

doi: 10.17116/jnevro20151151127-18

## Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в неврологии и психиатрии

А.В. ЧЕРВЯКОВ\*, А.Г. ПОЙДАШЕВА, Ю.Е. КОРЖОВА, Н.А. СУПОНЕВА, Л.А. ЧЕРНИКОВА, М.А. ПИРАДОВ

ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

### Repetitive transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry

A.V. CHERVYAKOV, A.G. POYDASHEVA, J.E. KORZHOVA, N.A. SUPONEVA, L.A. CHERNIKOVA, M.A. PIRADOV

Research Center of Neurology, Moscow

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — метод, основанный на возбуждении нейронов головного мозга переменным магнитным полем. Ритмическая ТМС (рТМС) — вид стимуляции, при которой генерируется серия импульсов. С помощью различных протоколов рТМС можно оказывать модулирующее воздействие на зоны коры головного мозга. В обзоре рассматривается применение рТМС для лечения неврологических (инсульт, болезнь Паркинсона, дистонии, хронические болевые синдромы, тиннитус, эпилепсия, синдром спастичности) и психических (депрессивные и тревожные расстройства) заболеваний, представлены основные протоколы, даны рекомендации по использованию их в клинической практике в соответствии с принципами доказательной медицины.

**Ключевые слова:** ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, инсульт, спастичность, депрессия, клинические рекомендации.

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a method based on the excitation of neurons in the brain cortex by an alternating magnetic field. Repetitive TMS (rTMS) is a kind of stimulation, in which a series of pulses are generated. rTMS can modulate different cortical area's activity and change their interactions using different protocols. The review shows the application of rTMS in treatment of various neurological (stroke, Parkinson's disease, dystonia, chronic pain syndromes, tinnitus, epilepsy, spasticity syndrome) and psychiatric (depression and anxiety) disorders. Authors collected all the main protocols, and gave recommendations for their use in clinical practice according to principles of evidence medicine.

**Keywords:** repetitive transcranial magnetic stimulation, stroke, spasticity, depression, clinical guidelines.

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) — метод, основанный на стимуляции нейронов головного мозга переменным магнитным полем и регистрации ответов на стимуляцию с помощью электромиографии [1]. Его суть заключается в возникновении под действием сильного магнитного поля деполяризации мембран нервных клеток.

Ритмическая ТМС (рТМС) — вид стимуляции, при которой генерируется серия импульсов, частота которых варьирует от 1 до 100 Гц. Разделяют два основных режима рТМС: низко- (<1 Гц) и высокочастотный (>5 Гц). Низкочастотная магнитная стимуляция вызывает снижение возбудимости нейронов коры головного мозга, что приводит к ингибиторному последствию, а высокочастотная — ее повышение, что оказывает стимулирующий эффект [2, 3]. Также выделяют «паттерновые» режимы стимуляции (прерывистая стимуляция тета-вспышками — iTBS, продолженная стимуляция тета-вспышками — cTBS), при которых стимулы предъявляются в виде специфических кластеров. Продолжительность последствия рТМС пропорциональна продолжительности стимуляции, общему числу стимулов и кратности сессий [4]. Физиологи-

ческий (терапевтический) эффект рТМС и длительное (до 3 мес) последствие традиционно связывают с изменением синаптической пластичности за счет феноменов долговременной потенциации и депрессии (LTP и LTD) [5].

Цель настоящей работы — освещение основных возможностей неинвазивной стимуляции мозга с помощью рТМС с позиций доказательной медицины. При написании обзора использовали данные, найденные в базе PubMed за период с января 1994 г. по сентябрь 2014 г. (метаанализы, протоколы крупных рандомизированных слепых плацебо-контролируемых исследований и европейские руководства 2012—2014 гг. по безопасности и эффективности использования рТМС в неврологии [6, 7]), а также собственный опыт применения рТМС.

#### 1. Нейрореабилитация после нарушений мозгового кровообращения (НМК)

В теории использование неинвазивной стимуляции мозга в постинсультной реабилитации связано с ее возможностью изменять возбудимость и функциональное

взаимодействие отдельных регионов коры. Как известно, после НМК в значительной мере меняется взаимодействие зон М1, РМС, SMA (первичная моторная, премоторная, дополнительная моторная кора) обоих полушарий. Изменяя возбудимость этих регионов, можно модулировать нейропластические процессы, происходящие после НМК.

В литературе обсуждается влияние неинвазивной стимуляции мозга на четыре основных симптома, инвалидирующих пациента после НМК: моторный дефицит, афазия, пространственное игнорирование и постинсультную спастичность.

**1.1. Моторный дефицит.** В PubMed найдено 174 публикации по изучению влияния рТМС на моторные функции после инсульта около 500 пациентов [8—10]. Одна из первых работ [11], показавших терапевтическую эффективность низкочастотной рТМС здорового полушария у данной категории больных, была проведена в 2005 г. Позднее появилось большое число исследований [12—14], подтверждающих этот эффект.

В некоторых исследованиях [15—17] показана эффективность высокочастотной стимуляции пораженного полушария в восстановлении моторных функций в острой и подострой стадиях инсульта. Дополнительные исследования выяснили, что рТМС оказывает наилучший эффект при локализации очага ишемии в подкорковых образованиях по сравнению с корковыми очагами [18, 19]. В исследовании [20] была доказана эффективность двусторонней стимуляции (1 Гц — непораженное полушарие; 10 Гц — пораженное) у пациентов с последствиями НМК. В Научном центре неврологии в настоящее время также проводится слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности рТМС, в ходе которого показано, что высокочастотная стимуляция пораженного полушария более предпочтительна для снижения спастичности; низкочастотная стимуляция достоверно улучшает моторные функции по шкале Fugl—Meier, а стимуляция обоих полушарий приводит к увеличению повседневной жизненной активности по индексу Бартел [21, 22].

Показано [23, 24] положительное влияние высокочастотной рТМС моторных представительств глотки и пищевода на функцию глотания у постинсультных больных.

Неопределенной остается ситуация с паттерновыми режимами iTBS и cTBS. В одних работах [25—27] установлен положительный эффект iTBS пораженного полушария. Напротив, в контролируемом исследовании с участием 41 пациента после инсульта [28] оба режима были неэффективными.

По данной тематике опубликованы три метаанализа. В одном из них, включившем 34 публикации (392 пациента), было показано достоверное уменьшение степени пареза руки в ответ на рТМС [8]. При этом низкочастотная стимуляция здорового полушария была более эффективна, чем высокочастотная. Наилучший эффект достигался у пациентов с подкорковой локализацией инсульта. Кроме того, была продемонстрирована безопасность и эффективность применения режима iTBS в пораженном полушарии. Однако метаанализ 2013 г. [9], включивший 19 исследований (588 пациентов), показал неэффективность этих протоколов рТМС. В последнем метаанализе 2014 г. [10], включившем 8 исследований (273 пациента), вновь показано, что рТМС (как высоко-, так и низкочастотная) достоверно улучшает функции руки и облегчает движения пальцев.

Совокупность опубликованных данных позволила присвоить класс доказательности В применению низкочастотной стимуляции зоны М1 непораженного полушария у пациентов в восстановительном периоде инсульта (через 6 мес); уровень С — высокочастотной стимуляции зоны М1 пораженного полушария у пациентов в острой и подострой стадиях инсульта и низкочастотной стимуляции непораженного полушария в острой и подострой стадиях.

**1.2. Афазия.** В PubMed представлено 75 статей, описывающих клинические случаи, а также несколько плацебо-контролируемых исследований. В большинстве из них использовалась низкочастотная стимуляция гомолога зоны Брока в правом полушарии.

В ряде работ [29—31] была показана эффективность ТМС при разных формах афазии, однако в других [32, 33] — не было получено достоверных отличий между реальной стимуляцией правого полушария и его имитацией.

Существуют работы [34], посвященные использованию возбуждающих режимов стимуляции пораженного полушария. Позднее были получены данные [35, 36] о том, что стимуляция нижних лобных извилин обоих полушарий (низкочастотная — правого и высокочастотная — левого) также достоверно улучшает речевые функции. Однако в настоящее время все еще недостаточно доказательной базы для однозначного суждения об эффективности и месте рТМС в реабилитации постинсультных речевых нарушений.

**1.3. Неглект-синдром.** Одностороннее пространственное игнорирование (неглект-синдром) встречается у 30% пациентов, перенесших инсульт, и значительно ограничивает их реабилитацию. В открытых исследованиях [37—40] при низкочастотной стимуляции левой теменной коры был отмечен положительный эффект. Единственное плацебо-контролируемое исследование [41] показало большую эффективность высокочастотной стимуляции правой теменной коры по сравнению с низкочастотной и имитацией стимуляции в остром периоде инсульта. Кроме того, в ряде нерандомизированных клинических исследований [42—44] показана эффективность режима cTBS левой задней теменной области в терапии неглект-синдрома. Описанные исследования позволили присвоить класс доказательности С протоколу стимуляции в режиме cTBS с воздействием на левую заднюю теменную область.

**1.4. ТМС для лечения постинсультной спастичности.** В 2013 г. проведено единственное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование [45], в котором показана эффективность низкочастотной стимуляции зоны М1 непораженного полушария: у 90% пациентов после окончания курса стимуляции и 55,5% — во время последующего 4-недельного периода наблюдения отмечалось снижение спастичности >1 балла по модифицированной шкале Ashworth (MAS).

В Научном центре неврологии РАН в настоящее время проводится исследование [46], в ходе которого показано достоверное снижение постинсультной спастичности при высокочастотной стимуляции пораженного полушария (частота 10 Гц, 200 стимулов/сессия, 10 сессий).

Пока не накоплено достаточного количества публикаций об эффективности высокочастотной стимуляции для снижения церебральной спастичности, что обуславливает необходимость проведения дополнительных ис-

следований по оценке эффективности различных протоколов рТМС у перенесших инсульт больных.

## 2. Болезнь Паркинсона (БП)

В PubMed найдено 159 публикаций по теме применения рТМС при БП, из них 15 — плацебо-контролируемые исследования, включающие 454 пациента с БП. Основной проблемой при их анализе является чрезвычайная разнородность пациентов с БП даже в пределах одной работы [6].

В метаанализе 10 публикаций (275 пациентов) [47] показано, что высокочастотная стимуляция зон М1 и РМС является эффективным методом улучшения моторных функций при БП по сравнению с низкочастотной. Напротив, низкочастотная стимуляция ухудшает моторные функции при БП, вызывая увеличение времени выполнения задания [48, 49] и усиление ригидности [50]. Опираясь на эти данные, применять низкочастотную стимуляцию моторных зон при БП не рекомендуется.

Было показано достоверное улучшение движений после подпороговой стимуляции М1 с частотой 5 Гц [51]. Данный эффект был подтвержден в 25 независимых исследованиях. Эффект достигался при стимуляции как одного полушария [50, 52—56], так и обоих [57—59]. В то же время есть негативные результаты [60—63], не позволяющие сделать заключение об однозначной эффективности высокочастотной односторонней стимуляции при БП.

Однако в данных работах была произведена оценка эффективности использования для стимуляции стандартных 8-образных катушек. Использование других видов койлов (круглый или Н-койл) позволяет оказывать менее локальное, однако более глубинное действие. Применение круглого койла достоверно увеличивало скорость ходьбы при двусторонней высокочастотной стимуляции зоны М1 [64]. Было показано [65] достоверное улучшение моторных функций по шкале UPDRS-III у 27 пациентов с БП, подвергшихся высокочастотной (10 Гц) рТМС с двух сторон с применением Н-койла на зоны М1 и дорсолатеральной префронтальной коры (DLPFC).

Таким образом, возможный антипаркинсонический эффект рТМС при БП доказан для высокочастотной стимуляции зоны М1, предпочтительнее с двух сторон и койлами с увеличенной зоной стимуляции (круглые, Н-койлы).

## 3. Фокальные дистонии (писчий спазм, блефароспазм)

В PubMed обнаружено 44 публикации об использовании рТМС при различных формах дистонии. Большинство из них связано с применением низкочастотных протоколов, направленных на зоны М1, РМС, первичную сенсорную кору (S1) и цингулярную извилину. Однако все публикации трудно сопоставимы и включают малое число пациентов.

Данные об эффективности низкочастотной стимуляции зоны М1 у пациентов с писчим спазмом неоднозначны и не могут служить основанием для подтверждения эффективности данного протокола при дистонии, так как в исследованиях включались гетерогенные группы больных, а режимы стимуляции отличались [66, 67].

В нерандомизированном клиническом исследовании 2010 г. [68] показано достоверное улучшение моторных функций у пациентов с писчим спазмом после однократной сессии низкочастотной стимуляции зоны S1. У пациентов с блефароспазмом было выявлено [69] клиническое

улучшение после низкочастотной стимуляции передней цингулярной коры с помощью круглого или Н-койла.

Таким образом, для фокальных форм дистонии потенциально эффективным протоколом является низкочастотная стимуляция премоторной коры, однако для уточнения степени доказательности необходимо проведение дополнительных исследований.

## 4. Болевые синдромы

Согласно статистическим данным, до 1/2 всего взрослого населения когда-либо испытывали болевые ощущения продолжительностью более 3 мес, при этом от 10 до 20% пациентов страдают от клинически значимой боли. Элементы хронической нейропатической боли встречаются у 6—8% взрослого населения [70, 71]. Только у 30—40% больных проводимая фармакотерапия позволяет достичь достаточного обезболивающего эффекта (снижение выраженности болевого синдрома более чем на 50% по визуальной аналоговой шкале — ВАШ) [72].

**4.1. рТМС в лечении хронической нейропатической боли.** В PubMed насчитывается 68 публикаций, включая 19 плацебо-контролируемых исследований, посвященных лечению хронической нейропатической боли.

Было продемонстрировано [73—79] отсутствие достоверного обезболивающего эффекта при низкочастотной стимуляции первичной моторной коры полушария, противоположного локализации боли. Низкочастотная рТМС оказалась неэффективна в лечении хронических нейропатических болей (уровень доказательности В).

С 2001 г. было проведено 20 исследований по оценке эффективности высокочастотной рТМС. В трех исследованиях (50 пациентов) при стимуляции зоны М1 была показана неэффективность высокочастотной рТМС [77, 78, 80]. Однако в этих работах использовалась круглая катушка, которая не обеспечивает локального воздействия на стимулируемую зону [81]. В остальных исследованиях высокочастотная рТМС была эффективна по сравнению с плацебо. При этом в некоторых работах проводился только один сеанс рТМС, и обезболивающее действие оценивали непосредственно после стимуляции [73—75, 79, 82—86]. Однако более важным результатом является доказательство долговременного обезболивающего эффекта нескольких последовательных сеансов рТМС при хронических нейропатических болях различной этиологии [87, 88] и фантомных болях [89].

Опубликовано несколько систематических обзоров и метаанализов [75, 90—94], посвященных исследованию эффектов рТМС при хронических болях. В них подтверждается неэффективность низкочастотной рТМС и эффективность высокочастотной (уменьшение боли более чем на 30% у 46—62% пациентов и более чем на 50% у 29% пациентов), отмечается возможность получения умеренного долговременного эффекта при использовании серии сеансов рТМС. По данным метаанализа А. Leung и соавт. [92], как при оценке в целом, так и при разделении на группы в зависимости от этиологии болевого синдрома отмечено его достоверное снижение у больных, получавших рТМС, по сравнению с плацебо. При этом наибольший анальгетический эффект отмечался у пациентов с невралгией тройничного нерва (снижение по ВАШ на 28,8%), несколько меньший — у больных с центральным постинсультным болевым синдромом (на 16,7%), травмой спинного мозга (на 14,7%), повреждением спинномозго-

вого нервного корешка (на 10,0%) и периферического нерва (на 1,5%).

Использование режима интермиттирующих  $\theta$ -вспышек (iTBS), также повышающего возбудимость нейронов, не показало свою эффективность, кроме одного исследования, в котором проведению высокочастотной рТМС предшествовала стимуляция  $\theta$ -вспышками. Такой комбинированный протокол был более эффективен по сравнению с изолированным применением высокочастотной стимуляции [95].

В России также опубликованы пилотные данные [96, 97], показывающие эффективность высокочастотной стимуляции зоны М1 контралатерального локализации боли полушария в лечении центрального постинсультного болевого синдрома.

Таким образом, высокочастотная рТМС первичной моторной коры (М1) контралатеральной области боли полушария может быть рекомендована как эффективный метод терапии (уровень доказательности А).

**4.2. Мигрень.** Работы, посвященные использованию рТМС в лечении мигрени, немногочисленны [98—106]. В слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании эффективности рТМС зоны М1 левого полушария в лечении мигрени [105] было показано достоверное уменьшение частоты мигренозных приступов, интенсивности болей, степени инвалидизации пациентов. Клиническое улучшение связывалось с повышением уровня  $\beta$ -эндорфина в плазме крови.

Р. Lipton и соавт. [106] показали эффективность транскраниальной магнитной стимуляции затылочных долей одиночными стимулами для купирования мигренозного приступа, сопровождающегося зрительной аурой. Это быстро нашло применение в клинической практике: было разработано портативное устройство, одобренное для клинического применения FDA (Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США) в 2014 г.

**4.3. Комплексный регионарный болевой синдром (КРБС) 1-го типа.** КРБС объединяет чувствительные, двигательные и вегетативно-трофические расстройства, которые ранее описывались как «рефлекторная симпатическая дистрофия» и «каузалгия». КРБС 1-го типа обычно развивается после микротравмы или длительной иммобилизации конечности (наложение лонгеты, гипса и др.). Болевой синдром при КРБС является нейропатической болью. В связи с этим рТМС может рассматриваться как потенциально эффективный метод обезболивания при КРБС 1-го типа.

Проведено два рандомизированных плацебо-контролируемых исследования рТМС зоны М1 [107, 108], в которых показано достоверное уменьшение болевого синдрома непосредственно после сеанса, однако авторами была отмечена большая вариабельность длительности этого эффекта. Учитывая это, высокочастотная рТМС зоны М1 может быть рекомендована как возможно эффективная терапия КРБС 1-го типа (уровень доказательности С).

**4.4. Фибромиалгия.** У пациентов с фибромиалгией исследовали эффективность рТМС двух областей: зоны М1 и DLPFC. В 2006 г. было проведено открытое исследование [109], в котором показана эффективность низкочастотной рТМС правой DLPFC у 4 пациентов. Однако в исследовании схожего дизайна [110] 3 годами позже были получены отрицательные результаты, возможно, из-за

малого количества стимулов в течение одной сессии. В исследовании E. Short и соавт. [111] на 20 пациентах продемонстрировано достоверное уменьшение болевого синдрома после 10 сеансов высокочастотной стимуляции левой DLPFC по сравнению с группой плацебо.

Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности высокочастотной рТМС зоны М1 (2000 стимулов/сессия) [112] показало достоверное уменьшение болевого синдрома и улучшение качества жизни, сохранявшиеся в течение 1 мес. В дальнейшем было предложено [113] использовать «поддерживающие» сессии рТМС с целью увеличения длительности долговременного обезболивающего эффекта. Таким образом, существуют данные о положительном влиянии рТМС, однако недостаточное число работ, удовлетворяющих требованиям доказательной медицины, пока не позволяет рекомендовать ни один из протоколов неинвазивной стимуляции мозга для лечения фибромиалгии.

## 5. Эпилепсия

Как известно, 20% первично генерализованных и 60% фокальных форм эпилепсии являются фармакорезистентными [114].

В PubMed найдено 102 публикации по применению рТМС при эпилепсии, из них пять плацебо-контролируемых исследований. Проведенные исследования дали противоречивые результаты. Из пяти вышеупомянутых исследований [115—119] только в двух [117, 119] получены достоверные данные о снижении частоты приступов по сравнению с группой плацебо.

В метаанализе 2011 г. [120], включавшем 11 плацебо-контролируемых исследований и 164 пациента, был сделан вывод о достоверном снижении частоты приступов при низкочастотной стимуляции эпилептического фокуса у больных с неокортикальными эпилепсиями и корковыми дисплазиями.

Опубликованные данные с учетом всех ограничений все-таки позволили присвоить класс доказательности С (вероятно эффективный) низкочастотному режиму стимуляции эпилептического фокуса при его расположении в коре или непосредственной близости от локализации участка корковой дисплазии.

В завершении этого раздела напомним, что одним из принципов лечения эпилепсии является непрерывность. Известно, что в случае применения медикаментозной терапии нерегулярный прием препаратов может вызвать ухудшение течения заболевания, вплоть до развития эпилептического статуса. Главным ограничением использования рТМС является то, что продолжительность курса стимуляции всегда ограничена, а длительность эффекта, как правило, не превышает 3 мес. Таким образом, использовать рТМС при фармакорезистентной эпилепсии следует с осторожностью, а коррекцию терапии проводить исключительно совместно с эпилептологом.

## 6. Тиннитус

Тиннитус (шум в ухе) — это субъективное ощущение звука любой частоты в ухе или голове при отсутствии внешнего звукового стимула. Распространенность тиннитуса среди взрослых составляет около 10—15% [121, 122].

В PubMed нами найдено 111 статей, включающих 20 плацебо-контролируемых исследований (601 пациент). В исследовании 2010 г. [123] проводилась низкочастотная

(1 Гц) стимуляция первичной слуховой коры у 42 пациентов с фармакорезистентным тиннитусом. И в группе имитации, и в группе активной стимуляции показано достоверное уменьшение баллов по опроснику тиннитуса (Tinnitus questionnaire) непосредственно после сеансов рТМС, однако в группе имитации данный эффект сохранялся в течение 2 нед, тогда как в группе активной стимуляции подобный эффект регистрировался в течение 14 нед. В другом исследовании [124] также показана эффективность низкочастотной рТМС верхней височной коры в терапии тиннитуса по сравнению с плацебо, причем длительность эффекта была еще больше — как минимум 6 мес. В исследовании E. Khedr и соавт. [125] использовались различные протоколы стимуляции (1, 5, 25 Гц) левой височно-теменной коры. Лечение оказалось эффективным вне зависимости от частоты стимуляции, однако было отмечено, что чем больше продолжительность заболевания, тем менее выражен эффект рТМС.

В систематическом обзоре 2011 г. [126] проанализировано пять крупных исследований (233 пациента). Только в одном плацебо-контролируемом исследовании было доказано достоверное улучшение качества жизни пациентов с тиннитусом после низкочастотной рТМС первичной слуховой коры, тогда как в двух других — достоверного различия между группами получено не было. В двух исследованиях достоверно снизилась громкость шума, однако суммарное число пациентов в этих исследованиях было невелико. Лишь в одном исследовании было показано частичное преимущество низкочастотной стимуляции (по сравнению с высокочастотной и имитацией) длительностью до 4 мес.

Таким образом, низкочастотная рТМС первичной слуховой коры может быть использована в качестве альтернативной терапии шума в ушах (уровень доказательности С), однако требуется проведение дополнительных исследований.

### 7. Спастичность

Общепринятое определение спастичности было сформулировано Ж. Ланцем еще в 1980 г. [127]: «двигательное нарушение, являющееся частью синдрома поражения верхнего мотонейрона, характеризующееся скоростьюзависимым повышением мышечного тонуса и сопровождающееся повышением сухожильных рефлексов в результате гипервозбудимости рецепторов растяжения».

В PubMed найдено 16 исследований по изучению влияния ТМС на спастичность [46, 128—142]. Среди всех исследований только шесть являются двойными слепыми и имеют группу контроля [128—133].

**7.1. ТМС для лечения спастичности вследствие повреждения спинного мозга.** В 1996 г. впервые было показано [139] снижение уровня спастичности в ногах после высокочастотной (25 Гц) стимуляции на уровне Th8 грудного позвонка у пациентов с рассеянным склерозом (РС). В 2007 г. были получены [140] аналогичные результаты у данной категории больных со спастичностью после высокочастотной (5 Гц) стимуляции зоны М1 ноги.

Дальнейшие исследования [128, 129] подтвердили данные результаты для больных с РС, неполным повреждением спинного мозга вследствие травмы, миелита, опухоли.

У пациентов с РС отмечено [131] снижение спастичности стимулируемой ноги при проведении рТМС зоны

М1 как в режиме iTBS, так и iTBS в комбинации с лечебной физкультурой.

Полученные данные свидетельствуют о возможной эффективности высокочастотной стимуляции зоны М1 при наличии очага поражения на уровне спинного мозга (класс С). Тем не менее, учитывая низкий класс достоверности исследований, необходимо проведение дополнительных, более крупных исследований для повышения уровня доказательности.

### 8. Депрессия

В PubMed найдено 786 публикаций, включая 61 плацебо-контролируемое исследование (3682 человека).

В первых исследованиях эффективности рТМС в лечении депрессии [143, 144], которые начались еще в 90-х годах, в качестве мишени для стимуляции использовали вертекс. Однако в 1996 г. в экспериментах на здоровых добровольцах [145] было показано, что стимуляция префронтальных зон вызывает изменение настроения.

Влияние рТМС при депрессии можно объяснить тем, что возбуждение с помощью высокочастотной рТМС префронтальной коры может активировать регуляторные пути, связывающие эту область с лимбической системой, отвечающей за эмоциональные реакции и регуляцию настроения. В 1997 г. на группе из 12 пациентов была показана эффективность рТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры по сравнению с плацебо [146]. В 2007 г. были опубликованы результаты рандомизированного плацебо-контролируемого исследования [147], в котором принимал участие 301 пациент с резистентной депрессией без поддерживающей фармакотерапии во время стимуляции. Была показана эффективность длительной (20—30 сеансов в течение 4—6 нед) высокочастотной (10 Гц, 120% от моторного порога 3000 стимулов/сессия) стимуляции DLPFC слева по сравнению с плацебо.

Полученные результаты были настолько убедительными, что годом позже FDA зарегистрировало использование данного протокола в лечении униполярного депрессивного расстройства у взрослых при отсутствии или недостаточной эффективности использования одного антидепрессанта в минимальной (или выше) терапевтической дозе и длительности в течение данного депрессивного эпизода.

В России также проводились исследования [148], в которых была подтверждена высокая эффективность названного выше протокола. В 2009 г. был опубликован метаанализ [149], включавший 30 двойных слепых плацебо-контролируемых исследований и убедительно показавший эффективность высокочастотной стимуляции левой DLPFC по сравнению с имитацией стимуляции.

В качестве альтернативы высокочастотной рТМС некоторыми исследователями [150] предлагалось использовать низкочастотную стимуляцию правой DLPFC. Однако результаты проведенных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований оказались противоречивыми. В одних исследованиях была показана эффективность этого протокола, другие не продемонстрировали достоверных различий по сравнению с имитацией стимуляции [151—154]. Причиной могла служить различная мощность проведенных исследований [155]. Между тем по результатам метаанализа было все-таки показано [156] достоверное снижение значений по классическим шкалам оценки депрессивного расстройства после курса низ-

качественной рТМС правой DLPFC. В 2013 г. был опубликован другой метаанализ [157], показавший достоверную эффективность этого протокола, сравнимую с использованием антидепрессантов и высокочастотной рТМС левой DLPFC.

На основании проведенных исследований был установлен уровень доказательности А для высокочастотной стимуляции левой DLPFC и уровень В для низкочастотной — правой. Таким образом, на сегодняшний момент депрессия — это одно из заболеваний, в лечении которых рТМС, несомненно, эффективна, что широко используется в клинической практике за рубежом и в нашей стране.

### 9. Тревожное расстройство

Более 20% людей в течение жизни переносят тревожные расстройства [158].

Показана эффективность низкочастотной стимуляции правой DLPFC при генерализованном тревожном расстройстве [159]; высокочастотной — как левой, так и правой DLPFC при посттравматическом тревожном расстройстве [160]; высокочастотной — левой DLPFC и низкочастотной — зоны SMA при обсессивно-компульсивном расстройстве [161, 162]. При паническом расстрой-

стве достоверных различий по сравнению с группой имитации стимуляции получено не было [163]. Однако класс проведенных исследований недостаточно высок. Для выработки рекомендаций по использованию рТМС в терапии тревожных расстройств необходимо проведение дополнительных исследований.

В настоящее время только для посттравматического тревожного расстройства сформулированы рекомендации (уровень С) по применению высокочастотной рТМС правой DLPFC.

В **таблице** мы суммировали терапевтические протоколы рТМС с доказанной эффективностью в терапии и реабилитации заболеваний нервной системы, а также пока еще требующие уточнения. На сегодняшний день однозначно установлена эффективность рТМС в лечении депрессии и нейропатической боли (уровень доказательности А); рТМС, вероятно, эффективна в нейрореабилитации для снижения моторного дефицита в восстановительном периоде инсульта (уровень доказательности В). Для таких заболеваний, как БП, тиннит, КРБС 1-го типа, эпилепсия, спинальная спастичность, неглект-синдром, эффект рТМС практически не вызывает сомнений (уровень доказательности С). Представленные данные позволяют рекомендовать врачам использование рТМС при этих со-

#### Основные протоколы терапевтической ТМС, рекомендуемые к использованию в клинической практике

Заболевание/состояние	Протокол стимуляции с наибольшей степенью доказанной эффективности	Уровень доказательности (Европейские рекомендации)
Двигательные нарушения после инсульта	Низкочастотная стимуляция зоны М1 контралатерального очагу поражения полушария в остром и подостром периодах	С
	Низкочастотная стимуляция зоны М1 контралатерального очагу поражения полушария в хроническом периоде	В
Афазия Брока	Низкочастотная стимуляция правой нижней лобной извилины	Необходимо проведение дополнительных исследований
	Высокочастотная стимуляция левой нижней лобной извилины	То же
Афазия Вернике Неглект-синдром	Низкочастотная стимуляция правой верхней височной извилины	» »
	Режим сТBS левой (контралатеральная) нижней теменной коры	С
БП Дистония	Низкочастотная стимуляция (контралатеральная) левой нижней теменной коры	Необходимо проведение дополнительных исследований
	Высокочастотная стимуляция зон М1 обоих полушарий	С
Нейропатическая боль Мигрень	Низкочастотная стимуляция зон М1 или S1	Необходимо проведение дополнительных исследований
	Высокочастотная стимуляция М1, противоположная стороне боли	А
КРБС 1-го типа Фибромиалгия	Высокочастотная стимуляция левой М1 или DLPFC	Необходимо проведение дополнительных исследований
	Высокочастотная стимуляция правой DLPFC	С
Эпилепсия	Низкочастотная стимуляция эпилептического фокуса	С
Тиннитус	Низкочастотная стимуляция контралатеральной к шуму в ушах височно-теменной коры	То же
Спинальная спастичность	Высокочастотная стимуляция зон М1	» »
Депрессия	Высокочастотная стимуляция левой DLPFC	А
	Низкочастотная стимуляция правой DLPFC	В
Тревожность	Высокочастотная стимуляция правой DLPFC при постстрессовом тревожном расстройстве	С

*Примечание.* Эффект: А — определенный, В — вероятный, С — возможный.

стояниях. Для определения места рТМС в терапии таких состояний, как постинсультные речевые нарушения, различные виды дистоний, мигрень, фибромиалгия, необходимо проведение более крупных исследований.

Отметим, что для предотвращения осложнений рТМС требуется тщательное соблюдение правил безопасности (подробнее можно прочитать в соответствующих рекомендациях [6] и на сайте www.brain-stim.ru).

### Перспективы

В последние годы в сфере неинвазивной стимуляции мозга появились технологии нового поколения — системы навигационной ТМС. Их основной особенностью является возможность локализовать точку стимуляции на МРТ конкретного человека и с точностью до 2 мм еже-

дневно воспроизводить одно и то же место стимуляции во время всего курса лечения, что значительно повышает эффективность терапии, позволяет индивидуально подбирать протоколы для стимуляции на основании особенностей функционального и анатомического строения мозга и характеристик патологического процесса [164]. Использование навигационной ТМС представляется наиболее перспективным в отношении персонализации реабилитационных и лечебных программ с применением немедикаментозных методов воздействия и управления процессами нейропластичности. Подробно навигационная ТМС описана в нашем обзоре [165].

Данная публикация поддержана грантами РФФИ №13-04-01139-А и №15-04-08686-А.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Магнитная стимуляция в диагностике и лечении болезней нервной системы. Руководство для врачей.* Под ред. Никитина С.С., Куренкова А.Л. Издательство М.: САШКО; 2003.
2. Chen R, Seitz RJ. Changing cortical excitability with low-frequency magnetic stimulation. *Neurology*. 2001;57(3):379-380. doi: 10.1212/wnl.57.3.379.
3. Fitzgerald P, Fountain S, Daskalakis Z. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clinical Neurophysiology*. 2006;117(12):2584. doi: 10.1016/j.clinph.2006.06.712.
4. Robertson EM, Theoret H, Pascual-Leone A. Studies in cognition: the problems solved and created by transcranial magnetic stimulation. *Journal of Cognitive Neuroscience*. 2003;15(7):948-996. doi: 10.1162/0899892903770007344.
5. Abraham WC. How long will long-term potentiation last? *Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological Sciences*. 2003;358(1432):735-744. doi: 10.1098/rstb.2002.1222.
6. Lefaucheur J, André-Obadia N, Antal A, Ayache S, Baeken C, Benninger D, Cantello R, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipović S, Hummel F, Jääskeläinen S, Kimiskidis V, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini P, Rothwell J, Schönfeldt-Lecuona C, Siebner H, Slotema C, Stagg C, Valles-Sole J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clinical Neurophysiology*. 2014;125(11):2150-2206. doi:10.1016/j.clinph.2014.05.021.
7. Rossi S, Hallett M, Rossini P, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*. 2009;120(12):2008-2039. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016.
8. Hsu WY, Cheng CH, Liao KK, Lee IH, Lin YY. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor functions in patients with stroke: a meta-analysis. *Stroke*. 2012;43:1849-1857. doi: 10.1161/strokeaha.111.649756.
9. Hao Z, Wang D, Zeng Y, Liu M. Repetitive transcranial magnetic stimulation for improving function after stroke. *Sao Paulo Med J*. 2013;5:CD008862. doi: 10.1590/1516-3180.20131316t2.
10. Le Q, Qu Y, Tao Y, Zhu S. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on hand function recovery and excitability of the motor cortex after stroke: a meta-analysis. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*. 2014;93:422-430. doi: 10.1097/phm.0000000000000027.
11. Mansur C, Fregni F, Boggio P, Riberto M, Gallucci-Neto J, Santos C, Wagner T, Rigonatti S, Marcolin M, Pascual-Leone A. A sham stimulation-controlled trial of rTMS of the unaffected hemisphere in stroke patients. *Neurology*. 2005;64(10):1802-1804. doi: 10.1212/01.wnl.0000161839.38079.92.
12. Dafotakis M, Grefkes C, Eickhoff SB, Karbe H, Fink GR, Nowak DA. Effects of rTMS on grip force control following subcortical stroke. *Exp Neurol*. 2008;211(2):407-412. doi: 10.1016/j.expneurol.2008.02.018.
13. Nowak D, Grefkes C, Dafotakis M, Eickhoff S, Küst J, Karbe H, Fink G. Effects of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Contralateral Primary Motor Cortex on Movement Kinematics and Neural Activity in Subcortical Stroke. *Archives of Neurology*. 2008;65(6):741-747. doi: 10.1001/archneur.65.6.741.
14. Grefkes C, Nowak DA, Wang LE, Dafotakis M, Eickhoff SB, Fink GR. Modulating cortical connectivity in stroke patients by rTMS assessed with fMRI and dynamic causal modeling. *NeuroImage*. 2010;50:233-242. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.12.029.
15. Khedr EM, Ahmed MA, Fathy N, Rothwell JC. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology*. 2005;65:466-468. doi: 10.1212/01.wnl.0000173067.84247.36.
16. Khedr EM, Abdel-Fadeil MR, Farghali A, Qaid M. Role of 1 and 3 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Eur J Neurol*. 2009;16:1323-1330. doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02746.x.
17. Khedr EM, Etraby AE, Hemeda M, Nasef AM, Razek AA. Long-term effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function recovery after acute ischemic stroke. *Acta Neurol Scand*. 2010;121:30-37. doi: 10.1111/j.1600-0404.2009.01195.x.
18. Ameli M, Grefkes C, Kemper F, Riegg F, Rehme A, Karbe H, Fink G, Nowak D. Differential effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over ipsilesional primary motor cortex in cortical and subcortical middle cerebral artery stroke. *Annals of Neurology*. 2009;66(3):298-309. doi: 10.1002/ana.21725.
19. Emara T, Moustafa R, ElNahas N, ElGanzoury A, Abdo T, Mohamed S, ElEtrabi M. Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischemic stroke. *European Journal of Neurology*. 2010;17(9):1203-1209. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03000.x.
20. Yamada N, Kakuda W, Kondo T, Shimizu M, Mitani S, Abo M. Bihemispheric repetitive transcranial magnetic stimulation combined with intensive occupational therapy for upper limb hemiparesis after stroke: a preliminary study. *Int J Rehabil Res*. 2013;36:323-329. doi: 10.1097/mrr.0b013e3283624907.
21. Piradov M, Chernikova L, Tanashyan M, Kadykov A, Chervyakov A, Nazarova M, Gnezditsky V, Kononov R, Savitskaya N, Fedin P, Suslin A, Glebov M, Dobrynina L. Navigated repeated transcranial magnetic

- stimulation in stroke rehabilitation (randomized blind sham-controlled study), preliminary results: safety and tolerability. *Clinical Neurophysiology*. 2013;124:10:169.  
doi: 10.1016/j.clinph.2013.04.296.
22. Chervyakov A, Piradov M, Chernikova L, Nazarova M, Gnezditsky V, Savitskaya N, Fedin P. Capability of navigated repeated transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation (Randomized blind sham-controlled study). *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333(1):246-247.  
doi: 10.1016/j.jns.2013.07.955.
  23. Khedr EM, Abo-Elfetoh N. Therapeutic role of rTMS on recovery of dysphagia in patients with lateral medullary syndrome and brainstem infarction. *J Neural Neurosurg Psychiatry*. 2009;81:495-499.  
doi: 10.1136/jnnp.2009.188482.
  24. Park J, Oh J, Lee J, Yeo J, Ryu K. The effect of 5Hz high-frequency rTMS over contralesional pharyngeal motor cortex in post-stroke oropharyngeal dysphagia: a randomized controlled study. *Neurogastroenterol*. 2012;25(4):324-250.  
doi: 10.1111/nmo.12063.
  25. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Exploring Theta Burst Stimulation as an intervention to improve motor recovery in chronic stroke. *Clin Neurophysiol*. 2007;118:333-342.  
doi: 10.1016/j.clinph.2006.10.014.
  26. Ackerley SJ, Stinear CM, Barber PA, Byblow WD. Combining theta burst stimulation with training after subcortical stroke. *Stroke*. 2010;41:1568-1572.  
doi: 10.1161/strokeaha.110.583278.
  27. Hsu Y, Huang Y, Lin Y, Tang C, Liao K, Lee P, Tsai Y, Cheng H, Cheng H, Chern C, Lee I. Intermittent theta burst stimulation over ipsilesional primary motor cortex of subacute ischemic stroke patients: A pilot study. *Brain Stimulation*. 2013;6(2):166-174.  
doi: 10.1016/j.brs.2012.04.007.
  28. Talelli P, Wallace A, Dileone M, Hoard D, Cheeran B, Oliver R, VandenBos M, Hammerbeck U, Barratt K, Gillini C, Musumeci G, Boudrias M, Cloud G, Ball J, Marsden J, Ward N, Di Lazzaro V, Greenwood R, Rothwell J. Theta Burst Stimulation in the Rehabilitation of the Upper Limb: A Semirandomized, Placebo-Controlled Trial in Chronic Stroke Patients. *Neurorehabilitation and Neural Repair*. 2012;26(8):976-987.  
doi: 10.1177/1545968312437940.
  29. Weiduschat N, Thiel A, Rubi-Fessen I, Hartmann A, Kessler J, Merl P, Kracht L, Rommel T, Heiss W. Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Aphasic Stroke: A Randomized Controlled Pilot Study. *Stroke*. 2010;42(2):409-415.  
doi: 10.1161/strokeaha.110.597864.
  30. Heiss W, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Kessler J, Weiduschat N, Rommel T, Thiel A. Noninvasive Brain Stimulation for Treatment of Right- and Left-Handed Poststroke Aphasics. *Cerebrovascular Diseases*. 2013;36(5-6):363-372.  
doi: 10.1159/000355499.
  31. Thiel A, Hartmann A, Rubi-Fessen I, Anglade C, Kracht L, Weiduschat N, Kessler J, Rommel T, Heiss W. Effects of Noninvasive Brain Stimulation on Language Networks and Recovery in Early Poststroke Aphasia. *Stroke*. 2013;44(8):2240-2246.  
doi: 10.1161/strokeaha.111.000574.
  32. Waldowski K, Seniów J, Leśniak M, Iwański S, Członkowska A. Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Naming Abilities in Early-Stroke Aphasic Patients: A Prospective, Randomized, Double-Blind Sham-Controlled Study. *The Scientific World Journal*. 2012;2012:518568.  
doi: 10.1100/2012/518568.
  33. Seniyw J, Waldowski K, Leśniak M, Iwański S, Czepiel W, Członkowska A. Transcranial magnetic stimulation combined with speech and language training in early aphasia rehabilitation: a randomized double-blind controlled pilot study. *Top Stroke Rehabil*. 2013;20:250-261.  
doi: 10.1310/tsr2003-250.
  34. Szafarski JP, Vannest J, Wu SW, DiFrancesco MW, Banks C, Gilbert DL. Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med Sci Monit*. 2011;17(3):132-139.  
doi: 10.12659/msm.881446.
  35. Khedr EM, Abo El-Fetoh N, Ali AM, El-Hammady DH, Khalifa H, Atta H, et al. Dual-hemisphere repetitive transcranial magnetic stimulation for rehabilitation of poststroke aphasia: a randomized, double-blind clinical trial. *Neurorehabil Neural Repair*. 2014; 28(8):740-750.  
doi: 10.1177/1545968314521009.
  36. Vuksanovic J, Jelic MB, Milanovic SD, Kacyar K, Konstantinovic L, Filipovic SR. Improvement of language functions in a chronic non-fluent post-stroke aphasic patient following bilateral sequential theta burst magnetic stimulation. *Neurocase*. 2015;126(5):1016-1023.  
doi: 10.1080/13554794.2014.890731.
  37. Brighina F, Bisiach E, Oliveri M, Piazza A, LaBua V, Daniele O, Fierro B. 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the unaffected hemisphere ameliorates contralesional visuospatial neglect in humans. *Neurosci Lett*. 2003;336:131-133.  
doi: 10.1016/s0304-3940(02)01283-1.
  38. Shindo K, Sugiyama K, Huabao L, Nishijima K, Kondo T, Izumi S. Long-term effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the unaffected posterior parietal cortex in patients with unilateral spatial neglect. *J Rehabil Med*. 2006;38:65-67.  
doi: 10.1080/16501970500441807.
  39. Song W, Du B, Xu Q, Hu J, Wang M, Luo Y. Low-frequency transcranial magnetic stimulation for visual spatial neglect: a pilot study. *J Rehabil Med*. 2009;41:162-165.  
doi: 10.2340/16501977-0302.
  40. Lim JY, Kang EK, Paik NJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation to hemispatial neglect in patients after stroke: an open-label pilot study. *J Rehabil Med*. 2010;42:447-452.  
doi: 10.2340/16501977-0553.
  41. Kim BR, Chun MH, Kim DY, Lee SJ. Effect of high- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visuospatial neglect in patients with acute stroke: a double-blind, sham-controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013;94:803-807.  
doi: 10.1016/j.apmr.2012.12.016.
  42. Nyffeler T, Cazzoli D, Hess CW, Muri RM. One session of repeated parietal theta burst stimulation trains induces long-lasting improvement of visual neglect. *Stroke*. 2009;40:2791-2796.  
doi: 10.1161/strokeaha.109.552323.
  43. Cazzoli D, Müri RM, Schumacher R, von Arx S, Chaves S, Gutbrod K, Bohlhalter S, Bauer D, Vanbellingen T, Bertschi M, Kipfer S, Rosenthal CR, Kennard C, Bassetti CL, Nyffeler T. Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain*. 2012;135:3426-3439.  
doi: 10.1093/brain/awb182.
  44. Koch G, Bonni S, Giacobbe V, Bucchi G, Basile B, Lupo F, Versace V, Bozzali M, Caltagirone C. Theta-burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology*. 2011;78(1):24-30.  
doi: 10.1212/WNL.0b013e31823ed08f.
  45. Barros Galvao SC, Borba Costa Dos Santos R, Borba Dos Santos P, Cabral ME, Monte-Silva K. Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2014;95(2):222-229.  
doi: 10.1016/j.apmr.2013.10.023.
  46. Chervyakov A, Piradov M, Chernikova L, Nazarova M, Gnezditsky V, Savitskaya N, Fedin P. Capability of navigated repeated transcranial magnetic stimulation in stroke rehabilitation (Randomized blind sham-controlled study). *Journal of the Neurological Sciences*. 2013;333(1):246-247.  
doi: 10.1016/j.jns.2013.07.955.
  47. Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function—systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*. 2009;24:357-363.  
doi: 10.1002/mds.22364.
  48. Sommer M, Kamm T, Tergau F, Ulm G, Paulus W. Repetitive paired-pulse transcranial magnetic stimulation affects corticospinal excitability and finger tapping in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol*. 2002;113:944-950.  
doi: 10.1016/s1388-2457(02)00061-5.
  49. Grüner U, Eggers C, Ameli M, Sarfeld AS, Fink GR, Nowak DA. 1 Hz rTMS preconditioned by tDCS over the primary motor cortex in Parkinson's disease: effects on bradykinesia of arm and hand. *J Neural Transm*. 2010;117:207-216.  
doi: 10.1007/s00702-009-0356-0.

50. Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Menard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:2530-2541. doi: 10.1016/j.clinph.2004.05.025.
51. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Grafman J, Hallett M. Askinesia in Parkinson's disease. Effects of subthreshold repetitive transcranial motor cortex stimulation. *Neurology.* 1994;44:892-898. doi: 10.1212/wnl.44.5.892.
52. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuroreport.* 1999;10:589-594. doi: 10.1097/00001756-199902250-00027.
53. Siebner HR, Mentschel C, Auer C, Lehner C, Conrad B. Repetitive transcranial magnetic stimulation causes a short-term increase in the duration of the cortical silent period in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett.* 2000;284:147-150. doi: 10.1016/s0304-3940(00)00990-3.
54. deGroot M, Hermann W, Steffen J, Wagner A, Grahmann F. Contralateral and ipsilateral repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson patients. *Nervenarzt.* 2001;72:932-938. doi: 10.1007/s001150170006.
55. Börnke Ch, Schulte T, Przuntek H, Müller T. Clinical effects of repetitive transcranial magnetic stimulation versus acute levodopa challenge in Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2004(suppl 68):61-67. doi: 10.1007/978-3-7091-0579-5\_7.
56. Kim J, Chung E, Lee W, Shin H, Lee G, Choe Y, Choi Y, Kim B. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease: Analysis of [11 C] raclopride PET study. *Movement Disorders.* 2007;23(2):207-211. doi: 10.1002/mds.21787.
57. Khedr EM, Farweez HM, Islam H. Therapeutic effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor function in Parkinson's disease patients. *Eur J Neurol.* 2003;10:567-572. doi: 10.1046/j.1468-1331.2003.00649.x.
58. Khedr EM, Rothwell JC, Shawky OA, Ahmed MA, Hamdy A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation on motor performance in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006;21:2201-2205. doi: 10.1002/mds.21089.
59. Gonzalez-Garcia N, Armony JL, Soto J, Trejo D, Alegria MA, Drucker-Colin R. Effects of rTMS on Parkinson's disease: a longitudinal fMRI study. *J Neurol.* 2011;258:1268-1280. doi: 10.1007/s00415-011-5923-2.
60. Rothkegel H, Sommer M, Rammsayer T, Trenkwalder C, Paulus W. Training effects outweigh effects of single-session conventional rTMS and theta-burst stimulation in PD patients. *Neurorehabil Neural Repair.* 2009;23:373-381. doi: 10.1177/1545968308322842.
61. Sedláčková S, Rektorová I, Srovnalová H, Rektor I. Effect of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on reaction time, clinical features and cognitive functions in patients with Parkinson's disease. *J Neural Transm.* 2009;116(9):1093-1101. doi: 10.1007/s00702-009-0259-0.
62. Benninger D, Berman B, Houdayer E, Pal N, Luckenbaugh D, Schneider L, Miranda S, Hallett M. Intermittent theta-burst transcranial magnetic stimulation for treatment of Parkinson's disease. *Neurology.* 2011;76(7):601-609. doi: 10.1212/wnl.0b013e31820ce6bb.
63. Benninger DH, Iseki K, Kranick S, Luckenbaugh DA, Houdayer E, Hallett M. Controlled study of 50-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of Parkinson's disease. *Neurorehabil Neural Repair.* 2012;26:1096-1105. doi: 10.1177/1545968312445636.
64. Maruo T, Hosomi K, Shimokawa T, Kishima H, Oshino S, Morris S, Kageyama Y, Yokoe M, Yoshimine T, Saitoh Y. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary foot motor area in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2013;6(6):884-891. doi: 10.1016/j.brs.2013.05.002.
65. Spagnolo F, Volonté MA, Fichera M, Chieffo R, Houdayer E, Bianco M, Coppi E, Nuara A, Straffi L, Di Maggio G, Ferrari L, Dalla Libera D, Velikova S, Comi G, Zangen A, Leocani L. Excitatory deep repetitive transcranial magnetic stimulation with H-coil as add-on treatment of motor symptoms in Parkinson's disease: an open label, pilot study. *Brain Stimul.* 2014;7:297-300. doi: 10.1016/j.brs.2013.10.007.
66. Siebner H, Tormos J, Baumann A, Auer C, Catala M, Conrad B, Pascual-Leone A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology.* 1999;52(3):529-529. doi: 10.1212/wnl.52.3.529.
67. Murase N. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain.* 2004;128(1):104-115. doi: 10.1093/brain/awh315.
68. Havrankova P, Jech R, Walker ND, Operto G, Tauchmanova J, Vymazal J, Dusek P, Hromcik M, Ruzicka E. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31:73-86.
69. Kranz G, Shamim EA, Lin PT, Kranz GS, Hallett M. Transcranial magnetic brain stimulation modulates blepharospasm: a randomized controlled study. *Neurology.* 2010;75:1465-1471. doi: 10.1212/wnl.0b013e3181f8814d.
70. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *Pain.* 2006;7(4):281-289. doi: 10.1016/j.jpain.2005.11.008.
71. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* 2008;136(3):380-387. doi: 10.1016/j.pain.2007.08.013.
72. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, Sampaio C, Sindrup S, Wiffen P. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* 2006;13(11):1153-1169. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01511.x.
73. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport.* 2001;12:2963-2965. doi: 10.1097/00001756-200109170-00041.
74. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology.* 2006;67:1568-1574. doi: 10.1212/01.wnl.0000242731.10074.3c.
75. Lefaucheur J, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr E, Nitsche M, Paulus W. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulation.* 2008;1(4):337-344. doi: 10.1016/j.brs.2008.07.003.
76. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1044-1049. doi: 10.1136/jnnp.2007.135327.
77. Andre-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Manguiere F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1536-1544. doi: 10.1016/j.clinph.2006.03.025.
78. Irlbacher K, Kuhnert J, Roricht S, Meyer BU, Brandt SA. Central and peripheral deafferent pain: therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Nervenarzt.* 2006;77:1196-1203.
79. Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Tani N, Kato A, Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Journal of Neurosurgery.* 2007;107(3):555-559. doi: 10.3171/jns-07/09/0555.
80. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* 2009;90:1766-1771. doi: 10.1016/j.apmr.2009.04.008.
81. Rollnik J, Wuumlstefeld S, Daumluper J, Karst M, Fink M, Kossev A, Dengler R. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Chronic Pain — A Pilot Study. *Eur Neurol.* 2002;48(1):6-10. doi: 10.1159/000064950.

82. Andre-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain*. 2011;152:1233-1237. doi: 10.1016/j.pain.2010.12.027.
83. Andre-Obadia N, Mertens P, Lelekov-Boissard T, Afif A, Magnin M, Garcia-Larrea L. Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician*. 2014;17:53-62. doi: 10.1016/j.neucli.2013.10.008.
84. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, Kato A, Yoshimine T. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain*. 2006;122(1-2):22-27. doi: 10.1016/j.pain.2005.12.001.
85. Jette F, Cote I, Meziane HB, Mercier C. Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. 2013;27:636-643. doi: 10.1177/1545968313484810.
86. Lefaucheur JP, Menard-Lefaucheur I, Goujon C, Keravel Y, Nguyen JP. Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *Pain*. 2011;12:1102-1111. doi: 10.1016/j.jpain.2011.05.004.
87. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76:833-838. doi: 10.1136/jnnp.2004.055806.
88. Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, Uozumi T, Yamamoto T, Saitoh Y. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *Pain*. 2013;154(7):1065-1072. doi: 10.1016/j.pain.2013.03.016.
89. Ahmed MA, Mohamed SA, Sayed D. Long-term antalgic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of motor cortex and serum beta-endorphin in patients with phantom pain. *Neurol Res*. 2011;33:953-958. doi: 10.1179/1743132811y.00000000045.
90. Cruccu G, Aziz T, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen T, Lefaucheur J, Simpson B, Taylor R. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology*. 2007;14(9):952-970. doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01916.x.
91. Leo RJ, Latif T. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in experimentally induced and chronic neuropathic pain: a review. *J Pain*. 2007;8:453-459. doi: 10.1016/j.jpain.2007.01.009.
92. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur J, Khedr E, Saitoh Y, André-Obadia N, Rollnik J, Wallace M, Chen R. rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. *The Journal of Pain*. 2009;10(12):1205-1216. doi: 10.1016/j.jpain.2009.03.010.
93. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010:CD008208. doi: 10.1002/14651858.
94. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2011;47:309-327.
95. Lefaucheur J, Ayache S, Sorel M, Farhat W, Zouari H, Ciampi de Andrade D, Ahdab R, Ménard-Lefaucheur I, Brugières P, Goujon C. Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: Influence of theta-burst stimulation priming. *European Journal of Pain*. 2012;16(10):1403-1413. doi: 10.1002/j.1532-2149.2012.00150.x.
96. Червяков А.В., Белопасова А.В., Пойдашева А.Г., Черникова Л.А., Кадыков А.С., Супонева Н.А., Пирадов М.А. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении центрального постинсультного болевого синдрома. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2013;7(4):45-50.
97. Chervyakov A, Poydasheva A, Suponeva N, Chernikova L, Piradov M. High-frequency navigated repetitive magnetic stimulation in the treatment of central post-stroke pain. *European Journal of Neurology*. 2014;21(suppl 1):484.
98. Bohotin V, Fumal A, Vandenheede M, Gérard P, Bohotin C, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials in migraine. *Brain*. 2002;125:912-922. doi: 10.1093/brain/awf081.
99. Brighina F, Piazza A, Daniele O, Fierro B. Modulation of visual cortical excitability in migraine with aura: effects of 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*. 2002;145(2):177-181. doi: 10.1007/s00221-002-1096-7.
100. Brighina F, Giglia G, Scalia S, Francolini M, Palermo A, Fierro B. Facilitatory effects of 1 Hz rTMS in motor cortex of patients affected by migraine with aura. *Exp Brain Res*. 2005;161(1):34-38. doi: 10.1007/s00221-004-2042-7.
101. Brighina F, Palermo A, Daniele O, Aloisio A, Fierro B. High-frequency transcranial magnetic stimulation on motor cortex of patients affected by migraine with aura: a way to restore normal cortical excitability? *Cephalalgia*. 2010;30(1):46-52. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01870.x.
102. Fierro B, Ricci R, Piazza A, Scalia S, Giglia G, Vitello G, Brighina F. 1 Hz rTMS enhances extrastriate cortex activity in migraine: evidence of a reduced inhibition? *Neurology*. 2003;25:61(10):1446-1448. doi: 10.1212/01.wnl.0000094823.74175.92.
103. Fumal A, Coppola G, Bohotin V, Gerardy PY, Seidel L, Donneau AF, Vandenheede M, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Induction of long-lasting changes of visual cortex excitability by five daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers and migraine patients. *Cephalalgia*. 2006;26(2):143-149. doi: 10.1111/j.1468-2982.2005.01013.x.
104. Conte A, Barbanti P, Frasca V, Iacovelli E, Gabriele M, Giacomelli E, Aurilia C, Pichiorri F, Gilio F, Inghilleri M. Differences in short-term primary motor cortex synaptic potentiation as assessed by repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine patients with and without aura. *Pain*. 2010;148(1):43-48. doi: 10.1016/j.pain.2009.09.031.
105. Misra UK, Kalita J, Bhoi SK. High-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in migraine prophylaxis: a randomized, placebo-controlled study. *J Neurol*. 2013;260(11):2793-2801. doi: 10.1007/s00415-013-7072-2.
106. Lipton RB, Dodick DW, Silberstein SD, Saper JR, Aurora SK, Pearlman SH, Fischell RE, Ruppel PL, Goadsby PJ. Single-pulse transcranial magnetic stimulation for acute treatment of migraine with aura: a randomized, double-blind, parallel-group, sham-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2010;9(4):373-380. doi: 10.1016/s1474-4422(10)70054-5.
107. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Volker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett*. 2004;356:87-90. doi: 10.1016/j.neulet.2003.11.037.
108. Picarelli H, Teixeira M, de Andrade D, Myczkowski M, Luvisotto T, Yeng L, Fonoff E, Pridmore S, Marcolin M. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Is Efficacious as an Add-On to Pharmacological Therapy in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS) Type I. *The Journal of Pain*. 2010;11(11):1203-1210. doi: 10.1016/j.jpain.2010.02.006.
109. Sampson SM, Rome JD, Rumans TA. Slow-frequency rTMS reduces fibromyalgia pain. *Pain Med*. 2006;7(2):115-118. doi: 10.1111/j.1526-4637.2006.00106.x.
110. Carretero B, Martín MJ, Juan A, Pradana ML, Martín B, Carral M, Jimeno T, Pareja A, Montoya P, Aguirre I, Salva J, Roca M, Gili M, Garcia-Toro M. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med*. 2009;10(4):748-753. doi: 10.1111/j.1526-4637.2009.00625.x.
111. Short EB, Borckerd JJ, Anderson BS, Frohman H, Beam W, Reeves ST, George MS. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study. *Pain*. 2011;152:2477-2484. doi: 10.1016/j.pain.2011.05.033.
112. Passard A, Attal N, Benadhira R, Bresseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D. Effects of unilateral repetitive transcranial mag-

- netic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain*. 2007; 130(10):2661-2670.  
doi: 10.1093/brain/awm189.
113. Mhalla A, Baudic S, de Andrade D, Gautron M, Perrot S, Teixeira M, Attal N, Bouhassira D. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011;152(7):1478-1485.  
doi: pp.1478-1485. 10.1016/j.pain.2011.01.034.
  114. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med*. 2010;77:457-467.  
doi: 10.3949/ccjm.77a.09061.
  115. Theodore W, Hunter K, Chen R, Vega-Bermudez F, Boroojerdi B, Reeves-Tyer P, Werhahn K, Kelley K, Cohen L. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of seizures: A controlled study. *Neurology*. 2002;59(4):560-562.  
doi: 10.1212/wnl.59.4.560.
  116. Tergau F, Neumann D, Rosenow F, Nitsche MA, Paulus W, Steinhoff B. Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation? Interim analysis of a controlled study. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2003;56:400-405.  
doi: 10.1016/s1567-424x(09)70244-2.
  117. Fregni F, Otachi P, Do Valle A, Boggio P, Thut G, Rigonatti S, Pascual-Leone A, Valente K. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Annals of Neurology*. 2006;60(4):447-455.  
doi: 10.1002/ana.20950.
  118. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, Vatti G, Cincotta M, Borgheresi A, Zaccara G, Quartarone A, Crupi D, Laganà A, Inghilleri M, Giallonardo A, Berardelli A, Pacifici L, Ferreri F, Tombini M, Gilio F, Quarato P, Conte A, Manganotti P, Bongiovanni L, Monaco F, Ferrante D, Rossini P. Slow Repetitive TMS for Drug-resistant Epilepsy: Clinical and EEG Findings of a Placebo-controlled Trial. *Epilepsia*. 2007;48(2):366-374.  
doi: 10.1111/j.1528-1167.2006.00938.x.
  119. Sun W, Mao W, Meng X, Wang D, Qiao L, Tao W, Li L, Jia X, Han C, Fu M, Jeng X, Wu X, Wang Y. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: A controlled clinical study. *Epilepsia*. 2012;53(10):1782-1789.  
doi: 10.1111/j.1528-1167.2012.03626.x.
  120. Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, Shih YH, Liao KK, Lin YY. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis. *Epilepsy Res*. 2011;96:231-240.  
doi: 10.1016/j.eplesyres.2011.06.002.
  121. Davis A, El Rafaie A. *Epidemiology of tinnitus*. In: Tyler RS, ed. Tinnitus handbook. San Diego, CA: Singular, Thomson Learning; 2000;1-23.
  122. Khedr E, Ahmed M, Shawky O, Mohamed E, El Attar G, Mohammad K. Epidemiological study of chronic tinnitus in assuit, Egypt. *Neuroepidemiology*. 2010;35(1):45-52.  
doi: 10.1159/000306630.
  123. Anders M, Dvorakova J, Rathova L, Havrankova P, Pelcova P, Vaneckova M, Jech R, Holcat M, Seidl Z, Raboch J. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory chronic tinnitus: a randomized, placebo controlled study. *Neuroendocrinology Letters*. 2010;31(2):238-249.
  124. Marcondes R, Sanchez T, Kii M, Ono C, Buchpiguel C, Langguth B, Marcolin M. Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *European Journal of Neurology*. 2010;17(1):38-44.  
doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02730.x.
  125. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, El Atar A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2008;79(2):212-225.  
doi: 10.1136/jnnp.2007.127712.
  126. Meng Z, Liu S, Zheng Y, Phillips JS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for tinnitus. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011;10.  
doi: 10.1002/14651858.CD007946.
  127. Lance J. Spasticity: disorders motor control. In: Ed. Feldman RG, Young RP, Koella WP. Symposium synopsis. Miami, FL: Year Book Medical Publishers; 1980.
  128. Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, Grossi K, Torelli F, Prosperetti C, Cervellino A, Marfia GA, Stanzione P, Marciangioli MG, Boffa L, Bernardi G. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68:1045-1050.  
doi: 10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62.
  129. Kumru H, Murillo N, Samsó JV, Valls-Sole J, Edwards D, Pelayo R, Valero-Cabre A, Tormos JM, Pascual-Leone A. Reduction of Spasticity With Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients With Spinal Cord Injury. *Neurorehabilitation and neural repair*. 2010;24:435-441.  
doi: 10.1177/1545968309356095.
  130. Mori F, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Boffa L, Rimano A, Bernardi G, Koch G, Centonze D. Effects of intermittent theta-burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*. 2010;17:295-300.  
doi: 10.1111/j.1468-1331.2009.02806.x.
  131. Mori F, Ljoka C, Magni E, Codeca C, Kusayanagi H, Monteleone F, Sancésario A, Bernardi G, Koch G, Foti C, Centonze D. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *Journal of Neurology*. 2011;258:1281-1287.  
doi: 10.1007/s00415-011-5924-1.
  132. Valle AC, Dionisio K, Pitskel NB, Pascual-Leone A, Orsati F, Ferreira MJ, Boggio PS, Lima MC, Rigonatti SP, Fregni F. Low and high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of spasticity. *Development medicine and child neurology*. 2007;49:534-538.  
doi: 10.1111/j.1469-8749.2007.00534.x.
  133. Benito J, Kumru H, Murillo N, Costa U, Medina J, Tormos JM, Pascual-Leone A, Vidal J. Motor and Gait Improvement in Patients With Incomplete Spinal Cord Injury Induced by High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Top Spinal Cord Injury Rehabilitation*. 2012;18(2):106-112.  
doi: 10.1310/sci1802-106.
  134. Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ishikawa A, Ito H, Tominaga A. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intensive occupational therapy for poststroke patients with upper limb hemiparesis: preliminary study of a 15-day protocol. *International Journal of Rehabilitation Research*. 2010;33(4):339-345.  
doi: 10.1097/mrr.0b013e32833cdf10.
  135. Kakuda W, Abo M, Kobayashi K, Momosaki R, Yokoi A, Fukuda A, Ito H, Tominaga A, Umemori T, Kameda Y. Anti-spastic effect of low-frequency rTMS applied with occupational therapy in post-stroke patients with upper limb hemiparesis. *Brain injury*. 2011;25:496-502.  
doi: 10.3109/02699052.2011.559610.
  136. Etoh S, Noma T, Ikeda K, Jonoshita Y, Ogata A, Matsumoto S, Shimodozono M, Kawahira K. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on repetitive facilitation exercises of the hemiplegic hand in chronic stroke patients. *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2013;45:843-847.  
doi: 10.2340/16501977-1175.
  137. Theilig S, Podubecka J, Bösl K, Wiederer R, Nowak DA. Functional neuromuscular stimulation to improve severe hand dysfunction after stroke: Does inhibitory rTMS enhance therapeutic efficiency. *Experimental neurology*. 2011;230(1):149-155.  
doi: 10.1016/j.expneurol.2011.04.010.
  138. Chervyakov A, Peresedova A, Poydasheva A, Korzhova J, Savitskaya N, Pavlov N, Chernikova L, Gnezditsky V, Zavalishin I, Piradov M. P570: Intermittent theta-burst stimulation in treatment of pharmacoresistant spasticity. *Clinical Neurophysiology*. 2014;125:203.  
doi: 10.1016/s1388-2457(14)50664-5.
  139. Nielsen JF, Sinkjaer T, Jakobsen J. Treatment of spasticity with repetitive magnetic stimulation; a double-blind placebo-controlled study. *Multiple Sclerosis*. 1996;2:227-232.  
doi: 10.1016/0924-980x(95)92945-i.
  140. Centonze D, Koch G, Versace V, Mori F, Rossi S, Brusa L, Grossi K, Torelli F, Prosperetti C, Cervellino A, Marfia GA, Stanzione P, Marciangioli MG, Boffa L, Bernardi G. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis. *Neurology*. 2007;68(13):1045-1050.  
doi: 10.1212/01.wnl.0000257818.16952.62.
  141. Mally J, Dinya E. Recovery of motor disability and spasticity in post-stroke after repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Brain Research Bulletin*. 2008;76:388-395.  
doi: 10.1016/j.brainresbull.2007.11.019.

142. Izumi S, Kondo T, Shindo K. Transcranial magnetic stimulation synchronized with maximal movement effort of the hemiplegic hand after stroke: a double-blind controlled pilot study. *J Rehabil Med*. 2008;40(1):49-54. doi: 10.2340/16501977-0133.
143. Hoflich G, Kasper S, Hufnagel A, Ruhrmann S, Moller HJ. Application of transcranial magnetic stimulation in treatment of drug-resistant major depression: a report of two cases. *Hum Psychopharmacol*. 1993;8:361-365. doi: 10.1002/hup.470080510.
144. Kolbinger HM, Hoflich G, Hufnagel A, Moller H-J, Kasper S. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of major depression: a pilot study. *Hum Psychopharmacol*. 1995;10:305-310. doi: 10.1002/hup.470100408.
145. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Steppel J, Pascual-Leone A, Basser P, Hallett M, Post RM. Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1996;8(2):172-180. doi: 10.1176/jnp.8.2.172.
146. George MS, Wassermann EM, Kimbrell TA, Little JT, Williams WE, Danielson AL, Greenberg BD, Hallett M, Post RM. Mood improvement following daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with depression: a placebo-controlled crossover trial. *Am J Psychiatry*. 1997;154(12):1752-1756. doi: 10.1176/ajp.154.12.1752.
147. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isenberg KE, Nahas Z, McDonald WM, Avery D, Fitzgerald PB, Loo C, Demitrack MA, George MS, Sackeim HA. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: a multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry*. 2007;1:62(11):1208-1216. doi: 10.1016/j.biopsych.2007.01.018.
148. Масленников Н.В., Цукарзи Э.Э., Мосолов С.Н. Транскраниальная магнитная стимуляция в лечении депрессии и негативной симптоматики при шизофрении. *Психическое здоровье*. 2013;11:1(80):39-44.
149. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high-frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2009;39(1):65-75. doi: 10.1017/s0033291708003462.
150. Schlaepfer TE, Kosel M, Nemeroff CB. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of affective disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2003;28:201-205. doi: 10.1038/sj.npp.1300038.
151. Stern WM, Tormos JM, Press DZ, Pearlman C, Pascual-Leone A. Antidepressant effects of high and low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2007;19:179-186. doi: 10.1176/appi.neuropsych.19.2.179.
152. Pallanti S, Bernardi S, Di Rollo A, Antonini S, Quercioli L. Unilateral low frequency versus sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation: is simpler better for treatment of resistant depression? *Neuroscience*. 2010;167:323-328. doi: 10.1016/j.neuroscience.2010.01.063.
153. Hoppner J, Schulz M, Irmisch G, Mau R, Schlafke D, Richter J. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2003;253:103-109.
154. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety*. 2004;19:59-62. doi: 10.1002/da.10144.
155. Maxwell SE, Kelley K, Rausch JR. Sample size planning for statistical power and accuracy in parameter estimation. *Annu Rev Psychol*. 2008;59:537-563. doi: 10.1146/annurev.psych.59.103006.093735.
156. Schutter DJ. Quantitative review of the efficacy of slow frequency magnetic brain stimulation in major depressive disorder. *Psychol Med*. 2010;40:1789-1795. doi: 10.1017/s003329171000005x.
157. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38:543-551. doi: 10.1038/npp.2012.237.
158. Paes F, Machado S, Arias-Carrión O, Velasques B, Teixeira S, Budde H, Cagy M, Piedade R, Ribeiro P, Huston JP, Sack AT, Nardi AE. The value of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of anxiety disorders: an integrative review. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2011;10(5):610-620. doi: 10.2174/187152711796234943.
159. Bystritsky A, Kaplan JT, Feusner JD, Kerwin LE, Wadekar M, Burock M, Wu AD, Iacoboni M. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry*. 2008;69(7):1092-1098. doi: 10.4088/jcp.v69n0708.
160. Boggio PS, Rocha M, Oliveira MO, Fecteau S, Cohen RB, Campanhr C, Ferreira-Santos E, Meleiro A, Corchs F, Zaghi S, Pascual-Leone A, Fregni F. Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(8):992-999. doi: 10.4088/jcp.08m04638blu.
161. Sachdev PS, Loo CK, Mitchell PB, McFarquhar TF, Malhi GS. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. *Psychol Med*. 2007;37(11):1645-1649. doi: 10.1017/s0033291707001092.
162. Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2010;13(2):217-227. doi: 10.1017/s1461145709990435.
163. Prasko J, Záleský R, Bares M, Horáček J, Kopeček M, Novák T, Pasková B. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) add on serotonin reuptake inhibitors in patients with panic disorder: a randomized, double-blind sham-controlled study. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(1):33-38. doi: 10.1016/j.eurpsy.2008.01.1039.
164. Червяков А.В., Пирадов М.А., Назарова М.А., Савицкая Н.Г., Черникова Л.А., Коновалов Р.Н. Картирование моторного представительства m. abductor pollicis brevis у здоровых добровольцев с применением навигационной транскраниальной магнитной стимуляции NBS eXimia Nexstim. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(3):14-17.
165. Червяков А.В., Пирадов М.А., Савицкая Н.Г., Черникова Л.А., Кремнева Е.И. Новый шаг к персонализированной медицине. Навигационная система транскраниальной магнитной стимуляции (NBSeximia-nexstim). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2012;6(3):37-46.