

© А. Ю. Щербук, М. Е. Ерошенко, Ю. А. Щербук, 2018  
УДК 616.831-006-073.8:616.831.22  
DOI: 10.24884/0042-4625-2018-177-3-10-13

А. Ю. Щербук<sup>1, 2</sup>, М. Е. Ерошенко<sup>1, 2</sup>, Ю. А. Щербук<sup>2</sup>

## ОЦЕНКА БЕЗОПАСНОСТИ НАВИГАЦИОННОЙ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ МАГНИТНОЙ СТИМУЛЯЦИИ ДЛЯ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО КАРТИРОВАНИЯ МОТОРНОЙ ЗОНЫ КОРЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

<sup>1</sup> Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», Санкт-Петербург, Россия

**ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ.** На основе данных литературы, а также собственных наблюдений оценить безопасность картирования моторной зоны коры с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) у больных с опухолями головного мозга. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Картирование моторной зоны коры с помощью навигационной ТМС выполнено 114 пациентам с супратенториальными опухолями головного мозга. Регистрировали любые возникшие во время и после исследования побочные эффекты и осложнения – эпилептические припадки, боль, слуховые, когнитивные нарушения. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** При анализе результатов 101 (90,4 %) пациент не предъявлял никаких жалоб во время исследования. Ни в одном из случаев судорожных припадков не отмечалось. Неприятные ощущения испытывали 11 (9,6 %) больных, из них 8 (72,3 %) человек отмечали легкую головную боль. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Навигационная ТМС хорошо переносится нейрохирургическими пациентами с опухолями моторной зоны коры головного мозга.

**Ключевые слова:** опухоли головного мозга, моторная зона коры головного мозга, навигационная транскраниальная магнитная стимуляция, предоперационное картирование

A. Yu. Shcherbuk<sup>1, 2</sup>, M. E. Eroshenko<sup>1, 2</sup>, Yu. A. Shcherbuk<sup>2</sup>

**Safety assessment of navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative motor mapping in patients with brain tumors**

<sup>1</sup> State Budgetary Healthcare Institution «Saint-Petersburg clinical scientific and practice center for specialized types medical care (oncological)», St. Petersburg, Russia; <sup>2</sup> Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University», St. Petersburg, Russia

The **OBJECTIVE** is to assess the safety of motor mapping using navigated transcranial magnetic stimulation (nTMS) in patients with brain tumors based on the literature data and own observations. **MATERIAL AND METHODS.** The motor mapping with the help of navigated TMS was performed in 114 patients with supratentorial brain tumors. Side effects and complications, such as seizures, pain, hearing and cognitive changes during and after the procedure, were analyzed. **RESULTS.** 101 (90.4 %) patients did not notice any discomfort during the study. There was not any cases of seizures during and after the procedure. 11 (9.6 %) patients experienced discomfort, 8 (72.3 %) patients of them noticed a slight headache. **CONCLUSION.** Navigated TMS is well tolerated in neurosurgical patients with tumors of the motor cortex.

**Keywords:** brain tumors, motor cortex, navigated transcranial magnetic stimulation, preoperative mapping

**Введение.** Навигационная транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – неинвазивная методика предоперационного картирования функционально значимых зон у больных с опухолями головного мозга [1–6]. В крупных мультицентровых исследованиях было доказано, что данные навигационной ТМС коррелируют с результатами прямой электрической стимуляции коры и являются более точными по сравнению с функциональной магнитно-резонансной томографией (МРТ) [2, 5–7]. По данным литературы, все больше авторов доказывают, что предопера-

ционное картирование с помощью навигационной ТМС улучшает результаты хирургического лечения пациентов с опухолями головного мозга, позволяя повысить радикальность операции и снизить риск стойких неврологических осложнений по сравнению с группой больных, у которых данная методика не применялась [1, 3, 4, 9]. Учитывая высокую эффективность предоперационного картирования с помощью навигационной ТМС, крайне важно, чтобы данная процедура была безопасна и хорошо переносилась нейрохирургическими пациентами.

В основе ТМС лежит принцип электромагнитной индукции. Магнитное поле (до 2Т) безболезненно проникает через скальп и кости черепа и индуцирует электрическое поле, деполяризующее нейроны в коре головного мозга. В процессе стимуляции двигательной зоны коры головного мозга возникает моторный потенциал, который может быть зарегистрирован с помощью электромиографии в мышцах, соответствующих области коркового представительства. ТМС может применяться одиночными импульсами, парными импульсами или повторными стимуляциями – ритмическая (повторяющаяся) ТМС. По данным современных руководств, при использовании параметров стимуляции в пределах установленных диапазонов риск получения осложнений при проведении ТМС крайне мал [10, 11].

Наиболее часто встречающиеся побочные эффекты – это дискомфорт во время стимуляции и головная боль, которая может появляться в 28–40 % случаев [10, 12]. Кроме того, ТМС воздействует на слух. Быстрая механическая деформация катушки создает обманчиво мягкий, но интенсивный щелчок, который может превышать рекомендованный уровень шума (140 дБ) для слуховой системы [13]. Некоторые авторы рекомендуют использовать средства защиты слуха при проведении ТМС [10].

Наиболее серьезный побочный эффект ТМС – провоцирование эпилептического припадка. По данным литературы, эпилептиформной активности при записи ЭЭГ во время одиночных и парных стимуляций не отмечалось [10, 14]. Эпилептиформная активность во время ритмической ТМС тоже встречается редко, однако эпилептические припадки могут возникать при высокочастотной стимуляции. По данным С. А. Tassinari и соавт. (2003), стимуляция с высокой частотой (>5 Гц) может активировать эпилептогенные очаги. Факторами риска при ТМС-ассоциированных припадках являлись отмена противосудорожных препаратов и резистентная к препаратам эпилепсия [15]. По данным некоторых авторов, низкочастотная ритмическая ТМС (<1 Гц) тоже может вызывать судорожные припадки менее чем в 1 % случаев [16]. Разработанный в США для предоперационного картирования и одобренный FDA протокол навигационной ТМС, являющейся низкочастотной стимуляцией, рекомендует исключать пациентов с неконтролируемыми или плохо контролируемыми с помощью препаратов эпилептическими припадками (с частотой более 1 раза в неделю) для того, чтобы минимизировать риск провоцирования приступа эпилепсии во время исследования. Однако в клиниках Германии (Шарите, Технический университет Мюнхена) данных критериев не придерживаются [17].

Абсолютным противопоказанием для ТМС является присутствие в организме обследуемого

металлических предметов, таких как кохлеарные импланты или ферромагнитные клипсы, которые находятся близко к магнитной катушке. Беременность тоже упоминается в руководствах как противопоказание, если риск исследования превышает ожидаемую пользу [14].

Несмотря на то, что в зарубежной литературе существуют статьи и руководства, посвященные безопасности ТМС, крайне мало источников, описывающих безопасность использования навигационной ТМС у пациентов с опухолями головного мозга, которые довольно часто имеют неврологические нарушения, в том числе эпилептический синдром.

**Материал и методы.** В исследование включены пациенты, перенесшие оперативное вмешательство по поводу опухолей больших полушарий головного мозга, располагавшихся в моторной зоне коры (не дальше 10 мм). Исследование выполнено в соответствии с требованиями Хельсинкской декларации (в ред. 2013 г.). Всем больным проводили неврологическое обследование, включавшее тщательное изучение анамнеза заболевания с первыми клиническими симптомами и динамикой их развития, а также характера и степени выраженности общемозговой и очаговой симптоматики. Степень парезов оценивали по шкале слабости Medical Research Council Weakness Scale (MRC) (табл. 1).

На предоперационном этапе пациентам выполняли картирование с помощью системы навигационной ТМС «Nexstim NBS eXimia 4.3.1» (Nexstim Oy, Финляндия). В систему загружали данные МРТ (Т1-последовательность высокого разрешения с контрастированием), которые с помощью программного обеспечения «Nexstim» преобразовывали в трехмерную модель головы пациента. Полученную модель совмещали при помощи анатомических маркеров с головой пациента.

Стимуляцию моторной зоны коры проводили с помощью магнитной катушки. Мышечный ответ регистрировали с помощью электромиографического модуля системы «NBS Nexstim». Поверхностные электроды закрепляли на мышце,

Таблица 1

**Шкала слабости Medical Research Council Weakness Scale (MRC)**

| Объем движений                                                                                                               | Число баллов |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Отсутствие всех движений                                                                                                     | 0            |
| Сокращение части мышц без двигательного эффекта в соответствующем суставе                                                    | 1            |
| Сокращение мышц с двигательным эффектом в суставе без возможности подъема конечности                                         | 2            |
| Сокращение мышц с подъемом конечности без возможности преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего | 3            |
| Активное движение конечности с возможностью преодоления дополнительной нагрузки, прикладываемой рукой исследующего           | 4            |
| Нормальная сила. Исследуемый не может преодолеть сопротивление исследуемого при разгибании руки                              | 5            |

отводящей большой палец кисти (*m. abductor pollicis brevis*); мышце, отводящей мизинец (*m. abductor digiti minimi*); лучевом сгибателе запястья (*m. flexor carpi radialis*); двуглавой мышце плеча (*m. biceps brachii*); передней большеберцовой мышце (*m. tibialis anterior*), а также икроножной мышце (*m. gastrocnemius*). Сначала определяли моторный порог в покое для ипсилатерального относительно опухоли полушария. Моторным порогом считали самый низкий по интенсивности стимул, способный вызывать моторный ответ в расслабленной короткой мышце, отводящей большой палец кисти, в 5 из 10 стимуляций. Далее выполняли стимуляцию коры с интенсивностью 110 % от моторного порога. Результат каждого одиночного стимула отмечался на трехмерной реконструкции поверхности мозга пациента в виде точки. Их совокупность являлась визуальным отображением коркового представительства определенной группы мышц. Дополнительно во время каждого сеанса картирования регистрировали интенсивность стимуляции (110 % от моторного порога), число стимулов, длительность процедуры. С помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) от 1 до 10 баллов определяли максимальный уровень болевых ощущений у пациентов во время картирования, а также опрашивали их на предмет появления слуховых, когнитивных нарушений и любых иных побочных эффектов.

**Результаты.** В нейрохирургическом отделении ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» в период с января 2013 г. по январь 2018 г. картирование моторной зоны коры головного мозга

выполнено 114 пациентам (62 (54,4 %) женщинам и 52 (45,6 %) мужчинам). Возраст больных составил от 19 до 83 лет (средний возраст – (54,0±10,7) года).

Опухоль располагалась чаще в левом полушарии – у 67 (58,9 %) больных. У 68 (59,6 %) пациентов опухоль выявлена в задних отделах лобной доли: в проекции прецентральной извилины и задних отделов верхней и средней лобной извилин. У 31 (27,2 %) больного опухоль находилась преимущественно в теменной доле – в задней центральной извилине. В 15 (13,2 %) случаях новообразование распространялось на лобную и теменную доли (центральные извилины).

При оценке мышечной силы перед операцией не отметили двигательных нарушений (5 баллов по шкале MRC во всех группах мышц) у 55 (48,2 %) пациентов. У 36 (31,6 %) человек были выявлены легкие нарушения (4 балла по шкале MRC), у 11 (9,7 %) больных – умеренные (3 балла по шкале MRC) хотя бы в одной группе мышц, и в 12 (10,5 %) случаях – грубые нарушения (0–2 балла по шкале MRC) хотя бы в одной группе мышц. Эпилептические припадки в анамнезе выявили у 53 (46,5 %) больных. Из них противосудорожную терапию получали 46 (86,8 %) пациентов. Противоопухолевую терапию глюкокортико-стероидами проводили в 69 (60,5 %) случаях (табл. 2).

После хирургического вмешательства и проведения гистологического исследования отметили превалирование опухолей глиального ряда различной степени злокачественности в 65 (57,0 %) случаях. Глиобластомы WHO grade IV диагностированы у 39 (34,2 %) человек, глиомы WHO grade III выявлены у 16 (14,0 %) больных, глиальные опухоли WHO grade II – у 10 (8,8 %) пациентов. Среди других видов опухолей наиболее часто встречались метастазы – у 41 (36,0 %) больного. Кроме того, в 7 (6,1 %) случаях подтверждена менингиома и в 1 (0,9 %) наблюдении – ганглионейробластома.

Длительность картирования моторной зоны коры головного мозга в среднем составила 63 мин (от 47 до 94 мин). Среднее значение моторного порога покоя – (39,1±10,4) % (от 11 до 79 %) от максимальной интенсивности стимулятора.

У 46 (40,4 %) пациентов, которые получали противосудорожную терапию, среднее значение моторного порога покоя составило (36,4±10,2) % (от 15 до 76 %); для 68 (59,6 %) больных, которые не получали противосудорожную терапию, – (31,4±9,8) % (от 10 % среднее число одиночных стимулов на одну процедуру составило 274 (от 132 до 456).

Таблица 2

## Общая характеристика пациентов

| Параметры                             | Число пациентов (n=114) | %    |
|---------------------------------------|-------------------------|------|
| Пол:                                  |                         |      |
| мужской                               | 52                      | 45,6 |
| женский                               | 62                      | 54,4 |
| Локализация опухоли:                  |                         |      |
| левое полушарие                       | 67                      | 58,9 |
| правое полушарие                      | 47                      | 41,1 |
| лобная доля                           | 68                      | 59,6 |
| теменная доля                         | 31                      | 27,2 |
| лобная и теменная доли                | 15                      | 13,2 |
| Гистологическая структура:            |                         |      |
| глиобластома WHO grade IV             | 39                      | 34,2 |
| глиома WHO grade III                  | 16                      | 14,0 |
| глиома WHO grade II                   | 10                      | 8,8  |
| метастаз                              | 41                      | 36,0 |
| менингиома                            | 7                       | 6,1  |
| ганглионейробластома                  | 1                       | 0,9  |
| Терапия глюкокортико-стероидами       | 69                      | 60,5 |
| Эпилептические припадки               | 53                      | 46,5 |
| Противосудорожная терапия             | 46                      | 40,4 |
| Двигательные нарушения:               |                         |      |
| нет нарушений (5 баллов по шкале MRC) | 55                      | 48,2 |
| легкие (4 балла по шкале MRC)         | 36                      | 31,6 |
| умеренные (3 балла по шкале MRC)      | 11                      | 9,7  |
| грубые (0–2 балла по шкале MRC)       | 12                      | 10,5 |

Картирование моторной зоны коры с помощью навигационной ТМС удалось завершить всем 114 (100 %) больным. Ни в одном случае индуцированных фокальных или генерализованных эпилептических припадков не наблюдалось. Наиболее частым (у 7 больных) побочным эффектом была головная боль. Интенсивность боли по ВАШ не превышала 3 баллов. У 1 пациента отмечались болевые ощущения в области кожи головы (ВАШ 5 баллов). У 3 человек выявлены жалобы на появление шума в ушах. Других когнитивных или нейрофизиологических изменений отмечено не было (табл. 3).

Анализ полученных результатов показал, что риск осложнений во время проведения навигационной ТМС у больных с опухолями головного мозга крайне низок. Появления судорожных припадков, связанных с картированием моторной зоны коры, не было отмечено ни у одного больного, даже с эпилептическим синдромом в анамнезе. Большинство (101 (90,4 %)) пациентов не предъявляли никаких жалоб во время исследования. Неприятные ощущения испытывали 11 (9,6 %) больных, из них 8 (72,3 %) человек отмечали легкую головную боль (ВАШ 1–3 балла).

**Вывод.** Навигационная ТМС является безопасной неинвазивной диагностической методикой, хорошо переносится пациентами, обладает минимальным риском появления побочных эффектов и осложнений, обеспечивает адекватное предоперационное картирование моторной зоны коры и способствует улучшению результатов оперативного лечения больных с опухолями головного мозга.

#### Конфликт интересов/Conflicts of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / Authors declare no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

- Щербук А. Ю., Ерошенко М. Е., Щербук Ю. А. Комплексное применение высокотехнологичных методов нейрохирургического лечения больных с опухолями моторной зоны коры головного мозга : учеб. пособие. СПб., 2016. [Shcherbuk A. Yu., Eroshenko M. E., Shcherbuk Yu. A. Kompleksnoe primeneniye vysokotekhnologichnykh metodov nejrokhirurgicheskogo lecheniya bol'nykh s opukholyami motornoj zony kory golovnoy mozga: uchebnoye posobie. SPb., 2016. 112 p.]
- Frey D., Schilt V., Strack S. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations // *Neuro-Oncol.* 2014. Vol. 16, № 10. P. 1365–1372.
- Krieg S. M., Sabih J., Bulbasova L. et al. Preoperative motor mapping by navigated transcranial magnetic brain stimulation improves outcome for motor eloquent lesions // *Neuro-Oncol.* 2014. Vol. 16, № 9. P. 1274–1282.
- Krieg S. M., Shiban E., Buchmann N. et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic brain stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas // *J. Neurosurg.* 2012. Vol. 116, № 5. P. 994–1001.

Таблица 3

#### Осложнения навигационной ТМС

| Вид осложнения                | Число пациентов (n=114) | %   |
|-------------------------------|-------------------------|-----|
| Судорожные припадки           | 0                       | 0   |
| Болевые ощущения:             |                         |     |
| головная боль ВАШ до 3 баллов | 7                       | 6,1 |
| головная боль ВАШ 5 баллов    | 1                       | 0,9 |
| Шум в ушах                    | 3                       | 2,6 |
| Когнитивные нарушения         | 0                       | 0   |
| Всего                         | 11                      | 9,6 |

- Ottenhausen M., Krieg S. M., Meyer D. et al. Functional preoperative and intraoperative mapping and monitoring : increasing safety and efficacy in glioma surgery // *Neurosurg. Focus.* 2015. Vol. 38, № 1. P. E3.
- Tarapore P. E., Tate M. C., Findlay A. M. et al. Preoperative multimodal motor mapping : a comparison of magnetoencephalography imaging, navigated transcranial magnetic stimulation, and direct cortical stimulation // *J. Neurosurg.* 2012. Vol. 117, № 2. P. 354–362.
- Takahashi S., Vajkoczy P., Picht T. Navigated transcranial magnetic stimulation for mapping the motor cortex in patients with rolandic brain tumors // *Neurosurg. Focus.* 2013. Vol. 34, № 4. P. E3.
- Picht T., Mularski S., Kuehn B. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery // *Neurosurgery.* 2009. Vol. 65, suppl. 6. P. 93–98.
- Barker A. T., Jalinous R., Freeston I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex // *Lancet.* 1985. Vol. 1, № 8437. P. 1106–1107.
- Rossi S., Hallett M., Rossini P. M., Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research // *Clin. Neurophysiol.* 2009. Vol. 120, № 12. P. 2008–2039.
- Wassermann E. M. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation : report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1998. Vol. 108, № 1. P. 1–16.
- Loo C. K., McFarquhar T. F., Mitchell P. B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression // *Int. J. Neuropsychopharm.* 2008. Vol. 11, № 1. P. 131–147.
- Counter S. A., Borg E. Analysis of the coil generated impulse noise in extracranial magnetic stimulation // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1992. Vol. 85, № 4. P. 280–288.
- Rossini P. M., Barker A. T., Berardelli A. et al. Noninvasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots : basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1994. Vol. 91, № 2. P. 79–92.
- Transcranial magnetic stimulation and epilepsy / C. A. Tassinari, M. Cincotta, G. Zaccara, R. Michelucci // *Clin. Neurophysiol.* 2003. Vol. 114, № 5. P. 777–798.
- Schrader L. M., Stern J. M., Koski L. et al. Seizure incidence during single- and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in individuals with epilepsy // *Clin. Neurophysiol.* 2004. Vol. 115, № 12. P. 2728–2737.
- Tarapore T. E., Thomas P., Lucia B. et al. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients // *Clin. Neurophysiol.* 2016. Vol. 127, № 3. P. 1895–1900.

Поступила в редакцию 14.02.2018 г.

#### Сведения об авторах:

Щербук Александр Юрьевич\* \*\* (e-mail: endos@rambler.ru), д-р мед. наук, профессор кафедры нейрохирургии и неврологии Медицинского факультета; Ерошенко Максим Евгеньевич\* \*\* (e-mail: max912@mail.ru), канд. мед. наук, ассистент кафедры нейрохирургии и неврологии Медицинского факультета; Щербук Юрий Александрович\* (e-mail: endos@rambler.ru), академик РАН, заведующий кафедрой нейрохирургии и неврологии Медицинского факультета; \* Санкт-Петербургский государственный университет, В. О., 21-я линия, д. 8а; \*\* Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), 197758, Санкт-Петербург, поселок Песочный, Ленинградская ул., д. 68А, лит. А.