

## Düşünce Bozukluklarının Tedavisi

Tanju Sürmeli

### DÜŞÜNCE BOZUKLUKLARI, PSİKOZ

Bir düşünce bozukluğu dil, iletişim veya düşünce içeriğini etkileyen herhangi bir düşünce bozukluğu olarak tanımlanır. Bulguları arasında hafif bloke etme ve hafif dolaylı konuşmadan, kurulan ilişkilerde önemli gevşeme, inkoherans ve delüzyonlar ve bir kişinin eğitimi, zekası veya kültürel çevresiyle tutarlı olmayacak şekilde semantik ve sintaktik kuralların izlenmemesiyle karakterize bir durumdur.<sup>1</sup> Kohezif düşünceleri bir araya getirmekte veya konuşmanın anlamını çıkarmakta zorluk veya kişinin bozulmuş konuşma ve/veya yazma ile görüldüğü şekilde mantıklı bir fikir dizisi oluşturma yeteneğinin bozulmasıyla gidebilir.

Farklı düşünce bozukluğu tipleri vardır. Fikir uçuşması, ilgisiz bir fikirden diğerine hızlı bir şekilde atlandığı için anlaması zor olan konuşma anlamına gelebilir. Çevresellik, çok uzun sürdüğü ve hedefine çok dolambaçlı gittiği için anlaması zor olan konuşma anlamındadır. Laf salatası, birbirleriyle uygun olmayan şekilde birleştirilmiş ve sonuçta saçma sapan konuşmaya neden olan kelimeler anlamına gelir.<sup>1</sup>

Bleuler,<sup>2</sup> Kraepelin,<sup>3-4</sup>ve Moukas et al.<sup>5</sup> tarafından erken dönem çalışmaları sonrasında düşünce bozukluğu psikozun majör bir belirtisi kabul edilmiştir. Psikoz belirtileri klinik tanı ne olursa olsun benzerdir. Farklı tanısı olan kişilerin psikozda olduğu gibi benzer davranışları ve tedaviye cevapları olabilir. Psikoz şizofreni gibi bozukluklara özgü olmasa da farklı tanısal gruplar, psikozun çeşitli spesifik nedenleri olabilmesine rağmen ortak bir nörofizyolojik substrat paylaşabilirler. Örneğin düşünce bozuklukları şizofreni veya şizofreni benzeri bozukluk, bipolar bozukluk (manikepisod, örneğin psikotik belirtilerle), psikotik özellikli depresyon, travmatik beyin hasarı (TBI) tarafından indüklenen eksen 1 bozuklukları (depresyon, bipolar bozukluklar, şizofreni ve psikoz) ve epilepsi tanısı almış kişilerde sıklıkla görülür<sup>6</sup> ve ayrıca çeşitli derecelerde bulunurlar.<sup>7-9</sup>

Büyük popülasyon çalışmaları epilepsili kişilerde genel popülasyona göre şizofreni gelişmesi riskinin neredeyse 2,5 kat olduğunu ve şizofreni benzeri psikoz gelişmesinin riskinin neredeyse 3 kat olduğunu göstermiştir<sup>6</sup> ve TBI sonrası şizofreni gelişmesi oranı %1'dir.<sup>8</sup> Ayrıca başlangıçtaki bir TBI kişiyi şizofreni gibi gecikmiş başlangıçlı psikozlar ve sonraki beyin hasarı açısından psikozdan bağımsız olarak risk altına sokabilir.<sup>10</sup> Psikoz gelişmesi önceki veya sonraki bir TBI nedeniyle oluşan patofizyolojik değişikliklerin gecikmiş bir sekeli olabilir.<sup>11</sup> TBI'yasekonder psikoz gelişmesi için risk faktörleri olan kişilerin önceki bir konjenital nörolojik bozukluk geçirmiş olması veya adolesans öncesi bir kafa travması geçirmiş olması olasılığı yüksektir.<sup>12</sup>

Çeşitli çalışmalarda TBI sonrası sağ kalanlarda psikotik belirtiler gelişmesi insidansı %3,4 ile %8,9 arası değişmektedir.<sup>13-14</sup> TBI sonrasında psikoz başlaması yüksek ölçüde değişkendir ama genellikle geç olarak görülür. İkinci Dünya Savaşı gazilerinde yapılan bir çalışmada Acheta et al.<sup>15</sup> psikotik belirtilerin ortaya çıkmasının yaralanmadan sonra 2 gün ila 48 yıl geçtikten sonra görüldüğünü bildirmiş ve bunların %42'si ilk psikotikepisodu kafaya bir mermi çarpmasından 10 veya daha fazla yıl sonra geçirmiştir. Fujii ve Ahmed<sup>16</sup> kapalı kafa travması sonrasında ortalama

Türkiye'ye tercüme edilen işbu  
tercümünün orijinali İngilizce  
aslına uygunlukla yapılmıştır.  
Noter Yeminli Mütercimi  
Ayben Ertom

5,9 yıl ile, ortaya çıkma için 3 ay ila 19 yıllık bir aralık bildirmişlerdir. Feinstein ve Ron<sup>17</sup> 0 ila 52 yıllık bir aralıkta ortalama 11,7 yıllık bir latans bildirmiştir.

Psikotikfenomenler ile istenmeyen intrüsf düşünceler (UIT'ler) arasında birkaç benzerlik vardır. Garety ve Hemsley<sup>18</sup> delüzyonel inançları olan birçok hastanın sıklıkla UIT'ler ile ilişkilendirilen özellikler açısından (örneğin direnç [%69]ve enterferans [%47]) yüksek puanlar (10 üzerinden 8veya üstü) aldığını bulmuşlardır. Halüsinasyon tipi fenomenlerinUIT'lerle birçok ortak özelliğe sahip olduğu dikkat çekmiştir.<sup>19</sup> İşitsel halüsinasyonların (AH'ler)sıklıkla dışarıdan tetikleyicileri de vardır<sup>20</sup> ve UIT'lerin de vardır<sup>21</sup> ve bunlar sıklıkla stresle artarlar<sup>20</sup> ve UIT'lerde de böyle artarlar.<sup>22</sup>

Anksiyete bozukluklarının birlikte görülmesi şizofrenide iyi bilinen sosyal ve işlevsel bozukluğun bir kısmına aracılık yapabilir. Huppert ve Smith'in<sup>23</sup> halüsinasyonların kendi kendine bildirilen obsesifkompulsif bozukluk (OKD) belirtileri ile de ilişkili olduğunu bulması daha geniş bir olasılığı akla getirir: nörofizyolojik olarak OKD belirtileri ile şizofrenide görülenler gibi pozitif belirtiler arasında bir örtüşme olabilir. Her iki tipte ilişkili olduğu bilinen nöral devreler arasında orbitofrontal korteks ve anteriorsingulat korteks (ACC)bulunmaktadır.<sup>24,25</sup>

Birkaç çalışma düşünce bozukluklarıyla kognitif bozuklukarasında bir ilişki göstermiştir<sup>26-28</sup> ve bu durum her iki disfonksiyon için ortak bir nörobiyolojiksubstrat düşündürmektedir. Ayrıca Kerns ve Berenbaum<sup>29</sup> tarafından yapılan bir meta analiz rformal düşünce bozuklukları (FTD'ler) ve executive işlevler, ve ayrıca düşünce bozukluklarıyla semantik bellek arasında bir korelasyon ortaya koymuştur. Yakın zamanda düşünce bozuklukları beyinde dil sisteminin hem yapısal hem dinamik anormallikleriyle bağlantılı bulunmuştur ve bu durum örneğin düşünce bozuklukları ve AH'ler gibi altta yatan ortak bir nörobiyolojik temele işaret edebilir.<sup>30,31</sup> Düşünce bozukluğu hastalarında bazı kognitif işlev eksikliklerinin birlikte olduğunu düşündüren araştırmalar düşünce bozukluğu bulunan şizofreni hastalarında bağlamsal eksikliklerin temel bir sorun olduğu düşüncesiyle uyumludur. Şizofrenide kognitif işleme etkinliği defektleriniselektif dikkate önemli vurgu yapan görevlerde eksikliklerle ilişkili olduğu düşünülmektedir.<sup>32</sup> Baddeley tarafından merkezi executive sistem işlevleri<sup>33,34</sup> şizofreniyle ilgili olarak düşünülmüştür. Bunlar selektif dikkate kullanılabilecek dikkati bölmek, bir alt sete odaklanmak veya dikkati başka yere kaydırmak gibi koordinasyon gerektiren işlevleri tanımlarlar ve bunların tümü şizofrenili hastalarda belirgin şekilde bozulmuştur. Primingle ilgili çalışmalar da semantik ağlarda aktivasyonununinhibisyonunun kaldırılmasıyla dikkatin nasıl bozulabileceğini ve bu şekilde belirli bir bilgi alt setine odaklanma veya dikkat etme yeteneğinde bozulma olabileceğini göstermiştir. Düşünce bozukluğu olan ve yüksek ölçüde bozukluk gösteren hastalar daha az düşünce bozukluğu olan kişilere göre inhibe edilmiş semantik priming etkileri gösterirler ve bu durum kognitif semantik ağların aktivasyonunda aberasyonlar düşündürmektedir.<sup>35</sup>

Andreasen ve Grove<sup>36</sup> FTD'nin psikiyatrik tanısı olan kişilerde birkaç ay içindeki prognoz konusunda öngörme değeri olduğunu bulmuşlardır. Negatif düşünce bozukluğunun şizofreninin kısa dönemli sonucunu öngörmesinin mümkün olacağını saptamışlardır. Konuşma fakirliği ve içerik fakirliği olan kişilerde şizofreninin bir tipi olma olasılığı daha yüksekken pozitif düşünce bozukluğu tipleri olan hastalar afektif psikozlar arasında daha sık saptanmıştır.

## qEEG, NÖROGÖRÜNTÜLEME ÇALIŞMALARI, VARETA, LORETA

Birçok veri beynin elektriksel aktivitesinin bilgi işleme ve kognisyondahil olmak üzere beyin işlevinin çok belirgin olmayan yanlarını yansıttığını düşünmektedir. Birçok kişide bu işlevlerde bozukluk vardır. Bunların bilinmeyen ama belki de büyük bir yüzdesi eğer kesin diagnostik bilgiler olsaydı bir girişimden faydalanabilirdi. Mevcut psikolojik ve nörolojik

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümenin oraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu Garanti ederim  
Noter Yeminli Müveccimi  
Ayben Ertem

yöntemler bu amaç için yeterince hassas olmasa da bilgi işlemeyle ilişkili beyin işlevlerinin elektrofizyolojik olarak ölçülmesi çok önemli olabilir.

Psikotik özellikleri paylaşan farklı tanılara sahip hastalara elektrofizyolojik olarak baktığımızda çok farklı klinik tanısız etiketi olanların psikoz için ayırt edici görünen özellikleri paylaştığı görülür ve ayrıca bu tür özelliklerin hastalığın süresi veya ilaç etkilerine bağlı olmadığı gösterilmiştir.<sup>40</sup> John et al.<sup>40</sup> tarafından psikotik hastalarda yapılan ve şizofrenler, depresif hastalar ve alkolikleri içeren bir çalışma temelinde yazarlar psikotik hastalarda kantitatif elektroensefalografi ile alt tiplendirme yapılmasının iyi olabileceğini düşünmektedir ve ayrıca farklı alt tiplerde farklı girişimler gerekeceğinden bu şekilde psikotik hastaların tedavilerini özelleştirmek mümkün olacaktır. Özellikle bahsedilen girişimlerden biri neurofeedback'tir ve bu yöntem alt tip için spesifik elektrofizyolojik bozukluğu (normale göre) hedefleyip düzeltebilecek ve bu da spesifik nörotransmitter dengesizliklerini düzeltmeye yarayacaktır. Bununla ilgili olarak şizofrenik alt tipler ve bunların risperidon veya haloperidole cevapları Czobor ve Volavka<sup>41,42</sup> tarafından tanımlanmıştır.

Şizofren hastaların %20-60'ında anormal EEG bulguları görülür.<sup>43-45</sup> EEG'ler en sık olarak azalmış alfa aktivitesi ve/veya artmış beta aktivitesiyle karakterizedir.<sup>46-49</sup> Başkaları kaymış alfa ortalama frekansı veya azalmış alfa cevap verme kapasitesi<sup>44,46,50</sup> ve artmış yavaş aktivite bildirmişlerdir.<sup>51,52</sup> Negatif belirtiler özellikle temporal alanlarda delta dalgalarıyla korelasyon göstermiş<sup>53</sup> ve beraberlerinde azalmış alfa ve artmış beta görülmüştür. Çalışmalar hastalarda sağlıklı kontrollere göre daha fazla koherans göstermiştir.<sup>54,55</sup> Frontal bölgeler üzerinde artmış interhemisferik koherans şizofreni hastalarını bipolar depresyon yaşayanlardan ve bu şekilde azalmış frontalkoherans gösterme olasılığı daha fazla olanlardan ayırt edebilir.<sup>56,57</sup> Ropohl et al.<sup>58</sup> tedaviye dirençli AH'leri olan bir şizofreni hastasında sol işitsel korteks etrafında lokalize büyük beta osilasyonlar bulmuştur. Şizofrenidesol hemisfer kaynak fazı kilitleme faktörü (PLF) AH belirtileriyle pozitif korelasyon göstermiş ve delta fazı tarafından modülasyon altında bulunduğu görülmüştür. Kaynak tarafından oluşturulan güç ve PLF arasında sağlıklı kontrollerde bulunan korelasyon şizofrenide sol hemisfer kaynakları için azalmıştır.<sup>59</sup>

QEEG çalışmaları hafif kafa travmasının<sup>60</sup> saptanmasında %95,67 gibi yüksek bir ayırt etme doğruluğu göstermiş ve travmadan bir yıl sonra sonucun öngörülmesinde >%75,8 doğruluk saptanmıştır.<sup>61</sup> Bu bulgular yakın zamanlı çalışmalarda doğrulanmıştır<sup>62-65</sup> Majör depresyonu olan kişiler normal kontrollerden %91,3 özgünlük ve %91,3 hassasiyetle ayırt edilebilir.<sup>66</sup> Bu tür doğruluk örneğinin TBI nedeniyle oluşan bir düşünce bozukluğu ile şizofreni nedeniyle oluşanlar arasındaki gibi ayırıcı tanıda yardımcı olabilir ve böylece tedavi seçilmesi konusunda değerli bilgiler sağlayabilir. Şu anda ayrı tıbbi tedavi için kanıtlar kesin değildir.

İlgilenilen bölge analizlerinde sol süperior temporal girus (STG),<sup>67-68</sup> sol planum temporale<sup>69,70</sup> ve orbitofrontal korteks<sup>71</sup> yapısal anormallikleri şizofreni hastalarında FTD ile ilişkilendirilmiştir. FTD ile ilişkili yapısal anormallik bulgularının çoğu STG'de bildirilmiştir. Yakın zamanlı sonuçlar FTD ile STG ötesinde yapısal anormalliklerle bir ilişkiye işaret etmektedir.<sup>31</sup> FTD'nin şiddeti sol süperior temporal sulkus, sol temporal lob, sağ orta orbital girus ve sağ kuneus/lingual girusta gri madde hacmiyle negatif korelasyon göstermiştir. FTD'de spesifik yapısal anormalliklerin genel olarak şizofreniyle ilişkili gri madde farklarıyla ilişkili olmadığı bulunmuştur. Sol temporal lobtaki spesifik gri madde anormallikleri FTD'de bulunan dil bozukluklarını açıklamaya yardımcı olabilir.<sup>72</sup> FTD'nin şiddeti şizofren hastalarda sol semantik ağın bozulmasıyla korelasyon göstermiştir. Horn et al.<sup>72</sup> çalışmaları FTD'nin sol semantik ağ içinde yapısal ve işlevsel anormallikler arasında kompleks bir etkileşim nedeniyle oluşan bir frontoparietal/temporal bağlantı kopmasının bir sonucu olduğunu düşündürmektedir.

Türkçe ve tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu beyan ederim.  
Noter Yeminli Mütercimi  
Ayben Ertem

Şizofreninin bulgu ve belirtileri çok yönlü olmasına rağmen nörobiyolojik ve davranışsal veriler şizofrenide ortak bir unsurun duygusal uyarılmanın (örneğin paranoid belirtilerle ilişkili fazla uyarılma<sup>74</sup> ve negatif belirtilerle ilişkili eksik uyarılma<sup>75</sup>) ve hem fazla hem eksik uyarılmaya sekonder kognitif defisitlerin olduğunu göstermeye başlamaktadır.<sup>76</sup> 555

Remisyon ve ilaç tedavisi dönemleri sırasında bile bir düşünce bozukluğu düzeyinin devam etmesi şizofren hastalarda özellikle dikkat çekicidir. Düşünce bozukluğunun şiddeti kısmen durum ve ilaçla ilişkilidir.<sup>77,78</sup> Özellikle şizofren hastalarda şiddetli düşünce bozukluğu daha kötü işlevsel ve sosyal sonuçları kuvvetle öngörür.<sup>78,79</sup> Paranoid şizofreni Brodmann alanı (BA) 10 ve 46 ve prefrontal -limbikdevredeki farklılıklarla ilişkili gibidir.<sup>80,81</sup> Birçok yayın şizofrenide prefrontal bir defisit düşündürse de yeni bulgular bir prefrontal-limbik negatif geri bildirim halkasının iki temel bileşeni arasında bir dengesizlik veya disregülasyonu düşündürmektedir.<sup>82,83</sup> Bu amigdalanineksitatuvar bileşeni<sup>84,85</sup> ve temel olarak prefrontal bölgelerce sağlanan inhibituar bileşenle ilişkili olabilir.<sup>86,87</sup>

İşlevsel manyetik rezonans görüntüleme (fMRI) çalışmalarının bulguları ayrıca şizofren hastalarda sol temporal korteks ile sol dorsalateral prefrontal korteks arasında önemli ölçüde daha az bağlantı olduğunu göstermiştir.<sup>88,89</sup> Mc Carthy-Jones<sup>90</sup> işitsel, sözel halüsinasyonlarda en tutarlı olarak ilişkili olduğu belgelenen bölgelerin STG, sol inferior girus ve bunları birleştiren arkuat fasikulus traktı olduğu sonucuna varmıştır. Bu nöronal coğrafya açık olduğundan, hedeflenmiş neurofeedback'in mümkün olabileceğini belirtmişlerdir.

İşitsel sözel halüsinasyonların elektrofizyolojisini inceleyen ilgili bir çalışmada Koutsoukos et al.<sup>91</sup> özellikle sol temporal bölgedeki tetra-gama frekans etkileşim farklarının bu tür belirtileri yaşayan hastalarda istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı olduğunu bulmuşlardır.

John et al.<sup>40</sup> tarafından yapılan bir elektrofizyolojik ölçüt küme analizi, şizofrenler, depresif hastalar ve alkolikler dahil olmak üzere 390 psikotik hastada altı farklı küme tanımlamıştır. Değişken çözünürlükte elektromanyetik tomografik analiz (VARETA-elektrofizyolojik sinyallerin kaynak lokalizasyonu analizi) kullanılarak altı kümenin hepsinde limbik yapılar (amigdala, hipokampus, posterior singulat), bazal ganglionlar ve talamus dahil bir subkortikal bölge setini içeren, eksitasyona tabi sistemlerde artmış güç olduğu bulunmuştur. Tüm kümelerde ortak olan kortikal kaynaklar arasında presentral girus ve STG bulunmaktadır. Ayrıca hipokampus ve oksipital lobta aktivitede depresyon görülmüştür. Düşük çözünürlüklü elektromanyetik tomografi analizi (LORETA kaynak analizi) çalışmaları şizofren ama ilaç kullanmayan hastalarda temel olarak muhtemelen kortikal hipoaktivasyona işaret eden yavaş frekanslar<sup>92-94</sup> göstermiş ve frontal vetemporoparietal ağlarda bir anormal işlevsel bağlantı durumuna işaret etmiştir.<sup>93-95</sup> LORETA kaynak lokalizasyonu bulguları ayrıca parietal lobun psikoz patogenezinde temel bir rol oynadığı düşüncesini destekler ve bunu genişletir<sup>96</sup> ve varsayılan mod ağı (DMN) disfonksiyonu hem şizofrenide<sup>97</sup> hem de epilepside<sup>96</sup> bazen görüldüğü gibi şizofreni benzeri psikoz gibi bir temel nörobiyolojik özellik olabilir. Bir çalışmada daha önce nöroleptik kullanmamış şizofren hastalar yaş ve cinsiyet açısından eşleştirilmiş sağlıklı kontrollerle karşılaştırılmışlar ve veriler LORETA ile analiz edilmiştir. Delta bant aktivitesi değerleri hastalarda sol inferior temporal girus, sağ orta frontal girus, sağ süperior frontal girus, sağ inferior frontal girus ve sağ parahipokampal girusda daha yüksek bulunmuş ve negatif belirtilerle negatif bir korelasyon bulunurken pozitif verilerle bulunmamıştır.<sup>98</sup> Gama bant aralığında faz kilitleme şizofren hastalarda azalmış olarak bulunmuştur ve gama bant aralığında faz kilitleme ile pozitif belirtiler ve özellikle halüsinasyonlar arasında pozitif korelasyonlar bildirilmiştir. Major bir LORETA bulgusu şizofrenide sol ve sağ primer işitsel korteks (Heschl girusu) arasında azalmış faz senkronizasyonu olmasıdır ama bu durum bilateral sekonder işitsel kortekslerde görülmemiştir.<sup>99,100</sup> En az iki yıl devam eden tedaviye dirençli AH'leri olan şizofreni hastalarının LORETA ve qEEG spektral analizlerinin son 2 yıl

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylarım.  
Noter Yeminli Mütercim  
Ayben Ertem

içinde işitsel olmayan halüsinasyonları (N- AH) olan şizofreni hastalarıyla karşılaştırılması AH hastalarında N-AH hastalarına göre önemli ölçüde artmış beta 1 ve beta 2 frekans amplitüdü göstermiştir. Gama ve beta (2 ve 3) frekansları AH hastalarında önemli korelasyon gösterirken N-AH hastalarında göstermemiştir. LORETA, AH hastalarında N-AH hastalarına göre sol inferior parietal lobül ve sol medial frontal girusta önemli ölçüde artmış beta (1 ve 2) aktivitesini ortaya koymuştur.<sup>101</sup>

Dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğu (DEHB) ve şizofreni arasındaki benzerlik, eşleştirilmiş DEHB hastaları, şizofren hastalar ve normal kontrollerde (her grupta 100 hasta) bir cued GO/NOGO işlevi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Eylem supresyon bileşeninin (yardımcı motor kortekste oluşturulur) DEHB grubunda azaldığı ve şizofren grubunda hemen hemen hiç olmadığı görülmüştür. Çatışma izleme bileşeni DEHB ve şizofren gruplarda orta derecede azalmışken duyuşsal ilişkili bağımsız bileşenler her üç grupta hemen hemen aynı kalmıştır.<sup>102</sup>

OKD tipi düşünce bozukluğunun anatomik temeli karmaşıktır ve hala incelenmektedir ama ACC anormallikleri OKD patolojisinde tutarlı olarak saptanır.<sup>103</sup> Anatomik olarak ACC kognitif (dorsal) ve duyuşsal (ventral) bileşenlere bölünebilir. ACC'nin dorsal kısmı prefrontal ve parietal korteksler ve ayrıca motor sistemler ve frontal göz alanlarıyla bağlantılıdır.<sup>104</sup> Ventral kısmın amigdala, nukleus akumbens, hipotalamus ve anterior insula ile bağlantıları vardır. Duyuşsal ve motivasyonel bilgilerin önemi ve ilgisini değerlendirmekle ilişkilidir. Birkaç SPECT çalışması OKD'de hiperfrontalite (artmış sağ ve sol anterior prefrontal korteks aktivitesi ve artmış anterior singulat girus aktivitesi) ve artmış bazal ganglion aktivitesi göstermiştir.<sup>105</sup>

LORETA analizi kullanılan bir çalışmada antidepresanlara cevap veren OKD hastaları rostral anterior singulat (BA 24 ve 32) ve medial frontal girusta (BA 10) önemli ölçüde daha düşük beta bant aktivitesi göstermiştir ve bu durum frontal lobun medial yüzeyinde kendine özgü bir aktivite paterninin OKD'ye terapötik cevabı öngörebileceğini düşündürmektedir.<sup>106</sup> İlaç öncesi kayıtlarda LORETA singulat girusta beta frekanslarda aşırı bir mevcut kaynak yoğunluğu göstermiştir. İlgili beta frekansları (beta 2 [16–20 Hz], beta 3 [20–24 Hz] ve beta 4 [24–28 Hz]) temel olarak orta singulat girusta ve ayrıca komşu frontal ve parieto oksipital bölgelerde bulunmuşlardır. Başka çalışmalar OKD belirtileri olan hastaların OKD olmayan bir kontrol grubuna göre singulat girusta aşırı beta aktivitesi gösterdiklerini bildirmiştir.<sup>107</sup> Bu durum aşırı santral beta bulguları gösteren qEEG çalışmalarıyla tutarlıdır.<sup>108</sup> Bulgular bu bölgelere ek olarak orta singulat girusta aşırı aktivasyonun OKD belirtilerinde önemli bir rol oynadığını düşündürmektedir.<sup>107</sup> Velikova et al.<sup>109</sup> çalışmasında OKD hastalarının beyin elektriksel aktivitesi insulada delta için ve frontal, parietal ve limbik loblarda beta için artmış akım yoğunluğu göstermiştir. OKD hastalarında ayrıca azalmış interhemisferik koherans ve delta ve beta frekansları arasında azalmış kuplaj saptanmıştır. Sonuçta OKD durumunda artmış frontal betanın önceki frontal disfonksiyon kanıtlarıyla tutarlı olduğu sonucuna varmışlardır.

## PSİKOFARMAKOLOJİK TEDAVİ

Psikofarmakolojik tedavi çoğu şizofren hastada psikotik belirtileri baskılayabilir ama yaklaşık %20'si nöroleptik tedavinin antipsikotik etkilerine direnç gösterir ve delüzyonlar ve halüsinasyonlar ve ayrıca FTD yaşamaya devam ederler.<sup>110</sup> Tedaviye dirençli şizofreninin zorlukları ikinci nesil antipsikotik sınıfının ortaya çıkmasına rağmen devam etmektedir. İki, üç ve hatta dört antipsikotik ilaç ile kombinasyon tedavisinin yaygın olarak etiket dışı kullanımı, birçok klinisyenin halen onaylı dozlarda antipsikotik ilaçlara yeterli cevap vermeyen önemli sayıda hastayla karşılaştırdığının bir göstergesidir.<sup>110</sup> Şizofrenide OKD komorbiditesi tedavi direncine katkıda bulunabilir. Şizofreni 18 hasta arasında %8,8'i Yale–Brown Obsesif Kompulsif Ölçeği (Y-BOCS) ile ölçüldüğü şekilde klinik olarak önemli OKD belirtileri göstermiştir.<sup>111</sup> Y-BOCS puanı

Türkçeye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylıyorum.  
Noter Yeminli Mütercim  
Ayben Ertem

ne kadar yüksekse pozitif ve negatif sendrom ölçeği (PANSS) tarafından ölçülen pozitif belirtiler ve özellikle delüzyonlar o kadar belirgindir. Bazı çalışmalar şizofrenide %25'e kadar varan daha yüksek bir OKD belirtisi prevalansı bulmuştur.<sup>112</sup> Bu komorbiditenin tedavisi bir vaka serisine göre monoterapide atipik antipsikotik kullanımının küçük bir şizofren hasta grubunda mevcut OKD belirtilerinin ortaya çıkması veya şiddetlenmesiyle ilişkili olabileceği gerçeğiyle daha komplike hale gelmektedir.<sup>113</sup> Öte yandan selektif serotonin geri alım inhibitörlerine (SSRI'lar) atipiklerin eklenmesinin SSRI'lara yeterli cevap vermeyen OKD hastalarının cevabını arttırdığı gösterilmiştir.

OKD ile ilişkili orta kuvvette kanıtlar atipik antipsikotik ilaçların standart tedavilere dirençli OKD hastalarında 8-16 hafta boyunca bir destek tedavisi olarak kullanıldığında klinik olarak önemli etkileri olduğunu düşündürmektedir. Sadece risperidon, olanzapin ve ketiapin çalışılmıştır. Risperidon ve ketiapin ile faydanın kanıtı olanzapin ile olandan daha kuvvetlidir.<sup>114</sup> TBI tarafından indüklenen ajitasyon ve psikozu kontrol etmek için sıklıkla tipik antipsikotik ilaçlar kullanılır. Ancak TBI sonrasında psikozla ilişkili olarak herhangi bir kontrollü antipsikotik çalışması veya vaka çalışmaları dışında kanıt yoktur. TBI hastalarına verilen klozapin, risperidon ve olanzapin gibi atipik antipsikotik ajanların vaka çalışmaları (1 ile 9 hasta arasında) çelişkili sonuçlar vermiştir.<sup>115-117</sup>

Tedaviye dirençli şizofreni veya herhangi bir düşünce bozukluğu tipinde halen kullanılan antipsikotik ajanların kullanımıyla bile önemli ölçüde semptomatik ve etkilenmiş durumda kalmaya devam eden hastaların gereksinimlerini ele almak üzere daha etkin tedavi modalitelerinin gerektiği açıktır.

## PSİKOZDA İLAÇ DIŞI TEDAVİ MODELLERİ İÇİN BİLİMSEL KANITLAR

### Elektrokonvülsif Tedavi

Şizofreniyi tedavi etmek için elektrokonvülsif tedavi (EKT) kullanımı 1938'de başlamıştır. Şizofreni için kombine EKT ve antipsikotiklerle yapılan çalışmaların gözden geçirilmesi bu yaklaşımın tedaviye direnç vakalarında etkili olup olmadığını temel olarak ele almamıştır.<sup>118</sup> EKT<sup>119</sup> etkinliğiyle ilişkili olarak plasebo kontrollü çalışmaların bir literatür derlemesi tedavi seyri sırasında depresyon veya şizofreni için etkinlik açısından minimum destek ortaya koymuştur (örneğin bazı hastalar için bazı durumlarda ve bazen psikiyatrist tarafından gözlenen ama diğer derecelendiren kişiler tarafından gözlenmeyen) ve her iki diagnostik grup için tedavi dönemi ötesinde bir fayda kanıtı görülmemiştir. EKT'nin intiharı engellediği hipotezini değerlendiren bir plasebo kontrollü çalışma yoktur ve bu hipotezi desteklemek açısından başka tipteki çalışmalardan güçlü bulgular da yoktur.

### Repetitif Transkraniyal Manyetik Stimülasyon (rTMS)

Sağlıklı kişilerde rTMS'nin işlevsel beyin tepkilerine etkisinin incelenmesi rTMS yapılan hastalarda sağ temporoparietal korteks ile dorsolateral prefrontal korteks ve angüler girus arasında artmış bağlantı göstermiştir. Bu bulgular, bu bölgeler arasında işlevsel bağlanabilirliğin normalizasyonunun göstergeleri olarak yorumlanmıştır ve bu durum şizofrenler gibi hastalarda rTMS'nin terapötik etkilerini destekleyebilir.<sup>120</sup> Nörogörüntüleme çalışmaları, AH'ler sırasında sol temporoparietal hiperaktivite düşündürmüştür<sup>121</sup> ve ilgili terapötik çalışmalar stimülasyon sarmalının T3 ve P3 arasına ortaya uygulanmasıyla (10-20 EEG uluslararası sisteminin kullanılmasıyla) düşük frekanslı rTMS uygulanmasıyla (kortikal eksitabilitiyi azalttığını düşünerek) halüsinasyonların şiddetinde azalma göstermişlerdir.

İki randomize, çift kör, boş kontrollü çalışma iyi tanımlanmış, tedaviye dirençli şizofrenisi olan hastalarda tedaviye refrakter AH'ler açısından çelişkili sonuçlar vermiştir. Bir çalışmada hem

Türkçeye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu Onaylıyorum.  
Noter Yeminli Mütercim  
Ayben Ertem

pozitif hem AH alt ölçeklerinde kontrollere göre aktif tedavi alan hastalarda toplam ortalama PANSS skorunda önemli bir düzelme olmamıştır.<sup>122</sup> Diğer çalışmada<sup>123</sup> aktif tedavi hastalarında kontrollere göre hangi hemisferin stimüle edildiğine bakılmaksızın ortalama PANSS pozitif alt ölçek skorunda önemli bir düzelme olmuştur. Ancak bir meta analiz arka arkaya birkaç gün boyunca temporoparietal bölgeye bir kez uygulanan 1 Hz değerinde rTMS'nin AH'leri azaltabileceğini belirtmiştir.<sup>124</sup>

Başka bir çalışmada şizofrenide ilaca dirençli AH'lerin tedavisi için sol temporoparietal kortekse 10 gün boyunca düşük frekanslı rTMS (0,9 Hz motor eşğin %100'ü, 20 dk) uygulanmıştır. Total ve pozitif belirtilerde (PANSS) ve halüsinasyon ölçeklerinde önemli bir düzelme görülmüş ve sol temporal lobda beta 1 ve beta 3 bantlarında mevcut yoğunluklarda bir azalma (LORETA) ve kontralateral olarak bir artış saptanmıştır.<sup>125</sup>

AH'lerin tedavisi için 1 Hz frekansında yavaş rTMS önerilmiştir. Bazı meta analizler bu yaklaşımı desteklemiş ve halüsinasyonlar üzerinde düşük frekanslı rTMS'nin önemli bir etki büyüklüğü (D değerleri 0,515 – 0,88) olduğunu bildirmiştir.<sup>126-129</sup> Ancak sonuçlar tutarlı olmamış ve en son iki çalışma bir etki bildirmemiştir.<sup>129,130</sup>

Konuşmayı oluşturma ve algılamayla ilişkili sistemler genişler ve hem frontal hem temporoparietal alanları içerir.<sup>131</sup> Sadece birkaç çalışma bu daha geniş beyin bölgelerini hedefleyen düşük frekanslı rTMS'yi incelemiştir. Broca alanında,<sup>132</sup> sağ homologunda,<sup>133</sup> Heschl girusunda<sup>99,134-135</sup> ve orta ve STG'lerde<sup>131,136,137</sup> artmış aktivasyon bildirilse de bu alanların rTMS ile stimülasyonun boş stimülasyondan daha etkili olmadığı görülmüştür.<sup>138,142</sup> Yüksek frekanslı rTMS stimülasyonun (nöronal eksitabiliteyi arttıracak şekilde düşünülerek) prefrontal korteks üzerine uygulanması şizofrenide negatif belirtilerin düzelmesinde bir miktar ümit vermektedir.<sup>143</sup> rTMS'nin negatif belirtiler üzerine etkileriyle ilgili üç meta analiz temelinde<sup>137-144</sup> hafif ila orta derecede bir etki gözlenmiştir. Etki büyüklüğü sadece AH'ler hedeflendiği ve stimülasyon süresi artırıldığı zaman artmıştır.<sup>145</sup>

Bulgular genel olarak rTMS'nin şizofrenide refrakter işitsel sözel halüsinasyonlarda düzelme sağlamak üzere kortikal eksitabilitede modülasyon yapabileceğini düşündürmektedir.

### **Transkraniyal Doğrudan Akım Stimülasyonu (tDCS)**

Hasan et al.<sup>146</sup> çalışması klinik olarak stabil olan şizofreni hastalarıyla ilgiliydi ve hastalar iki gruba bölünmüştü. Bir grup tek bir psikotik episod yaşamış (en az 1 ay süren), relaps olmayan ve psikozun süresi < 2 yıl olan (yakın başlangıçlı şizofreni) hastalarından oluşmaktaydı. İkinci grupta ikiden fazla psikotik episod yaşamış, en az bir relaps olmuş ve psikoz süresi > 2 yıl olan hastalar vardı (multi episod şizofreni). İkinci gruptaki hastalar daha kronik bir şizofreni seyri göstermekteydi. Hasta grupları sağlıklı deneklerle eşleştirildi. Çoklu psikotik episodları olan şizofreni hastaları yakın başlangıçlı şizofrenisi olan hastalar ve sağlıklı deneklere göre anodal tDCS sonrasında azalmış bir motor uyarılmış potansiyel artışıyla görüldüğü gibi plastisite gibi uzun dönemli güçlendirmede önemli ölçüde eksiklik gösterdiler.

Sağlıklı yetişkinlerde cue-sonuç ilişkilerini kademeli olarak öğrenmeyle ilişkili olan olası öğrenme bir frontostriatal ağı aktive eder. Şizofrenide olası ilişkilerle ilişkilendirilmiş öğrenme çalışmaları frontostriatal disfonksiyon göstermiştir ama performansta önemli heterojenlik de bildirilmiştir. Dorsolateral prefrontal kortekste anodal tDCS uygulamasının sağlıklı yetişkinlerde olası öğrenmeyi arttırdığı gösterilmiştir<sup>147</sup> ve şizofren hastalarda da bunu yapması beklenebilir. Anodal tDCS tüm sağlıklı öğrenme performansı temelinde olası öğrenmeyi arttırmaya da boş koşullara göre aktif grupta daha fazla varyans bir hasta alt setinin tedaviye cevap verebileceğini düşündürmüştür.

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümenin aslına uygunluk  
Noter Yeminli  
Ayben Ertem

Homan ve arkadaşları<sup>148</sup> tarafından yapılan bir ilk tek vakalı pilot çalışmada frontal ve temporal loblarda bölgesel serebral kan akışında bir azalmayla birlikte klinik semptomlarda düzelme görülmüştür ve bu durum tDCS'nin spesifik bir nörobiyolojik etkisi olabileceğini işaret eder.

tDCS'nin sol temporoparietal korteks üzerinde inhibituar stimülasyon ve dorsolateral prefrontal korteks üzerinde eksituar stimülasyon ile uygulanmasının sırasıyla halüsinasyonlar ve negatif belirtileri etkileyebileceği bildirilmiştir. Brunelin et al.<sup>149</sup> çalışmasında şizofreni ve ilaca refrakteriştsel sözel halüsinasyonları olan 30 hasta arka arkaya beş gün boyunca günde iki kez 20 dakika aktif 2mA tDCS veya boş stimülasyon olacak şekilde rastgele ayrılmışlardır. Yazarlar sol temporoparietal bileşkeye uygulanan tDCS ('inhibituar' katodal tDCS) ve sol dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan tDCS'nin ('eksituar' anodal tDCS) şizofrenili hastalarda refrakter işitsel sözel halüsinasyonların şiddetini azaltmaktaki etkinliğini değerlendirmiştir. Ayrıca bu tekniği diğer refrakter şizofreni belirtilerinde değerlendirmişlerdir. Boş stimülasyona göre beş günlük tDCS ile 10 aktif seans sonrasında tDCS ile işitsel sözel halüsinasyonlar önemli ölçüde azalmıştır. 10 boş seanstan sonra %8 azalma görülürken bu şekilde ortalama %31 azalma görülmüştür. Çalışmanın sonunda 6 hasta (%40) halen cevap verenler olarak sınıflandırılabilirken (İşitsel Halüsinasyonlar Derecelendirme Ölçeği > %50 azalma olarak tanımlanmış) rTMS çalışmalarında bu durum görülmemiştir.<sup>127,129</sup> Halüsinasyonlar üzerindeki faydalı etki üç aya kadar sürmüştür. Yazarlar ayrıca tDCS ile pozitif ve negatif sendrom ölçeğiyle ölçüldüğü şekilde (d = 0,98,%95 GA 0,22-1,73) özellikle negatif ve pozitif boyutlarda diğer belirtilerde bir azalma görmüşlerdir. Disorganizasyon veya grandiozite boyutlarında bir etki görülmemiştir. Sonuçlar tDCS'nin şizofreninin refrakter işitsel sözel halüsinasyonları ve diğer belirli bulgularını tedavi etmekte ümit verdiğini göstermektedir.

#### **Kraniyal Elektroterapi Stimülasyonu (CES)**

Bir çalışmada hafif TBI'sı olan hastalarınanksiyete ve depresyon puanlarının bir CES tedavi grubunda, bir plasebo (boş tedavi) grubunda ve 'sırada bekleyen' bir kontrol grubunda görülmeyen şekildeönemli ölçüde düzeldiği bulunmuştur.<sup>150</sup> Başka bir çalışmada CES işleminin şiddete yatkın nöropsikiyatri hastalarında (16 şizofreni, 10 şizoafektif bozukluk, 1 psikoz, 2 bipolar bozukluk) şiddeti azalttığı bulunmuştur.

Bu tedavi modalitesinin hangi mekanizmalara etki ettiği açısından Feusner et al.<sup>152</sup> çalışması CES stimülasyonunun kortikal deaktivasyonla ve ayrıca DMN'de beyin bağlanabilirliğini değiştirmekle sonuçlanabileceği konusunda kanıtlar sunmuştur. Anksiyete ve depresyonlu hastalarda bir olasılık, DMN'nin sıkıntıya veya ruminasyona neden olan iç diyalogu etkin durumdan çıkarmak<sup>153</sup> ve/veya dış stimülasyonlara gösterilen dikkati arttırmak konusunda terapötik bir etkisi olabileceğidir.

#### **Derin Beyin Stimülasyonu**

Derin beyin stimülasyonu (DBS), nörostimülatör adlı bir cihazın hareketi kontrol eden beyin alanlarına küçük elektriksel sinyaller verdiği cerrahi bir tedavidir. DBS, tedaviye refrakter şiddetli OKB vakalarında bir tedavi olarak ortaya çıkmıştır ve ümit veren sonuçlar bildirilmiştir. Ancak yayınlanan sonuçlar sınırlıdır ve yöntem halen deneyseldir.<sup>154</sup> Şu anda DBS ile şizofrenide bir çalışma yapılmamış olmasına rağmen şizofreni ile görülen OKD vakalarında DBS etkili bir tedavi modalitesi olabilir.

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu beyan ederim.  
Noter Memur / M. Ali Çiğdem  
Ayben Ener



### **Bilgisayar Temelli Kognitif Eğitim**

Kognitif eğitim şizofrenili hastalarda tedavinin önemli bir amacıdır. Çok merkezli bir çalışmada şizofrenili 64 hasta 'Cogpack' programı kullanılarak verilen bilgisayar temelli kognitif eğitimi 5 hafta boyunca almadan önce ve tamamladıktan sonra incelenmiştir. Kognitif işlevde düzelmeye (primer etki) ek olarak hastalar eğitimden hoşlanmış ve artmış öz saygı ve bilgisayar kullanımında ilerleme (sekonder etkiler) bildirmişlerdir. Tedavi başındaki bilgisayar temelli anksiyete puanları normal değerleri aşmamıştır. Eğitim tamamlandıktan sonra bu puanlar önemli ölçüde azalmış ve kendini iyi hissetme konusunda subjektif raporlar önemli ölçüde artmıştır.<sup>155</sup>

### **Neurofeedback ve Biofeedback ile düşünce Bozukluklarının Tedavisi**

Doktor Andrew Abarbanel DEHB'de neurofeedback'in nasıl faydalı olduğunu tartışırken dikkat süreçlerini kontrol ederken nöral ağların nöromodülasyon ile ayarlanabileceğini ve uzun dönemde farmakolojik tedaviden daha uzun süreli sonuçlarla stabil bir duruma dönüştürülebileceğini bildirmiştir. Ayrıca bu tür nöromodülasyonun (neurofeedback) depresyon, OKD ve şizofrenide faydalı olacağını çünkü farklı davranış süreçlerinin kendi kendine modüle edilebilecek benzer nörofizyolojik mekanizmalar tarafından kontrol edilebileceğini bildirmiştir.<sup>156</sup>

Tüm biofeedback şekillerinde operant ve bazı durumlarda klasik koşullandırmanın etkilere aracılık eden temel mekanizma olduğu düşünülmektedir.

2000 yılında Eric Kandel<sup>157</sup> klasik koşullandırma ve operant koşullandırmanın sinaptik mekanizmalarının (RNA/DNA mekanizmaları dahil) insanlar dahil hayvanlar aleminde evrensel olduğunu göstererek Nobel Ödülünü almıştır. Ayrıca bilimsel olarak anlaşılan ama genel olarak etkin olmayan veya uzun süreli etkileri olmayan ve operant ve klasik koşullandırmayla aynı plastisite mekanizmasını kullanmayan sensitizasyon ve habituasyon mevcuttur. Bu plastisitenin kanıtları sağlıklı hastalarda boş kontrol ile bir dikkat paradigması kullanarak fMRI geri bildirim eğitimi yapan Ghaziri et al.<sup>158</sup> tarafından bir fMRI çalışmasında gösterilmiştir. Aktif tedavi grubunda entegre Görsel ve İşitsel (IVA) tam ölçek dikkat kat sayısı (hem görsel hem işitsel dikkat önlemlerini temel alır) başlangıca göre önemli ölçüde artmış ve işitsel dikkat için IVA alt testi puanları da neurofeedback sonrasında önemli ölçüde daha yüksek olmuştur. Boş gruptaki katılımcılar için görsel dikkat puanları eğitimden sonra daha yüksek olmuştur ama genel dikkat performansında bir fark görülmemiştir. Daha önemli olarak aktif neurofeedback grubunda çeşitli kortikal alanlarda gri madde hacminde bazal gruba göre önemli ölçüde daha fazla bir artış görülmüştür. Bunlar sağ hemisfer (RH: inferior orta süperior frontal giruslar; inferior parietal lobül; inferior temporal girus) ve sol hemisferde (LH: inferior ve süperior frontal girus; inferior ve STG'ler; süperior parietal lobul) görülmüşlerdir. Beyaz madde açısından süperior longitudinal fasikülüs (LH), inferior longitudinal fasikülüs (LH), internal kapsülün anterior uzantısı (LH), anterior korona radiata (RH), singulum (RH), ve (LH) ve korpus kallozumda (genu, gövde, splenium) fraksiyonel anizotropide önemli artışlar ölçülmüştür. Boş ve kontrol grup üyelerinde gri ve beyaz maddede bir değişiklik görülmemiştir. Bu bulgular neurofeedback tedavisinin dikkatle ilişkili olduğu düşünülen beyin bölgelerinde değişiklikler indükleyebileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular ayrıca neurofeedback tedavisinin dikkat süreçleriyle ilişkili beyaz madde traktlarında modifikasyon oluşturabileceğine işaret etmektedir. Rose et al.<sup>159</sup> eğitimden yaklaşık 30 dakika sonra neurofeedback'in deneysel grupta salience ağında dorsal anterior singülat/mid singülat korteks içinde işlevsel bağlanabilirlikte istatistiksel olarak önemli bir yukarı düzenleme indüklerken bunun boş grupta görülmediğini bildirmiştir. Böylece fMRI neurofeedback ve plasebo kontrollü bir grup kullanarak Rose et al.<sup>160</sup> bulgularına katkıda bulunabilmiş ve yetişkin korteksin, sadece yarım saatlik hedeflenmiş volisyonelaktiviteden sonra (yani neurofeedback), beynin

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylıyorum.  
Noter Yeminli Mütercim  
Ayben Ertem

işlevsel aktivitesini eğitimin en az kendisi kadar ve hatta daha uzun bir süre tekrar konfigüre edebileceğini ortaya koymuştur.

Klinik popülasyonlarda fMRI neurofeedback ve başka neurofeedback tipleri kullanmayla ilgili bazı araştırmalar bildirilmiştir. Örneğin Ruiz et al. tarafından gerçek zamanlı işlevsel manyetik rezonans görüntülemeyle yapılan pilot çalışmada<sup>161</sup> şizofren hastalar sağ insülayı kendi kendine aktive etme konusunda eğitilebilmiş ve sonuçta bir yüz tanıma işleminde performans artmıştır. Neurofeedback'in DEHB'de beyin regülasyonu, DEHB'li çocukların bozuk sosyal becerileri,<sup>162-164</sup> nöbet bozukluğu,<sup>165</sup> madde istismarı,<sup>166-169</sup> depresyon,<sup>170-173</sup> kişilik ve duyu durum instabilitesi durumlarında beyin regülasyonuna yardımcı olabileceği ve post konküsyon sendromu (PCS) hastalarının birçok belirtisinde düzelme veya önemli ölçüde azalma yapabileceği<sup>176-179</sup> ve ayrıca non-PCS hastalarında benzeri belirtilerde düzelme sağlayabileceği konusunda ampirik bulgular mevcuttur.<sup>179</sup>

Neurofeedback'in neden bu kadar fazla bozuklukta faydalı olabileceği konusunda birçok teori vardır. Bir neden birçok bozukluğun aynı nöral bölgeler veya ağlarda disregülasyondan kaynaklanabileceği olasılığıdır. Örneğin şizofreni, epilepsi, anksiyete/depresyon ve DEHB patolojisinde DMN disfonksiyonu mevcuttur.<sup>180</sup>

FPO2 bölgesi hem korku hem anksiyete problemlerinin tedavisiyle ilişkili bulunmuştur. Burasının hem şizofreni hem anksiyetede bozulmuş ve disregülasyon bulunan bir yapı olan amigdalaya erişebildiği saptanmıştır. FPO, frontal pol orbital (prefrontal) anlamına gelir ve '2' beynin sağ tarafındadır. Bu bölge standart 10-20 sisteminde bulunmaz ve sağ kaş altı kemik ile burnun üstü keşişiminde, göz soketinin iç köşesinde yer alır.<sup>176-179,181</sup>

Başka bir teori DMN, salience ağı ve santral executive ağ ile temel olarak etkileşmenin düşünce bozukluklarını tedavi edebileceğidir. Bu düşünce psikopatolojinin çoğunun bu üç dinlenme durumu ağı arasındaki etkileşimin disregülasyonu ile ilişkili olabileceğini öne süren bir model temelindedir. İnfra -düşük frekanslı neurofeedback eğitiminin bu etkileşimlerin dinamiği açısından en doğrudan erişimi sağlayabileceği konusunda bir miktar spekülasyon mevcuttur.<sup>180</sup> Son zamanlarda neurofeedback için EEG ters çözümü uygulamaları olmuştur. LORETA modellemesi kullanılarak beynin işlevsel bir alanını, örneğin sürdürülen dikkati artırmak üzere anterior singülatı (kognitif bölüm), eğitmek mümkündür. Tekniğin olası uygulamaları arasında epileptik odakların keşfedilmesi ve tedavisi, TMI sonucunda hasar gören belirli beyin bölgelerinin rehabilitasyonu ve genel olarak tüm uzaysal açıdan spesifik kortikal elektriksel aktivitelerin eğitimi vardır.<sup>183</sup> ACC'de LORETA neurofeedback uzun dönemli kortikal değişiklikleri indüklüyor gibidir ve çalışma belleğinde ve işleme hızı puanlarında önemli pozitif artışlar üretmektedir.<sup>184</sup>

Daha önce belirtildiği gibi OCD belirtileri ve pozitif belirtiler örtüştüğünden ve bu belirtilerle ilişkili nöral devreler ortak olduğundan bu devrelerin eğitimi hem OCD hem düşünce bozukluklarının tedavisinde özellikle önemli olabilir. Sürmeli ve Ertem<sup>185</sup> tarafından kontrolsüz bir çalışma OCD'de faydalı bulunmuş neurofeedback protokollerinin ayrıntılı bir tanımını vermiştir.

Neurofeedback ile genel bir kuralın hastanın belirtilerini, bu belirtilerle ilişkili bilinen işlevsel uzmanlaşması olan kortikal bölgelerin üzerindeki saçlı deri elektrot bölgelerinde saptanan normal dışı Z puanlarıyla ilişkilendirmek olduğunu saptadık.<sup>186,187</sup> Uygun konum ve frekans bandı seçiminin önemi Moore tarafından yapılan iki OCD çalışmasında da bulunmuştur ve kendisi burada sadece alfa eğitiminin bir sonuç vermediğini saptamıştır. Bunun nedeninin iki OCD alt grubu olması ve ikisinin de alfa eğitiminden fayda görmemesi beklenmemesi olduğunu bildirmiştir.<sup>188</sup> Sürmeli ve Ertem<sup>185</sup> tarafından yapılan bir OCD çalışmasında değerlendirilen vaka çalışması grubu Y-BOCS puanlarında düzelme göstermiştir. Düzelmenin büyüklüğü 21,53 puan ve Ackerman ve Greenland<sup>189</sup> tarafından ilaç tedavisiyle görülen ortalama 10,64 puanlık düzelmenin neredeyse iki katıdır. Ayrıca iki yıllık takipten sonra 36 orijinal hastadan 19'unda belirti gelişmemiş veya

Türkçe ve tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu anaytarım  
Noter Yeminli Mütercimi  
Ayben Ertem

düzelme olmuş, 9'unda günlük işlevselliği olumsuz etkilemeyen ve tekrar tedavi istemeyi gerektirmeyen hafif belirtiler gelişmiş ve 5'inde nüks görülmüştür. Tedavi sırasında ilaç alan iki hasta içinden biri tedaviye cevap vermeyen gruptadır. Bu hasta ilaca da cevap vermemiştir ve takip nüks grubundadır. İlaç alan diğer hasta neurofeedback tedavisine iyi cevap vermiş ve daha iyi durumda ve ilaçsız olarak devam etmiştir. Bir PCS çalışmasında 40 ilaçsız hastanın 20'sinde bir tür psikotik belirti görülmüştür (20'sinde paranoya, birinde görsel halüsinasyonlar ve dördünde AH'ler). Bu hastaların tümü neurofeedback tedavisinden sonra antipsikotik verilmeden iyileşmiştir.<sup>176</sup>

Leff ve Vaughn'ın<sup>190</sup> şizofreni hastalarında nüks olasılığının yüksek stresli evlerde yaşayanlarda düşük stresli evlerde yaşayanlara göre önemli ölçüde daha yüksek olduğu bulgusu doğruysa, psikososyal stresin psikoza<sup>191</sup> indükleyebildiği ve şizofren bir kişinin stresle başa çıkma yeteneğinin nüksü önlemede önemli faktörlerden biri olduğu sonucuna varabiliriz.<sup>192</sup>

Başlangıç çalışmaları bazı şizofrenik hastaların biofeedback türleriyle kombine edilmiş relaksasyon terapisi kullanarak stresle başa çıkmayı öğrenebileceğini göstermiştir. Bir çalışmada bir biofeedback grubu seans sonrası elektromiyografi (EMG) seviyelerini %40'a kadar azaltmıştır. Şizofrenide biofeedback ile başarılı stres azaltma konusunda birkaç kontrollü<sup>193,194</sup> ve kontrolsüz<sup>195-198</sup> çalışma vardır. Hawkins et al.'in<sup>199</sup> şizofren 40 uzun dönemli yatan hastanın kontrollü bir çalışmasında relaksasyon terapisi ve termal biofeedback kullanarak deney grubu ile kontrol grubu arasında anksiyetenin azalması açısından önemli bir fark bulunmamıştır. Ancak bir yıllık takip ve post hoc analizler biofeedback ve relaksasyon ile tedavi sonrasında anksiyetede önemli bir azalma gösteren bir 'anksiyeteli' şizofren alt grubuna işaret etmiştir.

1960'lı yıllarda Hilsheimer ve Quirk<sup>200</sup> Kanada'da Toronto'daki Queen Street Hastanesinde Clark Psikiyatri Enstitüsünde şizofrenleri normal yaşama döndürdüklerini bildirmişlerdir. 150 hastadan 143'ü kendi kendine düzenlenen galvanik cilt direnci eğitimi sonrasında taburcu edilmiştir. Bu grupta ortalama hastanede yatma süresi 9 yıldır (maksimum 5 yıl). Biofeedback tedavisinden sonra 3 yıllık bir takip dönemi boyunca tekrar hastaneye yatmamışlardır.<sup>200</sup>

Bunlar neurofeedback değil biofeedback paradigmaları olsa da şizofrenide operant koşullandırmanın kullanılabilirliğini göstermektedirler; ayrıca şizofrenide ve şizotipik spektrumda neurofeedback terapötik girişimlerinin etkinliğini inceleme açısından yolu açmaktadırlar.<sup>201</sup>

Schneider ve Pope<sup>202</sup> tarafından yapılan bir çalışmada 9 şizofren hastada EEG feedback tekniklerinin nöroleptiklerle indüklenen iyileşmeyle ilişkiye benzer bir şekilde EEG değişiklikleri oluşturup oluşturamayacağı incelenmiştir. 5 seans sırasında her hastaya o hastanın EEG güç spektral profili ile nöroleptiklerle indüklenen klinik düzelmeye geçmişteki araştırmalarla ilişkili spektral profil özellikleri arasındaki farkları sürekli olarak yansıtan feedback sinyalleri sunulmuştur. İlgilenilen iki veya üç güç spektrumu bandı için önemli seans içi değişiklikler gözlenmiştir. Ancak seanstan seansa önemli bir EEG değişikliği gözlenmemiştir. Sonuçlar şizofren hastaların EEG'sinin feedback teknikleriyle, nöroleptiklerle indüklenen klinik düzelmeye olduğu gösterilen EEG değişikliklerini taklit eden bir şekilde geçici olarak değiştirilebileceğini düşündürmektedir.

Yavaş kortikal potansiyellerin (SCP'ler) kortikal nöronal ağlarda kortikal eksitabilite ve dikkat kaynaklarının düzenlenmesini yansıttığı düşünülmektedir. Şizofrenisi olan hastalarda bulunduğu şekilde dikkatle ilgili bozulmuş işlevsellik, bozulmuş SCP düzenlemesiyle birlikte değişebilir. SCP'lerle ilgili kontrollü çalışmalarda neurofeedback tedavisinin şizofreni hastalarında kognitif işlevlerde düzelme yaptığı bildirilmiştir.<sup>203-205</sup>

Derleme makalelerinde<sup>206,207</sup> EEG ritimlerinin işlevsel öneminin anlaşılması konusundaki pozitif kanıtlar ve ilerlemeler temelinde şizofreni spektrumunda elektrokortikal operant koşullandırma ile terapötik rejimlerinin denenmesinin gerekli olduğu sonucuna varılmıştır. Şizofrenide<sup>208-210</sup> rTMS

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğu beyanlarını  
Noter Yeminli Mütercimi  
Ayben Ertem

kullanımıyla sol temporoparietal korteks ve sol dorsalateral prefrontal korteks stimüle edildiğinde AH'lerde istatistiksel olarak önemli azalmalar gibi pozitif bulgular, beyin aktivitesinin modülasyonu için daha güvenli bir yol olan neurofeedback'in şizofreni için alternatif bir tedavi seçeneği olması olasılığını ortaya çıkarmıştır.<sup>211</sup>

Kronik şizofreni hastalarında uyku problemleri için neurofeedback tedavisinin etkisi sadece biri kontrollü birden fazla vaka çalışmasında gösterilmiştir.<sup>212</sup> Ancak neurofeedback birçok bozukluğun tedavisinde kapsamlı şekilde incelenmiş olsa da şizofreni tedavisindeki klinik etkileri konusunda sadece birkaç kontrolsüz vaka raporu yayınlanmıştır.<sup>211,213</sup>

Sürmeli et al.<sup>211</sup> çalışmasında 51 şizofreni hastası neurofeedback ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmaya PANSS puanı 70 veya üzerinde olan hastalar dahil edilmiştir (aralık: 76-156; 70 ile 79 arasında iki hasta; 80-89 hasta; 90-99: sekiz hasta; 100-109: beş hasta; 110-119: dokuz hasta; 120-129: beş hasta; 130-139: beş hasta; ve > 140: beş hasta). Sonuçlar 48 katılımcının 47'sinin PANSS puanlarında grubun ortalama puanının 100,24 (SD: 21,67) değerinden 19,56'ya (SD: 26,78) düşmesiyledeğişikliklerin işaret ettiği şekilde neurofeedback tedavisinden sonra klinik düzelme görülmüştür. Bu değişiklik istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Minnesota Multifazik Kişilik Envanteri (MMPI) ve Dikkat Değişkenleri Testinin (TOVA) yapılabildiği katılımcılar bu ölçütlerde de önemli düzelmeler göstermişlerdir. Neurofeedback tamamlandıktan sonra hastaların 40'ı 22 aydan uzun süre, 2'si 1 yıl, biri 9 ay ve 3'ü 1 ile 3 ay olmak izlenmişlerdir. PANSS puanlarındaki ortalama azalma %83'tür (SD 23) ve bu sadece antipsikotik ilaçlar kullanıldığında görülen %20 değişikliğin üzerindedir. Çalışmada hastaların %94'ü neurofeedback rejimine uymuş ve ilaç gerekenlerden %68'i 2 yıl boyunca takip edildiğinde ilaç tedavisine uymuşlardır. Girişim Etkinliği Klinik Antipsikotik Denemeleri (CATIE) çalışmasında hastaların çalışma tamamlanmaya kadar kalması olan primer ölçüt üzerine farmakolojik tedavinin etkinliği sadece %26'dır.<sup>214-216</sup> Schummer ve von Stietz tarafından bir çalışmada bir hasta koherans anormalliklerini azaltmak üzere neurofeedback ile tedavi edildiğinde apiprazol tedavi dozu 20 mg'dan 7,5 mg'a azalmış ve işlevsellikteki bu artış üniversiteden mezun olmasını mümkün kılmıştır. Şizofreni hastalarında çeşitli tedavilerin etkinliği konusundaki literatürün çoğunu okurken kullanılan değerlendirme ölçekleri hakkında bilgi sahibi olmak faydalıdır.

PANSS yeni antipsikotik ilaçların kayıt çalışmalarında en sık kullanılan klinik derecelendirme ölçeğidir.<sup>217</sup> Antipsikotiklerin akut etkinliğini test eden klinik çalışmaların normalde uygunluk açısından en az 70 veya 80 toplam PANSS skoru gibi belirli eşikleri vardır (ancak bazen daha düşük eşikler kullanılmıştır). Akut şizofreni çalışmalarında katılımcılar için başlangıç PANSS toplam puanının, 10 puan eksik veya fazla olmak üzere genellikle 90 civarında olduğu görülmektedir. 120 üzerinde bir PANSS toplam puanı çok yüksek olarak düşünülür ve hastaların muhtemelen bir monoterapi için plasebo kontrollü klinik çalışmaya katılmaları uyumsuz olmayabilir. Bir kayıt çalışmasında primer sonuç ölçütü sıklıkla PANSS toplam puanlarında ortalama değişiklik olsa da kaç hastanın belirli bir düzelme derecesini elde ettiğini bilmek klinik olarak daha anlamlıdır. Bir 'cevap veren analizi' bu durumu ele almaya yardımcı olabilir ve klinisyene psikopatolojide örneğin %20 (ancak farkedilir), %30 (orta derecede düzelme) veya %40 (nispeten güçlü düzelme) şeklinde PANSS toplam puanında başlangıça göre azalmayı gösteren belirli bir azalmayı elde eden hasta oranı konusunda bilgi verebilir. Bir klinik çalışmada antipsikotik alan hastaların %45'i ama plasebo alanların sadece %15'inin 'cevap verdiğini' bilmek klinik açıdan faydalı olabilir. Cevap oranlarındaki bu %30 farkın ilaçtan geldiği düşünülebilir.<sup>214,218,219</sup> Şizofrenide kullanılan biofeedback tedavi yöntemlerinin etkinliği Uygulamalı Psikofizyoloji ve Biofeedback Derneği ve Uluslararası Neurofeedback ve Araştırma Derneği tarafından birlikte oluşturulan kılavuz ilkelere göre 'etkin olabilir' ile 'muhtemelen etkin' arasında değişmektedir (Tablo 9.1).<sup>21</sup>

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onayladım.  
Noter Yeminli Mütercim  
Ayben Ertem

Tablo 9.1

## Şizofrenide Biofeedback ile İlgili Yayınlanmış Çalışmalar

Yazarlar	Tedavi Tipi	N	Yatan/ayakta hasta	Kontroller/gruplar	Seanslar	Sonuç
Schnieder SJ, Pope AT.202	Nöroleptike indüklenen EEG değişikliklerini taklit etmek için NF	9	Ayaktan	Yok	5	Önemli seans içinde değişiklikler. Önemli olmayan seans arası değişiklikler.
Cortooos A, Verstraeten E, Joly J, et al.212	NF NF'nin uykuya etkisi	13	Yatan	NF Grubu Kontrol Grubu	40	Uyku kalitesi arttı
Bolea AS.213	NF Klinik çalışma	1	Yatan		130	Semptomoloji ve nöropsikolojik testlerde düzelmeler. Hasta toplumunda yaşamak üzere taburcu edildi ve düzelmeler 2 yıl boyunca sürdü. 20 yıla kadar hastanede yatan kronik şizofrenili 70 yatan nastaya NF uygulandı
Sürmeli T, Ertem, A, Eralp E, Kos, IH. 211	NF Klinik çalışma	51	Ayaktan	Yok	58,8 (ortalama)	PANSS, MMPI, TOVA'da istatistiksel olarak önemli düzelmeler, vakaların çoğunda takipte 2 yıla kadar düzelmeler görüldü
Schneider F, Rockstroh B, Heimann H et al.203	SCP	12	Yatan	12 Sağlıklı Kontrol	20	Kontrollerde fark (daha kötü öğrenme), ancak sonuç seansta kontrollerle fark yoktu
Hardman E, Gruzelier J, Cheesman K, et al. 204	SCP F3,F4'te yavaş potansiyel negatiflikle sağ asimetrisinin azaltılması	16	Ayaktan	8'ine Duyusal stratejiler kullanması söylendi. 8'inde strateji yok	3	Her iki grupta önemli öğrenme
Gruzelier J, Hardman E, Wild J, Zaman R. 205	SCP C3,C4'te yavaş potansiyel negatiflikle sağ asimetrisinin azaltılması	16	Ayaktan	Yok	10	Hastalar interhemisferik asimetriyi öğrenebildi ve kontrol edebildi. Pozitif ve negatif belirti ölçüğünde anksiyete ve gerginlik dereceleri azalmış performansla yakından ilişkiliydi. Vaka çalışmalarının yakından bir incelemesi bir katılımcının bir global psikopatoloji puanında %50 azalma yaşadığını gösterdi. Başka bir katılımcı önceki koşullandırmanın 3 aydan fazla devam ettiğini düşündüren EEG ölçümlerine sahipti
Acosta FX, Yamamoto J. 195	EMG Biofeedback	6	Ayaktan	Yok	10+	Azalmış EMG
Nigl AJ, Jackson B. 220	EMG Biofeedback	10	Yatan	2 Grup Normal Kontroller	6	Tüm gruplarda kas gerilimi seviyesi önemli ölçüde azaldı. Hastanede yatma uzunluğu biofeedback alan grupta azaldı
Weiner 196	EMG Biofeedback	6	Ayaktan	Yok	Operant paradigma	EMG'yi azaltmak arttırmaktan kolaydı
Keating 197	EMG Biofeedback	4	Yatan	Yok	22	3 hastada azaldı, anksiyete azaldı

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunda onaylanmıştır.  
Noter Vemini Mütercimi  
Ayben Ertem

Pharr OM, Coursey RD. 194	EMG Biofeedback (frontalis ve ön kol ekstensör kasları)	30	Yatan	Şunlara rastgele tahsis edildi: progresif relaksasyon grubu, kontrol grubu	1 oryantasyon 6 aktivite	Profil duygu durumlarının Gerilim-Anksiyete Ölçeği- Önemli Değil. Hemşire Yatan Hasta Değerlendirmesi İçin Gözlem Ölçeği Sosyal Kompedans ve Sosyal İlgili Faktörlerinde Önemli Düzeltme
Hawkins RC 2nd, Doell SR, Lindseth P, et al. 199	Termal Biofeedback ve relaksasyon terapisi	40	Yatan	Rastgele şunlara tahsis edildi: biofeedback, relaksasyon, biofeedback ve relaksasyon ve minimal tedavi kontrol	10	Gruplar arasında fark yok. Bir yıllık takip ve post hoc analizler biofeedback ve relaksasyon ile tedavi sonrasında anksiyetede önemli ölçüde azalma gösteren bir 'anksiyeteli' şizofreni hastası alt grubuna işaret etti
Stien F, Nicolie S. 192	Stres yönetimi, biofeedback dahil	1	Ayaktan		7	State-Trait Anksiyete Envanterindeki 20 maddeden 7'sinde düzeltme

Son olarak şizofrenide bugüne kadar yapılan EEG biofeedback çalışmaları EEF biofeedback'i antipsikotik tedavi rejimlerine bir ek olarak kullanmışlardır ve bu nedenle tüm etkinlik ifadelerinin EEG biofeedback'in şizofrenide tek başına bir tedavi olarak kullanılmadığını dikkate alması gerekir.

Seviye 1-5 için Etkinlik Kanıtı Seviyesi şu şekildedir:

- **Seviye 1: Ampirik olarak desteklenmemiş.** Bu sınıflandırma sadece hakemli olmayan dergilerdeki vaka çalışmaları ve/veya anekdot şeklinde raporlarda tanımlanan ve desteklenen tedaviler içindir.
- **Seviye 2: Etkin olabilir.** Bu sınıflandırma yeterli istatistiksel güce ve iyi tanımlanmış sonuç ölçütlerine sahip en az bir çalışmada araştırılmış ama çalışmada dahili bir kontrol durumuna randomize atama bulunmayan tedaviler için uygun kabul edilir.
- **Seviye 3: Muhtemelen etkin.** Çoklu gözlemsel çalışmalar, klinik çalışmalar, bekleme listesi kontrol çalışmaları ve hastalar içi ve hastalar arası replikasyon çalışmalarında değerlendirilmiş ve faydalı etkileri olduğu gösterilmiş tedavi yaklaşımları bu sınıflandırmaya girer.
- **Seviye 4: Etkin.** Etkin olarak kabul edilmesi için bir tedavi şu kriterleri karşılamaktadır:
  - . Tedavisiz bir kontrol grubu, alternatif tedavi grubu veya boş (plasebo) kontrol grubuyla randomize tahsis kullanılarak karşılaştırıldığında araştırma amaçlı bileşenin kontrol durumuna göre istatistiksel olarak önemli bir şekilde üstün olduğu gösterilir veya araştırma tedavisi orta derecede farkları saptamak için yeterli güce sahip bir çalışmada etkinliği belirlenmiş bir tedaviye eşdeğerdir.
  - . Çalışmalar, çalışmaya alma kriterlerinin güvenilir ve operasyonel olarak tanımlanmış bir şekilde belirlendiği spesifik bir problem için tedavi edilen bir popülasyonda yapılmıştır.
  - . Çalışma, tedavi edilen problemle ilişkili yeterli ve açıkça belirlenmiş sonuç ölçütleri kullanır.
  - . Veriler uygun veri analizine tabii tutulur.

Türkçe'ye tercüme edilen bu tercümenin ibraz edilen İngilizce aslına uygunluğunu onaylarım.  
Noter Yeminli Mütercimi  
Ayben Ertem

. Tanısal ve tedavi değişkenleri ve işlemleri bağımsız araştırmacılar tarafından çalışmanın replikasyonunu mümkün kılan bir şekilde açıkça tanımlanır.

. Araştırma amaçlı tedavinin üstünlüğü veya eşdeğerliği en az iki bağımsız çalışmada gösterilmiştir.

- **Seviye 5: Etkin ve spesifik.** Bu sınıflandırma için kriterleri karşılaması için tedavinin en az iki bağımsız çalışmada geçerli bir boş tedavi, hap veya gerçek tedaviye istatistiksel olarak üstün olduğunun gösterilmesi gerekir (LaVaque et al. 2002, p. 280).<sup>221</sup>

### Örnek Vaka Çalışması: Neurofeedback Tedavisinin Bir 'Örneği'

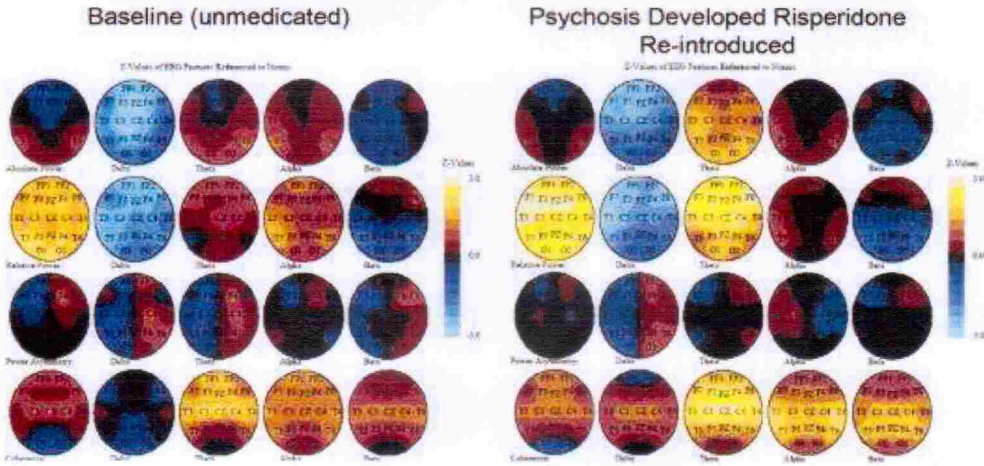
Bu bölümü başarılı neurofeedback tedavisinin bir örneğiyle sonlandırmak üzere aşağıda bir vaka çalışması sunulmuştur.

Bipolar bozukluk ve psikoz tanısı daha önce konmuş 27 yaşında bir kadın 4 yıldır tedavi görmekteydi. Belirtiler bazı obsesif düşüncelerle başlamıştı. Problemleri arasında obsesyonlar, sesler duyma, televizyondaki kişilerle konuşma, kendi kendine yüksek sesle konuşma, uygun olmayan şekilde gülme, yaşamdan zevk almama, ev işi yapamama ve üniversitesindeki derslere gidememe vardı. Yerel devlet hastanesindeki psikiyatristlerden biri depakot ve olanzapin başlamıştı. İlaç kullanırken 4 psikotik epizodu oldu ve durumu iyileşmedi.

Merkezimize geldiğinde qEEG kaydına hazırlık için tüm ilaçlar bir süredir bırakılmıştı. Bu bırakma döneminde tamamen psikotik hale geldi ama başlangıç qEEG ilaçsız olarak kaydedilebildi. qEEG temelinde NxLink veri tabanı şizofreni tanısı düşündürdü (bipolar bozukluk değil) ve bu durum muayene eden doktorun klinik intibasıyla uyumluydu.

Burada hastalığı bipolar bozukluk ile şizofreni arasında klinik olarak ayırt edilemese bile hastanın qEEG bulgularının şizofrenide görülen beyin elektriksel aktivitesine benzer olduğu ve bipolar bozukluğa benzer olmadığına dikkat etmek önemlidir.<sup>222</sup>

Psikotik epizoddan sonra risperidon 3mg/gün başlandı ve qEEG tekrar kaydedildi (Şekil 9.1). İlaçla birlikte psikotik epizodu tetayı ve teta hiperkoheransını arttırmış olabilir.



**Şekil 9.1** Görülebileceği gibi psikotik epizod teta aktiviteyi arttırmıştır. Koherans artışı ilaç etkisine veya hastalığın kötüleşmesine bağlı olabilir. Ancak başlangıç qEEG'si ilaçsız olarak kaydedilebildi.

Bu bulgular temelinde tetayı ve teta hiperkoheransını neurofeedback ile azaltmaya karar verdik. Bu tedavi rejimiyle obsesif düşünceler ve AH'ler ve ayrıca televizyondaki kişilerle konuşmaları sonlandı. Kendi kendine konuşma ve uygun olmayan şekilde gülme de kayboldu. Eskisinden çok daha iyi işlev görebiliyordu ve üniversitedeki derslerine devam edebildi. Bu

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylıyorum.  
Noter Yemini Mütercim  
Ayhen Ertem

değişiklikler klinik olarak da görüldü. PANSS pozitif puanı 18'den 2'ye indi, negatif puanı 42'den 2'ye indi ve global puanı 90'dan 2'ye indi ve böylece toplam puan 150'den 60'a indi. MMPI sonuçları benzer düzelme gösterdi. Şizofreni ölçeği T puanı 80'den 49'a indi. Düzelme gösteren diğer MMPI puanları arasında psikasteni T puanı (81'den 44'e), psikopatik deviasyon T puanı (79'dan 40'a), paranoya T puanı (74'ten 45'e) ve depresyon T puanı (73'ten 43'e) vardı. Tedavi sonrasında günde sadece 2 mg risperidonla çok daha iyi işlev gördü ve 2 yıl boyunca stabildi. 2 yıldan sonra hasta takibe gelmedi.

## SONUÇLAR

Düşünce bozuklukları için mevcut tedavi tercihi ilaçtır ancak farmakolojik tedavinin büyük bir sıkıntısı bu grubun tedaviye pek uymamasıdır. CATIE çalışmasına göre ilk tedavisine devam etmeyen şizofreni hastalarının %74'ünde bir yıl içinde nüks görülür.<sup>215</sup>

Uzun dönemli ilaç tedavisinin etkinliğini inceleyen çalışma pek yoktur. Çoğu çalışma ancak nadiren 12 haftadan uzun sürelidir ve bu uzun süreli çalışmalar da etkinlik göstermemiştir.<sup>223</sup> Ancak bu ilaçlı tedavi dönemi sıklıkla klinik çalışmalarda araştırılan sürelerden çok daha uzundur. Mevcut kanıtlar hangi antipsikotikğin en az yan etkiyle en iyi tedaviyi sağlayacağını öngörmek için yeterli bilgi vermez. Bu nedenle şu anda ilaç seçiminde klinisyen tarafından bir deneme yanılma süreci gereklidir.<sup>206</sup> Başka bir sorun 'herkese aynı tedavi' yaklaşımının (genellikle antipsikotik ilaçlarla) belirli bir hasta popülasyonu için faydalı olmayabileceği ve daha özelleştirilmiş tedavilerin gerekebileceğidir. 'Özelleştirilmiş' tedavi fikri qEEG analizlerinin gösterdiği disregülasyon alt kümeleriyle tutarlıdır ancak qEEG henüz yaygın olarak kullanılmamaktadır. qEEG analizlerinden elde edilen neurofeedback protokolleri şu anda ilaçlarla sağlanabilecek olandan daha kişiselleştirilmiş bir şekilde belirli beyin bölgeleri ve işlevsel durumları için tedavi protokollerinin özelleştirilmesini mümkün kılar.

Bolea<sup>213</sup> ve Sürmeli et al.<sup>211</sup> tarafından yapılan şizofreni klinik çalışmaları ve OKD çalışmaları<sup>224</sup> kontrollü veya kör durumda olmadıklarından sınırlıdır. Ancak randomize kontrollü çalışmalar ile randomize gözlemsel çalışmalar arasında yakın zamanlı karşılaştırmalar, ikisi arasında tedavi etkileri açısından büyük bir fark olmadığını ve gözlemsel çalışmaların ilgili tedavi bilgileri sağladığını göstermiştir.<sup>225-228</sup>

Bir tedavi modalitesi olarak düşünce bozuklukları için neurofeedback etkinliği konusunda kanıtlar artmaktadır. Etkinlik klinik vaka serilerinde klinik olarak gösterilmekte ve bildirilmekte olsa da neurofeedback kullanarak düşünce bozukluklarının tedavisi için plasebo kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Bunun nedeni neurofeedback için 'altın standart' olan plasebo kontrolünü uygulamak zorluktur. Bunun birinci nedeni eğer boş kontrol uygun şekilde tasarlanmazsa hastaların genellikle boş tedaviyi saptayabilmesi ve böylece kör durumu bozabilmesidir.<sup>229</sup> İkinci faktör etik bir faktördür. Helsinki prensiplerine göre boş veya plasebo kontrollü çalışmalar etik olarak ancak etkin bir tedavinin olmadığı bozukluklar için kabul edilebilir. Bu nedenle aktif bir tedavi kontrol grubu (tedavi eşdeğerliği tasarımı), en çok bilinen ve etkin bir tedavinin olduğu bozuklukları inceleyen klinik çalışmalar için uygundur.<sup>230</sup> Bu açıdan DEHB popülasyonunda neurofeedback etkinliğini değerlendirmekte boş geri bildirim (plasebo) kullanımı San Diego'daki Kaliforniya Üniversitesi tarafından etik dışı bulunmuştur. Bu durumda başarılı kontrollü neurofeedback çalışmaları etkinliğin gösterildiği yerlerdeki neurofeedback sonuçlarının, etkin olduğu bilinen başka bir tedavi sonucunda tedavi edilen kontrol grubunda bulunanlarla karşılaştırılmasıyla yapılmaktadır.<sup>170</sup> Bundan düşünce bozukluklarının tedavisinde Helsinki kriterlerine göre uygun çalışmaların düşünce bozuklukları için neurofeedback ile Gıda ve İlaç Dairesi tarafından onaylanan ilaçların (örneğin antipsikotikler) karşılaştırılmasıyla yapılması gerektiği anlamı çıkmaktadır.

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
tercümünün ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylayanım  
Noter Yeminli Mütercimim  
Ayben Ertem



Kişiselleştirilmiş tıbbın giderek artan önemiyle bu tip tedaviler (neurofeedback gibi) gelecekte daha sık kullanılır hale gelebilir. Bu konu Ulusal Ruh Sağlığı Danışma Konseyi Çalışma Grubunun 2010 Ağustos raporunda yakın zamanda ele alınmıştır. Bu rapora göre 'kişiselleştirilmiş' tanımı şöyledir:

*Birey hakkında, belirli bir tedaviye nasıl cevap vereceğini ayırt edici olarak öngören bir şey bilindiği anlamına gelir. Kanıta dayalı tedavi algoritmaları faydalı ama fazla geneldir ve kişisel farklılıklar (örneğin genomik değişiklikler) temelinde çok az kişiye özel değişiklik yapılır ve akut tedavi dışında çok az fildi bulguyla desteklenmektedirler.*

Elkins et al.<sup>223</sup> uyarınca en sık kullanılan tamamlayıcı ve alternatif tedaviler arasında biofeedback önemli bir yer tutar ve psikiyatrik hastalar için %30 kullanıma sahiptir (%9'u şizofreni) ve böylece biofeedback'in psikiyatrik hastalıklarda öneminin giderek arttığı sonucuna varabiliriz. Bu bölüm Lamb'dan<sup>234</sup> bir deyişle bitmektedir ve kendisi birçok şizofreni hastasının klinisyenler tarafından normal bir ortamda duruma bağımsız olarak başa çıkma yeteneklerini kaybettikleri sonucuna varıldığından dikkate alınmadıklarını belirtmektedir. Lamb şöyle devam eder: 'Ruh sağlığı uzmanları klinik gerçek ile tutarlı olmayan hedefler belirler ve teknikler kullanırsa, kronik ruhsal bozukluğu olanlarla ilgili yakın zamanda artan ilgi, yöneticilerde ve halkta memnuniyetsizlik, personelin tükenmişliği ve ümitlerin yok olması nedeniyle kaybedilecektir' (p 1007).

Türkçe'ye tercüme edilen bu  
ercümenin ibraz edilen  
isline uygunluğunu onaylı  
Noter Yeminli Avukatım  
Ayben Erçin

## REFERANSLAR

1. Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P, Kaplan HI. *Kaplan & Sadock's comprehensive textbook of psychiatry*. 9th ed. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
2. Bleuler E. In: Zinkin J, ed. *Dementia Praecox or the Group of Schizophrenias*. New York, NY: International Universities Press; 1911.
3. Kraepelin E. In: Ross Diefendorf A, ed. *Clinical Psychiatry: A Textbook for Students and Physicians*. 7th ed. New York, NY: Macmillan; 1915.
4. Kraepelin E. In: Barclay RM, ed. *Dementia Praecox and Paraphrenia*. Edinburgh, Scotland: E. S. Livingstone; 1919.
5. Moukas G, Stathopoulou A, Gourzis P, Beratis IN, Beratis S. Relationship of 'pro-dromal' symptoms with severity and type of psychopathology in the active phase of schizophrenia. *Compr Psychiatry*. 2010;51(1):1-7.
6. Qin P, Xu H, Laursen TM, Vestergaard M, Mortensen PB. Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: population based cohort study. *BMJ*. 2005;331(7507):23. Epub 2005 Jun 17.
7. McAllister TW, Ferrell RB. Evaluation and treatment of psychosis after traumatic brain injury. *NeuroRehabilitation*. 2002;17(4):357-368.
8. Schwarzbald M, Diaz A, Martins ET, et al. Psychiatric disorders and traumatic brain injury. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2008;4(4):797-816.
9. Jolley S, Garety P, Bebbington P, et al. Attributional style in psychosis-the role of affect and belief type. *Behav Res Ther*. 2006;44(11):1597-1607.
10. Carlsson GS, Svardsudd K, Welin L. Long-term effects of head injuries sustained during life in three male populations. *J Neurosurg*. 1987;67:197-205.
11. Gualteri CT, Cox DR. The delayed neurobehavioral sequelae of traumatic brain injury. *Brain Inj*. 1991;5:219-232.
12. Fujii DE, Ahmed I. Risk factors in psychosis secondary to traumatic brain injury. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2001;13:61-69.
13. Violin A, De Mol J. Psychological sequelae after head traumas in adults. *Acta Neurochir (Wien)*. 1987;85:96-102.
14. Achte K, Jarho L, Kyykka T, Vesterinen E. Paranoid disorders following war brain damage. *Psychopathology*. 1991;24:309-315.
15. Achte KA, Hillbom E, Aalberg V. Psychoses following war injuries. *Acta Psychiatr Scand*. 1969;45:1-18.
16. Fujii DE, Ahmed I. Psychosis secondary to traumatic brain injury. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. 1996;9:133-138.
17. Feinstein A, Ron M. A longitudinal study of psychosis due to a general medical condition: establishing predictive and construct validity. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1998;10:448-452.
18. Garety PA, Hemsley DR. *Delusions: Investigations into the Psychology of Delusional Reasoning*. Hove, UK: Psychology Press; 1994.
19. Morrison AP, Haddock G, Tarrier N. Intrusive thoughts and auditory hallucinations: a

ürkçe'ye tercüme edilen işbu  
ercümenin ibraz edilen İngilizce  
sline uygunluğunu onaylarım.  
Noter Yeminli Mütercim  
Ayben Ertem

- cognitive approach. *Behav Cogn Psychother*. 1995;23:265–280.
20. Nayani TH, David AS. The auditory hallucination: a phenomenological survey. *Psychol Med*. 1996;26:177–189.
  21. Parkinson L, Rachman SJ. The nature of intrusive thoughts. *Adv Behav Res Ther*. 1981;3:101–110.
  22. Horowitz M. Intrusive and repetitive thoughts after experimental stress. *Arch Gen Psychiatry*. 1975;78:86–92.
  23. Huppert JD, Smith TE. Anxiety and schizophrenia: the interaction of subtypes of anxiety and psychotic symptoms. *CNS Spectrum*. 2005;10(9):721–731.
  24. Cottraux J, Gerard D. Neuroimaging and neuroanatomical issues in obsessive-compulsive disorder. In: Swinson RP, Antony MM, Rachman S, Richeter MA, eds. *Obsessive-Compulsive Disorder: Theory, Research, and Treatment*. New York, NY: Guilford Press; 1998:154–180.
  25. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*. 1995;378:176–179.
  26. Czernikiewicz A. Evaluation of language disorders in the group of patients with paranoid schizophrenia. *Psychiatr Pol*. 1990;24(2):141–145.
  27. Sponheim SR, Surerus-Johnson C, Dieperink ME, Spont M. Generalized cognitive dysfunction, symptomatology, and specific cognitive processes in relation to functioning of schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2003;64(2–3):191–193.
  28. Subotnik KL, Nuechterlein KH, Green MF, et al. Neurocognitive and social cognitive correlates of formal thought disorder in schizophrenia patients. *Schizophr Res*. 2006;85(1–3):84–95. Epub 2006 Apr 19.
  29. Kerns JG, Berenbaum H. Cognitive impairments associated with formal thought disorder in people with schizophrenia. *J Abnorm Psychol*. 2002;111(2):211–224.
  30. Strik W, Dierks T. Neurophysiological mechanisms of psychotic symptoms. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2008;258(suppl 5):66–70.
  31. Horn H, Federspiel A, Wirth M, et al. Structural and metabolic changes in language areas linked to formal thought disorder. *Br J Psychiatry*. 2009;194(2):130–138.
  32. Schatz J. Cognitive processing efficiency in schizophrenia: generalized vs. domain specific deficits. *Schizophr Res*. 1998;30(1):41–49.
  33. Baddeley AD. Exploring the central executive. *Q J Exp Psychol A*. 1996;49(A):5–28.
  34. Baddeley AD. Is working memory still working? *Am Psychol*. 2001;56:851–864.
  35. Aloia MS, Gourovitch ML, Missar D, Pickar D, Weinberger DR, Goldberg TE. Cognitive substrates of thought disorder II: specifying a candidate cognitive mechanism. *Am J Psychiatry*. 1998;155(12):1677–1684.
  36. Andreasen N, Grove W. Thought, language, and communication in schizophrenia: diagnosis and prognosis. *Schizophr Bull*. 1986;12(3):348–359.
  37. Winokur G, Morrison J, Clancy J, Crowe R. The Iowa 500: familial and clinical findings favor two kinds of depressive illness. *Compr Psychiatry*. 1973;14(2):99–106.
  38. Morrison J, Clancy J, Crowe R, Winokur G. The Iowa 500; I. diagnostic validity in mania, depression, and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*. 1972;27(4):457–461.
  39. John ER, Karmel BZ, Corning WC, et al. Neurometrics. *Science*. 1977;196(4297):1393–

ürkçe'ye tercüme edilen işbu  
ercümenin, bizzat edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu beya etim.  
Noter Yemimli Mürtercim  
Ayben Ertem

- 1410.
40. John ER, Prichep LS, Winterer G, et al. Electrophysiological subtypes of psychotic states. *Acta Psychiatr Scand.* 2007;116:17–35.
  41. Czobor P, Volavka J. Pretreatment EEG predicts shortterm response to haloperidol treatment. *Biol Psychiatry.* 1991;30:927–942.
  42. Czobor P, Volavka J. Quantitative EEG effect of risperidone in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharm.* 1993;13:332–342.
  43. Small JG. Psychiatric disorders and EEG. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields.* Baltimore, MD:Williams & Wilkins; 1993:581–596.
  44. Small JG, Milstein V, Sharpley PH, Klapper M, Small IF. Electroencephalographic findings in relation to diagnostic constructs in psychiatry. *Biol Psychiatry.* 1984;19(4):471–487.
  45. Ellingson RJ. The incidence of EEG abnormality among patients with mental disorders of apparently nonorganic origin: a critical review. *Am J Psychiatry.* 1954;111:263–275.
  46. Itil TM. Qualitative and quantitative EEG findings in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1977;3(1):61–79. Review.
  47. John ER, Prichep LS, Fridman J, Easton P. Neurometrics: computer-assisted differential diagnosis of brain dysfunctions. *Science.* 1988;239(4836):162–169.
  48. Dierks T, Maurer K, Ihl R, et al. Evaluation and interpretation of topographic EEG data in schizophrenic patients. In: Mauer K, ed. *Topographic Brain Mapping of EEG and Evoked Potentials.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1989:507–517.
  49. Merrin EL, Floyd TC. Negative symptoms and EEG alpha activity in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 1992;8(1):11–20.
  50. Colombo C, Gambini O, Macciardi F, et al. Alpha reactivity in schizophrenia and in schizophrenic spectrum disorders: demographic, clinical and hemispheric assessment. *Int J Psychophysiol.* 1989;7:47–54.
  51. Morihisa JM, Duffy FH, Wyatt RJ. Brain electrical activity mapping (BEAM) in schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry.* 1983;40:719–728.
  52. Galderisi S, Maj M, Mucci A, et al. QEEG alpha1 changes after a single dose of high-potency neuroleptics as a predictor of short-term response to treatment in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry.* 1994;35:367–374.
  53. Gattaz WF, Mayer S, Ziegler P, et al. Hypofrontality on topographic EEG in schizophrenia: correlations with neuropsychological and psychopathological parameters. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1992;241:328–332.
  54. Nagase Y, Okubo Y, Matsuura M, Kojima T, Toru M. EEG coherence in unmedicated schizophrenic patients: topographical study of predominantly never medicated cases. *Biol Psychiatry.* 1992;32:1028–1034.
  55. Weller M, Montagu JD. EEG coherence in schizophrenia: a preliminary study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1980;49:100–101.
  56. John ER, Prichep LS. Principles of neurometric analysis of EEG and evoked potentials. In: Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds. *EEG: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields.* Baltimore, MD:Williams & Wilkins; 1993:989–1003.

Türkçe ve tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylıyorum.  
Noter, Yetimli Mütercim  
Ayben Ertem

57. Hughes JR, John ER. Conventional and quantitative electroencephalography in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 1999;11:190–208.
58. Ropohl A, Sperling W, Elstner S, et al. Cortical activity associated with auditory hallucinations. *Neuroreport.* 2004;15(3):523–526.
59. Spencer KM. The functional consequences of cortical circuit abnormalities on gamma oscillations in schizophrenia: insights from computational modeling. *Front Hum Neurosci.* 2009;3:33–60. <http://dx.doi.org/10.3389/neuro.09.033.2009> Epub 2009 Oct 20.
60. Thatcher RW, Walker RA, Gerson I, Geisler F. EEG discriminant analyses of mild head trauma. *EEG Clin Neurophysiol.* 1989;73:93–106.
61. Thatcher RW, Cantor DS, McAlaster R, Geisler F, Krause P. Comprehensive predictions of outcome in closed head injury: the development of prognostic equations. *Ann NY Acad Sci.* 1991;620:82–104.
62. Prichep L, Jacquin A, Filipenko J, et al. Classification of traumatic brain injury severity using informed data reduction in a series of binary classifier algorithms. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2012;26. [Epub ahead of print].
63. Prichep LS, McCrea M, Barr W, Powell M, Chabot RJ. Time course of clinical and electrophysiological recovery after sport-related concussion. *J Head Trauma Rehabil.* 2012;14. [Epub ahead of print].
64. Arciniegas DB. Clinical electrophysiologic assessments and mild traumatic brain injury: state-of-the-science and implications for clinical practice. *Int J Psychophysiol.* 2011;82(1):41–52. Epub 2011 Mar 16.
65. Cao C, Tutwiler RL, Slobounov S. Automatic classification of athletes with residual functional deficits following concussion by means of EEG signal using support vector machine. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng.* 2008;16(4):327–335.
66. Knott V, Mahoney C, Kennedy S, Evans K. EEG power, frequency, asymmetry and coherence in male depression. *Psychiatry Res.* 2001;106(2):123–140.
67. Shenton ME, Kikinis R, Jolesz FA, et al. Abnormalities of the left temporal lobe and thought disorder in schizophrenia. A quantitative magnetic resonance imaging study. *N Engl J Med.* 1992;327(9):604–612.
68. Subotnik KL, Bartzokis G, Green MF, Nuechterlein KH. Neuroanatomical correlates of formal thought disorder in schizophrenia. *Cogn Neuropsychiatry.* 2003;8(2):81–88.
69. Rossi A, Serio A, Stratta P, et al. Planum temporale asymmetry and thought disorder in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1994;12(1):1–7.
70. Barta PE, Pearlson GD, Brill II LB, et al. Planum temporale asymmetry reversal in schizophrenia: replication and relationship to gray matter abnormalities. *Am J Psychiatry.* 1997;154(5):661–667.
71. Nakamura M, Nestor PG, Levitt JJ, et al. Orbitofrontal volume deficit in schizophrenia and thought disorder. *Brain.* 2008;131(Pt 1):180–195. Epub 2007 Dec 3.
72. Horn H, Federspiel A, Wirth M, et al. Gray matter volume differences specific to formal thought disorder in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2010;182:183–186.
73. Horn H, Jann K, Federspiel A, et al. Semantic network disconnection in formal thought disorder. *Neuropsychobiology.* 2012;66:14–23.
74. Williams LM, Das P, Harris AW, et al. Dysregulation of arousal and amygdala-pre-frontal systems in paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2004;161:480–489.

ürkçe'ye tercüme edilen işbu  
ercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylarım.  
Noter Kanunlu Mütercim  
Ayben Ertan

75. Merrin EL, Floyd TC. Negative symptoms and EEG alpha in schizophrenia: a replication. *Schizophr Res.* 1996;19:151-161.
76. Mujica-Parodi LR, Corcoran C, Greenberg T, Sackeim HA, Malaspina D. Are cognitive symptoms of schizophrenia mediated by abnormalities in emotional arousal? *CNS Spectr.* 2002;7:58-60, 65-69.
77. Docherty N, Schnur M, Harvey PD. Reference performance and positive and negative thought disorder: a follow-up study of manics and schizophrenics. *J Abnorm Psychol.* 1988;97(4):437-442.
78. Harrow M, Marengo JT. Schizophrenic thought disorder at follow-up: its persistence and prognostic significance. *Schizophr Bull.* 1986;12(3):373-393.
79. Bowie CR, Harvey PD. Communication abnormalities predict functional outcomes in chronic schizophrenia: differential associations with social and adaptive functions. *Schizophr Res.* 2008;103(1-3):240-247.
80. Radulescu AR, Rubin D, Strey HH, Mujica-Parodi LR. Power spectrum scale invariance identifies prefrontal dysregulation in paranoid schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2012;33(7):1582-1593.
81. Dean B, Keriakous D, Scarr E, Thomas EA. Gene expression profiling in Brodmann's area 46 from subjects with schizophrenia. *Australian New Zealand J Psychiatry.* 2007;41(4):308-320.
82. Ragland JD, Laird AR, Ranganath C, Blumenfeld RS, Gonzales SM, Glahn DC. Prefrontal activation deficits during episodic memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2009;166:863-874.
83. Yoon JH, Minzenberg MJ, Ursu S, et al. Prefrontal cortex dysfunction is associated with disrupted coordinated brain activity in schizophrenia: relationship to impaired cognition, behavioral disorganization and global function. *Am J Psychiatry.* 2008;165:1006-1014.
84. Floresco SB, Tse MT. Dopaminergic regulation of inhibitory and excitatory transmission in the basolateral amygdala-prefrontal cortical pathway. *J Neurosci.* 2007;27:2045-2057.
85. LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol.* 2003;23:727-738.
86. Phelps EA, Delgado MR, Nearing KI, LeDoux JE. Extinction learning in humans: role of the amygdala and vmPFC. *Neuron.* 2004;43:897-905.
87. Rosenkranz JA, Moore H, Grace AA. The prefrontal cortex regulates lateral amygdala neuronal plasticity and responses to previously conditioned stimuli. *J Neurosci.* 2003;23:11054-11064.
88. Lawrie SM, Buechel S, Whalley HC, et al. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry.* 2002;51:1008-1011.
89. Burns J, Jop D, Bastin ME, et al. Structural disconnectivity in schizophrenia: a diffusion tensor magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry.* 2003;182:439-443.
90. McCarthy-Jones S. Taking back the brain: could neurofeedback training be effective for relieving distressing auditory verbal hallucinations in patients with schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2012;38(4):678-682.
91. Koutsoukos E, Angelopoulos E, Maillis A, Papadimitriou GN, Stefanis C. Indication of increased phase coupling between theta and gamma EEG rhythms associated with the

ürkçe'ye tercüme edilen işbu  
ercümenin ibraz edilen ingilizce  
ışlına uygunluğunu onaylıyorum.  
Noter Yeminli Mütercim:  
Ayben Ertem

- experience of auditory verbal hallucinations. *Neurosci Lett*. 2013;534:242–245. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neulet.2012.12.005> Epub 2012 Dec 20.
92. Mientus S, Gallinat J, Wuebben Y, et al. Cortical hypoactivation during resting EEG in schizophrenics but not in depressives and schizotypal subjects as revealed by low resolution electromagnetic tomography (LORETA). *Psychiatry Res*. 2002;116:95–111.
93. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koenig T, et al. Low resolution brain electromagnetic tomography (LORETA) functional imaging in acute, neuroleptic-naive, first-episode, productive schizophrenia. *Psychiatry Res*. 1999;90:169–179.
94. Saletu B, Anderer P, Saletu-Zyhlarz GM. EEG topography and tomography (LORETA) in the classification and evaluation of the pharmacodynamics of psychotropic drugs. *Clin EEG Neurosci*. 2006;37:66–80.
95. Winterer G, Egan MF, Rädler T, Coppola R, Weinberger DR. Event-related potentials and genetic risk for schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 2001;50(6):407–417.
96. Canuet L, Ishii R, Pascual-Marqui RD, et al. Resting-state EEG source localization and functional connectivity in schizophrenia-like psychosis of epilepsy. *PLoS One*. 2011;6(11):e27863. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0027863> Epub 2011 Nov 18.
97. Woodward ND, Rogers B, Heckers S. Functional resting-state networks are differentially affected in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;130(1–3):86–93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.03.010>
98. Itoh T, Sumiyoshi T, Higuchi Y, Suzuki M, Kawasaki Y. LORETA analysis of three-dimensional distribution of  $\delta$  band activity in schizophrenia: relation to negative symptoms. *Neurosci Res*. 2011;70(4):442–448. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neures.2011.05.003>
99. Mulert C, Kirsch V, Pascual-Marqui R, McCarley RW, Spencer KM. Long-range synchrony of  $\gamma$  oscillations and auditory hallucination symptoms in schizophrenia. *Int J Psychophysiol*. 2011;79(1):55–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2010.08.004>
100. Pascual-Marqui RD, Lehmann D, Koukkou M, et al. Assessing interactions in the brain with exact low-resolution electromagnetic tomography. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci*. 2011;369(1952):3768–3784. <http://dx.doi.org/10.1098/rsta.2011.0081>
101. Lee SH, Wynn JK, Green MF, et al. Quantitative EEG and low resolution electromagnetic tomography (LORETA) imaging of patients with persistent auditory hallucinations. *Schizophr Res*. 2006;83(2–3):111–119. Epub 2006 Mar 9.
102. Kropotov J. What is unique and common in physiology of schizophrenia and ADHD: The ERP study. Abstracts of SAN Meeting/Neuroscience Letters 500S 2011.
103. Bush C, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn So*. 2000;4:215–222.
104. Gevensleben H, Holl B, Albrecht B, et al. Neurofeedback training in children with ADHD: 6-month follow-up of a randomized controlled trial. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2010;19:715–724.
105. Can C, Birbaumer N, Strehl U. Long term effects after feedback of slow cortical potentials and of theta-beta-amplitudes in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Int J Bioelectromagn*. 2008;10:209–232.
106. Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Ribeiro P, Piedade RA, Versiani M. Low-resolution electromagnetic tomography and treatment response in obsessive-compulsive disorder.

Türkçe'ye tercüme edilen işbu  
ercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylıyorum.  
Noter Yeminli Mütercim  
Avben Ertem

- Int J Neuropsychopharmacol.* 2006;9(1):89–94. Epub 2005 Jun 7.
107. Sherlin L, Congedo M. Obsessive-compulsive dimension localized using low-resolution brain electromagnetic tomography (LORETA). *Neurosci Lett.* 2005;387(2):72–74.
  108. Prichep LS, Mas F, Hollander E, et al. Quantitative electroencephalographic subtyping of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 1993;50(1):25–32.
  109. Velikova S, Locatelli M, Insacco C, Smeraldi E, Comi G, Leocani L. Dysfunctional brain circuitry in obsessive-compulsive disorder: source and coherence analysis of EEG rhythms. *Neuroimage.* 2010;49(1):977–983. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2009.08.015>
  110. Nasrallah H, White R. Treatment-Resistant vs Pseudo-Resistant Schizophrenia. Retrieved from < [www.medscape.com/editorial/cmetogo/5743](http://www.medscape.com/editorial/cmetogo/5743) > Release Date: July 20, 2006.
  111. Ongur D, Goff DC. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: associated clinical features, cognitive function and medication status. *Schizophr Res.* 2005;75(2–3):349–362.
  112. Green AI, Canuso CM, Brenner MJ, Wojcik JD. Detection and management of comorbidity in patients with schizophrenia. *Psychiatr Clin N Am.* 2003;26:115–139.
  113. Faucher S, Dardennes R, Ghaem O, Guelfi JD. Obsessive-compulsive symptoms treatment in schizophrenia [in French, English abstract]. *Can J Psychiatry.* 2005;50:423–428.
  114. Southern California/RAND Evidence-based Practice Center. Efficacy and Comparative Effectiveness of Off-Label Use of Atypical Antipsychotics. AHRQ Publication No. 07-EHC003-EF January. Retrieved from < [www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov) > ; 2007.
  115. Michals ML, Crismon ML, Roberts S, Childs A. Clozapine response and adverse effects in nine brain-injured patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1993;13(3):198–203.
  116. Arciniegas DB, Harris SN, Brousseau KM. Psychosis following traumatic brain injury. *Int Rev Psychiatry.* 2003;15(4):328–340.
  117. Guerreiro DF, Navarro R, Silva M, Carvalho M, Gois C. Psychosis secondary to traumatic brain injury. *Brain Inj.* 2009;23(4):358–361.
  118. Braga RJ, Petrides G. The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia. *J ECT.* 2005;21:75–83.
  119. Read J, Bentali R. The effectiveness of electroconvulsive therapy: a literature review. *Epidemiologia Psichiatria Sociale.* 2010;333–347.
  120. Gromann PM, Tracy DK, Giampietro V, Brammer MJ, Krabbendam L, Shergill SS. Examining frontotemporal connectivity and rTMS in healthy controls: implications for auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuropsychology.* 2012;26(1):127–132. <http://dx.doi.org/10.1037/a0026603>
  121. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature.* 1995;378(6553):176–179.
  122. Fitzgerald PB, Benitez J, Daskalakis JZ, et al. A double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of refractory auditory hallucinations. *J Clin Psychopharmacol.* 2005;25:358–362.
  123. Lee SH, Kim W, Chung YC, et al. A double blind study showing that two weeks of daily repetitive TMS over the left or right temporoparietal cortex reduces symptoms in patients with schizophrenia who are having treatment-refractory auditory hallucinations. *Neurosci Lett.* 2005;376:177–181.
  124. Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, et al. Temporoparietal transcranial mag-



- stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry*. 2005;58:97–104.
125. Horacek J, Brunovsky M, Novak T, et al. Effect of low-frequency rTMS on electromagnetic tomography (LORETA) and regional brain metabolism (PET) in schizophrenia patients with auditory hallucinations. *Neuropsychobiology*. 2007;55(3–4):132–142. Epub 2007 Jul 19.
  126. Aleman A, Sommer IE, Kahn RS. Efficacy of slow repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of resistant auditory hallucinations in schizophrenia: a meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2007;68(3):416–421.
  127. Freitas C, Fregni F, Pascual-Leon A. Meta-analysis of the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on negative and positive symptoms in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2009;108:11–24.
  128. Matheson SL, Green MJ, Loo C, Carr VJ. Quality assessment and comparison of evidence for electroconvulsive therapy and repetitive transcranial magnetic stimulation for schizophrenia: a systematic meta-review. *Schizophr Res*. 2010;118(1–3):201–210. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2010.01.002>
  129. Slotema CW, Blom JD, Hoek HW, Sommer IE. Should we expand the toolbox of psychiatric treatment methods to include repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)? A meta-analysis of the efficacy of rTMS in psychiatric disorders. *J Clin Psychiatry*. 2010;71(7):873–884. <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.08m04872gre>
  130. de Jesus DR, Gil A, Barbosa L, et al. A pilot double-blind sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation for patients with refractory schizophrenia treated with clozapine. *Psychiatry Res*. 2011;188(2):203–207. <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2010.11.022>
  131. Jardri R, Pouchet A, Pins D, Thomas P. Cortical activations during auditory verbal hallucinations in schizophrenia: a coordinate-based meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 2011;168(1):73–81. <http://dx.doi.org/10.1176/appi.ajp.2010.09101522>
  132. McGuire PK, Shah GM, Murray RM. Increased blood flow in Broca's area during auditory hallucinations in schizophrenia. *Lancet*. 1993;342:703–706.
  133. Sommer IE, Dierker KM, Blom JD, et al. Auditory verbal hallucinations predominantly activate the right inferior frontal area. *Brain*. 2008;131:3169–3177.
  134. Dierker T, Linden DE, Jandl M, et al. Activation of Heschl's gyrus during auditory hallucinations. *Neuron*. 1999;22:615–621.
  135. van de Ven VG, Formisano E, Röder CH, et al. The spatiotemporal pattern of auditory cortical responses during verbal hallucinations. *Neuroimage*. 2005;27:644–655.
  136. Hoffman RE, Pittman B, Constable RT, Bhagwagar Z, Hampson M. Time course of regional brain activity accompanying auditory verbal hallucinations in schizophrenia. *Br J Psychiatry*. 2011;198:277–283.
  137. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SCR, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. 2000;57:1033–1038.
  138. Schonfeldt-Lecuona C, Gron G, Walter H, et al. Stereotaxic rTMS for the treatment of auditory hallucinations in schizophrenia. *Neuroreport*. 2004;15:1669–1673.
  139. Hoffman RE, Hampson M, Wu K, et al. Probing the pathophysiology of auditory/ verbal

- hallucinations by combining functional magnetic resonance imaging and transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex*. 2007;17:2733–2743.
140. Schreiber S, Dannon PN, Goshen E, Amiaz R, Zwas TS, Grunhaus L. Right prefrontal rTMS treatment for refractory auditory command hallucinations: a neuroSPECT assisted case study. *Psychiatry Res*. 2002;116:113–117.
  141. Loo CK, Sainsbury K, Mitchell P, Hadzi-Pavlovic D, Sachdev PS. A sham-controlled trial of left and right temporal rTMS for the treatment of auditory hallucinations. *Psychol Med*. 2009;40:541–546.
  142. Vercammen A, Knegtering H, Bruggeman R, et al. Effects of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation on treatment resistant auditory-verbal hallucinations in schizophrenia: a randomized controlled trial. *Schizophr Res*. 2009;114:172–179.
  143. Brunelin J, Szekely D, Costes N, et al. Theta burst stimulation in the negative symptoms of schizophrenia and striatal dopamine release: an iTBS-[11C]raclopride PET case study. *Schizophr Res*. 2011;131:264–265.
  144. Dlabac-de Lange JJ, Knegtering R, Aleman A. Repetitive transcranial magnetic stimulation for negative symptoms of schizophrenia: review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry*. 2010;71:411–418.
  145. Prikrýl R, Ustohal L, Prikrýlova-Kucerova H, Ceskova E. Occurrence of robust psychotic symptoms after initial rTMS treatment session. *J ECT*. 2011;27(3):265–266. <http://dx.doi.org/10.1097/YCT.0b013e3181f665bc>
  146. Hasan A, Nitsche MA, Herrmann M, et al. Impaired long-term depression in schizophrenia: a cathodal tDCS pilot study. *Brain Stimul*. 2012;5(4):475–483. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2011.08.004> Epub 2011 Sep 5.
  147. Vercammen A, Rushby JA, Loo C, Short B, Weickert CS, Weickert TW. Transcranial direct current stimulation influences probabilistic association learning in schizophrenia. *Schizophr Res*. 2011;131(1–3):198–205. <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2011.06.021> Epub 2011 Jul 13.
  148. Homan P, Kindler J, Federspiel A, et al. Muting the voice: a case of arterial spin labeling-monitored transcranial direct current stimulation treatment of auditory verbal hallucinations. *Am J Psychiatry*. 2011;168(8):853–854.
  149. Brunelin J, Mondino M, Gassab L, et al. Examining Transcranial Direct-Current Stimulation (tDCS) as a Treatment for Hallucinations in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2012;169:719–724.
  150. Kirsch D. CES for mild traumatic brain injury. *Pract Pain Manag*. 2008:70–77.
  151. Childs A, Price L. Cranial electrotherapy stimulation reduces aggression in violent neuropsychiatric patients. *Prim Psychiatry*. 2007;14(3):50–56.
  152. Feusner JD, Madsen S, Moody TD, et al. Effects of cranial electrotherapy stimulation on resting state brain activity. *Brain Behav*. 2012;2(3):211–220.
  153. Hamilton JP, Furman DJ, Chang C, Thomason ME, Dennis E, Gotlib IH. Default-mode and task-positive network activity in major depressive disorder: implications for adaptive and maladaptive rumination. *Biol Psychiat*. 2011;70:327–333.
  154. Blomstedt P, Sjöberg RL, Hansson M, Bodlund O, Hariz MI. Deep brain stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *World Neurosurg*. 2012 Oct 5. pii: S1878–8750(12)01105–9. doi: 10.1016/j.wneu.2012.10.006. [Epub ahead of print].

bu belgeyi tercüme eden Şbu  
çümenin ibraz edilen İngilizce  
kline uygunluğunu onaylarım.  
Noter Yemini Mütercim  
Ayben Ertem

155. Bender S, Resch F, Weisbrod M, Oelkers-Ax R. Specific task anticipation versus unspecific orienting reaction during early contingent negative variation. *Clin Neurophysiol.* 2004;115(8):1836–1845.
156. Abarbanel A. Gates, states, rhythms and resonances: the scientific basis of neurofeedback training. *J Neurotherapy.* 1995;1:15–38.
157. Kandel ER. The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science.* 2001;294:1030–1038.
158. Ghaziri J, Tucholka A, Larue V, et al. Neurofeedback training induces changes in white and gray Matter. *Clin EEG Neurosci.* 2013;26. [Epub ahead of print].
159. Ros T, Théberge J, Frewen PA, et al. Mind over chatter: plastic up-regulation of the fMRI salience network directly after EEG neurofeedback. *Neuroimage.* 2013;65:324–335. <http://dx.doi.org/0.1016/j.neuroimage.2012.09.046>. Epub 2012 Sep 26.
160. Ros T, Munneke MA, Ruge D, Gruzelier JH, Rothwell JC. Endogenous control of waking brain rhythms induces neuroplasticity in humans. *Eur J Neurosci.* 2010;31(4):770–778. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07100.x>
161. Ruiz S, Lee S, Soekadar S, et al. Acquired self-control of insula cortex modulates emotion recognition and brain network connectivity in schizophrenia. *Hum Brain Mapp.* 2013;34(1):200–212. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.21427> Epub 2011 Oct 22.
162. Arns M, de Ridder S, Strehl U, Breteler M, Coenen A. Efficacy of neurofeedback treatment in ADHD: the effects on inattention, impulsivity and hyperactivity: a meta-analysis. *Clin EEG Neurosci.* 2009;40(3):180–189.
163. Mayer K, Wyckoff SN, Strehl U. One size fits all? slow cortical potentials neurofeedback: a review. *J Atten Disord.* 2013;17(5):393–409. [Epub ahead of print].
164. Hodgson K, Hutchinson AD, Denson L. Nonpharmacological treatments for ADHD: a meta-analytic review. *J Atten Disord.* 2012 [Epub ahead of print].
165. Tan G, Thornby J, Hammond DC, et al. Meta-analysis of EEG biofeedback in treating epilepsy. *Clin EEG Neurosci.* 2009;40(3):173–179.
166. Horrell T, El-Baz A, Baruth J, et al. Neurofeedback effects on evoked and induced EEG gamma band reactivity to drug-related cues in cocaine addiction. *J Neurother.* 2010;14(3):195–216.
167. Sokhadze TM, Cannon R, Trudeau DL. EEG biofeedback as a treatment for substance use disorders: review, rating of efficacy and recommendations for future research. *Appl Psychophysiol Biofeedback.* 2008;33:1–28. [PubMed: 18214670].
168. Trudeau DL. A review of the treatment of addictive disorders by EEG biofeedback. *Clin Electroencephalogr.* 2000;31(1):13–26.
169. Scott WC, Brod TM, Sideroff S, Kaiser D, Saga M. Type-specific EEG biofeedback improves residential substance abuse treatment. Presented at the American Psychiatric Association Annual Meeting. <<http://eegbiofeedback.com/research.html>> ; 2002 Accessed 19.06.10.
170. Choi SW, Chi SE, Chung SY, Kim JW, Ahn CY, Kim HT. Is alpha wave neurofeedback effective with randomized clinical trials in depression? A pilot study. *Neuropsychobiology.* 2011;63:43–51.
171. Baehr E, Rosenfeld JP, Baehr R. The clinical use of an alpha symmetry protocol in the

ürkçe'ye tercüme edilen işbu  
ercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylarım  
Noter Yeminli Mütercim  
Ayben Ertem

- neurofeedback treatment of depression: two case studies. *J Neurotherapy*. 1997;2(3):10–23.
172. Baehr E, Rosenfeld JP, Baehr R. The clinical use of an alpha symmetry protocol in the neurofeedback treatment of depression: follow-up study one to five years post therapy. *J Neurotherapy*. 2001;4(4):11–18.
173. Rosenfeld JP. An EEG biofeedback protocol for affective disorders. *Clin Electroencephalogr*. 2000;31(1):7–12.
174. Sürmeli T, Ertem A. QEEG guided neurofeedback therapy in personality disorders: 13 case studies. *Clin EEG Neurosci*. 2009;40(1):5–10.
175. Serman MB. Physiological origins and functional correlates of EEG rhythmic activities: implications for self-regulation. *Biofeedback Self Regul*. 1996;21(1):3–33.
176. Sürmeli T, Ertem A. Efficacy of QEEG and neurofeedback in the assessment and treatment of post concussive syndrome: a clinical case series. *Biol Psychol*. 2012 in Review.
177. Thatcher RW. Normative EEG databases and biofeedback. *J Neurotherapy*. 1998;2(4):8–39.
178. Thatcher RW. EEG operant conditioning (biofeedback) and traumatic brain injury. *Clin Electroencephalogr*. 2000;31(1):38–44.
179. Duff J. The usefulness of QEEG and neurotherapy in the assessment and treatment of post-concussion syndrome. *Clin EEG Neurosci*. 2004;35:4.
180. Broyd SJ, Demanuele C, Debener S, Helps SK, James CJ, Sonuga-Barke EJ. Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev*. 2009;33(3):279–296.
181. Fisher S. FPO2 and the regulation of fear. *ISNR J Newsletter*. 2006;15:117.
182. Othmer SF, Othmer S. Interhemispheric EEG training: clinical experience and conceptual models. In: Evans JR, ed. *Handbook of Neurofeedback*. New York: Haworth Press; 2007:109–136.
183. Congedo M, Lubar JF, Joffe D. Low-resolution electromagnetic tomography neurofeedback. *IEEE Trans Neural Syst Rehabil Eng*. 2004;12(4):387–397.
184. Cannon R, Lubar J. Long-term effects of neurofeedback training in anterior cingulate cortex: a short follow-up report. *J Neurotherapy*. 2011;15(2):130–150.
185. Sürmeli T, Ertem A. Obsessive compulsive disorder and the efficacy of qEEG-guided neurofeedback treatment: a case series. *Clin EEG Neurosci*. 2011;42(3):195–201.
186. Thatcher RW, North O, Corea R, et al. An EEG severity index of traumatic brain injury. *J Neuropsychia: Clin Neurosci*. 2001;13:77–87.
187. Thatcher RW, Biver CL, Gomez-Molina IF, et al. Estimation of the EEG power spectrum by MRI T2 relaxation time in traumatic brain injury. *Clin Neurophysiology*. 2001;112:729–745.
188. Moore NC. A review of EEG biofeedback treatment of anxiety disorders. *Clin Electroencephalogr*. 2000;31:1–6.
189. Ackerman DL, Greenland S. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol*. 2002;22:309–317.
190. Leff J, Vaughn C. The role of maintenance therapy and relatives' expressed emotion in relapse of schizophrenia: a two-year follow up. *Br J Psychiatry*. 1981;139:102–104.

ürkçe'ye tercüme edilen işbu  
ercümenin ibraz edilen İngilizce  
slına uygunluğunu onayladım.  
Noter Yeminli Mütercimi  
Ayben Ertem

191. Van Winkel R, Stefanis NC, Myin-Germeys I. Psychosocial stress and psychosis. a review of the neurobiological mechanisms and the evidence for gene-stress interaction. *Schizophr Bull.* 2008;34:1095–1105.
192. Stein F, Nikolic S. Teaching stress management techniques to a schizophrenic patient. *Am J Occup Ther.* 1989;43(3):162–169.
193. Van Hassel J, Bloom L, Gonzalez A. Anxiety management with schizophrenic outpatients. *J Clin Psychol.* 1982;38:280–285.
194. Pharr OM, Coursey RD. The use and utility of EMG biofeedback with chronic schizophrenic patients. *Biofeedback Self Regul.* 1989;14(3):229–245.
195. Acosta FX, Yamamoto J. Application of electromyographic biofeedback to the relaxation training of schizophrenic, neurotic, and tension headache patients. *J Consult Clin Psychol.* 1978;46(2):383–384.
196. Weiner H. On altering muscle tension with chronic schizophrenics. *Psychol Rep.* 1979;44:527–534.
197. Keating C. *Exploration of a Combined Program of Electromyographic Biofeedback and Progressive Relaxation as a Treatment Approach with Schizophrenics.* Unpublished doctoral dissertation. East Lansing: Michigan State University; 1981.
198. Wentworth-Rohr I. Biofeedback for schizophrenia and neurosis. *Frontiers of Psychiatry, Roche Report.* 1981;11:6–11.
199. Hawkins II RC, Doell SR, Lindseth P, Jeffers V, Skaggs S. Anxiety reduction in hospitalized schizophrenics through thermal biofeedback and relaxation training. *Percept Mot Skills.* 1980;51(2):475–482.
200. Von Hilsheimer G, Quirk DA. Using biofeedback to treat the untreatable. <<http://www.drbiofeedback.com/sections/library/articles/untreatable.html>> 1988 Accessed 15.06.10.
201. Gruzelier JH. Theory, methods and new directions in the psychophysiology of the schizophrenic process and schizotypy. *Int J Psychophysiol.* 2003;48(2):221–245. Review.
202. Schneider SJ, Pope AT. Neuroleptic-like electroencephalographic changes in schizophrenics through biofeedback. *Biofeedback Self Regul.* 1982;7(4):479–490.
203. Schneider F, Rockstroh B, Heimann H, et al. Self-regulation of slow cortical potentials in psychiatric patients: schizophrenia. *Biofeedback Self Regul.* 1992;17(4):277–292.
204. Hardman E, Gruzelier J, Cheesman K, et al. Frontal interhemispheric asymmetry: self regulation and individual differences in humans. *Neurosci Lett.* 1997;221(2–3):117–120.
205. Gruzelier J, Hardman E, Wild J, Zaman R. Learned control of slow potential interhemispheric asymmetry in schizophrenia. *Int J Psychophysiol.* 1999;34(3):341–348.
206. Gruzelier J. Self regulation of electrocortical activity in schizophrenia and schizotypy: a review. *Clin Electroencephalogr.* 2000;31(1):23–29. Review.
207. Gruzelier JH. Theory, methods and new directions in the psychophysiology of the Schizophrenic process and schizotypy. *Int J Psychophysiol.* 2003;48(2):221–245. Review.
208. Rollnik JD, Huber TJ, Mogk H, et al. High frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenic patients. *Neuroreport.* 2000;11(18):4013–4015.
209. d'Alfonso AA, Aleman A, Kessels RP, et al. Transcranial magnetic stimulation of left auditory cortex in patients with schizophrenia: effects on hallucinations and neuro-

İnceye tercüme edilen işbu  
tercümenin ibraz edilen İngilizce  
aslına uygunluğunu onaylarım.  
Noter Yeminli Mütercim  
Ayben Ertem

- cognition. *J Neuropsychiat Clin Neurosci*. 2002;14(1):77–79.
210. Hoffman RE, Hawkins KA, Gueorguieva R, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*. 2003;60(1):49–56.
  211. Sürmeli T, Ertem A, Eralp E, Kos IH. Schizophrenia and the efficacy of qEEG-guided neurofeedback treatment: a clinical case series. *Clin EEG Neurosci*. 2012;43(2):133–144.
  212. Cortoos A, Verstraeten E, Joly J, Cluydts R, De Hert, M, Peuskens, J. The impact of neurofeedback training on sleep quality in chronic schizophrenia patients: a controlled multiple case study. Unpublished manuscript. Society of Applied Neuroscience Annual meeting, 2006. Retrieved from <[http://applied-neuroscience.org/index.php?option=com\\_content&view=article&id=64:2006-san-programme&catid=64](http://applied-neuroscience.org/index.php?option=com_content&view=article&id=64:2006-san-programme&catid=64)> : previous-conferences.
  213. Bolea AS. Neurofeedback treatment of chronic inpatient schizophrenia. *J Neurotherapy: Investig Neuromodulation, Neurofeedback Appl Neurosci*. 2010;14(1).
  214. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209–1223.
  215. Kane JM. Pharmacologic advances in the treatment of schizophrenia post-CATIE: an expert interview. *Med Psychiatry Ment Health*. 2006;11:1.
  216. Janicak PG. The CATIE study and its implications for antipsychotic drug use. *Essent Psychopharmacol*. 2006;7(1):53–63.
  217. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987;13(2):261–276.
  218. Citrome L. Comparison of intramuscular ziprasidone, olanzapine, or aripiprazole for agitation: a quantitative review of efficacy and safety. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1876–1885.
  219. Citrome L. Compelling or irrelevant? Using number needed to treat can help decide. *Acta Psychiatr Scand*. 2008;117:412–419.
  220. Nigl AJ, Jackson B. Electromyograph biofeedback as an adjunct to standard psychiatric treatment. *J Clin Psychiatry*. 1979;40(10):433–436.
  221. La Vaque TJ, Hammond DC, Trudeau D, et al. Template for developing guidelines for the evaluation of the clinical efficacy of psychophysiological interventions. *Appl Psychophysiol Biofeedback*. 2002;27(4):273–281. <http://dx.doi.org/10.1023/A:1021061318355>
  222. Prischep LS, John ER. Neurometrics: clinical applications Vol. 2 of Handbook of Electroencephalography and Clinical Neurophysiology. In: Lopes Da Silva FH, Storm van Leeuwen W, Remond A, eds. *Clinical Applications of Computer Analysis of EEG and other Neurophysiological Variables*. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier; 1986:153–170.
  223. Duncan B, Antonuccio DO. A patient bill of rights for psychotropic prescription: a call for a higher standard of care. *Int J Clin Med*. 2011;2:353–359.
  224. Sürmeli T, Ertem A, Eralp E, Kos IH. Obsessive compulsive disorder and the efficacy of qEEG-guided neurofeedback treatment: a case series. *Clinical EEG and Neuroscience*. 2011;42(3):195–201.
  225. Kaplan BJ, Giesbrecht G, Shannon S, Mcleod K. Evaluating treatments in health care: the

ürkçe'ye tercüme edilen işbu  
 tercümenin ibraz edilen İngilizce  
 aslına uygunluğunu onaylıyorum.  
 Noter: Yemini Mütercim  
 Ayben Ertem

- instability of a one-legged stool. *BMC Med Res Methodol*. 2011;11:65.
226. Benson K, Hartz AJ. A comparison of observational studies and randomized, controlled trials. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1878–1886.
227. Concato J, Shah N, Horwitz RI. Randomized, controlled trials, observational studies, and the hierarchy of research designs. *N Engl J Med*. 2000;342(25):1887–1892.
228. Britton A, McPherson K, KcKee M, Sanderson C, Black N, Bain C. Choosing between randomized and nonrandomized studies: a systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)*. 1998;2(13):1–124.
229. Hammond DC. Placebos and neurofeedback: a case for facilitating and maximizing placebo response in neurofeedback treatments. *J Neurotherapy*. 2011;15:94–114.
230. La Vaque TJ, Rossiter T. The ethical use of placebo controls in clinical research: the Declaration of Helsinki. *Applied Psychophysiology and Biofeedback*. 2001;26(1):23–37.
231. Duric NS, Assmus J, Gundersen DI, Elgen IB. Neurofeedback for the treatment of children and adolescents with ADHD: a randomized and controlled clinical trial using parental reports. *BMC Psychiatry*. 2012;12:107.
232. Report of the National Advisory Mental Health Council's Workgroup. From Discovery To Cure (NAMHC report). Accelerating the Development of New and Personalized Interventions for Mental Illness. August 2010.
233. Elkins G, Rajab MH, Marcus J. Complementary and alternative medicine use by psychiatric inpatients. *Psychol Rep*. 2005;96:163–166.
234. Lamb R. Some reflections on treating schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry*. 1986;43:1007–1011.

Türkçe'ye tercüme edilen işi  
tercümenin ibraz edilen İngiliz  
aslına uygunluğunu onayla  
Noter Yeminli Mü  
Ayben F