

Transkranial Manyetik Stimülasyonun Psikiyatride Tanısal Amaçlı Kullanımı

Diagnostic Use of Transcranial Magnetic Stimulation in Psychiatry

Abdullah Bolu, Murat Erdem, Taner Öznur

ÖZET

Bir nörofizyolojik inceleme yöntemi olan transkraniyal manyetik stimülasyon ile merkezi sinir sistemi içindeki motor yolların veya motor korteksin stimülasyonu yoluyla spinal kord, periferik sinirler veya kastan elektriksel motor uyarılmış potansiyeller kaydedilir. Bu yöntem kortikal motor sahaların uyarılabilirliğinde değişikliklere neden olan hastalıkların mekanizmasının araştırılmasına olanak sağlar. Benzer şekilde psikotropik ilaçların kortikal aktivite üzerine olan etkisinin ve saldırganlık davranışının elektrofizyolojik ölçümünün belirlenmesinde de kullanılmıştır. Transkraniyal manyetik stimülasyon ile psikiyatri alanında yapılan tanısal çalışmalar, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu ve madde kötüye kullanımı gibi patolojilerin etiopatogenezinin araştırılması üzerine yoğunlaşmıştır.

Anahatır Sözcükler: Psikiyatri, tanısal, transkraniyal manyetik stimülasyon.

ABSTRACT

Motor evoked potentials from peripheral nerves, spinal cord or muscle can be recorded by stimulation of the motor cortex and motor pathways in the central nervous system with transcranial magnetic stimulation which is a neurophysiological analysis method. This method allows investigation the mechanism of diseases which cause changes in the excitability of cortical motor areas. Similarly, it was used in determining the effects of psychotropic drugs on cortical activity and electrophysiological measurement of aggressive behavior. Transcranial magnetic stimulation studies in the field of psychiatry are focused on etiopathogenesis of pathologies such as schizophrenia, obsessive-compulsive disorder, attention deficit hyperactivity disorder and substance abuse.

Keywords: Psychiatry, diagnostic, transcranial magnetic stimulation.

Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS), merkezi sinir sistemi içindeki motor yolların veya motor korteksin stimülasyonu ile spinal kord, periferik sinirler veya kastan elektriksel motor uyarılmış potansiyellerin (MUP) kaydedilmesi ile gerçekleştirilen noninvazif bir yöntemdir.[1] Bu yöntem, kortiko-kortikal internöronlar yolu ile presinaptik olarak kortikospinal hücreleri harekete geçiren intrakranial bir akım meydana getirmekte ve böylelikle santral motor yolların nörofizyolojik fonksiyonlarının incelenmesine olanak sağlamaktadır.[2] TMS kortikal motor sahaların uyarılabilirliğinde değişikliklere neden olan hastalıkların mekanizmasının araştırılmasına olanak sağlar. Benzer şekilde psikotropik ilaçların kortikal aktivite üzerine olan etkisini, saldırganlık davranışın elektrofizyolojik ölçümünü ve psikiyatrik bazı tabloların (şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk (OKB), travma sonrası stres bozukluğu (TSSB), dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB)) araştırılmasında da kullanılmaktadır.[3] Bu yazıda TMS'nin psikiyatrik tablolardaki tanısal amaçlı kullanımı ile ilgili çalışmaların sonuçlarına değinilmiştir.

Transkranial Manyetik Stimülasyon (TMS)

Klinik kullanımda ilk kez, 1980 yılında Merton ve Morton 2000 voltluk kısa süreli elektrik uyarısı veren kondansatör ile motor korteksi transkutanöz olarak uyarılmış ve ekstremiteler kaslarından eş zamanlı olarak elektromiyografi (EMG) kayıtları elde etmişlerdir.[4] Uygulanan transkranial elektrik stimülasyonun ağırlı olması nedeniyle yöntem geliştirilmeye çalışılmıştır. 1985 yılında Barker tek bir pulse haline getirilmiş manyetik alan uyarısını halka (coil) şeklinde bir elektrot ile saçlı deriye vermiş ve ekstremiteler kaslarından motor uyarılmış potansiyel elde etmiştir.[5] Böylece TMS kortikal fizyolojinin araştırılması için noninvazif bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır. Manyetik stimülasyonla ilgili ilk ayrıntılı çalışma 1987 yılında Barker ve arkadaşları tarafından multipl skleroz ve motor nöron hastalığı olanlarda yapılmıştır.[6] Günümüzde klinik olarak TMS multipl skleroz, amiotrofik lateral skleroz, dejeneratif ataksik hastalıklar, radikülopati ve myelopatide klinik tanıyı desteklemek amacıyla ve spinal kord cerrahisi sırasında kortikospinal yolun monitörizasyonu için kullanılmaktadır.[7]

Manyetik stimülatör iki ana yapıdan oluşmaktadır. Bunlardan bir tanesi halka diğeri ise enerji jeneratörüdür.[8] Stimülatör halkanın uyarı verebilmesi için enerjinin depolanması ve gerektiği zaman halkaya ulaşması gerekmektedir. Enerjinin depolanabilmesi için maksimum 2800 volt enerjiyi depolayabilen bir kapasitör gerekmektedir. Cihaz tetiklendiğinde depolanan enerji kapa-

sitörden halkaya doğru kaydırılır. Halkada oluşan manyetik alan yaklaşık olarak 2 Tesla kadardır.

Kafatası cildi üzerine tutulan metal bir halka üzerinden geçen elektrik akımı sonucu oluşan manyetik alan ile beyin korteksi uyarılır. Manyetik dalgalar kafa derisi ve beyin dokusunu dokulara zarar vermeden, ağrı duyusuna yol açmadan ve elektrik direncine yol açmadan geçer. Metal levhanın altındaki alanda nöronlarda depolarizasyon oluşur.[8] Kafa derisinin uyarılması ile hangi yapıların uyarıldığı kesin olarak bilinmemektedir. Dentritlerin, presinaptik terminallerin, hücre gövdelerinin, eferent aksonların veya bu yapıların hepsinin birden uyarılmış olabileceği düşünülmektedir.[9] Küçük el kaslarından yapılan tek motor unit çalışmaları ile zayıf manyetik uyarının özellikle presinaptik terminalleri, daha güçlü uyarının ise hücre gövde ve aksonların da uyardığı saptanmıştır.[10]

TMS Parametreleri

Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP)

MUP merkezi sinir sisteminde motor korteksin veya motor yolların uyarılmasına verilen yanıtın kastan, periferik sinirlerden veya spinal köklerden elektriksel potansiyel olarak kaydedilmesidir.[11] MUP amplitüdü kortikal uyarılabilirlikte kullanılan bir ölçümdür ve birçok parametreden etkilenmektedir. Normal kontrollerde bile farklılık arz eden MUP, halkanın çapı, uyarı sırasındaki istemli kas kontraksiyonu, uyarının gücü gibi parametrelerden etkilenmektedir. MUP'ların elde edilmesi ile ortaya çıkan amplitüd (peak to peak büyüklüğü) ve latans (TMS pulsundan MUP'un oluşumuna kadar geçen süre) kortikospinal uyarılabilirliği yansıtan ölçümlerdir. Elde edilen dalganın amplitüdünün büyüklüğü ve latansının kısalığı kortikal uyarılabilirlikteki artışı göstermektedir.[11]

Motor Uyarı Eşiği

Motor uyarı eşiği (MUE), belirlenmiş bir amplitüde sahip bir motor yanıtı oluşturacak en az şiddete sahip uyarıyı tanımlar.[11] Ölçüm için optimal bölge hedef kasta maksimum amplitüde MUP'ları indükleyen TMS'nin stimülasyon halkanın kafa dersisindeki pozisyonudur. Ölçüm için kullanılan tipik kaslar, en düşük şiddet gerektiren kas olan intresek el kaslarıdır (musculus abductor pollicis brevis gibi).[3,11]

Belirlenmiş optimal bölgeye, hedef kas istirahat halindeyken, denemelerin %50'sinde 50-100 μ V'luk peak to peak amplitüdü MUP indükleyen en

düşük şiddet olarak tanımlanır.[3,11] Lamotrijin ve karbamazepin gibi anti-epileptikler uyarı eşiğini yükseltir. Hedef kasta kasılma olduğu zaman uyarı eşiği düşer.[12] Motor eşik, motor yolların genel uyarılabilirliğini yansıtmaktadır.[13]

Santral Motor İleti Zamanı

Santral motor ileti zamanı (SMİZ) kortikal uyarı ile elde edilen MUP latansından, ön kök uyarımı ile elde edilen MUP latansının çıkarılması ile elde edilir. Santral motor ileti zamanı korteksteki gecikme zamanı, kortikospinal yolaktaki iletim zamanı ve intraspinal gecikmenin toplamını gösterir. Bunun nedenleri arasında santral motor yollarda demiyelinizasyon, büyük liflerin kaybı, kortikospinal yolaktaki inen uyarıcı potansiyellerin yavaş toplandığını göstermektedir.[14,15]

Kortikal Sessiz Periyot

Kortikal sessiz periyod (KSP), orta dereceli sürekli kasi halinde motor korteksin TMS ile uyarımı sonrası EMG aktivitesinin geçici olarak kısmi veya tam baskılandığı süredir.[16] Motor korteksin uyarımı ile elde edilen KSP yaklaşık olarak 100-300 milisaniye (msn) kadardır. Uyarı sadece eksitator kortikal internöronları değil, aynı zamanda inhibitör internöronları da uyarır. KSP korteksin inhibitör fonksiyonunu yansıtır. TMS ile motor yanıt alınmadığı zayıf uyarılar EMG aktivitesini baskılayabilir. Bu da inhibitör etki için gerekli motor eşiğin eksitator etki için gerekli olan motor eşikten daha düşük olduğunu göstermektedir. TMS ile uyarılmış KSP'te spinal inhibitör mekanizmalar (Renshaw inhibisyon gibi) sadece ilk 50-60 msn ile ilişkilidir. Geri kalan kısım kortikal inhibitör etkilere bağlıdır.[13,17] Bu inhibitör yanıtı veren nöronlar topografik olarak kortikospinal nöronlara yakındırlar ve nörotransmitter olarak GABA'yı kullanırlar.[13] Bu konuda dopaminerjik kortikal inhibitör mekanizmalarında etkili olduğu düşünülmektedir. İlk 50 milisaniyeden sonraki periyod kortikal inhibitör bağlantılarla ilişkili supraspinal mekanizmaları temsil etmektedir. Uyarı intensitesinin artırılması ile artmaktadır. İpsilateral kaslardan da sessiz periyod elde edilmektedir. Yaklaşık 50 msn civarındadır ve transkalozal inhibisyon ile ilişkilidir. KSP süresi, belli bir değere kadar uyarı şiddeti artırıldıkça artar. Fakat plato değerine ulaşıktan sonra uyarı şiddetini daha fazla artırmak KSP süresini değiştirmez.[17]

Yaşla birlikte de KSP kısalmaktadır. KSP ölçümüm için kayıt yapılacak kasin maksimal gücünün yaklaşık yarısı güçle kasılması hastadan istenir ve mo-

tor uyarılma eşiği değerinin 1.5 katı kullanılır.[18,19] Yapılan çalışmalarda KSP'nin GABA_B ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.[19]

TMS'nin Psikiyatride Tanısal Amaçlı Kullanımı

TMS'nin temel anlamda iki kullanım alanı vardır. Bunlardan bir tanesi tanı amaçlı diğeri ise tedavi amaçlıdır. Nörolojik kullanımı daha çok tanı amaçlı iken psikiyatrik kullanım daha çok tedavi amaçlıdır. TMS ile psikiyatri alanında yapılan tanısal çalışmalar, şizofreni, OKB, DEHB, TSSB, antisosyal kişilik bozukluğu (AKB), madde kötüye kullanımı, davranış bozuklukları gibi patolojilerin etiyopatogenezinin araştırılması üzerine yoğunlaşmıştır.

Şizofreni

Şizofreni ile ilgili yapılan çalışmalarda şizofreni hastalarının kontrollere göre anlamlı derecede kısa MUP ortalama latenslerine sahip oldukları bulunmuş ve bu durum şizofrenide motor yanıtın kortikospinal inhibisyonunda rölatif bir eksikliğe bağlanmıştır.[20] Şizofreni tanısı alan hastaların depresyon hastaları ve sağlıklı kontrollere göre MUP amplitütlerinin yüksek, MUE'nin ise düşük olduğu bulunmuş ve bu sonuçlar GABA eksikliği olan şizofrenilerde artmış beyin ekstabilesinin bir göstergesi olarak yorumlanmıştır.[21] Tedavi alan şizofreni hastalarında tedavi almayanlara göre yüksek motor uyarılma eşiğinin bulunması nöroleptik tedavisinin bir etkisi olarak yorumlanmıştır.[22] Sağlıklı kontrol grubuna göre şizofren hastalarında uzamış kortikal sessiz periyoda rastlanmıştır ve bu bulgular hiperglutaminerjik aktivite ile birlikte GABA_B disfonksiyonuna yorumlanmıştır.[23] Antipsikotik tedavi almakta olan hastalarla yapılan çalışmada sağlıklı kontrollere göre yüksek MUE saptanmış ve bu durum kullanılmakta olan antipsikotik tedaviye bağlanmıştır. Aynı çalışmada kontrol grubuna göre motor uzamış KSP saptanmıştır.[24] Madde bağımlısı olan ve olmayan ilk atak şizofren hastalarının karşılaştırıldığı çalışmada madde bağımlısı olan grubun daha düşük kortikal inhibisyona sahip olduğu bulunmuştur ve bu bulgunun madde bağımlılığı ile GABA_A ve NMDA reseptör aktivitesi arasındaki ilişki den ileri geldiği düşünülmüştür [25].

Obsesif Kompulsif Bozukluk

OKB hastalarında kontrol grubuna göre yüksek intrakortikal inhibisyon, yüksek kortikal uyarılabilirlik ve düşük MUE bulunmuştur.[26] OKB hastalarında TMS ile ölçülen KSP'nin kontrol grubuna göre kısa olduğu, intrakortikal fasilitasyonun ise azalmış olduğu görülmüştür. OKB ile ilgili çalışmalar

istenmeyen rahatsız edici (intrusiv) düşüncelerin inhibisyonunda bozulma olduğunu, bunun GABA inhibisyonunda ve NMDA reseptör aktivitesinde bozulmaya bağlı olduğu düşünülmektedir.[27].

Antisosyal Kişilik Bozukluğu

Saldırganlığın patofizyolojisini açıklamaya yönelik olarak AKB olan hastalarda kortikal latans ortalama değerleri, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede kısa bulunmuş. AKB grubunun MUE ve SMIZ ortalama değerleri, kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük, MUP amplitüdü yüksek bulunmuştur.[3] AKB grubunda saldırganlık ölçeğinde elde edilen belirti düzeyi ile TMS ölçümleri arasında anlamlı derecede ilişki bulunmamış. Sonuçlar beyindeki ilişkili bölgelerin aşırı uyarılması ve inhibisyon kontrolündeki yetersizliklerin bireyi dürtüselliğe, davranışlarını denetimde eksikliğe ve saldırganlığa eğilimli hale getirdiğini düşündürmüştür.[3]

Travma Sonrası Stres Bozukluğu

TSSB hastalarındaki MUP ölçümleri ile saldırganlık ölçeği arasındaki ilişkinin incelendiği çalışmada; TSSB hastalarının sol MUE'leri ile saldırganlık ölçeğinin bazı alt ölçek (fiziksel saldırganlık ve öfke) puanları arasında negatif korelasyon saptanmıştır. Hastalarda ölçülen MUP amplitüdü ile saldırganlığın bazı alt ölçekleri (öfke, dolaylı saldırganlık) arasında pozitif korelasyon saptanmıştır.[28] Özellikle kontralateral KSP ile saldırganlık puanları arasında güçlü bir ilişki (negatif korelasyon) saptanmıştır.[28]

TSSB hayvan modelleri ve klinik çalışmalar beyindeki ana inhibitör nörotansmitter olan GABA sistemindeki disfonksiyonun TSSB patofizyolojisinde etkili olduğu, kaçınma, duygusal geri çekilme, psikolojik ve fizyolojik artmış uyarılmışlık, uyku ve somatik yakınmalarla ilişkili olduğuna işaret etmektedir. Bu modellerdeki veriler tutarlı bir şekilde kortikal ve hipokampal düzeyde azalmış bir GABAA reseptör kompleksi fonksiyonu göstermiştir.[29,30] Pozitron emisyon tomografisi ile yapılan bir çalışmada, savaşa girmiş travma yaşamış TSSB gelişen hastalarda TSSB gelişmeyenlere göre flumazenil bağlanma kapasitesinde global bir azalma tespit edilmiştir. Bu durumun TSSB'nin patofizyolojisinde benzodiazepin-GABA_A reseptör rolü için güçlü bir kanıt sağladığı düşünülmüştür.[31]

TMS ile yapılan bir diğer çalışmada, TSSB belirtilerinin hafif olduğu zaman bile kortikal uyarılma olduğu ve bunun GABA-aracılı regülasyonunun bozulmuş olabileceğini gösterdiği ileri sürülmüştür.[32] TMS çalışmaları

glutamaterjik sistemin rolüne de işaret etmektedir. Özellikle stres ve korku ile ilgili nöroplastik sinaptik değişiklikler, aşırı uyarılma ve travmatik anıları yeniden yaşama bu sistemle bağdaştırılmıştır.[33,34]. Simano ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada sağ hemisferde GABA_A-aracılı inhibisyonu genel bir kaybı yansıtan, bozulmuş kısa latensli intrakortikal inhibisyon (SICI) TSSB'nun hastalık süresi ile ilişkili, ancak anksiyete düzeyi ile ilişkili bulunmamıştır. Hastalarda daha yüksek MUE ve daha uzun kortikal sessiz periyod tespit edilmiştir.[35]

Centonze ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise TSSB olan hastalarında kontrol grubuna göre düşük MUP inhibisyonu bulunmuştur. Hastalardan elde edilen MUP amplitüdünün kontrol grubuna göre yüksek olduğu saptanmıştır. Buna neden olarak hastaların bozulmuş GABA ve glutamaterjik sistemi gösterilmiştir.[32] TSSB hastalarının kontrol grubu ile karşılaştırıldığı bir çalışmada ise hasta grubunun kontrol grubuna MUE anlamlı düzeyde düşük, KSP ölçümleri ise anlamlı şekilde kısa bulunmuştur.[28].

Sonuç

Sinir sistemindeki motor yolların ileti patolojilerinin incelenmesi amacı ile kullanılmaya başlanan TMS, günümüzde nöral yapıların uyarılabilirliği için sıkça kullanılmaya başlanmıştır. Özellikle etyopatogenezinde nöral uyarılabilirlik artışı veya nöral inhibisyon kaybı düşünülen hastalıkların aydınlatılması için kullanılmaktadır.[6,7,36] TMS ile elde edilen elektrofizyolojik parametrelerin anlamlandırması hakkında net bir şey söyleme imkanı yoktur ancak bulgular elde edilen parametrelerin GABA disfonksiyonu, hiperglutamaterjik aktivite ve NMDA reseptör fonksiyonları hakkında bilgi verdiğini düşündürmektedir. Psikiyatride kullanım alanı halen netleşmiş değildir. Şizofreni, OKB, DEHB, dürtü kontrol defekti, saldırgan davranışlar, TSSB gibi hastalıklarda çalışılmakta ve tutarlı sonuçlar elde edilmektedir.

Saldırgan ve dürtüsel davranışlar, kompulsif davranışlar, madde kullanımı ve intruziv düşünceler gibi kişinin kontrol etmekte zorlandığı psikopatolojilerin altında yatan biyolojik nedenleri aydınlatmak için geniş katılımlı TMS çalışmalarına ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Kimura J. Electrodiagnosis in Diseases of Nerve and Muscle: Principles and Practice. New York, Oxford University Press, 2001.

2. Kiers L, Cros D, Chiappa KH, Fang J. Variability of motor potentials evoked by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 89:415-423.
3. Perdeci Z, Özmenler KN, Doğruer EA, Özdağ F, Türkbay T. Antisozyal kişilik bozukluğunda saldırganlığın nedenini anlamaya yönelik olarak kortikal eksitabilite ve inhibisyonun elektrofizyolojik incelenmesi. *Nöropsikiyatri Arşivi* 2009; 46:44-48.
4. Cracco RQ. Evaluation of conduction in central motor pathways: techniques, pathophysiology, and clinical interpretation. *Neurosurgery* 1987; 20:199-203.
5. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1(8437):1106-1107.
6. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 1987; 20:100-109.
7. Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1999; 51:3-21.
8. Doksat MK, Aslan S. Tekrarlanan Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS) ve depresyon tedavisi. *Yeni Symposium* 2006; 44:92-99.
9. Young RR, Cracco RQ. Clinical neurophysiology of conduction in central motor pathways. *Ann Neurol* 1985; 18:606-610.
10. Mills KR, Murray NM, Hess CW. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. *Neurosurgery* 1987; 20:164-168.
11. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ et al. 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 committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91:79-92.
12. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996; 109:127-135.
13. Weber M, Eisen AA. Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems. *Muscle Nerve* 2002; 25:160-175.
14. Lemon R. Basic physiology of transcranial magnetic stimulation. In *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation* (Eds LA Pascual, NJ Davey, J Rothwell, EM Wasserman, BK Puri):61-77. New York, Arnold, 2002.
15. Curra A, Modugno N, Inghilleri M, Manfredi M, Hallett M, Berardelli A. Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation. *Neurology* 2002; 59:1851-1859.
16. Triggs WJ, Kiers L, Cros D, Fang J, Chiappa KH. Facilitation of magnetic motor evoked potentials during the cortical stimulation silent period. *Neurology* 1993; 43:2615-2620.
17. Reid A, Chiappa KH, Cros D. Motor threshold, facilitation and the silent period in cortical magnetic stimulation. In *Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation* (Eds LA Pascual, NJ Davey, J Rothwell, EM Wasserman, BK Puri):97-111. New York, Arnold, 2002.

18. Haug BA, Schonle PW, Knobloch C, Kohne M. Silent period measurement revives as a valuable diagnostic tool with transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85:158-160.
19. Siebner HR, Dressnandt J, Auer C, Conrad B. Continuous intrathecal baclofen infusions induced a marked increase of the transcranially evoked silent period in a patient with generalized dystonia. *Muscle Nerve* 1998; 21:1209-1212.
20. Puri BK, Davey NJ, Ellaway PH, Lewis SW. An investigation of motor function in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Br J Psychiatry* 1996; 169:690-695.
21. Abarbanel JM, Lemberg T, Yaroslavski U, Grisar N, Belmaker RH. Electrophysiological responses to transcranial magnetic stimulation in depression and schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1996; 40:148-150.
22. Pascual-Leone A, Manooch DS, Birnbaum R, Goff DC. Motor cortical excitability in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52:24-31.
23. Hasan A, Nitsche MA, Herrmann M, Schneider-Axmann T, Marshall L, Gruber O et al. Impaired long-term depression in schizophrenia: a cathodal tDCS pilot study. *Brain Stimul* 2012; 5:475-483.
24. Soubasi E, Chroni E, Gourzis P, Zisis A, Beratis S, Papanathanopoulos P. Cortical motor neurophysiology of patients with schizophrenia: a study using transcranial magnetic stimulation. *Psychiatry Res* 2010; 176:132-136.
25. Wobrock T, Hasan A, Malchow B, Wolff-Menzler C, Guse B, Lang N et al. Increased cortical inhibition deficits in first-episode schizophrenia with comorbid cannabis abuse. *Psychopharmacology* 2010; 208:353-363.
26. Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC et al. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 2000; 54:142-147.
27. Richter MA, de Jesus DR, Hoppenbrouwers S, Daigle M, Deluce J, Ravindran LN et al. Evidence for cortical inhibitory and excitatory dysfunction in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2012; 37:1144-1151.
28. Bolu A. Travma sonrası stres bozukluğunda kortikal eksitabilitenin transkranial manyetik stimülasyon ile ölçümü ve saldırgan davranışla ilişkisi (Tıpta uzmanlık tezi). Ankara, GATA, 2012.
29. Harvey BH, Oosthuizen F, Brand L, Wegener G, Stein DJ. Stress-restress evokes sustained iNOS activity and altered GABA levels and NMDA receptors in rat hippocampus. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 175:494-502.
30. Matsumoto K, Puia G, Dong E, Pinna G. GABA(A) receptor neurotransmission dysfunction in a mouse model of social isolation-induced stress: possible insights into a non-serotonergic mechanism of action of SSRIs in mood and anxiety disorders. *Stress* 2007; 10:3-12.
31. Geuze E, van Berckel BN, Lammertsma AA, Boellaard R, de Kloet CS, Vermetten E et al. Reduced GABAA benzodiazepine receptor binding in veterans with post-traumatic stress disorder. *Mol Psychiatry* 2008; 13:74-83.

32. Centonze D, Palmieri MG, Boffa L, Pierantozzi M, Stanzione P, Brusa L et al. Cortical hyperexcitability in post-traumatic stress disorder secondary to minor accidental head trauma: a neurophysiologic study. *J Psychiatry Neurosci* 2005; 30:127-132.
33. Nutt DJ. The psychobiology of posttraumatic stress disorder. *J Clin Psychiatry* 2000; 61:24-29.
34. Nair J, Singh AS. The role of the glutamatergic system in posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr* 2008; 13:585-591.
35. Rossi S, De Capua A, Tavanti M, Calossi S, Polizzotto NR, Mantovani A et al. Dysfunctions of cortical excitability in drug-naive posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry* 2009; 66:54-61.
36. Yücel M, Öz O, Demir O, Akgün H, Karadaş Ö, Ulaş ÜH et al. Korpus kallozum hipogenezi ve ayna hareketi ilişkisi: transkranial magnetik stimülasyon çalışması. *Journal of Neurological Sciences [Turkish]* 2012; 29:351-356.

Abdullah Bolu, Uzm. Dr., USAEM Başkanlığı, Eskişehir; **Murat Erdem**, Doç. Dr., GATA Psikiyatri A.D, Ankara; **Taner Öznur**, Dr., GATA Psikiyatri A.D, Ankara.

Yazışma Adresi/Correspondence: Abdullah Bolu, Uzm Dr., USAEM Başkanlığı, Eskişehir, Turkey.

E-mail: abdullah_bolu@yahoo.com

Yazarlar bu makale ile ilgili herhangi bir çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

The authors reported no conflict of interest related to this article.

Çevrimiçi adresi / Available online at: www.cappsy.org/archives/vol5/no4/

Çevrimiçi yayım / Published online 22 Ekim/October 22, 2013; doi:10.5455/cap.20130525
