

# Kronik Şizofrenide Yineleyici Transkranial Manyetik Stimülasyonun Belirtiler, Biliş ve Öznel Yaşantılar Üzerine Etkisi: Kontrollü Çalışma

## High-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Its Effects on symptoms, Cognition and Subjective Experiences in Chronic Schizophrenia: A Sham-Controlled Study

Lijun LIU\*<sup>ID</sup>, Lida SHI\*<sup>ID</sup>, Dongmei XU<sup>ID</sup>, Xuan WANG<sup>ID</sup>, Yuhong WANG<sup>ID</sup>, Qian WANG<sup>ID</sup>, Xinfu WANG<sup>ID</sup>

Department of Mental Rehabilitation, Hebei General Hospital for Veterans Affiliated to North China University of Science and Technology, Baoding City, China

### ÖZ

**Amaç:** Bu çalışmada yüksek frekanslı yineleyici transkranial manyetik stimülasyonun (rTMS) kronik şizofreni hastalarında belirtiler, bilişsel işlevler ve öznel deneyimler üzerindeki etkilerini incelemek ve TMS yönteminin genel anlayışını artırmak amaçlanmaktadır.

**Yöntem:** Çalışmaya kronik şizofreni tanısı olan 33 hasta dâhil edildi. 17 hastaya rTMS uygulanırken, 16'sı kontrol (sham) grubuna alındı. Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği, Tekrarlanabilir Nöropsikolojik Durum Ölçeği, İlgörü ve Tedavi Tutumu Anketi ve TMS sonrası deneyimlerini değerlendirmek için araştırmacılar tarafından geliştirilen bir öz bildirime dayalı yaşantı kontrol listesi tüm hastalara uygulandı.

**Bulgular:** Belirtiler, bilişsel işlevler ve içgörü açısından gruplar arasında istatistiksel farklılık yoktu. Ancak rTMS grubu genel olarak daha iyi bir tedavi deneyimi ve daha olumlu öznel yaşantılar bildirdi.

**Sonuç:** rTMS tedavisi, belirtilerde, bilişsel işlevlerde ve içgöründe herhangi bir iyileşmeye neden olmazken, daha olumlu öznel yaşantılar ile sonuçlandı, bu da tedaviye uyumu iyileştirebilir.

**Anahtar Sözcükler:** Bilişsel fonksiyonlar, negatif belirtiler, pozitif belirtiler, yineleyici transkranial manyetik stimülasyon, şizofreni

### ABSTRACT

**Introduction:** Our object is to examine the effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on the symptoms, cognitive functions and subjective experiences in patients with chronic schizophrenia and to enhance the overall understanding of the TMS method.

**Methods:** Thirty three patients who had chronic schizophrenia were included in the study. Seventeen patients received rTMS and 16 received sham. The Positive and Negative Syndrome Scale, Repeatable Battery for the Assessment of Neuropsychological Status Scale, Insight and Treatment Attitudes Questionnaire and a self-experience checklist developed by the researchers to evaluate post-TMS experiences were applied to all patients.

**Results:** There were no statistical differences between the groups with regard to symptoms, cognitive functions and insight. However rTMS group reported overall better treatment experience and more positive subjective experiences.

**Conclusion:** rTMS treatment did not cause any improvement in symptoms, cognitive functions and insight but provided a better self-experience, which might improve treatment compliance.

**Keywords:** Cognitive functions, negative symptoms, positive symptoms, repetitive transcranial magnetic stimulation, schizophrenia

**Cite this article as:** Liu L, Shi L, Xu D, Wang X, Wang Y, Wang Q et al. Kronik Şizofrenide Yineleyici Transkranial Manyetik Stimülasyonun Belirtiler, Biliş ve Öznel Yaşantılar Üzerine Etkisi: Kontrollü Çalışma. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:107-112.

### GİRİŞ

Şizofreninin pozitif, negatif ve bilişsel belirtileri vardır. Şu anda, antipsikotik ilaç tedavisinin sadece %50-80 oranında pozitif belirtiler üzerinde gözlemlenebilir bir etkisi varken, negatif belirtiler ve bilişsel işlev hakkındaki etkinliği daha ileri araştırma gerektirir (1). Bu nedenle, ek klinik tedavi yaklaşımlarına ihtiyaç vardır.

Transkranial manyetik stimülasyon (TMS), in vitro oluşturulan güçlü vurulu bir manyetik alan kullanılarak uyarı uygulayan elektromanyetik dönüşüm teknik prensibine dayanır. Bu, beynin belirli bir bölümündeki

sinir dokusunda endüksiyon akımı oluşturur. Dolayısıyla, TMS elektriksel bir uyarı yöntemidir. Yineleyici TMS (rTMS), travma sonrası stres bozukluğu, madde kullanım bozuklukları, hafif bilişsel bozukluk, Alzheimer hastalığı ile diğer psikiyatrik ve nörolojik durumların tedavisinde etkinlik gösterebilmiştir (2). Tekrarlanarak uygulandığında daha uzun süreli etki oluşturduğu düşünülmektedir (3,4) ve şizofreni ile ilişkili olarak işitsel halüsinasyonların, negatif belirtilerin ve bilişsel yetersizliklerin tedavisinde çalışılmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (5). Ancak, düşünceleri, duyguları, arzuları, diyeti, uyku kalitesi, nörobilişsel

## Öne Çıkan Noktalar

- Yineleyici TMS belirtilerde, bilişlerde ve içgöründe herhangi bir iyileşme sağlamadı.
- Yineleyici TMS tedavisi olumlu bir öznel yaşantı sağladı.
- Yineleyici TMS tedavisi tedaviye uyum sağlamaya yardımcı olabilir.

işlevleri ve fiziksel duyumlarını içeren öznel yaşantılara daha az dikkat edilmiştir. Hastanın öznel yaşantısına odaklanmak, tedavi etkinliğini arttıracak şekilde uyumlarını iyileştirebilir. Bu makalenin amacı, şizofreni hastalarında rTMS'nin negatif, pozitif ve genel belirtiler ile bilişsel işlevler üzerindeki etkisini değerlendirmek ve şizofreni hastalarının rTMS tedavisi sırasındaki öznel yaşantılarını anlamaktır. Araştırmanın varsayımı rTMS'nin belirtileri ve bilişsel işlevleri iyileştireceği ve hastaların kontrol yöntemi uygulananlara göre farklı öznel deneyimlere sahip olacağıdır.

## YÖNTEM

### Katılımcılar

Yazarlar, Hebei Eyaleti Gaziler Hastanesi'ne başvuran ve aşağıdaki kriterleri karşılayan hastaları çalışmaya aldı: 1) 18-65 yaş arasında olmak; 2) Şizofreni için Uluslararası Hastalık Sınıflaması 10. Baskı (ICD-10) tanı kriterlerini karşılamak; 3) hastalık süresinin beş yıl olması; 4) stabil durumda olmak; 5) tedavi süresince ilaçlarının değişmemiş olması; 6) epilepsi öyküsünün olmaması (antiepileptik ilaç kullanım öyküsü dâhil); 7) beyin travması veya ameliyat öyküsünün olmaması ve 8) tedaviyi gönüllü olarak kabul etmiş ve çalışmaya dâhil olmak için bilgilendirilmiş onam formunu imzalamış olmak. Dışlama kriterleri şunlardır: 1) rTMS müdahalesi için kontrendikasyonların olması; 2) diğer nöropsikiyatrik bozuklukların olması (tıbbi öykü ve belirtilere dayanarak); 3) çalışmanın başlamasından bir ay önce elektrokonvülsif tedavi almış olmak; 4) şiddet eğilimi göstermiş olmak, yıkıcı ve kendine verici davranışlar sergilemiş olmak ve 5) elektrikle ilgili sanrılarının olması.

Katılımcılar, rutin bir muayene sonrasında tedavi gördüler. Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü ve Hebei Eyaleti Gaziler Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı. Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı.

1 Mart 2019'dan 31 Ocak 2020'ye kadar elli hasta çalışmaya alındı. Tüm hastalar erkek idi çünkü bir gazi hastanesinden çalışmaya alınmışlardı. Çalışma grubuna 17 hasta dâhil edildi. Bunların beşinde ilk haftada yan etki gelişmesi, ikisi tedavi sırasında taburcu edilmesi nedeniyle toplam yedi hasta çalışmadan çıkarıldı. Kontrol grubuna 16 hasta dâhil edildi. Bu grubun yedisinde ilk haftada yan etki gelişmesi ve üçünün taburcu

edilmesi nedeniyle toplam 10 kişi dışlandı. İki grup arasında yaş, eğitim düzeyi ve şizofreni süresi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. İlaç tedavisi açısından, klozapin katılımcılar tarafından en çok kullanılan ilaç idi. İki grup arasında istatistiksel doz farkı gözlenmedi (çalışma grubu: 276,79±109,40 mg; kontrol grubu, 309,09±87,52 mg;  $t=-0,798$ ;  $p=0,433$ ). Kullanılan diğer ilaçlar aripiprazol, ketiapin, olanzapin ve risperidonu içermekteydi; ancak bu ilaçlar daha az sıklıkta kullanılmaktaydı. rTMS ve kontrol gruplarının sosyodemografik ve klinik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

### Tasarım

Yatış için uygun olan hastalar, yatış tarihlerine göre kontrol ve tedavi gruplarına ayrıldı. Çift kör bir yaklaşım benimsendi. Katılımcılar uygulanan uyarının gerçek ya da plasebo olup olmadığını, değerlendiriciler ise gruplandırma özelliklerini bilmiyorlardı. Çalışmaya alınan tüm vakalar bilateral prefrontal kortekste stimülasyon eşiği açısından test edildi. Transkraniyal manyetik stimülasyon tedavi cihazı '8' tipi bir bobini olan Magstim RAPID<sup>2</sup> nöromanyetik stimülatör (Magstim) idi.

Çalışma grubuna gerçek stimülasyon uygulandı. Tedavi parametreleri şunlardı: frekans aralığı=20 Hz, %90 hareket eşiği, üç saniye stimülasyon, 57 saniye aralık ve her bir taraf için 15 dakika stimülasyon, haftada beş kez olmak üzere toplam 20 kez. Kontrol grubu için %60 hareket eşiği belirlendi, geri kalan parametreler çalışma grubu ile aynıydı ancak stimüle edici enerji uygulanmamaktaydı. Tedavi aleti modeli, görünüm, işlem süreci ve tedavi sırasındaki sesler her iki grup için de aynıydı.

### Araçlar

#### Transkraniyal Manyetik Stimülasyon Tedavisinden Sonraki Öznel Yaşantılar Kontrol Listesi

Bu çalışmada, "öznel yaşantı" TMS tedavisi öncesi ve sonrası hastanın kendilik algısındaki değişikliklerin değerlendirilmesi anlamında kullanılmaktadır. Araştırmacılar tarafından bir öznel yaşantı kontrol listesi geliştirildi. Bu kontrol listesi, düşünceler, duygular, arzular, diyet, uyku kalitesi, nörokognitif işlev ve fiziksel duyumlar ile ilgili sorular içermekteydi. Uyku kalitesi, diyet, hafıza, dikkat, konuşma, tepki verme, halüsinasyonlar, düşünceler, duygudurum, girişimcilik, sanrılar, fiziksel ve diğer duyumlar daha spesifik içeriklerdi. Anket, bu konularda açık uçlu sorular içeriyordu ve hastalar kişisel yaşantılarını tarif edebiliyorlardı. Bir tanımlama yapmanın zor olduğu durumda, yaşanan değişimin derecesini belirtebilmek için anketteki her soruya uygun bir puan verilebilmekteydi. Kıdemli bir uzman doktor soruları teker teker sordu.

Kontrol listesi orantılı bir ölçeklendirmeye sahip değildi ve sadece bir sorgulama taslağı olarak kullanıldı. Tüm belirtilen değişiklikleri kapsamaktan çok araştırmayı sağladı ve daha da önemlisi verilen yanıtlar içindeki değerli ipuçlarının izini sürdü. Yönlendirici ve kapalı uçlu sorulara izin verilmedi. Yazarlar katılımcıları tedavi öncesi ve sonrası deneyimlerine özgü değişiklikleri karşılaştırmaya yönlendirmelerinin

**Tablo 1.** rTMS ve kontrol grupları arasında yaş, eğitim seviyesi ve klinik özelliklerin karşılaştırılması

	rTMS Grubu (n=17)	Kontrol Grubu (n=16)	t/x <sup>2</sup>	p
Yaş (yıl)	46±8,37	49±8,00	-1,293	0,206
Eğitim (yıl)	10,65±1,50	9,75±1,73	1,594	0,121
Şizofreni süresi (yıl)	25,65±7,24	28,44±8,36	-1,027	0,312
Klozapin dozu (mg)	276,79±109,40	309,09±87,52	-0,798	0,433
Klozapin kullanan hastaların sayısı	13	11	0,248	0,619
Aripiprazol kullanan hastaların sayısı	2	2	0,004	0,949
Ketiapin kullanan hastaların sayısı	1	0	-	-
Olanzapin kullanan hastaların sayısı	0	1	-	-
Risperidon kullanan hastaların sayısı	1	2	0,424	0,515

rTMS: Yineleyici Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

önemini vurguladı.

### Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS)

Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği'nin (PANSS) Çince versiyonu, şizofreni hastalarındaki belirtilerin şiddetini değerlendirmek için kullanıldı (6,7). Ölçek değerlendirmesi bir uzman doktor tarafından tamamlandı.

### Tekrarlanabilir Nöropsikolojik Durum Ölçeği (RBANS)

Tekrarlanabilir Nöropsikolojik Durum Ölçeği'nin Çince versiyonu (8,9), şizofreni hastalarının bilişsel işlev düzeylerini değerlendirmek için kullanıldı. RBANS, beş nöromental durumu (beş faktör) değerlendiren 12 madde içeriyordu: anlık hafıza (kelime öğrenme ve hikayeyi tekrar etme); görsel-mekansal yapı (şekil çizme ve çizgi yerleştirme); dil (resim adlandırma ve semantik akıcılık); dikkat (sayı genişliği ve sayı sembol) ve gecikmiş hafıza (kelime hatırlama, kelime tanıma, hikâye hatırlama ve şekil hatırlama). Test bir psikolog tarafından uygulandı.

### İçgörü ve Tedavi Tutumu Anketi (ITAQ)

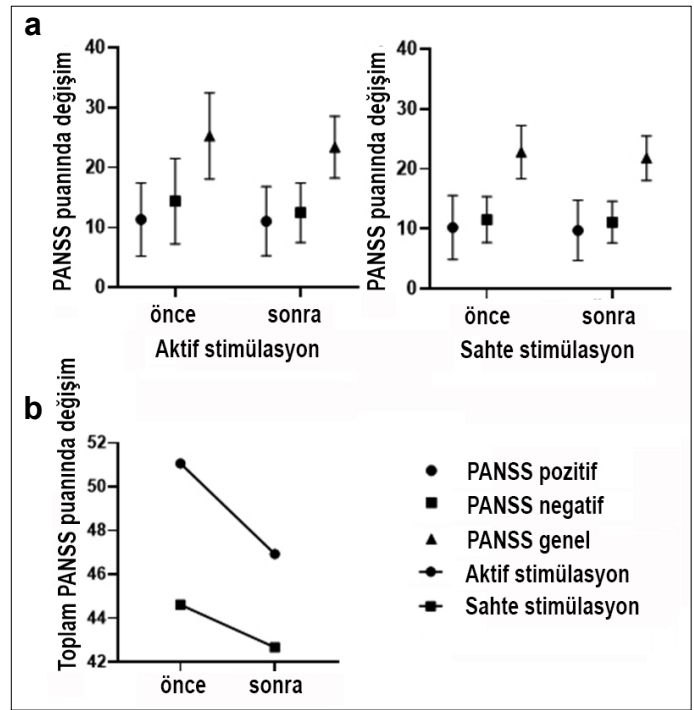
ITAQ'nun Çince versiyonu (10,11) hastaların hastalığı anlama düzeylerini ve tedaviye yönelik tutumlarını değerlendirmek için kullanıldı. Daha yüksek bir puan, hastanın kendisi ile ilgili daha iyi bilgi düzeyi olduğunu gösterdi. İç tutarlılık 0,82 ve yeniden ölçüm güvenilirliği 0,93/0,869 idi. Ölçek bir uzman doktor tarafından uygulandı.

### İstatistik

Verilerin istatistiksel değerlendirme ve analizi IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) sürüm 21,0 İstatistik yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler normal dağılıma uyuyorsa, ortalama  $\pm$  standart sapma ile ifade edildi. Kovaryans analizi, PANSS, RBANS ve ITAQ puanlarını bağımlı değişken, tedavi yöntemlerini ana etken ve tedavi öncesi değerleri kovaryant kabul ederek kovaryans analizi gerçekleştirildi. Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler ortanca (çeyrekler arası aralık) kullanılarak ifade edildi ve iki grubu karşılaştırmak için parametrik olmayan bir test kullanıldı. Kategorik değişkenler vaka sayısı (oran) ile tanımlandı. İki grup arasındaki farkları karşılaştırmak için ki-kare testi veya Fisher'in kesin olasılık yöntemi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık standardı olarak  $<0,05$ 'lik iki yönlü p değeri kullanıldı.

## BULGULAR

Kovaryans analizi sonuçları, farklı tedavi yöntemlerinin PANSS skoruna etkisinin olmadığını gösterdi. İki grup arasında pozitif semptomlar, negatif semptomlar, genel psikopatoloji ve PANSS toplam skoru açısından



**Şekil 1.** Aktif ve sahte stimülasyon sonrası klinik değerlendirme puanlarının değişimi. Plasebo ve aktif olarak uyarılan gruplardaki Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği (PANSS) alt ölçekleri (a). Sahte stimülasyon ve aktif olarak tedavi edilen gruplardaki PANSS değerlendirme ölçeği (b).

anlamlı bir fark yoktu. Tedavi öncesi PANSS skoru, tedavi sonrasındaki PANSS skoru üzerine pozitif bir etkiye sahipti, tedavi öncesi skor ne kadar yüksek ise tedavi sonrasındaki skor da o kadar yüksek bulundu (Tablo 2 ve Şekil 1).

rTMS tedavisinin RBANS skoru üzerinde bir etkisi yoktu. İki grup arasında anlık hafıza, görsel mekansal yapı, konuşma, dikkat veya gecikmiş hafıza açısından bir fark yoktu. Tedavi öncesi RBANS skoru, tedavi sonrasındaki RBANS skoru üzerine pozitif bir etkiye sahipti, tedavi öncesi skor ne kadar yüksek ise tedavi sonrasındaki skor da o kadar yüksek bulundu (Tablo 3).

İki grup, ITAQ'nun 10 maddesi (uyku kalitesi, düşünceler, tepki, hafıza, dikkat, emosyonlar, duygudurum, girişim, diyet, baş ağrısı ve diğer duyular) açısından karşılaştırıldı. İki hasta grubu arasında fiziksel

**Tablo 2.** İki grup arasındaki tedavi öncesi ve sonrası PANSS skorlarının karşılaştırması

	rTMS Grubu (n=17)	Kontrol Grubu (n=16)	t <sup>a</sup>	P <sup>a</sup>	t <sup>b</sup>	P <sup>b</sup>
<b>Pozitif semptomlar</b>						
Tedavi öncesi	11,35 $\pm$ 6,10	10,25 $\pm$ 5,33	0,856	0,274	2,316	0,037
Tedavi sonrası	11,06 $\pm$ 5,77	9,75 $\pm$ 5,04	-	-	-	-
<b>Negatif semptomlar</b>						
Tedavi öncesi	14,41 $\pm$ 7,12	11,56 $\pm$ 3,83	0,537	0,714	2,736	0,018
Tedavi sonrası	12,47 $\pm$ 4,98	11,12 $\pm$ 3,48	-	-	-	-
<b>Genel psikopatoloji</b>						
Tedavi öncesi	25,29 $\pm$ 7,18	22,81 $\pm$ 4,43	0,811	0,173	3,272	0,005
Tedavi sonrası	23,41 $\pm$ 5,16	21,81 $\pm$ 3,72	-	-	-	-
<b>PANSS skoru</b>						
Tedavi öncesi	51,06 $\pm$ 18,51	44,62 $\pm$ 10,36	0,632	0,327	4,971	<0,001
Tedavi sonrası	46,94 $\pm$ 14,64	42,68 $\pm$ 9,33	-	-	-	-

PANSS: Pozitif ve Negatif Sendrom Ölçeği; rTMS: Yineleyici Transkraniyal Manyetik Stimülasyon; <sup>a</sup>: tedavi yöntemleri için istatistiksel değerler ve P değerleri. <sup>b</sup>: tedavi öncesi değerler için istatistiksel değerler ve P değerleri.

**Tablo 3.** İki grup arasındaki tedavi öncesi ve sonrası RBANS skorlarının karşılaştırması

	rTMS Grubu (n=17)	Kontrol Grubu (n=16)	t <sup>a</sup>	P <sup>a</sup>	t <sup>b</sup>	P <sup>b</sup>
Anlık hafıza						
Tedavi öncesi	63,17±9,21	65,15±10,33	0,375	0,585	3,726	0,004
Tedavi sonrası	67,72±11,72	66,01±12,60	-	-	-	-
Görsel uzamsal yapı						
Tedavi öncesi	79,42±11,43	77,91±10,43	0,624	0,546	1,736	0,074
Tedavi sonrası	76,32±11,48	75,36±14,20	-	-	-	-
Konuşma işlevi						
Tedavi öncesi	82,27±13,29	84,15±10,94	0,384	0,504	4,733	<0,001
Tedavi sonrası	83,55±11,74	81,85±11,77	-	-	-	-
Dikkat						
Tedavi öncesi	77,42±12,62	78,94±12,66	0,434	0,593	2,111	0,041
Tedavi sonrası	84,28±9,24	84,93±10,93	-	-	-	-
Gecikmiş hafıza						
Tedavi öncesi	75,0±16,68	73,97±17,42	0,683	0,737	3,625	0,007
Tedavi sonrası	73,71±16,74	72,04±13,21	-	-	-	-

RBANS: Tekrarlanabilir Nöropsikolojik Durum Ölçeği; rTMS: Yineleyici Transkraniyal Manyetik Stimülasyon; a: tedavi yöntemleri için istatistiksel değerler ve P değerleri. b: tedavi öncesi değerler için istatistiksel değerler ve P değerleri.

duyumlar açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ( $p=0,039$ ). Her grup içindeki vaka sayısı az olduğu için, şiddet açısından karşılaştırma yapılmadı. Genel tedavi deneyimi, kontrol grubuna kıyasla çalışma grubunda daha iyiydi (Tablo 4).

rTMS sonrası advers olayların oranı, çalışma ve kontrol grupları arasında 13:9 idi ve istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p=0,218$ ) (Tablo 5).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada, rTMS tedavisi öncesi ve sonrası PANSS skorları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. İki grupta da semptomlarda iyileşme ya da kötüleşme olmadı. Tedavi öncesi ve sonrasındaki öznel yaşantıların derecesi, PANSS skor değişiklikleri ile tutarsızdı. Bu durum, rTMS katılımcılarının değerlendirme ihtiyaçlarını karşılayamayan dolayısıyla da bu çalışma için uygun olmayan PANSS'in düşük duyarlılığından kaynaklanmış olabilir ve bu deneye uygulanamaz. Daha uygun bir değerlendirme aracı seçilmeli veya alternatif olarak, katılımcıların yaşadığı küçük değişikliklerin değerlendirilmesinde duyarlılığı artırmak amacıyla yeni bir araç geliştirilmelidir. Ayrıca, "öznel yaşantı" katılımcının sunduğu öznel tanımları yansıtır ve bu nedenle objektif kanıtlardan yoksundur. Gelecekteki çalışmalar, rTMS'nin tedavi sonuçlarını farklı kaynaklardan doğrulamak için olaya bağlı potansiyeller, fonksiyonel beyin görüntüleme, beyaz cevher traktografisi ve beyin pozitron emisyon tomografisi verilerini içerebilir. Bu çalışmanın örneklemini küçüktü ve katılımcıların tamamı erkekti; bu nedenle, gelecekteki çalışmaların daha kapsamlı olması gerekmektedir (12,13).

Çalışma grubu, kontrol grubuna kıyasla daha iyi öznel yaşantılar bildirdi. Bu onların, uyku kalitesi, düşünceleri ve fiziksel duyumları üzerinde yoğunlaşmaktaydı ve rTMS grubundaki hastalar zihinlerinin daha net olduğunu ve daha iyi uyku kalitesi yaşadıklarını bildirdiler. Görüşmedeki yanıtların oluşturduğu sonuçlar, katılımcıların bazılarının sürekli olarak istemsiz düşünceler veya rahatsızlık veren düşünce içeriği yaşadıklarını ve herhangi bir şeyi veya etraflarında olan bir şeyi sürekli düşündüklerini ortaya koydu. Katılımcıların bazıları, yattıkları zaman bile zihinlerinin meşgul olduğunu, bu durumun uykuya dalma zorluğuna neden olduğunu ve uyku kalitesini etkilediğini belirtti. rTMS

tedavisinin ardından, katılımcılar daha hızlı uykuya daldıklarını ve uyku kalitesinin arttığını bildirdiler. Ayrıca rüya aktivitesinde bir azalma bildirdiler. Hastaların uyku kalitesindeki bu iyileşme, rTMS'nin onların gerilimini azaltmış olmasıyla ilişkili olabilir (14). Ancak, iki grup arasında uyku kalitesindeki iyileşme açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. Ayrıca, katılımcıların karışıklık içinde olan zihinlerinin uyku kalitesini etkilediği bulundu.

rTMS yöntemi, bilişsel semptomları özellikle belli hasta gruplarında iyileştirebilecek potansiyel bir klinik araçtır (15). Fiziksel duyumlar iki türe ayrılabilir: iyi huylu ve iyi huylu olmayan (advers olaylar). Bu çalışmada, uygulama sırasında ortaya çıkan ve hastalığın kendisine ikincil olmayan rahatsızlık, iyi huylu olmayan duyumlar (advers olay) olarak tanımlandı. Bu, rTMS tedavisinden kaynaklanan veya yeni kendini telkin yoluyla ortaya çıkan duyumları içerir, ancak uygulamadan önce oluşan rahatsızlıkları içermez. Deneyden önce var olan ve deney sırasında kaybolan rahatsızlıklar ile uygulama sırasında artan memnuniyet, iyi huylu hisler olarak etiketlendi. Bu, TMS etkinliği, azalmış ilaç yanıtı, semptom hafiflemesi ve kendi kendini telkin gibi faktörleri içerir, ancak diğer faktörlerden elde edilebilecek rahatlığı içermez. Bu duyum, hastanın etkin olarak anlattığı veya araştırmacının yönlendirici olmayan bir dil kullanarak ortaya çıkardığı bir duyum idi. Çalışma grubu, iyi huylu duyumlar konusunda kontrol grubuna göre daha iyi sonuçlar aldı ve fark istatistiksel olarak anlamlıydı. İki grup arasında iyi huylu olmayan duyumlarla ilgili istatistiksel bir fark yoktu.

Farklı frekans bazlı rTMS yöntemlerinin beyindeki sinir hücreleri üzerinde farklı etkileri vardır. Düşük frekanslı rTMS'nin inhibe edici bir etkisi vardır, buna karşın yüksek frekansta heyecan gibi yükselmiş duyumlara neden olur. Çalışma grubundaki öznel duyumlar kontrol grubuna kıyasla genel olarak daha iyiydi. Bu muhtemelen dorsolateral kortekse uygulanan 20-Hz uyarımın beyin sinir hücrelerini aktive etmesi, sinir hücresi sinaptik plastisitesini düzenlemesi ve beyin sinir ağının yapısını optimize etmesinden kaynaklanıyordu. Bu, gelecekteki araştırmalarda incelenmelidir. Bu tedavi çalışması, terapötik etkiyi yansıttı ve kronik şizofreni hastalarının hâlâ bireye özgü tedavilere ihtiyaç duyduğunu ortaya çıkardı.

**Tablo 4.** rTMS tedavisinden sonra öznel yaşantılar

	<b>Faktörler</b>	<b>rTMS Grubu (n=17)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=16)</b>
1	Uyku (10:5)	Uykuya kolay dalma, uykuda değişiklik olmaması, uyku süresinin uzaması, daha az rüya görme, uyku kalitesinin artması.	Uykuya hızlı dalma, uyku süresinin uzaması, derin uyku, daha az rüya görme.
2	Düşünme (12:8)	Geçmişte kendimi kontrol edemedim; durdurması zor olan bir çeşit baskı vardı. Dışarı çıkmakla ilgili tedirginlik yaratan hislerim vardı.	Zihnim şimdi de önceden de açıldı.
		Zihnimin berraklığı arttı, camı kırmak ile ilgili eski dürtüsel düşünce kayboldu.	Daha öncekinden biraz daha fazla konuşmayı seviyorum, başkalarının ne dediğini anlayabiliyorum, ifade yeteneği gelişti.
		Amaçsız düşünme kayboldu, mantıksal düşünme yeteneği arttı, daha öncekinden daha net düşünme.	Zihnin biraz daha berrak olduğunu hissediyorum, küçük bir değişiklik.
		Berrak bir zihin, artık önceki gibi sadece pasif bir şekilde düşünmeme, düşüncelerini tam olarak ifade edebilme. Önceye kıyasla düşüncelerini daha iyi bir şekilde ifade edebilme.	Önceden durumu açıkça tarif edemedim, şimdi bilincim açık, önce daha fazla şey düşünürdüm, biraz kafam karıştırdı, artık o kadar çok düşünmüyorum, şimdi kontrol edebiliyorum. İfade etmeyi seviyorum.
		Kafası artık karışık değil, akli başına geldi, organize oldu. Kullandığı sözcük sayısı arttı.	Zihin daha berrak (spesifik değil). Kullanılan sözcük sayısı arttı.
		Zihni oldukça berrak, geçmişteki düşünce tarzı mantıksızdı, konuşmaları alakasızdı. Problem hakkındaki görüşleri değişti.	Karışık düşünceler azaldı, bazı tanıdık insanları düşünmek, kontrol edememe daha az, kaybolmadı.
		Düşünceler azaldı ve kendiliğinden kontrol altına alınabilir, artık kaos yok. Eskiden düşünceler karmaşık olma eğilimindeydi, bir çeşit baskı düşünmeye zorluyordu. Sözcük sayısı arttı.	Profesör artık kendilerini uzay aracılığıyla öğretmiyor. Daha zeki oldu.
		Zihnim öncekinden daha berrak, düşüncelerim yarıya düştü ve onları net hatırlayamıyorum, ama sıkıştırılmış gibi hissediyordum.	
		Geçmişte, başkalarını dinlerken kafam karıştırdı, hala diğerleri konuşmadığında düşünüyorum ama şimdi daha az. Daha iyi ifade yeteneği, söylemek istediğinizi ifade edebilmek.	
		Önceden bir sorunu tekrar tekrar düşünüp bir eyleme geçiyordum, şimdi azaldı, sözcükler arttı, bilinçli olarak konuşmayı seviyorum, söylemek istediğinizi ifade edebilirsiniz.	
Daha az düşünce, başıbozuk saçmalıklar azaldı, beynimin çalışmayacağını hissediyordum.			
Daha az düşünce, zihin artık o kadar karışık değil, zihin berrak oldu, kaybolmadı, ancak kendisi üzerindeki etkisi daha az.			
3	Tepki hızlandı (4:1) Tepki yavaşladı (0:1)	Tepki hızlandı	Hızlı; önceki kadar işlevsel değil, eskisi kadar iyi, yavaş, budalaca.
4	Hafıza güçlendirme (2:2) Hafızada gerileme (1:2)	Güçlenmiş Hafıza yeteneklerinde gerileme	Güçlendi; şimdi birşeyleri unutuyor, hafızada gerileme
5	Dikkat konsantrasyon (2:2) Dikkat odaklanmış değil (0:1)	Odaklanmış Daha odaklanmış	Odaklanmış Odaklanmamış
6	Pozitif ruh hali (6:4)	Çökkün ruh hali biraz iyileşti, iritabilite azaldı; ruh hali iyileşti	Biraz mutsuz olmaya alışkındım, şimdi her gün mutluyum
	Negatif ruh hali (0:1)	Artık ölmek istemiyor. Duygusal ruh hali	Ruh hali iyileşti
		Sabırlı, daha iyi huylu ve stabil.	Beynini kaybetmiş gibi hissediyor; öncekinden daha stabil.
7	Girişimcilik (4:3)	Artık intihar etmek istemiyor, sorun daha az hissediliyor	
		Önce biraz tembeldim, şimdi girişimcilik arttı	Girişimcilik arttı
		Biraz iş yapmak ve başkalarına yardım etme isteği.	Aktif olarak arkadaşlık kuruyor.
8	Diyet (2:0)	Bazıları proaktif bir şekilde birşeyler yapmak ister. Daha etkin bir şekilde konuşma.	
		Gıda alımı arttı	Öncekinden daha iyi beslenme
9	Baş ağrısı (1:0)	Öncekinden daha iyi beslenme	Gıda alımı arttı
		Kayboldu	
10	Fiziksel duyular (7:1)	Kafam rahatsızdı, net değildi, tedaviden sonra rahatladı.	Eskiden kocaman bir kafa hissedirdim, ama şimdi daha küçük hissediyorum.
		On yıldan fazla süren baş dönmesi iyileşti, zihindeki boşluk hissi kayboldu.	
		Eskiden kıpırdamadan duramazdım, ama şimdi bir sandalyede sabit bir şekilde oturabilirim (önce yere oturdum).	
		Bilinçli olarak vücudu gevşetir, geçmişte gergin, oturamaz	
		Beynim rahatsızdı. Bir mola işe yaradı	
		Baş dönmesi kayboldu	
		Tedaviden sonra rahat hissediyorum.	



**Tablo 5.** rTMS sonrası advers olayların karşılaştırılması.

Grup	rTMS Grubu (n=17)	Kontrol Grubu (n=16)
Semptomlar	Uyarım alanında ağrı, baş ağrısı, baş dönmesi, saç derisinde uyuşma, başın arkasında gizlice vurulmuş gibi bir ağrı, başta atma hissi, iğne batma hissi, elektrik çarpması hissi, nevralsi, gerilim ve heyecan, tekrarlayan eylem, masturbasyon	Vurulma hissi, tüm vücut uyuşması, baş uyuşması, burun keneviri, diş kökü keneviri, beyin kılı, şakaklarda ağrı, bel ve sırt ağrısı, yüzün yarısında kaslarda gerginlik, elektrik çarpması hissi

rTMS: Yineleyici transkraniyal manyetik stimülasyon.

Her ne kadar, rTMS'nin, şizofreni ya da bipolar bozukluğu olan hastaların bilişsel işlevleri üzerine etkisini değerlendiren randomize kontrollü çalışmalardan elde edilen kanıtlar tutarsız olsa da genel olarak bu çalışmalar, rTMS'nin potansiyel bir klinik araç olduğunu belirtmektedir. (15). Bu bağlamda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmanın sonuçları, beş belirli faktör (anlık hafıza, görsel mekansal yapı, konuşma, dikkat ve gecikmiş hafıza) açısından tedavi öncesi ve sonrası arasında istatistiksel bir fark olmadığını gösterdi. Ancak, dikkat faktörü tedavi sonrasında iyileşme eğilimi gösterdi. Tedavi parametreleri değiştirilmiş ve tedavi süresi uzatılmış olsaydı, farklı bir tedavi etkisi gözlemlenebilirdi. Kendini tanıma/bilme, hastanın durumunun farkında olmasını yansıtır. Şizofreni hastalarının kendilerini tanımlarını sağlamak, tedavinin sürdürülmesi ve nüksün önlenmesi için önemlidir. Ancak, bu, klinik düzeyde tam bir kendini bilme zorluğunu temsil eder. Bu çalışmanın sonuçları bu konuda bir etkinlik göstermedi ve bu nedenle kapsamlı tedavi programlarına ihtiyaç duyulmaktadır.

En sonunda çalışmadan dışlanan vakaların sayısı, başlangıçta seçilenlerin %34'ünü oluşturdu. rTMS tedavisi sırasında deri yoluyla derin dokuya ulaşmak için iki tür uyarı –ses ve lokal uyarı– uygulandı. Sahte uyarımda gerçek uyarımdan farklı olarak gerçek bir enerji çıktısı yoktur. Alet modelinin görünümü, işletim arayüzünün görüntüsü, uyarı bobini, işlem süreci ve tedavi sırasında çıkan vurmaları ses açısından gerçek uyarı ve sahte uyarı arasında bir fark yoktur. Ayrıca, sahte uyarı sırasında cildin lokalize bir bölgesi de uyarı hissini yaşadı, bu da iki grubun her birinden benzer sayıda vakaların dışlanmasının nedeni olmuş olabilir.

Çalışma grubunun katılımcılarının %82,3'ü tarafından klozapin kullanılmaktaydı. Elektroensefalografi sonuçlarındaki değişiklikler ve nöbetler, bu ilacın advers reaksiyonları arasındadır. Hem TMS hem de klozapin nöbetleri tetikleme potansiyeline sahiptir. Bu çalışmada, araştırmacılar 20-Hz'lik atım odeli ve 900 bilateral uyarı dizisi uyguladı, katılımcılar 20 kez tedavi edildi ve hiçbir nöbet kaydedilmedi. Antipsikotikle indüklenen epilepsi, klozapinin dozajı ile ilişkilidir. Çalışma grubundaki klozapin ortalama dozu günde 300 mg olması orta düzeyde bir dozun güvenli olduğunu ve uzun süre antipsikotik kullanan hastaların bu ilaçlara karşı daha iyi bir tolerans geliştirmiş olabileceğini göstermektedir.

Hastaların yaşantıları öznel bir doğaya sahiptir ve değerlendirmede hata yapılmasına yatkınlık vardır; ancak şizofreni hastaları için çok önemlidir. rTMS içeren tedavi, hastaların uykü kalitesini, düşüncelerini ve fiziksel duyumlarını içeren kendilik yaşantıları ile ilgili olarak sonuçlar verebilir. Bu konuda iyi bir deneyim, şizofreninin tedavisinde yararlı olabilir, tedaviye uyumu iyileştirebilir ve diğer hastalıkların tedavisi için bir referans olarak hizmet edebilir.

Bu çalışma belirli sınırlılıklar içerir. İlk olarak, bu tek merkezli bir çalışmaydı ve çalışmaya katılan hastaların çoğunluğu erkek gazilerdi, bu da sonuçlarda bazı yanlılıklara yol açmış olabilir. İkinci olarak, örneklem büyüklüğü yetersizdi, bu nedenle gelecekteki araştırmaların daha büyük örneklem büyüklükleriyle yapılması gerekmektedir.

**Etik Komite Onayı:** Bu çalışma, Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü ve Hebei Eyaleti Gaziler Hastanesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

**Hasta Onamı:** Tüm katılımcılardan yazılı onam alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış Bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Fikir- LL, LS; Tasarım- DX, XW; Denetleme- XW; Kaynaklar- (-); Malzemeler- DX, XW; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- DX, XW, YW, QW, XW; Analiz ve/veya Yorum- YW, QW, XW; Literatür Taraması- (-); Yazıyı Yazan- LL, LS; Eleştirel İnceleme- LL, LS, DX, XW, YW, QW, XW.

\*Bu yazarlar çalışmaya eşit katkı sağlamışlardır.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

**Finansal Destek:** Bu araştırma, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki herhangi bir finansman kuruluşundan özel bir hibe almaz.

## KAYNAKLAR

- Shen Yucun, Psychiatry [M], First edition, Beijing: People's Health Press; 2008. pp. 527-848.
- Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): an update (2014-2018). Clin Neurophysiol. 2020;131(2):474-528. [Crossref]
- Ferrarelli F, Phillips ML. Examining and modulating neural circuits in psychiatric disorders with transcranial magnetic stimulation and electroencephalography: present practices and future developments. Am J Psychiatry. 2021;178(5):400-413. [Crossref]
- Sommer IE, Slotema CW, Daskalakis ZJ, Derks EM, Blom JD, van der Gaag M. The treatment of hallucinations in schizophrenia spectrum disorders. Schizophr Bull. 2012;38(4):704-714. [Crossref]
- Brandt SJ, Oral HY, Arellano-Bravo C, Plawewski MH, Hummer TA, Francis MM. Repetitive transcranial magnetic stimulation as a therapeutic and probe in schizophrenia: examining the role of neuroimaging and future directions. Neurotherapeutics. 2021;18(2):827-844. [Crossref]
- Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. Schizophr Bull. 1987;13:261-276. [Crossref]
- Phillips MR, Xiong W, Wang RW, Gao YH, Wang XQ, Zhang NP. Reliability and validity of the Chinese versions of the scales for assessment of positive and negative symptoms. Acta Psychiatr Scand. 1991;84(4):364-370. [Crossref]
- Randolph C. Repeatable battery for the assessment of neuropsychological status. RBANS update. US: Pearson; 2012.
- Cai Jun, Zhang Weibo, Zhu Yi. Measurement of the impact of comprehensive intervention based on RBANS on cognitive function in patients with schizophrenia. J Shanghai Jiaotong Univ Sci: Med Ed. 2013;33(8):4.
- McEvoy JP, Apperson LJ, Appelbaum PS, Ortlip P, Breckosky J, Hammill K, et al. Insight in schizophrenia. Its relationship to acute psychopathology. J Nerv Ment Dis. 1989;177(1):43-47. [Crossref]
- Zhang JX, Li XB, Weng Z, Liu JT, Liu XC, Yuan W, et al. Clinical trial of insight and treatment attitude questionnaire. Shandong Jing Shen Yi Xue. 1994;04:10-13.
- 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. [Crossref]
- Wang WY, Qiu YH, Gao YY, Nie K, Wang LJ. Research progress of transcranial magnetic stimulation in the diagnosis and treatment of cognitive dysfunction. Chinese J Geriatr Heart Brain Vessel Dis. 2020;7(22):774-776.
- Stip E, Blain-Juste ME, Farmer O, Fournier-Gosselin MP, Lespérance P. Catatonia with schizophrenia: from ECT to rTMS. Encephale. 2018;44(2):183-187. [Crossref]
- Sciortino D, Pignoni A, Delvecchio G, Maggioni E, Schiena G, Brambilla P. Role of rTMS in the treatment of cognitive impairments in bipolar disorder and schizophrenia: a review of randomized controlled trials. J Affect Disord. 2021;280(Pt A):148-155. [Crossref]