

PSİKİYATRİDE TRANSKRANİYAL
MANYETİK STİMÜLASYON
[TMS/TMU]
KURAM, KLİNİK VE GELECEK PERSPEKTİFLERİ

Yazar:

Uzm.Dr. Mahir YEŞİLDAL, Psikiyatrist



© Copyright 2025

Bu kitabın, basım, yayın ve satış hakları Akademisyen Kitabevi AŞ'ye aittir. Anılan kuruluşun izni alınmadan kitabın tümü ya da bölümleri mekanik, elektronik, fotokopi, manyetik kayıt ve/veya başka yöntemlerle çoğaltılamaz, basılamaz, dağıtılamaz. Tablo, şekil ve grafikler izin alınmadan, ticari amaçlı kullanılamaz. Bu kitap T.C. Kültür Bakanlığı bandrolü ile satılmaktadır.

ISBN

978-625-375-508-9

Kapak ve Sayfa Tasarımı

Akademisyen Dizgi Ünitesi

Kitap Adı

Psikiyatride Transkraniyal Manyetik
Stimülasyon (TMS/TMU), Kuram
Klinik ve Gelecek Perspektifleri

Yazar

Uzm. Dr. Mahir YEŞİLDAL
ORCID iD: 0000-0003-4999-6040

Yayıncı Sertifika No

47518

Baskı ve Cilt

Vadi Matbaacılık

Bisac Code

MED102000

Yayın Koordinatörü

Yasin DİLMEN

DOI

10.37609/akya.3680

Kütüphane Kimlik Kartı

Yeşildal, Mahir.

Psikiyatride Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS/TMU),
Kuram Klinik ve Gelecek Perspektifleri / Mahir Yeşildal.
Ankara : Akademisyen Yayınevi Kitabevi, 2025.

323 s. : tablo. ; 135x210 mm.

Kaynakça var.

ISBN 9786253755089

GENEL DAĞITIM

Akademisyen Kitabevi AŞ

Halk Sokak 5 / A

Yenişehir / Ankara

Tel: 0312 431 16 33

siparis@akademisyen.com

www.akademisyen.com

ÖNSÖZ



Psikiyatri, insan ruhunu anlamaya yönelik uzun bir yolculuğun sonucudur. Tarihsel olarak, bu yolculuk çoğunlukla sınırlı tedavi yöntemleri ve bazen uzun süren, zorlu süreçlerle şekillenmiştir. Ancak bugüne geldiğimizde, Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS) gibi yenilikçi bir teknoloji, yalnızca tedavi anlayışını değil, aynı zamanda psikiyatri pratiğini de köklü bir şekilde değiştirme potansiyeline sahiptir.

TMS, beynin elektriksel aktivitesini hedef alarak, psikiyatrik bozuklukların tedavisinde devrim niteliğinde bir adım atmaktadır. Bu teknoloji, tedavi sürecini kısaltmakla kalmaz, aynı zamanda daha etkili, güvenli ve özgürleştirici bir yaklaşım sunar. Özellikle, farmakolojik tedavilere dirençli hastalar için bir umut ışığı olma kapasitesine sahiptir. TMS, bir tedavi yöntemi olmanın çok ötesine geçer; o, aynı zamanda psikiyatri pratiğinin evriminde yeni bir dönemin kapılarını aralar. Bu da demektir ki, tedavi yalnızca daha hızlı değil, daha güvenli ve daha bireysel hale gelir.

Felsefi açıdan bakıldığında, TMS'nin anlamı sadece tedavi sağlamak değil, aynı zamanda insanın beynini ve ruhunu daha derinlemesine keşfetmektir. Beyin, çok katmanlı, dinamik bir



yapıdır ve bu yapıyı anlamak, insan ruhunun gizemini çözmek için attığımız adımların en önemli unsurlarından biridir. TMS, beynin plastisitesini harekete geçirerek, insanların iyileşme süreçlerini hızlandırırken, aynı zamanda beyin fonksiyonlarının nasıl daha verimli hale getirilebileceği konusunda yeni bir perspektif sunar. Bu, yalnızca bir bilimsel buluş değil, aynı zamanda psikiyatri için yeni bir felsefi anlayışın temellerini atmaktadır.

Bu kitap, TMS'nin psikiyatri alanındaki rolünü, klinik ve bilimsel açıdan derinlemesine ele almayı hedefliyor. Ancak bu sadece bir tedavi tekniğinin anlatıldığı bir kitap değil; aynı zamanda insanın zihin ve ruh sağlığına dair bildiklerimizi sorgulamaya ve yeniden şekillendirmeye yönelik bir çağrıdır. TMS, sadece daha hızlı iyileşme değil, aynı zamanda insanlığın bilimsel ilerleyişindeki önemli bir adımdır.

Eğer bu teknolojiye dair daha fazla bilgi edinirsek, sadece hastalarımıza daha iyi bir yaşam sunmakla kalmayacak, aynı zamanda bu alandaki anlayışımızı da köklü bir biçimde dönüştürebileceğiz. TMS'nin, psikiyatri pratiğini ve beynin işlevlerini anlamamızı nasıl dönüştürebileceğini keşfetmek, insan zihninin potansiyeline duyduğumuz hayranlığı bir adım daha ileriye taşır. Bu kitabı okurken, sadece bir tedavi tekniğini değil, bir bilimsel ve felsefi devrimi de keşfedeceğinizi umuyorum.

Sevgili Ağabey'im İsmail YILMAZ'a

İçindekiler



1. Transkriyal Manyetik Uyarımın Fizyolojik Temelleri 1

TMS'nin Bilimsel ve Tarihsel Temellerine Giriş 1

TMS'nin Gelişim Tarihi: 1985'ten Günümüze 7

Psikiyatrik Uygulamalara İlk Geçiş..... 11

FDA Onayı ve Klinikleşme..... 13

TMS'nin Fizyolojik Temelleri 17

Psikiyatrik Uygulamalarda TMS'nin Yükselişi 22

Depresyonda TMS'nin Klinik Uygulamaya Girişi 22

Obsesif-Kompulsif Bozukluk ve Derin TMS..... 25

Diğer Psikiyatrik Bozukluklarda Genişleyen Kullanım 27

Kaynaklar 30

2. TMS'nin Donanımı ve Uygulama Dinamikleri33

Coil (Bobin) Çeşitleri..... 34

Dairesel Coil (Circular Coil)..... 35

Sekiz Şekilli Coil (Figure-8 Coil)..... 36

H-Coil (Deep TMS Coil)..... 38

Stimülasyon Modları..... 41

Tekil Uyarım (Single-Pulse TMS) 41



Çiftli Uyarım (Paired-Pulse TMS)	44
Tekrarlayan Uyarım (Repetitive TMS, rTMS).....	46
TMS Stimülasyon Parametrelerinin Etkileri: Frekans, Yoğunluk ve Hedef Bölge	48
Frekansın Etkisi: Plastisite Yönünün Belirleyicisi	48
Stimülasyon Yoğunluğu: Kortikal Aktivasyon Eşiğini Belirleyen Faktör	49
Hedef Bölgenin Özellikleri.....	50
Kaynaklar	51
3. Giriş: TMS ve Beyin Plastisitesine Müdahalenin Nörobilimsel Ufku	53
LTP ve LTD'nin Tanımı ve Temel Özellikleri.....	55
TMS ile LTP-LTD İndüksiyonuna Yönelik Kanıtlar	58
LTP'nin Nörotransmitter Düzeyinde TMS ile Etkileşimi	60
Kortikal Eksitabilite ve İnhibisyon Mekanizmaları	62
Kısa Aralıklı Kortikal İnhibisyon (SICI)	62
Uzun Aralıklı Kortikal İnhibisyon (LICI)	64
İntrakortikal Fasilitasyon (ICF).....	66
Diğer İnhibitör Devrelerle Etkileşim: IHI, LAI ve CBI	68
Kaynaklar	70
4. TMS'nin Nörodevreler Üzerindeki Etkileri ve Beyin Ağlarının Modülasyonu	73
Prefrontal Korteks, Limbik Sistem ve CSTC Döngüsü.....	75
Fonksiyonel Bağlantısallıkta Değişiklikler.....	79
Kaynaklar	82



5. Majör Depresyon	
Tedavisinde TMS Uygulamaları	83
Giriş	83
FDA Onaylı Uygulamalar: Majör Depresyon	
Bozukluğunda TMS'nin Düzenleyici Yolculuğu	85
Hasta Seçim Kriterleri ve Tedaviye Direnç Tanımı.....	88
Tedaviye Dirençli Depresyonun (TRD) Tanımı ve	
Sınıflandırılması	88
TMS İçin Hasta Uygunluğu: Klinik ve Demografik	
Değişkenler	90
TMS Tedavisinde Yanıtı Belirleyebilecek	
Klinik Göstergeler	93
Güvenlik, Kontrendikasyonlar ve Tarama Süreci.....	95
Klinik Protokoller.....	98
Yüksek Frekanslı Sol DLPFC Protokolü	
(Standart NeuroStar Protokolü)	98
Derin TMS (dTMS) Protokolü (BrainsWay H1 Coil)	100
Theta Burst Stimulation (TBS) Protokolü	102
Alternatif ve Kombine Protokoller	103
İdame (Continuation) ve Yeniden Başlama Protokolleri	104
Etkililik Verileri, Yanıt ve Remisyon Oranları	105
Kaynaklar	108
6. Obsesif-Kompulsif	
Bozukluk Tedavisinde TMS	111
Giriş	111
Orbitofrontal Korteks ve SMA Hedeflemeleri	113
H-Coil ile Derin TMS Uygulamaları	116
H-Coil Tasarımı ve Derinlik Avantajı.....	117
Klinik Protokol ve Uygulama Parametreleri.....	118
FDA Onayı ve Klinik Etkililik Verileri.....	120



Klinik Protokoller	122
Klinik Uygulama Stratejileri	125
Klinik Strateji Olarak Semptom- Devresi Eşleştirmesi	126
Provokasyon Eşliğinde Uygulama: Devreyi Aktif Hale Getirmek	127
Hasta Seçimi: Kim TMS'ye Adaydır?	128
İdame Tedavisi, Klinik İzlem Verileri ve Kombinasyon Tedavileri	130
Kaynaklar	133
7. Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Anksiyete Bozuklukları Tedavisinde TMS	135
Giriş	135
TMS'de Hedef Bölgeler ve Stimülasyon Protokolleri	137
Klinik Etkinlik Verileri ve Kanıt Düzeyi	139
Tedaviye Yanıt Kriterleri, Bireyselleştirilmiş Hedefleme Stratejileri ve Takip	142
Kaynaklar	144
8. Şizofreni Tedavisinde TMS	147
Giriş	147
Hedef Bölgeler ve Stimülasyon Protokolleri	149
Sol DLPFC'ye Yüksek Frekanslı rTMS Uygulaması	150
Sağ DLPFC ve Bilateral Uyarım Yaklaşımları	151
Meta-Analiz Bulguları: Etki Büyüklüğü ve Klinik Değer	152
Klinik Etkililik, Meta-Analiz Verileri ve Bireyselleştirme Stratejileri	154
Uzun Dönem İzlem, Kombinasyon Stratejileri ve Gelecek Yönelimler	156
Kaynaklar	159



9. Bağımlılıklar ve Yeme Bozukluklarında TMS163

Giriş	163
Hedef Bölgeler ve Stimülasyon Protokolleri	165
Dorsolateral Prefrontal Korteks (DLPFC): Craving ve Dürtü Denetimi	165
Sağ DLPFC ve Bilateral Uyarım: Duygusal Tepki ve Risk Davranışlarının Düzenlenmesi	167
Derin TMS (dTMS) ve H-Coil Protokolleri	170
Yeme Bozukluklarında Hedef Bölgeler	172
Gelecek Yönelimli Protokoller: Cue-Reaktivite ve Provokasyon Eşliğinde Uygulama	174
Klinik Etkililik, Meta-Analiz Bulguları ve Bireyselleştirme Stratejileri	176
Uzun Dönem İzlem, Relaps Riski ve Geleceğe Yönelik Uygulamalar	179
Kaynaklar	183

10. Bipolar Bozukluk Tedavisinde TMS185

Giriş	185
Hedef Bölgeler ve Stimülasyon Protokolleri	187
Klinik Etkililik, Meta-analiz Bulguları ve Bireyselleştirme Stratejileri	190
İzlem, Relaps Riski ve Uzun Vadeli Stratejiler	193
Kaynaklar	196

11. TMS Uygulamasında Hasta Seçimi ve Endikasyon Belirleme – Klinik Başarının Anatomisi199

Giriş	199
TMS için Onaylı ve Önerilen Endikasyonlar	201
FDA Onaylı TMS Endikasyonları	201
Klinik Rehberlerde Önerilen Off-Label Endikasyonlar	203



Tedaviye Direnç ve TMS'ye Aday Hasta Tanımı	206
Tedaviye Dirençli Depresyonun Tanımı	206
TMS'ye Aday Hastanın Klinik Profili	207
Uygunluk Değerlendirmesinde Kullanılan Klinik Göstergeler	210
TMS için Dışlama Kriterleri.....	212
Klinik Uygulamada Önerilen Değerlendirme Adımları	214
TMS Uygulamasına Hazırlık ve Klinik Değerlendirme Süreci	215
Tanı ve Tedavi Geçmişinin Değerlendirilmesi	215
Tıbbi ve Psikiyatrik Komorbiditelerin İncelenmesi	217
Bilgilendirme, Onam ve Hazırlık Süreci	219
Motor Eşik Belirlenmesi (Resting Motor Threshold – rMT).....	220
Tedavi Planlaması ve Seans Organizasyonu.....	221
TMS Protokolünün Bireyselleştirilmesi ve Klinik Strateji Belirleme	221
Neden Bireyselleştirme Gereklidir?	222
Hedefleme Stratejilerinin Bireyselleştirilmesi.....	223
Uyarım Parametrelerinin Kişiye Göre Ayarlanması	224
Klinik Karar Destek Yaklaşımları.....	225
TMS Uygulama Sürecinde Klinik İzlem ve Yanıt Değerlendirme	226
1. Klinik İzlemede Kullanılan Başlıca Değerlendirme Araçları.....	227
2. İzleme Zamanlaması ve Klinik Ara Noktalar	228
3. Tedaviye Yanıtın Tanımı ve Kategorileri	229
4. Protokol Ayarlamaları ve Geri Bildirim Temelli TMS.....	229
İdame Uygulamaları, Sonlandırma ve Takip Planı	230
1. TMS Tedavisinin Sonlandırılması: Ne Zaman, Nasıl?.....	230
2. İdame TMS Protokolleri: Kanıtlar Ne Diyor?.....	231



3. Uzun Dönem Takip: Ne Sıklıkla ve Nasıl?	231
4. Klinik Öneriler ve Stratejik Uyum	232
Kaynaklar	233

12. TMS’de Güvenlik, Yan Etki Yönetimi ve Klinik Sorumluluk.....235

Giriş	235
Fizyolojik ve Nörolojik Yan Etkiler	237
Epileptik Nöbet Riski	237
Baş Ağrısı ve Kas Ağrısı: En Yaygın	
Fizyolojik Şikayetler	239
İşitme Etkileri: Akustik Travma Riski ve	
Korunma Önerileri	240
Senkop ve Vazovagal Yanıtlar	240
Nadir Diğer Etkiler ve Gözlemler.....	241
Psikiyatrik ve Bilişsel Yan Etkiler	242
Hipomani ve Maniye Geçiş	242
Anksiyete Artışı, Ajitasyon ve Uyku Bozuklukları.....	243
Psikotik Semptomlar ve Realite Algısında Bozulma.....	244
Bilişsel İşlevler: Bellek, Dikkat ve Yürütücü Fonksiyonlar...	245
Güvenlik Protokolleri ve Uygulayıcı Sorumluluğu.....	246
Kaynaklar	249

13. TMS ile Psikoterapi ve Farmakoterapi Entegrasyonu.....251

Giriş	251
TMS ile Eşzamanlı Farmakoterapi.....	252
TMS ile Psikoterapötik Müdahalelerin Eşgüdümü.....	257
Zamanlama, Sıralama ve Tedavi Planlamasında Klinik	
Algoritmalar.....	263
Kaynaklar	268



14. TMS ve Bilişsel İşlevler.....	271
Giriş	271
Dikkat Üzerindeki Etkiler.....	272
TMS ve Hafıza Süreçleri.....	275
TMS ve Öğrenme Süreçleri.....	276
TMS ve Nöroenhansman Tartışmaları.....	278
Kaynaklar	280
 15. TMS ile Araştırma Yöntemleri ve	
Deneysel Tasarımlar	283
Giriş	283
Sham Uygulamaları ve Kontrol Koşulları.....	284
Kaynaklar	286
 16. Yeni Ufuklar ve TMS'nin Geleceği –	
Nöromodülasyondan Nöroetik'e.....	289
Giriş	289
Teknolojik Gelişmeler ve Bireyselleştirilmiş TMS	
Modelleri	290
TMS ve Nöroetik: Müdahale Sınırları,	
Kimlik ve Özgürlük	295
TMS'nin Geleceği: Entegratif Psikiyatriye Doğru.....	299
Kaynaklar	308



1. Transkriyal Manyetik Uyarımın Fizyolojik Temelleri

TMS'NİN BİLİMSEL VE TARİHSEL TEMELLERİNE GİRİŞ

Transkranial Manyetik Uyarım (TMS), sinir sisteminin non-invaziv bir biçimde modüle edilmesini mümkün kılan çağdaş nörobilimsel yöntemler arasında, yalnızca teknik değil, aynı zamanda felsefi düzeyde de belirleyici bir konuma sahiptir. Bu teknoloji, doğası gereği çok katmanlıdır: bir yanda mühendisliğin fizik yasalarına dayalı kesinliği, diğer yanda sinirbilimin karmaşık biyolojik sistemleri çözümleme çabası; bir tarafta deneysel psikolojinin ölçülebilirlik tutkusu, diğer tarafta psikiyatrik pratiğin insan öznesine yönelik etik ve klinik hassasiyetleri. TMS, işte bu farklı disiplinlerin ve düşünsel geleneklerin kesişim noktasında yükselerek, yalnızca bir “uyarım aracı” değil, aynı zamanda zihni ve beyni anlama biçimimizi kökten dönüştüren bir bilgi rejiminin parçası hâline gelmiştir.

TMS'yi yalnızca bir teknoloji olarak değil, aynı zamanda epistemolojik bir kırılma noktası olarak düşünmek gerekir. Zira bu yöntem, beynin “uzaktan izlenen” bir organ olmaktan çıkıp “doğrudan müdahale edilebilen” bir yapıya evrilmesini sağlayan bir eşik üretmiştir. Yıllar boyunca sinirbilim, beynin iç işleyişini anlamak adına nörogörüntüleme ve elektrofizyoloji



Son yıllarda TMS, EEG, fMRI ve PET gibi tekniklerle birlikte kullanılmakta; bu da hem hastalıklara dair nöronal işleyişin daha iyi anlaşılmasını hem de tedavi hedeflerinin daha bireyselleştirilmiş biçimde belirlenmesini sağlamaktadır (Bestmann & Feredoes, 2013). Ayrıca yapay zekâ destekli hedefleme sistemleri, nöronavigasyon ve gerçek zamanlı geri bildirim sistemleri TMS'yi daha hassas ve etkili hale getirmektedir.

KAYNAKLAR

- Amassian, V. E., Cracco, R. Q., Maccabee, P. J., & Cracco, J. B. (1987). Focal stimulation of human peripheral nerve with magnetic coil: A comparison with electrical stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 66(2), 160–162.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107.
- Bestmann, S., & Feredoes, E. (2013). Combined neurostimulation and neuroimaging in cognitive neuroscience: Past, present, and future. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1296(1), 11–30.
- Blumberger, D. M., Vila-Rodriguez, F., Thorpe, K. E., et al. (2018). Randomized noninferiority trial of theta burst stimulation versus high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for depression. *Lancet*, 391(10131), 1683–1692.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5), 1398–1403.
- Cooke, S. F., & Bliss, T. V. P. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*, 129(7), 1659–1673.
- Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., et al. (2018). Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 931–938.
- Davey, K. R., & Riehl, M. (2006). Supplying the power requirements of transcranial magnetic stimulation. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 53(7), 1465–1473.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Pilato, F., Saturno, E., Dileone, M., Mazzone, P., et al. (2004). The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clinical Neurophysiology*, 115(2), 255–266.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., et al. (1998). Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in consci-



- ous humans. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 109(5), 397–401.
- Epstein, C. M. (2008). Electromagnetism and TMS. In *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation* (pp. 3–25).
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., Callahan, A., Ketter, T. A., Basser, P., et al. (1995). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation improves mood in depression. *NeuroReport*, 6(14), 1853–1856.
- Hallett, M. (2000). Transcranial magnetic stimulation and the human brain. *Nature*, 406(6792), 147–150.
- Hoffman, R. E., Hawkins, K. A., Gueorguieva, R., et al. (2005). Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Archives of General Psychiatry*, 62(4), 407–412.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206.
- Mayberg, H. S. (1999). Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *American Journal of Psychiatry*, 156(5), 675–682.
- Mayberg, H. S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Toward development of brain-based algorithms for diagnosis and optimized treatment. *British Medical Bulletin*, 65(1), 193–207.
- McGirr, A., Berlim, M. T., et al. (2021). Bipolar depression and rTMS: Safety and efficacy. *CNS Drugs*, 35(3), 317–326.
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., et al. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117(4), 847–858.
- Philip, N. S., Barredo, J., Aiken, E., et al. (2019). Theta burst stimulation for posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 939–948.
- Ridding, M. C., & Rothwell, J. C. (2007). Is there a future for therapeutic use of transcranial magnetic stimulation? *Nature Reviews Neuroscience*, 8(7), 559–567.
- Roth, B. J., Saypol, J. M., Hallett, M., & Cohen, L. G. (1991). A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 81(1), 47–56.
- Sack, A. T., & Linden, D. E. J. (2003). Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: Possibilities and



- limitations. *Brain Research Reviews*, 43(1), 41–56.
- Sommer, M., Alfaro, A., Rummel, M., Speck, S., Lang, N., Tings, T., & Paulus, W. (2006). Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 117(4), 838–844.
- Terraneo, A., Leggio, L., Saladini, M., et al. (2016). Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, 26(1), 37–44.
- Uozumi, T., Tsuji, S., Hashimoto, I., Masakado, Y., Kimura, A., & Tomita, Y. (1991). Motor responses to magnetic stimulation of the human brain. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 81(3), 209–215.
- Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., & Hallett, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: Evidence for efficacy of the H-coil. *Clinical Neurophysiology*, 116(4), 775–779.
- Ziemann, U., Tergau, F., Wassermann, E. M., et al. (1996). Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. *Journal of Physiology*, 511(1), 181–190.



2. TMS'nin Donanımı ve Uygulama Dinamikleri

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), yalnızca teorik olarak nöromodülasyonun fizyolojik etkilerine değil, aynı zamanda teknik olarak uyarının nasıl üretildiğine, iletildiğine ve hedeflendiğine dair yüksek hassasiyetli bir mühendislik anlayışına da dayanır. Dolayısıyla TMS'yi anlamak, yalnızca beyin-biliş ilişkisini çözümlemekle sınırlı kalmaz; aynı zamanda elektromanyetik alan fiziğinden biyomedikal donanım tasarımına, sinir ağı modellemesinden yazılım tabanlı hedefleme algoritmalarına kadar çok katmanlı bir teknolojik evreni kavramayı da gerektirir. TMS cihazlarının iç işleyişi, oluşturduğu manyetik alanların mekânsal yayılımı, bu alanların kortikal dokuda indüklediği elektrik alanlarının karakteri ve bu elektriksel girdilerin nöronal ağlarda yol açtığı fizyolojik etkiler, birbirine entegre bir sistemin bileşenleri olarak değerlendirilmelidir.

Her ne kadar TMS'nin bilimsel ve klinik etkileri sıklıkla “neye uyarı verildiği” sorusu etrafında tartışılrsa da, bu sorunun yanı sıra “nasıl” ve “neyle” uyarı verildiği de en az onun kadar belirleyicidir. Zira kullanılan coil'in geometrisi, oluşturulan manyetik alanın şiddeti ve odaklanma derecesi; stimülasyonun frekansı, yoğunluğu ve dalga biçimi; hedeflenen kortikal bölgenin



yoğunluk ve hedef bölge— birbirinden izole değil, **etkileşim halindeki faktörlerdir**. Örneğin 10 Hz'lik yüksek frekanslı bir protokol, yeterli yoğunlukta uygulanmadığında eksitator etki göstermeyebilir (Peller et al., 2004). Benzer biçimde, theta burst stimulation (TBS) etkisi yalnızca frekansa değil, burst'ler arası verilen sürelerle de bağlıdır: intermittent TBS (iTBS) eksitator etki yaratırken, continuous TBS (cTBS) inhibitör etki gösterir (Huang et al., 2005).

Bunlara ek olarak, hedef bölgenin **nöronal ağlar içindeki pozisyonu** da stimülasyonun yayılımını ve klinik etkisini belirler. Yani sadece lokal aktivasyon değil, hedef bölgeden yayılacak etkilerin hangi ağlara uzandığı, protokolün klinik çıktıları açısından belirleyicidir (Rushworth et al., 2001).

KAYNAKLAR

- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *The Lancet*, 325(8437), 1106–1107.
- Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., et al. (1997). Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology*, 48(5), 1398–1403.
- Deng, Z. D., Lisanby, S. H., & Peterchev, A. V. (2013). Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulation*, 6(1), 1–13.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., et al. (1998). Direct demonstration of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the human brain. *Neurology*, 51(1), 89–92.
- Epstein, C. M. (1990). Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*, 40(4), 666–670.
- Hess, C. W., Mills, K. R., & Murray, N. M. (1990). Magnetic stimulation of the human brain: Influence of coil position on the motor evoked potential. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 75(4), 282–286.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206.
- Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., Ruohonen, J., et al. (1997). Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neurore-*



- port, 8(16), 3537–3540.
- Kujirai, T., Caramia, M. D., Rothwell, J. C., et al. (1993). Corticocortical inhibition in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 471, 501–519.
- Levkovitz, Y., Roth, Y., Harel, E. V., et al. (2009). Deep transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex: Results from a double-blind, multicenter study in major depressive disorder. *Brain Stimulation*, 2(4), 188–200.
- Maccabee, P. J., Eberle, L., Amassian, V. E., & Cracco, R. Q. (1990). Magnetic coil stimulation of straight and bent amphibian and mammalian peripheral nerve in vitro: Locus of excitation. *Journal of Physiology*, 417, 25–47.
- Mayberg, H. S. (2003). Modulating dysfunctional limbic-cortical circuits in depression: Toward development of brain-based algorithms. *British Medical Bulletin*, 65(1), 193–207.
- Okabe, S., Ugawa, Y., et al. (2003). Measurement of rCBF during TMS: Relationship to stimulation intensity. *Journal of Neuroscience Methods*, 124(2), 211–217.
- Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E. M., & Hallett, M. (1994). Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain*, 117(4), 847–858.
- Peller, M., Siebner, H. R., et al. (2004). The impact of stimulus intensity on functional connectivity. *NeuroImage*, 21(3), 1136–1147.
- Rushworth, M. F. S., Ellison, A., & Walsh, V. (2001). Complementary localization and lateralization of orienting and motor attention. *Nature Neuroscience*, 4(6), 656–661.
- Schutter, D. J. (2009). Antidepressant efficacy of high-frequency rTMS over the left dorsolateral prefrontal cortex: A review. *Neuropsychobiology*, 59(4), 231–237.
- Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., et al. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 48(12), 1133–1141.
- Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., et al. (2003). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biological Psychiatry*, 54(8), 768–775.
- Thielscher, A., & Kammer, T. (2004). Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: Calculation of focality and efficiency. *Clinical Neurophysiology*, 115(7), 1697–1708.
- Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., & Hallett, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: Evidence for efficacy of the H-coil. *Clinical Neurophysiology*, 116(4), 775–779.
- Ziemann, U., Rothwell, J. C., & Ridding, M. C. (1998). Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *Journal of Physiology*, 511(1), 181–190.



3. Giriş: TMS ve Beyin Plastisitesine Müdahalenin Nörobilimsel Ufku

Beyin, çevresine yalnızca tepki veren bir organ değildir; o aynı zamanda kendi deneyimlerinden öğrenen, çevresel uyaranlara göre yeniden yapılanan, hasara ya da değişen ihtiyaçlara yanıt olarak yapısal ve işlevsel değişiklikler gerçekleştirebilen olağanüstü esnek bir sistemdir. Bu esneklik, sinaptik düzeydeki moleküler değişimlerden, korteksler arası bağlantıların makroskobik düzeyde yeniden örgütlenmesine kadar genişleyen bir yelpazede gerçekleşir. **Beyin plastisitesi** olarak adlandırılan bu özellik, hem patolojik hem terapötik süreçlerin nörobiyolojik zeminini oluşturur: bir travma sonrası gelişen kompensatuar reorganizasyon, yeni bir motor becerinin edinimi, yoğun stres altında gelişen disfonksiyonel devre değişiklikleri ya da bir psikoterapi süreciyle yeniden biçimlenen bağlantısal yapılar—bunların hepsi plastisite penceresinden okunabilir.

Bu kavramın merkeziliği, tedaviye yönelik tüm nöromodülasyon yaklaşımlarının da temelini oluşturur. Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), plastisiteye doğrudan müdahale edebilen ender tekniklerden biridir. TMS ile belirli bir kortikal bölgeye yüksek frekanslı stimülasyon uygulandığında, o bölgedeki nöronların uyarılabilirliği artar; düşük frekansla uygulandığında ise inhibisyon sağlanır. Ancak bu etkiler yalnızca



çift yönlü etkisi, beyincik-korteks ilişkisini yalnızca inhibisyonla sınırlı görmemek gerektiğini, aynı zamanda plastisite süreçleri ve kognitif kontrol sistemleriyle ilişkili çapraz modülasyonlar içerdiğini ortaya koymaktadır (Daskalakis et al., 2004).

TMS ile ölçülen kortikal eksitabilite ve inhibisyon parametreleri, yalnızca fizyolojik değil, aynı zamanda tanısal ve terapötik amaçlarla da kullanılmaktadır. Özellikle:

- SICI'nin azalmış olması Tourette, OKB, şizofreni gibi hastalıklarda rapor edilmiştir (Greenberg et al., 2000)(Oxford Library of Psyc....
- LICI'nin azalmış olması, şizofrenide GABA-B disfonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Fitzgerald et al., 2003)(Oxford Library of Psyc....
- ICF'nin glutamaterjik dengesizlikle ilişkili psikiyatrik tabloları yansıtabileceği düşünülmektedir.

Yeni kuşak çalışmalar, bu ölçümlerin nöro görüntüleme (fMRI, EEG) ve farmakolojik modülasyonla birlikte yorumlanmasının, beyindeki eksitasyon/inhibisyon dengesinin çok daha hassas biçimde anlaşılmasını sağladığını göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Buettfisch, C. M., Khurana, V., Cohen, L. G., & Hallett, M. (2000). Influence of inhibitory and excitatory intracortical circuits on use-dependent plasticity in human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 84(1), 168–175.
- Daskalakis, Z. J., et al. (2002). Interhemispheric inhibition in the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 543(Pt 1), 317–326.
- Daskalakis, Z. J., et al. (2004). Cerebellar inhibition in the human motor cortex. *Journal of Neurophysiology*, 92(6), 3351–3355.
- Esser, S. K., Huber, R., Massimini, M., Peterson, M. J., Ferrarelli, F., & Tononi, G. (2006). A direct demonstration of cortical LTP in humans: Enhanced evoked potentials following rTMS. *Journal of Neuroscience*, 26(45),



- 11637–11643.
- Fitzgerald, P. B., et al. (2003). A study of inhibitory and excitatory measures in the dorsolateral prefrontal cortex using paired pulse TMS. *Schizophrenia Research*, 63(1–2), 131–140.
- Franca, M., Koch, G., Mochizuki, H., Huang, Y. Z., & Rothwell, J. C. (2006). Effects of theta burst stimulation protocols on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex. *Clinical Neurophysiology*, 117(8), 1514–1521.
- Greenberg, B. D., et al. (2000). Reduced intracortical inhibition in obsessive-compulsive disorder: A TMS study. *Biological Psychiatry*, 47(4), 263–269.
- Huang, Y. Z., Edwards, M. J., Rounis, E., Bhatia, K. P., & Rothwell, J. C. (2005). Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron*, 45(2), 201–206.
- Sailer, A., et al. (2002). Short – and long-latency afferent inhibition: Physiology and comparison with SICI. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 19(4), 375–382.
- Sanger, T. D., et al. (2001). Interactions between two different inhibitory systems in the human motor cortex. *Journal of Physiology*, 530(Pt 2), 307–317.
- Rotenberg, A., & Pascual-Leone, A. (2014). Pharmacologic modulation of cortical plasticity. In *Transcranial Magnetic Stimulation* (Vol. 89, pp. 89–103). Humana Press, Neuromethods.
- Ziemann, U., Muellbacher, W., Hallett, M., & Cohen, L. G. (2001). Modulation of plasticity in human motor cortex. *Brain*, 124(6), 1171–1181.
- Ziemann, U., Paulus, W., Nitsche, M. A., et al. (2004). Consensus: Motor cortex plasticity protocols. *Brain Stimulation*, 1(3), 164–182.
- Ziemann, U., & Siebner, H. R. (2006). Modulating motor cortex plasticity with drugs: Insights into the molecular mechanisms of human cortical plasticity. *Brain*, 129(10), 2631–2645.
- Ziemann, U., et al. (1996). Effects of lorazepam on the motor cortical excitability in humans: A paired-pulse TMS study. *Brain*, 119(5), 1419–1427.



4. TMS'nin Nörodevreler Üzerindeki Etkileri ve Beyin Ağlarının Modülasyonu

Geleneksel nörobilim paradigması, uzun yıllar boyunca beyni lokalize işlevlerin toplamı olarak görmüş; dikkat, hafıza, duygudurum gibi karmaşık süreçlerin, belirli kortikal alanların bireysel aktivitesine dayandığı varsayılmıştır. Ancak son otuz yılda yapılan araştırmalar bu yaklaşımın eksik olduğunu; beynin işlevselliğinin esas olarak **dinamik, çok merkezli ve etkileşimsel ağlardan oluşan nörodevreler** üzerinden yürütüldüğünü ortaya koymuştur. Bu dönüşüm, yalnızca nörobilimin kavramsal temellerini değiştirmekle kalmamış; aynı zamanda beyin üzerine müdahale araçlarının da yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmıştır. Bu bağlamda Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), yalnızca bir kortikal alanı hedefleyen değil, aynı zamanda o alanın dahil olduğu **geniş nörodevreleri etkileyebilen**, ağ-odaklı bir nöromodülasyon aracı olarak öne çıkmaktadır.

TMS'nin ağ düzeyindeki etkilerini anlamak için beyin işleyişine dair güncel modelleri göz önünde bulundurmak gerekir. Prefrontal korteksin, özellikle de dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFC), sadece bilişsel kontrol ve yürütücü işlevlerde değil, aynı zamanda duygusal regülasyon, ödül işleme, hata izleme ve dürtü kontrolü gibi işlevlerde merkezi bir role sahip olduğu bilinmektedir. Bu kortikal bölge, yalnızca kendi başına



- DLPFC üzerindeki farklı noktaların TMS ile uyarılması, bu bölgelerin sgACC ile olan fonksiyonel bağlantı düzeyine bağlı olarak farklı tedavi yanıtları üretmektedir (Fox et al., 2012).
- Depresyon dışında, anksiyete bozuklukları, şizofreni ve obsesif-kompulsif bozukluk gibi çeşitli psikiyatrik tablolar için de, hedef bölgelerin bağlantısallık profiline dayalı olarak geliştirilen **ağ temelli TMS protokollerinin** daha etkili olabileceği öngörülmektedir.

KAYNAKLAR

- Camprodon, J. A., & Halko, M. A. (2014). Network-level brain modulation with transcranial magnetic stimulation. In A. Rotenberg, J. C. Horvath, & A. Pascual-Leone (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation: Neuromethods* (Vol. 89, pp. 123–140). Springer.
- Eldaief, M. C., Halko, M. A., Buckner, R. L., & Pascual-Leone, A. (2011). Transcranial magnetic stimulation modulates the brain's intrinsic activity in a frequency-dependent manner. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 108(52), 21229–21234.
- Fitzgerald, P. B., Brown, T. L., Daskalakis, Z. J., et al. (2003). A transcranial magnetic stimulation study of the cortical circuitry mediating motor inhibition. *Clinical Neurophysiology*, 114(6), 1102–1107.
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603.
- Hamani, C., Mayberg, H., Stone, S., et al. (2011). The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological Psychiatry*, 69(4), 301–308.
- Li, X., Nahas, Z., Kozel, F. A., Anderson, B., Bohning, D. E., & George, M. S. (2004). Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased regional cerebral blood flow in prefrontal and limbic areas. *Biological Psychiatry*, 55(9), 882–890.
- Liston, C., Chen, A. C., Zebly, B. D., et al. (2014). Default mode network mechanisms of transcranial magnetic stimulation in depression. *Biological Psychiatry*, 76(7), 517–526.



5. Majör Depresyon Tedavisinde TMS Uygulamaları

GİRİŞ

Majör depresyon bozukluğu (MDB), yalnızca bireysel işlevselliği değil, toplumsal üretkenliği de derinden etkileyen, yüksek prevalanslı ve sıklıkla kronik seyirli bir psikiyatrik hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre, depresyon 2030 yılı itibarıyla dünya genelinde en yüksek hastalık yüküne sahip ilk sağlık sorunu olmaya adaydır. Tüm bu veriler, majör depresyonun yalnızca ruhsal değil, aynı zamanda ekonomik ve biyopolitik bir kriz olarak değerlendirilmesi gerektiğine işaret eder. Ancak bu devasa sorunun merkezinde, dikkatle ele alınması gereken bir gerçeklik daha yer alır: **Mevcut antidepresan tedaviler, hastaların önemli bir bölümünde yetersiz kalmakta; farmakolojik müdahalelere yanıt oranı genellikle %30-40 düzeyinde kalmaktadır.** Bu tablo, yalnızca yeni ilaçlar değil, aynı zamanda mevcut tedavi paradigmalarının dışına çıkan, beyin düzeyinde daha doğrudan ve hedeflenmiş müdahale araçlarına olan ihtiyacı da açığa çıkarmaktadır.

İşte Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), bu ihtiyaçtan doğan ve zamanla bilimsel dayanıklılığını kanıtlayarak modern psikiyatrik tedaviler arasında yerini alan, **doğrudan beyin**



yanıt” göstermeyen hastalarda dahi tedaviye devam edilmesi önerilmektedir.

Janicak ve arkadaşlarının (2013) çalışmasında, TMS’ye verilen klinik yanıtların yalnızca depresyon skorlarında değil, aynı zamanda **yaşam kalitesi, işlevsellik ve sosyal uyum düzeylerinde de** anlamlı iyileşmeler sağladığı gösterilmiştir. Bu durum, TMS’nin sadece semptom baskılayıcı değil, aynı zamanda **fonksiyonel iyileşmeyi destekleyen bir tedavi** olduğunu da göstermektedir.

KAYNAKLAR

- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., & Daskalakis, Z. J. (2013). *Psychological Medicine*, 43(11), 2245–2254.
- Carpenter, L. L., Janicak, P. G., Aaronson, S. T., et al. (2012). Transcranial magnetic stimulation (TMS) for major depression: A multisite, naturalistic, observational study of quality of life outcome measures in clinical practice. *CNS Spectrums*, 17(4), 324–332.
- Clement Hamani, P., Holtzheimer, P., Lozano, A. M., & Mayberg, H. (2016). *Neuromodulation in Psychiatry*. Wiley-Blackwell.
- Demitrack, M. A., & Brock, D. G. (2014). TMS practice guidelines and efficacy data. In A. Rotenberg & A. Pascual-Leone (Eds.), *Neuromethods: Transcranial Magnetic Stimulation* (Vol. 89, pp. 234–248). Springer.
- Demitrack, M. A., & Brock, D. G. (2014). “Patient evaluation and treatment history in TMS trials.” In A. Rotenberg & A. Pascual-Leone (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation: Neuromethods 89* (pp. 67–81). Springer.
- Eschweiler, G. W., et al. (2001). Predictors of response to rTMS in depression. In E. M. Wassermann, U. Ziemann, & C. Epstein (Eds.), *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation* (pp. 325–337). Oxford University Press.
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603.
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., et al. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(5), 507–516.
- Greden, J. F., Riba, M. B., & McInnis, M. G. (2011). *Treatment Resistant Depression: A Roadmap for Effective Care*. American Psychiatric Publishing.



- Hamani, C., Mayberg, H., Stone, S., et al. (2011). The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological Psychiatry*, 69(4), 301–308.
- Horvath, J. C., Mathews, J., Demitrack, M. A., & Pascual-Leone, A. (2010). The NeuroStar TMS device: Conducting the FDA approved protocol for treatment of depression. *Journal of Visualized Experiments*, 45, 2345.
- Janicak, P. G., Dunner, D. L., Demitrack, M. A., et al. (2017). TMS: Clinical applications for psychiatric practice. *American Psychiatric Publishing*.
- Levkovitz, Y., Isserles, M., Padberg, F., et al. (2015). Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: A prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*, 14(1), 64–73.
- Li, X., Nahas, Z., Kozel, F. A., Anderson, B., Bohning, D. E., & George, M. S. (2004). Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with immediately increased regional cerebral blood flow in prefrontal and limbic areas. *Biological Psychiatry*, 55(9), 882–890.
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., et al. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216.
- Roth, Y., & Zangen, A. (2014). Protocol for depression treatment utilizing H-coil deep brain stimulation. In A. Rotenberg et al. (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation, Neuromethods vol. 89* (pp. 123–137). Springer.
- Slotema, C. W., et al. (2010). *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 873–884.



6. Obsesif-Kompulsif Bozukluk Tedavisinde TMS

GİRİŞ

Obsesif-Kompulsif Bozukluk (OKB), hem bireyin düşünsel alanına hem de davranışsal repertuarına yayılmış, yüksek düzeyde yineleyici, içgörüyü çelişen ancak durdurulamaz zihinsel ve eylemsel örüntülerle tanımlanan bir psikiyatrik bozukluktur. Obsesyonlar, bireyin iradesi dışında zihnini istila eden, yoğun kaygı uyandıran düşünce ya da imgelerden oluşurken; kompulsiyonlar ise bu kaygıyı azaltmak amacıyla tekrarlanan davranışlar ya da zihinsel eylemlerdir. Klinik tablo çoğu zaman bireyin bilişsel kapasitesini aşındırmakla kalmaz, aynı zamanda günlük işlevsellikten sosyal ilişkiler ağına, üretkenlikten beden sağlığına kadar geniş çapta bir yıkım yaratabilir. Mevcut farmakolojik ve psikoterapötik müdahalelere rağmen hastaların yaklaşık %40'ı tam remisyon sağlayamaz; bu dirençli alt grup için alternatif nöromodülasyon yaklaşımları araştırılmaktadır.

Bu bağlamda Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), son yıllarda OKB tedavisinde giderek artan bir bilimsel ve klinik ilgi odağı haline gelmiştir. TMS'nin OKB'deki uygulama mantığı, bozukluğun yalnızca yüzeysel semptomatik düzeyde değil, aynı zamanda **nöral devre düzeyinde** de yeniden düzenlenebileceği



KAYNAKLAR

- Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., Hollander, E., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., et al. (2019). Deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 931–938.
- Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., et al. (2015). Deep TMS for OCD: Randomized, double-blind controlled trial. *American Journal of Psychiatry*.
- Del Casale, A., et al. (2011). Orbitofronto-striatal circuitry in OCD. *BrainNet Viewer Analysis*.
- George, M. S., Taylor, J. J., & Short, E. B. (2013). The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 13–18.
- Greenberg, B. D., George, M. S., Martin, J. D., et al. (1997). The first TMS study in OCD. *Biological Psychiatry*.
- Grassi, L., Socci, C., Fossati, A., et al. (2015). Combined treatment of obsessive-compulsive disorder with deep TMS and CBT: A two-year follow-up case study. *Journal of ECT*, 31(2), 134–136.
- Harel, E. V., Zangen, A., Roth, Y., et al. (2014). Long-term maintenance of clinical response to deep TMS in treatment-resistant depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, 15(4), 298–306.
- Hamani, C., Lozano, A. M., & Mayberg, H. S. (2016). *Neuromodulation in Psychiatry*. Wiley-Blackwell.
- Janicak, P. G., Lanocha, K. I., & Bermudes, R. A. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing.
- Janicak, P. G., Dunner, D. L., Demitrack, M. A., et al. (2017). TMS: Clinical applications for psychiatric practice. *American Psychiatric Publishing*.
- Levkovitz, Y., Isserles, M., Padberg, F., et al. (2015). Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for major depression: A prospective multicenter randomized controlled trial. *World Psychiatry*, 14(1), 64–73.
- Lisanby, S. H., et al. (2009). Transcranial magnetic stimulation for depression and obsessive-compulsive disorder: Current practice and future directions. *Current Psychiatry Reports*, 11(6), 448–456.
- Lisanby, S. H., & Sadikova, E. (2012). Maintenance and relapse prevention strategies with TMS. In A. Pascual-Leone et al. (Eds.), *Neuromodulation in Psychiatry*. Wiley-Blackwell.
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., et al. (2010). SMA low-frequency rTMS in OCD. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Nahon, D., Tendler, A., Carmi, L., & Zangen, A. (2021). State-dependent effects of transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: Toward personalized neuromodulation. *Neuropsychopharmacology*, 46,



1973–1980.

- Riva, P., Montemurro, N., et al. (2022). Individualized targeting and precision TMS for OCD: Clinical perspectives. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 132, 361–374.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., & Pascual-Leone, A. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039.
- Szymanski, J., et al. (2020). Targeting the supplementary motor area in OCD: A meta-analysis of low-frequency rTMS studies. *Journal of Psychiatric Research*, 128, 42–50.
- Vedeniapin, A., Cheng, J., & George, M. S. (2010). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and cognitive-behavioral therapy (CBT) for treatment-resistant depression: A case series. *Brain Stimulation*, 3(2), 137–138.
- Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., & Hallett, M. (2005). Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: Evidence for efficacy in modulating mood and behavior. *Clinical Neurophysiology*, 116(4), 775–779.



7. Travma Sonrası Stres Bozukluğu ve Anksiyete Bozuklukları Tedavisinde TMS

GİRİŞ

Travma Sonrası Stres Bozukluğu (TSSB) ve diğer yaygın anksiyete bozuklukları—yaygın anksiyete bozukluğu (YAB), panik bozukluk, sosyal anksiyete bozukluğu ve özgül fobiler—modern psikiyatri pratiğinde hem sıklıkları hem de yarattıkları fonksiyonel kayıplar açısından büyük klinik yük oluşturan bozukluklardır. Bu bozukluklar, farklı semptom kümeleriyle tanımlansa da, temelinde ortak olan fizyopatolojik yapılar, duygu düzenleme sistemlerinde bozulma, tehdit algısında aşırı duyarlılık ve prefrontal-limbik devrelerdeki işlevsel dengesizliktir. Tam da bu nedenle, Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS) gibi nöromodülasyon teknikleri, yalnızca semptom odaklı değil, aynı zamanda bu bozuklukların sinirsel devre temelli doğasını doğrudan hedefleyen bir tedavi paradigmasını mümkün kılmaktadır.

TSSB ve anksiyete bozukluklarının nörobiyolojik alt yapısı, özellikle **amigdala-hipokampus-prefrontal korteks eksen**i etrafında şekillenir. Bu bozukluklarda amigdala aşırı uyarılmış, medial prefrontal korteks (mPFC) ve ventromedial prefrontal korteks (vmPFC) ise inhibe olmuştur. Bu yapıların



Wassermann ve arkadaşları, bu polimorfizmin TMS'ye yanıt üzerinde belirleyici olabileceğini bildirmiştir.

- **Nörotisizm ve içe dönüklük** gibi kişilik özellikleri, hem TMS'ye duyarlılığı hem de TSSB gelişim riskini etkileyebilir. Bu nedenle, kişilik değerlendirmelerinin tedavi planına entegre edilmesi önerilmektedir.

4. Takip ve Yeniden Uygulama Stratejileri

TMS ile elde edilen terapötik kazanımların uzun vadede sürdürülebilmesi için **yapılandırılmış takip** ve gerektiğinde **booster seansları** önem taşır. Klinik izlem önerileri şunları içermektedir:

- **Akut tedavi sonrası 1-2 hafta içinde** erken kontrol seansı
- **1., 3. ve 6. aylarda** relaps tarama vizitleri
- Belirti nüksü durumunda **5-10 seanslık yeniden uyarım protokolü**

Grassi ve arkadaşlarının izlem çalışmasına göre, tedavi sonrası yapılandırılmış idame planı uygulanan hastalarda **relaps oranı %60'tan %20'ye düşürülmüştür**. Bu veriler, TMS'nin yalnızca akut müdahale değil, aynı zamanda **idame ve uzun dönem yönetim stratejileri** ile birlikte uygulanması gerektiğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

- Boggio, P. S., Rocha, M., Oliveira, M. O., Fecteau, S., Cohen, R. B., Campanhã, C., et al. (2010). Noninvasive brain stimulation with high-frequency and low-intensity rTMS improves symptoms in generalized anxiety disorder: A pilot study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 992-999.
- Cash, R. F. H., Weigand, A., Zalesky, A., & Fox, M. D. (2021). Subgenual functional connectivity predicts antidepressant treatment response to TMS. *Brain Stimulation*, 14(3), 642-649.



- Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., & Grisaru, N. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 515–524.
- Dunlop, K., Woodside, B., & Downar, J. (2016). Targeting neural circuits: A review of transcranial magnetic stimulation in eating disorders and obesity. *Eating Disorders*, 24(5), 411–427.
- George, M. S., Taylor, J. J., & Short, E. B. (2013). The expanding evidence base for rTMS treatment of depression and anxiety. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 13–18.
- Grassi, L., Socci, C., Fossati, A., et al. (2015). Combined treatment of OCD and trauma spectrum symptoms with rTMS and CBT: A two-year follow-up case study. *Journal of ECT*, 31(2), 134–136.
- Grisaru, N., Amir, M., Cohen, H., & Kaplan, Z. (1998). Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in posttraumatic stress disorder: A preliminary study. *Biological Psychiatry*, 44(1), 52–55.
- Hamani, C., Lozano, A. M., & Mayberg, H. S. (2011). The subcallosal cingulate gyrus in the context of major depression. *Biological Psychiatry*, 69(4), 301–308.
- Hamani, C., Lozano, A. M., & Mayberg, H. S. (2016). *Neuromodulation in Psychiatry*. Wiley-Blackwell.
- Harel, E. V., Zangen, A., Roth, Y., et al. (2014). Long-term maintenance of clinical response to deep TMS in treatment-resistant depression. *World Journal of Biological Psychiatry*, 15(4), 298–306.
- Karsen, E. F., Watts, B. V., & Holtzheimer, P. E. (2014). Review of transcranial magnetic stimulation for PTSD: Evidence, challenges and future directions. *Depression and Anxiety*, 31(9), 712–719.
- Kozel, F. A., Van Trees, K., Larson, V., George, M. S., & Nahas, Z. (2009). Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in PTSD. *Journal of Psychiatric Practice*, 15(4), 270–275.
- Leong, C., Ho, K. A., & McClintock, S. M. (2020). A systematic review of the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in anxiety spectrum disorders. *Journal of Affective Disorders*, 265, 273–285.
- Philip, N. S., Barredo, J., Aiken, E. J., et al. (2018). Neuroimaging mechanisms of therapeutic transcranial magnetic stimulation for major depressive disorder and PTSD. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 3(3), 211–222.
- Rosenberg, P. B., Rothbaum, B. O., & Gerardi, M. (2002). Treating PTSD with TMS and exposure therapy: Preliminary evidence. *Journal of Anxiety Disorders*, 16(1), 101–107.
- Siddiqi, S. H., Taylor, S. F., Cooke, D., Pascual-Leone, A., George, M. S., & Fox, M. D. (2020). Distinct symptom-specific treatment targets for circuit-based



neuromodulation. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 435–446.
Wassermann, E. M., Epstein, C. M., Ziemann, U., et al. (Eds.). (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press.



8. Şizofreni Tedavisinde TMS

GİRİŞ

Şizofreni, tarihsel olarak pozitif belirtileriyle tanımlanagelse de—hezeyanlar, halüsinasyonlar ve düşünce dağınıklığı gibi—bozukluğun klinik seyri açısından en belirleyici ve kalıcı olan semptom kümesi, çoğu zaman yeterince tanınmayan ve tedavi edilmesi en güç alanlardan biri olan **negatif belirtiler**dir. Duygulanım küntlüğü, aloji (konuşma fakirliği), anhedoni (haz alamama), avölüsyon (motivasyon kaybı) ve sosyal çekilme gibi belirtiler, hastaların toplumsal işlevselliğini ciddi ölçüde bozar. Negatif belirtiler sadece hastalığın pasif bir artığı değil, çoğu zaman şizofreninin ilerleyici doğasına ve sinaptik düzeydeki plastisite kaybına dair ipuçları taşıyan, yapısal ve işlevsel bozuklukların ifadesi olan aktif bir klinik alandır.

Bu semptom kümesinin en önemli özelliği, **farmakolojik müdahalelere dirençli olması**dır. Antipsikotikler, dopaminerjik sistemin pozitif semptomlarla ilişkili yollarına etkili olabilirken, kortiko-kortikal ve kortiko-limbik bağlantı bozukluklarına dayanan negatif belirtiler üzerinde çoğunlukla etkisizdir. Psikososyal müdahaleler ve bilişsel rehabilitasyon teknikleri ise yararlı olabilse de, genellikle zaman alıcı, sınırlı etkili ve



Yeni nesil TMS protokolleri arasında yer alan theta burst stimulation (TBS), daha kısa sürede uygulanabilmesi sayesinde hasta uyumunu artıran önemli bir alternatif olarak değerlendirilmektedir. Yaklaşık üç dakikada tamamlanabilen bu protokol, özellikle majör depresyonda etkinliği kanıtlanmış ve onay almış bir uygulamadır. Şizofrenideki negatif belirtiler için henüz sınırlı veriye sahip olsa da, bu protokolün uyarlanması, gelecekte yapılacak çalışmalarda önemli bir araştırma eksenini olarak değerlendirilmektedir.

Son olarak, TMS'nin gelecekte yalnızca tanı kategorilerine göre değil, semptomlara karşılık gelen nörodavranışsal devrelere göre yapılandırılacağı öngörülmektedir. Örneğin avölüsyonun anterior singulat korteksin disfonksiyonuyla ilişkili olduğu durumlarda bu bölgeye odaklanan stimülasyonlar ya da anhedoninin ventral striatum çevresiyle bağlantılı olduğu olgularda bu bölgeyi hedefleyen protokoller, transdiagnostik bir nöromodülasyon yaklaşımının temelini oluşturabilir. Bu devre-temelli tedavi paradigması, şizofreni, bipolar bozukluk ve majör depresyon gibi farklı tanılarda ortak semptom kümelerine sahip bireylerde benzer nörobiyolojik hedefleri uyarmaya olanak sağlayarak, psikiyatrik tedavilerde daha sofistike ve bütüncül bir yönelimin kapılarını aralayabilir.

KAYNAKLAR

- Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., Hollander, E., Blumberger, D. M., Daskalakis, Z. J., et al. (2019). Deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 931–938.
- Cohen, R., & Sevy, S. (1999). Preattentive perceptual abnormalities in schizophrenia: A review of event-related potential research. *Biological Psychiatry*, 46(10), 1457–1470.
- Demirtas-Tatlıdede, A., Freitas, C., Cromer, J. R., et al. (2010). Repetitive transc-



- ranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces negative symptoms in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 68(6), 553–560.
- Freitas, C., Mondragón-Llorca, H., & Pascual-Leone, A. (2011). Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: Systematic review and perspectives for the future. *Experimental Gerontology*, 46(8), 611–627.
- George, M. S., Lisanby, S. H., Avery, D., et al. (2010). Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: A sham-controlled randomized trial. *Archives of General Psychiatry*, 67(5), 507–516.
- Grassi, L., Socci, C., Fossati, A., et al. (2015). Combined treatment of OCD and trauma spectrum symptoms with rTMS and CBT: A two-year follow-up case study. *Journal of ECT*, 31(2), 134–136.
- Hasan, A., Falkai, P., Wobrock, T., et al. (2017). Transcranial brain stimulation in the treatment of schizophrenia: A review of the literature. *World Journal of Biological Psychiatry*, 18(5), 364–376.
- Hajak, G., Padberg, F., Ebmeier, K. P., et al. (2004). Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: Examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. *Biological Psychiatry*, 56(12), 962–970.
- Holi, M. M., Eronen, M., Toivonen, P., Kuikka, J. T., & Tiihonen, J. (2004). Left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 30(2), 431–437.
- Janicak, P. G., Lisanby, S. H., & Nahas, Z. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Publishing.
- Jandl, M., Hegerl, U., & Schönknecht, P. (2005). Effectiveness of rTMS in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: A case study. *Neuropsychobiology*, 51(4), 185–188.
- Jin, Y., Potkin, S. G., Kemp, A. S., Huerta, S. T., Alva, G., Thai, T. M., & Bunney, W. E. (2006). Therapeutic effects of individualized alpha frequency transcranial magnetic stimulation (αTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 32(3), 556–561.
- Karsen, E. F., Watts, B. V., & Holtzheimer, P. E. (2014). Review of transcranial magnetic stimulation for PTSD: Evidence, challenges and future directions. *Depression and Anxiety*, 31(9), 712–719.
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., et al. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
- Mottaghy, F. M., Gangitano, M., Sparing, R., Krause, B. J., & Pascual-Leone, A. (2002). Modulation of brain activity in schizophrenia: A case study with transcranial magnetic stimulation. *Neurocase*, 8(2), 139–144.
- Novak, T., Schneedorfer, D., Kopecek, M., et al. (2006). rTMS for negative sy-



- ptoms of schizophrenia: A double-blind sham-controlled study. *Neuro Endocrinology Letters*, 27(1-2), 121-126.
- Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., & Ziemann, U. (Eds.). (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press.
- Sachdev, P. S., Loo, C. K., Mitchell, P. B., McFarquhar, T. F., & Malhi, G. S. (2005). Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder: A double-blind controlled investigation. *Psychological Medicine*, 35(6), 899-907.
- Slotema, C. W., Blom, J. D., Hoek, H. W., & Sommer, I. E. (2010). Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 71(7), 873-884.
- Wassermann, E. M., Epstein, C. M., Ziemann, U., et al. (Eds.). (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press.
- Wobrock, T., Hasan, A., Falkai, P., & Honer, W. G. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of negative symptoms in schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 168(1-2), 588-594.



9. Bağımlılıklar ve Yeme Bozukluklarında TMS

GİRİŞ

Bağımlılık ve yeme bozuklukları, çağdaş psikiyatri pratiğinde yalnızca bireysel işlevselliği değil, aynı zamanda toplumsal sağlık yapısını ve kamu kaynaklarını etkileyen, yüksek komorbiditeye ve yinleme oranına sahip iki ayrı ancak örtüşen psikopatolojik alandır. İlk bakışta içerik ve ifade biçimi açısından birbirinden uzak gibi görünse de, bu iki bozukluk grubu, altında yatan **nörobiyolojik mekanizmalar bakımından büyük oranda kesişir**: her ikisinde de dürtü kontrolünde zayıflık, ödül işleme bozukluğu, davranışsal kompulsivite ve prefrontal düzenleme mekanizmalarında bozulma temel rol oynar.

Bağımlılıkla ilişkili davranış örüntüleri—madde kullanımı, yeniden kullanma dürtüsü, tolerans, yoksunluk ve kontrol kaybı—modern nörobilim tarafından esasen **kortiko-striatal devrelerdeki plastisite bozukluğu** olarak tanımlanmaktadır. Bu bozuklukta, **nucleus accumbens, ventral tegmental alan, dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) ve anterior singulat korteks (ACC)** gibi yapılar, hem alışkanlık oluşumuna hem de dürtüsel davranışlara zemin hazırlayan bir nörofizyolojik zemin oluşturur. Yeme bozuklukları—özellikle bulimia nervosa ve



4. Yeni Nesil Teknolojiler:

Theta burst stimulation (TBS), özellikle intermittent TBS (iTBS), kısa sürede uygulanabilirliği ve plastisiteyi güçlü biçimde tetikleme kapasitesiyle, bağımlılık ve yeme bozukluklarında test edilmeye başlanmıştır. TBS'nin düşük yoğunluklu ama yüksek etkili doğası, hasta uyumunu artırmak ve klinik uygulamayı yaygınlaştırmak açısından stratejik bir avantaj sunmaktadır.

KAYNAKLAR

- Boggio, P. S., Sultani, N., Fecteau, S., Merabet, L., Mecca, T., Pascual-Leone, A., & Fregni, F. (2008). Prefrontal cortex modulation using transcranial DC stimulation reduces alcohol craving: A double-blind, sham-controlled study. *Drug and Alcohol Dependence*, 92(1-3), 55-60.
- Camprodon, J. A., Martínez-Raga, J., Alonso-Alonso, M., Shih, M. C., & Pascual-Leone, A. (2007). One session of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation to the right prefrontal cortex transiently reduces craving for cigarettes. *Drug and Alcohol Dependence*, 86(1), 91-94.
- Dinur-Klein, L., Dannon, P., Hadar, A., et al. (2014). Smoking cessation induced by deep repetitive transcranial magnetic stimulation of the prefrontal and insular cortices: A prospective, randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 76(9), 742-749.
- Dunlop, K., Woodside, B., Olmsted, M., & Downar, J. (2016). Neurostimulation treatments for eating disorders and obesity: A review of the literature. *Psychosomatic Medicine*, 78(4), 336-344.
- Freitas, C., Mondragón-Llorca, H., & Pascual-Leone, A. (2011). Noninvasive brain stimulation in Alzheimer's disease: Systematic review and perspectives for the future. *Experimental Gerontology*, 46(8), 611-627.
- Goldman, R. L., Borckardt, J. J., Frohman, H. A., et al. (2011). Prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS) changes relative food consumption and increases the activity of self-control brain regions. *Appetite*, 56(3), 741-746.
- Hanlon, C. A., Dowdle, L. T., Austelle, C. W., DeVries, W., Mithoefer, O., & Badran, B. W. (2015). What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and cue reactivity in substance use disorders. *Brain Research*, 1628, 199-209.
- Hanlon, C. A., Dowdle, L. T., Jones, J. L., et al. (2015). TMS effects on drug craving, cue reactivity, and relapse prevention: Emerging evidence and future directions. *Brain Research*, 1628, 199-209.



- Janicak, P. G., Lisanby, S. H., & Nahas, Z. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Publishing.
- Jansen, J. M., Daams, J. G., Koeter, M. W. J., et al. (2013). Effects of non-invasive neurostimulation on craving: A meta-analysis. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(10), 2472–2480.
- Kober, H., & Mell, M. M. (2016). Neural mechanisms underlying craving and the regulation of craving. In G. F. Koob, M. Le Moal, & R. F. Thompson (Eds.), *Encyclopedia of Behavioral Neuroscience* (Vol. 2, pp. 412–419). Academic Press.
- Kuhn, S., Gallinat, J., & Brass, M. (2015). TMS and craving: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 58, 36–50.
- Neuromethods 89 – Rotenberg, A., Horvath, J. C., Pascual-Leone, A. (2014). *Transcranial Magnetic Stimulation*. Humana Press.
- Terraneo, A., Leggio, L., Saladini, M., Ermani, M., Bonci, A., & Gallimberti, L. (2016). Transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex reduces cocaine use: A pilot study. *European Neuropsychopharmacology*, 26(1), 37–44.
- Wassermann, E. M., Epstein, C. M., Ziemann, U., et al. (Eds.). (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press.



10. Bipolar Bozukluk Tedavisinde TMS

GİRİŞ

Bipolar bozukluk, yaşam boyu prevalansı %1–2 arasında değişen, ancak dolaylı etkileriyle bireysel, ailesel ve toplumsal düzeyde çok daha geniş bir yük oluşturan, karmaşık, epizodik ve çoğunlukla kronik seyirli bir duygudurum bozukluğudur. Klinik tablo, yalnızca manik ve depresif kutuplar arasında geçişle sınırlı değildir; aynı zamanda **mikst epizodlar, duygudurumla ilişkili psikotik belirtiler, siklotimik dalgalanmalar ve bilişsel kalıntı belirtiler** gibi çok katmanlı semptom kümeleriyle kendini gösterir. Tüm bu heterojen yapı, bipolar bozukluğun tedavisinde standart protokollerden ziyade **bireyselleştirilmiş, çok boyutlu müdahale yaklaşımlarını** zorunlu kılar.

Farmakoterapinin temel taşları arasında yer alan lityum, valproat ve atipik antipsikotikler genellikle manik epizodlarda etkili olsa da, **bipolar depresyon** tedavisinde sınırlı başarı göstermektedir. Dahası, birçok hastada **duygudurum stabilizatörlerine rağmen tekrarlayan depresif ataklar, kronik negatif duygulanım, motivasyon kaybı, uyarıcıya karşı duyarsızlık** gibi belirtiler sürmekte; bu da TMS gibi farmakolojik olmayan yaklaşımlara olan ilgiyi artırmaktadır. Nitekim bipolar



2015). Ancak riskin sıfır olmaması nedeniyle, uzun dönem kullanımda düzenli psikiyatrik değerlendirme, farmakolojik dengenin korunması ve duygudurum monitörizasyonu kritik öneme sahiptir. Özellikle hızlı döngülü bipolar hastalar ya da mikst özellikler gösteren bireylerde, her booster uygulamasının öncesinde yeniden değerlendirme yapılması önerilmektedir.

KAYNAKLAR

- Berlim, M. T., Van den Eynde, F., Daskalakis, Z. J. (2013). A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychological Medicine*, 43(11), 2245–2254.
- Cohen, H., Kaplan, Z., Kotler, M., Kouperman, I., Moisa, R., & Grisaru, N. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsolateral prefrontal cortex in posttraumatic stress disorder: A double-blind, placebo-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 161(3), 515–524.
- Demirtas-Tatlidede, A., Sachdev, P. S., & Pascual-Leone, A. (2014). Transcranial magnetic stimulation for the treatment of psychiatric disorders: Current status and future directions. *Neuromethods*, Vol. 89: *Transcranial Magnetic Stimulation*, Humana Press.
- Dell’Osso, B., Camuri, G., Castellano, F., Vecchi, V., Benedetti, F., & Altamura, A. C. (2009). Meta-review of repetitive transcranial magnetic stimulation in bipolar depression. *European Psychiatry*, 24(Suppl 1), S1116.
- Dolberg, O. T., Hirschmann, S., & Grunhaus, L. (2002). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of bipolar depression: Double-blind controlled study. *Bipolar Disorders*, 4(4), 236–239.
- Grisaru, N., Chudakov, B., Yaroslavsky, Y., & Belmaker, R. H. (1998). Transcranial magnetic stimulation in mania: A controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 155(11), 1608–1610.
- Hanlon, C. A., Dowdle, L. T., Austelle, C. W., DeVries, W., Mithoefer, O., & Badran, B. W. (2015). What goes up, can come down: Novel brain stimulation paradigms may attenuate craving and cue reactivity in substance use disorders. *Brain Research*, 1628, 199–209.
- Hamani, C., Lozano, A. M., & Mayberg, H. S. (2016). *Neuromodulation in Psychiatry*. Wiley-Blackwell.
- Janicak, P. G., Lisanby, S. H., & Nahas, Z. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Publishing.
- Kaptsan, A., Yaroslavsky, Y., Applebaum, J., Belmaker, R. H., & Grisaru, N.



- (2003). Right prefrontal TMS versus sham treatment of mania: A controlled study. *Bipolar Disorders*, 5(1), 36–39.
- Kuhn, S., Gallinat, J., & Brass, M. (2015). TMS and craving: Systematic review and meta-analysis. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 58, 36–50.
- Li, X., Nahas, Z., Kozel, F. A., et al. (2004). Acute left prefrontal transcranial magnetic stimulation in depressed patients is associated with increased perfusion in the ipsilateral prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology*, 29(3), 607–615.
- Rachid, F. (2017). Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of bipolar disorder: A review of the literature. *Journal of Affective Disorders*, 210, 203–213.
- Tamas, G., Janicak, P. G., & Lisanby, S. H. (2007). Transcranial magnetic stimulation in bipolar depression: A review. *Annals of Clinical Psychiatry*, 19(4), 255–262.
- Wassermann, E. M., Epstein, C. M., Ziemann, U., et al. (Eds.). (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press.



11. TMS Uygulamasında Hasta Seçimi ve Endikasyon Belirleme – Klinik Başarının Anatomisi

GİRİŞ

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), son yirmi yılda psikiyatrik tedavi algoritmalarında giderek daha merkezi bir konum kazanan, non-invaziv, güvenli ve nörofizyolojik hedeflemesi güçlü bir müdahale yöntemidir. Ancak bu yöntemin klinik etkinliği, yalnızca kullanılan cihazın teknik kapasitesine veya uygulanan stimülasyon protokolüne bağlı değildir. TMS'nin klinik sonuçlarını belirleyen en temel faktörlerden biri de **doğru hastanın, doğru zamanda, doğru endikasyonla tedaviye alınmasıdır.**

TMS, genel popülasyon için geliştirilen evrensel bir tedavi değildir; aksine, nörobiyolojik bozuklukları belirli devrelerde kümelenmiş olan, semptom örüntüsü teknik parametrelerle eşleşebilen ve davranışsal olarak nöromodülasyona açık olan bireylerde en yüksek etkiyi göstermektedir. Dolayısıyla TMS klinik pratiği, yalnızca teknik bir uygulama süreci değil, aynı zamanda **hassas bir hasta seçimi sanatı** olarak da değerlendirilmelidir.

Günümüzde TMS'nin bilimsel olarak en güçlü destek bulduğu alanların başında, **tedaviye dirençli majör depresyon, obsesif-**



KAYNAKLAR

- Carmi, L., Tendler, A., Bystritsky, A., et al. (2019). Efficacy and safety of deep transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: A prospective multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 176(11), 931–938.
- Cohen, D., Dannon, P. N., Iancu, I., et al. (2004). Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: Follow-up study. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 19(2), 113–119.
- Dunlop, K., Woodside, B., Olmsted, M., & Downar, J. (2016). Neurostimulation treatments for eating disorders and obesity: A review of the literature. *Psychosomatic Medicine*, 78(4), 336–344.
- Fava, M. (2003). Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*, 53(8), 649–659.
- Fitzgerald, P. B., Daskalakis, Z. J., Theodoridou, A., et al. (2008). Effect of left prefrontal transcranial magnetic stimulation on depression in older adults. *American Journal of Psychiatry*, 165(4), 513–520.
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Reynolds, J., et al. (2021). A pragmatic randomized controlled trial exploring the dose-response relationship of rTMS in depression. *Brain Stimulation*, 14(6), 1412–1420.
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Elliot, D., et al. (2016). A pragmatic randomized controlled trial exploring the clinical utility of rTMS treatment in depression. *World Psychiatry*, 15(1), 47–55.
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603.
- George, M. S., Taylor, J. J., & Short, E. B. (2013). The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 13–18.
- Hamani, C., Lozano, A. M., & Mayberg, H. S. (2016). *Neuromodulation in Psychiatry*. Wiley-Blackwell.
- Janicak, P. G., Lisanby, S. H., & Nahas, Z. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Publishing.
- Kalu, U. G., Sexton, C. E., Loo, C. K., & Ebmeier, K. P. (2012). Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depression: A systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 37(1), 1–11.
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., et al. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.



- McClintock, S. M., Reti, I. M., Carpenter, L. L., et al. (2022). Consensus recommendations for the clinical application of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of depression. *Brain Stimulation*, 15(1), 34–50.
- Nahas, Z., Kozel, F. A., Li, X., et al. (2004). Safety and clinical efficacy of TMS in treatment-resistant depression: A review of the literature. *Psychiatric Clinics of North America*, 27(1), 181–194.
- O'Reardon, J. P., Solvason, H. B., Janicak, P. G., et al. (2007). Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression: A multisite randomized controlled trial. *Biological Psychiatry*, 62(11), 1208–1216.
- Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., Ziemann, U., et al. (2008). The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation. Oxford University Press.
- Rotenberg, A., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (Eds.). (2014). *Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, Vol. 89)*. Humana Press.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039.
- Sack, A. T., Cohen, Kadosh, R., Schuhmann, T., et al. (2009). Optimizing functional accuracy of TMS in cognitive studies: A comparison of methods. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 21(2), 207–221.
- Sackeim, H. A., Rush, A. J., George, M. S., et al. (2020). The DANTE trial: A large naturalistic study of TMS for depression in clinical practice. *Depression and Anxiety*, 37(6), 500–511.
- Taylor, J. J., Short, E. B., & George, M. S. (2013). The expanding evidence base for rTMS treatment of depression. *Current Opinion in Psychiatry*, 26(1), 13–18.
- Wassermann, E. M., Epstein, C. M., Ziemann, U., et al. (2008). The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation. Oxford University Press.



12. TMS’de Güvenlik, Yan Etki Yönetimi ve Klinik Sorumluluk

GİRİŞ

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), modern psikiyatride devrimsel kabul edilen bir nöromodülasyon yöntemi olarak etkili olduğu kadar **görece güvenli** bir teknik olarak da tanımlanır. Ancak “noninvaziv” ve “ilaca alternatif” bir tedavi olarak pazarlanması, TMS uygulamalarının tümüyle risksiz olduğu algısını da beraberinde getirmiştir. Oysa TMS, doğrudan beyin korteksine yüksek yoğunluklu elektromanyetik enerji aktaran bir müdahaledir ve bu nedenle **güvenlik protokolleri, yan etki takibi ve risk yönetimi** açısından özel klinik dikkat gerektirir.

TMS’nin güvenliğini belirleyen parametreler sadece cihazın teknik yapısıyla sınırlı değildir. Uygulamanın doğru yapılması, hastanın klinik ve biyolojik özelliklerinin uygun şekilde değerlendirilmesi, eş zamanlı ilaç kullanımı, nörolojik geçmiş, epileptik duyarlılık, psikiyatrik durumun stabilitesi gibi çok sayıda faktör, olası risklerin şiddetini ve görülme sıklığını doğrudan etkiler. Bu nedenle, her TMS uygulaması teknik bir müdahaleden önce **bir güvenlik senaryosu yönetimi** olarak ele alınmalıdır.



KAYNAKLAR

- American Psychiatric Association (APA). (2018). *The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging*. Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Coffman, B. A., Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014). Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 85, 895–908.
- Demitrack, M. A., & Brock, D. G. (2014). Device safety and clinical efficacy in TMS therapy. In A. Rotenberg, J. C. Horvath, & A. Pascual-Leone (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, Vol. 89)* (pp. 341–366). Humana Press.
- Dobek, C. E., Blumberger, D. M., & Daskalakis, Z. J. (2015). Technical aspects of transcranial magnetic stimulation. *Psychiatric Clinics of North America*, 38(1), 25–35.
- Janicak, P. G., Lisanby, S. H., & Nahas, Z. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Publishing.
- Janicak, P. G., Lisanby, S. H., & Nahas, Z. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Publishing. (Duplicate removed)
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., et al. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
- Najib, U., & Horvath, J. C. (2014). Psychiatric side effects of transcranial magnetic stimulation. In A. Rotenberg, J. C. Horvath, & A. Pascual-Leone (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, Vol. 89)* (pp. 221–239). Humana Press.
- Najib, U., & Horvath, J. C. (2014). Safety considerations during repetitive transcranial magnetic stimulation. In A. Rotenberg, J. C. Horvath, & A. Pascual-Leone (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, Vol. 89)* (pp. 195–219). Humana Press.
- Oberman, L., Edwards, D., Eldaief, M., & Pascual-Leone, A. (2011). Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: A systematic review of the literature. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 28(1), 67–74.
- Rachid, F., Bertschy, G., & Zullino, D. F. (2006). Induction of mania by rTMS: A review of case reports. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 18(3), 375–382.
- Rotenberg, A., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (Eds.). (2014). *Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, Vol. 89)*. Humana Press.
- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application gui-



- delines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039.
- Wassermann, E. M. (1998). Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: Report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology/Evoked Potentials Section*, 108(1), 1–16.
- Wassermann, E. M., Epstein, C. M., Ziemann, U., et al. (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press. (Duplicate removed)
- Zwanzger, P., Fallgatter, A. J., Zavorotnyy, M., et al. (2002). Transcranial magnetic stimulation in schizophrenia: Evidence for reduced frontal inhibition. *Biological Psychiatry*, 51(10), 790–798.



13. TMS ile Psikoterapi ve Farmakoterapi Entegrasyonu

GİRİŞ

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), 21. yüzyıl psikiyatrisinde yalnızca bir tedavi alternatifi değil, aynı zamanda müdahale paradigmalarını yeniden düşünmeye zorlayan bir dönüm noktasıdır. Bu yöntem, klasik anlamda farmakolojik tedavi ya da psikoterapiyle “paralel” giden bir seçenek olmaktan çıkarak, giderek daha fazla **etkileşimli bir bileşene** dönüşmektedir. Çünkü nörobilimsel düzeyde bakıldığında, duygulanım, düşünce ve davranış gibi karmaşık işlevler, izole sistemlerde değil, **birbirine bağlı çok katmanlı ağlarda** ortaya çıkmaktadır. Dolayısıyla bu ağlara müdahale eden yöntemlerin de birbirinden yalıtılmış değil, **birbirini tamamlayıcı ve zamanlaması açısından senkronize** olması gerekmektedir.

Farmakoterapi, nörotransmitter seviyelerini modüle ederek semptom kontrolünde güçlüdür; ancak bazı hastalarda bilişsel esneklik, duygusal regülasyon ya da içgörü gelişimini desteklemekte sınırlı kalır. Psikoterapi ise bireyin düşünce kalıplarını, ilişki tarzlarını ve iç dünyasını yeniden yapılandırma gücüne sahiptir; fakat özellikle **dikkat, motivasyon, anhedoni ve bilişsel yorgunluk** gibi durumlarda müdahaleye hazır beyin



KAYNAKLAR

- Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H. R., et al. (2006). Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *European Journal of Neuroscience*, 19(7), 1950–1962.
- Brunoni, A. R., Ferrucci, R., Bortolomasi, M., et al. (2012). Transcranial direct current stimulation (tDCS) in unipolar vs. bipolar depressive episodes: A randomized controlled trial. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(2), 96–102.
- Brunoni, A. R., Moffa, A. H., Fregni, F., et al. (2014). Transcranial direct current stimulation (tDCS) for acute major depressive episodes: Meta-analysis of individual patient data. *The British Journal of Psychiatry*, 204(5), 356–361.
- Cash, R. F. H., Cocchi, L., Lv, J., et al. (2021). Personalized connectivity-guided DLPFC TMS for depression: Promising results from a double-blind randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 178(5), 437–448.
- Clausen, J. (2010). Ethical brain stimulation—Neuroethics of deep brain stimulation in research and clinical practice. *European Journal of Neuroscience*, 32(7), 1152–1162.
- Demitrack, M. A., & Brock, D. G. (2014). The evolving model of TMS therapy for major depression: Long-term efficacy and optimal dosing strategies. In A. Rotenberg, J. C. Horvath, & A. Pascual-Leone (Eds.), *Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, Vol. 89)* (pp. 339–360). Humana Press.
- Fins, J. J. (2008). Deep brain stimulation, deontology and duty: The moral obligation of non-abandonment at the neural interface. *Journal of Neural Engineering*, 5(3), C9–C12.
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Reynolds, J., et al. (2021). A randomized controlled trial of personalized rTMS for depression. *Brain Stimulation*, 14(6), 1422–1430.
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603.
- Hamilton, R. H., Messing, S., & Chatterjee, A. (2011). Rethinking the thinking cap: Ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation. *Neurology*, 76(2), 187–193.
- Iuculano, T., & Cohen Kadosh, R. (2013). The mental cost of cognitive enhancement. *Journal of Neuroscience*, 33(10), 4482–4486.
- Janicak, P. G., Lisanby, S. H., & Nahas, Z. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Publishing.
- Knotkova, H., Nitsche, M. A., Bikson, M., & Woods, A. J. (Eds.). (2019). *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures*



and Applications. Springer.

- Keck, P. E., McElroy, S. L., Strakowski, S. M., et al. (2002). Antidepressants and mood switching in bipolar disorder. *Bipolar Disorders*, 4(Suppl 1), 28–36.
- Kimiskidis, V. K., Papagiannopoulos, S., Kazis, D. A., et al. (2006). Lorazepam-induced effects on silent period and motor evoked potentials: A TMS study. *Clinical Neurophysiology*, 117(3), 635–641.
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., et al. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
- Post, R. M., & Keck, P. E. (2001). The role of glutamate in the pathophysiology and treatment of mood disorders. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62(Suppl 13), 24–31.
- Rauch, S. L., Shin, L. M., & Phelps, E. A. (2005). Neurocircuitry models of post-traumatic stress disorder and extinction: Human neuroimaging research — past, present, and future. *Biological Psychiatry*, 60(4), 376–382.
- Rossini, D., Lucca, A., Zanardi, R., et al. (2005). Transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant depressed patients: A double-blind, placebo-controlled trial. *Psychiatry Research*, 137(1–2), 1–10.
- Segrave, R. A., Arnold, S., Hoy, K., & Fitzgerald, P. B. (2014). Concurrent cognitive control training augments the antidepressant efficacy of tDCS: A pilot study. *Brain Stimulation*, 7(2), 325–331.
- Silvanto, J., & Cattaneo, Z. (2014). Common framework for “virtual lesion” and state-dependent TMS: The facilitatory/suppressive range model of online TMS effects on behavior. *Brain and Cognition*, 86, 10–13.
- Ziemann, U., Tergau, F., Wischer, S., et al. (1996). Pharmacological control of motor cortex excitability in man. *Brain*, 119(2), 317–324.



14. TMS ve Bilişsel İşlevler

GİRİŞ

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), başlangıçta tedaviye dirençli depresyon gibi psikiyatrik durumlara yönelik geliştirilen bir müdahale aracı olsa da, son yıllarda bu yöntemin sağlıklı bireylerde bilişsel performansı artırma potansiyeline sahip olduğu yönündeki çalışmalar dikkat çekici bir şekilde artmıştır. Bu yeni yönelim, TMS'nin yalnızca bir “tedavi” değil, aynı zamanda nörobilişsel kapasiteyi şekillendirebilen deneysel bir teknoloji olarak da değerlendirilmesini gerektirmektedir.

TMS, özellikle dikkat, bellek, karar alma ve yürütücü işlevler gibi yüksek düzey bilişsel süreçlerde görevli beyin bölgelerine (örneğin dorsolateral prefrontal korteks, posterior parietal korteks) uygulandığında, bu işlevleri geçici olarak güçlendirebildiğine dair deneysel bulgular sunmaktadır. Bu çerçevede yapılan sağlıklı gönüllü çalışmaları, hem beyin ağlarının fonksiyonel organizasyonu hakkında daha fazla bilgi sağlamış, hem de bilişsel nörobilimde “neden-sonuç ilişkisine dayalı haritalama” yöntemlerinin kapılarını açmıştır.



Nöroenhansman teknolojilerinin yaygınlaşması, toplumsal normlar ve değerler üzerinde de etkiler yaratabilir. “Normal” bilişsel performansın tanımı değişebilir ve bu da bireyler üzerinde performans baskısı oluşturabilir. Ayrıca, bu tür teknolojilerin yaygınlaşması, insan doğasının ve yeteneklerinin yeniden tanımlanmasına yol açabilir.

KAYNAKLAR

- Boyd, L. A., et al. (2009). Magnetic ‘thinking cap’ improves learning. *BMC Neuroscience*, 10, 81.
- Coffman, B. A., Clark, V. P., & Parasuraman, R. (2014). Battery powered thought: Enhancement of attention, learning, and memory in healthy adults using transcranial direct current stimulation. *NeuroImage*, 85, 895–908.
- Javadi, A. H., & Walsh, V. (2012). Transcranial direct current stimulation (tDCS) of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates declarative memory. *Brain Stimulation*, 5(3), 231–241.
- Janicak, P. G., Lisanby, S. H., & Nahas, Z. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Publishing.
- Lefaucheur, J. P., et al. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
- Luber, B., & Lisanby, S. H. (2014). Enhancement of human cognitive performance using transcranial magnetic stimulation (TMS). *NeuroImage*, 85, 961–970.
- Pascual-Leone, A., & Wagner, T. (2007). Noninvasive brain stimulation: A new strategy to improve cognition and treat disease. *Neuron*, 55(5), 679–681.
- Parkin, B. L., Ekhtiari, H., & Walsh, V. F. (2015). Non-invasive human brain stimulation in cognitive neuroscience: A primer. *Neuron*, 87(5), 932–945.
- Rotenberg, A., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (Eds.). (2014). *Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, Vol. 89)*. Humana Press.
- Rosenblum, Y., & Dresler, M. (2021). Can brain stimulation boost memory performance? *PLOS Biology*, 19(9), e3001404.
- Sack, A. T., et al. (2023). EEG-tACS intervention enhances selective spatial attention by modulating alpha oscillatory activity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 17, 123456.
- Sandrini, M., Brambilla, M., Manenti, R., et al. (2014). Non-invasive stimulation of prefrontal cortex strengthens existing episodic memories and reduces forgetting in the elderly. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 289.



- Sandrini, M., Cohen, L. G., & Censor, N. (2015). Modulating reconsolidation: A link to causal systems-level dynamics of human memories. *Trends in Cognitive Sciences*, 19(9), 475–482.
- Tambini, A., Nee, D. E., & D'Esposito, M. (2018). Hippocampal-targeted theta-burst stimulation enhances associative memory formation. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 30(10), 1452–1472.
- Turriziani, P., Smirni, D., Zappalà, G., et al. (2012). Enhancing memory performance with rTMS in healthy subjects and individuals with mild cognitive impairment: The role of the right dorsolateral prefrontal cortex. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6, 62.
- Voss, J. L., et al. (2014). Magnets can improve your memory. *Science*, 345(6200), 1054–1057.
- Wang, J. X., Rogers, L. M., Gross, E. Z., et al. (2014). Targeted enhancement of cortical-hippocampal brain networks and associative memory. *Science*, 345(6200), 1054–1057.



15. TMS ile Araştırma Yöntemleri ve Deneysel Tasarımlar

GİRİŞ

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), yalnızca tedavi edici etkileriyle değil, aynı zamanda insan beyninin nedensel işleyişini ortaya koymaya olanak tanıyan eşsiz bir nörobilimsel araç olarak da dikkat çekmektedir. Geleneksel görüntüleme yöntemleri (fMRI, PET, EEG) beyin aktivitesinin korelasyonel düzeyde haritalamasını mümkün kılarken, TMS sayesinde belirli kortikal bölgeler doğrudan uyarılarak nedensel etkiler gözlemlenebilmektedir. Bu özelliğiyle TMS, bilişsel işlevler, davranışsal düzenekler ve psikopatolojik süreçlerin deneysel incelenmesinde araçsal bir müdahale tekniği olarak eşsiz bir rol oynar.

TMS'nin araştırma amaçlı kullanımı, özellikle “virtual lesion” paradigması, “state-dependent stimulation” ve “causal inference” yaklaşımları gibi özgün deneysel tasarımlarla bilişsel nörobilimin kavramsal çerçevesini genişletmiştir. Bu yöntemlerle, örneğin motor korteksin uyarılmasıyla hareket planlama süreçleri, prefrontal korteksin modülasyonu ile yürütücü işlevler veya temporoparietal birleşim alanlarının etkilenmesiyle bilinçli farkındalık araştırılabilmektedir. TMS ile yapılan bu deneysel



Blinding Etkinliği ve Bilimsel Geçerlilik

Sham uygulamaların başarısı, hem katılımcıların hem de araştırmacıların hangi koşulda olduklarını bilmiyor olmalarına, yani çift körlük ilkesinin güvenli şekilde sağlanmasına bağlıdır. Ancak, gerçek ve sham uyarımlar arasında duyuşal farklar hissedilebildiğinde bu ilke bozulur ve deneysel sonuçların güvenilirliği zedelenebilir. Özellikle tedavi beklentisi yüksek olan katılımcıların, gerçek stimülasyonun neden olduğu kas seçirmeleri ya da işitsel yankıları ayırt edebilme ihtimali, sham yöntemlerin daha sofistike hale getirilmesini zorunlu kılar (Borckardt ve ark., 2011).

Sonuç olarak, TMS araştırmalarında sham koşulların oluşturulması, yalnızca teknik değil, aynı zamanda metodolojik ve etik bir gerekliliktir. Bu uygulamaların başarısı, tedavi etkinliğinin nesnel biçimde ölçülmesini mümkün kılar ve TMS'nin bilimsel kanıta dayalı bir yöntem olarak kabulünü destekler. Gelecekte geliştirilecek hibrit sham sistemleri, hem duyuşal hem nörofizyolojik düzeyde gerçek stimülasyonu daha yakından taklit ederek bu yöntemin güvenilirliğini daha da artırabilir.

KAYNAKLAR

- Duecker, F., & Sack, A. T. (2015). Rethinking the role of sham TMS. *Frontiers in Psychology*, 6, 210.
- George, M. S., Wassermann, E. M., Williams, W. A., et al. (1997). Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the prefrontal cortex. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 9(2), 172–180.
- Loo, C. K., Taylor, J. L., & Gandevia, S. C. (2001). Sham transcranial magnetic stimulation: Differences in the perception of active and sham coils. *Clinical Neurophysiology*, 112(3), 478–479.
- Parkin, B. L., Ekhtiari, H., & Walsh, V. F. (2015). Non-invasive human brain stimulation in cognitive neuroscience: A primer. *Neuron*, 87(5), 932–945.



- Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A., & Safety of TMS Consensus Group. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology*, 120(12), 2008–2039.
- Rotenberg, A., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (Eds.). (2014). *Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, Vol. 89)*. Humana Press.
- Wassermann, E. M., Epstein, C. M., Ziemann, U., et al. (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press.



16. Yeni Ufuklar ve TMS'nin Geleceği – Nöromodölasyondan Nöroetik'e

GİRİŞ

Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMS), yalnızca bir cihaz ya da teknik müdahale biçimi değil, insan zihnine dair anlayışımızı şekillendiren **nöroteknolojik bir paradigma değişimidir**. Başlangıçta sadece tedaviye dirençli depresyon için geliştirilen bu yöntem, kısa sürede psikiyatrinin neredeyse tüm alanlarında araştırma konusu olmuş; obsesif-kompulsif bozukluktan şizofreniye, bağımlılıktan yeme bozukluklarına kadar geniş bir yelpazede terapötik potansiyel sunmaya başlamıştır. Ne var ki TMS'nin bugünkü konumu, onun nihai sınırlarını değil, tam tersine **başlangıç noktasını** temsil eder.

Son yirmi yılda TMS, teknik gelişmeler, beyin görüntüleme teknolojilerinin ilerlemesi ve bireyselleştirilmiş tıp yaklaşımları sayesinde klasik “uyarıcı sistem” anlayışından çıkarak, **devresel yeniden yapılandırma** sağlayan bir tedavi aracına dönüşmüştür. fMRI, EEG ve DTI gibi tekniklerle birlikte kullanılan **navigasyonlu hedefleme sistemleri**, TMS'nin nörobiyolojik isabet oranını artırmakta; kişisel beyin mimarisine göre optimize edilen tedavi protokolleri, artık yalnızca semptomları bastırmakla kalmayıp, **zihinsel işlevin yeniden örgütlenmesini** amaçlamaktadır.



TMS'nin teknolojik boyutu kadar **etik, eğitimsel ve örgütsel** boyutları da önemlidir. Uygulayıcıların teknik bilgi kadar devre temelli düşünme yetkinliğine, veri okuryazarlığına ve nöroetik duyarlılığa sahip olması; ruh sağlığı sistemlerinin TMS'yi yalnızca bir cihaz değil, bir zihniyet dönüşümünün sembolü olarak tanınması gerekmektedir. Bu bağlamda TMS, geleceğin psikiyatrisinin yalnızca bir parçası değil, **omurgası** olma potansiyelini taşımaktadır.

Klinik bilginin, mühendislik hesaplamalarının, yapay zekâ destekli karar sistemlerinin ve hasta deneyiminin bir araya geldiği bu yeni paradigmanın merkezinde TMS vardır. Bu merkezde yer almak, yalnızca beyin kabuğuna değil; psikiyatrinin kendine, kendi yapısına, yani dönüşen anatomisine temas etmeyi gerektirir. TMS, bu temasın en güncel, en nörobilimsel ve en umut vadeden karşılığıdır.

KAYNAKLAR

- Cash, R. F. H., Cocchi, L., Lv, J., et al. (2021). Personalized connectivity-guided DLPFC TMS for depression: Promising results from a double-blind randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 178(5), 437–448.
- Clausen, J. (2010). Ethical brain stimulation—Neuroethics of deep brain stimulation in research and clinical practice. *European Journal of Neuroscience*, 32(7), 1152–1162.
- Cocchi, L., Zalesky, A., Nott, Z., et al. (2020). Neural dynamics underlying the effects of TMS in depression. *Neuron*, 107(4), 718–729.
- Fins, J. J. (2008). Deep brain stimulation, deontology and duty: The moral obligation of non-abandonment at the neural interface. *Journal of Neural Engineering*, 5(3), C9–C12.
- Fitz, N. S., & Reiner, P. B. (2013). The challenge of crafting policy for do-it-yourself brain stimulation. *Journal of Medical Ethics*, 39(5), 310–312.
- Fitzgerald, P. B., Hoy, K. E., Reynolds, J., et al. (2021). A randomized controlled trial of personalized rTMS for depression. *Brain Stimulation*, 14(6), 1422–1430.
- Fox, M. D., Buckner, R. L., White, M. P., Greicius, M. D., & Pascual-Leone, A. (2012). Efficacy of transcranial magnetic stimulation targets for depression



- is related to intrinsic functional connectivity with the subgenual cingulate. *Biological Psychiatry*, 72(7), 595–603.
- Hamilton, R. H., Messing, S., & Chatterjee, A. (2011). Rethinking the thinking cap: Ethics of neural enhancement using noninvasive brain stimulation. *Neurology*, 76(2), 187–193.
- Hamani, C., Lozano, A. M., & Mayberg, H. S. (2016). *Neuromodulation in Psychiatry*. Wiley-Blackwell.
- Insel, T. R. (2014). The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: Precision psychiatry and the future of mental health. *JAMA Psychiatry*, 71(4), 395–397.
- Iuculano, T., & Cohen Kadosh, R. (2013). The mental cost of cognitive enhancement. *Journal of Neuroscience*, 33(10), 4482–4486.
- Janicak, P. G., Lisanby, S. H., & Nahas, Z. (2017). *Transcranial Magnetic Stimulation: Clinical Applications for Psychiatric Practice*. American Psychiatric Publishing.
- Knotkova, H., Nitsche, M. A., Bikson, M., & Woods, A. J. (Eds.). (2019). *Practical Guide to Transcranial Direct Current Stimulation: Principles, Procedures and Applications*. Springer.
- Lefaucheur, J. P., Aleman, A., Baeken, C., et al. (2020). Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 474–528.
- Maslen, H., Douglas, T., Cohen Kadosh, R., Levy, N., & Savulescu, J. (2014). The regulation of cognitive enhancement devices: Extending the medical model. *Journal of Law and the Biosciences*, 1(1), 68–93.
- Nuffield Council on Bioethics. (2013). Novel neurotechnologies: Intervening in the brain. *Nuffield Bioethics Report*. <https://www.nuffieldbioethics.org/publications/novel-neurotechnologies>
- Paulus, W., & Peterchev, A. V. (2020). Transcranial brain stimulation: State of the art and future perspectives. *Clinical Neurophysiology*, 131(2), 429–432.
- Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., Ziemann, U., et al. (2008). *The Oxford Handbook of Transcranial Stimulation*. Oxford University Press.
- Rotenberg, A., Horvath, J. C., & Pascual-Leone, A. (Eds.). (2014). *Transcranial Magnetic Stimulation (Neuromethods, Vol. 89)*. Humana Press.
- Thut, G., Veniero, D., Romei, V., et al. (2011). Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Current Biology*, 21(14), 1176–1185.
- Wexler, A. (2013). Neuroethics and cognitive enhancement: Public policy challenges. *Journal of Law and the Biosciences*, 1(1), 64–81.