

ARAŞTIRMA MAKALESİ

Makale No: 82

Lateral Serebelluma Uygulanan Sürekli ve Aralıklı Teta Burst Stimülasyonu Sonrası Kortikospinal Uyarılabilirlik: Sağlıklı Bireylerde Bir Çalışma**Corticospinal Excitability After Continuous and Intermittent Theta Burst Stimulation Applied on the Lateral Cerebellum: A Study on Healthy Individuals**Filiz AZMAN İSTE^{1,2}, Vildan YAYLA¹, Arsida BAJRAMI^{1,3}, Nejla SÖZER¹, Aslı DEMİRTAŞ TATLİDEDE⁴, Ali Emre ÖGE^{5,6}¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Klinik Nörofizyoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye³İstanbul Aydın Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye⁴Bahçeşehir Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye⁵İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji ve Nörofizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye⁶Koç Üniversitesi Hastanesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Giriş ve Amaç: Bu çalışmada, lateral serebellum üzerine uygulanan sürekli (continuous TBS=cTBS) ve aralıklı (intermittent TBS=iTBS) teta burst stimülasyonun sağlıklı bireylerde kortikospinal uyarılabilirlik üzerindeki etkilerinin, güvenliğinin ve tolerabilitesinin araştırılması amaçlandı.

Yöntem: Yirmi sağ eli sağlıklı erkek katılımcı, randomize olarak üç teta burst stimülasyon (TBS) seansına (cTBS, iTBS ve sham) alındı. Her seans öncesi ve sonrasında, sol motor korteks üzerine uygulanan transkraniyal manyetik stimülasyon ile motor uyarılmış potansiyeller (motor evoked potentials=MEP), istirahat ve aktif motor eşik (resting and active motor threshold=RMT ve AMT, sırasıyla) ve kortikal sessiz süre (cortical silent period=CSP) değerlendirildi. TBS, sağ serebellar hemisfere aktif motor eşikinin %80'i şiddetinde uygulandı. Katılımcılar yan etkiler açısından seans sonrası sorgulandı.

Bulgular: Aralıklı TBS sonrasında MEP amplitüdünde anlamlı

azalma gözlemlendi ($p=0,028$), ancak cTBS ve sham stimülasyon sonrası anlamlı değişiklik saptanmadı. Protokollerin hiçbirinde RMT ve CSP parametrelerinde anlamlı değişiklik bulunmadı. Tüm seanslar iyi tolere edildi ve güvenli bulundu. Beş katılımcı boyun rahatsızlığı veya baş ağrısı gibi hafif ve geçici yan etkiler bildirdi.

Sonuç: Serebellar iTBS'nin, MEP amplitüdünde azalmaya neden olması kortikospinal uyarılabilirlikte azalmayı düşündürmektedir; buna karşın cTBS ve sham stimülasyonda anlamlı etki göstermemiştir. Serebellar TBS tüm katılımcılarda güvenli ve iyi tolere edilmiştir. Bu bulgular, serebellar iTBS'nin sağlıklı bireylerde motor korteks uyarılabilirliği üzerinde modulator etkiler oluşturabileceğini düşündürmekte ve serebellar stimülasyonun etkilerinin anlaşılmasına katkı sağlamaktadır.

Anahtar Sözcükler: Kortikospinal uyarılabilirlik, serebellar TMS, serebellum, teta burst stimülasyon, transkraniyal manyetik stimülasyon.

ABSTRACT

Introduction: To investigate the effects of continuous (cTBS) and intermittent (iTBS) theta burst stimulation applied over the lateral cerebellum on corticospinal excitability in healthy individuals.

Methods: Twenty right-handed healthy male participants underwent three TBS sessions (cTBS, iTBS, sham) in a randomized crossover design. Motor evoked potentials (MEPs), resting and active motor threshold (RMT and AMT, respectively), and cortical silent period (CSP) were assessed before and after each session using single-pulse transcranial magnetic stimulation over the left primary motor cortex. Transcranial magnetic stimulation was delivered to the right cerebellar hemisphere at 80% of active motor threshold.

Results: A significant reduction in MEP amplitude was observed following iTBS ($p=0.028$), while no significant changes occurred after cTBS or sham

stimulation. No significant effects were found in RMT or CSP across any of the protocols. All sessions were well tolerated and considered safe. Mild and transient side effects, such as neck discomfort or headache, were reported in five participants.

Conclusion: Intermittent cerebellar TBS was associated with reduced MEP amplitude, suggesting decreased corticospinal excitability, whereas cTBS and sham stimulation did not produce significant effects. Cerebellar TBS was safe and well tolerated in all participants. These findings suggest that cerebellar iTBS may exert modulatory effects on motor cortical excitability and may contribute to a better understanding of cerebellar stimulation effects in healthy individuals.

Keywords: Cerebellar TMS, cerebellum, corticospinal excitability, theta burst stimulation, transcranial magnetic stimulation.

Cite this article as: Azman İste F, Yayla V, Bajrami A, Sözer N, Demirtaş Tatlıdede A, Öge AE. Corticospinal Excitability After Continuous and Intermittent Theta Burst Stimulation Applied on the Lateral Cerebellum: A Study on Healthy Individuals. Arch Neuropsychiatry 2026;63:526-532. doi: 10.29399/npa.29412

Öne Çıkan Noktalar

- Serebellar TBS güvenli ve tüm katılımcılarda iyi tolere edildi.
- Serebellar iTBS, sağlıklı bireylerde MEP amplitüdünü azalttı.
- cTBS, MEP amplitüdü üzerinde anlamlı bir etki göstermedi.

GİRİŞ

Serebellum, motor kortekse (M1) yönelik çıktıları aracılığıyla istemli motor hareketlerin modifikasyonunda önemli rol oynamaktadır. Temel serebellar efferent motor yolak, karşı taraftaki motor korteks (M1) üzerinde kolaylaştırıcı etkiler gösteren dentatotalamokortikol (DTC) yolaktır (1). Bununla birlikte, serebellar kortekste Purkinje hücrelerinin aktivasyonu ise dentat nükleusu inhibe ederek M1 üzerindeki fasilitatör etkinin azalmasına yol açmaktadır.

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), son kırk yıldır yaygın biçimde kullanılan invazif olmayan bir yöntem olup, nöral ağların araştırılmasına ve modülasyonuna olanak sağlamaktadır. Tekrarlayan TMS'nin (repetitif TMS=rTMS), uygulanan protokole bağlı olarak stimülasyon sonrası dönemde motor ve motor olmayan beyin bölgelerinde hem lokal hem de uzak etkiler oluşturarak kortikal uyarılabilirliği kolaylaştırma ya da inhibisyon (veya fasilitasyonun azalması) yoluyla modüle edebildiği bilinmektedir. Sağlıklı bireylerde, M1 üzerine uygulandığında düşük frekanslı rTMS (≤ 1 Hz), sinaptik plastisiteyi uzun süreli depresyon (long term depression=LTD) yönünde düzenleyerek inhibitör etkiler gösterirken; yüksek frekanslı rTMS (≥ 5 Hz) çoğu çalışmada MEP amplitüd değişikliklerine dayalı olarak uzun süreli potansiyasyon (long term potentiation=LTP) benzeri mekanizmalar aracılığıyla artmış uyarılabilirliğe neden olmaktadır (2-4). Yüksek frekanslı rTMS sonrasında MEP'lerde gözlenen artışın korteksin doğrudan uyarılmasını değil, GABA aracılı intrakortikal inhibisyonun azalmasını yansıtabileceği ileri sürülmüştür (5-7). Buna karşın, düşük frekanslı rTMS, GABA-B ilişkili mekanizmalar aracılığıyla inhibitör etkileri artırabilmekte olup bu durum çoğunlukla uzamış kortikal sessiz süre olarak gözlemlenmektedir (8-11).

TMS'nin tanıtılmasından yaklaşık yirmi yıl sonra, Huang ve arkadaşları, uzun süreli fizyolojik değişiklikler oluşturabilen özgün, etkin ve oldukça tutarlı bir rTMS protokolü olan teta burst stimülasyonunu (TBS) tanımlamıştır. TBS'nin geleneksel rTMS protokollerine kıyasla daha düşük yoğunluk ve daha kısa stimülasyon süreleri gibi çeşitli avantajları bulunmaktadır. TBS, her 200 ms'de bir tekrarlanan (5 Hz) 50 Hz frekanslı üçlü burstlardan oluşmaktadır (12). Aralıklı TBS (iTBS), tipik olarak yaklaşık üç dakika boyunca aralıklı bir düzende (2 saniye açık, 8 saniye kapalı) uygulanan toplam 600 puls içermektedir. Motor korteks üzerine uygulandığında iTBS'nin, uzun süreli potansiyasyona benzer etkiler üreterek ve yüksek frekanslı rTMS sonrasında gözlemlenenlere kıyasla en az 20 dakika boyunca kortikal uyarılabilirliği artırdığı gösterilmiştir. Buna karşın cTBS, aynı sayıda puls sayısını çok daha kısa bir sürede (yaklaşık 40 saniye) sürekli olarak iletme ve genellikle 60 dakikaya kadar süren kortikal uyarılabilirlik azalmasıyla ilişkilendirilmektedir. Bu etkiler, uzun süreli depresyona neden olan düşük frekanslı rTMS'nin oluşturduğu etkilerle benzerlik göstermektedir (12). Önemli olarak, bazı çalışmalar TBS protokollerinin geleneksel rTMS paradigmalarına kıyasla daha belirgin ve uzun süreli nörofizyolojik etkiler üretebileceğini öne sürmektedir (13,14).

Bununla birlikte, serebelluma uygulanan bu farklı TBS protokollerinin etkileri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Serebellar TMS, serebellar-kortikal ağları değerlendirmek ve modüle etmek için etkili ve umut

verici bir yöntem olarak bildirilmiş olsa da mevcut literatür, sağlıklı bireylerde serebelluma uygulanan rTMS veya TBS protokollerinin etkileri bakımından heterojen sonuçlar içermektedir. Bu çalışmanın amacı, sağlıklı bireylerde serebellar aralıklı ve sürekli TBS'nin karşı taraftaki M1 üzerindeki uyarılabilirlik değişiklikleri açısından etkilerini araştırmaktır.

YÖNTEM

Katılımcılar

Katılımcılar, TMS güvenlik grubu rehberine göre seçilmiş ve çalışmaya dâhil edilmiştir (15). Herhangi bir nörolojik, psikiyatrik ve kardiyolojik hastalık öyküsü, kafa travması ve ailede epilepsi öyküsü bulunmayan, santral sinir sistemi (SSS) uyarılabilirliğini etkileyebilecek herhangi bir ilaç kullanmayan, 23-44 yaşları arasında, sağ elini kullanan 20 sağlıklı erkek gönüllü çalışmaya alınmıştır. Her TBS seansından önceki iki gün boyunca katılımcıların yeterli uyku uyumaları ve her TBS seansının on iki saati öncesinde kahve, aşırı çay, alkol veya SSS uyarılabilirliğini etkileyebilecek herhangi bir ilaç tüketmemeleri istenmiştir (15). Kadınlarda menstrüel döngünün kortikal uyarılabilirlik üzerindeki olası etkilerini dışlamak için tüm katılımcılar erkek olarak seçildi (16). Çalışmaya başlamadan önce tüm gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır. Bu çalışma, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 15 Aralık 2014 tarihinde 2014/254 dosya numarasıyla onaylanmıştır.

Çalışma Tasarımı

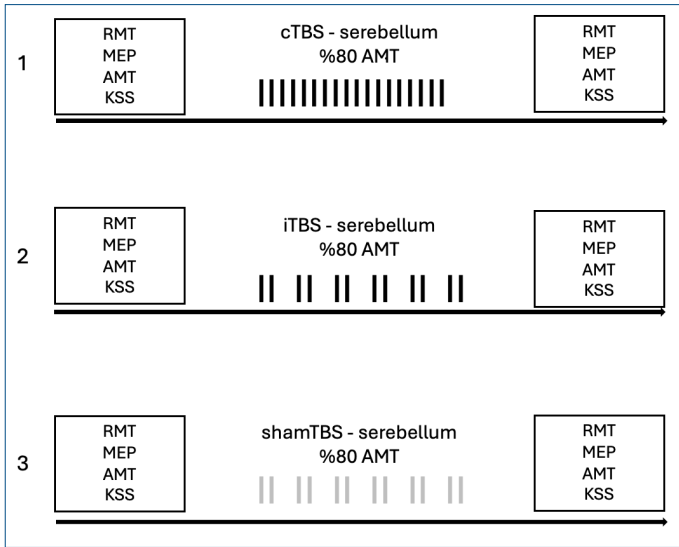
Tüm katılımcılara cTBS, iTBS ve sham TBS seansları, her seans en az bir hafta arayla gerçekleştirilecek şekilde uygulanmıştır. Teta burst stimülasyon protokolünün sırası her katılımcı için rastgele belirlenmiştir. Tüm seanslar günün aynı saatinde (12:00-14:00 arasında) uygulanmıştır. RMT, AMT, MEP amplitüdü ve CSP parametreleri her TBS seansından önce ve hemen sonra kaydedilmiştir. Her işlemin ardından tüm katılımcılara serebellar TBS'nin iyi tolere edilip edilemediği ve yan etkileri ile serebellar TBS'ye bağlı herhangi bir hoş olmayan his veya rahatsızlık yaşayıp yaşamadıkları sorulmuştur.

Elektromiyografi (EMG) Kayıtları

Yüzeyel EMG, kas göbeği-tendon montaj tekniğine göre yerleştirilen 1 cm çapında yüzeyel Ag/AgCl elektrotlar kullanılarak sağ birinci dorsal interosseöz (FDI) kasından kaydedilmiştir. Dairesel bir toprak elektrotu sağ bileğin dorsal yüzeyine yerleştirilmiştir. Elektrotlar bir Synergy elektromiyografi sistemine (Medelec, Oxford Instruments, UK) bağlanmıştır. İşlem süresince EMG aktivitesi işitsel ve görsel geri bildirimle sürekli olarak izlenmiştir. MEP'ler, 2 Hz-10 kHz frekans filtreleri kullanılarak ve 50 μ V-1 mV duyarlılıkla kaydedilmiştir.

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (TMS) Çalışmaları

Transkraniyal manyetik stimülasyon çalışmaları, primer motor korteks üzerine yerleştirilen standart sekiz şekilli koile (70 mm çap) bağlı MagStim 200 (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK) stimülatör ile gerçekleştirilmiştir. Sekiz şekilli coil, çift konili (double-cone) koile kıyasla daha iyi uzamsal seçicilik özelliği nedeniyle tercih edilmiş olup skalp mesafesinin görece kısa olduğu lateral serebellar korteksi hedeflemek için uygun kabul edilmiştir. Bu coil tipinin etkili, uygulaması kolay ve konforlu olduğu literatürde bildirilmiş olup hem sağlıklı bireyler hem de hasta popülasyonlarında yürütülen serebellar TMS çalışmalarında yaygın biçimde kullanılmıştır (17-21). Tek uyarım TMS için coil, sol motor korteks üzerine sap kısmı posterolaterale bakacak şekilde tanjansiyel olarak yerleştirilmiştir. Sıcak noktayı belirlemek amacıyla sol M1 üzerine eşik üstü uyarımlar uygulanmış ve FDI kasından en büyük ve en tutarlı MEP'leri üreten alan tespit edilene kadar coil yaklaşık 5 mm'lik adımlarla kademeli olarak hareket ettirilmiştir. Kontralateral FDI kasında MEP oluşturmak için en uygun skalp pozisyonu, seans boyunca coil yerleşiminin sabit kalmasını sağlamak amacıyla katılımcının başına sıkıca yerleştirilen bone üzerinde işaretlenmiştir.



Şekil 1. Çalışma tasarımının ve değerlendirilen nörofizyolojik parametrelerin şematik gösterimi.

İstirahat motor eşiği aynı koil pozisyonunda, istirahat halindeyken 10 uyarımdan en az 5'inde 50 μ V'un üzerinde MEP oluşturan en düşük uyarım şiddeti olarak belirlendi. Aktif motor eşik ise katılımcının iştisel-görsel geri bildirim eşliğinde maksimal istemli kontraksiyonun yaklaşık %10-15'ini sürdürdüğü koşulda 10 uyarımdan en az 5'inde 200 μ V'un üzerinde MEP oluşturan en düşük uyarım şiddeti olarak belirlendi (22).

Motor uyarılmış potansiyeller, motor sıcak noktaya RMT'nin %120'si şiddetinde verilen tek uyarım TMS ile sağ FDI kasından kaydedilmiştir. İstirahat halindeki hedef kasta beş saniye kadar kısa uyarım arası aralıklarında belgelenmiş olan rezidüel histerezis etkilerinin MEP amplitüdü üzerindeki etkisini en aza indirmek amacıyla her uyarım arasında en az yedi saniye ara verilmiş ve sekiz MEP trasesi kaydedilmiştir (3,15). Amplitüdlere tepeden tepeye ölçülerek kaydedildi ve ortalama amplitüd değerleri analizde kullanılmıştır.

Kortikal sessiz süre (KSS), katılımcıların hedef kasta maksimal kuvvetin yaklaşık %20-25'i olarak tahmin edilen hafif ila orta düzeyde istemli kasi sırasında ölçülmüştür. Transkraniyal manyetik stimülasyon uyarımları, motor sıcak nokta üzerinde AMT'nin %140'ı şiddetinde uygulanmıştır. Kortikal sessiz süre, EMG supresyon döneminin ardından MEP'in bitiminden uyarım öncesi bazal değerinin %50'sini aşan istemli EMG aktivitesinin yeniden başlamasına kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Her katılımcı için on iki rektifiye EMG trasesi kaydedilmiş ve ortalama değer analizde kullanılmıştır. Süpürme süresi 200-500 ms, duyarlılık 200-500 μ V/div ve alt frekans filtresi 100 Hz olarak ayarlandı. Ölçümler tüm seanslarda aynı sıra ile RMT, MEP amplitüdü, AMT ve KSS olacak şekilde yapıldı. Theta burst stimülasyon sonrası değerlendirme (RMT, MEP amplitüdü, AMT ve KSS) TBS'nin tamamlanmasından 10 dakika sonra başlamış ve yaklaşık 20-25 dakika sürmüş olup, TBS'den yaklaşık 30-35 dakika sonra tamamlanmıştır.

Şekil 1, çalışma protokollerine ve değerlendirilen nörofizyolojik parametrelere genel bir bakış sunmaktadır.

Teta Burst Stimülasyon

Sürekli ve aralıklı TBS, standart sekiz şekilli koile (70 mm çap) bağlı MagStim Rapid² manyetik stimülatör (Magstim Co., Whitland, Dyfed, UK) ile gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar işlem süresince rahat bir koltukta otururken TBS sırasında optimal koil pozisyonu için başlarını hafifçe

öne eğmeleri istenmiştir. Koil, tüm seanslarda, daha önce karşı taraftaki M1'in inhibisyonu için optimal pozisyon olarak tanımlanan şekilde sağ kısmı yukarı bakacak şekilde tanjansiyel olarak tutulmuştur (23). TBS, serebellumdaki posterior ve superior lobülleri ağırlıklı olarak hedeflemek amacıyla MRI ve nöronavigasyon kullanan önceki çalışmalarda tanımlandığı şekilde (17,24-26), koilin iki yarısının ön kesişim noktası inionun 1 cm altına ve 3 cm laterale konumlandırılarak sağ serebellar hemisfer üzerine uygulanmıştır. Sağ serebellum, serebellar çıkıntının ağırlıklı olarak karşı taraftaki motor korteksi etkilemesi nedeniyle seçilmiştir. Stimülasyon şiddeti, sağlıklı bireylerde daha önce yayımlanmış serebellar TBS protokolleri baz alınarak AMT'nin %80'i olarak belirlenmiştir (17-19,25).

Sürekli TBS için, 50 Hz frekanslı üçlü burst'ler her 200 ms'de bir, toplam 40 saniye boyunca uygulanmış ve toplamda 600 uyarım olacak şekilde verilmiştir. Aralıklı TBS için ise aynı burst'ler her 10 saniyede bir tekrarlanan 2 saniyelik seriler halinde yine toplam 600 uyarım olacak şekilde verilmiştir (12). Sham TBS seansları, etkin manyetik stimülasyon oluşturmaksızın cTBS veya iTBS'nin hem iştisel hem de somatosensoriyel duyumlarını taklit edecek şekilde tasarlanmış bir sham koil kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

İstatistiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 26.0 (IBM Inc., Chicago, IL, ABD) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Teta burst stimülasyon öncesi ve sonrası ölçümleri özetlemek için tanımlayıcı istatistikler kullanılmıştır.

Stimülasyon öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında, veriler normallik varsayımlarını karşılamadığından Wilcoxon testi kullanılmıştır. $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

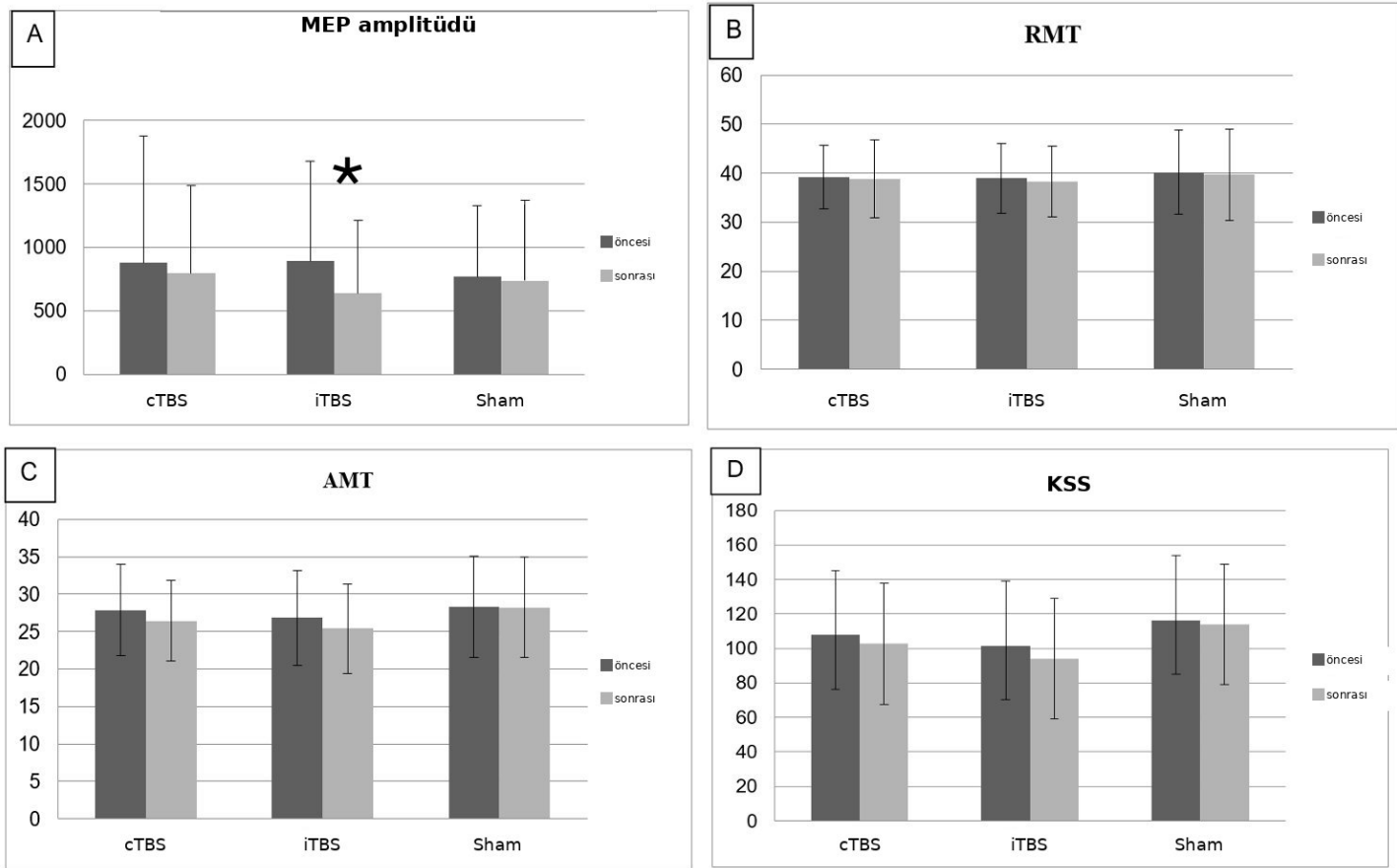
Üç TBS protokolünün etkilerini karşılaştırmak amacıyla tüm parametreler (MEP amplitüdü, KSS süresi ve motor eşikler) için aşağıdaki formül kullanılarak yüzde değişimler hesaplanmıştır: ((TBS Sonrası - TBS Öncesi) / TBS Öncesi $\times$ 100). Bu değişimler, veriler normal dağılım göstermediğinden Friedman testi kullanılarak üç koşul (iTBS, cTBS ve sham) arasında karşılaştırılmıştır. Friedman testi istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar verdiğinde, çoklu karşılaştırmaları düzeltmek amacıyla Bonferroni düzeltmesi uygulanarak ikili karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile gerçekleştirilmiştir.

BULGULAR

Yirmi erkek katılımcının yaşları 23 ile 44 arasında değişmekte olup ortalama yaş $31,75 \pm 5,43$ yıl idi. Serebellar TBS, beş katılımcıda boyun ağrısı ve hafif baş ağrısı dâhil olmak üzere çoğunlukla hafif yan etkilerle iyi tolere edilmiştir. Hiçbir katılımcıda ciddi veya kalıcı yan etki gözlemlenmemiştir.

Friedman testinde, üç TBS protokolü arasında MEP amplitüdü yüzde değişimi ((TBS Sonrası - TBS Öncesi) / TBS Öncesi $\times$ 100) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p=0,705$). Bununla birlikte, grup içi karşılaştırmalar iTBS sonrasında MEP amplitüdünde anlamlı bir azalma olduğunu göstermiş ($p=0,028$); cTBS ($p=0,709$) veya sham stimülasyon ($p=0,681$) sonrasında ise anlamlı değişiklik gözlenmemiştir (Şekil 2A).

İstirahat motor eşiği yüzde değişiminin analizi, Friedman analizinde TBS protokolleri arasında anlamlı bir fark olmadığını göstermiştir ($p=0,713$). Benzer şekilde, Wilcoxon testi hiçbir protokolde stimülasyon öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir grup içi fark olmadığını ortaya koymuştur (cTBS için $p=0,204$, iTBS için $p=0,211$, sham için $p=0,327$) (Şekil 2B).



Şekil 2. Ölçülen parametrelerin TBS öncesi ve sonrası değişimleri. Her TBS protokolü öncesinde ve sonrasında motor uyarılmış potansiyel amplitüdü, istirahat motor eşiği, aktif motor eşiği ve kortikal sessiz süreye ait ortalama ($\pm$ standart sapma) değerleri. Protokol içi karşılaştırmalar Wilcoxon testi ile analiz edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamlı değişimler ($p < 0,05$) yıldız işareti ile gösterilmiştir. (A) Motor uyarılmış potansiyel amplitüdü: iTBS sonrasında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir ($p=0,028$); cTBS veya sham stimülasyon sonrasında anlamlı bir değişim saptanmamıştır. (B) İstirahat motor eşiği: Hiçbir protokolde istatistiksel olarak anlamlı öncesi-sonrası farkı gözlemlenmemiştir ($p > 0,05$). (C) Aktif motor eşiği: cTBS ($p=0,012$) ve iTBS ($p=0,043$) sonrasında anlamlı biçimde azalmış; sham stimülasyon sonrasında ise herhangi bir değişim saptanmamıştır ($p=0,471$). (D) Kortikal sessiz süre: Hiçbir koşulda stimülasyon öncesi ve sonrası arasında anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir ($p > 0,05$).

Aktif motor eşiği için Friedman testinde yüzde değişimlere dayalı olarak sınırda anlamlı bir genel fark saptanmıştır ($p=0,043$); ancak Bonferroni düzeltmeli ikili karşılaştırmalar protokoller arasında anlamlı bir fark ortaya koymamıştır (düzeltilmiş anlamlılık düzeyi: $p < 0,0167$; cTBS ile iTBS: $p=0,872$; cTBS ile sham: $p=0,044$; sham ile iTBS: $p=0,048$). Bununla birlikte, Wilcoxon testinde cTBS ($p=0,012$) ve iTBS ($p=0,043$) sonrasında AMT'de anlamlı bir azalma izlenmiş, sham stimülasyon sonrasında ise anlamlı bir değişim izlenmemiştir ($p=0,471$) (Şekil 2C).

Kortikal sessiz süre yüzde değişimi, Friedman testine göre üç TBS protokolü arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir ($p=0,522$). Ayrıca Wilcoxon

testi, cTBS ($p=0,232$), iTBS ($p=0,478$) veya sham stimülasyon ($p=0,799$) sonrasında anlamlı bir fark olmadığını ortaya koymuştur (Şekil 2D).

Tablo 1, serebellar TBS öncesi ve sonrasında ölçülen parametrelerin (MEP amplitüdü, RMT, AMT ve KSS) ortalama değerlerini, standart sapmalarını ve p-değerlerini özetlemektedir.

TARTIŞMA

Bu çalışmada, sağlıklı bireylerde serebellar cTBS ve iTBS'nin motor korteks uyarılabilirliği üzerindeki etkileri tek uyarım TMS ölçümleri; motor

Tablo 1. Katılımcıların serebellar TBS öncesi ve sonrasında ölçülen parametrelere (RMT, AMT, MEP amplitüdü, KSS) ait ortalama değerleri ve standart sapmaları

	RMT	p değeri	AMT	p değeri	MEPamp	P değeri	KSS	P değeri
cTBS								
Öncesi	39,3 $\pm$ 6,5	0,204	27,9 $\pm$ 6	0,012	879,9 $\pm$ 999	0,709	107,6 $\pm$ 31	0,232
Sonrası	38,9 $\pm$ 7,9		26,5 $\pm$ 5,3		794,9 $\pm$ 693		102,6 $\pm$ 34	
iTBS								
Öncesi	39 $\pm$ 7,05	0,211	26,9 $\pm$ 6,3	0,043	890,1 $\pm$ 788	0,028	101,5 $\pm$ 37	0,478
Sonrası	38,3 $\pm$ 7,2		25,4 $\pm$ 5,9		638,2 $\pm$ 577		93,9 $\pm$ 25	
ShamTBS								
Öncesi	40,2 $\pm$ 8,6	0,327	28,4 $\pm$ 6,7	0,471	769,9 $\pm$ 559	0,681	116,2 $\pm$ 42	0,799
Sonrası	39,7 $\pm$ 9,2		28,3 $\pm$ 6,7		736,6 $\pm$ 631		113,9 $\pm$ 43	

AMT: Aktif Motor Eşik (Active Motor Threshold); cTBS: Devamlı (Continuous) Teta-Burst Stimulation; iTBS: aralıklı (Intermittent) Teta-Burst Stimulation; KSS: Kortikal Sessiz süre; MEPamp: Motor Uyarılmış Potansiyel (Motor Evoked Potential) Amplitüdü; RMT: İstirahat Motor Eşik (Resting Motor Threshold).

eşikler, MEP ve KSS kullanılarak araştırılmıştır. Temel bulgular şu şekilde özetlenebilir: serebellar iTBS, MEP amplitüdünde anlamlı bir azalmaya yol açarken cTBS, MEP amplitüdünde anlamlı bir değişim oluşturmamıştır. Her iki protokol de AMT'de anlamlı bir azalmaya neden olmuştur. Bununla birlikte, RMT ve KSS süresi her iki protokol sonrasında da anlamlı bir değişim göstermemiştir. Beklendiği üzere, sham stimülasyon ölçülen parametrelerin hiçbirinde anlamlı bir değişiklik oluşturmamış; bu durum gözlemlenen etkilerin özgüllüğüne işaret etmekte ve duyuşal girdi veya zamana bağlı değişkenlik gibi özgül olmayan etkilerin olasılığını en aza indirmektedir.

TBS'nin etki büyüklüğü stimülasyon frekansı ve şiddeti, toplam uyarım sayısı ile beyin kaynaklı nörotrofik faktör polimorfizmleri gibi bireysel biyolojik farklılıklar başta olmak üzere pek çok faktöre bağlı olarak değişebilmektedir (27). Bu faktörler, TBS çalışmalarında bildirilen heterojen bulguları kısmen açıklayabilir. Motor korteks dışında, rTMS ve TBS; dorsolateral prefrontal korteks, superior ve orta temporal girus ile serebellum gibi motor olmayan kortikal bölgelere de hem sağlıklı bireylerde hem de klinik popülasyonlarda uygulanmıştır (28). Ne var ki bu bölgelerdeki yanıtlar, kortikospinal uyarılabilirliğin iyi belirlenmiş ölçütlerle doğrudan değerlendirilebildiği motor kortekse kıyasla çok daha değişken yanıtlar göstermektedir. Bu gerekçeyle, mevcut çalışmada serebellar uygulamalar için önceden tanımlanmış geleneksel stimülasyon şiddeti esas alınarak literatürde en sık bildirilen parametrelerle TBS uygulanmıştır (17-19,25,29-31). Sonuçlardaki değişkenliği en aza indirmek amacıyla aynı katılımcılar her üç protokole de tabi tutulmuş; böylece bireyler arası farklılıkların etkisi azaltılmıştır. Bunun yanı sıra, kortizol düzeyleri ile menstrüel döngüye bağlı hormonal dalgalanmaların olası etkileri; çalışmaya yalnızca erkek katılımcıların alınması ve tüm seansların günün aynı saatinde gerçekleştirilmesiyle kontrol altına alınmaya çalışılmıştır (16,32). Çalışmamızda sham stimülasyon sonrasında ölçülen parametrelerin hiçbirinde anlamlı bir değişim gözlemlenmemesi ise özgül olmayan etkilerin çalışmamızda minimal olduğunu düşündürmektedir.

Motor uyarılmış potansiyel amplitüdü kortikospinal uyarılabilirliği yansıtmaktadır. Motor kortekse uygulanan aralıklı TBS genellikle MEP amplitüdünde ve dolayısıyla kortikospinal uyarılabilirlikte artış ile ilişkilendirilmektedir; ancak çalışmamızda serebellar iTBS, MEP amplitüdünde anlamlı bir azalmaya yol açarak inhibitör ya da disfasilitatör bir etki göstermiştir. Bu bulgu, DTC yolağı aracılığıyla serebellumun motor korteks üzerindeki inhibitör etkisinin güçlendiğine dolaylı olarak işaret etmektedir. Sağlıklı bireylerde serebellar iTBS ile ilgili çalışmalar sınırlıdır ve heterojen sonuçlar bildirilmiştir (31). Harrington ve arkadaşları ile Popa ve arkadaşları, farklı stimülasyon yoğunluklarına (sırasıyla AMT'nin %90'ı ve %80'i) karşın serebellar iTBS sonrasında MEP amplitüdünde anlamlı bir değişiklik olmadığını bildirmiştir (18,19). Buna karşın Koch ve arkadaşları, sağ serebellar iTBS sonrasında 15 dakikaya kadar süren ve 30. dakikada kaybolan bir MEP amplitüdü artışı bildirmiştir (17). Tüm bu bulgular, serebellar iTBS sonrasında MEP yanıtlarındaki belirgin değişkenliği göstermektedir.

Serebellar cTBS, serebellar iTBS'ye göre daha kapsamlı biçimde incelenmiş olmasına rağmen MEP amplitüdü üzerindeki bildirilen etkiler heterojendir. Bu çalışmada serebellar cTBS, MEP amplitüdünde anlamlı bir değişim oluşturmamıştır. Bulgularımızla tutarlı biçimde, Popa ve arkadaşları stimülasyon sonrası 10. dakikada azalma yönünde bir eğilime karşın serebellar cTBS sonrasında MEP amplitüdünde anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir (18). Bununla birlikte, pek çok çalışma hem AMT'nin %80'i hem de RMT'nin %90'ı yoğunluğunda uygulanan serebellar cTBS sonrasında MEP amplitüdünde azalma bildirmiştir (17,19,25,30,31). Ek olarak, MEP supresyonunun stimülasyon sonrası 5. dakikada en belirgin düzeye ulaştığı ve 45. dakikadan itibaren artık anlamlı olmadığı da bildirilmiştir (30).

İstirahat motor eşiği, ağırlıklı olarak TMS ile aktiveleştirilen M1'deki aksonların uyarılabilirliğini yansıtmaktadır. Çalışmamızda cTBS veya iTBS sonrasında istirahat motor eşiğinde anlamlı bir değişim gözlemlenmemiştir. Bu bulgu, söz konusu protokollerin istirahat motor eşiği üzerinde benzer şekilde anlamlı olmayan etkiler bildiren sınırlı sayıda çalışmayla örtüşmektedir (17,19,20,31,33).

Kortikal sessiz süre, TMS kaynaklı bir motor uyarılmış potansiyelin ardından istemli elektromiyografik aktivitenin geçici olarak baskılanması olarak tanımlanmaktadır. Hem kortikal hem de spinal mekanizmaları içeren karmaşık inhibitör süreçleri yansıtmakta olup bazal ganglion devreleri ve başta GABAerjik nörotransmisyon aracılığı olanlar olmak üzere çeşitli durumlar veya patolojik faktörler tarafından modüle edilebilmektedir (34). Serebellar TMS sonrasında kortikal sessiz süreyi araştırılan çalışma sayısı oldukça sınırlı olup bulgularımızla tutarlı biçimde, 1 Hz rTMS, cTBS veya iTBS sonrasında anlamlı bir değişim bildirilmemiştir (19,31,35).

Bilindiği üzere cTBS'nin düşük frekanslı rTMS'ye, iTBS'nin ise özellikle motor korteks çalışmalarında yüksek frekanslı rTMS'ye benzer etkiler ürettiği kabul edilmekle birlikte serebellar stimülasyon sonrasındaki yanıtlar çok daha değişken bir tablo sergilemektedir. Bazı çalışmalar, iTBS yanıtlarının cTBS ile elde edilenlere kıyasla görece daha tutarlı olduğuna dikkat çekmiştir (36,37). Bulgularımız, iTBS'nin daha tutarlı fizyolojik etkiler oluşturduğunu öne süren bu çalışmaları destekler niteliktedir. Nitekim çalışmamızda iTBS sonrasında MEP amplitüdülerinde anlamlı değişimler gözlemlenirken cTBS herhangi bir belirgin etki oluşturmamıştır.

Aktif motor eşik, TMS protokollerinde stimülasyon şiddetini belirlemek için yaygın biçimde kullanılan bir referans parametre olmakla birlikte kortikal uyarılabilirlik değişikliklerini değerlendirmede doğrudan bir ölçü olarak pek tercih edilmemektedir. Yakın zamanda yayımlanan bir sistematik derlemede de vurgulandığı üzere (38), rTMS çalışmalarının büyük çoğunluğu aktif motor eşiğini öncelikle stimülasyon şiddetini belirlemede, özellikle de AMT'nin %80'inin geleneksel olarak uygulandığı TBS protokollerinde kullanmakta; ancak TMS öncesi ve sonrası aktif motor eşiği değerlerini bildirmemektedirler (38). Çalışmamızda hem cTBS hem de iTBS sonrasında aktif motor eşikte bir azalma gözlemlenmiştir. Bu azalma, artmış uyarılabilirliğin bir göstergesi olarak yorumlanabilecek olsa da aktif motor eşiğin kortikal olmayan faktörlerden etkilenebilmesi sebebiyle gösterdiği değişkenliği ve duyarlılığı nedeniyle yorumu kısıtlıdır. Zira aktif motor eşiği değerlendirmesi, istemli kas kasilması, koil pozisyon değişkenliği ve bireyler arası fizyolojik durumlar dâhil olmak üzere pek çok karıştırıcı faktöre karşı oldukça hassastır. Bunun yanı sıra, aktif motor eşiği sürekli istemli aktivasyona bağımlılığı nedeniyle istirahat motor eşiğine kıyasla daha fazla birey içi değişkenlik sergilemektedir. Tüm bu metodolojik kısıtlamalar, aktif motor eşiğinin nöroplastik değişiklikler için güvenilir bir biyobelirteç olarak kullanımını güçleştirmektedir. Dolayısıyla aktif motor eşiğinde gözlemlenen azalma, gerçek bir uyarılabilirlik değişikliğine doğrudan işaret etmeyebilir; bu durum metodolojik faktörlerden kaynaklanıyor olabilir (38).

Yakın zamanlı bir derlemede Hurtado-Puerto ve arkadaşları, serebellar TMS'nin güvenlik profilini değerlendirmiş ve hem cTBS hem de iTBS'nin genel olarak güvenli ve iyi tolere edildiği sonucuna varmıştır (39). Çalışmalar genelinde ciddi herhangi bir advers olay bildirilmemiştir. Bununla birlikte, şizofreni, Parkinson hastalığı, inme ve ilaç dirençli epilepsi tanımlı bireyler dâhil hem sağlıklı kontroller hem de hasta popülasyonlarını kapsayan az sayıda vakada boyun ağrısı, lokal rahatsızlık hissi, baş dönmesi, hafif baş ağrısı ve tinnitus gibi hafif ve geçici yan etkiler bildirilmiştir (19,40-47). Mevcut literatürle uyumlu olarak, bu çalışmada da herhangi bir ciddi advers etki gözlemlenmemiştir. Yalnızca az sayıda katılımcı cTBS sonrasında protokolün tamamlanmasını engellemeyecek düzeyde geçici boyun rahatsızlığı bildirmiştir. Mevcut literatürle örtüşen

bu bulgular, önerilen güvenlik parametreleri dâhilinde uygulandığında serebellar TBS'nin olumlu tolerabilite profilini destekler niteliktedir.

Serebellar rTMS, çeşitli nörolojik hastalıklarda terapötik bir araç olarak incelenmiştir. Posterior sirkülasyon inmesi sonrasında ataksi gelişen hastalarda ve spinoserebellar dejenerasyonda serebellar rTMS sonrasında motor işlevde belirgin iyileşmeler bildirilmiştir (48–50). Multi sistem atrofisinin serebellar alt tipinde ise serebellar rTMS'nin kortikal uyarılabilirliği modüle ettiği ve kısa latanslı afferent inhibisyonu olumlu yönde etkilediği gösterilmiştir (21). Serebellar TBS; Parkinson hastalığı, fokal distoni, şizofreni, Alzheimer hastalığı ve ilaç dirençli epilepsi gibi farklı klinik tablolarda da araştırma konusu olmuştur (30,33,40,43,47). Tüm bu bulgular, serebellumun değerli bir stimülasyon hedefi olabileceğine işaret etmekte; sağlıklı bireylerdeki etkilerinin anlaşılması ise klinik bulguların yorumlanmasında önemli bir referans noktası oluşturmaktadır.

Bu çalışmanın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Öncelikle, uyarım sürecinde nöronavigasyon sistemi kullanılmamıştır. Koil konumlandırması literatürde belirlenmiş anatomik referans noktaları doğrultusunda yapılmış olmakla birlikte hedeflenen serebellar bölgeler ve etkilenen nöral popülasyonlar tam olarak belirlenememiştir. Bu durum, serebellar TBS araştırmalarında sıklıkla karşılaşılan bir kısıtlılık olup anatomik ve fonksiyonel değişkenliğe bağlı olarak stimülasyon etkilerinin motor korteks uygulamalarına kıyasla daha az tutarlı olmasıyla doğrudan ilişkilidir. Ayrıca tüm sonuç ölçütleri yalnızca tek bir stimülasyon sonrası zaman noktasında elde edilmiş; bu nedenle TBS'nin oluşturduğu etkilerin süresi ve zamansal dinamikleri değerlendirilememiştir. Serebellar TBS için stimülasyon şiddeti, serebellar uyarım sırasında direkt kortikospinal traktus aktivasyonunu en aza indirmek amacıyla önerilen aktif beyin sapı eşiği yerine motor korteksin AMT'sinin %80'i olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte, koil lateral serebellar hemisferi hedef alarak inionun 3 cm lateraline konumlandırılmış olup bu yaklaşım direkt kortikospinal traktus aktivasyonu olasılığını önemli ölçüde azaltmaktadır. Söz konusu uyarım şiddeti sağlıklı bireylerde yürütülen önceki serebellar TBS çalışmalarında da yaygın biçimde kullanılmıştır (17–19,25). Çalışmaya yalnızca erkek katılımcıların dâhil edilmesi, bulguların daha geniş popülasyonlara genellenebilirliği bakımından bir kısıtlılık olarak görülebilir. Ancak bu tercih, menstrüel döngüye bağlı uyarılabilirlik dalgalanmalarının olası karıştırıcı etkilerini kontrol altına almak amacıyla bilinçli olarak yapılmış olup iç geçerliliği artıran bir metodolojik güç olarak da değerlendirilebilir. Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (SICI), intrakortikal fasilitasyon (ICF) ve serebellar beyin inhibisyonu (CBI) gibi çift uyarım TMS protokollerinin çalışmaya eklenmesi, spesifik intrakortikal ve serebellar inhibitör ya da fasilitatör mekanizmaların çok daha ayrıntılı biçimde incelenmesine olanak tanıyabilirdi. Öte yandan, yalnızca tek taraflı motor korteks kayıtları elde edilmiş; serebellar stimülasyonun olası ipsilateral veya bilateral etkileri araştırılmamıştır. Son olarak, her koşul için kaydedilen MEP sayısının görece az olması, MEP amplitüdlerinin doğasında var olan değişkenlik göz önüne alındığında ölçüm güvenilirliğini olumsuz etkilemiş olabilir. Bu nedenle sonuçların ihtiyatla yorumlanması ve keşifsel nitelikte kabul edilmesi önerilmektedir. Tüm bu kısıtlılıklara karşın, çalışmanın bazı yönlerinin ilgili literatüre anlamlı katkılar sunabileceğini düşünmekteyiz. Herhangi bir ölçülebilir etki göstermeyen sham TBS koşulunun çalışmaya dâhil edilmesi, elde edilen sonuçların özgüllüğünü desteklemekte ve geçerliliği pekiştirmektedir. Sirkadiyen ritim değişkenliğini en aza indirmek amacıyla tüm seanslar günün aynı saatinde gerçekleştirilmiş; benzer çalışmalarla kıyaslandığında görece geniş tutulan örneklem büyüklüğü ise bulguların güvenilirliğine önemli katkıda bulunmaktadır. En önemlisi, serebelluma uygulanan hem cTBS hem de iTBS iyi tolere edilmiş ve ciddi herhangi bir advers etki gözlemlenmemiştir. Bu durum, serebellar TBS'nin kontrollü koşullar altında sağlıklı bireylere güvenle uygulanabileceğini bir kez daha doğrulamaktadır.

Sonuç olarak bu çalışma, serebellar TBS'nin sağlıklı bireylerde güvenli ve iyi tolere edildiğini desteklemektedir. Serebellar iTBS sonrasında

MEP amplitüdlерinde gözlemlenen azalma, cTBS ve sham stimülasyon sonrasında ise anlamlı bir değişim gözlemlenmemesi, farklı TBS protokollerinin kortikospinal uyarılabilirlik üzerinde birbirinden farklı etkiler oluşturabileceğine işaret etmektedir. Bununla birlikte, kullanılan ölçütlerdeki değişkenlik ve altta yatan mekanizmaların henüz tam olarak aydınlatılamamış olması nedeniyle bu bulgular ihtiyatla yorumlanmalıdır. Serebellar TBS protokolleri terapötik amaçlarla giderek daha fazla çalışılmakta olup bu çalışma, sağlıklı popülasyonlardaki etkilerine ilişkin ön bulgular sunarak gelecekteki araştırmalara katkı sağlayabilir.

Teşekkür: Yazarlar, değerli katkılarında dolayı tüm katılımcılara ve istatistiksel analizlerdeki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Meyha Şahin'e teşekkür eder.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma, Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 15 Aralık 2014 tarihinde 2014/254 dosya numarasıyla onaylanmıştır.

Bilgilendirilmiş Onam: Çalışmaya başlamadan önce tüm gönüllülerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- VY, AEO; Tasarım- FAİ, NS, VY, ADT, AEO; Denetleme- NS, VY, ADT, AEO; Malzemeler- FAİ, AB, NS, VY; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- FAİ, AB, NS, VY; Analiz ve/veya Yorum- FAİ, VY, ADT, AEO; Literatür Taraması- FAİ, AB, NS; Yazıyı Yazan- FAİ, AB; Eleştirel İnceleme- VY, ADT, AEO.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yok.

KAYNAKLAR

- Allen GI, Tsukahara N. Cerebrocerebellar communication systems. *Physiol Rev.* 1974;54:957–1006. [Crossref]
- Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:2584–2596. [Crossref]
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I. F. C. N. Committee. *Clin Neurophysiol.* 2015;126:1071–1107. [Crossref]
- Siebnner H, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp Brain Res.* 2003;148:1–16. [Crossref]
- Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol.* 2004;115:1717–1729. [Crossref]
- Wu T, Sommer M, Tergau F, Paulus W. Lasting influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on intracortical excitability in human subjects. *Neurosci Lett.* 2000;287:37–40. [Crossref]
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Saturno E, Pilato F, Insola A, et al. Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1998;109:397–401. [Crossref]
- Lefaucheur JP, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* 2014;125:2150–2206. [Crossref]
- Daskalakis ZJ, Möller B, Christensen BK, Fitzgerald PB, Gunraj C, Chen R. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical inhibition in healthy human subjects. *Exp Brain Res.* 2006;174:403–412. [Crossref]
- Cincotta M, Borgheresi A, Gambetti C, Balestrieri F, Rossi L, Zaccara G, et al. Suprathreshold 0.3 Hz repetitive TMS prolongs the cortical silent period: potential implications for therapeutic trials in epilepsy. *Clin Neurophysiol.* 2003;114:1827–1833. [Crossref]
- Eichhammer P, Kleinjung T, Landgrebe M, Hajak G, Langguth B. TMS for treatment of chronic tinnitus: neurobiological effects. *Prog Brain Res.* 2007;166:369–375. [Crossref]
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. *Neuron.* 2005;45:201–206. [Crossref]
- Iezzi E, Suppa A, Conte A, Li Voti P, Bologna M, Berardelli A. Short-term and long-term plasticity interaction in human primary motor cortex. *Eur J Neurosci.* 2011;33:1908–1915. [Crossref]

14. Di Lazzaro V, Dileone M, Pilato F, Capone F, Musumeci G, Ranieri F, et al. Modulation of motor cortex neuronal networks by rTMS. Comparison of local and remote effects of six different protocols of stimulation. *J Neurophysiol.* 2011;105:2150–2156. [\[Crossref\]](#)
15. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009;120:2008–2039. [\[Crossref\]](#)
16. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, et al. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology.* 1999;53:2069–2072. [\[Crossref\]](#)
17. Koch G, Mori F, Marconi B, Codecà C, Pecchioli C, Salerno S, et al. Changes in intracortical circuits of the human motor cortex following theta burst stimulation of the lateral cerebellum. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:2559–2569. [\[Crossref\]](#)
18. Popa T, Russo M, Meunier S. Long-lasting inhibition of cerebellar output. *Brain Stimul.* 2010;3:161–169. [\[Crossref\]](#)
19. Harrington A, Hammond-Tooke GD. Theta burst stimulation of the cerebellum modifies the TMS-evoked N100 potential, a marker of GABA inhibition. *PLoS One.* 2015;10:e0141284. [\[Crossref\]](#)
20. Hardwick RM, Lesage E, Miall RC. Cerebellar transcranial magnetic stimulation: the role of coil geometry and tissue depth. *Brain Stimul.* 2014;7:643–649. [\[Crossref\]](#)
21. Yildiz FG, Saka E, Elibol B, Temucin CM. Modulation of cerebellar-cortical connections in multiple system atrophy type C by cerebellar repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuromodulation.* 2018;21:402–408. [\[Crossref\]](#)
22. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* 1997;74:113–122. [\[Crossref\]](#)
23. Ugawa Y, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Merton PA, Marsden CD. Modulation of motor cortical excitability by electrical stimulation over the cerebellum in man. *J Physiol.* 1991;441:57–72. [\[Crossref\]](#)
24. Koch G, Oliveri M, Torriero S, Salerno S, Lo Gerfo E, Caltagirone C. Repetitive TMS of cerebellum interferes with millisecond time processing. *Exp Brain Res.* 2007;179:291–299. [\[Crossref\]](#)
25. Carrillo F, Palomar FJ, Conde V, Diaz-Corralles FJ, Porcacchia P, Fernández-Del-Olmo M, et al. Study of cerebello-thalamocortical pathway by transcranial magnetic stimulation in Parkinson's disease. *Brain Stimul.* 2013;6:582–589. [\[Crossref\]](#)
26. Del Olmo MF, Cheeran B, Koch G, Rothwell JC. Role of the cerebellum in externally paced rhythmic finger movements. *J Neurophysiol.* 2007;98:145–152. [\[Crossref\]](#)
27. Chung SW, Hill AT, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: a systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;63:43–64. [\[Crossref\]](#)
28. Nordmann G, Azorina V, Langguth B, Schecklmann M. A systematic review of non-motor rTMS induced motor cortex plasticity. *Front Hum Neurosci.* 2015;9:416. [\[Crossref\]](#)
29. Li Voti P, Conte A, Rocchi L, Bologna M, Khan N, Leodori G, et al. Cerebellar continuous theta-burst stimulation affects motor learning of voluntary arm movements in humans. *Eur J Neurosci.* 2014;39:124–131. [\[Crossref\]](#)
30. Bologna M, Paparella G, Fabbri A, Leodori G, Rocchi L, Hallett M, et al. Effects of cerebellar theta-burst stimulation on arm and neck movement kinematics in patients with focal dystonia. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:3472–3479. [\[Crossref\]](#)
31. Tremblay S, Austin D, Hannah R, Rothwell JC. Non-invasive brain stimulation as a tool to study cerebellar-M1 interactions in humans. *Cerebellum Ataxias.* 2016;3:19. [\[Crossref\]](#)
32. Clow A, Law R, Evans P, Vallence A-M, Hodyl NA, Goldsworthy MR, et al. Day differences in the cortisol awakening response predict day differences in synaptic plasticity in the brain. *Stress.* 2014;17:219–223. [\[Crossref\]](#)
33. Di Lorenzo F, Martorana A, Ponzo V, Bonni S, D'Angelo E, Caltagirone C, et al. Cerebellar theta burst stimulation modulates short latency afferent inhibition in Alzheimer's disease patients. *Front Aging Neurosci.* 2013;5:2. [\[Crossref\]](#)
34. Zeugin D, Ionta S. Anatomic-functional origins of the cortical silent period: spotlight on the basal ganglia. *Brain Sci.* 2021;11:705. [\[Crossref\]](#)
35. Oliveri M, Koch G, Torriero S, Caltagirone C. Increased facilitation of the primary motor cortex following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the contralateral cerebellum in normal humans. *Neurosci Lett.* 2005;376:188–193. [\[Crossref\]](#)
36. Vernet M, Bashir S, Yoo WK, Oberman L, Mizrahi I, Ifert-Miller F, et al. Reproducibility of the effects of theta burst stimulation on motor cortical plasticity in healthy participants. *Clin Neurophysiol.* 2014;125:320–326. [\[Crossref\]](#)
37. Hinder MR, Goss EL, Fujiyama H, Canty AJ, Garry MI, Rodger J, et al. Inter- and intra-individual variability following intermittent theta burst stimulation: implications for rehabilitation and recovery. *Brain Stimul.* 2014;7:365–371. [\[Crossref\]](#)
38. Turi Z, Lenz M, Paulus W, Mittner M, Vlachos A. Selecting stimulation intensity in repetitive transcranial magnetic stimulation studies: a systematic review between 1991 and 2020. *Eur J Neurosci.* 2021;53:3404–3415. [\[Crossref\]](#)
39. Hurtado-Puerto AM, Nestor K, Eldaief M, Camprodon JA. Safety considerations for cerebellar theta burst stimulation. *Clin Ther.* 2020;42:1169–1190, e1161. [\[Crossref\]](#)
40. Demirtas-Tatlıdede A, Freitas C, Cromer JR, Safar L, Ongur D, Stone WS, et al. Safety and proof of principle study of cerebellar vermal theta burst stimulation in refractory schizophrenia. *Schizophr Res.* 2010;124:91–100. [\[Crossref\]](#)
41. Argyropoulos GP, Kimiskidis VK, Papagiannopoulos S. θ -burst stimulation of the right neocerebellar vermis selectively disrupts the practice-induced acceleration of lexical decisions. *Behav Neurosci.* 2011;125:724–734. [\[Crossref\]](#)
42. Argyropoulos GP. Cerebellar theta-burst stimulation selectively enhances lexical associative priming. *Cerebellum.* 2011;10:540–550. [\[Crossref\]](#)
43. Janssen AM, Munneke MAM, Nonnekes J, van der Kraan T, Nieuwboer A, Toni I, et al. Cerebellar theta burst stimulation does not improve freezing of gait in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2017;264:963–972. [\[Crossref\]](#)
44. Erkelens IM, Bobier WR, Macmillan AC, Maione NL, Martin Calderon C, Patterson H, et al. A differential role for the posterior cerebellum in the adaptive control of convergence eye movements. *Brain Stimul.* 2020;13:215–228. [\[Crossref\]](#)
45. Demirtas-Tatlıdede A, Freitas C, Pascual-Leone A, Schmähmann JD. Modulatory effects of theta burst stimulation on cerebellar nonsomatic functions. *Cerebellum.* 2011;10:495–503. [\[Crossref\]](#)
46. Richard A, Van Hamme A, Dreville X, Golmard JL, Meunier S, Welter ML. Contribution of the supplementary motor area and the cerebellum to the anticipatory postural adjustments and execution phases of human gait initiation. *Neuroscience.* 2017;358:181–189. [\[Crossref\]](#)
47. Wang YY, Ma L, Shi XJ, Liu Y, Wu DW, Hao JM, et al. Cerebellar transcranial magnetic stimulation to treat drug-resistant epilepsy: A randomized, controlled, crossover clinical trial. *Epilepsia.* 2025;66:240–252. [\[Crossref\]](#)
48. Shiga Y, Tsuda T, Itoyama Y, Shimizu H, Miyazawa KI, Jin K, et al. Transcranial magnetic stimulation alleviates truncal ataxia in spinocerebellar degeneration. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;72:124–126. [\[Crossref\]](#)
49. Shimizu H, Tsuda T, Shiga Y, Miyazawa K, Onodera Y, Matsuzaki M, et al. Therapeutic efficacy of transcranial magnetic stimulation for hereditary spinocerebellar degeneration. *Tohoku J Exp Med.* 1999;189:203–211. [\[Crossref\]](#)
50. Kim WS, Jung SH, Oh MK, Min YS, Lim JY, Paik NJ. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the cerebellum on patients with ataxia after posterior circulation stroke: A pilot study. *J Rehabil Med.* 2014;46:418–423. [\[Crossref\]](#)