

См. обсуждения, статистику и профили авторов для этой публикации по адресу: <https://www.researchgate.net/publication/265133944>

## Модуляция корково-спинномозговой возбудимости с помощью транскраниальной магнитной стимуляции у детей и подростков с расстройствами аутистического спектра

Статья в *Frontiers in Human Neuroscience* · август 2014 г.

DOI: 10.3389/fnhum.2014.00627 · Источник: PubMed

ЦИТАТЫ

44

ЧИТАЕТ

153

3 автора:



**Линдси Оберман**

Гарвардская медицинская школа

67 ПУБЛИКАЦИИ 5835 ЦИТАТЫ

[СМОТРЕТЬ ПРОФИЛЬ](#)



**Альваро Паскуаль-Леоне**

Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США

1270 ПУБЛИКАЦИИ 109 934 ЦИТАТЫ

[СМОТРЕТЬ ПРОФИЛЬ](#)



**Александр Ротенберг**

Гарвардская медицинская школа

249 ПУБЛИКАЦИИ 9520 ЦИТАТЫ

[СМОТРЕТЬ ПРОФИЛЬ](#)

Некоторые авторы этой публикации также работают над следующими родственными проектами:



Влияние ТМС на экстрастриарные области, селективные по направлению движения, при чтении. [Посмотреть проект](#)



НЕИНВАЗИВНАЯ СТИМУЛЯЦИЯ МОЗГА ПРИ ДЕТСКИХ ПСИХИАТРИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВАХ [Посмотреть проект](#)



# Модуляция корково-спинномозговой возбудимости с помощью транскраниальной магнитной стимуляции у детей и подростков с расстройствами аутистического спектра

Линдси М. Оберман<sup>1,2,3,4\*</sup>, Альваро Паскуаль-Леоне<sup>1</sup> и Александр Ротенберг<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>Отделение неврологии, Центр неинвазивной стимуляции мозга Беренсона-Аллена, Медицинский центр Бет Исраэль Диаконисс – Гарвардская медицинская школа, Бостон, Массачусетс, США

<sup>2</sup>Программа нейромодуляции и отделение эпилепсии и клинической нейрофизиологии, отделение неврологии, Детская больница Бостона – Harvard Medical School, Бостон, Массачусетс, США

<sup>3</sup>Программа нейропластичности и расстройств аутистического спектра, больница EP Bradley, Ист-Провиденс, Род-Айленд, США

<sup>4</sup>Кафедра психиатрии и поведения человека, Медицинская школа Уоррена Альперта Университета Брауна, Ист-Провиденс, Род-Айленд, США

Отрецензировано:

Питер Г. Энтикотт, Университет

Дикина, Австралия

Рассмотрено:

Пол Кроаркин, клиника Майо, США Мелисса

Кирковски, Университет Монаш, Австралия

\* Переписка:

Линдси М. Оберман, Программа нейропластичности и расстройств аутистического спектра, больница EP Bradley, 1011 Veterans Memorial Parkway, East Providence, RI 02915, USA  
e-mail: loberman@lifespan.org ;  
Александр Ротенберг,  
Программа нейромодуляции и отделение эпилепсии и клинической нейрофизиологии, отделение неврологии, Бостонская детская больница – Гарвардская медицинская школа, 300 Longwood Avenue, Бостон, MA 02115, США

электронная почта:  
alexander.rotenberg@kids.harvard.edu

Патофизиология развития расстройств аутистического спектра (РАС) в настоящее время до конца не изучена. Тем не менее, многочисленные линии доказательств предполагают, что поведенческий фенотип может быть результатом дисфункционального тормозного контроля над возбуждающей синаптической пластичностью. В соответствии с этим утверждением, предыдущие исследования показывают, что у взрослых с синдромом Аспергера наблюдается аномально расширенная модуляция корково-спинномозговой возбудимости после серии повторяющихся транскраниальных магнитных стимуляций (rTMS). Поскольку РАС является нарушением развития, настоящее исследование было направлено на изучение влияния развития на продолжительность модуляции корково-спинномозговой возбудимости у детей и подростков с РАС. Кроме того, поскольку применение rTMS для понимания и лечения педиатрических неврологических и психических расстройств является новой областью, это исследование также стремилось предоставить доказательства безопасности и переносимости rTMS у детей и подростков с РАС. Корково-спинномозговую возбудимость измеряли путем применения одиночных импульсов ТМС к первичной моторной коре как до, так и после 40-секундной серии непрерывных тета-импульсов стимуляции. В этом исследовании приняли участие 19 высокофункциональных мужчин в возрасте 9–18 лет с РАС. Результаты этого исследования показывают положительную линейную зависимость между возрастом и продолжительностью модуляции последствий rTMS. В частности, мы обнаружили, что у пожилых участников реакция была более продолжительной. Кроме того, хотя применяемый специфический протокол обычно подавляет кортикоспинальную возбудимость у взрослых, более чем у одной трети нашей выборки наблюдалась парадоксальная облегчающая реакция на стимуляцию. **Результаты подтверждают безопасность и переносимость rTMS в педиатрической клинической популяции.** Данные также подтверждают опубликованные теории, касающиеся aberrантной пластичности и ГАМКергической дисфункции в этой популяции.

Ключевые слова: расстройства аутистического спектра, транскраниальная магнитная стимуляция, развитие, пластичность, ГАМК, стимуляция тета-всплеска.

## ВВЕДЕНИЕ

Расстройство аутистического спектра (РАС) диагностируется клинически на основании основных симптомов, включая качественные нарушения социальной коммуникации и наличие ограниченного и повторяющегося поведения (APA, 2013 г.). Однако вариабельность клинического фенотипа РАС довольно велика, и симптомы могут проявляться в детском возрасте в разном возрасте. Таким образом, диагностика РАС может быть сложной задачей и часто не ставится до 3–5 лет. По этой причине крайне желателен физиологический биомаркер РАС.

Некоторые данные свидетельствуют о том, что нарушение ГАМКергической передачи может иметь решающее значение в патофизиологии РАС (см. Коглан и др., 2012 г. для обзора). ГАМК играет ключевую роль в регуляции возбудимости нейронов посредством торможения с обратной и прямой связью (Сутор и Луманн, 1995 г.; Петров, 2002 г.; Мэдсен и др., 2008 г.; Хуан, 2009 г.). В то время как в зрелом мозге ГАМК действует как тормозной нейротрансмиттер, в эмбриональном и перинатальном периоде ГАМК действует как возбуждающий (Черубини и др., 1991 г.). Это

предполагается, что по крайней мере некоторые формы аутизма являются результатом дисбаланса между возбуждением и торможением в локальных цепях, участвующих в сенсорных, мнемонических, социальных и эмоциональных процессах (Рубинштейн и Мерценх, 2003 г.; Маркрам и Маркрам, 2010 г.). Бен-Ари и др. (2012), например, предполагают, что дисфункция перехода ГАМК от возбуждения к торможению может способствовать этому дисбалансу.

Эмпирическая поддержка роли aberrантной передачи сигналов ГАМК в патофизиологии РАС исходит из исследований как на людях, так и на животных. Недавнее исследование, проведенное Тицио и др. (2014) обнаружили, что ГАМК оказывает возбуждающее действие на двух животных моделях РАС [крысы, подвергшиеся воздействию вальпроата внутривутробно (VPA), и мыши, несущие мутацию ломкой X-хромосомы (FRX)]. Кроме того, предварительное введение матери буметанида, вызывающее сдвиг ГАМК у потомства от возбуждающего к тормозному, приводило к восстановлению типичных электрофизиологических и поведенческих фенотипов у пораженных животных (Тизио и др., 2014 г.).

Исследования на людях обнаружили снижение экспрессии рецепторов ГАМК (Фатеми и др., 2009а,б,2010), а также снижение на 50% ферментов, синтезирующих ГАМК [декарбоксилаза глутаминовой кислоты (ГТР) 65 и 67; Фатеми и др., 2002 г.; Йип и др., 2007 г.] у лиц с РАС. Кроме того, недавнее исследование (Гаец и др., 2014 г.) выявило значительное снижение сигнала ГАМК MRS в моторной коре у пациентов с РАС и незначительно значимое ( $p = 0,054$ ) положительная корреляция между сигналом ГАМК и возрастом. Среди многих ролей ГАМКергических цепей во время развития одной из них является латеральное торможение соседних миниколонок в коре. Посмертные исследования, согласующиеся с нарушением ГАМКергической передачи, обнаружили уменьшение горизонтального расстояния между миниколонками (Казанова и др., 2002 г.). Эти аномалии в системе ГАМК могут напрямую способствовать изменению анатомических и функциональных связей и предполагают механизм, лежащий в основе неврологического и поведенческого фенотипа РАС (Блатт, 2011 г.).

В дополнение к и, возможно, как следствие дисбаланса возбуждения/торможения, недавние исследования на моделях человека и животных указывают на участие механизмов синаптической пластичности в патофизиологии РАС (см. Оберман и др., в печати). Хотя большинство данных о синаптической пластичности при РАС получено из *пробирки* моделей срезов мозга грызунов прямые измерения пластичности на уровне контуров у людей могут быть получены с помощью парадигмы транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) (Цимани, 2004 г.; Хуанг и др., 2005 г.; Толстая метла, 2007 г.; Уэрта и Вольпе, 2009 г.). При ТМС кора головного мозга стимулируется фокально небольшими внутричерепными электрическими токами, которые генерируются мощным и флуктуирующим экстракраниальным магнитным полем (Баркер и др., 1985 г.; Кобаяши и Паскуаль-Леоне, 2003 г.; Халлетт, 2007 г.). Был введен ряд экспериментальных показателей пластичности мозга с помощью ТМС, которые обеспечивают единственную неинвазивную возможность измерения человеческих явлений, которые очень напоминают долговременную потенциацию (ДП) и длительную депрессию (ДД). ТМС безопасна и хорошо переносится даже в педиатрической популяции при соблюдении правил и рекомендаций (Гарви и Гилберт, 2004 г.; Раджапаксе и Киртон, 2013 г.).

Одноимпульсная ТМС в сочетании с ЭМГ, ЭЭГ, фМРТ или другими методами визуализации головного мозга может использоваться для количественной оценки корковой реактивности до и после данного вмешательства (Паскуаль-Леоне и др., 2011 г.), обеспечивающий индекс пластичности мозга в ответ на указанное вмешательство. Недавно были разработаны протоколы паттернированных разрывов, которые имитируют парадигмы, используемые для оценки синаптической пластичности на животных моделях (Хуанг и др., 2005 г., 2008 г.). В частности, стимуляция тета-импульсом (ТБС) включает в себя применение трех импульсов 50-Гц rTMS, повторяющихся каждые 200 мс либо непрерывно в течение 40 с, либо с перерывами (каждые 8 с) в течение примерно 3 мин. При воздействии на моторную кору непрерывная ТБС (сТБС) и интермиттирующая ТБС (iTBS) приводят к угнетению и усилению корковой реактивности, что выражается в подавлении и усилении моторных вызванных потенциалов (МВП) соответственно (Хуанг и др., 2005 г.). Результаты исследований на животных и людях показывают, что модулирующие эффекты ТБС на корковую реактивность отражают механизмы синаптической пластичности (Карденас-Моралес и др., 2011 г.). В частности, опубликованные данные, относящиеся к настоящему эксперименту, свидетельствуют о том, что сТБС приводит к усилению ГАМКергического ингибирования (Стэгг и др., 2009 г.; Бенали и др., 2011 г.).

Примечательно, что по сравнению с другими протоколами rTMS, ТБС имеет преимущество более низкой интенсивности стимуляции и более короткой продолжительности.

чем обычные протоколы, что делает этот протокол более подходящим для использования в клинической и педиатрической популяции. Недавно были оценены безопасность и переносимость этого протокола, и было показано, что он безопасен для здоровых детей и детей с синдромом Туретта (Ву и др., 2012 г.).

В недавнем исследовании (Оберман и др., 2012 г.) мы использовали парадигму сТБС у 20 взрослых с синдромом Аспергера (высокое функционирование РАС) и обнаружили, что у них наблюдается более выраженное и продолжительное подавление корковой реактивности в моторной коре после сТБС по сравнению с возрастом, полом и IQ. совпадающие элементы управления. Задержка возврата к исходному уровню после ТБС составляла в среднем от 80 до 90 минут в группе с РАС по сравнению с 25–30 минутами в контрольной группе. Этот вывод был подтвержден в отдельной когорте из 15 человек (Оберман и др., 2012 г.). Интересно и согласуется с другими исследованиями, что не было значимых групповых различий в показателях базовой возбудимости, оцениваемых по порогу активности и в покое (Теорет и др., 2005 г.; Оберман и др., 2012 г.; Энтикотт и др., 2013 г.) или ответ на одиночный импульс ТМС (Оберман и др., 2012 г.). Таким образом, чрезмерная модуляция возбудимости в ответ на стимуляцию (предполагаемая мера пластичности) в первую очередь не связана с различиями в исходной возбудимости.

В текущем исследовании мы расширили возрастной диапазон, включив в него данные 19 детей и подростков с высокофункциональным РАС (HF ASD), чтобы изучить влияние развития на реакцию на парадигму сТБС. Поскольку применение rTMS для понимания и лечения педиатрических неврологических и психических расстройств является новой областью (Фрай и др., 2008 г.; Кроаркин и др., 2011 г.), это исследование также было направлено на получение доказательств безопасности и переносимости ТБС у детей и подростков с СН и РАС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### УЧАСТНИКИ

Обследованы 19 мужчин с ВЧ РАС в возрасте 9–18 лет (см. Таблица 1 для демографических характеристик выборки). Все участники дали информированное согласие или согласие, которое также было получено от родителя или опекуна, на участие в исследовании. Исследование было рассмотрено и одобрено институциональным наблюдательным советом Бостонской детской больницы. Участников набирали через местную рекламу. У всех участников был IQ > 80 на основе сокращенной шкалы интеллекта Вешлера (WASI). Все соответствовали критериям DSM-IV-TR для аутизма, синдрома Аспергера или PDD-NOS, а также соответствовали критериям ASD в Графике наблюдения за диагностикой аутизма, модуль 4 (ADOS). У некоторых участников также были сопутствующие симптомы, включая невнимательность, тревогу, раздражительность и обсессивно-компульсивное поведение (см. Таблица 1). Все участники прошли всестороннее неврологическое обследование сертифицированным детским неврологом (Александром Ротенбергом) для подтверждения нормальной крупной и мелкой моторики. Наконец, все участники были проверены в соответствии с опубликованными рекомендациями (Росси и др., 2009 г.), чтобы убедиться, что у них нет каких-либо состояний, которые подвергали бы их большему риску нежелательных явлений, связанных с ТМС (например, личная или ближайшая семейная история эпилепсии).

### СТИМУЛЯЦИЯ И ЗАПИСЬ

Для оценки модуляции корково-спинномозговой возбудимости (предполагаемый индекс механизмов пластичности коры) и, в частности, ГАМКергического торможения, к первичной моторной коре применяли сТБС.

Таблица 1 | Характеристики образца.

Участник число	Возраст	IQ	Рейтинг ADOS	Коморбид симптомы	Нейроактивные препараты	Ответ в ЦТЭС
1	11	100	13	Беспокойство	циталопрам	Подавление
2	9	94	7	Никто	Никто	Фасилитация
3	12	86	10	Беспокойство, невнимательность	Циталопрам,	Подавление
4	9	87	9	Тревога СДВГ	атомоксетин Нет	Подавление
5	14	115	8	Беспокойство, СДВГ	Циталопрам,	Фасилитация
6	14	99	9	Никто	атомоксетин Нет	Фасилитация
7	10	106	12	Никто	Никто	Подавление
8	9	88	7	Никто	Никто	Фасилитация
9	10	89	10	СДВГ	Буспирон	Подавление
10	11	93	9	Обсессивно-компульсивное Поведение, Беспокойство	сертралин, циталопрам	Фасилитация
11	11	115	7	СДВГ	Метилфенидат	Подавление
12	13	129	9	невнимательность	атомоксетин	Подавление
13	14	115	8	СДВГ	атомоксетин	Подавление
14	10	102	7	Раздражительность	Рisperидон	Подавление
15	11	103	14	невнимательность	Гуанфацин, метилфенидат	Фасилитация
16	13	102	7	СДВГ	Метилфенидат	Фасилитация
17	18	121	12	Никто	Никто	Подавление
18	18	83	13	Никто	Никто	Подавление
19	17	81	13	Никто	Никто	Подавление
СРЕДНИЙ	12.26	100,42	9,58			

Парадигма сTBS, используемая в текущем исследовании, была идентична описанной Хуанг и др. (2005) и применялись в предыдущих исследованиях в нашей лаборатории (Оберман и др., 2010 г., 2012). Протокол состоял из трех импульсов стимуляции частотой 50 Гц, повторяемых с интервалом 200 мс в течение 40 с (всего 600 импульсов) с интенсивностью 80% активного двигательного порога (АМТ). Коротково-спинномозговую возбудимость оценивали до и после сTBS путем измерения размаха амплитуды МЕР, индуцированных в контралатеральной первой тыльной межкостной мышце (FDI) в ответ на ТМС с одиночным импульсом. Эти одиночные импульсы применялись с частотой приблизительно 0,1 Гц (случайное дрожание ±1 с была введена, чтобы избежать эффекта поезда). Три партии по 10 МЕР были зарегистрированы до сTBS и использовались в качестве исходных данных. Начиная с 5-й минуты после сTBS, через периодические интервалы (5, 10, 15, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 105 и 120 минут) измеряли партии из 10 МВП до тех пор, пока МВП не возвращались к исходным значениям. базовые уровни для отслеживания изменений амплитуды МВП с течением времени. Участника просили оставаться расслабленным в течение всего исследования. Мышечная активность контролировалась на протяжении всего сеанса с помощью поверхностных электродов ЭМГ. ТМС применяли только тогда, когда сигнал ЭМГ указывал на то, что мышца FDI участника находилась в расслабленном состоянии. Любые испытания, в которых участник добровольно сокращал мышцу в течение 1000 мс импульса ТМС, не были включены в анализ.

Для измерения МВП, индуцированных ТМС, поверхностные электроды ЭМГ помещали в монтаж сухожилия живота над мышцей FDI.

правых рук участников. Необработанные сигналы усиливались и подвергались полосовой фильтрации в диапазоне от 20 до 2000 Гц. Сигналы ЭМГ регистрировались с частотой 5000 Гц. Вся стимуляция (одноимпульсная ТМС и ТБС) проводилась с использованием ручной 70-миллиметровой катушки в форме восьмерки, прикрепленной к стимулятору Magstim Super Rapid (The MagStim Company Ltd., Уитленд, Великобритания). Катушка располагалась тангенциально к коже головы рукояткой, направленной назад. Вся стимуляция применялась к области рук левой моторной коры и локализовалась индивидуально для каждого участника в зависимости от оптимального положения для вызова МЕР в правом FDI. Интенсивность стимуляции для одиночных импульсов исходного уровня и после ТБС была установлена на уровне 120% двигательного порога покоя (RMT) каждого человека, в то время как сама ТБС доставлялась на уровне 80% от АМТ. RMT и АМТ были определены в соответствии с рекомендациями Международной федерации клинической нейрофизиологии. RMT определяли как минимальную интенсивность одиночного импульса ТМС, необходимую для индукции МЕР в контралатеральном FDI. >Размах амплитуды 50 мкВ более чем в пяти из десяти последовательных испытаний, когда целевая мышца находилась в состоянии покоя. АМТ определяли как минимальную интенсивность одиночного импульса ТМС, необходимую для индукции ВМО в контралатеральном FDI. >Размах амплитуды 200 мкВ в более чем пяти из десяти последовательных испытаний, когда целевая мышца удерживалась примерно на 20% от максимального сокращения. Для точного нацеливания на участок стимуляции (первичная моторная кора) и сохранения постоянной мишени в течение всего сеанса стимуляции мы использовали бескаркасный

стереотаксическая нейронавигационная система (Brainsight, Rogue Research Inc., Монреаль, Квебек, Канада).

#### АНАЛИЗ ДАННЫХ

Данные были проанализированы с использованием MatLab версии 8.1 и SPSS версии 22. Анализ данных проводился в соответствии с методами, описанными и примененными в предыдущих исследованиях в нашей лаборатории (Оберман и др., 2010 г., 2012). Средние значения амплитуды МВП рассчитывались на исходном уровне до ТБС и начинались через пять минут после ТБС и продолжались до тех пор, пока средняя амплитуда не вернулась в пределы 95% доверительного интервала исходной амплитуды и не вернулась за пределы этого интервала при последующих измерениях в момент времени. Амплитуды МВП стандартизовали, формируя отношение амплитуд МВП после ТБС к средней исходной амплитуде МВП для каждого человека.

Интерполяция кубическим сплайном использовалась для создания гладких кривых через точки данных. Сплайн-интерполяция представляет собой кусочно-непрерывную функцию, определяемую полиномами третьей степени в интервалах ограниченного диапазона известных точек данных (в данном случае, моментов времени, когда данные МЕР были собраны партиями из 10 одиночных импульсов ТМС). Использование сплайн-интерполяции на данных ТМС было подтверждено (Боргетти и др., 2008 г.) и использовались в предыдущих исследованиях для оценки степени и продолжительности модуляции амплитуд МВП после сТБС (Фрейтас и др., 2011 г.). В качестве показателя длительности индуцированной ТБС модуляции корково-спинальной возбудимости мы определили для каждого участника момент времени («время до исходного уровня»), в котором амплитуда МВП после сТБС вернулась к средней амплитуде МВП при базовой линии, т. е. момент времени, когда сплайн пересек порог МЕР.

Перед анализом к данным было применено естественное логарифмическое преобразование, поскольку тесты на нормальность показали, что данные значительно отличались от нормальных. Для оценки степени взаимосвязи между возрастом и продолжительностью ответа на сТБС рассчитывали коэффициент корреляции Пирсона продукт-момент.

#### МОНИТОРИНГ ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ

Сразу же после сеанса ТМС экспериментатор заполнил анкету о побочных эффектах. Участников попросили сообщить, испытывали ли они какие-либо из следующих побочных эффектов: головная боль, боль в шее, боль или раздражение кожи головы, трудности со слухом, мышлением или концентрацией внимания, изменение настроения или любые другие изменения или побочные эффекты, которые они испытали. Экспериментатор также отметил, испытывал ли участник обморок или припадок. Участнику также позвонили на следующий день после сеанса ТМС, и его снова попросили сообщить, испытывали ли они какие-либо из вышеперечисленных побочных эффектов или сообщить о любых других побочных эффектах, которые они испытали после выписки из больницы. Если участник сообщал о каком-либо побочном эффекте либо сразу после стимуляции, либо на следующий день, его тяжесть и продолжительность документировались.

#### ПОЛУЧЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

##### БЕЗОПАСНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ТМС

Все участники переносили ТБС и одноимпульсную стимуляцию без серьезных побочных эффектов. У одного участника была легкая головная боль после стимуляции, которая была облегчена одним приемом ацетаминофена.

доза. У двух участников была легкая усталость после сеанса, которая исчезла на следующий день. О других нежелательных явлениях не сообщалось.

#### ЗАВИСИМЫЙ ВОЗРАСТ ОТВЕТ НА сТБС

Для проверки гипотезы о существовании линейной зависимости между возрастом и продолжительностью ответа на сТБС был рассчитан коэффициент корреляции Пирсона «продукт-момент». Как описано выше, ответ на протокол сТБС определялся как продолжительность эффекта, определяемая количеством минут после сТБС, прежде чем участник вернулся к исходным уровням возбудимости («время до исходного уровня»;  $M = 46,3$  мин,  $SD = 29,3$  мин). Результаты анализа показали, что существует значительная положительная линейная зависимость между возрастом и продолжительностью ответа.  $r(17) = 0,660, p < 0,01$ ; Рисунок 1].

В дополнение к запланированному анализу было отмечено, что в отличие от нашего предыдущего исследования, которое включало только взрослых участников, у трети участников (7 из 19; возраст 9, 11, 13 и 14 лет) наблюдалось парадоксальное облегчение в ответ на протокол сТБС (фигура 2). Были проведены дополнительные анализы, за исключением семи участников, которые фасилитировали, и сохранилась значительная положительная корреляция между возрастом и продолжительностью ответа.  $r(10) = 0,62, p < 0,05$  со средней продолжительностью 49,2 мин ( $SD = 33,8$  мин). Подгруппа участников, которые продемонстрировали парадоксальную реакцию облегчения, не была предсказана коморбидными симптомами или приемом лекарств. ( $\chi^2 = 0,091, \eta^2 = 0,076$ ).

#### ОБСУЖДЕНИЕ

По мере расширения применения протоколов рТМС у детей крайне важно оценить безопасность и переносимость этой процедуры у этих уязвимых групп населения. В текущем исследовании все участники переносили стимуляцию и сообщали лишь о незначительном дискомфорте, который быстро исчезал после процедур. Эти данные дополняют литературные данные, свидетельствующие о том, что рТМС безопасна и хорошо переносится детьми и людьми с РАС. Гарви и Гилберт, 2004 г.; Фрай и др., 2008 г.; Кроаркин и др., 2011 г.; Ву и др., 2012 г.; Оберман и др., 2013 г.; Раджапаксе и Киртон, 2013 г.). Систематический мониторинг и документирование побочных эффектов

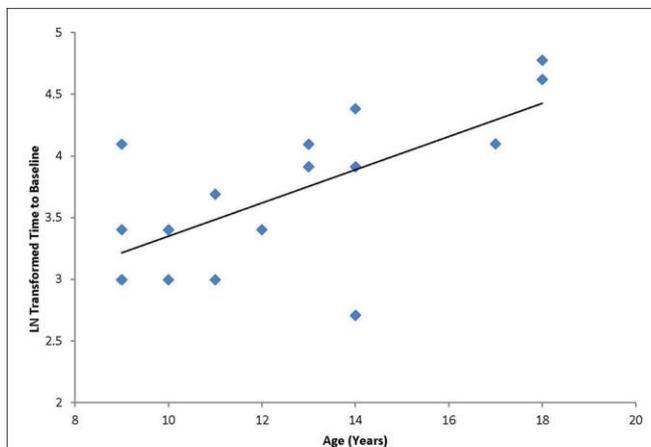
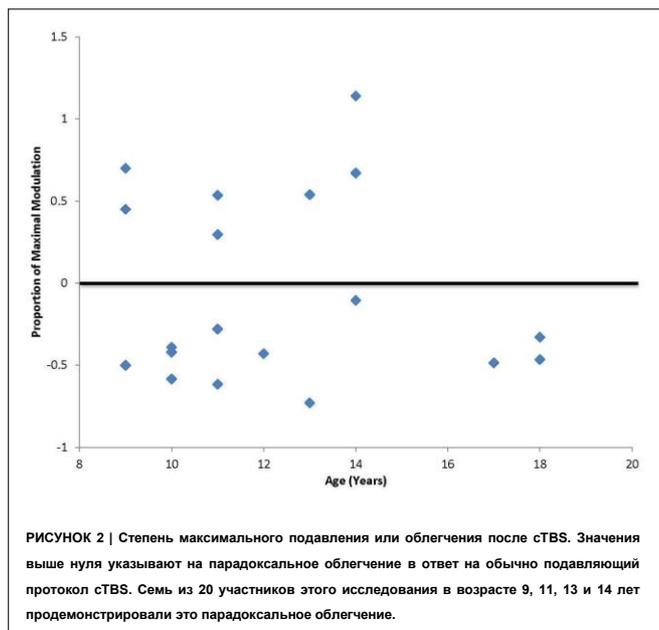


РИСУНОК 1 | Корреляция между возрастом и естественным логарифмом трансформированного «времени относительно исходного уровня» для каждого человека после сТБС. График показывает значительную положительную связь между продолжительностью модуляции и возрастом.



важно продвигаться вперед, чтобы гарантировать, что и участники, и исследователи имеют точное представление как о диапазоне, так и о частоте побочных эффектов rTMS в клинических и педиатрических популяциях.

Наши результаты также являются первым шагом к изучению регуляции развития эффекта cTBS и показывают положительную линейную зависимость между возрастом и продолжительностью модуляции cTBS. В частности, мы обнаружили, что у пожилых участников реакция была более продолжительной. На первый взгляд это может показаться нелогичным, если учесть, что реакция на TBS использовалась нашей группой и другими для обозначения степени пластичности. Можно было бы предположить, что дети младшего возраста обладают большей, а не меньшей способностью к пластичности (Хаттенлохер, 2002 г.). Однако считается, что cTBS моделирует LTD-подобную пластичность (Хуанг и др., 2008 г.) и связан с ГАМКергическим тормозным тоном. Таким образом, возможно, LTD-подобная пластичность или ГАМКергическое торможение усиливаются в процессе развития, особенно в подростковом возрасте (Селемон, 2013 г.). Поскольку мы не проводили iTBS, мы не можем говорить о развитии LTP-подобной пластичности в этом образце, однако было бы важно оценить и этот процесс. Кроме того, текущее исследование не включало фиктивное контрольное состояние или какой-либо другой протокол rTMS, поэтому неясно, являются ли результаты специфичными для парадигмы cTBS.

Недавно молекулярные механизмы, лежащие в основе изменений возбудимости коры, вызванных cTBS, были изучены с помощью MRS (Стэгг и др., 2009 г.). Полученные данные показывают, что эффекты cTBS опосредованы изменениями локальной активности тормозных путей межнейронной коры (измеряемой по изменениям концентрации ГАМК в коре головного мозга в первичной сенсомоторной коре; Стэгг и др., 2009 г.). В соответствии с идеей о том, что у детей младшего возраста меньший тормозной тонус, исследования с использованием парных импульсных измерений внутрикоркового торможения показали, что у детей наблюдается более низкий уровень подавления по сравнению с подростками или взрослыми (Вальтер и др., 2009 г.). В этом исследовании также утверждалось, что снижение внутрикоркового торможения, опосредованное ГАМК, может способствовать

возбудительная (LTP-подобная) корковая пластичность и моторное обучение у детей. Таким образом, текущие результаты, хотя и полученные от людей с РАС, предоставляют дополнительные доказательства увеличения способности к LTD-подобному подавлению возбудимости коры в детстве.

Кроме того, тот факт, что более чем у одной трети нашей выборки наблюдалась парадоксальная облегчающая реакция на cTBS, подтверждает идею о ГАМКергической дисфункции при РАС. Во время типичного развития токи ГАМК смещаются от возбуждающих к тормозным за счет созревания механизмов транспорта хлоридов и зависящего от возраста снижения внутриклеточной концентрации хлоридов.

[(Кл-<sup>-</sup>); Бен-Ари и др., 2007 г.]. Однако недавнее исследование показывает, что две модели животных с РАС (модели грызунов с вальпроатом и хрупкие X) демонстрируют возбуждающую активность ГАМК значительно выше возраста, когда активность ГАМК животных дикого типа сместилась в сторону торможения (см. Тизио и др., 2014 г.). У этих животных введение агониста ГАМК (изогувацина) приводило к увеличению частоты спайков в нейронах, зарегистрированных из срезов гиппокампа, по сравнению со снижением у животных дикого типа. Кроме того, внутриутробное введение буметанида, антагониста импортеров хлоридов, который снижает внутриклеточное накопление хлоридов, тем самым способствуя переходу ГАМК от возбуждения к торможению, приводило к восстановлению типичных электрофизиологических и поведенческих фенотипов у пораженного потомства (Тизио и др., 2014 г.). Эти доклинические данные подтверждают гипотезу о том, что дисфункция этого сдвига может способствовать патофизиологии РАС (Бен-Ари и др., 2012 г.). Бен-Ари и его коллеги предположили, что эта дисфункция может быть результатом увеличения внутриклеточного ([Cl<sup>-</sup>]<sub>i</sub>) концентрации у лиц

с РАС. Это также подтверждается исследованием, сообщаящим о парадоксальном увеличении гиперактивности у шести из семи и агрессии у семи из семи детей с РАС, получавших лечение диазепамом (Марросу и др., 1987 г.). Кроме того, в недавнем клиническом испытании, в котором детям с РАС давали буметанид, результаты показали улучшение симптомов РАС по шкале оценки детского аутизма (CARS) и шкале повторяющегося и ограниченного поведения (RRB), а также снижение аберрантных расстройств поведения (ABC; Лемонье и Бен-Ари, 2010 г.). Наши результаты показывают, что можно провести аналогичное исследование на людях, чтобы выяснить, нормализует ли буметанид модуляцию cTBS у людей с парадоксальным облегчением и соответствует ли эта нормализация улучшению поведенческих симптомов.

Недавно мы предположили, что неврологические и поведенческие фенотипы РАС связаны с измененной пластичностью мозга, которую можно измерить неинвазивно с помощью TMS (Оберман и др., в печати). Как показывают наши данные, показывающие возрастную зависимость ответа cTBS, время пластических изменений мозга может быть важным для оптимального развития корковых цепей. Поскольку РАС является нарушением развития, было бы крайне важно оценить траекторию развития аномалий в предполагаемом механизме, лежащем в основе фенотипа.

Поскольку в текущем исследовании не участвовали здоровые контрольные участники или женщины, неясно, похожа ли наблюдаемая траектория развития, показанная этими мужчинами с РАС, на то, что может быть получено у нейротипичных людей или женщин с РАС. Возможно, такие переменные, как размер головы или миелинизация

могла привести к наблюдаемой корреляции с возрастом. Однако, как рассмотрено выше, несколько линий доказательств указывают на аберрантную ГАМКергическую передачу при РАС. Таким образом, будет важно оценить эти показатели в здоровой развивающейся популяции и популяции женщин с РАС, чтобы сравнить типичную траекторию развития с траекторией, показанной у мужчин с РАС. Кроме того, последующие трансляционные исследования, аналогичные тем, что были проведены на животных моделях, напрямую проверяли взаимосвязь между экспрессией рецепторов ГАМК [измеряемой с помощью  $^{11}C$ ] ФМЗ ПЭТ (Мазьер и др., 1984 г.) или концентрации [измеренной с помощью MRS (Мешер и др., 1998 г.)] и необходимы измерения корковой реактивности у людей с РАС.

В текущем исследовании мы сосредоточились на первичной моторной коре левого полушария. Таким образом, неясно, будут ли другие области коры демонстрировать сходные траектории развития или у этих людей будет эффект латеральности. Левая первичная моторная кора была выбрана в этом исследовании по двум причинам. Во-первых, МЕР — это стандартный показатель, используемый для количественной оценки эффекта протоколов TBS. Другие показатели корковой возбудимости за пределами моторной коры (например, основанные на электроэнцефалографических измерениях) еще не были хорошо проверены для этого приложения. Мы выбрали левое полушарие, поскольку оно обычно является доминирующим полушарием как для правой, так и для левой. Во-вторых, хотя двигательные аномалии не считаются основными симптомами РАС, многие исследования сообщают о двигательных нарушениях у людей с РАС. Тейтельбаум и др., 1998 г.), неуклюжесть, нарушение координации движений, нарушение хватательных движений (Мияхара и др., 1997 г.; Газиуддин и Батлер, 1998 г.; Мари и др., 2003 г.), дефицит крупной и мелкой моторики (Нотердам и др., 2002 г.) и нарушение пострального контроля (Коэн-Раз и др., 1992 г.; Миншью и др., 2004 г.). Также было высказано предположение, что эти моторные дефициты могут лежать в основе основных дефицитов при РАС. Мостофски и Юэн, 2011 г.).

Наши результаты подтверждают безопасность и переносимость TBS у детей с РАС. Поскольку мы продолжаем улучшать наше понимание взаимосвязи между реакцией на cTBS с ГАМКергическим торможением и ГАМКергической дисфункцией с патофизиологией РАС, мы предполагаем, что cTBS может быть практическим биомаркером ГАМКергической дисфункции в этой популяции.

## АВТОРСКИЙ ВКЛАД

Линдси М. Оберман разработала исследование, собрала данные, проанализировала данные и написала рукопись. Альваро Паскуаль-Леоне внес свой вклад в разработку дизайна исследования, интерпретацию данных и написание рукописи, Александр Ротенберг внес свой вклад в разработку дизайна исследования, интерпретацию данных, руководил и участвовал в сборе данных, а также участвовал в написании рукописи.

## БЛАГОДАРНОСТИ

Работа над проектом поддерживается грантами Программы трансляционных исследований Бостонской детской больницы (Александр Ротенберг), Национальных институтов здравоохранения и Национального института психического здоровья (1R01MH100186), а также Harvard Catalyst, Гарвардского центра клинических и трансляционных исследований (NCCR и NCATS NIH). 8KL2TR000168-05). Линдси М. Оберман получает дополнительную поддержку от Гарвардского клинического и

Центр трансляционной науки (8UL1TR000170-05), Фонд исследований эпилепсии, Фонд Саймонса и Семейный фонд Нэнси Лурье Маркс. Альваро Паскуаль-Леоне также поддерживается грантами Национальных институтов здравоохранения (R01HD069776, R01NS073601, R21 MH099196, R21 NS082870, R21 NS085491, R21 HD07616, UL1 RR025758), Фонда Майкла Дж. Фокса и Фонда Сидни Р. Бэра. Александра Ротенберга также поддерживают Центр интеграции медицины и инновационных технологий (CIMIT), Министерство обороны PR121509, грант № 8702 Autism Speaks, а также гранты Eisai Inc., Фонда исследований эпилепсии и проект по терапии эпилепсии.

Ответственность за содержание полностью несут авторы, и оно не обязательно отражает официальную точку зрения Harvard Catalyst, Гарвардского университета и связанных с ними академических медицинских центров или любого из перечисленных агентств по предоставлению грантов.

### ИСПОЛЬЗОВАННАЯ ЛИТЕРАТУРА

- APA. (2013). *Диагностическое и Статистическое Руководство по Психическим Расстройствам*, 5-е изд. Арлингтон, Вирджиния: Американское психиатрическое издательство.
- Баркер А.Т., Джалинус Р. и Фристон Иллинойс (1985). Неинвазивный магнитный стимуляция моторной коры человека. *Ланцет*, 1106–1107. doi: 10.1016/S0140-6736(85)92413-4
- Бенали А., Триппе Дж., Вейлер Э., Микс А., Петраш-Парвез Э., Гирзальский В. и др. (2011). Тета-всплеск транскраниальной магнитной стимуляции изменяет корковое торможение. *Дж. Нейроски.* 31, 1193–1203. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1379-10.2011 Бен-Ари, Ю., Гайарса, Дж.Л., Тизио, Р., и Хазипов, Р. (2007). ГАМК: пионер передатчик, возбуждающий незрелые нейроны и генерирующий примитивные колебания. *Физиол. преп.* 87, 1215–1284. doi: 10.1152/physrev.00017.2006
- Бен-Ари Ю., Халилов И., Кале К.Т. и Черубини Э. (2012). ГАМК сдвиг возбуждения/торможения при созревании мозга и неврологических расстройствах. *нейробиолог* 18, 467–486. doi: 10.1177/1073858412438697
- Блатт, Г.Дж. и Фатемии С.Х. (2011). Изменения ГАМКергических биомаркеров в Мозг аутизма: результаты исследований и клинические последствия. *Анат. Рек. (Хобокен)* 294, 1646–1652. doi: 10.1002/ar.21252
- Боргетти Д., Сартуччи Ф., Петаки Э., Гузетта А., Пирас М.Ф., Мури Л. и др. (2008). Картирование транскраниальной магнитной стимуляции: модель, основанная на сплайн-интерполяции. *Мозг Res. Бык.* 77, 143–148. doi: 10.1016/j.brainresbull.2008.06.001
- Карденас-Моралес, Л., Грон, Г., и Каммер, Т. (2011). Изучение последствий магнитной стимуляции тета-всплеска моторной коры человека: исследование функциональной визуализации. *Гум. Карта мозга.* 32, 1948–1960. doi: 10.1002/hbm.21160
- Казанова, М.Ф., Буксхуведен, Д.П., и Браун, К. (2002). Клинические и макро-скопические корреляты миниколонной патологии при аутизме. *Дж. Чайлд Нейрол.* 17, 692–695. doi: 10.1177/088307380201700908
- Черубини Э., Гайарса Дж. Л. и Бен-Ари Ю. (1991). ГАМК: возбуждение трансмиссивер в раннем постнатальном периоде жизни. *Тренды Нейроси.* 14, 515–519. doi: 10.1016/0166-2236(91)90003-D
- Коглан, С., Хордер, Дж., Инкстер, Б., Мендес, М.А., Мерфи, Д.Г., и Натт, ди-джей (2012). Дисфункция системы ГАМК при аутизме и связанных с ним расстройствах: от синапсов к симптомам. *Неврологи. Биоповедение. преп.* 36, 2044–2055 гг. doi: 10.1016/j.neubiorev.2012.07.005
- Кроаркин, П.Е., Уолл, Калифорния, и Ли, Дж. (2011). Применение транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в детской и подростковой психиатрии. *Междунар. Преподобный психиатрия* 23, 445–453. doi: 10.3109/09540261.2011.623688
- Энтикотт, П.Г., Кеннеди, Х.А., Райнхарт, Нью-Джерси, Тонг, Б.Дж., Брэдшоу, Дж. Л. и Фицджеральд, П. Б. (2013). ГАМКергическая активность при расстройствах аутистического спектра: исследование коркового торможения с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. *нейрофармакология* 68, 202–209. doi: 10.1016/j.neuropharm.2012. 06.017
- Fatemi, SH, Folsom, TD, Reutiman, TJ, and Thuras, PD (2009a). Выражение рецепторов ГАМК(B) изменяется в мозгу людей с аутизмом. *Мозжечок*, 64–69. doi: 10.1007/s12311-008-0075-73
- Фатемии, С.Х., Холт, А.Р., Стари, Дж.М., Канодия, Р., Шульц, С.К., и Реалмито, ГР (2002). Белки декарбоксилазы глутаминовой кислоты 65 и 67 кДа восстанавливаются

- в аутистической теменной и мозжечковой коре. *биол. Психиатрия* 52, 805–810. doi: 10.1016/S0006-3223(02)01430-0
- Фатеми, С.Х., Рейтман, Т.Дж., Фолсом, Т.Д., Руни, Р.Дж., Патель, Д.Х., и Турас, П.Д. (2010). Уровни мРНК и белков для рецепторов ГАМКА-альфа4,  $\alpha 5$ ,  $\beta 1$  и GABABR1 изменяются в мозге людей с аутизмом. *Дж. Аутизм Дев. Беспорядок* 40, 743–750. doi: 10.1007/s10803-009-0924-z
- Фатеми С.Х., Реутиман Т.Дж., Фолсом Т.Д. и Турас П.Д. (2009b). ГАМК (А) подавление рецепторов в мозге людей с аутизмом. *Дж. Аутизм Дев. Беспорядок* 39, 223–230. doi: 10.1007/s10803-008-0646-647
- Фрейтас, К., Перес, Дж., Кнобель, М., Тормос, Дж.М., Оберман, Л., Эльдаиф, М., и соавт. (2011). Изменения корковой пластичности на протяжении жизни. *Передний. Старение мозга* 3:5. doi: 10.3389/fnagi.2011.00005
- Фрай, Р.Э., Ротенберг, А., Оусли, М., и Паскуаль-Леоне, А. (2008). Транскраниальный магнитная стимуляция в детской неврологии: современные и перспективные направления. *Дж. Чилд Нейрол.* 23, 79–96. doi: 10.1177/0883073807307972
- Gaetz, W., Bloy, L., Wang, DJ, Port, RG, Blaskey, L., Levy, SE, et al. (2014). Оценка ГАМК в мозгу детей с аутистическим спектром: точность измерения и региональные корковые вариации. *Нейроизображение* 86, 1–9. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.068
- Гарви, Массачусетс, и Гилберт, Д.Л. (2004). Транскраниальная магнитная стимуляция у детей. *Евро. Дж. Педиатр. Нейрол.* 8, 7–19. doi: 10.1016/j.ejpn.2003.11.002
- Газиуддин М. и Батлер Э. (1998). Синдром неуклюжести при аутизме и синдроме Аспергера дром: очередной отчет. *Дж. Интеллекту. Инвалид. Рез.* 42, 43–48. doi: 10.1046/j.1365-2788.1998.00065.x
- Халлетт, М. (2007). Транскраниальная магнитная стимуляция: учебник для начинающих. *Нейрон* 55, 187–199. doi: 10.1016/j.neuron.2007.06.026
- Хуанг, Ю. З., Эдвардс, М. Дж., Руни, Э., Бхатия, К. П., и Ротвелл, Дж. К. (2005). Стимуляция тета-всплеска моторной коры человека. *Нейрон* 45, 201–206. doi: 10.1016/j.neuron.2004.12.033
- Хуанг, Ю. З., Ротвелл, Дж. К., Эдвардс, М. Дж., и Чен, Р. С. (2008). Эффект физиологическая активность в отношении NMDA-зависимой формы корковой пластичности у человека. *Церебр. корт.* 18, 563–570. doi: 10.1093/cercor/bhm087
- Хуанг, ZJ (2009). Зависимое от активности развитие тормозных синапсов и паттерн иннервации: роль передачи сигналов ГАМК и не только. *Дж. Физиол.* 587, 1881–1888. doi: 10.1113/jphysiol.2008.168211
- Уэрта, П.Т., и Вольпе, Б.Т. (2009). Транскраниальная магнитная стимуляция, синаптическая пластичность и колебания сети. *Дж. Нейрозн. Реабилит.* 6:7. doi: 10.1186/1743-0003-6-7
- Хаттенлохер, PR (2002). *Нейронная пластичность*. Кембридж: Издательство Гарвардского университета.
- Кобаяши, М., и Паскуаль-Леоне, А. (2003). Транскраниальная магнитная стимуляция ция в неврологии. *Ланцет Нейрол.* 2, 145–156. doi: 10.1016/S1474-4422(03) 00321-1
- Коэн-Раз, Р., Фолькмар, Ф.Р., и Коэн, Д.Дж. (1992). Постуральный контроль в дети с аутизмом. *Дж. Аутизм Дев. Беспорядок* 22, 419–432. doi: 10.1007/BF01048244
- Лемонье, Э., и Бен-Ари, Ю. (2010). Диуретик буметанид снижает аутистическое поведение у пяти младенцев, получавших лечение в течение 3 месяцев без побочных эффектов. *Акта Педиатр.* 99, 1885–1888 г. doi: 10.1111/j.1651-2227.2010.01933.x
- Мэдсен, К.К., Ларссон, О.М., и Шоусбо, А. (2008). Регуляция возбуждения по нейротрансмиссии ГАМК: основное внимание уделяется метаболизму и транспорту. *Результаты Пробл. Ячейка отличается* 44, 201–221. doi: 10.1007/400\_2007\_036
- Мари, М., Кастелло, У., Маркс, Д., Марраффа, К., и Прайор, М. (2003). Достижимость хватать движения у детей с расстройствами аутистического спектра. *Филос. Транс. R Соц. Лонд. Б биол. науч.* 358, 393–403. doi: 10.1098/rstb.2002.1205
- Маркрам, К., и Маркрам, Х. (2010). Теория интенсивного мира – теория нейробиологии аутизма. *Передний. Гум. Неврологи.* 4:224. doi: 10.3389/fnhum.2010.00224
- Марросу Ф., Марросу Г., Рэйчел М.Г. и Биджио Г. (1987). Парадоксальная реакция реакции, вызванные диазепамом у детей с классическим аутизмом. *Функц. Нейрол.* 2, 355–361.
- Мазьер, М., Антрей, П., Пренант, К., Састре, Дж., и Комар, Д. (1984). Син-диссертация на этил 8-фтор-5,6-дигидро-5-[11C]метил-6-оксо-4Н-имидазо[1,5-а][1,4]бензодиазепин-3-карбоксилата (RO 15.1788-11C) : специфический радиолиганд для исследования in vivo центральных бензодиазепиновых рецепторов с помощью позитронно-эмиссионной томографии. *Междунар. Дж. Заявл. Радиат. Изот.* 35, 973–976. doi: 10.1016/0020-708X(84) 90215-1
- Мешер М., Меркл Х., Кириш Дж., Гарвуд М. и Грюттер Р. (1998). Одновременное редактирование спектра in vivo и подавление воды. *ЯМР Биомед.* 11, 266–272. doi: 10.1002(SIC)1099-1492(199810)11:6<266::AID-NBM530>3.0. CO;2-Dж
- Миншоу, Нью-Джерси, Сунг, К., Джонс, Б.Л., и Фурман, Дж.М. (2004). Недоразвит-Система постурального контроля при аутизме. *Неврология* 63, 2056–2061. doi: 10.1212/01.WNL.0000145771.98657.62
- Мияхара М., Цудзи М., Хори М., Наканиши К., Кагеяма Х. и Сугияма, Т. (1997). Краткий отчет: нарушение координации движений у детей с синдромом Аспергера и нарушениями обучаемости. *Дж. Аутизм Дев. Беспорядок* 27, 595–603. doi: 10.1023/A:1025834211548
- Мостофски, С.Х., и Юэн, Дж.Б. (2011). Изменено подключение и действие Модель формирования при аутизме – это аутизм. *Нейробиолог* 17, 437–448. doi: 10.1177/1073858410392381
- Нотердам М., Милденбергер К., Миноу Ф. и Амороза Х. (2002). Оценка нейромоторного дефицита у детей с аутизмом и детей со специфическими нарушениями речи и языка. *Евро. Ребенок-подросток. Психиатрия* 11, 219–225. doi: 10.1007/s00787-002-0285-z
- Оберман Л., Эльдаиф М., Фекто С., Иферт-Миллер Ф., Тормос Дж. М. и Паскуаль-Леоне, А. (2012). Аномальная модуляция кортикоспинальной возбудимости у взрослых с синдромом Аспергера. *Евро. Дж. Нейроsci.* 36, 2782–2788. doi: 10.1111/j.1460-9568.2012.08172.x
- Оберман, Л. М., Хорват, Дж. К., и Паскуаль-Леоне, А. (2010). ТМС: использование протокол тета-всплеска для изучения механизма пластичности у людей с синдромом ломкой X-хромосомы и аутизмом. *Дж. Вис. опыт.* pii: 2272. doi: 10.3791/2272
- Оберман, Л.М., Ротенберг, А., и Паскуаль-Леоне, А. (2013). Использование транскраниального магнитная стимуляция при расстройствах аутистического спектра. *Дж. Аутизм Дев. Беспорядок* doi: 10.1007/s10803-013-1960-1962 [Ерв перед печатью].
- Оберман Л.М., Ротенберг А. и Паскуаль-Леоне А. (в печати). «Аберрантный мозг пластичность при расстройствах аутистического спектра», в *Пластичность познания при неврологических расстройствах*, редакторы Дж. Трейси, Б. Хэмпстед и К. Сатан (Нью-Йорк: издательство Оксфордского университета).
- Паскуаль-Леоне, А., Фрейтас, К., Оберман, Л., Хорват, Дж. К., Халко, М., Эльдаиф, М., и другие. (2011). Характеристика пластичности коры головного мозга и сетевой динамики в зависимости от возраста в норме и при заболеваниях с помощью ТМС-ЭЭГ и ТМС-фМРТ. *Мозг Толог.* 24, 302–315. doi: 10.1007/s10548-011-0196-198
- Петров, О.А. (2002). ГАМК и глутамат в мозге человека. *нейробиолог* 8, 562–573. doi: 10.1177/1073858402238515
- Раджапаксе, Т., и Киртон, А. (2013). Неинвазивная стимуляция головного мозга у детей dgen: приложения и будущие направления. *Перевод Неврологи.* 4, 217–233. doi: 10.2478/s13380-013-0116-3
- Росси, С., Халлетт, М., Россини, П.М., Паскуаль-Леоне, А., и безопасность ТМС Группа консенсуса. (2009). Безопасность, этические соображения и рекомендации по применению транскраниальной магнитной стимуляции в клинической практике и исследованиях. *Клин. Нейрофизиол.* 120, 2008–2039 г. doi: 10.1016/j.clinph.2009.08.016
- Рубенштейн, Дж. Л., и Мерцних, М. М. (2003). Модель аутизма: повышенное соотношение возбуждения/торможение в ключевых нервных системах. *Гены Мозг Поведение* 2, 255–267. doi: 10.1034/j.1601-183X.2003.00037.x
- Селемон, Л.Д. (2013). Роль синаптической пластичности в развитии подростков вариант исполнительной функции. *Перевод Психиатрия* 3:e238. doi: 10.1038/tr.2013.17
- Stagg, CJ, Wylezinska, M., Matthews, PM, Johansen-Berg, N., Jezzard, P., Ротвелл, Дж. К. и др. (2009). Нейрохимические эффекты стимуляции тета-всплеска по оценке магнитно-резонансной спектроскопии. *Дж. Нейрофизиол.* 101, 2872–2877. doi: 10.1152/jn.91060.2008
- Сутор, Б., и Луманн, Х. Дж. (1995). Развитие возбуждающих и тормозных постсинаптические потенциалы в неокортексе крысы. *Перспектива. Дев. Нейробиол.* 2, 409–419.
- Тейтельбаум, П., Тейтельбаум, О., Най, Дж., Фрайман, Дж., и Маурер, Р.Г. (1998). Анализ движений в младенчестве может быть полезен для ранней диагностики аутизма. *проц. Натл. акад. науч. США* 95, 13982–13987. doi: 10.1073/pnas.95.23.13982
- Теорет Х., Халлиган Э., Кобаяши М., Фрегни Ф., Тарер-Флусберг Х. и Паскуаль-Леоне, А. (2005). Нарушение двигательной активности во время наблюдения за действием у людей с расстройствами аутистического спектра. *Курс. биол.* 15, P84–P85. doi: 10.1016/j.cub.2005.01.022

- Толстая метла, GW (2007). Транскраниальная магнитная стимуляция и синаптическая пластика. ity: экспериментальная структура и человеческие модели. *Эксп. Мозг Res.* 180, 583–593. DOI: 10.1007/s00221-007-0991-993
- Тизио Р., Нардоу Р., Феррари Д.С., Цинцадзе Т., Шахрохи А., Эфтахари, С. и др. (2014). Ингибирование ГАМК, опосредованное окситоцином, во время родов ослабляет патогенез аутизма у потомства грызунов. *Наука* 343, 675–679. doi: 10.1126/наука.1247190
- Вальтер М., Бервек С., Шесслер Дж., Линдер-Лухт М., Фитцек У.М., Глокер, FX и др. (2009). Созревание тормозных и возбуждающих путей моторной коры у детей. *Мозг Дев.* 31, 562–567. doi: 10.1016/j.braindev.2009. 02.007
- Ву, С.В., Шахана, Н., Хаддлстон, Д.А., Льюис, А.Н., и Гилберт, Д.Л. (2012). Безопасность и переносимость тета-взрывной транскраниальной магнитной стимуляции у детей. *Дев. Мед. Детский Нейрол.* 54, 636–639. doi: 10.1111/j.1469-8749.2012.04300.x
- Йип, Дж., Согомонян, Дж. Дж., и Блатт, Г. Дж. (2007). Снижение уровня мРНК GAD67 els в клетках Пуркинье мозжечка при аутизме: патофизиологические последствия. *Акта Нейропатол.* 113, 559–568. DOI: 10.1007/s00401-006-0176-173
- Циманн, У. (2004). ТМС индуцирует пластичность коры головного мозга человека. *Преподобный Нейроски.* 15, 253–266. doi: 10.1515/REVNEURO.2004.15.4.253
- Заявление о конфликте интересов: Альваро Паскуаль-Леоне входит в состав научных консультативных советов Nexstim, Neuronix, Starlab Neuroscience, Neuroelectrics и Neosync; и указан как изобретатель в нескольких выданных и находящихся на рассмотрении патентах на интеграцию транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) в реальном времени с электроэнцефалографией (ЭЭГ) и магнитно-резонансной томографией (МРТ). Александр Ротенберг числится изобретателем патента на аппарат и метод применения ТМС при эпилепсии. Он является соучредителем Neuromotion Inc.
- Получено: 16 июня 2014 г.; принято: 28 июля 2014 г.; опубликовано в Интернете: 13 августа 2014 г. Образец цитирования: Оберман Л.М., Паскуаль-Леоне А. и Ротенберг А. (2014) Модуляция корково-спинномозговой возбудимости с помощью транскраниальной магнитной стимуляции у детей и подростков с расстройством аутистического спектра. *Передний. Гум. Неврологи.* 8:627. doi: 10.3389/fnhum.2014.00627
- Эта статья была отправлена в журнал *Frontiers in Human Neuroscience*. Copyright © 2014 Оберман, Паскуаль-Леоне и Ротенберг. Это статья с открытым доступом, распространяемая на условиях лицензии Creative Commons Attribution License (CC BY). Использование, распространение или воспроизведение на других форумах разрешено при условии указания автора(ов) или лицензиара оригинала и ссылки на оригинальную публикацию в этом журнале в соответствии с принятой академической практикой. Запрещается использование, распространение или воспроизведение без соблюдения этих условий.