

T.C.

Sağlık Bakanlığı

Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Psikiyatri Kliniği

Başhekim: Prof. Dr. Abdulkadir Ünsal

Klinik Eğitim ve İdari Sorumlusu: Doç. Dr. Ömer Akil Özer

**İKİ TARAFLI YÜKSEK FREKANS TEKRARLAYICI
TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIMIN ŞİZOFRENİ HASTALARININ
BİLİŞSEL İŞLEVLERİ ÜZERİNE ETKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Diyaddin GÜLEKEN

İstanbul – 2014

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Psikiyatri uzmanlık eğitimim boyunca iyi bir uzman olarak yetişmem için emeğini ve imkanlarını içtenlikle sunan hocalarım Prof. Dr. K. Oğuz Karamustafalıoğlu ve Doç. Dr. Ömer Akil Özer'e;

Rotasyonlarım sırasında eğitimime katkıda bulunan Doç. Dr. Hulki Forta, Prof. Dr. İbrahim İkizceli, Prof. Dr. Türkay Demir ve Doç. Dr. Burak Doğangün'e;

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini ve süpervizyonlarını esirgemeyen klinik uzmanlarımız Dr. Selim Çelik Erden, Dr. Bahadır Bakım, Dr. Yasemin Cengiz Ceylan, Dr. Başak Özçelik, Dr. Engin Çakmak, Jülide Kenar ve Dr. Aslı Beşirli'ye;

Nörobilişsel testlerin uygulanması ve verilerin yorumlanmasındaki yardım ve destekleri için klinik Psikolog Taner Akbaş ve Hasan Demirci'ye;

Birlikte çalışma imkanı bulduğum asistan arkadaşlarım, hemşirelerimiz, psikologlarımız ve diğer yardımcı sağlık personeline;

Uzun eğitim yaşamım boyunca her türlü imkanı sağlayan annem, babam ve Hamdullah ağabeyime, manevi desteklerini her zaman hissettiğim kardeşim Bahattin'e ve her zaman yanımda olan sevgili eşim Burcu'ya çok teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Diyaddin Güleken

İÇİNDEKİLER

1.	Giriş ve Amaç	5
2.	Genel Bilgiler	7
3.	Yöntem ve Gereçler	42
4.	Bulgular	57
5.	Tartışma	70
6.	Özet	80
7.	Abstract	83
8.	Kaynaklar	86



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Şizofreni toplumun yaklaşık %1'inde görülen, düşünce, duygu ve davranışlarda önemli bozulmaların olduğu, hastanın kişiler arası ilişkilerinin ve gerçeklik algısının bozulduğu, genellikle 15 ile 35 yaş arasında başlayan ve bilişsel kayıplarla giden ilerleyici kronik ruhsal bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesi ile bilişsel kayıplar da artar ve bilişsel bozulma hastalığın seyri ve hastanın işlevselliği açısından önemli bir öngörücüdür (1, 2).

Bilişsel bozukluklar, Bleuler zamanından beri şizofreni ve diğer yeti yıkımına sebep olan psikiyatrik hastalıkların önemli bir özelliği olarak kabul edilmektedir (3). Remisyonda sayılan ve psikotik semptomların en az düzeyde olduğu şizofreni hastalarında hezeyan ve varsanıların prevalansı %20-40 arasında değişirken, bilişsel bozulmaların %85 oranında olması, kognisyondaki bozukluğun şizofrenideki yaygınlığını ve en önemli semptom kümesi olduğunu göstermektedir (4). Ayrıca, yapılan araştırmalarda, bilişsel bozulmanın hastalığın premorbid döneminden itibaren başlıyor olması ve hastanın yaşı, kullandığı ilaçlar ve pozitif belirtilerden bağımsız olarak ilerlemesi, bu hastalardaki temel bozukluğun bilişsel belirtiler olabileceği ve bunların şizofrenide gözlenen diğer belirtileri doğuruyor olabileceği şeklindeki görüşlerin ortaya atılmasına sebep olmuştur (5, 6). Bu sebeple şizofreni hastalarındaki kognitif bozulmalar son yıllarda detaylı olarak incelenmeye başlanmıştır ve önümüzdeki yıllarda da konuyla ilgili klinisyen ve araştırmacıların en çok çalışacağı konuların başında geleceği öngörülmektedir (7).

Şizofrenide düşük frontal aktivite birçok görüntüleme çalışmalarında elde edilen önemli bulgulardan biridir (8). Dikkat, bellek ve yürütücü işlevlerde bozulmalar, ve ayrıca vijilans (uyanıklık), motor hız, sözel akıcılık, gelen ilgili uyarıyı seçmek ve ilgisiz uyarıyı filtre etme mekanizması, soyut düşünme becerisi, öğrenme, kavramlaştırma, organize etme, planlama gibi diğer bilişsel işlevlerde de bozulmalar izlenebilmektedir.

Görülen bilişsel bozulmaların hastaların sosyal ilişkilerinde ve diğer günlük yaşam deneyimlerinde merkezi bir rol oynadığı düşünülmektedir (9, 10). Bu alanlardaki

sorunlar hastalarda yeti yitimine, yaşam kalitesinde bozulmaya, çalışma ve sosyal alanlarda işlevsel bozukluklara ve klinikte kötü sonuçlara sebep olmaktadır.

Şizofrenide ilk sıra tedavi seçeneklerinden olan- özellikle birinci kuşak- antipsikotik ilaçların belirtilerin şiddetinde azalmaya yol açtığı fakat bilişsel iyileşmenin ya çok az olduğu veya hiç olmadığı saptanmıştır (11, 12, 13). Bu sebeple, son yıllarda şizofrenide görülen bilişsel bozuklukların ilaç dışı yöntemlerle tedavi etmenin yolları araştırılmaktadır. Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarım (tTMU) da bu bağlamda yeni bir tedavi seçeneği olarak çalışılmaktadır (14).

Psikiyatride son yıllarda kullanılan farmakolojik olmayan tedavi yaklaşımlarından biri olan tTMU, şizofrenide ilk olarak işitsel varsanıların tedavisinde temporoparietal bölgeye güvenle uygulanmış ve etkili sonuçlar elde edilmiştir (15, 16). Başlarda, tTMU'nun etkileri spesifik bölgesel kortikal işlevlere ait varsayımların test edildiği araştırmalarda kullanılmış (17), sağlıklı gönüllülerde dikkat, bellek, yürütücü işlevler ve motor fonksiyon gibi bilişsel alanlarda olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmiştir (18). Bu bağlamda, özellikle yürütücü işlevler ve çalışma belleğinde aktif rolü olduğu ispatlanmış ve şizofreni hastalarında düşük aktivite gösteren dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK), tTMU uygulama hedeflerinden biri olmuştur. Ancak, şizofreni hastalarında sol DLPFK'ya yüksek frekans tTMU uygulama çalışmalarında (19) beklenen başarılı sonuçlar alınamamıştır. Bununla birlikte, 2013 yılında yılında yapılan bir pilot bir çalışmada, bilateral dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan yüksek frekans (20 Hz) tTMU'nun bilişsel performansı, özellikle çalışma belleğini iyileştirdiği gösterilmiştir (1). Depresyon gibi psikiyatrik hastalıklarda etkinliği randomize klinik çalışmalarla da kanıtlanan tTMU'nun şizofrenide etkisini araştıran çok sayıda çalışma yapılmaktadır (14, 20).

Bu randomize, kontrollü, çift kör çalışmanın birinci amacı, bilateral yüksek frekans tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarımın şizofreni hastalarının bilişsel işlevlerinde iyileşme sağlayıp sağlamadığını araştırmaktır. İkinci amacı ise, bilişsel işlevleri açısından uygulama sonrası şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Şizofreni

Şizofreni, sıklıkla belirgin varsanılar ve/ya hezeyanların olduğu, davranışsal, kognitif, emosyonel ve diğer fonksiyonel bozulmalarla giden, kronik ve yinelemeler (relaps) ile seyreden bir klinik sendromdur. Beynin en önemli işlevleri olan duygu, düşünce ve davranış alanında görülen bu bozukluklar, kişinin bütün ilişkilerini ve hayatını etkiler (21).

Şizofreni ilk olarak 1853 yılında Bénédict Morel tarafından genç erişkin ve gençleri etkileyen bir sendrom olarak tanımlanmış ve *démence précoce* (latince; "erken bunama") diye adlandırılmıştır. Bu terim 1891'de Arnold Pick tarafından psikozu olan bir hastanın vaka raporunda kullanılmıştır. Yine aynı yüzyılda *hebefreni* ve *katatoni* tanımlanmıştır. 1893'te ünlü Alman doktor Emil Kraepelin mental hastalıkların -duygudurum bozuklukları ve *démence précoce*- sınıflandırılmasında yeni bir yaklaşım geliştirdi. Kraepelin, *dementia praecox*un esasen bir beyin hastalığı olduğuna ve bilhassa *dementianın* (bunama) -ileri yaşta gelişen diğer formlarından farklı olan- bir çeşidi olduğuna inanıyordu (22). Ayrıca, Kraepelin *paranoid* ve *basit* tiplerini de eklemiş ve hepsini bir tanı altında toplamıştır. Bu tanıya göre hastalıkta erken başlama ve bunama olması gerekmektedir. Ancak bu tanım hastalığı erken başlama ve bunama gerektiren dar bir alanda sınırlamaktaydı. 20. yüzyılda İsviçreli Eugen Bleuler hastalığın erken yaşlarda başlamasının ve bunamayla sonuçlanmasının zorunlu olmadığını göstermiştir. Bu hastalıkta hastanın ruhsal hayatındaki yarılmaya önem veren Bleuler, *schizophrenia* (şizofreni) terimini önermiştir. Bu terim, kişilik, düşünce, hafıza ve algılamadaki fonksiyonel ayrılmayı tarif etmek için kullanılmıştır. Bleuler, Kraepelin'in ileri sürdüğü gibi her hastada yıkımın (*detoriorasyonun*) olmadığını; duygu, düşünce ve davranışta yarılmayı (skizis) ortaya atmıştır. Günümüzde şizofreni tek bir hastalık türü olarak görülmemekte; bir bozukluklar kümesi olarak kabul edilmektedir.

Şizofreni kelimesi, Yunanca ayrık veya bölünmüş anlamına gelen "*şizo*" (*schizein*, Yunanca: *σχίζειν*) ve akıl anlamına gelen "*frenos*" (*phrēn*, *phren*-; Yunanca:

φρῆν, φρεν-) sözcüklerinin birleşiminden gelir (23). Aslında bununla anlatılmak istenen, kişinin iki kişilikli olması değil, aynı anda iki farklı gerçekliğe inanmasıdır. "*Gerçek gerçeklik*" normal, sıradan bir insanın algılamasına denk düşerken, "*ikinci gerçeklik*" sağlıklı bir insanın anlayamayacağı, çoğu kez belli bir sisteme dayalı bir gerçekliktir.

Bleuler, hastalığın etkilerini temel ve ikincil belirtiler olmak üzere iki kümeye ayırmıştır: *I- Çağrışımlarda (Association)*, enkoherans (sapma, parçalanma ve yarıma), *II- Duygulanımda (Affect)* kısıtlılık, *III- Duygu, düşünce ve davranışta ikilemler (Ambivalence)* ve *IV- Kişinin dış alemden çekilerek kendi iç alemine dönmesi (Autism)*. **4A** belirtisini birincil; hezeyanlar, varsanılar ve diğer belirtileri ise ikincil belirtiler olarak değerlendirmiştir. Bleuler'e göre temel belirtiler her şizofreni hastasında bulunması gereken belirtilerdir. İkincil belirtiler ise temel belirtilerin üzerine eklenen belirtilerdir ve başka ruhsal hastalıklarda da görülebilmektedir (23, 24).

Alman psikiyatrist Kurt Schneider şizofreninin tanısı ve bu hastalığı anlama ile ilgili birçok çalışma yapmış, şizofreniyi diğer psikoz türlerinden ayırmaya çalışmıştır. Çalışmaları sonucunda hastalığın belirtilerini birincil ve ikincil dereceden semptomlar olmak üzere ikiye ayırmıştır. Birinci sıra belirtiler daha çok **ABCD** semptomları olarak hatırlanır: İşitsel varsanılar (*Auditory hallucinations*), düşünce yayınlanması (*Broadcasting of thought*), düşüncelerinin kontrol edildiği düşüncesi (*Controlled thought- delusions of control*) ve sanrısız algılama (*Delusional perception*). Günümüzde bu tanımların yerini DSM ve ICD tanı sistemleri tarafından yapılan tanımlamalar almıştır.

Günümüzde şizofreni tedavisinde çok yönlü bir yaklaşım yararlı bulunmaktadır. Güncel tedavide temelde antipsikotik ilaçlar kullanılmaktadır. Bunun yanı sıra psikoterapiler ve diğer psikososyal yaklaşımlara da başvurulmaktadır. Birçok alttipi bulunan şizofreni çok farklı gidiş ve sonlanım gösteren süregelen bir bozukluktur. Hastaların büyük kısmı tedaviden fayda görmekte birlikte, yaklaşık %25-30'u her türlü tedaviye dirençlidir ve ciddi yeti yitimleri olabilir (25).

Şizofreninin uzun süreli izlem çalışmalarında hastaların zaman içinde pozitif belirtilerinde azalma izlenirken, negatif belirtilerinde ise artma olduğu tespit edilmiştir.

Son yıllarda negatif belirtilerin daha iyi anlaşılması yönünde yapılan çok sayıda çalışmada, şizofreninin temelinde negatif belirtiler kadar bilişsel işlevlerin kaybının da önemli bir yer tuttuğu anlaşılmıştır (26).

Şizofreni farklı gidiş ve sonlanış gösterebilir. Hastalığın seyir ve prognozunun değerlendirilebilmesi için genellikle hastalığın belirtileri, iş uyumu, toplumsal uyumu, hastaneye yatış sayısı ve süresi, bilişsel yetileri, genel sağlığı gibi faktörlere bakılır. Olumlu ve olumsuz prognostik faktörler aşağıda özetlenmiştir (27):

I. *Olumlu prognostik faktörler*

- Hastalığın birden ve pozitif belirtilerle başlaması
- Hastalığın geç yaşta ortaya çıkması
- Hastalığın ortaya çıkmasında ağır çevresel stres etkenlerinin varlığı
- Katatonik veya şizoaffektif olması
- Evli olmak ve aile ortamının düzenli olması
- Ailede duygu dışavurumunun düşük olması
- Yüksek eğitim durumu
- Hastanın çalışıyor olması
- Tedaviye erken dönemde başlanması ve düzenli olması

II. *Olumsuz prognostik faktörler*

- Hastalığın erken yaşta başlaması
- Hastalığın öncesinde şizoid veya şizotipal kişiliğin olması
- Belirtilerin sinsi ve yavaş ortaya çıkışı
- Hastaneye yatma sayısının çok, yatma sürelerinin uzun, iyileşme durumlarının kısa olması
- Negatif belirtilerin baskın olması

- Erken bilişsel yıkım
- Ailede genetik yükün yüksek olması
- Erkek ve bekar olmak
- Aile ortamının bozuk olması
- Ailede duygu dışavurumunun yüksek oluşu
- Alkol veya madde kullanımı

2.2. Şizofreni ve Bilişsel İşlevler

Son on yılda şizofreni ve bilişsel işlevlere olan ilgi ve bu konudaki araştırmalar belirgin bir artış göstermiştir. Bununla birlikte, şizofrenide bilişsel bozukluk olduğunun ve hatta bozukluk alanlarının anlaşılması 19. yüzyıl sonlarında şizofreninin tanımlandığı döneme dayanmaktadır (28).

Bilişsel işlev bozukluğunun şizofrenide yaygın olduğu düşünülmektedir. Psikiyatri servislerindeki şizofreni hastalarının % 85'i bir ya da daha fazla bilişsel alanda normalin altında performans gösterirken, normal popülasyonda bu oran sadece % 5 kadardır (29). Hastalarla sağlıklı kontrollerin karşılaştırıldığı bir çalışmada, hastaların sadece % 27'sinin, sağlıklı kontrollerin % 85'inin bilişsel yetenekleri normal sınırlarda bulunmuştur (30). Goldberg ve arkadaşları, şizofreniden etkilenmiş ve etkilenmemiş tek yumurta ikizlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında şizofreni tanısı almış olan kardeşlerin % 85'inin, hasta olmayan kardeşlerine göre bilişsel işlev testlerinde daha kötü performans gösterdiklerini bulmuşlardır. Bu çalışmada şizofreni hastalarının bilişsel performansı normal aralıkta olsa bile, etkilenmeyen ikizlerine göre daha düşük bulunmuştur (31).

Şizofrenideki bilişsel defisitler hastalık öncesi dönemde başlar ve hastalığın seyri boyunca ve epizodlar arası dönemlerde de devam eder (32). Cornblatt ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, biyolojik ebeveynleri şizofreni olan yüksek risk grubundaki çocuklarda yapılan çalışmalarda, dikkat kusurları saptanan çocuklarda

ileride şizofreni gelişmesi riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (33).

Şizofrenideki bilişsel bozuklukların durumsal mı yoksa süregelen mi olduğu konusunda tartışmalar sürmektedir. Banaschewski ve arkadaşları dil ve /veya motor gelişimsel bozukluklarda olduğu gibi, hastalık öncesi döneme ait bozuklukların, hastalık sonrası bilişsel bozukluk şiddeti ile ilişkisini, geriye dönük çalışmalarla göstermişlerdir. Bu bulgu, daha sonraki çalışmalarla da desteklenmiş, şizofrenideki bilişsel bozukluğun temel ve sürekli olduğu; bunun psikotik belirtilerin bir sonucu değil, onlardan bağımsız olarak bulunduğu görüşü benimsenmiştir (34).

Bilişsel bozulmanın ilk epizod şizofreni hastalarında da gösterilmesi (35, 36, 37), hastalık belirtilerinin başlamadığı premorbid dönemden beri varolması ve hatta hastalık belirtilerinin görünmediği aile bireylerinde olması (38) hastalıkla ilgili patofizyoloji çalışmalarının önemli bir kısmını bilişsel alana yönlendirmiştir. Bilişsel belirtilerin fenotipik bir belirteç olabileceği (39), hastalığın gidişinde de işlevsellikle ilgili bir öngörücü olabileceği hipotezi ileri sürülmüştür. Birçok çalışmada dikkat, entellektüel işlevler (40) ve kısa süreli bellek (41) alanlarında, şizofreni belirtileri gelişmeden önce bozukluk olduğu saptanmıştır. David ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada İsviçre’de, 1969 ve 1970 yılları arasındaki askere gitmeden önce bilişsel durumları ölçülen 50000 kişinin nöropsikolojik test sonuçları incelenmiştir. İleride bu kişilerin 195’inde şizofreni ortaya çıkmış, şizofreni gelişen ve gelişmeyen kişilerin nöropsikolojik testleri karşılaştırıldığında; şizofreni gelişen kişilerin IQ ve sözel görevleri yerine getirme skorlarının daha düşük olduğu saptanmıştır (42).

Yapılan araştırmalarda, şizofreni hastalarında işitsel varsanılar ve diğer pozitif belirtilerin şiddetinin çeşitli nöropsikolojik testlerle ölçülen bilişsel işlevlerdeki bozukluğun şiddeti ile ilişkili olmadığı bulunmuştur (37, 43, 44, 45, 46). İlk psikotik atak geçiren hastalarla yapılan bir çalışmada, hastaların akut epizod sırasında ve sonrasında pozitif psikotik belirtilerle bilişsel fonksiyonları arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Atak sonrasında hastaların pozitif belirtilerinin tedaviye yanıt verdiği gözlenirken bilişsel kayıplarında herhangi bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (45). Aynı hastaları psikotik oldukları ve psikotik olmadıkları dönemlerde değerlendiren

ve sonuçları karşılaştıran çalışmalarda da hastaların psikotik oldukları ve remisyonda oldukları dönemlerde benzer düzeyde bellek ve dikkat bozukluğu gösterdikleri bulunmuştur. Bu da bilişsel işlevlerdeki bozulmanın psikotik belirtilere bağlı olmadığını göstermektedir. Sonuç olarak, bilişsel işlevlerdeki bozulmanın psikotik belirtilerden önce, belirtiler sırasında ve sonrasında olduğu, ve şiddetinin de psikotik belirtilerin şiddeti ile ilişkili olmadığı bildirilmektedir (47, 48).

Öte yandan, bilişsel bozuklukların çeşitli negatif belirtiler ile anlamlı derecede ilişkili olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (44, 46, 48). Pozitif belirtilerle karşılaştırıldığında negatif belirtilerin bilişle güçlü bağlantısı, ölçümlerin örtüşmesi ile ilişkili olabilir. Örneğin, hem bir bilişsel değişken olan sözel akıcılık hem de negatif belirti değişkeni olan konuşma fakirliği hastanın ne şekilde konuştuğunu ölçmektedir. Yavaş bir hızda konuşan hasta sözel akıcılık testinde değerlendirilirken bir yandan da yapılan görüşmede konuşma fakirliği açısından da değerlendirilebilir.

Ampirik çalışmalar motor işlevlerin negatif belirtilerle ve mesleki başarıyla ilişkili olduğunu göstermektedir (49). Motor becerilerdeki bozukluklar, hem negatif belirtiler hem de bilişsel bozukluk alanlarında gözlenmektedir. Çünkü afektif kısıtlılık ve motor retardasyon gibi belirtiler motor işlevselliğin gözleme dayalı ölçümleridir. Dolayısıyla motor becerilerdeki bozukluklar çok çeşitli yollarla şizofreninin negatif belirtilerine sebep olabilmektedir. Affekt düzleşmesi bilişsel performans ile en az ilişkili (50), olmakla birlikte aloji, sosyal ve mesleki defisitlerin daha fazla ilişkili olduğu bildirilmektedir (51).

Şizofreninin birçok klasik tanımında düşük motivasyon, letarji, sosyal işlevsellik ve eğitim başarısında düşme gibi başka belirtiler de tanımlanmıştır. Düşük motivasyonun düşük bilişsel performansın sebebi olduğu düşünülmüşse de bunun doğru olmadığına ikna olmak için bazı sebepler mevcuttur. Birincisi, yapılan çalışmalarda motivasyon düşüklüğünün klinik oranları düşük bilişsel performans ile ilişkili değildir (51). İkinci olarak, şizofreni hastalarının bazı farklı bilişsel testlerdeki performansı premorbid düzeyleriyle uyumludur. Örneğin okuma becerisi premorbid eğitim düzeyi ile uyumludur (52), ve daha önce kendilerine verilen bilgilerin tanınması da sıklıkla

bozulmamıştır. Halbuki, ipucu verilmeden gecikmesiz olarak hatırlama becerisi ağır olarak bozulmuştur. Ve son olarak, entellektüel performans; özellikle sözel IQ alanında, dikkat ve bellek gibi bilişsel performansın diğer alanlarından daha az oranda bozulmuştur. Testler sırasında yeterli çabanın olmaması gibi basit bir açıklama, bazı testlerde normal bazılarında ise düşük performansı açıklayamamaktadır.

Bununla birlikte, hastalar uzun süreli psikiyatrik tedaviden sonra toplum içine döndüklerinde negatif belirtileri düzelebilmekte, fakat bilişsel işlevleri değişmemekte veya kötüleşmektedir. Bu da negatif belirtilerin çevresel ve sosyal durumlara ikincil olabileceğini, bilişsel işlevlerin ise bunlardan etkilenmediğini göstermektedir (53).

Şizofrenide bilişsel işlev bozukluğunun klinik belirtilerin ortaya çıkmasından daha önce mevcut olduğu ve psikotik belirtilerdeki akut alevlenmenin düzeltilmesinden sonra bile dirençli oldukları bilinmektedir. Sonuç olarak, bilişsel bozukluk şizofreni belirtilerinden bağımsız, birincil, yaygın bir defisittir ve belirtiler düzeldikten sonra da devam etmektedir (54).

Antipsikotik (AP) ilaçların şizofrenide görülen bilişsel işlev bozuklukları üzerine etkileri konusundaki çalışma sonuçları tartışmalıdır. Tipik antipsikotik (TAP) ilaçların şizofreni hastalarındaki psikotik belirtiler üzerinde yararlı etkilerinin bilinmesine rağmen, bilişsel bozuklukları iyileştirme konusundaki etkilerinin oldukça az olduğu düşünülmektedir (11). Bu ilaçların bilişsel işlevler üzerine olan etkilerinin gözden geçirildiği bir makalede, 14 çalışmada olumlu etki elde edildiği, 10 çalışmada anlamlı etki olmadığı ve 6 çalışmada ise psikomotor hız gibi bazı bilişsel alanlarda bozulma olduğu bildirilmiştir (55). TAP'ların bilişsel fonksiyonlar üzerindeki olumlu etkilerinin olmamasının muhtemel sebepleri, ilaçların psikotik belirtileri azaltmak için subkortikal dopamin aktivitesini azaltmalarının kognisyonu olumsuz etkilemesi, özellikle yüksek dozlarda görülen ekstrapiramidal yan etkileri ve ilaçlarla birlikte antikolinergik ilaçların kullanımının gerekmesi olabilir.

Literatürdeki pek çok çalışma ilaçların bilişsel işlevler üzerine anlamlı bir etkisinin olmadığını bildirirken (56), atipik antipsikotik (AAP) ilaçların bilişsel işlevlerdeki bozulmaya olumlu yönde katkısı olduğunu gösteren çalışmalar da

bulunmaktadır. Beş randomize çift kör çalışmanın dördünde TAP ile karşılaştırıldığında AAP ilaçlarla tedavi sonrasında en az bir ölçümde önemli bilişsel gelişme olduğu bildirilmiştir (55). Atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere kıyasla bilişsel işlevler üzerinde olumlu etkilerinin olduğu varsayılsa da, yapılan çalışmalar her iki grup ilaçların şizofreni hastalarının kognitif işlevleri üzerinde çok az ve birbirine yakın oranda etkilerinin olabileceğini ortaya koymaktadır (13, 56). Araştırmalar aynı zamanda hastaların yıllarca tedavi edildikten sonra bile performanslarının belirgin şekilde düzelmediğini göstermektedir.

Antipsikotik ilaçların kronik şizofrenide etkinliğini araştıran CATIE çalışmasında, ilaçların bilişsel alana etkileri de araştırılmıştır. Klasik antipsikotiklerden perfenazin ve atipik antipsikotiklerden de olanzapin, ketiapin, risperidon ve ziprasidon araştırmada yer almıştır. İlaç alan hasta gruplarının hepsinde başlangıca göre küçük ama istatistiksel anlamlılıkta bir bilişsel düzelme olmuştur. Perfenazin ve atipik antipsikotikler arasında ilk 2 ayda belirgin bir farklılığın saptanmaması, 18. ayda ise perfenazinin olanzapin ve risperidondan daha etkili olması atipik antipsikotiklerin kognisyon üzerinde klasik antipsikotiklere göre daha etkili olduğunu gösteren önceki bulguların tersine ve ilginç bir sonuçtur. Çalışmanın sonucunda, atipik antipsikotiklerin iddia edildiği kadar bilişsel fonksiyonlara klasik antipsikotiklerden daha olumlu etkileri olduğu sonucunun tekrar gözden geçirilmesi gerektiği önerilmiştir. Yüksek dozlara çıkılmayan klasik antipsikotiklerin de bu etkiyi sağladığı belirtilmiştir (57).

Şizofrenide bilişsel bozuklukların işlevselliği en çok etkileyen faktör olduğu bilinmektedir (58). İlk epizodları sırasında daha ağır şiddetli bilişsel bozukluklar gösteren hastaların kronik hastalık seyri gösterme olasılığı daha yüksektir. Bu hastalar aynı zamanda tedaviye yanıtızsızlık, düşük mesleki işlevsellik ve bağımsız yaşayamama durumunu da göstermektedir (59).

Sonuçta, bilişsel işlev bozuklukları sosyal ve mesleki işlevsellik ve toplum içinde bağımsız yaşama gibi işlevlerin öngörücü etmeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Hastaların sosyal algılama ve bilişsel kapasitesindeki sınırlılıklar sosyal işlevselliğini etkilemektedir. Örneğin, hastaların diğer kişilerin yüz ifadelerini tanıma gibi sosyal

algılama becerileri ile ilgili yaşadıkları zorluklar, yani sosyal bilişsel alandaki zorluklar sosyal işlevselliklerinde ve uyumlarını bozmaktadır. Hastaların bu tür sosyal bilgi ve becerilerinin yanı sıra sosyal becerilerini ortaya koyabilmeleri için hedef belirleyebilme, sorunlar için alternatif çözümleri üretebilme yani problem çözebilme yetilerinin yerinde olması gerekir. Bu noktada bellek, dikkat ve yürütücü işlevler gibi bilişsel alanların rolü büyüktür (55). Bilişsel işlevlerde bozulma aynı zamanda hastaların tedavi uyumunu da bozan en önemli etmenlerden birisidir (60).

Sonuç olarak, şizofrenide en sık etkilendiği düşünülen bilişsel işlevler; yürütücü işlevler, dikkat, algısal/motor işleme, vijilans, sözel öğrenme ve bellek, sözel ve uzamsal işlem belleği, sözel akıcılık gibi işlevlerdir. Şizofrenide tüm bu bilişsel alanları etkileyen yaygın bir bozukluk söz konusudur. Bilişsel bozuklukların hastalığın başından beri var olması, hastanın yaşı, ilaçlar ve pozitif belirtilerden bağımsız olarak süre gitmesi, bu hastalardaki temel bozukluğun bilişsel belirtiler olabileceği ve bunların şizofrenide izlenen diğer belirtileri doğurabileceği şeklindeki görüşlerin ortaya atılmasına sebep olmuştur (6).

2.2.1. Dikkat ve Bilgi İşleme

Dikkat, bireyin duyu organları aracılığıyla ulaşabildiği ve bu yolla farkında olduğu fenomenal çevresinde meydana gelen uyarıcılara zihinsel alıcılarını yönlendirmesi olarak tanımlanabilir. Yaşam alanımız içinde yaptığımız her türlü davranış doğrudan dikkat ile bağlantılıdır. Bu özelliği açısından dikkat, bilgi işleme süreçleri kapsamında kritik öneme sahip bir süreçtir (61).

Dikkat bozuklukları şizofrenide ilk tanımlanan bilişsel bozukluklar arasındadır ve diğer bilişsel işlevleri de sınırlayabileceği için önemli bir bilişsel alandır. Dikkat, kişinin çevrede ilgili uyaranları tanımasını [bulma (detection)], diğer uyaranlardan çok bu uyarana odaklanmasını [seçici dikkat (selective attention)], işlendiği sürece dikkatini uyarın üzerinde sürdürmesini [dikkatini sürdürme (sustained attention)] mümkün kılan ve daha ileri düzey işlemler için uyarının transferine izin veren, işlemler takımıdır.

Birçok çalışmada seçici dikkat, dikkati yönlendirme, reaksiyon zamanı, görsel arama ve izleme testlerinin sonuçları şizofrenideki dikkatteki bozulmayı desteklemektedir. Bu dikkati odaklama bozuklukları hem uygun uyaranda dikkati sürdürme yeteneğini hem de ilgisiz uyarılardan çok ilgili uyarılara dikkatini verme yeteneğini içermektedir. Dikkat ve bilgi işleme bozuklukları tedavi almamış ilk atak hastalarında da ve şizofreni hastalarının yakınlarında da saptanabilmektedir. Ayrıca, dikkat bozuklukları ve bilgi işlemedeki bozukluklar olasılıkla diğer bilişsel bozukluklara kıyasla daha yüksek oranda pozitif belirtiler ve düşünce bozuklukları ile yakın ilişkilidir.

Seçici dikkat (selective attention) veya odaklanmış dikkat (focused attention), dikkatin diğer çevresel uyarıları yok sayarak, belli uyarılara odaklanma yeteneğidir. Dikkati sürdürme (sustained attention) veya vijilans, hedef olan ve hedef olmayan uyarıyı ayırt ederken dikkati odaklama ve sürdürebilme işlevi olarak tanımlanabilir. Vijilans bozukluğu şizofreni araştırmalarında sık bildirilen bir bulgudur. Bu bozukluk, sosyal problem çözme ve sosyal yetilerin kazanılması ile de ilişkili olması sebebiyle önemlidir. Vijilans bozukluğunun şizofreniye özgü olduğu, şizofrenide ataklar sırasında ve ataklar yatıştıktan sonra da belirginken örneğin bipolar bozuklukta daha çok ataklar sırasında ortaya çıktığı öne sürülmüştür (55). Vijilanstaki yetersizlik sosyal konuşmaları takip etme, tedavide yönergelerin olduğu terapi programlarında yönergeleri takip etme, televizyon izleme ve müzik dinlemeyi imkansız kılar. Neticede, toplumsal roller ve beceri kazanmada problemlere yol açar. Diğer bilişsel bozukluklardan farklı olarak dikkat bozuklukları, negatif belirtilerden çok, formal düşünce bozukluğu gibi dezorganizasyon belirtileri ile daha sıkı bağlantı göstermektedir.

İlk psikotik epizod geçiren 37 hastayla yapılan bir çalışmada dikkat, dikkati sürdürme becerilerinde yetersizlik olduğu saptanmıştır (29). Mohammed ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada motor bileşeni olsun ya da olmasın bilişsel yönergeleri yerine getirmede yetersizlik olduğu gösterilmiştir. Motor yönergeleri yerine getirme süresi ile bilişsel yönergeleri yerine getirme süreleri karşılaştırıldığında, hastaların motor yönergeleri yerine getirme süreleri daha iyi bulunmuştur. Motor yönergede sürenin daha kısa olması, bilgi işleme süreçlerinde bir gerilemenin olmasına

bağlanmıştır (62).

Diğer birçok bilişsel bozukluk gibi, dikkat bozuklukları da akut psikotik epizodun remisyonundan sonra da devam etmektedir. Bu kalıcı dikkat bozuklukları antipsikotik tedavisinin bir sonucu değildir, çünkü bilişsel bozuklukların diğer birçok alanından farklı olarak tipik antipsikotikler bile bazı dikkat bozukluklarını- özellikle ilk epizod şizofrenilerde daha belirgin olmak üzere- azaltmaktadır. Ayrıca, dikkat bozuklukları tedavi edilmeyen hastalarda da açıkça gözlenmektedir.

Bilişsel işlevlerin diğer birçok yönünden farklı olarak dikkat bozuklukları güçlü duyarlılık belirteci adayıdır (63). Şizofreni hastalarının çocuklarının hem sürekli dikkat (sustained attention) hem de seçici dikkat ile ilgili güçlükleri olduğu yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir (47). Bu konudaki en önemli veriler New York Yüksek Risk Projesi'nde (New York High Risk Project= NYHRP) Dr. L. Erlenmeyer- Kimling ve Barbara Cornblatt tarafından elde edilmiştir. Bu çalışmada şizofreni hastalarının çocukları 30'lu yaşlarına kadar izlenmiştir. NYHRP psikiyatrik olarak hasta ancak şizofren olmayan kişilerin çocukları ve sağlıklı ebeveynlerin çocukları olmak üzere iki kontrol grubu içermesi açısından benzersizdir. Bu çalışma özel öneme sahip iki bulgu elde etmiştir. İlki, dikkatin çok sayıdaki ölçümlerinde bozukluk olarak tanımlanan, global dikkat sapması (global attentional deviance)'nın şizofrenik ve şizofrenik olmayan ebeveynlerin çocuklarının en önemli ayırıcı olduğudur. Bununla birlikte bu sonuçlar dikkatin özel alanlarının şizofreniye büyük ölçüde özgül olmadığını, ancak çoğul bozuklukların varlığının şizofreni hastalarının çocuklarını belirlediğini göstermiştir. Daha da çarpıcı olan ise 12 yaşlarından orta 30'lu yaşlarına kadar izlenen bu çocukların şizofreni ve ilgili psikozlar geliştiren ve geliştirmeyen olarak iki gruba yaklaşık %85 özgüllük ile ayrılabilmesidir (64). Global dikkat sapması olmayan şizofrenik ebeveynli çocuklar, sağlıklı kişilerin ve affektif bozukluğu olan kişilerin çocuklarından daha yüksek şizofreni riski taşımamaktadır. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, daha sonra şizofreni gelişenlerin 12 yaşındayken görülen dikkat sapmasının seviyesi belirgin yüksektir; ilk epizod sırasında da hafif düzeyde kötüleşmektedir. Hastalık geliştikten sonra performansta değişiklik gözlenmemektedir

ki bu da hastalığın kendisinin bu ölçümü etkilemediğini göstermektedir. Sonuç olarak, bu çalışmanın verileri dikkat bozukluklarının şizofreni gelişimi için potansiyel duyarlılık belirteci olduğunu ve şizofreni hastalarının çocuklarının oluşturduğu bir örnekleme bir düzeye kadar öngörü gücüne sahip olduğunu göstermektedir. Veriler aynı zamanda tek dikkat bozukluğunun prognostik önemi olmadığını ve bu popülasyondaki duyarlılık profilinin tanımlanması için bir dizi ölçüm daha gerektiğini göstermektedir. Durumu daha karışık hale getiren bir bulgu ise, şizofreni hastalarının şizofreni için yaş riskini geçecek kadar yaşlı olan akrabalarında da dikkat bozukluklarının görülmesidir.

Sonuç olarak, dikkatteki bozukluklar şizofreni hastalarında yaygındır ve hastalığın tüm seyri boyunca görülmektedir. Bu bozukluklar psikotik epizottan önce, epizod sırasında ve sonrasında görülmektedir.

2.2.2. Bellek ve Öğrenme

Belleğin işlevleri bilginin kaydedilmesi, depolanması ve geri çağırılması olarak sayılabilir. Oldukça karmaşık bir yapıya sahip olan bellek, değişik işlemlerin gerekleri ve hatırlanması gereken bilginin özelliklerine göre farklı boyutlara ayrılır. Buna bilginin kaydedilmesi ve hatırlanması arasında gereken süreye göre yakın-uzak bellek, hatırlanan bilginin özelliğine göre semantik bellek gibi örnekler verilebilir. Belleğin kavramsal bölümleri arasında tanımlanan bilginin belirli bir zaman ve yer ile ilişkili olarak hatırlandığı epizodik bellek ile kısa süreli bellek, kapasitesini kullanırken bilişsel işlemlerin yapıldığı çalışma belleği sıkça üzerinde çalışılan kavramlardır (65).

Belleği değişik açılardan bölmek mümkündür. Bu bölünmelerden bir tanesi, belleği sözel ve sözel olmayan şeklinde bölmektir. Her ne kadar Bleuler hastaların sözel bellek işlevlerinde ciddi bir sorun olmadığını düşünmüş ise de yapılan araştırmalarda, şizofreni hastalarının sözel belleklerinde ciddi performans kayıpları olduğu gösterilmiştir. Sözel bellekteki defisitlerin şizofreni patolojisinde temel bir parça olduğu düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda, şizofreni hastalarının anlamsal bağlantılar kurarak bilgiyi geri çağırabildikleri ya da ipucu verilerek daha kolay hatırladıkları,

ancak iradi hatırlama stratejileri üretemedikleri görülmüştür (36).

Şizofreni açısından önemli bazı bellek çeşitleri vardır. Bunlardan biri olan işlemsel bellek (procedural memory) beceri ve motor hareketleri öğrenme yeteneğini ifade etmektedir. Parçaları görünümlerine göre sınıflamayı ve şekilleri kopyalamayı öğrenme işlemsel belleğe örnek olarak verilebilir. Epizodik bellek ise, çevresel ve kişisel olaylarla ilgili bellektir. Gün içerisinde neler olduğunu hatırlama, planlanan şeylerin tamamlanıp tamamlanmadığının hatırlanması epizodik belleğin işlevlerindendir (28).

Bellek şizofrenide en ağır bozukluk gösteren bilişsel alanlardan biridir (2, 66). Bununla birlikte belleğin bazı bölümleri nispeten korunmuştur ve hafif düzeyde bozukluk göstermektedir. Hikaye veya kelime listesi okuduklarında şizofreni hastaları sağlıklı kişilerden daha az öğrenirler. Kelime listesi veya hikaye tekrarlanırsa, sağlıklı kişilerden yine daha az bilgi elde ederler ve böylece daha düşük “öğrenme eğrisi” gösterirler (67). Aynı zamanda sağlıklı kişilere göre, hatırlamayı kolaylaştırmak için bilginin semantik yapısını daha az kullanırlar. Spesifik olarak, eğer kelime listesi farklı anlamsal kategorilerden (hayvanlar, meyveler) bilgiler içeriyorsa, sağlıklı kişilerin tamamı muhtemelen bilgileri kümeler halinde geri söylerler. Şizofreni hastaları ise bilgileri küme halinde hatırlama eğilimi göstermezler. Bazıları semantik yapıda anomalilerin şizofreninin en önemli özelliklerinden biri olduğunu göstermiştir. Daha önce kendilerine okunan bilgileri ipucu ve herhangi bir yardım olmadan tekrarlamaları istendiğinde (serbest hatırlama) şizofreni hastalarının sağlıklı kişilerden daha az bilgi hatırladıkları gözlenmiştir. Daha önceden alınan verilerin tanınma becerisi çoğu şizofreni hastasında genelde bozulmamıştır. “Korunmuş tanıma (spared recognition)” olarak isimlendirilen bu bellek fenomeni, tekrarlayan bir şekilde saptanmıştır. Sonuç olarak, şizofreni hastaları sağlıklı kişilere göre kolaylaştırılmış, ipucu verilen hatırlamadan daha düşük yararlanma becerisi gösterirler. Bu, öğrenme sırasında kelimelerin anlam kodlamasındaki bozukluklardan kaynaklanıyor olabilir.

Şizofreni hastalarına bilgilerin verilmesi sırasında anlam kodlamasını (semantic encoding) güçlendirmek için manipülasyonlar uygulandığında, bilgilerin geri

çağırılması sırasında ipuçlarına daha fazla yanıt verirler. Yapılan çalışmalarda sözcüklerin geri çağırılmasında sorunların sözcük tanımadaki sorunlardan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (68). Buradaki temel sorunun kodlama ve kodlama sonrası geri çağırılma düzeyinde olduğu düşünülmektedir. Hastalığın kronik döneminde kodlama sonrası sorunlar ortaya çıkmaktadır.

Şizofrenideki öğrenme bozuklukları demanstaki kadar ağır ve kalıcı olabilir. Bazı çalışmacılar, bozukluğun anterograd amnestik durumları yansıttığını saptamıştır (69). Bozukluk düzeyi sadece bir kez verilen bilgi (örneğin paragraf öğrenme) ve birkaç kez verilen bilgide (örneğin öğrenme eğrisini belirlemek üzere kelime listesi öğrenme) benzerdir.

Şizofrenide işlemsel (prosedürel) bellek bozukluklarının varlığı tartışmalıdır. Şizofreni hastalarının motor beceri öğrenmede defisitleri olduğu açıktır. Şizofrenide işlemsel öğrenmenin değerlendirmesini karışık hale getiren faktörlerden biri, bellek işlevlerinin diğer yönlerinden farklı olarak, konvansiyonel antipsikotik kullanımının prosedürel öğrenmeyi olumsuz etkilediğinin bilinmesidir. Bellek ölçümlerinin çoğu konvansiyonel antipsikotik tedaviden relatif olarak etkilenmemektedir. Konvansiyonel antipsikotikler bazal gangliyonlardaki dopamin reseptörlerini bloke etmektedir ki burası prosedürel öğrenmenin gerçekleştiği beyin bölgesidir. İşlemsel öğrenmedeki bozukluk sıklıkla deklaratif bellekte görülen bozukluk düzeyinde değildir. Şizofreni hastaları deklaratif bellek testlerinde, normal kişilerin 15. persentili düzeyinde performans gösterirler ki bu da yukarıda tanımlanan diğer bellek bozukluklarından daha hafif düzeydedir.

Başlangıçta bellek kusurlarının semptom şiddeti ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ne var ki gerçekte, bellek bozuklukları hastalığın kronisitesi ile daha çok ilişkili gibi görünmektedir. Bazı çalışmalar, daha şiddetli bellek bozuklukları olan hastaların kronik hastalık seyri göstermeye ve tedaviye dirençli olmaya daha eğilimli olduğunu göstermiştir (70).

Şizofrenide bellek bozuklukları geniş kapsamlı ve şiddetlidir. Muhtemelen bunlar şizofrenide en ağır bozukluklardır ve belirgin adaptif etkilenmeye yol

açmaktadırlar. Sözel öğrenme ve bellekteki bozukluklar da sosyal, mesleksel işlevselliğin önemli belirleyicileridirler. Sözel öğrenme ve bellek bozuklukları ile problem çözme yetisi arasında yakın ilişki bulunmaktadır (55). Günlük bilgileri anımsayamamak, etkinlikleri planlayamamaya sebep olur ve bu da bağımsız yaşamayı çok zorlaştırır. İsimleri ve diğer ayrıntıları öğrenememek ve anlamlı sosyal ilişkiler kuramamak, sosyal yaşamı daha da zorlaştırır. Bütün bu veriler, bilişsel kusurların hastalığın seyrinde ve hastaların sosyal ve/ya mesleki işlevselliklerinde en güçlü öngörücülerinden olduğu savını güçlendirmektedir.

2.2.3. Çalışma Belleği (Working Memory)

Öğrenme, mantık yürütme, sorun çözme gibi karmaşık bilişsel süreçlerin gerektirdiği bilgileri kısa bir süreyle akılda tutmamızı ve kullanmamızı sağlayan, sınırlı kapasiteye sahip bir bellek sistemi olarak tanımlanan çalışma belleği, şizofrenide bozulan temel bilişsel işlevlerden biridir. Çalışma belleği kısa süreli belleğin bir işlevidir; kapasitesi oldukça sınırlıdır ve ancak 6-7 kadar bilgiyi saklayabilir. Adaptif amaçla bilgi hemen işlenir (1, 26, 71). Çalışma belleği bilgisi uzamsal (spatial)- yakın görsel alan içindeki yerleşim gibi- veya sözel- telefon numarası gibi- olabilir. Çalışma belleği aynı zamanda zihindeki bilginin kaynağı hakkında da bilgi taşımaktadır; örneğin, “Bu düşünceyi bana biri mi söyledi yoksa bunu ben kendim mi düşündüm?” gibi.

Çalışma belleğinde depolanan bilgi çeşitleri uzamsal yerleşimi (spatial locations), nesne tanımayı (object identity), ardıllık bilgisini (sequence data), bilginin kaynağını (source of information) ve duygusal yan anlamını (emotional connotation) kapsamaktadır. Her ne kadar oldukça sınırlı bir kapasiteye sahip ise de bilgilerin kategorize edilmesi bu kapasiteyi arttırmaktadır.

Çalışma belleğinde bilgiler genellikle işleme konduktan kısa bir süre sonra unutulur. Yapılan çalışmalarda çalışma belleği kullanımı sırasında prefrontal kortekste bir grup nöronun devamlı surette ateşlendiği, çalışma belleğinde tutulan bilgiye gereksinim ortadan kalktığında ateşlenmiş olan nöronların söndüğü görülmektedir.

Yürütücü işlevlerin gerçekleşmesi için aynı anda çok sayıda bilginin zihne çağırılması ve zihinde tutulması gerekmektedir. Bu nedenle çalışma belleği yürütücü işlevlerin gerçekleşmesi için oldukça önemlidir. Gerek uzamsal gerekse sözel çalışma belleği performansı şizofreni hastalarında, sağlıklı deneklere göre daha düşüktür.

Çalışma belleği, şizofrenide işlevselliğin ve hayat kalitesinin güçlü öngörücülerinden biridir (1, 72). Şizofrenin anlaşılmasında çalışma belleği bozukluklarının farklı düzeylerde klinik ve fonksiyonel önemi vardır. Çalışma belleğinde tam kayıp varsa, kişi en basit yürütücü (executive) ödevleri bile yerine getiremez. Fonksiyonel olarak basit bilgilerin dahi hatırlanamaması önemli işlev bozukluklarına yol açabilir. İşlemenin kortikal lokalizasyonu yürütücü işlevlerin çoğu ile aynı gibi görünmektedir. Aynı zamanda yürütücü işlevlerle çalışma belleği aynı şey değildir, birçok çalışma belleği işlevlerinin görünen yürütücü komponenti yoktur. Çalışma belleği komponenti olan yürütücü işlevler vardır. Bunların ayrı, fakat birbirine bağımlı bilişsel yapılar olduğunu bilmek ve hastada çalışma belleği bozukluğunun olmasının yürütücü işlevlerinin bozuk olduğunu göstermediğinin ve tam tersinin de geçerli olmadığının bilinmesi önemlidir.

Çalışma belleğinin çok farklı yönleri tanımlanmıştır ve bunları çoğu da şizofrenide bozulmuştur. Nesne çalışma belleği (object working memory) görsel alandaki nesnelerin görsel yönelimli çalışma belleğini ifade etmektedir. Kompleks bir uyarı durumu, örneğin İstanbul veya New York sokak resmi gösterilip, kısa bir süre sonra kişiye mavi bir araba görüp görmediği sorulduğunda çalışma belleği test edilmiş olur. Bu çalışma belleği tipi, basit uzamsal yerleşimle ilgili olan çalışma belleğinden hafifçe farklı kortikal lokalizasyon paterni gösterebilmektedir (73).

Şizofreni hastaları sekonder bellek, yürütücü işlevler ve dikkatteki daha şiddetli bozuklukları ile kıyaslandığında, kısa süreli bellek uzamının (short term memory span) basit ölçümlerinde (digit span gibi) belirgin bozukluk göstermemektedir. Bununla birlikte, şizofreni hastalarının sağlıklı kişilere göre bir item daha düşük kısa süreli bellek uzamı gösterdikleri bulunmuştur (28).

2.2.4. Yürütücü İşlevler (Executive Functions)

Yürütücü işlevler terimi literatürde çok geniş bir işlevler alanını belirtmek için kullanılmaktadır. Bunlar arasında kavramsallaştırma, kurulumu sürdürmede başarısızlık ve öğrenme gibi soyutlama yeteneğine ilişkin alt yetenek alanları ve ayrıca problem çözme, zihinsel esneklik, yaratıcılık, karar verme, planlama, bozucu etkiye karşı koyabilme ve tepki ketlemesi yapabilme bulunmaktadır (34). Yürütücü işlevler, birbiriyle yarışan talepler arasında değişiklik yapabilme ve bu konuda adaptasyon amacıyla çaba harcayabilme yeteneği anlamına da gelir.

Yönetmel olarak tanımlanan diğer alanlar arasında sözel beceri gerektiren işlemler bulunur. Özellikle, sözcüklerde akıcılık ve anlamsal ya da fonolojik isteklere dayanarak sözel çıktılar oluşturabilme yeteneği sıklıkla yürütücü fonksiyon olarak bilinir. Bu işlemler yüksek düzeyde bir organizasyon ve sözcük saklama sistemleri gerektirdiğinden, bu işlemleri yönetmel fonksiyonların göstergesi olarak kabul etmek uygundur. Bu işlevler genel olarak prefrontal korteks ile ilişkilendirilmekte, ancak bulgular farklı beyin kısımlarının da katkıda bulunuyor olabileceğini göstermektedir (74).

Şizofrenide yürütücü işlevlerde sağlıklı kişilere göre bozulma pek çok çalışmada bildirilmiştir (75, 76, 77). Özellikle yürütücü işlevlerin hastalık başlangıcında bozuk olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (35, 62, 78). Tso ve arkadaşlarının 153 hastayı 20 ay süre ile takip ettiği çalışma, ilk atak psikozdaki bilişsel işlev bozulmayı desteklemektedir (77). Bunun ötesinde, hastalığın başlamasından önce bilişsel işlevlerde bozukluk olduğunu bildiren çalışmalar da mevcuttur (79, 80). Joyce ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada, ilk psikotik epizod sırasındaki şizofreni hastalarıyla kronik hastalar yürütücü işlevler açısından karşılaştırılmıştır. İlk epizod hastalarının kontrol grubuna oranla yanıt vermeye başlama sürelerinin daha kısa olduğu fakat yanıtlama sürelerinin aynı olduğu saptanmıştır. Kronik hastalar kontrol grubuyla karşılaştırıldığında yanıtlamaya başlarken düşünme süreleri aynı bulunmuş fakat sonraki adımı hesaplarken daha yavaş düşündükleri saptanmıştır. Bu çalışmada, prefrontal korteksteki patofizyolojik süreçlerin yürütücü işlevlerdeki bozukluklardan

sorumlu olduğunu ve zamanla daha da kötüleştiğini ileri sürülmüştür (81).

Şizofreni hastaları, yürütücü işlev performansında farklılıklar göstermektedir ve bu alanda daha fazla bozukluk gösterenlerin bazı önemli klinik özellikleri vardır. Ağır yürütücü işlev bozukluğu gösteren hastalarda muhakeme bozukluğunun olma olasılığının daha yüksek olduğunu gösteren çok sayıda çalışma mevcuttur, ki bu da kötü hastalık prognozu için bir risk faktörüdür (82).

2.3. Bilişsel Bozuklukların Nörogörüntüleme İzdüşümleri

Şizofrenide nörogörüntüleme yöntemleri ile şizofreni hastalığında beyindeki yapısal değişiklikler gösterilmiştir. Psikozun erken evrelerinde Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR) çalışmaları göstermiştir ki, yapısal değişiklikler şizofreni başlangıcından önce de görülebilir ve psikozun erken göstergesi olabilir. Ventrikül hacim büyümesi ve kortikal atrofi MR görüntülemeleri ile gösterilmiştir. (8).

Frontal lob yürütücü işlevlerden sorumlu olan sinir aksislerinin oluşturduğu yapıların hiyerarşik olarak en üst seviyesidir. Frontal korteks de kendi içinde hiyerarşik olarak düzenlenmiştir. Tabanda temel iskelet kaslarının hareketlerinden sorumlu olan primer motor korteks yer alır; onun üzerinde premotor korteks yer alır ve amaca yönelik daha karmaşık hareketlerden sorumludur. Bu karmaşık işlevlerden birisi de konuşma işlevidir. Zirvede prefrontal korteks yer alır. Prefrontal korteks, organizmanın en sofistike eylemlerinin icrasını koordine eden bilişsel işlevlere en üst seviyede destek vermektedir. Bu nedenle beynin yöneticisi (executive) ve “yaratıcılığın organı” diye adlandırılmaktadır. Prefrontal korteksin olgunlaşma süreci ergenlik döneminde bile devam etmektedir. Bu işlevlerin önemli bir kısmı frontal lobun dorsolateral konveksitesi tarafından organize edilmektedir. Dorsolateral prefrontal korteks neokortikal bölgelerin içinde en fazla bağlantısı olan bölgedir; orbitofrontal korteks (OFK), beyin sapı, hipotalamus, limbik sistem (amygdala, hipokampus), bazal gangliyonlar (özellikle kaudat nükleus) ve talamustan ve neokorteksin diğer alanlarıyla bağlantıları mevcuttur (83).

Şizofreni hastalarında, dinlenme anında yapılan ölçümlerde frontal bölge kan akımında ve glukoz metabolizmasında azalma gösterilmiştir. Bu azalma, özellikle negatif belirtilerin ön planda olduğu hastalarda daha belirgindir. İşlem anında yapılan ölçümlerde ise, deneklere üst düzey bilişsel işlevlerinin kullanımını gerektiren bir test verilmektedir. Çalışmalarda kontrol grubunda test işlemi sırasında frontal bölge kan akımında belirgin bir artış olurken, şizofreni hastalarında düşük olarak saptanmıştır (84). Bu da şizofrenide düşük frontal lob aktivitesi (hipofrontalite) olduğu görüşünü desteklemektedir. Spence ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, hastaların psikotik oldukları ve olmadıkları dönemde beyin fonksiyonları değerlendirilmiştir. Psikotik dönemde dorsolateral prefrontal kortekste (DLPFK) azalmış beyin aktivitesi saptanırken, 4-6 hafta sonra belirtiler iyileşince bu bölgelerde kan akımının arttığı gösterilmiştir. Bu da hipofrontalitenin “trait (özellikten)”ten çok “state (durum)” fenomeni olduğunu göstermektedir (85).

Son dönemdeki çalışmalar şizofreninin ana belirtilerinin bir veya daha fazla beyin alanının anormal işlevine bağlanıp bağlanamayacağını araştırmaktadır. Liddle ve arkadaşları makalelerinde, bölgesel beyin kan akımı ve belirtiler arasındaki ilişkiyi araştırmışlar ve üç primer belirti kümesi tanımlamışlardır: “Psikomotor yavaşlama” (psychomotor poverty), “dezorganizasyon” ve “gerçeği değerlendirme bozukluğu”. Bu belirti kümelerinin serebral perfüzyon paternlerine bakıldığında psikomotor yavaşlamanın sol DLPFK ve anterior singulat korteksin azalmış aktivitesi ile karakterize olduğu saptanmıştır. Bu da negatif belirtilerin frontal lob işlev bozukluğu ile karakterize olduğu fikrini desteklemektedir. Hastanın dezorganizasyon puanları, sağ prefrontal kortekste düşük kan akımı ile birlikte, konuşmanın oluşumunda etkili olan temporal lopta azalmış aktivite göstermektedir. Son olarak, gerçeğin çarpıtılması (reality distortion) puanları hipokampal bölge ve sol prefrontal kortekste kan akımı ile pozitif ilişki göstermektedir (86, 87).

Şizofreni hastalarında frontal lob hacminde net bir azalma olmasına ve hastalarının frontal yürütücü işlev testlerinde başarısız olmasına rağmen, morfolojik çalışmalar ve nöropsikolojik testlerin doğrudan ilişkisi sadece bazı çalışmalarda

gösterilebilmiştir. DLPFK'nın yürütücü işlevler, dikkat, bellek ve bu işlevlerin toplamı ile de davranış kontrolünde özelleştiği ve şizofreni hastalarındaki hacim azalmasının, bütün bu işlevleri bozulması ile sonuçlandığı düşünülmektedir.

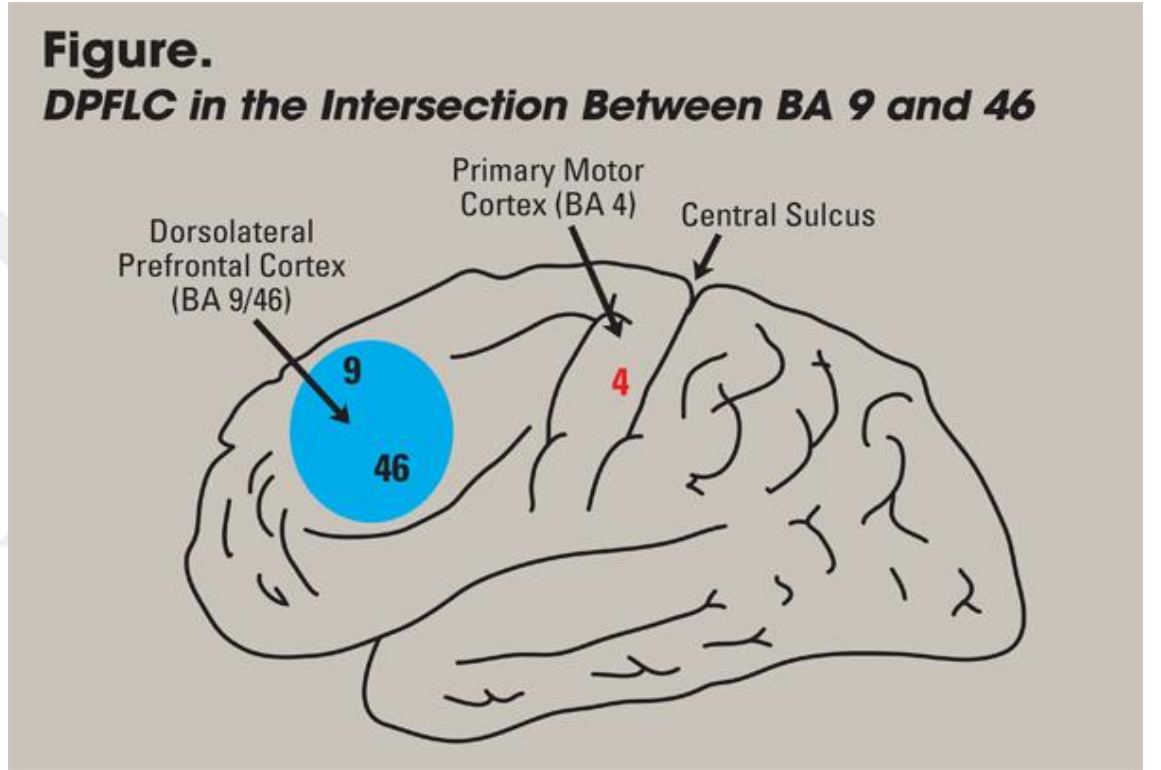
Dorsolateral Prefrontal Korteks

Dorsolateral prefrontal korteks anatomik bir bölgeden çok, frontal bölgenin fonksiyonel bir alanıdır. Yukarıda longitudinal serebral fissür, aşağıda ise lateral fissür arasında uzar ve Broadman alanı (BA) 9 ve 46'yı merkezine alır (Şekil 1). Orbitofrontal korteks, talamus, bazal gangliyonlar (özellikle dorsal kaudat nükleus), hipokampus, ve primer ve sekonder neokortikal (temporal, parietal, oksipital) alanlar ile bağlantıları mevcuttur. Bulunduğu konum itibarıyla DLPFK, motor korteks tarafından yanıt oluşturabilmek için kullanmak üzere somatik duyu (sensory) sistemden gelen bilgilerin değerlendirilmesinde ve düzenlenmesinde aktif rol oynar. Ayrıca, uyaran ile etkileşimi sağlayan görme dorsal yolağının son noktasıdır (88).

Dorsolateral prefrontal korteks “geçmiş ve geleceğin bulunduğu yer” olarak tanımlanır. Duyusal girdilerden bellek oluşturabilmek için “geriye”, hareket planı yapabilmek için ise “ileriye” bakar (89). Yürütücü işlevlerden çalışma belleği, kognitif esneklik, planlama, inhibisyon ve soyut muhakeme DLPFK'nın temel fonksiyonlarından (90). Bununla birlikte, bu fonksiyonların yerine getirilmesinde diğer kortikal ve subkortikal alanların da katkısı vardır. Yine de DLPFK planlama, organizasyon ve düzenleme gibi karmaşık işlevlerde görev alan en yüksek kortikal bölgedir.

Dorsolateral prefrontal korteksin çalışma belleğinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (1, 91). Çalışma belleğini ölçen testlerin uygulaması esnasında öncelikle beyinin BA 6, 8 ve 9 bölgelerinin aktive olduğu yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (92). Çalışma belleğinin iki bileşeni tanımlanmıştır. Kısa dönem komponenti saniyelik görevlerde yer alır. İkinci komponenti ise yürütme işlemini temsil eder ve geri çağrılan depolanmış bilgiyi işler. Farklı bilgilerin depolanması farklı

frontal bölgelerde meydana gelir. Örneğin, sözel materyallerin kullanılması Broca alanı, suplementer ve premotor alanları aktive eder. Uzamsal (spatial) bilgi kullanıldığında ise, sağ premotor alan aktive olur. Seçici dikkat ve görev idaresi yürütücü işlemin iki formudur. Her iki formun da uygulaması esnasında anterior singulat ve dorsolateral prefrontal kortikal alanlar aktive olur.



Şekil 1: Dorsolateral prefrontal korteks

Uzun dönem hafızadan veya mevcut duyuşal verilerden gelen sembolik temşiller çalışma belleğinin bir işlevi olarak dorsolateral prefrontal kortekste tasarlanır. Çalışma belleğİ, davranışİ yönlendirmek amacıyla mevcut veriler ile birlikte temşillerin işlenmesini ve diğİer düşünceler ile bağlantılandırılmasını sağlar. Merkezi yürütücü işlemci olarak konumlandırılabilİecek yalnızca tek bir lokustan bahsedilemese de, görsel-mekansal işlem DLPFK’da meydana gelir. Yüz ve nesnelerin tanınmasında rol

oynayan çalışma belleği prefrontal korteksin daha lateral ve inferior kesimlerinde konumlandırılırken, semantik kodlama ve sözel temsiller daha inferior, insular ve anterior prefrontal bölgelerde konumlanılmaktadır (93). Reynolds ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, sol inferior prefrontal korteks aktivitesinin kelimelerin geri çağırılması esnasında arttığı ve bu aktivitedeki artışın unutulmuş kelimelerden çok hatırlanan kelimelerde olduğu bildirilmiştir (94). DLPFK'daki aktivite artışının, yapılabilecek eylemler arasından tek bir eylemin seçilmesini yansıttığı öne sürülmektedir (95). Bu bölgede hasarı olan bir hastanın tanıma (recognition) belleğinden çok, bellekte kayıtlı verilerin karşılaştırılması bozulur. Böylece, örneğin hasta daha önce gördüğü resmi kendisine gösterilen iki resim arasından ayır edemez (96).

Dorsolateral prefrontal korteks motor korteks ile olan direk, mediodorsal ve retikular talamik nükleuslarla olan indirek bağlantıları yoluyla bilginin motor kortekse akışını düzenler. Retikular talamik nükleus kortekse duyuşsal bilgi akışını yönlendirir ve düzenler. Orbitofrontal kortikal alandan motor kortekse gelen projeksiyonlar ise uyanıklığı (arousal) düzenler ve limbik sistemin motor davranışa etkisini kontrol altında tutar. DLPFK motor davranış denetler ve gerekirse düzeltir. Dorsolateral prefrontal alanın daha üst bölümleri sıralı veya zamansal verileri kullanarak davranış yönetirken (97), daha alt bölümleri ise aynı görevi mekansal (spatial) veriler yoluyla yerine getirir. Başka bir hipotez ise dorso-ventral farkını onaylamakla beraber, materyal türlerinden çok işlem türleri arasında bir ayırım yapar. Bu hipotez, superior frontal korteks bilginin izlenmesi ve işlenmesinde aktif rol oynarken, daha ventral dorsolateral prefrontal korteksin ise kısa süreli bellek esnasındaki tekrarlama rol oynadığını savunmaktadır (92).

Dorsolateral prefrontal kortikal alan lezyonları yürütücü işlevler olarak adlandırılan kompleks psikolojik işlevlerde bozulmalara yol açar. Davranışın planlamasında, geri bildiriminde, öğrenmede, sıralamada, kurmada, sürdürmede ve değiştirilmesinde zorlanmalar ortaya çıkar. Olayların zamansal diziliminin organizasyonu yeteneği en çok etkilenen alanların başında gelir. Perseverasyon, dürtü-

bağımlı davranış ve ekopraksi görülebilir (98). Bu bağlamda, Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) dorsolateral alanın durumunu değerlendirmede çok önemli bir testtir (99). Normalde, WKET performansı esnasında DLPFK'ya artmış kan akımı olurken şizofreni hastalarında bu artış gözlenmemiştir (100). Yüksek dorsolateral veya dorsomedial frontal bölge lezyonlarında test performansındaki olumsuz etkilenme daha fazladır.

Dorsolateral prefrontal korteks güdülenme, dikkat ve motivasyon ile ilişkili bir kortikal alandır. Lezyonunda hastada genel bir ilgi kaybı, apati, dikkat süresinde azalma, duygusal tepki kaybı ve ilgili uyarana karşı ilgisizlik gibi belirtiler görülebilir. Kişi yeni eylem biçimine ve kurallara tabi olmakta güçlük çeker ve mevcut rutin eylem veya düşünce süreçlerine uymayı tercih eder (101).

Yapılan araştırmalar, DLPFK'nın karmaşanın (conflict) indüklediği davranışın düzenlenmesinde de rol alıyor olabileceğini bildirmiştir. Örneğin, kişi karmaşık talimatlara maruz kaldığında ne yapacağını bilir. Bunun sınındığı testlerden biri olan Stroop testinde, kişiye önce ismiyle aynı mürekkep renginde renk isimleri gösterilir ve daha sonra kendisine gösterilen renkleri olabildiğince hızlı bir şekilde isimlendirmesi istenir. Karmaşa, gösterilen ismin mürekkep renginin isimle çakışmadığı durumlarda meydana gelir. Bu esnada kişinin DLPFK bölgesinde belirgin aktivite saptanmıştır (102). DLPFK'daki bu artış performansın artışı ile ilişkilidir ve bu da DLPFK'nın karmaşa esnasında kontrolü sağlamada rol oynadığını gösterir.

Belirgin sol dorsolateral prefrontal alan tutulumu durumunda sözel akıcılıkta da azalma görülebilir. Bu hastalar cümle içinde sözcükleri düzenleyebilmekle birlikte, belli bir plan dahilinde uygun dizilimini yapamazlar. Sol dorsolateral alan lezyonları belli bir kategoride aranan semantik kelimelerin (meyve veya araba isimleri gibi) okunuşunu etkiler (103).

Şizofreni, azalmış frontal aktivite ile en çok ilişkilendirilen psikiyatrik hastalıklardandır. Özellikle kronik şizofrenide DLPFK'da azalmış dopaminerjik aktivite belirgindir. Çalışma belleğini ölçen testler esnasındaki DLPFK aktivitesindeki düşüş daha çok şizofreniye has bir durum gibi gözükmektedir. DLPFK'nın işlevselliği ile

direk ilişkili olan dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevler gibi yüksek kortikal işlevler, şizofreni hastalarında belirgin bozulur ve bu bozulma hastalığın prognozunda ve hastanın işlevselliğinde direk öngörücüdür (104). Ayrıca, DLPFK aktivitesindeki bozulmanın inhibisyon, kısa süreli bellek, sözel bellek ve sözel akıcılık gibi bilişsel işlevlerde de bozulmalara yol açabileceği söylenebilir.

2.4. Bilişsel İşlevler ve İlgili Nöropsikolojik Testler

2.4.1. Dikkatin Kontrolü

Stroop testi dikkatin kontrolünü değerlendirmekte kullanılabilir. Lezyon çalışmalarında sağ dorsolateral prefrontal bölgenin lezyonlarında Stroop performansının düştüğü görülmüştür. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarında Stroop testi sırasında beynin birçok farklı bölgesinde aktivasyon gözlenirse de en yaygın olarak aktivasyon görülen bölge anterior singulat alandır (105). Anterior singulat korteksin sıklıkla iki çatışmalı durumla karşı karşıya kalındığında aktive olduğu düşünülmektedir.

2.4.2. İnhibisyon

Prefrontal korteks hasarı olan hastaların çelinebilir, perseverasyona eğilimli oldukları, dürtülerini ve içgüdüsel davranışlarını denetlemekte zorlandıkları uzun süredir bilinmektedir (106). Uygunsuz uyaranlara karşı tepkilerin inhibisyonu da “yürütmenin kontrolü”nün altındadır. Yap-yapma (go-no-go) testinde dorsolateral prefrontal korteksin aktive olduğu, bu bölgenin inhibisyonun kontrolünden sorumlu olabileceği düşünülmektedir. Ancak yine son zamanlarda orbitofrontal prefrontal korteksin de bu konudaki önemi üzerinde sıkça durulmaktadır (105). Bu inhibitör kontrol işlevinin kortikal intrinsek GABA-erjik sistem ve orbitofrontal korteksten başlayan inhibitör kortikohipotalamik yollar aracılığıyla gerçekleştiği düşünülmektedir (107). İnhibisyonun değerlendirmesinde de Stroop testi kullanılabilir.

2.4.3. Görevin İdaresi (Task Management)

Deneğin iki görevi eşzamanlı olarak halletmesi gerektiğinde yani ikili-görev (dual-task) durumlarında çalışma belleğinin işlev göstermesi gerekmektedir. Denekten aynı anda birbirinden farklı iki işi eşzamanlı olarak yerine getirmesi istenir. Burada dikkatin ve çalışma belleğinin birlikte işlev göstermesi gerekmektedir (83). Çalışma belleğinin görevi esnasında dorsolateral prefrontal alan, özellikle 46. alan aktivasyonu söz konusudur.

2.4.4. Set Değiştirme

Wisconsin Kart Eşleştirme Testi (WCST) esnasında odaklanmış dikkatin duruma, testin koşullarına göre değiştirilmesi ve bu kategoriye çalışma belleğinin içinde sürdürülmesi gerekmektedir. Konishi ve arkadaşları (1998 ve 1999) WCST sırasında fonksiyonel MRI (fMRI) yöntemleri ile beyin alanlarını değerlendirmişler ve WCST sırasındaki set değiştirme işlevi sırasında bilateral dorsolateral prefrontal korteksin aktive olduğunu, bu kategorinin sürdürülmesi sırasında yani çalışma belleğinin işlerliği sırasında da dorsolateral prefrontal korteksin aktive olduğunu tespit etmişlerdir. Bu sonuçlardan set değiştirme ve çalışma belleği işlevlerinin dorsolateral prefrontal korteksin işlevleri arasında olduğu çıkarımı yapılmıştır. Konishi ve arkadaşları yap-yapma (go-no-go) testi sırasında fMRI çalışmalarında sağ hemisferin inferior frontal sulkusunun posteriorunun aktive olduğunu tespit etmişlerdir. Bu alan WCST’de set değiştirme sırasında aktive olan beyin bölgelerine denk düşmektedir, bu da dikkatin bir odaktan diğerine kaydırılabilmesi için uygunsuz uyarılara verilen davranışsal tepkilerin inhibisyonunun gerektiğini düşündürmektedir (83, 107).

2.4.5. Soyut Düşünme

Soyut tutum, birçok bilinçli ve iradeli davranışın temellerini teşkil etmektedir (83). Bunlar:

- a. Egoyu dış dünyadan ya da psikolojik yaşantılardan koparmak;
- b. Zihinsel küme (mental set) oluşturmak
- c. Davranışlarının sebebini izah etmek
- d. Bir durumun bir özelliğinden diğer özelliğine geçebilmek
- e. Özel bir çaba gerektirmeksizin bir durumun çeşitli cephelerini akılda tutabilmek
- f. Bir bütünün özünü yakalamak; bir bütünü parçalara ayırmak, ayrıştırmak ve onları sentezlemek;
- g. Ortak özellikleri soyutlamak; hiyerarşik kavramlar oluşturmak;
- h. Tasavvur ederek plan yapmak; sadece olasılıklar karşısındaki tutumunu hayal etmek, sembolik olarak düşünmek ya da canlandırmaktır.

2.4.6. Planlama ve Sorun Çözme

İnsanlar karşılaştıkları bilgileri edilgin biçimde karşılamakla kalmayıp amaçlar yaratır, faaliyetlerini tasarlayıp programlarlar, davranışlarını plan ve programlarıyla uyumlu hale getirmek için düzenler, davranışlarının asıl gayelerine uygun olup olmadığını değerlendirir, bu yolda yaptığı hataları düzeltir (106).

2.5. Transkraniyal Manyetik Uyarım

2.5.1. Kullanım Prensibi

1985 yılında Barker (Şekil 2) ve arkadaşları serebral korteksi uyaran ve girişimsel (invaziv) olmayan transkraniyal manyetik uyarım (TMU) cihazını geliştirmişlerdir (108). TMU'nun mekanizması elektromanyetik indüksiyon prensibine dayanır. Bu prensip 1831 yılında Faraday tarafından tanımlanan elektrik enerjisini manyetik alana veya tam tersi dönüşümü sağlayan bir sistemdir. Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarım tedavisi, saçlı deri yüzeyinde bir bölgeyi, bir bobin

vasıtasıyla dikey yönelimli bir akımla kısa değişken manyetik alan oluşturarak uyarmak vasıtasıyla uygulama bölgesinin hemen altındaki nöronal membranlarda transmembran potansiyeli meydana getirmek prensibine dayanır (109, 110). Oluşturulan bu depolarizasyon sinir boyunca ilerleyen bir aksiyon potansiyeli meydana getirir. Yalnız bu uyarım sadece uygulamanın yapıldığı korteks bölgesinde sınırlı kalmaz, beyin bölgeleri arasındaki bağlantılarla daha uzak bölgelere de yayılır (111).

TMU, başlangıçta insan beyninin lokal fonksiyonlarını nörobilişsel olarak araştırmak amaçlı kullanılmış olsa da (112, 113, 114, 115, 116, 117) geliştirilmesinin hemen ardından bu uyarıların tekrarlayıcı (repetitive) biçimde verildiğinde kortikal eksitabiliteyi düzenlediği bulunmuştur.



Şekil 2: Barker ilk klinik stimulatorü kullanırken, 1985

2.5.2. Preklinik Çalışmalar

tTMU'nun beyin dokusunu ne düzeyde etkilediğini ve gözlemlenen klinik etkilerin altında yatan nörobiyolojik değişiklikleri araştırmak için birçok hayvan modelli preklinik çalışma yapılmıştır. Farelerde dışarıdan stresör verilerek hipotalamik-pituiter-adrenokortikal (HPA) sistemin aktive edilmesiyle gözlemlenen anksiyete ile ilişkili davranışlar ve stresle baş etme yöntemlerinde, kronik tTMU uygulamasından sonra ileri derecede azalma olduğu bildirilmiştir (118, 119).

Farelerde frontal beyin bölgesine 20 Hz frekanslı tTMU uygulaması sonrasında hipotalamusta, noradrenalin ve serotonin düzeylerinde değişiklik olmazken özellikle dopamin salgılanmasında artış olduğu (111), ayrıca farklı çalışmalarda da striatum ve nukleus akumbens septi'de dopamin salgılanmasının arttığı gösterilmiştir (120, 121). Bu sonuçları destekleyen insan çalışmalarında prefrontal korteksin tTMU ile uyarılması sonrasında uygulama yapılan tarafta bulunan kaudat nukleusta (122) ve striatumda (123) dopamin salınmasında artış olduğu belirtilmiştir. Nukleus akumbens septi ödül ve teşvik güdülenmesinde önemli bir bölgedir ve sadece depresyonda değil, ilgi istek kaybı ve anhedoni gibi negatif belirtilerin ön planda olduğu şizofreni hastalarında da fonksiyonu bozulur (124). tTMU'nun şizofrenideki negatif belirtileri iyileştirdiği ile ilgili öncül çalışmalar da yapılmıştır (125, 126).

Kole ve arkadaşlarının farelerle yaptıkları bir çalışmada 20 Hz frekanslı tek dizi tTMU uygulaması sonrası frontal korteks, singulat korteks ve anterior olfaktor nukleusta 5-HT1A'ya bağlanmada artış olduğu gösterilmiştir (127). Bu sonuçlar kortikostreoidlerin 5HT1A'nın mRNA ve protein ekspresyonunu engellemedeki rolü sebebiyle (128), tTMU yanıtının HPA sisteminin tetiklediği stres yanıtını azaltması gözlemi ile uyumludur (129, 130, 131). tTMU uygulamasının psikopatolojik bozukluğu olan hayvanlarla ve normal farelerle yapılmış çalışmalarda, adrenokortikotropik hormon (ACTH) ve kortikosteronun bazal veya stres ile tetiklenmiş plazma seviyelerini değiştirdiği, bağlantılı olarak da frontal bölgedeki HPA aktivitesini azalttığı belirtilmiştir (118, 129, 132).

Günümüze kadar yapılmış çalışmalarda genelde iki farklı tTMU uygulanmıştır. Bunlardan biri uyarım frekansının ≥ 5 Hz olduğu yüksek frekanslı tTMU (YF tTMU) diğeri ise uyarım frekansının ≤ 1 Hz olduğu düşük frekanslı tTMU (DF tTMU) yöntemidir. YF tTMU kortikal eksitabilitiyi artırırken, DF tTMU azaltmaktadır. Uygulama bölgesi olarak ise genelde dorsolateral prefrontal korteks (DLPFK) seçilmiştir (133).

tTMU tedavisi yarattığı tüm bu nörobiyolojik değişikliklere karşın beyinde herhangi bir yapısal değişiklik oluşturmamaktadır. Yapılan farklı çalışmalarda bilişsel performansta, işitme eşik değerinde ve elektroensefalografide (EEG) bozulma veya anormallik gösterilmemiştir (134, 135, 136, 137, 138).

2.5.2. Görüntüleme Çalışmaları

tTMU uygulaması ile sağlıklı gönüllülerde yapılan nörogörüntüleme çalışmalarından, Wassermann ve arkadaşlarının yaptığı florodeoksiglukoz (FDG) PET çalışmasının sonucu motor kortekste kas uyarısı yaratan 1 Hz'lik uyarının karşı beyin bölgesinde glukoz alımını artırdığı yönündedir (139). Benzer bir çalışmada da sağlıklı gönüllülerde sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFK) 1 Hz'lik tTMU uygulamasının başlangıç düzeylerine ve taklit (plasebo) uygulama yapılanlara göre uygulama yapılan bölgede ve bağlantılı olduğu kaudat nükleusta, bilateral orbitofrontal kortekste ve serebellumda kan akımında azalma gösterdiği belirtilmiştir (140). Perfüzyon SPECT ile yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında sol DLPFK'e 20 Hz'lik tTMU uygulamasının uygulama bölgesinde, anterior singulat ve orbitofrontal kortekste kan akımında göreceli artış yarattığı yönündedir (141). Kısa süreli alımı gösteren (yaklaşık 1 dakikalık) oksijen PET yöntemiyle yapılan bir çalışmada, depresyon hastalarında sol DLPFK'e 20 Hz'lik tTMU uygulamasının taklit uygulama yapılan kontrol grubuna ve 1 Hz'lik uygulama yapılan gruba göre solda daha yüksek olmak üzere her iki frontal, limbik ve paralimbik bölgelerde ileri derecede aktivite artışı gösterdiği yönündedir (142).

2.5.3. Klinik Çalışmalar

Psikiyatride, başlarda sadece depresyonda kullanılmaya başlanan ve ABD, Avustralya, İsrail ve Avrupa ülkelerinde kullanımı oldukça yaygın olan tTMU, oldukça güvenli bir non-farmakolojik tedavi yöntemi olarak uygulanmaktadır (143).

Sağlıklı gönüllülerin ve hastaların motor korteks dışındaki beyin bölgelerine yapılan tTMU uygulamalarının etkilerini araştıran bir çalışmada hafif yan etkiler dışında güvenli olduğu belirtilmiştir (143, 144). tTMU'nun muhtemel yan etkileri ise hastaların % 15 ila 40'ında görülen uygulama yapılan saçlı deri bölgesinde hassasiyet ve ağrı kesicilere duyarlı genel baş ağrısıdır (145). Rumi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada trisiklik antidepresan tedavi ile birlikte kullanılan motor eşik değerin %120'si şiddetindeki yüksek frekanslı tTMU'nun katılan hastaların hiçbirinde nöbete yol açmadığı görülmüştür (146). Bununla birlikte, yapılan bazı çalışmalarda tTMU uygulaması sırasında istenmeyen etki olarak epileptik nöbet vakası görülmüştür. Bu vakalarda nöbet için risk teşkil edebilecek, çok yüksek frekans, dizi süresinin uzun tutulması, diziler arası bekleme süresinin kısa tutulması, çok yüksek şiddette uygulama yapılması gibi tTMU güvenlik parametreleri dışında uygulamalar yapılmıştır (147, 148). Ayrıca, bipolar depresyon hastalarında tTMU uygulaması sırasında hipomanik veya manik kaymaların görüldüğü ile ilgili vaka yayınları mevcuttur (149).

Güvenli, non-invaziv ve etkili non-farmakolojik bir tedavi yöntemi olan tTMU'nun, günümüzde artık sadece depresyonda değil, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, panik bozukluğu gibi bir çok psikiyatrik; demans ve Parkinson gibi nöropsikiyatrik hastalıkta da kullanımıyla ilgili çalışmalar devam etmektedir.

2.5.4. Transkraniyal Manyetik Uyarım ve Şizofreni

Kortikal eksitabilitiyi, inhibisyonu ve plastisiteyi düzenleyen tTMU'nun duyudurum bozukluklarında etkinliğine dair birçok çalışma yapılmıştır. Öte yandan, tTMU'nun şizofrenide de kullanımına dair son zamanlarda çalışmalar yoğunlaşmakta

ve giderek artmaktadır. Bununla birlikte, şizofrenide hastalığın bütünüyle tedavi edilmesinden ziyade, semptomların ayrı ayrı tedavisi daha çok ön plana çalışılmıştır.

Şizofrenideki ilk çalışmalarda tTMU'nun negatif semptomlardan çok pozitif semptomlar üzerine etkisinin olduğu bildirilmiştir. Bununla ilgili bir hipotez, bunun tTMU'nun negatif semptomlar üzerine etkisini araştıran çalışmaların az olduğundan (150, 151) veya etkinliği ölçmek için kullanılan ölçeklerden kaynaklanıyor olabileceği öne sürmüştür. Yapılan çalışmalarda temel anlamda, pozitif semptom tedavisinde kortikal inhibisyona yol açan 1 Hz'lik düşük frekans tTMU, negatif semptom tedavisinde ise 10, 15 veya 20 Hz'lik yüksek frekanslar tTMU uygulanmıştır.

Şizofreninin başlıca pozitif semptomlarından olan işitsel varsanılar medikal tedavide temel hedeflerden biridir, ancak yaklaşık %40 oranında tedaviye yanıtızsızlık görülebilir (152). Nörogörüntüleme çalışmalarında, işitsel varsanılar esnasında sol temporo-parietal kortekste hiperaktivite saptanmıştır (153, 154). Böylece, ilk çalışmalarda düşük frekansta inhibitör etkisi kullanılarak sol posterior superior temporal girusa 1 Hz'lik tTMU verilmiştir (155). Hoffman ve arkadaşları sol temporo-parietal kortekse düşük frekans tTMU uyguladıkları bir çalışmada, tedaviye dirençli işitsel varsanılarda belirgin azalma göstermişlerdir. Ayrıca, tedavi etkinliğinin 15 hafta sonra bile devam ettiğini bulmuşlardır (156).

Yakın zamanda, Slotema ve arkadaşlarının yaptıkları bir metaanalizde toplam 189 medikal tedaviye dirençli varsanıları olan şizofreni hastası ile yapılan 7 randomize kontrollü çalışma ele alınmıştır. 105 hastanın aktif tTMU aldığı çalışmalarda tTMU'nun etkinliği orta derece (0.54) olarak ölçülmüş ve hastaların sadece %8.6'sında yan etki görülmüştür (157). Bu metaanalizdeki etki oranı, daha önce yapılan metaanalizlerdekinden daha düşük bulunmuş olsa da, düşük frekans tTMU'nun dirençli işitsel halüsinasyonların tedavisindeki yerini değiştirmemiştir.

Şizofrenide yaygın olarak görülen negatif semptomlar nöroanatomik olarak medial frontal (158), anterior singulat (159) ve medial temporal loba (160) lokalize edilmiştir. Birçok nörogörüntüleme çalışmasında, frontal lob fonksiyonunda azalma ile negatif semptomlarda kötüleşme arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (161, 162, 163). Yüksek frekans tTMU'nun nöronal eksitabilitayı arttıracığından yola çıkılarak birkaç

çalışmada negatif semptomları tedavi etmek amacıyla DLPFK'ya verilmiştir. Cohen ve arkadaşlarının 6 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, negatif semptomlarda düşük fakat anlamlı etki gösterilmiştir (164). Fitzgerald ve arkadaşlarının DLPFK'ya bilateral yüksek frekans tTMU verdikleri çalışmada ise negatif semptomlarda herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (165). Bunun yanında, Barr ve arkadaşları da belirgin negatif semptomları olan ve ilaç tedavisi alan hastalarda bilateral DLPFK'ya 20 Hz tTMU uygulamıştır. 20 seanslık tedavinin sonunda, hem gerçek hem de yalancı tTMU alan hastaların PANNS ve SANSS puanlarında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır (166). Her ne kadar şizofrenideki negatif semptomlarının tedavisinde belirlenebilen bir tedavi protokolü olmasa da, DLPFK bölgesine 10 Hz'lik tTMU uygulaması tercih edilebilir bir seçenek gibi görünmektedir (167, 168).

Tıpkı negatif semptomlar gibi, şizofrenide görülen bilişsel bozukluklar da medikal tedaviye dirençlidir. Son zamanlarda, şizofrenideki kognitif bozukluklarda tTMU'nun etkisini araştırmak amacıyla yapılan çalışmalarda da uygulama bölgesi olarak DLPFK tercih edilmektedir. Şizofrenide bozulan bilişsel işlevlerden biri olan çalışma belleği (71, 169), yapılan bir çok nörogörüntüleme çalışmasında bozulmuş DLPFK fonksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (170, 171, 172). Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda, bilateral DLPFK (173) ve sağ DLPFK'ya (174) uygulanan yüksek frekans tTMU'nun çalışma belleği üzerinde olumlu etkisinin olduğu bildirilmiştir. Barr ve arkadaşlarının 27 şizofreni hastası ve 13 sağlıklı kontrol grubu ile yaptıkları bir pilot çalışmada, DLPFK'ya bilateral yüksek frekans (20 Hz) tTMU 4 hafta boyunca ve günde tek seans olacak şekilde uygulanmıştır (1). Çalışma belleğinin n-geri görevi testi ile ölçüldüğü araştırmada, hastaların tedavi sonrasında çalışma belleği performanslarının tedavi öncesine göre anlamlı derecede- hatta sağlıklı gönüllü grubuna yakın olacak düzeyde- iyileştiği tespit edilmiştir. Bu çalışma, şizofrenide bozulan önemli bir bilişsel işlev olan çalışma belleğinin tTMU ile tedavi edilebileceğine dair umutları arttırmıştır.

Unutulmamalıdır ki, elde edilen bulguların çoğu ilaç tedavisine dirençli şizofreni hastalarından elde edilmiştir. Dolayısıyla PANSS skorları nispeten daha düşük olan hastalarda etkinliğin daha yüksek olması beklenebilir (175). Ayrıca, önceki çalışmalarda tTMU'nun uygulandığı bölgelerin sorumlu olduğu kortikal işlevler

incelenmiş, uygulanan bölgelerin kortikal bağlantıları ve bunun yol açacağı ilave etkiler ihmal edilmiştir. Oysa, tTMU hem lokal hem de (bağlı devrelerden dolayı) yaygın kortikal etki gösterebilmektedir (176, 177, 178, 179, 180).

Her ne kadar, tTMU tedavisi genelde şizofreni hastaları tarafından iyi tolere edilse de, özellikle negatif semptomları belirgin hastaları tedaviye almak, ve yahut tedaviye devam ettirmek oldukça zordur. Negatif semptomlardan anhedoninin veya ilgi ve istek kaybının buna sebep olması beklenebilir. Ayrıca, tTMU hakkında çok fazla bilgiye sahip olmayan hastaların tTMU'yu daha invaziv girişimlere (EKT gibi) benzetiyor olmaları da bu sebeplere eklenebilir. Elbette medikal tedaviye bile bağlılığı genelde kötü olan ve hastalık kronikleştikçe daha da kötüleşen şizofreni hastalarının tTMU tedavisini almak istememeleri sürpriz bir olgu değildir.

2.5.5. Trankraniyal Manyetik Uyarım ve Bilişsel İşlevler

Barker tarafından 1985'te motor korteksin incelenmesinde non-invazif bir yöntem olarak sunulmasından bu yana tTMU ilk olarak çok farklı beyin işlevlerinin incelenmesinde, daha sonra da tedavi amacıyla kullanılmıştır. Düşük frekanslı tTMU (≤ 1 Hz) nöronal ateşlemeyi inhibe ederken (hiperpolarizasyon), yüksek frekanslı tTMU (> 1 Hz) nöronal depolarizasyona yol açmaktadır.

Yüksek frekanslı tTMU belirli bir bilişsel test veya görev esnasında uygulandığında uygulanan bölgenin işlevleri geçici olarak inhibe olmaktadır. Bu inceleme türüne çevrimiçi tTMU (online rTMS) ismi verilmektedir ve daha çok nöroanatomik yapıların işlevsel incelemesinde kullanılır. tTMU'nun uygulamadan sonra etkilerinin belirli bir bilişsel test veya görevle incelenmesi ise çevrimdışı tTMU (offline rTMS) olarak isimlendirilir ve daha çok tedavi amaçlı kullanılmaktadır (181).

Dikkatin önemli bir parçası uyanıklıktır (alertness) ve uyanıklık tonik ve fazik olmak üzere ikiye ayrılır. Tonik uyanıklık gün içindeki uyanıklık halini tanımlarken fazik uyanıklık içsel veya dışsal uyaranlar karşısında bu halin genişletilmesini tanımlar. Monoton uyaran koşullarında konsantrasyonun uzun süreli idamesi sürekli dikkat (sustained attention) olarak adlandırılırken iki ya da daha fazla uyaranın veya zihinsel

faaliyetin sürdürülmesi bölünmüş dikkat (divided attention) olarak adlandırılır. Bu dikkat tipleri yürütücü işlevlerle yakından ilişkilidir (182). Yüksek frekanslı tTMU uygulamasından sonra uyanıklıkta ve tepki süresinde herhangi bir değişiklik olmadığı bildirilmiştir (183, 138, 184). Bazı araştırmacılar seçici dikkatte iyileşme bildirirken (185, 186), bazıları istatistiksel olarak anlamlı bir etki saptamamıştır (187, 188, 189). Sürekli dikkatte iyileşme bildirilirken (190), hiçbir etki görülmediği de bildirilmiştir (191).

Yürütücü sistemin esas görevi bilişsel süreçlerin izlenmesi ve değişen çevresel koşullara uygun olarak düzenlenmesidir. Bu davranış düzenlenmesi dikkatin değiştirilmesiyle mümkündür. Yürütücü işlevler ayrıca problem çözme, zihinsel planlama, davranışın başlatılması, inhibisyonu ve kontrolünü içerir. Dorsolateral prefrontal korteks bu sistemin yürütülmesiyle ilişkilendirilmektedir ve gelen bilgiler üzerinde kontrol sağlamakla kalmaz, aynı zamanda sistemden çıkan davranışları da kontrol altında tutar.

Çalışma belleği de prefrontal korteksle ilişkilendirilmektedir. Dorsolateral prefrontal kortekse tTMU uygulamasıyla bu alanlarda gözlenen etkileri bildiren çalışmalardan elde edilen veriler çelişkilidir. Bazı araştırmacılar çalışma belleği ve bilişsel esneklikte olumlu etkiler bildirirken (1, 185, 192) bazı araştırmacılar anlamlı etki olmadığını bildirmektedir (193, 194, 195). tTMU'nun problem çözme/planlama/mantık işlevleri üzerinde olumlu etkisi olduğuna dair bir çalışma henüz yayımlanmamıştır.

tTMU'nun bellek ve öğrenme üzerindeki etkileriyle ilgili araştırma sonuçları da çelişkilidir. Araştırmaların çoğunda sözel öğrenme ve bellek üzerinde anlamlı bir etki bulunmazken (196, 197) olumlu etkileri olduğuna dair kanıtlar da elde edilmiştir (198, 199). Bellek ve öğrenme üzerindeki olumlu etkileri yüksek uygulama frekansı (10-20 Hz) ve uzun uygulama süresiyle olduğu kadar uygulama yoğunluğu ile de ilişkilidir (182).

Kişinin gelen uyarıya karşı uygun tepki verme veya davranışı başlatma hızı olarak tanımlanabilen psikomotor hız üzerinde de tTMU'nun olumlu etkileri olduğu

bildirilmiştir (186). Bir çalışmada ise, kadınlarda olumlu bir etki görülürken erkekler görülmediği şeklinde cinsiyet farkı bildirilmiştir (200).

Şizofrenide tTMU'nun bilişsel işlevler üzerine etkisini araştırmayı amaçlayan çalışmalarda tedavi hedefi olarak genelde dorsolateral prefrontal korteks seçilmiştir. Yapılan çoğu tek taraflı (genelde sol DLPFK) uygulamalarda olumlu bir etki bulunmazken, bilateral uygulamalı çalışmalarda yüksek frekans tTMU'nun çalışma belleği üzerine olumlu etkisi bildirilmiştir (1). Şizofrenide hipofrontalitenin varlığı göz önüne alındığında, frontal lobu (bilhassa DLPFK) hedef alacak yüksek frekans tTMU uygulamasının, bu bölgenin aktif rol oynadığı dikkat, yürütücü işlevler ve çalışma belleği gibi bilişsel işlevler üzerine olumlu bir etkisi beklenebilir. Bu randomize, kontrollü, çift-kör araştırmadaki amacımız, iki taraflı yüksek frekans tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarımın şizofreni hastalarının bilişsel işlevleri üzerine olan etkilerinin plasebonun (taklit tTMU uygulaması) etkileri ile karşılaştırılması ve bilişsel işlevleri açısından uygulama sonrası şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki farkı tespit etmektir.

3. YÖNTEM VE GEREÇLER

3.1. Hastalar

Araştırmaya Ocak 2014 ile Temmuz 2014 tarihleri arasında, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü'nde ayaktan veya yatarak takip ve tedavi edilen gönüllü şizofreni hastaları ve sağlıklı bireyler alındı.

Çalışmaya 18 ile 65 yaş arası, sağ elini kullanan, en az 8 yıllık eğitim alan ve DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) sonucu şizofreni tanısı alan hastalar alındı. Özellikle tipik antipsikotik ilaçlarla birlikte alınan antikolinergik ilaçların kognisyon üzerindeki olumsuz etkilerinden veya komorbid bir kognitif bozukluğun varlığını dışlamak amacıyla her hastaya Standardize Mini Mental Test (SMMT) uygulandı. Yönergelere göre SMMT puanı 24 veya üstünde olan hastalar kabul edildi (201). Hastalarda depresyonun varlığını dışlamak amacıyla Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) uygulandı ve ölçek puanı 11 veya altında olan hastalar alındı (202, 203). Ayrıca kullanılan antipsikotik (özellikle tipik) ilaçlara bağlı gelişebilecek ekstrapiramidal yan etkilerin kognitif işlevlerde ve motor hızda azalmaya yol açabileceği ve bunun hastanın performansını etkileyebileceği düşünülerek, bu yan etkilerin şiddetini tespit etmek amacıyla çalışmanın başında hastalara Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) uygulandı. Ölçeğin her bir madde puanı 2 (hafif) veya altında olan hastalar alındı. SCID-I'e göre eksen I herhangi psikiyatrik bir eş tanısı olan, nörolojik (Serebrovasküler hastalık, beyin travması, ensefalit, menenjit, epilepsi, Multipl Skleroz gibi) veya genel tıbbi (Diyabet, hipotiroidi, enfeksiyon, B12 ve folat eksikliği gibi hipovitaminozlar, miyokard enfarktüsü gibi) herhangi bir tanısı olan, hamile, kalp pili ve kafatası veya yüz bölgesinde metal veya platin implantı olan, alkol-madde kötüye kullanımı veya bağımlılığı olan hastalar dahil edilmedi. Şüpheli tıbbi veya nörolojik durumu olan hastalarda tetkikler yenilenerek bilşsel fonksiyonları etkileyebilecek hastalık tespit edilenler dışlandı.

Sağlıklı kontrol grubunun, herhangi bir psikopatolojik durumun varlığını dışlamak amacıyla psikiyatrik muayeneleri yapıldıktan sonra SCID-I ve SCL-90-R

ölçeği uygulanmış, SCL-90-R genel semptom indeksi (GSI) puanı 1'in altında olan sağlıklı bireyler dahil edilmiştir.

Araştırma için toplam 41 hasta tarandı. Taranan hastalardan 8 tanesi şizoafektif bozukluk tanısını karşıladığı için, 2 tanesinde depresyon, 1 tanesinde obsesif kompulsif bozukluk, 1 tanesinde epilepsi, ve 1 tanesinde de diyabet eş tanısı mevcut olduğu için, 2 tanesi aktif madde kullandıkları için, ve 2 tanesinin de okuma ve yazmaları olmadığı için çalışmaya alınmadı. Ölçütleri karşılayan 24 hasta gerçek ve taklit tTMU grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. Uygulama esnasında gerçek tTMU grubundan 1 hasta uygulamanın 17. seansının sonunda ailesi ile birlikte şehir dışına çıkmak zorunda kalarak tedaviden ayrıldığı için, taklit tTMU grubundan da 2 hasta tedaviden fayda görmediklerini düşünerek biri 3. seansın, diğeri ise 16. seansın sonunda tedaviyi bıraktığı için çalışmadan çıkarıldılar. Böylece, gerçek tTMU grubundan 11, taklit tTMU grubundan ise 10 hasta tedavilerini bitirebildiler. Etik kurallar gereği hiçbir hastanın mevcut tedavisine dokunulmamıştır. Çalışma boyunca herhangi bir sebepten dolayı ilaç eklemek zorunda kalan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

Tedavi sonunda, karşılaştırma yapabilmek için gerçek tTMU grubu ile yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bakımından eşleşen 11 tane de sağlıklı birey çalışmaya alındı ve hepsi çalışmayı tamamladı.

Katılımcılara çalışmanın amacı ve tasarımı anlatıldıktan sonra aydınlatılmış onamları alındı. Çalışmaya katılım gönüllülük esasına dayanıyordu ve katılımcılara herhangi bir ödeme yapılmadı. Araştırma Dünya Tıp Birliği İnsan Deneklerle Yapılacak Tıbbi Araştırmalar Etik Kuralları Helsinki Bildirgesi ve İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

3.2. tTMU Protokolü

Hastalar gerçek ve taklit uygulama olarak iki farklı gruba randomize edildi. Randomizasyon, rastgele (1:1) yerleştirme yapan bir yazılım yardımıyla yapıldı (204). Bu iki gruba ayrılan hastalar arasındaki etkileşimi azaltmak amacıyla tTMU uygulama

randevuları günün farklı saatlerine verildi ve hastaların birbiri ile akrabalık veya komşuluk ilişkisi olmamasına dikkat edildi.

tTMU uygulaması Magstim marka 70 milimetrelik sekiz şeklide bobini olan bifazik vurumlu hızlı uyarım aleti ile yapıldı (Magstim Company Ltd. Whitland, UK). Hastalar, belirlenen randevu saatleri içinde psikiyatri kliniğinden ve polikliniğinden farklı tTMU uygulamasına ayrılmış özel bir odaya alınarak klinik tecrübesi olan bir psikiyatri doktorunun gözetim ve uygulamasında tedavilerini aldılar. Her seansta uygulamaya başlamadan önce istirahat motor eşik değerleri belirlendi. İstirahat motor eşik değeri, orta interaurikular hattın dominant hemisfer tarafında (sol) vertexin beş santimetre lateralindeki motor kortekse tekabül eden bölgeye sağ abduktör polisis brevis kasında ardışık on tek vurumlu uygulamadan en az beşinde kasılma yaratan minimum motor eşik değeri yöntemi ile belirlendi. Kafatası üzerindeki bu noktanın parasagittal plan üzerinde beş santimetre anteriorunun ise dorsolateral prefrontal korteks olduğu kabul edilerek tedavi amaçlı uygulama bölgesi olarak seçilmesine karar verildi (205, 206). 5 santimetre kuralı olarak geçen bu uygulamanın anatomik anormallik ve kafa çapı değişiklikleri gibi güvenilirliğini etkileyen durumlar sebebiyle yapılan stereotaksik yöntemle (207) ve uluslararası 10-20 EEG sistemi (208) ile yapılan çalışmalarda da benzer sonuçlar alınmıştır.

Gerçek tTMU uygulamalarında, bobin kafa yüzeyine değecek biçimde ve ortasından geçirilen bir hattın kafa yüzeyinin tam ortasından geçirilen sagittal bir hatta 45 derecelik açı yapması sağlanacak biçimde konumlandırıldı (206). tTMU tedavisinde tam bir plasebo uygulaması olmasa da bobinin kafa yüzeyine temas eden bölgesinin açısı değiştirilerek işitsel artefakt ve kafa derisi kaslarında kontraksiyon yaratabilen ve beyin glukoz metabolizmasında değişiklik yapmadığı bilinen taklit uygulamaları mevcuttur. Çalışmada taklit uygulama olarak gerçek uygulamanın yapıldığı bölgeye bobinin tek kanadının kafa yüzeyi ile 45°'lik açı yaptığı uygulama seçildi (1, 209, 210).

Uygulama tüm hastaların sıra ile her iki DLPMK bölgelerine, %90 istirahat motor eşik ile 20 Hz frekansta, 50 atım/dizi şeklinde, her bir hemisfere 20 dizi olmak üzere toplam 40 dizi şeklinde yapıldı. Uygulama yönü (sol-sağ veya sağ-sol) her bir

gruptaki hasta için ardışık belirlendi ve tedavi boyunca sabit tutuldu. Diziler arası süre, oluşabilecek epileptik nöbetten korumak için belirtilen güvenlik sınırlarına uygun olarak 20 saniye olarak belirlendi (211). Bu uygulama ölçütleri ile tedavi seansları tüm hastalar için 15 dakika sürdü ve hastalar her seansta her bir hemisfere 1000 atım olmak üzere, toplam 2000 atım ve böylece tedavi süresince ise toplam 40.000 atım almış oldular. Seanslar hafta içi günlerde, günde tek olarak, 20 seans şeklinde yapıldı ve tedaviye 4 günden fazla ara veren hastalar çalışmadan çıkarıldı. Uygulama parametreleri her iki grup için de aynı idi ve güvenlik kılavuzlarında bildirilen sınırlar içindeydi (143).

3.3. Klinik Değerlendirme

Araştırmaya dahil olma ölçütlerini karşılayan hasta ve sağlıklı katılımcılardan ilk olarak, araştırma ekibinde yer alan bir psikiyatri uzmanı tarafından aydınlatılmış onam alındıktan sonra ayrı ayrı sosyodemografik bilgileri alındı.

Hastalara tTMU uygulamasına başlamadan önce, aynı uzman tarafından psikopatolojik durumlarını (pozitif ve negatif belirtilerin şiddetini) saptamak amacıyla Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) uygulandı. Daha sonra, araştırma ekibinden bir klinik psikolog tarafından Weschler Bellek Ölçeği Sayı Menzili Alt-testi (WMS-DS), Stroop Testi (ST), Wisconsin Kart Eşleme Testi (WKET) ile hastaların bilişsel işlevleri değerlendirildi. PANSS, SANS, WMS-DS, ST ve WKET tüm hastalara tedaviden önce ve tedavinin bitiminden bir gün sonra uygulandı. Sağlıklı grubuna ise WMS-DS, ST ve WKET sadece bir kereliğine uygulandı.

Çalışma boyunca hastalar, hangi tedaviyi aldıkları hakkında bilgi sahibi değildi. Ayrıca araştırma ekibinden tedaviyi uygulayan hekim dışında diğer kişiler de hasta kabulü ve randomizasyonu ile uygulanan tedavi biçimi açısından bilgi sahibi değildi.

3.4. Gereçler

3.4.1 Sosyodemografik Form

Katılımcılar için iki farklı sosyodemografik form hazırlandı. Hastalar için hazırlanan formda hastanın yaşı, cinsiyeti, medeni durumu, eğitim yılı sayısı, çalışma durumu, toplam çalışma süresi, hastalığın süresi, toplam yatış sayısı, son bir yıldaki yatış sayısı ve kullandığı ilaç bilgisi toplandı. Sağlıklı grubu için de yaş, cinsiyet, medeni durum, eğitim yılı sayısı ve çalışma durumunu içeren bir form düzenlendi.

3.4.2 Belirti Tarama Testi (Symptom Check List-90-Revised: SCL-90-R)

Psikiyatrik belirtileri; bireyin altında bulunduğu zorlanmanın ya da yaşadığı olumsuz stres tepkisinin düzeyinin tarandığı psikiyatrik bir tarama aracıdır. Derogatis tarafından geliştirilen testin (212), Türkçe güvenirlik ve geçerlik çalışmasını İhsan Dağ yapmıştır (213).

Kişinin kendisinin doldurduğu, 90 maddelik bir ölçektir. Her madde 0 ile 4 arasında puanlanır. Daha sonra ölçekten üç ayrı puan hesaplanır:

Global Semptom İndeksi (Global Symptom Index- GSI):

Doldurulan maddelerin ortalamasıdır. 0 ile 4 arasındadır. GSI'deki artış bireyin psikiyatrik belirtilerden duyulan sıkıntının ve ölçeğin en iyi indeksidir.

Pozitif Belirti Toplamı (Positive Symptom Total- PST):

'Hiç' olarak işaretlenenler hariç diğer maddelerin ham sayı toplamıdır (0 ile 90 arasındadır). PST puanındaki artış, bireyin kendisinde algıladığı psikiyatrik belirtideki artış ile ilişkilidir.

Pozitif Belirti Düzeyi (Positive Symptom Distress Index- PSDI):

'Hiç' olarak işaretlenenler haricindeki maddelerin dereceleme puanlarının

toplamının PST'ye bölünmesiyle elde edilen ortalama değerdir. PSDI, bireyin kendisinde var olduğunu düşündüğü belirtilerden duyduğu sıkıntının ağırlıklı ortalamasının bir ifadesidir.

Çalışmaya alınan ve herhangi genel tıbbi, nörolojik veya psikiyatrik bir tanısı olmayan ve ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllülerde, bilişsel işlevleri etkileyebilecek olası psikiyatrik belirtileri elemek için SCL-90-R GSI puanının 1'den küçük olması baz alınmıştır.

3.4.3 DSM-IV Eksen I Bozuklukları İçin Yapılandırılmış Klinik Görüşme (SCID-I) Formu

First ve arkadaşları tarafından 1997'de DSM-IV Eksen I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşmedir (214). SCID-I tanısal değerlendirmenin standart bir biçimde uygulanmasını sağlayarak tanının güvenilirliğinin ve DSM-IV tanı ölçütlerinin taranmasını kolaylaştırarak tanıların geçerliliğinin artırılması, belirtilerin sistematik olarak araştırılması için geliştirilmiştir. Türkçe geçerlilik ve güvenilirlik çalışmaları Çorapçıoğlu ve arkadaşları tarafından 1999'da yapılmıştır (215, 216).

3.4.3. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği

Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (Calgary Depression Scale for Schizophrenia-CDSS), şizofreni hastalarında depresif belirtilerin varlığını, düzeyini ve şiddet değişimini ölçmek amacıyla Addington ve ark. tarafından oluşturulmuş, görüşmecinin değerlendirdiği bir ölçektir (202, 217). Ölçeğin Türkçe versiyonunun güvenilirlik ve geçerlilik, duyarlılık ve özgüllük çalışmaları ise Aydemir ve ark. tarafından yapılmıştır (218, 219).

Ölçek toplam 9 maddeden oluşmaktadır: depresif duygudurum, umutsuzluk, değersizlik duygusu, suçlulukla ilgili alınma duyguları, patolojik suçluluk, sabah depresyonu, erken uyanma, özkıym ve gözlenen depresyon. Her madde 0-3 arasında giderek artan puan alır ve toplam puan bunların toplanması ile elde edilir. Toplam puan 0-27 arasında değişir. Ölçeğin Türkçe duyarlılık ve özgüllük makalesinde kesme puanının 11/12 olarak kabul edildiği belirtilmiştir.

3.4.4. Standardize Mini Mental Test

Hastalarda bilişsel yetileri değerlendirmek için hazırlanmış bir ölçektir. Folstein ve arkadaşları (220) tarafından geliştirilen test, daha sonra 1997 yılında Molloy ve Standish tarafından uygulayıcılar arasındaki farklılığı azaltmak amacıyla standardize uygulama kılavuzu eşliğinde kullanılmıştır (221). Test yönelim (yer, zaman), kayıt hafızası, dikkat ve hesap yapma, hatırlama ve lisan (adlandırma, tekrarlama, okuma, üç aşamalı komut, yazma ve çizme), olmak üzere beş ana başlık altında toplanmış toplam on bir maddeden oluşmaktadır. Türkçe güvenirlik ve geçerliliği Güngen ve arkadaşları tarafından yapılmıştır (201). Testten alınabilecek maksimum puan 30'dur. 24-30 arası puanlar normal sınırlar olarak kabul edilir. Test klinik sendromların ayrılması açısından sınırlı bir özgüllüğe sahip olmakla birlikte, global olarak bilişsel düzeyin saptanmasında kullanılabilir, kısa, kullanışlı ve standardize bir metottur. Doğru yanıt azaldıkça organisme olasılığı artmaktadır. Testin uygulanması uygulayıcı ve uygulayan açısından oldukça basittir ve zamana sınırlaması yoktur.

3.4.5. Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği

Nöroleptik kullanan hastalarda ekstrapiramidal yan etkilerin değerlendirilmesi ve ölçülmesi amacıyla geliştirilen (222), klinisyenin değerlendirdiği bir ölçektir. 4 alt bölümden ve 22 sorudan oluşmaktadır. Parkinsonizm, akatizi, distoni ve diskinetik hareketleri değerlendirir. Ölçek uygulama esnasında hem sorgulamaya, hem gözlemlemeye, hem de fizik muayeneye dayanarak doldurulur. Türkçe'ye Oğuz Arkonaç tarafından uyarlanan ölçek, psikiyatride klinik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır (223).

3.4.6. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (Positive and Negative Syndrome Scale-PANSS), Kay ve arkadaşları tarafından şizofrenide pozitif ve negatif belirtileri, genel psikopatolojiyi değerlendirmek ve bu belirtilerin düzeyini ölçmek amacıyla oluşturulmuş, görüşmecinin değerlendirdiği, toplam 30 maddeden (7 tanesi pozitif, 7 tanesi negatif belirtileri, 16 tanesi genel psikopatoloji belirtilerini içerir) oluşan bir ölçektir (224). Türkçe'ye uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirlik çalışması ise Kostakoğlu ve arkadaşları tarafından 1999 yılında gerçekleştirilmiştir (225).

3.4.7. Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği

Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (Scale for the Assessment of Negative Symptoms-SANS), 1990 yılında Andreasen tarafından oluşturulmuştur (226). Ölçeğin güvenilirlik ve geçerlilik çalışması Erkoç ve arkadaşları tarafından 1991 yılında yapılmıştır (227). Ölçeğin Türkçe formunun çalışmasında geçerlilik çalışmaları

yapılmamıştır ve ölçeğin iç tutarlılığına sahip bulunması geçerliliğine gösterge olarak alınmıştır.

3.4.8. Wechsler Bellek Ölçeği Sayı Menzili Alt Testi

WMS-R, 1945 yılında Wechsler tarafından geliştirilmiş olan Wechsler Bellek Ölçeği'nin 1987'de yeniden düzenlenmiş formudur (228). WMS-R 13 alt testten oluşur ve sözel bellek, görsel bellek, dikkat ve konsantrasyon alanlarında ölçümler yapar.

Mental işlevlerden ilki olan dikkat ve uyanıklık, bilindiği gibi içerden ve dışardan gelen uyarıcıların korteksi bombardımana tutması ile sağlanır. Buna aracılık eden yapılar ve anatomik mekanizmalar da, beyin sapında asendan retiküler aktivatör sistem ve talamusun yaygın projeksiyon sistemidir. Ayrıca beyin kendisinden doğan düşünceler, düşünce zincirleri ve anılar da gene beyni uyarır. Basit dikkat, anlık bellek (immediate memory) veya çok kısa süreli bellek (very short-term memory) olarak da düşünülebilir. Bunu, “dikkat menzili” diye de söyleyebiliriz. Belli bir anda belli miktarda bilgiyi akılda ve el altında tutma anlamına gelir. Kişinin bu yeteneğine sayı menzili testleriyle bakılabilir.

WMS-R testlerinin sayı menzili alt testleri (WMS-R Digit Span-WMS-DS) başlıca dikkat, uyanıklık ve sözel çalışma belleğinin değerlendirilmesinde kullanılır (229). Sayı menzili, ileriye ve geriye doğru sayı menzili olmak üzere iki bölümden oluşur. Her ikisinde de deneğe birer saniye aralarla rastgele rakamlar, her denemede artan sayıda okunur. Düz sayı menzilinde, hastanın kendisine söylenen sayıları aynı sırayla tekrarlaması istenir. Ters sayı menzilinde ise, hasta söylenen sayıları sondan başa doğru tekrarlamak zorundadır. Hasta, aynı sayı uzamından iki tanesini yapamadığında testin uygulanmasına son verilir. Her iki bölüm

için de deneğin iki kez arka arkaya başarısız olduğu diziden bir öncekinin rakam sayısı menzili oluşturur. Puanlamada, denek iki denemeden birisinde başarılı olursa 1 puan verilir. İleriye ve geriye doğru sayı menzili puanları ayrı ayrı ve her ikisinin toplamı olarak değerlendirilir. Maksimum skor düz sayı menziline 8, ters sayı menziline ise 7'dir. Normal bireylerde ileri sayı menziline alt sınır genellikle 6, geri sayı menziline ise 4 ile 5 olarak kabul edilir (230, 231, 232).

Sayı menzili testini, ktem, Weintraub ve Mesulam dikkat testi, McCarthy ve Warrington ise kısa süreli bellek testi olarak ele almışlardır. Lezak ise, ileriye doğru sayı menziline dikkat testi, geriye doğru sayı menziline ise çalışma belleği testi olarak iki farklı test biçiminde ele alınmasını önermektedir (233). Test bugün, dikkat ve çalışma belleğinin sayı depolama kapasitesini ölçmek amaçlı kullanılmaktadır. Sözel alışma belleği zekanın (IQ) temel unsurlarından biri olduğu varsayıldığından, sayı menzili testi WAIS dahil bir çok zeka testinde de kullanılmaktadır (234).

Lezak, frontal hasarlı hastaların test performansının daha düşük olduğunu öne sürmüştür. Hoshi ve arkadaşları yaptıkları bir çalışmada, normal erişkinlerde geriye doğru sayı menzili testinde, ileriye doğru sayı menziline göre her iki hemisferde dorsolateral prefrontal korteksin daha fazla aktive olduğunu, bu testteki yüksek performansın sağ dorsolateral prefrontal korteksin aktivasyonu ile yakından ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır (230).

Sayı menzili eğitim ve yaştan etkilenmektedir (232). WMS-R testi normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (235).

3.4.9. Stroop Testi

Renk-kelime bozucu etkisi veya Stroop etkisi olarak bilinen olay, bir kelimenin yazılışında kullanılan renk ile kelimenin ifade ettiği renk

aynı değilse elde edilir. Bozucu etki, renk söyleme zamanının, renk ve kelimenin aynı olduğu durumdakine göre uzamasında kendini gösterir. Stroop etkisi güvenilir bir davranış fenomenidir; bu etki değişik uyarıcı ve tepki koşulları altında kolaylaştırıcı ve ketleyici etkilerin bulunduğu tüm durumlarda elde edilir (236).

Mc Keen Cattell nesne veya renk isimlerini söylemenin bunlarla ilgili kelimeleri okumadan daha uzun zaman aldığını ilk olarak keşfetmiştir. Olayın temelde bir “renk-kelime bozucu etkisi” olduğu ise Stroop tarafından 1935 yılında gösterilmiştir (237). Stroop testinin daha sonraları çeşitli versiyonları geliştirilmiştir. Stroop Testi, orijinal Stroop Testi ile Stroop Testi’nin Victoria formu ülkemizde kullanılmaktadır. Bu forma Stroop Testi TBAG Formu adı verilmiştir ve BİLNOT Bataryası kapsamında güvenirlik ve geçerlilik analizleri yapılmış ve normatif verileri toplanmıştır (235).

Stroop Testi, algısal kurulumu değişen yönergeler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisini, alışılmış bir cevabı bastırıp istenilen cevabı verebilme becerisini ve olağan olmayan bir davranışı yapabilme yeteneğini, odaklanmış dikkati ve bilgi işleme hızını ölçmektedir. Bu test frontal lob, özellikle de orbitofrontal korteks, anterior singulat korteks (ASK) ve dorsolateral prefrontal kortikal alan hasarlarına duyarlı olup uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir (232, 235, 238, 239). Kısaca Stroop performansının, bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini yansıttığı söylenebilir.

Testin ilk aşamasında, hastadan renkli karelerin renklerini söylemesi istenir. İkinci aşamada ise renkli kelimeleri okuması istenir. Hastada, okuma ve renk söyleme eğilimi oluşturulduktan sonra, son aşamada renkli kalemlerle yazılmış renk isimlerinin yazıldığı karttaki kelimeyi okumayıp, kelimenin hangi renkte olduğunu söylemesi istenir. Test puanlanırken, yanlışlar, spontan düzeltmeler ve süre kayıt edilir. Yaş

ve eğitim düzeylerine göre puanlar hesaplanıp düzeltilir. Çeldiricilerle baş edemeyen, enterferansa direnci düşük ve kontrol etme güçlüğü yaşayan hastalar son aşamada rengi söylemek yerine yazıyı okurlar. Süre farkı yüksek olur, hataların ve spontan düzeltmelerin sayısı fazlalaşır. Bu durum, kişinin dikkatinin kolay çelinebilir olduğunu ve kişinin uygun olmayan cevap eğilimlerini bastırmada bir güçlük yaşadığını gösterir (240).

3.4.10. Wisconsin Kart Eşleme Testi

Wisconsin Kart Eşleme Testi (Wisconsin Card Sorting Test-WCST), 1948 yılında Grant ve Berg tarafından geliştirilmiştir. Heaton testi gözden geçirmiş ve teste son şeklini vermiştir (241). Heaton ve arkadaşları tarafından, 1993'te WCST'nin geliştirilmiş ve genişletilmiş yeni el kitabı hazırlanmıştır (242). Uygulamada ve literatürde WCST'nin neyi ölçmekte olduğu ile ilgili birçok görüş vardır. Milner klasik bir çalışmasında kavram oluşturma ve soyut irdeleme (abstract reasoning) yeteneğini ölçtüğünü öne sürmüştür (243). Bu bakımdan kavram oluşturmak, bir kavramı oluşturan ve onu temsil eden özelliklerin soyutlanmasıdır. Soyut irdeleme ise mantık kuralları çerçevesinde düşünme, problem çözme ve sonuçlara varmadır (244).

WCST'nin değerlendirdiği beynin yürütücü işlevleri; planlama, çalışma belleği, bilgi işleme hızı, soyutlama, kavram oluşturma, kavramsal irdeleme, akıl yürütme, stratejileri oluşturma ve iptal etme yeteneği, zihinsel esneklik, problem çözme, kategori oluşturma ve kategori değiştirebilme becerisidir. Aynı zamanda dikkatini sürdürebilme ve karmaşık dikkat becerisini de ölçmektedir.

Bu testte, deneğin önünde sırasıyla dizilmiş kırmızı bir üçgen, iki yeşil yıldız, üç sarı artı, dört mavi daire vardır. WCST'de 2 tane 64 karttan

oluşan deste vardır. Deneğin yapması gereken ilk destenin üstünden bir kart alıp, bu kartın uyaran kartlarından hangisi ile eşleştiğini bulmaktır. Yönerge verirken deneğe neye göre nasıl eşleyeceğine dair ipucu verilmemektedir. Deneğin yaptığı her eşlemeden sonra doğru ya da yanlış olduğuna dair geri bildirimde bulunulur. Deneğin, testi uygulayıcının verdiği geri bildirimlerden yararlanarak eşleme kuralını tespit etmesi beklenmektedir.

WCST'in normatif verileri BİLNOT bataryası kapsamında toplanmıştır (240).

Bilişsel testler, ilgili beyin bölgeleri ve ölçtüğü bilişsel fonksiyonlar Tablo 1'de özetlenmiştir.

Tablo 1: Çalışmada kullanılan bilişsel testler ve ölçüm alanları

TEST ADI	İLGİLİ BEYİN ALANI	İLGİLİ OLDUĞU FONKSİYON
Wisconsin Kart Eşleme Testi	▪ Frontal lob (Özellikle DLPFK)	▪ Çalışma belleği ▪ Akıl yürütme ▪ Kavramsallaştırma ▪ Soyut muhakeme ▪ Karmaşık dikkat ▪ Özellik belirleme ▪ Perseverasyon ▪ Planlama ▪ Organizasyon
Stroop Testi	• Frontal lob (Özellikle OFK, ASK ve DLPFK)	▪ Odaklanmış dikkat ▪ Tepki inhibisyonu ▪ Bozucu etkiye direnç ▪ Bilgi işleme hızı
Sayı Menzili Testi	▪ Frontal lob (Özellikle DLPFK) ▪ Limbik sistem ▪ Temporal lob ▪ Hipokampus	▪ Basit dikkat ▪ Çalışma belleği ▪ Kısa süreli bellek

3.4.11. İstatistiksel Değerlendirme

Bu çalışmada, istatistiksel analizler SPSS for Windows (Windows için, SPSS inc., IL, ABD) paket programından yararlanılarak yapılmıştır. Tüm grupların tanımlayıcı istatistik bilgileri verilmiştir. İki'den fazla grup olduğundan ve hastalık süresi kofaktör olarak düşünüldüğünden kovaryans analizi yapıldı. Tüm gruplar arasındaki test puan farkları ANOVA testi ile, hasta gruplarının tedavi öncesi ve sonrası test puan farkları independent samples t-test ile, her bir grubun kendi içindeki puan değişimleri de paired samples t-test ile değerlendirilmiştir. Gerçek tTMU tedavi öncesi ve sonrası puanları ile sağlıklı grubu puanları arasındaki fark independent samples t-test ile değerlendirilmiştir. Tüm testlerde anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bilgiler

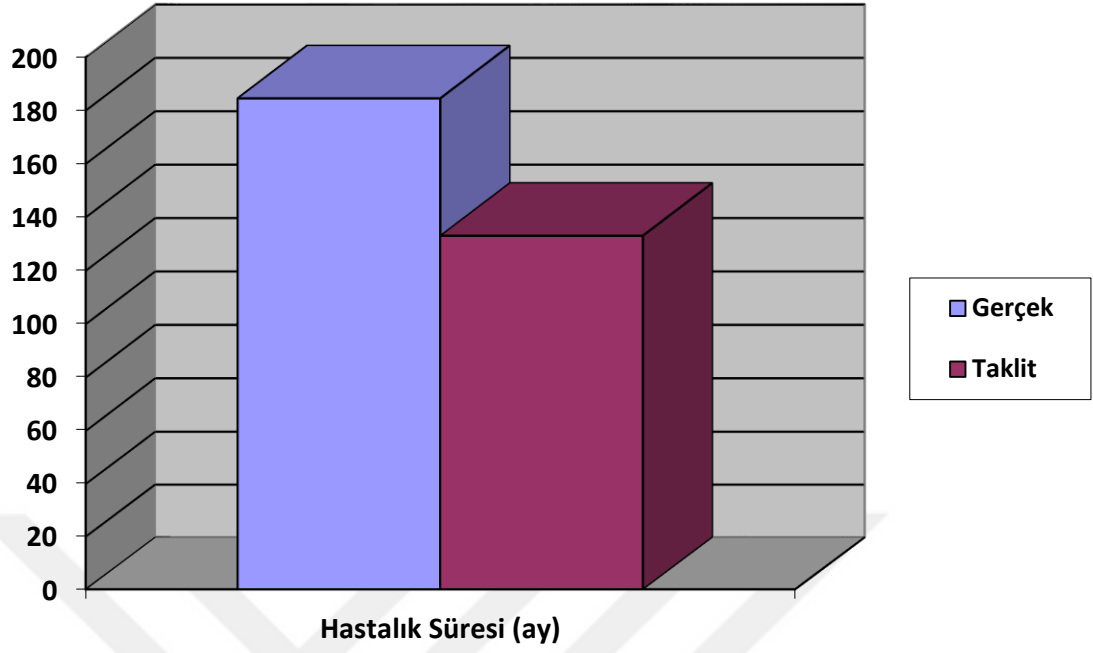
Araştırmada gerçek tTMU grubundan 11, taklit tTMU grubundan ise 10 hasta tedavilerini bitirebildiler. Gerçek tTMU grubu ile karşılaştırmak amacıyla alınan 11 sağlıklı gönüllü de çalışmayı tamamladı. Her iki gruptaki hastalar da tedaviyi iyi tolere ettiler (19). Çalışma yan etki anlamında literatürle uyumlu biçimde güvenliydi. Yöntemde, güvenlik parametrelerine uyulmuş olması bu bulguyu açıklar niteliktedir (147, 143). Gerçek tTMU grubunda sadece iki hasta hafif baş ağrısından şikayet ederken, taklit tTMU grubundan hiç şikayet bildirilmedi. Konvülsiyon veya manik kayma gibi herhangi ciddi bir yan etki gözlenmedi.

Grupların demografik ve klinik bilgileri Tablo 2’de özetlenmiştir. Tedavi grupları arasında yaş ($p=0,656$), cinsiyet ($p=0,560$), medeni durum ($p=0,687$), eğitim yılı sayısı ($p=0,870$), çalışma durumu ($p=0,560$) ve çalışma süresi ($p=0,777$), hastalık süresi ($p=0,294$; Grafik 1), toplam yatış sayısı ($p=0,511$; Grafik 2), kullanılan antipsikotik ilaç türleri ($p=0,614$) ve uygulama yönü ($p=0,813$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Sağlıklı grubu ile gerçek tTMU grubu arasında ise yaş ($p=0,981$), cinsiyet ($p=1,000$), eğitim durumu ($p=0,893$) ve medeni durum ($p=0,254$) bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.

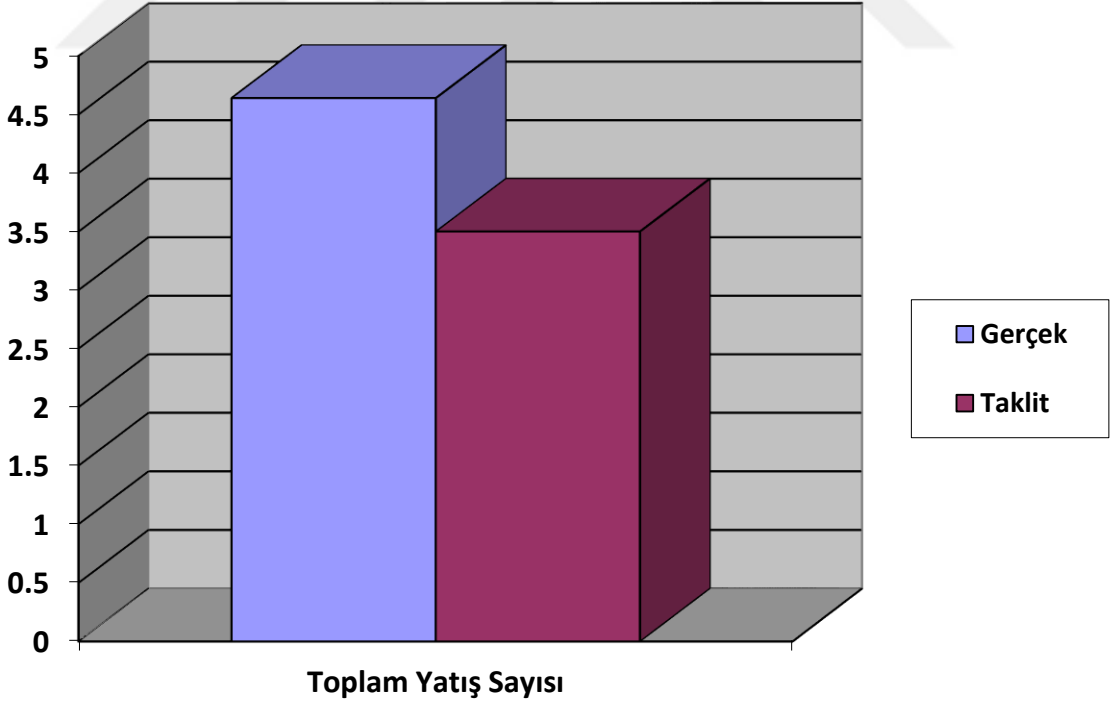
Tablo 2: Grupların Demografik ve Klinik Bilgileri

Özellikler	Sağlıklı (n= 11)	Gerçek (n= 11)	Taklit (n= 10)
Yaş	36,55 ± 8,80	36,45 ± 8,58	34,40 ± 12,11
Cinsiyet (E/K)	8/3	8/3	6/4
Medeni durum			
Bekar	2	6	6
Evli	7	3	3
Eşinden ayrılmış	2	2	1
Eğitim yılı sayısı	10,64 ± 1,50	10,73 ± 1,61	10,60 ± 1,89
Hastalık süresi (ay)	-	184,55 ± 97,51	133,10 ± 120,77
Yatış sayısı	-	4,64 ± 4,24	3,50 ± 3,44
Uygulama yönü (sol-sağ)	-	5	4
İlaçlar			
Haloperidol	-	n= 2 (20 mg/g, 50 mg/ hf dekanoat)	n= 1 (10 mg/g)
Zuklopentiksol	-	n= 1 (200 mg/2hf depot)	-
Flupentiksol	-	-	n=1 (20 mg/2hf depot)
Klorpromazin	-	n= 1 (100 mg/g)	
Risperidon	-	n= 4 (2x3 mg/g, 2x50 mg/2hf consta)	n= 3 (2 mg/g, 2x50 mg/2hf consta)
Paliperidon	-	-	n= 3 (6 mg/g, 100 mg/4hf, 150 mg/4hf enjeksiyon)
Amisülpirid	-	n= 1 (800 mg/g)	-
Klozapin	-	n= 2 (2x600 mg/g)	n= 4 (2x200 mg/g, 400 mg/g, 500 mg/g)
Olanzapin	-	n= 2 (10 mg/g, 15 mg/g)	n= 1 (5mg/g)
Ketiapin	-	n= 5 (2x300 mg/g, 600 mg/g, 300 mg/g, 400 mg/g)	n= 2 (50 mg/g, 300 mg/g)
Aripiprazol	-	n= 2 (2x30 mg/g)	n= 3 (15 mg/g, 2x30mg/g)

n= Sayı



Grafik 1: Gerçek ve taklit tTMU gruplarında hastalığın toplam süresi (ay)



Grafik 2: Hastaların toplam yatış sayısı

Çalışmaya alınan gerçek tTMU grubundaki hastaların ÇŞDÖ ve SMMT ortalama puanları sırasıyla $4,24 \pm 2,53$ ve $28,73 \pm 1,00$ idi. Taklit tTMU grubunda bu değerler sırasıyla $3,10 \pm 1,79$ ve $29,00 \pm 0,81$ idi. Gerçek grubunda tedavi öncesi bakılan ortalama PANSS toplam (PANSS-T) puanı $81,82 \pm 8,94$, PANSS pozitif belirtiler (PANSS-P) puanı $17,64 \pm 2,87$, PANSS negatif belirtiler (PANSS-N) puanı $21,18 \pm 3,71$ ve PANSS genel psikopatoloji (PANSS-G) puanı $43,00 \pm 4,09$ iken, taklit grubunda bu değerler sırasıyla $79,70 \pm 7,61$, $17,50 \pm 2,83$, $20,60 \pm 3,23$ ve $41,60 \pm 4,27$ idi. SANS ortalama puanı ise gerçek tTMU grubunda $52,64 \pm 13,14$, taklit tTMU grubunda ise $43,10 \pm 15,50$ olarak ölçüldü (Tablo 3).

Tedavi grupları arasında ÇŞDÖ, SMMT, PANSS ve SANS ölçek ve alt ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 3: Tedavi Gruplarının Ölçek Puanları

Ölçek	Gerçek (n= 11)	Taklit (n= 10)	p
ÇŞDÖ*	$4,24 \pm 2,53$	$3,10 \pm 1,79$	,240
SMMT*	$28,73 \pm 1,00$	$29,00 \pm 0,81$	,507
PANSS-T*	$81,82 \pm 8,94$	$79,70 \pm 7,61$	,568
PANSS-P*	$17,64 \pm 2,87$	$17,50 \pm 2,83$	,914
PANSS-N*	$21,18 \pm 3,71$	$20,60 \pm 3,23$	,707
PANSS-G*	$43,00 \pm 4,09$	$41,60 \pm 4,27$	,453
SANS*	$52,64 \pm 13,14$	$43,10 \pm 15,50$	,144

*: Kısaltmalar için metine bakınız

4.1. Test Sonuçları

4.1.1. Wisconsin Kart Eşleme Testi Sonuçları

Çalışmamızda, gerçek ve taklit tTMU grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası WCST doğru sayısı (DS), yanlış sayısı (YS), perseveratif tepki (PT), nonperseveratif hata (NPH), perseveratif hata (PH), tamamlanan kategori sayısı (K), perseveratif hata yüzdesi (PH%), ilk kategoriye tamamlamaya yönelik deneme sayısı (İKTDS), kavramsal düzey tepki yüzdesi (KDT%), kurulumu sürdürmede başarısızlık (KSB) ve öğrenmeyi öğrenme (ÖÖ) ortalama puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmezken ($p > 0,05$), grupların kendi içindeki değişimleri de anlamlı bulunmadı ($p > 0,05$) (Tablo 4). Gerçek tTMU grubunun tedavi sonrası WCST puanlarında tedavi öncesine göre anlamlı bir farklılık bulunamadığı için sağlıklı grubu ile karşılaştırılmamıştır.

Tablo 4: Gerçek ve taklit tTMU gruplarının WCST parametreleri açısından grup içi ve gruplar arası değişimlerinin karşılaştırılması

Test Puanı	Gerçek	Taklit	p
WCST DS*			
Tedavi Öncesi	67,27 ± 15,08	55,80 ± 19,69	,148
Tedavi Sonrası	65,00 ± 14,24	63,20 ± 22,03	,825
p	,675	,254	
WCST YS*			
Tedavi Öncesi	60,73 ± 15,08	68,60 ± 17,40	,281
Tedavi Sonrası	63,00 ± 14,24	63,80 ± 20,751	,918
p	,675	,545	
WCST PT*			
Tedavi Öncesi	36,64 ± 17,32	46,70 ± 25,06	,294
Tedavi Sonrası	35,82 ± 17,05	38,10 ± 24,46	,805
p	,908	,169	
WCST NPH*			
Tedavi Öncesi	28,00 ± 8,00	29,30 ± 10,61	,753
Tedavi Sonrası	31,73 ± 11,58	31,60 ± 18,45	,985
p	,343	,699	
WCST PH*			
Tedavi Öncesi	32,73 ± 14,42	39,30 ± 17,45	,357
Tedavi Sonrası	31,27 ± 13,16	32,20 ± 17,80	,893
p	,793	,126	

*: Kısaltmalar için metine bakınız.

(devam ediyor)

Tablo 4: (önceki sayfadan devam) Gerçek ve taklit gruplarının WCST parametreleri açısından grup içi ve gruplar arası değişimlerinin karşılaştırılması

Test Puanı	Gerçek	Taklit	p
WCST K*			
Tedavi Öncesi	1,82 ± 1,40	2,00 ± 2,40	,833
Tedavi Sonrası	1,27 ± 1,42	1,20 ± 1,54	,912
p	,082	,259	
WCST PH%*			
Tedavi Öncesi	25,57 ± 11,26	31,56 ± 13,28	,278
Tedavi Sonrası	24,43 ± 10,28	25,67 ± 15,39	,829
p	,793	,116	
WCST İKTDS*			
Tedavi Öncesi	19,67 ± 10,65	27,00 ± 21,42	,516
Tedavi Sonrası	26,00 ± 19,87	44,80 ± 23,49	,091
p	,225	,264	
WCST KDT%*			
Tedavi Öncesi	35,01 ± 15,60	28,31 ± 18,24	,376
Tedavi Sonrası	31,32 ± 15,15	32,11 ± 19,75	,918
p	,524	,573	
WCST KSB*			
Tedavi Öncesi	2,09 ± 1,22	0,90 ± 0,99	,025
Tedavi Sonrası	2,00 ± 1,84	1,80 ± 2,20	,823
p	,896	,262	
WCST ÖÖ*			
Tedavi Öncesi	-15,87 ± 13,87	-5,87 ± 15,38	,800
Tedavi Sonrası	-15,92 ± 15,72	-2,53 ± 15,71	,400
p	,980	,904	

*: Kısaltmalar için metine bakınız.

4.1.2. Sayı Menzili Testi Sonuçları

Gerçek ve taklit tTMU gruplarının tedavi öncesi WMS-DS ileri sayma (İS) ortalama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p=0,331$). Bununla birlikte, her iki grubun tedavi sonrası bakılan WMS-DS İS ortalamalarında; gerçek grubunun WMS-DS İS ortalama puanı taklit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,030$). Tedavi sonrasında gerçek grubunun WMS-DS İS ortalama puanı artmış, taklit grubunun ise azalmıştı. Ancak, her ikisi de istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,506$ ve $p=0,443$) (Tablo 5).

Gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi bakılan WMS-DS İS ortalama puanı ile sağlıklı grubunun ortalama puanı aynıydı ($p=1,000$). Tedavi sonrasında gerçek tTMU grubunun WMS-DS İS ortalama puanında artış olup, sağlıklı grubunun ortalama puanından yüksek olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,604$) (Tablo 6).

Gerçek ve taklit tTMU gruplarının tedavi öncesi WMS-DS geri sayma (GS) ortalama puanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir ($p=0,105$). Bununla birlikte, tedavi sonrasında gerçek grubunun bakılan WMS-DS GS ortalama puanı taklit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p=0,036$). Her bir grubun kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası ortalama değişimlerine bakıldığında ise; gerçek tTMU grubunun tedavi sonrasındaki WMS-DS GS ortalama puanında istatistiksel olarak anlamlı bir artış gözlenmiştir ($p=0,038$). Taklit grubunda da bir artış gözlenirse de, bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,081$). (Tablo 5).

Gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi bakılan WMS-DS GS ortalama puanı, sağlıklı grubunun ortalama puanından daha düşüktü ancak bu istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,229$). Tedavi sonrasında gerçek grubunun WMS-DS GS ortalama puanında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmuş ($p=0,038$) ve sağlıklı grubunun WMS-DS GS ortalama puanına yaklaşmıştı ($p=0,796$) (Tablo 6).

Tablo 5: WMS-DS parametreleri açısından gerçek ve taklit tTMU gruplarının grup içi ve gruplar arası değişimlerinin karşılaştırılması (satır sonundaki p değerleri gruplar arası, sütun sonundaki p değerleri grup içindeki kıyaslamaları göstermektedir)

Test Puanı	Gerçek	Taklit	p
WMS-DS İS*			
Tedavi Öncesi	5,73 ± 0,905	5,30 ± 1,059	,331
Tedavi Sonrası	5,91 ± 0,944	5,10 ± 568	,030
p	,506	,443	
WMS-DS GS*			
Tedavi Öncesi	4,00 ± 0,632	3,40 ± 0,966	,105
Tedavi Sonrası	4,36 ± 0,505	3,70 ± 823	,036
p	,038	,081	

*: Kısaltmalar için metine bakınız.

Tablo 6: WMS-DS parametreleri açısından gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama puanlarının sağlıklı grubu ile karşılaştırılması

Test Puanı	Sağlıklı**	Gerçek	p
WMS-DS İS*			
Tedavi Öncesi	5,73 ± 0,647	5,73 ± 0,905	1,000
Tedavi Sonrası		5,91 ± 0,944	,604
p		,506	
WMS-DS GS*			
Tedavi Öncesi	4,55 ± 1,214	4,00 ± 0,632	,229
Tedavi Sonrası		4,36 ± 0,505	,796
p		,038	

*: Kısaltmalar için metine bakınız.

** : Sağlıklı grubuna testler sadece bir kez uygulanmıştır.

4.1.3. Stroop Testi Sonuçları

Gerçek ve taklit tTMU grupları arasında tedavi öncesi Stroop süre (Str S) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken ($p= 0,899$), tedavi sonrası gerçek grubunun Str S ortalaması, taklit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p= 0,045$). Gerçek grubunda, tedavi sonrası Str S ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştü ($p= 0,008$). Taklit grubunda da tedavi sonrası Str S ortalaması tedavi öncesine göre düşmüş görünse de bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,117$) (Tablo 7).

Gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi Str S ortalaması sağlıklı grup ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ($p= 0,011$). Tedavi sonrasında gerçek tTMU grubu Str S ortalaması ile sağlıklı grubu Str S ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p= 0,389$) (Tablo 8).

Gerçek ve taklit tTMU grupları arasında tedavi öncesi Stroop yanlış puan (Str YP) ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken ($p= 0,216$), tedavi sonrasında gerçek grubunun Str YP ortalaması taklit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü ($p= 0,041$). Hem gerçek grubunda hem de taklit grubunda tedavi sonrası Str YP ortalamaları tedavi öncesine göre düşse de bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p= 0,463$ ve $p= 0,476$) (Tablo 7).

Gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi Str YP ile sağlıklı grubu Str YP ortalamaları aynıydı ($p= 1,000$). Tedavi sonrasında gerçek grubunun Str YP ortalaması sağlıklı grubun ortalamasının altına düşse de bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,390$) (Tablo 8).

Gerçek ve taklit tTMU grupları arasında tedavi öncesi Stroop spontan düzeltme (Str SD) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p= 0,284$). Gerçek grubunun tedavi sonrası Str SD ortalaması, taklit

grubuna göre daha düşük bulundu ve bu, istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaşmıştı ($p= 0,056$). Her iki grubun da tedavi sonrası Str SD ortalamaları tedavi öncesine göre düşmüşken, bu azalma istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p= 0,244$ ve $p= 0,074$) (Tablo 7).

Gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi Str SD ortalaması sağlıklı grubundan daha yüksek iken, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,701$). Ancak, tedavi sonrasında gerçek tTMU grubunun Str SD ortalaması sağlıklı grubu ortalamasının da altına düşmüştü ve bu istatistiksel olarak anlamlılığa yakındı ($p= 0,058$) (Tablo 8).

Gerçek ve taklit tTMU grupları arasında tedavi öncesi Stroop süre farkı/enterferans (Str E) ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken ($p= 0,680$), gerçek grubunun tedavi sonrası Str E ortalaması taklit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p= 0,021$). Grupların her birine ayrı ayrı bakıldığında ise; gerçek grubunun tedavi sonrası Str E ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşerken ($p= 0,013$), taklit grubunda da bu değer düşse de, istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0,569$) (Tablo 7).

Gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi Str E ortalaması sağlıklı gruba göre daha yüksekti ve bu istatistiksel olarak da anlamlılığa yakındı ($p= 0,090$). Öte yandan, tedavi sonrasında gerçek grubu ile sağlıklı grubu Str E ortalama değerleri neredeyse aynıydı ($p= 0,996$) (Tablo 8).

Tablo 7: Stroop parametreleri açısından gerçek ve taklit tTMU gruplarının grup içi ve gruplar arası değişimlerinin karşılaştırılması

Test Puanı	Gerçek	Taklit	p
Str S*			
Tedavi Öncesi	208,31 ± 40,89	210,34 ± 30,55	,899
Tedavi Sonrası	177,32 ± 22,52	202,22 ± 30,29	,045
p	,008	,117	
Str YP*			
Tedavi Öncesi	1,09 ± 2,46	4,00 ± 7,10	,216
Tedavi Sonrası	0,45 ± 1,21	2,60 ± 2,98	,041
p	,463	,476	
Str SD*			
Tedavi Öncesi	4,27 ± 7,55	7,40 ± 5,05	,284
Tedavi Sonrası	1,72 ± 2,05	4,70 ± 4,34	,056
p	,244	,074	
Str E*			
Tedavi Öncesi	60,37 ± 23,41	64,09 ± 16,29	,680
Tedavi Sonrası	44,44 ± 10,33	61,08 ± 19,02	,021
p	,013	,569	

*: Kısaltmalar için metine bakınız.

Tablo 8: Stroop parametreleri açısından gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi ve sonrası ortalama değerlerinin sağlıklı grubununkilerle karşılaştırılması

Ölçek Puanı	Sağlıklı**	Gerçek	p
STR S*			
Tedavi Öncesi	168,76 ± 23,02	208,31 ± 40,89	,011
Tedavi Sonrası		177,32 ± 22,52	,389
p		,008	
Str YP*			
Tedavi Öncesi	1,09 ± 2,07	1,09 ± 2,46	1,000
Tedavi Sonrası		0,45 ± 1,21	,390
p		,463	
Str SD*			
Tedavi Öncesi	3,36 ± 1,74	4,27 ± 7,55	,708
Tedavi Sonrası		1,72 ± 2,05	,058
p		,244	
Str E*			
Tedavi Öncesi	44,40 ± 18,38	60,37 ± 23,41	,090
Tedavi Sonrası		44,44 ± 10,33	,996
p		,013	

*: Kısaltmalar için metine bakınız.

** : Sağlıklı grubuna testler sadece bir kez uygulanmıştır.

5. TARTIŞMA

Bu çalışma ile, tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarımın şizofreni hastalarında bozulan planlama, soyut muhakeme, kavram oluşturma, problem çözme, set kurma ve set değiştirme gibi karmaşık yürütücü işlevler üzerine bir etkisinin olmadığı görülmekle birlikte, dikkat ve uyanıklık, çalışma belleği ve algısal kurulumu değişen yönergeler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisi, alışılmış bir davranış örüntüsünü bastırıp istenilen cevabı verebilme becerisi, seçici dikkat ve bilgi işleme hızı üzerinde iyileştirici etkisi olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonunda iyileşme gösteren bilişsel işlevler bakımından şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Çalışmamızda, şizofrenide bozulan dikkat, çalışma belleği ve yürütücü işlevler gibi bilişsel işlevlerin DLPFK fonksiyonu ile ilişkili olduğu, dolayısıyla DLPFK disfonksiyonu olan şizofreni hastalarının her iki DLPFK bölgesine yüksek frekans tTMU verildiğinde muhtemel bir aktivite artışına yol açacağı ve bunun da bu işlevleri ölçen testlerin performansında bir artışa yol açacağı varsayılmıştır.

Test sonuçları incelendiğinde; çalışmaya göre, gerçek ve taklit tTMU alan şizofreni hasta grupları arasında tedavi öncesi ve sonrası WCST parametrelerinde anlamlı fark görülmedi. Grup içi değişimlere bakıldığında ise, her iki grubun da puanlarında-kategori sayısı hariç- genel olarak çok hafif ve istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir iyileşme görülmüştür.

Şizofreni hastalarının planlama, soyutlama, kavramsal irdeleme, kavram oluşturma, mantık yürütme, strateji oluşturma ve iptal etme yeteneği, problem çözme, kategori oluşturma ve kategori değiştirebilme becerisi gibi yürütücü işlevleri ölçen Wisconsin kart eşleme testinde sağlıklı bireylere göre kötü performans gösterdiği bilinmektedir (245, 246). Bu teste, DLPFK ve OFK'dan kaynaklanarak striatum ve talamusa projekte olan ve tekrar prefrontal kortekse dönen bir kortiko-striato-talamo-kortikal devrenin aracılık ettiği bildirilmektedir (235). Şizofrenide yürütücü işlevlerdeki bozulmalar ile bu devredeki bozukluk ilişkilendirilmiştir (247).

Teorik olarak, DLPFK'nın özelliklerini yansıttığı bilinen WCST'deki düşük performans şizofreni hastalarında görülen düşük dorsolateral prefrontal kortikal aktiviteye bağlanabilir (248). Bundan yola çıkarak da, DLPFK'da yüksek frekans tTMU uygulayarak yaratılabilecek olası bir aktivite artışının kendiliğinden WCST performansında da iyileşme yapacağı düşünülebilir. Ancak çalışmamızda da görüldüğü gibi, şizofreni hastalarında bilateral DLPFK'ya yüksek frekans tTMU uygulayarak aktivite artışına yol açmak, karmaşık görevleri olan ve performansı esnasında daha karmaşık kortikal ve subkortikal bölgelerin katılımını gerektiren WCST performansının iyileşmesine yetmemekte gibi görünmektedir. Sağlıklı gönüllülerde Wisconsin kart eşleme testinin uygulaması esnasında yapılan bir nörogörüntüleme çalışmasında, testin geri bildirim aşamasında DLPFK'da aktivasyon artışı olduğu, fakat bunun deneklerin eşleme yaptığı esnada olmadığı gözlemlenmiştir. Daha sonra, geri bildirim esnasında DLPFK bölgesine 250 milisaniye boyunca verilen yüksek frekans (20 Hz) tTMU'nun WCST performansını bozduğu, ancak aynı tTMU'nun eşleme, seti devam ettirme ve set değiştirme esnasında DLPFK'ya verildiğinde performansın etkilenmediği görülmüştür (249). Bu sonuç, çalışmamızda tTMU ile şizofreni hastalarında WCST performansında iyileşme olmamasını açıklayabilir.

Sonuç olarak, bu çalışmaya göre bilateral DLPFK'ya uygulanan yüksek frekans tTMU şizofreni hastalarının WCST performansını arttırmamaktadır. Bunun sebeplerinden biri WCST'nin karmaşık birçok yürütücü işlevi ölçmesi ve test esnasında DLPFK dışında birçok kortikal ve subkortikal alanın aktive olması gerektiği olabilir. Bu, testin performansının etkilenmesi için sadece DLPFK'yı etkilemenin yeterli olmayabileceğini göstermektedir. Literatürde bizim çalışmamıza benzer katılımcı grubuyla yapılmış ve WCST'yi ölçüm aracı olarak kullanan bir tTMU araştırması saptanmadığından karşılaştırma yapmak mümkün görünmemektedir.

Çalışmamızın bulgularına göre tTMU, şizofreni hastalarının dikkat, kısa süreli bellek ve çalışma belleğini ölçen WMS-DS ileri ve geri saymadaki performansları üzerinde olumlu bir etki göstermiştir.

Dikkat ve anlık bellek ile ilişkilendirilen WMS-DS ileri sayma puanlarında, gruplar arasında tedavi öncesi istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, tedavi sonrasında gerçek grubunun ortalama puanı istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Gruplardaki değişimlere bakıldığında da, tedavi sonrasında gerçek grubunun WMS-DS ileri sayma ortalama puanı artarken, taklit grubununki azalmıştı. Ancak, grup içi değişimler anlamlı değildi. Taklit tTMU grubunun puanlarında tedavi sonrasında düşüş yaşanırken, gerçek tTMU grubunda artış olması, tTMU tedavisinin aslında bir etki yarattığını ve bu etkinin benzer koşullarda olan ve tedaviyi almayan başka bir şizofreni hasta grubuna göre anlamlı bir fark yarattığını ortaya koymuştur. Ancak bu etki aynı hasta grubunun içinde istatistiksel olarak anlamlılığa erişememiştir. Öte yandan, gerçek grubunun puanlarındaki artışın test tekrarına bağlı bir öğrenmeden bahsedilemeyeceği taklit grubunun puanlarındaki düşüşten de anlaşılabilir. Yani, böyle bir durumda taklit grubunun da puanlarında-daha az da olsa-bir artış beklenirdi. Tam tersine, bir düşüş görülmüştür. Gerçek tTMU grubu ile sağlıklı grubunun başlangıç ortalama WMS-DS ileri sayma puanları aynı olmakla birlikte, gerçek grubunun ortalama puanı tedavi sonrasında sağlıklı grubundan daha yüksekti. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

Sonuç olarak, gerçek tTMU grubunda görülen iyileşmenin taklit tTMU grubunda görülmemesi, hatta tam tersine, taklit tTMU grubunun ortalama puanlarının azalmış olması tTMU'nun hafif derecede olumlu bir etkisinin varlığından bahsedilebileceğini göstermektedir.

Daha çok sözel çalışma belleği ile ilişkilendirilen WMS-DS geri sayma puanlarında ise, hasta grupları arasında tedavi öncesinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken, tedavi sonrasında gerçek grubunun ortalama puanı anlamlı derecede daha yüksekti. Grup içi değişimlere bakıldığında ise; her iki grupta da WMS-DS geri sayma ortalama puanlarında artış gözlense de, artış sadece gerçek tTMU grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmuştur. Gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi bakılan WMS-DS geri sayma ortalama puanı sağlıklı grubunun ortalama puanından daha

düşüktü. Ancak, tedavi sonrasında gerçek grubunun WMS-DS geri sayma ortalama puanı neredeyse sağlıklı grubunun ortalama puanıyla aynıydı.

Bilindiği üzere, WMS-DS ileri sayı menzili basit dikkat ve çok kısa süreli belleği ölçerken, geri sayı menzili çalışma belleğini ölçmektedir ve her iki bilişsel fonksiyon da şizofrenide bozulmaktadır. Conklin ve arkadaşlarının şizofreni hastalarının ve hasta yakınlarının kognitif fonksiyonlarını araştırdığı bir çalışmada, şizofreni hastalarının WMS-DS hem ileri sayma hem de geri sayma puanlarının sağlıklı popülasyondan daha düşük olduğu saptanmıştır (250). Literatürde şizofreni hastalarında tTMU'nun kognitif etkilerini WMS-DS ile araştıran herhangi bir çalışma olmamakla birlikte, Aleman sağ DLPFK'nın sayı menzili test performansı ile ilişkisini göz önüne alarak sağlıklı kişilerde sağ DLPFK'ya tTMU uygulamış, ancak taklit tTMU uygulanan gruba göre gerçek tTMU uygulanan grubun hem ileri hem de geri sayı menzili test performanslarında belirgin bozulma gözlemlemiştir (251). Depresyonda yapılan çalışmalarda da tTMU'nun depresyon hastalarının WMS-DS performansını iyileştirebildiği gösterilememiştir (184, 196, 252, 253). Öte yandan, Barr ve arkadaşlarının bilateral DLPFK'ya yüksek frekans tTMU uygulamasının şizofreni hastalarının kognitif işlevleri üzerine etkisini araştırdığı çalışmada uygulamanın çalışma belleği üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Çalışma belleğini test etmek üzere n-geri görevi testi kullanılan çalışmada, hastaların tedavi sonrası 3-geri görevi doğru yanıt sayısının sağlıklı grubunki ile neredeyse aynı olduğu saptanmıştır (1).

Sonuç olarak, tTMU tedavisi alan şizofreni hastalarının her iki WMS-DS ortalama puanlarında da yükselme olmuş, ancak bu artış sadece geri sayma puanlarında anlamlılık göstermiştir. Yine de, tTMU'nun WMS-DS ileri sayma puanlarında da etkili olduğu tespiti yapılmıştır. Ayrıca, tTMU tedavisinden sonra hastaların WMS-DS geri sayma ortalama puanı sağlıklı gruba ortalama puanına oldukça yaklaşmıştır. Bu da, Barr ve arkadaşlarının tTMU'nun çalışma belleği üzerine etkisi ile ilgili yaptıkları araştırma bulgularıyla da uyumludur (1). Bununla birlikte, bu sonuçların daha büyük bir örneklem ile desteklenmesi gerekmektedir.

Bir yürütücü işlev testi olan Stroop Testi, bireyin bilişsel katılık-esneklik derecesini yansıttığı söylenebilir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, tTMU tedavisinin şizofreni hastalarının Stroop testi toplam süre, hata, spontan düzeltme ve enterferans puanları üzerinde olumlu etkisi olmuştur. Bu etki, Stroop toplam süre ve enterferans ortalamalarında istatistiksel olarak anlamlıydı. Ayrıca, şizofreni hastalarının Stroop süre ve enterferans puanları tTMU tedavisi sonrası sağlıklı bireyler seviyesinde ölçülmüştür.

Grupların Stroop test puanları incelendiğinde; hasta grupları arasında tedavi öncesi Stroop süre ortalamaları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark yokken, tedaviden sonra gerçek tTMU alan grubun Str S ortalaması, taklit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü. Gerçek grubunda, tedavi sonrası Stroop süre ortalaması tedavi öncesine göre anlamlı derecede düşmüştü. Bu sonuç, tTMU tedavisinin Stroop performans hızını arttırdığı şeklinde yorumlanabilir. Taklit grubunda da tedavi sonrası Stroop toplam süre ortalaması tedavi öncesine göre düşmüş görünse de bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu düşüş, hastanın test tekrarından kaynaklanabilecek olası öğrenme etkisine bağlandı.

Gerçek tTMU grubunun tedaviden önceki Stroop toplam süre ortalaması sağlıklı grubunun ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti. Oysa, tedavi sonrasında Stroop toplam süre ortalaması bakımından gerçek tTMU grubu ile sağlıklı grubu Stroop toplam süre ortalaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark kalmamıştı. Bu sonuç, aktif tTMU'nun şizofreni hastalarının Stroop performans hızını arttırdığını ve bu etkinin hastaların performansını sağlıklı bireyler seviyesine getirdiğini göstermiştir.

Stroop hata puanları bakımından incelendiğinde; uygulama öncesinde her iki tedavi grubunun ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, tedavi sonrasında gerçek grubunun Stroop hata puanı taklit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşüktü. Ancak, her iki grupta da tedavi ile birlikte gözlenen bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu durum, test tekrarı sonucu öğrenme etkisinde bağlandı.

Tedavi grupları arasında tedavi öncesi Stroop spontan düzeltme ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, gerçek grubunun tedavi sonrası Stroop spontan düzeltme puanı, taklit grubuna göre daha düşük bulundu ve bu fark, istatistiksel olarak anlamlılığa yaklaşmıştı. Her iki grubun da tedavi ile birlikte Stroop spontan düzeltme puanlarında düşüş gözlenmekle birlikte bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu sonuç da test tekrarından kaynaklanan öğrenme etkisine bağlanmıştır.

Hasta grupları arasında tedavi öncesi Stroop enterferans ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmezken, gerçek grubunun tedavi sonrası enterferans ortalaması taklit grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu. Gruplardaki değişimlere bakıldığında ise; sadece gerçek grubunun tedavi sonrası enterferans ortalaması tedavi öncesine göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşmüştü. Taklit grubunda da bir düşüş görülse de bu, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Buna göre, tTMU tedavisi şizofreni hastalarının ‘bozucu etki’ altında istenilen davranışı sürdürebilme yeteneklerini arttırmıştır. Öte yandan, taklit tTMU grubundaki enterferans puanındaki düşme, test tekrarına bağlı muhtemel öğrenme etkisine bağlanmıştır.

Gerçek tTMU grubunun tedavi öncesi Stroop enterferans ortalaması sağlıklı gruba göre daha yüksekti ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlılığa yakındı. Öte yandan, tedavi sonrasında gerçek grubu ile sağlıklı grubu enterferans ortalama değerleri neredeyse aynıydı. Bu sonuç, tTMU etkisinin büyüklüğünü göstermekle birlikte, tedavi ile şizofreni hastalarında ‘bozucu etki’ye direncin sağlıklı kişilerle aynı seviyeye geldiğini göstermektedir.

Stroop etkisi konusundaki kapsamlı tarama makalesinde MacLeod, Stroop testinin bozucu etkinin yanında dikkat sürecini de ölçtüğünü, puanların dikkat için bir ‘altın standart’ olduğunu belirtmektedir (254). Öztekin ve arkadaşlarının şizofreni hastalarında yaptığı bir araştırmada, Stroop testi ile ölçtüğü odaklanmış dikkatin şizofreni hastalarında bozulduğunu ve testin hastaların alt tanımlarını yordayabileceği

bildirilmiştir (255). Genel olarak, bizim çalışmamızda da bakılan Stroop süre, hata, spontan düzeltme ve enterferans puanları hasta gruplarında daha yüksekti.

Stroop testi frontal lob, özellikle de orbitofrontal, anterior singulat ve dorsolateral prefrontal kortikal alan hasarlarına duyarlı olup uygunsuz uyaran inhibisyonunun en seçici değerlendirildiği test olarak kabul edilir (232, 235, 237, 239, 256). Çeşitli lokalizasyonlardaki prefrontal lezyonların Stroop performansına olan etkisini araştıran çalışmalarda, sağ lateral prefrontal ve sol dorsolateral prefrontal korteks aktivasyonunun hata puanlarıyla, sol medial prefrontal korteksin ise süre puanlarıyla ilişkili olan ‘Stroop etkisi’ üzerine etkili olduğu ortaya konmuştur (235). Stuss ve Benson, bir bozucu etki altında kurulumu sürdürmede bozulmanın özellikle orbitofrontal korteks hasarı ile ilgili olduğunu belirtmişlerdir (257). Ayrıca, uyarıcı seçimini modüle ederek veya cevap seçimine aracılık ederek dikkat süreçlerinde merkezi bir rol oynayan anterior singulat kortekste işlev bozukluğu da Stroop testi performansının bozulmasına katkıda bulunmaktadır (258).

Şizofrenide tanımlanan organizasyon bozukluğu sendromu, zihinsel faaliyeti seçme ve uygun olmayanları bastırma ile ilgili yürütücü işlev bozukluğunu içermektedir (235). Pantelis ve Brewer, bu türden yürütücü işlev bozukluğunun OFK’yı da içeren döngüyle alakalı olduğunu ileri sürmüşlerdir (259). OFK sendromu olarak tanımlanan bu bozukluğun genel klinik özelliği ‘dizinhibisyon’ olarak tanımlanmakta, bu da duyguları ve özellikle davranışları ketleme süreçlerinde bozukluğu içermektedir. Bilgi işleme açısından bu sendromda; dikkat ilgili uyarılara toplanamamakta, yeni bilgiler öğrenilememekte, zihinsel faaliyet seçilememekte ve uygun olmayanlar bastırılamamaktadır. Pantelis ve Brewer OFK sendromunu belirlemede kullanılacak başlıca nöropsikolojik testin Stroop olduğunu belirtmektedir (259).

Cho ve Strafella’nın sağlıklı deneklerle yaptıkları çalışmada, deneklerin her iki DLPFK’sına sıra ile 10 Hz tTMU uygulanmış ve PET görüntülemeleri ile beyin aktiviteleri incelenmiştir. Sağ tarafa tTMU verildiğinde herhangi bir bölgede aktivite artışına yol açmazken, sol tarafa verildiğinde ipsilateral orbitofrontal (BA 11) ve anterior singulat (BA 25, 12 ve 32) kortikal alanlarda dopamin salınımında artış

olduğunu gözlemlemişlerdir (260). Çalışmada, DLPFK'ya uygulanan tTMU'nun medial prefrontal alanda (OFK ve ASK) dopamin salınımında artışa yol açmış olması, prefrontal korteksten ventral tegmental alana (VTA) uzanan glutamaterjik nöronların tTMU ile ateşlenmesi sonucu VTA'dan mezokortikal yolakla medial prefrontal alana uzanan nöronlarda dopamin salınımına yol açmasına bağlanmıştır. İkinci bir ihtimal de, DLPFK'nın OFK ve ASK ile yoğun bağlantıları göz önüne alındığında, lokal dopaminerjik nöronların ateşlenmesi sonucu olabileceği de varsayılmıştır. Ayrıca, şizofreni hastalarında ASK'da görülen bağlantı ve fonksiyon bozukluklarının Stroop performansında bozulma ile ilişkilendiren çalışmalar da mevcuttur (261, 262). Bu bulgular, tTMU'nun şizofreni hastalarında DLPFK üzerindeki etkisini ve bunu ortaya çıkaracak testlerle ilgili çalışmamızda bize yol gösterici olmuşlardır.

Çalışmamızda gruplar arasında yaş açısından bir farklılık olmaması yaşa bağlı bilişsel fonksiyon farklılıklarını ortadan kaldırmaktadır. Yaşın artması ile sağlıklı insanlarda kognitif fonksiyonlarda gerileme olmakla beraber, bu durumun şizofreni hastalarında daha fazla görüldüğü bilinmektedir (263, 264, 265, 266, 267, 268, 269)

Katılımcıların cinsiyetleri açısından bakıldığında; tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Erkek olmak şizofrenide kötü prognoz bulgularından biri olsa da (263, 270, 271), bilişsel bozulmanın cinsiyetler arasında farklılık göstermediğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (272). Sonuçta, çalışmadaki gruplar arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın olmaması, buna bağlı olabilecek test performans farkını önlemiştir.

Katılımcıların eğitim durumları açısından gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Bilişsel test performansları eğitim durumundan etkilendiğinden, test sonuçlarının değerlendirilmesinde gruplar arasında eğitim durumları açısından fark olmaması önem taşımaktadır (72, 273, 274, 275, 276).

Çalışmak, şizofrenide iyi prognoz belirtilerinden olup, dezorganizasyon ile de ters orantılıdır (72). Çalışma durumları incelendiğinde, hasta grupları arasında çalışma durumu ve süresi açısından farklılık yoktu.

Şizofrenide hem hastalık süresi, hem de atak/yatış sayısı prognoz belirleyicilerindendir. Erken başlama yaşı ve dolayısıyla uzun hastalık süresi ve yüksek ciddi/psikotik atak sayısı hastalığın kötü prognoz göstergeleridirler (277, 278, 279). Çalışmamızda, hasta grupları arasında hem hastalık süresi, hem de toplam yatış sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu.

Antipsikotik ilaçlar tipik ve atipik olarak kategorize edildiğinde, gruplar arasında kullanılan antipsikotik türü bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktu. Özellikle atipik antipsikotiklerin tipik antipsikotiklere göre kognitif işlevler üzerine olumlu etkileri olduğunu bildiren çalışmalar olmakla birlikte (11, 12, 13, 280, 281), her iki ilaç grubu arasında bir fark olmadığını bildiren yayınlar da mevcuttur (56, 57, 282). Bu çalışmalardan biri olan ve antipsikotik ilaçların şizofrenide etkinliğini araştıran CATIE çalışmasının sonucunda, atipik antipsikotiklerin iddia edildiği kadar bilişsel fonksiyonlara klasik antipsikotiklerden daha olumlu etkileri olduğu sonucunun tekrar gözden geçirilmesi gerektiği önerilmiştir. Yüksek dozlara çıkılmayan klasik antipsikotiklerin de benzer etkiyi sağladığı belirtilmiştir (57). Çalışmamızda hastaların kullandığı ilaçlara dokunulmamış, ancak ilaç etkisini en aza indirmek amacıyla da ilaç değiştirmek zorunda kalan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Sonuç olarak, çalışmamızda antipsikotiklerin gerek etkilerinden, gerekse yan etkilerinden dolayı hastaların kognitif işlevleri üzerindeki etki farkı en aza indirgenmeye çalışılmıştır.

Şizofrenide bilişsel işlevler pozitif belirtilerden çok negatif belirtiler ile ilişkilendirilmiştir. Ayrıca, bilişsel bozukluğun yanında, negatif semptomlar da kötü prognoz belirleyicilerinden kabul edilmektedir (270, 283, 284). Çalışmamızda, tedavi grupları arasında PANSS ve SANS ölçek ve alt ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Ayrıca, çalışma popülasyonunda, şizofreni dışında kognitif fonksiyonlarda farklılık yaratabilecek- şizoafektif bozukluk dahil- tüm diğer eş tanılar (245, 285, 286, 287, 288, 289, 290, 291, 292) ve şizofrenide kötü prognostik bir faktör olan ve bilişsel performansı olumsuz etkileyebilecek olan alkol ve madde kullanımı olan hastalar da dışlanmıştır (293, 294, 295, 296).

Sonuç olarak, çalışmaya alınan hastalar sosyodemografik ve klinik özellikler bakımından homojen özellikler göstermektedir ve bu durum elde edilen sonuçları güçlendirmektedir. Bununla birlikte, çalışmanın tek merkezli olması, çalışma popülasyonunun küçük olması ve bir eğitim ve araştırma hastanesine devam eden hastalardan seçilmesi çalışmamızın kısıtlılıkları olarak sıralandı. Ayrıca, eğitim yılı sayısı 8 yılın altında olan hastaların alınmaması da, elde edilen bulguların tüm şizofreni hastalarına genelleştirilmesini kısıtlamıştır. Bu nedenle, daha uzun süre içinde ve daha büyük popülasyonlar ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. ÖZET

Amaç: Şizofreni, toplumun yaklaşık %1'ini etkileyen, ilerleyici, kronik ruhsal bir hastalıktır. Hastalığın ilerlemesiyle bilişsel kayıp da artar. Bilişsel bozulmalar, hasta işlevselliğinin en güçlü öngörücülerdendir. Tedavide kullanılan antipsikotik ilaçların pozitif semptomlar üzerine etkileri olsa da, kognisyon üzerinde belirgin iyileştirici etkileri saptanamamıştır. Tekrarlayıcı transkraniyal manyetik uyarım (tTMU), son yıllarda şizofrenide çalışma belleği gibi bazı bilişsel işlevler üzerinde iyileştirici etkisi olabileceği düşünülen, pratik ve güvenli bir non-farmakolojik tedavi seçeneğidir. Bu araştırmadaki birincil amaç, bilateral yüksek frekans tTMU'nun şizofreni hastalarının bilişsel işlevleri üzerine olan etkilerini saptamaktır. İkincil amaç ise, bilişsel işlevler açısından uygulama sonrası şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyler arasındaki farkı tespit etmektir.

Yöntem: Bu randomize, kontrollü, çift-kör çalışmaya Ocak ile Temmuz 2014 tarihleri arasında, Şişli Hamidiye Etfal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Psikiyatri Bölümü'nde takip ve tedavi edilen gönüllü 21 şizofreni hastası, ve 11 sağlıklı birey alınmıştır.

Çalışmaya 18 ile 65 yaş arası, en az 8 yıl eğitim alan, SCID-I uygulanarak yapılan klinik görüşme sonucu tanı alan, Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği (CŞDÖ) puanı 11 veya altında, Standardize Mini Mental Test (SMMT) puanı 24 veya üstünde olan, Ekstrapiramidal Belirtileri Değerlendirme Ölçeği (EBDÖ) her bir madde puanı 2 veya altında olan şizofreni hastaları, ve SCID-I uygulanarak yapılan klinik görüşme ile psikopatolojik durumu dışlanan ve SCL-90-R genel semptom indeksi (GSI) puanı 1'in altında olan sağlıklı bireyler dahil edildi. Hastalar, uygulama öncesinde Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS), Negatif Semptomları Değerlendirme Ölçeği (SANS) ile değerlendirildi.

Hastalar gerçek veya taklit tTMU grubu şeklinde randomize edildikten sonra, bilişsel işlevleri değerlendirmek amacıyla hasta gruplarına tedaviden önce ve sonra, sağlıklı grubuna ise sadece bir kereliğine Wisconsin Kart Eşleme Testi (WCST), Wechsler Bellek Ölçeği Sayı Menzili Alt-testi (WMS-DS) ve Stroop Testi (ST)

uygulandı. Hastaların sıra ile her iki dorsolateral prefrontal korteks bölgesine, 20 Hz ve her bir hemisfere 1000 atım olacak şekilde, toplam 20 seans boyunca tTMU verildi.

Bulgular: Tedavi grupları arasında yaş, cinsiyet, eğitim durumu, medeni durum, çalışma durumu ve çalışma süresi, hastalık süresi, toplam yatış sayısı, tTMU uygulama yönü, ve ÇŞDÖ, SMMT, PANSS ve SANS ölçek ve alt ölçek puanları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hasta grupları arasında tedavi sonrası, ve grupların kendi içinde tedavi öncesi ve sonrası bakılan WCST parametrelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p > 0,05$).

Gerçek tTMU grubunun tedavi sonrası WMS-DS ileri sayma (İS) puanları taklit tTMU grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek saptanırken ($p = 0,030$), tedavi ile meydana gelen artış istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ($p = 0,506$). Gerçek tTMU grubunun tedavi sonrası WMS-DS İS ortalama puanı sağlıklı grubundan da daha yüksek saptandı, ancak bu fark anlamlı değildi ($p = 0,604$). Gerçek tTMU grubunun tedavi sonu WMS-DS geri sayma (GS) puanları taklit grubundan daha yüksek saptandı ($p = 0,036$) ve tedavi ile sağlanan iyileşme anlamlıydı ($p = 0,038$). Gerçek tTMU grubunun hem tedavi öncesi hem tedavi sonrası WMS-DS GS ortalama puanı bakımından, sağlıklı grubu ile arasında anlamlı bir fark yoktu (sırasıyla $p = 0,229$ ve $p = 0,796$).

Tedavi sonrası gerçek tTMU grubu Stroop hata puanı (Str YP) ve spontan düzeltme (Str SD) puanı taklit tTMU grubundan daha düşüktü (sırasıyla $p = 0,041$ ve $p = 0,056$). Ancak her iki puandaki düşme de istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p = 0,463$ ve $p = 0,244$). Öte yandan, gerçek tTMU grubunun tedavi sonu Stroop toplam süre (Str S) ve enterferans (Str E) ortalama puanları taklit grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunurken (sırasıyla $p = 0,045$ ve $p = 0,021$), tedavi öncesi ve sonrası fark bakımından her iki puandaki düşüş de anlamlıydı (sırasıyla $p = 0,008$ ve $p = 0,013$). Ayrıca, gerçek tTMU grubunun tedavi sonrasında bakılan Str S, YP, SD ve E ortalama puanları bakımından sağlıklı grubu ile arasında anlamlı derecede farklılık

saptanmazken (sırasıyla $p= 0,389$; $p= 0,390$; $p=0,058$ ve $p= 0,996$), tedavi sonrası Str YP ve SD ortalama puanları sağlıklı grubundan daha düşüktü.

Tartışma: Sonuç olarak, tTMU tedavisinin şizofreni hastalarında dikkat/ uyanıklık ve seçici dikkat, çalışma belleği ve algısal kurulumu değişen yönergeler doğrultusunda ve bir bozucu etki altında değiştirebilme becerisi, alışılmış bir cevabı bastırıp istenilen cevabı verebilme yeteneği ve bilgi işleme hızı üzerinde iyileştirici etkisinin olduğu tespit edilmiştir. Tedavi sonunda iyileşme gösteren bilişsel işlevler bakımından şizofreni hastaları ile sağlıklı bireyler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bulguların daha büyük örneklem grupları ile yapılacak araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

7. ABSTRACT

Objective: Schizophrenia is a debilitating, chronic psychiatric disease that affects approximately 1% of the population. Along with progression of the disease, cognitive loss increases. Cognitive deficits in schizophrenia are among the strongest predictors of the functional abilities of patients. Although numerous antipsychotic medications are effective in treating positive symptoms, they do not have gross beneficial effects on cognition. Recently, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been proven as a practical and secure treatment modality that may have some positive effects on cognitive functions, such as working memory, in schizophrenia. The primary objective of this study is to explore the effects of bilateral high frequency rTMS on cognitive functions of schizophrenia patients. The secondary objective is to examine potential improvement in cognitive functions with rTMS by comparing patient performance with that of a healthy comparison group.

Method: In this randomized double-blind sham-controlled study design, 21 medicated schizophrenia patients from Şişli Hamidiye Etfal Training and Research Hospital, and 11 healthy people were recruited between January and July 2014.

Subjects with schizophrenia diagnosed by SCID-I, aged between 18 and 65 and having at least 8 years of education were included in the study if they had a Calgary Depression Scale (CDS) score of 11 or less, Standardized Mini-Mental State Examination (SMMSE) score of 24 or more and had Extrapyramidal Symptom Rating Scale (ESRS) score of 2 or less for each item, and healthy subjects if they did not have any medical, neurological or psychiatric disease confirmed by SCID-I and SCL-90-R general symptom index (GSI) score of less than 1 were included in the study. The patients were also assessed by Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS).

After randomization of subjects with schizophrenia as an active or sham rTMS group, to examine the cognitive state of the patients, they performed Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Test (ST) and Wechsler Memory Scale Digit Span Task (WMS-DS) before and after rTMS targeted bilaterally

sequentially to left and right dorsolateral prefrontal cortex 1000 pulses/side at 20 Hz for 20 treatments. For comparison, the healthy group was also tested WCST, ST and WMS-DS once.

Results: There was no significant difference between schizophrenia groups in respect to age, gender, educational/ occupational/ marital status, duration of working and duration of the illness, total of inpatient treatments, rTMS condition, and in respect to scores of CDS, SMMSE, PANSS and SANS ($p > 0,05$).

There was no significant difference between schizophrenia groups in respect to post-treatment scores, and pre- and post-treatment WCST score differences within each group ($p > 0,05$).

Considering mean WMS-DS forward (F) scores of schizophrenia groups; there was a positive but nonsignificant change ($p = 0,506$) in active rTMS group with the treatment, leading to a significant difference between groups ($p = 0,030$). The active rTMS group post-treatment WMS-DS F mean score was higher than the healthy group mean score, but it was not significant ($p = 0,604$). The active rTMS group post-treatment WMS-DS backward (B) mean score was significantly higher than sham rTMS group ($p = 0,036$) mean score, and the improvement by means of the treatment was significant ($p = 0,038$). There were not significant differences between the healthy group WMS-DS B mean score and each of pre- and post-treatment mean score of active rTMS group (respectively $p = 0,229$ and $p = 0,796$).

The post-treatment Stroop errors (Str E) and spontaneous correction (SC) scores of active rTMS group were higher than sham rTMS group (respectively $p = 0,041$ and $p = 0,056$). However, the decreases in both scores were not significant (respectively $p = 0,463$ and $p = 0,244$). On the other hand, the post-treatment Stroop total time (Str TT) and interference (Str I) scores of active rTMS group were significantly lesser than sham rTMS group (respectively $p = 0,045$ and $p = 0,021$), and the improvements in the scores were significant (respectively $p = 0,008$ and $p = 0,013$). Furthermore, post-treatment Str E, SC, TT and I scores of the active rTMS group were not significantly different from the healthy comparison group

(respectively $p = 0,390$; $p = 0,058$; $p = 0,389$ and $p = 0,996$). Moreover, the post-treatment Str E and SC scores of active rTMS group were lesser than the healthy group.

Conclusion: This study suggests that, bilateral rTMS has beneficial effects on spontaneous and selective attention, working memory, the competence of switching the perceptual set up under a disruptive effect towards new instructions, the ability to suppress the customary response in order to give the expected response and processing speed, in schizophrenia patients. The improvement in these cognitive functions of schizophrenia patients was also found to be at a level comparable to healthy people. This data must be replicated by studies with larger populations.

8. KAYNAKLAR

1. Barr MS, Farzan F, Rajji TK, Voineskos AN, Blumberger DM, Arenovich T et al. Can repetitive magnetic stimulation improve cognition in schizophrenia? Pilot data from a randomized controlled trial. *Biol Psych* 2013;73(6):510–517.
2. Kraus MS, Keefe RSE. Cognition as an outcome measure in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2007;191(50):46-51.
3. Spaulding WD, Reed D, Sullivan M, Richardson C, Weiler M. Effects of cognitive treatment in psychiatric rehabilitation. *Schizophr Bull* 1999;25(4):657-676.
4. Antonova E, Sharma T, Morris R, Kumari V. The relationship between brain structure and neurocognition in schizophrenia: a selective review. *Schizophr Res* 2004;70(2-3):117-145.
5. Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994;344:1398–1402.
6. Aleman A, Hijman R, de Haan EH, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *Am J Psychiatry* 1999;156(9):1358–1366.
7. Green MF. Interventions for neurocognitive deficits: editor's introduction. *Schizophr Bull* 1999;25(2):197-200.
8. Shenton ME, Whitford TJ, Kubicki M. Structural neuroimaging in schizophrenia: from methods to insights to treatments. *Dialogues Clin Neurosci* 2010;12(3):317-332.
9. Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW. Cognitive rehabilitation for schizophrenia: problems, prospects and strategies. *Schizophr Bull* 1999;25(2):257-274.
10. Green MF. What are the functional consequences of neurocognitive deficits in schizophrenia. *American J of Psychiatry* 1996;153:321–330.
11. Blyler CR, Gold JM. Cognitive effects of typical neuroleptics: another look. In: T Sharma, PD Harvey, *Cognition in schizophrenia*. New York: Oxford University Press; 2000: 241-265.

12. Harvey PD, Keefe RSE. Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry* 2001;158:176-184.
13. Guilera G, Pino O, Gomez-Benito J, Rojo JE. Antipsychotic effects on cognition in schizophrenia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Psychiat* 2009;23(2):77-89.
14. Voineskos D, Daskalakis ZJ. A primer on the treatment of schizophrenia through repetitive transcranial magnetic stimulation. *Expert Rev Neurother* 2013;13(10):1079-1082.
15. Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu Y et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psych* 2005;58:97–104.
16. Otani VH, Shiozawa P, Cordeiro Q, Uchida RR. A systematic review and meta-analysis of the use of repetitive transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations treatment in refractory schizophrenic patients. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2014;20:1-6.
17. Jahanshahi M, Rothwell J. Transcranial magnetic stimulation studies of cognition: an emerging field. *Exp Brain Res* 2000;131(1):1-9.
18. Bridgers SL, Delaney RC. Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 1989;39(3):417-9.
19. Mittrach M, Thünker J, Winterer G, Agelink MW, Regenbrecht G, Arends M et al. The tolerability of rTMS treatment in schizophrenia in respect to cognitive function. *Pharmacopsychiatry* 2010;43:110-117.
20. Stanford AD, Sharif Z, Corcoran C, Urban N, Malaspina D and Lisanby SH. rTMS strategies for the study and treatment of schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(4):563–576.

21. Yavuz R. Şizofreni. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri: Türkiye’de Sık Karşılaşılan Hastalıklar Sempozyumu 2008. Semp. No:62: s. 49-58.
22. Kraepelin E. Text book of psychiatry (trans. A.R. Diefendorf). 7th ed. London: Macmillan; 1907.
23. Kuhn R. Eugen Bleuler's concepts of psychopathology. Hist Psychiatry 2004;15(3):361–6.
24. Stotz-Ingenlath G. Epistemological aspects of Eugen Bleuler's conception of schizophrenia in 1911. Medicine, Health Care and Philosophy 2000;3(2):153-9.
25. Öztürk MO. Şizofreni, ruh sağlığı ve bozuklukları. Yenilenmiş 8. Basım. Ankara; 2001; s. 217-286.
26. Ceylan ME, Çetin M. Araştırma ve klinik uygulamada biyolojik psikiyatri, şizofreni, Eitdörler 3. Baskı. İstanbul: Küre İletişim Grubu; 2005.
27. Sadock BJ. Kaplan & Sadock’s synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry. 10th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2007.
28. Harvey PD, Sharma T. Şizofrenide kognisyonu anlama ve tedavisi klinisyenin el kitabı (H. Erkmen Çev.). İstanbul: Pfizer İlaçları Ltd Şti; 2002.
29. Harvey PD, Serper M. The nature and management of cognitive dysfunction in patients with schizophrenia. Directions in Psychiatry 1999;19:21-35.
30. Palmer BW, Heaton RK, Paulsen JS. Is it possible to be schizophrenic yet neuropsychologically normal? Neuropsychology 1997;11(3):437–446.
31. Goldberg TE, Ragland JD, Torrey EF, Gold JM, Bigelow LB, Weinberger DR. Neuropsychological assessment of monozygotic twins discordant for schizophrenia. Arch Gen Psychiatry 1990 Nov;47(11):1066-72.
32. Jones P, Rodgers B, Murray R et al. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. Lancet 1994;344:1398–1402.

33. Cornblatt BA., Erlenmeyer-Kimling L. Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity. *J of Abnorm Psychol* 1985;94:470-86.
34. Karakaş S, İrkeç C, İşeri E. Kognitif nörobilimler. Ankara: MN Medikal ve Nobel Tıp Kitap Sarayı Yayınları; 2008.
35. Gopal YV, Variend H. First-episode schizophrenia: review of cognitive deficits and cognitive remediation. *Advances in Psychiatric Treatment* 2005;11: 38-44.
36. Addington J, Addington D. Cognitive functioning in first-episode schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2002;27(3):188-92.
37. Bilder RM, Lipshitz-Broch L, Reiter G. Intellectual deficits in first episode schizophrenia: evidence for progressive deterioration. *Schizophr Bull* 1992;18:437-48.
38. McIntosh AK, Harrison LK, Forrester K, Lawrie SM., Johnstone EC. Neuropsychological impairments in people with schizophrenia or bipolar disorder and their unaffected relatives. *Br J Psychiatry* 2005;186:378-385.
39. Gottesman II, Gould TD. The endophenotype concept in psychiatry: etymology and strategic intentions. *Am J Psychiatry* 2003;160:635-45.
40. Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in a apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999;156:1328-1335.
41. Harvey PD, Winters KC, Weintraub S, Neale JM. Distractibility in children vulnerable to psychopathology. *J Abnorm Psychology* 1981;90:298-304.
42. David AS, Malmberg A, Brandt L. IQ and risk for schizophrenia: a population-based cohort study. *Psychological Medicine* 1997;27:1311–1323.
43. Davidson M, Harvey PD, Powchik P et al. Severity of symptoms in geriatric chronic schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1995;152:197-207.
44. Addington J, Addington D, Maticka- Tyndale E. Cognitive functioning and positive and negative symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 1991;4:123-34.

45. Hughes C, Kumari V, Soni W, Das M, Binneman B, Drozd S et al. Longitudinal study of symptoms and cognitive function in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;59(2-3):137-146.
46. Harvey PD, Koren D, Reichenberg A., Bowie RC. Negative symptoms and cognitive deficits: what is the nature of their relationship? *Schizophr Bull* 2006;32(2):250–258.
47. Harvey PD, Docherty NM, Serper MR, Rasmussen M. Cognitive deficits and thought disorder: II. An eight-month followup study. *Schizophr Bull* 1990;16(1):147-56.
48. Voruganti LNP, Heslegrave RJ, Awad AG. Neurocognitive correlates of positive and negative syndromes in schizophrenia. *Can J Psychiatry* 1997;42(10):1066–1071.
49. Mcgurk SR, Twamley EW. A meta analysis of cognitive remediation in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2007;164(12):1791-1802.
50. Blanchard JJ, Kring AM, Neale JM. Flat affect in schizophrenia: a test of neuropsychological models. *Schizophr Bull* 1994;20(2):311-325.
51. Harvey PD, Lombardi J, Leibman M et al. Cognitive impairment and negative symptoms in schizophrenia: a prospective study of their relationship. *Schizophr Res* 1996;22:223-31.
52. Harvey PD, Moriarty PJ, Friedman J et al. Differential preservation of cognitive functions in geriatric patients with lifelong chronic schizophrenia: less impairment in reading compared to other skill areas. *Biol Psychiatry* 2000;47(11):962-8.
53. Gold J, Randolph C, Carpenter CJ, Goldberg TE, Weinberge DR. Forms of memory failure in schizophrenia. *J Abnorm Psychol* 1992;101(3):487-94.
54. Goldberg TE, Greenberg, RD Griffin SJ, Gold, JM Kleinman JE, Pickar D et al. The effect of clozapine on cognition and psychiatric symptoms in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1993;162:43-48.

55. Saka MC, Atbaşoğlu EC. şizofreni epidemiyolojisi ve diğer psikotik bozukluklar. In: Sogür H, Alptekin K, Atbaşoğlu EC, Herken H (editörler). Ankara: Türkiye Psikiyatri Derneği Yayınları; 2007.
56. Davidson M, Galderisi S, Weiser M, Werbeloff N, Fleischhacker WW, Keefe RS et al. Cognitive effects of antipsychotic drugs in first episode schizophrenia and schizophreniform disorder: A randomized, open-label cilinical trial (EUFEST). *Am J Psychiatry* 2009;166:675-682.
57. Keefe RSE, Mohs RC, Bilder RM, Harvey PD, Qreen MF, Meltzer HY et al. Neurocognitive assessment in the clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness (CATIE) project schizophrenia trial: development, methodology and rationale. *Schizophr Bull* 2003;29(1):45-55.
58. Heaton RK, Pendleton MG. Use of neuropsychological tests to predict patients everyday functioning. *J Consult Clin Psychol* 1981;49(6):807-21.
59. Breier A, Schreiber JL, Dyer J, Pickar D. National Institute of Mental Health follow-up study of schizophrenia. Prognosis and predictors of outcome. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48(3):239-46.
60. Lieberman JA, Stroup TS, Perkins DO, eds. The American Psychiatric Publishing Textbook of Schizophrenia (Neurocognitive impairments, Ph. D Richard S.E.Keefe, B.S. Charles E. Eesley); Washington DC: American Psychiatric Publishing Inc.; 2006.
61. Soysal Ař, Yalçın K, Can H. Bilişsel psikoloji kapsamında yer alan dikkat teorileri: Yeni Sempozyum Dergisi 2008;46(1):35-42.
62. Mohamed S, Paulsen JS, O'Leary D, Arndt, Andreasen N. Generalized cognitive deficits in schizophrenia: a study of first-episode patients. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(8):749-754.
63. Nuechterlein KH, Edell WS, Norris M, Dawson ME. Attentional vulnerability indicators, thought disorder and negative symptoms. *Schizophr Bull* 1986;12(3):408-26.

64. Cornblatt BA, Erlenmeyer-Kimling L. Global attentional deviance as a marker of risk for schizophrenia: specificity and predictive validity. *J Abnorm Psychol* 1985 94(4): 470- 86.
65. Karakaş S, Kafadar H. Şizofrenideki bilişsel süreçlerin değerlendirilmesinde nöropsikolojik testler: bellek ve dikkatin ölçülmesi. *Şizofreni Dizisi* 1999;2(4):132-152.
66. Saykin AJ, Gur RC, Gur RE et al. Neuropsychological function in schizophrenia: selective impairment in memory and learning. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:618-24.
67. Davidson M, Harvey PD, Welsh K et al. Cognitive impairment in old-age schizophrenia: a comparative study of schizophrenia and Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1996;153:1274-9.
68. Paulsen TJ, Heaton RK, Nadek JR et al. The nature of learning and memory impairments in schizophrenia. *J. Int. Neuropsychol Soc* 1995;1:88-99.
69. Tamlyn D, McKenna PJ, Mortimer AM et al. Memory impairment in schizophrenia: its extent, affiliations and neuropsychological character. *Psychol Med* 1992;22:101-15.
70. Harvey PD, Howanitz E, Parella M, White L, Davidson M, Mohs RC et al. Symptoms, cognitive functioning, and adaptive skills in geriatric patients with lifelong schizophrenia: a comparison across treatment sites. *Am J Psychiatry* 1998;155:1080-6.
71. Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003;160:1809–1816.
72. Sigauco M, Crivelli B, Castagna F, Giugiaro M, Mingrone C, Montemagni C, Rocca G, Rocca P. Quality of life in stable schizophrenia: the relative contributions of disorganization and cognitive dysfunction. *Schizophr Res* 2014;153(1-3):196-203.
73. Wilson FAO, O'Scalhaide SP, Goldman-Rakic PS. Dissociation of object and spatial processing domains in primate frontal cortex. *Science* 1993;260:1955-8.

74. Işık E, Taner E, Işık U. Güncel klinik psikiyatri. Ankara: Golden Print Matbaası Yayınevi; 2008.
75. Bellack AS, Gold JM, Buchanan RW. Cognitive Rehabilitation for Schizophrenia: Problems, Prospects, and Strategies; Schizophr Bull 1999;25(2):257-274.
76. Franke P, Maier W, Hain C, Klingler T. Wisconsin Card Sorting Test: an indicator of vulnerability to schizophrenia? Schizophr Res 1992;6:243-249.
77. Tso IF, Chan RCK, Chen EYH, Dunn ELW, Chen RYL, Chan WF, Miao YK, Yeung WS, Wong CK, Tang WN. Longitudinal profiles of neurocognitive function in first-episode psychosis. Schizophr Res 2002; 53(3 suppl):121.
78. Karaoğlu A, Akdemir A. Şizofrenide yürütücü işlevler. RCHP (reviews, cases and hypotheses in pschiatry) Dergisi 2007;1(2):43-50.
79. Hambrecht M, Lammertink M, Klosterkötter J, Matuschek E, Pukrop R. Subjective and objective neuropsychological abnormalities in a psychosis prodrome clinic. Br J Psychiatry Suppl 2002;43:30-37.
80. Rabinowitz J, Reichenberg A, Weiser M, Mark M, Kaplan Z, Davidson M. Cognitive and behavioural functioning in men with schizophrenia both before and shortly after first admission to hospital. Br J Psychiatry 2000; 177:26-32.
81. Joyce E, Hutton S, Mutsatsa S, Gibbins H, Webb E, Paul S, Robbins T, Barnes T. Executive dysfunction in first-episode schizophrenia and relationship to duration of untreated psychosis: The West London Study. Br J Psychiatry Suppl 2002;43:38-44.
82. Young DA, Davila R, Scher H. Unawareness of illness and neuropsychological performance in chronic schizophrenia. Schizophr Res 1993;10(2):117-24.
83. Walsh K. Neuropsychology: a clinical approach (2nd ed.). New York: Churchill Livingstone; 1987.
84. Köroğlu E. Klinik psikiyatri (1. Cilt). Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 2012.

85. Spence SA, Hirsch SR, Brooks DJ, Grasby PM. Prefrontal cortex activity in people with schizophrenia and control subjects. Evidence from positron emission tomography for remission of “hypofrontality” with recovery from acute schizophrenia. *Br J Psychiat* 1998;172:316-23.
86. Liddle PF, Friston KJ, Frith CD et al. Patterns of cerebral blood flow in schizophrenia. *Br J Psychiat* 1992;160:179-86.
87. Wolkin A, Sanfilipo M, Wolf AP et al. Negative symptoms and hypofrontality in chronic schizophrenia. *J Arch Gen Psychiatry* 1992;49(12):959-65.
88. Lee TG, Blumenfeld RS, d'Esposito M. Disruption of dorsolateral but not ventrolateral prefrontal cortex improves unconscious perceptual memories. *Journal of Neuroscience* 2013;33(32):13233–7.
89. Fuster JM. Memory and planning: Two temporal perspectives of frontal lobe function. In: H. H. Jasper, S. Riggio ve P. W. Goldman-Rakic (ed.) *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe. Advances in Neurology* (vol. 66) New York: Raven Press; 1995.
90. Editors: Bruce L. Miller & Jeffrey L. Cummings. *The human frontal lobes (2nd edition): functions and disorders*. New York: The Guilford Press; 2006.
91. Baddeley A. Working memory. *Science* 1992;255:556-559.
92. Wager TD, Smith EE. Neuroimaging studies of working memory: a meta-analysis. *Cognitive, Affective and Behavioral Neuroscience* 2003;3(4):255-274.
93. Goldman Rakic PS, Selemon LD. Functional and anatomical aspects of prefrontal pathology in schizophrenia. *Schizophr Bull* 1997;23(3):437-458.
94. Reynolds JR, Donaldson DI, Wagner AD, Braver TS. Item-andtask-level processes in the left inferior prefrontal cortex: positive and negative correlates of encoding. *Neuroimage* 2004;21:1472-1483.
95. Lau HC, Rogers RD, Haggard P, Passingham RE. Attention to intention. *Science* 2004;303:1208-1210.

96. Edited by Geraldine Dawson, Kurt W. Fischer; foreword by Patricia S and Goldman-Rakic. Human behavior and the developing brain. New York: Guilford Press; 1994.
97. Knight RT, Grabowecky MS, Scabini D. Role of human prefrontal cortex in attention control. In: H. H. Jasper, S. Riggio, P. W. Goldman-Rakic (ed.). Epilepsy and the Functional Anatomy of the Frontal Lobe. Advances in Neurology (vol. 66). New York: Raven Press; 1995.
98. Sandson J, Albert ML. Perseveration in behavioral neurology. *Neurology* 1987;37:1736-1741.
99. Drewe EA. The effect of type and area of brain lesion on Wisconsin Card Sorting Test performance. *Cortex* 1974;10:159-170.
100. Weinberger DR, Berman KF, Chase TN. Prefrontal cortex physiological activation in Parkinson disease: effect of L-dopa. *Neurology* 1986;36 (suppl):170.
101. Fuster JM. Frontal lobe syndromes. In: H. H. Jasper, S. Riggio, PW Goldman-Rakic (ed.). Epilepsy and the functional Anatomy of the Frontal Lobe. Advances in Neurology (vol. 66). New York: Raven Press; 1996.
102. Mansouri FA, Tanaka K, Buckley MJ. Conflict-induced behavioural adjustment: a clue to the executive functions of the prefrontal cortex. *Nature Reviews Neuroscience* 2009;10(2):141–152.
103. Gurd JM, Amunts K, Weiss PH, Zafiris O et al. Posterior parietal cortex is implicated in continuous switching between verbal fluency tasks: an fMRI study with clinical implications. *Brain* 2002;125(5):1024-1038.
104. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS, Langheim FJP, Duyn J, Coppola R et al.. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex* 2000;10(11):1078-1092.
105. Funahashi S. Neuronal mechanisms of executive control by the prefrontal cortex. *Neuroscience Res* 2001;39: 147-165.

106. Godefroy O. Frontal syndrome and disorders of executive functions, *J Neurol* 2003;250:1-6.
107. Fuster JM, Synopsis of function and dysfunction of the frontal lobe. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1999;395:51-57.
108. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;11(1):1106–1107.
109. Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990; 77:390–401.
110. Roth BJ, Cohen LG, Hallett M. The electric field induced during magnetic stimulation, in magnetic motor stimulation: basic principles and clinical experience (EEG Suppl 43). Edited by Lecy WJ, Cracco RQ, Barker AT et al: Amsterdam: Elsevier Science; 1991.
111. Keck ME, Sillaber I, Ebner K, Welt T, Toschi N, Kaehler ST et al. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 2000;12(10):3713–3720.
112. Mills KR, Murray NM, Hess CW. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery* 1987;20(1):164-8.
113. Bridgers SL, Delaney RC. Transcranial magnetic stimulation: an assessment of cognitive and other cerebral effects. *Neurology* 1989;39(3):417-9.
114. Rossini PM, Desiato MT, Lavaroni F, Caramia MD. Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res* 1991;567(1):111-9.

115. Pascual-Leone A, Gomez-Tortosa E, Grafman J, Alway D, Nichelli P, Hallett M. Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation of parietal lobe. *Neurology* 1994;44(3 Pt 1):494-8.
116. Pascual-Leone A, Wassermann EM, Grafman J, Hallett M. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. *Exp Brain Res* 1996;107(3):479-85.
117. Hallett M: Transcranial magnetic stimulation: a tool for mapping the central nervous system. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1996;46:43–51.
118. Keck ME, Welt T, Post A, Müller MB, Toschi N, Wigger A et al. Neuroendocrine and behavioral effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in a psychopathological animal model are suggestive of antidepressant-like effects. *Neuropsychopharmacology* 2001;24(4):337–349.
119. Hargreaves GA, McGregor IS, Sachdev PS. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation is antidepressant but not anxiolytic in rat models of anxiety and depression. *Psychiatry Res* 2005;137(1-2):113–121.
120. Erhardt A, Sillaber I, Welt T, Müller MB, Singewald N, Keck ME. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the nucleus accumbens shell of morphine-sensitized rats during abstinence. *Neuropsychopharmacology* 2004;29(11):2074–2080.
121. Keck ME, Welt T, Muller MB, Erhardt A, Ohl F, Toschi N, Holsboer F, Sillaber I. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 2002;43(1):101–109.
122. Strafella AP, Paus T, Barrett J, Dagher A. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the human prefrontal cortex induces dopamine release in the caudate nucleus. *J Neurosci* 2001;21(15):RC157.

123. Pogarell O, Koch W, Popperl G, Tatsch K, Jakob F, Zwanzger P, Mulert C, Rupprecht R, Möller HJ, Hegerl U, Padberg F. Striatal dopamine release after prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: preliminary results of a dynamic [¹²³I] IBZM SPECT study. *J Psychiatr Res* 2006;40(4):307–314.
124. Nestler EJ, Barrot M, DiLeone RJ, Eisch AJ, Gold SJ, Monteggia LM. Neurobiology of depression. *Neuron* 2002;34(1):13–25.
125. Cohen E, Bernado M, Masana J, Arrufat FJ, Navarro V, Valls-Solé J, Boget T, Barrantes N, Catarineu S, Font M, Lomena FJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67(1):129–130.
126. Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, Siggelkow S, Kropp S, Dengler R, Emrich HM, Schneider U. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport* 2000;11(18):4013-4015.
127. Kole MHP, Fuchs E, Ziemann U, Paulus W, Ebert U. Changes in 5-HT_{1A} and NMDA binding sites by a single rapid transcranial magnetic stimulation procedure in rats. *Brain Res* 1999;826(2):309–312.
128. Chalmers DT, Kwak SP, Mansour A, Akil H, Watson SJ. Corticosteroids regulate brain hippocampal 5-HT_{1A} receptor mRNA expression. *J Neurosci* 1993;13(3):914–923.
129. Czéh B, Welt T, Fischer AK, Erhardt A, Schmitt W, Mueller MB, Toschi N, Fuchs E, Keck ME. Chronic psychosocial stress and concomitant repetitive transcranial magnetic stimulation: effects on stress hormone levels and adult hippocampal neurogenesis. *Biol Psychiatry* 2002;52(11):1057–1065.
130. Keck ME, Engelmann M, Müller MB, Henninger MSH, Hermann B, Rupprecht R, Neumann I, Toschi N, Landgraf R, Post RM. Repetitive transcranial magnetic stimulation induces active coping strategies and attenuates the neuroendocrine stress response in rats. *J Psychiatr Res* 2000;34:265–276.

131. Hedges DW, Salyer DL, Higginbotham BJ, Lund TD, Hellewell JL, Ferguson D, Lephart ED. Transcranial magnetic stimulation (TMS) effects on testosterone, prolactin, and corticosterone in adult male rats. *Biol Psychiatry* 2002;51(5):417–421.
132. Hedges DW, Massari C, Salyer DL, Lund TD, Hellewell JL, Johnson AC, Lephart ED. Duration of transcranial magnetic stimulation effects on the neuroendocrine stress response and coping behavior of adult male rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27(4):633–638.
133. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117(12):2584–2596.
134. Sandrini M, Rossini PM, Miniussi C. Lateralized contribution of prefrontal cortex in controlling task-irrelevant information during verbal and spatial working memory tasks: rTMS evidence. *Neuropsychologia* 2008;46(7):2056-63.
135. Luber B, Kinnunen LH, Rakitin BC, Ellsasser R, Stern Y, Lisanby SH. Facilitation of performance in a working memory task with rTMS stimulation of the precuneus: frequency and time-dependent effects. *Brain Res* 2007;1128(1):120-9.
136. BERPPOHL F, FREGNI F, BOGGIO PS, THUT G, NORTHOFF G, OTACHI PT et al. Effect of low-frequency transcranial magnetic stimulation on an affective go/no-go task in patients with major depression: role of stimulation site and depression severity. *Psychiatry Res* 2006;141(1):1-13.
137. Hausmann A, Pascual-Leone A, Kemmler G, Rupp CI, Lechner-Schoner T, Kramer-Reinstadler K et al. No deterioration of cognitive performance in an aggressive unilateral and bilateral antidepressant rTMS add-on trial. *J Clin Psychiatry* 2004;65(6):772-82.
138. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M et al. Effects of a 2- to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 2001;49(7):615-23.

139. Wassermann EM, Wang B, Zeffiro TA, Sadato N, Pascual-Leone A, Toro C, Hallett M. Locating the motor cortex on the MRI with transcranial magnetic stimulation and PET. *Neuroimage* 1996;3(1):1–9.
140. Kimbrell TA, Dunn RT, George MS, et al. Left prefrontal-repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and regional cerebral glucose metabolism in normal volunteers. *Psychiatry Res* 2002;115(3):101–113.
141. George MS, Stallings LE, Speer AM, Spicer KM, Vincent DJ, Bohning DE, Cheng KT, Molloy M, Teneback CC, Risch SC: Prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) changes relative perfusion locally and remotely. *Hum Psychopharmacol* 1999;14:161–170.
142. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, Repella JD, Willis MW, Herscovitch P, Post RM. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48(12):1133–1141.
143. Rossi S, Hallett M, Rossini P M, Pascual-Leone A and The Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008-2039.
144. Machii K, Cohen D, Ramos-Estebanez C, Pascual-Leone A. Safety of rTMS to nonmotor cortical areas in healthy participants and patients. *Clin Neurophysiol* 2006;117:455–471.
145. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(1):131-47.
146. Rumi DO, Gattaz WF, Rigonatti SP, Rosa MA, Fregni F, Rosa MO, Mansur C, Myczkowski ML, Moreno RA, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation accelerates the antidepressant effect of amitriptyline in severe depression: a double-blind placebo controlled study. *Biol Psychiatry* 2005;57:162–166.

147. Wassermann EM: Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1–16.
148. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol* 2008;11(1):131–47.
149. Ella R, Zwanzger P, Stampfer R, Preuss U, Mueller-Siecheneder F, Moeller H-J, Padberg F. Switch to mania after slow rTMS of the right prefrontal cortex. *J Clin Psychiatry* 2002;63:249.
150. Hovington C, Lepage M. Neurocognition and neuroimaging of persistent negative symptoms of schizophrenia. *Expert Rev Neurother* 2012;12:53–69.
151. Dlabac-De-Lange J, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry* 2010;71:411–419.
152. Andreasen N, Flaum M. Schizophrenia: the characteristic symptoms. *Schizophr Bull* 17;27–49.
153. Shergill SS, Murray RM, McGuire PK. Auditory hallucinations: a review of psychological treatments. *Schizophr Res* 1998;32(3):137–150.
154. Silbersweig DA, Stern E, Frith C et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature* 1995;378(6553):176–179.
155. Hoffman R, Boutros R, Berman R et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated voices. *Biol Psychiatry* 1999;46:130–132.
156. Hoffman R, Hawkins K, Gueorguieva R et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:49–56.

157. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: update and effects after one month. *Schizophr Res* 2012;142(1–3):40–45.
158. Koutsouleris N, Gaser C, Jager M et al. Structural correlates of psychopathological symptom dimensions in schizophrenia: a voxel-based morphometric study. *NeuroImage* 2008;39:1600–1612.
159. Quarantelli M, Larobina M, Volpe U et al. Stereotaxy-based regional brain volumetry applied to segmented MRI: validation and results in deficit and nondeficit schizophrenia. *Neuroimage* 2002;17:373–384.
160. Yoshida T, Mccarley R, Nakamura M et al. A prospective longitudinal volumetric MRI study of superior temporal gyrus gray matter and amygdala-hippocampal complex in chronic schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;113:84–94.
161. Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004;110(4):243–256.
162. Stoeber G, Ben-Shachar D, Cardon M et al. Schizophrenia: from the brain to peripheral markers. A consensus paper of the WFSBP task force on biological markers. *World J Biol Psychiatry* 2009;10:127–155.
163. Weinberger D, Egan M, Abertolino et al. Prefrontal neurons and the genetics of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001;50:825–844.
164. Cohen E, Bernardo M, Masana J et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic negative schizophrenia: a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:129–130.
165. Fitzgerald PB, Herring S, Hoy K et al. A study of the effectiveness of bilateral transcranial magnetic stimulation in the treatment of the negative symptoms of schizophrenia. *Brain Stimul* 2008;1(1):27–32

166. . Barr MS, Farzan F, Tran LC, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ (2012). A randomized controlled trial of sequentially bilateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of negative symptoms in schizophrenia. *Brain Stimul* 2012;5(3):337–346.
167. Jin Y, Potkin S, Kemp A et al. Therapeutic effects of individualized frequency transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the negative symptoms of schizophrenia. *Schizophr Bull* 2006;32:556–561.
168. Jockers-Scheruöbl MC, Bauer A, Godemann F, Reischies FM, Selig F, Schlattmann P. Negative symptoms of schizophrenia are improved by the addition of paroxetine to neuroleptics: a double-blind placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 2005;20:27–31.
169. Forbes NF, Carrick LA, McIntosh AM, Lawrie SM. Working memory in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychol Med* 2009;39(6):889–905.
170. Callicott JH, Bertolino A, Mattay VS et al. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cereb Cortex* 2000;10(11):1078–1092.
171. Manoach DS, Gollub RL, Benson ES et al. Schizophrenic subjects show aberrant fMRI activation of dorsolateral prefrontal cortex and basal ganglia during working memory performance. *Biol. Psychiatry* 2000;48(2):99–109.
172. Barch DM, Csernansky JG, Conturo T, Snyder AZ. Working and long-term memory deficits in schizophrenia: is there a common prefrontal mechanism? *J Abnorm Psychol* 2002;111(3):478–494.
173. Preston G, Anderson E, Silva C, Goldberg T, Wassermann EM. Effects of 10 Hz rTMS on the neural efficiency of working memory. *J Cogn Neurosci* 2010;22(3):447–456.

174. Hamidi M, Tononi G, Postle BR. Evaluating the role of prefrontal and parietal cortices in memory-guided response with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia* 2009;47(2):295–302.
175. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leone A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res* 2009;108:11–24.
176. Liang M, Zhou Y, Jiang T et al. Widespread functional disconnectivity in schizophrenia with resting-state functional magnetic resonance imaging. *Neuroreport* 2006;17:209–213.
177. Stephan K, Friston K, Frith C. Dysconnection in schizophrenia: from abnormal synaptic plasticity to failures of self-monitoring. *Schizophr Bull* 2009;35:509–527.
178. Zhou Y, Liang M, Tian L et al. Functional disintegration in paranoid schizophrenia using resting-state fMRI. *Schizophr Res* 2007;97:194–205.
179. Barrett J, La-Maggiore V, Chouinard P, Paus T. Mechanisms of action underlying the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on mood: behavioral and brain imaging studies. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:1172–1189.
180. Paus T, Jech R, Thompson C, Comeau R, Peters T, Evans A. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci* 1997;17:3178–3184.
181. Sack AT, Linden DE. Combining transcranial magnetic stimulation and functional imaging in cognitive brain research: possibilities and limitations. *Brain Res Brain Res Rev* 2003;43(1):41-56.
182. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm* 2010;117(1):105-22.

183. Padberg F, Zwanzger P, Thoma H, Kathmann N, Haag C, Greenberg BD, Hampel H, Möller HJ. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999 Nov 29;88(3):163-71.
184. Shajahan PM, Glabus MF, Steele JD, Doris AB, Anderson K, Jenkins JA, Gooding PA, Ebmeier KP. Left dorso-lateral repetitive transcranial magnetic stimulation affects cortical excitability and functional connectivity, but does not impair cognition in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002;26(5):945-54.
185. Martis B et al. Neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in severe major depression. *Clin Neurophysiol* 2003;114(6):1125-32.
186. Rektorova I. Cognitive functioning after repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with cerebrovascular disease without dementia: a pilot study of seven patients. *J Neurol Sci.* 2005;229-230:157-61.
187. Avery DH et al. A controlled study of repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant major depression. *Biol Psychiatry* 2006;59(2):187-94.
188. Boggio PS et al. Effect of repetitive TMS and fluoxetine on cognitive function in patients with Parkinson's disease and concurrent depression. *Mov Disord* 2005;20(9):1178-84.
189. Huang CC, Su TP, Shan IK, Wei IH. Effect of 5 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on cognition during a Go/NoGo task. *J Psychiatr Res* 2004;38(5):513-20.
190. Höppner J et al. Antidepressant efficacy of two different rTMS procedures. High frequency over left versus low frequency over right prefrontal cortex compared with sham stimulation. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2003;253(2):103-9.

191. Mogg A et al. A randomized controlled trial with 4-month follow-up of adjunctive repetitive transcranial magnetic stimulation of the left prefrontal cortex for depression. *Psychol Med* 2008;38(3):323-33.
192. O'Connor M et al. Relative effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy on mood and memory: a neurocognitive risk-benefit analysis. *Cogn Behav Neurol*. 2003;16(2):118-27.
193. Trigg WJ et al. Effects of left frontal transcranial magnetic stimulation on depressed mood, cognition, and corticomotor threshold. *Biol Psychiatry* 1999;45(11):1440-6.
194. Speer AM et al. Lack of adverse cognitive effects of 1 Hz and 20 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation at 100% of motor threshold over left prefrontal cortex in depression. *J ECT* 2001;17(4):259-63.
195. Mosimann UP et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: a putative add-on treatment for major depression in elderly patients. *Psychiatry Res* 2004;126(2):123-33.
196. Moser DJ et al. Improved executive functioning following repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 2002;58(8):1288-90.
197. Fabre I et al. Antidepressant efficacy and cognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in vascular depression: an open trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004;19(9):833-42.
198. Little JT et al. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13(2):119-24.
199. Padberg F et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in pharmacotherapy-refractory major depression: comparative study of fast, slow and sham rTMS. *Psychiatry Res* 1999;88(3):163-71.

200. Huber TJ, Schneider U, Rollnik J. Gender differences in the effect of repetitive transcranial magnetic stimulation in schizophrenia. *Psychiatry Res* 2003;120(1):103-5.
201. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. Standardize mini mental testin Türk toplumunda hafif demans tanısında geçerlik ve güvenilirliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 2002;13(4):273-281.
202. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E, Joyce J. Reliability and validity of a depression rating scale for schizophrenics. *Schizophr Res* 1992;6(3):201-8.
203. Aydemir Ö, Danacı AE, Pırıldar ŞA, Deveci A, İçelli İ. Calgary Şizofrenide Depresyon Ölçeği'nin Türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000;37:210-3.
204. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol* 2004;4:26.
205. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardo F et al. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet* 1996;348(9022):233-237.
206. George MS, Wassermann EM, Williams WA et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport* 1995;6:1853–1856.
207. Schonfeldt-Lecuona C, Thielscher A, Freudenmann RW et al: Accuracy of stereotaxic positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr* 2005;17:253–259.
208. Herwig U, Satrapi P, Schonfeldt-Lecuona C: Using the international 10–20 EEG system for positioning of transcranial magnetic stimulation. *Brain Topogr*. 2003;16(2):95–99.
209. Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment resistant depression. *Am J Psychiatry* 2006;163:88–94.

210. Kauffmann CD, Cheema MA, Miller BE. Slow right prefrontal transcranial magnetic stimulation as a treatment for medication-resistant depression: a double-blind, placebo-controlled study. *Depress Anxiety* 2004;19:59–62.
211. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:415–421.
212. Derogatis LR. SCL-90: Administration, Scoring and Procedure Manual-I for the Revised Version. Baltimore, MD: John Hopkins Univ. School of Medicine, Clinical Psychometrics Unit, 1977.
213. Dağ İ. Belirti Tarama Listesi (SCL-90-R)’nin üniversite öğrencileri için güvenilirlik ve geçerliği. *Türk Psikiyatri Dergisi* 1991;2(1):5-12.
214. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders (SCID-I), Clinical Version. Washington D.C, American Psychiatric Press; 1997.
215. Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M, Danacı AE, Köroğlu E. DSM-IV eksen-I bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme. Ankara: Hekimler Yayın Birliği; 1999.
216. Williams BW. A Structered interview guide for Hamilton Depression Rating Scale. *Arch Gen Psychiatry* 1978;45:742-7.
217. Addington D, Addington J, Maticka-Tyndale E. Specifity of the calgary depression scale for schizophrenia. *Schizophr Res* 1994;11:239-244.
218. Aydemir Ö, Esen Danacı A, Deveci A, İçelli İ. Calgary şizofrenide depresyon ölçeğinin türkçe versiyonunun güvenilirliği ve geçerliliği. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2000;37:82-86.
219. Aydemir Ö, Esen Danacı A, İçelli İ. Calgary şizofrenide depresyon ölçeğinin türkçe versiyonunun duyarlılığı ve özgüllüğü. *Nöropsikiyatri* 2000;37:210-213.

220. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR et al. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatry Res 1975;12:189-98.
221. Molloy DW, Standish TIM. A guide to the standardized mini mental state examination. Int Psychogeriatr 1997;12:87-94.
222. Chouinard G, Ross-Chouinard A, Annable L et al. Extrapiramidal symptom rating scale. Canadian Journal of Neurological Science 1980;7:233-240.
223. Aydemir Ö, Danacı AE ve Pırıldar Ş. Şizofrenide depresyonu olan ile olmayan hastaların belirti yönünden ayrımı. Türk Psikiyatri Dergisi 2002;13(3):173-178.
224. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophrenia Bull 1987;13(2):261-276.
225. Kostakoğlu E, Batur S, Tiryaki A, Göğüş A. Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi 1999;14(44):23-32.
226. Andreasen NC. Methods for assessing positive and negative symptoms. Mod Probl Pharmacopsychiatry 1990;24:73-88.
227. Erkoç Ş, Arkonaç O, Özmen E. Negatif semptomları değerlendirme ölçeğinin güvenilirliği ve geçerliliği. Düşünen Adam Dergisi 1991;4:16-19.
228. Wechsler D: WMS-R: Wechsler memory scale-revised. The Psychological Corporation. New York: Harcourt, Brace, Jovanovich; 1987.
229. Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first degree relatives: evidence from the digit span task. Am J Psychiatry 2000;157(2):275-7.
230. Özdeniz E. Bir grup sağ hemisfer ve dikkat testleri performansına yaş ve eğitim değişkenlerinin etkisi. Yüksek lisans tezi, İstanbul 2001.
231. Eroğlu Ü. Hastalık sürelerine göre multipl skleroz hastalarında bilişsel etkilenme. Uzmanlık tezi, İstanbul 2000.

232. Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri. M.-Marsel Mesulam. İkinci baskı. Çeviri Editörü: İ. Hakan Gürvit. Yelkovan yayıncılık; Ocak 2004.
233. Lezak MD. Neuropsychological assessment. New York, Oxford University Press; 1995.
234. Sage Journals. Reliable Digit Span A Systematic Review and Cross-Validation Study. Ryan W. Schroeder, Philip Twumasi-Ankrah, Lyle E. Baade and Paul S. Marshall. 6 December 2011.
235. Karakaş S. Bilnot bataryası el kitabı: nöropsikolojik testler için araştırma ve geliştirme çalışmaları (2. Baskı). Ankara: Eryılmaz Ofset Matbaacılık; 2006.
236. Karakaş S, Irak M, Kurt M, Erzengin ÖÜ. Wisconsin kart eşleme testi ve Stroop testi TBAG formu: ölçülen özellikler açısından karşılaştırmalı analiz. 3P Dergisi 1999;7(3):179-192.
237. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. J Exp Psychol 1935;18:643-662.
238. Tumaç A. Normal deneklerde frontal hasarlara duyarlı bazı testlerde performansa yaş ve eğitimin etkisi. İstanbul Üniversitesi, Sosyal Bilimler Enstitüsü yayınlanmamış psikoloji yüksek lisans tezi, 1997.
239. Leung HC, Skudlarski P, Gatenby JC et al. An event-related functional MRI study of the Stroop color word interference task. Cereb Cortex 200;10:552-60.
240. Karakaş S. BİLNOT nöropsikolojik test bataryası: Stroop testi TBAG formu araştırma ve geliştirme çalışmaları ve kullanım kılavuzu. Ankara: Ayrıntı Bas. Yay. Mat; 2011.
241. Heaton RK. Wisconsin card sorting test manual. Odessa (F.L): Psychological Assessment Resources; 1981.
242. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis GC. Wisconsin card sorting test manual: revised and expanded. Florida: Psychological Assessment Resources; 1993.

243. Milner, B. Effect of different brain lesion on Card Sorting. Archives of Neurology 1993a;9:90-100.
244. Milner B. Effect of different brain lesion on Card Sorting: The role of frontal lobes. Archives of Neurology 1993b;9:100-110.
245. Varma GS, Özdel O, Karadağ F, Tümkeya S, Kalaycı D, Kaya S. Şizofreni ve şizoafektif bozuklukta bilişsel işlevlerin karşılaştırılması. Düşünen Adam Dergisi 2011;24:175-181.
246. Sánchez-Torres AM, Basterra V, Moreno-Izco L, Rosa A, Fañanás L, Zarzuela A et al, Peralta V, Cuesta MJ. Executive functioning in schizophrenia spectrum disorder patients and their unaffected siblings: a ten-year follow-up study. Schizophr Res 2013;143(2-3):291-6.
247. Quan M, Lee SH, Kubicki M, Kikinis Z, Rathi Y, Seidman LJ, Mesholam-Gately RI, Goldstein JM, McCarley RW, Shenton ME, Levitt JJ. White matter tract abnormalities between rostral middle frontal gyrus, inferior frontal gyrus and striatum in first-episode schizophrenia. Schizophr Res 2013;145(1-3):1-10.
248. Wilmsmeier A, Ohrmann P, Suslow T, Siegmund A, Koelkebeck K, Rothermundt M, Kugel H, Arolt V, Bauer J, Pedersen A. Neural correlates of set-shifting: decomposing executive functions in schizophrenia. J Psychiatry Neurosci 2010;35(5):321-9.
249. Ko JH, Monchi O, Ptito A, Petrides M, Strafella AP. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex affects performance of the wisconsin card sorting task during provision of feedback. Int J Biomed Imaging 2008;2008:143238.
250. Conklin HM, Curtis CE, Katsanis J, Iacono WG. Verbal working memory impairment in schizophrenia patients and their first degree relatives: evidence from digit span task. Am J Psychiatry 2000 Feb;157(2):275-7.

251. Aleman A, van't Wout M. Repetitive transcranial magnetic stimulation over the right dorsolateral prefrontal cortex disrupts digit span task performance. *Neuropsychobiology* 2008;57(1-2):44-8.
252. Schulze-Rauschenbach SC et al. Distinctive neurocognitive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation and electroconvulsive therapy in major depression. *Br J Psychiatry* 2005 May;186:410-6.
253. Little JT et al. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression: preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000 Apr;13(2):119-24.
254. MacLeod CM. The Stroop task: The "Gold Standard" of attentional measures. *J of Experimental Psychol* 1992;121(1):12-14.
255. Öztekin EÇ, Özbay H, Karakaş S. Dikkat türlerinin şizofreni alt gruplarına göre değişimi. *Psikiyatri Psikoloji Psikofarmakoloji (3P) Dergisi* 2005;13(1):27-34.
256. Brown GG, Kindermann SS, Siegle GJ, Granholm E, Wong EC, Buxton RB. Brain activation and pupil response during covert performance of the Stroop Color Word task. *J of International Neuropsychological Society* 1999;5(4):308-319.
257. Stuss DT, Benson DF. Neuropsychological studies of the frontal lobes. *Psychological Bulletin* 1984;95(1):3-28.
258. Bush G, Whalen PJ, Rosen BR, Jenike MA, McInerney SC, Rauch SL. The counting Stroop: An interference task specialized for functional neuroimaging: Validation study with functional MRI. *Human Brain Mapping* 1998;6(4):270-282.
259. Pantelis c, Brewer W. Neurocognitive and neurobehavioral patterns and the syndromes of schizophrenia: Role of frontal-subcortical networks. In C. Pantelis, HE Nelson&T.R.E. Barners (Ed.), *Schizophrenia: A neuropsychological perspective*. New York: John Wiley; 1996.

260. Cho SS, Strafella AP. rTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS ONE* 2009 Aug;4(8): e6725.
261. Yan H, Tian L, Yan J, Sun W, Liu Q, Zhang YB, Li XM, Zang YF, Zhang D. Functional and anatomical connectivity abnormalities in cognitive division of anterior cingulate cortex in schizophrenia. *PLoS One* 2012;7(9):e45659.
262. Ungar L, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Wible CG, Kubicki M. Color Stroop and negative priming in schizophrenia: an fMRI study. *Psychiatry Res* 2010;181(1):24-9.
263. Cuesta MJ, Peralta V, Zarzuela A. Illness duration and neuropsychological impairments in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;33(3):141-50.
264. Taki Y, Thyreau B, Kinomura S, Sato K, Goto R, Wu K, Kawashima R, Fukuda H. A longitudinal study of age- and gender-related annual rate of volume changes in regional gray matter in healthy adults. *Hum Brain Mapp* 2013;34(9):2292-301.
265. Kalache SM, Mulsant BH, Davies SJ, Liu AY, Voineskos AN, Butters MA, Miranda D, Menon M, Kern RS, Rajji TK. The impact of aging, cognition, and symptoms on functional competence in individuals with schizophrenia across the lifespan. *Schizophr Bull* 2014 Aug 6. pii: sbu114.
266. Cholet J, Sauvaget A, Vanelle JM, Hommet C, Mondon K, Mamet JP, Camus V. Using the Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS) to assess cognitive impairment in older patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Bipolar Disord* 2014;16(3):326-36.
267. Pujol N, Penadés R, Junqué C, Dinov I, Fu CH, Catalán R, Ibarretxe-Bilbao N, Bargalló N, Bernardo M, Toga A, Howard RJ, Costafreda SG. Hippocampal abnormalities and age in chronic schizophrenia: morphometric study across the adult lifespan. *Br J Psychiatry* 2014 Sep 11. pii: bjp.bp.113.

268. Nenadić I, Sauer H, Smesny S, Gaser C. Aging effects on regional brain structural changes in schizophrenia. *Schizophr Bull* 2012;38(4):838-44.
269. Granholm E, Link P, Fish S, Kraemer H, Jeste D. Age-related practice effects across longitudinal neuropsychological assessments in older people with schizophrenia. *Neuropsychology* 2010;24(5):616-24.
270. Lang FU, Kösters M, Lang S, Becker T, Jäger M. Psychopathological long-term outcome of schizophrenia: a review. *Acta Psychiatr Scand* 2013;127(3):173-82.
271. Abu-Akel A, Bo S. Superior mentalizing abilities of female patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2013;210(3):794-9.
272. Moriarty PJ, Lieber D, Bennett A, White L, Parrella M, Harvey PD, Davis KL. Gender differences in poor outcome patients with lifelong schizophrenia. *Schizophr Bull* 2001;27(1):103-13.
273. Ayesa-Arriola R, Rodríguez-Sánchez JM, Pérez-Iglesias R, González-Blanch C, Pardo-García G, Tabares-Seisdedos R, Vázquez-Barquero JL, Crespo-Facorro B. The relevance of cognitive, clinical and premorbid variables in predicting functional outcome for individuals with first-episode psychosis: a 3 year longitudinal study. *Psychiatry Res* 2013;209(3):302-8.
274. Diker J, Etiler N, Yıldız M, Şeref B. Altmış beş yaş üzerindeki kişilerde bilişsel durumun günlük yaşam aktiviteleri, yaşam kalitesi ve demografik değişkenlerle ilişkisi: Bir alan çalışması. *Anadolu Psikiyatri Dergisi* 2001; 2(2):79-86.
275. Lecardeur L, Meunier-Cussac S, Dollfus S. Cognitive deficits in first episode psychosis patients and people at risk for psychosis: from diagnosis to treatment. *Encephale* 2013;39 Suppl 1:S64-71.
276. Birindelli N, Castagna F, Giugiaro M, Graffino M, Mingrone C, Sandei L, Rocca P. Competitive employment in schizophrenia: clinical and neuropsychological correlates and quality of life. *Riv Psichiatri* 2012;47(2):89-95.

277. Górna K, Jaracz K, Jaracz J, Kiejda J, Grabowska-Fudala B, Rybakowski J. [Social functioning and quality of life in schizophrenia patients --relationship with symptomatic remission and duration of illness]. *Psychiatr Pol* 2014;48(2):277-88.
278. Schennach-Wolff R, Meyer S, Seemüller F, Jäger M, Schmauss M, Laux G, Pfeiffer H, Naber D, Schmidt LG, Gaebel W, Klosterkötter J, Heuser I, Maier W, Lemke MR, Rütger E, Klingberg S, Gastpar M, Möller HJ, Riedel M. Influencing factors and predictors of early improvement in the acute treatment of schizophrenia and schizophrenia spectrum disorder. *J Psychiatr Res* 2011;45(12):1639-47.
279. Cechnicki A, Hanuszkiewicz I, Polczyk R, Bielańska A. Prognostic value of duration of untreated psychosis in long-term outcome of schizophrenia. *Med Sci Monit* 2011;17(5):CR277-83.
280. Schneider S, Bahmer TJ, Metzger FG, Reif A, Polak T, Pfuhlmann B, Walter G, Eberle MC, Ernst LH, Fallgatter AJ, Ehlis AC. Quetiapine and flupentixol differentially improve anterior cingulate cortex function in schizophrenia patients: an event-related potential study. *Int J Neuropsychopharmacol* 2013;16(9):1911-25.
281. Keefe RSE, Seidman LJ, Christensen BK, Hamer RM, Sharma T, Sitskoorn MM, Lewine RR, Yurgelun-Todd DA, Gur RC, Tohen M, Tollefson GD, Sanger TM, Lieberman JA. Comparative effect of atypical and conventional antipsychotic drugs on neurocognition use in first-episode schizophrenia: A randomized, double-blind trial of olanzapine versus low doses of haloperidol. *Am J Psychiatry* 2004;161:985-995.
282. Tybura P, Mak M, Samochowiec A, Pełka-Wysiecka J, Grzywacz A, Grochans E, Zaremba-Pechmann L, Samochowiec J. The influence of antipsychotic therapy on the cognitive functions of schizophrenic patients. *Psychiatr Pol* 2013;47(4):567-78.
283. Carrión RE, McLaughlin D, Goldberg TE, Auther AM, Olsen RH, Olvet DM, Correll CU, Cornblatt BA. Prediction of functional outcome in individuals at clinical high risk for psychosis. *JAMA Psychiatry* 2013;70(11):1133-42.

284. Chang WC, Tang JY, Hui CL, Wong GH, Chan SK, Lee EH, Chen EY. The relationship of early premorbid adjustment with negative symptoms and cognitive functions in first episode schizophrenia: a prospective three-year follow-up study. *Psychiatry Res* 2013;209(3):353-60.
285. Cotton SM, Lambert M, Schimmelmann BG, Mackinnon A, Gleeson JF, Berk M, Hides L, Chanen AM, Scott J, Schöttle D, McGorry PD, Conus P. Differences between first episode schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res* 2013;147(1):169-74.
286. Harrow M, Grossman LS, Herbener ES, Davies EW. Ten-year outcome: patients with schizoaffective disorder, schizophrenia, affective disorders and mood-incongruent psychotic symptoms. *Br J Psychiatry* 2000;177:421-6.
287. Evans JD, Heaton RK, Paulsen JS, McAdams LA, Heaton SC, Jeste DV. Schizoaffective disorder: a form of schizophrenia or affective disorder? *J Clin Psychiatry* 1999; 60:874-882.
288. Birindelli N, Montemagni C, Crivelli B, Bava I, Mancini I, Rocca P. Cognitive functioning and insight in schizophrenia and in schizoaffective disorder. *Riv Psichiatr* 2014 Mar-Apr;49(2):77-83.
289. Stip E, Sepehry AA, Prouteau A, et al. Cognitive discernible factors between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Brain Cogn* 2005;59:292-5.
290. Gruber O, Gruber E, Falkai P. Articulatory rehearsal in verbal working memory: a possible neurocognitive endophenotype that differentiates between schizophrenia and schizoaffective disorder. *Neurosci Lett* 2006; 405: 24-8.
291. Torniainen M, Suvisaari J, Partonen T, Castaneda AE, Kuha A, Suokas J, Perälä J, Saarni SI, Lönqvist J, Tuulio-Henriksson A. Cognitive impairments in schizophrenia and schizoaffective disorder: relationship with clinical characteristics. *J Nerv Ment Dis* 2012 Apr;200(4):316-22.

292. Heinrichs RW, Ammari N, McDermid Vaz S, Miles AA. Are schizophrenia and schizoaffective disorder neuropsychologically distinguishable? *Schizophr Res* 2008; 99:149-154.
293. Ntouros E, Bozikas VP, Andreou C, Kourbetis D, Lavrentiadis G, Garyfallos G. Emotional perception and theory of mind in first episode psychosis: The role of obsessive-compulsive symptomatology. *Psychiatry Res* 2014 Jul 31. pii: S0165-1781(14)00637-4.
294. Whitton AE, Henry JD. The relationship between sub-clinical obsessive-compulsive symptoms and social cognition in chronic schizophrenia. *Br J Clin Psychol* 2013 Jun;52(2):115-28.
295. Li C, Zhan G, Rao S, Zhang H. Metabolic syndrome and its factors affect cognitive function in chronic schizophrenia complicated by metabolic syndrome. *J Nerv Ment Dis* 2014 Apr;202(4):313-8.
296. Thoma P, Daum I. Comorbid substance use disorder in schizophrenia: a selective overview of neurobiological and cognitive underpinnings. *Psychiatry Clin Neurosci* 2013 Sep;67(6):367-83.

