

Çocuk ve Ergen Psikiyatri Alanında Transkraniyal Manyetik Uyarım Uygulamaları

Transcranial Magnetic Stimulation Applications in Child and Adolescent Psychiatry

© Gülsüm Yitik Tonkaz¹, © Gonca Özyurt²

¹Giresun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği, Giresun, Türkiye

²İzmir Katip Çelebi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

ÖZ

Transkraniyal manyetik uyarım (TMU), nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde ve nörofizyolojik araştırmalarda kullanılmaya başlanan yeni bir yöntemdir. Bu gözden geçirmede çocuk ve ergen psikiyatri alanında TMU uygulamaları hakkında güncel bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır. Çalışma kapsamında çeşitli veri tabanlarından “TMU”, “adolesan depresyon”, “otizm spektrum bozukluğu (OSB)”, “Tourette sendromu (TS)”, “Şizofreni” ve “Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)” anahtar kelimeleri kullanılarak ulaşılabilen, çocuk ve ergenlik dönemiyle ilgili, İngilizce ve Türkçe dilinde yayınlanmış toplam 60 makale gözden geçirilmiştir. Yapılan çalışmalar, çocuk ve ergen psikiyatri alanında adolesan depresyonu, TS, OSB, DEHB, şizofreni tanılı olgulardan uygun olgular seçilerek, TMU’nun güvenle uygulanabileceğini ve tedaviye katkıda bulunabileceğini ortaya koymuştur. Çocuk ve ergen ruh sağlığı ve hastalıkları alanında özellikle tedaviye yanıt alınmayan durumlarda TMU tedavisi de mutlaka akılda tutulmalıdır. Bu konuda yapılacak uzunlamasına çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Depresyon, otizm, tik, transkraniyal manyetik uyarım

ABSTRACT

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a new method that has been used in the treatment of neurological and psychiatric diseases and neurophysiological research. The aim of this review was to evaluate articles about TMS applications in child and adolescent psychiatry. “TMS”, “Adolescent depression”, “Autism spectrum disorder (ASD)”, “Tourette syndrome (TS)”, “Schizophrenia” and “Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)” keywords were used to identify relevant studies. A total of 60 articles in Turkish and English were examined. Studies have shown that TMS can be used safely as an alternative treatment method for diseases such as treatment-resistant adolescent depression, TS, ASD, attention deficit hyperactivity disorder, and schizophrenia when appropriate cases are selected. In child and adolescent psychiatry, TMS treatment should be kept in mind, especially in cases in which the patient does not respond to treatment. Longitudinal studies on this subject are needed.

Keywords: Depression, autism, tic, transcranial magnetic stimulation

Giriş

Transkraniyal manyetik uyarım (TMU), nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde ve nörofizyolojik araştırmalarda kullanılmaya başlanan yeni bir yöntemdir. Bu yöntem, elektrik ve manyetik alan enerjisinin birbirine dönüşebilmesi ilkesine dayanmaktadır.¹

TMU uygulamalarının tarihte ilk kez fizikçi bir hekim olan Arsene d’Arsonval tarafından uygulandığı bildirilmiştir.² Modern TMU uygulamaları ise 1985 yılında Barker ve ark.³ tarafından kullanılmaya başlanmıştır. Bu uygulamaların, Amerikan İlaç ve Gıda Dairesi (FDA) tarafından onaylanması ise 2008 yılında olmuştur. İlk olarak ilaç tedavisine dirençli erişkin depresyon olgularında tedavi seçeneği olarak uygulanmaya başlanmıştır.⁴

2018 yılında ise erişkin obsesif kompulsif bozukluk (OKB) hastalarında kullanımı için onay almıştır.⁵

TMU cihazı, manyetik alan oluşturan bir depolama kapasitörü, bir uyarıcı bobin (coil) ve zamanlama sisteminden oluşmaktadır. Saçlı deriye tutulan bir bobin aracılığıyla oluşturulan manyetik alan, bobinin altındaki kortikal nöronları indükleyerek bölgesel bir depolarizasyon oluşturur ve bu depolarizasyon, sinaptik bağlantılar ile ilgili bölgelere yayılır.⁶ Bu uyarımlar, beyinde bölgesel ya da genel aktivite değişiklikleri ile sonuçlanır. TMU uygulamalarının etkinliği kullanılan bobinin özelliğine, uygulanma sırasındaki yerleşimine, frekansına, atım süresine ve sayısına bağlı olarak değişiklik gösterebilmektedir.⁷ TMU’nun yaygın olarak kullanılan üç türü bulunmaktadır: Tek faz uyarım (single pulse), çift faz uyarım (paired-pulse) ve tekrarlayıcı

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Gülsüm Yitik Tonkaz, Giresun Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk ve Ergen Psikiyatrisi Kliniği, Giresun, Türkiye

Tel.: +90 454 216 11 08 **E-posta:** gulsumyitik@gmail.com **ORCID:** orcid.org/0000-0001-7195-2293

Geliş Tarihi/Received: 01.06.2022 **Kabul Tarihi/Accepted:** 05.09.2022



(repetitive) TMU. Tek uyarım ve eşleştirilmiş uyarım TMU daha çok nörofizyolojik araştırmalar için kullanılırken; tekrarlayıcı TMU (r-TMU) daha çok tedavi amaçlı kullanılmaktadır.⁸ Bu uygulamalarda düşük frekanslı (1 Hz ve altı) ve yüksek frekanslı (1 Hz üstü) olmak üzere iki farklı kullanım gözlemlenmektedir. Düşük frekanslı uyarımların etkilediği bölgenin aktivitesini baskıladığı; yüksek frekanslı uyarımların ise artırdığı bildirilmiştir.⁹ Tek faz uyarım TMU, primer motor korteks (M1) bölgesine uygulanır. Uygulama sonrası nörokimyasal değişiklikler ile bir elektriksel uyarı oluşur. Bu uyarım, kortikospinal yollar aracılığıyla periferik kaslara iletilir ve kasta kasılmaya sebep olur. Bu uyarımın, karşı periferik kasta oluşturduğu elektriksel potansiyel "motor uyarılmış potansiyel" olarak tanımlanır.¹⁰ Bu uyarımın, kortikospinal uyarlabilirliğin göstergesi olarak kullanılabilmesi¹¹ bildirilse de sonraki yıllarda yapılan çalışmalar bu durumun intrakortikal bağlantıların işlevselliği hakkında da bilgi verebileceği bildirilmiştir.¹² Başparmağın abduktör pollicis brevis kasında seğirmeye sebep olduğu en düşük şiddetteki uyarım ise "motor eşik (ME)" değer olarak tanımlanır. ME değerinin yüzdesi TMU uygulamasının şiddetini belirlemede kullanılır. Tedavi dozu için atım şiddeti genellikle %80 ila %120 arasında değişmektedir. Örneğin depresyon hastalarında çoğunlukla ME'nin %120'si şiddetinde uygulandığı bildirilmektedir.^{13,14} Tek faz uyarım TMU çalışmaları genellikle elektromiyografi (EMG) ile birlikte yapılmaktadır.

Çift faz uyarım TMU, intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyon (kolaylaştırma) işlemleri hakkında bilgi almak için geliştirilmiştir.¹⁵ Çift faz uyarım TMU uygulamasında M1 üzerine farklı zamanlarda iki uyarım verilmektedir. Bunlardan ilki "durum uyarımı" (CS); ikincisi ise "test uyarımı"dır (TS). Eşik altı CS ve eşik üstü TS arasındaki süre 1-6 msn arasında olduğu zaman MEP'te baskılanma olur ve bu durumun Gama aminobütirik asit tip A (GABA-A) reseptörleri ile ilişkili kısa interval intrakortikal inhibisyonu (SICI) yansıttığı düşünülür.¹⁶ İki uyarım arasındaki süre 10-25 msn çıktığı zaman ise sonuç MEP oluşumu kolaylaşır. Bu durum ise N-metil-D-aspartat (NMDA) glutamat reseptörü, GABA-A reseptörü ve nöradrenalin (NA) reseptörleri ile intrakortikal fasilitasyonu (ICF) gösterdiği düşünülür.¹⁵ Eğer her iki uyarım da eşik üstü ve iki uyarım arası 50-200 msn ise GABA-B reseptörü ile ilişkili uzun interval intrakortikal inhibisyonu (LICI) değerlendirmek için kullanılır.¹⁷ R-TMU ise çeşitli frekans ve şiddette uyarımlar ile hedef bölgede kalıcı değişiklikler oluşturabilmek için geliştirilmiştir. Uzun süreli uyarımların, GABAerjik ara nöronlar, NMDA glutamat reseptörleri aracılığıyla sinaptik bağlantıları etkileyerek, kortikal plastisiteyi değiştirebileceği düşünülmektedir.^{15,18} Ayrıca bazı çalışmalarda r-TMU uygulamalarının nöronlar içerisinde NMDA reseptör bağımlı uzun süreli potensiyasyon (long term potentiation) ve uzun süreli depresyon mekanizmalarını etkilediği bildirilmektedir.¹⁵ TMU'nun etki mekanizması tam olarak bilinmese de membran potansiyelinde değişiklik, nöroplastisite, nörogenesis, kortikal eksitabilite, nöromodülasyon, nörotransmitterlerin ve nörotrofik faktörlerin salınımında değişiklikler gibi pek çok etkisi olduğu düşünülmektedir.¹⁹ TMU uygulamaları sırasında en sık bildirilen yan etki baş ağrısı (%11,5) iken; diğer yan etkiler saçlı deride

hassasiyet (%2,5), iştme eşğinde değişiklikler ve nadiren de olsa epilepsi ve senkoptur.²⁰ Ayrıca yapılan çalışmalarda TMU'nun uzun süreli bilişsel, nörolojik veya kardiyovasküler kalıcı bir yan etkisi olmadığı bildirilmiştir.²¹ Son yıllarda yapılan çalışmalar TMU'nun güvenilir bir tedavi yöntemi olduğunu göstermiş ve uluslararası uzman görüşünü içeren bir konsensüs hazırlanmıştır.²² Girişimsel olmayan bir yöntem olan TMU, depresyon başta olmak üzere, travma sonrası stres bozukluğu, OKB gibi psikiyatrik hastalıklarda; inme, hareket bozuklukları, amiyotrofik lateral skleroz, epilepsi, multipl skleroz, vb. nörolojik hastalıkların tedavisinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.²² Çocuk ve ergen psikiyatri kliniklerinde kullanımı ise henüz sınırlıdır. Bu alanda yapılan çalışmalar genellikle olgu sunumu ya da pilot çalışmalar şeklindedir. TMU uygulamaları, çocuk ve ergen psikiyatri alanında daha çok tedaviye dirençli ergen depresyonu üzerine odaklansa da; dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB), otizm spektrum bozukluğu (OSB), tik bozukluğu [Tourette sendromu (TS)] ve erken başlangıçlı şizofreni tedavisinde etkili olabileceği bildirilmiştir.²³

Bu derlemede, çocuk ve ergen psikiyatri alanında TMU uygulamaları hakkında güncel bilgilerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Major Depresif Bozukluk

Ergenlikte görülen depresyon, akademik başarısızlık, iş gücü kaybı, madde kötüye kullanım bozukluğu, ergen gebeliği ve tamamlanmış intihar girişimiyle sonuçlanabilen önemli bir sağlık sorunudur.²⁴ Epidemiyolojik çalışmalarda yaşam boyu yaygınlığı %14-20 olarak bildirilmiştir.²⁵ Ergenlikte depresyonun, ilaç tedavisine geç yanıt vermesi, komorbid durumların varlığı ve sık görülen nüksler alternatif tedavi arayışını gündeme getirmiştir. Psikoterapi (bilişsel davranışçı terapi) ile ilaç tedavisinin (seçici serotonin geri alım inhibitörü) birlikte denemesine rağmen yanıtı olmayan olgularda r-TMU uygulamaları araştırılan bir tedavi yöntemi haline gelmiştir. TMU'nun, depresyonda bozulan kortikal GABAerjik ve glutamaterjik yollar arasındaki dengeyi düzenleyerek tedaviye katkı sağladığı düşünülmektedir.²⁶ FDA, erişkin depresyonda sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFC), %120 MT şiddetinde, 10 Hz frekansında TMU uygulamasını 4-6 hafta süresince önermektedir.²² Depresyonun olumsuz düşünceler, anhedoni, motivasyon kaybı, intihar düşüncesi gibi belirtilerine sol DLPFC'e uygulanan yüksek frekanslı (10 Hz) r-TMU uygulamalarının; anksiyete, uykusuzluk, iritabilite, ajitasyon gibi belirtilerine ise sağ DLPFC'e uygulanan düşük frekanslı (1 Hz) r-TMU uygulamalarının faydalı olduğu bildirilmektedir.²⁷ Ergenlikte depresyon tedavisine yönelik r-TMU uygulamaları ile ilgili çalışmalar son yıllarda artmaya başlamıştır. Bu alandaki çalışmalar çoğunlukla olgu serisi ya da pilot çalışmalardan oluşmaktadır. Tablo 1'de yapılan çalışmalar ile ilgili bilgiler sunulmuştur.

Depresyon, TMU tedavisi ile ilgili en çok çalışılan psikiyatrik hastalıklardan biridir. Yapılan çalışmalarda elde edilen veriler arasında farklılıklar bulunsada, TMU uygulamalarının depresyon tedavisinde alternatif bir tedavi yöntemi olabileceği, güvenilir ve iyi tolere edilebilen bir yöntem olduğu düşünülmektedir.

Bununla birlikte, adolesan ve çocukluk döneminde kullanımı için randomize kontrollü, geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Otizm Spektrum Bozukluğu

TMU uygulamaları, hem otizmin etiolojisine yönelik yapılan nörofizyolojik çalışmalarda hem de tedavi denemelerinde kullanılmaktadır.

Son zamanlarda otizm etiolojisine yönelik yapılan çalışmalar, beyinde nöronal ağ oluşumunda işlev bozukluğu, anormal sinaptik plastisite ve kortikal eksitasyon/inhibisyon oranında değişiklikleri içeren atipik beyin gelişimi üzerine odaklanmıştır.²⁸ TMU uygulamalarının erişkinlerde ve ergenlerde kullanımının yaygınlaşması, yan etki bildiriminin az olması ve girişimsel olmaması otizm çalışmalarında kullanılmasını kolaylaştırmıştır.²⁹ Yapılan çalışmalarda elde edilen bilgilerin paylaşılması için, 2014 yılından beri her yıl, "Transcranial Magnetic Stimulation Therapy for Autism Consensus Conference" adlı konferans düzenlenmektedir.²⁹

OSB'nin etiolojisine yönelik yapılan nörofizyolojik araştırmaları TMU çeşitlerine göre inceleyelim:

Tek faz uyarım TMU, otizm tanılı bireylerde kortikospinal eksitabilite seviyesini ölçmek veya görsel bir uyarana oluşan yanıtı değerlendirmek için kullanılmıştır. Yapılan 6 farklı çalışmada otizmlilerle sağlıklı kontroller arasında ME ve MUP arasında fark bulunmamıştır.¹⁵ Ayrıca farklı çalışmalarda, otizmlilerle ayna nöron etkisini incelemek için, OSB tanılı olguların başka bir insanın hareketlerini gözlemlerken, M1 eksitabilitesi incelenmiştir.^{15,30-32} Ancak çalışma sonuçları birbiriyle tutarsızlık göstermiştir. Enticott ve ark.³⁰, bu tutarsızlığın sebebinin gözlemlenen hareketin farklılığı ile açıklamıştır.³⁰ Çift faz uyarım TMU uygulamaları, otizmlilerde intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyon (SICI, ICF ve LICI parametreleri aracılığı ile) incelemek için kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda OSB tanılı olgularda SICI^{33,34} ve ICF ölçümlerinde^{30,34,35} fark tespit edilememiş iken; bazı çalışmalarda anormal intrakortikal inhibisyon tespit edilmiştir.^{30,35,36} Yazarlar veriler arasındaki bu tutarsızlığı, anormal intrakortikal inhibisyonun otizmin bazı alt gruplarında görülebileceği şeklinde yorumlamıştır.¹⁵ Özetle çalışmalardan elde edilen bilgiler arasında tutarsızlıklar bulunmaktadır. OSB tanılı bireylerde tespit edilen nörofizyolojik bulgulardaki farklılıkların, otizmin nedeni mi yoksa sonucu mu olduğu henüz tam olarak bilinmemektedir. Bu alanda, otizme eşlik eden anlamsal yeti yitimi, epilepsi vb. hastalıkların ve ilaç kullanım durumlarının dışlandığı geniş örneklemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. OSB'nin tedavisine yönelik r-TMU uygulamaları değerlendirildiğinde: r-TMU, son yıllarda nörolojik ve psikiyatrik birçok hastalığın tedavisi için uygulanmaktadır. Düşük ve yüksek frekanslı r-TMU uygulamasının kullanıldığı otizm ile ilgili çalışmalar ve olgu serileri bulunmaktadır. Tablo 2'de bu çalışmalar özetlenmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, r-TMU uygulamalarının otizmi tamamen iyileştirmediği, ancak otizme eşlik eden tekrarlayıcı davranışlar, sosyal ilişkilerdeki kısıtlılıklar gibi özel belirtilere iyi gelebileceğini göstermektedir.¹⁵ Casanova ve ark.³⁷, OSB etiolojisinde

suçlanan "kortikal inhibisyon eksikliği" görüşünden yola çıkarak, olası kortikal eksitabiliteyi bastırmak için sol DLPFC alanına, düşük frekanslı r-TMU uygulamasında bulunmuşlar ve OSB tanılı olgularda iritabilite ve tekrarlayıcı davranış oranlarında anlamlı azalma tespit etmişlerdir.³⁷ Yine benzer protokol ile r-TMU uygulamasında bulunan farklı çalışmalarda ise elektroensefalografi (EEG)'de düzleşme³⁸⁻⁴¹ ve otonomik dengede iyileşme gibi olumlu değişiklikler bildirilmiştir.⁴⁰ Fecteau ve ark.⁴², düşük frekanslı r-TMU uygulamasını sol pars triangularis ve sol pars opercularis bölgesine uygulamıştır. Sol pars triangularis bölgesinde uygulandığında OSB tanılı olgularda "nesne isimlendirme" artma gözlemlenirken, sol pars opercularise uygulandığında azalma gözlemlenmiştir.⁴² Enticott ve ark.⁴³ ise düşük frekanslı r-TMU uygulamasını suplemer motor alan ve M1 bölgesine uygulamıştır. İlk seans uygulamasından sonra, OSB tanılı olgularda hareket ile ilişkili EEG kortikal potansiyellerinde artış gözlemlenmişse de bu durumun motor davranışlarda gözlemlenebilen bir yansıması olmadığını bildirilmiştir.⁴³

2019 yılında yayımlanan başka bir çalışmada ise 16 OSB tanılı bireye sol DLPFC'e düşük frekanslı (1 Hz) r-TMU uygulaması yapılmış, 16 OSB tanılı olgu ise bekleme listesinden dâhil edilmiştir. Uygulama öncesi ve sonrası EEG ölçümleri yapılmış ve Otizm Davranış Kontrol listesi (ABC) skorlarına bakılmıştır. Bilişsel fonksiyonları değerlendirmek için kullanılan zirve alfa frekansı (peak alpha frequency), r-TMU uygulaması sonrası frontal, temporal ve oksipital bölgelerde anlamlı artış göstermiştir. Ayrıca santral bölge ile sağ temporal bölge arasındaki alfa koheransında da anlamlı artış saptanmıştır. ABC skorlarında da r-TMU uygulaması sonrası olumlu etki gözlemlenmiştir.⁴⁴ Yüksek frekanslı r-TMU uygulamaları ise OSB etiolojisinde suçlanan düşük aktiviteli bölgeleri ve bağlantıları aktivasyonunu artırmak için uygulanmıştır. Enticott ve ark.⁴⁵, çift kör randomize sham kontrollü çalışmada, erişkin OSB olgularının bilateral medial prefrontal korteksine yüksek frekanslı (5 Hz) r-TMU uygulaması. Uygulama sonrası r-TMU uygulanan grupta Ritvo Otizm Asperger tanı ölçeğinin sosyal ilişki alt ölçeği skorlarında anlamlı fark tespit edilirken; kişilerarası tepkisellik ölçeği, otizm spektrum anketi ve zihin okuma testi deneylerinde anlamlı farklılık tespit edilememiştir.⁴⁵ Panerai ve ark.⁴⁶ yaptığı başka bir çalışmada ise anlamsal yeti yitimi eşlik eden OSB tanılı bireylere yüksek frekanslı (8 Hz) r-TMU uygulaması sol premotor korteks bölgesine uygulanmıştır. Yazar uygulama sonrası el-göz koordinasyonunda artış olduğunu bildirmiştir.⁴⁶

Dikkat Eksikliği Hiperaktivite Bozukluğu

DEHB, yaygın görülen bir nörogelişimsel bozukluktur ve tüm dünyada prevalansı %5,9-7,1 arasında değişmektedir.⁴⁷ Çocukluk çağına başlayan ve erişkin dönemde devam eden bu hastalık, sosyal ve akademik yaşamda ciddi zorluklara sebep olmakta, toplum sağlığına ve sağlık sistemine ciddi yük getirmektedir.⁴⁸ DEHB olgularının bazılarının ilaç tedavisine yanıt vermemesi, bazılarının ise sosyal damgalanma, ilaç yan etkisi gibi sebeplerden dolayı tedaviyi bırakması DEHB'de alternatif tedavi arayışını gündeme getirmiştir.

Bu doğrultuda r-TMU uygulamaları erişkin ve ergen DEHB olgularında denenmeye başlanmıştır. DEHB tanılı olgularda tedavi yöntemi olarak r-TMU uygulamaları kullanılan çalışmaları şu şekilde gözden geçirebiliriz: Bloch ve ark.⁴⁹ 2010 yılında, 13 erişkin DEHB tanılı olguların bir kısmına aktif olmayan sham TMU, bir kısmına ise aktif r-TMU uygulaması yapılmıştır. TMU uygulaması, sağ DLPFC bölgesine, tek seans, yüksek frekans (20 Hz), %100 MT ile yapılmıştır. Aktif r-TMU uygulaması alan bireylerin kendi doldurdıkları ölçeklerin “dikkatsizlik” alt ölçeğinde anlamlı fark bulunurken; “hareketlilik” alt ölçeğinde anlamlı fark bulunmamıştır.⁴⁹ Weaver ve ark.⁵⁰ ise çift kör sham-kontrollü çalışmada, 17-21 yaş DEHB tanılı 9 bireyin sağ DLPFC bölgesine, 10 seans, %100 MT, yüksek frekanslı (10 Hz) r-TMU uygulaması yapmıştır. Ancak ne klinik ölçek skorlarında ne de yürütücü işlev fonksiyonlarının değerlendirildiği testlerde gruplar arası anlamlı fark tespit edilememiştir.⁵⁰ Açık etiketli olarak planlanan başka bir çalışmada ise 7-12 yaş arası 10 DEHB tanılı çocuğa, 5 seans, sol DLPFC bölgesine düşük frekanslı (1 Hz), %90 MT şiddetinde r-TMU uygulaması yapılmış, uygulamadan 1 hafta sonra öğretmen formunun “dikkatsizlik” alt ölçeği ve ebeveyn formunun “hiperaktivite/dürtüsellik” alt ölçeği skorlarında düşme saptanmıştır.⁵¹ Son olarak, Paz ve ark.⁵² ise 26 erişkin DEHB tanılı olgu ile randomize sham kontrollü bir çalışma planlamışlar ve r-TMU uygulamasını, bilateral DLPFC'e, yüksek frekanslı (18 Hz), %120 MT, 20 seans şeklinde uygulamışlardır. Ancak klinik ölçek skorlarında gruplar arasında anlamlı fark tespit edilememiştir.⁵²

r-TMU uygulamalarının, DEHB tedavisinde farmakolojik olmayan alternatif bir tedavi yöntemi olarak kullanılması ile ilgili yapılan çalışmalardan elde edilen bilgiler birbirleriyle tutarsızdır ve çalışmalar çoğunlukla erişkin DEHB tanılı olgular ile yapılmıştır. Çocukluk çağı DEHB tanılı olguların yer aldığı, geniş örneklemli, randomize çift kör çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tourette Sendromu

TS, istem dışı gerçekleşen, tekrarlayıcı, ani hareketler veya seslerden oluşan nörogelişimsel bir bozukluktur. Günlük hayatta işlevselliği önemli ölçüde etkileyen bu hastalığın etkili bir tedavi yöntemi henüz yoktur. İlaç tedavisi ve davranışsal müdahale yöntemleri hastalara uygulanmaktadır, ancak bu tedavilerin etkisi kişiler farklılık göstermektedir. Son on yılda, TS olgularının tedavisinde girişimsel olmayan beyin uyarım yöntemleri (r-TMU, teta burst stimülasyon, transkranyal direkt akım stimülasyonu vb.) uygulanmaya başlanmıştır. Suplementer motor alana veya M1 uygulanan bu yöntemlerin tikleri azalttığı yönünde görüşler bulunmaktadır.⁵³ Tablo 3'te, çocukluk döneminde TS tedavisinde TMU uygulamaları ile ilgili yapılan çalışmalar sunulmaktadır.

Şizofreni

Şizofreni, sanrı, varsanılar, dezorganize davranışlar ve sosyal işlev bozukluğu ile karakterize edilen bir psikiyatrik hastalıktır. Erken başlangıçlı şizofreni ise çocukluk çağında başlayan nadir görülen bir hastalıktır. Kronik bir hastalık olan şizofrenin tedavisinde farmakolojik tedaviler ve psikososyal müdahaleler yer almaktadır. Son zamanlarda, r-TMU uygulamaları şizofreni olguları için de denenmeye başlanmıştır. Şizofreninin pozitif

bulgularından olan işitsel halüsinasyonların, sol temporal ve pariyetal bölgedeki anormal aktivasyon sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir.⁵⁴ Bu bölgeye uygulanan düşük frekanslı TMU uygulamalarının, tedaviye dirençli işitsel halüsinasyonları azalttığı bir meta analiz çalışmasında bildirilmiştir. Ancak şizofrenin diğer pozitif belirtileri üzerine etkisi gözlemlenmemiştir.⁵⁵ Walter ve ark.⁵⁶ 2001 yılında, 18 yaşında şizofreni tanılı 3 erkek bireye 10 seans, sağ frontal kortekse lokalize, yüksek frekanslı (18 Hz) r-TMU uygulamasında bulunmuştur. Olguların ikisinin pozitif ve negatif semptomlarında iyileşme; diğer olgunun ise halüsinasyon, ajitasyon ve global işlevselliğinde iyileşme gözlemlenmiştir. Olgularda herhangi bir yan etki bildirilmemiştir.⁵⁶ Bir başka olgu ise Fitzgerald ve ark.⁵⁷ tarafından bildirilmiştir. Fitzgerald ve ark.⁵⁷ çok erken başlangıçlı şizofreni tanısı alan, klozapin tedavisine dirençli 18 yaşındaki bir kadın olgunun sol temporopariyetal bölgesine, 10 seans, düşük frekanslı (1 Hz), %90 MT r-TMU uygulaması yapmışlardır. Olgunun PANS skorlarında düşme ve halüsinasyonlarında azalma saptamışlardır.⁵⁷ 2007 yılında Jardri ve ark.⁵⁸ ise 11 yaşında tedaviye dirençli bir şizofreni hastasına önce nörogörüntüleme ile aktivite artışı olan alanı tespit etmişler; sonra aktivite artışı olan sol temporopariyetal bölgeye 10 seans, düşük frekanslı (1 Hz) r-TMU uygulamasında bulunmuşlardır. Uygulama sonrası olgunun halüsinasyonlarının %50 oranında azaldığı, klinik global izlem skorlarında iyileşme olduğu ve bu iyilik halinin 5 hafta sürdüğü ve herhangi bir yan etki görülmediği bildirilmiştir.⁵⁸ TMU uygulamasının şizofreni tanılı olguların tedavisinde alternatif olarak kullanılabilmesi için geniş örneklemli, randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sonuç

TMU uygulamaları ile ilgili yapılan çalışmalar son on yılda artış göstermiştir. Yapılan çalışmalar, bu uygulamaların yan etkisinin az olduğunu ve hastalar tarafından iyi tolere edilebildiğini göstermiş olmasına rağmen; TMU uygulaması ile ilgili etik endişeler devam etmektedir.

Klinisyen ve araştırmacılar, bir hastaya TMU uygulamasına karar vermeden önce; “önce zarar verme” ilkesini göz önünde bulundurmalıdır. Ardından hasta ve yakınlarından bilgilendirilmiş onam alınmalı ve kararı etik ilkeler ışığında hasta ve yakınları ile birlikte vermelidir.⁵⁹ Uluslararası konsensüs yazılarında ve yapılan panellerde; tek faz ve çift faz uyarım TMU uygulamalarının çocuk ve ergenler için kullanımının güvenli olduğu; ancak r-TMU uygulamalarının ise uzun vadeli etkisi tam olarak bilinmediği için çocuk ve ergenlerde kullanımı hususunda endişeler olduğu bildirilmiştir. Aynı zamanda yazarlar, r-TMU uygulamalarının ilaç tedavisine dirençli nörolojik ve psikiyatrik hastalıkların tedavisinde, aile ile iş birliği içerisinde bilgilendirilmiş onam alınarak, iki yaş üzeri çocuklarda kullanılabileceğine de bildirmişlerdir.²³ Dolayısıyla TMU uygulamayı planladığımızda yararlarını ve tedaviye etkisini olası endişeler ve bilinmezlikler ile iyi kıyaslamalı ve kararı dikkatli vermelidir. TMU uygulamalarının sürekli yenilenen ve gelişen çocuk ve ergen beyni üzerindeki etkilerinin belirlenebilmesi için randomize, kontrollü, uzunlamasına izlem çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Tablo 1. Major Depresif Bozukluk tanımlı olgularda r-TMU uygulamaları ile ilgili çalışmalar

Yazar adı-yılı	Çalışma tasarımı	Örneklem (n)	Yaş aralığı	Kullanılan ölççekler	r-TMU lokalizasyonu	r-TMSU frekans (Hz)	r-TMU intensite MT %	r-TMU yan etkileri	Sonuç (efficacy)
Walter ve ark. ⁵⁶ 2001	Olgu serisi	3	16,17,17	HAM-D,	Sol DLPFC	10 Hz	2 olgu; %90 1 olgu; %110	2 olgu yan etki yok, 1 olgu baş ağrısı	16 ve 17 yaş olgularda klinik iyileşme +, 17 yaş yok
Loo ve ark. ⁶⁰ 2006	Çift kör, kontrol çalışmasında katılan 2 olgu	2	16,16	MDRAS, BDI, CGI-S Kognitif testler (Weschler sayı dizisi, iz sürme)		10 Hz	%110	Yan etki bildirilmemiş	Klinik iyileşme var 3 aylık izlem devam etmiş Nörökognitif testlerde fark yok
Bloch ve ark. ⁶¹ 2008	Açık etiketli	9	16-18	SCARED, BDI, CDRS, CGI-S	Sol DLPFC	10 Hz	%80	Baş ağrısı	Kayıf hafif düzelme
Wall ve ark. ⁶² 2011	Açık etiketli	8	14.6-17.8	K-SADS, CGI CDRS-R, CSSR-S	Sol DLPFC	10 Hz	%120	Kafa derisinde ağrı hissi	Klinik anlamlı düzelme var
Wall ve ark. ⁶³ 2013	Açık etiketli - çok merkezli	18	13.9-17.8	K-SADS, CGI CDRS-R Kognitif testler	Sol DLPFC	10 Hz	%120		14 kişi tamamlamış Klinikte anlamlı düzelme var
Yang ve ark. ⁶⁴ 2014	Olgu serisi	6	15-21	KSAD-S HAM-D, HAM-A, BDI	Sol DLPFC	10 Hz	%120	Baş ağrısı Kafa derisinde rahatsızlık	HAMD %68, HAMA %78, BDI %84 azalma
Croarkin ve ark. ⁶⁵ 2016	Açık etiketli	10	13-17	KSAD-S SCID CDRS-R	Sol DLPFC	10 Hz	%120		CDRS-S ort %33.5 düşme, 6 aylık izlemde devam etmiş
Wall ve ark. ⁶⁶ 2016	Açık etiketli (Croarkin 2016 ⁶⁵ aynı veriler kullanılmış)	10	13-17	CDRS C-SSRS KSADS CGI	Sol DLPFC	10 Hz	%120	Kafa derisinde rahatsızlık, baş ağrısı, bulantı, boyunda gerginlik, baş dönmesi, depresyon belirtilerinde kötüleşme	Kullanılan ölççeklerin takiplerinde r-TMS takiplerinde 6. Aylık izlemde önemli düzelme
Pan ve ark. ⁶⁷ 2018	Olgu serisi (Çift kör, kontrollü çalışmadan paylaşılan)	3	15,16,17	SCID BSI-CV MADRS		10 Hz	%100	Uykusuzluk Hipomanik semptomlar	BSI-CV skorların %40-100 iyileşme, MADRS %14,63-47,83 azalma, 1 olgunun suicidal düşüncesi kaybolmuş
MacMaster ve ark. ⁶⁸ 2019	Açık etiketli	32	13-21	KSAD-S CDRS-R HAM-D HAM-A	Sol DLPFC	10 Hz	%120	Baş ağrısı, Karıncalanma hissi, bulantı	%56 olgunun klinik ölçeğinde anlamlı azalma, %44'ünde ise remisyon

Tablo 1. Devamı

Yazar adı-yılı	Çalışma tasarımı	Örneklem (n)	Yaş aralığı	Kullanılan ölççekler	r-TMU lokalizasyonu	r-TMSU frekans (Hz)	r-TMU intensity MT %	r-TMU yan etkileri	Sonuç (efficacy)
Zhang ve ark. ⁶⁹ 2019	Natüralistik çalışma	42 adolesan 75 erişkin	10-80	HAM-D HAM-A	Sol DLPPFC	10 Hz	%120	Geçici baş ağrısı, kaslarda rahatsızlık hissi	Çalışmaya katılan tüm olgularda anksiyete ve depresyon skorlarında iyileşme +; Semptomlarda iyileşme adolesan grupta daha fazla; %88,2 olguda 4.Hafta sonunda remisyon +
Rosenich ve ark. ⁷⁰ 2019	Açık etiketli natüralistik çalışma	15	17-25	HAM-D MADRS	11 hasta; unilateral sağ DLPPFC 1 Hz; 4 hasta ise bilateral sağ DLPPFC 1 Hz, sol DLPPFC 10 Hz		%120		Klimik ölççeklerde anlamlı azalma
Croarkin ve ark. ⁷¹ 2021	Randomize kontrol	r-TMU grup 48 sham-kontrol grup 55	12-22	HAM-D	Sol DLPPFC	10 Hz	%120	İntihar düşüncesi (ancak bu durum r-Tms ile ilişkili bulunmamış) Baş ağrısı, bulantı, yüz seğirmesi	r-TMS alar grupta %41,7 oranında tedavide yanıt +; ancak iki grup arasında remisyon bakımından (%29) fark tespit edilememiş
Zhang ve ark. ⁷² 2021x	Açık etiketli	29 adolesan 68 erişkin		HAM-D	10 Hz Sol DLPPFC 1 Hz Sağ DLPPFC		%120		Adolesanlarda yüksek frekansla sol DLPPFC uygulamasında intihar düşüncesinde daha anlamlı iyileşme, ancak HAM-D total skorunda yetişkin grupta anlamlı düşme var iken adolesan grupta izlenmedi
Seewoo ve ark. ⁷³ 2022	Açık etiketli Randomize kontrol	Sağlıklı n=30 Adolesan MDB n=19 Tdv dirençli MDB n=34	12-21	CDRS-R Nörögörüntüleme MRI	Sol DLPPFC	10 Hz	%120		6 haftalık uygulama sonrası total amigdala hacminde artış gözlemlenmiş

BDI: Beck Depresyon Envanteri, BSI-CV: Beck İntihar Ölçeği Çince versiyonu, CDRS-R: Çocukluk çağı Depresyon Ölçeği, CGI-S: Klinik Global İzlem Şiddet Ölçeği, C-SSRS: Columbia İntihar Şiddet Ölçeği, DLPPFC: Dorsalateral Prefrontal Korteks, HAM-D: Hamilton Depresyon Ölçeği, HAM-A: Hamilton Anksiyete Ölçeği, K-SADS: Okul çağı Çocukları için Duygulanım Bozuklukları ve Şizofreni Görüşme Çizelgesi, MDRAS: Montgomery-Asberg Depresyon Ölçeği, MRI: Manyetik rezonans görüntüleme, SCARED: Çocuklar için anksiyete ile ilişkili hastalıklar tarama anketi, TMU: Transkraniyal manyetik uyarım, r-TMU frekans: Tekrarlayıcı TMU

Tablo 2. Otizm Spektrum Bozukluğu tanılı olgularda r-TMU uygulamaları ile ilgili çalışmalar

Yazar adı-yılı	Çalışma tasarımı	Örneklem (n)	Yaş aralığı	Kullanılan ölçekler	r-TMU lokalizasyonu	r-TMU frekans (Hz)	r-TMU intensity MT %	r-TMU yan etkileri	Sonuç (efficacy)
Sokhadze ve ark. ⁷³ 2009	Randomize kontrollü çalışma	13 (n=8 r-TMU n=5 kontrol)	17	EEG, ABC SRS, RBS-R	Sol DLPFC	0.5 Hz	%90		EEG frontal P3a ve sentro-parietal P3b amplitüdülerinde azalma; RBS-R'ye göre tekrarlayıcı davranışlarda azalma
Baruth ve ark. ³⁸ 2010	Randomize kontrollü çalışma	25 (n=16 r-TMU n=9 kontrol)	14	EEG, ABC SRS, RBS-R	Sağ-sol DLPFC	1 Hz	%90	Burunda kaşınma hissi (n=5) Baş ağrısı (n=1)	Hedefe yönelik EEG gama aktivitesinde artış; RBS-R ve ABC irritabilite alt ölçeğinde azalma
Sokhadze ve ark. ⁷⁴ 2010	Randomize kontrollü çalışma	13	16	EEG, Olay ile ilişkili potansiyel (ERP) (tuhaf top görseli) ABC SRS, RBS-R	Sol DLPFC	0.5 Hz	%90		EEG paterninde değişiklik; RBS-R'ye göre tekrarlayıcı davranışlarda azalma
Casanova ve ark. ³⁹ 2012	Randomize kontrollü çalışma	45 (n=25 r-TMU n=20 kontrol)	13	ERP, ABC SRS, RBS-R	Sol DLPFC Sağ DLPFC	1 Hz	%90		ERP paterninde değişiklik; RBS-R ölçeğinde azalma; irritabilitede azalma
Enticott ve ark. ³¹ 2013	Deneyisel çalışma, kontrol	11	18	Hareket ile ilişkili kortikal potansiyel EEG, motor yanıt zamanı	Sol primer motor korteks (M1) Suplementar motor alan (SMA)	1 Hz	%100		SMA: Erken EEG komponentinde artış M1: EEG negatif slope artma
Sokhadze ve ark. ⁷⁵ 2012	Randomize kontrollü çalışma	25 (n=20 r-TMU n=20 kontrol)	16	EEG, Olay ile ilişkili potansiyel (ERP)	Sol DLPFC Sağ DLPFC	1 Hz	%90		ERP amplitüdü ve latensinde değişiklik
Panerai ve ark. ⁴⁶ 2013	Randomize kontrollü	17	13	Psychoeducational Profile revised (PEP-R)	Sol premotor korteks	8 Hz	%90		El-göz koordinasyonunda iyileşme
Cristancho ve ark. ⁷⁶ 2014	Olgu sunumu	1	15	Psikiyatrik muayene	Sol DLPFC Sağ DLPFC	1 Hz		Hafif baş ağrısı, çene seğirme, geçici baş dönmesi	Göz teması, kişiler arası ilişkilerde, duygudurumda iyileşme
Casanova ve ark. ⁴⁰ 2014	Randomize kontrollü çalışma	18	13	ABC, RBS-R frekans-domain ve time-domain	Sol DLPFC Sağ DLPFC	5 Hz	%90		ABC ve RBS-R skorlarında klinik iyileşme
Sokhadze ve ark. ⁷ 2014	Randomize kontrollü çalışma	27	14.5	ABC, RBS-R, EEG, Olay ile ilişkili potansiyel (ERP)	Sol DLPFC Sağ DLPFC	1 Hz	%90		ABC'nin hiperaktivite ve irritabilite alt ölçeklerinde azalma; RBS-R ölçeğinde stereotipik davranışlarda azalma
Sokhadze ve ark. ⁴¹ 2014	Klinik deney	42	14.5	ABC, RBS-R, Olay ile ilişkili potansiyel (ERP), EEG gama power	Sol DLPFC Sağ DLPFC	1 Hz	%90		ABC ve RBS-R skorlarında klinik iyileşme

ABC: Otizm Davranış Kontrol Listesi, EEG: Elektroensefalografi, ERP: Olayla ilişkili potansiyeller, DLPFC: Dorsolateral Prefrontal Korteks, RBS-R: Otizm Tekrarlayıcı Davranışlar Ölçeği (Repetitive Behavior Scale-Revised), SRS: Sosyal Cevaplılık Ölçeği (Social Responsiveness Scale), TMS: Transkraniyal manyetik stimülasyon, r-TMS frekans: Tekrarlayıcı TMS

Tablo 3. Tourette sendromu olgularda r-TMU uygulamaları ile ilgili çalışmalar

Yazar adı- yılı	Çalışma tasarımı	Örnekleme (n)	Yaş ortalaması	Kullanılan ölçümler	r-TMU lokalisasyonu	r-TMU frekans (Hz)	r-TMU intensity MT %	r-TMU yan etkileri	Sonuç (efficacy)
Kwon ve ark. 2011 ⁷⁸	Açık etiketli çalışma	10 erkek	9,5	YGTSS, CGI, CDI	Bilateral SMA	1 Hz	%100		YGTSS ve CGI skorlarında anlamli düşme
Le ve ark. 2013 ⁷⁹	Açık etiketli çalışma	25	10,61	YGTSS, CGI, SNAP-IV, CDI, SCAS, RMT	Bilateral SMA	1 Hz	%110		YGTSS, CGI, SNAP-IV ve SCAS skorlarında anlamli azalma
Wu ve ark. 2014 ⁸⁰	Randomize kontrollü	12 (n=6 r-TMU, n=6 sham)	13,5	YGTSS, PUTS, CYBOCS, finger tapping f-MRI test, video tabanlı tik değerlendirme	Bilateral SMA		%90		Her iki grupta da YGTSS skorlarında düşme, f-MRI bulgularında SMA ve sol M1'de aktivasyonunda anlamli azalma
Kahl ve ark. 2021 ⁸¹	Açık etiketli çalışma	10	11,4	YGTSS, CDRS-R MASC-2 MR spektroskopisi ile nörometabolik ölçümler	Bilateral SMA	1 Hz	%100		YGTSS, MASC ve CDRS skorlarında anlamli düşme MRS ile ölçülen nörometabolik ölçümlerde anlamli değişiklik bulunmamış

CDI: Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği, CDRS-S: Çocukluk Çağı Depresyon Ölçeği (Children's Depression Rating Scale), CGI: Klinik Global İzlem Ölçeği, CYBOCS: Çocukluk Çağı Yale-Brown Obsesif Kompulsif Bozukluk Ölçeği, M1: Primer motor korteks, MASC-2: Çocuklar için çok boyutlu Anksiyete Ölçeği (Multidimensional Anxiety Scale for Children), SCAS: Spencer Çocukluk Çağı Anksiyete Ölçeği (Spencer Children's Anxiety scale), SMA: Suppletör Motor Alan, SNAP-IV: Swanson Nolan and Pelham Rating Scale, YGTSS: Yale Global Tik-Şiddet Ölçeği, TMU: Transkraniyal manyetik uyarm, r-TMU frekans: Tekrarlayıcı TMU

Etik

Yazarlık Katkıları

Konsept: G.Y.T., G.Ö., Dizayn: G.Y.T., G.Ö., Veri Toplama veya İşleme: G.Y.T., G.Ö., Analiz veya Yorumlama: G.Y.T., Literatür Arama: G.Y.T., G.Ö., Yazan: G.Y.T., G.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

Finansal Destek: Yazarlar tarafından finansal destek almadıkları bildirilmiştir.

Kaynaklar

1. Rotenberg A, Horvath JC, Pascual-Leone A. The transcranial magnetic stimulation (TMS) device and foundational techniques. *NeuroMethods*. 2014;89:3-13.
2. Zaman R, Thind D, Kocmur M. Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Neuro Endocrinol Lett*. 2008;29 Suppl 1:147-60.
3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1:1106-1107.
4. Yöney TH. Transkraniyal Manyetik Stimulasyonun Psikiyatrik Uygulamaları.
5. Oberman LM, Hynd M, Nielson DM, Towbin KE, Lisanby SH, Stringaris A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Major Depressive Disorder: A Focus on Neurodevelopment. *Front Psychiatry*. 2021;12:642847.
6. Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*. 2007;68:484-488.
7. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*. 2015;126:1071-1107.
8. Shafi MM, Westover MB, Fox MD, Pascual-Leone A. Exploration and modulation of brain network interactions with noninvasive brain stimulation in combination with neuroimaging. *Eur J Neurosci*. 2012;35:805-825.
9. Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp Brain Res*. 2000;133:425-430.
10. Aydin M. Depresyon hastalarında TMU tedavisine olumlu yanıt verenler ile olumlu yanıt vermeyenlerin qeeg verilerinin incelenmesi. Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi. T.C. Üsküdar Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Nörobilim Anabilim Dalı, İstanbul 2020.
11. Cortes M, Black-Schaffer RM, Edwards DJ. Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: an overview for neurorehabilitation clinicians. *NeuroModulation*. 2012;15:316-325.
12. Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, Thompson PD. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol*. 1989;412:449-473.
13. Doksat MK, Aslan S. Tekrarlanan transkraniyal manyetik stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. *Yeni Symposium*. 2006;44:92-99.
14. Schönfeldt-Lecuona C, Lefaucheur JP, Cardenas-Morales L, Wolf RC, Kammer T, Herwig U. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression. *Neurophysiol Clin*. 2010;40:37-43.

15. Oberman LM, Enticott PG, Casanova MF, Rotenberg A, Pascual-Leone A, McCracken JT; TMS in ASD Consensus Group. Transcranial magnetic stimulation in autism spectrum disorder: Challenges, promise, and roadmap for future research. *Autism Res.* 2016;9:184-203.
16. Ziemann U, Reis J, Schwenkreis P, Rosanova M, Strafella A, Badawy R, Müller-Dahlhaus F. TMS and drugs revisited 2014. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:1847-1868.
17. McDonnell MN, Orekhov Y, Ziemann U. The role of GABA(B) receptors in intracortical inhibition in the human motor cortex. *Exp Brain Res.* 2006;173:86-93.
18. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2584-2596.
19. Bolu A, Erdem M, Öznur T. Transkranyal Manyetik Stimülasyonun Psikiyatride Tanısal Amaçlı Kullanımı. *Psikiyatride Güncel Yaklaşımlar.* 2013;5:378-387.
20. Doruk Camsari D, Kirkovski M, Croarkin PE. Therapeutic Applications of Noninvasive Neuromodulation in Children and Adolescents. *Psychiatr Clin North Am.* 2018;41:465-477.
21. Higgins ES, George MS. Brain stimulation therapies for clinicians. Second Edition. American Psychiatric Association Publishing, Washington, D.C., 2020.
22. 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.* 2009;120:2008-2039.
23. Croarkin PE, Wall CA, Lee J. Applications of transcranial magnetic stimulation (TMS) in child and adolescent psychiatry. *Int Rev Psychiatry.* 2011;23:445-453.
24. Mullen S. Major depressive disorder in children and adolescents. *Ment Health Clin.* 2018;8:275-283.
25. Thapar A, Collishaw S, Pine DS, Thapar AK. Depression in adolescence. *Lancet.* 2012;379:1056-1067.
26. Croarkin PE, MacMaster FP. Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescent Depression. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2019;28:33-43.
27. Zhang T, Zhu J, Wang J, Tang Y, Xu L, Tang X, Hu Y, Wei Y, Cui H, Liu X. An open-label trial of adjuvant high-frequency left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation for treating suicidal ideation in adolescents and adults with depression. *JECT.* 2021;37:140-146.
28. Ameis SH, Catani M. Altered white matter connectivity as a neural substrate for social impairment in Autism Spectrum Disorder. *Cortex.* 2015;62:158-181.
29. Cole EJ, Enticott PG, Oberman LM, Gwynette MF, Casanova MF, Jackson SLJ, Jannati A, McPartland JC, Naples AJ, Puts NAJ; rTMS in ASD Consensus Group. The Potential of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Autism Spectrum Disorder: A Consensus Statement. *Biol Psychiatry.* 2019;85:e21-e22.
30. Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, Bradshaw JL, Tonge BJ, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Interpersonal motor resonance in autism spectrum disorder: evidence against a global "mirror system" deficit. *Front Hum Neurosci.* 2013;7:218.
31. Enticott PG, Kennedy HA, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Taffe JR, Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB. Mirror neuron activity associated with social impairments but not age in autism spectrum disorder. *Biol Psychiatry.* 2012;71:427-433.
32. Minio-Paluello I, Baron-Cohen S, Avenanti A, Walsh V, Aglioti SM. Absence of embodied empathy during pain observation in Asperger syndrome. *Biol Psychiatry.* 2009;65:55-62.
33. Jung NH, Janzarik WG, Delvendahl I, Münchau A, Biscaldi M, Mainberger F, Bäumer T, Rauh R, Mall V. Impaired induction of long-term potentiation-like plasticity in patients with high-functioning autism and Asperger syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2013;55:83-89.
34. Théoret H, Halligan E, Kobayashi M, Fregni F, Tager-Flusberg H, Pascual-Leone A. Impaired motor facilitation during action observation in individuals with autism spectrum disorder. *Curr Biol.* 2005;15:R84-R85.
35. Enticott PG, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Fitzgerald PB. A preliminary transcranial magnetic stimulation study of cortical inhibition and excitability in high-functioning autism and Asperger disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:e179-e183.
36. Oberman L, Ifert-Miller F, Najib U, Bashir S, Woollacott I, Gonzalez-Heydrich J, Picker J, Rotenberg A, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation provides means to assess cortical plasticity and excitability in humans with fragile x syndrome and autism spectrum disorder. *Front Synaptic Neurosci.* 2010;2:26.
37. Casanova MF, Buxhoeveden D, Gomez J. Disruption in the inhibitory architecture of the cell minicolumn: implications for autism. *Neuroscientist.* 2003;9:496-507.
38. Baruth JM, Casanova MF, El-Baz A, Horrell T, Mathai G, Sears L, Sokhadze E. Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Evoked-Gamma Frequency Oscillations in Autism Spectrum Disorder (ASD). *J Neurother.* 2010;14:179-194.
39. Casanova MF, Baruth JM, El-Baz A, Tasman A, Sears L, Sokhadze E. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Modulates Event-Related Potential (ERP) Indices of Attention in Autism. *Transl Neurosci.* 2012;3:170-180.
40. Casanova MF, Hensley MK, Sokhadze EM, El-Baz AS, Wang Y, Li X, Sears L. Effects of weekly low-frequency rTMS on autonomic measures in children with autism spectrum disorder. *Front Hum Neurosci.* 2014;8:851.
41. Sokhadze EM, El-Baz AS, Tasman A, Sears LL, Wang Y, Lamina EV, Casanova MF. Neuromodulation integrating rTMS and neurofeedback for the treatment of autism spectrum disorder: an exploratory study. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2014;39:237-257.
42. Fecteau S, Agosta S, Oberman L, Pascual-Leone A. Brain stimulation over Broca's area differentially modulates naming skills in neurotypical adults and individuals with Asperger's syndrome. *Eur J Neurosci.* 2011;34:158-164.
43. Enticott PG, Rinehart NJ, Tonge BJ, Bradshaw JL, Fitzgerald PB. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves movement-related cortical potentials in autism spectrum disorders. *Brain Stimul.* 2012;5:30-37.
44. Kang JN, Song JJ, Casanova MF, Sokhadze EM, Li XL. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on children with low-function autism. *CNS Neurosci Ther.* 2019;25:1254-1261.
45. Enticott PG, Fitzgibbon BM, Kennedy HA, Arnold SL, Elliot D, Peachey A, Zangen A, Fitzgerald PB. A double-blind, randomized trial of deep repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for autism spectrum disorder. *Brain Stimul.* 2014;7:206-11.
46. Panerai S, Tasca D, Lanuzza B, Trubia G, Ferri R, Musso S, Alagona G, Di Guardo G, Barone C, Gaglione MP, Elia M. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in performing eye-hand integration tasks: four preliminary studies with children showing low-functioning autism. *Autism.* 2014;18:638-650.
47. Willcutt EG. The prevalence of DSM-IV attention-deficit/hyperactivity disorder: a meta-analytic review. *Neurotherapeutics.* 2012;9:490-499.
48. Doshi JA, Hodgkins P, Kahle J, Sikirica V, Cangelosi MJ, Setyawan J, Erder MH, Neumann PJ. Economic impact of childhood and adult attention-deficit/hyperactivity disorder in the United States. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2012;51:990-1002.
49. Bloch Y, Harel EV, Aviram S, Govezensky J, Ratzoni G, Levkovitz Y. Positive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on attention in ADHD Subjects: a randomized controlled pilot study. *World J Biol Psychiatry.* 2010;11:755-758.

50. Weaver L, Rostain AL, Mace W, Akhtar U, Moss E, O'Reardon JP. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in the treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in adolescents and young adults: a pilot study. *J ECT*. 2012;28:98-103.
51. Gómez L, Vidal B, Morales L, Báez M, Maragoto C, Galvizo R, Vera H, Cabrera I, Zaldivar M, Sánchez A. Low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with attention deficit/hyperactivity disorder. Preliminary results. *Brain Stimul*. 2014;7:760-762.
52. Paz Y, Friedwald K, Levkovitz Y, Zangen A, Alyagon U, Nitzan U, Segev A, Maoz H, Koubi M, Bloch Y. Randomised sham-controlled study of high-frequency bilateral deep transcranial magnetic stimulation (dTMS) to treat adult attention hyperactive disorder (ADHD): Negative results. *World J Biol Psychiatry*. 2018;19:561-566.
53. Dyke K, Jackson G, Jackson S. Non-invasive brain stimulation as therapy: systematic review and recommendations with a focus on the treatment of Tourette syndrome. *Exp Brain Res*. 2022;240:341-363.
54. Higgins ES, George MS. Neuroscience of clinical psychiatry: the pathophysiology of behavior and mental illness. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA 2013.
55. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:416-421.
56. Walter G, Tormos JM, Israel JA, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in young persons: a review of known cases. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2001;11:69-75.
57. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, De Castella A, Kulkarni J. The treatment of recurring auditory hallucinations in schizophrenia with rTMS. *World J Biol Psychiatry*. 2006;7:119-122.
58. Jardri R, Lucas B, Delevoe-Turrell Y, Delmaire C, Delion P, Thomas P, Goeb JL. An 11-year-old boy with drug-resistant schizophrenia treated with temporo-parietal rTMS. *Mol Psychiatry*. 2007;12:320.
59. Gazzaniga MS. The ethical brain. Dana press. New York/ Washnito D.C. 2005.
60. Loo C, McFarquhar T, Walter G. Transcranial magnetic stimulation in adolescent depression. *Australas Psychiatry*. 2006;14:81-85.
61. Bloch Y, Grisaru N, Harel EV, Beitler G, Faivel N, Ratzoni G, Stein D, Levkovitz Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression in adolescents: an open-label study. *J ECT*. 2008;24:156-159.
62. Wall CA, Croarkin PE, Sim LA, Husain MM, Janicak PG, Kozel FA, Emslie GJ, Dowd SM, Sampson SM. Adjunctive use of repetitive transcranial magnetic stimulation in depressed adolescents: a prospective, open pilot study. *J Clin Psychiatry*. 2011;72:1263-1269.
63. Wall CA, Croarkin PE, McClintock SM, Murphy LL, Bandel LA, Sim LA, Sampson SM. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in adolescents with major depressive disorder. *Front Psychiatry*. 2013;4:165.
64. Yang XR, Kirton A, Wilkes TC, Pradhan S, Liu I, Jaworska N, Damji O, Keess J, Langevin LM, Rajapakse T, Lebel RM, Sembo M, Fife M, MacMaster FP. Glutamate alterations associated with transcranial magnetic stimulation in youth depression: a case series. *J ECT*. 2014;30:242-247.
65. Croarkin PE, Nakonezny PA, Wall CA, Murphy LL, Sampson SM, Frye MA, Port JD. Transcranial magnetic stimulation potentiates glutamatergic neurotransmission in depressed adolescents. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016;247:25-33.
66. Wall CA, Croarkin PE, Maroney-Smith MJ, Haugen LM, Baruth JM, Frye MA, Sampson SM, Port JD. Magnetic Resonance Imaging-Guided, Open-Label, High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adolescents with Major Depressive Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26:582-589.
67. Pan F, Li D, Wang X, Lu S, Xu Y, Huang M. Neuronavigation-guided high-dose repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depressive adolescents with suicidal ideation: a case series. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:2675-2679.
68. MacMaster FP, Croarkin PE, Wilkes TC, McLellan Q, Langevin LM, Jaworska N, Swansburg RM, Jasau Y, Zewdie E, Ciechanski P, Kirton A. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Youth With Treatment Resistant Major Depression. *Front Psychiatry*. 2019;10:170.
69. Zhang T, Zhu J, Xu L, Tang X, Cui H, Wei Y, Wang Y, Hu Q, Qian Z, Liu X, Tang Y, Li C, Wang J. Add-on rTMS for the acute treatment of depressive symptoms is probably more effective in adolescents than in adults: Evidence from real-world clinical practice. *Brain Stimul*. 2019;12:103-109.
70. Rosenich E, Gill S, Clarke P, Paterson T, Hahn L, Galletly C. Does rTMS reduce depressive symptoms in young people who have not responded to antidepressants? *Early Interv Psychiatry*. 2019;13:1129-1135.
71. Croarkin PE, Elmaadawi AZ, Aaronson ST, Schrodt GR Jr, Holbert RC, Verdoliva S, Heart KL, Demitrack MA, Strawn JR. Left prefrontal transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression in adolescents: a double-blind, randomized, sham-controlled trial. *Neuropsychopharmacology*. 2021;46:462-469.
72. Seewoo BJ, Rodger J, Demitrack MA, Heart KL, Port JD, Strawn JR, Croarkin PE. Neurostructural Differences in Adolescents With Treatment-Resistant Depression and Treatment Effects of Transcranial Magnetic Stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022;25:619-630.
73. Sokhadze EM, El-Baz A, Baruth J, Mathai G, Sears L, Casanova MF. Effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on gamma frequency oscillations and event-related potentials during processing of illusory figures in autism. *J Autism Dev Disord*. 2009;39:619-634.
74. Sokhadze E, Baruth J, Tasman A, Mansoor M, Ramaswamy R, Sears L, Mathai G, El-Baz A, Casanova MF. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) affects event-related potential measures of novelty processing in autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2010;35:147-161.
75. Sokhadze EM, Baruth JM, Sears L, Sokhadze GE, El-Baz AS, Casanova MF. Prefrontal neuromodulation using rTMS improves error monitoring and correction function in autism. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2012;37:91-102.
76. Cristancho P, Akkineni K, Constantino JN, Carter AR, O'Reardon JP. Transcranial magnetic stimulation in a 15-year-old patient with autism and comorbid depression. *J ECT*. 2014;30:e46-e47.
77. Sokhadze EM, El-Baz AS, Sears LL, Opris I, Casanova MF. rTMS neuromodulation improves electrocortical functional measures of information processing and behavioral responses in autism. *Front Syst Neurosci*. 2014;8:134.
78. Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, Lee SJ, Hyun JK, Chae JH, Paik KC. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett*. 2011;492:1-4.
79. Le K, Liu L, Sun M, Hu L, Xiao N. Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J Clin Neurosci*. 2013;20:257-262.
80. Wu SW, Maloney T, Gilbert DL, Dixon SG, Horn PS, Huddleston DA, Eaton K, Vannest J. Functional MRI-navigated repetitive transcranial magnetic stimulation over supplementary motor area in chronic tic disorders. *Brain Stimul*. 2014;7:212-218.
81. Kahl CK, Kirton A, Pringsheim T, Croarkin PE, Zewdie E, Swansburg R, Wrightson J, Langevin LM, Macmaster FP. Bilateral transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in children with Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol*. 2021;63:808-815.