УДК 616.8 – 085.84

ТРАНСКРАНИАЛЬНАЯ МАГНИТНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ: КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ И НАУЧНЫЕ ПЕРСПЕКТИВЫ

Белова А.Н., Балдова С.Н.

ФГБУ «ПФМИЦ» Минздрава России, Нижний Новгород, e-mail: info@nniito.ru

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – это неинвазивный метод нейростимуляции, основанный на электромагнитной индукции электрического поля в заданном участке головного мозга. Рассмотрены физические основы метода и параметры стимуляции, при этом особый акцент сделан на вопросах безопасности использования ТМС в клинической практике. Кратко изложены нейрофизиологические и биофизические эффекты ТМС, возможные механизмы воздействия переменного магнитного поля на головной мозг. Представлен обзор исследований, посвященных анализу терапевтической эффективности ТМС у больных с депрессией, инсультом, экстрапирамидными расстройствами, эпилепсией, хроническими болевыми синдромами. Рассмотрены возможности картирования функций коры головного мозга при помощи ТМС и научные перспективы использования этого метода.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, механизмы действия магнитного поля, безопасность, клинические показания, научный потенциал

TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION: CLINICAL APPLICATIONS AND RESEARCH POTENTIAL

Belova A.N., Baldova S.N.

Federal State Budgetary Institution «Privolzhsky Federal Research Medical Centre» of the Ministry of Health of the Russian Federation, Nizhniy Novgorod, e-mail: info@nniito.ru

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is noninvasive neurostimulation method based on electromagnetic induction of an electric field in the brain. Physical background and stimulate parameters of TMS are discussed with accent on the safety concerns in clinical practice. Neurophysiological and biophysical aspects of TMS, possible mechanisms of magnetic field action are reviewed shortly. Studies related to effectiveness of TMS in depression, stroke, movement disorders, epilepsy, chronic pain are described. Potential diagnostic application of TMS in cortical mapping and research studies is described.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, mechanisms of magnetic field action, safety, clinical applications, research potential

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – это метод нейростимуляции и нейромодуляции, основанный на электромагнитной индукции электрического поля в заданном участке головного мозга [70]. Начиная с 90-х годов XX века интерес к ТМС неуклонно возрастает, поскольку этот метод является неинвазивным и потенциально обладает широкими диагностическими и терапевтическими возможностями: число публикаций, посвященных ТМС, согласно базе данных PubMed, возросло с 67 в 1990 г. до 8699 в 2012 г. [цит. по: 9].

«Предшественником» ТМС стал метод транскраниальной электростимуляции головного мозга (ТЭС), разработанный в 1980 г. [55]. ТЭС позволяет регистрировать моторные вызванные потенциалы (двигательные реакции периферических мышц) в ответ на стимулирование двигательных зон коры через интактные ткани скальпа, что дает возможность оценивать функциональную целостность кортикоспинального пути на всем его протяжении [19]. Однако болезненность процедуры резко ограничивает возможность использования ТЭС в клинической практике; в настоящее время ТЭС проводят с целью интраоперационного мониторинга при операциях на спинном и головном мозге у пациентов, находящихся под общей анестезией [52]. Поиск более щадящих способов нейростимуляции привел к разработке в 80-х годах прошлого века метода ТМС [5]. С тех пор проведено множество исследований этого метода, предложены новые методики ТМС и новая аппаратура. В 1996 г. Национальный Институт Здоровья США (National Institute of Health, или NIH) впервые разработал клинические рекомендации по применению ТМС [85], которые были адаптированы в 1999 г. Международной Федерацией Клинической Нейрофизиологии [28]. В 2008 г. рекомендации NIH были обновлены и в настоящее время являются наиболее полным руководством по безопасности и клиническим аспектам применения ТМС [70].

Физические основы и параметры ТМС

ТМС основана на взаимосвязи между электрическими и магнитными полями и явлении электромагнитной индукции, открытом еще в 1831 г. английским физиком М. Фарадеем. Над определенным участком

головного мозга устанавливается электромагнитная катушка, в которой после короткого разряда мощного магнитного стимулятора (конденсатора) возникает ток силой несколько тысяч ампер. Этот ток генерирует магнитное поле, перпендикулярное направлению тока в катушке, интенсивность которого достигает 1,5–2 Тесла (Т), а длительность – 100 мс [29]. Динамично изменяющееся магнитное поле беспрепятственно проникает внутрь черепа на глубину до 1,5–3 см и индуцирует в тканях головного мозга электрическое поле (параллельное, но противоположно направленное по отношению к току в электромагнитной катушке) [61, 70]. Под воздействием индукционного электрического поля происходят деполяризация мембран корковых нейронов с возникновением потенциалов действия и распространение возбуждения в стимулируемых участках коры головного мозга [18].

Таким образом, и ТЭС, и ТМС вызывают деполяризацию нейронов путем генерации электрического поля в паренхиме мозга, однако механизмы индуцирования электрических токов различаются. Очевидным преимуществом ТМС перед ТЭС служит значительно меньшая активизация болевых рецепторов в тканях скальпа, что позволяет применять этот метод у бодрствующих обследуемых; кроме того, с помощью ТМС возможно исследовать не только двигательные, но и немоторные зоны коры головного мозга [61].

Характеристика электромагнитного поля при ТМС зависит от формы, размера, конструкции электромагнитной катушки (койла) и ее ориентации по отношению к голове пациента, от параметров стимуляции [14, 50]. Наиболее часто используют кольцевые койлы различного диаметра, койлы в виде цифры 8 (в форме «бабочки»), в форме буквы Н [7, 70]. С помощью восьмиобразной катушки можно осуществлять локальную (с точностью до 0,5 см) стимуляцию близких к поверхности скальпа образований мозга, таких как кора полушарий большого мозга, мозжечок; койл располагают тангенциально к скальпу, при этом вероятность стимулирования нервных структур максимальна в тех участках, которые ориентированы параллельно центральным сегментам катушки [7]. Стимуляция более обширных участков проводится с помощью круглых койлов; использование специальных Н-образных катушек позволяет осуществлять стимуляцию глубинных структур мозга (гиппокамп, подкорковые образования, ствол мозга) [33].

ТМС можно проводить однократными стимулами (одноимпульсный режим), парными стимулами либо сериями импульсов (повторяющаяся ТМС, или пТМС). Одиночные стимулы используют, например, при картировании двигательных зон коры и при исследовании времени центрального проведения моторного ответа; парные импульсы – при изучении функциональных связей в коре мозга [13, 39, 45, 68]. ТМС сериями импульсов широко применяют с терапевтической целью, может использоваться подача регулярных повторных одиночных стимулов (так называемая стандартная, или «конвенциональная» ТМС) либо подача шаблонных комбинаций стимулов (паттерновая пТМС). Паттерны ТМС представляют собой короткие серии высокочастотных импульсов, разделенные паузами; например, протокол «тета-залпы» (theta burst) предполагает подачу коротких залпов импульсов частотой 50 Гц, повторяемых с частотой тета-диапазона (5 Гц) в постоянном или прерывистом режимах [15, 32]. В последние годы предложена новая парадигма дозирования ТМС, предполагающая воздействие на один и тот же участок мозга стимулами различной частоты, билатеральные воздействия [21, 37]. Подробно безопасные параметры стимуляции отражены в специальных руководствах [70, 73].

Нейрофизиологические и биологические эффекты ТМС

Потенциал действия, возникающий в нейроне под воздействием импульса ТМС, распространяется по аксону и способен через синапсы активизировать множество окружающих нейронов самых различных модальностей [33]. Поэтому под воздействием ТМС в мозге могут возникать эффекты как кратковременного возбуждения, так и торможения, причем любой стимул, вероятно, может вызывать оба эти эффекта в зависимости от своей интенсивности и продолжительности [29]. Еще в 90-х гг. было показано, что воздействие пТМС частотой ≥ 5 Гц действует возбуждающим образом, а при частотах 0,2–1 Гц – тормозящим образом [8, 65]. Дальнейшие эксперименты на кошках с исследованием активности метаболизма в задней теменной коре непосредственно после сеанса пТМС подтвердили зависимость уровня процессов торможения и возбуждения в мозге от частоты стимуляции [84]. Однако представление о том, что быстрая пТМС приводит к возбуждающим физиологическим эффек-

там, а медленная – к тормозящим, является весьма упрощенным и не всегда находит свое подтверждение [36]. На характер нейрофизиологических сдвигов в значительной степени влияет режим стимуляции. Так, стимуляция в прерывистом theta burst режиме (2 секунды стимуляции и 10 секунд пауза) приводила к повышению возбудимости, а постоянная (на протяжении 40 секунд) стимуляция в том же режиме – к ее снижению [15, 32].

На клеточном уровне ингибирующее либо возбуждающее действие ТМС объясняют деполяризацией мембраны корковых нейронов под воздействием индукционного электрического поля, возникновением трансмембранного тока ионов и потенциала действия с последующей синаптической трансмиссией возбуждения на нейрональные сети, функционально или анатомически связанные со стимулируемой областью [18].

С позиций функциональных систем, ТМС, вероятно, обладает способностью воздействовать на процессы регуляции функций, оказывая влияние на некоторые нейротрансмиттеры. Так, стимуляция лобной доли с частотой 20 Гц приводила к значительному росту уровня дофамина в гиппокампе [40]; стимуляция левой дорсолатеральной префронтальной коры (20 Гц, 20 мин в день) изменяла уровень глютамата в коре не только на стимулируемой, но и на противоположной стороне [56]. Теоретически эти находки могут объяснять механизм как терапевтических, так и побочных эффектов ТМС [46].

Отдельного внимания заслуживает состояние эндокринной системы как потенциального фактора, способного объяснить некоторые физиологические эффекты ТМС. В ряде исследований было обнаружено, что воздействие ТМС может приводить и у здоровых лиц, и у больных депрессией к кратковременному повышению содержания в плазме крови тиреотропного гормона (ТТГ) [35, 82]. В то же время подпороговая стимуляция приводила к транзиторному снижению уровня ТТГ и кортизола в плазме крови добровольцев, косвенно свидетельствуя о релаксирующем эффекте субпороговой ТМС у здоровых лиц [20].

Возможно также, что ТМС оказывает модулирующее влияние на иммунную систему [10], вегетативную регуляцию функций [88], мозговую гемодинамику (реактивность церебральных сосудов) [87].

Ритмическая ТМС может обладать не только сиюминутным, но и отсроченным эффектом, основой которых, вероятно, являются процессы нейропластичности (модификация синапсов под воздействием регулярно повторяющихся воздействий, продукция нейротрофических факторов) [16, 70].

В целом механизмы действия ТМС остаются в значительной степени неясными и требуют дальнейшего изучения [18].

Вопросы безопасности

Нагревание тканей головного мозга при воздействии одиночного импульса ТМС очень мало, менее 0,1 °С, тогда как при глубинной стимуляции головного мозга нагревание тканей вокруг электрода достигает 0,8º [73]. Структурные изменения тканей в области стимуляции, по данным гистопатологических и нейровизуализационных исследований, не развиваются [34, 62].

Побочные эффекты при применении ТМС в рекомендованных дозировках и режимах возникают редко; к ним относятся головная боль и локальные боли, обмороки, нарушение слуха, эпилептические припадки, психические расстройства [18, 70].

Эпилептические припадки являются наиболее тяжелым осложнением, хотя риск их развития очень мал, и даже у больных эпилепсией составляет лишь 1,4 % [4]. Большая часть описанных в литературе случаев относится к тому времени, когда еще не были установлены безопасные параметры стимуляции: припадки обычно возникали при чрезмерно высокой частоте стимуляции и при слишком коротких интервалах между залпами [85]. Патофизиологической основой служит, вероятно, гиперсинхронизация групп нейронов и нарушение баланса между возбуждающей и ингибирующей активностью синапсов [70]. Факторами риска развития припадков являются прием проэпилептогенных препаратов, депривация сна [48].

Наиболее частыми побочными эффектами ТМС являются умеренная локальная боль или дискомфорт в области стимуляции (до 40 %) и головные боли (до 30 %), в качестве механизмов развития которых рассматриваются стимуляция ветвей тройничного нерва и мышечные спазмы [38, 51, 53]. Кроме того, магнитная стимуляция производит высокочастотный шум, который может вызвать кратковременное изменение порога слухового восприятия [36].

Итогом тщательного изучения всех возможных побочных эффектов и осложнений ТМС стали разработанные NIH противо-

показания к использованию этого метода, а также специальный опросник из 15 вопросов, позволяющий проводить скрининг кандидатов на ТМС [70]. К противопоказаниям относятся, в частности, наличие металлических предметов вблизи магнитной катушки (слуховые имплантанты, помпы, имплантированные электроды), наличие в анамнезе эпилепсии, сосудистых, травматических, опухолевых либо инфекционных поражений головного мозга, депривация сна, алкоголизм, прием ряда лекарственных препаратов, беременность [70].

ТМС применяется с терапевтическими и диагностическими целями в клинической практике и в научных исследованиях. Независимо от цели применения ТМС, обследуемый/пациент должен быть ознакомлен с возможными побочными эффектами ТМС и перед процедурой подписать информированное согласие [70].

Клиническое применение метода ТМС

Показания к терапевтическому использованию ТМС ограничены ввиду неоднозначности результатов клинических исследований этого метода: к настоящему времени либо нет убедительных доказательств его преимуществ перед плацебо при тех или иных видах патологии, либо демонстрируются весьма слабые преимущества; кроме того, в большей части исследований не проводился адекватный анализ эффекта плацебо, что ставит под сомнение реальную эффективность метода [61, 70].

В настоящее время в США, Канаде и некоторых европейских странах единственным одобренным показанием к применению ТМС с терапевтической целью является резистентная к медикаментозной терапии депрессия; при этом Управление по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (US Food and Drug Adminisration, или FDA), Министерство здравоохранения Канады, Европейское медицинское агентство дали разрешение на использование с лечебными целями лишь определенной аппаратуры с указанием производителей и конкретных названий систем стимуляции [18].

Поскольку нейровизуализационные исследования при депрессии продемонстрировали гипометаболизм в области левой дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПК), при лечении рефрактерной депрессии чаще используют стимулирующее (высокочастотное) воздействие сериями импульсов на левую ДЛПК (например, частота стимуляции 10 Гц, ежедневно, 5 сессий в неделю, 2–6 недель) [18]. Реже используют тормозную низкочастотную стимуляцию правой ДЛПК либо билатеральную стимуляцию [21, 38, 51, 88]. Параметры, локализация и продолжительность стимуляции до сих пор не стандартизированы [29, 31].

Эффективность ТМС в терапии депрессии подтверждена рандомизированными исследованиями. Метаанализ данных 34 плацебо-контролируемых исследований и 6 исследований, в которых ТМС сравнивалась с электроконвульсивной терапией депрессии, показал, что ТМС достоверно эффективнее в терапии депрессии, чем плацебо; при этом монотерапия ТМС оказалась более эффективной, чем комбинация ТМС и антидепрессантов, но менее эффективной, чем электроконвульсивная терапия депрессии [80]. По некоторым данным, лучший эффект с помощью ТМС может быть достигнут у лиц более молодого возраста [24]. Не все исследования и не все обзоры подтверждают терапевтический эффект ТМС при депрессии [12]. Отрицательные результаты могут быть обусловлены ограниченностью базисных знаний о тех параметрах пТМС, которые используются в терапии депрессии.

Показания к диагностическому использованию ТМС в клинической практике в настоящее время ограничиваются картированием моторных и речевых зон коры в предоперационном периоде нейрохирургического вмешательства на головном мозге [70]. Существует 2 основных стратегии получения информации о корковой локализации функций [44]: (1) регистрация активности мозга во время выполнения заданий (пассивная) и (2) наблюдение эффектов вызванной/заторможенной нейрональной активности в определенных участках коры. Первая стратегия реализуется с помощью электроэнцефалографии (ЭЭГ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), вторая – с помощью ТМС; преимуществами последней являются минимальная зависимость результатов от кооперативных усилий обследуемого; возможность изучения внутрикорковых взаимодействий и выявления специфических участков коры, критически важных в выполнении той или иной функции [78].

С целью картирования мозговых функций применяют одностимульную ТМС. Для исследования коркового мышечного представительства индуктор размещают

над скальпом соответственно проекции первичной двигательной коры с привязкой системы координат к вертексу [83]. В ответ на однократно предъявленный стимул в моторной коре появляется залп нисходящих волн возбуждения, следующих к альфа-мотонейронам спинного мозга, а оттуда по периферическим нервам к мышце-мишени контралатеральной стороны тела [33]. ЭМГ-регистрация сокращения мышцы-мишени (моторного вызванного потенциала) позволяет исследовать такие параметры, как моторный порог (минимальная интенсивность магнитного поля, необходимая, чтобы добиться моторного вызванного потенциала в мышце-мишени); латентный период вызванного моторного ответа; время центрального моторного проведения (различие латентных периодов при ответах, вызванных кортикальной и цервико-спинальной ТМС); амплитуда и форма вызванного моторного ответа [29]. Стимуляция различных участков скальпа дает возможность достаточно точно определить границы коркового представительства скелетных мышц, поскольку прицельная подача магнитного импульса может вызывать изолированное движение даже всего лишь одного пальца [33]. Дооперационное ТМС-картирование у пациентов с опухолями головного мозга позволяет своевременно обнаружить изменения моторной зоны вследствие вызванной опухолью анатомической и физиологической перестройки функций [27].

Картирование речевых зон разработано в меньшей степени, однако это направление активно развивается. Еще в 90-х гг. было обнаружено, что локальное воздействие магнитным полем на речевые зоны способно приводить к нарушению речевой функции [64]. С целью картирования речевых функций методом ТМС пациенту предъявляют различные речевые тесты и оценивают динамику результатов их выполнения при воздействии ТМС. Так, T. Picht и соавторы обследовали 20 нейрохирургических пациентов с поражением левой гемисферы, предъявляя им тест на называние предметов; продемонстрирована высокая степень совпадения между результатами, полученными при предоперационном ТМС-картировании и при интраоперационном картировании (при пробуждении больного) [67].

Таким образом, с помощью ТМС можно определить те участки коры, которые можно безопасно, без риска развития послеоперационного неврологического дефицита, удалить при резекции опухоли либо эпилептогенного очага [43, 69]. Точность прогноза соответствует тем данным, которые получают с помощью инвазивного картирования мозговых функций при непосредственной интракраниальной электростимуляции [69]. Основной проблемой становится невозможность точного соотношения точки стимуляции с анатомическими образованиями мозга ввиду значительных индивидуальных вариаций [1]. Так, референтной зоной при корковом картировании служит первичная двигательная зона большого пальца кисти, которая, однако, имеет значительные индивидуальные вариации, а локализация зоны мозга, относящейся к этому месту, варьируется еще больше за счет различных размеров головы и разницы в кортикальной морфологии [36]. Аппаратура нового поколения, использующая навигационные системы и комбинирование ТМС с фМРТ, позволяет в значительной степени повысить точность картирования, создавать структурно-функциональные карты головного мозга [2, 61, 77].

Научный потенциал клинического применения ТМС

В настоящее время лечение неврологических заболеваний методом ТМС не получило одобрения такой весомой контролирующей организации, как FDA. Однако продолжаются исследования по выяснению потенциальной терапевтической эффективности ТМС при самом широком спектре патологических состояний, к которым относятся инсульт, эпилепсия, болезнь Паркинсона, мигрень, мышечная дистония, хронические боли и пр.; к сожалению, число исследований, отвечающих требованиям доказательной медицины, невелико [18].

Эпилепсия

Некоторые режимы пТМС (например, низкочастотная ≤ 1 Гц пТМС либо постоянная ТМС в режиме тета-залпов) могут подавлять возбуждение в коре, возможно, в результате модуляции активности гамма-аминомасляной кислоты (тормозного медиатора) и повышения порога судорожной готовности [18]. В связи с этим рассматривалась способность ТМС быстро купировать приступ – например, при фокальном эпилептическом статусе, при постоянной парциальной эпилепсии [71]. При локально обусловленной эпилепсии с помощью ТМС возможно воздействовать непосредственно на корковый фокус эпилептической активности либо при субкортикальном фокусе – на прилегающую корковую зону; при этом

медиальные отделы височной доли, например, не доступны стимуляции. Достаточно многие, но не все исследования продемонстрировали уменьшение частоты эпилептических приступов при воздействии ТМС, кроме того, не все из них были рандомизированными плацебо-контролируемыми [25, 72, 75]. В ряде случаев низкая эффективность ТМС объяснялась неточностью попадания в эпилептогенный фокус; возможно, современные навигационные системы позволят улучшить результаты терапии [61].

Реабилитация после инсульта

После инсульта развивается дисбаланс процессов возбуждения в пораженном и здоровом полушариях за счет дополнительных ингибирующих влияний со стороны неповрежденного полушария [18]. С помощью ТМС возможно добиться либо супрессии контралатеральной очагу поражения стороны (низкочастотная стимуляция), либо усиления кортикальной активности на ипсилатеральной стороне в зонах, прилегающих к очагу поражения (высокочастотная стимуляция) [28, 61]. Такая стратегия позволила в ряде случаев добиться улучшения восстановления двигательных и речевых функций, улучшить зрительно-пространственную ориентацию пациентов с постинсультными неврологическими дефектами [57]. Так, C.G. Mansur и коллеги показали, что пТМС непораженного полушария частотой 0,5 Гц и продолжительностью 10 мин у пациентов с давностью инсульта 1–2 месяца позволяет тормозить кортикальную активность с высвобождением поврежденного полушария из-под чрезмерного трансколлазального торможения [54]. Вероятно, наилучшие результаты могут быть достигнуты при комбинации ТМС с другими методами реабилитации; необходимо уточнять показания, оптимальные параметры и длительность стимуляции [18].

Экстрапирамидные двигательные расстройства

Результаты рандомизированных исследований подтверждают, что с помощью высокочастотной пТМС премоторной и первичной моторной коры возможно добиться уменьшения выраженности брадикинезии и «застываний» при болезни Паркинсона [3,29]. Этот эффект, возможно, объясняется транссинаптической модуляцией нигростриатных-таламокортикальных нейрональных связей [41, 42, 81, 86]. Некоторые положительные результаты были получены также при воздействии низкочастотной пТМС на те же самые зоны коры либо на мозжечок с целью подавления корковой возбудимости и уменьшения дискинезии, вызванные приемом леводопы [42]. По одним данным (метаанализ 12 проспективных исследований), пТМС достоверно улучшает моторные функции при болезни Паркинсона вне зависимости от режима стимуляции [26], по другим, более поздним, данным, эффективна лишь высокочастотная стимуляция [17]. Однако эффект ТМС обычно кратковременный: так, положительные результаты, достигнутые у 18 пациентов с болезнью Паркинсона в результате проведения 8 сессий высокочастотной (25 Гц) пТМС моторной и дорсолатеральной префронтальной коры, сохранялись на протяжении всего лишь одного месяца после окончания курса ТМС [49].

Плацебо-контролируемые исследования подтвердили также эффективность низкочастотной ТМС первичной моторной либо премоторной коры при фокальной мышечной дистонии кисти; терапевтическое действие объясняется торможением гиперактивности коры, участвующей в патофизиологии писчего спазма [3, 28, 60].

Хроническая боль

Многообещающие результаты получены при использовании ТМС у лиц с хроническими нейропатическими болевыми синдромами, фибромиалгией и комплексным региональным болевым синдромом (местом воздействия обычно являлась первичная соматомоторная кора) [22, 29, 76]. Предполагается, что подавление болевых ощущений происходит в результате уменьшения патологического интракортикального торможения в контралатеральной гемисфере, активизации структур лимбической системы и ядер таламуса с последующей модуляцией нисходящих импульсов [47]. Предварительные данные свидетельствуют в пользу эффективности ТМС и при хронических висцеральных болевых синдромах [26]. Требуют уточнения оптимальные параметры стимуляции и факторы, предопределяющие эффективность ТМС [18].

Научный потенциал диагностического применения ТМС

Как неинвазивный метод исследования, ТМС дает уникальную возможность изучения локализации мозговых функций и изменения функциональных взаимосвязей в коре головного мозга при разных клини-

ческих состояниях [29]. Например, ТМС помогает локализовать процессы памяти. Так, воздействие одноимпульсной ТМС на левую ДЛПК нарушало запоминание обследуемым букв [59]; низкочастотная пТМС изменяла способность запоминать слова, но не лица [79]; ТМС спаренными импульсами, следующими с 100 мс интервалами, нарушала рабочую память при тесте на запоминание прочитанных слов [63]. Эти работы подтверждают роль левой дорсолатеральной префронтальной коры в процессах запоминания информации. Технология ТМС дает возможность исследовать и другие когнитивные функции. Было обнаружено, к примеру, что нарушение зрительно-пространственного планирования действий в соответствующих тестах возникало при низкочастотной ТМС правой или левой префронтальной (но не теменно-затылочной!) коры [6]; пТМС затылочной доли нарушала распознавание зрительных стимулов [66]; селективное стимулирование зоны Вернике улучшало когнитивные функции, укорачивая латентность называния картинок [58].

Современные технологии (использование ЭЭГ, функциональной МРТ, ПЭТ в комбинации с ТМС) помогают прояснить основные эффекты ТМС и роль различных параметров стимуляции (локализация, интенсивность, частота) при модуляции этих эффектов, исследовать нейропластические процессы [30, 36]. Так, с помощью ТМС были подтверждены межполушарные модуляторные эффекты (было показано, что стимуляция одного полушария может затормозить или облегчить ответ, получаемый с другого полушария) [74]; продемонстрированы функциональные изменения коры при разных видах патологии [11]. Значительную помощь может оказать ТМС в понимании взаимоотношений между мозгом и поведением, позволяя оценивать поведенческие эффекты стимуляции немоторных зон мозга [18]. Все это чрезвычайно важно для понимания функциональной организации человеческого мозга и для разработки новых стратегий реабилитации [3].

Таким образом, ТМС является неинвазивным методом нейростимуляции с большим диагностическим и терапевтическим потенциалом. Требуется дальнейшее исследование механизмов воздействия переменного магнитного поля на головной мозг, уточнение оптимальной локализации магнитной катушки и параметров стимуляции при различных формах патологии, изучение величины и стойкости достигнутых эффектов, оценка рисков лечения [18]. Решение этих вопросов позволит расширить показания к клиническому применению ТМС, достичь прогресса в нашем понимании патофизиологии психоневрологических расстройств [36].

Список литературы

1. Червяков А.В., Пирадов М.А., Назарова М.А., Савицкая Н.Г., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н. Картирование моторного представительства m. abductor pollicis brevis у здоровых добровольцев с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia NEXSTIM. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2013; 6(3):14–16.

2. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г., Черникова Л.А., Кремнева Е.И. Новый шаг к персонифицированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBS eXimia NEXSTIM). Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2013; 6(3):37–43.

3. Червяков А.В. Транскраниальная магнитная стимуляция как метод нейромодуляции при болезни Паркинсона и дистонии. Анналы клинической и экспериментальной неврологии 2011; 3:15–21.

4. Bae E.H., Schrader L.M., Machii K. et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. Epilepsy Behav 2007; 10:521–528.

5. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Noninvasive magnetic stimulation of human motor cortex. Lancet 1985; 2: 1106–1107.

6. Basso D., Lotze M., Vitale L. et al. The role of prefrontal cortex in visuo-spatial planning: a repetitive TMS study. Exp Brain Res 2006; 171: 411–415.

7. Chen R., Yung D., Li J.Y. Organization of ipsilateral excitatory and inhibitory pathways in the human motor cortex. J Neurophysiol 2003; 89: 1256–1264.

8. Chen R., Classen J., Gerloff C. et al. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. Neurology 1997; 48: 1398–1403.

9. Classen J. Transcranial magnetic stimulation. Hand-on course manual. EFNS congress 2014; 12 p.

10. Clow A., Lambert S., Evans P. et al. An investigation into asymmetrical cortical regulation of salivary S-IgA in conscious man using transcranial magnetic stimulation. Int J Psychophysiol. 2003; 47: 57–64.

11. Cohen L.G., Bandinelli S., Topka H.R. et al. Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1991; 43: 36–50.

12. Couturier J.L. Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. J Psychiatry Neurosci 2005; 30: 83–90.

13. Deblieck C., Thompson B., Iacoboni M., Wu A.D. Correlation between motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation study. Hum Brain Mapp 2008; 6: 662–670.

14. Deng Z.D., Peterchev A., Lisanby S.H. Coil design considerations for deep-brain transcranial magnetic stimulation (dTMS). Proc IEEE Eng Med Biol Soc 2008; 56: 75–79.

15. Di Lazzaro V., Pilato F., Dileone M. et al. The physiological basis of the effects of intermittent theta burst stimulation of the human motor cortex. J Physiol 2008; 586: 4481–4487.

16. Dileone M., Profice P., Pilato F. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for ALS. CNS Neurol Disord Drug Targets 2010l; 9(3): 331–334.

17. Elahi B., Elahi B., Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function – systematic review of controlled clinical trials. Mov Disord 2009; 24(3): 357–363.

18. Eldaief M., Press D., Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. Neurology. Clinical Practice 2013; Dec: 519–525.

19. Epstein N. E. The need to add motor evoked potential monitoring to somatosensory and electromyographic monitoring in cervical spine surgery. Surg Neurol Int 2013; 4(Suppl 5): S383–S391.

20. Evers S., Hengst K., Pecuch P.W. The impact of repetitive transcranial magnetic stimulation on pituitary hormone levels and cortisol in healthy subjects. J Affect Disord 2001; 66: 83–88.

21. Fitzgerald P.B., Benitez J., de Castella A. et al. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. Am J Psychiat 2006; 163: 88–94.

22. Fregni F., DaSilva D., Potvin K. et al. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation. Ann Neurol 2005; 58(6): 971–972.

23. Fregni F., Freedman S., Pascual-Leone A. Recent advances in the treatment of chronic pain with non-invasive brain stimulation techniques. Lancet Neurol. 2007; 6: 188–191.

24. Fregni F., Marcolin M.A., Myczkowski M. et al. Predictors of antidepressant response in clinical trials of transcranial magnetic stimulation. Int J Neuropsychopharmacol 2006; 9: 641–654.

25. Fregni F., Otachi P.T., Do Valle A. et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. Ann Neurol 2006; 60(4): 447–455.

26. Fregni F., Simon D.K., Wu A., Pascual-Leone A. Non-invasive brain stimulation for Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis of the literature. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2005; 76: 1614–1623.

27. Fujiki M., Hikawa T., Abe T. et al. Navigated brain stimulation for preoperative anatomic and functional identification of impaired motor cortex in a patient with meningioma. Neurosurg Quart 2007; 17: 33–39.

28. Hallett M., Wassermann E.M., Pascual-Leone A. et al (eds). Repetitive transcranial magnetic stimulation. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the international federation of clinical neurophysiology. Electroencephalography and clinical neurophysiology. (2nd ed.). 1999; Suppl. 52:105–113.

29. Hallett M. Transcranial Magnetic Stimulation: A Primer. Neuron 2005; 55(19): 187–199.

30. Hampson M., Hoffman R.E. Transcranial magnetic stimulation and connectivity mapping: tools for studying the neural bases of brain disorders. Front Syst Neurosci 2010; 4: 1–8.

31. Herrmann L.L., Ebmeier, K.P. Factors modifying the efficacy of transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a review. J Clin Psychiatry 2006;67:1870–1876.

32. Huang Y.Z., Edwards M.J., Rounis E. et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 2005; 45: 201–206.

33. Huerta P., Volpe T. Transcranial magnetic stimulation, synaptic plasticity and network oscillations. J NeuroEngin Rehab 2009; 6: 7–11.

34. Gates J.R., Dhuna A., Pascual-Leone A. Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. Epilepsia 1992; 33: 504–508.

35. George M.S., Wassermannn E.M., Williams W.A. et al. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. J Neuropsychiat Clin Neurosci 1996; 8: 172–180.

36. George M.S., Lisanby S.H., Sackeim H.A. Transcranial magnetic stimulation. Arch Gen Psychiatry 1999; 56: 300–311.

37. Iyer M.B., Schleper N., Wassermannn E.M. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. J Neurosci 2003; 23: 10867–10872.

38. Janicak P.G., O'Reardon J.P., Sampson S.M. et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. J Clin Psychiat 2008; 69: 222–232.

39. Kantelhardt S.R., Fadini T., Finke M. et al. Robot-assisted image-guided transcranial magnetic stimulation for somatotopic mapping of the motor cortex: a clinical pilot study. Acta Neurochir (Wien) 2010; 152(2): 333–343.

40. Keck M.E., Sillaber I., Ebner K. et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. Eur J Neurosci 2000; 12: 3713–3720.

41. Keck M.E., Welt T., Muller M.B., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. Neuropharmacology 2002; 43(1): 101–109.

42. Koth G., Brusa L., Carrillo F. et al. Cerebellar magnetic stimulation decreases levodopa-induced dyskinesias in Parkinson disease. Neurology 2009; 73: 113–119.

43. Krieg S.M., Shiban E., Buchmann N. et al. Utility of presurgical navigated transcranial magnetic stimulation for the resection of tumors in eloquent motor areas. J Neurosurg 2012; 116: 994–1001.

44. Krings T., Chiappa K.H., Foltys H. et al. Introducing navigated transcranial magnetic stimulation as a refined brain mapping methodology. Neurosurg Rev 2001; 24(4): 171–179.

45. Krishnan R., Raabe A., Hattingen E. et al. Functional magnetic resonance imaging-integrated neuronavigation: correlation between lesion-to-motor cortex distance and outcome. Neurosurgery. 2004; 55: 904–915.

46. Lefaucheur J.P., Drouot X., Von Raison F. et al. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2004; 115: 2530–2541.

47. Lefaucheur J.P., Drouot X., Menard-Lefaucheur I. et al. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. Neurology 2006; 67: 1568–1574.

48. Lomarev M.P., Kim D.Y., Richardson S.P. et al. Safety study of high-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with chronic stroke. Clin Neurophysiol 2007; 118: 2072–2075.

49. Lomarev M.P., Kanchana S., Bara-Jimenez W. et al. Placebo-controlled study of rTMS for the treatment of Parkinson's disease. Mov Disord 2006; 21(3): 325–331.

50. Lontis E.R., Voigt M., Struijk J.J. Focality assessment in transcranial magnetic stimulation with double and cone coils. J Clin Neurophysiol 2006; 23: 462–471.

51. 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 Neuropsychopharmacol 2008; 11: 131–147.

52. Macdonald D.B., Skinner S., Shils J., Yingling C. Intraoperative motor evoked potential monitoring – a position statement by the American Society of Neurophysiological Monitoring. Clin Neurophysiol 2013; 124(12): 2291–2316.

53. Machii K., Cohen D., Ramos-Estebanez C., Pascual-Leone A. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. Clin Neurophysiol 2006; 117: 455–471.

54. Mansur C.G., Fregni F., Boggio P.S. et al. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. Neurology 2005; 64(10): 1802–1804.

55. Merton P.A., Morton H.B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Nature 1980; 285: 227.

56. Michael N., Gösling M., Reutemann M. et al. Metabolic changes after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the left prefrontal cortex: a Sham-controlled proton magnetic resonance spectroscopy (1H MRS) study of healthy brain. Eur J Neurosci 2003; 17: 2462–2468.

57. Miniussi C., Cappa S.F., Cohen L.G. et al. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation/transcranial direct current stimulation in cognitive neuroregabilitation. Brain Stimul 2008; 1: 326–336.

58. Mottaghy F.M., Sparing R., Topper, R. Enhancing picture naming with transcranial magnetic stimulation. Behav Neurol 2006; 17: 177–186.

59. Mull B.R., Seyal M. Transcranial magnetic stimulation of left prefrontal cortex impairs working memory. Clin. Neurophysiol 2001; 112: 1672–1675.

60. Murase N., Rothwell J.C., Kaji R. et al. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. Brain 2005; 128(1): 104–115.

61. Najib U., Bashir S., Edwards D. et al. Transcranial Brain Stimulation: Clinical Applications and Future Directions. Neurosurg Clin N Am 2011; 22(2): 233–258.

62. Nahas Z., DeBrux C., Chandler V. et al. Lack of significant changes on magnetic resonance scans before and after 2 weeks of daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. J ECT 2000;16:380–390.

63. Osaka N., Otsuka Y., Hirose,N. et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) applied to left dorsolateral prefrontal cortex disrupts verbal working memory performance in humans. Neurosci Lett 2007; 418: 232–235.

64. Pascual-Leone A., Gates J.R., Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. Neurology 1991; 41: 697–702.

65. Pascual-Leone A., Valls-Sole´ J., Wassermann E.M., Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain 1994;117:847–858.

66. Pascual-Leone A., Gomez-Tortosa E., Grafman J. et al. Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of parietal lobe. Neurology 1994; 44: 494–498.

67. Picht T., Krieg S., Sollmann N. et al. A comparison of language mapping by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation and direct cortical stimulation during awake surgery. Neurosurgery 2013; 72: 808–819.

68. Picht T., Mularski S., Kuehn B. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation for preoperative functional diagnostics in brain tumor surgery. Neurosurgery 2009;65(6 Suppl):93–98.

69. 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; 69: 581–588.

70. Rossia S., Hallett M., Rossini P.M., Pascual-Leone A. and The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 2009; 120(12): 2008–2039.

71. Rotenberg A. Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy. Brain Topogr 2010; 22: 257–266.

72. Rotenberg A., Bae E.H., Takeoka M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of epilepsia partialis continua. Epilepsy Behav 2009; 14(1): 253–257.

73. Ruohonen J., Ilmoniemi R.J. Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: A.Pascual-Leone, N.J.Davey, J.Rothwell, E.M.Wassermann, B.K. Puri (eds). Handbook of transcranial magnetic stimulation. Oxford University Press; New York: 2002.

74. Salerno A., Georgesco M. Interhemispheric facilitation and inhibition studies in man with double magnetic stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996;101:395–403.

75. Santiago-Rodríguez E., Cárdenas-Morales L., Harmony T. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. Seizure 2008;17(8):677–683

76. Schwenkreis P., Scherens A., Rönnau A.K. et al. Cortical disinhibition occurs in chronic neuropathic, but not in chronic nociceptive pain. BMC Neurosci 2010;11:73.

77. Shamov T., Spiriev T., Tzvetanov P., et al. The combination of neuronavigation with transcranial magnetic stimulation for treatment of opercular gliomas of the dominant brain hemisphere. Clin Neurol Neurosurg 2010;112(8):672–677.

78. Silvanto J., Pascual-Leone A. State-dependency of transcranial magnetic stimulation. Brain Topogr 2008;21(1):1–10.

79. Skrdlantova L., Horacek J., Dockery C. et al. The influence of low-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on memory for words but not for faces. Physiol Res 2005;54:123–128.

80. Stotema C. W., Blom J.D., Hoek H.W. et al. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. J Clin Psychiatry 2010; 71: 873 – 884.

81. Strafella A.P., Paus T., Barrett J., et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. J Neurosci. 2001;21(15):RC157.

82. Szuba M.P., O'Reardon J.P., Rai A.S. et al. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. Biol Psychiat 2001;50: 22–27.

83. Thickbroom G.W., Byrnes M.L., Mastaglia FL. Methodology and application of TMS mapping. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl 1999;51:48–54.

84. Valero-Cabre A., Payne B.R., Pascual-Leone A. Opposite impact on (14)C-2-deoxyglucose brain met.юabolism following patterns of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. Exp Brain Res 2007; 176: 603–615.

85. 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, June 5–7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol. 1998;108:1–16.

86. Williams J.A., Imamura M., Fregni F. Updates on the use of non-invasive brain stimulation in physical and rehabilitation medicine. J Rehabil Med 2009;41(5):305–311.

87. Vernieri F., Maggio P., Tibuzzi F. et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebralvasomotor reactivity. Clin Neurophysiol 2009; 120(5):1188–1194.

88. Udupa K., Sathyaprabha T.N., Thirthalli J. et al. Modulation of cardiac autonomic functions in patients with major depression treated with repetitive transcranial magnetic stimulation. J Affect Disord. 2007;104:231–236.