяется в этих целях с применением методики картирования моторной коры [36].

Картирование моторной коры с помощью ТКМС — относительно простая, неинвазивная и недорогая методика. Она основана на исследовании ВМО при стимуляции контралатерального полушария специальным койлом, позволяющим добиться более специфической активации нейронов по сравнению со стандартным [37]. Применение картирования моторной коры перед нейрохирургическим вмешательством по поводу глиом существенно улучшает представление об опухоли и способствует более уверенному прогнозу восстановления функций после операции [31]. Должным образом проведенное и учтенное при оперативном вмешательстве картирование позволяет снизить риск развития в послеоперационном периоде устойчивого неврологического дефицита до 2% случаев [26].

При опухолях головного мозга картирование необходимо, в частности, для точного выявления моторной зоны во время нейрохирургического вмешательства (интраоперационная ТКМС). В этих условиях магнитная стимуляция весьма информативна — так, ряд авторов [27] приводят сведения о том, что им удалось точно локализовать моторную зону у 11 из 12 пациентов, опухоли у которых (в 7 случаях глиомы, в 4 — менингиомы и в 1 — метастаз) располагались в опасной близости от роландовой борозды. Представляет интерес, что ТКМС проводилась до трепанации черепа. Таким образом, с помощью ТКМС (ее модификации с серией импульсов) можно существенно облегчить последующую нейронавигацию и обеспечить минимизацию оперативного вмешательства. ТКМС применяется для оценки не только моторного представительства движений конечностей, но и для картирования речевых центров. В ряде работ [30] сообщалось об эффективности ТКМС в локализации речевой зоны коры при планировании оперативных вмешательств по поводу оперкулярных глиом доминирующего полушария.

Благодаря применению этой методики авторам удалось добиться практически полного отсутствия афатических нарушений в позднем послеоперационном периоде. Также следует упомянуть об оценке с помощью ТКМС проведения по двигательным путям лицевого нерва — работы на эту тему появлялись еще в 80-е годы [31].

Согласно ряду исследований [31], ТКМС является единственным достоверным методом картирования моторной зоны коры в предоперационном периоде при различных опухолях головного мозга. Авторы считают, что магнитная стимуляция безусловно превосходит непосредственную электрическую стимуляцию коры.

Наилучшим методом картирования коры считается активное сочетание магнитной стимуляции с функциональной МРТ, позитронно-эмиссионной томографией и прочими нейровизуализационными методиками [16].

Еще одним интересным явлением, выявляемым с помощью ТКМС, является ипсилатеральное проведение — феномен, практически не встречающийся у здоровых людей. Известно, что пирамидные тракты, так же, как и зрительные пути, осуществляют неполный перекрест. Видимо, ипсилатеральные волокна начинаются в основном от дополнительных моторных областей, причем эти волокна составляют около 15% кортикоспинального пути [21]. В нормальном состоянии ответственные за генерацию ипсилатеральных сигналов структуры находятся в заторможенном состоянии, а при патологических условиях растормаживаются [19]. Распределение перекрещивающихся и не перекрещивающихся волокон у разных людей подвержено большой изменчивости [22]. В патологических условиях (при грубом нарушении проведения по кортикоспинальным путям в пределах одного из полушарий, при гемиатрофии) ипсилатеральное проведение начинает играть определенную роль [33]. Таким образом, при наложении в этих условиях магнитной стимуляции ВМО может регистрироваться не только с контралатеральной, но и с ипсилатеральной стороны. На материале семи пациентов [9] с глиомами и пятнадцати здоровых добровольцев показано, что у здоровых ТКМС-признаков ипсилатерального проведения не было совсем, в то время как у пациентов с глиомами при стимуляции здорового полушария оно выявлялось. Авторы также указывают на то, что объем глиом у всех пациентов не соответствовал моторному дефициту, т.е. ипсилатеральное проведение, выявленное при помощи ТКМС, могло в некоторой степени компенсировать дефект в пораженном полушарии.

Сходные сведения приводят и другие авторы [28], показавшие, что ипсилатеральное про-

ведение, выявляемое с помощью интраоперационной стимуляции коры в сочетании с функциональной МРТ, у пациентов с различными опухолями в области роландовой борозды наблюдается значительно чаще, чем у здоровых людей. Этими авторами также указывается на важность учета феномена пластичности нервной системы в практической нейрохирургии и оценка его с помощью функциональных методик.

В определенной связи с данными вышеизложенных работ находятся приводимые [23] сведения о значении выявляемых с помощью ТКМС влияний на нисходящие проприоцептивные чувствительные пути. Приводимые авторами данные могут свидетельствовать о важности перекрестных влияний спинного и головного мозга в ходе реорганизации биоэлектрической активности при опухолях ЦНС. В основном, в данном исследовании исследовался так называемый период молчания. Период молчания, исследуемый с помощью ТКМС, отражает тормозные воздействия в ЦНС, в частности, активность ГАМК-ергической системы [5]. Его изменения при опухолях головного мозга, в том числе и при глиомах, изучены мало. Учитывая простоту оценки периода молчания, его изучение в этом направлении может быть весьма перспективным.

Приведенные в обзоре данные с убедительностью показывают, что ТКМС весьма информативна при диагностике опухолей ЦНС различной локализации, в частности, глиом. Еще более важной данная методика является для предоперационной подготовки и прогноза восстановления функций после нейрохирургического вмешательства.

Несмотря на длительную историю применения методики при различных типах патологии нервной системы и относительно широкое применение ее в нейрохирургической практике, в отечественной неврологии и нейрохирургии ТКМС представлена недостаточно широко. Невелико и количество отечественных научных публикаций на тему применения методики при опухолях головного мозга, в особенности при глиомах. Между тем, как видно из имеющихся данных, применение ТКМС как в сугубо практических, так и в исследовательских целях (например, для изучения пластичности нервной системы), является весьма перспективным и оправданным со всех точек зрения. Особенно информативно сочетание ТКМС с функциональной МРТ, ПЭТ и электронеуромиографией.

Обзор и работа [4] выполнены при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ в рамках Госконтракта № 16.552.11.7021 с использованием оборудования ЦКП «Биотехнологический центр исследования экспрессии генома» РНЦРХТ Минздрава РФ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блиссеева А.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) — М., 2010. — 17 с.
2. Гимранов Р.Ф., Курдюкова Е.Н. Оценка состояния пирамидной системы у пациентов с опухолями ствола головного мозга // *Вопр. нейрохир.* — 2003. — № 1. — С. 32-35.
3. Кондакова Е.Н., Берснев В.П., Симонова И.А. Нейрохирургическая служба Российской Федерации в 2006 году // *Информационное письмо.* — СПб. — 2008. — С. 5-6.
4. Карташев А.В., Виноградов В.М., Олюшин В.Е. и др. Ускоренная послеоперационная химиолучевая терапия больных злокачественными глиомами головного мозга // *Вопр. онкол.* — 2008. — Т. 54. — С. 102-105.
5. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. — М., САНКО. — 2003. — 378 с.
6. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // *Журн. неврол. психиат. им. С.С. Корсакова.* — 2009. — Т. 109. — № 4. — С. 78-85.
7. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex // *Lancet.* — 1985. — №. 1. — P. 1106-1107.
8. Bosma I., Reijneveld J.C., Klein M. et al. Disturbed functional brain networks and neurocognitive function in low-grade glioma patients: a graph theoretical analysis of resting-state MEG // *Nonlinear Biomed. Phys.* — 2009. — Vol. 1. — P. 3-9.
9. Caramia M.D., Telera S., Palmieri M.G. et al. Ipsilateral motor activation in patients with cerebral gliomas // *Neurology.* — 1998. — Vol. 51. — P. 196-202.
10. Castellanos N.P., Bajo R., Cuesta P. et al. Alteration and reorganization of functional networks: a new perspective in brain injury study // *Frontiers in Human Neuroscience.* — 2011. — Vol. 5. — P. 1-13.
11. d'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences. C. R. Soc. Biol. (Paris). — 1896. — Vol. 3. — P. 450-457.
12. Desmurget M., Bonnetblanc F., Duffau H. Contrasting acute and slow-growing lesions: a new door to brain plasticity // *Brain.* — 2007. — Vol. 130. — P. 898-891.
13. Dhuna A., Gates J., Pacual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy // *Neurology.* — 1991. — Vol. 41. — P. 1067-1071.
14. Duffau H., Capelle L., Denvil D. et al. Functional recovery after surgical resection of low grade gliomas in eloquent brain: hypothesis of brain compensation // *J. Neurol Neurosurg.* — 2003. — Vol. 74. — P. 901-907.
15. Eben A., Maciunas R.J. Advanced Neurosurgical Navigation. Thieme, 1999. — 605 p.
16. Jacobs A.H., Kracht L.W., Gossmann A. et al. Imaging in Neurooncology // *J. Amer. Soc. Exper. Neuro Therap.* — 2005. — Vol. 2. — P. 333-347.
17. Kandler R. Safety of transcranial magnetic stimulation // *Lancet.* — 1990. — Vol. 335. — P. 469-470.
18. Klein M., Heimans J.J., Aaronson N.K. et al. Effect of radiotherapy and other treatment-related factors on mid-term to long-term cognitive sequelae in low-grade gliomas: a comparative study // *Ibid.* — 2002. — Vol. 360. — P. 1361-1368.

19. Kobayashi M., Hutchinson S., Schlaug G. et al. Ipsilateral motor cortex activation on functional magnetic resonance imaging during unilateral hand movements is related to interhemispheric interactions // *Neuroimage*. — 2003. — Vol. № 20. — P. 2259-2270.
20. Mahaley Jr. M.S., Mettlin C., Natarajan N., et al. National survey of patterns of care for brain-tumor patients // *J. Neurosurg.* — 1989. — Vol. 71. — P. 826-836.
21. Misawa S., Kuwabara S., Matsuda S. et al. The ipsilateral cortico-spinal tract is activated after hemiparetic stroke // *Europ. J. Neurol.* — 2008. — Vol. 15. — P. 706-711.
22. Moller A. Intraoperative Neurophysiological Monitoring. New Jersey: Humana Press. — 2006. — 356 p.
23. Nardone R., Golaszewski S., Bergmann J. et al. Motor cortex excitability changes following a lesion in the posterior columns of the cervical spinal cord // *Neurosci Lett.* — 2008. — Vol. 434. — P. 119-123.
24. Nudo R.J., Wise B.M., Fuentas F., Milliken G.W. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct // *Science*. — 1996. — Vol. 272. — P. 1791-1794.
25. Picht T., Schmidt S., Brandt S. et al. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation // *Neurosurgery*. — 2011. — Vol. 69. — P. 581-588.
26. Pouratian N., Schiff D. Management of Low-Grade Glioma // *Curr Neurol Neurosci Rep.* — 2010. — Vol. 10. — P. 224-231.
27. Rohde V., Mayfrank L., Weinzierl T. et al. Focused high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for localization of the unexposed primary motor cortex during brain tumour surgery // *J Neurol Neurosurg.* — 2003. — Vol. 74. — P. 1283-1287.
28. Roux F.E., Boulanouar K., Ibarrola D. et al. Functional MRI and intraoperative brain mapping to evaluate brain plasticity in patients with brain tumours and hemiparesis // *J Neurol Neurosurg.* — 2000. — Vol. 69. — P. 453-463.
29. Sayawa R., Hammoud M., Schoppa D. et al. Neurological outcomes in a modern series of 400 craniotomies for treatment of parenchymal tumors // *Neurosurgery*. — 1998. — Vol. 42. — P. 1044-1056.
30. Shamov T., Spiriev T., Tzvetanov P., Petkov A. The combination of neuronavigation with transcranial magnetic stimulation for treatment of opercular gliomas of the dominant brain hemisphere // *Clin Neurol Neurosurg.* — 2010. — Vol. 112. — P. 672-677.
31. Schneider T., Mawrin C., Scherlach C. et al. Gliomas in adults // *Dtsch Arztebl Int.* — 2010. — Vol. 107. — P. 799-808.
32. Schrieffer T.N., Mills K.R., Murray F., Hesst C.W. Evaluation of proximal facial nerve conduction by transcranial magnetic stimulation // *J. of Neurology, Neurosurgery*. — 1988. — Vol. 51. — P. 60-66.
33. Sun W., Fu W., Wang D., Wang Y. Ipsilateral responses of motor evoked potential correlated with the motor functional outcomes after cortical resection // *Int. J. Psychophysiol.* — 2009. — Vol. 73. — P. 377-82.
34. Tononi G., Sporns O., Edelman G. M. A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 1994. — Vol. 91. — P. 5033-5037.
35. Von Monakow C. Die lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde Wiesbaden: // *Brain and Behavior I: Mood States and Mind* ed. K. Pribram. — Baltimore, Penguin. — 1914. — P. 27-36.
36. Vranic A. New developments in surgery of malignant gliomas // *Radiol Oncol.* — 2011. — Vol. 45. — № 3. — P. 159-165.
37. Wassermann E.M., McShane L.M., Hallett M., Cohen L.G. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex // *Electroencephalogr Clin Neurol.* — 1992. — Vol. 85. — P. 1-8.
38. Westlake K.P., Nagarajan S.S. Functional connectivity in relation to motor performance and recovery after stroke // *Frontiers in Systems Neuroscience*. — 2011. — Vol. 5. — P. 1-12.
39. Wunderlich G., Knorr U., Herzog H. et al. Precentral glioma location determines the displacement of cortical hand representation // *Neurosurgery*. — 1998. — Vol. 42. — P. 18-27.

Поступила в редакцию 16.11.2012