

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GÖRSEL, MOTOR VE SOMATOSENSORİYEL KORTEKS  
İNTEGRASYONUNUN NON-İNVAZİF ELEKTROFİZYOLOJİK  
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA**

**Nöro-Elektrofizyoloji Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2019**

**T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**GÖRSEL, MOTOR VE SOMATOSENSORİYEL KORTEKS  
İNTEGRASYONUNUN NON-İNVAZİF ELEKTROFİZYOLOJİK  
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN**

**Nöro-Elektrofizyoloji Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2019**

**ONAY SAYFASI****GÖRSEL, MOTOR VE SOMATOSENSORİYEL KORTEKS  
İNTEGRASYONUNUN NON-İNVAZİF ELEKTROFİZYOLOJİK  
YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ****Öğrencinin Adı ve Soyadı: Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA****Danışman: Prof.Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN**

Bu tez çalışması 27.02.2019 tarihinde jürimiz tarafından “Nöro-Elektrofizyoloji Doktora Programı” nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı:

Prof. Dr. Neşe Dericioğlu

(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD)

Üye:

Prof. Dr. Gülay Nurlu

(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD)

Üye:

Prof. Dr. Kubilay Varlı

(Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD)

Üye:

Prof. Dr. Reha Kuruoğlu

(Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD)


Üye:

Prof. Dr. Alev Leventoğlu

(Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji AD)

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

14 Mart 2019

  
Prof. Dr. Diclehan ORHAN  
Enstitü Müdürü

## YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan "**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**" kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. <sup>(1)</sup>
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 6 ay ertelenmiştir. <sup>(2)</sup>
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. <sup>(3)</sup>

14/03/2019

(İmza)

Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA

<sup>i</sup>"Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge"

(1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.

(2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.

(3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir.

Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

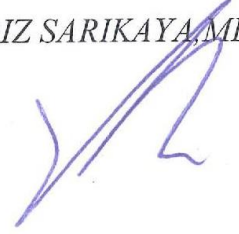
## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığımı beyan ederim.

(İmza)

Öğrencinin Ünvanı (varsa). Adı SOYADI

Doç.Dr. Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA,MD



## TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın ve şimdiye kadar tüm bilimsel faaliyetlerimin gerçekleşmesinde yardım eden, sonsuz katkılarla destekleyip benden güvenini hiçbir zaman esirgemeyen, bilimsel motivasyonunu ve heyecanını takdir ettiğim, ‘‘yolun sonu kadar; yolculuğun kendisinin de önemli olduğunu’’ hep hatırlatıp, uzun yıllar süren doktora yolculuğumun huzurlu bir çalışma ortamında devam etmesi ve tamamlanmasında benzersiz katkısı olan, rehberlikten öte abilik de yapan, değerli danışmanım Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin’ e sonsuz teşekkür ederim.

İyi çalışma ortamımı sağlamamda gösterdikleri önderlik, klinik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen ve en sıkıntılı dönemlerde dahi manevi destekleri için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG ünitesi değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Gülay Nurlu, Prof. Dr. Kubilay Varlı ve Prof. Dr. Mehmet Demirci’ ye teşekkür ederim.

Çalışma ortamımızın huzurlu olmasında önemli role sahip, özveriyle çalışan, bana her zorlukta destek olan sevgili EMG ünitesi ailesinin iyi kalpli teknisyenleri Nurcan Nalbant, Yaşar Korkmaz ve Gamze Zeybek’ e ve sekreterimiz Hasan Polat’ a teşekkür ederim. Doktora programında yer aldığım süre boyunca ve yurtdışındaki akademik ziyaretim esnasında bana destek olan, her türlü sorunumu çözmeme samimi şekilde yardım eden, enstitü sekreterimiz Nursel İlikli’ye çok teşekkür ederim.

Son olarak da oldukça yoğun akademik çalışmalarım, doktora derslerim ve sınavlarım esnasında desteğini esirgemeyen ve sabır gösteren eşim, Selçuk Sarıkaya; babam Halis Yıldız’ a, kardeşim M. Emre Yıldız’ a ve kendisi ile birlikte geçireceğim zamanlar yerine ders çalışmama izin veren, her zaman moral kaynağım olan canım kızım Deniz Sarıkaya’ ya teşekkür ederim.

## ÖZET

**Yıldız Sarıkaya, F.G. “Görsel, Motor ve Somatosensoriyel Korteks İntegrasyonunun Non-invazif Elektrofizyolojik Yöntemlerle Değerlendirilmesi” Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Nöro-Elektrofizyoloji Doktora Programı, Doktora Tezi, Ankara, 2019.** Kortikospinal uyarılabilirlik, fizyolojik koşullar altında çeşitli duyuşal girdilerden etkilenebilir. Motor korteks ve bu kortikal duyuşal alanlar arasındaki bağlantı ve etkileşim ile ilgili araştırmalar, ilişkilerin nispeten dolaylı olduğunu göstermektedir. Geçmişteki çalışmalar genellikle motor korteksin tek bir duyuşal modalite ile etkileşimi üzerine olup; çoklu duyuşal etkinin motor kortikal uyarılabilirlik üzerine etkisi bilinmemektedir. Bu çalışmada, çoklu-duyuşal etkinin kortikal uyarılabilirlik üzerine etkisinin anlaşılması amacıyla ilk kez somatosensoriyel-elektriksel ve görsel-Goggle\_LED uyarımlar ile transkraniyal manyetik stimülasyonun (TMS) multimodal koşullandırılması kullanılarak kortikal uyarılabilirliğinin incelenmesi gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya 14 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Koşullandırıcı-uyarı olarak Goggle-LED sonrasında 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120ms interstimulus aralık (ISI)'larında test-TMS uygulanmıştır. Her ISI'da elde edilen 10 koşullandırılmış-motor uyarılmış potansiyel (MEP) amplitütlerinin ortalaması alınarak  $ISI-MEP_{Goggle\_koşul\_ort}$  parametreleri elde edilmiştir. Sonrasında ikili duyuşal modalite değerlendirilmesi amacıyla, 1.koşullandırıcı-uyarı olarak Goggle-LED, sonrasında 2.koşullandırıcı-uyarı olarak 23 ms'de uygulanmış elektriksel ve ardından TMS uygulanmıştır. Sonuç olarak, tek başına Goggle\_LED koşullandırıcı-uyarımı sonrası 50 ve 60ms ISI'larda inhibisyon saptanmıştır ( $p=0,005$ ;  $p=0,007$ ). 110 ms ISI'da ise istatistiksel-anlamlılığa ulaşmamakla birlikte ( $p=0,077$ ) tersine fasilasyon eğilimi izlenmiştir. Goggle\_LED ve somatosensoriyel-elektriksel şekilde ikili koşullandırıcı-uyarım sonrası diğer tüm ISI'larda test-yanıtlarına göre koşullandırılmış-yanıtlarda anlamlı farklılık (inhibisyon) izlenirken 110ms'de anlamlı fark (inhibisyon) gözlenmemiştir ( $p=0,053$ ). 50 ve 60ms ISI'larda ise istatistiksel-anlamlılığa ulaşmamakla birlikte tek başına elektriksel koşullandırıcı-uyarım göre inhibisyonda artış izlenmiştir ( $p=0,051$ ;  $p=0,069$ ).

**Anahtar kelimeler:** Görsel Korteks, TMS, Goggle VEP, Somatosensoriyel Korteks

## ABSTRACT

**Yıldız Sarıkaya, F. G. “The Evaluation of Visual, Motor and Somatosensory Cortex Integration by Non-Invasive Electrophysiological Methods” Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Neuro-Electrophysiology Doctor of Philosophy (Ph.D.) Thesis, Ankara, 2019.** Corticospinal excitability may be affected by various sensory inputs under physiological conditions. Studies about the connection and interaction between the primary motor cortex and these cortical sensory areas indicate that the relationships are relatively indirect. These studies are usually performed in relation to the interaction of the motor cortex with a single sensory modality. However; the effect of multiple sensory effects on motor cortical excitability is unknown. The aim of this study is to investigate the cortical excitability of somatosensory and visual-Goggle\_LED stimulations using multimodal conditioning of transcranial magnetic stimulation (TMS) for the first time in order to understand the effect of multisensory effect on cortical excitability. Fourteen healthy volunteers participated in the study. The test-TMS was applied to 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120ms interstimulus intervals (ISI) after Goggle-LED as a conditioning stimulus. The average of 10 conditioned-motor evoked potential (MEP) amplitudes obtained in each ISI and the  $ISI-MEP_{Goggle\_condition\_ort}$  parameters were obtained. In order to evaluate the dual sensory modality, Goggle-LED as a conditioning stimulus was applied, then electrical and then TMS was applied as a conditioning stimulus in 23 msec. As a result, inhibition was detected in 50 and 60 msec ISIs after Goggle\_LED conditioning stimulation alone ( $p = 0.005$ ;  $p = 0.007$ ). However, in 110 ms ISI there was no statistically significant difference ( $p = 0.077$ ). After dual conditioning stimulation in goggle\_LED and somatosensory-electrical conditions, significant difference (inhibition) was observed in responses to all other ISIs, while no significant difference (inhibition) was observed in 110ms ( $p = 0.053$ ). In 50 and 60ms ISIs did not reach statistical significance, but an increase in inhibition was observed according to electrical conditioning-stimulation alone ( $p = 0.051$ ;  $p = 0.069$ ).

**Keywords:** Visual Cortex, TMS, Goggle VEP, Somatosensory Cortex



## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xii
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Duyusal-Motor Entegrasyon	3
2.1.1. Duyusal Motor Entegrasyonun Elektrofizyolojik İncelemeleri: Kortikal uyarılabilirlik çalışmaları	4
2.2. Somatosensoriyel sistem	11
2.2.1. Somatosensoriyel sistem Elektroziyolojik İncelemeleri; Somatosensoriyel uyarılmış potansiyeller	13
2.3. Görsel duyuusal sistem	14
2.3.1. Görsel Duyusal Sistemin Elektrofizyolojik İncelemeleri: Görsel Uyarılmış Potansiyeller	16
2.4. Görsel-Motor Entegrasyon	17
2.4.1. Görsel-Motor Entegrasyonun Elektrofizyolojik İncelemeleri	19
2.4.2. Görsel-Somatosensoriyel-Motor Entegrasyon	19
2.4.3. Görsel-Somatosensoriyel-MotorEntegrasyonun Elektrofizyolojik İncelemeleri	20
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	22
3.1. Katılımcılar	22
3.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar	22
3.2.1. İstirahat motor eşiğin (İME) belirlenmesi	24
3.2.2. Median motor sinirin elektriksel eşik değerinin saptanması	25

3.2.3. Deney Düzeni	26
3.3. Verilerin analizi	33
3.3.1. Koşullandırıcı uyarımların MEP yanıtlarında oluşturduğu modülasyonun hesaplanması	33
3.4. İstatistiksel analiz	36
3.4.1. Parametrelerin normal dağılımının incelenmesi	37
3.4.2. Koşullandırıcı elektriksel uyarımın $MEP_{Test\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırılması	37
3.4.3. Koşullandırıcı görsel uyarıların $MEP_{Test\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırmaları	38
3.4.4. Koşullandırıcı görsel ve elektriksel uyarıların $MEP_{Test\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırmaları	38
3.4.5. Koşullandırıcı görsel uyarıların $MEP_{Elekt\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırmaları	38
3.4.6. Koşullandırıcı görsel ve elektriksel uyarıların $MEP_{Elekt\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırmaları	39
3.4.7. Koşullandırıcı görsel uyarıların oluşturduğu modülasyonun tek başına elektriksel uyarımın oluşturduğu modülasyon ile karşılaştırılması	39
3.4.8. Koşullandırıcı görsel ve elektriksel uyarıların oluşturduğu modülasyonun tek başına elektriksel uyarımın oluşturduğu modülasyon ile karşılaştırılması	40
<b>4. BULGULAR</b>	41
4.1. Bireyler	41
4.2. Nörofizyolojik bulgular	41
4.2.1. Parametrelerin normal dağılım sonuçları	41
4.2.2. Test MEP yanıtları	42
4.2.3. Koşullandırıcı elektriksel uyarımın $MEP_{Test\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırılması ve oluşturduğu modülasyon (SAI)	42
4.2.4. Koşullandırıcı Goggle VEP uyarımının $MEP_{Test\_ort}$ ve $MEP_{Elekt\_ort}$ ile eşleştirilmiş karşılaştırılması ve oluşturduğu modülasyon	43

4.2.5. Koşullandırıcı Goggle VEP ve elektriksel uyarımın <b>MEP</b> <sub>Test_ort</sub> ve <b>MEP</b> <sub>Elekt_ort</sub> değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırılması ve oluşturduğu modülasyon	46
<b>5. TARTIŞMA</b>	58
<b>6. SONUÇ</b>	62
<b>7. KAYNAKLAR</b>	61
<b>8. EKLER</b>	
EK-1 Etik Kurul Onayı	
EK-2 Turnitin Ekran Görüntüsü	
EK-3 Dijital Makbuz	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>APB</b>	: Abdüktör pollisis brevis
<b>cTBS</b>	: Devamlı teta burst uyarım “ <i>continuous theta burst stimulation</i> ”
<b>1.DI</b>	: 1. dorsal interosseos kası
<b>ISI</b>	: İnterstimulus aralıkları “ <i>Interstimulus interval</i> ”
<b>İME</b>	: İstirahat motor eşik
<b>LAI</b>	: Uzun latanslı afferent inhibisyon “ <i>Long latency afferent inhibition</i> ”
<b>LGN</b>	: Lateral genikulat nükleusa
<b>LTD</b>	: “ <i>Long-term depression</i> ”
<b>LTP</b>	: “ <i>Long-term potentiation</i> ”
<b>M1</b>	: Birincil motor korteks
<b>MEP</b>	: Motor uyarılmış potansiyel “ <i>Motor evoked potentials</i> ”
<b>rPAS</b>	: ‘ <i>Repetative paired associative stimulation</i> ’
<b>S1</b>	: Primer somatosensory korteks
<b>SAI</b>	: Kısa latanslı afferent inhibisyon “ <i>Short latency afferent inhibition</i> ”
<b>SEP</b>	: Somatosensory uyarılmış potansiyel ‘ <i>Somatosensory evoked potentials</i> ’
<b>SICI</b>	: “ <i>Short interval intracortical inhibition</i> ”
<b>SS</b>	: Standart sapma
<b>TMS</b>	: Transkraniyel Manyetik Uyarım “ <i>Transcranial Magnetic Stimulation</i> ”
<b>VEP</b>	: Görsel uyarılmış potansiyel “ <i>Visual evoked potentials</i> ”
<b>VPL</b>	: Ventral posterior lateral
<b>VPM</b>	: Ventral posterior medial

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa	
2.1.	Koşullayıcı uyarın kullanarak gerçekleştirilmiş çift uyarımlı TMS örneği	9
3.1.	Çalışmada kullanılan sekiz şekilli koil (MCF-B65)	23
3.2.	Çalışmada kullanılan goggle-led uyarımını sağlayan gözlükler	24
3.3.	Bir gönüllü birey testi esnasındaki koil oryantasyonunun örneği	26
3.4.	Elektrik uyarımının koşullanması ile TMS uygulaması örneği (SAI)	28
3.5.	Goggle-led uyarımı koşullanması ile TMS uygulaması	29
3.6.	Goggle-led ve elektriksel uyarımın birlikte koşullanması ile TMS uygulanması	30
4.1.	Her ISI 'da bireylerden elde edilen $MEP_{Goggle\_mod}$ ölçümlerinin ortalaması.	46
4.2.	Her ISI'da bireylerden elde edilen $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$ ölçümlerinin ortalaması	49
4.3.	ISI 50'deki MEP yanıtları	50
4.4.	ISI 60'deki MEP yanıtları	50
4.5.	ISI 70'deki MEP yanıtları	50
4.6.	ISI 80'deki MEP yanıtları	50
4.7.	ISI 90'deki MEP yanıtları	51
4.8.	ISI 100'deki MEP yanıtları	51
4.9.	ISI 110'deki MEP yanıtları	53
4.10.	ISI 120'deki MEP yanıtları	53
4.11.	Bir gönüllü bireyin 120 ms ISI aralığındaki kaydedilen traselerinin görüntüsü	54
4.12.	Bir gönüllü bireyin 50 ms ISI aralığındaki kaydedilen traselerinin görüntüsü	55
4.13.	A) Bir gönüllü bireyin 120 ms ISI'daki MEP yanıtı B) 120 msn ISI'da goggle-led ile koşullandırılmış MEP yanıtı (fasilitasyon gözlenmiştir).	56
4.14.	A) 120 ms ISI' da elektriksel uyarım ile koşullandırılmış MEP yanıtı (SAI) B) 120 ms ISI' da goggle LED ve elektriksel uyarımı birlikteliği ile koşullandırılmış MEP yanıtı (inhibisyonda ılımlı azalma)	56
4.15.	A) 50 ms ISI' da TMS ile MEP yanıtı, B) 50 ms ISI' da elektriksel uyarımın koşullanması ile oluşan MEP yanıtı, C) 50 ms ISI' da goggle-LED uyarımı ile koşullandırılmış MEP yanıtı	57

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
<b>4.1.</b> Tüm ISI değeri için elde edilmiş <b>MEP<sub>Elekt_mod</sub></b> ölçümleri	42
<b>4.2.</b> Bireylerin <b>MEP<sub>test_ort</sub></b> ve <b>MEP<sub>Elekt_ort</sub></b> ortalama değerleri ile eşleştirilmiş <b>DeneyISI_MEP<sub>Goggle_ort</sub></b> ölçümlerinin istatistiki karşılaştırması	45
<b>4.3.</b> <b>MEP<sub>Gogg_mod</sub></b> ölçümleri ve <b>MEP<sub>Elekt_mod</sub></b> ölçümleri ile istatistiki karşılaştırmaları	45
<b>4.2.</b> <b>MEP<sub>Gogg_mod</sub></b> ölçümleri ve <b>MEP<sub>Gogg_mod</sub></b> ölçümleri ile istatistiki karşılaştırmaları	45
<b>4.4.</b> Bireylerin <b>MEP<sub>test_ort</sub></b> ve <b>MEP<sub>Elekt_ort</sub></b> ortalama değerleri ile eşleştirilmiş <b>DeneyISI_MEP<sub>Goggle_Elekt_ort</sub></b> ölçümlerinin istatistiki karşılaştırması	48
<b>4.5.</b> <b>MEP<sub>Gogg_Elekt_mod</sub></b> ölçümleri ve <b>MEP<sub>Elekt_mod</sub></b> ölçümleri ile istatistiki karşılaştırmaları	48

## 1. GİRİŞ

İnsanda duyuşal ve motor entegrasyon; motor eylemin planlanmasında ve yürütülmesinde temel mekanizmadır. Motor komutlar sırasında, farklı modalitelerdeki duyuşal girdilerin motor eylemin gerçekleştirildiği kortikal alanlar üzerinde sürekli ve düzenleyici (modülatuar) etkileri bulunmaktadır. Duyuşal modülasyon esas olarak etkisini motor kortikal uyarılabilirlikte yol açtığı değişiklikler üzerinden gerçekleştirir.

Normal fizyolojik koşullarda somatosensoriyel, işitsel ve görsel duyuşal girdiler, motor korteksin uyarılabilirliğinde yarattıkları değişiklikler ile o an sürmekte olan motor eylemin modülasyonunu gerçekleştirir. Bu duyuşal düzenleyici etkilerin kortikal uyarılabilirlikte sinaptik düzeyde oluşturdukları ve daha uzun süreli değişiklikler ise, motor eylemlerin öğrenilmesi ve plastisite için de zorunludur.

Duyuşal-motor entegrasyonda patolojik süreçler sonucu oluşan maladaptif değişiklikler ise birçok hastalığın nörolojik klinik bulgularından sorumlu olabilmektedir. Dolayısı ile duyuşal-motor entegrasyonun bu fizyoloji ve patofizyolojik süreçlerinin anlaşılması önem taşımaktadır.

Transkraniyel Manyetik Uyarım ("*Transcranial magnetic stimulation*":TMS) beyin kortikal uyarılabilirliği ve korteks içi fonksiyonu ölçmede kullanılabilen, zamansal çözünürlüğü yüksek non-invazif bir yöntemdir. Motor korteks üzerinden tek uyarım ile kas yüzeyi üzerinde kolaylıkla ölçülebilen bir motor uyarılmış potansiyel ("*Motor Evoked Potentials*", MEP) yanıtına yol açar. Sağlıklı insanlarda ve klinik hastalık grupları üzerinde çift uyarım ("*paired-pulse*") kullanılarak motor kortikal yüzeyde ya da somatosensoriyel kortekste inhibitör ya da eksitatör etkili nöron popülasyonlarının değerlendirilmesi sağlanabilir (1) (2). Günümüzde, en yaygın olarak kullanılan teknik, başlangıçta Kujirai ve ark. (1993) tarafından eşik üstü bir test uyarısından ("*test stimulus*": TS) önce bir eşik altı koşullandırma uyarısının ("*conditioning stimulus*":CS) kullanılması şeklinde uygulanır (2). Test uyarımından 1-4 ms önce, uygulanan koşullandırıcı uyarının MEP yanıtını inhibe ettiği ve 7-20 ms de ise fasilite ettiği bilinmektedir (2). Buna karşın, uyarım görsel korteks yüzeyinden yapıldığında ise, ölçülmesi objektif olarak daha zor olan ışık

görme deneyimi (fosfen) oluşmasını sağlar (3). İnsanda görsel korteks üzerinde çift uyaran ile yapılan fosfen çalışmalarında, motor kortekste daha önce kanıtlanmış olan intrakortikal kısa süreli inhibisyonun görsel kortekste gösterilmesi başarısız olmuştur (4, 5). Sadece fosfen izleme “*tracing*” yöntemi ile fosfen oluşumunun sağlandığı bir yöntemle insanlarda görsel korteks içinde kısa süreli kortikal inhibisyon olduğu gösterilmiştir. Bu durum ile piramidal nöronlarında olduğu gibi yakın zamanda inhibitör ya da eksitatör bağlantılarının zamana bağımlı olduğunu gösterilmiştir (6). Kedileri içeren bir hayvan çalışmasında ise, farklı yoğunluk ve zamanda uygulanan koşullandırıcı uyarının eşik üstü bir görsel test TMS uyarısını değiştirebildiği gösterilmiştir (7). Görsel korteksin uyarımı ile sağlanan çift uyarmı TMS çalışmalarında da beyin uzak kortikal bölgeleri arasında etkileşimler olduğu bilinmektedir (8).

Günlük hayatımızda, fizyolojik koşullarda, kortikal uyarılabilirlik değişikliğine yol açan uyaran sayısı farklı modalitelerde ve ikiden fazla olabilmektedir. İkiden fazla uyarmı ile çoklu duyuşal girdilerin motor kortikal uyarılabilirlik üzerine etkisi ölçülebilmektedir. Literatürde ise çoklu uyarmı çalışması oldukça azdır.

Bu çalışmada ise, ilk kez görsel koşullandırıcı uyaran tek başına ve somatosensoriyel koşullandırıcı uyaran ile birlikte uygulanarak çoklu duyuşal girdi etkileşiminin motor kortikal uyarılabilirliğe katkısı incelenmiştir.



## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Duyusal-Motor Entegrasyon

İnsan beyni hareket, duygu ve düşünceleri üretmek için bazı girdilere ihtiyaç duyar. Bunların entegrasyonu ile birlikte net sonuca ulaşılır. Aynı duysal uyarın için sonuçlar farklı olabilir. Birincil duysal alanlar kortikal düzeyde bir temsil alanı yaratırlar. İnsan beyninin organize olması ve yapılaşması nöral sistemlerin birbirleri ile etkileşimi ile gerçekleşmektedir. İnsan beyni dış dünyadan aldığı uyarınları multimodal şekilde değerlendirip, birbiri içine geçmiş beyin alanları sayesinde yorumlama gerçekleştirir (9). Diğer yandan bu temsil alanlarının birbiri ile entegrasyonunda çoğu zaman problemler çıkabilmektedir.

İnsan beynindeki bu karmaşık nöral ağların çözümlenmesini sağlayan analitik yöntemler geliştikçe giderek bu karmaşık yapı hakkında daha fazla bilgi sahibi olunmaktadır. Bu amaçla kullanılan nöro-görüntüleme yöntemi fonksiyonel manyetik rezonans inceleme ve difüzyon tensor görüntüleme ile sağlanmaktadır (10-12).

Beyin fonksiyonunun diğer bir önemli işlevi de özel algı ve farkındalık sistemleri ile birlikte motor cevaplar için entegrasyonu sağlamaktır. Hala primer motor korteksin sensoriyel, multimodal etkileşimi bilinmemektedir.

Bu alanda gerçekleştirilen çalışmalarda, insan beynini son derece organize karmaşık fonksiyonel modüller halinde birbirine bağlantılı topografide yerleşmiş bölgeler olduğunu göstermiştir (13). Modaliteye özgü duysal nöral ağlar görsel, duysal, işitsel alanlar; supramodal motor öğrenme, dikkat, anlama işlemeye özgü ağlar içerisinde değerlendirilir (14). Beyin aktivitesi bütün bu mimari içerisinde sistemlerin birbirinden bağımsız ve göreve özel çalışmadığını göstermektedir.

Daha önceki çalışmalarda, motora ve duyu sistemlerine yönelik eşleştirilmiş paralel uyarmanın, bu iki ağ arasındaki etkileşimi gösteren somatomotor sistemdeki kortikal uyarılabilirliği etkilediği gösterilmiştir (15), (16). TMS öncesi periferik sinir stimülasyonunun, yaklaşık 20ms'lik kısa gecikmelerle (kısa latanslı afferent inhibisyon, ‘‘short latency afferent inhibition’’,SAI (17) ve 100-1000 ms'lik daha

uzun gecikmelerle (uzun latanslı afferent inhibisyon, ‘*long latency afferent inhibition*’ LAI) verilmesi MEP yanıtlarının inhibe edilmesine sebep olur (18).

Birincil motor korteks (M1), talamustan (19) iletilen somatosensoryel geri besleme ile modüle edilir, ancak son zamanlarda duyuusal ve motor korteksler arasındaki kısa kortiko-kortikal bağlantılar (U-şekilli yollar) tanımlanmıştır (20). Raij ve diğ. (2008), ikinci somatosensoryel korteksi hedef alan TMS' nin reaksiyon sürelerini hızlandırdığını; bunun da kortiko-kortikal bağlantıları arttırdığını ileri sürerek göstermiştir (15).

Son yapılan hayvan çalışmaları yeni beceriler kazandırılmada somatosensoryel ve motor kortikal beyin bölgelerinin sıkı ilişkiler içinde olduğunu göstermiştir (21).

Genel olarak klinik pratikte motor ve duyuusal bozukluklara yol açan beyin lezyonları ile karşılaşmaktadır. Bu bozuklukların kombinasyonu olabileceği gibi sadece somatosensoryel yolların etkilenmesi sonucu da duyuusal bozukluklar beklenmektedir. Özellikle sadece motor inmede dahi bu iki bölgenin bağlantısallığının bozulması nedeniyle sensorimotor diskonneksiyon olabilmektedir (16, 22).

Somatosensoryel girdilerin fazlalaşması ile motor korteksin uyarılabilirliği değişebilmektedir (23). Hatta inme hastalarında subakut dönemde periferik somatosensoryel uyarımın verilerek ekstremitenin uyarılması motor fonksiyonların düzelmesini kolaylaştırdığı düşünülmektedir (24). Bunun yanında periferik fasiyal felci olan hastalarda duyu sinirlerinin sağlam olmasına rağmen somatosensoryel bozukluklar görülebilmektedir (25).

Somatomotor entegrasyon şu ana kadar tam olarak bilinmese de bu iki sistemin birbiri ile yakınca ilişkili olduğunu ve elde edilen verilerin bu bölgelerin birinde gözlenen bozukluğun diğerini etkileyebildiğini göstermektedir.

### **2.1.1. Duyusal Motor Entegrasyonun Elektrofizyolojik İncelemeleri: Kortikal uyarılabilirlik çalışmaları**

Duyusal-motor entegrasyon sürecinde motor kortikal uyarılabilirlikte değişiklikler modülasyon gerçekleşmektedir. Duyusal-motor entegrasyonda

milisaniyeler (ms) içinde gerçekleşen uyarılabilirlikle ilgili bu süreçlerin incelenmesi zamansal çözünürlüğü yüksek, *invivo* dolayısı ile de non-invazif yöntemleri gerekli kılmaktadır. Bu yönü ile TMS duyuşal-motor entegrasyonun incelenmesi için oldukça elverişli bir yöntemdir.

### **Transkraniyal Manyetik Uyarım**

Transkraniyal uyarım ilk olarak 1800'lü yılların sonuna doğru gündeme gelmiştir. Bu amaçla uygulanan ilk uyarımlar elektriksel uyarımla gerçekleştirilmiştir. Klinik olarak ilk uygulanabilir elektriksel uyarım ise 1980 yılında Morton ve Merton tarafından gerçekleştirilmiştir (26). Bu amaçla skalp altına rahatlıkla ulaşabilen yüksek kapasitif tek uyarım kullanılmışlardır. 1985 yılında ise transkraniyal manyetik uyarım Barker tarafından elektromanyetik uyarım sağlayan kapasitör olarak kullanıma sunulmuştur (27). Bu uyarım yöntemi ağrısızdır, girişimsel olmayan bir tekniktir. Kafa üstüne yerleştirilen bir kablo yardımıyla hızlı ve güçlü bir manyetik alan oluşturulup skalp altına geçen ağrısız bir uyarım sağlanmaktadır. Yuvarlak bir koil ("*coil*", bobin) genel olarak 14 cm çapında olup; oluşturduğu manyetik alan 1,5-2 cm derinliğe kadar ulaşabilmektedir. Oluşturulan manyetik alan 1,5-2 T gücündedir (28) (29). Sekiz şekilli koiller, iki halka kablodan oluşmaktadır. Her iki kablodan geçen akım birbirine ters yönde gelişmektedir. Bu akımlar dik açı ile daha fokal olarak bir uyarım sağlamaktadırlar. En fazla akımın iki halka ortasından geçtiği bilinmektedir (30). Çift konili şekilli koil ise daha derin bir uyarım sağlamak için kullanılmaktadır. 90-100 derece birbirine birleşik yuvarlak koilden oluşmaktadır. Skalp altında 4cm' e kadar manyetik alanı ulaştırdığı bilinmektedir.

Transkraniyal manyetik uyarımın elektriksel uyarımdan farkı koilin yüzeyinden manyetik uyarımın hemen uzaklaşarak dik açılı şekilde beyin yüzeyine ulaşmasıdır. Bu şekilde daha derin yerleşimli olan anatomik bölgelerin uyarımını sağlamaktadır (31).

Transkraniyal manyetik uyarım ile serebral korteksin uyarımı diğer sinir sistemi uyarımlarından farklılık göstermektedir. Periferik sinirler ve spinal segmentlere göre daha çok akson uyarımı gerçekleşmektedir. Kortikal uyarım ile sadece eksitator etkili nöronlar değil, inhibitör etkili olan nöronlar da uyarılmaktadır.

Birbirinden uzak olan alanların bağlantısallığı TMS yardımıyla araştırılabilmektedir. Bunun dışında ardışık sinir uyarımı ile daha uzun etkili olabilecek nöroplastik sonuçlar elde edilebilmektedir (30).

Tek bir TMS uyarımı M1 üzerine sağlandığında aşağıya doğru inen kortikospinal bağlantılar servikal spinal seviyede kaydedilebilmektedir. Bu potansiyeller korteks uyarımı sonrası kortikospinal yolak inen lifleri üzerinden kayıtlanabilmektedir (32).

Operasyon esnasında MEP'lerin inen liflerini servikal seviyede kaydetmek için epidural elektrotlar daha önceki çalışmalarda kullanılmıştır ve D-dalgası, ardından II ve I-dalgalarını içeren bir MEP yanıtlarının oluştuğu gözlenerek kayıtlanmıştır (33).

### **Motor uyarılmış potansiyeller (“*Motor Evoked Potentials*”): MEP)**

TMS uygulaması ile ilgili değerlendirme MEP amplitüdü ve latans değerleri üzerinden yapılmaktadır. Sağlıklı bireylerde artan TMS uyarım şiddetleri ile MEP amplitüdü artmaktadır (30).

Yüksek bir uyarım seviyesine ulaştıktan sonra MEP amplitüdü ise daha az artarak sonuçta belli bir değerde kalmaktadır. Amaç optimal MEP yanıtlarını tayin etmek için kullanılması gereken uyarım şiddeti maksimum MEP elde ederken, en düşük seviyede TMS uyarımı vermektir. TMS için MEP kayıtları, elektriksel uyarımlardaki gibi yüzeysel elektrotlarla yapılmaktadır. TMS ve elektriksel uyarımla incelenen MEP yanıtlarında bazı farklılıklar vardır (34).

TMS ile MEP yanıtı kasta motor ünitelerin desenkron olarak uyarılması ile elde edilir. TMS ile kortikospinal yolağın zamansal olarak dağılık (“dispers”) olarak uyarılması sağlanır. Bu desenkronizasyon durumu kortikomotor nöron havuzunun periferik motor nöron aksonlarının, aksiyon potansiyeli oluşturabilecek farklı eşik değerlerde bulunması ile de ilgilidir (35).

Her TMS uyarımında desenkronizasyon derecesi alt ekstremitelerde spinal ve kortikal özellikler gereği daha da fazladır. Desenkronize kas kasılmasının oluşması

nedeniyle TMS ile elde edilen MEP yanıtı, elektriksel uyarıma göre daha düşük amplitüdü ve daha polifazik görünümündedir. Daha yüksek uyarım şiddetlerinde TMS uyarımı ile hızlı ileten kortikospinal yol lifleri aktive olup; kısa süreli ve daha büyük MEP yanıtları elde edilir. MEP yanıtının değerlendirmesinde teknik olarak sinir iletimi çalışmalarında kullanılan standartlar kullanılmaktadır. Düşük frekans geçiş filtresi 2000Hz üstünde, yüksek frekans filtresi 1 Hz üstünde ayarlanmalıdır. Örnekleme frekansı 4000- 5000 Hz olarak ayarlanmalıdır. Empedans kayıt değeri  $5k\Omega$  altında olmalıdır. EMG traseleri en az 50 ms önce ve 100 ms sonra kayıtlanabilir olmalıdır (30).

MEP amplitüdü genellikle en yüksek negatif tepe ile en yüksek pozitif tepe arasında (tepeden tepeye) ölçülmektedir (30). MEP latans değeri ise temel çizgiden (“baseline”) ilk sapma olarak değerlendirilir ve en kısa latans değeri olarak belirlenir. MEP süresi ise genellikle çok kullanılan bir parametre değildir (30).

Daha yüksek uyarım yoğunluğu koşulları altında, TMS daha fazla kortikospinal nöron ve motor ünite deşarjlarının senkronizasyonunu elde etme eğilimindedir ve bu da daha yüksek MEP yanıtı verir (36).

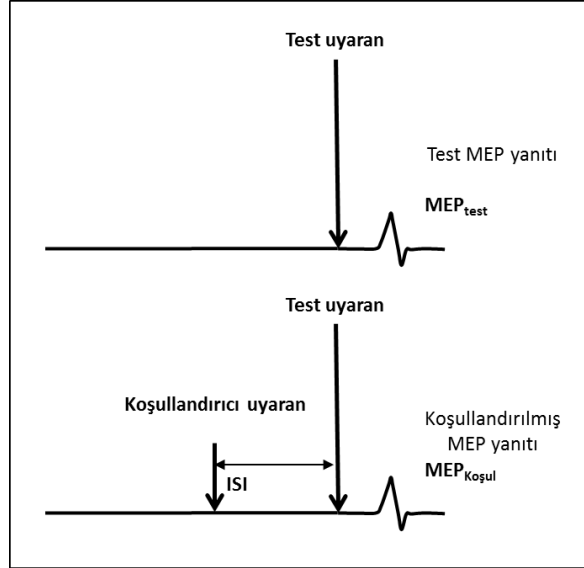
### **İstirahat motor eşik değeri**

Klinik olarak TMS'nin kullanımı sırasında ilk hedef kayıt alınması kas için kortikomotor eşik değerin belirlenmesidir. Motor eşik değeri, hem spinal seviyede hem de kortikal seviyede uyarılabilirlik ölçüsünü göstermektedir. Genellikle kas kasılması olmaksızın istirahat sırasında belirlenebilen bir ölçümdür. Buna istirahat motor eşik değeri denilmektedir (30). Motor eşik değeri hesaplaması aynı zamanda hafif kasılma esnasında maksimal kasılmanın % 20 si kadar olacak şekilde de hesaplanabilmektedir. Bu da aktif motor eşik değeri olarak isimlendirilmektedir (30). Uluslararası klinik nörofizyoloji komitesinin 1994 yılında hazırladığı tasarıya göre motor eşik değeri, kas üzerinde 10 uyarıdan en az 5'inde MEP oluşturan en düşük TMS stimulator çıktısının yüzde olarak değeridir (37). MEP amplitüdünün tepeden tepeye değerinin  $50 \mu V$  'un üstünde olması istenmektedir.  $50 \mu V$  altında olan potansiyeller gürültüden ayrılması zordur. Aktif motor eşik değeri değerlendirilmesi esnasında MEP'lerin istemli kas

kasılması ile karışmasının önlemek için ise sınır olarak 200 $\mu$ V civarında hafif bir kontraksiyon kabul edilmektedir. Birçok laboratuvar da bu yöntemler kullanılmaktadır.

Piramidal hücrelerin ve spinal motor nöronların fizyolojik uyarılabilirlik değişkenliğini tahmin etmek kolay olmamaktadır (35). Her birey için uyarlanmış ayrı bir eşik değerlendirmesi yapılmaktadır. Normal popülasyonda standart şekilde yapılmasına rağmen istirahat kortikal motor eşik değeri bireyler arasında değişebilmektedir (38). Bireylerin hemisferleri arasında da değişiklik göstermektedir (39). Bu değişkenliğin nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte genetik temellere dayandırıldığı düşünülmektedir (40). Yine, her ölçümde aynı kişi içerisinde değişkenlik gösterebilmektedir. Eşik değeri deney düzeni, katılımcının oturup oturmaması, yaş, hedef kas ile değişiklik göstermektedir. Tanısal alanda kullanımı bireyler arası ve aynı birey içinde değişkenlik göstermesi açısından düşüktür (38, 41). Tanısal değeri düşük olmakla birlikte nörofizyolojik çalışmalara entegrasyonu sağlanmıştır. Spinal ve kortikal düzeyde bazı hastalıklarda motor eşik değerinin artmış olduğu bilinmektedir. İlaç kullanımı ile birlikte uyarılabilirlik değişkenliği bilinmektedir. Özellikle sodyum kanal blokajı yapan ilaç kullanımı ile birlikte motor eşik değerlerinin arttığı düşünülmektedir (30). Sodyum kanal blokajı yapan ilaçların bunda etkili olduğu bilinmektedir (42). Eksitator glutamaterjik sinapsların rol aldığı kortikokortikal bağlantıların da kortikal motor eşik değerini değiştirdiği bilinmektedir (43). Kafatası kemiklerinin kalınlığı buna ayrı bir sebep olarak gösterilmektedir (44). Hedef kasa kadar giden kortikal aksonların yoğunluğu ve sayısı buna katkı sağlamaktadır. Bunun en fazla el motor alanında olduğu düşünülmektedir (45). Kortikal motor eşik; inmede, ALS'de ya da spinal kord hasarlanmasında motor nöronlarda belli miktarda kortikospinal motor nöron sayısı düşünce artmaktadır.

İstirahat eşik değerinin %140'ı kadar bir yoğunlukta uygulanan TMS'den elde edilen MEP amplitütü oldukça kompleks ve indirekt TMS ile aktive olan I dalgalarının ölçümü olarak yansır.



Şekil 2.1. Koşullayıcı uyarı kullanarak gerçekleştirilmiş çift uyarımlı TMS örneği

### Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon (SAI)

Afferent inhibisyon; duysal afferent bir girdi ile ilgili kasa giden motor yanıtın inhibe edilmesidir. Elektriksel olarak sinir uyarımı ile TMS'nin motor korteks üzerindeki uyarımının birlikte kullanımına dayanır. Kayıtlamalar hedef kasın üzerinden elde edilir. TMS öncesinde değişik zaman aralıklarında ("interstimulus interval": ISI) koşullandırıcı olarak verilen elektriksel uyarım MEP yanıtını inhibe ya da fasilite eder. ISI' ya bağlı olarak SAI ve LAI şeklinde iki afferent inhibisyon tipi bulunmaktadır (17, 18).

SAI ve LAI nörolojik hastalıklarda ortaya çıkan duysal-motor kontrol bozukluklarının araştırmasında kullanılan parametreler haline gelmiştir. SAI' nin hangi interstimulus aralığında uyarımla yapıldığı genel olarak uyarılan sinir popülasyonu kompozisyonunu değiştirmektedir. El ikinci parmak uyarımı abdüktör pollisi brevis (APB) ve 1. dorsal interosseos kaslarında (1.DI) 20ms'den, 50 ms'ye kadar zaman aralıklarında SAI geliştirmektedir (18, 46). El 5. parmağından uyarımla beraber addüktör digiti minimi kasından kayıtlarla SAI 20 ms den 45 ms kadar zaman aralıklarında gelişmektedir (46, 47). Bilek üzerinden mikst sinir uyarımı ile birlikte daha kısa sürelerde 1.DI ve APB kaslarında 18-28 ms arasında SAI saptanmaktadır (17). Bu inhibisyon; hem mikst tipteki hem de kutanöz bölgedeki sinir hücrelerinin geniş iletim yelpazesine sahip olan liflerden oluşmaktadır. Mikst tipte olan sinir

uyarılarıyla daha hızlı ileten lifler aktive olmaktadır. SAI daha yüksek median sinir uyarımı şiddeti ile artmaktadır. Mikst tipte ulnar ve median sinir uyarımı ile duyuşal eşik değerdan kas hareketi gözlenen uyarım miktarına ulaşılması ile artar (48). Benzer olarak median sinir uyarımının duyuşal uyarım eşik değerdinin üç katı kadar uyarım ile gerçekleştirildiğinde SAI' nin arttığı bilinmektedir (49).

SAI' nin amplitüdü TMS şiddeti ile birlikte azalır (50). Artan TMS şiddetlerinde uyarımlar kortikal büyük volümdeki piramidal nöronların uyarımını sağlar. Böylece periferik afferent uyarım büyük kortikospinal nöron popülasyonunun daha azını inhibe etmek üzere ulaşır.

SAI' nin oluşmasında asetilkolinin önemli rolü mevcuttur. Asetilkolin muskarinik antagonisti olan skopolaminin intravenöz uygulanması ile SAI' nin azaldığı bilinmektedir (51). Asetilkolin esteraz inhibitör kullanımı SAI değerdinde artışı sağlar (52). Diğer yandan GABA A reseptör agonistleri de (benzodiazepinler) SAI'yi azaltmaktadır (53).

SAI' nin nöral afferent yolları tam olarak anlaşılması değerdildir. SAI' nin M1' e kolinerjik paramedian talamik nükleus üzerinden talamokortikal projeksiyonlarla olduğu bilinmektedir (52). Buna bir destek de TMS uygulanan hemisferle aynı tarafta talamik inmesi olan hastalarında N20 normal olduğu halde SAI engellemesi gözlenmesidir (54). Bu çalışmalar direkt talamik-M1 arası projeksiyonların SAI gelişmesinde önemli olduğunu sağlamıştır. Alternatif olarak SAI'nin; S1'den başlayan M1de sonlanan bir bağlantı ile gerçekleştiği öne sürülmüştür (55), (56). M1'de ye alan tabaka V' de bulunan piramidal nöronları inhibe eden ara nöronların görev aldığı düşünölmektedir (57). Bu görüşe destek olan çalışmalarda nöroplastisite protokolleri kullanılmıştır. Devamlı teta burst uyarım '*continuous theta burst stimulation (cTBS)*' un primer somatosensoryel korteks (S1) üzerine uygulanması ve S1'e '*repetitive paired associative stimulation (rPAS)*' uygulaması ile SAI'nin düştüğünün gösterilmiştir (58) (59).

SAI, M1'de geç indirekt (I) dalgalarının inhibisyonuna bağılı ortaya çıkması sonucu gelişmektedir (17). Özellikle kortikospinal yolun inen lifleriyle motor nöron



uyarımı sonrasında epidural olarak kayıtlanmış I2 ve I3 dalgalarının inhibe edilmesiyle gelişir (17).

## 2.2. Somatosensoryel sistem

Somatosensoryel bilginin algılanması ve yorumlanması insan hayatı için gerekliliklerdendir. Klasik olarak duyuşal sistem, beş duyu sisteminden birisidir. İçinde dokunma, basınç, titreşim, sıcaklık, ağrı gibi modaliteleri içeren kompleks bir sistemdir. Bu modaliteler en son organ olan deriden reseptörler aracılığıyla başlayarak, proksimale doğru ilerleyen duyuşal sinirler ve spinal yollar aracılığıyla talamus ve parietal kortekse yolcuğunu tamamlar (60).

Titreşim, cilt germe, dokunma, sıcaklık, ağrı hislerini algılayan reseptörler farklılık gösterir. Ağrı ve sıcaklık hissi derideki serbest sinir uçlarıyla algılanmaktadır. Hafif dokunma Merkel reseptörleri, kapsüllenmiş mekanoreseptörlerle taşınmaktadır. Kapsüllenmiş mekanoreseptörler (Pacini, Meissner, Ruffini) dokunma, basınç, titreşim ve yüzeyel gerginlik hakkında bilgi sağlamaktadır (61), (62).

Sensoryel bilgi 4 değişik yolak ile bilgi akışını santral sinir sistemine sağlamaktadır (63).

1. Propriyoseptif duyu ve ayırıcı dokunma duyusunu mediyal lemniskal yolak ile iletmektedir.

Dorsal kök ganglionundaki duyu hücre gövdesi bulunan sinirler tarafından medulla spinalisin aynı tarafta medulla spinalisin arka kordonundan çaprazlaşmadan yukarı doğru seyrederek. Arka kordonda seyri ile medulla oblongatada alt ekstremitenin için nükleus grasilis, üst ekstremitenin için nükleus kuneatusta sinaps yapar. Buradan çıkan nöronlar ise karşı tarafa geçişini çaprazlaşarak tamamlarlar. Bu yolak talamusun ventral posterior lateral (VPL) çekirdeğinde sonlanır. Burada üçüncü sinapsını yapan nöronlar postsantral girusta sonlanır.

2. Ağrı ve ısı duyusu spinotalamik yolak ile iletimini sağlamaktadır. Periferik olarak algılanan ağrı-ısı duyusu dorsal kök ganglionundaki hücre gövdesi ile medulla

spinalise girerken marjinal nükleusda sinaps yapar. Marjinal nükleusun aksonları medulla spinaliste aynı segmentte karşı tarafa geçerek spinotalamik yolak aracılığıyla yukarı doğru uzanır. Bazı afferent lifler beyin sapı retiküler formasyon ve orta beyinde periakuaduktal gri cevherde sinaps yapar. Büyük çoğunluk ise talamusun VPL ve intralaminar çekirdeğinde sonlanır. Talamik aksonlar internal kapsülün posterior bacağından geçerek kortikal yüzeyde postsantral gyrusta sonlanır.

3. Yüzün ayırıcı dokunma ve propriyoseptif duyusunu ana trigeminal somatosensoriyel yolak sağlar. Trigeminal duyuşal lifler ponstaki trigeminal nükleusa liflerini ulaştırır. Buradan çıkan aksonlar çaprazlaşarak karşı tarafta ventral lemniskal yol olarak talamusun ventral posterior medial (VPM) çekirdeğinde sonlanır. Buradan çıkan aksonlar da internal kapsülün posterior bacağından geçerek yukarı doğru uzanır ve primer somatosensoriyel kortekste sonlanır.

4. Yüzün ağrı, ısı hissini spinal trigeminal yolak sağlamaktadır.

Trigeminal sinirin ponstaki çekirdeğine somatosensoriyel bilgi ulaştırılır. Çekirdekten çıkan lifler çaprazlaşarak yukarı doğru talamusun VPM nükleusunda sonlanır. Buradan internal kapsülün arka bacağından geçerek somatosensoriyel kortekste sonlanır.

Somatosensoriyel korteksin organizasyonunun ve diğer beyin ağları ile etkileşiminin değerlendirilmesi anatomik, fonksiyonel MRI, magnetoensalografi, EEG çalışmalarına dayanmaktadır. Birçok duyuşal bilgi postsantral gyrusta yer alan primer somatosensoriyel kortekse talamusun VPL çekirdeğinden projeksiyonlar ile sağlanmaktadır. Bu bölge Brodmann 3a,3b,2,1 alanlarını içermektedir. Bu alanlar değişik histolojik özelliklere sahiptir. Özellikle vücuttaki hassasiyetlerine göre yerleşimler değişmektedir. Örneğin dudak parmak ucu alanları daha geniş temsil alanlarına sahiptir. Talamik projeksiyonların büyük bölümünün 3a bölgesinden girdiği kabul edilir. Bu üç yapının hiyerarşik olarak birbirine bağlantısalılığının olduğu düşünülmektedir (64).

Somatosensoriyel II (SII) alanı ise parietal korteksin inferior lobulünde bulunmaktadır. Brodmanın 40. alanı supramarjinal grusta yer almaktadır. Ana duyuşal girdi kaynağı SI alanı da olsa talamustan ve karşı taraftaki SII alanlarında girdiler de almaktadır (65), (66).

Bu alan somatosensoryel diğer duyu modalitelerinin entegrasyonunu sağlayarak yüksek düzey somatosensoryel işlemlerde görev alır (60, 62).

SI' in posteriora yer alan Brodmanın 5 ve 7 alanları yüksek düzey algı, motor planlamanın yapıldığı '*somatosensory association*' merkezidir.

İnsuler korteksin özellikle anterior kısmının nosiseptif duyuyla ilişki içinde, posterior kısmının ise nosiseptif olmayan duyuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (67, 68).

Son yıllardaki çalışmalarda ise; ağrısız somatosensoryel uyarıyı ileten iki somatosensoryel yolak tarif edilmiştir. Her iki yolak da talamustan SI e giderken, içlerinden bir yolak SII' ye oradan da posterior insulaya, daha da sonra ise posterior parietal kortekse doğru gidip sonlandığı gözlenmiştir. Ayrıca, iki yolağın da kontralateral hemisferdeki somatosensoryel sistemle etkileşimde olduğu düşünülmektedir (69).

Diğer modalitelerden farklı olarak en büyük özelliği diğer duyu sistemlerle oldukça bağlantısallığının ve etkileşiminin fazla olmasıdır. Örneğin, görsel bilgi ile duyu bilginin yorumlanması değişebilmektedir (70), (71).

### **2.2.1. Somatosensoryel sistem Elektrofizyolojik İncelemeleri; Somatosensoryel uyarılmış potansiyeller ("*Somatosensory evoked potentials*"; SEP")**

SEP elektriksel olarak periferik bir uyarının verilmesi ile birlikte merkezi sinir sistemi üzerinde ortaya çıkan sinyallerin kayıtlanmasıdır. SEP değişik seviyelerdeki uyarı ile birlikte elde edilebilmektedir. Klinik pratikte üst ekstremiteler için transkutanöz olarak 0.2-2ms süre ile median sinir, alt ekstremiteler için ise posterior tibial sinir kullanılmaktadır. Kayıtlama bölgesi için spinal seviye (üst ekstremiteler için servikal, alt ekstremiteler için torakal) ve kortikal (Üst ekstremiteler için FPz, C3'/C4', alt ekstremiteler için Fpz, Cz) kayıtlamaları kullanılmaktadır. Median sinir uyarımı ile elde edilen servikal spinal potansiyeller N13, kortikal yanıtlar ise N20 potansiyeli olarak isimlendirilmektedir. Posterior tibial sinir uyarımıyla ise torakal segmentten kayıt N22 ve korteks için P40 olarak

bahsedilmektedir. Kayıtlamalardan elde edilen potansiyellerin amplitüt ve latans değerleri ölçülmektedir (72, 73).

### 2.3. Görsel duyuşal sistem

Görsel girdi yalnızca görsel kortikal aktiviteyi değil, aynı zamanda motor korteksi de dahil olmak üzere bağı alanların uyarılabilirliğini değıştirebilir (74, 75).

Görsel korteks, insanda her biri belirli bir rolü ve farklı fizyolojisi, bağlantısallığı ve hücreşel morfolojisine sahip 50'den fazla alanı içermektedir. Brodmann 1909'da kortikal yüzey alanları 52 bölgeye ayrılmıştır. 17.alan primer görsel alan ve 18. alan sekonder görsel alan olarak belirlenmiştir. İmmünohistokimyasal olarak, görsel kortikal bölgelerdeki farklı hücre tiplerinin diferansiyel dağılımını belirlemede önemli bir paradigma haline gelmiştir ve çeşitli türlerde daha kesin bir sınırlandırma sağlamıştır. Bunun en belirgin örneğı, baskın olarak bir kısım değışik alanlarda piramidal hücre tarafından eksprese edilen fosforile edilmemiş nörofilament proteindir (76). Daha da yakın zamanlarda gösterilen fosforile edilmemiş nörofilament proteini ise plastisite etkisi ile ilişkilendirilmiştir (77). Görsel uyarana verilmiş spasyal nöral tepkilerin durumu görsel kortekste retinotropik sınırları fonksiyonel olarak ayırmada kullanılır.

Görsel korteksin bağlantısallığı ve hiyerarşik işleme açısından karmaşıklığı, Felleman & Van Essen (1991) tarafından önerilen maymununun görsel kortikal bölgelerine ilişkin alanları ile gösterilmiştir (78). Manyetik rezonans ve difüzyon tensor görüntüleme çalışmaları talamokortikal haritalama ve kortiko-kortikal bağlantısallığını ortaya koymada katkı sağlamıştır (78, 79).

Memeli hayvanların beyinde ana görsel uyarımı işleyen iki adet yolak bulunmaktadır (80). Birinci yol, ventral yolak, nesnelere tanıma ve temsili ile ilişkilidir. Dorsal yolak ise, görsel-uzaysal, görsel-motor hareket bilgisi ile nesneden bağımsız olarak nesneyi tanımlama ile ilişkilendirilmiştir (80, 81). Her iki yolağın da düşük görsel girdileri hiyerarşik olarak kodlamaktadırlar (82). Her iki görsel yolakta ilk basamak V1 olarak tarif edilen görsel merkezdir.

En çok görsel işleme ilişkin parselizasyon bağlantılarının yönü iki paralel yönüne ilişkin genel kabul edilen Ungerleider ve Mishkin 1982' de ortaya attığı ‘iki akışlı’ hipotezidir. Bu sistem için kanıtlar, insan dışı primat fizyolojisi ve anatomisinin yanı sıra insan psikofiziksel ve lezyon çalışmalarından gelmektedir. Hipotezlerine göre; mekansal hareket vizyonunda uzmanlaşmış ve mekansal farkındalık ve eylemlerin rehberliğini içeren bir dorsal akış (okspitoparietal) ve nesnel vizyonu bir uzaysal akış (okspitotemporal) vardır. İnsan verilerinin çoğu, görsel korteks (agnosi) bölgelerinde spesifik lezyonların çalışmalarından elde edilmiştir. Dorsal akıntının eylemi yönettiği, ventral akıntının ise tanınmasını yönettiği bilinmektedir (83, 84). Bilinçli görme durumunun ventral akım yolu ile bağlantısallık sağlandığı gösterilmiştir. Her ne kadar bu hipotezler ve modellerin, görsel korteksin basitleştirilmiş tanımlaması olmasına rağmen, her iki akıma ayrılan alanların çoğunun gerçekten güçlü bir şekilde birbirine bağlı olduğu bilinmektedir (85, 86).

Retina fonksiyonu, ışığın, çubuk ve koni fotoreseptörleri yoluyla sinir uyarılarına dönüşmesi ve retinanın nöronal yapıları (amakrin, yatay, bipolar ve ganglion hücreleri) tarafından görsel bilgilerin kodlanmasından oluşur. Çubuklar gece görüşü için işlev görürken, koniler gündüz ve renk görüşü için çalışır (87). Uzun (L-koni), orta (M-koni) ve kısa (S-koni) dalga boylarına maksimum duyarlı olan üç tür koni, insandaki tüm gün ışığı görüşü için önemlidir. Fovea, en yüksek koni yoğunluğunu (190.000 / mm<sup>2</sup>) ve ganglion hücrelerinin baskın olduğu bölgedir. Çevreye doğru bu baskınlığı çubuk hücreleri alır. Retinanın çıktı hücreleri, retina görüntüsünü lateral genikulat nükleusa (LGN) ileten ganglion hücreleridir. LGN' nin parvoküler hücreli (P) katmanlarındaki hücrelerin yaklaşık%90'ı dalga boyu farklılıklarına karşı çarpıcı derecede duyarlıdır, oysa manyetik hücreli (M) katmanlardaki hücreler dalga boyu değişikliklerine karşı zayıf bir şekilde tepki göstermektedir (88, 89). V1 alanı primer görme merkezidir 17. alan olarak belirlenmiştir. V2 18. alan olarak bilinir. Anatomik olarak 19. alan geniştir; V3, V3a, VP (ventroposterior) değişik fonksiyonel alanlara ayrılmıştır. V 3a'nın daha çok hareket işlemede görev aldığı bilinmektedir (90).

Yüz algısına, inferior oksipital gyrus, fusiform gyrus, superior temporal sulkus, hipokampus, amigdala, inferior temporal gyrus ve orbitofrontal korteksi içeren dağıtılmış bir kortikal ağın aracılık ettiği bilinmektedir (91). V4, V8 alanlarının renk farkındalığı, renkli uyaranlarla aktive olduğu bilinmektedir. V5 alanının hareket farkındalığı ile ilgili olduğu bilinmektedir (92-96).

Maymunlar üzerinde yapılan çalışma, primer motor kortekste bulunan nöronların sadece %3 'ünün doğrudan görsel girdilere yanıt verdiğini bulmuştur (97). Bundan ziyade, premotor korteksin önünde bulunan prefrontal alan 8, görsel kortikal bölgelerden girdi alır ve doğrudan motor ön korteksine bağlanmaktadır (98) (99).

Maymun ve insan beyinlerinin birbirine benzemesi nedeniyle; (100) görsel uyarılabilirliğin motor korteksi dolaylı olarak etkilemesi ve prefrontal bölgeden kaynaklanan kortikokortikal bağlantılar vasıtasıyla aracılık etmesinin daha olası olduğu düşünülmektedir. Strigaro' nun yaptığı, iki korteks üzerinde eşleştirilmiş TMS kullanılarak motor korteks ve görsel korteks arasındaki etkileşim üzerine yapılmış bir çalışmada direkt visuomotor bağlantı mekanizması desteklenmemiştir (8).

### **2.3.1. Görsel Duyusal Sistemin Elektrofizyolojik İncelemeleri: Görsel Uyarılmış Potansiyeller (“*Visual Evoked Potentials*”): VEP)**

VEP'in görsel yollar ve görsel korteks dahil, insan görsel sisteminin fizyolojisi ve patofizyolojisinin araştırılmasında yararlı olduğu kabul edilmektedir (101).

1972 yılında ilk kez Halliday tarafından pattern VEP' ler optik nörit hastalarının tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Skalp üzerinden gelen görsel korteksin kaydedildiği kısa görsel uyaranlarla başlatılan elektriksel potansiyelleri ifade ederler. VEP dalga formları, elektroensefalogramdan (EEG) sinyal ortalaması alınarak çıkarılır. VEP' ler öncelikle görsel sinirlerin optik sinirler yoluyla retinadan beynin görsel korteksine kadar olan işlevsel bütünlüğünü ölçmek için kullanılır (101, 102).

VEP' ler, manyetik rezonans görüntüleme gibi tarama tekniklerinden ziyade optik yolların fonksiyonel bütünlüğünü daha iyi ölçmektedir. Klinik VEP' ler genellikle kalkarin fissürün üstündeki oksipital kafa derisinden kaydedilir. Bu bölge primer görsel korteksin en yakın yeridir (Brodmann bölgesi 17). Elektrot yerleştirmek için 10-20 uluslararası elektrot yerleştirme sistemi kullanılmaktadır. Orta oksipital elektrot konumu (OZ) ve santral (Cz) kullanılarak kayıtlama yapılmaktadır. Görsel uyarım için genellikle laboratuvarlarda paternli dama tahtası görüntüsü olan ekran kullanılmaktadır (103).

Bu amaçla ‘‘onset-offset VEP’’ ve flaş VEP de kullanılmaktadır. Flaş VEP uyarımı hastaya gözlük şeklinde giydirilerek gerçekleştirilen goggle gözlükleri ile uyarım sağlanarak yapılmaktadır.

#### **2.4. Görsel-Motor Entegrasyon**

Görsel-motor etkileşim fizyolojik plastisite mekanizmaları ile görsel girdinin motor çıktı oluşumuna dayanır. Motor görev gerçekleştirilirken görsel girdi ile beraber entegrasyon modülasyonu oluşturulur. Durağan ve hareketli cisimlerin algılanmasında, nesnelere tanımda, hareketin kontrolünde, mekânsal gezinme ve görsel olarak yönlendirilen eylemlerin kazanılmasında kortikokortikal potansiyel entegrasyon kullanılmaktadır. Görsel-motor entegrasyonu birleştiren fizyolojik süreçleri içeren motor çıkışına görsel girdiler ile birlikte doğru motor kontrolü plastisite mekanizmaları sayesinde sağlanmaktadır. Motor kontrolü uzun vadede plastik süreçlerini yansıtır, motor korteksinde güçlenme (‘‘*Long-term Potentiation*’’, LTP) veya depresyon (‘‘*Long-term depression*’’, LTD) ile gerçekleşir (104).

Yukarıdan aşağıya nöronal bağlantılar, kortikokortikal ve talamokortikal ağlarla ilişkilidir. Multimodal entegrasyon arkı ters bir üçgen şeklinde lateral oksipital kortekste yer alan ventrodorsal, dorso-dorsal oksipital korteks ile superior parietal alan (SPA), operkularum parietale 1 (OP1), frontal kortekste bulunan OP4 alanı ve ventral premotor korteks arasında nöral ağ yapısının etkileşimi bilinmektedir (11, 105).

Çoğu kortikokortikal bağlantılar eksitatör etkili olarak bilinmektedir. Oksipitalden gelen eksitatör etkili bağlantılar motor korteks içinde M1' in inhibitör ara nöronlarına etki ettiği düşünülmektedir. Bu görsel uyarının kısa latanslı intrakortikal inhibisyon ("Short interval intracortical inhibition", SICI) etkisi ile gösterilmiştir. SICI motor korteks üzerindeki GABA<sub>A</sub> erjik sistemin göstergesi olarak bilinmektedir (106). En az 40 ms arayla yapılan görsel koşullandırıcı uyarın ile sol M1 üzerindeki SICI etkisi artmıştır. Bu sonuç oksipital girdilerin M1 üzerinde inhibitör etkisini desteklemektedir (8).

Daha sonraki yıllarda ise oldukça hızlı görsel-motor bağlantısallık fotik refleks miyoklonus hastalarında tarif edilmiştir (107) (108). Kısa oksipito-motor iletim zamanı normal insanlardan farklı olarak fizyolojik bağlantısallığın hiperaktif olarak inhibitör etkili olmak yerine eksitatör sonuçla çalışması ile açıklanabilir. Benzer bağlantısallık fotosensitif epilepsilerde epileptik deşarjın yayılımını sağlamış olabilir (109, 110). Daha uzun latanslı görsel-motor etkiler de daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Tekrarlayan ardışık paternli VEP uyarınına, görsel stimulus başlangıcından 140-280 ms sonra olacak şekilde koşullanan TMS ile 40-140 ms sonra motor korteks üzerinde LTP ve LTD etkileri gösterilmiştir.

Çalışmalar fonksiyonel olarak değerlendirirken, genellikle iletim zamanının yanında görsel anatomik bilgi hakkında bilgi vermemektedir. Literatürde bazı difüzyon tensor görüntüleme çalışmalarında (12) ve anatomik disseksiyon çalışmalarında (111, 112) inferior fronto-oksipital fasikül aracılığıyla oksipital korteks ve diğer posterior alanlarla frontal alanlar arasında bağlantısallık gösterilmiştir. Hızlı görsel ileti, oksipitofrontal iletimini, superior longitudinal fasikül aracılığı ile gerçekleştirmektedir (113-115).

Görsel ve motor sistemler arasındaki ana bağlantı dorsal akım adı verilen bağlantı ile birlikte olmaktadır. Bağlantı ne kadar indirekt olarak belirlense de görsel uyarı motor kortekse kısa süre içerisinde ulaşır. Görsel korteksten gelen bağlantısallık motor korteksi modüle edebilir. Genelde geçmişteki çalışmalarda en büyük problem görsel girdinin zamanının belirlenmesidir.



Erken görsel-motor entegrasyona premotor-motor bağlantısallık katkıda bulunmaktadır. Bu hızlı oksipitofrontal görsel input iletimi superior longitudinal fasikülüs tarafından gerçekleştirdiği bilinmektedir (116-118). Görsel uyarıya cevap veren nöronların premotor korteks, supplementer motor alan, prefrontal korteks, frontal oküler alanlara direkt etkisi gösterilmemiştir (119).

#### **2.4.1. Görsel-Motor Entegrasyonun Elektrofizyolojik İncelemeleri**

İnsanlarda direkt olarak görsel bilginin motor korteks üzerine etkisini araştıran göreceli olarak yapılmış az sayıda çalışma bulunmaktadır. Daha önceki çalışmalar, fotik refleks miyoklonus hastalarında flash ışığın jeneralize myoklonik nöbetleri tetiklemesi ile ilgili yapılmıştır (108, 120). Artieda & Obeso 1993 yılında yaptığı çalışmada 1 Hz görsel flaş uyarımla motor korteks üzerinden direkt uyarıma göre uyarımın 7 ms de gecikmeli olarak kas üzerinde etkisinin olduğunu gözlemlemiştir. Sağlıklı bireylerde flaş ışık sonrasında motor korteks üzerinden uyarımla motor korteks uyarılabilirliğinde değişme çalışılmış ve flaş uyarımdan 55-70 ms sonra motor korteks üzerinden TMS uyarımının inhibitör etkisinin olduğu bilinmektedir (121).

Göz durumunun açık ya da kapalı olması TMS üzerindeki etkisi sonuç yorumlaması için çok önemli olabilir (122). TMS çalışmalarında, araştırmacılar genel olarak katılımcılardan, deneysel tasarıma göre özel olarak gerekli olmadıkça hiçbir şey düşünmeden dinlenmelerini ve hiçbir şey düşünmemelerini istemektedirler. Literatürde gözler açık pozisyona göre, gözlerin kapalı durumunda daha düşük motor uyarılmış potansiyel (MEP) eşiği; çok daha yüksek MEP yanıtları elde edildiği bildirilmiştir (123). Gözler kapalı durumuyla karşılaştırıldığında, gözler açık halde daha yüksek uyarma yoğunluğunda daha büyük bir MEP içeren daha dik bir uyarım-yanıt eğrisi elde edildiğini belirten ve gözlerin kapalı olması kortikal devrelerin toplanmasını etkileyebileceğini tartışan çalışmalar da bulunmaktadır (124).

#### **2.4.2. Görsel-Somatosensoriyel-Motor Entegrasyon**

Kortikospinal yolak uyarılabilirliği işitsel (125), somatosensoriyel (17), görsel (121) ya da tat (126) gibi birçok duyuşal girdiler ile değişebilmektedir. Muhtemelen bu durum kol ve bacak motor hareketi esnasında sensorimotor birleşmeyi sağlamaktadır (127). Somatosensoriyel girdiler motor korteks üzerinde daha fazla yer tutarken; görsel uyarıların daha az nöron grupları ile temsil edildikleri bilinmektedir (97). Bu görsel girdiler somatosensoriyel girdilere göre daha zayıf ve indirekt olarak bağlantısallık sağladığı gösterilmiştir.

Migren görsel aurası gibi kortikal yayılan depressyon patofizyolojisi kabul edilen bir hastalıkta da; genellikle duyuşal semptomlar; görsel semptomlardan sonra gelişmektedir (128). Bunu desteklemek için bazı nörogörüntüleme çalışmalarında somatosensoriyel ve görsel korteksin sağlıklı gönüllülere göre kortikal kalınlığının incelendiği belirlenmiştir (129). Bu durum da görsel-somatosensoriyel motor entegrasyonun yakın ilişkisine örnektir.

### **2.4.3. Görsel-Somatosensoriyel-Motor Entegrasyonun Elektrofizyolojik İncelemeleri**

Görsel, sensoriyel, motor entegrasyonunun elektrofizyolojik incelemelerini içeren çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmada, somatosensoriyel-görsel etkileşimin M1 motor alanı üzerine olan etkisinin çalışılması amaçlanmıştır. Bu amaçla SAI ile görsel uyarım birlikte kullanılmıştır. TMS ile incelenen, oksipital ve motor korteksin uyarılmasını sağlayan çift koille yapılmış bir çalışmada; oksipital TMS' nin oksipito-motor korteks bağlantısallığını aktive edebildiği gösterilmiştir. 40 ms olarak belirlenen ISI değerinin görsel-motor bir görev esnasında fasilitasyona değişim gösterdiği, 18 ms ISI değerinde ise herhangi bir değişiklik göstermediği gözlenmiştir. Aynı paradigmada işitsel-motor bağlantısallık değişikliğinin olmadığı da gösterilmiştir (8).

Ayrıca konjenital körlüğü olan hastalarda N20 kortikal potansiyel latansının normal ancak, amplitütünün daha yüksek olduğu, bunun da somatosensoriyel korteks aktivitesinin görme kaybı olmayan bireylere göre daha gelişmiş olduğu ile ilişkilendirilmiştir (10).

Görsel ve sensoriyel motor entegrasyonunun elektrofizyolojik incelemelerini içeren çalışma ise bulunmamaktadır. Bu çalışmada, somatosensoriyel-görsel etkileşimin M1 motor alanı üzerine olan etkisinin çalışılması amaçlanmıştır. Bu amaçla; periferik elektriksel uyarım ile görsel uyarım birlikte kullanılarak iki özel korteks bölgesinden, yani hem görsel korteks hem de somatosensoriyel korteksin çıktılarının motor uyarılabilirlik sistemi üzerine etkisi birlikte değerlendirilmiştir.

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Katılımcılar

Çalışmaya katılmayı kabul eden 14 (6 kadın, 8 erkek) erişkin gönüllü ve sağlıklı birey çalışmaya dâhil edilmiştir. Bireylerin tümüne aydınlatılmış onam formu okunup anlatılarak, imzalamaları istenmiştir. Çalışma için Hacettepe Üniversitesi Girişimsel olmayan etik kurulunda onay alınmıştır. Çalışmanın etik kurul onay numarası GO 17/1001-13 'tür.

Tüm bireyler ilaç kullanımı ve nörolojik hastalıklar açısından sorgulanmıştır. İlaç kullanımı ve ek nörolojik hastalığı olan bireyler çalışma dışında tutulmuştur.

Çalışmaya katılan bireyler TMS kontrendikasyonları açısından değerlendirilmiş, kontraendikasyonu olmayan bireyler çalışmaya alınmıştır.

#### 3.2. Elektrofizyolojik Çalışmalar

- i. Çalışmalar bireyler sedyede uzanır pozisyonda iken gerçekleştirilmiştir.
- ii. Bireylerin hepsinde çalışmalar gün içi 12:00-18:00 saatleri arasında gerçekleştirilmiştir.
- iii. Elektrofizyolojik çalışmalar sırasında sinyallerin kaydı, amplifikasyonu, depolanması ve analizi Neuropack (Nihon Kohden, Japonya) EMG cihazı ile gerçekleştirilmiştir. Cihazın yüksek frekans filtresi 5 KHz, düşük frekans filtresi 10 Hz olarak ayarlanmıştır.
- iv. TMS uyarımı MagPro-X100 stimulator cihazı (Medtronic A/S, Copenhagen, Denmark) cihazı ve 8 şeklinde fokal uyarım veren koil (MCF-B65) ile gerçekleştirilmiştir.



Şekil 3.1. Çalışmada kullanılan sekiz şekilli koil (MCF-B65)

- v. Başın üzerine, üzerinde marker kalem ile işaretlemeye uygun elastik bir bone takılmıştır.
- vi. Elektriksel stimülatör olarak Neuropack (Nihon Kohden, Japonya) cihazı kullanılmıştır.
- vii. Goggle VEP uyarımları için Medtronic goggle gözlükler kullanılarak Nihon kohden EMG cihazı ile stimülasyonu yapılmıştır.



Şekil 3.2. Çalışmada kullanılan goggle-led uyarımını sağlayan gözlükler

### 3.2.1. İstirahat motor eşiğın (İME) belirlenmesi

Bireylerin dominant hemisferin kontralateralindeki 1.DI kasının ortasına cilt üzerine aktif, aynı kasın tendonuna cilt üzerine referans ve aktif elektrotun proksimaline cilt üzerine toprak Ag-AgCl yüzeyel kayıt elektrotları yerleştirilmiştir.

- I. 1.DI kası için motor korteks üzerinde uyarım noktasının belirlenmesi
  - i. 1.DI kasının tahmini kortikal motor temsil alanına;
  - ii. TMS uyarım şiddetti cihazın %30'undan başlayıp %2'lik artışlar ile
  - iii. coil orta hattı ile kafa üzerindeki hat üzerindeki çizgi açısının 45 derece olacak şekilde,
  - iv. posterior-anterior yönlenmiş akım yönünde,

- v. tekli TMS uyarımları verilerek yüzeyel elektrotlar ile MEP yanıtı elde edilmeye çalışılmıştır. MEP yanıtının sabit kaldığı minimum uyarım şiddeti saptanmıştır.
- II. Kafa üzerinde coil pozisyonunda 1 cm' lik yer değişiklikleri yapılarak, saptanan uyarım şiddetinde 1.DI kası için maksimum MEP amplitüdünün elde edildiği optimal skalp pozisyonu bulunarak bone üzerinde işaretlenmiştir. TMS koili çalışma süresince kafa üzerinde saptanan ve işaretlenen hot spot uyarım noktasında sabitlenmiştir
- III. 1.DI kası hotspot noktasında gerçekleştirilen 10 uyarımdan en az beşinde 50 mikrovolttan büyük tepe-tepe amplitüdünde MEP oluşturan en düşük tekli TMS uyarım şiddeti olarak istirahat motor eşik değeri saptanmıştır (37).

### **3.2.2. Median motor sinirin elektriksel eşik değerinin saptanması**

Bireylerin dominant hemisferin kontralateralindeki median sinir el bileğinden yüzeyel elektrik stimülatörü ile uyarılarak abdüktör pollisis brevis kasında kas seğirmesinin olduğu en düşük uyarım şiddeti median motor sinir eşik değeri olarak saptanmıştır.



Şekil 3.3. Bir gönüllü birey testi esnasındaki koil oryantasyonunun örneği

### 3.2.3. Deney Düzeni

#### Deney durumlarının tanımlanması

Goggle uyarımı ile TMS uyarımı arasındaki süreye (ISI) göre 8 farklı deney durumu tasarlanmıştır. ISI'lar 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120 ms olarak seçilmiş ve deney durumları bu ISI'lara göre aşağıdaki şekilde isimlendirilmiştir.

**1\_DeneyISI\_50**

**2\_DeneyISI\_60**

**3\_DeneyISI\_70**

**4\_DeneyISI\_80**

**5\_DeneyISI\_90**

**6\_DeneyISI\_100**



## 7\_Deney<sub>ISI\_110</sub>

## 8\_Deney<sub>ISI\_120</sub>

### **Deney durumları için kullanılan test ve koşullandırıcı uyarım paradigmalarının ve parametrelerin tanımlanması**

Deney durumları sırasında median sinirin el bileğinden elektriksel, goggle VEP şeklinde görsel ve TMS şeklinde kortikal olmak üzere üç değişik uyarım gerçekleştirilmiştir. Her deney durumu için aşağıda tanımlanan test ve koşullandırıcı uyarımlar kullanılmıştır.

#### **1. Test uyarımı tanımlanması**

Test MEP yanıtı

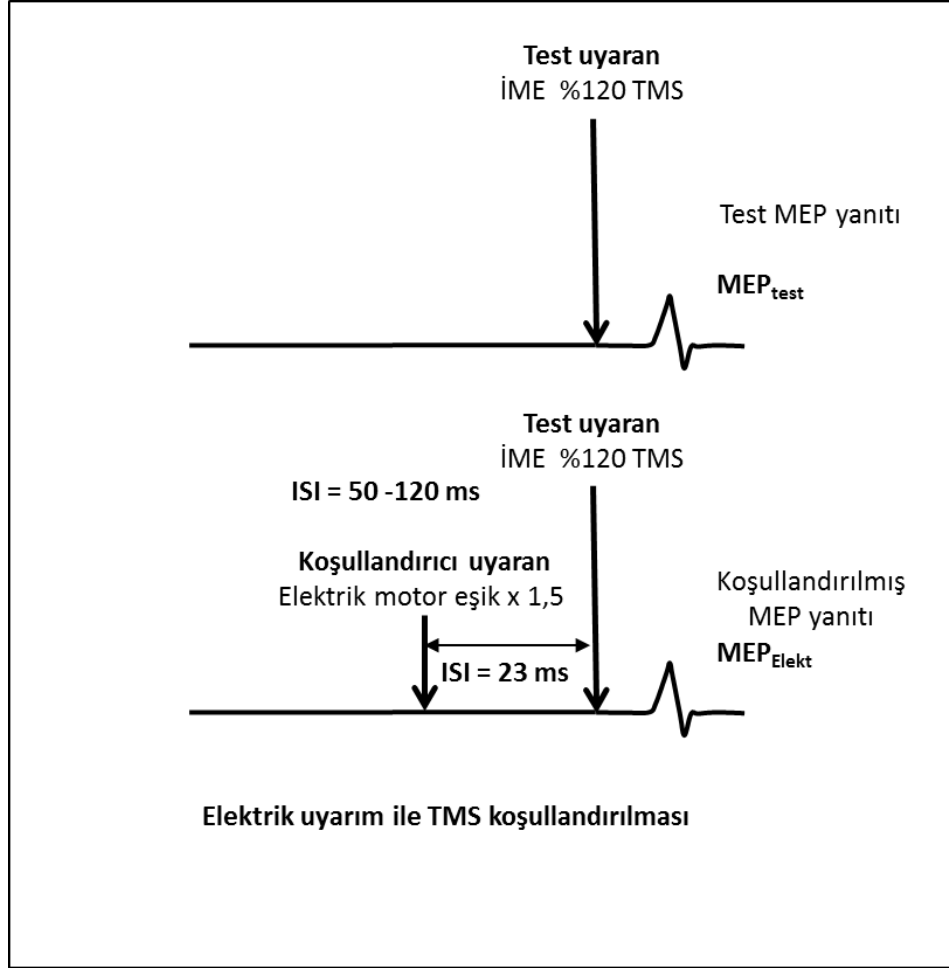
Her deney durumu-ISI değeri için test uyarımı tek başına TMS uyarımı şeklinde gerçekleştirilmiş ve elde edilen MEP amplitüdü tepeden-tepeye ölçülerek  $MEP_{test}$  değeri elde edilmiştir.

#### **2. Koşullandırıcı uyarım paradigmalarının tanımlanması**

Her deney durumu-ISI değeri için farklı koşullandırıcı uyarımlar aşağıdaki şekilde gerçekleştirilmiştir.

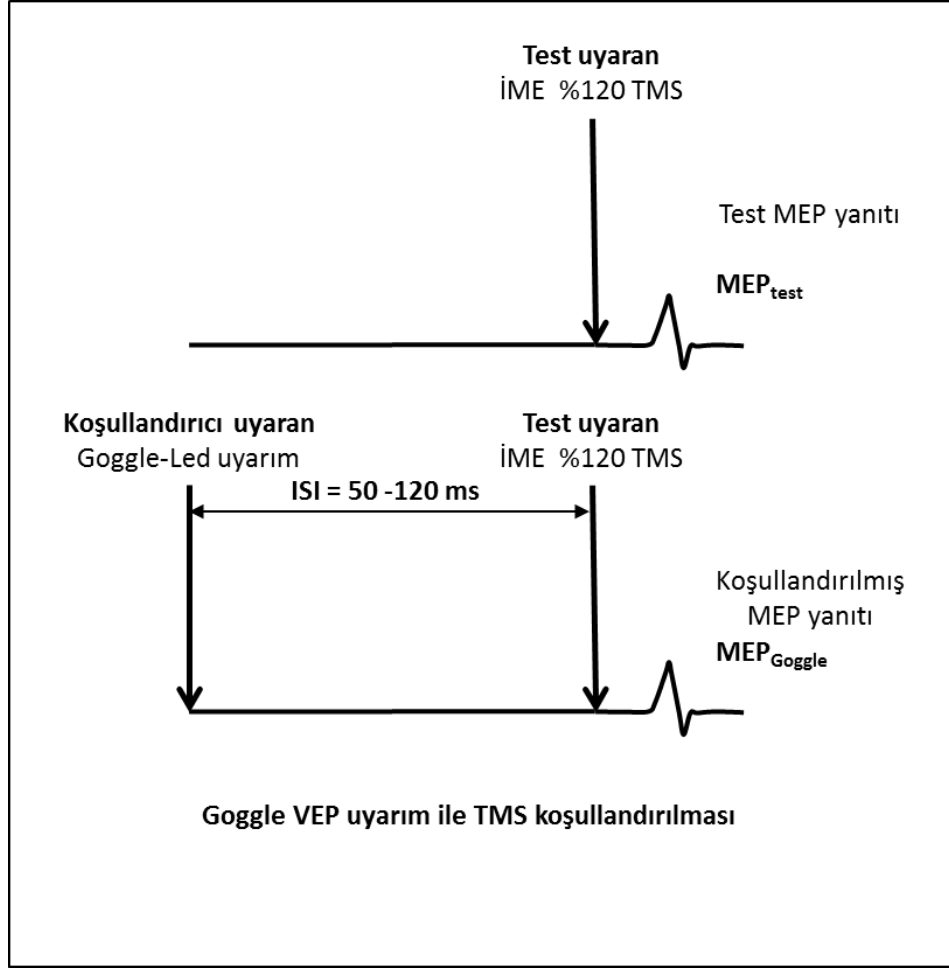
##### **i. Elektriksel uyarım ile TMS koşullandırılması**

Her deney durumu-ISI değeri için elektriksel uyarım ardından 23 ms sonra TMS uyarımı gerçekleştirilmiş ve elde edilen MEP amplitüdü tepeden-tepeye ölçülerek bu koşullandırmanın oluşturduğu modülasyonu yansıtan  $MEP_{Elekt}$  parametresi elde edilmiştir.



Şekil 3.4. Elektrik uyarımının koşullanması ile TMS uygulaması örneği (SAI)

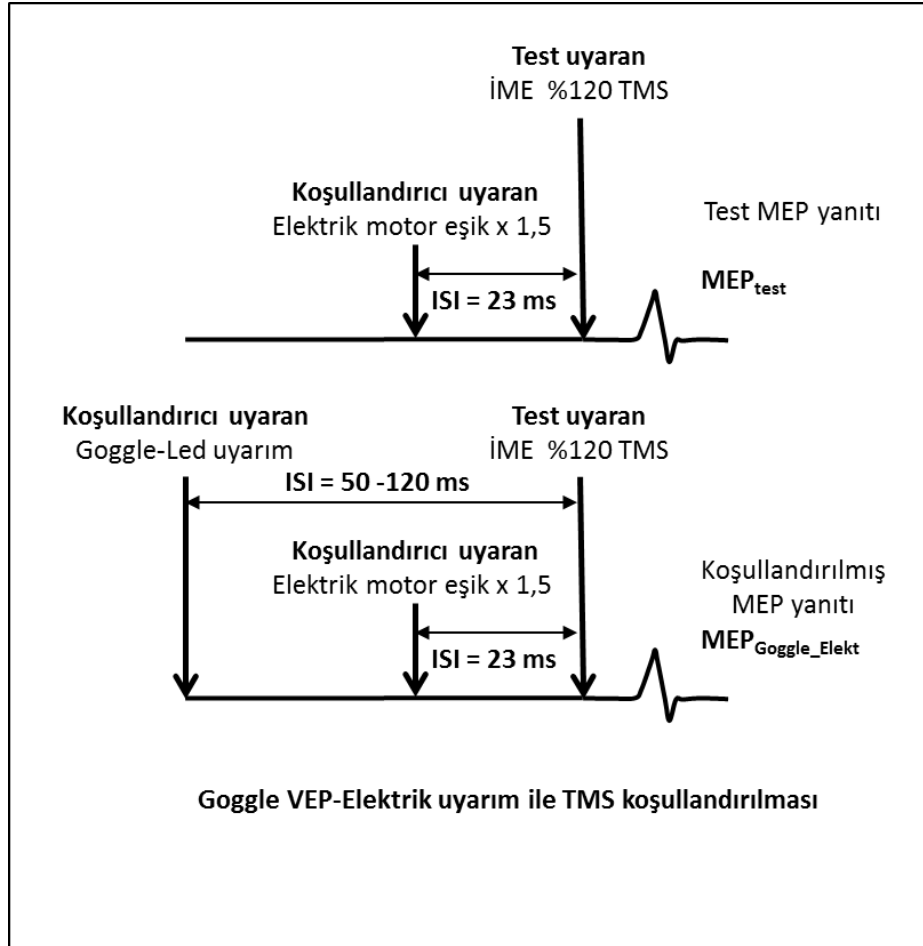
ii. Goggle VEP uyarımı ile TMS koşullandırılması Goggle VEP uyarımı ardından deney durumunda belirtilen ISI' da TMS uyarımı gerçekleştirilmiş ve elde edilen MEP amplitüdü tepeden-tepeye ölçülerek bu koşullandırmanın oluşturduğu modülasyonu yansıtan  $MEP_{Goggle}$  parametresi elde edilmiştir.



Şekil 3.5. Goggle-led uyarımı koşullanması ile TMS uygulaması

### iii. Goggle VEP uyarımı ve elektriksel uyarım ile TMS koşullandırılması

Goggle VEP uyarımı ardından deney durumunda belirtilen ISI'da TMS uyarısı gerçekleşecek şekilde, önce Goggle VEP uyarımı ardından elektriksel uyarım ve 23 ms sonra da TMS uyarımı gerçekleştirilmiş elde edilen MEP amplitüdü tepeden-tepeye ölçülerek bu koşullandırmanın oluşturduğu modülasyonu yansıtan  $MEP_{Goggle\_Elekt}$  parametresi elde edilmiştir.



Şekil 3.6. Goggle-led ve elektriksel uyarımın birlikte koşullanması ile TMS uygulanması

Elektrik stimülatörü, goggle VEP stimülatörü ve TMS stimülatörünün belli ISI' larda tekli, ikili veya üçlü olarak uyarı gönderebilmesi için, TMS ve EMG cihazlarının çıktı sinyalleri bir "microcontroller" (Arduinio Uno) ile kontrol edilmiştir. Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin tarafından geliştirilen "microcontroller" ile bağlantılı 5V solid state relay (OMRON) ve discrete triyak (BT136-600E) devresi ile stimülatörlerin tetiklenmeleri ve zamanlamaları sağlanmıştır. Elektronik devrenin yazılımsal kontrolü ise NI LabVIEW 2009' da Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin tarafından geliştirilen program ile gerçekleştirilmiştir. Bu program aracılığı ile aynı deney durumu-ISI değerlerinde kullanılan test ve farklı koşullandırıcı uyarım paradigmalarının rasgele olarak uygulanması (uygulanış sıralarının rasgeleliği) sağlanmıştır. Yine bu program ile iki uyarım paradigma arasındaki sürenin 4000 ile 5000 ms arasında rasgele olması sağlanmıştır.

## **Deney durumlarında tanımlanan test ve koşullandırıcı uyarıların kullanılması ve parametrelerin elde edilmesi**

Aşağıdaki tanımlanan şekilde her bireyde her deney durumu-ISI değeri için 10 test uyarını ve üç farklı koşullandırıcı uyarım paradigmasının her biri 10 kez 4000 ile 5000 ms arasında rasgele aralıklarla tekrarlanarak gerçekleştirilmiştir.

### **1. Test MEP yanıtı**

Test MEP yanıtı ( $MEP_{test}$ ), 1.DI kası hot spot noktasında, koşullandırıcı uyarım olmaksızın İME' sinin %120'si olacak şiddette TMS uyarımı ile elde edilerek, her ISI değeri-deney durumu için 10 kez tekrarlanmış, aşağıdaki parametreler elde edilmiş ve ölçümleri yapılmıştır.

10 x 1\_Deney<sub>ISI\_50</sub>\_MEP<sub>test</sub>

10 x 2\_Deney<sub>ISI\_60</sub>\_MEP<sub>test</sub>

10 x 3\_Deney<sub>ISI\_70</sub>\_MEP<sub>test</sub>

10 x 4\_Deney<sub>ISI\_80</sub>\_MEP<sub>test</sub>

10 x 5\_Deney<sub>ISI\_90</sub>\_MEP<sub>test</sub>

10 x 6\_Deney<sub>ISI\_100</sub>\_MEP<sub>test</sub>

10 x 7\_Deney<sub>ISI\_110</sub>\_MEP<sub>test</sub>

10 x 8\_Deney<sub>ISI\_120</sub>\_MEP<sub>test</sub>

$MEP_{test}$  verilerindeki varyasyon nedeniyle her bireyde elde edilen verilerin %1-5 ile %95-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MEP_{test}$  amplitüt değerleri analiz dışı tutulmuştur.

### **2. Elektriksel uyarım ile TMS koşullandırılması (Kısa latanslı afferent inhibisyon çalışması (SAI)):**

Koşullandırılmış MEP yanıtı ( $MEP_{Elekt}$ ) median sinirin el bileğinden motor eşiğin 1,5 katı şiddetinde elektriksel uyarımı ve ardından İME' nin %120' si olacak

şiddette TMS uyarımı ile elde edilerek, her ISI değeri-deney durumu için 10 kez tekrarlanmış, aşağıdaki parametreler elde edilmiş ve ölçümleri yapılmıştır.

10 x 1\_Deney<sub>ISI\_50</sub>\_MEP<sub>Elekt</sub>

10 x 2\_Deney<sub>ISI\_60</sub>\_MEP<sub>Elekt</sub>

10 x 3\_Deney<sub>ISI\_70</sub>\_MEP<sub>Elekt</sub>

10 x 4\_Deney<sub>ISI\_80</sub>\_MEP<sub>Elekt</sub>

10 x 5\_Deney<sub>ISI\_90</sub>\_MEP<sub>Elekt</sub>

10 x 6\_Deney<sub>ISI\_100</sub>\_MEP<sub>Elekt</sub>

10 x 7\_Deney<sub>ISI\_110</sub>\_MEP<sub>Elekt</sub>

10 x 8\_Deney<sub>ISI\_120</sub>\_MEP<sub>Elekt</sub>

MEP<sub>Elekt</sub> verilerindeki varyasyon nedeniyle her bireyde elde edilen verilerin %1-5 ile %95-100 diliminde yer alan alt ve üst uç MEP<sub>Rıkt</sub> amplitüt değerleri analiz dışı tutulmuştur.

### 3. Goggle VEP uyarım ile TMS koşullandırılması

Goggle uyarımı için her iki göz uyarımı olacak şekilde flaş ışığın gözlük ile TMS uyarımı led goggle uyarımı yapılmıştır.

Koşullandırılmış MEP yanıtı (MEP<sub>Goggle</sub>) goggle uyarımı ardından deney durumunda belirtilen ISI'da İME'nin %120'si olacak şiddette TMS ile elde edilerek, her ISI değeri-deney durumu için 10 kez tekrarlanmış, aşağıdaki parametreler elde edilmiş ve ölçümleri yapılmıştır.

10 x 1\_Deney<sub>ISI\_50</sub>\_MEP<sub>Goggle</sub>

10 x 2\_Deney<sub>ISI\_60</sub>\_MEP<sub>Goggle</sub>

10 x 3\_Deney<sub>ISI\_70</sub>\_MEP<sub>Goggle</sub>

10 x 4\_Deney<sub>ISI\_80</sub>\_MEP<sub>Goggle</sub>

10 x 5\_Deney<sub>ISI\_90</sub>\_MEP<sub>Goggle</sub>

10 x 6\_Deney<sub>ISI\_100</sub>\_MEP<sub>Goggle</sub>

10 x 7\_Deney<sub>ISI\_110</sub>\_MEP<sub>Goggle</sub>

10 x 8\_Deney<sub>ISI\_120</sub>\_MEP<sub>Goggle</sub>

#### **4. Goggle VEP uyarım ve elektriksel uyarım ile TMS koşullandırılması**

Goggle uyarımı için her iki göz uyarımı olacak flaş ışığın gözlük ile TMS uyarımı led goggle uyarımı yapılmıştır.

Koşullandırılmış MEP yanıtı (MEP<sub>Goggle\_Elekt</sub>), goggle uyarımı ardından deney durumunda belirtilen ISI'da TMS uyarısı gerçekleşecek şekilde, önce Goggle VEP uyarımı ardından motor eşiğin 1,5 katı şiddetinde elektriksel uyarım ve 23 ms sonra da İME'nin %120'si olacak şiddette TMS uyarımı ile elde edilerek, her ISI değeri-deney durumu için 10 kez tekrarlanmış, aşağıdaki parametreler elde edilmiş ve ölçümleri yapılmıştır.

10 x 1\_Deney<sub>ISI\_50</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt</sub>

10 x 2\_Deney<sub>ISI\_60</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt</sub>

10 x 3\_Deney<sub>ISI\_70</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt</sub>

10 x 4\_Deney<sub>ISI\_80</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt</sub>

10 x 5\_Deney<sub>ISI\_90</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt</sub>

10 x 6\_Deney<sub>ISI\_100</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt</sub>

10 x 7\_Deney<sub>ISI\_110</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt</sub>

10 x 8\_Deney<sub>ISI\_120</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt</sub>

### **3.3. Verilerin analizi**

#### **3.3.1. Koşullandırıcı uyarımların MEP yanıtlarında oluşturduğu modülasyonun hesaplanması**

Her bir deney durumu-ISI değerinde uygulanan koşullandırıcı uyarım paradigması sonucu MEP yanıtlarında ortaya çıkan değişikliği-modülasyonu yansıtan parametreler aşağıdaki şekilde hesaplanmıştır.

## 1. Test MEP yanıtı ortalamalarının hesaplanması

Her bireyde her deney durumu-ISI değerinde elde edilen ve analiz için, %1-5 ile %95-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MEP_{test}$  amplitüt değerleri analiz dışı tutulduktan sonra, toplam 72  $MEP_{test}$  değerinin ortalaması alınarak aşağıdaki  $MEP_{test_{ort}}$  parametreler hesaplanmıştır.

$$\begin{aligned}
 MEP_{test_{ort}} = & [(\sum_{x=1}^{10} [1\_Deney_{ISI_{50}}MEP_{test}]_x) + \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [2\_Deney_{ISI_{60}}MEP_{test}]_x) + \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [3\_Deney_{ISI_{70}}MEP_{test}]_x) + \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [4\_Deney_{ISI_{80}}MEP_{test}]_x) + \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [5\_Deney_{ISI_{90}}MEP_{test}]_x) + \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [6\_Deney_{ISI_{100}}MEP_{test}]_x) + \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [7\_Deney_{ISI_{110}}MEP_{test}]_x) + \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [8\_Deney_{ISI_{120}}MEP_{test}]_x) ] / 72
 \end{aligned}$$

## 2. Elektriksel uyarım ile TMS koşullandırılması sonucu MEP modülasyonunun hesaplanması (Kısa latanslı afferent inhibisyon; SAI)

i. Her bireyde her deney durumu-ISI değerinde elde edilen ve analiz için, %1-5 ile %95-100 diliminde yer alan alt ve üst uç  $MEP_{test}$  amplitüt değerleri analiz dışı tutulduktan sonra, toplam 72  $MEP_{Elekt}$  ölçüm değerinin ortalaması alınarak,  $MEP_{Elekt_{ort}}$  değerleri hesaplanmıştır.

$$\begin{aligned}
 MEP_{Elekt_{ort}} = & [(\sum_{x=1}^{10} [1\_Deney_{ISI_{50}}MEP_{Elekt}]_x) + \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [2\_Deney_{ISI_{60}}MEP_{Elekt}]_x) / 10 \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [3\_Deney_{ISI_{70}}MEP_{Elekt}]_x) / 10 \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [4\_Deney_{ISI_{80}}MEP_{Elekt}]_x) / 10 \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [5\_Deney_{ISI_{90}}MEP_{Elekt}]_x) / 10 \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [6\_Deney_{ISI_{100}}MEP_{Elekt}]_x) / 10 \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [7\_Deney_{ISI_{110}}MEP_{Elekt}]_x) / 10 \\
 & (\sum_{x=1}^{10} [8\_Deney_{ISI_{120}}MEP_{Elekt}]_x) / 10] / 72
 \end{aligned}$$



ii. Her bireyde hesaplanan  $MEP_{Elekt\_ort}$  değerlerinin, hesaplanan  $MEP_{test\_ort}$  değerine oranı aşağıdaki şekilde hesaplanarak  $MEP_{Elekt\_mod}$  değerleri (SAI) bulunmuştur.

$$MEP_{Elekt\_mod} = 100 \times [MEP_{Elekt\_ort} / MEP_{test\_ort}]$$

iii. Goggle VEP uyarım ile TMS koşullandırılması sonucu MEP modülasyonunun hesaplanması

i. Her bireyde her deney durumu-ISI değeri için elde edilen 10  $MEP_{Goggle}$  ölçüm değerinin ortalaması alınarak,  $MEP_{Goggle\_ort}$  değerleri hesaplanmıştır.

$$1\_Deney_{ISI\_50\_MEP_{Goggle\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [1\_Deney_{ISI\_50\_MEP_{Goggle}}]_x) / 10$$

$$2\_Deney_{ISI\_60\_MEP_{Goggle\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [2\_Deney_{ISI\_60\_MEP_{Goggle}}]_x) / 10$$

$$3\_Deney_{ISI\_70\_MEP_{Goggle\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [3\_Deney_{ISI\_70\_MEP_{Goggle}}]_x) / 10$$

$$4\_Deney_{ISI\_80\_MEP_{Goggle\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [4\_Deney_{ISI\_80\_MEP_{Goggle}}]_x) / 10$$

$$5\_Deney_{ISI\_90\_MEP_{Goggle\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [5\_Deney_{ISI\_90\_MEP_{Goggle}}]_x) / 10$$

$$6\_Deney_{ISI\_100\_MEP_{Goggle\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [6\_Deney_{ISI\_100\_MEP_{Goggle}}]_x) / 10$$

$$7\_Deney_{ISI\_110\_MEP_{Goggle\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [7\_Deney_{ISI\_110\_MEP_{Goggle}}]_x) / 10$$

$$8\_Deney_{ISI\_120\_MEP_{Goggle\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [8\_Deney_{ISI\_120\_MEP_{Goggle}}]_x) / 10$$

ii. Her bireyde her deney durumu-ISI değeri için hesaplanan  $MEP_{Goggle\_ort}$  değerlerinin o deney durumu-ISI değeri için hesaplanan  $MEP_{test\_ort}$  değerine oranı aşağıdaki şekilde hesaplanarak  $MEP_{Goggle\_mod}$  değerleri (SAI) bulunmuştur.

$$1\_Deney_{ISI\_50\_MEP_{Goggle\_mod}} = 100 \times [1\_Deney_{ISI\_50\_MEP_{Goggle\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$2\_Deney_{ISI\_60\_MEP_{Goggle\_mod}} = 100 \times [2\_Deney_{ISI\_60\_MEP_{Goggle\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$3\_Deney_{ISI\_70\_MEP_{Goggle\_mod}} = 100 \times [3\_Deney_{ISI\_70\_MEP_{Goggle\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$4\_Deney_{ISI\_80\_MEP_{Goggle\_mod}} = 100 \times [4\_Deney_{ISI\_80\_MEP_{Goggle\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$5\_Deney_{ISI\_90\_MEP_{Goggle\_mod}} = 100 \times [5\_Deney_{ISI\_90\_MEP_{Goggle\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$6\_Deney_{ISI\_100\_MEP_{Goggle\_mod}} = 100 \times [6\_Deney_{ISI\_100\_MEP_{Goggle\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$7\_Deney_{ISI\_110\_MEP_{Goggle\_mod}} = 100 \times [7\_Deney_{ISI\_110\_MEP_{Goggle\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$8\_Deney_{ISI\_120\_MEP_{Goggle\_mod}} = 100 \times [8\_Deney_{ISI\_120\_MEP_{Goggle\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

iii. Goggle VEP uyarım ve elektriksel uyarım ile TMS koşullandırılması sonucu MEP modülasyonunun hesaplanması

i. Her bireyde her deney durumu-ISI değeri için elde edilen 10  $MEP_{Goggle\_Elekt}$  ölçüm değerinin ortalaması alınarak,  $MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$  değerleri hesaplanmıştır.

$$1\_Deney_{ISI\_50\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [1\_Deney_{ISI\_50\_MEP_{Goggle\_Elekt}}]_x) / 10$$

$$2\_Deney_{ISI\_60\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [2\_Deney_{ISI\_60\_MEP_{Goggle\_Elekt}}]_x) / 10$$

$$3\_Deney_{ISI\_70\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [3\_Deney_{ISI\_70\_MEP_{Goggle\_Elekt}}]_x) / 10$$

$$4\_Deney_{ISI\_80\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [4\_Deney_{ISI\_80\_MEP_{Goggle\_Elekt}}]_x) / 10$$

$$5\_Deney_{ISI\_90\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [5\_Deney_{ISI\_90\_MEP_{Goggle\_Elekt}}]_x) / 10$$

$$6\_Deney_{ISI\_100\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [6\_Deney_{ISI\_100\_MEP_{Goggle\_Elekt}}]_x) / 10$$

$$7\_Deney_{ISI\_110\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [7\_Deney_{ISI\_110\_MEP_{Goggle\_Elekt}}]_x) / 10$$

$$8\_Deney_{ISI\_120\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} = (\sum_{x=1}^{10} [8\_Deney_{ISI\_120\_MEP_{Goggle\_Elekt}}]_x) / 10$$

ii. Her bireyde her deney durumu-ISI değeri için hesaplanan  $MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$  değerlerinin o deney durumu-ISI değeri için hesaplanan  $MEP_{test\_ort}$  değerine oranı aşağıdaki şekilde hesaplanarak  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  değerleri (SAI) bulunmuştur.

$$1\_Deney_{ISI\_50\_MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}} = 100 \times [1\_Deney_{ISI\_50\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$2\_Deney_{ISI\_60\_MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}} = 100 \times [2\_Deney_{ISI\_60\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$3\_Deney_{ISI\_70\_MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}} = 100 \times [3\_Deney_{ISI\_70\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$4\_Deney_{ISI\_80\_MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}} = 100 \times [4\_Deney_{ISI\_80\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$5\_Deney_{ISI\_90\_MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}} = 100 \times [5\_Deney_{ISI\_90\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$6\_Deney_{ISI\_100\_MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}} = 100 \times [6\_Deney_{ISI\_100\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$7\_Deney_{ISI\_110\_MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}} = 100 \times [7\_Deney_{ISI\_110\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

$$8\_Deney_{ISI\_120\_MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}} = 100 \times [8\_Deney_{ISI\_120\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}} / MEP_{test\_ort}]$$

### 3.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için SPSS paket programı kullanılmıştır.

### 3.4.1. Parametrelerin normal dağılımının incelenmesi

MEP<sub>test\_ort</sub>, MEP<sub>Elekt\_ort</sub>, MEP<sub>Elekt\_mod</sub>, Deneysel\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>, Deneysel\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,  
 1\_Deneysel\_50\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>, 2\_Deneysel\_60\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>,  
 3\_Deneysel\_70\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>, 4\_Deneysel\_80\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>,  
 5\_Deneysel\_90\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>, 6\_Deneysel\_100\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>,  
 7\_Deneysel\_110\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>, 8\_Deneysel\_120\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>,  
 1\_Deneysel\_50\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>, 2\_Deneysel\_60\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>,  
 3\_Deneysel\_70\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>, 4\_Deneysel\_80\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>,  
 5\_Deneysel\_90\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>, 6\_Deneysel\_100\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>,  
 7\_Deneysel\_110\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>, 8\_Deneysel\_120\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>,  
 1\_Deneysel\_50\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>, 2\_Deneysel\_60\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>,  
 3\_Deneysel\_70\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>, 4\_Deneysel\_80\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>,  
 5\_Deneysel\_90\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>, 6\_Deneysel\_100\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>,  
 7\_Deneysel\_110\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>, 8\_Deneysel\_120\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>,  
 1\_Deneysel\_50\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>, 2\_Deneysel\_60\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,  
 3\_Deneysel\_70\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>, 4\_Deneysel\_80\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,  
 5\_Deneysel\_90\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>, 6\_Deneysel\_100\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,  
 7\_Deneysel\_110\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>, 8\_Deneysel\_120\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,

ölçümlerinin normal dağılımdan gelip gelmediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir.

### 3.4.2. Koşullandırıcı elektriksel uyarımın MEP<sub>Test\_ort</sub> değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırılması

MEP<sub>test\_ort</sub> değerleri ile eşleştirilmiş MEP<sub>Elekt\_ort</sub> değerleri arasındaki istatistiksel farklılık parametrelerin normal dağılım göstermesi durumunda paired samples testi ile normal dağılım göstermemesi durumunda ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ile incelenmiştir.

### 3.4.3. Koşullandırıcı görsel uyarıların $MEP_{Test\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırmaları

$MEP_{test\_ort}$  değerleri ile eşleştirilmiş

- |                                            |                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1_DeneyISI_50_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  | 2_DeneyISI_60_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  |
| 3_DeneyISI_70_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  | 4_DeneyISI_80_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  |
| 5_DeneyISI_90_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  | 6_DeneyISI_100_MEP <sub>Goggle_ort</sub> , |
| 7_DeneyISI_110_MEP <sub>Goggle_ort</sub> , | 8_DeneyISI_120_MEP <sub>Goggle_ort</sub>   |

değerleri arasındaki istatistiksel farklılık parametrelerin normal dağılım göstermesi durumunda paired samples testi ile normal dağılım göstermemesi durumunda ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ile incelenmiştir.

### 3.4.4. Koşullandırıcı görsel ve elektriksel uyarıların $MEP_{Test\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırmaları

$MEP_{test\_ort}$  değerleri ile eşleştirilmiş

- |                                                  |                                                  |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| 1_DeneyISI_50_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> ,  | 2_DeneyISI_60_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> ,  |
| 3_DeneyISI_70_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> ,  | 4_DeneyISI_80_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> ,  |
| 5_DeneyISI_90_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> ,  | 6_DeneyISI_100_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> , |
| 7_DeneyISI_110_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> , | 8_DeneyISI_120_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub>   |

değerleri arasındaki istatistiksel farklılık parametrelerin normal dağılım göstermesi durumunda paired samples testi ile normal dağılım göstermemesi durumunda ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ile incelenmiştir.

### 3.4.5. Koşullandırıcı görsel uyarıların $MEP_{Elekt\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırmaları

$MEP_{Elekt\_mod}$  değerleri ile eşleştirilmiş

- |                                            |                                            |
|--------------------------------------------|--------------------------------------------|
| 1_DeneyISI_50_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  | 2_DeneyISI_60_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  |
| 3_DeneyISI_70_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  | 4_DeneyISI_80_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  |
| 5_DeneyISI_90_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,  | 6_DeneyISI_100_MEP <sub>Goggle_ort</sub> , |
| 7_DeneyISI_110_MEP <sub>Goggle_ort</sub> , | 8_DeneyISI_120_MEP <sub>Goggle_ort</sub>   |

değerleri arasındaki istatistiksel farklılık parametrelerin normal dağılım göstermesi durumunda paired samples testi ile normal dağılım göstermemesi durumunda ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ile incelenmiştir.

#### **3.4.6. Koşullandırıcı görsel ve elektriksel uyarıların $MEP_{Elekt\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırmaları**

$MEP_{Elekt\_mod}$  değerleri ile eşleştirilmiş

1\_Deney $_{ISI\_50\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}}$ ,      2\_Deney $_{ISI\_60\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}}$ ,  
 3\_Deney $_{ISI\_70\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}}$ ,      4\_Deney $_{ISI\_80\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}}$ ,  
 5\_Deney $_{ISI\_90\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}}$ ,      6\_Deney $_{ISI\_100\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}}$ ,  
 7\_Deney $_{ISI\_110\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}}$ ,      8\_Deney $_{ISI\_120\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}}$

değerleri arasındaki istatistiksel farklılık parametrelerin normal dağılım göstermesi durumunda paired samples testi ile normal dağılım göstermemesi durumunda ise Wilcoxon Eşleştirilmiş İki Örnek Testi ile incelenmiştir.

#### **3.4.7. Koşullandırıcı görsel uyarıların oluşturduğu modülasyonun tek başına elektriksel uyarımın oluşturduğu modülasyon ile karşılaştırılması**

$MEP_{Elekt\_mod}$  ortalama değeri ile

1\_Deney $_{ISI\_50\_MEP_{Goggle\_mod}}$ ,      2\_Deney $_{ISI\_60\_MEP_{Goggle\_mod}}$ ,  
 3\_Deney $_{ISI\_70\_MEP_{Goggle\_mod}}$ ,      4\_Deney $_{ISI\_80\_MEP_{Goggle\_mod}}$ ,  
 5\_Deney $_{ISI\_90\_MEP_{Goggle\_mod}}$ ,      6\_Deney $_{ISI\_100\_MEP_{Goggle\_mod}}$ ,  
 7\_Deney $_{ISI\_110\_MEP_{Goggle\_mod}}$ ,      8\_Deney $_{ISI\_120\_MEP_{Goggle\_mod}}$

değerleri arasındaki istatistiksel farklılık parametrelerin normal dağılım göstermesi durumunda Student's t testi ile normal dağılım göstermemesi durumunda ise Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir.

### 3.4.8. Koşullandırıcı görsel ve elektriksel uyarıların oluşturduğu modülasyonun tek başına elektriksel uyarımın oluşturduğu modülasyon ile karşılaştırılması

$MEP_{Elekt\_mod}$  ortalama değeri ile

1\_Deney<sub>ISI\_50</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>, 2\_Deney<sub>ISI\_60</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,  
3\_Deney<sub>ISI\_70</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>, 4\_Deney<sub>ISI\_80</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,  
5\_Deney<sub>ISI\_90</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>, 6\_Deney<sub>ISI\_100</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,  
7\_Deney<sub>ISI\_110</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>, 8\_Deney<sub>ISI\_120</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>

değerleri arasındaki istatistiksel farklılık parametrelerin normal dağılım göstermesi durumunda Student's t testi ile normal dağılım göstermemesi durumunda ise Mann-Whitney U testi ile incelenmiştir.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Bireyler

Çalışmaya toplam 6 kadın, 8 erkek olmak üzere 14 kişi alınmıştır.

Yaş ortalaması  $31,07 \pm 7,42$  yıl olarak saptandı.

Bireylerin birisi hariç, 13'ü sağ elini kullanmaktaydı.

### 4.2. Nörofizyolojik bulgular

Ortalama istirahat motor eşik değeri:  $55,38 \pm 7,84$  (%) saptandı.

Median elektriksel uyarım eşik değeri  $6,03 \pm 2,36$  mA olarak saptandı.

#### 4.2.1. Parametrelerin normal dağılım sonuçları

Normal dağılım gösteren parametreler

MEP <sub>test_ort</sub> , MEP <sub>Elekt_mod</sub> ,	1_DeneyISI_50_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,
4_DeneyISI_80_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,	7_DeneyISI_110_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,
3_DeneyISI_70_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> ,	6_DeneyISI_100_MEP <sub>Goggle_Elekt</sub>
ort,1_DeneyISI_50_MEP <sub>Goggle_mod</sub> ,	2_DeneyISI_60_MEP <sub>Goggle_mod</sub> ,
3_DeneyISI_70_MEP <sub>Goggle_mod</sub> ,	4_DeneyISI_80_MEP <sub>Goggle_mod</sub> ,
5_DeneyISI_90_MEP <sub>Goggle_mod</sub> ,	7_DeneyISI_110_MEP <sub>Goggle_mod</sub> ,
8_DeneyISI_120_MEP <sub>Goggle_mod</sub> ,	1_DeneyISI_50_MEP <sub>Goggle_Elekt_mod</sub> ,
4_DeneyISI_80_MEP <sub>Goggle_Elekt_mod</sub> ,	5_DeneyISI_90_MEP <sub>Goggle_Elekt_mod</sub> ,
6_DeneyISI_100_MEP <sub>Goggle_Elekt_mod</sub> ,	7_DeneyISI_110_MEP <sub>Goggle_Elekt_mod</sub> ,
8_DeneyISI_120_MEP <sub>Goggle_Elekt_mod</sub> ,	

Normal dağılım göstermeyen parametreler

MEP <sub>Elekt_ort</sub> , 2_DeneyISI_60_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,	3_DeneyISI_70_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,
5_DeneyISI_90_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,	6_DeneyISI_100_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,
8_DeneyISI_120_MEP <sub>Goggle_ort</sub> ,	1_DeneyISI_50_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> ,
2_DeneyISI_60_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> ,	4_DeneyISI_80_MEP <sub>Goggle_Elekt_ort</sub> ,

5\_Deney<sub>ISI\_90</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>,

7\_Deney<sub>ISI\_110</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>,

8\_Deney<sub>ISI\_120</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub>

6\_Deney<sub>ISI\_100</sub>\_MEP<sub>Goggle\_mod</sub>,

2\_Deney<sub>ISI\_60</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,

3\_Deney<sub>ISI\_70</sub>\_MEP<sub>Goggle\_Elekt\_mod</sub>,

#### 4.2.2. Test MEP yanıtları

MEP<sub>test\_ort</sub> değerlerinin normal dağılımdan geldiği görülmüştür ( $p > 0,05$ ).

MEP<sub>test\_ort</sub> ortalama ve standart sapması (SS)  $1,6663 \pm 1,1267$  olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

#### 4.2.3. Koşullandırıcı elektriksel uyarımın MEP<sub>Test\_ort</sub> değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırılması ve oluşturduğu modülasyon (SAI)

MEP<sub>Elekt\_ort</sub> ortalama ve standart sapması (SS)  $1,0660 \pm 1,0638$  olarak bulunmuştur (Tablo 4.1).

MEP<sub>test\_ort</sub> değerleri ile eşleştirilmiş MEP<sub>Elekt\_ort</sub> değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ( $p = 0,005$ ) (Tablo 4.1). Her ISI için elde edilen MEP<sub>Elekt\_ort</sub> değerinin MEP<sub>test</sub> değerine göre yüzde olarak farkını dolaylısı ile elektriksel uyarım ile MEP amplitütünde oluşan modülasyonu (SAI) yansıtan MEP<sub>Elekt\_mod</sub> ölçümleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

**Tablo 4.1.** Tüm ISI değeri için elde edilmiş MEP<sub>Elekt\_mod</sub> ölçümleri



<i>Birey</i>	<b>MEP<sub>test_ort</sub></b>	<b>MEP<sub>Elekt_ort</sub></b>	<b>MEP<sub>Elekt_mod</sub></b>
1	1,93	1,11	57,62
2	3,27	1,77	54,29
3	1,39	1,35	97,49
4	0,78	0,26	33,42
5	2,70	0,69	25,41
6	4,21	4,28	101,50
7	0,17	0,11	61,34
8	1,41	0,52	37,23
9	0,88	0,93	106,08
10	0,65	0,63	96,47
11	2,30	1,72	74,70
12	1,24	0,15	12,09
13	0,70	0,51	73,23
14	1,70	0,89	52,41
<b>ORTALAMA</b>	<b>1,666</b>	<b>1,066</b>	<b>63,092</b>
<b>SS</b>	<b>1,1267</b>	<b>1,0638</b>	<b>29,9394</b>
<b>p</b>	<b>0,005*</b>		

#### 4.2.4. Koşullandırıcı Goggle VEP uyarımının MEP<sub>Test\_ort</sub> ve MEP<sub>Elekt\_ort</sub> değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırılması ve oluşturduğu modülasyon

Her bireyden tüm ISI' larda elde edilen **DeneyISI\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>** ölçümlerinin eşleştirilmiş **MEP<sub>test\_ort</sub>** değeri ve **MEP<sub>Elekt\_ort</sub>** değeri ile arasındaki istatistiki karşılaştırmalar Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Bireylerin **MEP<sub>test\_ort</sub>** ortalama değerleri ile eşleştirilmiş **1\_DeneyISI\_50\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>**, **2\_DeneyISI\_60\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.2). **MEP<sub>test\_ort</sub>** değeri ile **7\_DeneyISI\_110\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>** değerleri arasında fark olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı farklılığa ulaşamamıştır (Tablo 4.2).

Bireyleri tek başına elektriksel uyarımın kortikal uyarılabilirlikte yol açtığı inhibisyonu yansıtan **MEP<sub>Elekt\_ort</sub>** değerleri ile eşleştirilmiş **5\_DeneyISI\_90\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>**, **6\_DeneyISI\_100\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>**, **7\_DeneyISI\_110\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>** ve **8\_DeneyISI\_120\_MEP<sub>Goggle\_ort</sub>** değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.2).

Her ISI için elde edilen  $MEP_{Gogg\_ort}$  değerinin  $MEP_{test}$  değerine göre yüzde olarak farkını dolaylısı ile elektriksel uyarım ile MEP amplitütünde oluşan modülasyonu yansıtan  $MEP_{Gogg\_mod}$  lmleri Tablo 4.3 ve Şekil 4.1'de gösterilmiştir.

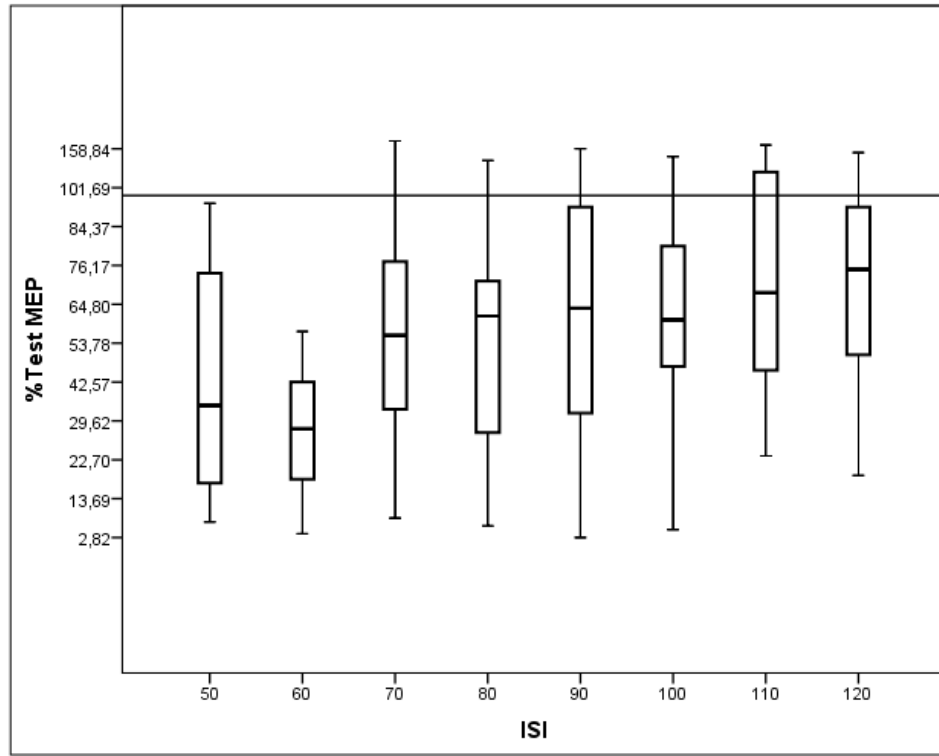
Goggle uyarımı ile oluşan bu modülasyonun tek başına elektriksel uyarım ile oluşan modülasyon ile ( $MEP_{Elekt\_mod}$ ) karşılaştırılmasında ise **5\_DeneyISI\_90\_** $MEP_{Goggle\_mod}$ , **6\_DeneyISI\_100\_** $MEP_{Goggle\_mod}$ , **7\_DeneyISI\_110\_** $MEP_{Goggle\_mod}$  ve **8\_DeneyISI\_120\_** $MEP_{Goggle\_mod}$  ortalama değerleri ile  $MEP_{Elekt\_mod}$  ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.3).

**Tablo 4.2.** Bireylerin  $MEP_{test\_ort}$  ve  $MEP_{Elekt\_ort}$  ortalama değerleri ile eşleştirilmiş  $Deneysisi\_MEP_{Goggle\_ort}$  ölçümlerinin istatistikiki karşılaştırması

	$1\_Deneysisi\_50\_MEP_{Goggllet\_ort}$	$2\_Deneysisi\_60\_MEP_{Goggle\_ort}$	$3\_Deneysisi\_70\_MEP_{Goggle\_ort}$	$4\_Deneysisi\_80\_MEP_{Goggle\_ort}$	$5\_Deneysisi\_90\_MEP_{Goggle\_ort}$	$6\_Deneysisi\_100\_MEP_{Goggle\_ort}$	$7\_Deneysisi\_110\_MEP_{Goggle\_ort}$	$8\_Deneysisi\_120\_MEP_{Goggle\_ort}$
$X_{MEP_{test\_ort}}$	0,005*	0,006*	0,382	0,081	0,463	0,861	0,077	0,306
$X_{MEP_{Elekt\_ort}}$	0,256	0,382	0,087	0,170	0,003*	0,003*	0,01*	0,019*

**Tablo 4.3.**  $MEP_{Gogg\_mod}$  ölçümleri ve  $MEP_{Elekt\_mod}$  ölçümleri ile istatistikiki karşılaştırmaları

	$1\_Deneysisi\_50\_MEP_{Goggllet\_mod}$	$2\_Deneysisi\_60\_MEP_{Goggle\_mod}$	$3\_Deneysisi\_70\_MEP_{Goggle\_mod}$	$4\_Deneysisi\_80\_MEP_{Goggle\_mod}$	$5\_Deneysisi\_90\_MEP_{Goggle\_mod}$	$6\_Deneysisi\_100\_MEP_{Goggle\_mod}$	$7\_Deneysisi\_110\_MEP_{Goggle\_mod}$	$8\_Deneysisi\_120\_MEP_{Goggle\_mod}$
<b>ORTALAMA</b>	69,76908303	67,13826839	89,36456398	80,95904732	111,1359131	109,7821197	126,0780813	107,7413407
<b>SS</b>	35,1107651	30,70829643	44,44184812	40,33629779	42,42907274	42,03587026	47,41356656	28,54147484
$X_{MEP_{Elekt\_mod}}$	0,656	0,792	0,103	0,239	0,003*	0,05*	0,01*	0,01*



Şekil 4.1. Her ISI'da bireylerden elde edilen  $MEP_{Goggle\_mod}$  ölçümlerinin ortalaması.

#### 4.2.5. Koşullandırıcı Goggle VEP ve elektriksel uyarımın $MEP_{Test\_ort}$ ve $MEP_{Elekt\_ort}$ değerleri ile eşleştirilmiş karşılaştırılması ve oluşturduğu modülasyon

Her bireyde tüm ISI' larda elde edilen  $DeneyISI\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$  ölçümleri ile eşleştirilmiş  $MEP_{test\_ort}$  değeri ve  $MEP_{Elekt\_ort}$  değeri arasındaki istatistiki karşılaştırmaları tablo 4.4 de gösterilmiştir.

Bireylerin  $MEP_{test\_ort}$  ortalama değerleri ile eşleştirilmiş  $1\_DeneyISI\_50\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$ ,  $2\_DeneyISI\_60\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$ ,  $3\_DeneyISI\_70\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$ ,  $4\_DeneyISI\_80\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$ ,  $5\_DeneyISI\_90\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$ ,  $6\_DeneyISI\_100\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$  değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.4).

Bireylerin tek başına elektriksel uyarımın kortikal uyarılabilirlikte yol açtığı inhibisyonu yansıtan  $MEP_{Elekt\_ort}$  ortalama değerleri ile eşleştirilmiş  $DeneyISI\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$  değerleri arasında hiçbir ISI' da istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (Tablo 4.4). Bununla birlikte  $MEP_{test\_ort}$  değeri ile  $2\_DeneyISI\_60\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$  ve  $3\_DeneyISI\_70\_MEP_{Goggle\_Elekt\_ort}$  değerleri arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir farklılık izlenmiştir.

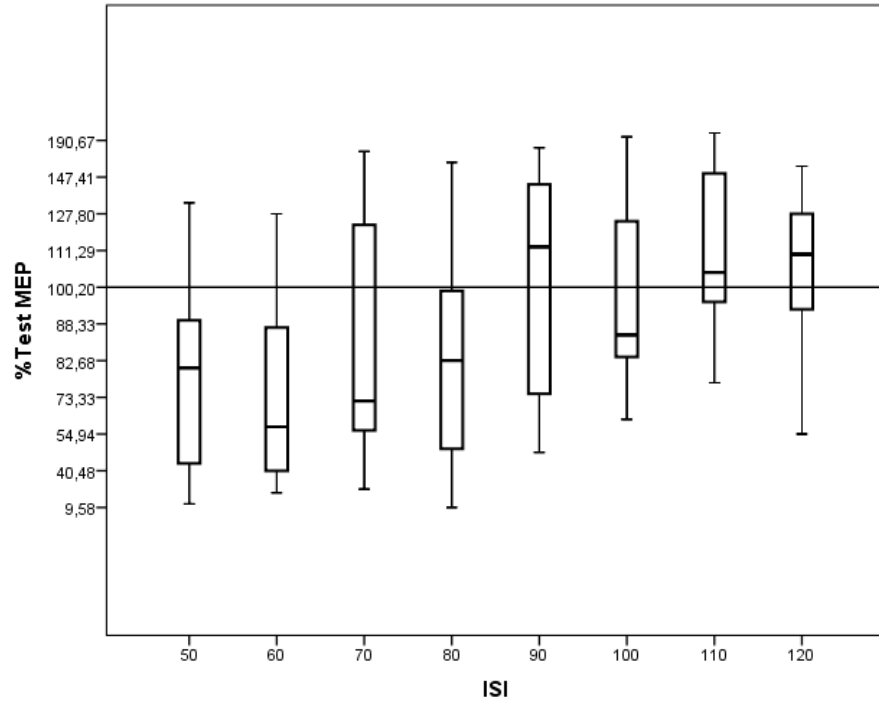
Her ISI için elde edilen  $MEP_{Gogg\_Elekt\_ort}$  değerinin  $MEP_{test}$  değerine göre yüzde olarak farkını dolayısı ile elektriksel uyarım ile MEP amplitütünde oluşan modülasyonu yansıtan  $MEP_{Gogg\_Elekt\_mod}$  ölçümleri Tablo 4.5 gösterilmiştir. Her ISI'da bireylerden elde edilen  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  ölçümlerinin ortalama Şekil 4.2 gösterilmiştir. Goggle VEP uyarım ve elektriksel ile oluşan bu modülasyonun tek başına elektriksel uyarım ile oluşan modülasyon ile ( $MEP_{Elekt\_mod}$ ) karşılaştırılmasında  $5\_DeneyISI\_60\_MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  ortalama değerleri ile  $MEP_{Elekt\_mod}$  ortalama değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur (Tablo 4.5).

**Tablo 4.4.** Bireylerin MEP<sub>test\_ort</sub> ve MEP<sub>Elekt\_ort</sub> ortalamaları ile eşleştirilmiş Deneysel MEP<sub>Goggle\_Elekt\_ort</sub> ölçümlerinin istatistiksel karşılaştırması

	1_Deneysel_50_	2_Deneysel_60_	3_Deneysel_70_	4_Deneysel_80_	5_Deneysel_90_	6_Deneysel_100_	7_Deneysel_110_	8_Deneysel_120_
	MEP <sub>Goggle_Elekt_</sub>	MEP <sub>Goggle_Elekt_</sub>	MEP <sub>Goggle_Elekt_</sub>	MEP <sub>Goggle_Elekt_</sub>	MEP <sub>Goggle_Elekt_</sub>	MEP <sub>Goggle_Elekt_</sub>	MEP <sub>Goggle_Elekt_</sub>	MEP <sub>Goggle_Elekt_</sub>
	ort	ort	ort	ort	ort	ort	ort	ort
X MEP <sub>test_ort</sub> P	0,001*	0,001*	0,011*	0,003*	0,023*	0,006*	0,055	0,015
X MEP <sub>Elekt_ort</sub> P	0,300	0,033*	0,069	0,402	0,552	0,565	0,442	0,367

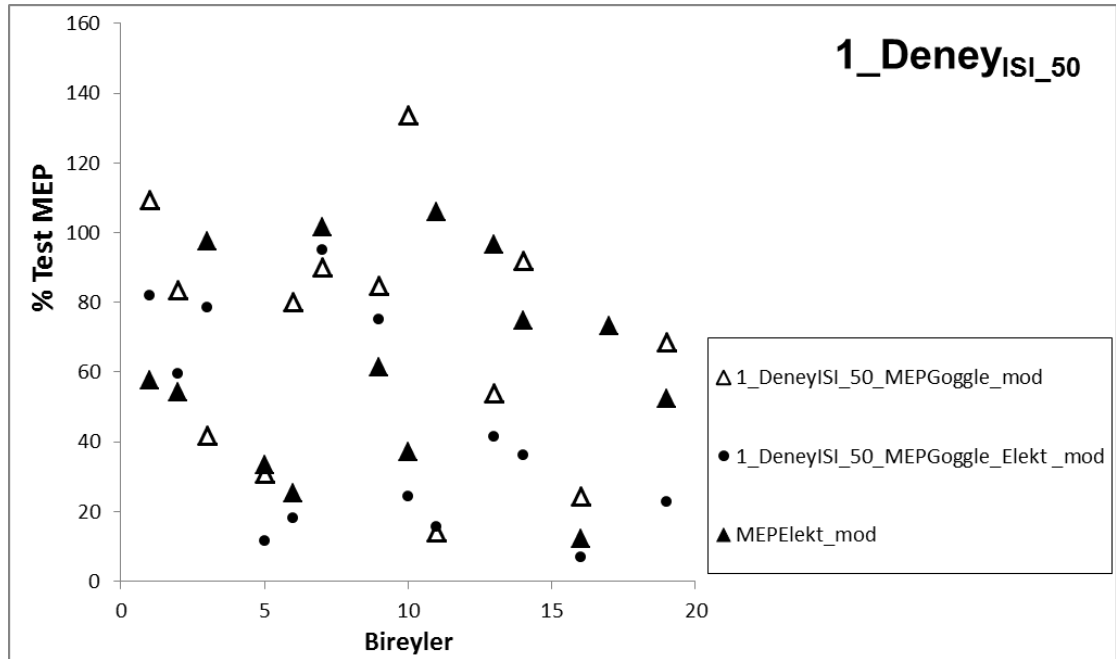
**Tablo 4.5.** MEP<sub>Gogg\_Elekt\_mod</sub> ölçümleri ve MEP<sub>Elekt\_mod</sub> ölçümleri ile istatistiksel karşılaştırmaları

	1_Deneysel_50_	2_Deneysel_60_	3_Deneysel_70_	4_Deneysel_80_	5_Deneysel_90_	6_Deneysel_100_	7_Deneysel_110_	8_Deneysel_120_
	MEP <sub>Gogglet_Elekt_</sub>	MEP <sub>Gogglet_Elekt_</sub>	MEP <sub>Gogglet_Elekt_</sub>	MEP <sub>Gogglet_Elekt_</sub>	MEP <sub>Gogglet_Elekt_</sub>	MEP <sub>Gogglet_Elekt_</sub>	MEP <sub>Gogglet_Elekt_</sub>	MEP <sub>Gogglet_Elekt_</sub>
	mod	mod	mod	mod	mod	mod	mod	mod
<b>ORTALAMA</b>	43,61967666	34,80717984	67,47891226	55,46943347	63,99040571	62,06646508	76,0879689	73,57370612
<b>SS</b>	30,65608275	25,7637251	79,00255146	34,21459421	42,75455384	36,07730026	48,41446198	34,27832454
X MEP <sub>Elekt_mod</sub> P	0,106	0,016*	0,448	0,516	0,996	0,89	0,453	0,467

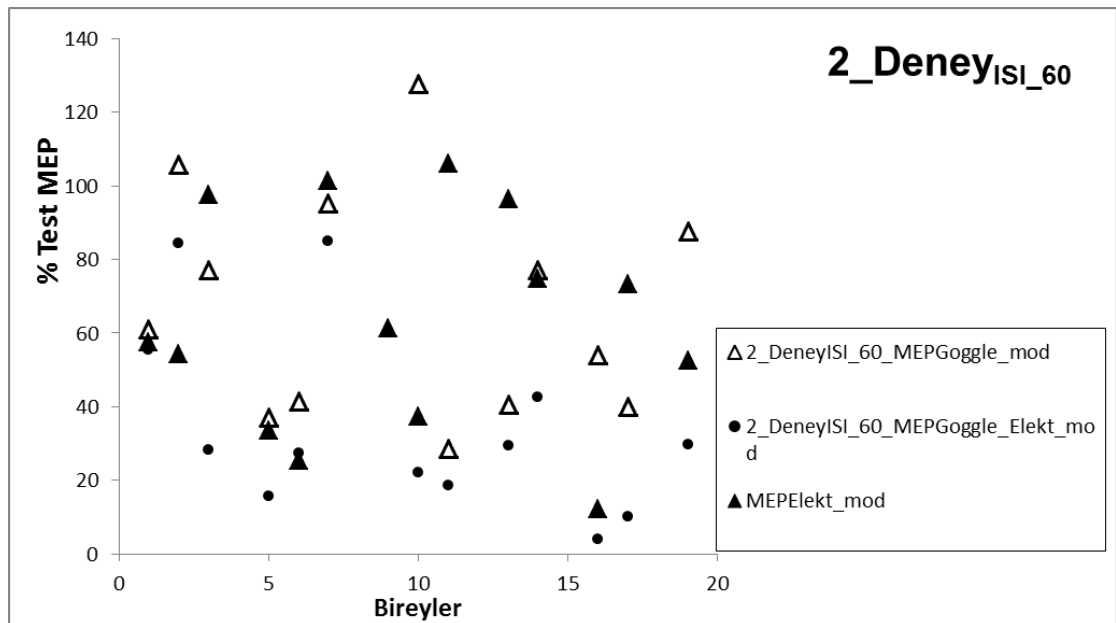


Şekil 4.2. Her ISI'da bireylerden elde edilen  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  ölçümlerinin ortalaması

Her bireyde her ISI için elde edilen  $MEP_{Elekt\_mod}$ ,  $MEP_{Goggle\_mod}$  ve  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  değerleri Şekil 4.1-4.8’de gösterilmiştir.

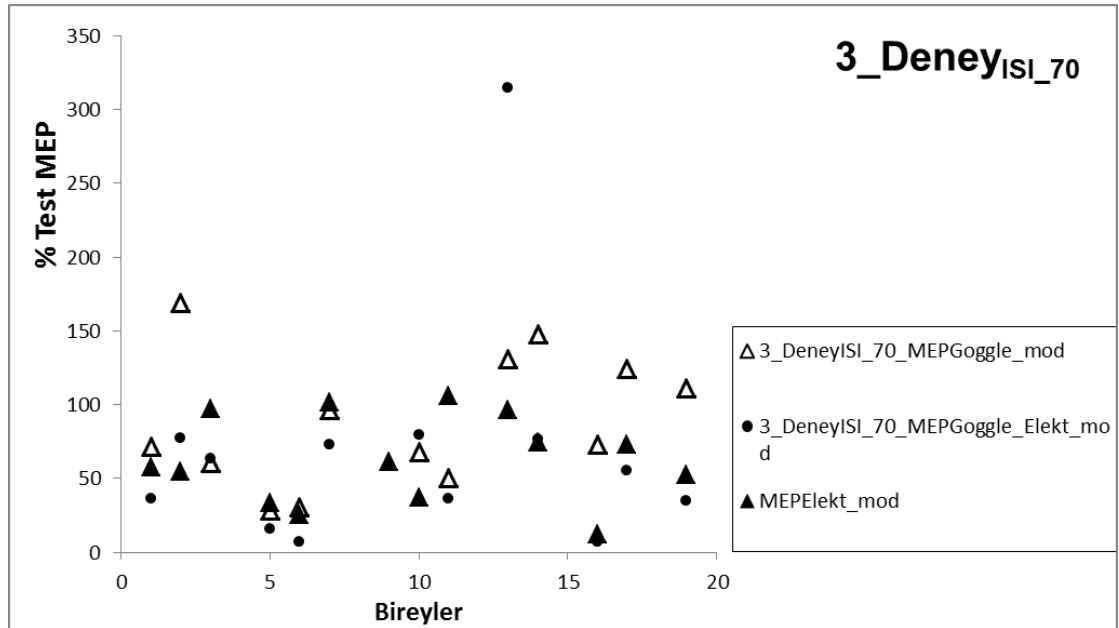


Şekil 4.3. ISI 50ms için elde edilen  $MEP_{Elekt\_mod}$ ,  $MEP_{Goggle\_mod}$  ve  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  değerleri

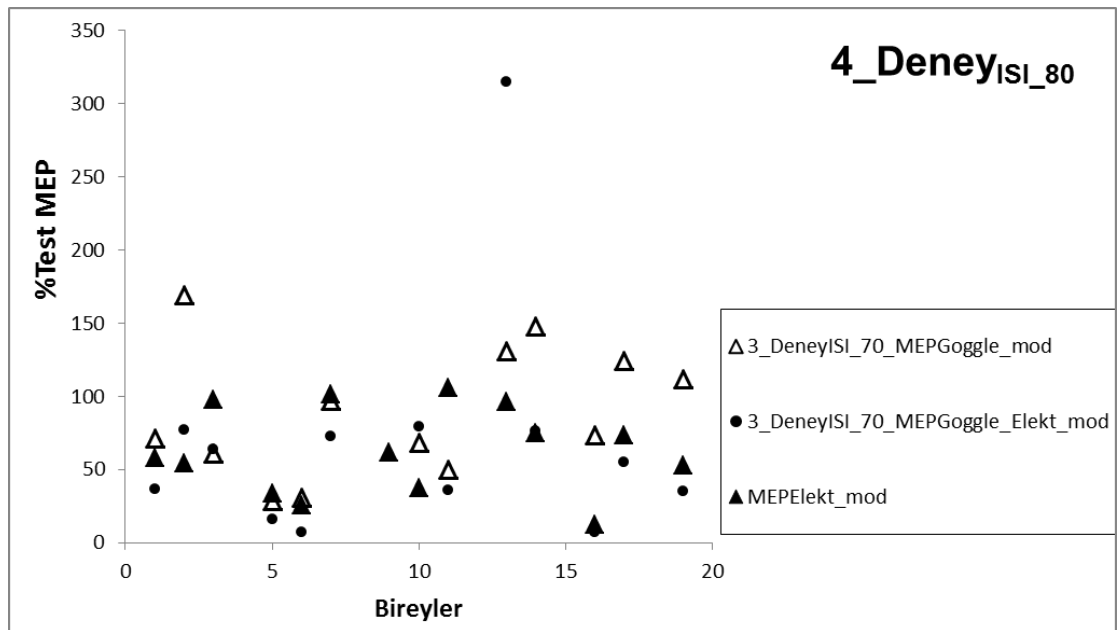


Şekil 4.4. ISI 60ms için elde edilen  $MEP_{Elekt\_mod}$ ,  $MEP_{Goggle\_mod}$  ve  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  değerleri

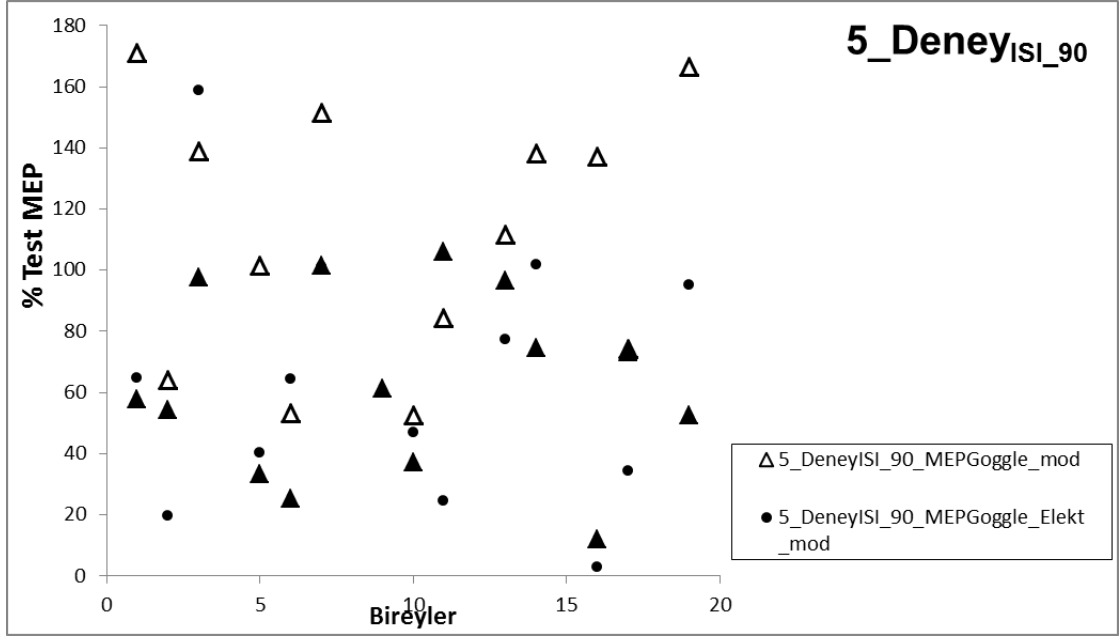




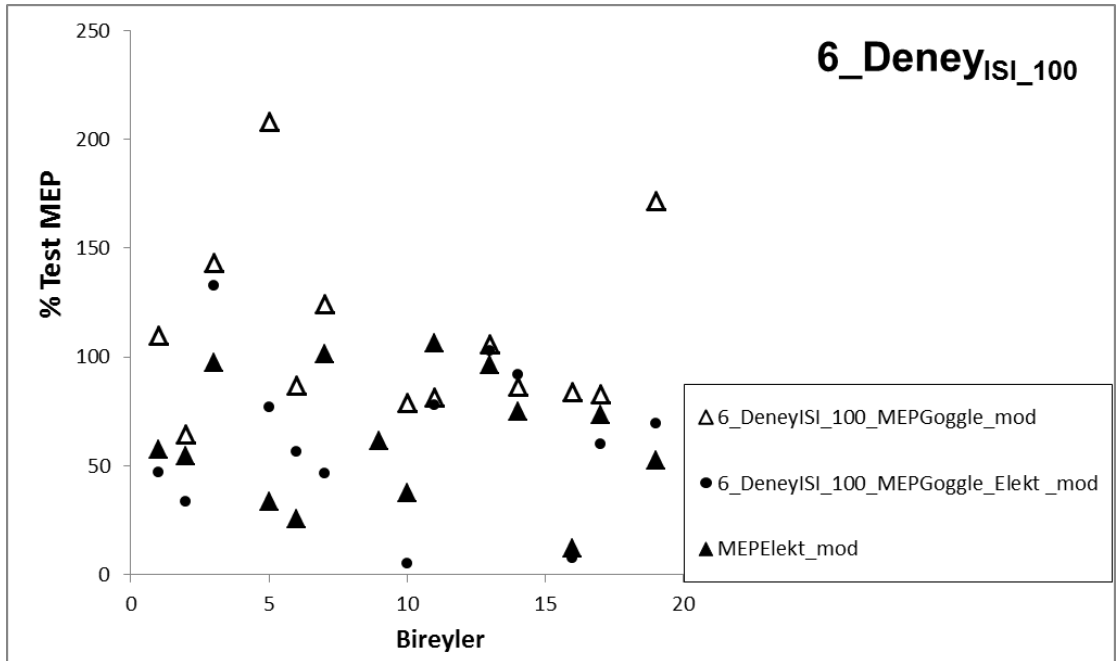
Şekil 4.5. ISI 70ms için elde edilen  $MEP_{Elekt\_mod}$ ,  $MEP_{Goggle\_mod}$  ve  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  değerleri



Şekil 4.6. ISI 80ms için elde edilen  $MEP_{Elekt\_mod}$ ,  $MEP_{Goggle\_mod}$  ve  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  değerleri

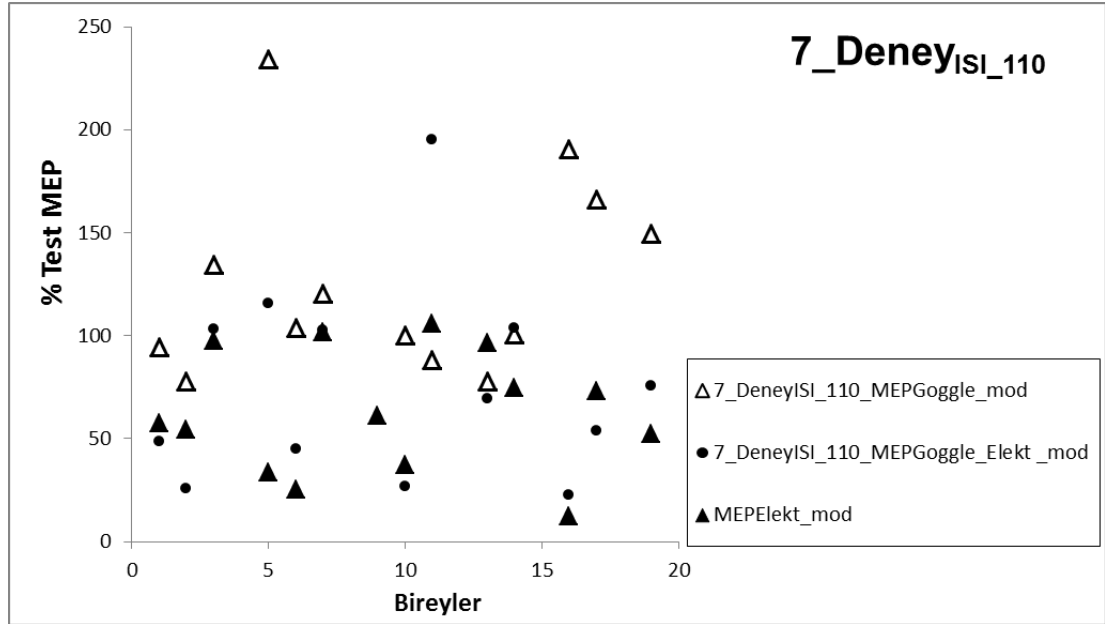


Şekil 4.7. ISI 90ms için elde edilen  $MEP_{Elekt\_mod}$ ,  $MEP_{Goggle\_mod}$  ve  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$  değerleri

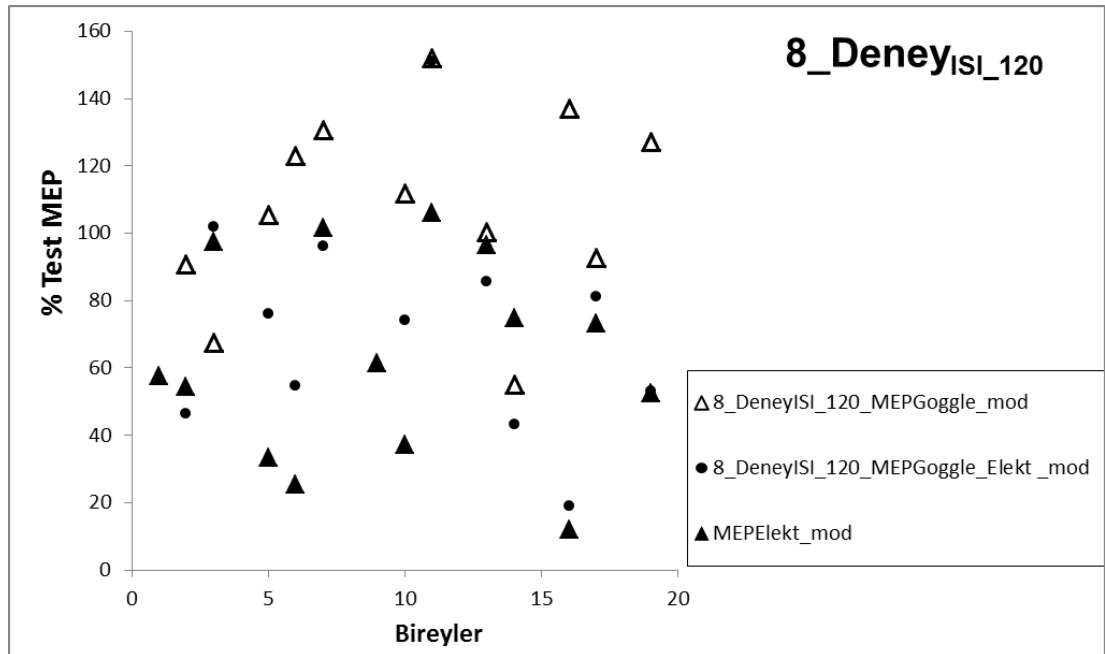


Şekil 4.8. ISI 100ms için elde edilen  $MEP_{Elekt\_mod}$ ,  $MEP_{Goggle\_mod}$  ve  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$

değerleri



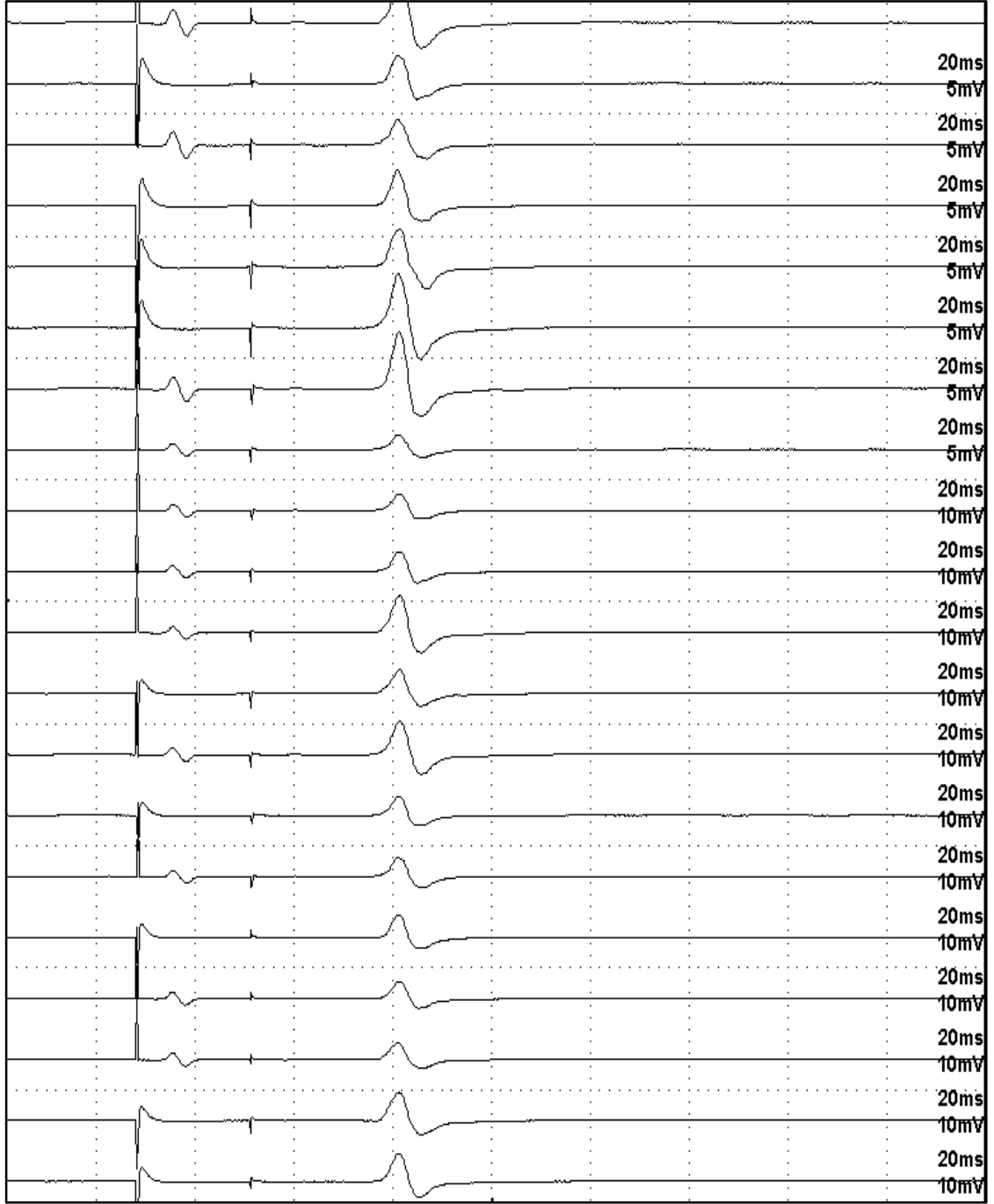
Şekil 4.9. ISI 110ms için elde edilen  $MEPElekt\_mod$ ,  $MEPGoggle\_mod$  ve  $MEPGoggle\_Elekt\_mod$  değerleri



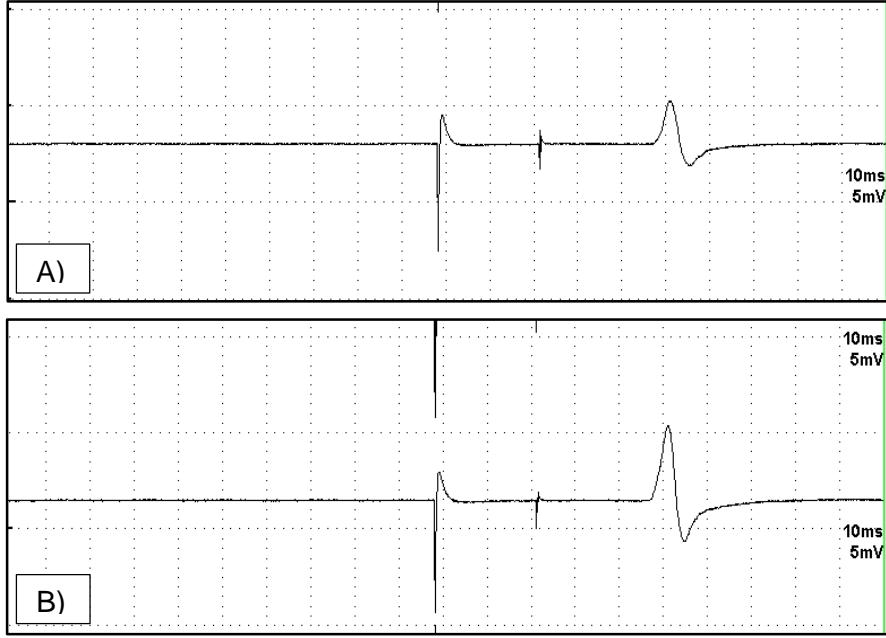
Şekil 4.10. ISI 120ms için elde edilen  $MEPElekt\_mod$ ,  $MEPGoggle\_mod$  ve  $MEPGoggle\_Elekt\_mod$  değerleri



Şekil 4.11. Bir gönüllü bireyin 120 ms ISI aralığındaki kaydedilen traselerinin görüntüsü



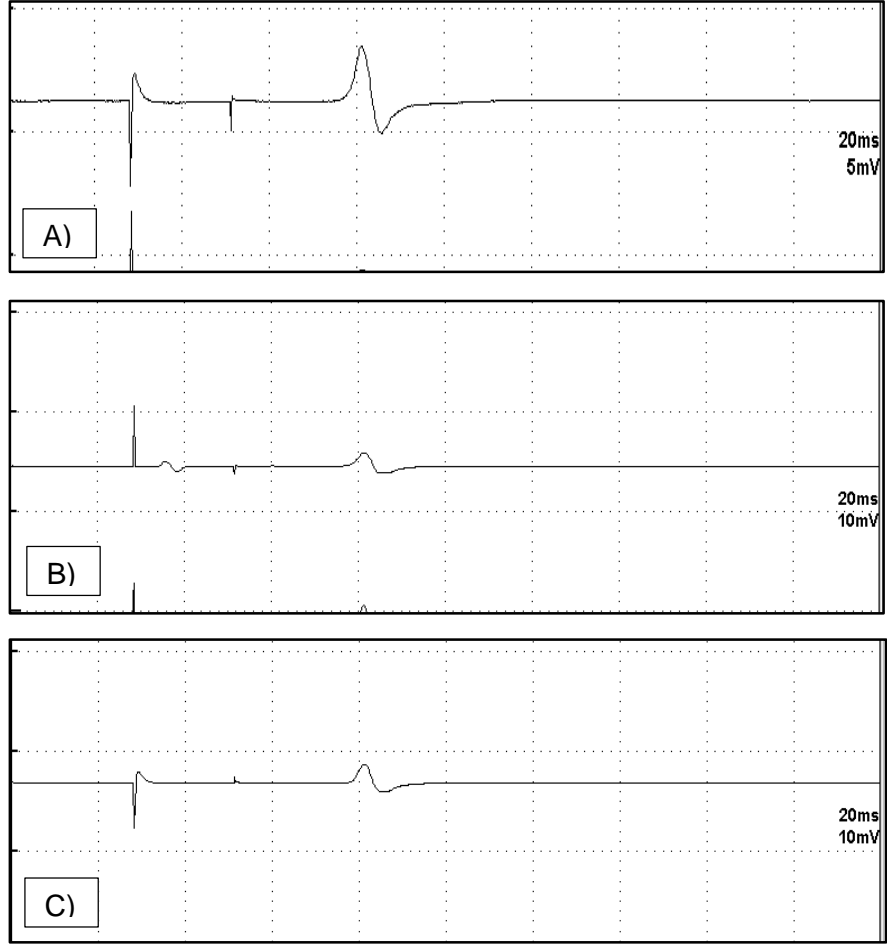
Şekil 4.12. Bir gönüllü bireyin 50 ms ISI aralığındaki kaydedilen traselerinin görüntüsüne bir örnek



Şekil 4.13. A) Bir gönüllü bireyin 120 ms ISI'daki MEP yanıtı B) 120 msn ISI'da goggle-led ile koşullandırılmış MEP yanıtı (fasilitasyon gözlenmiştir).



Şekil 4.14. A) 120 ms ISI' da elektriksel uyarım ile koşullandırılmış MEP yanıtı (SAI) B) 120 ms ISI' da goggle LED ve elektriksel uyarımı birlikteliği ile koşullandırılmış MEP yanıtı (inhibisyonda ılımlı azalma)



Şekil 4.15. A) 50 ms ISI' da TMS ile MEP yanıtı, B) 50 ms ISI' da elektriksel uyarının koşullanması ile oluşan MEP yanıtı, C) 50 ms ISI' da goggle-LED uyarımı ile koşullandırılmış MEP yanıtı

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada duyuşal-motor entegrasyonun doğasının anlaşılmasına yönelik olarak motor korteks uyarılabilirliği incelenmiştir. Bu amaçla ilk kez elektriksel ve görsel uyarımı ile TMS koşullandırılması paradigmaları birlikte kullanılmıştır. Çalışma sonucunda görsel uyarıların, motor kortikal uyarılabilirlikte 50-60 ms civarında inhibisyon yaptığı ve bunun da somatosensoryel duyuşal girdilerin yarattığı inhibisyon ile etkileşim içinde olduğu gösterilmiştir. Yine görsel uyarıların 100 ms'den sonra ise kortikal uyarılabilirlik artışına yol açabileceği ile ilgili ipuçları elde edilmiştir.

Çalışmada görsel girdilerin motor kortikal uyarılabilirlik üzerindeki etkileri, Goggle-LED ile görsel koşullandırma gerçekleştirilip test MEP yanıtlarında oluşan değişikliklerin ( $MEP_{Goggle\_mod}$ ) değerlendirilmesi ile incelenmiştir. Somatosensoryel ve görsel girdilerin motor kortikal uyarılabilirliği üzerindeki etkileşimin anlaşılması için ise Goggle-LED ve elektrik uyarımının birlikte kullanılması ile koşullandırma gerçekleştirilip test MEP yanıtlarında oluşan değişiklikler ( $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$ ) incelenmiştir. Belirlenen ISI'larda koşullandırıcı uyarıların kortikal uyarılabilirlik üzerine etkilerinin önemi, bu uyarıların sonrası bireylerde elde edilen MEP yanıtlarının ( $MEP_{Goggle}$  veya  $MEP_{Goggle\_Elekt}$ ) aynı bireylerde tek başına TMS uyarısı ile elde edilen MEP yanıtları ( $MEP_{test}$ ) ile eşleştirilmesi ile gerçekleştirilen istatistiki analizler ile değerlendirilmiştir. Herhangi bir ISI'da  $MEP_{Goggle}$  veya  $MEP_{Goggle\_Elekt}$  değerlerinin eşleştirilmiş  $MEP_{test}$  yanıtına göre istatistiki olarak farklılık göstermesi durumunda, o ISI'da koşullandırıcı uyarıların kortikal uyarılabilirlik üzerinde anlamlı etkisi olarak kabul edilmiştir.

Yine somatosensoryel ve görsel girdilerin etkileşiminin anlaşılması için, bireylerde görsel ve görsel-elektriksel koşullandırma ile elde edilen yanıtların ( $MEP_{Goggle}$  ve  $MEP_{Goggle\_Elekt}$ ) aynı bireylerde sadece somatosensoryel koşullandırma (elektrik uyarımı) sonrası elde edilen MEP yanıtları ( $MEP_{Elekt}$ ) ile eşleştirilerek istatistiki analizler gerçekleştirilmiştir.



Son olarak MEP yanıtları üzerinde inhibisyon etkisi iyi bilinen elektriksel koşullandırıcı uyaranlar ( $MEP_{Elekt\_mod}$ ) ile diğer iki koşullandırıcı uyaranın etkisi ( $MEP_{Goggle\_mod}$  ve  $MEP_{Goggle\_Elekt\_mod}$ ) karşılaştırılmıştır.

### **Elektriksel uyırım ile TMS koşullandırılması ve yol açtığı kortikal modülasyon**

Elektriksel uyırımı takiben 23 ms sonrasında önceki çalışmalar ile uyumlu olarak TMS ile oluşturulan MEP yanıtlarında inhibisyon yanıtı gözlenmiştir (130). Elektriksel uyırımı takiben 1-5ms sonra uygulanan TMS uyaranının inhibe olduğu bilinmektedir (130).

### **Goggle VEP uyırım ile TMS koşullandırılması**

Görsel-goggle LED uyarımdan sonra 50 ve 60 ms ISI'da motor korteks üzerine uygulanan TMS sonrası M1 uyarılabilirliğinin inhibe olduğu gösterilmiştir. Tek başına görsel uyırımın kortikal uyarılabilirlikte yol açtığı inhibitör etkinin, tek başına elektriksel uyırımın 50-90 ms ISI' larda oluşturduğu inhibisyon etkisi ile benzer büyüklükte olduğu gözlenmiş ve bu ISI' lar için bu iki farklı uyırımın oluşturduğu etkiler arasında istatistiksel olarak bir farklılık gözlenmemiştir.

90 ms ile 120 ms ISI aralığında ise görsel uyaran ile koşullandırılma sonrası elde edilen test MEP yanıtlarının, tek başına test MEP yanıtlarının amplitütüne göre arttığı gözlenmiştir. Özellikle, istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte 110ms ISI aralığında uygulanan TMS sonrası M1 uyarılabilirliğinde belirgin artış olduğu gözlenmiştir. Yine 90 ms ile 120 ms ISI aralığında tek başına görsel uyırımın kortikal uyarılabilirlikte yol açtığı (fasilite edici) etki ile tek başına elektriksel uyırımın oluşturduğu (inhibitör) etki istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermiştir. Bu bulgu da görsel girdilerden 90 ms sonra kortikal uyarılabilirlikte artış olduğu yönündeki bulguları desteklemektedir.

### **Goggle VEP uyırım ve elektriksel uyırım ile TMS koşullandırılması**

Elektriksel uyırım öncesi, görsel uyırım ile 50-100 ms ISI'larda motor korteks üzerine uygulanan TMS sonrası M1 uyarılabilirliğinin inhibe olduğu

gösterilmiştir. Bu etkinin tek başına elektriksel uyarım ile oluşan inhibitör etkiden farklılığını anlamak amacı ile gerçekleştirilen analizlerde ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmamakla birlikte sadece 60-70 ms ISI'larda bir farklılık izlenmiştir. Bu bulgu görsel uyarıların, somatosensoriyel duysal girdiler ile özellikle 90 ms sonrası etkileşimde olduğu ve etkileşimin bu girdilerin kortikal uyarılabilirlikte neden olduğu inhibe etkiyi azaltıcı yönde olduğu fikrini desteklemektedir.

### **Bulguların olası anatomik ve fizyolojik karşılıkları**

Çoklu duysal değerlendirme etrafımızdaki dünyada olup bitenin algılanması ve bu dünya ile etkileşimi için gereklidir. Bu amaçla beyin fonksiyonel haritalamaları kullanılmaktadır. Fonksiyonel görüntüleme çalışmalarıyla bu durum son yıllarda insan beyin fonksiyonel topografisini değerlendirmede hızlanmıştır. Non-invaziv yöntemlerden olan nörofizyolojik çalışmalar da bu amaçla kullanılmaktadır. Daha önceki çalışmalarda sensoriyel uyarımlar, tekli (işitsel, görsel, somatosensoriyel) modalitelerin kullanımı ile motor korteks üzerine etkileşiminin değerlendirmeleri incelenmiştir. Bu duysal modalitelerin ise, yaşadığımız gerçek dünyada olduğu gibi etrafımızda birlikte multimodal etkileşimi hakkında nörofizyolojik bilgi bulunmamaktadır. Bu açıdan, literatürde ilk olarak, bu çalışma görsel ve somatosensoriyel duysularının birlikte motor korteks üzerine etkisinin değerlendirilmesi amacıyla planlanmıştır.

Oksipital lobun ilerisinde 5 adet yolak aracılığıyla görsel bilginin sonlandığı gösterilmiştir (60). 1. yolak superior temporal sulkus üzerinden midtemporal bölgeye doğru uzanır ve posterior lateral sulkustaki parieto-insular vestibular kortekse uzanır. 2. yolak intraparietal sulkusa doğru uzanır ve superior postsantral sulkusta sonlanır. 3. yolak parietooksipital sulkusu geçer ve prekuneaus ve singulat görsel alanda sonlanır. 4. yolak parietooksipital sulkusu geçer retrosplenial korteksten de geçerek, lateral genikulat nukleusta sonlanır. 5.yolak kollateral sulkus ve fusiform girusu takip eder ventral oksipitotemporal lobda sonlanır (60).

Farklı duyu organları tarafından iletilen girdiler bize çevre hakkında hem tamamlayıcı hem de fazla bilgi sağlamıştır. Sürekli olarak, farklı kanallardan gelen bilgilerin eşleşip eşleşmediğini veya sinyallerin çatışmaya yol açıp açmadığını ve

ayrı olarak işlenmesi gerekip gerekmediğini değerlendirmek için beyinde çok-boyutlu etkileşimler meydana gelir. Bu etkileşimlerin sonucu algı, bilişsel işlem ve eylemin kontrolü için kritik öneme sahiptir (117, 131, 132).

Normal bireylerde motor kortekse flaş uyarımın yaklaşık olarak 40 ms' de ulaştığı düşünülmektedir ve yaklaşık olarak görsel korteks ve motor korteks arasında ulaşım zamanı 15 ms olarak tartışılmıştır. Hızlı bağlantısallığın bir diğer belirtisi de, görsel olarak düzenlenen reaksiyon zamanı çalışmaları olabilir (133, 134). Olay ilişkili potansiyel çalışmaları da görsel girdinin değerlendirildiği çalışmalardır (135, 136).

Primer görsel alan duyuşal girdinin ilk girdiği ve motor korteks de muhtemelen ilk çıkışın olduğu alan olarak düşünülmelidir. Birçok çalışma, VEP potansiyellerinin yaklaşık olarak 35-40 ms sonra başladığını göstermektedir (137). Kafa içi elektrotlarla ölçülen görsel kortekse ulaşım zamanı ise yaklaşık 31-33 ms olarak belirlenmiştir (138). Flaş görsel uyarımı 55-70 ms ISI sonrasında TMS ile MEP yanıtlarının inhibe olduğu bilinmektedir (133, 139).

## 6. SONUÇ

Sonuçlarımız; görsel ve duyuşsal uyarımın motor korteks üzerinde paralel düzenleyici etkisinin olduğunu göstermiştir. 50-60 ms ISI' larda ortaya çıkan inhibitör etkinin yanı sıra, motor sistemi ve yukarıdan aşağıya mekanizmaları arasındaki etkileşime dair kanıtlar elde edilmiştir. Diğer yandan görsel girdilerin özellikle 100 ms ve daha sonraki ISI' larda kortikal uyarılabilirlikte yol açtığı olası fasilite edici etkilerin istatistiki anlamlılığa ulaşmamış olmasının çalışmamızda birey sayısının sınırlı olması ile ilgili olabileceği düşünölmüştür.

Gerek bu çalışmada elde edilen bulguların doğrulanması ve geliştirilmesi gerek ise görsel-duyu-motor modölyasyonunun zaman aralıklarını daha hassas olarak belirlemek için daha fazla normal bireyde bu paradigmalardan kullandığı ileri çalışmalar gerekli görünmektedir.

## 7. KAYNAKLAR

1. Oliveri M, Caltagirone C, Filippi MM, Traversa R, Cicinelli P, Pasqualetti P, et al. Paired transcranial magnetic stimulation protocols reveal a pattern of inhibition and facilitation in the human parietal cortex. *J Physiol.* 2000;529 Pt 2:461-8.
2. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol.* 1993;471:501-19.
3. Kastner S, Demmer I, Ziemann U. Transient visual field defects induced by transcranial magnetic stimulation over human occipital pole. *Exp Brain Res.* 1998;118(1):19-26.
4. Sparing R, Dambeck N, Stock K, Meister IG, Huetter D, Boroojerdi B. Investigation of the primary visual cortex using short-interval paired-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *Neurosci Lett.* 2005;382(3):312-6.
5. Kammer T, Baumann LW. Phosphene thresholds evoked with single and double TMS pulses. *Clin Neurophysiol.* 2010;121(3):376-9.
6. Khammash D, Simmonite M, Polk TA, Taylor SF, Meehan SK. Probing short-latency cortical inhibition in the visual cortex with transcranial magnetic stimulation: A reliability study. *Brain Stimul.* 2019.
7. Moliadze V, Giannikopoulos D, Eysel UT, Funke K. Paired-pulse transcranial magnetic stimulation protocol applied to visual cortex of anaesthetized cat: effects on visually evoked single-unit activity. *J Physiol.* 2005;566(Pt 3):955-65.
8. Strigaro G, Ruge D, Chen JC, Marshall L, Desikan M, Cantello R, et al. Interaction between visual and motor cortex: a transcranial magnetic stimulation study. *J Physiol.* 2015;593(10):2365-77.
9. Driver J, Noesselt T. Multisensory interplay reveals crossmodal influences on 'sensory-specific' brain regions, neural responses, and judgments. *Neuron.* 2008;57(1):11-23.
10. Dayananda G, Roopakala MS, Srinivasa R, Sharma R. A comparative study of median nerve somatosensory evoked potential in the totally blind and normal subjects. *Indian J Physiol Pharmacol.* 2008;52(2):183-8.
11. Sepulcre J, Sabuncu MR, Johnson KA. Network assemblies in the functional brain. *Curr Opin Neurol.* 2012;25(4):384-91.
12. Catani M, Howard RJ, Pajevic S, Jones DK. Virtual in vivo interactive dissection of white matter fasciculi in the human brain. *Neuroimage.* 2002;17(1):77-94.
13. Ferrarini L, Veer IM, Baerends E, van Tol MJ, Renken RJ, van der Wee NJ, et al. Hierarchical functional modularity in the resting-state human brain. *Hum Brain Mapp.* 2009;30(7):2220-31.
14. Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1124:1-38.
15. Raij T, Karhu J, Kicic D, Lioumis P, Julkunen P, Lin FH, et al. Parallel input makes the brain run faster. *Neuroimage.* 2008;40(4):1792-7.
16. Laaksonen K, Kirveskari E, Makela JP, Kaste M, Mustanoja S, Nummenmaa L, et al. Effect of afferent input on motor cortex excitability during stroke recovery. *Clin Neurophysiol.* 2012;123(12):2429-36.

17. Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, et al. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol*. 2000;523 Pt 2:503-13.
18. Chen R, Corwell B, Hallett M. Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res*. 1999;129(1):77-86.
19. Iriki A, Pavlides C, Keller A, Asanuma H. Long-term potentiation of thalamic input to the motor cortex induced by coactivation of thalamocortical and corticocortical afferents. *J Neurophysiol*. 1991;65(6):1435-41.
20. Catani M, Dell'acqua F, Vergani F, Malik F, Hodge H, Roy P, et al. Short frontal lobe connections of the human brain. *Cortex*. 2012;48(2):273-91.
21. Bornschlegl M, Asanuma H. Importance of the projection from the sensory to the motor cortex for recovery of motor function following partial thalamic lesion in the monkey. *Brain Res*. 1987;437(1):121-30.
22. Nudo RJ, Friel KM, Delia SW. Role of sensory deficits in motor impairments after injury to primary motor cortex. *Neuropharmacology*. 2000;39(5):733-42.
23. Asanuma H, Arissian K. Experiments on functional role of peripheral input to motor cortex during voluntary movements in the monkey. *J Neurophysiol*. 1984;52(2):212-27.
24. Conforto AB, Ferreiro KN, Tomasi C, dos Santos RL, Moreira VL, Marie SK, et al. Effects of somatosensory stimulation on motor function after subacute stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2010;24(3):263-72.
25. Vanopdenbosch LJ, Verhoeven K, Casselman JW. Bell's palsy with ipsilateral numbness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005;76(7):1017-8.
26. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980;285(5762):227.
27. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-7.
28. Epstein CM, Schwartzberg DG, Davey KR, Sudderth DB. Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*. 1990;40(4):666-70.
29. Rudiak D, Marg E. Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1994;93(5):358-71.
30. Groppa S, Oliviero A, Eisen A, Quartarone A, Cohen LG, Mall V, et al. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*. 2012;123(5):858-82.
31. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol*. 1987;388:397-419.
32. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*. 1987;20(1):74-93.
33. Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*. 2004;115(2):255-66.
34. Saypol JM, Roth BJ, Cohen LG, Hallett M. A theoretical comparison of electric and magnetic stimulation of the brain. *Ann Biomed Eng*. 1991;19(3):317-28.
35. Adrian ED, Moruzzi G. Impulses in the pyramidal tract. *J Physiol*. 1939;97(2):153-99.

36. Devanne H, Lavoie BA, Capaday C. Input-output properties and gain changes in the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res.* 1997;114(2):329-38.
37. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;91(2):79-92.
38. Kloppel S, Baumer T, Kroeger J, Koch MA, Buchel C, Munchau A, et al. The cortical motor threshold reflects microstructural properties of cerebral white matter. *Neuroimage.* 2008;40(4):1782-91.
39. Cicinelli P, Traversa R, Bassi A, Scivoletto G, Rossini PM. Interhemispheric differences of hand muscle representation in human motor cortex. *Muscle Nerve.* 1997;20(5):535-42.
40. Wassermann EM. Variation in the response to transcranial magnetic brain stimulation in the general population. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(7):1165-71.
41. Tranulis C, Gueguen B, Pham-Scottez A, Vacheron MN, Cabelguen G, Costantini A, et al. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: comparison of three estimation methods. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(1):1-7.
42. Siniatchkin M, Groppa S, Siebner H, Stephani U. A single dose of sulthiame induces a selective increase in resting motor threshold in human motor cortex: A transcranial magnetic stimulation study. *Epilepsy Res.* 2006;72(1):18-24.
43. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Pilato F, Zito G, et al. Ketamine increases human motor cortex excitability to transcranial magnetic stimulation. *J Physiol.* 2003;547(Pt 2):485-96.
44. Stokes MG, Chambers CD, Gould IC, English T, McNaught E, McDonald O, et al. Distance-adjusted motor threshold for transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(7):1617-25.
45. Chen R, Corwell B, Yaseen Z, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of cortical reorganization in lower-limb amputees. *J Neurosci.* 1998;18(9):3443-50.
46. Tamburin S, Manganotti P, Marzi CA, Fiaschi A, Zanette G. Abnormal somatotopic arrangement of sensorimotor interactions in dystonic patients. *Brain.* 2002;125(Pt 12):2719-30.
47. Tamburin S, Manganotti P, Zanette G, Fiaschi A. Cutaneomotor integration in human hand motor areas: somatotopic effect and interaction of afferents. *Exp Brain Res.* 2001;141(2):232-41.
48. Fischer M, Orth M. Short-latency sensory afferent inhibition: conditioning stimulus intensity, recording site, and effects of 1 Hz repetitive TMS. *Brain Stimul.* 2011;4(4):202-9.
49. Cash RF, Isayama R, Gunraj CA, Ni Z, Chen R. The influence of sensory afferent input on local motor cortical excitatory circuitry in humans. *J Physiol.* 2015;593(7):1667-84.
50. Ni Z, Charab S, Gunraj C, Nelson AJ, Udupa K, Yeh IJ, et al. Transcranial magnetic stimulation in different current directions activates separate cortical circuits. *J Neurophysiol.* 2011;105(2):749-56.

51. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, et al. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res.* 2000;135(4):455-61.
52. Fujiki M, Hikawa T, Abe T, Ishii K, Kobayashi H. Reduced short latency afferent inhibition in diffuse axonal injury patients with memory impairment. *Neurosci Lett.* 2006;405(3):226-30.
53. Di Lazzaro V, Pilato F, Dileone M, Profice P, Ranieri F, Ricci V, et al. Segregating two inhibitory circuits in human motor cortex at the level of GABAA receptor subtypes: a TMS study. *Clin Neurophysiol.* 2007;118(10):2207-14.
54. Oliviero A, Leon AM, Holler I, Vila JF, Siebner HR, Della Marca G, et al. Reduced sensorimotor inhibition in the ipsilesional motor cortex in a patient with chronic stroke of the paramedian thalamus. *Clin Neurophysiol.* 2005;116(11):2592-8.
55. Aronoff R, Matyas F, Mateo C, Ciron C, Schneider B, Petersen CC. Long-range connectivity of mouse primary somatosensory barrel cortex. *Eur J Neurosci.* 2010;31(12):2221-33.
56. Ferezou I, Haiss F, Gentet LJ, Aronoff R, Weber B, Petersen CC. Spatiotemporal dynamics of cortical sensorimotor integration in behaving mice. *Neuron.* 2007;56(5):907-23.
57. Schieber MH. Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol.* 2001;86(5):2125-43.
58. Tsang P, Jacobs MF, Lee KGH, Asmussen MJ, Zapallow CM, Nelson AJ. Continuous theta-burst stimulation over primary somatosensory cortex modulates short-latency afferent inhibition. *Clin Neurophysiol.* 2014;125(11):2253-9.
59. Tsang P, Bailey AZ, Nelson AJ. Rapid-rate paired associative stimulation over the primary somatosensory cortex. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120731.
60. Huang RS, Sereno MI. Multisensory and sensorimotor maps. *Handb Clin Neurol.* 2018;151:141-61.
61. Abraira VE, Ginty DD. The sensory neurons of touch. *Neuron.* 2013;79(4):618-39.
62. Harding-Forrester S, Feldman DE. Somatosensory maps. *Handb Clin Neurol.* 2018;151:73-102.
63. Sanchez-Panchuelo RM, Besle J, Mouglin O, Gowland P, Bowtell R, Schluppeck D, et al. Regional structural differences across functionally parcellated Brodmann areas of human primary somatosensory cortex. *Neuroimage.* 2014;93 Pt 2:221-30.
64. Depeault A, Meftah el M, Chapman CE. Neuronal correlates of tactile speed in primary somatosensory cortex. *J Neurophysiol.* 2013;110(7):1554-66.
65. Rowe MJ, Turman AB, Murray GM, Zhang HQ. Parallel organization of somatosensory cortical areas I and II for tactile processing. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996;23(10-11):931-8.
66. Klingner CM, Brodoehl S, Huonker R, Gotz T, Baumann L, Witte OW. Parallel processing of somatosensory information: Evidence from dynamic causal modeling of MEG data. *Neuroimage.* 2015;118:193-8.
67. Klingner CM, Huonker R, Flemming S, Hasler C, Brodoehl S, Preul C, et al. Functional deactivations: multiple ipsilateral brain areas engaged in the processing of somatosensory information. *Hum Brain Mapp.* 2011;32(1):127-40.



68. Hu L, Zhang L, Chen R, Yu H, Li H, Mouraux A. The primary somatosensory cortex and the insula contribute differently to the processing of transient and sustained nociceptive and non-nociceptive somatosensory inputs. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(11):4346-60.
69. Dijkerman HC, de Haan EH. Somatosensory processes subserving perception and action. *Behav Brain Sci.* 2007;30(2):189-201; discussion -39.
70. Schaefer M, Flor H, Heinze HJ, Rotte M. Dynamic modulation of the primary somatosensory cortex during seeing and feeling a touched hand. *Neuroimage.* 2006;29(2):587-92.
71. Torta DM, Legrain V, Mouraux A. Looking at the hand modulates the brain responses to nociceptive and non-nociceptive somatosensory stimuli but does not necessarily modulate their perception. *Psychophysiology.* 2015;52(8):1010-8.
72. Mauguiere F, Allison T, Babiloni C, Buchner H, Eisen AA, Goodin DS, et al. Somatosensory evoked potentials. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:79-90.
73. Passmore SR, Murphy B, Lee TD. The origin, and application of somatosensory evoked potentials as a neurophysiological technique to investigate neuroplasticity. *J Can Chiropr Assoc.* 2014;58(2):170-83.
74. Boroojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, et al. Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex.* 2000;10(5):529-34.
75. Fierro B, Brighina F, Vitello G, Piazza A, Scalia S, Giglia G, et al. Modulatory effects of low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual cortex of healthy subjects undergoing light deprivation. *J Physiol.* 2005;565(Pt 2):659-65.
76. Campbell MJ, Morrison JH. Monoclonal antibody to neurofilament protein (SMI-32) labels a subpopulation of pyramidal neurons in the human and monkey neocortex. *J Comp Neurol.* 1989;282(2):191-205.
77. Takaji M, Komatsu Y, Watakabe A, Hashikawa T, Yamamori T. Paraneoplastic antigen-like 5 gene (PNMA5) is preferentially expressed in the association areas in a primate specific manner. *Cereb Cortex.* 2009;19(12):2865-79.
78. Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex.* 1991;1(1):1-47.
79. Dauguet J, Peled S, Berezovskii V, Delzescaux T, Warfield SK, Born R, et al. Comparison of fiber tracts derived from in-vivo DTI tractography with 3D histological neural tract tracer reconstruction on a macaque brain. *Neuroimage.* 2007;37(2):530-8.
80. Marshel JH, Garrett ME, Nauhaus I, Callaway EM. Functional specialization of seven mouse visual cortical areas. *Neuron.* 2011;72(6):1040-54.
81. Andermann ML, Kerlin AM, Roumis DK, Glickfeld LL, Reid RC. Functional specialization of mouse higher visual cortical areas. *Neuron.* 2011;72(6):1025-39.
82. Logothetis NK, Sheinberg DL. Visual object recognition. *Annu Rev Neurosci.* 1996;19:577-621.
83. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci.* 1992;15(1):20-5.

84. Milner AD, Goodale MA. Visual pathways to perception and action. *Prog Brain Res.* 1993;95:317-37.
85. Braddick OJ, O'Brien JM, Wattam-Bell J, Atkinson J, Turner R. Form and motion coherence activate independent, but not dorsal/ventral segregated, networks in the human brain. *Curr Biol.* 2000;10(12):731-4.
86. Farivar R, Blanke O, Chaudhuri A. Dorsal-ventral integration in the recognition of motion-defined unfamiliar faces. *J Neurosci.* 2009;29(16):5336-42.
87. Tobimatsu S, Celesia GG. Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials. *Clin Neurophysiol.* 2006;117(7):1414-33.
88. Derrington AM. Development of spatial frequency selectivity in striate cortex of vision-deprived cats. *Exp Brain Res.* 1984;55(3):431-7.
89. Livingstone M, Hubel D. Segregation of form, color, movement, and depth: anatomy, physiology, and perception. *Science.* 1988;240(4853):740-9.
90. Tootell RB, Mendola JD, Hadjikhani NK, Ledden PJ, Liu AK, Reppas JB, et al. Functional analysis of V3A and related areas in human visual cortex. *J Neurosci.* 1997;17(18):7060-78.
91. Ishai A, Schmidt CF, Boesiger P. Face perception is mediated by a distributed cortical network. *Brain Res Bull.* 2005;67(1-2):87-93.
92. Ahlfors SP, Simpson GV, Dale AM, Belliveau JW, Liu AK, Korvenoja A, et al. Spatiotemporal activity of a cortical network for processing visual motion revealed by MEG and fMRI. *J Neurophysiol.* 1999;82(5):2545-55.
93. Bakardjian H, Uchida A, Endo H, Takeda T. Magnetoencephalographic study of speed-dependent responses in apparent motion. *Clin Neurophysiol.* 2002;113(10):1586-97.
94. Bundo M, Kaneoke Y, Inao S, Yoshida J, Nakamura A, Kakigi R. Human visual motion areas determined individually by magnetoencephalography and 3D magnetic resonance imaging. *Hum Brain Mapp.* 2000;11(1):33-45.
95. Kaneoke Y, Bundou M, Koyama S, Suzuki H, Kakigi R. Human cortical area responding to stimuli in apparent motion. *Neuroreport.* 1997;8(3):677-82.
96. Uusitalo MA, Virsu V, Salenius S, Nasanen R, Hari R. Activation of human V5 complex and rolandic regions in association with moving visual stimuli. *Neuroimage.* 1997;5(4 Pt 1):241-50.
97. Lamarre Y, Busby L, Spidalieri G. Fast ballistic arm movements triggered by visual, auditory, and somesthetic stimuli in the monkey. I. Activity of precentral cortical neurons. *J Neurophysiol.* 1983;50(6):1343-58.
98. Petrides M, Pandya DN. Efferent association pathways originating in the caudal prefrontal cortex in the macaque monkey. *J Comp Neurol.* 2006;498(2):227-51.
99. Yeterian EH, Pandya DN, Tomaiuolo F, Petrides M. The cortical connectivity of the prefrontal cortex in the monkey brain. *Cortex.* 2012;48(1):58-81.
100. Petrides M, Pandya DN. Dorsolateral prefrontal cortex: comparative cytoarchitectonic analysis in the human and the macaque brain and corticocortical connection patterns. *Eur J Neurosci.* 1999;11(3):1011-36.
101. Halliday AM, Mushin J. The visual evoked potential in neuroophthalmology. *Int Ophthalmol Clin.* 1980;20(1):155-83.

102. Odom JV, Bach M, Brigell M, Holder GE, McCulloch DL, Tormene AP, et al. ISCEV standard for clinical visual evoked potentials (2009 update). *Doc Ophthalmol.* 2010;120(1):111-9.
103. Emmerson-Hanover R, Shearer DE, Creel DJ, Dustman RE. Pattern reversal evoked potentials: gender differences and age-related changes in amplitude and latency. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994;92(2):93-101.
104. Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci.* 2000;23:393-415.
105. Sepulcre J, Sabuncu MR, Yeo TB, Liu H, Johnson KA. Stepwise connectivity of the modal cortex reveals the multimodal organization of the human brain. *J Neurosci.* 2012;32(31):10649-61.
106. Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol.* 1996;40(3):367-78.
107. Nakashima K, Araga S, Takahashi K. Electrophysiological studies of myoclonic jerks provoked by photic stimulation. *Acta Neurol Scand.* 1985;71(5):401-7.
108. Shibasaki H, Neshige R. Photic cortical reflex myoclonus. *Ann Neurol.* 1987;22(2):252-7.
109. Strigaro G, Prandi P, Varrasi C, Magistrelli L, Falletta L, Cantello R. Intermittent photic stimulation affects motor cortex excitability in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Res.* 2013;104(1-2):78-83.
110. Strigaro G, Prandi P, Varrasi C, Monaco F, Cantello R. Defective visual inhibition in photosensitive idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia.* 2012;53(4):695-704.
111. Martino J, Brogna C, Robles SG, Vergani F, Duffau H. Anatomic dissection of the inferior fronto-occipital fasciculus revisited in the lights of brain stimulation data. *Cortex.* 2010;46(5):691-9.
112. Sarubbo S, De Benedictis A, Maldonado IL, Basso G, Duffau H. Frontal terminations for the inferior fronto-occipital fascicle: anatomical dissection, DTI study and functional considerations on a multi-component bundle. *Brain Struct Funct.* 2013;218(1):21-37.
113. Makris N, Kennedy DN, McInerney S, Sorensen AG, Wang R, Caviness VS, Jr., et al. Segmentation of subcomponents within the superior longitudinal fascicle in humans: a quantitative, in vivo, DT-MRI study. *Cereb Cortex.* 2005;15(6):854-69.
114. Schmahmann JD, Pandya DN, Wang R, Dai G, D'Arceuil HE, de Crespigny AJ, et al. Association fibre pathways of the brain: parallel observations from diffusion spectrum imaging and autoradiography. *Brain.* 2007;130(Pt 3):630-53.
115. Thiebaut de Schotten M, Urbanski M, Valabregue R, Bayle DJ, Volle E. Subdivision of the occipital lobes: an anatomical and functional MRI connectivity study. *Cortex.* 2014;56:121-37.
116. Rizzolatti G, Luppino G. The cortical motor system. *Neuron.* 2001;31(6):889-901.
117. Chouinard PA, Paus T. The primary motor and premotor areas of the human cerebral cortex. *Neuroscientist.* 2006;12(2):143-52.
118. Dum RP, Strick PL. Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci.* 2005;25(6):1375-86.

119. Fadiga L, Fogassi L, Gallese V, Rizzolatti G. Visuomotor neurons: ambiguity of the discharge or 'motor' perception? *Int J Psychophysiol.* 2000;35(2-3):165-77.
120. Artieda J, Obeso JA. The pathophysiology and pharmacology of photic cortical reflex myoclonus. *Ann Neurol.* 1993;34(2):175-84.
121. Cantello R, Strigaro G, Prandi P, Varrasi C, Mula M, Monaco F. Paired-pulse flash-visual evoked potentials: new methods revive an old test. *Clin Neurophysiol.* 2011;122(8):1622-8.
122. Rossini PM, Desiato MT, Lavaroni F, Caramia MD. Brain excitability and electroencephalographic activation: non-invasive evaluation in healthy humans via transcranial magnetic stimulation. *Brain Res.* 1991;567(1):111-9.
123. Leon-Sarmiento FE, Bara-Jimenez W, Wassermann EM. Visual deprivation effects on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett.* 2005;389(1):17-20.
124. Chen KH, Huang YZ. The change of motor cortical excitability between eyes open and closed conditions. *Neuroreport.* 2018;29(3):214-8.
125. Furubayashi T, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Sakai K, Machii K, et al. The human hand motor area is transiently suppressed by an unexpected auditory stimulus. *Clin Neurophysiol.* 2000;111(1):178-83.
126. Mistry S, Rothwell JC, Thompson DG, Hamdy S. Modulation of human cortical swallowing motor pathways after pleasant and aversive taste stimuli. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2006;291(4):G666-71.
127. Goodale MA. Transforming vision into action. *Vision Res.* 2011;51(13):1567-87.
128. Russell MB, Olesen J. Migrainous disorder and its relation to migraine without aura and migraine with aura. A genetic epidemiological study. *Cephalalgia.* 1996;16(6):431-5.
129. Granziera C, DaSilva AF, Snyder J, Tuch DS, Hadjikhani N. Anatomical alterations of the visual motion processing network in migraine with and without aura. *PLoS Med.* 2006;3(10):e402.
130. Di Lazzaro V, Oliviero A, Mazzone P, Pilato F, Saturno E, Dileone M, et al. Short-term reduction of intracortical inhibition in the human motor cortex induced by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res.* 2002;147(1):108-13.
131. Macaluso E, Driver J. Multisensory spatial interactions: a window onto functional integration in the human brain. *Trends Neurosci.* 2005;28(5):264-71.
132. Kayser C, Logothetis NK. Do early sensory cortices integrate cross-modal information? *Brain Struct Funct.* 2007;212(2):121-32.
133. Makin TR, Holmes NP, Brozzoli C, Rossetti Y, Farne A. Coding of visual space during motor preparation: Approaching objects rapidly modulate corticospinal excitability in hand-centered coordinates. *J Neurosci.* 2009;29(38):11841-51.
134. Thut G, Hauert CA, Blanke O, Morand S, Seeck M, Gonzalez SL, et al. Visually induced activity in human frontal motor areas during simple visuomotor performance. *Neuroreport.* 2000;11(13):2843-8.
135. Saron CD, Schroeder CE, Foxe JJ, Vaughan HG, Jr. Visual activation of frontal cortex: segregation from occipital activity. *Brain Res Cogn Brain Res.* 2001;12(1):75-88.
136. Foxe JJ, Simpson GV. Flow of activation from V1 to frontal cortex in humans. A framework for defining "early" visual processing. *Exp Brain Res.* 2002;142(1):139-50.

137. ffytche DH, Guy CN, Zeki S. The parallel visual motion inputs into areas V1 and V5 of human cerebral cortex. *Brain*. 1995;118 ( Pt 6):1375-94.
138. Ducati A, Fava E, Motti ED. Neuronal generators of the visual evoked potentials: intracerebral recording in awake humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1988;71(2):89-99.
139. Cantello R, Civardi C, Cavalli A, Varrasi C, Vicentini R. Effects of a photic input on the human cortico-motoneuron connection. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(11):1981-9.

## 8. EKLER

### EK 1. Etik Kurul Onayı



T.C.  
**HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ**  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557 --109

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

**Toplantı Tarihi** : 16 OCAK 2018 SALI  
**Toplantı No** : 2018/02  
**Proje No** : GO 17/1001 (Değerlendirme Tarihi: 19.12.2017)  
**Karar No** : GO 17/1001-13

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN' in sorumlu araştırmacı olduğu ve Uzm. Dr. Fatma Gökçem Yıldız SARIKAYA' nın doktora tezi olan, GO 17/1001 kayıt numaralı, "*Görsel, Motor ve Somatosensoryel Korteks İntegrasyonunun Non-İnvazif Elektrofizyolojik Yöntemlerle Değerlendirilmesi*" başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan)	İZİNLİ	10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye)
2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye)		11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yıldırım S. (Üye)		12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye)
4. Prof. Dr. Necef SAĞLAM (Üye)	İZİNLİ	13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye)
5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye)		14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye)
6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye)		15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye)
7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye)		16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye)
8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye)		17. Öğr. Gör. Dr. Meltem ŞENGELEN (Üye)
9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye)	İZİNLİ	18. Av. Meltem ONURLU (Üye)

## EK 2. Orjinallik Ekran Çıktısı

14.03.2019

Turnitin

Turnitin Orjinallik Raporu	
İşleme kondu: 2019#03#14# 15:19 +03	
NUMARA: 1093193690	
Kelime Sayısı: 10767	
Gönderildi: 1	
Tez_3 Fatma Gökçem Yıldız Sankaya tarafından	
Benzerlik Endeksi	Kaynağa göre Benzerlik
%2	Internet Sources: %2 Yayınlar: %1 Öğrenci Ödevleri: %0

< 1% match (06-Mar-2015 tarihli internet)	<a href="http://angora.baskent.edu.tr/acik_arsiv/dosya_oku.php?sgn=33211&amp;yn=31&amp;dn=1">http://angora.baskent.edu.tr/acik_arsiv/dosya_oku.php?sgn=33211&amp;yn=31&amp;dn=1</a>
< 1% match (06-Oca-2019 tarihli internet)	<a href="http://aclkerisim.baskent.edu.tr/bitstream/handle/11727/1950/10059546.pdf?isAllowe=8&amp;sequence=1">http://aclkerisim.baskent.edu.tr/bitstream/handle/11727/1950/10059546.pdf?isAllowe=8&amp;sequence=1</a>
< 1% match (21-Kas-2013 tarihli internet)	<a href="http://www.rentonwa.gov/uploadedFiles/Living/CS/PARKS/PRO_PLAN/Renton_Community_Survey_Appendices_n=26">http://www.rentonwa.gov/uploadedFiles/Living/CS/PARKS/PRO_PLAN/Renton_Community_Survey_Appendices_n=26</a> 051111.nx
< 1% match (04-Nis-2017 tarihli internet)	<a href="http://www.egitimkomisyonu.hacettepe.edu.tr/ek060217.pdf">http://www.egitimkomisyonu.hacettepe.edu.tr/ek060217.pdf</a>
< 1% match (31-Ara-2018 tarihli internet)	<a href="http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/4190?show=full">http://www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080/xmlui/handle/11655/4190?show=full</a>
< 1% match (07-Ağu-2017 tarihli öğrenci ödevleri)	Submitted to Hacettepe University on 2017-08-07
< 1% match (10-Eyl-2017 tarihli internet)	<a href="http://roderic.uv.es/handle/10550/50588">http://roderic.uv.es/handle/10550/50588</a>
< 1% match (12-Eki-2014 tarihli internet)	<a href="http://pubs.psychology.com/doi/10.1037/0096-3445.43.4.565">http://pubs.psychology.com/doi/10.1037/0096-3445.43.4.565</a>
< 1% match (yayınlar)	Shozo Tobimatsu, Gastone G. Celesia. "Studies of human visual pathophysiology with visual evoked potentials". Clinical Neurophysiology, 2006
< 1% match (yayınlar)	SEVFER, Emine sön BAYDAN, Şirine. "Etilik çilic dokularındaki levamizol balımlıların özene cesitli nispete ve dondurma işlemlerinin etkisini araştırılması". Kafkas Üniversitesi, 2019.
< 1% match (05-Şub-2019 tarihli internet)	<a href="http://www.ichastaliklarihemirselligi.com/gorseller/files/ichastaliklari-bildiri-kitabi-16_01_2019.pdf">http://www.ichastaliklarihemirselligi.com/gorseller/files/ichastaliklari-bildiri-kitabi-16_01_2019.pdf</a>
< 1% match (05-Haz-2018 tarihli internet)	<a href="https://jyx.jyu.fi/bitstream/handle/123456789/49463/Gradu_Saltiola.pdf?sequence=">https://jyx.jyu.fi/bitstream/handle/123456789/49463/Gradu_Saltiola.pdf?sequence=</a>
< 1% match (yayınlar)	"Chirurgisches Forum und DGAV Forum 2010". Springer Nature America, Inc, 2010
T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİK BİLİMLER VE PSİKIYATRİ ENSTİTÜSÜ GÖRSEL, MOTOR VE SOMATOSENSORYEL KORTEKS İNTEGRASYONUNUN NON-İNVAZİF ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ Dr. Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA Nöro-elektrofizyoloji Programı DOKTORA TEZİ ANKARA 2019 T.C. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ NÖROLOJİK BİLİMLER VE PSİKIYATRİ ENSTİTÜSÜ GÖRSEL, MOTOR VE SOMATOSENSORYEL KORTEKS İNTEGRASYONUNUN NON-İNVAZİF ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLERLE DEĞERLENDİRİLMESİ Dr. Fatma Gökçem YILDIZ SARIKAYA TEZ DANIŞMANI Prof. Dr. Çağrı Mesut TEMUÇİN Nöro-elektrofizyoloji Programı DOKTORA TEZİ ANKARA 2019 İİİ KABUL QNAY İV YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI v ETİK BEYAN İV TEŞEKKÜR Tez çalışmamın ve şimdiye kadar tüm bilimsel faaliyetlerimin gerçekleşmesinde yardım eden, sansuz katkılarla destekleyip benden güvenini hiçbir zaman esirgemeyen, bilimsel motivasyonunu ve heyecanını takdir ettiğim, "yolun sonu kadar; yolculuğun kendisinin de önemli olduğunu" hep hatırlatıp, uzun yıllar süren doktora yolculuğumun huzurlu bir çalışma ortamında devam etmesi ve tamamlanmasında benzersiz katkısı olan, rehberlikten öte abilik de yapan, değerli danışmanım Prof. Dr. Çağrı Mesut Temuçin' e sansuz teşekkür ederim. İyi çalışma ortamını sağlamanı gösterdikleri önderlik, klinik çalışmalarında yardımlarını esirgemeyen ve en sıkıntılı dönemlerde dahi manevi destekleri için Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı EMG ünitesi değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Gülay Nurlu, Prof. Dr. Kubilay Varlı ve Prof. Dr. Mehmet Demirci' ye teşekkür ederim. Çalışma ortamımızın huzurlu olmasında önemli role sahip, özveriyle çalışan, bana her zorlukta destek olan sevgili EMG ünitesi ailesinin iyi kalpli teknisyenleri Nurcan Nalbant, Yaşar Korkmaz ve Gamze Zeybek' e ve sekreterimiz Hasan Polat' a teşekkür ederim. Doktora programında	

### EK 3. Dijital Makbuz

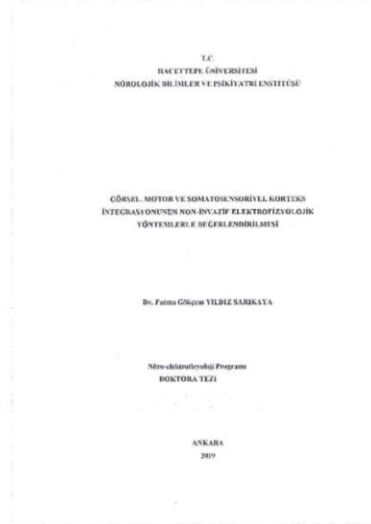


## Dijital Makbuz

Bu makbuz ödevinizin Turnitin'e ulaştığını bildirmektedir. Gönderiminize dair bilgiler şöyledir:

Gönderinizin ilk sayfası aşağıda gönderilmektedir.

Gönderen: Fatma Gökçem Yıldız Sarıkaya  
Ödev başlığı: Tez\_3  
Gönderi Başlığı: Tez\_3  
Dosya adı: G\_k\_em\_Y\_id\_z\_Tez\_\_turnitin\_14...  
Dosya boyutu: 2.54M  
Sayfa sayısı: 76  
Kelime sayısı: 10,767  
Karakter sayısı: 91,122  
Gönderim Tarihi: 14-Mar-2019 03:19PM (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 1093193690





## 9. ÖZGEÇMİŞ

### 1. KİŞİSEL BİLGİLER

<b>ADI, SOYADI:</b> DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	Fatma Gökçem Yıldız Sarıkaya 10.08.1981, Konya
HALEN GÖREVİ: DR.ÖĞRETİM ÜYESİ YAZIŞMA ADRESİ: Hacettepe Üniversitesi, Nöroloji Anabilim Dalı TELEFON: 3051182 E-MAIL: <a href="mailto:gokcemyildiz@hotmail.com.tr">gokcemyildiz@hotmail.com.tr</a>	

### 2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2004	Lisans	Çukurova Üniversitesi	Tıp
2006-2010	Tıpta Uzmanlık	Hacettepe Üniversitesi	Nöroloji
2013-2019	Doktora	Hacettepe Üniversitesi	Nöroelektrofizyoloji

### 3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2006-2010	Uzman Dr.	Nöroloji Anabilim Dalı	Hacettepe Üniversitesi
2013-2018	Ar.Gör.	Nörolojik Bilimler ve Psikiyatri Enstitüsü	Hacettepe Üniversitesi
2016	Visiting Fellow	UCL Institute of Neurology	UCL (University College of London)
2018-	Dr.Öğr.Üyesi	Nöroloji Anabilim Dalı	Hacettepe Üniversitesi
2018-	Doçent	Nöroloji Anabilim Dalı	Hacettepe Üniversitesi

## SON BEŞ YILDAKİ ÖNEMLİ YAYINLAR

1. **Yildiz FG**, Tezer FI, Saygi S. Temporal lobe epilepsy is a predisposing factor for sleep apnea: A questionnaire study in video-EEG monitoring unit. *Epilepsy Behav.* 2015 Jul;48:1-3. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.05.019.
2. Unal-Cevik I, **Yildiz FG**. Visual Snow in Migraine With Aura: Further Characterization by Brain Imaging, Electrophysiology, and Treatment - Case Report. *Headache.* 2015 Aug 26. doi: 10.1111/head.12628.
3. Temucin ÇM, **Yildiz FG**. Tuzak nöropatilerde elektrofizyolojik incelemeler. *TOTBİD Dergisi* 2015; 14:481–487.doi: 10.14292/totbid.dergisi.2015.69.
4. Onder H, **Yildiz FG**, Temucin ÇM. Neuromyositis: Clinical and Electrophysiological study of 8 cases. *Global Advanced Research Journal of Medicine and Medical Science* (ISSN: 2315-5159) Vol. 4(7) pp. 347-350, August, 2015.
5. **Yildiz FG**, Nurlu G, Temucin CM. A Missed EMG Finding of Brachial Plexopathy: Breathing Arm. Apr 2016 · *Journal of Neurological Sciences*.
6. Sag E, Gocmen R, **Yildiz FG**, Ozturk Z, Temucin C, Teksam O, Utine E. *Pediatrics.* 2016 Mar;137(3):e20151771. doi: 10.1542/peds.2015-1771.
7. Onder H, **Yildiz FG**. Cervical Spondylotic Myelopathy Mimicking Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Neurol Res.* 2016;6(4):89-90. doi: <http://dx.doi.org/10.14740/jnr392e>.
8. **Yildiz FG**, Temucin ÇM. Vincristine-induced neurotoxicity: electrophysiological features in children. *Neurol Res.* 2016 Feb;38(2):124-9. doi: 10.1080/01616412.2016.1139321.
9. Şalcı Y, Fil A, Armutlu K, **Yildiz FG**, Kurne A, Aksoy S, Nurlu G, Karabudak R. Effects of different exercise modalities on ataxia in multiple sclerosis patients: a randomized controlled study. *Disabil Rehabil.* 2016 Oct 29:1-7.

- 10. Yıldız FG**, Nurlu G, Erdem Özdamar S, Temuçin Ç. The Neurophysiologic Frequency of Hereditary Neuropathy with Liability to Pressure Palsy in Entrapment Neuropathies. *Turk J Neurol* 2016;22:177-180. DOI:10.4274/tnd.70446
- 11. Bekircan-Kurt CE**, Güneş HN, **Yıldız FG**; Saka E; Tan E; Erdem-Ozdamar S. New Mutations and Genotype-Phenotype correlation in Late-Onset Pompe Patients. *Acta Neurologica Belgica*. 2016 Dec 28. doi: 10.1007/s13760-016-0738-7
- 12. Yıldız FG**, Bekircan-Kurt CE, Varlı K. Single Pulse Transcranial Magnetic Stimulation Study in ALS: An Experience of a Single Institution. 2017 April. *Journal of Neurological Sciences*.
- 13. Yıldız FG**, Saka E, Elibol B, Temucin CM. Modulation of Cerebellar-Cortical Connections in Multiple System Atrophy Type C by Cerebellar Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuromodulation*. 2018 Jun;21(4):402-408. doi: 10.1111/ner.12589.
- 14. Pamuk AE**, Pamuk G, Bajin MD, **Yıldız FG**, Sennaroğlu L. Traumatic Facial and Vestibulocochlear Nerve Injury in The Internal Acoustic Canal in The Absence of A Temporal Bone Fracture. *J Int Adv Otol*. 2018 Aug;14(2):330-333. doi: 10.5152/iao.2018.4782.
- 15. Sarikaya S**, **Yıldız FG**, Senocak C, Bozkurt OF, Karatas OF. Urinary incontinence as a cause of depression and sexual dysfunction: Questionnaire-based study. *Rev Int Androl*. 2018 Nov 20. pii: S1698-031X(18)30082-7. doi: 10.1016/j.androl.2018.08.003.
- 16. Yıldız FG**, Turkyilmaz U, Unal-Cevik I. The Clinical Characteristics and Neurophysiological Assessments of the Occipital Cortex in Visual Snow Syndrome With or Without Migraine. *Headache*. 2019 Mar 8. doi: 10.1111/head.13494