

Безопасность транскраниальной магнитной стимуляции: обзор международных рекомендаций и новые данные

Н.А. Супонева, И.С. Бакулин, А.Г. Пойдашева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Наталья Александровна Супонева nasu2709@mail.ru

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — активно развивающийся метод нейромодуляции. В последние годы значительно увеличилась частота применения ТМС как в исследовательской, так и в клинической практике, что постоянно открывает новые возможности метода, позволяет оценивать риски и последствия как для здоровых лиц, так и для пациентов с болезнями нервной системы. В 1998 и 2009 гг. были опубликованы рекомендации международной группы экспертов по безопасности и этическим аспектам ТМС, которые и сегодня остаются основной инструкцией по использованию данного метода в исследовательской и клинической практике.

Безопасность процедуры стимуляции мозга — многоуровневая задача, включающая профилактику и устранение нежелательных эффектов, стратегию отбора пациентов и протоколов стимуляции, а также обеспечение безопасности и мониторинга состояния пациента во время процедуры. К распространенным нежелательным эффектам ТМС относятся боль в шее и головная боль, синкопе, преходящие изменения слуха. По данным литературы, риск провокации эпилептического приступа крайне низок и минимизирован при тщательном отборе пациентов и использовании безопасных протоколов стимуляции.

При планировании процедуры ТМС значение имеет отбор пациентов с учетом большого числа факторов риска нежелательных эффектов, а также абсолютных и относительных противопоказаний проведения стимуляции. На этом этапе перед проведением ТМС рекомендуется использовать специальные опросники.

Следующим важным вопросом безопасности ТМС является протокол стимуляции с подбором таких параметров, как интенсивность, частота, продолжительность одной серии стимулов и межстимульный интервал. Сегодня максимально допустимые значения перечисленных параметров регламентированы в рекомендациях по безопасности, а их изменение допускается только в клинических исследованиях. Для обеспечения безопасности необходимо соблюдение ряда организационных мер, в том числе мониторинг состояния пациента во время процедуры и возможность оказания квалифицированной помощи при развитии нежелательных явлений.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, неинвазивная стимуляция мозга, безопасность, побочный эффект, противопоказание, эпилептический приступ, головная боль, синкопальное состояние, беременность, детский возраст

DOI: 10.17650/2222-8721-2017-7-2-21-36

Safety of transcranial magnetic stimulation: review of international guidelines and new findings

N.A. Suponeva, I.S. Bakulin, A.G. Poydasheva, M.A. Piradov

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a rapidly developing method of neuromodulation. The use of TMS has increased significantly in both research and clinical practice. This allows not only to better understand this method, but also assess possible risks and consequences for both healthy individuals and patients.

In 1998 and 2009 safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of TMS in clinical practice and research were published. These recommendations are now the basis for safe application of the method in clinical practice and research.

Safety of brain stimulation includes several aspects: the prevention and treatment of adverse effects, the strategy of patient and stimulation protocols selection, as well as safety and monitoring procedures. The most common adverse effects of TMS include headache and neck pain, syncope, transient hearing impairment. The risk of epileptic seizure is extremely low and can be minimized by careful selection of patients and the use of safe stimulation protocols.

Careful selection of patients is important, taking into account a large number of factors that influence the risk of adverse effects. These factors are considered in the questionnaires to identify limitations and absolute or relative contraindications to TMS.

Another important part of TMS safety is the choice of the stimulation protocol and parameters such as intensity, frequency, duration of one train of stimuli, and the interstimulus interval. Currently, the recommended limits of stimulation parameters are covered in the safety guidelines. It is also necessary to follow the procedure, including the monitoring the patient's condition during TMS and the providing qualified assistance in case of adverse effects.

Key words: transcranial magnetic stimulation, noninvasive brain stimulation, safety, adverse effect, contraindication, epileptic seizure, headache, syncope, pregnancy, children

Введение

В последние годы увеличивается использование транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в клинической практике, а также в научных исследованиях. Сообщения о новых возможностях ТМС, предложение новых протоколов, режимов стимуляции и точек приложения требуют рассмотрения всех рисков нежелательных эффектов у здоровых испытуемых и пациентов с болезнями нервной системы [1–4].

Впервые безопасность ТМС обсуждалась в 1996 г. на конференции Национального института здоровья в г. Бетесда (США), итоги которой были опубликованы в 1998 г. в виде рекомендаций по безопасности [1]. С незначительными изменениями в 1999 г. рекомендации были приняты Международной федерацией клинической нейрофизиологии [2]. В 2008 г. в Италии состоялась очередная конференция, посвященная вопросам безопасности и этическим аспектам применения ТМС, с участием ведущих исследователей в области ТМС, представителей регуляторных органов, этических комитетов и производителей оборудования [3]. Сегодня материалы этой конференции являются основным рабочим документом для большинства зарубежных специалистов.

В настоящей статье рассмотрены рекомендации 1998 и 2009 гг., данные последних лет, а также собственный опыт авторов по проведению более 800 процедур диагностической ТМС и 2000 сеансов ритмической ТМС (рТМС) у здоровых испытуемых и пациентов с различными болезнями нервной системы.

Физические факторы безопасности транскраниальной магнитной стимуляции

К физическим факторам безопасности ТМС относятся локальное нагревание кожи и ткани мозга и намагничивание имплантированных металлических устройств (при их наличии). Индуцированное напряжение катушки стимулятора влияет на работу и даже может изменить расположение имплантов в тканях, если в них имеются металлические детали. Наличие у пациента разных типов встроенных устройств выясняется по опроснику и учтено в рекомендациях по безопасности, ограничениям и противопоказаниям для применения ТМС.

Нагревание и намагничивание – результаты физического воздействия переменного магнитного поля на ткани мозга и металлические устройства при их наличии (пластины, клипсы, электроды для глубокой стимуляции мозга). Это необходимо учитывать при проведении диагностической и лечебной ТМС.

Доказано, что нагревание тканей мозга в месте стимуляции после однократного магнитного стимула не превышает 0,1 °С и не является опасным (для сравнения, в месте расположения электродов для глубокой стимуляции температура тканей может увеличиваться на 0,8 °С) [5]. При наличии металлических поверхност-

ных, глубоких электродов или имплантов с высокой теплопроводностью (например, золотых и серебряных) температура может повышаться до уровня возникновения ожога кожи [6]. Пластины для устранения дефекта черепа из титана нагреваются слабо из-за низкой теплопроводности, их наличие угрозы не представляет [7]. Нагревание клипс для аневризм и электродов для глубокой стимуляции мозга до температуры 43 °С при ТМС возможно и иногда приводит к необратимому повреждению тканей мозга [8]. При продолжительном исследовании происходит нагревание катушки, что может привести к поверхностному ожогу кожи головы. Сегодня в большинстве моделей предусмотрена автоматическая остановка работы стимулятора при температуре катушки 42–43 °С, а также используются системы водного, масляного, проточного или воздушного охлаждения, что обеспечивает безопасность проведения процедуры.

Необходимо помнить, что воздействие переменного магнитного поля может привести к смещению имплантов (притяжению ферромагнитных и отталкиванию неферромагнитных объектов). Показано, что этого не происходит при наличии у пациентов титановых имплантов или клипс для аневризм из нержавеющей стали (например, смещение клипсы не превышает 0,0003 мм) [9]. В случае присутствия импланта у больного обязательно определяется возможная степень нагревания или намагничивания для каждого конкретного протокола стимуляции и используемого типа катушки [3].

Индуцированное напряжение. Создаваемое стимуляторами переменное магнитное поле может приводить к изменению работы или повреждению электронных устройств для глубокой стимуляции мозга, эпидуральной стимуляции или входящих в кохлеарные импланты. Моделирование действия переменного магнитного поля на перечисленные устройства в условиях *ex vivo* показало, что ТМС не влияет на работу электродов для глубокой и корковой стимуляции мозга, устройств стимуляции блуждающего нерва и может безопасно использоваться при наличии имплантов перечисленного типа [10–13]. Однако, по мнению S. Rossi и соавт. (2009), в исследованиях *ex vivo* учитываются не все факторы, а также не определено безопасное расстояние между катушкой и электродами для стимуляции. В связи с этим сегодня присутствие электродов для поверхностной и глубокой стимуляции мозга рассматривается как относительное противопоказание к ТМС – проведение процедуры возможно только при наличии веских клинических показаний. У пациентов со спинальными стимуляторами, кардиостимуляторами и стимуляторами блуждающего нерва выполнение ТМС считается безопасным [3]. Наличие у пациента кохлеарного импланта является абсолютным противопоказанием для проведения ТМС из-за высокой

вероятности непредсказуемого влияния переменного магнитного поля на имплант [3].

Нежелательные эффекты транскраниальной магнитной стимуляции

Известные сегодня нежелательные эффекты ТМС включают головную боль, боль в шее, дискомфорт в месте стимуляции, преходящие изменения слуха, синкопе, эпилептические приступы, транзиторные изменения настроения и когнитивных функций, а также изменения биоэлектрической активности мозга, преходящие и клинически незначимые изменения уровней гормонов и гемодинамические изменения [3, 4]. Частота и риск нежелательных эффектов зависят от протокола и параметров стимуляции (табл. 1),

особенностей конкретного больного (заболеваний, послуживших поводом для проведения ТМС, сопутствующей патологии, принимаемых лекарственных препаратов и др.). Рассмотрим не только нежелательные эффекты стимуляции, но и меры по их профилактике и устранению.

Болевые ощущения и дискомфорт в месте стимуляции. При ТМС возможно возникновение головной боли и/или боли в шее, болевых ощущений в области лица, зубов, парестезий и других чувствительных ощущений в результате стимуляция волокон тройничного нерва, сокращения мимических, жевательных мышц и мышц скальпа, длительного вынужденного положение головы и т.д. [14]. Частота развития и интенсивность болей отличаются выраженной межиндивиду-

Таблица 1. Нежелательные эффекты ТМС (адаптировано из [3], с изменениями и дополнениями)

Table 1. Adverse effects of TMS (adapted from [3], revised and updated)

Нежелательный эффект Adverse effect	Одноимпульсная ТМС Single-pulse TMS	Стимуляция парными стимулами Paired-pulse TMS	Низкочастотная рТМС Low frequency rTMS	Высокочастотная рТМС High frequency rTMS	Стимуляция тета-вспышками Stimulation with theta bursts
Эпилептические приступы Epileptic seizures	Редко Rare	Не описано Not reported	Редко (описаны 3 случая) Rare (3 cases reported)	Возможны Possible	Описан 1 случай One case reported
Развитие гипоманиакального состояния Hypomania induction	Нет No	Нет No	Редко Rare	Возможно при стимуляции левой префронтальной коры Possible following left prefrontal stimulation	Не описано Not reported
Синкопе Syncope	Возможно (наиболее вероятно, не связано с биологическими эффектами стимуляции) Possible (most probably not associated with biological effect of stimulation)				
Головная/шейная боль, дискомфорт в месте стимуляции Headache/neck pain, discomfort in the stimulation site	Возможны Possible	Не описано Not reported	20–40 %	20–40 %	Возможны Possible
Преходящие изменения слуха Transient hearing changes	Возможны Possible	Не описано Not reported	Возможны Possible	Возможны Possible	Не описано Not reported
Преходящие изменения когнитивных функций Transient cognitive changes	Не описано Not reported	Не описано Not reported	Возможны (незначимые) Possible (insignificant)	Возможны (незначимые) Possible (insignificant)	Описано преходящее нарушение рабочей памяти Transient impairment of working memory was reported
Другие биологические эффекты Other biological effects	Не описано Not reported	Не описано Not reported	Преходящие изменения содержания гормонов в сыворотке крови Transient changes in serum hormone levels	Преходящие изменения содержания гормонов в сыворотке крови Transient changes in serum hormone levels	Не описано Not reported

Примечание. Здесь и в табл. 2–4, 7: ТМС – транскраниальная магнитная стимуляция; рТМС – ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция.

Note. Here and in Tables 2–4, 7: TMS – transcranial magnetic stimulation; rTMS – repetitive transcranial magnetic stimulation.

альной вариабельностью, а также существенно зависят от протокола стимуляции. До начала процедуры необходимо предупредить пациента или испытуемого о возможных болевых ощущениях во время проведения ТМС.

Частота возникновения головной боли или боли в шее при rTMS составляет 20–40 % [14, 15]. Неприятные ощущения/дискомфорт и болевые ощущения в области лица часто возникают при стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) и височной области в связи с сокращением мимических мышц. В этих случаях возможно проведение титрации – постепенного увеличения интенсивности стимула в течение нескольких сессий, что в большинстве случаев снижает выраженность болевых ощущений.

Иногда при ТМС появляется боль в зубах, что может быть признаком наличия кариозной полости в зубе. В этом случае рекомендуется прекратить процедуру и направить испытуемого или пациента на консультацию к стоматологу [4].

Практически всегда локальная боль и дискомфорт во время сеанса стимуляции полностью регрессируют после его окончания. Головная боль может возникнуть после стимуляции и в отдельных случаях сохраняться до нескольких часов. Часто по характеристикам она не отличается от головной боли напряжения и относится к вторичной (симптоматической) головной боли. Для ее купирования рекомендуется однократно принять парацетамол или любой нестероидный противовоспалительный препарат.

Преходящие изменения слуха. После выполнения ТМС возможно транзиторное увеличение порога слышимости. Длительное увеличение порога слышимости описано после проведения стимуляции Н-койлом без использования индивидуальных средств защиты слуха [16].

В большинстве исследований с применением средств защиты показано отсутствие как кратковременных, так и долговременных изменений слуха после ТМС. Рекомендованы следующие меры безопасности [3]:

- необходимо использовать средства защиты (беруши или наушники);
- следует проводить оценку слуха при появлении новых жалоб (снижение слуха, шум в ушах) после проведения ТМС;
- пациентам, имеющим нарушение слуха или шум в ушах или получающим ототоксичные лекарственные препараты (аминогликозиды, цисплатин), нужно проводить ТМС только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает риск (с учетом применения rTMS для лечения тиннитуса);
- у детей ТМС используется только в тех случаях, когда ожидаемая польза превышает риск. Сегодня данных о влиянии ТМС на слух

у детей недостаточно для более конкретных рекомендаций;

- при разработке новых катушек необходима оценка их влияния на слух.

Синкопе. Во время проведения ТМС крайне редко возможно возникновение вазодепрессорных синкопальных состояний. Частота развития данного осложнения сегодня неизвестна. Считается, что синкопе во время выполнения ТМС не связан с биологическими эффектами стимуляции, а определяется другими факторами – тревогой, психическим и физическим дискомфортом, длительным вынужденным положением [4].

Необходимо помнить, что в ряде случаев трудно отличить синкопальное состояние от эпилептического приступа, особенно если синкопе сопровождается судорожными тоническими подергиваниями мышц, вскриками, моторными или вокальными автоматизмами, поворотами головы и глаз, упусканием мочи. Наличие вышеперечисленных проявлений не считается абсолютным признаком эпилептического генеза приступа. Кардинальное отличие синкопального состояния от эпилептического приступа – быстрое (в течение нескольких секунд) и полное восстановление сознания. В постсинкопальный период возможны общая слабость, несистемное головокружение, сухость во рту, бледность кожных покровов, снижение артериального давления (АД).

При липотимии во время стимуляции необходимо прекратить исследование, положить пациента на спину и поднять его ноги вверх, ослабить воротник, обеспечить приток свежего воздуха, а также измерить АД и пульс. При потере сознания повернуть больного на бок, чтобы избежать аспирации, оценить гемодинамику и адекватность дыхания. При утрате сознания >30 с вызвать дежурного врача и реаниматолога, а также провести дополнительное обследование пациента в зависимости от клинической ситуации. Если больной получает курс rTMS, то решение о продолжении процедуры принимается с учетом причин, приведших к развитию синкопального состояния [3].

Эпилептические приступы. Эпилептический приступ – редкий, но потенциально опасный нежелательный эффект ТМС. Несмотря на распространение использования ТМС в клинической и исследовательской практике имеются единичные сообщения о провокации эпилептических приступов, что позволяет говорить о крайне низком риске данного нежелательного эффекта [17].

Согласно систематическому обзору литературы за период 1980–2015 гг. описаны 25 случаев эпилептических приступов [18]. Проведенный нами дополнительный систематический анализ литературы в период с июня 2015 г. по апрель 2017 г. (поиск в PubMed, Medline по следующим ключевым словам: transcranial magnetic stimulation, rTMS, TMS и epileptic seizure,

epilepsy) выявил еще 5 случаев [19–23]. Таким образом, в литературе имеется не менее 30 описаний развития эпилептических приступов, связанных с проведением ТМС.

Чаще всего во время ТМС развиваются тонико-клонические эпилептические приступы с первичной или вторичной генерализацией, реже – парциальные моторные приступы. Больше всего (20 из 30) приступов описано при проведении высокочастотной рТМС. До публикации рекомендаций по безопасности ТМС 1998 г. приступы в основном встречались при использовании агрессивных протоколов высокочастотной рТМС с превышением рекомендованных сегодня значений интенсивности и продолжительности серии, в том числе в 5 случаях у здоровых лиц без выясненных дополнительных факторов риска [1, 2]. В 6 случаях эпилептических приступов при применении безопасных протоколов высокочастотной рТМС выявлены дополнительные факторы риска: пациенты получали препараты с проэпилептогенной активностью, имели синдром отмены бензодиазепинов, алкогольный абстинентный синдром, органическое поражение головного мозга с эпилептиформной активностью по данным электроэнцефалографии (ЭЭГ) [22, 24–28]. Эти сведения легли в основу организационных мер по безопасности перед проведением ТМС и требуют тщательного выявления факторов риска эпилептических приступов у каждого пациента.

Долго считалось, что низкочастотная ТМС безопасна в отношении риска развития эпилептических приступов и даже имеет противосудорожный эффект. До 2016 г. описан только 1 случай приступа при выполнении низкочастотной рТМС, расцененный как вероятно эпилептический [29]. В 2016 г. независимо были представлены 2 случая эпилептических приступов у пациентов с инсультом после проведения низкочастотной рТМС непораженного полушария [20, 23]. Приступы развились отсроченно, в течение суток после стимуляции и семиологически были связаны с пораженным, а не стимулированным полушарием. В соответствии с концепцией межполушарной конкуренции ингибирование с помощью низкочастотной рТМС здорового полушария может приводить к уменьшению межполушарного транскаллозального ингибирования и активации пораженного полушария. Теоретически это может активировать «молчаливые» фокусы эпилептогенной активности в пораженном (не подвергающемся стимуляции) полушарии. Это объясняет возникновение эпилептических приступов в представленных наблюдениях, хотя нельзя исключить и случайное совпадение приступов по времени, особенно с учетом высокого риска развития эпилептических приступов у пациентов после перенесенного инсульта [20, 30].

Таким образом, у пациентов с инсультом и другими органическими поражениями головного мозга

необходимо иметь в виду, что низкочастотная рТМС непораженного полушария может менять функциональные межполушарные взаимоотношения и усиливать активность потенциальных фокусов эпилептичности в пораженном полушарии. Это может быть основанием для пересмотра протоколов безопасности рТМС у пациентов с органическим поражением головного мозга.

Отдельно следует рассмотреть 6 случаев развития эпилептических приступов во время проведения диагностической ТМС одиночными стимулами. Три случая описаны у пациентов с обширными полушарными инфарктами [28, 31, 32], 2 больных имели как минимум 2 фактора риска: один пациент с рассеянным склерозом находился на терапии оланзапином [33], другой страдал депрессией и получал хлорпромазин, препараты лития и дополнительно имел отягощенный семейный анамнез по эпилепсии [34]. В 1 случае эпилептический приступ развился у пациента с анапластической астроцитомой и симптоматической эпилепсией при предоперационном навигационном ТМС-картировании [21].

В литературе описаны 8 наблюдений эпилептических приступов при выполнении ТМС в исследовательских целях у здоровых добровольцев. В 5 случаях причиной стало использование агрессивных протоколов стимуляции в рамках эксперимента [2]. В 2 наблюдениях имелись факторы, увеличивающие риск развития приступов: неучтенный прием флуоксетина, назначенного другим врачом для купирования повышенной тревоги у испытуемого, включенного в исследование в качестве здорового добровольца [35]; использование нестандартного протокола стимуляции тета-вспышками; длительный авиaperелет со сменой часовых поясов [36]. Еще 1 приступ описан при использовании экспериментального протокола стимуляции интрапариетальной борозды в сочетании с визуальной стимуляцией [19]. Таким образом, ни одного случая развития эпилептического приступа во время проведения ТМС у здоровых лиц без факторов риска при соблюдении действующих сегодня протоколов безопасности после 1998 г. в литературе не описано. Это свидетельствует о безопасности диагностической ТМС и рТМС у здоровых лиц.

Профилактика эпилептических приступов при проведении ТМС включает 2 условия: использование протоколов стимуляции с доказанной безопасностью и прицельное выявление факторов риска у конкретного индивидуума. Наличие хотя бы 1 фактора риска рассматривается как относительное противопоказание к проведению ТМС и требует оценки возможного риска и пользы от планируемой процедуры.

Спорным вопросом профилактики эпилептических приступов при выполнении ТМС является необходимость проведения базовой ЭЭГ. В связи с отсутствием доказанной диагностической значимости в современ-

ных рекомендациях по безопасности перед ТМС проведение ЭЭГ считается нецелесообразным [3]. Данное заключение международной группы экспертов было сформулировано преимущественно на основании результатов исследований со здоровыми испытуемыми и пациентами с депрессивными расстройствами. Авторы рекомендаций неоднократно отмечают, что риск появления эпилептиформной активности или других изменений на ЭЭГ при проведении рТМС у пациентов с органическим поражением головного мозга изучен недостаточно. В 2 описанных случаях развития эпилептических приступов во время рТМС у пациентов с органическим поражением головного мозга на скрининговой ЭЭГ выявлялась эпилептиформная активность [25, 28], в остальных наблюдениях ЭЭГ до рТМС не выполнялась [20, 22, 23]. В рандомизированном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности разных режимов рТМС, проведенном в Научном центре неврологии, у пациентов с инсультом появление эпилептиформной или нарастание пароксизмальной активности на ЭЭГ отмечено в 45 % случаев [28]. С учетом этих данных из соображений безопасности мы считаем необходимым проведение ЭЭГ перед курсом рТМС пациентам с органическим поражением головного мозга. Выявление эпилептиформной активности на ЭЭГ в Научном центре неврологии рассматривается как противопоказание к выполнению рТМС независимо от режима.

При развитии эпилептического приступа необходимо предпринять меры по предупреждению аспирации и получения пациентом травм. По возможности больного следует уложить на бок, расстегнуть воротник, ослабить пояс и удалить окружающие острые предметы. Введение лекарственных препаратов не рекомендуется, за исключением случаев развития эпилептического статуса (до настоящего времени при проведении ТМС не описан) [3]. С нашей точки зрения, в последующем целесообразно провести обследование согласно алгоритму, принятому при развитии впервые

возникшего эпилептического приступа у взрослого: ЭЭГ, при необходимости видео-ЭЭГ-мониторинг, нейровизуализация, лабораторные исследования, включающие токсикологический скрининг, а также другие обследования в зависимости от клинической картины с последующей консультацией эпилептолога.

Изменение когнитивных функций. Сегодня нет данных о стойком ухудшении когнитивных функций после проведения ТМС разных областей головного мозга и при использовании различных протоколов стимуляции. В нейрокогнитивных исследованиях часто используется кратковременная стимуляция определенных областей коры головного мозга частотой до 25 Гц с одновременным выполнением когнитивной задачи (так называемая онлайн-стимуляция). В этом случае обычно наблюдается кратковременное преходящее нарушение когнитивной функции («виртуальное поражение»), обусловленное влиянием магнитного стимула на нейрональную активность области стимуляции. Результаты многочисленных исследований с использованием данного подхода подтвердили его безопасность и отсутствие долгосрочных изменений когнитивных функций [37]. Для проведения нейрокогнитивных исследований рекомендуется применение хорошо изученных протоколов, безопасность которых подтверждена в нескольких десятках исследований (табл. 2).

Крайне редко при выполнении рТМС возможны минимальные преходящие субъективные нарушения — повышенная утомляемость, общая слабость, трудности концентрации внимания, однако их точная интерпретация и объективная оценка затруднены [14]. Нет оснований предполагать, что они существенно ограничивают применение метода и имеют неблагоприятные долгосрочные последствия. В метаанализе по использованию рТМС при депрессии показано улучшение когнитивных функций после проведения курса лечения в 13 из 39 исследований и только в 3 обнаружено незначительное ухудшение по одной из шкал, в то время как по другим шкалам,

Таблица 2. Протоколы рТМС, безопасные для изучения когнитивных функций (адаптировано из [3], с изменениями и дополнениями)

Table 2. rTMS protocols safe for cognitive function study (adapted from [3], revised and updated)

Частота, Гц Frequency, Hz	Средняя продолжительность 1 серии стимулов Average train duration	Интервал между сериями, с Average inter-train interval, s	Среднее число серий Average number of trains	Число исследований Number of studies
4–9*	Вариабельно (до 30 с) Variable (up to 30 s)	Вариабельно (0,5–30,0) Variable (0.5–30.0)	Вариабельно (до 1440) Variable (up to 1440)	>10
10	5–6 серий по 400–500 мс 5–6 trains for 400–500 ms	3,2	250	>50
20–25	10 серий по 400–500 мс 10 trains for 400–500 ms	17,1	80	>20

*Подробное описание протоколов для данной частоты представлено в дополнительных материалах статьи S. Rossi и соавт. (2009), табл. 3.

*Detailed description of protocols for this frequency is presented in the Supplementary Materials of the S. Rossi et al. (2009) article, Table 3.

напротив, когнитивные функции улучшались [15]. Опубликованный в 2016 г. систематический обзор по применению низкочастотной рТМС у здоровых лиц и пациентов с различными неврологическими и психическими расстройствами с суммарным включением результатов 20 исследований показал отсутствие влияния данного режима стимуляции на когнитивные функции [38].

Поскольку ТМС потенциально может влиять на когнитивные функции, для обеспечения безопасности рекомендовано проведение нейропсихологического мониторинга пациентов, особенно в случае использования новых или малоизученных режимов стимуляции [3].

Острые психотические нарушения. У здоровых добровольцев острых психотических нарушений при выполнении ТМС не описано. У пациентов с биполярным расстройством после лечебной рТМС описана инверсия фазы с развитием маниакального состояния [39–41]. При этом частота инверсии фазы при применении рТМС составляет всего 0,84 %, что лишь немногим больше, чем при имитации стимуляции (0,73 %) и заметно меньше, чем при естественном течении заболевания (2,30–3,45 %) [42]. Это необходимо иметь в виду при планировании рТМС у пациентов с биполярным расстройством. При лечении лиц с депрессией также возможны усиление тревожности и суицидальных мыслей, нарушение сна, однако частота развития этих эффектов неизвестна [43]. Сегодня по-прежнему неясно, являются ли описанные нежелательные эффекты у данных пациентов результатом проведения ТМС или обусловлены течением болезни.

Влияние ТМС на вегетативную нервную систему. При изучении влияния ТМС на состояние вегетативной нервной системы, общую и церебральную гемодинамику были обнаружены противоречивые результаты. Высокочастотная рТМС различных областей головного мозга может приводить к кратковременному клинически незначимому учащению пульса и снижению АД у здоровых лиц [44]. Кратковременное незначительное снижение АД регистрируется также после проведения низкочастотной рТМС левой ДЛПФК [45]. У пациентов с инсультом выявлено небольшое, но статистически значимое увеличение (на 7 мм рт. ст.) систолического АД после высокочастотной стимуляции первичной моторной коры пораженного полушария [46]. Низкочастотная стимуляция префронтальной коры правого полушария приводит к увеличению активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в виде уменьшения частоты сердечных сокращений и отношения мощности низкочастотных колебаний к мощности высокочастотных колебаний по данным анализа вариабельности сердечного ритма [47]. Еще в одном исследовании не обнаружено влияния высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК на показатели АД и пульса [48].

Высокочастотная рТМС, независимо от области стимуляции, может снижать вазомоторную реактивность, по данным F. Vernieri и соавт. [49]. Позже эти же авторы показали, что низкочастотная рТМС левой первичной моторной коры, напротив, увеличивает вазомоторную реактивность в течение как минимум 5 ч и кратковременно уменьшает среднюю скорость потока в средней мозговой артерии с 2 сторон [50].

Таким образом, получены противоречивые данные о влиянии ТМС на функцию вегетативной нервной системы. По результатам метаанализа получены данные, что ТМС может незначительно снижать АД и увеличивать вариабельность сердечного ритма, в большей степени — при стимуляции префронтальной коры [51]. Влияние ТМС на вегетативную регуляцию зависит от протокола ТМС, области стимуляции и может определяться как неспецифическими механизмами (тревогой, болевыми ощущениями, длительным нахождением в одной позе), так и собственно воздействием на центральные механизмы вегетативной регуляции. Нет данных о способности ТМС клинически влиять на вегетативную нервную систему и снижать профиль безопасности метода.

Влияние ТМС на эндокринную систему. В контексте оценки безопасности ТМС исследовали влияние метода на уровень гормонов гипоталамо-гипофизарной оси. Отмечено транзиторное увеличение содержания тиреотропного гормона после выполнения высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК у пациентов с депрессией [52] и здоровых добровольцев [53], а также после низкочастотной рТМС правой ДЛПФК [54]. Показано достоверное снижение концентрации в сыворотке крови кортизола и тиреотропного гормона у здоровых лиц после подпороговой высокочастотной стимуляции левой ДЛПФК [55], переходящее незначительное снижение уровня пролактина [56, 57], а также снижение уровня кортизола у пациентов с булимией [58], но не у здоровых лиц [59]. Данных о клинической значимости изменений не представлено, что нашло отражение в рекомендациях по безопасности ТМС.

Отбор пациентов и выбор протокола транскраниальной магнитной стимуляции в контексте безопасности

Безопасность проведения ТМС определяется как особенностями конкретного пациента/здорового испытуемого, так и параметрами стимуляции. Решающую роль с учетом стандартизации протоколов ТМС играют индивидуальные факторы. Это подтверждает наблюдение, что все эпилептические приступы при использовании безопасных протоколов ТМС зарегистрированы у пациентов с одним или несколькими факторами риска.

Факторы, связанные с индивидуальными особенностями пациента, можно условно разделить на следующие группы.

- Факторы, обусловленные заболеванием или коморбидной патологией, которые послужили поводом проведения ТМС. Например, увеличение риска развития мании у пациентов с биполярным расстройством или риска эпилептических приступов при органическом поражении головного мозга.
 - Факторы, связанные с приемом лекарственных средств, снижающих порог судорожной готовности (табл. 3). Чаще всего такими препаратами являются антидепрессанты, используемые для лечения депрессии и хронической нейропатической боли (состояния, при которых назначается рТМС), реже — нейролептики, некоторые антибиотики, препараты лития, антигистаминные и антихолинергические средства. В каждом случае индивидуальный риск определяется комбинацией различных и плохо изученных факторов, таких как дозировка препарата, скорость наращивания дозы или лекарственные взаимодействия и т. д. Необходимо собрать информацию обо всех принимаемых препаратах, в том числе у здоровых лиц (так, у здорового добровольца эпилептический приступ, вероятно, был спровоцирован приемом флуоксетина, о чем не было известно перед проведением ТМС [35]). Наркотические вещества и алкоголь, а также синдром отмены алкоголя, барбитуратов, бензодиазепинов, мепробамата и хлоралгидрата также существенно увеличивают риск развития эпилептических приступов.
 - Другие факторы, влияющие на возбудимость коры головного мозга и потенциально на риск развития побочных эффектов: возраст, уровень тревожности, депривация сна, у женщин — фаза менструального цикла. Сегодня учесть комбинацию всех факторов в реальной практике не представляется возможным. Однако на некоторые из них необходимо обращать внимание при оценке индивидуального риска. Для определения возможных противопоказаний к ТМС, а также для взвешенной оценки возможных рисков целесообразно использовать разработанный опросник (табл. 4).
- Проведение ТМС у отдельных групп пациентов.** Существуют 2 категории пациентов, безопасность применения ТМС у которых заслуживает отдельного внимания, — беременные женщины и дети.
- Длительное время использование ТМС во время беременности ограничивалось отдельными наблюдениями, в которых не выявлено неблагоприятного влияния на плод и других побочных эффектов [60–62]. В последние годы опубликованы результаты крупных исследований, доказывающие безопасность ТМС во время беременности [63, 64]. В 2015 г. были представлены результаты проспективного наблюдения 26 детей, чьи матери получали рТМС во время беременности. Средний возраст детей на момент публикации результатов составил 32 мес. В контрольную

Таблица 3. Лекарственные препараты и наркотические вещества, снижающие порог судорожной готовности (адаптировано из [3])

Table 3. Drugs and medications lowering seizure threshold (adapted from [3])

Действие Action	Препарат Drug
Высокий риск отрицательного влияния при проведении ТМС Strong potential hazard during TMS	Имипрамин, амитриптилин, доксефин, нортриптилин, мапротилин, хлорпромазин, клозапин, фоскарнет, ганцикловир, ритонавир, амфетамины, метилendioкси-метамфетамин (экстази), кокаин, фенциклидин, кетамин, гаммагидроксибутират, алкоголь, теофиллин Imipramine, amitriptyline, doxepine, nortriptyline, maprotiline, chlorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, amphetamines, methylenedioxyamphetamine (ecstasy), cocaine, phencyclidine, ketamine, gamma-hydroxybutyrate, alcohol, theophylline
Относительный риск отрицательного влияния Relative hazard of negative effect	Миансерин, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин, циталопрам, ребоксетин, венлафаксин, дулоксетин, бупропион, мirtазапин, флуфеназин, пимозид, галоперидол, оланзапин, кветиапин, арипипразол, zipрасидон, рисперидон, хлороквин, мефлоквин, имипенем, пенициллин, ампициллин, цефалоспорин, метронидазол, изониазид, левофлоксацин, циклоспорин, хлорамбуцил, винкристин, метотрексат, цитозин арабинозид, кармустин, литий, антихолинергические и антигистаминные средства, симпатомиметики Mianserin, fluoxetine, fluvoxamine, paroxetine, sertraline, citalopram, reboxetine, venlafaxine, duloxetine, bupropion, mirtazapine, fluphenazine, pimozide, haloperidol, olanzapine, quetiapine, aripiprazole, ziprasidone, risperidone, chloroquine, mefloquine, imipenem, penicillin, ampicillin, cephalosporin, chlorambucil, vincristine, methotrexate, cytosine arabinoside, carmustine, lithium, anticholinergics and antihistamines, sympathomimetics
Препараты, отмена которых может привести к высокому риску отрицательного влияния Drugs withdrawal from which may lead to strong relative hazard	Алкоголь, барбитураты, бензодиазепины, мепробамат, хлоралгидрат Alcohol, barbiturates, benzodiazepines, meprobamate, chloral hydras

Таблица 4. Опросник, рекомендованный к заполнению перед проведением ТМС (адаптировано из [3, 4], с изменениями)

Table 4. Screening questionnaire before TMS (adapted from [3, 4], revised)

Вопрос Question	Да Yes	Нет No
Страдаете ли Вы эпилепсией или были ли у Вас случаи развития судорожных приступов? Do you have epilepsy or have you ever had a convulsion or a seizure?		
Были ли случаи эпилепсии (судорожных приступов) у Ваших родственников? Were there cases of epilepsy (convulsions or seizures) among your relatives?		
Был ли у Вас когда-нибудь обморок или синкопе? Если да, опишите при каких обстоятельствах Have you ever had a fainting spell or syncope? If yes, please describe on which occasions		
Получали ли Вы когда-нибудь травму головы, сопровождающуюся сотрясением головного мозга или потерей сознания? Have you ever had a head trauma that was accompanied by a concussion or associated with loss of consciousness?		
Были ли у Вас нарушения мозгового кровообращения (инсульт)? Have you ever had a cerebrovascular disease (stroke)?		
Есть ли у Вас проблемы со слухом или звон/шум в ушах? Do you have any hearing problems or ringing in your ears?		
В настоящий момент Вы беременны? Или есть ли вероятность, что Вы можете быть беременны? Are you pregnant or is there any chance that you might be?		
Есть ли у Вас металлические предметы в головном мозге, черепе или в любой части тела (осколки, фрагменты, клипсы и т.д.)? Если да, уточните какой металл Do you have metal in the brain, skull or elsewhere in your body (splinters, fragments, clips, etc.)? If so, specify the type of metal		
Есть ли у Вас кохлеарные импланты? Do you have cochlear implants?		
Есть ли у Вас имплантированные нейростимуляторы (DBS, эпидуральные, субдуральные и т.д.)? Если да, уточните какой тип Do you have an implanted neurostimulator (DBS, epidural/subdural)? If so, specify the type		
Есть ли у Вас имплантированный водитель сердечного ритма? Do you have an implanted cardiac pacemaker?		
Имплантировано ли у Вас устройство для введения лекарственных веществ? Do you have a medication infusion device?		
Принимаете ли Вы лекарственные препараты в настоящее время? Если да, перечислите какие Are you taking any medications? If so, please make a list		
Проводились ли Вам когда-нибудь хирургические вмешательства на спинном мозге? Have you ever had spinal surgery?		
Когда Вы в последний раз употребляли содержащие алкоголь напитки? When was the last time you ingested alcohol?		
Испытываете ли Вы нарушения сна? Сколько часов в сутки Вы спите? Do you have trouble sleeping? How many hours do you sleep every night?		
Приходилось ли Вам раньше проходить процедуру ТМС? Если да, укажите когда и по какому поводу, были ли побочные эффекты/осложнения? Did you ever undergo TMS in the past? If so, specify when and why, and were there any adverse effects/complications?		
Приходилось ли Вам раньше проходить процедуру магнитно-резонансной томографии? Если да, укажите когда и по какому поводу, были ли побочные эффекты/осложнения? Did you ever undergo magnetic resonance imaging in the past?? If so, specify when and why, were there any adverse effects/complications?		

группу вошли дети, чьи матери страдали депрессией во время беременности, но рТМС им не выполняли. В обеих группах женщины получали терапию селективными ингибиторами обратного захвата серотонина. Между группами не выявлено различий по таким показателям, как гестационный возраст и масса тела при рождении, рост, лобно-затылочный размер головы, частота задержки развития [65].

Среди методических особенностей проведения ТМС во время беременности необходима профилактика синдрома сдавления нижней полой вены увеличенной маткой в положении лежа на спине, что уменьшает центральный венозный возврат. Обычно развиваются головокружение, потливость, тошнота, снижение АД и тахикардия, в тяжелых случаях – синкопе. В связи с этим женщинам со сроком беременности >24 нед рекомендуется выполнять ТМС в положении лежа на левом боку [66].

Таким образом, сегодня имеются результаты исследований, в которых не выявлено неблагоприятного влияния ТМС на течение беременности и развитие плода. Решение о проведении ТМС во время беременности в каждом случае должно основываться на оценке потенциального риска и пользы [3].

В настоящее время получены данные о безопасности применения диагностической ТМС у детей [67]. Опубликованный в 2017 г. метаанализ безопасности применения ТМС у детей разного возраста показал, что риск развития нежелательных эффектов сопоставим со взрослой популяцией [68]. Несмотря на то, что опыт использования рТМС у детей всех возрастов, а также диагностической ТМС у детей младшего возраста ограничен, сформулированы рекомендации по безопасности применения ТМС в детском возрасте [3].

- Диагностическая ТМС (одноимпульсная и стимуляция парными стимулами) является безопасной у детей старше 2 лет. Для детей младше 2 лет существует риск акустической травмы, что делает необходимым использование специальных средств защиты слуха.
- В настоящее время отсутствуют данные о безопасности ТМС у детей младше 1 года.
- Применение рТМС в детском возрасте возможно только при наличии весомых клинических показаний (например, рефрактерная эпилепсия или тяжелые психические расстройства).

Безопасность протоколов транскраниальной магнитной стимуляции

Безопасность рТМС определяют 5 основных показателей: интенсивность стимуляции, частота стимуляции, продолжительность 1 серии одиночных стимулов (1 трейна), интервал между сериями, общее количество стимулов (за 1 процедуру, в день, в неделю и за весь курс).

Интенсивность стимуляции сегодня по-прежнему в большинстве исследований и при рутинной рТМС определяется в процентах от моторного порога. Данный подход имеет известные ограничения, связанные с отсутствием корреляции возбудимости моторной коры с другими регионами головного мозга. В последние годы разрабатываются новые способы определения интенсивности стимуляции немоторных регионов мозга (например, по порогу возникновения виртуального поражения, ТМС-ЭЭГ, моделированию распределения магнитного поля и др.), однако пока это возможно только в стенах исследовательских лабораторий [69]. Безусловно, данный вопрос напрямую относится и к эффективности стимуляции (при низкой интенсивности снижается эффективность, при высокой – процедура может быть небезопасной).

В рутинной клинической практике при рТМС моторный порог часто определяется по наблюдаемому сокращению мышцы-мишени. На собрании Рабочей группы при утверждении рекомендаций по безопасности в 2009 г. не было достигнуто консенсуса относительно использования визуального способа определения моторного порога [3]. Считается, что визуальный определенный порог может приводить к завышению значений моторного порога по сравнению с определением порога при использовании электромиографии (ЭМГ). После выхода в свет рекомендаций были опубликованы результаты сравнения 2 способов определения моторного порога и показано, что визуальный метод завышает значение порога в среднем на 10 %, а в отдельных случаях визуальный порог вызванного моторного ответа был на 27,8 % выше порога, определенного с помощью ЭМГ. Более чем в половине случаев визуальное определение порога приводило к отклонению от протокола безопасности в связи с использованием более высокой интенсивности [70]. Таким образом, определение порога с применением ЭМГ более корректно.

Еще одним «подводным камнем» является возможность изменения возбудимости коры головного мозга во время курса рТМС. Показано, что примерно у 10 % пациентов моторный порог меняется на ≥ 20 % в ходе выполнения ежедневной рТМС левой ДЛПФК, что может приводить к отклонению от протокола безопасности [71]. Таким образом, целесообразно периодическое повторное определение порога во время курса рТМС.

Предложены максимально допустимая продолжительность 1 серии стимулов при проведении рТМС в зависимости от интенсивности и частоты стимуляции (табл. 5). Соблюдение этих рекомендаций является обязательным условием для обеспечения безопасности стимуляции в рутинной практике, а отклонение от рекомендованных значений параметров возможно только в клинических исследованиях/экспериментах с утверждением на уровне локального этического комитета.

Таблица 5. Максимальная рекомендованная продолжительность 1 серии стимулов в зависимости от частоты и интенсивности стимуляции, с (адаптировано из [3])

Table 5. Maximum recommended duration of a pulse train depending on stimulation frequency and intensity, s (adapted from [3])

Частота, Гц Frequency, Hz	90 % от МП 90 % from MT	100 % от МП 100 % from MT	110 % от МП 110 % from MT	120 % от МП 120 % from MT	130 % от МП 130 % from MT
1	>1800	>1800	>1800	>360	>50
5	>10	>10	>10	>10	>10
10	>5	>5	>5	4,20	2,90
20	2,05	2,05	1,60	1,0	0,55
25	1,28	1,28	0,84	0,40	0,24

Примечание. МП – моторный порог.

Note. MT – motor threshold.

Протоколы безопасности регламентируют параметры ТМС с определенными границами – интенсивность 90–130 % от индивидуального моторного порога, частота до 25 Гц. Протоколы с более высокой интенсивностью или частотой стимуляции сегодня не зарегистрированы для клинических целей и их надо рассматривать как превышение требований безопасности [3].

При высокочастотной рТМС одним из важных показателей безопасности является интервал между отдельными сериями (трейнсами) стимулов (inter-train interval). Однако сегодня этот вопрос остается мало изученным. С учетом отсутствия точных данных о минимально безопасной длительности интервала между сериями для каждого значения интенсивности и частоты в большинстве исследований и в клинической практике используются интервалы в несколько десятков секунд. Во всех случаях при выборе интервала между сериями стимулов рекомендуется обращаться к протоколам, применявшимся в крупных исследованиях и показавших свою безопасность на когорте пациентов с данной нозологией.

В последние годы определена безопасность паттерновой стимуляции тета-вспышками у здоровых лиц и пациентов с болезнями нервной системы (табл. 6) [72].

Противопоказания к транскраниальной магнитной стимуляции

При назначении диагностической ТМС или рТМС надо учитывать противопоказания к проведению процедуры, представленные в рекомендациях по безопасности 2009 г. [3].

Единственным абсолютным противопоказанием к проведению ТМС является наличие металлических устройств в непосредственной близости от катушки (кохлеарные импланты, помпы для введения лекарственных препаратов и т. п.).

Выделяют следующие состояния повышенного или неуточненного риска развития эпилептических приступов:

- связанные с протоколом стимуляции: использование любых новых (неизученных) протоколов или стандартных протоколов с параметрами стимуляции, выходящими за пределы безопасных значений;
- связанные с индивидуальными особенностями пациента:
 - эпилептическими приступами в анамнезе;
 - сосудистым, травматическим, опухолевым, инфекционным или метаболическим поражением головного мозга (даже без эпилептических приступов в анамнезе);
 - приемом препаратов, увеличивающих риск развития эпилептических приступов без сопутствующей терапии антиконвульсантами (см. табл. 3);
 - депривацией сна, алкоголизмом.

Ряд состояний связан с повышенным или неуточненным риском развития других нежелательных эффектов:

- наличие имплантированных электродов для поверхностной или глубокой стимуляции мозга;
- беременность;
- тяжелая патология сердца.

Учет этих состояний позволяет на предварительном этапе выделить пациентов группы риска и избежать нежелательных эффектов при выполнении ТМС.

Организационные меры по обеспечению безопасности и мониторингу

Суммируя вышеизложенное, международное профессиональное сообщество сформулировало перечень мер по организации проведения ТМС [3], соблюдение которых минимизирует возможные риски для пациентов и здоровых добровольцев.

Во всех случаях перед проведением ТМС обязательно получение добровольного информированного согласия пациента/участника исследования или его законного представителя. Перед подписанием согласия врач обязан предоставить в доступной форме всю

Таблица 6. Протоколы для проведения стимуляции тета-вспышками (двухфазные стимулы) и квадрипульсной (монофазные стимулы) стимуляции, показавшие свою безопасность у здоровых лиц (адаптировано из [3])

Table 6. Protocols for theta pulse (biphasic pulses) and quadripulse (monophasic pulses) stimulation proven safe in healthy subjects (adapted from [3])

Автор, год Author, year	Число стимулов Pulses in the burst	Суммарное число стимулов в серии Total number of pulses in a train	Интенсивность Intensity	Область стимуляции Stimulation site
cTBS				
Y.Z. Huang и соавт., 2005 [73] Y.Z. Huang et al., 2005 [73]	3 по 50 Гц, повторенные с частотой 5 Гц 3 at 50 Hz, repeated at 5 Hz	600 (40 с) 600 (40 s)	80 % от активного порога 80 % of motor threshold	Моторная кора, префронтальная кора Motor cortex, prefrontal cortex
J. Silvanto и соавт., 2007 [74] J. Silvanto et al., 2007 [74]	8 по 40 Гц, повторенные каждые 1,8 с 8 at 40 Hz, repeated every 1.8 s	200	60 % от максимальной интенсивности стимулятора 60 % of the maximal stimulator output	Зрительная кора Visual cortex
T. Nyffeler и соавт., 2006 [75] T. Nyffeler et al., 2006 [75]	3 по 30 Гц, повторенные с частотой 10 Гц 3 at 30 Hz, repeated at 10 Hz	200	80 % от пассивного порога 80 % of resting motor threshold	Лобные поля зрения (FEF – frontal eye fields) Frontal eye fields
Стандартный протокол iTBS <i>Standard iTBS protocol</i>				
Y.Z. Huang и соавт., 2005 [73] Y.Z. Huang et al., 2005 [73]	3 по 50 Гц, повторенные с частотой 5 Гц каждые 2 с 3 at 50 Hz, repeated at 5 Hz every 2 s	600	80 % от активного порога 80 % of motor threshold	Моторная кора, префронтальная кора Motor cortex, prefrontal cortex
Квадрипульсная стимуляция <i>Quadripulse stimulation</i>				
S. Rossi и соавт., 2009 [3] Handa et al., 2008 [3]	4 (межстимульный интервал 1,5 мс – 1,25 с), повторенные каждые 5 с 4 (intertrain interval 1.5 ms – 1.25 s) repeated every 5 s	1440	90 % от активного порога 90 % of motor threshold	Моторная кора Motor cortex

Примечание. cTBS – continuous theta burst stimulation, непрерывная стимуляция тета-вспышками; iTBS – intermittent theta burst stimulation, прерывистая стимуляция тета-вспышками.

Note. cTBS – continuous theta burst stimulation; iTBS – intermittent theta burst stimulation.

необходимую информацию о процедуре и возможных рисках, с ней связанных.

Для раннего выявления повышения возбудимости коры головного мозга и риска развития эпилептических приступов можно использовать мониторинг с помощью ЭМГ. К признакам увеличения возбудимости коры головного мозга относятся: 1) появление вызванного моторного ответа с мышцы кисти при проведении подпороговой стимуляции M1 или стимуляции немоторных зон коры; 2) появление вызванного моторного ответа с проксимальных мышц руки при надпороговой стимуляции M1. Также возможно проведение мониторинга ЭЭГ, однако его значение в раннем выявлении эпилептиформной активности неизвестно.

Для оценки возможных нежелательных эффектов ТМС целесообразно использовать опросники (табл. 7), а также осуществлять нейропсихологический мониторинг.

Проведение ТМС с участием пациентов и/или использование новых протоколов стимуляции или протоколов с параметрами выше уровня безопасности разрешено только в медицинских учреждениях. Любое клиническое использование ТМС в диагностических или лечебных целях в рамках исследования или в рутинной клинической практике должно выполняться в медицинских учреждениях (амбулаторно или в стационаре). При участии в исследовании здоровых лиц и при условии использования протоколов, соответствующих параметрам безопасности, ТМС может проводиться в научно-исследовательских лабораториях.

Главный исследователь, осуществляющий проведение ТМС, может не быть врачом, но должен обладать достаточными знаниями в области физиологии ТМС и возможных нежелательных эффектов. В разработке протокола исследования с использованием ТМС должен участвовать главный исследователь и врач,

Таблица 7. Пример опросника для оценки переносимости рТМС* (адаптировано из [3], с изменениями)

Table 7. An example of a questionnaire to evaluate rTMS tolerability* (adapted from [3], revised)

Нежелательный эффект Adverse effect	Степень выраженности (от 1 до 5) Severity (from 1 to 5)
Головная боль Headache	
Боль в шее Neck pain	
Дискомфорт в месте стимуляции Discomfort in the stimulation site	
Снижение слуха или шум в ушах Impaired hearing or ringing in ears	
Трудности концентрации внимания Difficulty focusing	
Изменения настроения Mood swings	
Другое Other	

*Отметьте, испытывали ли Вы в течение суток после проведения предыдущей процедуры какие-либо из указанных в таблице нежелательных эффектов. Если да, отметьте степень выраженности (1 – минимальная, 5 – максимальная).

*Note if you have experienced any of the listed adverse effects in 24 hours following the previous procedure. If so, specify the severity (1 – minimal, 5 – maximal).

оценивающий медицинские аспекты исследования (в случае, если главный исследователь не является врачом).

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Определять показания и противопоказания к проведению лечебной и диагностической ТМС, выбирать протокол и проводить предварительное обследование должен сертифицированный врач, обладающий знаниями в области конкретной патологии и клиническом использовании ТМС. Клиницист также должен проводить мониторинг состояния пациента во время курса рТМС для оценки возможных нежелательных эффектов и состояния пациента. Проводить рТМС могут другие специалисты при условии доступности врача в случае возникновения побочных эффектов. Проведение ТМС специалистами без медицинского образования (физиологами, нейропсихологами, биофизиками, инженерами и т. д.) возможно только при условии использования безопасных протоколов у здоровых лиц. Все специалисты, участвующие в проведении ТМС, должны обладать достаточными знаниями о физических и физиологических основах метода, а также о возможных нежелательных эффектах и алгоритме действия при их развитии. В лабораториях должно быть место, где пациент или испытуемый мог бы лечь. Для лабораторий, проводящих рТМС с частотой >1 Гц, рекомендуется иметь оборудование для поддержания жизненно важных функций. Необходимо постоянное наблюдение за состоянием пациента/здорового испытуемого во время проведения ТМС.

Больным с органическим поражением головного мозга рекомендуется предварительное проведение ЭЭГ для выявления эпилептиформной активности, повышающей риск развития эпилептического приступа во время процедуры ТМС (рекомендация специалистов Научного центра неврологии).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. 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):1–16. PMID: 9474057.
2. Hallett M., Wassermann E.M., Pascual-Leone A. Repetitive transcranial magnetic stimulation. Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the international federation of clinical neurophysiology. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 2nd edn. (Suppl 52). 1999; p.105–13.
3. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. et al. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008–39. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.08.016. PMID: 19833552.
4. Najib U., Horvath J.C. Transcranial Magnetic Stimulation (TMS) Safety Considerations and Recommendations. In: *Transcranial magnetic stimulation*. Eds. A. Rotenberg, J.C. Horvath, A. Pascual-Leone. New York: Humana Press, 2014. Pp.15–31.
5. Ruohonen J., Ilmoniemi R. Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: *Handbook of transcranial magnetic stimulation*. Eds.: A. Pascual-Leone, N.J. Davey, J. Rothwell et al. New York: CRC Press, 2002.
6. Roth B.J., Pascual-Leone A., Cohen L.G. et al. The heating of metal electrodes during rapid-rate magnetic stimulation: a possible safety hazard. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85(2):116–23. PMID: 1373364.
7. Rotenberg A., Harrington M.G., Birnbaum D.S. et al. Minimal heating of titanium skull plates during 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2007;118:2536–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.08.003. PMID: 17890148.

8. Matsumi N., Matsumoto K., Mishima N. et al. Thermal damage threshold of brain tissue—histological study of heated normal monkey brains. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 1994;34(4):209–15. PMID: 7520542.
9. Barker A.T. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991;8(1):26–37. PMID: 2019648.
10. Kumar R., Chen R., Ashby P. Safety of transcranial magnetic stimulation in patients with implanted deep brain stimulators. *Mov Disord* 1999;14(1):157–8. PMID: 9918361.
11. Kuhn A.A., Trottenberg T., Kupsch A. et al. Pseudo-bilateral hand motor responses evoked by transcranial magnetic stimulation in patients with deep brain stimulators. *Clin Neurophysiol* 2002;113(3):341–5. PMID: 11897534.
12. Schrader L.M., Stern J.M., Fields T.A. et al. A lack of effect from transcranial magnetic stimulation (TMS) on the vagus nerve stimulator (VNS). *Clin Neurophysiol* 2005;116(10):2501–4. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.06.025. PMID: 16122980.
13. Phielipp N.M., Saha U., Sankar T. et al. Safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with implanted cortical electrodes. An *ex vivo* study and report of a case. *Clin Neurophysiol* 2017;128(6):1109–15. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.01.021. PMID: 28259678.
14. Machii K., Cohen D., Ramos-Estebanez C. et al. Safety of rTMS to non-motor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006;117(2):455–71. DOI: 10.1016/j.clinph.2005.10.014. PMID: 16387549.
15. 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(1):131–47. DOI: 10.1017/S1461145707007717. PMID: 17880752.
16. Zangen A., Roth Y., Voller B. et al. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. *Clin Neurophysiol* 2005;116(4):775–9. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.11.008. PMID: 15792886.
17. Perera T., George M.S., Grammer G. et al. The Clinical TMS Society Consensus Review and Treatment Recommendations for TMS Therapy for Major Depressive Disorder. *Brain Stimul* 2016;9(3):336–46. DOI: 10.1016/j.brs.2016.03.010. PMID: 27090022.
18. Dobek C.E., Blumberger D.M., Downar J. et al. Risk of seizures in transcranial magnetic stimulation: a clinical review to inform consent process focused on bupropion. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2015;11:2975–87. DOI: 10.2147/NDT.S91126. PMID: 26664122.
19. Lahteenmaki M., Sormunen E., Koivisto M. et al. TMS-Induced Seizure Following Focal Single-Pulse IPS Stimulation. *Brain Stimul* 2015;8(6):1238. DOI: 10.1016/j.brs.2015.09.003. PMID: 26460198.
20. Agosta S., Galante E., Ferraro F. et al. Report of a delayed seizure after low frequency repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in a chronic stroke patient. *Clin Neurophysiol* 2016;127(2):1736–7. DOI: 10.1016/j.clinph.2014.11.029. PMID: 26299388.
21. Groiss S.J., Trenado C., Sabel M. et al. Focal seizure induced by preoperative navigated transcranial magnetic stimulation in a patient with anaplastic oligoastrocytoma. *Brain Stimul* 2017;10(2):331–2. DOI: 10.1016/j.brs.2016.12.006. PMID: 28017645.
22. Cogne M., Gil-Jardine C., Joseph P.A. et al. Seizure induced by repetitive transcranial magnetic stimulation for central pain: adapted guidelines for post-stroke patients. *Brain Stimul* 2017;10(4):862–4. DOI: 10.1016/j.brs.2017.03.010. PMID: 28359831.
23. Kumar N., Padma Srivastava M.V., Verma R. et al. Can low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation precipitate a late-onset seizure in a stroke patient? *Clin Neurophysiol* 2016;127:1734–6. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.06.033. PMID: 26306660.
24. Sakkas P., Theleritis C.G., Psarros C. et al. Jacksonian seizure in a manic patient treated with rTMS. *World J Biol Psychiatry* 2008;9(2):159–60. DOI: 10.1080/15622970701624595. PMID: 18428081.
25. Gomez L., Morales L., Trapaga O. et al. Seizure induced by sub-threshold 10-Hz rTMS in a patient with multiple risk factors. *Clin Neurophysiol* 2011;122:1057–8. DOI: 10.1016/j.clinph.2010.09.007. PMID: 21036102.
26. Hu S.H., Wang S.S., Zhang M.M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced seizure of a patient with adolescent-onset depression: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2011;39(5):2039–44. DOI: 10.1177/147323001103900552. PMID: 22118010.
27. Chiramberro M., Lindberg N., Isometsa E. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced seizures in an adolescent patient with major depression: a case report. *Brain Stimul* 2013;6(5):830–1. DOI: 10.1016/j.brs.2013.02.003. PMID: 23518261.
28. Червяков А.В., Пойдашева А.Г., Назарова М.А. и др. Навигационная ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в постинсультной реабилитации: рандомизированное слепое плацебоконтролируемое исследование. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2015;9(4):32–8. [Chervyakov A.V., Poydasheva A.G., Nazarova M.A. et al. Navigated repetitive transcranial magnetic stimulation in post-stroke rehabilitation: a randomized, double-blind, sham-controlled study. *Annaly klinicheskoy i eksperimental'noy nevrologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2015;9(4):32–8. (In Russ.)].
29. Nowak D.A., Hoffmann U., Conneemann B.J. et al. Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117(7):1631–3. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.03.017. PMID: 16679059.
30. Nitsche M.A. Co-incidence or causality? Seizures after slow rTMS in stroke patients. *Clin Neurophysiol* 2016;127:1020–1. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.07.019. PMID: 26265566.
31. Homberg V., Netz J. Generalised seizures induced by transcranial magnetic stimulation of motor cortex. *Lancet* 1989;2(8673):1223. PMID: 2572937.
32. Fauth C., Meyer B.U., Prosiegel M. et al. Seizure induction and magnetic brain stimulation after stroke. *Lancet* 1992;139:362. PMID: 1346431.
33. Haupts M.R., Daum S., Ahle G. et al. Transcranial magnetic stimulation as a provocation for epileptic seizures in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(4):475–6. DOI: 10.1191/1352458504ms1062cr. PMID: 15327050.
34. Tharayil B.S., Gangadhar B.N., Thirthalli J. et al. Seizure with single-pulse transcranial magnetic stimulation in a 35-year-old otherwise-healthy patient with bipolar disorder. *J ECT* 2005;21(3):188–9. PMID: 16127313.
35. Bernabeu M., Orient F., Tormos J.M. et al. Seizure induced by fast repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2004;115(7):1714–5. DOI: 10.1016/j.clinph.2004.02.021. PMID: 15203073.
36. Oberman L.M., Pascual-Leone A. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. *Brain Stimul* 2009;2(4):246–7. DOI: 10.1016/j.brs.2009.03.003. PMID: 20160904.
37. Miniussi C., Ruzzoli M. Transcranial stimulation and cognition. *Handb Clin Neurol* 2013;116:739–50. DOI: 10.1016/B978-0-444-53497-2.00056-5. PMID: 24112935.

38. Lage C., Wiles K., Shergill S.S. et al. A systematic review of the effects of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition. *J Neural Transm* 2016;123(12):1479–90. DOI: 10.1007/s00702-016-1592-8. PMID: 27503083.
39. Ella R., Zwanzger P., Stampfer R. et al. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2002;63(3):249. PMID: 11926727.
40. Sakkas P., Mihalopoulou P., Mourtzouhou P. et al. Induction of mania by rTMS: report of two cases. *Eur Psychiatry* 2003;18(4):196–8. PMID: 12814856.
41. Krstic J., Ilic T.V. Switch to hypomania induced by repetitive transcranial magnetic stimulation and partial sleep deprivation added to antidepressant: a case report. *Vojnosanit Pregl* 2014;71(2):207–10. PMID: 24665581.
42. Xia G., Gajwani P., Muzina D.J. et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(1):119–30. DOI: 10.1017/S1461145707007699. PMID: 17335643.
43. 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 Psychiatry* 2008;69(2):222–32. PMID: 18232722.
44. Foerster A., Schmitz J.M., Nouri S. et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation: heart rate and blood pressure changes. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;104(3):207–12. PMID: 9186235.
45. Jenkins J., Shajahan P.M., Lappin J.M. et al. Right and left prefrontal transcranial magnetic stimulation at 1 Hz does not affect mood in healthy volunteers. *BMC Psychiatry* 2002;2:1. PMID: 11825340.
46. Yozbatiran N., Alonso-Alonso M., See J. et al. Safety and behavioral effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in stroke. *Stroke* 2009;40(1):309–12. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.522144. PMID: 18845801.
47. Gulli G., Tarperi C., Cevese A. et al. Effects of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on the autonomic regulation of cardiovascular function. *Exp Brain Res* 2013;226(2):265–71. DOI: 10.1007/s00221-013-3431-6. PMID: 23455721.
48. Van den Eynde F., Claudino A.M., Campbell I. et al. Cardiac safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in bulimic eating disorders. *Brain Stimul* 2011;4(2):112–4. DOI: 10.1016/j.brs.2010.06.003. PMID: 21511212.
49. Vernieri F., Maggio P., Tibuzzi F. et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cerebral vasomotor reactivity. *Clin Neurophysiol* 2009;120(6):1188–94. DOI: 10.1016/j.clinph.2009.03.021. PMID: 19423387.
50. Vernieri F., Altamura C., Palazzo P. et al. 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation increases cerebral vasomotor reactivity: a possible autonomic nervous system modulation. *Brain Stimul* 2014;7(2):281–6. DOI: 10.1016/j.brs.2013.12.014. PMID: 24485467.
51. Makovac E., Thayer J.F., Ottaviani C. A meta-analysis of non-invasive brain stimulation and autonomic functioning: Implications for brain-heart pathways to cardiovascular disease. *Neurosci Biobehav Rev* 2017;74(Pt B):330–41. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.05.001. PMID: 27185286.
52. 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 Psychiatry* 2001;50(1):22–7. PMID: 11457420.
53. George M.S., Wassermann 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 Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1996;8(2):172–80. DOI: 10.1176/jnp.8.2.172. PMID: 9081553.
54. Kito S., Hasegawa T., Fujita K. et al. Changes in hypothalamic-pituitary-thyroid axis following successful treatment with low-frequency right prefrontal transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depression. *Psychiatry Res* 2010;175(1–2):74–7. DOI: 10.1016/j.psychres.2008.10.002. PMID: 20004482.
55. 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(1):83–8. PMID: 11532537.
56. Bridgers S.L., Delaney R.C. Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 1989;39(3):417–9. PMID: 2927652.
57. Wassermann E.M., Grafman J., Berry C. et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996;101(5):412–7. PMID: 8913194.
58. Claudino A.M., Van den Eynde F., Stahl D. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation reduces cortisol concentrations in bulimic disorders. *Psychol Med* 2011;41(6):1329–36. DOI: 10.1017/S0033291710001881. PMID: 20925970.
59. Baeken C., De Raedt R., Leyman L. et al. The impact of one session of HF-rTMS on salivary cortisol in healthy female subjects. *World J Biol Psychiatry* 2009;10(4 Pt 2):586–90. DOI: 10.1080/15622970701560351. PMID: 17886168.
60. Nahas Z., Bohning D.E., Molloy M.A. et al. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry* 1999;60(1):50–2. PMID: 10074879.
61. Klirova M., Novak T., Kopecek M. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(1):69–70. PMID: 18283246.
62. Zhang X., Liu K., Sun J. et al. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a treatment for major depression during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2010;13(4):369–70. DOI: 10.1007/s00737-010-0163-5. PMID: 20386939.
63. Kim D.R., Epperson N., Pare E. et al. An open label pilot study of transcranial magnetic stimulation for pregnant women with major depressive disorder. *J Womens Health (Larchmt)* 2011;20(2):255–61. DOI: 10.1089/jwh.2010.2353. PMID: 21314450.
64. Hizli Sayar G., Ozten E., Tufan E. et al. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy. *Arch Womens Ment Health* 2014;17(4):311–5. DOI: 10.1007/s00737-013-0397-0. PMID: 24248413.
65. Eryilmaz G., Sayar G.H., Ozten E. et al. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. *Neuromodulation* 2015;18(4):255–60. DOI: 10.1111/ner.12231. PMID: 25257229.
66. Kim D.R., Wang E. Prevention of supine hypotensive syndrome in pregnant women treated with transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2014; 218(1–2):247–8. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.04.001. PMID: 24768354.
67. Krishnan C., Santos L., Peterson M.D. et al. Safety of noninvasive brain stimulation in children and adolescents. *Brain Stimul* 2015;8(1):76–87. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.012. PMID: 25499471.
68. Allen C.H., Kluger B.M., Buard I. Safety of transcranial magnetic stimulation in children: a systematic review of the

- literature. *Pediatr Neurol* 2017;68:3–17.
DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2016.12.009.
PMID: 28216033.
69. Bergmann T.O., Karabanov A., Hartwigsen G. et al. Combining non-invasive transcranial brain stimulation with neuroimaging and electrophysiology: Current approaches and future perspectives. *Neuroimage* 2016;140:4–19.
DOI: 10.1016/j.neuroimage.2016.02.012.
PMID: 26883069.
70. Westin G.G., Bassi B.D., Lisanby S.H. et al. Determination of motor threshold using visual observation overestimates transcranial magnetic stimulation dosage: safety implications. *Clin Neurophysiol* 2014;125(1):142–7.
DOI: 10.1016/j.clinph.2013.06.187.
PMID: 23993680.
71. Zarkowski P., Navarro R., Pavlicova M. et al. The effect of daily prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation over several weeks on resting motor threshold. *Brain Stimul* 2009;2(3):163–7.
DOI: 10.1016/j.brs.2009.02.001.
PMID: 20161065.
72. Suppa A., Huang Y.Z., Funke K. et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. *Brain Stimul* 2016;9(3):323–35.
DOI: 10.1016/j.brs.2016.01.006.
PMID: 26947241.
73. Huang Y.Z., Edwards M.J., Rounis E. et al. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron* 2005;45:201–6.
PMID: 15664172.
74. Silvanto J., Muggleton N.G., Cowey A. et al. Neural activation state determines behavioral susceptibility to modified theta burst transcranial magnetic stimulation. *Eur J Neurosci* 2007;26:523–8.
DOI: 10.1111/j.1460-9568.2007.05682.x.
PMID: 17650122.
75. Nyffeler T., Wurtz P., Lüscher H.R. et al. Extending lifetime of plastic changes in the human brain. *Eur J Neurosci* 2006;24:2961–6.
PMID: 17156218.