

Возбудимость коры головного мозга и проблема выбора протокола проведения транскраниальной магнитной стимуляции у больных рассеянным склерозом
ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии»
МЗ РБ, Минск, Беларусь

В клинической практике транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) впервые была применена в 1985 в Университете Шеффилда (Великобритания), когда в результате не прямой (через кожный покров и кости черепа) магнитной стимуляции было вызвано сокращение мышц кисти. Потенциалы действия, сопровождающие указанные мышечные сокращения, получили название вызванных моторных ответов (ВМО). Вскоре было отмечено, что величина напряженности магнитного поля, необходимого для регистрации ВМО, и тем более для получения видимого мышечного сокращения, различна для разных мышечных групп. Было введено понятие моторного порога (motor threshold) - минимального значения напряженности магнитного поля, необходимого для возникновения ВМО, при стимуляции двигательной коры, в зоне корковой проекции исследуемой мышцы [1]. В последующем было отмечено, что моторный порог зависит и от типа заболевания. При заболеваниях, сопровождаемых поражением пирамидного тракта, таких как острые и хронические нарушения мозгового кровообращения, травматические поражения центральной нервной системы (ЦНС), демиелинизирующие заболевания, отмечается повышение моторного порога, вплоть до полного отсутствия электрического ответа стимулируемой мышцы. В ряде случаев мы видим противоположную картину, когда относительно малоинтенсивного импульса достаточно для получения не только электрического ответа, но и видимого мышечного сокращения, вовлекающего практически все мышцы определенного сегмента конечности. Подобную картину мы можем наблюдать при эпилепсии, фокальных и генерализованных дистониях, тревожных и депрессивных расстройствах [2].

Целью данной работы является разработка протокола проведения ритмической ТМС (рТМС) у больных рассеянным склерозом (РС) с двигательными и координаторными нарушениями.

Материал и методы

Данное исследование спланировано как динамическое, активное, проспективное с параллельными группами. Сформулированы следующие критерии включения:

- возраст 18-55 лет;
- подписание больным информированного согласия на участие в исследовании;
- диагноз достоверного РС, установленный на основании критериев MacDonald et al.

В модификации 2005г.;

- степень инвалидизации по шкале EDSS не более 7.0 баллов.

Критерии исключения:

- негативное отношение к проведению ТМС;
- беременность и/или период грудного кормления;
- операции на костях свода черепа и головном мозге в анамнезе;
- наличие имплантированных нейростимулирующих устройств;
- операции на позвоночнике и спинном мозге в анамнезе;
- наличие кардиостимулятора;

- сочетание РС с иным органическим заболеванием ЦНС;
- эпилепсия и судорожный синдром в анамнезе;
- наличие хронических заболеваний внутренних органов в стадии декомпенсации.

В соответствии с перечисленными критериями в исследование включено 70 больных с РС. Из них 47 больных вошли в основную группу, 23 – в контрольную. Внутри каждой группы разделение пациентов по подгруппам произведено в соответствии с типом течения и фазой заболевания, констатируемой на момент включения в исследование.

Характеристики каждой группы представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1. Характеристики основной группы (n=47)

	Затухающее обострение	Ремиссия	Прогрессирование	Группа в целом
Количество пациентов, n	17	18	12	47
Мужчин/женщин	5/12	9\9	9/3	23/24
Возраст, лет	35.88 ± 7.63	38.61 ± 10.72	32.92 ± 6.88	36.17 ± 8.9
Давность заболевания, лет. Указана медиана (диапазон значений)	3 (1-21)	3.5 (0.5-17)	4.5 (1.5-30)	4 (0.5-30)

Таблица 2. Характеристики контрольной группы (n=23)

	Затухающее обострение	Ремиссия	Прогрессирование	Группа в целом
Количество пациентов, n	8	8	7	23
Мужчин/женщин	5/3	2/6	0/7	7/16
Возраст, лет	32.75 ± 10.28	32.25 ± 10.93	41.29 ± 8.03	35.17 ± 10.31
Давность заболевания, лет. Указана медиана (диапазон значений)	3 (1-10)	3 (0.5-11)	10 (1-16)	5 (0.5-16)

Лечение пациентов в двух группах проводилось в соответствии с действующими стандартами, с учетом текущей фазы заболевания у конкретного больного. В основной группе, пациентам в дополнение к стандартной терапии была добавлена рТМС.

Возбудимость моторной коры головного мозга определялась в соответствии со стандартной методикой, по порогу появления ВМО в ответ на корковую стимуляцию, и рассчитывался как процент от максимальной мощности магнитного стимулятора. Моторный порог определялся для следующих мышц верхних и нижних конечностей: m. abductor pollicis brevis, m. abductor digiti minimi, m. tibialis anterior и m. extensor hallucis longus. После наложения поверхностных электродов на проекцию указанных мышц производилась транскраниальная стимуляция одиночными импульсами с помощью большого кольцевого индуктора. Индуктор устанавливался в точке Vertex, при регистрации ВМО с мышц кисти, и со смещением на 2 см впереди и на 4 см латеральнее Vertex, при регистрации ВМО с мышц голени. Стимуляция начиналась с минимальной мощности магнитного поля (10% от максимальной выходной мощности стимулятора) с постепенным пошаговым ее повышением на 5% от максимальной выходной мощности стимулятора. Максимальная выходная мощность магнитного стимулятора «Нейро-МС», при использовании большого кольцевого койла составляет 2.2 Теслы. Моторный порог регистрировался в случае появления ВМО амплитудой 20-50 мкВ. Регистрация ВМО проводилась в состоянии максимального расслабления исследуемых мышц, с целью исключения феномена фасилитации [6].

Статистическая обработка результатов производилась в пакете прикладных программ Statistica 6.0. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне статистической значимости 0.05.

Проведение исследования одобрено Этическим комитетом ГУ «РНПЦ неврологии и нейрохирургии» МЗ РБ.

Результаты и обсуждение

Разработка указанного выше протокола проводилась в два этапа:

1. анализ существующей литературы с обоснованным выбором параметров ТМС;
2. апробация разработанного протокола рТМС.

Выбор интенсивности магнитных стимулов, является одним из ключевых моментов при разработке протокола обследования и лечения пациентов с использованием ТМС. Если лечение с использованием низкоинтенсивного режима, приведет к отсутствию терапевтического эффекта и компрометированию метода, то стимуляция с необоснованным превышением двигательного порога, может привести к развитию судорожного синдрома. При этом в качестве осложнения ТМС, чаще всего регистрируются первично и вторично генерализованные судорожные приступы [3].

При разработке протокола использования ТМС в диагностических и/или лечебных целях, особое внимание также необходимо уделить выбору индуктора (койла). В настоящее время все многообразие койлов можно разделить на несколько основных видов: это кольцевые койлы и фигурные. Кольцевые койлы используются для стимуляции относительно обширных зон коры головного мозга (моторной, премоторной, зрительной) и рутинно-го исследования ВМО, при этом малым кольцевым койлам (менее 9 см.), отдается предпочтение в педиатрической практике. Из фигурных индукторов, наибольшее распространение получили восьмиобразные, представляющие собой два соединенных между собой малых кольцевых индуктора. Максимальная интенсивность магнитного поля наблюдается в зоне пересечения крыльев индуктора. Такой тип койлов используется для стимуляции небольших участков коры головного мозга (речевые зоны, проекция отдельных мышц, определенные структуры мозжечка) [8].

С внедрением в клиническую практику рТМС началось интенсивное применение магнитного поля в терапевтических целях, путем непосредственного воздействия на

церебральные структуры. Особенность рТМС заключается в том, что магнитные импульсы, следующие с определенной частотой, разбиваются на пачки (трейны), следующие друг за другом с установленным интервалом. Ключевым параметром проведения рТМС является частота стимуляции. Считается, что именно эта характеристика переменного магнитного поля опосредует биологический и терапевтический эффекты ТМС. В зависимости от частоты стимуляции, ТМС классифицируется на низкочастотную (low frequency) и высокочастотную (high frequency), и границей между ними является частота в 1 Гц. Однако эта граница является весьма условной, иногда грань между ними устанавливается на частоте в 5 Гц, или даже 10 Гц. Низкочастотная стимуляция обладает ингибирующим действием на кору головного мозга, подавляя биоэлектрическую активность стимулируемых нейрональных пулов, в противовес этому высокочастотная стимуляция обладает активирующим действием. Частота стимуляции выбирается в зависимости от целей, которые необходимо достигнуть в ходе терапии. Механизм действия при обоих режимах стимуляции заключается в долгосрочной модуляции синаптической активности, что на молекулярном уровне реализуется за счет изменения экспрессии генов немедленного и раннего ответа, опосредующих работу нейрональных синапсов. Следует также сказать, что от частоты стимуляции, зависит и реакция церебрального кровотока. Отмечена прямопропорциональная зависимость церебрального кровотока от частоты стимуляции. При этом при частоте 1 Гц и ниже, отмечается противоположный эффект, заключающийся в нарушении церебральной перфузии [2].

С частотой стимуляции связан также спектр потенциальных осложнений и побочных эффектов. В случае низкочастотной стимуляции нежелательные явления, как правило, ограничиваются головной болью и кратковременными подъемами артериального давления, обычно не нуждающимися в дополнительной терапии. В то время как высокочастотная стимуляция сопряжена с довольно высоким риском развития генерализованных судорожных приступов. При этом сочетание высокой частоты стимуляции с высокой интенсивностью стимулов сопряжено с более высоким риском побочных эффектов [8].

Другим ключевым параметром рТМС является длительность серии стимулов. Важность данного параметра связана в первую очередь с риском развития судорожных приступов. Здесь также имеется прямая зависимость риска осложнений с величиной указанного параметра. В связи с этим Национальный институт неврологических расстройств и инсульта США (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, USA) разработал рекомендации по выбору параметров проведения рТМС, в соответствии с которыми, исходя из частоты стимуляции и интенсивности магнитных импульсов (определяется в процентном соотношении от порога появления ВМО) рассчитывается длительность серии стимулов. Следование этим параметрам сводит к минимуму риск развития судорожного синдрома и каких-либо других побочных эффектов [2].

Оперирование описанными выше временными и физическими характеристиками магнитного поля дает нескончаемое множество конкретных протоколов проведения магнитной стимуляции. Однако в реальности исследователь пытается уложиться в определенные тенденции или конкретные протоколы, которые прошли апробацию временем и подтвердили свою безопасность. Данное обстоятельство продиктовано как этическими и деонтологическими соображениями, так и тем обстоятельством, что высокоинтенсивное переменное магнитное поле довольно мощный физический фактор, а мозг человека еще подлежит тщательному исследованию. Кроме того, сеанс ТМС в ряде случаев сопряжен с болезненными ощущениями. Необходимо также сказать о сложившейся в нейрофизиологических кругах гипотезе, говорящей о том, что для достижения

терапевтического эффекта в ходе проведения рТМС должно быть предъявлено не менее одной тысячи стимулов, за один сеанс [7]. Заключительным моментом в выборе протокола лечения являются технические характеристики аппарата, которые зачастую не позволяют осуществить задуманную идею. Здесь определяющим моментом является нагрев индуктора. Выбор высокой частоты и высокой интенсивности, реализуемые через индуктор небольших размеров, ведет к быстрому нагреву соленоида до критической температуры, и автоматическому отключению аппарата после непродолжительного периода работы на весьма длительный срок. В связи с этим, выбирая протокол рТМС, необходимо учитывать реальные возможности имеющегося в наличии аппарата. Современные установки для ТМС с жидкостным охлаждением позволяют работать практически неограниченное время, однако их высокая стоимость препятствует их широкому внедрению.

Учитывая вышеизложенные данные, нами был разработан следующий протокол рТМС: частота магнитных импульсов в серии 10 Гц, длительность серии - 7 сек., пауза между сериями 1 сек., длительность сеанса - 5 мин. Курс рТМС составил 8-10 сеансов. В ходе лечения использовался восьмиобразный индуктор, с размещением его геометрического центра в точке Iz (в соответствии с международной нейрофизиологической системой «10-20»), что соответствует проекции червя мозжечка, соответственно крылья индуктора располагались в проекции полушарий мозжечка. Интенсивность магнитного импульса подбиралась соответственно моторному порогу конкретного пациента, а с учетом того, что затем использовался восьмиобразный индуктор, интенсивность оказывалась ниже двигательного порога, что соответствует всем требованиям безопасности. рТМС также проводилась с помощью аппарата «Нейро-МС» («Нейрософт», г. Иваново, Россия), максимальная выходная мощность - 2.2 Теслы. Проекция мозжечка как место стимуляции была выбрана в связи с тем, что мозжечок как центр координации имеет тесные функциональные связи с различными структурами ЦНС, в связи с чем при воздействии на него магнитным полем можно ожидать эффект не только в координаторной сфере, но двигательной и сенсорной [10].

В ходе апробации разработанного нами протокола был проведен анализ возбудимости двигательной коры головного мозга.

В связи с проекцией мышц конечности на весьма узкий участок двигательной коры головного мозга и отсутствием возможности изолированного возбуждения отдельных мышц, двигательный порог рассчитан для сегментов конечности, а не отдельных мышц. С целью определения различий в возбудимости моторной коры головного мозга, при различных вариантах течения РС, больные из контрольной и основной группы были объединены в одну когорту и разделены по типу течения (табл. 3). Анализ различий возбудимости производился перед началом лечения.

Таблица 3. Возбудимость моторной коры головного мозга (% от максимальной выходной мощности МС) при различных типах течения (n=70)

	Затухающее обострение	Прогрессирование	Ремиссия
Правая кисть	66.0 1 ± 2.21	71.32 ± 9.4	65.1 9 ± 6.85

Левая кисть	69.4 ± 10.64	76.05 ± 11.37	67.1 1 ± 7.64
Правая голень	82.2 ± 14.29	90.01 ± 12.02	78.8 5 ± 10.8
Левая голень	86.2 ± 13.09	91.32 ± 12.45	80.0 2 ± 11.22

При анализе результатов возбудимости моторной коры мы видим ее максимальные значения в группе с прогрессирующим течением, несколько меньшие при выходе из обострения и минимальные значения наблюдаются стадию стабилизации. При проведении статистического анализа (критерий Ньюмена-Кейлса для множественных сравнений) выявлено достоверное отличие возбудимости двигательной коры при прогрессирующем течение, как от возбудимости при затухающем обострении, так и в фазе ремиссии, для всех исследованных мышечных групп, за исключением мышц левой голени, где найдено отличие только от возбудимости в фазе ремиссии. Статистически значимых различий между затухающим обострением и фазой ремиссии не выявлено. Более высокие значения порога моторного ответа возможно связаны с грубым повреждением волокон кортико-спинального тракта и прогрессирующей гибелью пирамидных нейронов коры головного мозга [4]. Схожие значения корковой возбудимости при выходе из обострения с аналогичными значениями в фазе ремиссии, указывают на сохранность моторных нейрональных пулов и наличие реабилитационного потенциала в указанной группе.

Анализ динамики возбудимости моторной коры головного мозга подтверждает некоторые высказанные выше предположения о возможной эффективности ТМС (табл. 4 и 5). В контрольной группе в результате стандартного лечения не отмечено динамики ни при одном из типов течения заболевания, что вполне может согласоваться с тем фактом, что лечение в группе с прогрессирующим течением зачастую малоэффективно, а лечение по стимулирующей методике больных в фазе ремиссии имеет, как правило, субъективный эффект.

Таблица 4. Динамика возбудимости моторной коры головного мозга (% от максимальной выходной мощности МС) в контрольной группе (n=23)

	Затухающее обострение		Прогрессирование		Ремиссия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Правая кисть	64.36± 9.43	67.5± 7.07	77.14± 9.51	77.86± 14.68	62.5± 6.55	63.13± 6.51
Левая кисть	68.75± 14.33	66.88± 16.24	85.71± 10.97	80.71± 10.18	66.25± 9.16	68.13± 8.43
Правая голень	76.25± 11.57	80.62± 13.99	92.86± 9.51	95.71± 7.87	76.25± 12.46	80.62± 14
Левая голень	78.75± 7.91	78.13± 12.99	93.57± 11.07	93.57± 11.07	81.87± 9.23	84.37± 11.16

Таблица 5. Динамика возбудимости моторной коры головного мозга (% от максимальной

выходной мощности МС)
в основной группе (n=47)

	Затухающее обострение		Прогрессирование		Ремиссия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Правая кисть	66.76 ± 6.11	64. 12± 6.18	67.92± 7.82	62.5± 9.41	66. 39± 6.82	61.39± 9.04
					p<0.01	
Левая кисть	69.71 ±8.92	63. 82± 6.5	70.42± 7.22	64.17± 9	67. 5± 7.12	61.39± 9.04
	p<0.01		p<0.05		p<0.01	
Правая голень	85± 14.9	75. 29± 13.52	88.33± 13.37	81.25± 16.53	80± 10.15	72.5± 14.37
	p<0.01		p<0.05		p<0.001	
Левая голень	89.71 ±13.75	77. 65± 14.26	90± 13.48	83.33± 13.87	79. 17± 12.15	74.72± 14.79
	p<0.01		p<0.05		p<0.05	

После проведения курса ТМС в режиме ритмической стимуляции мы видим еще одно доказательство тесных ассоциативных связей мозжечковых структур с различными отделами головного мозга в целом и первичной двигательной корой в частности. Данное доказательство заключается в снижении моторного порога первичной двигательной коры в случае приложения магнитного поля на область мозжечка. п хотя положительная динамика была отмечена при всех вариантах течения, необходимо отметить, что в случае прогрессирующего течения статистическая значимость полученных изменений оказалась наименьшей.

Данные показателей возбудимости коры головного мозга хорошо согласуются с наличием полных блоков проведения моторного импульса от коры головного мозга к целевой мышце (см. табл. 6 и 7). Полный блок проведения заключается в отсутствие ответа стимулируемой мышцы (как механического, так и электрофизиологического) в ответ на стимуляцию максимально мощным (для данного магнитного стимулятора) магнитным импульсом. Блок проведения в случае демиелинизирующей патологии может быть обусловлен рядом причин, но наиболее вероятными являются демиелинизация, воспалительный отек и дегенерация аксонов, а также гибель центрального мотонейрона. Наибольшее количество блоков отмечается в случаях затухающего обострения и прогрессирующего течения (табл. 6 и 7). п если причины эфферентных блоков в случае прогрессирующего течения аналогичны высоким показателям возбудимости моторной коры, то в случаях экзакцербации РС мы можем говорить о таких патологических факторах, как демиелинизация и воспаление аксонов центральных мотонейронов [5].

Таблица 6. Количество блоков проведения эфферентного сигнала в контрольной группе (n=23)

В скобках указан процент от суммарного количества исследованных мышц

конкретного сегмента конечности

	Затухающее обострение		Прогрессирование		Ремиссия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Правая кисть	1 (6.25%)	2 (12.5%)	5 (35.71%)	2 (14.29%)	0	0
Левая кисть	1 (6.25%)	1 (6.25%)	1 (7.14%)	1 (7.14%)	3 (18.75%)	1 (6.25%)
Правая голень	5 (31.25%)	9 (56.25%)	10 (71.43%)	11 (78.57%)	6 (37.5%)	6 (37.5%)
Левая голень	5 (31.25%)	7 (43.75%)	11 (78.57%)	11 (78.57%)	4 (25%)	4 (25%)

Таблица 7. Количество блоков проведения эфферентного сигнала в основной группе (n=47)

В скобках указан процент от суммарного количества исследованных мышц конкретного сегмента конечности

	Затухающее обострение		Прогрессирование		Ремиссия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Правая кисть	0	0	0	0	0	0
Левая кисть	3 (18.75%)	0	0	0	0	0
Правая голень	18 (52.94%)	8 (23.53%)	13 (54.17%)	8 (33.33%)	9 (25%)	7 (19.44%)
1/4/td>	Затухающее обострение		Прогрессирование		Ремиссия	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
	p=0.025		1/4/td>		1/4/td>	
Левая голень	19 (55.88%)	7 (20.59%)	14 (58.33%)	10 (41.67%)	8 (22.22%)	6 (16.67%)
	p=0.006		1/4/td>		1/4/td>	

При анализе результатов различных видов лечения в контрольной группе мы имеем отсутствие значимой динамики в количестве блоков проведения (табл. 6). При этом в случае затухающего обострения можно отметить некоторое увеличение числа блоков, что

может быть обусловлено статистической случайностью, либо персистированием иммунопатологического воспаления несмотря на клиническое улучшение. В основной группе (табл. 7) ситуация меняется кардинальным образом, редукция количества моторных блоков отмечается при всех вариантах течения РС, однако только в случае затухающего обострения мы можем говорить о статистически значимом уменьшении количества блоков, что указывает на наибольший реабилитационный потенциал у данной категории больных.

Таким образом, внедрение ТМС в клиническую практику позволило исследователям изучить некоторые нейрофизиологические аспекты функционирования головного мозга. С разработкой режимов ритмической стимуляции появилась возможность использовать высокоинтенсивное магнитное поле как терапевтический фактор. Однако варьирование параметрами магнитной стимуляции порождает бесконечное множество терапевтических протоколов, каждый из которых может привести к тому или иному клиническому результату. Учитывая тесные анатомо-функциональные связи различных структур головного мозга, существует возможность, воздействуя на одну структуру, добиваться эффекта в различных функциональных системах. Таковой структурой является мозжечок. Использование нами рТМС для стимуляции мозжечка у больных РС позволило добиться существенных изменений и в моторной сфере. Так, после курса стандартного лечения (в зависимости от фазы заболевания) в сочетании с рТМС, с расположением индуктора в области мозжечка, отмечено снижение возбудимости первичной моторной коры головного мозга, а также снижение количества блоков проведения эфферентного сигнала. Особое внимание следует уделить различной динамике при разных типах течения заболевания. Так, наиболее значимые положительные изменения, особенно снижение количества моторных блоков, отмечено при выходе из обострения. По всей видимости, данный факт связан с обратимостью патологических изменений в структурах ЦНС и необходимостью интенсивного лечения указанной категории больных [9].

Противоположная ситуация отмечена в случае прогрессирующего течения. В данной группе больных нами отмечено умеренное снижение порога возбудимости коры головного мозга и отсутствие значимой редукции количества эфферентных блоков. Указанные наблюдения можно связать с наибольшей давностью заболевания в данной подгруппе, которая как правило ассоциирована с выраженными дегенеративными изменениями в структурах ЦНС и, соответственно, с отсутствием реабилитационного потенциала.

Литература

1. Никитин, С. С., Куренков, А. Л. Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. М. 2003.
2. Alisauskiene, M., Truffert, A., Vaiciene, M.R. et al. Transcranial magnetic stimulation in clinical practice // *Medicina*. 2005. V. 41. P. 5–15.
3. Belmaker, B., Fitzgerald, P., Gerge, M.S. et al. Managing the Risk of Repetitive Transcranial Stimulation // *CNS Spectrums*. 2003. V. 8. P. 489.
4. Bruck, W. The pathology of multiple sclerosis is the result of focal inflammatory demyelination with axonal damage // *J. Neurol*. 2005. Suppl. 2. P. 3–9.
5. Caramia, M.D., Cicinelli, P., Paradiso, C. et al. Excitability changes of muscular responses to magnetic brain stimulation in patients with central motor disorders // *EEG Clin. Neurophysiol*. 1991. V. 81. P. 186–194.
6. Caramia, M.D., Palmieri, M.G., Desiato, M.T. et al. Brain excitability changes in the relapsing and remitting phases of multiple sclerosis: a study with transcranial magnetic stimulation // *Clin. Neurophysiol*. 2004. V. 115. P. 956–965.
7. Cruccu, G., Aziz, T.Z., Garcia-Larrea, L. et al. EFNS guidelines on neurostimulation

therapy for neuropathic pain // Eur. J. Neurol. 2007. V. 12. P. 575–581.

8. Noordhout, A.M. General principles for clinical use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) // Neurophysiologie Clinique. 2006. V. 36. P. 97–103.

9. Schmierer, K., Niehaus, L., Rorichat, S. et al. Conduction deficits of callosal fibres in early multiple sclerosis // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. 2000. V. 68. P. 633–638.

10. Shimizu, H., T. Tsuda, T., Shiga, Y. et al. Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration // Tohoku J. Exp. Med. 1999. V. 189. P. 203–211.