Türk Psikiyatri Dergisi 2015;26(3):161-71

Şizofreni Hastalarında Belirtilerde ve Bilişsel İşlevlerdeki Değişimin Transkraniyal Manyetik Uyarım ile Ölçülen Kortikal İnhibisyon Parametrelerindeki Değişimle İlişkisi: Sekiz Haftalık Bir İzlem Çalışması

Dr. Mevhibe İrem YILDIZ[1], Dr. Çağrı TEMUÇİN[2], Dr. Aygün ERTUĞRUL[3]

ÖZET

Amaç: Transkraniyal manyetik uyarım (TMU) çalışmaları şizofreni hastalarında kortikal inhibisyonda anormallikler olduğunu göstermiştir. Kortikal inhibisyonda antipsikotiklerle olan değişimin psikopatolojide ve bilişsel işlevlerde olan değişim ile ilişkisi ise bilinmemektedir. Bu çalışmada, yeni bir atipik antipsikotik tedavisine geçilen şizofreni hastalarının psikopatoloji ve bilişsel işlev düzeyinde sekiz haftalık izlemde oluşan değişimin kortikal inhibisyondaki değişimle ilişkisinin incelenmesi, TMU bulgularının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmaya 13 hasta ve yaş, cinsiyet, eğitim düzeyi bakımından eşleştirilmiş 13 sağlıklı kontrol alınmıştır. Hastalara tedavi başında ve sekiz hafta sonra TMU, Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) ve nörobilişsel test bataryası uygulanmış, kontrol grubu ise bir kez nörobilişsel test bataryası ve TMU ile değerlendirilmiştir. TMU ile ölçülen kortikal inhibisyon parametreleri istirahat motor eşik, kortikal sessiz süre, ipsilateral sessiz süre (İSS), kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (KA-İKİ) ve intrakortikal güçlenmedir (İKG).

Bulgular: Tedavi başında ve sonunda kontrollerle karşılaştırıldığında hastaların İKG düzeyleri düşük, İSS'leri uzun bulunmuştur. Sekiz haftalık tedaviyle İKG'de azalma, yani kortikal inhibisyonda artma gözlenmiştir. Tedaviyle PANSS genel psikopatoloji alt ölçeği puanında gözlenen azalma İKG'deki azalmayla ilişkili bulunmuştur. KA-İKİ hem kesitsel olarak hem de uzunlamasına incelendiğinde bilişsel test performanslarıyla pozitif korelasyon göstermiştir.

Sonuç: Bulgular tedaviyle kortikal inhibisyondaki artışın, belirtilerin şiddetinde azalmayla ve antipsikotik ilaçların etki mekanizmasıyla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Transkraniyal manyetik uyarım, motor korteks, şizofreni, bilişsel belirtiler

SUMMARY

The Relationship of the Change in Symptoms and Cognitive Functions With the Change in Cortical Inhibition Parameters Measured by Transcranial Magnetic Stimulation: An Eight-Week Follow-Up Study

Objective: Transcranial magnetic stimulation (TMS) studies show cortical inhibition (CI) abnormalities in patients with schizophrenia. However, the relationship between the changes in CI and the changes in psychopathology and cognition caused by antipsychotic treatment is not known. This is an 8 week follow up study which aims to evaluate the relationship of the change in the symptoms and cognitive functions with the change in the CI of the patients, who are switched to new atypical antipsychotic treatment, and to compare the TMS measures of patients with those of controls.

Method: Thirteen patients and age, sex, education matched 13 controls were included in the study. Patients were assessed with TMS, Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) and neurocognitive battery at baseline and 8th week, while the control group was evaluated once, with neurocognitive battery and TMS. The CI parameters studied by TMS were resting motor threshold, cortical silent period, ipsilateral silent period (ISP), short interval-intracortical inhibition (SICI) and intracortical facilitation.

Results: Intracortical facilitation (ICF) was weaker, ISP was longer in patients than the controls both at the baseline and at the end of the eight weeks. Intracortical facilitation decreased with 8 weeks of antipsychotic treatment indicating an increase in CI. The decrease in PANSS general psychopathology score was related positively with the decrease in ICF. SICI was related positively with cognitive test performances cross-sectionally and longitudinally.

Conclusion: Our findings suggest that increase in CI is associated with the improvement in the symptoms and the action of the atypical antipsychotics.

Key Words: Transcranial magnetic stimulation, motor cortex, schizophrenia, cognitive symptoms

Geliş Tarihi: 02.09.2014 - **Kabul Tarihi:** 20.10.2014

[1]Uzm., [3]Prof., Ruh Sağlığı ve Hastalıkları AD., Hacettepe Üniv., [2]Doç., Nöroloji Bl., Hacettepe Üniv., Ankara.

Dr. Mevhibe İrem Yıldız, e-posta: *irem.yildiz@gmail.com*

doi: 10.5080/u11233

GİRİŞ

Şizofreni hastalarıyla yapılan nöropatoloji ve nörofizyoloji çalışmalarının sonuçları kortikal inhibisyon eksikliklerinin ve GABAerjik inhibe edici mekanizmalardaki eksikliklerin şizofreni fizyopatolojisi için kritik bir önemi olabileceğini düşündürmektedir (Akbarian ve ark. 1995, Freedman ve ark. 2000). Şizofrenide kortikal inhibe edici (uyarılabilirliği azaltıcı) ve güçlendirici (uyarılabilirliği artırıcı) devreleri araştırmak için Transkraniyal Manyetik Uyarım (TMU) kullanılmakta, şizofreninin temel belirtileri olan sanrılar ve varsanılardan sorumlu olduğu düşünülen korteks dinamiklerindeki işlevsel değişikliklerin motor kortekste de tespit edilebileceği varsayılmaktadır (George ve Belmaker 2007).

Motor kortekste inhibe edici ve güçlendirici devrelerle ilgili TMU aracılığıyla yapılan ölçümlerde şizofreni hastaları ve sağlıklı bireyler arasında farklılıklar olduğu bildirilmiştir (Eichhammer ve ark. 2004, Daskalakis ve ark. 2008, Radhu ve ark. 2013). Bu çalışmalarda kortikal inhibisyonun değerlendirilmesi kortikal sessiz süre (KSS), kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (KA-İKİ) ve transkallozal inhibisyon (TKİ) parametrelerinin ölçümü aracılığıyla; kortikal uyarılabilirliğin değerlendirilmesi ise istirahat motor eşik (İME) ve intrakortikal güçlenme (İKG) parametrelerinin ölçümü aracılığıyla yapılmıştır. İstirahat motor eşik, istirahat halindeki hedef kasta belirli bir genlikteki küçük bir motor yanıtı uyarmaya yetebilecek en düşük uyaran şiddetidir (Rossini ve ark. 1994). İntrakortikal güçlenme ise çift uyarımlı TMU tekniği ile ölçülen, kortikal uyarılabilirliği artırıcı ara nöronlar aracılığıyla oluştuğu düşünülen bir parametredir (Terao ve Ugawa 2002). Çift uyarımlı TMU'da test uyarımından belli bir süre önce verilen koşullayıcı uyarımın test uyarımına verilen yanıtı artırmasına "intrakortikal güçlenme" ya da "çift uyarım güçlenmesi" denir. Bu güçlenme inhibe edici devrelerin etkinliğinin güçlendirici devrelerin etkinliğinden az olması durumunda oluşur. NMDA reseptörü aracılı glutamaterjik nörotransmisyonun güçlenmeye aracılık ettiği (Schwenkreis ve ark.1999), GABA-A agonistlerinin de güçlenmeyi azalttığı gösterilmiştir (Ziemann ve ark. 1996a). Koşullayıcı uyarımın 1-6 ms sonra verilen test uyarımına verilen yanıtı baskılamasına ise "kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon" ya da "çift uyarım inhibisyonu" denir (Kujurai ve ark. 1993). Bu inhibisyonun esas olarak GABA-A reseptörü aracılı nörotransmisyona bağlı olarak gerçekleştiği düşünülmektedir (Sanger ve ark. 2001). Kortikal sessiz süre, istemli olarak kasılan bir kasın elektromiyografi (EMG) aktivitesinde kontralateral motor kortekse verilen bir uyarıma ikincil oluşan kesintidir (Terao ve Ugawa 2002). Kortikal sessiz süre uzunluğu, GABA-B aracılı inhibitör nörotransmisyonun göstergesi olup, uzaması kortikal inhibisyon düzeyindeki artışı gösterir (Inghilleri ve ark. 1996). Kortikal inhibisyonun göstergesi olan parametrelerden bir diğeri olan TKİ ise bir hemisferdeki birincil motor kortekse verilen transkraniyal manyetik uyarımın diğer korteksi inhibe etmesi olarak tanımlanmaktadır (Haraldsson ve ark. 2004).

Şizofreni hastalarıyla sağlıklı kontrolleri karşılaştırılan TMU çalışmalarında kortikal inhibisyonda bir eksiklik olduğunu düşündürecek şekilde; istirahat motor eşikte azalma (Daskalakis ve ark. 2002a, Eichammer ve ark. 2004), kortikal sessiz sürede kısalma (Fitzgerald ve ark. 2002a, Fitzgerald ve ark. 2002b), kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonda (Fitzgerald ve ark. 2002c, Daskalakis ve ark. 2002b, Wobrock ve ark. 2008, Hasan ve ark. 2012) ve transkallozal inhibisyonda azalma (Daskalakis ve ark. 2002a, Fitzgerald ve ark. 2002a) saptandığı gösterilirken, diğer bazı çalışmalarda bu parametrelerde anlamlı bir değişiklik bulunmamıştır (Boroojerdi ve ark. 1999, Davey ve ark. 1997, Eichhammer ve ark. 2004, Hoy ve ark. 2007, Daskalakis ve ark. 2008, Liu ve ark. 2009).

Şizofreni hastalarında yapılan, çeşitli kortikal inhibisyon parametrelerinin TMU aracılığıyla değerlendirildiği çalışmalarda genel olarak şizofrenide kortikal inhibisyon eksikliği olduğunu düşündürecek sonuçlar elde edilse de, bazı kortikal inhibisyon parametreleriyle ilgili olarak, uyarım parametrelerindeki değişkenlik, psikopatoloji şiddeti, hastalık süresi ve en önemlisi antipsikotik ilaç etkisi gibi karıştırıcı faktörler nedeniyle birbirleriyle çelişkili sonuçlar bulunmaktadır. Özellikle antipsikotik ilaç kullanmanın kortikal inhibisyon düzeyi üzerinde belirgin etkileri olduğu düşünülmektedir. Literatürde antipsikotik tedavi kullanan şizofreni hastalarının motor korteksten ölçülen kortikal inhibisyon parametreleriyle ilgili çelişkili bulgular bildiren pek çok çalışma bulunmaktadır. Kortikal uyarılabilirliğin çoğunlukla kesitsel olarak değerlendirildiği bu çalışmalarda antipsikotik tedavi etkisi tedavi kullanan ve kullanmayan şizofreni hastalarının sağlıklı kontrollerle karşılaştırılması yoluyla incelenmiş, tedavi kullanmayan şizofreni hastalarının kontrollerle karşılaştırıldığında kortikal inhibisyon eksiklikleri olduğu, ilaç tedavisi kullanan hastalarla ilgili sonuçların değişkenlik gösterdiği görülmüştür (Davey ve ark. 1997, Boroojerdi ve ark. 1999, Daskalakis ve ark. 2002a). Kesitsel bir TMU çalışmasında klozapinle tedavi edilen şizofreni hastalarının KSS'leri tedavisiz şizofreni hastaları ve kontrollerle karşılaştırıldığında belirgin uzamış olarak bulunurken, KA-İKİ düzeylerinde bir artış gözlenmemiştir (Daskalakis ve ark. 2008). Başka bir çalışmada klozapinle tedavi edilen hastaların KSS'leri sağlıklı kontollere göre daha uzun, KA-İKİ düzeyleri daha düşük olarak bulunurken, diğer antipsikotik tedavileri kullanan ve hiç tedavi kullanmayan hastalardaki KSS daha kısa bulunmuştur (Liu ve ark. 2009). Sağlıklı bireylerle yapılan çalışmalarda tek doz haloperidol ve olanzapin uygulaması plaseboyla karşılaştırıldığında kortikal inhibisyonda herhangi bir değişikliğe yol açmazken (Daskalakis ve ark. 2003), tek doz ketiapin uygulaması sonrasında KSS'nin belirgin olarak uzadığı gösterilmiştir (Langguth ve ark. 2008). Atıfta bulunulan literatür, antipsikotik ilaçların

kortikal inhibisyon üzerindeki etkilerinin uzunlamasına çalışmalarla değerlendirilmesi gereksinimine işaret etmektedir.

Antipsikotiklerin kortikal inhibisyon üzerindeki etkileriyle ilgili çelişkili sonuçlara ek olarak kortikal inhibisyon parametrelerindeki antipsikotik tedavi sonucunda oluşan değişimle psikopatoloji ve bilişsel işlevlerdeki değişim arasında nasıl bir ilişki olduğu da bilinmemektedir. Bazı çalışmalarda şizofreni belirtilerinin kortikal inhibisyon eksikliklerileyle ilişkili olduğunu gösteren bulgular elde edilmiş, KA-İKİ düzeyinin pozitif belirti şiddetiyle ilişkili olduğu bildirilmiştir (Daskalakis ve ark. 2002a, Daskalakis ve ark. 2008). Ancak bu çalışmaların hepsi kesitsel niteliktedir. Literatürde kortikal inhibisyon düzeyinin şizofreni hastalarında görülen bilişsel bozukluklarla ilişkisini araştıran tek bir araştırmaya rastlanmıştır. Bu çalışmada kısa aralıklı intrakortikal inhibisyondaki düşüklük işlem belleği performansındaki düşüklükle ilişkili bulunmuştur (Takahashi ve ark. 2013).

Literatürde şizofreni hastalarında TMU ile ölçülen kortikal inhibisyon parametrelerinde antipsikotik tedaviyle olan değişimin; psikopatoloji düzeyi ve bilişsel işlevlerdeki değişimle ilişkisini araştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tür çalışmaların şizofrenide TMU ile saptanan motor kortikal inhibisyondaki anormalliklerin pozitif psikotik belirtilerin yanı sıra tedaviyle daha az değiştiği gözlenen negatif belirtiler ve bilişsel belirtilerin fizyopatolojisiyle ilişkisi hakkında da fikir verebileceği umulmaktadır.

Bu araştırmada şizofreni tanısı ile takip edilen ve belirtilerde alevlenme olması nedeniyle izleyen hekim tarafından yeni antipsikotik ilaç tedavisine geçilmesi uygun görülen hastaların, TMU ile ölçülen kortikal inhibisyon parametrelerinde yeni antipsikotik ilaç tedavisiyle sekiz haftalık izlem sonunda oluşan değişimin incelenmesi ve oluşan değişimin hastaların belirtilerinin şiddetindeki değişimle ve nöropsikolojik testlerle ölçülen bilişsel işlevlerindeki değişikliklerle arasında bir ilişki olup olmadığını saptanması amaçlanmıştır. Ayrıca hastalarla benzer sosyodemografik özelliklere sahip sağlıklı bir kontrol grubunda da kortikal inhibisyon parametreleri ölçülmüş, hastaların hem tedavinin başında hem de sekiz haftalık izlem sonunda ölçülen kortikal inhibisyon parametrelerinin kontrollerin parametreleriyle karşılaştırılması, bu yolla hastaların kortikal inhibisyon düzeyinin tedavi başında ve sekiz haftalık tedavi sonunda kontrollere göre farklı olup olmadığının sınanması amaçlanmıştır.

YÖNTEM

Örneklem

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Psikiyatri polikliniğinde şizofreni tanısıyla izlenmekte olan, belirtilerinde alevlenme olması nedeniyle izleyen hekim tarafından yeni antipsikotik ilaç tedavisine geçilmesi uygun görülen ve hastalar için oluşturulan bilgilendirilmiş olur formunu imzalayan 17-65 yaş aralığında bulunan 13 hasta ve yaş, cinsiyet ve eğitim durumu bakımından hasta grubuyla birebir eşleştirilmiş olan 13 sağlıklı kontrol çalışmaya alınmıştır. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi, Cerrahi ve İlaç araştırmaları Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır (20.07.2006 tarih, LUT 06/19 numaralı karar).

Araştırmaya, şizofreni tanısı DSM-IV eksen bir bozuklukları için yapılandırılmış klinik görüşme (SCID-I) (First ve ark. 1997, Çorapçıoğlu ve ark. 1999) ile doğrulanmış, hastayı izleyen hekim tarafından yeni antipsikotik ilaç tedavisine geçilmesi uygun görülmüş olan ve Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nden > 60 toplam puan ve en az 2 pozitif madde için ≥ 4 puan alan hastalar dahil edilmiştir. Kontrol grubuna alınan sağlıklı gönüllülerde herhangi bir eksen-1 tanısı bulunmadığı SCID-I uygulanarak doğrulanmıştır. Başka bir eksen-1 bozukluğu (kontrol grubu için herhangi bir eksen-1 bozukluğu) olan, Edinburg el tercihi testiyle sol el tercihi bulunduğu saptanan (Oldfield 1971), madde veya alkol bağımlılığı (halen ve yaşam boyu), epileptik nöbet, majör kafa travması, beyin cerrahisi ve serebrovasküler olay öyküsü olan, kalp pili ve kafa içinde metal implant bulunan bireyler hem hasta hem de kontrol grubunun dışında bırakılmıştır.

Uygulama

Çalışmaya alınan şizofreni hastalarının kullanmakta olduğu antipsikotik ilaç tedavisi izleyen hekim tarafından kesilerek yeni bir atipik antipsikotik ilaç tedavisine geçilmiştir. İlaç tedavisinin doz ayarlaması sekiz haftalık izlem boyunca tedaviye yanıt göz önünde bulundurularak hastayı izleyen hekim tarafından yapılmıştır. Yeni ilaç tedavisinin dördüncü gününde, şizofreninin pozitif ve negatif belirtilerini değerlendirmek için Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) verilmiş (Kay ve ark. 1987, Kostakoğlu ve ark. 1999) ve kortikal inhibisyon parametrelerini değerlendirmek üzere TMU tetkiki uygulanmıştır. Ertesi gün nörobilişsel işlevleri değerlendirmek üzere bir bilişsel test bataryası verilmiştir. Sekiz hafta sonra tedaviye devam eden 11 hastayla TMU tetkiki, PANSS görüşmesi ve bilişsel test bataryası tekrarlanmıştır. Bir hasta kullanmakta olduğu klozapin tedavisine yeterli uyum göstermediği için, risperidon kullanan bir hasta da izlem görüşmelerine gelmeyi kabul etmediği için sadece çalışmanın başında bir kez değerlendirilmiştir. Kontrol grubuna bir kez TMU tetkiki ve bilişsel test bataryası uygulanmıştır.

Hem şizofreni olgularına hem de kontrol grubuna uygulanan bilişsel test bataryasında sözel öğrenme ve bellek performansını değerlendirmek için Rey Sözel Öğrenme ve Bellek Testi (R-İSÖT) (Rey 1958, Açıkgöz 1995) ve sözel akıcılık testlerinden Kontrollü Kelime Çağrışım Testi ve Kategori Testleri (Lezak 1995, Bingöl ve ark. 1994), dikkat performansını ölçmek için WAIS-R'ın (Wechlers Adult Intelligence Scale-Revised) bir alt testi olan Şifre Testi (Wechlers 1987, Lezak

1995) ve Sayı Dizisi Testi (Wechlers 1987, Lezak 1995), yürütücü işlevler ve görsel-motor izlem performansını değerlendirmek için İz SürmeTesti-B Bölümü ve Stroop Testi (Spreen ve Strauss 1998, Stroop 1935), işlem belleği performansını ölçmek üzere ise İşitsel Üçlü Sessiz Harf Sıralaması Testi (Peterson ve Peterson 1959, Anıl ve ark. 2003), görsel bellek performansını değerlendirmek üzere Wechsler Bellek Ölçeği Geliştirilmiş Formu (WMS-R)- Görsel Reprodüksiyon 1-2 alt testleri uygulanmıştır (Wechsler 1987, Karakaş ve ark. 1996).

Kortikal inhibisyon ve uyarılabilirlik parametrelerinin ölçümü Transkraniyal Manyetik Uyarım cihazı ile yapılmıştır. Sağ el I. dorsal interosseous (IDI) kasına "göbek-tendon" ilkesine göre yüzeyel kayıt elektrotları yerleştirilerek EMG cihazı ile kayıtlar alınmıştır (Medtronic Keypoint, Danimarka). Medtronic MagPro cihazı ile sol motor korteks TMU ile uyarılarak maksimum motor uyarılmış potansiyel (MUP) genliği elde edilen optimal kafa derisi pozisyonu saptanmıştır. Uyarıcı makara bu pozisyonda sabitlendikten sonra sırasıyla aşağıdaki parametreler elde edilmiştir.

1. İstirahat Motor Eşik (İME): Ardışık on denemeden en az beşinde IDI kasında tepe-tepe genliği 50 mikro volttan büyük MUP oluşturan en düşük TMU büyüklüğü saptanmıştır.

2. Kortikal Sessiz Süre (KSS): Sağ IDI kasının istemli kasılması sırasında, kontralateral sol motor kortekse İME'nin %120'si olacak şekilde eşik üstü bir TMU uygulanmasını takiben IDI kasındaki istemli EMG aktivitesinin kesilmesi incelenmiştir. Ardışık 10 TMU ile elde edilen KSS uzunluğu, EMG aktivitesinin baskılanmasının başladığı anın bitiş anından çıkarılmasıyla hesaplanmıştır.

3. Kısa Aralıklı İntrakortikal inhibisyon (İKİ) ve İntrakortikal Güçlenme (İKG): Çift uyarım tekniği ile gerçekleştirilen çalışmalarda önce İME altı koşullayıcı bir TMU, ardından da İME üstü test TMU verilmiştir. Bu şekilde ikili uyarım ile elde edilen MUP genliğinin, tek başına test uyarımı ile elde edilen MUP genliğine oranı hesaplanmıştır. Kontrol ve test uyarımları arası süre (UAS) 1-6 ms olduğunda, "kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon" (KA-İKİ) olarak adlandırılan MUP genliğinde düşme gerçekleşmektedir. UAS 7-30 ms olarak belirlendiğinde ise "intrakortikal güçlenme" olarak adlandırılan MUP genliğinde artış gerçekleşmektedir (Kujurai ve ark. 1993; Ziemann ve ark. 1996b). Bu çalışmada 1-6 ms'lik aralıklar intrakortikal inhibisyonu ölçmek için, 7,8,9,10,12,14 ms'lik aralıklar ise intrakortikal güçlenmeyi ölçmek için kullanılmıştır. Her uyarım için MUP'un negatif tepe büyüklüğü ölçülmüştür. Her UAS için uygulanan çift uyarım sonucunda elde edilen test yanıtının 10 farklı ölçümden elde edilen değerlerin ortalaması alınmıştır. Daha sonra e eşik üstü test uyarımının tek başına verildiği 10 denemede elde edilen MUP yanıtlarının ortalaması alınmıştır. İntrakortikal inhibisyon ve güçlenmenin sayısal değerleri ise her UAS için ayrı ayrı aşağıdaki formülle hesaplanmıştır:

(Çift uyarım ile elde edilen MUP genliği ortalaması x 100 / Tek başına test uyarımı elde edilen MUP genliği ortalaması).

İnhibe edici UAS'ler için hesaplanan yüzde değerlerin artması intrakortikal inhibisyonun azalması, güçlendirici UAS'ler için hesaplanan yüzde değerlerin artması ise intrakortikal güçlenmenin artması olarak kabul edilmiştir (Kujurai ve ark. 1993).

4. Transkallozal inhibisyon (TKİ): Tek uyarım tekniği ile ölçülen TKİ'nin göstergesi ipsilateral sessiz süre (İSS) uzunluğudur. Sağ IDI kasının istemli kasılması sırasında, ipsilateral sağ motor kortekse İME'nin %155'i olacak şekilde eşik üstü bir TMU uygulanmasını takiben IDI kasındaki istemli EMG aktivitesinin kesilmesi incelenmiştir. 10 TMU ile elde edilen ipsilateral sessiz süre (İSS) uzunluğu, EMG aktivitesinin baskılanmasının başladığı anın bitiş anından çıkarılmasıyla hesaplanmıştır. İSS'nin uzun olması TKİ'nin artması anlamına gelmektedir.

İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirmeler Windows için SPSS 12.0 paket programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Şizofreni belirtilerini değerlendirmek üzere verilen PANSS ölçeğinden elde edilen puanlar, nörobilişsel testlerden elde edilen puanlar ve TMU aracılığı ile ölçülen kortikal inhibisyon parametrelerinin değerlerinin tümü sayısal değişkenler olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunun hem tedavi başındaki hem de tedavi sonundaki kortikal inhibisyon parametreleri ve nörobilişsel test sonuçları kontrol grubunun değerleriyle Mann Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Hastaların PANSS puanlarında, nörobilişsel testlerden aldıkları puanlarda ve TMU ile ölçülen kortikal inhibisyon parametrelerinde sekiz haftalık tedavi sonunda istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik olup olmadığı Wilcoxon işaretli diziler testi ile değerlendirilmiştir. Hastaların PANSS puanları ve nörobilişsel testlerden aldıkları puanlarda sekiz haftalık tedaviyle oluşan değişikliklerin TMU ile ölçülen kortikal inhibisyon parametrelerinde oluşan değişimle ilişkisi ve kortikal inhibisyon parametrelerinin tedavi başındaki değerleriyle tedavi başındaki PANSS puanları ve bilişsel test puanları arasındaki kesitsel ilişki Spearman korelasyon analiziyle değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Örneklemin sosyodemografik özellikleri

Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması 37.69±9.8, kadın/erkek oranı 8/5 idi. Her iki grupta da 2 ilkokul mezunu, 1 ortaokul mezunu ve 10 lise mezunu birey bulunmaktaydı.

Hastaların klinik özellikleri

Ortalama hastalık başlangıç yaşı 25.46±6.69, ortalama hastalık süresi ise 12.31±6.68 yıl olarak hesaplanmıştır. Hastaların

TABLO 1. Hastaların Tedavinin Başındaki ve Sonundaki PANSS ve Bilişsel Test Puanlarının Karşılaştırılması.

	izlem başı (vizit 1)	izlem sonu (vizit 2)	
	Ortalama (ss)	Ortalama (ss)	z, p[a]
PANSS puanı			
Toplam	90,3 (19,66)	72,3 (18,27)	z=-2,357 **p=0,018**
Pozitif	24,5 (7,22)	15,2 (4,96)	z=-2,763 **p=0,006**
Negatif	20.7 (6,42)	19,7 (5,8)	z=-0,719 p=0,472
Genel Psikopatoloji	45,1 (9,86)	37,5 (9,29)	z=-2,193 **p=0,028**
Bilişsel Test Puanı			
Kontrollü Kelime Çağrışım Testi	18,7 (9,24)	19,8 (11,4)	z= -,513 p=0,608
Şifre Testi	35,6 (10,5)	37,4 (12,08)	z=-0,816 p=0,415
Sayı dizisi Toplam	10,18 (3,03)	9,82 (2,23)	z= -0,303 p= 0,762
İşitsel üçlü sessiz harf sıralaması testi-Toplam	34,8 (9,07)	32,7 (11,75)	z=-1,248 p= 0,212
R-İSÖT 1-Anlık Bellek	5,6 (1,08)	6,7 (1,95)	z=-1,373 p=0,17
R-İSÖT 1-5 Kümülatif Öğrenme	42,6 (6,79)	44,3 (8,13)	z=-0,561 p=0,575
R-İSÖT 7 Gecikmiş Hatırlama	7,22 (3,46)	7,78 (2,78)	z=-0,905 p= 0,366
WMS- Görsel Reprodüksiyon- 1	32,6 (12, 09)	34,3 (7,06)	z=-0,70 p=0,944
WMS-Görsel Reprodüksiyon -2	27,9 (12,41)	29,8 (11,40)	z=-1,307 p=0,191
İz sürme testi süre	238,4 (152,9)	233,7 (96,26)	z=-0,357 p=0,721
Stroop kelime	55,3 (10,53)	54,3 (7,85)	z= -0,357 p= 0,721
Stroop renk	98,1 (29,47)	91,6 (18,45)	z= -0,918 p= 0,359
Stroop Kelime-renk	190,3 (62,25)	171,7 (32,83)	z= -0,714 p= 0,475

a: Wilcoxon işaretli diziler testi, PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, ss: standart sapma , R-İSÖT: Rey İşitsel Sözel Öğrenme Testi, WMS: Wechsler Memory Scale.

kullandıkları antipsikotik ilaç tedavilerinin dozları sekiz haftalık izlem süresince belirtilerin ilaçlara yanıtı göz önüne alınarak hastaları poliklinikte izleyen hekimler tarafından ayarlanmış, hastalar çeşitli atipik antipsikotik ilaçların farklı dozları ile izlenmiştir. Sekiz haftalık izlem sonunda kortikal inhibisyon parametreleri ölçümü yapıldığı sırada hastaların kullandıkları antipsikotik ilaçların klorpromazin cinsinden doz ortalaması 586.36±258.93 mg olarak bulunmuştur. Hastaların 8 haftalık izlem boyunca kullandıkları antipsikotiklerin dağılımı incelendiğinde 6'sının (%46.2) klozapin, 3'ünün (%23.1) olanzapin, 3'ünün (% 23.1) risperidon, bir (%7.6) hastanın da ketiyapin kullandığı görülmüştür. Hastaların çalışmaya alınmadan önce son kullandıkları antipsikotik ilaçların dağılımına bakıldığındaysa 3 hastanın ilaç kullanmadığı, 2 kişinin olanzapin, 3 kişinin risperidon, 2 kişinin ketiyapin, 1 kişinin ziprasidon, 1 kişinin aripiprazol, 1 kişinin ise aripiprazol ve ketiyapin tedavisini birlikte kullanmış olduğu görülmüştür.

Psikopatoloji ve ve bilişsel işlevlerde sekiz haftalık izlem sonunda olan değişim

Çalışmaya alınan 13 hastanın 11'inde sekiz haftalık izlem sonunda aynı ölçümler yapılmıştır. Sekiz hafta boyunca izlenen 11 hastanın çalışmanın başındaki PANSS puanları sekiz haftalık izlem sonundaki puanlarla karşılaştırılmıştır (Tablo 1).

TABLO 2. Hasta ve Kontrollerin İstirahat Motor Eşik Değerleri, KSS ve İSS Uzunluklarının Karşılaştırılması.

Test	Kontrol	Hasta (vizit 1)	Hasta (vizit 2)	İstatistiksel analiz		
	ort (ss)	ort (ss)	ort (ss)	kontrol/ vizit1[a]	kontrol/ vizit2[a]	vizit1/ vizit2[b]
İstirahat motor eşik	51,78 (9,55)	48,8 (5,63)	51 (6,91)	z=-0,858 p=0,391	z=-0,383 p=0,702	z= -1,193 p=0,233
KSS uzunluğu	107,35 (54,83)	148,2 (80,78)	163,1 (88,36)	z=-1,410 p=0,158	z=-1,999 **p=0,046**	z=-1,245 p=0,213
ISS uzunluğu	15,64 (5,72)	27,16 (14,35)	23,07 (10,97)	z=-2,59 **p=0,01**	z=-1,854 p=0,064	z=-0,445 p=0,657

a: Mann Whitney U testi b: Wilcoxon işaretli diziler testi.
ort:ortalama, ss: standart sapma, KSS:Kortikal Sessiz Süre, İSS: İpsilateral Sessiz Süre.

Yeni başlanan antipsikotik ilaç tedavisiyle sekiz haftalık izlem sonunda hastaların PANSS toplam puanları, pozitif belirtiler ve genel psikopatoloji alt ölçeğinden aldıkları puanlar başlangıca göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde azalırken negatif belirtiler alt ölçeğinden alınan puanda ve bilişsel testlerin performanslarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklik saptanmamıştır (Tablo 1).

Kortikal inhibisyon parametrelerinde sekiz haftalık izlem sonunda olan değişim

Kortikal inhibisyon parametrelerinden İME değeri, KSS ve İSS uzunluğu tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değişmemiştir (Tablo 2). Sekiz haftalık tedaviyle KA-İKİ'de anlamlı değişim olmazken UAS 14 ms iken ölçülen İKG'de istatistiksel olarak anlamlı azalma gözlenmiştir (Tablo 3). Ayrıca KA-İKİ'nin hem kontrollerde hem de hastalarda en belirgin olarak görüldüğü uyarımlar arası süre 3 ms olarak saptanmıştır (Şekil 1, Tablo 3). Şekil 1'deki kortikal uyarılabilirlik eğrisinde hasta ve kontrol grubunun KA-İKİ ve İKG ile ilgili verileri gösterilmiştir.

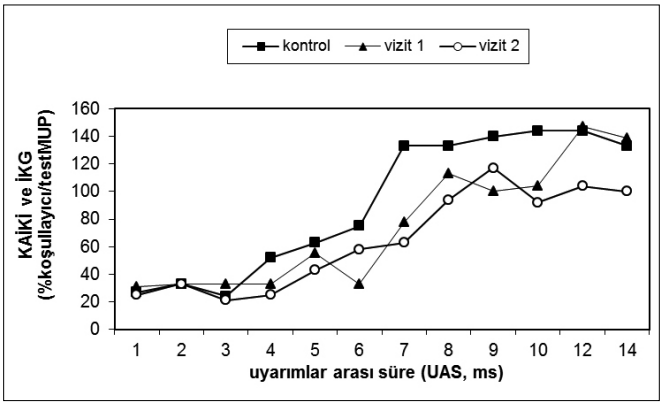
Hastaların tedavi başındaki ve tedavi sonundaki kortikal inhibisyon parametrelerinin kontrollerle karşılaştırılması

Hastaların izlem başındaki kortikal inhibisyon parametreleri kontrollerle karşılaştırıldığında İSS uzunluğu hasta grubunda

TABLO 3. Hasta ve Kontrollerin İnhibe Edici UAS'lerde Gözlenen Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon ve Güçlendirme Etkili UAS'lerde Gözlenen İntrakortikal Güçlenme İçin Hesaplanan Yüzde Değerlerin Karşılaştırılması.

İntrakortikal inhibisyon (İKİ)*	Kontrol	Hasta grubu Vizit 1 (izlem başı)	Hasta grubu Vizit 2 (8. hafta)	İstatistiksel Analiz		
	ort (ss)	ort (ss)	ort (ss)	kontrol/vizit1[a]	kontrol/vizit2[a]	vizit1/vizit2[b]
UAS 1 ms	37,22 (32,16)	37,23 (25,42)	34,68 (21,03)	z=-0,308 p=0,758	z=-0,377 p=0,706	z=-0,663 p= 0,507
UAS 2 ms	36,76 (25,38)	43,68(28,32)	38,91 (25,2)	z=-0,617 p=0,537	z=-0,232 p=0,816	z= -,0830 p=0,407
UAS 3 ms	37,12 (28,46)	37,47(23,80)	33,76(22,82)	z=-0,590 p=0,555	z=-0,232 p=0,817	z= -0,561 p=0,575
UAS 4 ms	49,82 (37,18)	35,53(19,73)	35,81(24,61)	z=-0,359 p=0,719	z=-0,551 p=0,582	z= -0,153 p= 0,878
UAS 5 ms	56,6 (31,97)	49,05(35,01)	41,23(24,33)	z=-0,385 p=0,70	z=-1,246 p=0,213	z=-0,255 p=0,799
UAS 6 ms	85,67 (46,04)	64,23(51,96)	60,95 (34,31)	z=-0,592 p=0,554	z=-1,537 p=0,124	z=-0,178 p= 0,859
İntrakortikal Güçlenme (İKG)*						
UAS 7 ms	125,2 (50,37)	97,05 (62,90)	77,24(46,35)	z=-1,259 p=0,208	z=-2,406 **p= 0,016**	z=-0,801 p=0,423
UAS 8 ms	138,63 (45,89)	107,55(32,66)	105,01(38,6)	z=-1,438 p=0,150	z=-2,057 **p= 0,04**	z=-0,089 p=0,929
UAS 9 ms	144,32 (51,16)	198,47 (42,63)	104,47(34,39)	z=-1,976 **p=0,048**	z=-1,914 **p=0,056**	z=-0,089 p=0,929
UAS 10 ms	164,55(58,22)	118,74 (47,95)	92,3 (31,78)	z=-1,796 p=0,072	z=-3,129 **p=0,002**	z=-0,968 p=0,333
UAS 12 ms	161,26(55,74)	143,45 (39,68)	115,6(36,31)	z=-0,924 p=0,356	z=-2,144 **p= 0,032**	z=-1,478 p= 0,139
UAS 14 ms	146,15(57,77)	154,6(48,6)	105,02(49,28)	z=-0,180 p=0,857	z=-1,739 p=0,082	z=-1,957 **p=0,050**

a: Mann Whitney U testi b: Wilcoxon işaretli diziler testi.
ort: ortalama, ss:standart sapma, TMU: Transkaniyal manyetik uyarım UAS:Uyarımlar arası süre, ms: milisaniye.



ŞEKİL 1. Hasta ve kontrol grubunda Kısa Aralıklı İntrakortikal İnhibisyon ve İntrakortikal Güçlenmeyi gösteren kortikal uyarılabilirlik eğrisi Hasta (vizit 1 ve vizit 2) ve kontrol grubunun kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (KA-İKİ) ve intrakortikal güçlenme (İKG) verileri grafikte gösterilmektedir. Her ölçüm yüzde değer olarak ifade edilmiştir (koşullayıcı uyarım olduğunda elde edilen MUP genliği x100/ koşullayıcı uyarım olmadığında elde edilen MUP genliği). 100'ün altındaki değerler kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonu (KA-İKİ) gösterirken, 100'ün üzerindeki değerler güçlenmeyi (İKG) göstermektedir. Grafikte yer alan yüzde değerler her UAS için 10 farklı denemede elde edilen değerlerin ortalaması olarak hesaplanmıştır.

kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulunmuştur (Tablo 2). İntrakortikal güçlenme (İKG) parametresi için hesaplanan yüzde değerler UAS'nin 9 ms olduğu ölçümde hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 3, Şekil 1).

Hastaların tedavi sonundaki kortikal inhibisyon değerleri kontrollerle karşılaştırıldığında KSS uzunluğu hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha uzun bulunmuştur. İSS uzunluğu hasta grubunda izlem başında kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde uzun bulunurken izlem sonunda aradaki fark anlamlılığa yakın bulunmuştur (Tablo 2). Tedavi sonunda hastaların farklı UAS'lerde ölçülen KA-İKİ düzeyleri kontrol grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır (Tablo 3, Şekil 1). İntrakortikal güçlenme (İKG) ise (UAS 7, 8, 9, 10 ve 12 ms iken) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (Tablo 3, Şekil 1).

Antipsikotik tedavi dozu ile izlem sonu kortikal inhibisyon parametrelerinin ilişkisi

Hastaların izlem sonundaki TMU ölçümleri sırasında almakta oldukları klorpromazin eşdeğeri antipsikotik ilaç dozu ile izlem sonunda ölçülen kortikal inhibisyon parametrelerinin ilişkisi Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş, sadece UAS nin 3 ms olduğu KA-İKİ ölçümünde elde edilen yüzde değerle klorpromazin eşdeğer dozu arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmıştır (r=0,66, p=0,028). Hastaların kullandıkları antipsikotik ilaç dozu arttıkça KA-İKİ'nin (UAS 3 ms) azaldığı (hesaplanan yüzde değerin arttığı) gözlenmiştir.

Tedavi başındaki kortikal inhibisyon parametreleriyle PANSS puanları ve bilişsel test performanslarının ilişkisi

Tedavi başındaki PANSS puanlarıyla kortikal inhibisyon parametreleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analiziyle değerlendirildiğinde KA-İKİ (UAS 3 ms) düzeyi düşük olduğunda, PANSS toplam puanı ve genel psikopatoloji puanının yüksek olduğu görülmüştür (r= -0.582, p= 0.037; r= -0.758, p=0.003). Aynı parametrenin başlangıçtaki bilişsel test performanslarıyla ilişkisi değerlendirildiğinde ise Görsel reprodüksiyon 1 ve 2 test performansları (r= 0.637, p= 0.019; r= 0.558, p= 0.048); kategori akıcılık testinin hayvan ve isim alt testleri performansı (r= 0.620, p= 0.031; r= 0.645, p= 0.024); Stroop test performansıyla ilgili kelime-renk alt testi süre (r= -0.588, p= 0.035) ve hata sayısı (r= -0,742, p= 0.004); R-İSÖT test performansıyla (R-ISÖT 1-5 kümülatif öğrenme (r=0.613, p=0.026), R-İSÖT 6 (r=0.647, p= 0,017), R-İSÖT 7 gecikmiş hatırlama (r=0.591, p=0.033), R-İSÖT doğru tanıma (r= 0.566, p= 0.044), R-İSÖT yanlış tanıma r=-0.670, p= 0.012), R-İSÖT diskriminasyon (r= 0.734, p=0.004) arasında pozitif yönde korelasyon saptanmıştır.

Belirti şiddeti ve bilişsel işlevlerdeki değişimin kortikal inhibisyon parametrelerindeki değişimle ilişkisi

Tedaviyle PANSS genel psikopatoloji alt ölçeği puanında gözlenen azalma İKG'deki (UAS 7 ms) azalmayla korele bulunmuştur (r= 0,62, p< 0.05). Bilişsel test performanslarında tedaviyle istatistiksel olarak anlamlı değişiklik olmadığı için kortikal inhibisyon parametrelerindeki değişimle ilişkisi incelenirken sadece tedavi başında çeşitli bilişsel test performanslarıyla ilişkili bulunan KA-İKİ (UAS 3 ms) parametresi için korelasyon analizi yapılmıştır. Bu parametrenin sekiz haftalık antipsikotik tedavi ile izlem sonundaki değişimi R-İSÖT 7 ile ölçülen işitsel sözel bellek performansı (r= 0,724, p< 0.05) ve testi bitirene kadan geçen süre ile hesaplanan Stroop kelime-renk alt testi performansındaki değişimle korele bulunmuştur (r= -0,758, p< 0.05).

TARTIŞMA

Bu çalışmada hastaların TMU ile değerlendirilen kortikal inhibisyon parametreleri hem tedavi başında hem de tedavi sonunda sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmış, 8 haftalık tedaviyle anlamlı değişiklik olup olmadığı, belirtilerle ve bilişsel işlevlerle ilişkisi incelenmiştir. Literatürde şizofreni hastalarında bu parametreleri tek tek inceleyen çalışmalar olmakla birlikte hepsinin birden değerlendirildiği çalışmalar az sayıdadır ve tümü kesitsel niteliktedir.

Hastaların izlem başındaki kortikal inhibisyon parametreleri kontrollerle karşılaştırıldığında İSS anlamlı olarak daha uzun, İKG (UAS 9 ms) düşük bulunmuş, tedavi sonunda ise KSS

uzunluğu anlamlı olarak, İSS anlamlılığa yakın olarak daha uzun bulunmuş, İKG (UAS 7, 8, 9, 10 ve 12 ms) kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Hasta grubunda sekiz haftalık tedavinin öncesi ve sonrası karşılaştırıldığında ise, İKG'nin (UAS 14 ms) azaldığı gözlenmiştir. Bu bulgular tedavi sürecinde kortikal inhibe edici devrelerin etkinliğinin arttığına işaret etmektedir.

Şizofreni hastalarında KSS uzunluğunu araştıran çalışmaların sonuçları birbirleriyle çelişkilidir. Literatürde şizofreni hastalarının KSS uzunluklarını kontrollere göre daha kısa bulan çalışmalar mevcuttur (Fitzgerald ve ark. 2002a, 2002b). Bu çalışmalarda KSS kısalığı kortikal inhibisyon bozukluğunun bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Öte yandan bizim çalışmamızın sonuçlarına paralel şekilde antipsikotik tedaviyle izlenen şizofreni hastalarında KSS'yi kontrollerden uzun bulan çalışmalara da rastlanmaktadır (Bajbauj ve ark. 2004, Daskalakis ve ark. 2008). Nigrostriatal sistemde dopamin eksikliği bulunan Parkinson hastalarında KSS'nin kısa olarak bulunması ve bazı antidopaminerjik ilaçların Parkinson hastalarında ve normal kontrollerde KSS'de kısalmaya yol açtığının gösterilmesi, KSS uzunluğunun esas olarak GABA B aracılı nörotransmisyon ile oluşmakla birlikte dopaminerjik etkinlikle de değişebileceğini düşündürmektedir (Priori ve ark. 1994, Valzania ve ark. 1997). Ayrıca dopaminerjik ilaçların KSS'de uzamaya yol açtığının gösterilmesi de bu hipotezi desteklemektedir (Priori ve ark. 1994, Valzania ve ark. 1997). Bajbauj ve arkadaşları (2004) hasta grubunda KSS'yi kontrol grubuna göre daha uzun bulmalarını, çalışmalarında kullandıkları antipsikotik tedavi dozunun daha önceki çalışmalardan daha düşük olması nedeniyle antipsikotik ilaçların KSS üzerindeki kısaltıcı etkilerinin belirgin olarak görülmemesiyle ilişkilendirmişlerdir. Ayrıca kullanılan antipsikotik ilaç dozuyla KSS uzunluğu arasında negatif korelasyon bulmalarının bu görüşü desteklediğini ileri sürmüşlerdir. Bizim çalışmamızda ise tedavi sonunda ölçülen KSS uzunluğu ile kullanılan antipsikotik tedavi dozu arasında bir korelasyon saptanmamıştır. Daskalakis ve arkadaşlarının (2008) çalışmasında ise klozapin tedavisi kullanan grubun KSS'si hem kontrollerden hem de tedavi almayan şizofreni hastalarından uzun olarak bulunmuştur. Bajbouj ve arkadaşlarından farklı olarak bu araştırmacılar antipsikotik tedavinin KSS'yi uzattığını, yani kortikal inhibisyonu arttırdığını, kullanılan klozapin tedavisinin GABA B aracılı nörotransmisyonu arttırarak bu etkilerini gerçekleştirdiğini ileri sürmüşlerdir (Daskalakis ve ark. 2008). Bu farklılık Bajbauj ve arkadaşlarının çalışmasındaki hastaların yarısından fazlasının antidopaminerjik etkinlikleri atipik antipsikotiklere göre daha fazla olan tipik antipsikotik ilaçları kullanmalarıyla ilişkili olabilir. Bizim çalışmamızda da KSS uzunluğunun kontrollere göre daha uzun olarak saptandığı izlem sonu değerlendirmesi sırasında tümü atipik antipsikotik tedavi alan hastaların 5'i klozapin tedavisi kullanmaktaydı. Tedavinin başında KSS uzunluğu kontrollerden farklılık göstermezken 8 haftalık atipik antipsikotik tedaviyle izlem sonunda uzun bulunması atipik antipsikotiklerin GABA B aracılı kortikal inhibisyonu arttırıcı etkisiyle açıklanabilir.

Literatürde şizofreni hastalarında TKİ düzeyini İSS uzunluğu üzerinden değerlendiren çalışmalarda, bu çalışma bulgularına benzer şekilde, İSS kontrollere göre uzun bulunmuştur (Boroojerdi ve ark. 1999, Fitzgerald ve ark. 2002b, Bajbouj ve ark. 2004). Transkallozal inhibisyonun KSS ile benzer mekanizmalara sahip olduğu düşünülmektedir. Ancak TKİ parametresi, KSS parametresine benzer şekilde kortikal inhibisyon düzeyinden etkilendiği gibi, aynı zamanda bu inhibisyonun transkallozal iletiminden sorumlu korpus kallozumun işlev düzeyi ve bütünlüğünden de etkilenmektedir. Kortikal sessiz sürenin kısalmış bulunduğu bazı çalışmalarda İSS'de uzamanın olduğu görülmüş, bu sonucun şizofreni hastalarında görülebilen korpus kallozum anormallikleriyle açıklanabileceği ileri sürülmüştür (Meyer 1995, Boroojerdi ve ark. 1999, Bajbouj ve ark. 2004). Korpus kallozum gövdesinde agenezis ya da cerrahi lezyonlara bağlı zedelenme olan kişilerde İSS'nin olmadığının gösterilmesi korpus kallozum bütünlüğünün İSS oluşumu için gerekli olduğunu düşüncesini desteklemiştir (Meyer ve ark. 1998). Bu bulgular ışığında, İSS'nin şizofreni hastalarında artmış olarak bulunması bu hastalarda korpus kallozumda işlevsel bir anormallik olabileceği yorumunun yapılmasına neden olmuştur (Bajbouj ve ark. 2004). Fitzgerald ve arkadaşları (2002a) antipsikotik ilaç dozuyla İSS uzunluğu arasında pozitif korelasyon bulmuş, antipsikotik ilaçların İSS uzunluğunu arttırabileceği yorumunu yapmışlardır. Bizim çalışmamızda ise sekiz haftalık izlem sonunda TMU ölçümlerinin yapıldığı sırada kullanılmakta olan antipsikotik ilaç dozu ile İSS uzunluğu arasında bir ilişki saptanmamıştır. Bu çalışmada İSS'nin hem tedavi başında, hem de tedavi sonunda kontrollerden daha uzun olması, ilaç etkisinden çok, hastalıkta halihazırda varolan patolojik süreçlere, özellikle korpus kallozum patolojisi ve işlev bozukluğuna işaret edebilir. Literatürde şizofrenide TKİ'yi değerlendirirken eş zamanlı olarak korpus kallozum işlevselliğini görüntüleme yöntemleriyle değerlendiren bir çalışma yer almamaktadır. Bu tür çalışmalarla İSS'nin şizofrenide kontrollere göre daha uzun bulunmasından, İSS uzunluğunu etkileyen iki faktör olan kortikal inhibisyon ve transkallozal iletim düzeylerindeki bozukluktan hangisinin daha çok sorumlu olduğu anlaşılabilir.

Hastaların İKG düzeyi tedavinin başında kontrollerden düşük bulunmuş, tedavi sonundaki değerlendirmede bu düşüklük daha da belirginleşmiştir. Literatürdeki çalışmaların sonuçlarına bakıldığında bazı çalışmalarda hasta grupları ve sağlıklı kontrol grupları arasında İKG düzeyinde fark bulunamamış (Daskalakis ve ark. 2002a, Fitzgerald ve ark. 2002b, 2002c, Eichammer ve ark. 2004, Daskalakis ve ark. 2008, Liu ve ark. 2009, Hasan ve ark. 2012), bazılarında hasta grubunda İKG düzeyi kontrollere göre yüksek bulunmuştur (Pascual-Leone ve ark. 2002, Fitzgerald ve ark. 2003). Bizim çalışmamızda

hastaların psikopatoloji düzeylerinin yüksek olarak bulunduğu izlem başındaki değerlendirmede İKG düzeyi kontrollerden düşük olarak bulunurken, izlem sonunda psikopatoloji düzeyinin tedavi başına göre düşük olduğu değerlendirmede İKG düzeyindeki düşüklük daha da belirginleşmiştir. İntrakortikal güçlenmenin azalması intrakortikal inhibitör devrelerin etkinliğinin intrakortikal güçlendirici devrelerin etkinliğine baskın olması anlamına gelmektedir. Sonuç olarak İKG parametresi bakımından kortikal inhibisyon düzeyi tedavi başında kontrollerden yüksekken bu yükseklik tedaviyle daha da belirginleşmiştir. İntrakortikal güçlenmenin GABAerjik etkinlikle glutamaterjik etkinlik arasındaki dengeyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. GABAerjik etkinliği arttıran ilaçların ve glutamaterjik etkinliği azaltan ilaçların çift uyarım TMU ile ölçülen İKG'yi azalttığı gösterilmiştir (Inghilleri ve ark. 1996, Ziemann ve ark. 1998a ve 1998b). İntrakortikal güçlenmenin artışında özellikle GABA-A aracılı inhibisyonun azaltılmasının önemli olduğu gösterilmiştir (Ziemann 1998b). Klozapin gibi atipik antipsikotiklerin GABA-A aracılı inhibitör nörotransmisyonu arttırdığı hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir (Farnbach-Prolong 1998). Öte yandan atipik antipsikotik ilaçların akut ve kronik uygulamayla azalmış N-metil D-aspartat (NMDA) reseptör etkinliğini hücresel ve davranışsal düzeyde seçici ve deneysel olarak düzelttiği gözlenmiştir (Abi-Dargham ve Laruelle 2005). Hastaların tedavi başında düşük olan intrakortikal güçlenmesinin atipik antipsikotik ilaçlarla tedavi sonunda daha da düşmesi, bu ilaçların kortikal güçlenme üzerindeki GABAerjik inhibisyonu arttırıcı etkilerinin glutamaterjik etkinliklerinden üstün olmasıyla açıklanabilir.

Tedavi başındaki TMS parametrelerinin psikopatoloji ile ilişkisi incelendiğinde kortikal inhibisyonda düşüklük ile psikopatolojide yüksekliğin ilişkili olduğu, sekiz haftalık izlemde ise İKG düzeyindeki azalma, yani kortikal inhibisyonda artma ile PANSS genel psikopatoloji alt ölçeğinden alınan puanda azalma arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Literatürde antipsikotik tedavi ile izlemde çift uyarım güçlenmesinin değişimini araştıran başka bir çalışma yer almamaktadır. Yapılan çalışmaların tümü kesitsel niteliktedir. Şu ana kadar yapılan TMU çalışmalarıyla kesitsel olarak intrakortikal güçlenme düzeyi ile psikopatoloji düzeyi arasında bir ilişkinin varlığı da gösterilememiştir (Eichammer ve ark. 2004, Wobrock ve ark. 2008, Hasan ve ark. 2012). Çalışmamızda ise tedavi başında düşük bulunan İKG düzeyinin tedaviyle daha da düşmesi ve tedaviyle meydana gelen bu değişimin psikopatoloji düzeyindeki azalmayla paralellik göstermesi, ilaçların tedavi edici etkilerinin, İKG düzeyinde oluşturdukları azalmayla, yani kortikal inhibisyonda artmayla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu sonuç kortikal inhibisyon düzeyinde azalmanın bir göstergesi olan İKG artışının şizofreni belirtilerinin fizyopatolojisiyle ilişkili olabileceğini akla getirmektedir. İntrakortikal güçlenmedeki artışın şizofreni fizyopatolojisindeki rolünü ilaçların kortikal inhibisyon düzeyi üzerindeki karıştırıcı etkisinden bağımsız olarak değerlendirebilmek için hiç ilaç kullanmamış ilk epizod şizofreni hastalarının psikopatoloji düzeyinin İKG ile ilişkisinin hem kesitsel olarak ilaç tedavisi başlanmadan önce, hem de antipsikotik tedaviyle izlem sonunda incelenmesiyle uzunlamasına olarak araştırılması yararlı olabilir.

Bu çalışmada bilişsel belirtilerde 8 haftalık tedaviyle anlamlı düzelme görülmemiştir. Ancak tedavi başlangıcında hem hastalarda hem de kontrollerde inhibisyonun en belirgin görüldüğü UAS ile (3 ms) ölçülen KA-İKİ'deki düşüklük ile görsel bellek, sözel akıcılık, sözel öğrenme ve bellek, görsel motor izlem ve yürütücü işlev performanslarında bozukluk arasında ilişki olduğu saptanmış, 8 haftalık tedaviyle kortikal inhibisyonda olan değişimin sözel öğrenme ve bellek, görsel motor izlem ve yürütücü işlev performanslarıyla pozitif korelasyonu olduğu görülmüştür. Bu bulgular, kortikal inhibisyon düzeyindeki azalmanın sözel akıcılık, sözel öğrenme ve bellek, anlık ve süreli görsel bellek, görsel motor izlem ve yürütücü işlev performansındaki azalmayla ilişkili olabileceğini ve UAS 3 ms iken ölçülen KA-İKİ'nin bilişsel işlevlerle kortikal inhibisyon arasındaki ilişkiyi incelemek üzere öncelikli olarak seçilebilecek bir kortikal inhibisyon parametresi olduğunu düşündürmektedir. Literatürde motor kortikal inhibisyon parametreleriyle farklı bilişsel işlev düzeylerinin ilişkisini kesitsel olarak inceleyen tek çalışmada kısa aralıklı intrakortikal inhibisyondaki düşüklük işlem belleği performansındaki düşüklükle ilişkili bulunmuştur (Takahashi ve ark. 2013). Öte yandan literatürde başka bir kortikal inhibisyon parametresi olan duyusal motor kapılama eksiklikleri ile şizofrenide görülen bilişsel bozuklukların ilişkisini gösteren çalışmalar bulunmaktadır (Erwin ve ark. 1998, Cullum ve ark. 1993, Bitsios ve Giakoumaki 2005). Kortikal inhibisyonu değerlendiren her iki paradigmanın da GABAerjik inhibitör mekanizmalarla ilişkili olduğu (Freedman ve ark. 2000), ancak farklı kortikal bölgelerden köken aldığı belirtilmiştir (Möller ve ark. 2007). Motor korteksten ölçülen kortikal inhibisyon düzeyinin prefrontal korteks gibi kortikal bölgelerdeki inhibe edici mekanizmaların etkinliğini ne ölçüde yansıttığı bilinmemektedir. TMU ile ölçülen motor kortikal inhibisyonun şizofrenide görülen farklı bilişsel işlevlerdeki bozuklukların fizyopatolojisiyle ilişkisini anlamak için motor kortikal uyarılabilirlikle prefrontal korteks inhibisyon düzeyi arasında nasıl bir ilişki olduğunun aydınlatılması gerekmektedir.

Bu çalışmada literatürdeki diğer pek çok çalışmadan farklı olarak şizofreni hastalarının kortikal uyarılabilirlik ve kortikal inhibisyon düzeylerini ölçmek üzere motor eşik, kortikal sessiz süre, transkallozal inhibisyon (ipsilateral sessiz süre), kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon ve intrakortikal güçlenme parametrelerinin tümü bir arada değerlendirilmiştir. Tüm bu parametrelerin ortak özellikleri kortikal inhibisyon düzeyinden doğrudan etkilenmeleri olmakla birlikte her birinin

oluşumuna farklı fizyolojik süreçlerin katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Literatürdeki kortikal inhibisyon düzeyinin farklı parametrelerle değerlendirildiği çalışmaların sonuçlarının birbirleriyle tutarlılık göstermemesi ve bizim çalışmamızda da farklı kortikal inhibisyon parametrelerinin atipik antipsikotik tedaviyle izlemden farklı düzeylerde etkilenmiş olmaları, belirti şiddetindeki değişimle farklı düzeyde ilişki göstermeleri bu parametrelerdeki değişikliklerin, şizofreni fizyopatolojisi ve antipsikotik ilaçların etki mekanizmasıyla ilişkisini aydınlatmak üzere ayrı ayrı değerlendirilmesinin gerekliliğinin önemini ortaya koymaktadır. Sonuç olarak bu çalışmada sekiz haftalık antipsikotik tedavisiyle, izlem sonunda, tedavi başında da kontrollerden düşük bulunan intrakortikal güçlenme düzeyi daha da azalmıştır. Diğer kortikal inhibisyon parametrelerinde tedaviyle değişim olmamıştır. İntrakortikal güçlenmedeki azalma kortikal inhibitör devrelerin kortikal güçlendirici devrelerden baskın olması anlamına gelmektedir. Tedaviyle kortikal güçlenme düzeyinde oluşan azalma genel psikopatoloji düzeyinde oluşan azalmayla ilişkili bulunmuştur. Bu sonuç, atipik antipsikotiklerin şizofreni belirtilerini tedavi edici etkilerinin intrakortikal güçlenmeyi azaltıcı etkileriyle ilişkili olabileceğini akla getirmektedir.

Bu çalışmanın kısıtlılığı örneklemin küçük olmasıdır. Ayrıca hastalara tedavinin başında yapılan ilk TMU ölçümü önceki ilaç tedavisinin kesilmesinden 4 gün sonra, yani yeni başlanan antipsikotik ilaç tedavisinin 4. gününde yapılmıştır. Bu süre çalışmaya alınan hastaların uzun yıllardır kullanmakta oldukları antipsikotik ilaç tedavilerinin kortikal inhibisyon parametreleri üzerinde bozucu ya da düzeltici etkilerinin ortadan kalkması için yeterli bir süre olmayabilir. Buna göre intrakortikal güçlenme düzeyinin kontrollere göre tedavinin başında da düşük bulunması ve diğer kortikal inhibisyon parametreleri bakımından tedavi başında hastalarla kontroller arasında farklılık gözlenmemesi, hastaların uzun yıllardır kullanmakta oldukları antipsikotik ilaçların kortikal inhibisyon düzeyi üzerindeki kronik düzeltici etkileriyle ilgili olabilir. Antipsikotik ilaçların kortikal güçlenmeyi azaltıcı etkisinin psikopatolojiyi düzeltme etkisiyle ilişkisinin aydınlatılabilmesi için bu ilişkinin daha önce hiç ilaç kullanmamış, ilk epizod şizofreni hastalarının yer aldığı daha geniş örneklemli çalışmalarla da araştırılması gerekmektedir.

Bu çalışma şizofreni hastalarında TMU ile ölçülen kortikal inhibisyon parametrelerinde antipsikotik tedaviyle olan değişimin, psikopatoloji düzeyi ve bilişsel işlevlerdeki değişimle ilişkisini araştıran ilk çalışmadır. Bu tür çalışmaların şizofreni hastalarında TMU ile saptanan motor kortikal inhibisyondaki anormalliklerin şizofrenideki pozitif psikotik belirtilerin yanı sıra tedaviyle daha az değiştiği bilinen negatif belirtiler ve bilişsel belirtilerin fizyopatolojisiyle ilişkisini aydınlatmaya katkıda bulunabileceği umulmaktadır.

KAYNAKLAR

Abi-Dargham A, Laruelle M (2005) Mechanisms of action of second generation antipsychotic drugs in schizophrenia: insights from brain imaging studies. Eur Psychiatry 20:15-27.

Açıkgöz DG (1995) Bellek ve dikkat fonksiyonlarını ölçen nöropsikolojik testlerin faktör yapısının görgül ve istatiksel yollardan değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sosyal Bilimler Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, Ankara.

Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG ve ark. (1995) Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. Arch Gen Psychiatry 52:258-266.

Anil EA, Kivircik BB, Batur S ve ark. (2003) The Turkish version of the Auditory Consonant Trigram Test as a measure of working memory: a normative study. Clin Neuropsychol 17:159-169.

Bajbouj M, Gallinat J, Niehaus L ve ark. (2004) Abnormalities of inhibitory neuronal mechanisms in the motor cortex of patients with schizophrenia. Pharmacopsychiatry 37:74-80.

Bingöl A, Eroğlu G, Haktanır I ve ark. (1994) Türk toplumunda sözel akıcılık becerisi; bir standardizasyon çalışması.15.Ulusal Nöroloji Kongresinde sunulmuştur (Adana).

Bitsios P, Giakoumaki SG (2005) Relationship of prepulse inhibition of the startle reflex to attentional and executive mechanisms in man. Int J Psychophysiol 55:229-241.

Boroojerdi B, Foltys H, Krings T ve ark. (1999) Localization of the motor hand area using transcranial magnetic stimulation and functional magnetic resonance imaging. Clin Neurophysiol 110:699-704.

Cullum CM, Harris JG, Waldo MC ve ark. (1993) Neurophysiological and neuropsychological evidence for attentional dysfunction in schizophrenia. Schizophr Res 10:131-141.

Çorapçıoğlu A, Aydemir Ö, Yıldız M ve ark. (1999) DSM IV Eksen 1 bozuklukları (SCID-1) için yapılandırılmış klinik görüşme, Klinik versiyon. Ankara: Hekimler Yayın Birliği.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB ve ark. (2002a) Transcranial magnetic stimulation: a new investigational and treatment tool in psychiatry. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 14:406-415.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R ve ark. (2002b) Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. Arch Gen Psychiatry 59:347–54.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R ve ark. (2003) Effect of antipsychotics on cortical inhibition using transcranial magnetic stimulation. Psychopharmacology 170:255–262.

Daskalakis ZJ, Christensen BK, Fitzgerald PB (2008) Increased cortical inhibition in persons with schizophrenia treated with clozapine. J Psychopharmacol 22:203–209.

Davey NJ, Puri BK, Lewis HS (1997) Effects of antipsychotic medication on electromyographic responses to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in schizophrenia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63:468-473

Eichhammer P, Wiegand R, Kharraz A ve ark. (2004) Cortical excitability in neuroleptic-naive first-episode schizophrenic patients. Schizophr Res 67: 253–259.

Erwin RJ, Turetsky BI, Moberg P ve ark. (1998) P50 abnormalities in schizophrenia: relationship to clinical and neuropsychological indices of attention. Schizophr Res 33:157-167.

Farnbach-Pralong D, Bradbury R, Copolov D ve ark. (1998) Clozapine and olanzapine treatment decreases rat cortical and limbic GABA(A) receptors. Eur J Pharmacol 22:349(2-3):R7-8.

Freedman R, Adams CE, Adler LE ve ark. (2000) Inhibitory neurophysiological deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. Am J Med Genet 97:58-64.

First MB, Spitzer RL, Gibbon M ve ark. (1997) Structed Clinical interview for DSM IV Axis Disorders (SCID-1) Clinical version. Washington D.C. and London: American Psychiatric Press.

Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ ve ark (2002a) A study of transcallosal inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. Schizophr Res 56:199-209.

Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ ve ark. (2002b) A transcranial magnetic stimulation study of the effects of olanzapine and risperidone on motor cortical excitability in patients with schizophrenia. Psychopharmacology 162:74–81.

Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ ve ark. (2002c) A transcranial magnetic stimulation study of inhibitory deficits in the motor cortex in patients with schizophrenia. Psychiatry Res 114:11-22.

Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NA ve ark. (2003) Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. Arch Gen Psychiatry 60:1002-1008.

Freedman R, Adams CE, Adler LE ve ark. (2000) Inhibitory neurophysiological deficit as a phenotype for genetic investigation of schizophrenia. Am J Med Genet 97:58-64.

George MS, Belmaker RH (2007) Transcranial Magnetic Stimulation in Clinical Psychiatry. George MS, Belmaker (Ed.) American Psychiatric Publishing s:180.

Haraldsson HM, Ferrarelli F, Kalin NH ve ark. (2004) Transcranial Magnetic Stimulation in the investigation and treatment of schizophrenia: a review. Schizohr Res 71:1-16.

Hasan A, Wobrock T, Grefkes C ve ark. (2012) Deficient inhibitory cortical networks in antipsychotic-naive subjects at risk of developing first-episode psychosis and first-episode schizophrenia patients: a cross-sectional study. Biol Psychiatry 72:744–51.

Hoy KE, Georgiou-Karistianis N, Laycock R, Fitzgerald PB (2007) Using transcranial magnetic stimulation to investigate the cortical origins of motor overflow: a study in schizophrenia and healthy controls. Psychol Med 37:583–94.

Inghilleri M, Berardelli A, Marchetti P ve ark. (1996) Effects of diazepam, baclofen and thiopental on the silent period evoked by transcranial magnetic stimulation in humans. Exp Brain Res 109:467-472.

Karakaş S, Kafadar H (1996) Wechsler bellek ölçeği geliştirilmiş formunun test-tekrar test güvenirliği. Türk Psikoloji Dergisi 11:46-52.

Kay SR, Fiszbein A, Opler LA (1987) The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull 13:261-76.

Kostakoğlu AE, Batur S, Tiryaki A ve ark. (1999) Pozitif ve negatif sendrom ölçeğinin (PANSS) Türkçe uyarlamasının geçerlilik ve güvenilirliği. Türk Psikoloji Dergisi 14:23-32.

Langguth B, Eichhammer P, Spranz C ve ark. (2008) Modulation of human motor cortex excitability by quetiapine. Psychopharmacology 196:623–9.

Lezak MD (1995) Neuropsychological Assessment, 3 Baskı,. New York, Oxford University Press. S: 17-44.

Liu SK, Fitzgerald PB, Daigle M, Chen R, Daskalakis ZJ (2009) The relationship between cortical inhibition, antipsychotic treatment and the symptoms of schizophrenia. Biol Psychiatry 65:503–9.

Meyer BU, Röricht S, Gräfin von Einsiedel H ve ark. (1995) Inhibitory and excitatory interhemispheric transfers between motor cortical areas in normal humans and patients with abnormalities of the corpus callosum. Brain 118: 429–440.

Meyer BU, Röricht S, Woiciechowsky C (1998) Topography of fibers in the human corpus callosum mediating interhemispheric inhibition between the motor cortices. Ann Neurol 43:360-9.

Möller B, Light GA, Fitzgerald PB ve ark. (2007) Relationship between P50 suppression and the cortical silent period. Neuroreport 18:1503-1506.

Oldfield RC.(1971) The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. Neuropsychologia 9:97-113.

Pascual-Leone A, Manoach DS, Birnbaum R ve ark. (2002) Motor Cortical Excitability in Schizophrenia. Biol Psychiatry 52:24–31.

Peterson LR, Peterson MJ (1959) Short-term retention of individual verbal items. J Exp Psychol 58:193-198.

Priori A, Berardelli A, Inghilleri M ve ark. (1994) Motor cortical inhibition and the dopaminergic system. Pharmacological changes in the silent period after transcranial brain stimulation in normal subjects, patients with Parkinson's disease and drug-induced parkinsonism. Brain 117:317-23.

Radhu N, de Jesus DR, Ravindran LN ve ark. (2013) A meta-analysis of cortical inhibition and excitability using transcranial magnetic stimulation in psychiatric disorders. Clin Neurophysiol 124:1309-20.

Rey A (1958) L'examen clinique en psychologie. Paris: Presse Universitaire de France.

Rossini PM, Barker AT, Berardelli ve ark. (1994) Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN comittee. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 91:79-92.

Sanger TD, Garg RR, Chen R (2001) Interactions between two different inhibitory systems in human motor cortex. J Physiol 530:307-317.

Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F ve ark. (1999) Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortical excitability. Neurosci Lett 270:137-40.

Spreen O, Strauss E (1998) A compendium of neuropsychological tests: administration, norms, and commentary, 2. baskı. University Press, New York.

Stroop JR (1935) Studies of interference in serial verbal reaction. J Exp Psychol 18:643-662.

Takahashi S, Ukai S, Kose A ve ark. (2013) Reduction of cortical GABAergic inhibition correlates with working memory impairment in recent onset schizophrenia. Schizophr Res 146:238-43.

Terao Y, Ugawa Y (2002) Basic mechanisms of TMS. J Clin Neurophysiol 19:322-343.

Wechsler D (1987) Wechsler Memory Scale-Revised. San Antonio, TX: The Psychological Corporation.

Wobrock T, Schneider M, Kadovic D ve ark. (2008) Reduced cortical inhibition in first-episode schizophrenia. Schizophr Res 105:252–61.

Valzania F, Strafella AP, Quatrale R ve ark. (1997) Motor evoked responses to paired cortical magnetic stimulation in Parkinson's disease. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 105:37-43.

Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ ve ark. (1996a) The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. Exp Brain Res 109:127-35.

Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC (1996b) Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. J Neurophysiol 496: 873-81.

Ziemann U, Hallett M, Cohen LG (1998a) Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. J Neurosci 18:7000-7007.

Ziemann U, Tergau F, Wassermann EM ve ark. (1998b) Demonstration of facilitatory I wave interaction in the human motor cortex by paired transcranial magnetic stimulation. J Physiol 511:181-190.