

重复经颅磁刺激治疗脊髓小脑共济失调的研究进展

田 昊¹, 马雅茹¹, 杨 平^{2*}

¹宁夏医科大学第一临床医学院, 宁夏 银川

²宁夏医科大学总医院神经内科, 宁夏 银川

收稿日期: 2024年4月7日; 录用日期: 2024年5月1日; 发布日期: 2024年5月9日

摘 要

脊髓小脑共济失调(spinocerebellar ataxia, SCA)是一种常染色体显性遗传疾病, 以进行性平衡和协调能力障碍为主要特征, 常表现为步态共济失调、运动障碍和构音障碍, 严重影响患者的生活质量, 增加患者的心理和经济负担。一直以来, SCA缺乏有效的治疗方法, 近年来应用重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)治疗SCA取得了一定疗效, 本文对重复经颅磁刺激治疗脊髓小脑共济失调的研究进展综述, 以期提高对脊髓小脑共济失调新治疗方式的认知。

关键词

脊髓小脑共济失调, 重复经颅磁刺激, 治疗

Progress of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Spinocerebellar Ataxia

Hao Tian¹, Yaru Ma¹, Ping Yang^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

²Department of Neurology, General Hospital of Ningxia Medical University, Yinchuan Ningxia

Received: Apr. 7th, 2024; accepted: May 1st, 2024; published: May 9th, 2024

Abstract

Spinocerebellar ataxia (SCA) is an autosomal dominant genetic disease, which is mainly characte-

*通讯作者。

文章引用: 田昊, 马雅茹, 杨平. 重复经颅磁刺激治疗脊髓小脑共济失调的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(5): 218-226. DOI: 10.12677/acm.2024.1451417

rized by progressive balance and coordination disorders, often manifested as gait ataxia, movement disorders and dysarthria, which seriously affects the quality of life of patients and increases their psychological and economic burden. In recent years, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been used to treat SCA, and this article reviews the research progress of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of spinocerebellar ataxia, in order to improve the understanding of new treatment modalities for spinocerebellar ataxia.

Keywords

Spinocerebellar Ataxia, Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脊髓小脑共济失调(spinocerebellar ataxia, SCA)是一种常染色体显性遗传疾病,以进行性平衡和协调能力障碍为主要特征,常表现为步态共济失调、运动障碍和构音障碍,部分亚型存在表型异质性,可合并锥体系及锥体外系病变、周围神经病变和视神经萎缩。全球约每 10 万人中发病 1~5 例,其中 SCA3/Machado-Joseph Disease (MJD)是最常见的亚型,其次为 SCA2、SCA1、SCA7 和 SCA6 [1]。

经颅磁刺激(Transcranial Magnetic Stimulation, TMS)是以一种非侵入性的脑刺激形式,根据法拉第电磁感应定律,采用强局灶磁场,引起细胞体或神经元轴突末端膜电位的微小变化,通过调节自发放电率影响神经元群体的兴奋性、神经网络中的信息传递,从而调节皮质代谢及脑血流,进一步改善患者脑组织可塑性,达到检测或调节大脑功能的目的[2],可用于研究皮质脊髓束功能、神经网络的易化和抑制以及大脑可塑性[3]。近年来经颅磁刺激逐渐应用于治疗运动障碍、卒中及其后遗症、多发性硬化、癫痫、认知障碍、眩晕、精神障碍等多种疾病[4]。重复经颅磁刺激(Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, rTMS)是经颅磁刺激的一种改进类型,于 1989 年开始引入,使用连续刺激(刺激间间隔逐渐缩短至 10 毫秒)对大脑皮层兴奋性产生调节作用[5]。鉴于国内对于本病研究较少,本文介绍了 SCA 的发病机制和 rTMS 的作用机制,并对 rTMS 治疗 SCA 的临床应用作一综述。

2. SCA 的发病机制

2.1. 非重复扩展型 SCA (点突变, 由错义、缺失、插入等传统突变引起)

得益于新一代测序(NGS)的进展,对 SCA 的分子学病因的有了进一步了解,相较于标准基因检测,NGS 大大提高了基因检测诊断率[6],越来越多的新发突变位点被报道和认识,据遗传命名法,SCAs 依照遗传位点的发现顺序进行编号,目前编号已突破 50,新发现的突变位点以错义突变、缺失突变多见[7]。编码离子通道亚基或调控蛋白的相关基因突变,可以改变离子通道功能,其机制包括通过开放的通道孔隙抑制离子运动,以及通过改变通道开放过程或失活过程改变离子通道门控[8];小脑皮层是小脑控制和协调运动的重要区域,浦肯野神经元作为小脑皮层中唯一的输出神经元,其放电活动受到来自分子层篮状细胞和星状细胞的局部抑制性输入,以及两条兴奋性输入的双向调节。有研究发现,SCA 相关突变通过改变浦肯野神经元电压门控离子通道、Na 离子通道、Ca 离子通道及 K 离子通道影响浦肯野神经元的活性、钙动力学和树突发育,共同参与脊髓小脑共济失调的发病[9];OPA1 和 POLG (编码线粒体 DNA

聚合酶 γ 的催化亚基)的突变会引起线粒体功能障碍,细胞增殖、分化、凋亡、死亡等过程所必需的条件之一是具备完整功能的线粒体,它更是信号级联的重要组成部分[10],这些突变的基因可通过下游信号转导通路进一步导致细胞自噬、凋亡及转录失调,同时细胞核完整性受损,部分错译蛋白积聚触发细胞内多种链式反应[11],参与SCA致病。

2.2. 重复扩展型 SCA

2.2.1. 非编码区重复型 SCA

对于非编码区重复扩张型 SCA,含有重复序列的编码链形成核内 RNA 团簇,这些团簇采用不同寻常的二级结构,隔离各种 RNA 结合蛋白形成不溶性核灶,干扰剪接或其他依赖 RNA 的过程,甚至影响细胞内蛋白平衡,使细胞核完整性受损,导致细胞毒性[12]。比如,在 SCA8 中,CTG-CAG 扩增的双向表达产生了 ATXN8OS 基因的 CUG 扩增 RNA 和一个相反方向表达的多谷氨酰胺扩增蛋白,相关研究表明,这些转录物作为核糖核内含体积累,通过触发剪接变化、调控相关蛋白表达、调节大脑中 MBNL/CELF 信号通路等多种途径拓展产生毒性 RNA 参与 SCA 发病[13]。

2.2.2. 编码区重复扩增型 SCA (多聚谷氨酰胺相关的 SCA)

多聚谷氨酰胺病是一种高度临床和遗传异质性的神经退行性疾病,目前包括脊髓小脑性共济失调的 7 种亚型:SCA1、SCA2、SCA3、SCA6、SCA7、SCA17、齿状核红核苍白球路易体萎缩症以及亨廷顿病、类亨廷顿病 2 型和脊髓延髓肌萎缩症共 10 种疾病。多聚谷氨酰胺病具有相似的致病机制,上述 10 种疾病分别由 ATXN1、ATXN2、ATXN3、CACNA1A、ATXN7、TBP、ATN1、HTT、JPH3 和 AR 中三核苷酸胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤(CAG)重复扩增引起[14],其致病基因外显子中 CAG 三核苷酸重复发生动态突变为多聚谷氨酰胺延伸编码,引起 CAG 异常扩增,其编码蛋白所含的多聚谷氨酰胺肽链异常延长,并选择性地神经系统特定区域积聚形成神经元核内包涵体,多项研究表明,这些核内包涵体通过多种机制如蛋白毒性、生物能量受损等多种途径持续干扰细胞内环境稳态而产生不同的下游路径,进一步引起神经退行性病变[15]。

3. 重复经颅磁刺激治疗疾病的机制

3.1. 重复经颅磁刺激与认知障碍

3.1.1. 调节海马神经元突触可塑性

突触的可塑性是指突触的形态结构和功能可发生较持久改变的特性,其变化本身储存着大量信息,故被认为是学习和记忆的神经基础[16]。在一项 rTMS 对老年小鼠海马依赖性学习记忆影响的研究中,研究者将小鼠模型随机分为 3 组:假手术组、5 Hz rTMS 组和 25 Hz rTMS 组,分别予以不同频率的刺激,结果发现重复经颅磁刺激可改善老年小鼠的空间学习记忆功能障碍,且 5 Hz 比 25 Hz 更显著;与假手术组相比,突触可塑性相关蛋白突触素(syntaxin, SYN)和突触后密度(postsynaptic density, PSD)-95 增加;5Hz rTMS 组治疗后,脑源性神经营养因子(BDNF)和磷酸化环磷腺苷效应元件结合蛋白(pCREB)显著升高[17]。综上,适当参数的 rTMS 可以促进海马神经发生并调节其突触可塑性,这可能是 rTMS 改善认知功能的机制之一。

3.1.2. 参与神经递质和神经营养因子调节

神经递质是神经元之间或神经元与效应器细胞如肌肉细胞、腺体细胞等之间传递信息的化学物质;神经营养因子是一类由神经所支配的组织(如肌肉)和星形胶质细胞产生的且为神经元生长与存活所必需的蛋白质分子,通常有支持神经元生长、发育和功能完整性的作用[18]。有研究通过单光子发射计算机断

层扫描测量实验组与对照组突触后 5-HT_{2A} 受体结合指数发现 rTMS 可提高 5-HT 和 5-HT 受体含量, 以及促进中脑边缘和纹状体区域的多巴胺释放, 从而减缓认知功能下降[19]。除此之外, 小脑皮层平行纤维与浦金野细胞突触的长时程抑制(LTD)和长时程增强(LTP)在运动学习中起着关键作用, 突触后表达长时程增强需要突触后钙离子瞬态、磷酸酶和一氧化氮的共同参与, rTMS 可通过调节浦金野细胞的兴奋性, 促进皮层运动激活, 改善认知功能[20], 其机制可能是降低突触后膜对谷氨酸的反应性[21]。同时 Zhai [22] 等研究者将模拟微重力的雄性 C57BL/6J 小鼠模型(HU)随机分为 4 组: Sham 组、rTMS 组、HU 组和 HU + rTMS 组, 后肢卸荷连续进行 14 天后应用高频 rTMS (15 Hz)治疗 2 周, 实验结果表明, 与 Sham 组相比, HU 组的识别记忆功能明显受损, 而 rTMS 能明显减轻 HU 组的识别记忆功能受损; 此外, rTMS 显著改善了 HU 诱导的海马区长时程损伤, 增加了海马齿状回区域的脊柱密度和苔状纤维数量; 在 HU + rTMS 组中, rTMS 上调了 BDNF/TrkB 信号通路, 增加了蛋白激酶 B 的磷酸化和脑源性神经营养因子的产生。还有研究表明 rTMS 通过调节谷氨酸能和 GABA 能系统之间的平衡, 例如短期和长期 rTMS 都可以明显增加谷氨酸的浓度, 从而改善认知功能障碍[23]。

3.1.3. 减少 A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化

A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化是阿尔兹海默病的主要病理特征, 有研究者通过 AD 小鼠模型探讨高、低频 rTMS 的治疗作用, 结果表明 rTMS 可能对 AD 有潜在的治疗作用, 且可能与多巴胺能激活有关, 高频刺激比低频刺激更有效, 高频组多巴胺受体 4 及神经源蛋白表达上调[24]。进一步的研究阐述了 rTMS 可能通过降低载脂蛋白 E 和蛋白磷酸酶 2A 的表达来激活溶酶体降解、A β 清除和海马区域自噬等多种途径减少 A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化进一步减缓认知功能的减退[25]。另一项研究使用 8 字线圈置于 5xFAD 转基因小鼠模型头部上方 2 mm 处, 连续施加 20 Hz 高强度 rTMS 14 天, 结果表明早期 rTMS 干预一方面有效降低了 A β 水平和小胶质细胞的激活, 另一方面降低了 IL-6、TNF- α 等促炎细胞因子的水平, 调控了 PI3K/Akt/NF- κ B 信号通路, 创造了良好的脑环境, 从而增加了小鼠早期脑突触相关蛋白的表达, 改善了神经元突触可塑性[26]。

3.2. 重复经颅磁刺激与运动障碍

3.2.1. 重复经颅磁刺激改善卒中后运动障碍

半球间抑制是正常的神经生理特性, 表现为一侧 M1 对另一侧 M1 的抑制, 它可能是由发出抑制的 M1 通过兴奋性神经元经胼胝体与对侧的抑制性酪氨酸能中间神经元形成突触实现, 两侧大脑半球间通过交互性半球间抑制达到并维持功能相互匹配和平衡状态[27]。Dafotakis [28]等认为脑卒中后大脑半球间的相互抑制失衡, 健侧半球对患侧半球的半球间抑制增强, 因此重建新的平衡状态是治疗卒中后运动障碍的可靠路径。Niimi M 的研究认为重复经颅磁刺激可通过激活脑源性神经营养因子和血清 MMP-9 水平, 重塑半球间抑制, 达到减轻痉挛, 改善患肢运动功能的目的[29]。

此外, Bai 等人将 60 例脑卒中后非流畅性失语患者随机分为治疗组(rTMS 组)和假刺激组, 采用 Western Aphasia Battery 和 Short-formToken Test 量表评价两组患者治疗前后的语言功能, 结果发现 rTMS 组患者 WAB 量表各维度均明显增加且功能核磁显示左半球多个脑区激活较对照组增加[30], 这表明低频 rTMS 可显著改善脑卒中后非流利性失语症患者的言语功能。

3.2.2. 重复经颅磁刺激改善帕金森病运动症状

1994 年, Pascual-Leone [31]等人首次将重复经颅磁刺激应用于治疗帕金森病的运动症状, 至今 20 多年时间里越来越多的证据表明 rTMS 对帕金森病运动症状存在较好的作用效果。研究发现经颅磁刺激大脑皮层能够促进纹状体多巴胺释放、抑制丘脑底核 β 节律神经振荡[32]及调节皮质可塑性[33], 表明 TMS

不仅影响刺激靶区神经活动, 激活的神经电活动也会传递到结构与功能相关联的脑区, 这可能是辅助治疗帕金森病的基础。

3.3. 重复经颅磁刺激与精神障碍

3.3.1. 重复经颅磁刺激治疗抑郁发作

2010年的一项多中心、随机、对照、双盲设计的研究表明在对重度抑郁患者的左前额叶每日予以rTMS后症状获得缓解的几率是对照组的4.2倍[34]。同时Pal Endre等研究发现对于帕金森病合并抑郁症的患者予以左前额叶重复经颅磁刺激后抑郁评分量表有显著改善(Beck抑郁量表提高44.4%, 蒙哥马利-阿斯伯格抑郁评定量表提高26.1%), Stroop测试准确性提高(16%) [35]。此外, 对于儿童、孕妇、老年人等特殊人群的rTMS疗效研究也有开展, 不过安全性仍有待商榷。诚然, rTMS治疗抑郁的具体机制至今不详, 有人认为重复经颅磁刺激可以减少额叶及扣带回皮质 β 肾上腺素受体数量, 同时使丘脑腹内侧核、杏仁核及顶叶皮质NMDA受体数量增加, 还能增加额叶皮质等的兴奋性谷氨酸水平, 减少纹状体内多巴胺D2受体数量, 促使边缘系统和纹状体多巴胺释放增加等多种途径共同作用减轻抑郁症状[36]。还有研究发现中枢神经系统的糖皮质激素水平升高、雌激素水平降低可能和抑郁障碍的发病机制有关[37], 这可能揭示了rTMS抗抑郁治疗的机制, 内源性雌激素、睾酮和孕酮的变化对重复经颅磁刺激衍生的皮质兴奋性测量有调节作用, 具体表现为雌激素和睾酮水平越高, 皮质兴奋性越强, 而黄体酮水平越高, 皮质兴奋性越低[38]。

3.3.2. 重复经颅磁刺激治疗焦虑障碍

关于rTMS治疗焦虑障碍尚无系统性研究, 但个别随机对照试验显示rTMS对创伤后应激障碍有一定治疗潜力, 如一项研究提示左、右侧的重复经颅磁刺激均可显著降低创伤后应激障碍症状, 但刺激右侧刺激左侧产生更大的效应。此外, 左侧经颅磁刺激后情绪有显著改善, 而右侧经颅磁刺激后焦虑有显著减轻, 创伤后应激障碍症状的改善是持久的, 在3个月的随访中, 这种改善效果仍然显著[39]。另一项为其2周的RCT(样本量31例)显示, 与假刺激相比, 1-Hz组创伤后应激障碍四级量表显著改善, 但10-Hz组创伤后应激障碍症状改善效果不明显但似乎能改善抑郁症状[40]。在研究重复经颅磁刺激的抗焦虑机制时, 有研究者对其应激障碍模型小鼠行7天高频(10 Hz) rTMS治疗, 通过开放场试验、抬高+迷宫试验和脉冲前抑制试验获得其行为学参数, 分析后发现重复经颅磁刺激可降低小鼠体内血浆皮质醇水平(类固醇激素可能通过提高左侧前额叶的皮层兴奋性、维持和恢复大脑半球的功能联络、平衡来影响rTMS疗效[41])、减轻小鼠焦虑样症状, 这可能是rTMS抗焦虑的机制之一[42]。

3.3.3. 重复经颅磁刺激治疗精神分裂症

一项严谨的荟萃分析表明应用于左侧额叶皮质区rTMS是治疗难治性精神分裂症幻听的有效选择, 改善了幻觉变化量表、幻听量表的评估结果[43]。遗憾的是rTMS抗精神分裂症的机制仍不明了, 这将是以后探索rTMS作用机制的研究新高地。

3.3.4. 重复经颅磁刺激治疗睡眠障碍

目前, 失眠的治疗主要以药物为主, 药物可分为苯二氮卓类药物和非苯二氮卓类药物, 虽然药物治疗疗效确切, 但药物的不良反应及依赖性、成瘾性是一个不容忽视的问题。Massimini等人的研究表明, 经颅磁刺激可以无创且可靠地触发慢波和纺锤波, 在适当的刺激参数下, 可产生高振幅的慢波, 这揭示了非快速眼动睡眠时丘脑皮层网络的内在双稳定性, 诱发的慢波会导致睡眠加深和脑电图慢波活动的增加, 帮助人们维持舒适睡眠[44]。另外前文所述的五羟色胺(5-HT)、 γ -氨基丁酸(GABA)、多巴胺等多种神经递质均与睡眠-觉醒存在密切联系。

4. 重复经颅磁刺激与 SCA

脊髓小脑共济失调分型庞杂,各亚型之间表现出较高的临床异质性,SCA3 在临床中最为常见,以进行性小脑共济失调,伴眼动、言语、锥体及锥体外系障碍,以及精神症状为主要临床表现,现阶段重复经颅磁刺激治疗 SCA 的应用研究多集中于此。2002 年有研究者对 74 例 SCA 患者予以经颅磁刺激,3 周后发现患者步行及站立试验均有所改善,同时发现小脑和脑桥区域平均脑血流明显增加[45],这点在 2005 年 Ihara 等人的研究中再次得到证实,他们还提出脑内超氧化物清除活性与共济失调之间关系密切[46];此外有研究者认为抑制小脑丘脑-齿状核-皮层换路功能同样可以能改善共济失调症状[47],还有学者发现 rTMS 治疗后 MRS 显示小脑蚓部、齿状核及双侧小脑半球 NAA/Cr 和 Cho/Cr 值显著增加,提示小脑局部代谢和微环境发生改变,这种改变可能有助 SCA3 患者共济失调症状的改善[48]。在 1 例经颅磁刺激治疗脊髓小脑共济失调 6 型复视的报告中研究者将单脉冲 TMS 应用于一名复视的 SCA6 患者使其复视症状得到改善并且没有任何不良反应[49],另一例 rTMS 治疗的 SCA2 患者的个案报告中治疗后患者小脑半球和蚓部 NAA/Cr 和 Cho/Cr 明显增高[50]。

SCAs 患者除了典型的共济失调等运动障碍症状外,近年来众多非运动症状逐渐得到人们的重视,例如 SCA7 常合并视力减退[51],SCA17 较其他亚型更易合并有认知损害[52]。当然,关于 rTMS 治疗 SCA 的非运动症状的临床应用及具体机制鲜有研究,正如我们前文所述,我们推测 rTMS 对于 SCA 的认知功能损害、睡眠障碍、视觉障碍有一定的疗效,而其他非运动症状如自主神经功能损害、周围神经功能损害及嗅觉障碍等尚缺乏相关研究证据支持。

5. 总结与展望

关于神经系统遗传性疾病的探索我们从未停下研究的脚步,在真正的基因治疗时代到来之前,遗传疾病的治疗还是只能希冀于对临床症状的改善。诚然,随着基因检测技术的发展和运用,新的突变基因及突变形式被鉴定,一方面促进了对于疾病本身的认识,另一方面由于不同亚型的发病机制存在着异质性,这对开发有效治疗方式带来了巨大的挑战。重复经颅磁刺激作为一种非侵入性的脑刺激形式,可以通过调节海马神经元突触可塑性、参与神经递质和神经营养因子调节、减少 A β 沉积和 Tau 蛋白磷酸化、促进纹状体多巴胺释放、激活脑区、调节激素水平、增加脑内血流等多个方面改善脊髓小脑共济失调患者的各种临床症状。与此同时,我们相信基因修饰治疗的时代已不再遥远,在此之前,关于 SCA 治疗的新技术新方法,以及研究生物学标记物以期提高早期识别和诊断仍是我们继续努力的方向。

参考文献

- [1] De Oliveira Scott, S.S., Pedroso, J.L., Barsottini, O.G.P., et al. (2020) Natural History and Epidemiology of the Spinocerebellar Ataxias: Insights from the First Description to Nowadays. *Journal of the Neurological Sciences*, **417**, Article 117082. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117082>
- [2] Rossini, P.M., Burke, D., Chen, R., et al. (2015) Non-Invasive Electrical and Magnetic Stimulation of the Brain, Spinal Cord, Roots and Peripheral Nerves: Basic Principles and Procedures for Routine Clinical and Research Application. An Updated Report from an I.F.C.N. Committee. *Clinical Neurophysiology*, **126**, 1071-1107. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001>
- [3] Epstein, C.M., Wassermann, E.M. and Ziemann, U. (2011) The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation. Oxford University Press, Oxford. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780198568926.001.0001>
- [4] Lefaucheur, J.-P., Aleman, A., Baeken, C., et al. (2020) Evidence-Based Guidelines on the Therapeutic Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS): An Update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology*, **131**, 474-528. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.002>
- [5] Rossini, P.M. and Caramia, M.D. (1992) Central Conduction Studies and Magnetic Stimulation. *Current Opinion in Neurology and Neurosurgery*, **5**, 697-703.
- [6] Barbier, M., Bahlo, M., Pennisi, A., et al. (2022) Heterozygous PNPT1 Variants Cause Spinocerebellar Ataxia Type 25.

- Annals of Neurology*, **92**, 122-137. <https://doi.org/10.1002/ana.26366>
- [7] Sullivan, R., Yau, W.Y., O'Connor, E. and Houlden, H. (2019) Spinocerebellar Ataxia: An Update. *Journal of Neurology*, **266**, 533-544. <https://doi.org/10.1007/s00415-018-9076-4>
- [8] Kass, R.S. (2005) The Channelopathies: Novel Insights into Molecular and Genetic Mechanisms of Human Disease. *The Journal of Clinical Investigation*, **115**, 1986-1989. <https://doi.org/10.1172/JCI26011>
- [9] Binda, F., Pernaci, C. and Saxena, S. (2020) Cerebellar Development and Circuit Maturation: A Common Framework for Spinocerebellar Ataxias. *Frontiers in Neuroscience*, **14**, Article 293. <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00293>
- [10] Coutelier, M., Coarelli, G., Monin, M.L., et al. (2017) A Panel Study on Patients with Dominant Cerebellar Ataxia Highlights the Frequency of Channelopathies. *Brain*, **140**, 1579-1594. <https://doi.org/10.1093/brain/awx081>
- [11] Klockgether, T., Mariotti, C. and Paulson, H.L. (2019) Spinocerebellar Ataxia. *Nature Reviews Disease Primers*, **5**, Article No. 24. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0074-3>
- [12] Zhang, N. and Ashizawa, T. (2017) RNA Toxicity and Foci Formation in Microsatellite Expansion Diseases. *Current Opinion in Genetics & Development*, **44**, 17-29. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.01.005>
- [13] Daughters, R.S., Tuttle, D.L., Gao, W., et al. (2009) RNA Gain-of-Function in Spinocerebellar Ataxia Type 8. *PLOS GENETICS*, **5**, e1000600. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000600>
- [14] Jones, L., Houlden, H. and Tabrizi, S.J. (2017) DNA Repair in the Trinucleotide Repeat Disorders. *The Lancet Neurology*, **16**, 88-96. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30350-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30350-7)
- [15] Chen, Z., Sequeiros, J., Tang, B., et al. (2018) Genetic Modifiers of Age-at-Onset in Polyglutamine Diseases. *Ageing Research Reviews*, **48**, 99-108. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.10.004>
- [16] Magee, J.C. and Grienberger, C. (2020) Synaptic Plasticity Forms and Functions. *Annual Review of Neuroscience*, **43**, 95-117. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-090919-022842>
- [17] Ma, Q., Geng, Y., Wang, H.L., et al. (2019) High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Alleviates Cognitive Impairment and Modulates Hippocampal Synaptic Structural Plasticity in Aged Mice. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **11**, Article 235. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00235>
- [18] Shohayeb, B., Diab, M., Ahmed, M., et al. (2018) Factors that Influence Adult Neurogenesis as Potential Therapy. *Translational Neurodegeneration*, **7**, Article NO. 4. <https://doi.org/10.1186/s40035-018-0109-9>
- [19] Baeken, C., De Raedt, R., Bossuyt, A., et al. (2011) The Impact of HF-rTMS Treatment on Serotonin_{2A} Receptors in Unipolar Melancholic Depression. *Brain Stimulation*, **4**, 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.09.002>
- [20] Wang, D.J., Su, L.D., Wang, Y.N., et al. (2014) Long-Term Potentiation at Cerebellar Parallel Fiber-Purkinje Cell Synapses Requires Presynaptic and Postsynaptic Signaling Cascades. *The Journal of Neuroscience*, **34**, 2355-2364. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4064-13.2014>
- [21] Hirano, T. (2013) Long-Term Depression and Other Synaptic Plasticity in the Cerebellum. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, **89**, 183-195. <https://doi.org/10.2183/pjab.89.183>
- [22] Zhai, B., Fu, J., Xiang, S., et al. (2020) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Ameliorates Recognition Memory Impairment Induced by Hindlimb Unloading in Mice Associated with BDNF/TrkB Signaling. *Neuroscience Research*, **153**, 40-47. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2019.04.002>
- [23] Li, C.-T., Huang, Y.-Z., Bai, Y.-M., et al. (2019) Critical Role of Glutamatergic and GABAergic Neurotransmission in the Central Mechanisms of Theta-Burst Stimulation. *Human Brain Mapping*, **40**, 2001-2009. <https://doi.org/10.1002/hbm.24485>
- [24] Choung, J.S., Kim, J.M., Ko, M.H., et al. (2021) Therapeutic Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in an Animal Model of Alzheimer's Disease. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 437. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80147-x>
- [25] Chen, X., Dong, G.-Y. and Wang, L.-X. (2020) High-Frequency Transcranial Magnetic Stimulation Protects APP/PS1 Mice against Alzheimer's Disease Progress by Reducing APOE and Enhancing Autophagy. *Brain and Behavior*, **10**, e01740. <https://doi.org/10.1002/brb3.1740>
- [26] Li, K., Wang, X., Jiang, Y., et al. (2021) Early Intervention Attenuates Synaptic Plasticity Impairment and Neuroinflammation in 5xFAD Mice. *Journal of Psychiatric Research*, **136**, 204-216. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.02.007>
- [27] Murase, N., Duque, J., Mazzocchio, R. and Cohen, L.G. (2004) Influence of Interhemispheric Interactions on Motor Function in Chronic Stroke. *Annals of Neurology*, **55**, 400-409. <https://doi.org/10.1002/ana.10848>
- [28] Dafotakis, M., Grefkes, C., Eickhoff, S.B., et al. (2008) Effects of RTMS on Grip Force Control Following Subcortical Stroke. *Experimental Neurology*, **211**, 407-412. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.02.018>
- [29] Niimi, M., Hashimoto, K., Kakuda, W., et al. (2016) Role of Brain-Derived Neurotrophic Factor in Beneficial Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Upper Limb Hemiparesis after Stroke. *PLOS ONE*, **11**, e0152241.

- <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152241>
- [30] Bai, G., Jiang, L., Huan, S., *et al.* (2022) Study on Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improves Speech Function and Mechanism in Patients with Non-Fluent Aphasia after Stroke. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 883542. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.883542>
 - [31] Pascual-Leone, A., Valls-Sole, J., Brasil-Neto, J.P., *et al.* (1994) Akinesia in Parkinson's Disease. II. Effects of Subthreshold Repetitive Transcranial Motor Cortex Stimulation. *Neurology*, **44**, 892-898. <https://doi.org/10.1212/WNL.44.5.892>
 - [32] Gaynor, L.M.F.D., Kühn, A.A., Dileone, M., *et al.* (2008) Suppression of Beta Oscillations in the Subthalamic Nucleus Following Cortical Stimulation in Humans. *The European Journal of Neuroscience*, **28**, 1686-1695. <https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2008.06363.x>
 - [33] Udupa, K., Bahl, N., Ni, Z., *et al.* (2016) Cortical Plasticity Induction by Pairing Subthalamic Nucleus Deep-Brain Stimulation and Primary Motor Cortical Transcranial Magnetic Stimulation in Parkinson's Disease. *The Journal of Neuroscience*, **36**, 396-404. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2499-15.2016>
 - [34] George, M.S., Lisanby, S.H., Avery, D., *et al.* (2010) Daily Left Prefrontal Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Major Depressive Disorder: A Sham-Controlled Randomized Trial. *Archives of General Psychiatry*, **67**, 507-516. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.46>
 - [35] Pal, E., Nagy, F., Aschermann, Z., *et al.* (2010) The Impact of Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Depression in Parkinson's Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Movement Disorders*, **25**, 2311-2317. <https://doi.org/10.1002/mds.23270>
 - [36] Lisanby, S.H. and Belmaker, R.H. (2000) Animal Models of the Mechanisms of Action of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS): Comparisons with Electroconvulsive Shock (ECS). *Depression and Anxiety*, **12**, 178-187. [https://doi.org/10.1002/1520-6394\(2000\)12:3<178::AID-DA10>3.0.CO;2-N](https://doi.org/10.1002/1520-6394(2000)12:3<178::AID-DA10>3.0.CO;2-N)
 - [37] Dennis, C.-L., Ross, L.E. and Herxheimer, A. (2008) Oestrogens and Progestins for Preventing and Treating Postpartum Depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 4, Article No. CD001690. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001690.pub2>
 - [38] Rivas-Grajales, A.M., Barbour, T., Camprodon, J.A., *et al.* (2023) The Impact of Sex Hormones on Transcranial Magnetic Stimulation Measures of Cortical Excitability: A Systematic Review and Considerations for Clinical Practice. *Harvard Review of Psychiatry*, **31**, 114-123. <https://doi.org/10.1097/HRP.0000000000000366>
 - [39] Boggio, P.S., Rocha, M., Oliveira, M.O., *et al.* (2010) Noninvasive Brain Stimulation with High-Frequency and Low-Intensity Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Treatment for Posttraumatic Stress Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, **71**, 992-999. <https://doi.org/10.4088/JCP.08m04638blu>
 - [40] Leong, K., Chan, P., Ong, L., *et al.* (2020) A Randomized Sham-Controlled Trial of 1-Hz and 10-Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (RTMS) of the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Civilian Post-Traumatic Stress Disorder: Un essai randomisé contrôlé simulé de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) de 1 Hz et 10 Hz du cortex préfrontal dorsolatéral droit dans le trouble de stress post-traumatique chez des civils. *Canadian Journal of Psychiatry*, **65**, 770-778. <https://doi.org/10.1177/0706743720923064>
 - [41] Hausmann, M., Tegenthoff, M., Sängers, J., *et al.* (2006) Transcallosal Inhibition across the Menstrual Cycle: A TMS Study. *Clinical Neurophysiology*, **117**, 26-32. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.08.022>
 - [42] Wang, H.N., Bai, Y.H., Chen, Y.C., *et al.* (2015) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Ameliorates Anxiety-Like Behavior and Impaired Sensorimotor Gating in a Rat Model of Post-Traumatic Stress Disorder. *PLOS ONE*, **10**, e0117189. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117189>
 - [43] Otani, V.H.O., Shiozawa, P., Cordeiro, Q., *et al.* (2015) A Systematic Review and Meta-Analysis of the Use of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Auditory Hallucinations Treatment in Refractory Schizophrenic Patients. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*, **19**, 228-232. <https://doi.org/10.3109/13651501.2014.980830>
 - [44] Massimini, M., Ferrarelli, F., Esser, S.K., *et al.* (2007) Triggering Sleep Slow Waves by Transcranial Magnetic Stimulation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **104**, 8496-8501. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702495104>
 - [45] Shiga, Y., Tsuda, T., Itoyama, Y., *et al.* (2002) Transcranial Magnetic Stimulation Alleviates Truncal Ataxia in Spinocerebellar Degeneration. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, **72**, 124-126. <https://doi.org/10.1136/jnnp.72.1.124>
 - [46] Ihara, Y., Takata, H., Tanabe, Y., *et al.* (2005) Influence of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Disease Severity and Oxidative Stress Markers in the Cerebrospinal Fluid of Patients with Spinocerebellar Degeneration. *Neurological Research*, **27**, 310-313. <https://doi.org/10.1179/016164105X39897>
 - [47] Groiss, S.J. and Ugawa, Y. (2012) Cerebellar Stimulation in Ataxia. *The Cerebellum*, **11**, 440-442. <https://doi.org/10.1007/s12311-011-0329-3>

-
- [48] Chen, X.Y., Lian, Y.H., Liu, X.H., *et al.* (2022) Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Cerebellar Metabolism in Patients with Spinocerebellar Ataxia Type 3. *Frontiers in Aging Neuroscience*, **14**, Article 827993. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.827993>
- [49] Kawamura, K., Etoh, S. and Shimodozono, M. (2018) Transcranial Magnetic Stimulation for Diplopia in a Patient with Spinocerebellar Ataxia Type 6: A Case Report. *Cerebellum & Ataxias*, **5**, Article No. 15. <https://doi.org/10.1186/s40673-018-0094-x>
- [50] Qiu, M., Chen, Y., Li, D., *et al.* (2022) Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Spinocerebellar Ataxia Type 2: A Case Report. *The Journal of ECT*, **38**, e26-e28. <https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000831>
- [51] Martin, J.-J. (2012) Spinocerebellar Ataxia Type 7. In: Vinken, P. and Bruyn, G., Eds., *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 103, Elsevier, Amsterdam, 475-491. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-51892-7.00030-9>
- [52] Toyoshima, Y. and Takahashi, H. (2018) Spinocerebellar Ataxia Type 17 (SCA17). In: Nóbrega, C. and Pereira de Almeida, L., Eds., *Polyglutamine Disorders. Advances in Experimental Medicine and Biology*, Vol. 1049, Springer, Cham, 219-231. https://doi.org/10.1007/978-3-319-71779-1_10