



Transkraniyal Manyetik Stimülasyon: Endikasyonlar, Teknik ve Komplikasyonlar

Transcranial Magnetic Stimulation: Indications, Technique and Complications

Denizhan DİVANLIOĞLU

Ankara Şehir Hastanesi, Beyin ve Sinir Cerrahisi Kliniği, Ankara, Türkiye

Yazışma adresi: Denizhan DİVANLIOĞLU ✉ ddivanlioglu@gmail.com

ÖZ

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), elektromanyetik indüksiyon kullanarak serebral korteksin uyarılmasını sağlayan, invazif veya konvülsif olmayan bir tekniktir. Tekrarlayan (repetitive) uyarılar hâlinde uygulanan TMS'nin (rTMS), bozulmuş nöranal işleyişi düzeltme potansiyeli olduğu bilinmektedir. rTMS etkinliği, başta psikiyatrik ve nörolojik hastalıklar olmakla birlikte, birçok endikasyon için araştırılmaktadır. Özellikle dirençli depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk tedavisinde rTMS'nin klinik kullanımı onaylanmıştır. Bununla birlikte, kronik ağrı, hareket bozuklukları, epilepsi ve motor inmelerin rehabilitasyonu gibi birçok hastalıkta kullanım alanı genişlemektedir. rTMS etkinliğini belirleyen parametreler arasında, kortikal hedef ve uygulanan uyarım protokolü birincil öneme sahiptir. Bu yazıda, belirli klinik endikasyonlara göre araştırılmış olan rTMS hedef ve protokolleri eşleştirilerek, rTMS etkinliği hakkında derlenen kanıta dayalı bilgilerin sunulması amaçlanmıştır.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Transkraniyal manyetik stimülasyon, TMS, Endikasyon, Nöromodülasyon

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive or non-convulsive technique that uses electromagnetic induction to stimulate the cerebral cortex. It is known that when TMS was administered as repetitive stimuli (rTMS), it has the potential to restore impaired neuronal functioning. The efficacy of rTMS is being investigated for many indications, first of all in psychiatric and neurological diseases. The clinical use of rTMS has been approved, especially in the treatment of resistant depression and obsessive compulsive disorder. However, its area of usage is expanding in many diseases such as chronic pain, movement disorders, epilepsy and rehabilitation of motor strokes. Among the parameters that determine rTMS effectiveness, the cortical target and the stimulation protocol applied are of primary importance. In this article, it was intended to present evidence-based information about rTMS efficacy by matching rTMS targets and protocols that have been researched according to specific clinical indications

KEYWORDS: Transcranial magnetic stimulation, TMS, Indication, Neuromodulation

■ GİRİŞ

Bir nöromodülasyon şekli olan transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), sinir dokusunu uyarmak için kullanılan invaziv veya konvülsif olmayan bir tekniktir. İlk kez 1985 yılında Barker ve ark. tarafından, beyin korteksini invaziv veya

ağrılı bir işleme gerek kalmadan uyarabilen bir yöntem olarak tarif edilmiştir. Barker ve ark.'nın çalışmasında, primer motor korteks (M1) üzerine uygulanan tek bir TMS uyarımının kortikomotor alan ile bağlantılı kaslarda yanıt oluşturduğu gösterilmiştir (2). Transkraniyal olarak motor uyarılmış potansiyellerin

(MEP) yüzeysel elektrodlar ile ölçülebildiğinin gösterilmesi ile TMS hızlı bir şekilde klinik nörofizyolojinin kullanımına girmiştir (16,17).

TMS uygulamasında kortikal nöronların uyarılması için elektromanyetik indüksiyon kullanılmaktadır (2). Kullanılan cihaz, yüksek voltaj (400V-3 kV) ve yüksek akımlı (4 kA-20 kA) deşarj sistemine bağlanmış bir dönüştürücü coilinden (bobin) oluşmaktadır. Elektrik deşarjı olduğunda, bu coil ile dik açı ile, çok kısa zaman aralığında (61 ms) ve çok güçlü (1-2.5 Tesla) bir manyetik alan oluşmaktadır. Eğer coil kafaya yatay açı ile yerleştirilirse, oluşturduğu manyetik alan scalp ve kraniumdan rahatlıkla geçmekte ve intrakranial dokuda ikincil bir akım meydana getirmektedir. Başka bir deyişle, kortikal nöronlar ikincil bir coil gibi görev yaparak bu elektriksel alandan etkilenmektedir. Oluşan elektriksel uyarı yüzeyseldir ve yalnızca beyin korteksi ile sınırlıdır ancak, TMS ile tetiklenen aksiyon potansiyelleri, kortikal aksonlardan sinapslar aracılığıyla diğer nöronlara yayılmaktadır. Böylece, bağlantılı kortikal ve subkortikal nöronlar da harekete geçmektedir. Bu uyarı dalgası kortikospinal yolak ve periferik motor sinir boyunca ilerleyerek kaydedebildiğimiz kas yanıtları (MEP) oluşturmaktadır (16). Temelde TMS'nin tanısal olarak kullanımı elektromanyetik kortikal uyarım sonrası oluşan bu MEP'lerin ölçülmesi işlemidir ve bunun için birçok yöntem geliştirilmiştir (16,28).

TMS'de kullanılan elektriksel uyarı, tek bir darbe olarak veya tekrarlayan darbeler (tekrarlayan TMS veya rTMS) olarak iletilir. Elektriksel akımın yönü, yüksek frekansta değiştirilerek, darbeler hâlinde nöronal uyarım sağlandığında, hücrelerde kalıcı depolarizasyon yaratılarak, nöronal bozulmuş işleyişi düzeltebildiği ve iyileşmeye yardımcı olduğu belirlenmiştir. Oluşturulan elektriksel alan ve buna bağlı meydana gelen kortikal akım, elektromanyetik alanın değişim hızı ile orantılı bulunmuştur (16). Beynin kortikal bölgesinde bir hedef üzerinde oluşturulan tekrarlayan darbeler, yani rTMS uygulaması, TMS'nin terapötik kullanımının temelini oluşturmaktadır (6,17). rTMS uyarımı sonrası beyinde meydana gelen akımın etkisi coil tipi, coil yönü, coil ile beyin arasındaki mesafe, elektriksel dalganın biçimi, yoğunluğu, frekansı ve modeli gibi birçok parametreye bağlıdır (17,28).

TMS uygulamaları için "monofazik" ve "bifazik" olmak üzere iki farklı dalga formu kullanılmaktadır. Bu dalga formları her zaman aynı miktarda ve zıt yönde akım ile dengelenmiştir. Monofazik dalga formunda ilk olarak güçlü ve kısa süreli (50 ms) bir akım ile 1-2.5 Tesla'lık manyetik alan oluşması sağlanarak nöronal uyarım gerçekleştirildikten sonra, nöronal uyarı oluşturmayacak kadar düşük amplitüdü, uzun süreli ve zıt yönlü dönüş akımı ile elektriksel ileti dengelenmektedir. Bifazik dalga formu ise kosinüs şeklindedir ve hem ilk akım sırasında hem de bunu dengeleyen zıt yönde dönüş akımı sırasında nöronal uyarım sağlamaktadır. Buna ek olarak, bu dalga formunda dönüş akımının amplitüdü ve süresi daha fazla olduğundan hem ilk uyarıdan daha fazla etki yaratmakta hem de daha farklı nöral dokuları uyaramaktadır. Özetle, kortikal aksonlar üzerindeki elektriksel uyarımın etkisi, monofazik dalga formunda ilk akım sırasında, bifazik dalga formunda ise dönüş akımı sırasında daha fazladır (16). Monofazik dalga formu sıklıkla tek uyarı için kullanılırken, bifazik dalga

formu rTMS uygulamalarında tercih edilmektedir. Ancak, monofazik dalga kullanılan rTMS uygulamasında, neredeyse tek tip bir nöron popülasyonu uyarıldığından, bifazik dalga formuna göre daha belirgin ve uzun süreli etki ortaya çıktığı da belirtilmektedir (16,28).

Kortikal nöronların etkili şekilde uyarılması için, dokudaki elektrik akımının, aksonlarda membran potansiyelini tetikleyerek, aksiyon potansiyeli oluşturabilecek kadar güçlü bir dışarıya doğru trans-membran iyon akışı sağlaması gerekmektedir (16). Bunun için, TMS uygulamalarında ilk adım, uygulanacak kişi için kortikal motor eşik değerinin (MED) belirlenmesidir. Uygulanacak uyarı yoğunluğu her hastanın MED'ine göre ayrı olarak ayarlanmaktadır. Ancak, piramidal hücrelerdeki ve spinal motor nöronlardaki uyarılabilirliğin doğal olarak dalgalanma göstermesi nedeniyle MED'in belirlenmesi kolay değildir. Özetle, MED değeri kişiden kişiye farklılık gösteren, aynı kişide duruma bağlı dalgalı seyreden, uygulama tekniği, hastanın postürü, ilaç kullanımı, yaşı ve hedef kasa göre değişebilen, kısaca sabit olmayan bir değerdir (16). MED'in belirlenmesi için "bağlı sıklık (relative frequency) metodu", "adaptif metod", "ikili-eşik (two-threshold) metodu" veya "denetimli parametrik tahmin (supervised parametric estimation) metodu" gibi birçok yöntem tanımlanmıştır. Temelde klinik uygulamalarda MED, hedef kas tamamen gevşemiş halde iken (istirahat motor eşik değeri) veya kas gücünün yaklaşık %20'si kullanılmakta iken (aktif motor eşik değeri) belirlenmektedir (16). Terapötik uygulamalar için çeşitli protokoller belirlenmiş olmasına rağmen, yaygın olarak hasta için belirlenmiş MED'in %120'lik bir yoğunluğu kullanılması tercih edilmektedir (17).

TMS'nin etkisi konusundaki verilerin çoğu sağlıklı bireylerde M1 uyarımı sonrası oluşan MEP'lerin kaydedilmesi sonucu elde edilmiştir (28). Buna göre, düşük frekanslı (LF) uyarıların (≤ 1 Hz) inhibitor, yüksek frekanslı (HF) uyarıların (≥ 5 Hz) ise eksitator olduğu yönünde bir fikir birliği oluşmuştur. TMS uygulamalarının çoğunda bu temel prensip kullanılmaktadır. Bununla birlikte, hem yüksek hem de düşük frekanslı uyarıların inhibitor veya eksitator etki yaratabileceği de gösterilmiştir (20,28). Aslında, kortikal uyarılabilirliği baskılayan veya artıran çeşitli TMS protokollerinin etkilerinin homojen olmadığı ve bu değişen etkilerin farklı kortikal hedeflerin uyarılması sonucu geliştiği düşünülmektedir (7,19).

"Klasik" düşük frekanslı (LF) inhibitor ve yüksek frekanslı (HF) eksitator TMS protokollerinin üzerine, "theta burst stimulation" (TBS) ve "quadripulse magnetic stimulation" (QPS) gibi farklı alternatif rTMS protokolleri de geliştirilmiştir. TBS protokolünde, klasik protokollere göre daha kısa süreli ve daha yüksek frekanslı tekrarlayan uyarılar yapılmaktadır. TBS protokolleri, sürekli (cTBS) veya aralıklı (iTBS) olarak iki farklı şekilde uygulanmaktadır. cTBS'de uyarılar kesintisiz iletilirken, iTBS'de kısa uyarılar arasında daha uzun bekleme süresi bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, klasik LF/HF TMS protokolleri ile, TBS protokollerinin etkinlikleri benzer olarak bulunmuştur. Ancak, TBS kullanılarak uyarıların daha yoğun şekilde uygulanması, TMS seans süresini ve seans sayısını azaltmayı sağlamıştır. Nöral plastisiteyi uyararak amacı ile geliştirilmiş ve göreceli olarak daha yeni olan QPS protokolünde ise arka arkaya 4 monofazik dalga 5 saniye aralıklarla 30 dakika süre

ile uygulanmaktadır (16,28,31). TMS’de kullanılan elektriksel uyarı protokolleri Şekil 1’de gösterilmektedir.

TMS için yuvarlak veya “sekiz” şekilli manyetik coiller kullanılmaktadır. On santimetre veya daha geniş çaplı yuvarlak (diğer adıyla dairesel) coiller, sekiz şekilli koillere göre daha güçlüdür ve buna bağlı olarak daha derin ve geniş alanda uyarım sağlamaktadır. Yuvarlak coillerde, kenarlarda kuvvetli olan elektriksel alan, merkeze yaklaştıkça azalmaktadır. Sekiz şekilli (diğer adıyla çift veya kelebek) coiller ise birbirine zıt yönde akım taşıyan, yan yana yerleştirilmiş iki dairesel coil’den oluşmaktadır. Elektriksel alanın gücü, her iki dairesel coil’in kesişme noktasında en yükündür ve bu sayede oluşturulan uyarım daha dar bir alana odaklanabilmektedir (16,28). Bu klasik coil tasarımlarına ek olarak, açılı “çift koni” (double cone) coil, geniş açı oluşturan 2 büyük yuvarlak coil’den oluşmakta ve uyarımın daha derindeki dokulara odaklanmasını sağlamaktadır. Bu coil daha çok, M1’de interhemisferik yerleşmiş olan alt ekstremité bölgesinin uyarılması için tercih edilmektedir. Kullanım alanına göre geliştirilmiş “Hesed-Coil” (H-Coil), “C-Core Coil” veya “Circular Crown-Coil” adı verilen farklı coil tasarımları da mevcuttur (6,28).

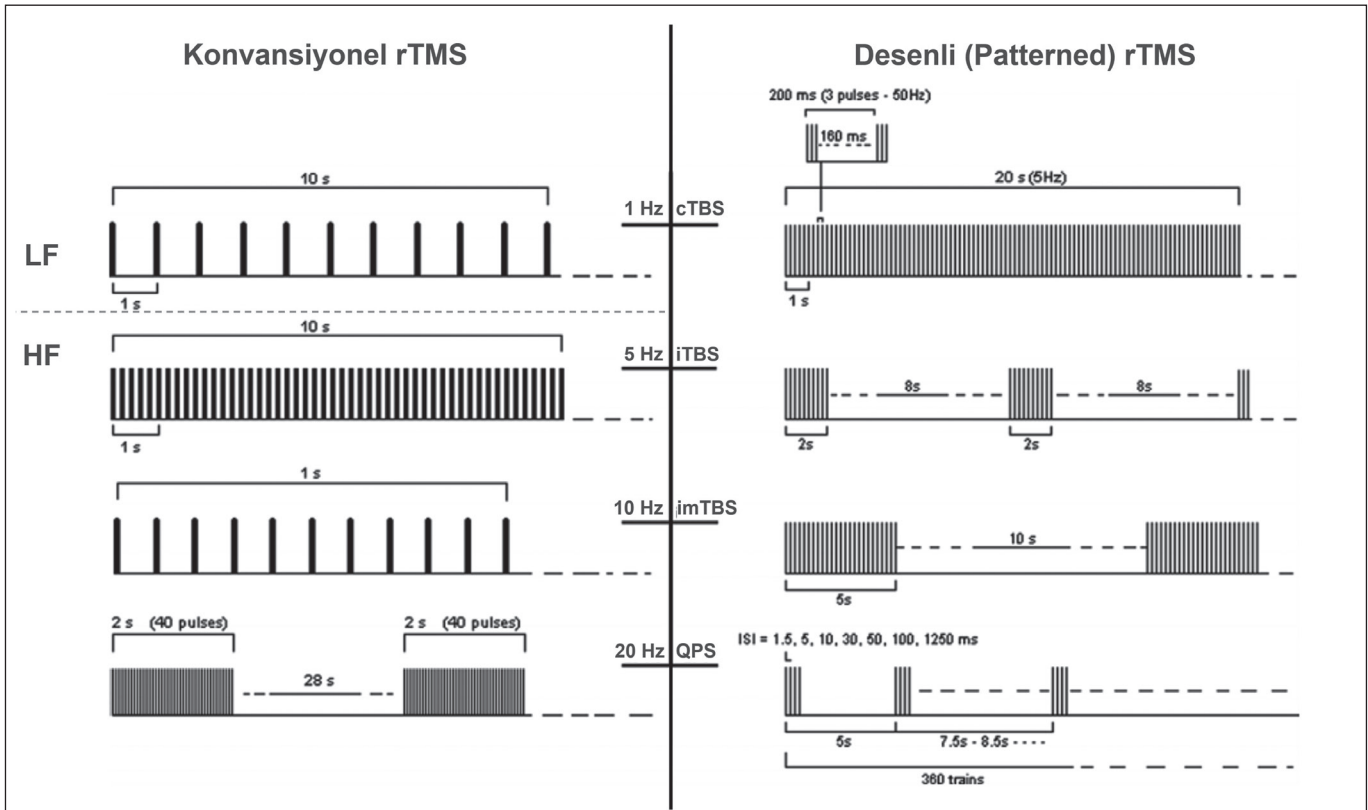
TMS’nin derin dokuya etkisi sınırlıdır. Coilden uzaklaştıkça elektromanyetik alanın etkinliği hızla zayıflamaktadır. Bu nedenle, TMS uygulamasında coil, kortekse olan mesafe en az olacak şekilde yerleştirilmelidir. Uyarı yoğunluğu ve coil çapı

arttıkça TMS’nin dokuya penetrasyonu da artmaktadır. Ancak, büyük çapta bir coil kullanılsa ve uyarımın yoğunluğu en yüksek miktarda uygulansa bile, talamus ve bazal ganglionlar gibi derin yerleşimli serebral dokular TMS ile uyarılamamaktadır. Primer motor korteksi (M1) gibi yüzeysel dokular ise düşük uyarı yoğunluğu kullanılarak etkili şekilde uyarılabilmektedir (6,16).

Klinik TMS uygulamalarında, uyarımın yoğunluğu (%120 veya %110), coil pozisyonu, uyarıların verilme süresi (4 sn veya 2 sn), uyarılar arası bekleme süresi (26 sn veya 8 sn), seans başına uygulanan uyarım sayısı (2000 veya 3000), günlük seans süresi (37.5 dk veya 16.6 dk) ve tedavinin uygulanma süresi (4-6 hafta veya 3 hafta) TMS etkinliğini kontrol etmek için kullanılan parametrelerdir.

■ rTMS’nin KLİNİK KULLANIM ALANLARI

Klinik rTMS uygulamaları öncelikle depresyon, nöropatik ağrı ve motor innelerin rehabilitasyonu başta olmak üzere, hareket bozuklukları, inme sonrası komplikasyonlar, ağrı sendromları, epilepsi, bilinç bozuklukları, tinnitus ve psikiyatrik bozukluklar gibi birçok endikasyonda kullanılmakta veya araştırılmaktadır. Bu endikasyonların bazıları için kanıta dayalı yeterli bilgi toplanabilmiş ve rTMS kullanımı için bir önerme yapılabilmektedir. rTMS’nin kullanım alanı ve kullanılan protokole göre öneri düzeyi



Şekil 1: TMS’de kullanılan elektriksel uyarı protokolleri. Konvansiyonel (“klasik”) rTMS protokolleri (sol taraf). Yukarıdan aşağıya doğru: 1) düşük frekanslı rTMS, 2) yüksek frekanslı rTMS, 3) yüksek frekanslı rTMS’nin 1 saniyelik görüntüsü, 4) terapötik uygulamalarda yüksek frekanslı rTMS’nin tipik örneği. Desenli (patterned) rTMS protokolleri (sağ taraf). Yukarıdan aşağıya doğru: 1) cTBS: sürekli (continuous) TBS, 2) iTBS: aralıklı (intermittent) TBS, 3) imTBS: “intermediate” TBS, 4) QPS: “quadripulse” TBS (39).

(ÖD) “A” (kesin etkili veya etkisiz), “B” (muhtemelen etkili veya etkisiz) veya “C” (etkili veya etkisiz olabilir) şeklinde belirtilmiştir. Kanıta dayalı yeterli veriye ulaşılamayan endikasyonlarda ise herhangi bir öneride bulunulamamıştır. Ancak, herhangi bir öneri yapılamamış olması, o endikasyon ve kullanılan rTMS protokolünün etkisiz olduğunu göstermemektedir. Klinik TMS uygulamaları konusunda yapılmış birçok araştırma sonucunda elde edilmiş olan kanıta dayalı önermeler Tablo 1’de özetlenmektedir.

Kronik Ağrı

Altta yatan patofizyolojik mekanizmalar farklı olmasına rağmen, hem nöropatik ağrıda hem de nöropatik olmayan ağrının tedavisinde rTMS kullanımı araştırılmaktadır. Kronik nöropatik ağrı tedavisi için rTMS kullanımı konusunda yapılan birçok çalışmanın ortak çıkarımı olarak, HF rTMS ile kontralateral M1 uyarılmasının, hastalarda kesin olarak analjezik etki sağladığı gözlenmiştir (ÖD: A) (27–29). Düşük frekanslı uyarım ise kronik nöropatik ağrının azaltılmasında çok kısıtlı etki göstermektedir ve bu nedenle kontralateral M1’e LF rTMS uygulanmasının kronik nöropatik ağrının iyileştirilmesinde faydalı olmadığı düşünülmüştür (ÖD: B) (27–29). HF rTMS uygulamasının etkinliği birkaç gün sürmekle birlikte, uygulamanın tekrar edilmesi ile tedavinin etkinliği ve süresi artırılabilir (27,28). Farklı ağrı tiplerinin rTMS’ye yanıtı değişken olsa da, hem santral hem de periferik kaynaklı birçok nöropatik ağrı sendromu için rTMS tedavi sonuçları olumlu bulunmuştur (28,30). M1 dışındaki kortikal hedeflere uygulanan rTMS’nin analjezik etkinliğine ilişkin kısıtlı vaka sayısı ile yapılan çalışmalarda, dorsal premotor korteks (dPMC), yardımcı motor alan (SMA), primer somatosensoryel kortekse (S1) ve verteks hedef alınmış ancak, bu hedeflerin, kontralateral M1 HF rTMS protokolüne alternatif oluşturabilecek bir iyileşme sağlamadığı düşünülmüştür (27,28,40).

Nöropatik olmayan ağrı sendromlarından özellikle Tip 1 kompleks bölgesel ağrı sendromunda (CRPS Tip 1), hastalar arasında tedavinin etkinlik süresinde farklılıklar gözlenirse de, M1’e HF rTMS uygulanması ile hızlı semptomatik düzelme gözlenmektedir (ÖD: C) (27,28).

Fibromiyalji hastalarında yapılan çalışmalar sonucunda ise, M1’e HF rTMS uygulanmasının hastaların yaşam kalitesini artırmada etkili olduğu düşünülmüştür (ÖD: B) (27). Ancak, bu protokolün analjezik etkisi hakkında kanıta dayalı bir değerlendirme yapılamadığı gibi, analjezik etkinliğinin olmadığını belirten çalışmalar da mevcuttur (37,41). Bununla birlikte, sol DLPFC’ye HF rTMS uygulanan çalışmalar derlendiğinde, hastaların fiziksel ve genel yorgunluk skorları ile ağrı skorlarında azalma olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmalar, sol DLPFC’ye HF rTMS uygulanmasının hastalarda analjezik etki sağlayabileceğini düşündürmektedir (ÖD: B) (12,27).

Migren tedavisinde rTMS’nin etkinliğini değerlendiren kısıtlı sayıdaki çalışmada, ağırlıkla sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) ve sol M1’in yüksek frekanslı uyarımları çalışılmış olup, hastaların migren atağı sıklığında belirgin azalma olduğu ancak, vertex düzeyine LF rTMS uygulanan hasta grubunda ise olumsuz sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (11,28,32).

Hareket Bozuklukları

Parkinson Hastalığı (PH): Parkinson Hastalığında rTMS etkinliğini araştıran birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların çoğunluğunda M1 uyarımı kullanılmış olup, araştırılan diğer hedefler (SMA, premotor ve frontal korteks) ile karşılaştırıldığında M1 uyarımının daha etkin olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte, yapılan bir meta-analizde, hedef bölgeden bağımsız olarak, HF rTMS’nin klinik sonuçları LF rTMS’ye göre zamanlanmış motor görevler ve rijidite üzerinde daha etkili bulunmuştur (9). Bu nedenle PH için yapılan çalışmalarda ağırlıkla M1 HF rTMS protokolü araştırılmıştır. Parkinson hastalarında, H-coil ile 4 haftada toplam 12 seans bilateral M1 ve DLPFC uyarımı yapılan bir çalışmada belirgin motor düzelme (U PDRS-III skorunda 11 puan azalma) sağlanmıştır (43). Benzer çalışmaların ortak çıkarımı olarak, bilateral M1 üzerinde multifokal hedeflere uygulanan HF rTMS’nin özellikle hareket ve yürüyüş hızı olmak üzere, hastaların UPDRS motor skorlarında iyileşme sağladığı belirlenmiştir (ÖD: B) (27,28). PH için araştırılan ve olumlu sonuçlar alınan diğer bir protokol ise, M1 el bölgesinin tek taraflı HF rTMS ile uyarılmasıdır. Ancak, bu protokol hakkında olumsuz sonuçlar da bildirilmiş olup, öneride bulunabilmek için yeterli veri sağlanamamıştır (27,28,42). Dairesel coiller kullanılarak daha geniş alanda M1, frontal korteks ve vertekse uygulanan hem düşük hem de yüksek frekanslı rTMS’nin sonuçları ise çoğunlukla olumsuz olarak değerlendirilmiştir (28). Bununla birlikte, SMA hedeflenerek HF rTMS uygulaması ile, dorsal premotor korteks (dPMC) hedeflenerek hem HF hem de LF rTMS uygulamasının etkileri motor semptomlar açısından çoğunlukla olumsuz bulunmuştur (5,42).

Parkinson hastalığında levodopa ile indüklenen diskineziler için rTMS etkinliğinin araştırıldığı çalışmalarda denenmiş olan birçok protokol ve hedef arasında, diskinezinin kontrol altına alınması için en etkili bulunan protokoller, SMA veya M1’e LF rTMS, sol DLPFC’ye HF rTMS ve serebellar cTBS uygulamalarıdır. Ancak, levodopa ile indüklenen diskinezilerde rTMS uygulaması hakkında bir öneride bulunabilmek için geniş kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (22).

Parkinson hastalığına bağlı depresyonun iyileştirilmesinde ise TMS uygulamaları oldukça etkili bulunmuştur. Bu konuda yapılan çalışmaların ortak sonucu olarak, HF rTMS ile sol DLPFC uyarımının Parkinson hastalığı zemininde gelişen depresyon üzerine olumlu etki gösterdiği bulunmuştur (ÖD: B) (14,36). Bununla birlikte, sol DLPFC’nin iTBS protokolü ile uyarılması da alternatif bir yöntem olarak görülmektedir (28).

Distoni: Distoni tedavisinde rTMS kullanımı hakkındaki araştırmaların çoğu düşük frekanslı M1 veya dPMC uyarımı üzerine yoğunlaşmaktadır. Karşıt sonuçlar da bulunmakla beraber, yazıcı krampı (writer’s cramp) bulunan hastalarda, farklı çalışmalarda hem M1 hem de kontralateral dPMC hedeflenerek uygulanan LF rTMS ile belirgin semptomatik düzelme sağlamıştır (21,28). Elde fokal distonisi bulunan hastalarda da, kontralateral dPMC hedeflenerek LF rTMS uygulaması ile, etki süresi kısa olsa da, benzer olumlu sonuçlar elde edilmiştir (28). Segmental primer distoni ve jeneralize sekonder distoni hastalarında, dPMC hedeflenerek uygulanan LF rTMS ile klinik iyileşme gözlemlendiği rapor edilmiştir (28).

Tablo I: Klinik Endikasyonlara Göre Araştırılan rTMS Protokolleri ve Etkinliği Hakkındaki Öneriler (27,28)

| Hastalık | Araştırılan Hedef | Protokol | Yorum ve Öneri Derecesi |
|---|--|----------------------|--------------------------------------|
| Nöropatik Ağrı | Ağrıya göre kontralateral M1 | HF rTMS | Kesin analjezik etkili (ÖD: A) |
| | Ağrıya göre kontralateral M1 | LF rTMS | Muhtemelen etkisiz (ÖD: B) |
| | Ağrıya göre kontralateral M1 harici kortikal hedefler | | Belirlenmemiş |
| CRPS Tip I | Ağrıya göre kontralateral M1 | HF rTMS | Analjezik etkili olabilir (ÖD: C) |
| Fibromiyalji | Sol M1 | HF rTMS | Yaşam kalitesini artırabilir (ÖD: B) |
| | Sol DLPFC | HF rTMS | Muhtemel analjezik etki (ÖD: B) |
| | Sağ DLPFC | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| Migren | Sol M1 veya DLPFC | HF rTMS | Belirlenmemiş |
| Visseral Ağrı | Sağ S2 | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| | Sol DLPFC | HF rTMS | Belirlenmemiş |
| Parkinson Hastalığı | Bilateral çok odaklı M1 | HF rTMS | Muhtemel antiparkinson etki (ÖD: B) |
| | Tek taraflı M1 (el bölgesi) | LF rTMS veya HF rTMS | Belirlenmemiş |
| | Geniş alan DLPFC ve M1 | iTBS | Belirlenmemiş |
| | SMA veya dPMC | LF rTMS veya HF rTMS | Belirlenmemiş |
| L-dopa'ya bağlı Diskinezi (Parkinson Hastalığı) | SMA veya M1 veya DLPFC | LF rTMS veya HF rTMS | Belirlenmemiş |
| | Serebellum | cTBS | Belirlenmemiş |
| Depresyon (Parkinson Hastalığı) | Sol DLPFC | HF rTMS | Muhtemel antidepresan etki (ÖD: B) |
| Distoni | dPMC veya M1 veya S1 | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| Esansiyel Tremor | Serebellum | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| Tourette Sendromu | SMA veya dPMC veya M1 | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| Motor İnme (Aktut/Subakut) | Kontralateral M1 (el bölgesi) | LF rTMS | Kesin olumlu etki (ÖD: A) |
| | İpsilateral M1 (el bölgesi) | HF rTMS | Muhtemel olumlu etki (ÖD: B) |
| | Kontralateral M1 (el bölgesi) | LF rTMS | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| Motor İnme (Kronik) | İpsilateral M1 (el bölgesi) | LF rTMS | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| | Kontralateral motor korteks | cTBS | Belirlenmemiş |
| | İpsilateral motor korteks | iTBS | Belirlenmemiş |
| Broka Afazisi (İnme sonrası) | Sağ IFG (lezyonun karşı tarafı) | LF rTMS | Muhtemel olumlu etki (ÖD: B) |
| | Sol IFG veya DLPFC (lezyon ile aynı taraf) | HF rTMS veya iTBS | Belirlenmemiş |
| Wernicke Afazisi (İnme sonrası) | Sağ superior temporal girus | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| | Sol posterior parietal korteks (lezyonun karşı tarafı) | cTBS | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| Yarısal İnkâr (İnme sonrası) | Sol posterior parietal korteks (lezyonun karşı tarafı) | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| | Sağ posterior parietal korteks (lezyon ile aynı taraf) | HF rTMS | Belirlenmemiş |
| Amiyotrofik Lateral Skleroz | M1 | HF rTMS veya cTBS | Belirlenmemiş |
| Multiple Skleroz | Kontralateral M1 (bacak bölgesi) | HF rTMS veya iTBS | Muhtemel antispastik etki (ÖD: B) |

Tablo I: Devam

| Hastalık | Araştırılan Hedef | Protokol | Yorum ve Öneri Derecesi |
|--|--|-----------------------|---|
| Epilepsi | Epileptik odak (fokal) | LF rTMS | Antiepileptik etki gösterebilir (ÖD: C) |
| | Verteks (non-fokal) | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| Bilinç Bozuklukları | DLPFC veya M1 | HF rTMS | Belirlenmemiş |
| Alzheimer Hastalığı | Çoklu odak | rTMS-COG | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| | DLPFC | HF rTMS | Belirlenmemiş |
| Tinnitus (Kronik) | Sol işitme korteksi | LF rTMS (tek seans) | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| | Sol işitme korteksi | LF rTMS (çoklu seans) | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| | Sol işitme korteksi | HF rTMS veya cTBS | Belirlenmemiş |
| | Sol DLPFC HF rTMS ile birlikte, Sağ ve Sol TPC LF rTMS | | Belirlenmemiş |
| Majör Depresyon | Sol DLPFC | HF rTMS | Kesin antidepresan etki (ÖD: A) |
| | Sol DLPFC | Derin HF rTMS | Kesin antidepresan etki (ÖD: A) |
| | Sağ DLPFC | LF rTMS | Muhtemel antidepresan etki (ÖD: B) |
| | Sol DLPFC HF rTMS ile birlikte Sağ DLPFC LF rTMS | | Muhtemel antidepresan etki (ÖD: B) |
| | Sol DLPFC HF rTMS ile Sağ DLPFC LF rTMS karşılaştırması | | Muhtemel farklılık yok (ÖD: B) |
| | Bilateral DLPFC rTMS ile Unilateral DLPFC rTMS karşılaştırması | | Farklılık olmayabilir (ÖD: C) |
| | Tek başına rTMS uygulaması ile Medikal tedavi + rTMS uygulaması karşılaştırması | | Farklılık olmayabilir (ÖD: C) |
| Unipolar Depresyon | Sol DLPFC HF rTMS veya Sağ DLPFC LF rTMS | | Kesin antidepresan etki (ÖD: A) |
| | Sol DLPFC iTBS ile birlikte Sağ DLPFC cTBS | | Muhtemel antidepresan etki (ÖD: B) |
| Bipolar Depresyon | Sol DLPFC HF rTMS veya Sağ DLPFC LF rTMS | | Belirlenmemiş |
| Posttravmatik Stres Bozukluğu | Sağ DLPFC | HF rTMS | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| Panik Bozuklukları | Sağ DLPFC | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| Obsesif Kompulsif Bozukluk | Sağ DLPFC | LF rTMS | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| | SMA | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| şizofreni (Negatif Semptomlar) | Sol DLPFC | HF rTMS | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| | Bilateral DLPFC | HF rTMS | Belirlenmemiş |
| | Sağ DLPFC | LF rTMS | Belirlenmemiş |
| şizofreni (İşitsel Halüsinasyonlar) | Sol TPC | LF rTMS | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| | Sol TPC | HF rTMS veya cTBS | Belirlenmemiş |
| Nikotin (Sigara) Bağımlılığı | Sol DLPFC | HF rTMS | Olumlu etki gösterebilir (ÖD: C) |
| Diğer Bağımlılıklar | Sağ veya sol DLPFC | HF rTMS | Belirlenmemiş |
| Konversiyon | M1 veya Verteks (fokal veya geniş) | LF rTMS veya HF rTMS | Belirlenmemiş |

Distoni için rTMS uygulamalarında S1'de araştırılan hedefler arasındadır. Yazıcı krampı bulunan hastalarda LF rTMS ile S1'in uyarılması hastaların yazma kapasitesinde belirgin iyileşme sağlamıştır (18). Blefarospazm ve servikal distoni de rTMS uygulamaları için araştırılmak üzere hastalıklar arasındadır (28).

Esansiyel Tremor: İstemli kas hareketlerinin senkronizasyonunda önemli rol oynaması ve esansiyel tremor bulunan hastalarda, hem derin serebellar çekirdeklerde hem de serebellar kortekste aktivite artışı meydana geldiğinin bilinmesi nedeniyle, esansiyel tremor için rTMS uygulamalarında sıklıkla serebellum hedef alınmaktadır. Birçok çalışmada serebelluma LF rTMS uygulaması ile hastaların tremorunda belirgin azalma olduğu bildirilmiştir (28).

Tourette Sendromu: Tourette Sendromunda premotor korteks hiperaktivitesi meydana geldiği bilindiğinden, bu bölgenin LF rTMS ile inhibisyonu denenmiş ancak, M1 veya dPMC'ye LF rTMS uygulamaları olumsuz sonuçlanmıştır (28). SMA, premotor korteks ve bazal ganglionlar arasındaki bağlantılar göz önüne alındığında, LF rTMS ile SMA inhibisyonu yapılması hedeflenmiş ve olumlu sonuçlar elde edilmiştir (24).

İnme

İnmede TMS uygulanması, serebrovasküler olayın neden olduğu uyumsuz beyin plastisitesini düzeltmeyi ya da rehabilitasyon sırasında adaptif beyin plastisitesini artırmayı amaçlamaktadır. TMS'nin terapötik potansiyeli, lezyonun boyutu, lezyonun bölgesi ve inme başlangıcı ile tedavi uygulanması arasındaki süreye bağlıdır. Bu nedenle, rTMS'nin inme sonrası hangi dönemde (akut, subakut veya kronik) yapıldığı önem taşımaktadır. İnme sonrası gelişen motor kayıp, afazi ve yarısal ihmal (hemineglect) durumlarının TMS'den fayda gördüğü bildirilmiştir (28). Her üç durum için de, genel olarak, lezyon tarafına göre ipsilateral hemisferin uyarılabilirliğini doğrudan artırmak veya kontralateral hemisferin uyarılabilirliğini azaltarak lezyon tarafı ile denge sağlamak amaçlanmıştır.

Motor kayıplar için, farklı çalışmalardan elde edilen bilgiler derlendiğinde, akut veya subakut dönemde kontralateral motor kortekse LF rTMS uygulanmasının (ÖD: C) veya ipsilateral motor kortekse HF rTMS uygulanmasının (ÖD: B) inme sonrası motor semptomların iyileştirilmesinde faydalı olabileceği düşünülmektedir (8,27,28,47). Bazı çalışmalarda akut veya subakut dönem kontralateral LF rTMS sonuçları etki bakımından daha üstün bulunmuştur (8). Kronik dönemde ise, benzer şekilde, kontralateral motor kortekse LF rTMS uygulamasının (ÖD: C) veya ipsilateral motor kortekse HF rTMS uygulanmasının (ÖD: C) faydalı olabileceği belirtilmektedir (10,27,28,38). İnme sonrası tedavide serebellum da araştırılan LF rTMS hedefleri arasındadır.

İnme sonrası gelişen afazi için yapılan deneysel çalışmaların çoğunluğunda, inferior frontal girusta (IFG) yer alan sağ Broca alanının LF rTMS ile inhibisyonu denenmiştir. Burada amaç, motor inmede kullanılan benzer mantık ile, kontralateral hemisferde artan kortikal aktiviteyi azaltarak, kontralateral hemisferin kortikal bölgelere uyguladığı aşırı interhemisferik inhibisyonu azaltmaktır. Birçok çalışmanın ortak çıkarımı olarak, inme sonrası kronik dönemde, sağ IFG'ye LF rTMS

uygulanmasının akıcı olmayan afazilerin iyileştirilmesinde etkili olabileceği düşünülmektedir (ÖD: B). rTMS tedavisine konuşma terapisinin de eklenmesi ile daha olumlu sonuçlar elde edildiği bildirilmiştir (27,28).

İnme sonrası yarısal ihmal (hemispatial neglect) gözlenen hastalarda yapılan çalışmalarda ise, cTBS protokolü ile kontralateral posterior parietal korteksin uyarılması denenmiş olup, rTMS'nin bu hastalarda fayda sağlayabileceği düşünülmüştür (ÖD: C) (27,28,35).

Amiyotrofik Lateral Skleroz (ALS)

Motor korteks uyarılabilirliğini azaltarak, motor kortikospinal yollarda glutamat etkisini antagonize etme potansiyeli olması nedeniyle, rTMS protokollerinin ALS tedavisinde kullanılması denenmiştir. Ancak, bu konuda yapılan kısıtlı sayıda ve farklı tasarlanmış çalışmaların olumlu sonuçları olsa da, herhangi bir öneri oluşturulması için yeterli bulunmamıştır (28).

Multiple Skleroz (MS)

MS hastalarında, motor kortekse HF rTMS uygulamasının serebellar semptomları olan hasta grubunda el becerisini iyileştirdiği, tekrarlayan MS atağında alt ekstremitte spastisitesini azalttığı ve mesane disfonksiyonu ile alt üriner semptomları olan hasta grubunda ise işeme fonksiyonunu iyileştirdiği bildirilmiştir (28). MS hastalığında alt ekstremitte spastisitesine yönelik yapılan çalışmalar sonucunda, motor korteksin alt ekstremitte bölgesine uygulanan iTBS protokolünün iyileşmede etkili olabileceği düşünülmüştür (ÖD: B) (23,33). Ancak, el becerilerinin iyileştirilmesine yönelik motor korteksin el bölgesine uygulanan iTBS protokolünün sonuçları hakkında kanıtı dayalı bir öneride bulunulamamıştır (27).

Epilepsi

Kortikal uyarılabilirlik birçok nöbet tipinde önemli rol oynamaktadır. Kortikal uyarılabilirliği düzenleme potansiyeli nedeniyle, medikal ve cerrahi tedaviye dirençli veya uygun olmayan epilepsi hastalarında alternatif tedavi olarak rTMS kullanımı araştırılmıştır. Bu konuda yapılmış olan farklı kontrollü çalışmaların ortak çıkarımı olarak, epileptik odak saptanabilen hastalarda, odakın LF rTMS kullanılarak baskılanmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir (ÖD: C). Odak saptanamayan hastalarda ise vertekse geniş alan LF rTMS uygulanması denenmiş olup, bu prosedürün antiepileptik etkisi hakkında herhangi bir öneride bulunulamamıştır (27,28).

Epileptik odak saptanabilen hastalarda rTMS uygulaması sırasında odakın hedeflenmesi çok önemlidir. TMS ile yalnızca yüzeysel neokortikal doku uyarılabildiğinden, derin yerleşimli odağı bulunan hastalarda rTMS uygulaması uygun olmayacaktır. rTMS uygulamasından en fazla fayda gören epileptik hasta grubu, düşük frekanslı rTMS uyarımının epileptik odak üzerine sekiz şekilli coil kullanılarak odaklandığı grup olarak belirlenmiştir. Ancak, frontal lob epilepsisi bulunan hasta grubunda, dairesel coil kullanılarak vertekse uyarımı yapılmasının, odaklanmış rTMS uygulamasına göre daha faydalı olduğu da bildirilmiştir (28).

Bilinç Bozuklukları

Kronik bilinç bozukluklarının (vegetative state ve minimaly

conscious state) iyileştirilmesinde sağ DLPFC ve M1 hedef alınarak rTMS uygulamaları denenmiş ve HF rTMS veya iTBS uygulamalarının kalıcı vejetatif durumdaki hastalarda işitsel yanıtlar veya EEG reaktivitesinde artış sağladığı ile ilgili çalışmalar bildirilmiştir (28). Çalışmaların kısıtlı vaka sayısı ile yapılmış olması ile birlikte, bu konudaki olumsuz çalışma sonuçlarının da varlığı nedeniyle, bilinç bozukluklarında rTMS uygulamaları hakkında bir öneride bulunulamamaktadır (27).

Alzheimer Hastalığı

Alzheimer Hastalığını hedef alan rTMS çalışmaları, sağ veya sol DLPFC'ye HF rTMS uygulaması ile hastaların dil becerilerinde ve kognitif fonksiyonlarında gelişme olduğunu fakat, LF rTMS uygulamasının hastalar üzerinde etkili olmadığını ortaya çıkartmıştır (28). Bununla birlikte, Alzheimer hastalarında en etkili yanıt, farklı kortikal bölgelere günlük uygulanan HF rTMS ile alınmıştır (4). Bilişsel fonksiyonların geliştirilmesi için eğitici görevler öncesinde hazırlık amacıyla, farklı kortikal bölgelere tekrarlayan rTMS uyarıları gönderilen, rTMS-COG protokolü (terapisi) adında bir teknik oluşturulmuştur (4). Bu konudaki çalışmaların ortak çıkarımı olarak, farklı bölgelere odaklanmış rTMS-COG protokolü uygulamasının hastaların apati, bilişsel fonksiyon, hafıza ve dil becerilerinde olumlu etki oluşturduğu düşünülmektedir (ÖD: C) (27).

Tinnitus

rTMS uygulamasının en fazla araştırıldığı konulardan biri de tinnitusdur. Tinnitus gelişimi için en fazla kabul gören hipotezlerden biri, işitsel afferent kaybı sonucu gelişen kortikal ve subkortikal alanlarda, hiperaktif nöral plastisiteye bağlı, santral değişiklikler olduğudur (26). Merkezi sinir sisteminde meydana gelen bu değişikliklerin nöromodülasyon ile tedavisi hakkında birçok çalışma yapılmaktadır. Bu çalışmalarda genellikle temporoparietal korteks (TPC) LF rTMS ile hedef alınarak, işitsel korteks hiperaktivitesi baskılanmaya çalışılmıştır (13,25). Bu konudaki farklı araştırmalarda, hem tek seans rTMS uygulanmış hem de tekrarlayan seanslarda rTMS uygulanmış hastaların verileri değerlendirilmiştir (28). Sonuç olarak, sol işitme korteksine tek seans uygulanan LF rTMS'nin hastalara faydalı olabileceği düşünülmüştür (ÖD: C) (27,28). Bununla birlikte, etkilenmiş kulağa göre kontralateral TPC veya doğrudan sol TPC'ye tekrarlayan seanslar ile uygulanan LF rTMS işleminin de tinnitüsü bulunan hastalarda fayda sağladığı bildirilmektedir (ÖD: C) (27,28). Herhangi bir öneri yapılabilmesi için yeterince veri toplanamamış olsa da, LF kullanılması yerine, HF rTMS ile işitsel korteksi uyaran protokollerin, tinnitüsü daha etkili ve daha uzun süre iyileştirebildiğini belirten çalışmalar da mevcuttur. Bu tedavi protokollerinin klinik etkileri çoğu zaman kısmi ve geçicidir. Genellikle görsel bir skala ile ölçülen tinnitus şiddetinde %30-40'dan fazla azalma olması veya tinnitus sorgulama skorunda 5-10 puandan fazla azalma olması, tedaviden fayda görme kriteri olarak kullanılmıştır (28).

Psikiyatrik Hastalıklar

Psikiyatrik hastalıklar, şüphesiz rTMS'nin en fazla araştırıldığı ve uygulandığı hastalık grubudur. Bu hastalıklardan majör depresyon ve obsesif kompulsif bozukluk klinik rutin kullanım amacıyla birçok ülkede onay almıştır.

Depresyon: Medikal tedaviye dirençli majör depresyon olgularında etkinliği kanıta dayalı çalışmalar sonucunda kabul edilmiş tedavi seçeneklerinden biri rTMS uygulamasıdır. Uygulamanın etkinliği mevcut depresif durumu 1 yılı geçmemiş ve 65 yaş altı hastalar ile psikoterapiden bağımsız olarak ilaç tedavisi denenmiş ancak, kısmi yanıt alınabilmiş hastalarda daha fazladır (15).

Depresyonu bulunan hastaların fonksiyonel MR çalışmaları ile, sol frontal bölgede metabolizmada azalma ile birlikte, sağ prefrontal bölgede metabolizma artışı saptandığından (3), rTMS hedefi olarak öncelikle DLPFC tercih edilmektedir. Genel olarak uygulamadaki amaç, düşük frekans uyarım ile sağ frontal hiperaktiviteyi baskılayarak veya yüksek frekans uyarım ile sol frontal hipoaktiviteyi uyurarak, asimetrik frontal aktiviteyi dengelemektir (44). Bununla birlikte, her iki protokolün birlikte uygulanması da araştırılmıştır. Bu konuda yapılan geniş kapsamlı çalışmaların ortak çıkarımı olarak, sol DLPFC'ye HF rTMS uygulamasının hastalarda kesin antidepresan etki yarattığı (ÖD: A) ve sağ DLPFC'ye LF rTMS uygulamasının iyileşmede etkili olabileceği (ÖD: B) düşünülmektedir (27,28). Her iki protokol birbirleri ile karşılaştırıldığında antidepresan etkinlikleri açısından belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir (ÖD: B) (27,28). Her iki protokol DLPFC hedeflenerek birlikte kullanıldığında ise (sol DLPFC HF rTMS + sağ DLPFC LF rTMS), tek taraflı kullanıma benzer şekilde, antidepresan etkinlik gösterdiği belirlenmiştir (ÖD: B)(27). Majör depresyonu bulunan hastalarda, unilateral sağ veya sol DLPFC rTMS ile bilateral rTMS uygulamaları arasında, antidepresan etkinlik açısından, farklılık olmadığı düşünülmektedir (ÖD: C) (27). Medikal tedavi ile birleştirildiğinde ise, majör depresyonu bulunan hastalarda, tek başına rTMS uygulaması ile medikal tedaviyle birlikte rTMS uygulaması arasında, antidepresan etkinlik açısından farklılık olmadığı düşünülmektedir (ÖD: C) (27).

rTMS uygulamalarının majör depresyondaki kanıtlanmış antidepresan etkinliği nedeniyle, unipolar ve bipolar depresyonda da TMS etkinliği çalışılmış ve majör depresyondaki sonuçları ile benzer şekilde, hem sol DLPFC'nin yüksek frekanslı hem de sağ DLPFC'nin düşük frekanslı rTMS ile uyarımının unipolar depresyon tedavisinde kesin etkili olduğu belirlenmiştir (ÖD: A). Ancak, bipolar depresyon hastalarında bu etki kanıtlanmamıştır (28).

rTMS'nin majör depresyonu bulunan hastalardaki başarı oranını ve etki süresini artırmaya yönelik, H1-Coil kullanılarak, daha geniş prefrontal kortikal alanların daha yoğun şekilde uyarıldığı "deep" (derin) HF-rTMS protokolü geliştirilmiştir. Bu protokol, medikal tedavi veya yüzeysel rTMS protokollerinden yanıt alınmadığında tercih edilmektedir. Yapılan çalışmaların ortak çıkarımı olarak, sol DLPFC'ye derin HF rTMS uygulandığında, ileri yaştaki hastalarda bile etkili şekilde, kesin antidepresan etki gözlenmektedir (ÖD: A) (27).

Uygulama süresinin belirgin kısa olması nedeniyle TBS protokollerinde de majör depresyon tedavisinde araştırılmaktadır. Bu protokollerde, sıklıkla kullanılan HF veya LF rTMS yerine, sırasıya sol DLPFC'ye iTBS veya sağ DLPFC'ye cTBS uygulanmaktadır. Ancak, bu konudaki bazı çalışmaların sonuçları olumsuz bulunmuş ve sağ DLPFC'ye cTBS uygulamasının antidepresan etkinliği olmadığı düşünülmüştür (ÖD: C) (27).

Anksiyete Bozuklukları: Medikal tedavi ve psikoterapiye dirençli posttravmatik stres bozukluğu ve panik bozukluğu gibi anksiyete bozukluklarının iyileştirilmesinde rTMS uygulamaları olumlu etki göstermektedir. Posttravmatik stres bozukluğu (PTSB) için yapılan deneysel çalışmalarda, majör depresyonda tercih edilen TMS protokolüne benzer şekilde, sağ DLPFC'ye LF rTMS, sol DLPFC'ye ise HF rTMS uygulaması denenmiştir. Sonuç olarak, yüksek frekans rTMS ile sağ DLPFC'nin hedeflenmesinin posttravmatik stres bozukluğunda etkili olabileceği düşünülmüştür (ÖD: B) (27,28). Panik bozuklukları ve panik atak hastalarında da rTMS uygulaması denenmiş olup, sağ DLPFC'ye düşük frekans rTMS uygulamasının hastalarda belirgin iyileşme sağladığı bildirilmiştir. Ancak, bu konuda öneri yapılabilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır (28).

Obsesif Kompulsif Bozukluk (OKB): OKB, rTMS uygulamaları için yoğunlukla araştırılan bir hastalıktır. OKB semptomlarının iyileştirilmesi için, hem düşük hem de yüksek frekanslı rTMS uygulamaları, genellikle sağ veya bilateral DLPFC, sağ orbitofrontal korteks (OFC), medial prefrontal korteks (mPFC) veya SMA hedeflenerek çalışılmıştır. Bu çalışmaların ortak çıkarımı olarak, sağ DLPFC'ye odaklanmış LF rTMS uygulamasının OKB tedavisinde etkili olabileceği düşünülmüştür (ÖD: C) (27). OKB'de düşük frekans yerine yüksek frekans rTMS kullanılan çalışmaların sonuçları da oldukça etkin bulunmuştur. Buna göre, bilateral mPFC'ye geniş alan HF rTMS uygulamasının OKB semptomlarını düzeltmede etkili olduğu gözlenmiş ve semptomatik provokasyon ile birleştirilerek klinik uygulamalarda kullanılmaya başlanmıştır (27).

Şizofreni: Şizofreni hastalarında gözlenen negatif semptomların prefrontal disfonksiyon nedeniyle meydana geldiği düşünülmektedir. TMS uygulaması ile frontal kortikal aktivitenin düzenlenmesinin şizofreni hastalarında faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda yapılan çalışmalardan çoğunun sonuçları olumlu olsa da, TMS'den fayda görmeyen hasta grupları da bildirilmiştir. Yine de çalışmaların tamamı göz önüne alındığında, sol DLPFC'ye yüksek frekans rTMS uygulamasının şizofreni hastalarının negatif semptomları üzerinde olumlu etki gösterebileceği düşünülmüştür (ÖD: C) (27,28).

Şizofreni hastalarında, primer işitme korteksi ve sol hemisfer konuşma merkezi arasında patolojik aktivite artışı nedeniyle işitsel halüsinasyonların meydana geldiği düşünülmektedir. Bu nedenle, TPC'nin LF rTMS uygulaması ile baskılanmasının medikal tedaviye dirençli işitsel halüsinasyonlarda etkili olabileceği düşünülmüştür. Bu konuda birçok olumsuz çalışma sonucu bildirilmiş olsa da, yapılan çalışmaların tamamı değerlendirildiğinde, sol TPC hedeflenerek LF rTMS uygulamasının şizofreni hastalarındaki işitsel halüsinasyonlar üzerinde olumlu etki gösterebileceği düşünülmüştür (ÖD: C). Bu çalışmalarda, hastalarda %30-50 üzerinde semptomatik düzelme olması, olumlu sonuç olarak değerlendirilmiştir (27,28).

Madde Bağımlılığı: DLPFC'nin engelleyici kontrol ve ödül mekanizmalarında önemli rol oynadığının bilinmesi ve madde bağımlılığında bu mekanizmalarda bozukluk gözlenmesi nedeniyle, bu bölgeye TMS uygulanmasının madde bağımlılığı bulunan hastalarda faydalı olabileceği düşünülmüştür. Bu konudaki çalışma sonuçlarına göre, özellikle nikotin bağımlılığı

bulunan hastalarda sol DLPFC'ye HF rTMS uygulaması sonrası sigara tüketiminin azaldığı gözlenmiş olup, rTMS'nin bu hastalarda olumlu etki gösterebileceği düşünülmüştür (ÖD: C). Alkol, kokain ve yiyecek gibi diğer madde bağımlılıklarında rTMS'nin etkisi hakkında öneri yapılabilmesi için yeterli veri bulunmamaktadır (28).

Konversiyon: Konversiyonda meydana gelen özellikle motor semptomların iyileştirilmesinde TMS uygulanması araştırılmış olup, kullanılan protokoller genellikle motor korteks ve verteksi hedef alan LF rTMS uygulaması şeklindedir. Bu konudaki geniş serilerde, histeriye bağlı parezisi bulunan hastaların %89'unda, psikojenik hareket bozukluğu bulunan hastaların ise %75'inde klinik iyileşme sağlandığı bildirilmiştir (28).

Otizm spektrum bozuklukları, mental retardasyon, dikkat eksikliği ve hiperaktivite bozuklukları da rTMS kullanımının araştırıldığı alanlardır (27).

■ TMS'İN YAN ETKİLERİ VE KONTRAENDİKASYONLARI

Klinik kullanım için rTMS uygulamaları, hastane yatışı, sedasyon veya genel anestezi gerektirmemesi, oturur pozisyonda bir klinisyen eşliğinde yapılıyor olması, işlem öncesi cilt hazırlığı gerektirmemesi ve en önemlisi de ağrısız bir işlem olması sayesinde, genel olarak hastalar tarafından iyi tolere edilmektedir, ancak uygulamalar sırasında bazı yan etkiler de gözlenebilmektedir (16,17,34).

Kortikal elektromanyetik uyarım oluşturarak etki göstermesi nedeniyle, TMS uygulamalarında en korkulan ancak nadiren gözlenen yan etki, TMS'nin epileptik nöbeti tetiklemesidir. TMS sağlıklı kişilerde nöbete neden olmamakta, ancak seans sonrası 2 gün içerisinde normale dönen EEG değişikliklerine yol açabilmektedir. Nöbet riski taşıyan hastalar veya epilepsi tedavisi amacıyla yapılan TMS uygulamaları ise epileptik nöbet oluşturma riski (%1.4) taşımaktadır. Bu risk yüksek frekans ve çok sayıda TMS uygulaması yapıldığında veya MEP eşiği normalin üzerinde olan hastalarda daha da artmaktadır. Bu nedenle, özellikle epileptik hastalar için rTMS uygulanırken, 0.3 - 1 Hz aralığındaki düşük frekanslar tercih edilmektedir (1,46). Bununla birlikte, en sık gözlenen yan etkilerden biri, hastaların %9.7-%17'sinde rTMS seansı sonrası, migren karakterinde olmayan, geçici baş ağrısı meydana gelmesidir. Bunu takip eden en sık yan etkiler ise rTMS sırasında spesifik olmayan huzursuzluk hissi ve boyun ağrısıdır (%12) (2,4). TMS uygulamalarının potansiyel yan etkileri Tablo II'de sıralanmaktadır.

Tablo II: TMS Uygulamalarının Potansiyel Yan Etkileri (17,39)

| Baş ağrısı | Boyun ağrısı |
|---------------------------|-----------------------------|
| Skalpde rahatsızlık hissi | Epileptik nöbeti tetikleme |
| Yüzde seyirmeler | Geçici akut hipomani |
| Göz yaşarması | Senkop |
| Skalpde lokal kızarıklık | Geçici işitme bozuklukları |
| Sersemlik hissi | Geçici bilişsel bozukluklar |

Santral etkili ilaçların, özellikle bazı antidepresanların, nöbet riskini artırma potansiyeli bulunduğundan, rTMS uygulaması öncesi mutlaka ilaç kullanımı sorgulanmalıdır. Trisiklik anti-depresanlar (doksepin, nortriptilin, maprotilin), antipsikotikler (klorpromazin, klozapin), antiviraller (foskarnet, gansiklovir, ritonavir), uyarıcı ve uyusturucu maddeler (amfetamin, kokain, fenilsiklidin, ketamin, gama-hidroksibütirat), alkol ve teofilin kullanımı nöbet eşiğinde belirgin azalmaya neden olduğundan rTMS uygulanmamalı veya gerekliyse uygun nlem alınmalıdır. Bununla birlikte, mianserin, fluoksetin, fluvoksamin, paroksetin, sertlanin, sitalopram, reboksetin, venlafaksin, duloksetin, bupropion, mirtazapin, flufenazin, pimozid, haloperidol, olanzapin, ketiapin, aripiprazol, ziprasidon, risperidon, klorokin, meflokin, imipenem, penisilin, ampisilin, sefalosporinler, metronidazol, izoniazid, levofloksasin, siklosporin, klorambusil, vinkristin, metotreksat, sitozin arabinozid, karmustin, lityum, antikolinergikler, antihistaminikler, sempatomimetikler nöbet eşiğini azalttığı bilindiğinden uygun nlem alınarak TMS uygulanmalıdır. Son olarak, alkol, barbitürat, benzodiazepin, meprobamat, kloralhidrat alımının kesildiği hastalarda da TMS uygulanması gerekli ise uygun nlem alınmalıdır (39).

TMS uygulamalarının pediyatrik yaş grubu için güvenli olup olmadığı konusunda yapılan araştırmalarda, 2 yaş ve üzerindeki hastalarda tanısıl (single-pulse veya paired-pulse) TMS işlemlerinin güvenli olduğu belirlenmiştir. İki yaş altı hastalarda TMS'nin güvenli olup olmadığı hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Tedaviye dirençli epilepsi veya psikiyatrik hastalıklar gibi klinik endikasyonlar haricinde terapötik rTMS uygulamalarının pediyatrik yaş grubu için kullanılması önerilmemektedir. Gebelikte TMS uygulaması sırasında fetusun manyetik alandan direkt olarak etkilenme ihtimali çok düşük olsa da, uygulamanın kr/zarar oranı gözeterek yapılması önerilmektedir (39).

Yan etki potansiyeli göz önüne alınarak, güvenli tedavi uygulaması amacıyla, özellikle belirli bir hastalık için araştırılmıyorsa, rTMS yapılmasından kaçınılacak bazı durumlar belirlenmiştir. TMS uygulamaları için tek kesin kontraendikasyon kohlear implant, stimülatör, ilaç pompası gibi vcoda yerleştirilmiş ferromanyetik materyal bulunmasıdır. Bunun dışında, epileptik nöbet riskini artıran her durum göreceli kontraendikasyon olarak sayılmaktadır (39).

TMS uygulamasının kontraendikasyonları:

- Vcoda yerleştirilmiş ferromanyetik materyal varlığı (kesin kontraendikasyon)
- Epilepsi yks (tedavi almış veya almamış)
- Organik beyin patolojisi (vasküler, travmatik, tümöral, enfeksiyöz, metabolik, cerrahi yks)
- Nöbet eşiğini düşüren ilaç kullanımı öyküsü (antiepileptik tedavi almıyorsa)
- Ağır veya yakın dönemde geirilmif kalp hastalığı
- Alkolizm
- Gebelik
- Uykü bozukluğu (bazı kaynaklara göre kontraendikasyon sayılmamaktadır) (45)

■ SONUÇ

TMS'nin hem tanısıl kullanımı hem de ve tedavi amacıyla faydalı olduğu endikasyonların ve bunlarda uygulanacak en iyi protokolün belirlenmesi amacıyla yapılan çalışmalar sürmektedir. Hlen, birçok endikasyon için standart tedavi protokollerinin belirlenmesine ihtiyaç duyulsa da, klinik kullanımı amacıyla özellikle nöroloji ve psikiyatri alanında yapılan araştırmalar, TMS'nin tedavi potansiyelini ortaya kartmıştır. Yan etkisi yok denebilecek kadar az olan ve hastalar tarafından çok iyi tolere edilen rTMS uygulamalarının kullanım alanı, yapılan yeni araştırmalar ve teknik ilerlemelerle birlikte genişlemektedir. Günümüzde, özellikle tedaviye dirençli depresyon, obsesif kompulsif bozukluk, nöropatik ağrı ve motor inmenin rehabilitasyonunda, tedaviye yardımcı bir klinik uygulama olarak yerini almıştır.

■ KAYNAKLAR

1. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ, Pascual-Leone A, Rotenberg A: Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: A review of the literature. *Epilepsy Behav* 10(4):521-528, 2007
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL: Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1(8437):1106-1107, 1985
3. Bench CJ, Frackowiak RS, Dolan RJ: Changes in regional cerebral blood flow on recovery from depression. *Psychol Med* 25(2):247-261, 1995
4. Bentwich J, Dobronevsky E, Aichenbaum S, Shorer R, Peretz R, Khaigrekt M, Marton RG, Rabey JM: Beneficial effect of repetitive transcranial magnetic stimulation combined with cognitive training for the treatment of Alzheimer's disease: A proof of concept study. *J Neural Transm* 118(3):463-471, 2011
5. Boylan LS, Pullman SL, Lisanby SH, Spicknall KE, Sackeim HA: Repetitive transcranial magnetic stimulation to SMA worsens complex movements in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 112(2):259-264, 2001
6. Chail A, Saini RK, Bhat PS, Srivastava K, Chauhan V: Transcranial magnetic stimulation: A review of its evolution and current applications. *Ind Psychiatry J* 27(2):172-180, 2018
7. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, Ricci V, Bria P, Di Iorio R, de Waure C, Pasqualetti P, Profice P: Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS: comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol* 105(5):2150-2156, 2011
8. Du J, Tian L, Liu W, Hu J, Xu G, Ma M, Fan X, Ye R, Jiang Y, Yin Q, Zhu W, Xiong Y, Yang F, Liu X: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: A randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 23(11):1666-1672, 2016
9. Elahi B, Elahi B, Chen R: Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function-systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord* 24(3):357-363, 2009
10. Emara TH, Moustafa RR, ElNahas NM, ElGanzoury AM, Abdo TA, Mohamed SA, ElEtribi MA: Repetitive transcranial magnetic stimulation at 1Hz and 5Hz produces sustained improvement in motor function and disability after ischaemic stroke. *European Journal of Neurology* 17(9):1203-1209, 2010

11. Feng Y, Zhang B, Zhang J, Yin Y: Effects of non-invasive brain stimulation on headache intensity and frequency of headache attacks in patients with migraine: A systematic review and meta-analysis. *Headache* 59(9):1436-1447, 2019
12. Fitzgibbon BM, Hoy KE, Knox LA, Guymer EK, Littlejohn G, Elliot D, Wambeek LE, McQueen S, Elford KA, Lee SJ, Enticott PG, Fitzgerald PB: Evidence for the improvement of fatigue in fibromyalgia: A 4-week left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation randomized-controlled trial. *European Journal of Pain* 22(7):1255-1267, 2018
13. Folmer RL, Theodoroff SM, Casiana L, Shi Y, Griest S, Vachhani J: Repetitive transcranial magnetic stimulation treatment for chronic tinnitus: A randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 141(8):716-722, 2015
14. Fregni F, Santos CM, Myczkowski ML, Rigolino R, Gallucci-Neto J, Barbosa ER, Valente KD, Pascual-Leone A, Marcolin MA: Repetitive transcranial magnetic stimulation is as effective as fluoxetine in the treatment of depression in patients with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75(8):1171-1174, 2004
15. George MS, Post RM: Daily left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for acute treatment of medication-resistant depression. *Am J Psychiatry* 168(4):356-364, 2011
16. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, V Mall, Kaelin-Lang A, Mima T, Rossi S, Thickbroom GW, Rossini PM, Ziemann U, Valls-Sol  J, Siebner HR: A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol* 123(5):858-882, 2012
17. Hardy S, Bastick L, O'Neill-Kerr A, Sabesan P, Lankappa S, Palaniyappan L: Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. *BJPsych Advances* 22(6):373-379, 2016
18. Havr nkov P, Jech R, Walker N, 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 Endocrinology Letters* 31:73-86, 2010
19. Hoogendam JM, Ramakers GMJ, Di Lazzaro V: Physiology of repetitive transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Brain Stimul* 3(2):95-118, 2010
20. Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H: The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res* 187(2):207-217, 2008
21. Kimberley TJ, Borich MR, Arora S, Siebner HR: Multiple sessions of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in focal hand dystonia: Clinical and physiological effects. *Restorative Neurology and Neuroscience* 31(5):333-342, 2013
22. Koch G: rTMS effects on levodopa induced dyskinesias in Parkinson's disease patients: Searching for effective cortical targets. *Restorative Neurology and Neuroscience* 28(4):561-568, 2010
23. Korzhova J, Bakulin I, Sinitsyn D, Poydasheva A, Suponeva N, Zakharova M, Piradov M: High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and intermittent theta-burst stimulation for spasticity management in secondary progressive multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 26(4):680-e644, 2019
24. Landeros-Weisenberger A, Mantovani A, Motlagh MG, de Alvarenga PG, Katsovic L, Leckman JF, Lisanby SH: Randomized sham controlled double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for adults with severe tourette syndrome. *Brain Stimulation* 8(3):574-581, 2015
25. Langguth B, Landgrebe M, Frank E, Schecklmann M, Sand PG, Vielsmeier V, Hajak G, Kleinjung T: Efficacy of different protocols of transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: Pooled analysis of two randomized controlled studies. *World J Biol Psychiatry* 15(4):276-285, 2014
26. Lanting C, de Kleine E, Dijk P: Neural activity underlying tinnitus generation: Results from PET and fMRI. *Hearing Research* 255:1-13, 2009
27. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, Filipovi  SR, Grefkes C, Hasan A, Hummel FC, J  skel inen SK, Langguth B, Leocani L, Londero A, Nardone R, Nguyen JP, Nyffeler T, Oliveira-Maia AJ, Oliviero A, Padberg F, Palm U, Paulus W, Poulet E, Quartarone A, Fady Rachid A, Rektorov I, Rossi S, Sahlsten H, Schecklmann M, Szekeley D, Ziemann U: Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clinical Neurophysiology* 131(2):474-528, 2020
28. Lefaucheur JP, Andr -Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, Cantello RM, Cincotta M, de Carvalho M, De Ridder D, Devanne H, Di Lazzaro V, Filipovi  SR, Hummel FC, J  skel inen SK, Kimiskidis VK, Koch G, Langguth B, Nyffeler T, Oliviero A, Padberg F, Poulet E, Rossi S, Rossini PM, Rothwell JC, Sch nfeldt-Lecuona C, Siebner HR, Slotema CW, Stagg CJ, Valls-Sol  J, Ziemann U, Paulus W, Garcia-Larrea L: Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol* 125(11):2150-2206, 2014
29. Lefaucheur JP, Ayache SS, Sorel M, Farhat WH, Zouari HG, de Andrade DC, Ahdab R, M nard-Lefaucheur I, Brugieres P, Goujon C: Analgesic effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in neuropathic pain: Influence of theta burst stimulation priming. *Eur J Pain* 16(10):1403-1413, 2012
30. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, Saitoh Y, Andr -Obadia N, Rollnik J, Wallace M, Chen R: rTMS for Suppressing Neuropathic Pain: A Meta-Analysis. *The Journal of Pain* 10(12):1205-1216, 2009
31. Matsumoto H, Ugawa Y: Quadripulse stimulation (QPS). *Exp Brain Res* 238(7-8):1619-1625, 2020
32. Moisset X, Pereira B, Ciampi de Andrade D, Fontaine D, Lant ri-Minet M, Mawet J: Neuromodulation techniques for acute and preventive migraine treatment: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain* 21(1):142, 2020
33. Mori F, Codec 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. *Eur J Neurol* 17(2):295-300, 2010
34. Muller PA, Pascual-Leone A, Rotenberg A: Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with pathologic positive sensory phenomena: A review of literature. *Brain Stimulation* 5(3):320-329.e27, 2012

35. Nyffeler T, Vanbellingen T, Kaufmann BC, Pflugshaupt T, Bauer D, Frey J, Chechlacz M, Bohlhalter S, Müri RM, Nef T, Cazzoli D: Theta burst stimulation in neglect after stroke: Functional outcome and response variability origins. *Brain* 142(4):992-1008, 2019
36. Pal E, Nagy F, Aschermann Z, Balazs E, Kovacs N: The impact of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation on depression in Parkinson's disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Mov Disord* 25(14):2311-2317, 2010
37. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D: Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 130(Pt 10):2661-2670, 2007
38. Rastgoo M, Naghdi S, Nakhostin Ansari N, Olyaei G, Jalaei S, Forogh B, Najari H: Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on lower extremity spasticity and motor function in stroke patients. *Disabil Rehabil* 38(19):1918-1926, 2016
39. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS Consensus Group: Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 120(12):2008-2039, 2009
40. Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Oshino S, Hirata M, et al: Stimulation of primary motor cortex for intractable deafferentation pain. In: Chang JW, Katayama Y, Yamamoto T (ed), *Advances in Functional and Reparative Neurosurgery*, Vienna: Springer, 2006:57-59
41. Saltychev M, Laimi K: Effectiveness of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia: A meta-analysis. *International Journal of Rehabilitation Research*. 40(1):11-18, 2017
42. 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* 116(9):1093, 2009
43. 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 Stimulation* 7(2):297-300, 2014
44. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D Repella J, Willis MW, Herscovitch P, Post RM: Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 48(12):1133-1141, 2000
45. Tang Q, Li G, Wang A, Liu T, Feng S, Guo Z, Chen H, He B, McClure MA, Ou J, Xing G, Mu Q: A systematic review for the antidepressant effects of sleep deprivation with repetitive transcranial magnetic stimulation. *BMC Psychiatry* 15(1):282, 2015
46. Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 108(1):1-16, 1998
47. Zheng C, Liao W, Xia W: Effect of combined low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation and virtual reality training on upper limb function in subacute stroke: A double-blind randomized controlled trial. *J Huazhong Univ Sci Technol (Med Sci)* 35(2):248-254, 2015