

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

В.Б. Войтенков¹, Л.Н. Киселева², А.В. Карташев²

*НИИ Экспериментальной медицины РАМН¹
ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»
Минздравооразвития России, г. Санкт-Петербург²
197758, Санкт-Петербург, n/o Песочный, ул. Ленинградская 70,
e-mail: arxiator@mail.ru²*

Представлены современные данные о диагностике новообразований головного мозга, в частности глиом, с помощью транскраниальной магнитной стимуляции, которая обладает высокой диагностической эффективностью и является простой в исполнении и интерпретации методикой.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, диагностика новообразований головного мозга.

DIAGNOSTIC TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION IN BRAIN CANCER

V.B. Voitenkov¹, L.N. Kiselyeva², A.V. Kartashev²
*Research Institute of Experimental Medicine, RAMS¹
Russian Research Center of Radiology and Surgical technologies, St. Petersburg²
70, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Russia,
e-mail: arxiator@mail.ru²*

We review the most recent data on diagnosis of brain tumors (gliomas) using transcranial magnetic stimulation, which is simple to use and has a high diagnostic value.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, diagnosis of brain tumors.

Проблема оценки результатов лечения больных с новообразованиями головного мозга относится к актуальным для современной медицины. Ее решение требует применения высокотехнологичных методик диагностики и мультидисциплинарного подхода, с привлечением нейрохирургов, лучевых терапевтов, неврологов и онкологов. Частота первичных опухолей центральной нервной системы составляет от 7,42 до 13,9 случая на 100 000 населения в год [3], злокачественные глиомы встречаются в 30–60 % [4]. Известно, что десятилетний прирост заболеваемости глиомами с 1999 по 2009 г. составил 38 %. [1]. Средняя продолжительность жизни больных с анапластическими глиомами не превышает 9–10 мес от момента установления диагноза.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТКМС) – диагностическая и терапевтическая методика, вошедшая в практику в 80-е годы XX века [8]. Ранее чаще всего применялась транскраниальная электрическая стимуляция головного мозга, дающая выраженные болевые ощущения и опасная

в смысле провоцирования судорожных приступов. Первые попытки стимуляции головного мозга с помощью магнитного поля относятся ко второй половине XIX века, впервые транскраниальная магнитная стимуляция с помощью индукционной катушки описана д`Арсонвалем в 1896 г. [12]. Со второй половины XX века стало возможным создание доступной методики ТКМС, которая была бы безопасна и достаточно информативна при широком спектре патологических состояний. Применение методики в нейроонкологической практике началось с 1986 г. Обоснованным было предположение, что магнитная стимуляция нервной системы может вызвать эпилептические припадки. Тем не менее показано, что ТКМС не только крайне редко индуцирует судорожные приступы, но и является информативной в диагностике эпилепсии [14, 18].

Принцип ТКМС заключается в наложении на определенную точку головы, шеи или по ходу нервных стволов электромагнитного импульса, индуцирующего, в свою очередь, собственный

электрический потенциал нейронов. Произошедшее движение регистрируется с помощью методик электронейромиографии. При наложении магнитного импульса в проекции моторной зоны коры (на кортикальном уровне) регистрируется вызванный моторный ответ (ВМО). Он обладает характеристиками порога латентности, амплитуды и формы. При наложении импульса на уровне шейного или поясничного утолщения спинного мозга (на сегментарном уровне) производится расчет времени центрального моторного проведения (ВЦМП).

Получаемые при проведении ТКМС параметры могут сильно изменяться при патологических процессах центральной и периферической нервной системы. Удлинение ВЦМП, латентности ВМО и нарушение его формы могут происходить при инсультах, рассеянном склерозе, боковом амиотрофическом склерозе, менингоэнцефалитах. При опухолях центральной нервной системы наблюдается большое разнообразие получаемых сведений. Получаемые при ТКМС данные меняются в зависимости от локализации и распространенности патологического процесса. При опухоли, расположенной в области моторной коры, может происходить выраженное замедление времени центрального моторного проведения, удлинение латентности ВМО, снижение его амплитуды. При опухолях ствола изменение параметров зависит от ее локализации, размеров и степени компрессионных нарушений [5, 16, 22]. При новообразованиях опухолевой природы (глиомах и невриномах) среднего мозга, моста и продолговатого мозга наблюдается удлинение латентности ВМО и увеличение ВЦМП. После нейрохирургического вмешательства латентность ВМО и продолжительность ВЦМП, как правило, снижаются. Амплитуда вызванных моторных ответов достоверно не изменяется [6]. Наблюдаемое после оперативного удаления опухоли уменьшение ВЦМП и укорочение латентности ВМО могут отражать снижение компрессионного воздействия опухоли на стволовые структуры. Данные изменения отражают в основном механические аспекты воздействия новообразования на головной мозг как местно, так и в целом. ТКМС дает возможность изучения тонких аспектов взаимодействия опухоли и ЦНС, общих вопросов пластичности ЦНС при опухолях, а также решения практических вопросов предоперационной подготовки и нейронавигации [30].

ТКМС играет большую роль в оценке пластичности и восстановления нервной системы после нейрохирургических 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; с другой стороны, их существование способствует компенсации этих дефектов [11]. ЦНС – система, сочетающая местную специализацию с глобальной интеграцией [33]. У пациентов с глиомами головного мозга по сравнению со здоровыми добровольцами существенно нарушаются как фокальные, так и интегративные функции ЦНС: страдают психомоторное функционирование, внимание, процессинг информации, рабочая память. Появляются различные нарушения организации биоэлектрических ритмов и их соотношения, отражающие собой нормальную деятельность функциональных связей ЦНС [9].

При глиомах нарушение когнитивной функции может быть обусловлено не только фокальными нарушениями в связи с опухолью. Известно, что проведение лучевой терапии ухудшает когнитивные функции в еще большей степени. Это может объясняться нарушением функциональных связей моторных и не-моторных центров в ЦНС [19].

Сведения о нарушении деятельности областей, не пораженных первичным процессом и лишь связанных с поврежденными зонами, приводились уже в начале XX века, когда были предложены термины *diaschisis associative* – кортикальная дисфункция из-за нарушений связей ипсилатерального полушария, и *diaschisis commissuralis* – дисфункция вследствие нарушений в контралатеральном полушарии [34].

При медленно развивающихся нарушениях, к которым в общем случае относятся и злокачественные новообразования, в частности глиомы, в мозгу происходит реорганизация, характеризующаяся изменением локализации основных моторных центров. Сравнение остро развивающихся повреждений, например инсультов, и медленных повреждений, к которым можно отнести глиомы, показывает, что восстановление после удаления опухоли отличается большей полнотой, чем восстановление после инсульта аналогичной локализации и объема. Это положение объективизируется

нейрофизиологическими методиками, в частности ТКМС [13].

Восстановление после повреждения включает в себя установление ранее не существовавших связей, а также пробуждение к активности до того неактивных областей ЦНС [24]. Определенная часть моторной коры практически не участвует в выполнении функции движения, однако в случае потери зон, обычно отвечающих за это, ранее неактивные области способны обеспечить некоторую степень восстановления. Этот процесс несколько облегчается тем, что центральное представительство мышц и движений организовано в коре головного мозга по мозаичному принципу [7].

Выявление «спящих» моторных зон важно для оценки объема нейрохирургического вмешательства и прогноза восстановления функций после него. Резекция без проведения картирования глиом в 20 % случаев приводит к устойчивому неврологическому дефициту [29]. Важно учитывать, что ТКМС позволяет картировать моторные зоны коры и прогнозировать восстановление их функции [37]. С помощью этой методики возможным становится выявление и уточнение степени реорганизации моторной зоны у пациентов с глиомами прецентральной локализации [38].

При помощи ТКМС продемонстрировано, что инфильтрация глиомой нервной ткани ведет к ее перестройке, с «миграцией» моторных зон от своего типичного расположения [15]. У 77 пациентов с глиомами различной локализации, прошедших картирование до и после операции, показано, что восстановление функции может быть спрогнозировано. Данная методика позволяет точнее оценивать объем оперативного вмешательства и возможные его последствия. ТКМС широко используется в этих целях с применением методики картирования моторной коры [35].

Картирование моторной коры с помощью ТКМС – простая, неинвазивная и недорогая методика. Основой служит исследование ВМО, появляющегося при стимуляции контралатерального полушария особым койлом, позволяющим добиться более специфической активации нейронов по сравнению со стандартным [36].

Картирование моторной коры перед нейрохирургической операцией улучшает представление об опухоли и способствует более уверенному прогнозу восстановления функций [31]. Картирование

моторной коры позволяет снизить риск развития в послеоперационном периоде устойчивого неврологического дефицита до 2 % [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 достаточно информативна. Имеются сведения о том, что при помощи картирования удалось локализовать моторную зону у 11 из 12 пациентов, опухоли у которых (в 7 случаях – глиомы, в 4 – менигиомы, в 1 – метастаз) располагались в опасной близости от роландовой борозды. Представляет интерес то, что ТКМС проводилось до трепанации черепа [27].

ТКМС применяется для оценки не только моторного представительства движений конечностей, но и для картирования речевых центров. Сообщается об эффективности ТКМС в локализации речевой зоны коры при планировании оперативных вмешательств по поводу оперкулярных глиом доминирующего полушария. Благодаря применению этой методики удается добиться практически полного отсутствия афатических нарушений в позднем послеоперационном периоде [27]. Также следует упомянуть об оценке с помощью ТКМС проведения по двигательным путям лицевого нерва, работы на эту тему появлялись еще в 80-е годы прошлого века [31].

Некоторые авторы считают, что ТКМС является единственным достоверным методом картирования моторной зоны коры в предоперационном периоде при опухолях головного мозга и, безусловно, превосходит непосредственную электрическую стимуляцию коры [25]. Наилучшим же методом картирования коры считается активное сочетание магнитной стимуляции с функциональной МРТ, позитронно-эмиссионной томографией и прочими нейровизуализационными методиками [17].

Интересным феноменом, выявляемым с помощью ТКМС, является ипсилатеральное проведение, редко встречающееся 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 % кортико-спинального пути [21]. В нормальном состоянии ответственные за генерацию ипсилатеральных

сигналов структуры находятся в заторможенном состоянии, а при патологических условиях растормаживаются [20]. Распределение перекрещивающихся и неперекрещивающихся 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 [32].

Ипсилатеральное проведение ранее выявлялось путем тщательного динамического неврологического осмотра. Так, Н.К. Боголепов [2] описывал на материале многолетних наблюдений появление в острейшем периоде геморрагического инсульта патологического кистевого симптома Россолимо на стороне, ипсилатеральной поражению. В дальнейшем (через несколько часов) симптом исчезает, на противоположной же стороне наблюдаются обычные в данных условиях стопные патологические симптомы. В свете современных знаний об ипсилатеральном проведении, активизирующемся в патологических условиях, этот феномен становится понятным. Проведение ТКМС позволяет количественно исследовать это явление.

При наложении корковой магнитной стимуляции ВМО может регистрироваться не только с контралатеральной, но и с ипсилатеральной стороны. У 7 пациентов с глиомами и 15 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. Отмечается, 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 [10].

Ипсилатеральное проведение, 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. Важно учитывать феномен пластичности нервной системы в практической нейрохирургии и оценивать его с помощью функциональных методик [28].

Определенное значение имеют сведения о выявляемых с помощью ТКМС влияний интракорти-

кальных ингибиторных межнейронных влияний на нисходящие проприоцептивные чувствительные пути. Можно говорить о важности перекрестных влияний спинного и головного мозга в ходе реорганизации биоэлектрической активности при опухолях ЦНС [23].

Период молчания, исследуемый с помощью ТКМС, отражает в основном 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.

Таким образом, данные литературы показывают, что ТКМС может быть информативна при диагностике опухолей ЦНС различной локализации, в частности глиом. Особенно важной данная методика является для предоперационной подготовки и прогноза восстановления функций после нейрохирургического вмешательства. Несмотря на длительную историю применения при различных типах патологии ЦНС и относительно широкое применение ее в нейрохирургической практике, в отечественной неврологии и нейрохирургии ТКМС представлена недостаточно широко. Невелико и количество отечественных исследовательских научных публикаций на тему применения методики при опухолях головного мозга, в особенности при глиомах. Однако применение ТКМС как в практических, так и в исследовательских целях (например, для изучения пластичности нервной системы) является перспективным и оправданным. Высокоинформативным является сочетание ТКМС с функциональной МРТ, ПЭТ и электронейромиографией. Мы надеемся, что ТКМС в будущем станет шире представлена в отечественной неврологической, нейрохирургической и нейрофизиологической практике.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках реализации ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 годы» с использованием оборудования ЦКП «Биотехнологический центр исследования экспрессии генома» в рамках государственных контрактов № 16.552.11.7021 и № 14.740.11.0011.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блиссеева А.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М., 2010. С. 17.
2. Боголепов Н.К. Коматозные состояния. М.: Медгиз, 1961. 491 с.
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 больших злокачественными глиомами головного мозга // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. С. 102–105.
5. Никитин С.С., Куренков А.Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М.: САШКО, 2003. 378 с.
6. Гимранов Р.Ф., Курдюкова Е.Н. Оценка состояния пирамидной системы у пациентов с опухолями ствола головного мозга // Вопросы нейрохирургии. 2003. № 1. С. 32–35.
7. Живолупов С.А., Самарцев И.Н. Нейропластичность: патофизиологические аспекты и возможности терапевтической модуляции // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2009. Т. 109, № 4. С. 78–85.
8. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex // Lancet. 1985. № 1. P. 1106–1107.
9. 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.
10. Caramia M.D., Telera S., Palmieri M.G. et al. Ipsilateral motor activation in patients with cerebral gliomas // Neurology. 1998. Vol. 51 (1). P. 196–202.
11. 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.
12. d'Arsonval A. Dispositifs pour la mesure des courants alternatifs de toutes fréquences // C. R. Soc. Biol. (Paris). 1896. Vol. 3. P. 450–457.
13. 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.
14. Dhuna A., Gates J., Pacual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy // Neurology. 1991. Vol. 41 (7). P. 1067–1071.
15. 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. Psychiatry. 2003. Vol. 74. P. 901–907.
16. Eben A., Maciunas R.J. Advanced neurosurgical navigation. Thieme, 1999. 605 p.
17. Jacobs A.H., Kracht L.W., Gossmann A. et al. Imaging in Neurooncology // J. Am. Soc. Exp. Neuro Ther. 2005. Vol. 2. P. 333–347.
18. Kandler R. Safety of transcranial magnetic stimulation // Lancet. 1990. Vol. 335. P. 469–470.
19. 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 // Lancet. 2002. Vol. 360 (9343). P. 1361–1368.
20. 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.
21. Misawa S., Kuwabara S., Matsuda S. et al. The ipsilateral corticospinal tract is activated after hemiparetic stroke // Eur. J. Neurol. 2008. Vol. 15 (7). P. 706–711.
22. Moller A. Intraoperative neurophysiological monitoring. Humana Press, New Jersey, 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 (1). P. 119–123.
24. Nudo R.J., Wise B.M., Fuentes 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 (3). P. 581–588.
26. Pouratian N., Schiff D. Management of Low-Grade Glioma // Curr. Neurol. Neurosci Rep. 2010. Vol. 10 (3). 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. Psychiatry. 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. Psychiatry. 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 (8). P. 672–677.
31. Schneider T., Mawrin C., Scherlach C. et al. Gliomas in adults // Dtsch. Arztebl. Int. 2010. Vol. 107 (45). P. 799–808.
32. 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 (3). P. 377–382.
33. 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. USA. 1994. Vol. 91. P. 5033–5037.
34. Von Monakow C. Die lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde Wiesbaden: Bergmann (Transl. G Harris) // Brain and Behavior I: Mood States and Mind, ed. K. Pribam. Baltimore, Penguin, 1914. P. 27–36.
35. Vranic A. New developments in surgery of malignant gliomas // Radiol. Oncol. 2011. Vol. 45 (3). P. 159–165.
36. Wassermann E.M., McShane L.M., Hallett M., Cohen L.G. Non-invasive mapping of muscle representations in human motor cortex // Electroencephalogr. Clin. Neurol. 1992. Vol. 85. P. 1–8.
37. Westlake K.P., Nagarajan S.S. Functional connectivity in relation to motor performance and recovery after stroke // Front. Syst. Neurosci. 2011. Vol. 5. P. 1–12.
38. 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 19.03.12