

Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS)

Nihat ALPAY *, Çağatay KARŞIDAĞ **, Reşit KÜKÜRT ***

ÖZET

1903 yılından beri psikiyatride kullanılan Transkranyal Manyetik Stimülasyon, alternatif bir tedavi yöntemi olarak, ancak son yıllarda yoğun olarak kullanılmaya başlanmıştır. Bu yöntem, başta depresyon hastaları olmak üzere bir çok psikiyatrik hastalıkta kullanılmaktadır. Fakat değişik çalışmalarda, tedavinin yararlılığına ilişkin değişken kanıtlar gösterilmektedir.

Anahtar kelimeler: Transkranyal Manyetik Stimülasyon, şizofreni, mani, depresyon

Düşünen Adam; 2005, 18(3):136-148

ABSTRACT

Transcranial Magnetic Stimulation (TMS)

Transcranial Magnetic Stimulation, which is used in psychiatry since 1903, has been widely used as an alternative treatment only in recent years. This method is being used in many psychiatric illnesses, mainly in depression. The data of its efficiency in treatment is controversial.

Key words: Transcranial Magnetic Stimulation, schizophrenia, mania, depression

Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS), uyarıcı bir bobin aracılığı ile oluşan çok güçlü bir manyetik alan tarafından serebral kortekste küçük ve geçici elektrik akımı meydana getirilmesini hedefleyen bir tekniktir. Uyarıcı bobin, saçlı deriye çok yakın tutularak belirli bir alana odaklanır. Manyetik alan dokuda bölgesel elektrik akımı oluşturur. Hasta bir sandalyeye oturur ve elektromıknatıs başa yerleştirilir. Manyetik alan 1,5 cm²'lik bir bölgeye 5 cm. kadar yakından uygulanır. Serebral kortekse TMS uygulandığında alttaki elektriksel alanda yüksek fokal depolarizasyon meydana gelir. Bu depolarizasyon sinaptik yolla bağlantılı bölgelere yayılır.

Uygulama sırasında bilinç kaybı meydana gelmez, ürperme gibi bir his duyulur. İşlem sırasında manyetik alan yaklaşık 100 desibellik bir ses çıkarır. Bu nedenle kulakların korunması gerekir (1). Motor korteks üzerine motor eşikten daha büyük TMS uygulaması kas kontraksiyonuna ve motor uyarım potansiyeline (MEP) yol açabilir. Başparmak hareketleri ile TMS arasındaki zaman kaydedilebilir ve buna ileti zamanı adı verilir (Kujinai 1993).

Yüzyıllar boyunca bilim adamları davranışların beyin bölümlerinde organize olduğunu düşünmüş ve beynin davranış ile olan ilişkisini araştırmışlardır. İlk çalışmalar hastaların kafatasına delik açıp inceleme ile başlamıştır. Kafatasına

anestezi ve antibiyotiksiz delik açılmasına rağmen hastalar yaşamıştır. Bu operasyonu yapan kişiler beyin ve davranış arasındaki bağlantıya inanmalarına rağmen, davranışların nasıl etkilendiği konusunda tam bir fikir edinememiştir.

Hipokrat ve Galen beynin davranışlar için ileri derecede önemli düzenleyici olduğunu düşünmüş ve hareket, dilek, düşünce ve duyguları beynin birer aktivitesi olarak bildirmişlerdir. Ayrıca, hastalıkların bir lokalizasyonunun olduğunu ileri sürmüşlerdir. Örneğin, baş ağrılarını beyin ventriküllerindeki kötü ahlaka bağlamışlardır.

17. yüzyılda beyin işlevlerinin lokalizasyonu teorilerinde gelişme olmuştur, uyarılmış beyin fonksiyonları ile akıl hastalıklarını birlikte değerlendiren ilk araştırmacı Willis olmuştur. Galvanik akımın bir deney aracı olarak kullanılmasına başlanmasından sonra birçok araştırmacı hayvan beynine direkt elektrik vererek araştırmalar yapmış, bunların sonucunda beyin fonksiyonları ile lokalizasyonlar arasındaki ilişkiyi tanımlamıştır (5).

1800'lerin erken dönemlerinde Gall'in yaptığı çalışmalar modern sinir biliminde beyinde fonksiyon lokalizasyonu düşüncesinin temelini oluşturmuştur. Aynı yüzyılda Pierre Paul, Broca Tan isimli hastasında beyin lokalizasyonunu tanımlayarak Broca motor konuşmanın sol hemisferde yerleştiğini keşfetmiştir. Ayrıca, 1861'de Broca konuşma kaybı olan 8 hastasının sol frontalinde lezyon saptamıştır. Broca'nın insanlarda yaptığı çalışmaların benzerlerini Sir David Ferrier ve diğer çalışmacılar da hayvanlar üzerinde yapmıştır.

John Hughlins Jackson klinik çalışmalar sonucunda beyin lokalizasyonu ile fonksiyonu arasında bağlantıyı tanımlamıştır. Jackson, epilepsi

konusunda çalışarak TMS'nin beyin hastalığı olanlarda kullanımında öncü rolü oynamıştır. Jackson, beynin herhangi bir yerindeki lezyon ve doku hasarına bağlı nöron irritasyonunun patolojik işlev bozukluğuna yol açtığını gözlemleyerek TMS yardımıyla lezyonun yerinin daha kolay tespit edilebileceğini göstermiştir.

Son yıllarda sinir görüntüleme araçlarının yardımı ile lokalizasyonlar daha kesin ve güvenilir belirlenebilmektedir. Beyin aktivasyonu için pozitron-emisyon tomografi (PET), tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi (SPECT) ve şimdi manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ile lokalizasyon bölgeleri 2 kat artmıştır. Özellikle, MRI beyin fonksiyon lokalizasyonu ile ilgili bilgilerimizi arttırmaya yardımcı olmuştur. Ancak, PET veya SPECT gibi araçlarla bile beyin aktivasyonu ile davranış arasındaki bağlantı tam olarak açıklanamamakta olup, daha hassas tekniklere ihtiyaç duyulmaktadır.

TMS, bilinçli bir yetişkinde beyni elektrikle stimüle ederek, oluşan davranış değişikliklerini gözlemlemeye de yarar. TMS 1831'de Faraday'ın bulduğu indüksiyon (elektrik enerjisinin manyetik alanı etkilemesi sonucunda manyetik alanların da elektrik enerjisine çevrilebileceği) prensibine dayanır. İki taraflı indüksiyon kuralı TMS'nin temelidir. TMS içinde manyetik alan vuruşları üreten kapasitörler bulunur, bunlar elektriği hızlıca bobine boşaltır. Bobin, insan veya hayvan başına yakın yerleştirildiğinde manyetik alan beyne penetre olur ve serebral korteksin belli başlı bölgeleri içinde elektrik alan nöronlarını depolarize ederek bir aksiyon potansiyeli oluşturur. Bu durum TMS'nin biyolojik etkilerini ortaya çıkarır. Örneğin, TMS sol motor korteksin üzerine uygulandığında oluşan aksiyon potansiyelleri, kortikospinal tract içinden yayılarak kontrateral iskelet kaslarında seyirmelere neden olabilir (2).

TMS, kortikal kan akımı ve kortikal metabolizma değişikliklerini açığa çıkararak korteks içinde bölgesel aktiviteleri değiştirebilir. Manyetik uyarı böylece beynin diğer bölgelerine yayılır. TMS'nin etkilerinin, insan olmayan primatlarda nöral yollar olarak bilinen bağlantılar üzerinden aksiyon potansiyellerinin yayılımı yoluyla meydana geldiği kanıtlanmıştır. Uygulandığı bölgeden daha uzak noktalarda oluşan bu değişikliklerin belirgin olarak işlevsel etkileri vardır. TMS, kontralateral motor kortekste oluşan manyetik stimulusa cevap olarak, primer motor korteksin cevabını düşürür. Benzer olarak bir beyin bölgesine uygulanan TMS, başka yerdeki nörotansmitter salınımını değiştirebilir. Örneğin, sol prefrontal kortekse uygulanan TMS'nin, ipsilateral kaudat nükleus içinde dopamin salınımını azalttığı gösterilmiştir (3,4).

TMS doğrudan uygulandığında gen ekspresyonu paterninin değişmesine yol açabilir. TMS ile yapılan bir çalışmada farelerde *dec-fos* ekspresyonunun talamik paraventiküler nükleuslarda artışa neden olduğu bulunmuştur. Bu ekspresyon doğrudan *in vivo* veya beyindeki nöral döngüdeki manyetik stimuluslara bağlı değildir. Bu bulgular TMS'nin oksijen potansiyellerinin yayılımından bağımsız bir mekanizmayla direkt olarak gen ekspresyonunu değiştirebileceğini göstermiştir.

PSİKİYATRİDE TMS'NİN KULLANIMI

A. Şizofrenide TMS

Şizofreni genellikle ileri adolesan dönemde başlayan ve toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen yıkıcı bir hastalıktır (Loranger 1997). Hastaların çoğunluğunda yaşam boyu süren ve gittikçe kötüleşen bir seyir izler. Şizofreninin en önemli özelliği pozitif veya negatif belirtilerin ya da bunların karışımının en az altı ay süreyle bulun-

masıdır. Pozitif belirtiler düşüncedeki aşırılıklar ve bozulmalar, işlevsel bozukluklar ve aşırılıkları içerir (6).

Negatif belirtiler ise afektin küntleşmesi, çevreye ilgisizlik, düşünce içeriğinin, konuşmanın fakirleşmesi ve bulanıklaşması, kişinin çevreden izolasyonu, yani kabaca normal fonksiyonların kaybı şeklinde anlaşılır. Yapılan çalışmalarda sol prefrontal tekrarlanan TMS uygulamalarının negatif belirtiler üzerinde etkili olduğu gözlenmiştir. Bu sonuçlar geniş çalışmalarla doğrulanır ve kabul gördüğü takdirde, sol prefrontal kortekse ek olarak onunla bağlantılı olan bölgeler üzerine yapılacak uyarıların şizofren hastalarının afekt ve bilişsel durumları üzerine etkili olabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

Pozitif ve negatif belirtilerden hiçbirisi tek başına hastalığa özgü değildir. Bu belirti ve bulgular bariz sosyal ve mesleki bozulmalarla birliktedir. Hoffman ve ark., TMS'nin pozitif belirtiler üzerine etkili olduğunu bulmuşlardır. Tekrarlanan TMS'nin pozitif belirtiler kadar negatif belirtilere de etkili olduğu saptanmıştır.

Şizofreni Oluşumundaki Güncel Modeller

Yeni gelişimsel hipotezlerde şizofreninin etiolojilerinden biri olarak fetal dönemde ve özellikle 2. trimesterde ve prenatal süreçte, fetus beyinde genetik ve çevresel bazı olumsuzlukların varlığını ileri sürülmüştür (Weinberger 1987). Bu olumsuzluklar önce fetal, sonra da adolesan dönemde hücre yapısının bozulması şeklinde özetlenebilir. Fetal dönemde matriks yapının bozulmasının, anormal nöral hücre göçü ve gelişiminin, daha sonra da sinaptik iletinin bozulmasının, anormal ve bozuk bir yapının şizofreniye yol açabileceği düşünülmüştür. Şizofreninin patofizyolojisini anlayabilmek üzere spesifik lezyonların yanı sıra nöronal oluşumlar

arasındaki ileti yollarını ortaya koyacak dinamik açıklamalara ihtiyaç vardır.

Oluş şekli halen tam olarak anlaşılmasına rağmen, postnatal dönemde beyin, nöral oluşumların miyelinizasyonu sonucu sinaptik ağın tam ve olgun hale gelmesiyle olgunlaşma sürecine girer. Rölatif olarak plastik nöral sinapsların doğumda sayıca fazla olması başlangıçta koruyucu olabilir. Bu teoriye göre, sinaptik zedelenmeye nöronal oluşumdaki yetersiz olgunlaşmanın eşlik etmesiyle şizofreninin nöropatolojisi aşikar hale gelerek psikotik bozukluklar gelişmektedir. Diğer bir açıklamaya göre, dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFK) maturasyonu esnasında limbik sistemde spesifik bir lezyon olduğu varsayılmaktadır. Bunun da bir sonraki basamakta mezotemporo-frontal iletişimsizliğe yol açtığı ileri sürülmüştür.

Beyin her biri afekt, davranış, yönetici zekâ ve motor fonksiyonlar konusunda ayrı ayrı rolleri olan pek çok serebral kortikal - subkortikal loblardan oluşur. Şizofreni pozitif ve negatif belirtileri ve bilişsel bozuklukları ile heterojen bir hastalıktır ve bu loblardan bazılarındaki bozukluklar bu hastalıkla ilişkili olabilir. Yapısal ve fonksiyonel beyin görüntüleme anormallikleri bu kavramları desteklemektedir.

Şizofren hastalardaki görüntülemelerde temporal lobların küçüldüğü ve hipokampus dahil spesifik limbik yapıların yetersiz geliştiği saptanmıştır. Bu değişimler şizofren hastalarda saptanan sol taraf temporal oluşumlardaki azalmış metabolik aktivite ile uyumludur. İlginçtir ki, özellikle Broca alanındaki nöronal aktivitedeki artışla pozitif belirtilerin sıklığı birbirine paralellik göstermektedir (7,8).

Yapısal beyin görüntüleme çalışmaları sayesinde prefrontal beyin alanlarındaki yetersiz korti-

kal gelişimin ve nukleus caudatusdaki gelişimsel defektlerin etiolojide yer aldığı ileri sürülmüştür.

Bu alandaki yapısal volümün azalması fonksiyonel metabolizmadaki azalma ile paralellik gösterir. Yine negatif belirtilerin, prefrontal oluşumlardaki defektler ve kaudat yapılarındaki anormallilerle ilişkili olduğu bildirilmiştir. Ayrıca, belli nöropsikolojik defektlerle sol dorsolateral prefrontal korteks inhibisyonu arasında bir ilişki saptanmış olup, şizofreni ve depresyon hastalarında PET çalışmaları ile bu ilişki gösterilmiştir (Ekswarth 1997, George 1994, Rubin 1994).

Şizofreni ve depresyonda saptanan bu bozukluklar psikomotor durumla ilişkilidir. 1993'de Adon tarafından bu bulguların hastalıktan çok belirtilerle ilişkili olduğu ileri sürülmüştür. Bu öngörü retrospektif olarak test edilmiş ve 40 hastanın bulguları bir havuzda toplanmıştır. Bu hastalar kendi içinde psikomotor bozukluklarına ve konuşma bozukluklarına göre gruplandırılmıştır. Her bir grubun bölgesel beyin kan akımları ölçülmüş ve karşılaştırılmıştır. Teşhisten bağımsız olarak DLPFK'da konuşma yoksunluğu olan hastaların bölgesel beyin kan akımlarının daha fazla azaldığı görülmüştür.

Frontostriatal yolaklar bilişsel bozukları olan şizofreni hastalarında frontosubkortikal demanslarla benzerlik gösterir (Pentelin 1992).

TMS'nin nöronal dönüşüm üzerindeki etkisi tam olarak halen bilinmemektedir. Bununla birlikte farklı parametrelerdeki uyarıların nöronal aktivitede etkili olabileceği, uzamış kortikosubkortikal metabolik değişikliklere yol açabileceği ve böylece davranış modellerini değiştirebileceği öngörülmüştür.

Hoffman ve arkadaşları 1999 yılında Yale Üniversitesi'nde TMS'nin işitsel halusinasyonları olan hastalar üzerindeki etkilerini incelemiştir. Konuşma içeriği artmış ve işitsel halusinasyonu olan hastaların temporoparietal bölgelerine TMS uyarıları verildiğinde, sayıları az da olsa gelecek için ümit vadeden neticeler alınmıştır. Sol temporoparietal alana TMS uygulanması, hastaların işitsel halusinasyonlarını azaltmıştır. Kay tarafından 1989'da tedavi gören şizofren hastalar pozitif ve negatif belirti skalası (PANSS) ile gruplandırılarak işitsel halusinasyonlar subjektif olarak değerlendirilmiştir. Rasgele gruplandırılmış hastalara aktif tedavi veya plasebo başlanmıştır. Günlük TMS seanslarından önce subjektif değişiklikler kaydedilmiştir. İşitsel halusinasyonların 2 hastada tamamen ortadan kalktığı, diğer 11 hastada anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Bu sonuçların TMS'nin nöronal aktiviteyi azaltması sonucu ortaya çıktığı düşünülmüştür (9).

Orbitofrontal kortekste disfonksiyon olan şizofren hastaların limbik ve temporal bölgelerinde inhibisyon yokluğu, işitsel halusinasyon mekanizması ile ilişkili olabilir. Silberdverg 1995'de işitsel halusinasyonlu 6 hasta üzerinde PET ile yaptığı çalışmada subkortikal çekirdeklerin (talamik, subnazal) limbik yapıların (özellikle hipokampusun) ve paralimbik bölgelerin (parahipokampal ve cingulat ve orbita frontal korteks) aktive olduğunu, böylece orbitofrontal korteksin TMS ile uyarımının işitsel halusinasyonları azalttığını tespit etmiştir (10).

Şizofrenide negatif belirtiler üç özel gruba ayrılırlar.

1. Bilişsel bozukluklar
2. Bazı hareketlerde yavaşlama (bu yavaşlama, kullanılan antikolinergik ilaçların ekstrapramidal belirtileri de olabilir ve bunlarla iç içedir).
3. Gerçek defektif belirtiler, anhedonia, asosyal-

lik, künt affekt gibi.

Bunlarla birlikte şizofreni hastalarında % 7'den % 65'e varan oranlarda depresyon görülebilmekte olup, yıllık insidans yaklaşık % 25 kadardır (Siris 1995). Bazı otoriteler depresyon bulguları ile şizofrenideki negatif belirtiler arasındaki paralellığe dikkati çekmişlerdir.

Yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmaları arasında her zaman bazı tutarsızlıklar bulunsa da sol prefrontal hipometabolizma ile negatif belirtiler arasında bir ilişki söz konusudur. Dolan 1993'te şizofreni ve depresyon gibi başlıca ruhsal bozukluklarla dorsalateral prefrontal korteks metabolizması arasında negatif bir etkileşime dikkat çekmiştir. Bu bölgelerdeki azalan metabolik aktivite, istenmeyen ve korkulan bir bozukluktur.

1997'de Geller ilk kez mizaç değişimi amacı ile prefrontal korteks üzerine TMS'yi kullanmıştır. 10 depresyonlu ve 10 şizofren hasta çalışmaya alınmış, bütün hastalar eş zamanlı olarak medikasyona tâbi tutulmuştur. Bu çalışmada dorsalateral prefrontal kortekste bileteral olarak düşük oranda uyarı uygulanmıştır. Depresyonlu hastaların üçünde, şizofreni hastalarının ikisinde geçici düzelme gözlenmiştir. Çalışma, kısıtlı bir grup üzerinde yapılmış olsa da şizofrenideki belirtiler üzerinde etkili olması açısından önemlidir.

Şizofreninin negatif belirtileri üzerinde DLPFK'nin rolünü belirlemek üzere yapılan bir çalışmada denekler rasgele gruplara alınarak sol profrental bölgelerine tekrarlanan TMS veya plasebo uygulanmıştır. Daha sonra diğer tarafa üç uyarı veya plasebo verilmiştir. Her iki tedavi gününde uyarı verilmeden önce ve sonra denekler PANSS ve negatif belirti değerlendirme skalaları ile değerlendirilmişlerdir. Ayrıca, denek-

lere motor aktiviteyi ölçen görevler verilmiş ve 5 farklı afekt (üzüntü, kızgınlık, umutsuzluk, şaşkınlık ve doğallık) gözlenmiştir. TMS seansı esnasında 0., 10. ve 20. dakikalarda vizüel analog çalışması, mood durumu, anksiyete, işitsel varsanlar, kişisel düşünce ve konuşma ve uyarı verilen taraftaki ağrı eşiği incelenmiştir.

Alınan ön hazırlık sonuçlarında TMS uygulanan hastalarda negatif belirtilerde geçici düzelme olduğu tespit edilmiştir. Bu etki başlangıçta plasebo verilen hastalarda da gözlenmiş ise de bu çok daha az bir oranda bulunmuş, sonraki günlerde de hiç kalmamıştır.

Ayrıca, tekrarlanan TMS uygulanan 7 hastanın verilen motor görevleri dikkatle yapabilme becerisinde artış gösterdikleri saptanmıştır. Kontrol grubundaki çalışmalarda ise, herhangi bir değişiklik tespit edilmemiştir. Saptanan diğer bir önemli nokta da tek bir TMS seansının, çoklu TMS seanslarına göre farklı etkilere yol açabilmesidir.

Motor bozukluklar şizofreninin önemli özelliklerindedir. Bazı araştırmacılar motor fonksiyonlardaki bozuklukların kortikospinal yoldaki inhibisyonun kontrolündeki eksiklikten kaynaklandığını ileri sürmüştür. Yani şizofren hastalarda merkezi inhibisyon sürecinde genel bir yetmezlik olabilir (Geyer ve Brett 1957).

Abortonel 1996'da şizofren hastalarda kortikal uyarılabilirliğin artırılmasına ilişkin bir teorik araştırma yapmıştır. TMS ile oluşturulan motor uyarım cevaplarını ölçmüşler ve depresif atakları olan (unipolar ve bipolar hastalar), kronik şizofren ve sağlıklı kontroller olmak üzere 3 grup hastayı incelemeye tâbi tutmuşlardır. Üç grup hastaya eş zamanlı medikasyon yapıldıktan sonra abduktor pollusis brevis ve abduktor hallucis longus kaslarının EMG kayıtları alınmıştır. Has-

talara mümkün olduğunca kaslarını rahat bırakması talimatı verilmiş, fakat şizofrenideki ilaç tedavisi sebebiyle rijidite ve tremorlarını hastalar çok fazla kontrol edememiştir.

Şizofren hastaların manyetik uyarı eşikleri depresyon ve kontrol grubundaki hastalara göre daha düşük bulunmuştur. Bu gözlemler doğrulandığı takdirde, anormal beyin fonksiyonlu olanlarda artmış beyin hipereksitabilitesinden söz edilebilir.

Şizofren hastalarda TMS'yi takiben CMEPS (serviko-medullar motor uyarılmış potansiyeller) süresi bariz olarak daha kısa bulunmuştur. Bavey ve Puri bu bulguların şizofrenideki periferik sinir fonksiyonlarındaki anormalliklerden, TMS uygulama alanındaki değişikliklerden veya motor cevapların kortikospinal inhibisyonunun göreceli yetersizliğinden kaynaklanabileceğini ileri sürmüşlerdir.

Puri tarafından 1996'da yapılan benzer çalışmada şizofren hastalarda antipsikotik tedavinin elektromiyelografik cevaplar üzerindeki etkileri ele alınmıştır.

Nöroleptik kullanımına bağlı meydana gelen katoninin tedavisinde EKT ve lorazepamın faydalı olduğuna dair pek çok çalışma vardır. Ga-baerjik sistem üzerindeki etkisiyle TMS bu konuda alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir (11).

B. Depresyonda TMS

Depresyonda TMS kullanımı yaklaşık 13 yıldan beri giderek artan bir yoğunlukta denenmektedir. Depresyon, beyin yapıları topluluğunun düzensizliği olarak da tanımlanabilir. Araştırmacılar, TMS'nin etkili olabilmesi için subkonvülsif EKT 'nin tedavide yetersizliğinden yola çıkarak

diensefalin etkilenmesinin gerektiğini öne sürmektedir. Bu yapıların bazıları derinde olup, TMS bobini tarafından doğrudan erişilmesi güçtür. TMS ile yapılan fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında kortikal bölge yoluyla transsinaptik etkinin, uzak beyin yapılarındaki aktiviteyi arttırdığı gösterilmiştir.

Fokal bir uygulama olan TMS mizaç devrelerini kapsayan beyin bölgelerinin aktivitesini selektif olarak modüle etme potansiyeline sahiptir. Depresyonda, TMS sol DLPFK'ye uygulanır. Ayrıca, depresyonda rol oynayan limbik yapılar prefrontal bölgeye uygulanan TMS'nin bobini aracılığı ile etkilenmektedir. TMS, uyarı yerinde serebral perfüzyonu arttırarak da depresyonun iyileşmesinde etkilidir. Ayrıca, mizaç artırıcı özelliklere sahip olduğu da ileri sürülmüştür. Bickford ve ark. 'nın (1987) normal gönüllüler üzerinde yaptıkları bir çalışmada hastalarda geçici mizaç yükselmelerinin olduğu, fakat 3 saat sonra mizacın normal çizgiye geri döndüğü gözlenmiştir (12,13).

Sıçan beyni üzerinde yapılan çalışmalarda, TMS ile beyinin bazı bölgelerindeki monoamin konsantrasyonlarında değişikliklerin meydana geldiği bildirilmiştir. TMS uygulanan sıçanların frontal korteksindeki dopamin konsantrasyonunun % 26 (+2,8) oranında azaldığı, striatum ve hipokampustaki dopamin düzeylerinin ise, % 25 (+1,5) oranında arttığı saptanmıştır. Orta beyindeki dopamin konsantrasyonunda ise, değişiklik olmadığı bildirilmiştir (14).

TMS hipokampusta serotonin ve 5HIAA düzeylerinde de artışa neden olurken, beyinin diğer bölgelerinde bir değişiklik saptanmamıştır. Norepinefrin beyinin hiçbir yerinde TMS'den etkilenmemiştir (15).

1993 yılında Reuseris epilepsilerde, 1994'de Pascual-Leon Parkinsonda George ve Wasser-

man afektif bozukluklarda ilk kez TMS'yi kullanmıştır. Teorik olarak beyin disfonksiyonu olanlarda TMS ile uyarılmanın afektif bozukluklarda düzelmeye yol açacağı ileri sürülmüştür (9).

Depresyonlu hastalar üzerinde yapılan çalışmalarda özellikle 2 hafta içinde olumlu düzelmeler gözlenmiştir. Ayrıca, iyileştirici etkilerin uyarı verilen bölgeye mi, uyarının sıklığına mı yoksa uyarının yoğunluğuna mı bağlı olduğuna karar verebilmek için daha fazla çalışma yapmak gerekmektedir (11).

Pascual-Leona ve ark. farmakoterapiye dirençli tekrarlayan unipolar depresyon hastalarında yalancı kontrollü olarak sol prefrontal kortekse uygulanan rTMS (revers TMS) ile sağ veya diğer lokalizasyonlara uygulanan rTMS'yi karşılaştırmıştır. Hastalar 5 günlük TMS tedavisi uygulamasının ardından gelecek 4 hafta boyunca değerlendirilmeye alınmıştır. İlk 2 hafta boyunca yalancı kontrollü olarak sol prefrontal kortekse uygulanan rTMS'den diğer lokalizasyonlara göre belirgin olarak daha iyi sonuçlar alınmış, bununla birlikte 3. haftadan sonra belirgin bir yarar meydana gelmediği bildirilmiştir.

George ve ark. unipolar depresyonlu veya bipolar-II depresyonlu 12 ayaktan tedavi hastasını yalancı kontrollü karşılaştırmalı çalışmaya almıştır. Bu çalışmada 10 günlük tedavi kürüyle ilgili olarak Hamilton Depresyon Ölçeğinde (HDÖ) yalancı karşılaştırmalı grupta daha fazla olmak üzere belirgin olarak daha geniş düşüş olmuştur. Escweiler ve ark. yalancı rTMS vererek 5 gün boyunca karşılaştırmalı bir çalışma yaptığı 12 hastanın 4'ünün gerçek rTMS'ye HDÖ'de % 30'un üzerinde düşüşle cevap verirken, sadece 10 hastadan birinin yalancı rTMS'ye cevap verdiğini bildirmiştir. Bununla birlikte 2. haftada gruplar arasında belirgin farklılığın olmadığı saptanmıştır.

Garcia-Toro ve ark. tarafından, 2 kürüklük farmakoterapi ardından başarısız olmuş depresyon hastalarında yapılan bir çalışmada hastalara, gruplara rasgele seçilen rTMS veya yalancı tedaviden biri uygulanmıştır. Tedavi grubunda HDÖ değeri belirgin olarak düşmüş, 17 hastanın 5'inin remisyona girdiği tespit edilmiş, HDÖ'de % 50'nin üzerinde düşüş bulunmuştur. Sonraki açık fazda araştırmacılar, tedavi süresi ve stimulus yoğunluğunda artışla daha iyi sonuçlar elde etmiştir. Loo ve ark.'nın yaptıkları karşılaştırmalı bir çalışmada major depresif epizot geçiren 18 hastaya ilk iki haftada yalancı veya rTMS tedaviden biri uygulanmış, hem yalancı, hem de rTMS alan hastaların HDÖ değerlerinde belirgin azalma saptanmış ve bu çalışmada yalancı tedavinin aktif olabileceği önerilmiştir. Benzer olarak sertraline antidepresan tedaviye başlanan çalışmasında Garcia-Toro ve ark. hastaların yalancı rTMS tedavisinden fazla yarar görmediğini bulmuştur (16).

Pascual-Leona tarafından düzenlenen bir çalışmada anatomik alanlar test edilmiş, en etkili rTMS sonuçlarının sol prefrontal kortekse uygulama sonucunda ortaya çıktığı gözlenmiştir.

Eschweiler ve ark. ile Berman ve ark. farmakoterapiye dirençli 20 major depresyonlu hastada bir çalışma yapmıştır. 2 haftanın üzerinde 10 rTMS alan 10 hastadan 1 hasta tedaviye tam cevap verirken, 3 hasta kısmi cevap vermiştir. Benzer olarak George ve ark. nonpsikotik depresyonlu ayaktan izlenen hastaları 5 ile 20 rTMS kürü veya yalancı rTMS ile tedavi etmiş, rTMS alan 20 hastanın 9'unda (% 45) HDÖ skorlarında % 50'nin üzerinde düşüş gözlenmiştir. Yalancı rTMS grubu ise, tedaviye cevap vermemiştir.

Benzer olarak düzenlenen iki çalışma sırasında 3 farklılık saptanmıştır:

1. Berman ve ark. ilaç tedavisine dirençli hastaları rTMS'ye cevaplı bulmuştur.
2. Berman ve ark., George ve ark.'nın kullandığı % 100 motor stimulus ile karşılaştırılmalı olarak % 80 motor stimulus kullanmıştır.
3. 20 Hz. rTMS alana göre 5 Hz. alanlar (sıklık ve/veya yoğunluk göreceli bir parametre olarak kabul edildiğinde) daha iyi sonuçlar vermiştir.

Klein ve ark. rezistan major depresyonlu yatarak tedavi gören 35 hastanın 17'sinde 10 uygulama sonrası sağ prefrontal kortekse uygulanan düşük frekanslı rTMS ile HDÖ değerlerinde %50 oranında düşüş bulunmuştur. Araştırmacılar rTMS'nin sağ taraf etkileri üzerinde daha geniş ve kesin çalışmalar yapmış ve sağ prefrontal kortekste rTMS'nin etkili olmakla birlikte daha fazla çalışmayı gerektirdiğini belirtmiştir. Depresyonda beyin fonksiyonlarında teorik olarak asimetrik değişikliklerin olabileceği bu tip çalışmalarla desteklenmiştir.

Sol prefrontal kortekse yapılan EKT ile karşılaştırılmalı 4 yüksek frekanslı rTMS çalışması vardır. Bu çalışmalar daha iyi etki profiline sahip olması ve daha iyi tolere edilebilen bir seçenek olması nedeniyle özellikle önemlidir. 20 hastanın 16'sı (%80) EKT'ye cevaplı bulunmuş fakat sadece 9 (%45) hasta rTMS'ye tam cevap vermiştir. Bununla birlikte psikotik öykünün varlığına veya yokluğuna göre tablo değişik şekillerde ortaya çıkabilir. Psikotik hastalarda EKT belirgin şekilde rTMS'den daha üstündür. Diğer çalışmalarda 10 hastanın tümünün, 11 hastadan 7'sinin (% 60) ve 11 hastadan 7'sinin (% 64) EKT'ye cevaplı olduğu saptanmıştır.

Diğer bir çalışmada psikotik olmayan major depresyonlu 4 haftalık antidepresan tedaviye yanıtı olmayan hastalar tedaviye alınmıştır. EKT grubunda % 60 hasta tedaviye cevaplarken, rTMS grubunda % 55 hasta cevaplı bulunmuştur. Bu ça-

İşmada rTMS ve EKT alan hastalarda benzer remisyon oranlarının olduğu saptanmıştır.

Bu çalışmalarda uzun dönemli izlem olmaması önemli bir sınırlayıcıdır. Gelecek zamanlarda rTMS'nin antidepresan etkilerinin hangi yolla olduğu sorularına yol açılmıştır. Randomize olarak EKT veya rTMS kabul eden hastalar 3-6 ay boyunca takip edilmiş, 2 grup arasında relaps açısından belirgin farklılık bulunmamıştır. Tekrarlanan rTMS ve EKT sonuçlarının benzer olduğu kanıtlanmıştır.

Bermans ve George, rTMS'nin eşsiz bir tedavi olduğunu söylemiştir.

Pridmore ve ark. uzun bir tedavi kürünü ayrı olarak uygulamıştır. 15 günlük ilk tedavi izlenimlerine göre Visual analog skala değerleri hastaların iyileşme yönünde bulgular verdiğini, ayrıca rTMS'nin birikici yararlarının devam ettiğini gözlemlemişlerdir. Bu eğilim tedaviye dirençli depresyonlarda da bulunmuş, ancak öncelikle rTMS ile tedavinin zor olabileceği düşünülmüştür.

Pascual-Leone ve ark. psikotik bulgu yokluğunun tedavi başarısı için bir gösterge olabileceğini bildirmiştir. Bu noktada psikotik depresyonlu hastalarda rTMS'ye zayıf cevap ile genel veya değişik TMS parametrelerinin olası daha uzun tedaviye eğilimin bir göstergesi olabileceği gibi cevaplanması gereken olaylar açık değildir.

Her ne kadar her yaşta TMS kullanılabilir denilse de Figiel ve ark. ile Kozel ve ark. yaşlı hastalarda rTMS cevabının daha kötü olduğunu gözlemlemiştir. Yaşlı hastalarda ve 65 yaş üzerinde başlayan depresyonlarda yaşla ilgili olarak tedavi yanıtı düşük bulunmuştur. Daha uzun süreli ve yüksek doz rTMS çalışmaları ile yaş arasında bir ilişkinin varlığı bildirilmiştir. Başlangıç

niteliğindeki bulgular tedavinin başarısı için bir gösterge olabilir. Küçük bir çalışmada rTMS ile, major depresyonlu hastalarda relapstan sonra belirgin bir iyileşmenin olduğu gözlenmiştir. Bununla birlikte 2 çalışmada EKT'ye göre rTMS cevabının daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Teneback ve ark. depresyonlu hastaları yüksek frekanslı rTMS öncesi ve sonrasında PET ile değerlendirmiştir. rTMS'ye cevaplı hastalarda inferior frontal lobta baseline aktivitenin cevapsızlara göre daha fazla yükseldiği bulunmuştur. Bu bölgedeki aktivite, yüksek frekanslı rTMS başarısı için öngörücü olabilir. Kimbrell ve ark. sol prefrontal kortekse TMS uygulanan depresyon hastaların PET analizleriyle glikoz metabolizmasını ölçmüş ve serebellum, tüm temporal lop, anterior singulat ve oksipital bölgelerde 20 Hz.'lik tedaviye pozitif cevapla ilgili hipometabolizm ile 1 Hz.'lik tedaviyle meydana gelen iyileşmeyle ilgili hiperaktivite bulmuştur.

Major depresyonlu hastalara DLPFK'ye yüksek frekanslı TMS uygulandığında düzelme tespit edilmiştir. Başka bir çalışmada ilaca dirençli olan 6 hastaya günde 5 kez TMS uygulandığında depresyon skorlarının % 26 oranında düştüğü saptanmıştır. İki hastada da ileri derecede düzelme olduğu gözlenmiştir. 50 serilik bir çalışmada ise, günde 5 kez TMS uygulanan hastalarda depresyon skorlarının %42 düştüğü, fakat yaşları 65 ten yukarı olan hastalarda TMS'nin etkili olmadığı saptanmıştır.

Depresyon tedavisinde TMS ile EKT'nin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada psikotik depresyonda EKT'nin daha üstün olduğu, psikotik olmayan depresyonlarda ise, EKT ile TMS arasında etkinlik yönünden farklılık bulunmadığı bildirilmiştir. Başka bir yaklaşım ise, depresyonda EKT ve TMS'nin beraber kullanılması önerilmiş, bu şekilde yapılan uygulamalarda EKT sa-

yısının daha az olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak TMS'nin depresyon üzerine etkisinin EKT gibi tüm antidepressanlardan daha hızlı başladığı kanaatine varılmıştır (17,18).

C. Manide TMS

EKT'nin depresyonda olduğu kadar manide de etkili olmasından yola çıkılarak EKT benzeri etkileri nedeniyle TMS, manide kullanılmıştır.

DSM-4 tanı kriterlerine göre mani tanısı konmuş hastalara sağ ve sol frontal olmak üzere TMS uygulanmış, sağ frontal loba TMS uygulanmasında manik epizodun şiddeti azalmıştır. Bazı araştırmacılar nöreleptik ile birlikte TMS'nin indüklediği konvülsiyonun risk olabileceğini ileri sürmüşlerse de yapılan çalışmalarda hastalarda herhangi bir nöbet gözlenmemiştir. TMS, EKT ve antikonvülzanlarda olduğu gibi nöbet eşiğini yükselttiğinden TMS'nin anti-bipolar etkinliğinin olduğu sonucuna ulaşılmıştır (18,19).

D. Katatonide TMS

EKT katatoninin spesifik tedavisidir. Katatonide EKT benzeri etkisi nedeniyle TMS kullanılmaktadır. Katatonik hastalara yüksek frekanslı ve günde 20 kez yapılan TMS'nin yararlı olduğu bulunmuştur.

E. Obsessif Kompulsif Bozuklukta TMS

OKB modelleri, prefrontal korteks (orbitofrontal korteks, dorsolateral prefrontal korteks dahil) paralimbik yapılar, (singulat, anterior temporal, parahipokampal, insular korteks) bazal ganglionlar (nucleus caudatus, putamen, globus pallidus) ve talamusu içerir. Bu bölgelerle ilişkili kognitif ve afektif süreçler düşünce ve duyguların oluşumunu sağlar. OKB'nin nörobiyolojik

modellerinde kortiko-striato-pallido-talamik (CSPT) devrelerinde anormal faaliyetlerin olduğu vurgulanmaktadır.

Bir görüşe göre, anomali odağı orbitofrontal kortekstir. Genel hipoteze göre, OKB belirtileri, kortikal bilgi girdisinin bazal ganglionlarca yetersiz filtre edilmesi sonucunda ortaya çıkar. Bu durumda serebral kortekste disregülasyon artarak eksitator talamik çıkış sonucu kortekste artmış aberan faaliyetler oluşur. Çeşitli nörogörüntüleme çalışmalarında OKB'de bazal ganglion arazi saptanmıştır. Bu da strial disfonksiyonun lehinedir.

İlaç almayan OKB'lilerde prefrontal kortekste metabolizma ve perfüzyonda artış sıkça bildirilen bir bulgudur. OKB'nin SSRI ve davranış terapisi ile tedavisi sonucunda hiperfrontallitede normalleşme olduğu gözlenmiştir. Tedaviye yantısız OKB'de stereotaktik anterior kapsulotomi ile spesifik olarak prefrontal-subkortikal bağlan-taların kesilmesi sonucunda prefrontal metabolizmada ve OKB belirtilerde azalma olduğu saptanmıştır. TMS'nin prefrontal faaliyetleri değiştirerek OKB belirtilerini etkileyebileceği düşünülmektedir.

Yapılan bir çalışmada 12 OKB hastasına uygulanan sağ lateral prefrontal TMS sonrasında kompulsif belirtilerde azalma olduğu, sol prefrontal veya parieto-okspital stimulus sonrasında bir etkinin olmadığı saptanmıştır.

TMS kompulsif dürtü oluşturan kortikal faaliyetleri ve subkortikal bölgedeki faaliyetleri artırarak kompulsyonları önlemektedir (20-22).

F. Posttravmatik Stres Bozukluğunda TMS

Amigdal, hipokampus, medial prefrontal korteks, anterior singulat girus korku, şartlandırma

ve yok etme ile ilgili beyin bölgeleridir.

MRI çalışmalarında PTSD'lilerde hipokampus hacmi anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Ayrıca, MR spektrometre çalışmalarında sağ hipokampal bölgede N-asetil aspartat düzeylerinde de düşüklük saptanmıştır. PET'de travmatik olayın hatırlanmasının limbik, paralimbik, frontal korteks yapılarında perfüzyon artışı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. PTSD'ye ilişkin subkortikal faaliyetler prefrontal kortekste düzenlenmektedir. TMS uygulanan PTSD olgularında anlamlı düzeyde düzelme görülmüşse de TMS'nin PTSD'de tedavi edici etkisi olduğuna dair bilgiler çok başlangıç aşamasındadır.

G. Kekemelik ve Torette Sendromunda TMS

Konuşma yetisi sinir sisteminde serebral korteksin bazı bölgeleri, bazal ganglionlar, talamus ve serebellumun kortikal ve nükleer bölgelerini de içine alan çok geniş bir alanla ilgilidir.

Davranış tedavisi ve TMS, çocukluk çağındaki kekemelik vakalarında iyi yanıt verirken, adolesan ve yetişkinlerin bu tedavilere çok daha dirençli olduğu saptanmıştır. Tamamen düzelme şansları ise çok azdır.

H. Nörolojik Hastalıklarda TMS

TMS Parkinson hastalığının belirtilerini iyileştirmede kullanılmaktadır. TMS müsküler aktivitede geçici ve istem dışı bir duraklama yapar. Fizyolojik temelleri karışık olmakla birlikte kortikal ve spinal nöronlarda refrakter bir hipoeksitabilite olduğu bilinmektedir. TMS, kortikospinal nöronları daha çok kortikal internöronal yollarda transsinaptik olarak aktive eder. Araştırmalarda Parkinsonlu hastalarda azalmış intrakortikal inhibisyonun varlığı tespit edilmiştir. Bu hastalarda L-dopa alımından sonra in-

trakranial inhibisyonda parsiyel bir düzelme olur. TMS'nin bradikinezideki etkileri dopaminergik medikasyonlarda olduğu gibi kortikospinal sistemlerdeki anormallikleri düzelterek meydana gelir.

I. Epilepside TMS

TMS inhibisyonu, jeneralize kortikal myokonuslu hastalarda karbamazepin, fenitoin ve lamotrijin gibi motor eşiği yükseltir ve sodyum ve kalsium kanallarının açılmasını sağlar. Membrana bağlı nöronal eksitabiliteyi artırır. Motor eşikler genellikle kortikospinal sistemin belirgin bir bölümünde hasar varsa yükselmektedir. Bu da daha çok strok sonucunda ve spinal kord yaralanmalarında olur. Bu nedenle stroklarda da TMS yararlıdır (23).

TMS'İN YAN ETKİLERİ

1. Epileptik Nöbet Oluşturma

Yüksek frekans ve çok sayıda TMS uygulandığında ve MEP eşiği normalin üstünde olan hastalarda epileptik nöbetler oluşabilmektedir. Epileptojenik olan neokorteksin ve motor korteksin sürekli stimülasyonundan kaçınmak gerekir.

TMS sağlıklı kişilerde nöbete sebep olmamaktadır. Fakat çoğunda ilk iki günde normale dönen EEG patolojilerine yol açabilmektedir. Bu nedenle nöbet riski taşıyan hastaların araştırılması, tedaviden önce hastalara dikkatli bir nörolojik muayenenin yapılması gerekmektedir.

Epilepsi riski olan hasta grupları şunlardır:

1. Lokal ve jeneralize ensefalopati kişiler veya ciddi epileptojenik olabilecek kafa travması, nörolojik muayenede serebral disfonksiyon gösteren hastalar,
2. Antiepileptik tedavi almayan ve daha önce te-

davi edilmemiş epileptik hastalar,

3. Birinci derece yakınlarında idiyopatik epilepsisi olanlar,

4. Daha önce nöbet eşiğini düşürücü tedavi alanlar,

5. Ağır alkol bağımlılığı olanlarda eğer alkol alımı durursa nöbet riski artabilir.

6. Kokain vb. epileptojenik madde aldığı düşünülen kişiler,

7. Kalp hastalığı veya intrakranial basınç artışı olan kişilerde nöbetin uzamasından dolayı risk altındadır.

2. Kognitif Yan Etkiler

TMS, bazı kişilerde 1-2 saat süren kognitif bozukluklara yol açabilmektedir. Kognitif bozukluklar daha çok yüksek frekansda ve uzun süre TMS uygulanan hastalarda görülür.

3. Kafa Bölgesinde (İçinde ve Üstünde) İletken veya Paramanyetik Cisimlere TMS'nin Etkisi

Tıpkı MRI gibi TMSde paramanyetik cisimleri hareket ettirebilir. TMS'de de bu nedenle MRI gibi önlem alınmalıdır.

4. İşitme Üzerine Etkisi

TMS yüksek enerjili ses üreterek işitme üzerinde ciddi sorunlar yaratır. Bunu önlemek için tıkaçlar kullanılmalıdır.

5. Baş ağrısı

Kasların uyarılmasına bağlı olarak lokal ağrı oluşturur (24-27).

6. Hamilelikte TMS

TMS'nin gebe üzerinde etkisi kesin olarak bilin-

memekle beraber hamile bir kadın TMS'ye veya diğer güçlü elektromanyetik alanlara maruz bırakılmamalı, ancak yarar riskten fazla olacaksa TMS uygulanmasına karar verilmelidir. Doğurganlık çağındaki kadınlara TMS uygulanacaksa mutlaka araştırılmalıdır.

7. Çocuklarda TMS

TMS stimülasyonlarının gelişen beyin üzerine özel etkileri ve farelerle yapılan çalışmalarda elektriksel stimülasyon genç hayvanlarda yaşlı hayvanlardan daha uzun dönem sinaptik potansiyele bağlı ultrastrüktürel değişikliklere neden olmaktadır. Bu nedenle çocuklara TMS uygulanırken dikkatli olmalıdır.

TMS ve EKT arasındaki farklar

EKT	TMS
Nöbetlere dayanır	Nöbet yoktur
Hafıza bozulur	Hafıza bozukluğu yok veya kısa sürelidir
Anestezi gerekir	Anestezi gerekmez
Antidepresan etkisi vardır	Antidepresan etkisi daha az belgelenmiştir

KAYNAKLAR

1. Barker AT, Freeston IL, Jarraft JA, et al: Magnetic stimulation of the human nervous system: an introduction and basic principles, in Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology, Edited by Chokroverty S. Boston. Butterworth's. 1989, pp.55-72.
2. Geddes LA: History of magnetic stimulation of nervous system. J Clin Neurophysiol 8: 3-9, 1991.
3. Abdeen MA, Stuchley MA: Modelling of magnetic field stimulation of bent neurons. IEEE. Trans Biomed Eng 41: 1092-1095, 1994.
4. Cohen LG, Cuffin BN: Developing a more focal magnetic stimulator, 1: some basic principles, J Clin Neurophysiol 8(1): 102-111, 1991.
5. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, et al: Grisaru N, Chudakov B, Yraoslavsky U, et al: TMS in mania a controlled study. Am J Psychiatry 155: 1608-1610, 1998
6. Benecke R, Meyer BU, Schonle P, et al: Transcranial magnetic stimulation of the human brain response in musc-

- les supplied by cranial nerves. *Exp Brain Res* 71: 623-632, 1988.
7. Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH, Tononi G: Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. *Schizophr Res* 71(1): 1-16, 2004.
 8. Harrison LK, Owens DG, Johnstone EC, Ebmeier KP: Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 127(1-2): 9-17, 2004.
 9. Abarbanel JM, Lemberg T, Yaroslavski U, et al: Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 40: 148-150, 1996.
 10. Davey NJ, Puri BK, Lewis HS, et al: Effects of antipsychotic medication on electromyographic responses to cranial magnetic stimulation of the motor cortex in schizophrenia. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 63: 468-473, 1997.
 11. Grisaru N, Yaroslavsky U, Abarbanel J, et al: Transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 4: 287-288, 1994.
 12. Davey NJ, Puri BK: On electromyographic responses to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in schizophrenia. *J Neuro Neurosurg Psychiatry* 63:468-473, 1998.
 13. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA, Daskalakis ZJ, de Castella A, Bradshaw JL, Kulkarni J: Motor cortical excitability and clinical response to rTMS in depression. *J Affect Disord* 82(1): 71-6, 2004.
 14. McIntosh AM, Semple D, Tasker K, Harrison LK, Owens DG, Johnstone EC, Ebmeier KP: Transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations in schizophrenia. *Psychiatry Res* 127(1-2): 9-17, 2004.
 15. Ari A, Gershon, Pinhas N, Dannon, Leon Grunhaus: Transcranial Magnetic Stimulation in the Treatment of Depression; *Am J Psychiatry* 160: 835-845, 2003.
 16. Szuba MP, O'Reardon JP, Rai AS, Snyder-Kastenberg J, Amsterdam JD, Gettes DR, Wassermann E, Evans DL: Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. Li X, Nahas Z, Anderson B, Kozel FA, George MS.
 17. Li X, Nahas Z, Anderson B, Kozel FA, George MS: Can left prefrontal rTMS be used as a maintenance treatment for bipolar depression? *Depress Anxiety* 20(2): 98-100, 2004.
 18. Bush G, Fink M, Petrides G, et al: Catatonia. II; treatment with lorazepam and electroconvulsive therapy. *Acta Psychiatr Scand* 93: 137-143; 1996.
 19. Koppi S, Conca A, Swoboda E, et al: Transcranial magnetic stimulation: a new therapeutic approach to the treatment of depression? a pilot study. *Wien Med Wochenschr* 146-49-54, 1996.
 20. Aylward EH, Haris GJ, Hoehn-Saric R, et al: Normal caudate nucleus in obsessive compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 53: 577-584, 1996.
 21. Greenberg BD, Ziemann U, Harmon A, et al: Reduced intracortical inhibition in obsessive-compulsive disorder on transcranial magnetic stimulation. *Lancet* 352: 881-882, 1998.
 22. Berardelli A, Rona S, Inghilleri M, et al: Cortical inhibition in Parkinson's disease: a study with paired magnetic stimulation. *Brain* 119: 71-77, 1996
 23. Seibner HR, Mentschel C, Auer C, et al: Repetitive transcranial magnetic stimulation has a beneficial effect on bradykinesia in Parkinson's disease. *Neuro report* 10: 589-594, 1999.
 24. Schrader LM, Stern JM, Koski L, Nuwer MR, Engel J Jr: Seizure incidence during single and paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS) in individuals with epilepsy. *Clin Neurophysiol* 115(12): 2728-37, 2004.
 25. Scalise A, Cadore IP, Gigli GL: Motor cortex excitability in restless legs syndrome. *Sleep Med* 5(4): 393-6, 2004.
 26. Spiegel J, Fuss G, Krick C, Dillmann U: Impact of different stimulation types on orthostatic tremor. *Clin Neurophysiol* 115(3): 569-75, 2004.
 27. Nardone R, Buffone EC, Matullo MF, Tezzon F: Motor cortex excitability in transient global amnesia. *Neurol* 251(1): 42-6, 2004.