GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ZAYIF TRANSKRANİAL DOĞRU AKIM UYARISININ İNDİREK DALGALAR ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MOTOR ÜNİTE KAYITLAMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. ASLI AKYOL GÜRSES

TEZ DANIŞMANI

DOÇENT DR. BÜLENT CENGİZ

ANKARA

MAYIS 2014

GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

ZAYIF TRANSKRANİAL DOĞRU AKIM UYARISININ İNDİREK DALGALAR ÜZERİNE ETKİSİ: TEK MOTOR ÜNİTE KAYITLAMASI

UZMANLIK TEZİ

DR. ASLI AKYOL GÜRSES

TEZ DANIŞMANI

DOÇENT DR. BÜLENT CENGİZ

ANKARA

MAYIS 2014

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Aslı AKYOL GÜRSES
Baba Adı	Ali
Doğum Yeri/Tarihi	İzmir - 27.02.1984
Diploma Tarihi / Diploma No	06.2008 / 08311044
Mezun Olduğu Fakülte	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi - Türkçe Tıp
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	Nöroloji ABD
İhtisas Süresi	**Yıl:5** **Ay:6**
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI : Zayıf Transkranial Doğru Akım Uyarısının İndirek Dalgalar Üzerine Etkisi: Tek Motor Ünite Kayıtlaması

JÜRİ KARARI : TEZ SAVUNMASI UYGUN VE BAŞARILI BULUNMUŞTUR.

JÜRİ ÜYELERİ

BAŞKAN
Doç. Dr. Bülent CENGİZ

ÜYE
Prof. Dr. ERHAN BİLİR

ÜYE
Doç. Dr. Belgin KOÇER

ÜYE
Doç. Dr. Ümit H. ULAŞ

KISALTMALAR

A	: Amper
1.DI	: Birinci dorsal interosseoz
C	: Coulomb
Ca	: Kalsiyum
CUSUM	: Cumulative sum technique
D dalgaları	: Direk dalgalar
EEG	: Elektroensefalografi
EMG	: Elektromyografi
EPSP	: Eksitatör postsinaptik potansiyel
GABA	: Gama-amino-butirik-asit
Hz	: Hertz
I dalgaları	: İndirek dalgalar
IPSP	: İnhibitör postsinaptik potansiyeller
mA	: Miliamper
M1	: Motor korteks
MEP	: Motor uyarılmış potansiyel
MNH	: Motor nöron hastalığı
MR	: Manyetik Rezonans
MRS	: Manyetik Rezonans Spektroskopi
MS	: Multipl skleroz
Na	: Sodyum
NMDA	: N-metil-D-aspartat
PP	: Primer pik
PSTH	: Peristimulus zaman histogramları
tDCS	: Zayıf transkranial doğru akım uyarımı
TMS	: Transkranial manyetik uyarım

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar ii

İçindekiler iv

Şekiller vi

Tablolar viii

1. GİRİŞ 1

2. GENEL BİLGİLER 2

2.1 Kortikal Uyarımın Fizyolojisi 2

2.1.1 Tarihçe 2

2.1.2 Teknik 3

2.2 D ve I Dalgaları 4

2.3 Motor Uyarılmış Potansiyel (MEP) Kavramı 8

2.4 Tek Motor Ünite Kayıt Yöntemi ve Tekniği 9

2.4.1 TEKNIK 11

2.5 Zayıf transkranial doğru akım uyarımı (tDCS) 11

3. GEREÇ VE YÖNTEM 17

3.1 Gönüllü seçimi: 18

3.2 Kullanılan yöntemler 18

3.2.1 MANYETIK UYARIM 18

3.2.2 Zayıf transkranial doğru akım uyarımı: 20

3.3. Veri analizi ve Peristimulus zaman histogramı (PSTH) 22

4. BULGULAR 27

4.1 Anodal Uyarı 27

4.2 Katodal uyarı 32

5. TARTIŞMA 34

6. SONUÇLAR 47

7. KAYNAKLAR 49

8. ÖZET 60

9. SUMMARY 62

ŞEKİLLER

Şekil 1. Olgu 10; sağ el I. dorsal interosseoz kasından tek motor ünite kaydı yapmak üzere konsantrik iğne elektrodunun girişi görülüyor. 17
Şekil 2. a – Hafif kontraksiyonla tonik ateşleme yapmakta olan sağ el 1. dorsal interosseal kastan kaydedilen tek motor unite potansiyeli (MÜP). 19
Şekil 2. b – Aktif motor eşik yoğunluğunda verilen manyetik uyarımla sağ el 1. dorsal interosseal kastan alınan motor uyarılmış potansiyel (MEP) yanıtı (konsantrik iğne elektroduyla kayıt; MEP yanıtının tek motor unite potansiyeline göre daha büyük amplitüdlü polifazik olduğu görülüyor). 20
Şekil 3. a - Olgu 10 anodal uyarım. Anod elektrodu (mavi) sağ I. DI (birinci dorsal interosseoz) kası motor korteks bölgesine yerleştirilmiştir. 21
Şekil 3. b – Olgu 10 anodal tDCS. Anod elektrodu (mavi) sağ I. DI kası motor korteks bölgesinde iken, katod (kırmızı) karşı taraf alında supraorbital bölgeye yerleştirilmiştir. 21
Şekil 4. tDCS öncesi ve sonrası toplam boşalım yüzdelerinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (anodal p değeri: >0.05; katodal p değeri: >0.05) 28
Şekil 5. tDCS öncesi ve sonrası ölçülen erken pik latansında istatistiksel anlamlı farklılık ortaya konmamıştır (anodal p değeri: >0.05; katodal p değeri: >0.05) 28
Şekil 6. tDCS öncesi ve sonrası toplam pik süresi değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (anodal p değeri: >0.05; katodal p değeri: >0.05) 29
Şekil 7. a - Olgu 3'te anodal uyarım öncesi erken pik boşalımının bazal değeri görülüyor. 30
Şekil 7. b - Olgu 3'te anodal uyarım sonrası erken pik boşalımı. Uyarım öncesine kıyasla erken boşalım yüzdesinin anlamlı ölçüde arttığı PSTH grafiğinde görülüyor. 30

Şekil 8. Anodal uyarımda, tDCS sonrası erken pik boşalım yüzdesinin, tDCS öncesi değerine oranla anlamlı ölçüde arttığı gözleniyor (p: 0.035). Katodal uyarımda ise, erken pik boşalım yüzdesinin, tDCS öncesi değerine kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı izleniyor (p: 0.017). 31
Şekil 9. a - Olgu 6'da katodal uyarım öncesi erken pik boşalımının bazal değeri görülüyor. 33
Şekil 9. b - Olgu 6, katodal uyarım sonrası erken pik boşalımı. Uyarım öncesine kıyasla erken boşalım yüzdesinin anlamlı ölçüde azaldığı PSTH grafiğinde görülüyor. 33

TABLOLAR

Tablo 1. Primer Pik Parametreleri ve Klinikle İlişkili Karşılıkları 26
Tablo 2. Anadal ve Katodal Uyarım Sonrası Gözlenen Geç Pikler ve İlgili Geç Pik Parametreleri 32

1. GİRİŞ

İnsanda motor korteks fizyolojisine yönelik çalışmalar yirminci yüzyılın başından itibaren ivme kazanmıştır. 1980 yılından sonra insan motor korteksinin non-invaziv, önce elektrik daha sonra manyetik uyarıyla, uyarılabilme yöntemlerinin geliştirilmesi çalışmalara yeni bir ivme kazandırmıştır (1,2).

Motor korteks fizyolojisi yaygın olarak korteksin manyetik ya da elektriksel uyarımıyla periferik kaslardan elde edilen yanıtlarla (motor uyarılmış potansiyel-MEP) değerlendirilir (3).

Tek motor ünite ile kayıt yöntemiyse 1986 yılında tanımlanmış, insan motor sistem mikrofizyolojisi hakkında yeni bulgular elde etme olanağı sunmuştur (4).

Zayıf transkranial doğru akım uyarımı (tDCS) da, 1998 yılından beri kullanılan non-invaziv kortikal uyarı yöntemidir (5,6). Yöntemle motor korteksin uyarılabilirliğini değiştirmek mümkündür.

Bu çalışmanın amacı tek motor ünite kaydı yöntemiyle, MEP yanıtını oluşturan alt birimlerin, indirekt dalgalar analizini yaparak tDCS'nin motor korteks uyarılabilirliğinde yaptığı değişiklikleri daha ayrıntılı incelemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Kortikal Uyarımın Fizyolojisi

2.1.1 Tarihçe

1851 yılında Truck'un hemiplejik bireyde yaptığı çalışmadan bu yana 150 yıldan fazla bir süredir motor korteksin beden yarısı ile çapraz ilişkide olduğu bilinmektedir. 1870'de Fritsch ve Hitzig köpeklerde, Ferrier (1873 ve 1875) maymunlarda motor korteksi anodal elektrik akımlarla uyararak kontralateral motor korteks ile ilişkisi ve kabaca somatotopik lokalizasyonu ilk kez göstermişlerdir.

İnsanda ilk kez 1871'de Dr Bartholow, kanser nedeni ile kranium ve kafa derisi erozyona uğramış, serebral korteksi açıkta kalmış görünen kendi himetçisinin beynini faradik stimulasyon ile uyartmış ve kontralateral devinimlerle başın karşı yana döndüğünü saptamıştır. Bu, insandaki ilk kortikal stimulasyon gözlemi olmaktadır

Hughling Jackson (1875) epileptik hastalardaki gözlemlerine dayanarak beyinde motor kortekste somatotopik kortikal lokalizasyonun varlığını bildirmiş ve intrensek nöronal boşalımlarla tüm beden yarısında topografik sıralı epileptik kasılmaların oluştuğunu gözlemlemiştir. Bu durum klasik nöroloji literatüründe "Jacksonian March" olarak bilinmektedir.

1975'te Miller-Brown ve arkadaşları beyin cerrahisi girişimleri sırasında açık motor korteksi elektriksel olarak uyartmışlar ve el kaslarından kas aksiyon

potansiyellerini elde etmişlerdir. Böylece insanda ilk kez çizgili kaslardan motor uyarılmış potansiyeller yazdırılmış olmaktadır (7).

1980'de Merton ve Morton'un kendi motor kortekslerini skalpten doğru akımla uyararak ilgili kasdan MEP'ler elde etmesi ile klinik uygulama açısından bugünkü gerçek anlamı ile transkranial kortikal uyarım ve MEP kayıtlamaları başlamış olmaktadır (1).

2.1.2 Teknik

Serebral korteksin uyarımında geçerli 2 yöntem mevcuttur; elektriksel ve manyetik uyarım.

Elektriksel uyarım: Ticari yapılı kortikal stimülatörlerle yapılır. Maksimal çıktı 750 Volt'tur ki, bu düzeye genellikle çıkılmayıp, bunun yüzdeleri ile ifade edilen daha düşük akım şiddetleri kullanılır; akımın süresi 50 veya 100 mikrosaniyedir. Yöntem hastalarda hoş olmayan ağrılı duyumlara yol açtığından, "intraopertif monitorizasyon" dışında pek fazla kullanım alanı bulunmamaktadır (7).

Manyetik Uyarım: Manyetik stimülatörün yüksek enerjili depo kapasitörü vardır ve uyarıcı bobin yolu ile çok kısa süreli ama kuvvetli bir akım meydana getirir. Kapasitör deşarjı bobini (coil) uyartır, bu da 150 mikrosaniyede zirveye ulaşan, 2 Tesla civarında bir manyetik alan meydana getirir. Bu manyetik alan kafatası dahil bütün biyolojik dokulardan kolaylıkla geçer ve küçük bir elektrik akım yaratarak sinir dokusunu uyarır. Manyetik stimülasyon bobinleri yuvarlak, sekiz şeklinde veya konik olabilir.

Esasen nöral dokunun uyarım mekanizması hem elektriksel, hem de manyetik stimülasyonda benzerdir; manyetik uyarımın kendisi nöral dokuyu direk olarak uyartmayıp bir manyetik alan oluşturur ki, bu da bir elektrik akımı yaratarak nöral dokuyu uyarır. Dolayısıyla elektrik akımı nöral membranı geçerek, depolarizasyona ve bir aksiyon potansiyeli doğuşuna yol açar.

Manyetik uyarımda, elektriksel stimülasyona göre stimulus artefaktı daha azdır, derin dokulara yoğun penetrasyon sağlanabildiğinden ağrı pek beklenmez. Ancak nöral dokudaki uyarım yeri tam olarak belli değildir; manyetik stimülatörler daha ağır olup, daha fazla yer kaplayan aygıtlardır. Elektriksel uyarım ile motor nöronların aksonları direk uyartıldığı için latans 1-2 msn daha kısa iken, manyetik uyarım ile korteks motor nöronları transsinaptik olarak ve indirek uyarılır (7).

2.2 D ve I Dalgaları

1954 yılında Patton ve Amassian, kedi ve maymunlarda motor kortekse uygulanan tek bir elektriksel stimulusla, ipsilateral bulber veya kontralateral kortikospinal traktustan kaydedilebilen ve yaklaşık 600 Hertz (Hz) frekanslı birden çok pek çok inen dalganın ortaya çktığını göstermiştir (8). Transkranial elektriksel ve manyetik uyarımın keşfinden sonra, omurga cerrahisine giden hastalarda epidural aralıktan yapılan spinal kord kayıtlamaları ile benzer dalgalar insanlarda da gösterilmiştir (9).

D dalgası

Transkranial motor korteks uyarımı ile elde edilen ilk ve en belirgin dalgadır, latansı kortekste bir sinapsa izin vermeyecek kadar kısadır. Korteksin ablasyonundan sonra da aynı elektrik uyarım yapıldığında yine elde edilir (8,10). Dolayısıyla oluşumu direk olarak piramidal aksonların (başlangıç segmenti veya Ranvier nodları düzeyinde) uyarımı ile ilgilidir.

I dalgaları

D dalgalarından sonra gelen dalgalardır. D ve I dalgaları arası yaklaşık 1.2 ms'lik gecikme, başlangıçta I dalgalarının disinaptik ve kortikal bir yolak üzerinden oluştuğunu düşündürtmüştür. Bunun yanında tek tek nöronlardan yapılan intraselüler kayıtlamalar D ve I dalga latansları arası gacikmenin 0.75 ile 1.34 ms arasında süreklilik gösterdiğini ve bimodal bir dağılımı olmadığını ortaya koymuştur (11). Dolayısıyla sinaptik gecikme için 0.5 ms temel alınırsa, I dalga deşarjlarındaki gecikme için en olası açıklama eksitatör postsinaptik potansiyel(EPSP)'lerin monosinaptik üretildiği ancak boşalım eşiğene ulaşırken gecikmeye maruz kaldıklarıdır (12).

Piramidal nöronlara bu eksitatör girdinin muhtemel kaynakları arasında, talamokortikal projeksiyonlar veya motor korteksin uzun kortikokortikal lifler yoluyla diğer afferentlerini oluşturan premotor, suplementer motor alan veya somatosensoryel korteks düşünülebilir (13). Ancak kedilerde talamokortikal afferentlerin lezyonundan sonra I dalgalarının yine de elde edilebiliyor olması (14), anterior ve lateral ventral talamustan motor kortekse olan projeksiyonların I dalga oluşumu için şart olmadığını ortaya koymuştur. Aksine premotor,

suplementer motor alan veya somatosensoryel korteksin yüzeyel uyarımı, piramidal traktusta büyük ve tekrarlayan I dalgaları oluşumunu başlatırken, motor korteks ablasyonundan sonra bu dalgaların da ablasyona uğradığı gösterilmiştir (10). Dolayısı ile I dalgaları kortikokortikal afferentlerin aktivasyonu ile oluşur ve motor korteksin piramidal nöronlarına yönelir (12).

Tek bir kortikal stimulus, periyodik aralıklarla gelen bir seri inen dalga oluşumuna yol açar. Amassian ve arkadaşları motor kortikal internöron zincirlerindeki tekrarlayan aktivitenin, tek bir uyarım sonrası uzamış etkiden sorumlu olduğunu düşünmüşlerdir (14). Motor korteks yüzeyinin soğutulmasıyla, geç I dalgalarının erken I dalgasından daha önce ortadan

kalktığını göstermişler ve geç I dalgalarının derin internöronları uyaran, yüzeyel yerleşimli nöronların başlangıç aktivasyonu ile oluştuğunu öne sürmüşlerdir. Soğutmanın öncelikle yüzeyel kortikal tabakalarda transmisyonu bozacağı ve dolayısıyla öncelikli geç I dalgalarını yok edeceği sonucuna varmışlardır. Bu açıklama ilgi çekici olmakla birlikte, yüzeyel elektriksel stimulasyon kullanılarak bakıldığında, geç I dalgalarının genelde erken dalgalardan daha yüksek eşiğe sahip olduğu akılda tutulmalıdır. Sonuç olarak I dalgaları eksitatör kortikokortikal lifler yolu ile transsinaptik olarak uyartılırlar ve motor korteks içinde tek bir uyarıya uzayan cevap etkisinden sorumlu pek çok internöronal birim mevcuttur (12).

İnsan çalışmalarına bakılacak olursa; transkranial manyetik uyarımın motor korteksin el bölgesinde yaklaşık 1.5-2.1 cm derinliğinde bir alanı yani gri-beyaz cevher sınırındaki derin kortikal tabakayı aktive ettiği bilinmektedir. I

dalgaları, beyinde indüklenen elektriksel akım santral sulkusa dik, yani posteroanterior yöneldiğinde en iyi ortaya çıkartılırken; D dalgaları akım lateromedial yani santral sulkusa paralel yönlendiğinde öncelikli uyartılır (15). Transkranial manyetik uyarım (TMS) ile beyinde indüklenen elektriksel alan sinir lifleri ile paralel izlediği takdirde, uyarılma eşiği en düşük olmaktadır (16). Yani hayvan deneylerinin sonuçları I dalgalarının horizontal ve anteroposterior yerleşimli kortikokortikal lifler yolu ile oluştuğunu göstermektedir (12). Aktif el kaslarında I1'in öncelikle posteroanterior yönelimli akımla üretildiği, I3'ünse tam tersi anteriordan posteriora yönelen akımla uyartıldığı bilinmektedir (17,18). Yani kimi I dalgaları, diğerlerine göre daha farklı kortikal internöron zincirleri üzerinden oluşturulur.

Tek motor ünite kayıtlamaları ile yapılan indirek ölçümler ve direk yöntemler, I3 ve sonrası geç I dalgalarının I1'e göre çok daha kolay baskılandığını ve daha da öte, I1 dalgasının koşullayıcı herhangi bir impulstan nadiren etkilendiğini göstermiştir (19,20). Bu bulgular I1 dalgasının aynı zamanda, geç I dalgasından daha farklı bir mekanizma ile ortaya çıktığını düşündürmektedir.

Nörofarmakolojik çalışmalar I dalgalarının kuvvetli bir GABA'erjik (gama amino butirik asit) inhibitör kontrolü olduğunu göstermektedir. Temel etki mekanizması GABA'erjik fonksiyonu potansiyelize etmek olan volatil anestezikler, spinal epidural kayıtlarla elde edilen I dagalarının belirgin depresyonuna yol açmaktadırlar (21,22,23).

Sonuç olarak I dalgaları, motor korteksin manyetik stimulasyonu ile kolaylıkla uyartılan, oluşumları intrakortikal kökenli; erken veya geç

komponentleri farklı oluşum yerlerinde ve farklı oluşum mekanizmaları üzerinden gerçekleşen; direk ya da indirek metodlarla incelenebilen, farmakolojik yöntemlerle veya doğru akımla modülasyonu sağlanabildiği için, sağlıklı kontrollerde ve hastalarda kortikospinal eksitabiliteyi çalışmada oldukça elverişli olan, fizyolojik parametrelerdir.

2.3 Motor Uyarılmış Potansiyel (MEP) Kavramı

Tek bir spinal motor nöronun, bir kısmı eksitatör, bir kısmı inhibitör olmak üzere 100,000 kadar sinaptik bağlantısının olduğu tahmin edilmektedir. Eksitatör sinapslarda, eksitatör potsinaptik potansiyeller (EPSP) üretilir ki, bunlar membran potansiyelini depolarizasyon eşiğine yaklaştırırlar. İnhibitör sinapslarda ise tam tersi gerçekleşir ve inhibitör postsinaptik potansiyeller (IPSP) sebebiyle hücre geçici olarak hiperpolarize hale gelir. Sonuçta postsinaptik potansiyeller birleşir ve herhangi bir zamanda ölçülen membran potansiyeli, ulaşmakta olan eksitatör ve inhibitör girdilerin toplamı biçiminde fluktuasyon gösterir (24). İstirahatte bir motor nöronun membran potansiyelinin -65 mV civarında olduğu düşünülmektedir ve başlangıç segmentinde eşik -55 mV olarak tahmin edilmektedir. Dolayısıyla 10 mV'luk net depolarizasyon, motor nöronun ateşleme yapmasına yol açacaktır (24).

Bir motor nöronun istemli hareketle katılımı sağlandığında, yaklaşık 10 Hz frekansında ateşleme yaptığı gözlenir ve takip eden eksitatör aktivite kortikospinal traktus gibi inen yollardan gelir. Bu sırada ek bir postsinaptik potansiyel, örneğin bir EPSP katılırsa, motor nöron ateşlenme düzeyine beklenenden daha erken

getirilebilir. Bu etki, EPSP'nin boyutuna olduğu gibi, interspike intervalin hangi noktasında ulaştığına da bağlıdır (24). Ateşlenme eşiğine ulaşmış motor nöronun inerve ettiği periferik sinirin uyardığı iskelet kasından elde ettiğimiz yanıt da "MEP - motor uyartılmış potansiyel" olarak adlandırılır.

Transkranial manyetik uyarım ve trasnkranial elektriksel uyarımla yapılan kortikal stimülasyonun etki mekanizalarına ait detaylı inceleme, kontralateral el kaslarından yapılan EMG (elektromyografi) kayıtlamaları ile "indirek" yoldan; ya da spinal kord yüzeyi veya epidural aralıktan kaydedilmiş kortikospinal traktus aktivitesi gibi "direk" yoldan yapılabilir.

Direk kayıtlama genellikle vertebral kolon cerrahisi uygulanan olgular ya da kronik ağrı vakaları gibi spinal stimülatörleri bulunan hastalar aracılığıyla yapılır. Dolayısı ile bu vakalara ulaşmak ve bu teknikle çalışmak zordur; kaldı ki ulaşılsa bile, vaka sayısı ve bu vakalar üzerinden çalışma süresi kısıtlıdır.

İndirek kayıtlama için yüzeyel elektrodlar veya iğne elektrodlar kullanılabilir. Bu noktada tek motor ünite kayıt yöntemi gündeme gelmektedir.

2.4 Tek Motor Ünite Kayıt Yöntemi ve Tekniği

Bir motor nöronun ateşleme hızı, hücreye ulaşan sinaptik girdi ile modüle edilebilir. Örneğin elektriksel olarak uyarılmış bir sinirde motor nöronun monosinaptik eksitasyonu, motor ünitenin ateşleme hızı ölçülerek saptanabilir (25). Benzer şekilde beyine uygulanan stimulus ile spinal motor nöronların eksitasyonu veya inhibisyonu ortaya konabilir ki; eksitasyon ateşleme hızında geçici bir artışa, inhibisyon ise azalışa yol açacaktır (26). Pek çok nörolojik

hastalıkta santral motor yolaktaki anormallikle ilişkili semptomların görüldüğü bilinmektedir. Kortikomotor eşik saptama, santral iletim zamanı, sessiz periyod ölçümü gibi pek çok parametrenin çalışılmasında yüzeyel elektrod kayıtlamaları ile yeterli bilgiye ulaşılabilmekle beraber, yöntemin göz ardı edilemeyecek bazı dezavantajları vardır:

-Yüzeyel kayıt ile elde edilen MEP yanıtı; elektrodun kayıt alanında giren tüm kas liflerine ait aksiyon potansiyellerinin non lineer bir toplamıdır. Dolayısı ile amplitüdü, aktive liflerin yüzeye yakınlığına göre değişkenlik gösterir

-Yüzeyel kayıtla elde edilen MEP'te, çevre kaslardan gelebilecek hacim iletimi de göz önünde bulundurulmalıdır.

-Bazı stimulus şiddetinde bazı motor üniteler uyarılırken, diğerleri inhibe olabilir (27).

1986'da tek motor ünitenin skalp üzerine uygulanan manyetik stimulasyon ile ateşlenebileceğinin gösterilmesi, insan motor sisteminin mikrofizyolojisini çalışmada yeni olanaklar sağlamıştır (4). Dolayısı ile yüzeyel kayıtlamada karşılaşılabilecek bu dezavantajlar da göz önünde bulundurulduğunda, tek/bireysel motor nöronların bağlantılarını çalışabilmek için tek motor ünite yönteminin tercih edilmesi daha uygundur.

Tek motor ünite yöntemi ile araştırma, multipl skleroz (MS), motor nöron hastalığı (MNH) gibi durumlarda teşhisi yeniden koymak açısından değil; semptomları açıklamak açısından değerlidir (27).

2.4.1 TEKNIK

Tek motor ünite kaydı, konvansiyonel EMG laboratuarlarında sıklıkla kullanılan basit bir metoddur. Konsantrik iğne elektrodu ile, hastanın hafif kontraksiyonla aktive ettiği ilgili kasa girilir. Kontraksiyonu devam eden kasta, konsantrik iğnenin küçük hareketleri ile düşük eşiğe sahip motor üniteler kolaylıkla ayırt edilir. Konvansiyonel EMG'de esas ilgilenilen tek motor ünitelerin morfolojisi iken, burada motor ünite potansiyelinin ortaya çıkış zamanı ile ilgilenilir. Dolayısı ile uzak motor ünite potansiyellerinin eliminasyonu için uygun EMG filtreleri (sıklıkla 20-500 band geçiş aralığı) kullanılır.

Gönüllünün aynı motor ünite üzerinden otuz dakika veya daha faza tonik ateşleme yapmasını gerektirecek uzun çalışmalarda, gönüllünün devamlı kooperasyonunu sağlamak güç olabilir. Bu noktada kısa süreli istirahatlere izin verilir ve takiben karakteristik şekli ile ayırt edilebilecek ilgilenilen motor ünitenin tekrar katılımı sağlanabilir.

Düşen MEP, belirlenmiş bir amplitüd aralığını aşan sinyal varlığında standart pulse üreten ayırt edici bir pencere yardımıyla yüklenir. Akmakta olan sinyal bilgisi, bir çeşit zamanlama aracına aktarılır ve stimulusla ilişkili ortaya çıkan her bir boşalımın zamanlaması da bu sayede işaretlenir (27).

2.5 Zayıf transkranial doğru akım uyarımı (tDCS)

Kuvvetli elektrik akımlarının başağrısı, epilepsi gibi nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanımına dair kanıtlar 2000 yıl öncelerine dek uzanmaktadır. Scribonius, Largus, Pliny ve Gallen, torpedo elektrik balığını ani ortaya çıkarılan geçici bir stupor oluşturmak için kullanmışlardır. Daha sonra, elektriksel

stimulasyonun modern bilimsel yöntemlerle kullanılarak etkilerinin ortaya konulması için başta Galvani ve Volta olmak üzere pek çok bilim adamının çalışmaları olmuştur (28). 1804'te Aldini'nin mental bozuklukların tedavisi için modern anlamda elektriksel stimulasyonu kullanması, elektroterapinin önünü açan bir girişim olmuştur. 1930'larda elektrokonvulzif tedavinin keşfedilmesi ve zayıf doğru akımla yapılan çalışmaların değişken sonuçlar vermesi, bir süre bu teknikten uzaklaşılmasına yol açmıştır (29).

Zayıf doğru akımın uygulandığı esnada görülen nörofizyolojik etkiler; uygulanan akımın şiddeti ve süresine bağlıdır. Uygulanan akım yoğunluğu genellikle C/cm^2 birimiyle ifade edilir ve burada 1 coulomb (C), 1 amperlik (A) sabit akımın 1 saniye içinde taşıdığı elektrik yükü miktarıdır. 0.00013'ten 0.3 C/cm^2'e kadar akım şiddetleri ile direk kortikal stimulasyon yapılan hayvan çalışmalarında, anodun kortekse yerleştirilmesi ile spontan nöronal aktivitenin arttığı; katodal polaritenin ise tersi sonuçlar doğurduğu gösterilmiştir ki (30,31), bu etkiler membran polarizasyonunda gözlenen eşik altı değişikliklere bağlıdır (32,33). Bununla birlikte korteksin tüm bölgelerindeki nöronların modülasyonu homojen değildir. Derin kortikal tabaka nöronlarının aktivasyonunun anodal uyarımla baskılanırken, katodal uyarımla arttığı bilinmektedir; dolayısıyla uyarılan nöronların elektriksel alana göre oryantasyonu, uyarıma olan yanıtlarında ciddi öneme sahiptir. Yine, farklı nöron alt guruplarının modülasyon için farklı eşiğe sahip olduğu; örneğin non-piramidal traktus nöronlarının, piramidal traktus nöronlarından daha düşük akım yoğunluklarında uyarılabildiği bilinmektedir (32).

Bu iki nokta önemlidir çünkü insan çalışmalarında hem piramidal nöronlar, hem de internöronlar uyarılmaktadır.

Zayıf doğru akım uyarımı bittikten sonra gözlenen ardıl nörofizyolojik etkiler: Nöronal ateşlemede zayıf doğru akım uyarımıyla gözlenen modülasyon, akım kesildikten sonra devam eder. Sıçanlarda 8 dakika boyunca kortekse uygulanan 25 μA'lik uyarımın nöronal eksitabilitede en az 50 dakika süren bir artışa, 5 dakikadan fazla uygulanan katodal uyarımın ise benzer süreyle nöronal eksitabilite azalışına yol açtığı bilinmektedir (30). Doğru akım sonrası ortaya çıkan ardıl etkiler, akımın şiddetine, süresine ve total uygulanan akım miktarına bağlıdır. Örneğin sıçanlarda 0,06 C/cm^2'lik total akım miktarının 40 saniye süreyle uygulanması sadece birkaç dakikalık ardıl etkileri tetiklerken (32), 20 dakika veya daha uzun süreyle verilen 0.03 C/cm^2'lik akım miktarı, nöronal ateşleme hızında onlarca dakika süren değişikliklere yol açmaktadır (30). Bu uzun süreli etkiler sadece elektriksel bir fenomen olmayıp; aynı zamanda protein sentezi ile de ilişkilidir (34,35). Anodal stimulasyonun erken gen ekspresyonu ve intraselüler kalsiyum düzeylerini arttırdığı ve bu etkilerin NMDA (N-metil-D-aspartat) reseptörüyle ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (36,37).

Elektrik akımının direk kortekse uygulandığı hayvan çalışmalarının aksine, erken dönem insan çalışmalarında uyarım transkranial olarak yapılmış ve bunların çoğunda kortikal eksitabiliteyi herhangi bir düzeyde değiştirmeyen akım şiddetleri kullanılmıştır. Örneğin Elbert ve arkadaşlarının olay-ilişkili elektriksel stimulasyonla yaptığı motor korteks (M1) anodal uyarımıyla; reaksiyon zamanı performansında iyileşme kaydedilmiştir (38,39). Bu çalışmalar metodun

günümüzdeki anlamda kullanımına ışık tutmakla birlikte; davranış modülasyonu kortikal eksitabilite değişimini değerlendirmek açısından non spesifik ve indirek bir sonlanım ölçütü olduğu için, zaman içinde daha objektif ölçüm parametrelerinin ortaya konması ihtiyacı doğmuştur. 1998'de Priori ve arkadaşlarının M1-çene montajı ile 0.5 mA'e kadar akım şiddetleri kullanarak MEP amplitüd yanıtlarını değerlendirmesi, modern anlamda tDCS ile kortikal eksitabilite değişikliğinin çalışıldığı ilk araştırma olmuştur (5).

2000 senesinde Nitsche ve Paulus ise, günümüzde geçerli olan standart akım değerleri ve elektrod oryantasyonunu kullanarak doğru akımın yaptığı kortikal eksitabilite modülasyonunu araştırmışlar ve bu tarihten sonra üretimi hızla artacak elektriksel stimulasyon-kortikal eksitabilite çalışmalarında bir nevi yol gösterici olmuşlardır (6).

tDCS'nin altında yatan mekanizmalarını araştırmak üzere bir dizi manyetik stimulasyon protokolü kullanılmaktadır (29). Bunlarda temel alınan sonlanım parametrelerinden bazıları motor eşik saptama, girdi/çıktı eğrileri, kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon ve intrakortikal fasilitasyondur. Motor eşik ölçümleri için tek uyarı TMS protokolü uygulanır; tekniğin kortikospinal traktus nöronlarını ve bunlarla çok yakın ilişkili intrakortikal nöronları uyardığı düşünülmektedir. Girdi/çıktı eğrileri için farklı yoğunluklarda pek çok tek uyarı TMS protokolü uygulanır, bu teknik de yine kortikospinal traktus nöronlarını ve bunlarla çok yakın ilişkili intrakortikal nöronları uyarır, ancak eşik ölçümlerine göre daha geniş bir alanı değerlendirme imkanı verdiği bilinmektedir (40). Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon çalışmasında, interstimulus intervaller 1-5 ms

arasında değişmek üzere ikili uyarı TMS tekniği kullanılır ve eşikaltı bir uyarımı, eşiküstü bir uyarı takip eder (41,29); yöntemin GABAerjik internöronları uyardığı düşünülmektedir(42,43,44,45). İntrakortikal fasilitasyonda ise yine ikili uyarım TMS tekniği kullanılıp, eşikaltı bir uyarımı, eşiküstü bir uyarı takip eder (ya da iki eşik üstü uyarı beraber uygulanır) ancak burada interstimulus intervaller 7-20 ms arasında değişir (41,46) ve uygulamada primer olarak glutamaterjik nöronların uyarıldığı, bir ölçüde de GABA'erjik etkinin gözlendiği düşünülmektedir.

Yöntemin Güvenlik Ölçütleri

tDCS'nin hastalarda ve sağlıklı gönüllülerde uygulandığı 100'ün üzerinde çalışmada ciddi bir yan etki bildirilmemiştir (29). 550'den fazla katılımcıyla bildirilen serilerde, olguların çok az bir kısmında elektrod altında batma hissi,başağrısı, yorgunluk ve bulantı gibi istenmeyen etkiler tanımlanmıştır (47). 1 miliamper (mA)'lik anodal akımın 13 dakika süreyle uygulanmasını takiben değerlendirilen serum nöron spesifik enolaz düzeyleriyle de, nöronal hasara dair bir bulgu ortaya konulamamıştır (48,49). 1 mA'lik akım şiddeti ile 13 dakika anodal, 9 dakika katodal uyarımı takiben alınan diffüzyon ağırlıklı kesitlerde ve kontrastlı Beyin Manyetik Rezonans (MR) görüntülemelerinde ödem bulgusuna rastlanmazken (50); 2 mA'e kadar akım şiddetleriyle 20 dakika devam eden frontal lob stimulasyonu sonrası da uyanık elektroensefalografi (EEG)'de herhangi bir patolojik dalga ortaya çıkmamıştır (51).

Bu çalışmada amaç; tek uyarı TMS tekniği kullanarak, tek motor ünite kaydı yöntemiyle yani indirek yoldan, tDCS'nin kortikospinal inen aktivitenin bir

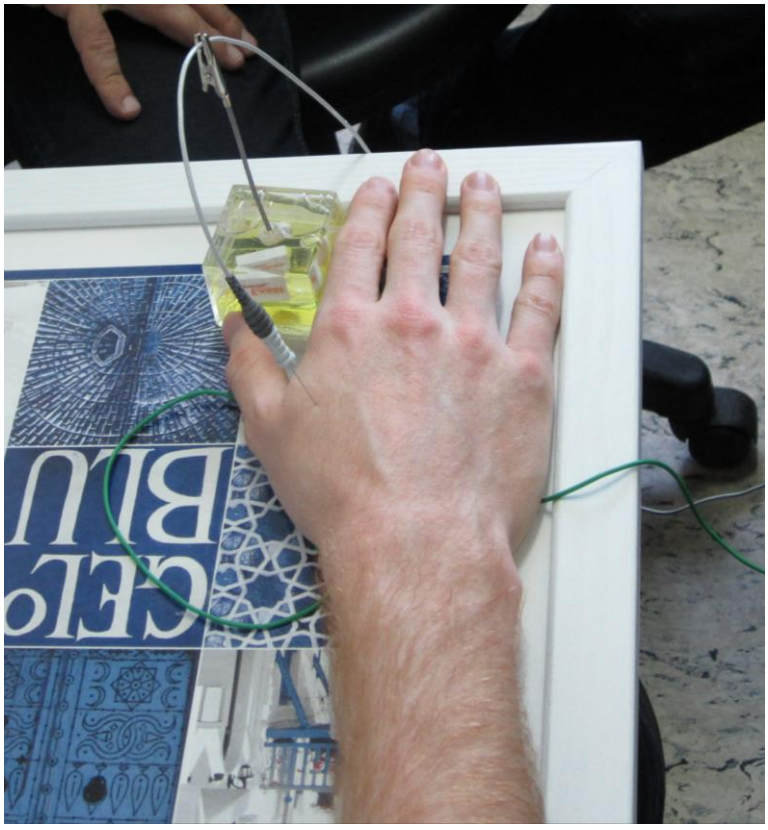
komponenti olan I dalgaları üzerine olan etkisini araştırmak ve tDCS'nin motor korteks uyarılabilirliğinde yaptığı değişiklikleri daha ayrıntılı incelemektir. Burada tDCS'nin kortikal eksitabilite üzerine olan etkisi daha önce kullanılmamış olan bir metodla araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Motor Kontrol Laboratuarı'nda gerçekleştirilmiştir. Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2011-79 proje kodu ile desteklenmiştir. Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alınmıştır.

Çalışmaya 15 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Gönüllülere katılımları karşılığında herhangi bir ödeme yapılmamıştır.

Tüm gönüllülerin sağ el birinci dorsal interosseoz kasından konsantrik iğne elektrodu ile tek motor ünite kaydı yapılmıştır (Şekil 1).



Şekil 1. Olgu 10; sağ el I. dorsal interosseoz kasından tek motor ünite kaydı yapmak üzere konsantrik iğne elektrodunun girişi görülüyor.

3.1 Gönüllü seçimi:

Bilinen herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan, 29-45 yaş aralığında ve merkezi sinir sistemini etkileyen ilaç kullanımı olmayan 15 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edilmiştir.

Epilepsi veya başka bilinen nörolojik hastalığı bulunanlar, merkezi sinir sistemini etkileyecek ilaç kullanım öyküsü olanlar, intrakranial anevrizma klibi, kohlear implantı olan kişiler, kalp pili olan kişiler, ototoksik ilaç kullanım öyküsü olan veya ses travmasına bağlı işitme kaybı olan kişiler, senkop öyküsü olan kişiler ve hamileler çalışmaya alınmamıştır.

Tüm gönüllülere tekniğin içeriği, detayları ve uygulama sonrası görülebilecek olası yan etkiler anlatılmış; hepsi ilgili aydınlatılmış onam formunu imzalamışlardır.

3.2 Kullanılan yöntemler

3.2.1 MANYETIK UYARIM

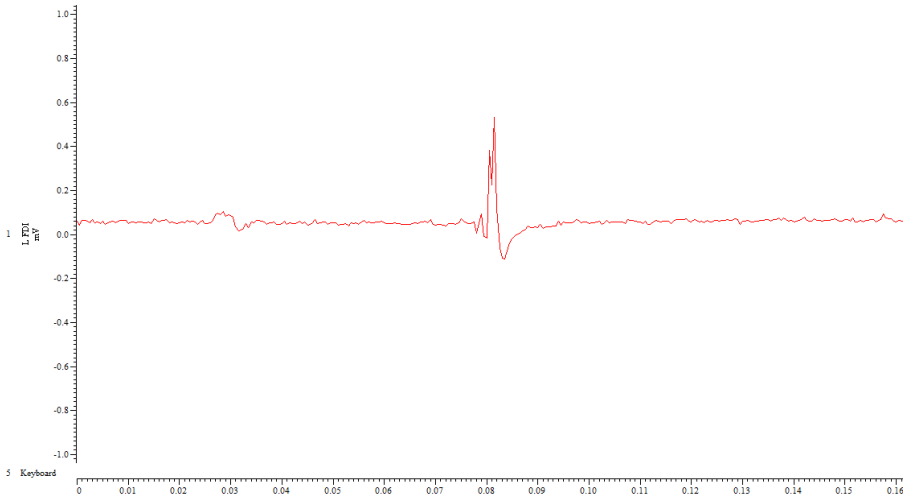
Manyetik uyarım için 9 mm çaplı yuvarlak bobin kullanılmıştır (Magstim). Bobin posteroanterior oryantasyonda tutularak, saat yönünün tersinde CZ noktasından karşı taraf (sol) motor korteks uyarımı yapılmıştır.

Önce kas için istirahat motor eşik saptanmıştır. İstirahat halindeki kasta, beş uyarımın en az üç tanesinde 50 mikrovolt veya üzerinde MEP yanıtı sağlanabilen minimum stimulatör çıktı düzeyi “istirahat motor eşik” olarak kabul edilmiştir. Gönüllü hafif kasılma ile kontraksiyonu sağlarken kararlı tek bir motor ünite belirlenmiş ve eş zamanlı verilen beş uyarımın üçünde 100 mikrovolt veya

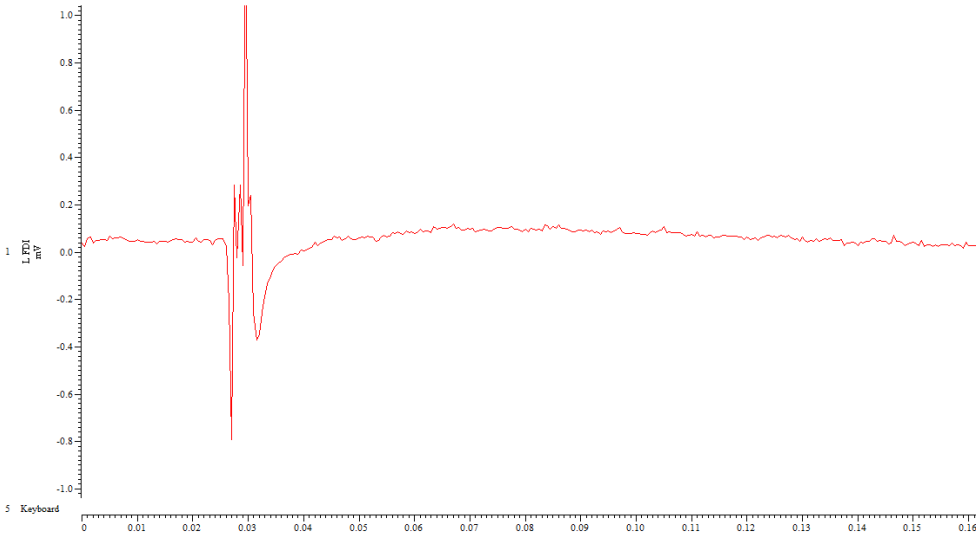
üzeri MEP yanıtı sağlayan minimum uyarı yoğunluğu "aktif motor eşik" olarak saptanmıştır (Şekil 2 a ve b). Aktif motor eşiğin %110'u düzeyindeki uyarı yoğunluğunda 20 stimulus, gönüllüye karşı motor korteks bölgesinden önce istirahatte; daha sonra gönüllü hafif kasılma ile kontraksiyon sağlayıp motor ünite süreğen ateşlemesine devam ediyorken verilmiş; bunu takiben ilk aşama sonlandırılmıştır. Bu aşama ile D dalgasının ayırt edilmesi amaçlanmıştır (52,53).

Daha sonra manyetik stimulatör çıktısı aktif motor eşik düzeyde, motor ünite sürekli ateşlemesine devam ederken, karşı motor korteks bölgesinden eşik düzeyde rasgele 100-150 manyetik uyarı verilmiştir. Böylece motor korteks eksitabilitesine ilişkin bazal ateşlenme verileri değerlendirilmiştir. Amplifiye edilip filtrelenen analog sinyal, analog- dijital çevirici (*Cambridge Electronic, 1401*) ile bilgisayara aktarılmıştır. Analiz için *Signal 5.05* yazılımı kullanılmıştır.

Takiben çalışmanın zayıf transkranial doğru akım uyarısı aşamasına geçilmiştir.



Şekil 2. a – Hafif kontraksiyonla tonik ateşleme yapmakta olan sağ el 1. dorsal interosseal kastan kaydedilen tek motor unite potansiyeli (MÜP).



Şekil 2. b – Aktif motor eşik yoğunluğunda verilen manyetik uyarımla sağ el 1. dorsal interosseal kastan alınan motor uyarılmış potansiyel (MEP) yanıtı (konsantrik iğne elektroduyla kayıt; MEP yanıtının tek motor unite potansiyeline göre daha büyük amplitüdlü polifazik olduğu görülüyor).

3.2.2 Zayıf transkranial doğru akım uyarımı:

Motor korteks elektriksel uyarımı sabit akım stimülatörü kullanılarak yapılmıştır. 4x3 cm boyutunda plastik elektrodlar, 7x5 cm sünger kılıf içerisine konulduktan sonra serum fizyolojik ile ıslatılarak yerleştirilmiştir. *Anodal uyarı* modunda anod elektrodu sağ I. DI (birinci dorsal interosseoz) kası motor korteks bölgesinde, katod karşı taraf alında supraorbital bölgeye; *katodal uyarı*daysa katod elektrodu motor korteks bölgesinde ve anod elektrodu karşı taraf alında supraorbital bölgeye yerleştirilmiştir. **(Şekil 3 a ve b)** Bu metodun, primer motor korteksin kortikospinal eksitabilitesini modüle etmede en etkin yöntem olduğu daha önce gösterilmiştir (6).



Şekil 3. a - Olgu 10 anodal uyarım. Anod elektrodu (mavi) sağ I. DI (birinci dorsal interosseoz) kası motor korteks bölgesine yerleştirilmiştir.



Şekil 3. b – Olgu 10 anodal tDCS. Anod elektrodu (mavi) sağ I. DI kası motor korteks bölgesinde iken, katod (kırmızı) karşı taraf alında supraorbital bölgeye yerleştirilmiştir.

Transkranial doğru akım uyarısının süresi 10 dk ve şiddeti 1 mA olarak ayarlanmıştır. tDCS öncesi, tDCS süresince ve tDCS bittikten hemen sonra, 100-150 transkranial manyetik uyarıyla elde edilen motor ünitelerin kayıtlaması yapılarak peristimulus zaman histogramları (PSTH) çıkarılmıştır. tDCS 10 gönüllüde hem anodal hem katodal uyarı olmak üzere iki değişik polaritede iki farklı seansta uygulanırken, iki gönüllüde tek bir seansta yalnızca anodal veya katodal uyarım şeklinde verilmiştir. tDCS bu 12 gönüllüde sürekli, 4 ayrı gönüllüde ise aynı seansta kesikli-değişken formda uygulanmıştır. Tüm gönüllüler çalışmayı tamamlamış, elektrod yerinde kaşıntı- yanma hissi ve 2 kişide hafif düzeyde başağrısı dışında ciddi yan etki gözlenmemiştir. Veriler tekrarlayan ölçümlerde ANOVA analizine tabi tutularak tDCS öncesi, tDCS sırasında ve tDCS sonrasında aşağıdaki parametreler hesaplanmış ve her üç modalitede saptanan değerler karşılaştırılmıştır. tDCS öncesi ve sonrası analiz için eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır. Toplam pik süresi, erken pik latansı, erken pik süresi, verilen uyarı/toplam boşalım oranı, erken pik/ toplam pik boşalım oranı, geç pik latans(lar)ı, geç pik/ toplam pik boşalım oranı hesaplanmıştır.

3.3. Veri analizi ve Peristimulus zaman histogramı (PSTH)

Dışarıdan uyarımla oluşturulan tek motor ünite deşarjlarının modülasyonunu analiz etmede bir kaç teknik mevcuttur ancak en sık kullanılanı "peristimulus zaman histogramları" (PSTH) dır (54). Stimulusla ilişkili boşalımların (spike) ortaya çıkış zamanları, örneğin stimulus öncesi ve sonrası 1 saniye gibi zamansal birimlerde toplanır. Yapılan çalışmaların sayısı dikey

koordinatta ölçeklenerek, bu birimlerin sayısı, zamansal fonksiyon şeklinde tek motor ünitenin ateşleme olasılığına dönüştürülür. Motor ünite stimulus öncesi bazal bir değerde ateşleme yaparken, ortalama ve standart deviasyonu hesaplanarak PSTH'da gözlenen bir pikin istatistiksel olarak anlamlı olup olmadığına karar verilir (27). Ateşlenme olasılığındaki silik değişiklikler de, CUSUM (cumulative sum technique) tekniği ile demonstre edilir (55). Böylelikle stimulus öncesi zamansal birim yığınlarına tekabül eden dikey barlar, stimulus sonrasında oluşanlardan çıkarılır ve sonra kümülatif olarak toplanır. Böylelikle ateşlenme olasılığındaki ufak up ve down regülasyonlar ayırt edilebilir. Özet olarak bir motor ünitenin ateşleme geçmişi, stimulusla ilişkili ateşleme yapıp yapmayacağının gösterilebilmesinde belirleyici faktörüdür.

Burada göz önünde bulundurulması gereken bir nokta, stimulusun interspike intervalin hangi dönemine denk geldiğidir. İnsanda intrensek el kasına ait tonik ateşleme yapan motor ünitenin boşalım frekansı 10^{-1} saniyedir; yani motor nöron, her 100 milisaniyede bir bu iniş ve çıkış siklusuna girecektir ve istemli kontraksiyonu takiben ilk 30 ms civarında gelecek stimulus, motor nöron membranındaki mevcut hiperpolarizasyon nedeniyle ateşleme eşiğine ulaşmak üzere gerekli eksitasyonu sağlayamayacaktır. Aksine eksternal stimulus, interspike intervalde ne kadar geç gelirse, motor nöronda deşarj oluşturma olasılığı o ölçüde yüksek olacaktır. Eğer stimulus interspike intervalin uygun dönemine denk gelir ve motor nöron ateşlemesi gerçekleşirse, değişik el kaslarında bu boşalımın latansının 20 ila 31 ms arasında değişmesi beklenmektedir (56).

Çalışma sonuçları önceki boşalım (spike) ve stimulus arası intervallerin sıralanmasıyla veya primer, sekonder yahut diğer bir pikte deşarjın ortaya çıkmasına göre yorumlanabilir.

Peristimulus zaman histogramları çeşitli klinik çalışmalarda, özellikle de nöronal eksitabilite değişiklikleri ile giden bir dizi hastalık sürecinde kortikomotonöronal sistemin bütünlüğünü değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (57,58). Bu çalışmaların sonucunda primer pik (PP) anormallikleri ve üst motor nöron bulguları arasında iyi bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (59,60).

Primer Pik ve subpikler: PSTH'lardaki primer pik, istemli katılımı sağlanan tek bir ön boynuz motor nöronunun, eşik altı TMS ile indüklenen ateşlenme olasılığı değişikliklerini temsil etmektedir (61). Bunun ötesinde, altta yatan EPSP'nin yükselme süresi de, primer pikin şeklinden tahmin edilebilir (27). PSTH'ı ve motor nöronlardaki membran potansiyellerini direk karşılaştıran hayvan çalışmaları (62) ve bilgisayar modellemeleri (63) PSTH pikinin, altta yatan EPSP yükselme fazına ait diferansiyelle ilişkili olduğunu; ve böylelikle daha hızlı yükselen EPSP'nin, daha kısa süreli PSTH pikine yol açacağını göstermiştir.

Sağlıklı kontrollerde uyarımdan yaklaşık 20-25 msn sonra ortaya çıkan kısa süreli ve iyi senkronize gözlenen primer pikin (PP), hızlı ileten monosinaptik bir yolak üzerinden impuls akışı ile ilişkili olduğu bilinmektedir (63,17). Monosinaptik EPSP'ler, sadece birkaç milisaniyeden oluşan yükselme fazına sahiptir ve dolayısı ile primer piklerin süresi genellikle 4 ms'den kısadır. Bunun yanında, insan ön kol kaslarına ait bazı motor nöronlara gelen kortikospinal

girdinin monosinaptik girdinin yanısıra, bir internöron aracılığı üzerinden olabileceği de (premotor nöron) gösterilmiştir (64).

Kortekse uygulanan tek bir anodal stimulusun, kortikospinal traktustan kaydedilebilen bir dizi yüksek frekanslı dalganın oluşumuna yol açtığı bilinmektedir (8). Spinal motor nörona ulaşan bu bir dizi dalganın, birleşik bir EPSP oluşumuna neden olduğu ve her bir impulsun, bir komponente katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Elektriksel skalp stimulasyonu ile D dalgası her zaman ortaya çıkarılır ve bu, motor nöronun ateşlenmesine neden olarak PSTHda erken bir pike yol açar. Eşik düzeylerdeki manyetik uyarım ise, sadece I dalgalarını uyartır ve PSTH'da gözlenen en erken subpikin, elektriksel olarak uyartılan D dalgasından daha geç olduğu izlenir. PSTH'da manyetik olarak uyartılan subpikler arası intervaller, primat veya insan spinal kordundan kaydedilen I dalgaları arası intervaller ile oldukça benzerdir. Dolayısı ile subpiklerin, I dalgaları aracılığı ile ardışık gelen impulsları temsil ettiğine dair indirek kanıtlar oldukça güçlüdür (27).

Zaman içinde farklı I dalgalarının bobin oryantasyonuna bağlı olarak daha öncelikli uyartılabileceği gösterilmiştir. Tonik ateşleme yapan bir intresek el kasına ait tek motor ünite kayıtlamasından elde edilen PSTH'larda, motor korteksin, bobinin farklı oryantasyonlarıyla uyarımının farklı piklere yol açtığı; beyinde anteromedial uyartılan akımın, D dalgası olarak kabul edilen ve skalpin eklektriksel uyarımı ile ortaya konulan en erken pikten yaklaşık 1.5 ms sonra tek bir pik oluşturduğu; bunun aksine santral sulkusu geçecek posterolateral yönelimli akımın, D dalgası kabul edilen ilk pikten yaklaşık 4.5 ms sonra bir pik oluşumuna

yol açtığı gösterilmiştir. Bu latanslardan yola çıkıldığında, anteromedial akımın I1 dalgasını indüklediği, posterolateral akımınsa I3'ü uyarttığı sonucuna varılmıştır (65,18). Dolayısı ile eşik düzeyde farklı horizontal lif sistemleri, farklı I dalgalarının oluşumundan sorumludur ve bazı durumlarda iki sistemin birbirinden bağımsız işleyebildiğinden söz edilebilir.

Primer pik ölçümleriyle ilişkili parametrelerin tanımı ve klinik/ biyolojik karşılıkları aşağıda verilmiştir (61).

Tablo 1. Primer Pik Parametreleri ve Klinikle İlişkili Karşılıkları

Pik parametresi	**Tanım**	**Klinik asosiasyonları**
Başlangıç latansı (ms)	Stimulus sonrası ilk artmış birim	Kortikomotonöronal liflerde iletim hızı, lif çapı
Süre (ms)	Net bir supresyon periodu ile (inhibisyon fazı) sonlanmış ilk ve son artmış birim arasında geçen zaman aralığı	Altta yatan EPSP'nin yükselme fazı ve inen aktivitenin temporal sumasyonu için gereken zamanla koreledir.
Senkronizasyon	Primer pik içindeki artmış birim sayısının, süresine bölümünden çıkan oran	Ön boynuz hücresine ulaşan inen aktivitenin dispersiyon/desenkronizasyon indeksi
Amplitüd (mV)	$\frac{\textit{birim sayısı x ortalama interspike interval}}{\textit{10 x stimulus sayısı}}$	Ön boynuz hücresinde uyartılan EPSP sayısı; ön boynuza ulaşan sinaptik girdinin gücü
EPSP=eksitatör postsinaptik potansiyel		

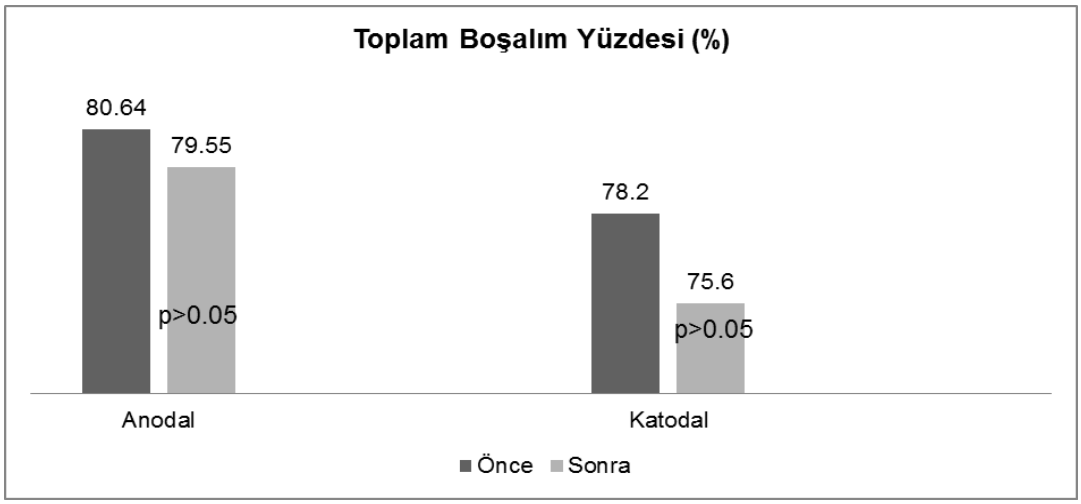
4. BULGULAR

tDCS öncesi, tDCS sırasında ve tDCS sonrasında aşağıdaki parametreler hesaplanmış ve her üç modalitede saptanan değerler karşılaştırılmıştır. tDCS öncesi ve sonrası analiz için eşleştirilmiş t testi kullanılmıştır.

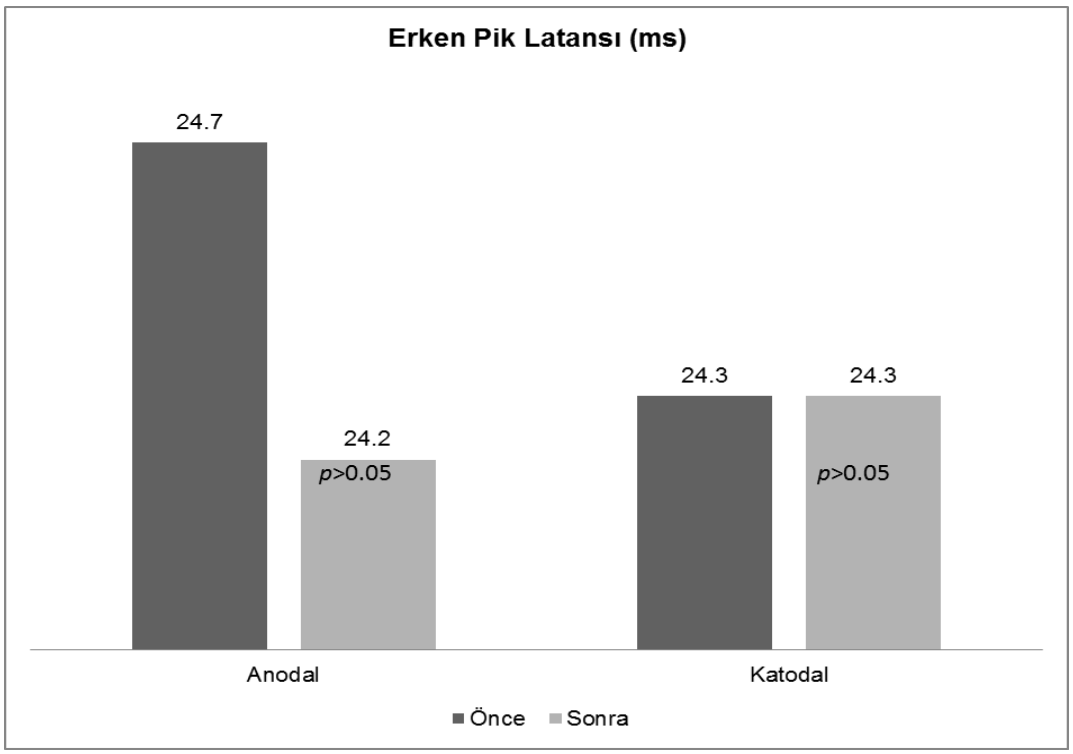
1) Toplam pik süresi
2) Erken pik latansı
3) Erken pik süresi
4) Verilen uyarı/toplam boşalım oranı
5) Erken pik/ toplam pik boşalım oranı
6) Geç pik latans(lar)ı
7) Geç pik/ toplam pik boşalım oranı

4.1 Anodal Uyarı

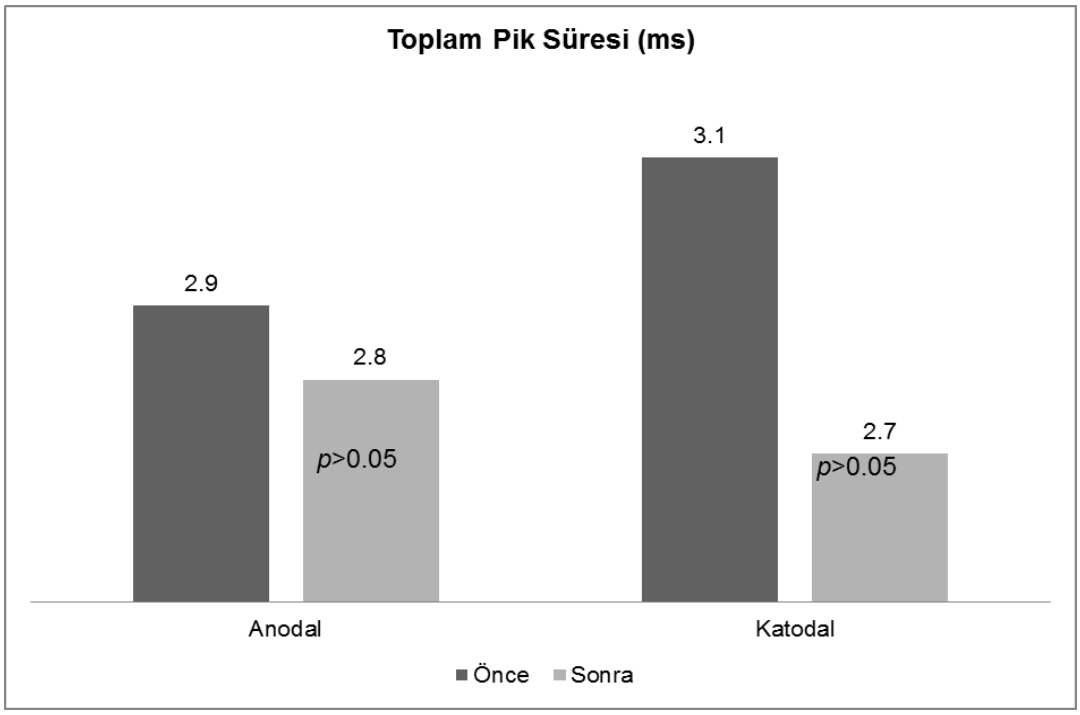
Anodal uyarı yapılan 11 gönüllüde tDCS öncesi ortalama boşalım yüzdesi: %78±14.8 **(Şekil-4)** erken pik latansı 24±1.9 ms **(Şekil-5)**, total pik süresi 3.63±2.05 ms **(Şekil-6)**, erken pik süresi 2.08 ± 0,98 ms olup; uyarı sırasında ortalama boşalım yüzdesi %75.2 ±14.7, erken pik latansı 24.11 ±1,4 ms, total pik süresi 2.88±1.2 ms ve erken pik süresi 2 ± 0,5 ms; uyarım sonrasında ortalama boşalım yüzdesi %75.6 ±14.2, erken pik latansı 24.6±1.8 ms, total pik süresi 2.94 ±0.71 ms ve erken pik süresi 1.94±0.7 ms olarak hesaplanmıştır. Tekrarlayan ANOVA testinde 3 uyarı şeklinde söz konusu parametrelerin hiçbirinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0,05$).



Şekil 4. tDCS öncesi ve sonrası toplam boşalım yüzdelerinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (anodal p değeri: >0.05; katodal p değeri: >0.05)



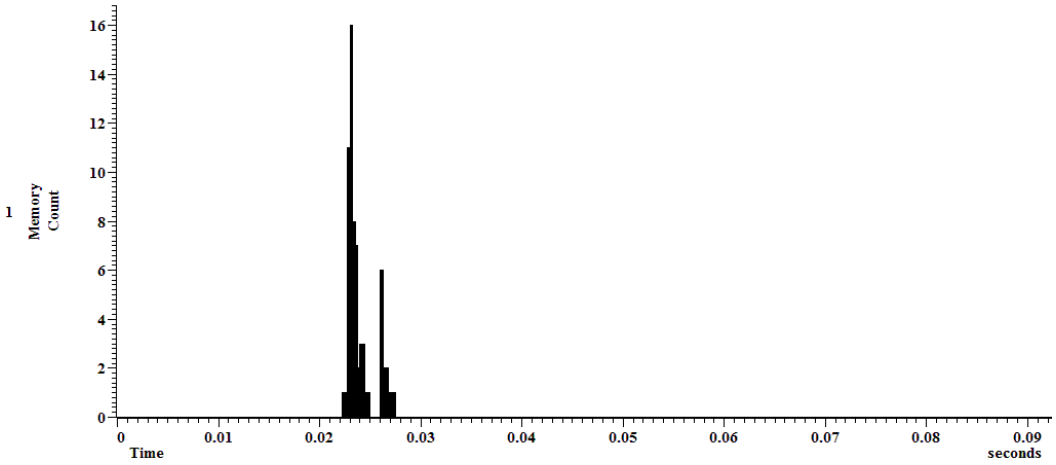
Şekil 5. tDCS öncesi ve sonrası ölçülen erken pik latansında istatistiksel anlamlı farklılık ortaya konmamıştır (anodal p değeri: >0.05; katodal p değeri: >0.05)



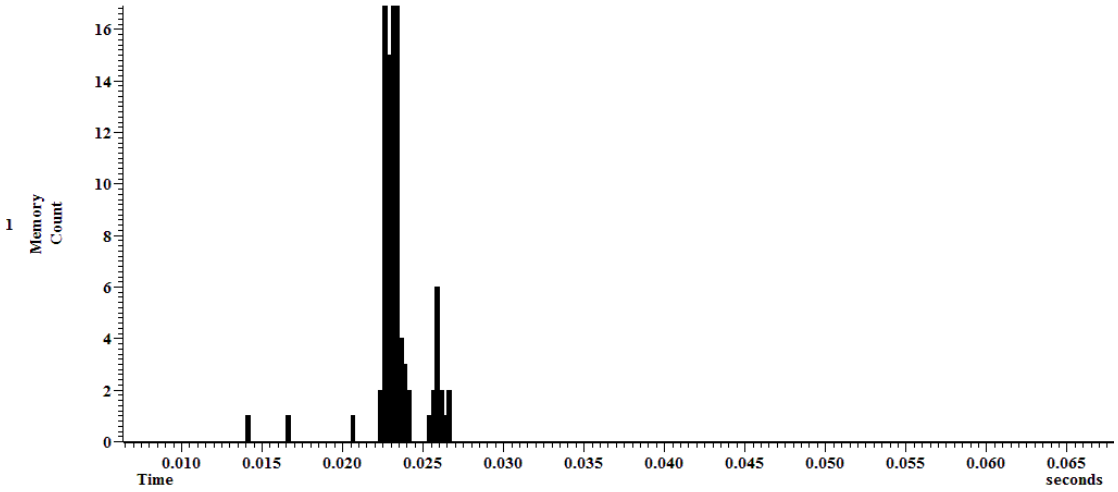
Şekil 6. tDCS öncesi ve sonrası toplam pik süresi değerlerinde istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir (anodal p değeri: >0.05; katodal p değeri: >0.05)

Erken pik boşalım yüzdesi değerleri ise, tDCS öncesinde %65.6±24.5, tDCS sırasında %68.9±27.8, tDCS sonrasında %76.7±18.4 hesaplanmış olup istatistiksel olarak anlamlı ölçüde artış saptanmıştır (p:0.035).

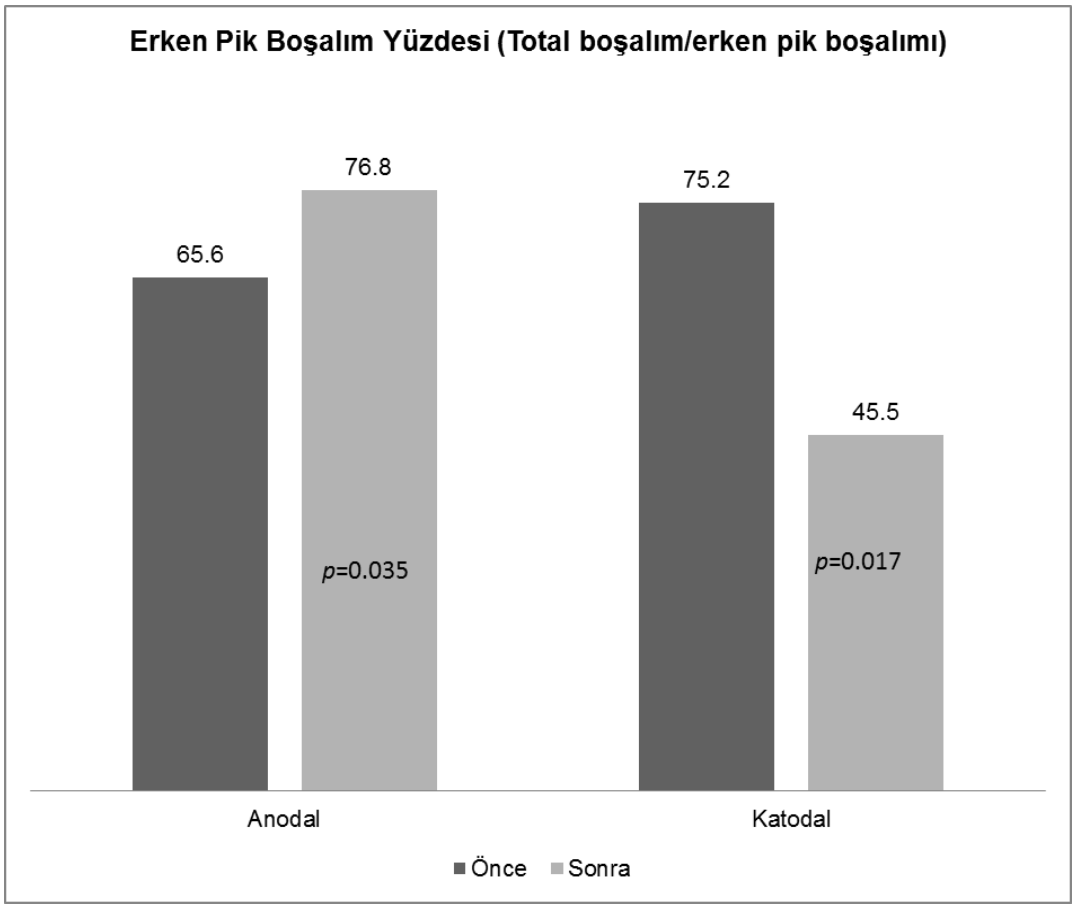
(Şekil 7 a,b;Şekil 8)



Şekil 7. a - Olgu 3'te anodal uyarım öncesi erken pik boşalımının bazal değeri görülüyor.



Şekil 7. b - Olgu 3'te anodal uyarım sonrası erken pik boşalımı. Uyarım öncesine kıyasla erken boşalım yüzdesinin anlamlı ölçüde arttığı PSTH grafiğinde görülüyor.



Şekil 8. Anodal uyarımda, tDCS sonrası erken pik boşalım yüzdesinin, tDCS öncesi değerine oranla anlamlı ölçüde arttığı gözleniyor (p: 0.035). Katodal uyarımda ise, erken pik boşalım yüzdesinin, tDCS öncesi değerine kıyasla anlamlı ölçüde azaldığı izleniyor (p: 0.017).

Anodal uyarıda 5 olguda geç pik gözlenmiştir. tDCS öncesi geç pik boşalım yüzdesi: %31±17.7, geç pik latansı 25.85±1.08 ms ve geç pik süresi 1.5±1.16 ms iken; tDCS sonrasında geç pik boşalım yüzdesi: %26±7, geç pik latansı 26.31±0.99 ms ve geç pik süresi 0.94±0.13 ms olarak hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşabilecek yeterli sayıda olguda ilgili değerler elde edilemediğinden, bu veriler ileri istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmamıştır.

Tablo 2. Anadal ve Katodal Uyarım Sonrası Gözlenen Geç Pikler ve İlgili Geç Pik Parametreleri

	Önce				Sonra		
	n	Latans(ms)	Süre (ms)	Boşalım (%)	Latans(ms)	Süre(ms)	Boşalım (%)
Katodal	4	26,69	1,19	0,31	26,63	1,04	0,42
SD		3,10	0,59	0,26	2,08	0,44	0,27
Anodal	5	25,85	1,50	0,31	26,31	0,94	0,26
SD		1,08	1,16	0,177	0,99	0,13	0,07

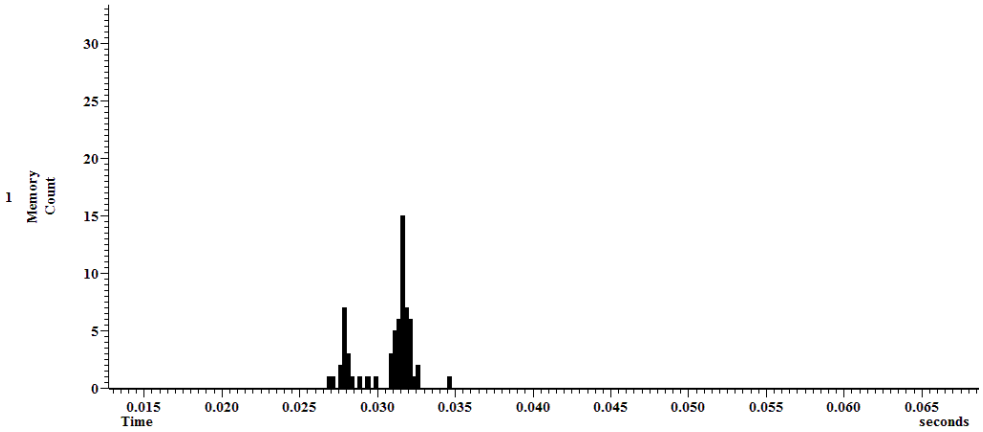
4.2 Katodal uyarı

tDCS öncesi elde edilen ortalama boşalım yüzdesi, %80. 6± 5.4 **(Şekil-4)**, erken pik latansı 25.09 ± 2,7 ms **(Şekil-5)**, total pik süresi 3.7 ±1.1 ms **(Şekil-6)** ve erken pik süresi 3.18 ± 1.05 ms olup; uyarı sırasında boşalım yüzdesi %76.8 ±5.2, erken pik latansı 25.3 ±1.7 ms, total pik süresi 2.72±1.03 ms ve erken pik süresi 1.8 ±0,67ms ve tDCS sonrasında boşalım yüzdesi %79.5 ±4.9, erken pik latansı 25.2 ±2.2 ms, total pik süresi 3.1 ±0.9 ms, erken pik süresi de 2.55 ±1 ms olarak hesaplanmıştır.

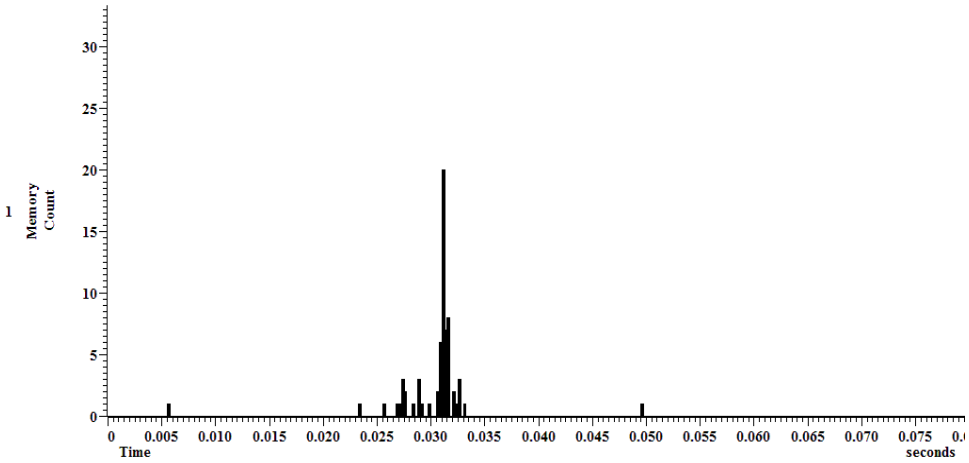
Erken pik boşalım yüzdesi değerleri ise, tDCS öncesinde %75.2±29.4, tDCS sırasında %68.3±38.4, tDCS sonrasında %45.4±38 hesaplanmış olup **(Şekil 9 a,b);** tekrarlayan ölçümlü ANOVA testinde erken pik boşalım yüzdesinin akım öncesine göre anlamlı derecede azaldığı (p=0,017) saptanmıştır**. (Şekil 8)**

Toplam pik süresi ve boşalım latansları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık elde edilmemiştir (P>0,05).

Katodal uyarıda, dört olguda geç pik varlığı gözlenmiştir. tDCS öncesi geç pik boşalım yüzdesi: %31±26, geç pik latansı 26.69±3.1 ms ve geç pik süresi 1.19±0.59 ms iken; tDCS sonrasında geç pik boşalım yüzdesi: %42±27, geç pik latansı %26.63±2.08 ms ve geç pik süresi 1.04±0.44 ms olarak hesaplanmıştır. Değerler istatistiksel anlamlılık düzeyine ulaşmamıştır. **(Tablo 2)**



Şekil 9. a - Olgu 6'da katodal uyarım öncesi erken pik boşalımının bazal değeri görülüyor.



Şekil 9. b - Olgu 6, katodal uyarım sonrası erken pik boşalımı. Uyarım öncesine kıyasla erken boşalım yüzdesinin anlamlı ölçüde azaldığı PSTH grafiğinde görülüyor.

5. TARTIŞMA

Çalışmamızın mevcut sonuçları, primer motor korteksin transkranial doğru akım uyarısının I dalgaları üzerinde polarite bağımlı etkiye sahip olduğunu ve dolayısı ile kortikospinal sistem uyarlabilirliğini değiştirebildiğini göstermektedir. I dalgalarının intrakortikal devrelerden köken aldığı da göz önünde bulundurulursa (14), tDCS'nin yaptığı bu kortikospinal eksitabilite modülasyonunun en azından intrakortikal düzeyde olduğu sonucu da çıkmaktadır.

PTSH grafiklerinin analizi sonucunda, anodal uyarım sonrası erken pik yani I1 dalgası boşalımının bazal değerine göre anlamlı ölçüde arttığı, katodal uyarımla ise boşalım yüzdesinin bazale oranla anlamlı ölçüde azaldığı dikkati çekmiştir.

2000 senesinde Nitsche ve arkadaşlarının yüzeyel elektrod kayıtlamaları kullanarak anodal ve katodal uyarımla bazal MEP amplitüdlerinde sırasıyla artma ve azalma gerçekleştiğini göstermesinden sonra; anodal uyarımla kortikal eksitabilitenin arttığı; katodal uyarımla ise azaldığı sonucu, pek çok farklı çalışmada, farklı sonlanım ölçütü ve akım parametreleri kullanılarak gösterilmiştir (6,67,48,49).

Bahsi geçen çalışmanın ilk aşamasında araştırmacılar, 4 saniye süreli 1 mA doğru akımı anodal ve katodal polaritede sırasıyla uygulamışlar; uyarım süresince MEP amplitüdünün sırasıyla bazale göre %20 arttığını ve azaldığını gözlemlemişlerdir. Ardıl etkiler açısından ise 1-5 dakika arası değişen sürelerde 0.2-1 mA yoğunlukları arasında değişen uyarımlar yapmışlar; anlamlı MEP amplitüd değişikliği elde etmek için en az 3 dk süreli 1 mA'lik uyarım ya da 5 dk

süreli 0.6 mA'lik uyarım gerekli olduğunu ortaya koymuşlardır. Anodal ve katodal polaritede 5 dakika süreyle 1 mA şiddetindeki uyarımların bitimini takiben 5. dakikada, MEP amplitüdlerinin bazale göre sırayla %40 arttığını ve %30 azaldığını göstermişler; akımın kesilmesinden 10 dakika sonra ise alınan MEP amplitüd değerlerinin bazale döndüğünü göstermişlerdir. Doğru akım uygulandığı sırada görülen etkilerin nöronun istirahat membran potansiyelindeki değişikliklere bağlı olduğunu öne süren yazarlar; ardıl etkiler içinse başka mekanizmaların işin içine girmesi gerektiğini tartışmışlardır ki bunlardan biri de spontan nöronal boşalım hızında indüklenen değişikliklerdir (6). Aslında Gartside ve arkadaşları 1968 yılında doğru akımla uyartılan bu ardıl etkilerin, beynin elektriksel aktivitesinin (hipotermi uygulanarak aralıklarla ve tamamen) kesintiye uğratılmasını takiben yine de ortadan kaldırılamadığını gösterdiğinde, uzamış etkileri açıklamak için sadece membran potansiyelindeki değişikliklere dayanan basit tek bir mekanizmanın yeterli olamayacağını da göstermiş bulunuyorlardı (66,34). Nitsche ve arkadaşları hayvan çalışmalarını da göz önünde bulundurarak, gözlenen ardıl etkilerde en muhtemel kaynağın korteks olduğunu düşünmüşlerdi. Bununla birlikte anodal uyarımda işin içine girmiş olabilecek spinal eksitabilite değişikliklerini tamamen dışlayamayan araştırmacılar; tamamen gevşemiş kasta katodal stimulasyonla piramidal traktı daha ileri inhibe edemeyecekleri için, en azından katodal uyarım sonrası gözlenen etkilerin kortikal kaynaklı olduğunu rahatlıkla savunmuşlardı (6).

Nitsche ve arkadaşlarının da yaptığı üzere; literatürde tDCS'nin kortikal eksitabilite üzerine etkilerini değerlendiren pek çok çalışmada yazarlar, bahsi

geçen etkileri akım esnasında ortaya çıkanlar ve akım sonrası görülen "ardıl etkiler" şeklinde ayrı ayrı inceleme yoluna gitmişlerdir. Her iki durumda ortaya çıkan değişikliklere ilişkin muhtemel mekanizmalar farklı olduğundan bu yaklaşım biçimi mantıklıdır.

Anodal uyarım için bakıldığında, akım süresince ortaya çıkan eksitabilite değişiklikleri membran potansiyelindeki değişikliklere bağlıdır ki; tDCS'nin yol açtığı eksitabilite değişikliklerinin kökeni ve mekanizmalarının farklı TMS protokolleri ile araştırıldığı bir çalışmada, 1mA'lik 4 saniye süreli anodal uyarım esnasında girdi-çıktı grafiklerindeki eğimin arttığının gösterilmesi de bu bulguyu açıkça desteklemektedir (68). Girdi-çıktı eğrileri, membran potansiyelindeki değişiklikler ile birebir ilişkili olan "motor eşik" gibi kortikospinal eksitabilitenin bir ölçütüdür; ancak eşik çalışmalarından farklı olarak burada artarak uygulanan TMS intensiteleri ile daha geniş bir nöronal popülasyon aktive edilmekte dolayısıyla da daha yaygın bir yanıt elde edilmektedir (3,68). Kalsiyum (Ca) kanal blokörü flunarizin ve sodyum (Na) kanal blokörü karbamazepinin anodal stimulasyonla ortaya çıkarılan eksitabilite artışı yönündeki bu etkileri ortadan kaldırdığı bilinmektedir (Nitsche, Fricke ve ark 2003.) NMDA reseptör antagonisti dekstrometorfan (69) veya $GABA_A$ reseptör agonisti Lorazepamın uygulanması ise (70), akım süresince gözlenen bu yanıtlarda değişiklik oluşturmamaktadır.

Katodal uyarım için de akım esnasında oluşan eksitabilite değişiklikleri membran potansiyelindeki oynamalara bağlı görünmektedir; zira Nitsche ve arkadaşlarının aynı çalışmasında 1mA'lik 4 saniye süreli katodal uyarım

esnasında, girdi-çıktı grafiğine ait eğimin bazale göre azaldığı ortaya konulmuştur (68). Ancak anodal stimulasyondakinden farklı olarak; voltaj bağımlı Na ve Ca kanallarının buradaki blokajı, ortaya çıkan eksitabilite değişikliklerinde modülasyon oluşturmamıştır (69). Bu da, tDCS ile indüklenen nöronal hiperpolarizasyona ve buna ikincil olarak voltaj bağımlı kanallarda inaktivasyona bağlı görünmektedir (29). Piramidal nöron eksitabilitesinin bir belirteci olan motor eşiğin anodal ya da katodal stimulasyon esnasında değişiklik göstermemesi; tDCS'nin oluşturduğu modülatör aktivite intrakortikal nöronlara sınırlı iken, motor eşiğin hem kortikal hem de kortikospinal nöron polarizasyonuna bağımlı olduğunu ve dolayısıyla tDCS etkisinin ilgili bir motor eşik şifti meydana getirmede yeterli olamaması ile açıklanmaktadır (67). Bununla birlikte katodal uyarımla, daha geniş bir alandaki kortikal nöronal eksitabiliteyi yansıtan girdi-çıktı eğrilerinin modüle edilebilmesi, muhtemelen internöron havuzundaki eksitabilitenin motor eşik çalışmalarındakinden daha ileri düzeyde etkili olması ile açıklanabilir. Dolayısı ile hem anodal hem de katodal stimulasyon, uyarım *esnasında* sinaptik modülasyon yapmaktan çok istirahat membran potansiyeli üzerinde etkili olmaktadır (29).

Akımın kesilmesinden sonra gözlenen ardıl etkilere bakıldığında ise, anodal uyarımda bu etkinin en azından indüksiyon fazının membran depolarizasyonuna bağlı olduğu söylenebilir; zira kalsiyum (Ca) kanal blokeri flunarizin ve sodyum (Na) kanal blokörü karbamazepinin anodal stimulasyonla oluşturulan ardıl etkileri de ortadan kaldırdığı bilinmektedir (69). Yine anodal stimulasyon sonrası motor eşik değişmezken, girdi-çıktı grafiklerinin eğimi

artmakta ve bu da intrakortikal nöronlar üzerinde daha yaygın bir etkiye işaret etmektedir (68). Anodal uyarım sonrası devam eden ardıl etkiler ise, sinaptik modülasyona bağlı görünmektedir çünkü NMDA reseptör antagonisti dekstrometorfanın verilmesi, anodal stimulasyon sonrası gözlenen artmış intrakortikal fasilitasyonu bloke etmektedir (71,69). Yine spesifik bir NMDA reseptör agonisti olan d-sikloserin verilmesi se, bu ardıl etkilerin süresini uzatmaktadır (72). 1 mA'lik 7 dakika süreli anodal uyarımı takiben, eşikaltı bir koşullayıcı stimulusu eşiküstü bir test stimulusunun takip ettiği 5 dakika süreli ikili uyarı TMS protokolü kapsamında alınan MEP kayıtlarında; 2,3 ,5, 10 ve 15 msn'lik interstimulus intervallerinin hepsinde MEP amplitüdlerinin arttığı; 9 dakikalık uzamış uyarımı takiben 40 dakikaya kadar alınan yanıtlarda ise, inhibitör kabul edilen 3 ms'lik intervalde inhibisyonun azaldığı ve fasilitatör kabul edilen 10 msn'lik intervalde MEP amplitüdlerinin artığının gösterilmesi de, anodal uyarımın kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonu azalttığı sonucunu ortaya koymaktadır (68). $GABA_A$ reseptör agonisti Lorazepam uygulanmasıyla; anodal uyarımla indüklenmiş eksitabilite artışının ilk 10 dakikada baskılanması, $GABA_A$'erjik internöronların anodal uyarımın ardıl etkilerinin altta yatan mekanizmaları arasında bulunduğu görüşünü desteklemektedir (73). GABA'nın anodal uyarım sonrası gerçekleşen intrakortikal eksitabilitenin modülasyonunda önemli rol oynadığı görüşü, uyarımdan 10 dakika sonra yapılan Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) çalışmasında, stimule edilen korteksteki GABA konsantrasyonun azaldığının gösterilmesi ile de desteklenmiştir (74). Dolayısıyla anodal uyarımın ardıl etkileri öncelikli GABAerjik ve glutamaterjik sinapslarda

modülasyona bağlı görünmektedir ve kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon ve intrakortikal fasilitasyonda gözlenen değişiklikler; bu ardıl ekilerin korteksteki intrakortikal nöron devreleri üzerinden olduğu sonucunu ortaya koymaktadır. Bununla birlikte, anodal uyarımın ardıl etkileri katekolaminler, asetilkolin ve serotoninle de modüle edilmektedir (29).

Katodal uyarımın ardıl etkilerine gelindiğinde ise; 1 mA'lik 7 dakika süreli katodal uyarımı takiben, eşikaltı bir koşullayıcı stimulusu eşiküstü bir test stimulusunun takip ettiği 5 dakika süreli ikili uyarı TMS protokolü kapsamında alınan MEP kayıtlarında; 2, 3 ,5 ms'lik intervallarde kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun arttığı; 10 ve 15 saniyelik interstimulus intervallerdeki intrakortikal fasilitasyonun azaldığı; 9 dakikalık uzamış uyarımı takiben alınan geç yanıtlara bakıldığında ise 2 ve 5 ms'lik intervallarde intrakortikal inhibisyonun arttığı ve 10 ms'de intrakortikal fasilitasyonun azaldığı bilinmektedir (68). Bununla birlikte, flunarizin yahut karbamazepinle bu etkilerin modüle edilememesi; katodal uyarımla indüklenen ardıl etkilerin ne ölçüde membran polarizasyon değişikliklerine bağlı olduğu sorusunun cevabını zorlaştırmaktadır (29). Ancak uyarım sonrası intrakortikal fasilitasyonda gözlenen anlamlı azalma (68); uyarılan kortekste glutamat konsantrasyonunun azaldığının MRS ölçümleri ile kanıtlanması (74) ve ardıl etkilerin dekstrometorfanla ortadan kaldırılması (69); katodal uyarımı müteakip ortaya çıkan bu etkilerin glutamaterjik sinapslarla modüle edildiğini göstermektedir. GABAerjik etkiye dair kanıtlar ise daha siliktir, zira kısa aralıklı intrakortikal inhibisyonun katodal uyarım sonrası arttığı bilinirken (68); lorazepam uygulaması, bu ardıl etkiler üzerinde herhangi bir

değişikliğe yol açmamaktadır (73). Uyarılan kortekste GABA konsantrasyonlarının azaldığı MRS çalışması ile gösterilmiştir ancak bu gözlemin GABA ve glutamat arası yakın biyokimyasal ilişkiden doğabileceği ihtimali gözardı edilememektedir; zira insanda GABA sentezinin tek yolağı glutamat üzerinden, glutamik asit dekarboksilaz enzimi ile gerçekleşir. Dolayısı ile katodal tDCS'nin ardıl etkileri, glutamaterjik sinapsların modülasyonuna dayanmaktadır ve intrakortikal fasilitasyondaki bu değişim, intrakortikal internöronlar üzerinden gerçekleşmektedir. Bu ardıl etkiler aynı zamanda, dopamin, asetilkolin ve serotoninle de modüle edilmektedir (29).

Çalışmamızın sonuçları, 2011'de Lang ve arkadaşlarının tDCS'nin I dalgaları üzerine etkisini araştırdıkları çalışmanın sonuçları ile de uyumludur. Bu çalışmada I dalgaları, dirençli ağrıları nedeniyle yüksek servikal spinal elektrodları bulunana hastalarda direk epidural kayıtlamalar yolu ile ortaya konulmuştur, ancak kortikospinal eksitabilite ölçütü olarak MEP amplitüdü temel alınmıştır. Farklı olarak burada biz, kortikospinal eksitabilite ölçütü olarak I dalgalarını temel alıp; I dalga analizini, indirek olarak tek motor ünite kaydı metodu ile yaptık. tDCS ile I dalga modülasyonunu değerlendirmek amacıyla dizayn ettiğimiz bu çalışma, yöntem açısından bir ilki temsil etmektedir.

Lang ve arkadaşları çalışmalarının sonucunda, total I dalgaları amplitüdünün, I1 dalgası amplitüdünün ve hem de MEP amplitüdünün anodal tDCS sonrası anlamlı ölçüde arttığını; MEP amplitüdlerindeki artışın kortikospinal aktivitede görülen etkilerle benzer zamansal ilişki gösterdiğini saptayarak; anodal tDCS'nin kortikal düzeyde kortikospinal sistemde, I1 dahil

tüm I dalgalarının oluşumunu sağlayan kortikal devrelerin eksitabilitesini arttırdığını söylemektedirler (67).

Katodal uyarıda ise yalnızca geç I dalgalarının oluşumunu sağlayan kortikal devrelerin eksitabilitesini modüle edebildiklerini göstererek, I1'in rölatif olarak korunduğunu ortaya koymaktadırlar. Bunu tartışırken de geç I dalgalarının motor korteks yüzeyi soğutulduktan sonra ilk kaybolan dalgalar olduğunu (14), dolayısıyla daha yüzeysel kortikal tabakalardan köken aldığını; yine geç I dalgalarının inhibitör projeksiyonlara hedef olduğunu savunmaktadırlar (75). Aslında I1 dalgalarının, geç I dalgalarının aksine aynı bobinden verilen eşik altı bir manyetik stimulus (19,20,76), karşı hemisfer motor korteksine uygulanan koşullayıcı bir manyetik stimulus (77) veya median sinir uyarımıyla oluşturulan kısa latanslı afferent inhibisyon gibi (78) herhangi bir koşullandırıcı girdiden nadiren etkilenmesi, Lang ve arkadaşlarının sonuçları ile tutarlı görünmektedir (67). Ancak bahsedilen hiçbir örnekte bu koşullayıcı girdi, Lang ve arkadaşlarının ele alınan çalışmasında olduğu gibi t DCS olmamıştır.

Peki biz katodal uyarımla neden I1 dalgasında supresyon bulduk?

Bunun için olası birkaç açıklamadan söz konusu olabilir.

Bir tanesi: bobin oryantasyonu. Biz burada posteroanterior yönde uyarım yaptık. Yani bobin oryantasyonumuz, geç I dalgalarındansa öncelikli I1 dalgasını uyarmakta idi. Bunula birlikte, Lang ve arkadaşlarının da latero-medial uyarımın yanında postero-anterior uyarım yaptıklarını biliyoruz. Diğer muhtemel açıklama ise, I1'in koşullandırıcı girdiden nadir etkilendiğini ifade eden çalışmalarda hep ikili manyetik uyarım paradigmasının kullanılmış olmasıdır. Biz ise burada tekli

uyarım yapmış; dolayısı ile tartışılan etkiyi görememiş olabiliriz. Aslında Lang ve arkadaşları da, I1 dalgası amplitüdünün, katodal uyarım sonrası istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir supresyon eğilimi gösterdiğini kaydetmişlerdi. Bizim burada göstermiş olduğumuz supresyon ise çok daha belirgindi. Ayrıca I1'in koşullandırıcı veya modüle edici herhangi bir girdiye bu denli direnci söz konusu olsaydı, benzer savunma paternini anodal uyarımda da görmeyi beklerdik diye düşünüyoruz.

Peki I dalgalarında tDCS uygulamasıyla ortaya konulan bu fasilitatör ve inhibitör etki, gerçekte hangi mekanizmayla ve nerede oluşur?

4 saniye süreyle 1 mA'lik anodal ve katodal uyarım esnasında ve aynı şiddette sıra ile 7 ve 9 dakikalık anodal; 7 ve 13 dakikalık katodal uyarım sonrası eşiküstü bir test stimulusu eşikaltı bir koşullayıcı stimulusun izlediği ikili uyarı TMS protokolü uygulanarak alınan MEP kayıtlarında; 0.5-5.1 ms arasında 0.2 ms'lik intervallerde, intrastimulasyon periyodunda I dalgalarında anlamlı fasilitasyon yahut inhibisyon gözlenmezken; sırasıyla kısa süreli ardıl etkiler açısından anodal uyarımın bir ve ikinci I dalgası pikleri arasında gözlenen MEP amplitüdlerini arttırdığı, katodal uyarımınsa anlamlı etkilere yol açmadığı; uzun süreli ardıl etkiler açısından hem anodal hem de katodal uyarımın I 1 dalga pikinde amplitüdü arttırırken, geç I dalgaları pikininse (I4) sadece anodal uyarımda ve 4.9 ms'e denk gelen tek bir intervalde artış gösterdiği saptanmıştır (68). Sonuçlara topluca bakıldığında, intrastimulasyon periyodda gözlenen eksitabilite modülasyonu primer olarak membran polarizasyonuna bağımlı olduğundan bu epizodda I dalgalarında anlamlı fasilitasyon veya inhibisyon

gözlenmemesi beklenen bir durumdur; çükü I dalga fasilitasyonu önemli ölçüde GABAerjik, daha az bir düzeyde de glutamaterjik mekanizmalara bağımlıdır. Anodal uyarım sonrası uzun süreli ardıl etkiler içinde gözlenen I dalga piki ve ilişkili MEP ampitüdlerinde ortaya çıkan artış da, tDCS ile indüklenen sinaptik modifikasyonların bir sonucudur. Uzun süreli ardıl etkiler açısından bakıldığında hem anodal hem de katodal uyarımın I 1 dalgaları üzerinde fasilitasyona yol açması ise şaşırtıcı bir durum olarak değerlendirilmektedir; Nitsche ve arkadaşları anodal stimulasyonda gözlenen artmış I piki amplitüdünü artmış intrakortikal fasilitasyonla ilişkilendiriken; katodal modalitede gözlenen artışı ise, I1 pikini kontrol eden inhibitör internöronal devrelerde katodal uyarımla gerçekleşen deaktive edici etkiye bağlamışlardır (68). Hatta katodal tDCS ile azaldığı gösterilen transkallozal inhibisyon da; temel mekanizmanın inhibitör etki olduğu katodal uyarımın, inhibitör internöronlarda da benzer etki yaratacağı hipotezine bir örnek olarak sunulmuştur (79). Başka bir açıdan bakıldığında ise; sebep olduğu yaygın eksitabilite azalışının yanında katodal uyarımın, I1 pikine tekabül eden MEP amplitüdlerini etkileyen bazı eksitatör internöron altguruplarında eksitabiliteyi arttırıyor olma ihtimali de tamamen dışlanamaz diye düşünülmektedir (68).

Çalışmamızı metod açısından farklı ve değerli kılan ölçütlere bakacak olursak, biz burada kortikal eksitabilite ölçütü olarak, pek çok değişkene bağlı variabilite gösteren MEP amplitüdleri yerine, tek motor ünite kaydı ve peristimulus zaman histogramı yöntemini kullandık. BKAP yanıtı temel alınarak

elde edilen MEP amplitüdlerinin pek çok dezavantajı olduğu bilinmektedir, ki bunlar aşağıda sıralanmıştır:

-Birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP), yüzeyel elektrodun kayıt alanında giren tüm kas liflerine ait aksiyon potansiyellerinin non lineer bir toplamıdır. Dolayısı ile amplitüdü, aktive liflerin yüzeye yakınlığına göre değişkenlik gösterir

-İlgilenilen BKAP'ta, çevre kaslardan gelebilecek hacim iletimi de göz önünde bulundurulmalıdır.

-Bazı stimulus şiddetinde bazı motor üniteler uyarılırken, diğerleri inhibe olabilir (27).

Yine bu çalışmada, epidural elektrodları bulunmayan, sağlıklı bireyler kullanılmış ve kortikospinal aktivite indirek bir yöntemle kaydedilmiştir. Başlangıçta bu yaklaşım çalışmanın zayıflığı gibi görünse de, kortikospinal kayıtlamanın direk yoldan yapıldığı kronik ağrı olgularında GABAerjik, serotonerjik, opioiderjik veya Na kanal blokörü gibi SSS eksitabilitesini module etme potansiyeli bulunan ajan kullanımlarının olması (67), dolayısıyla da elde edilen sonuçlarda dışlanamayacak kontaminasyon ihtimali karşısında; bizim çalışmamızdaki sağlıklı gönüllülerde SSS'ni etkileyen hiçbir ilaç kullanımının olmayışı, daha sonra çalışmanın kuvvetli yönleri arasında yerini almıştır.

ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmanın kısıtlılıklarından biri, kullanılan tek motor ünite kaydı yönteminin gerçekleştirilebilmesi için; gönüllünün birinci dorsal interosseal kasta aynı tek motor ünite aksiyon potansiyelini devam ettirmek üzere, hafif düzeyde

istemli kontraksiyonu sürekli sağlaması gerekliliğidir. Volanter kas kontraksiyonunun PA uyarımla ilk tetiklenen I1 dalgasının amplitüdünü arttırdığı bilindiğinden (19,52); burada gözlenen fasilitasyonun, sadece anodal uyarıma bağlı olarak değil; devamı istemli kasılmaya bağlı da tetiklenmiş olması ihtimali dışlanamaz. Ancak I dalgasındaki değişiklikleri sadece kontraksiyona bağlı görseydik, muhtemelen katodal uyarımda gözlenen supresyonu açıklamak mümkün olmayacaktı; yani bu modülasyonların en azından bir bölümü, doğru akım uyarısına bağlıdır.

Tek motor ünite kaydı yöntemi ve peristimulus zaman histogramı yaklaşımında, anlamlı sayıda kayda ulaşmak için, aynı gönüllüde bazen 30-45 dakikayı bulan uyarımlar yapmak ve hem anodal, hem de katodal uyarıda etkilenimin sonuçlarını görmek üzere aynı gönüllüyü mükerrer kereler çalışmaya almak gerekliliği mevcuttu. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmak için gerekli gönüllü sayısına, gerçek uyarı gurubuyla ancak ulaşılabildiği için, yine süre ve teknik koşullar açısından yöntemin güçlüğü de göz önünde bulundurularak; bu çalışmada sham uyarı verilmemiştir. Bunun yanında, gönüllülerin uygulanan polariteye tamamen kör olması ve hem anodal hem katodal uyarım modalitesinde, sırasıyla gözlenen fasilitasyon ve inhibisyonun önceki çalışmalarla tutarlı biçimde ortaya çıkması, bizi potansiyel bir biasa bağlı etkilenme görüyor olma ihtimalinden uzaklaştırmaktadır.

Bu çalışmada laboratuarın teknik koşulları nedeniyle, sekiz elektrod yerine oldukça geniş bir alanda uyarım sağlayan yuvarlak bobin elektrod kullanılması da, birinci dorsal interosseal kas motor korteks bölgesine daha fokal bir uyarım

yapılmasına engel olmuş olabilir ve bu da çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

Yine, epidural alana implante elektrodu bulunan hastalara ulaşmak zor ve bu hastalarla çalışma süresi kısıtlı olduğundan, çalışmamızda I dalga modülasyonunu göstermek üzere kortikospinal aktivite sağlıklı gönüllülerde direk kayıtlamayla değil, indirek yöntemle gösterildi. Bu durum yukarıda bahsettiğimiz bazı sebeplerden dolayı bir ölçüye kadar avantajlı görünse de, diğer yandan çalışmanın kısıtlılıkları arasında sayılabilir.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada tek uyarı TMS tekniği kullanarak, tDCS'nin kortikospinal inen aktivitenin bir komponenti olan I dalgaları üzerine olan etkisi, tek motor ünite kaydı yöntemiyle yani indirek yoldan incelenmiştir. Dolayısıyla tDCS'nin motor korteks uyarılabilirliğinde yaptığı değişiklikler, daha önceden kullanılmamış olan bir metodla ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir.

- 10 dakika süre ile 1 mA'lik anodal uyarım sonrası erken I (I1) dalgasına tekabül eden erken pik boşalım yüzdesinin bazale göre anlamlı ölçüde arttığı, dolayısı ile anodal uyarımın kortikospinal eksitabilitede artışa yol açtığı sonucuna varılmıştır. Anodal uyarım sonrası elde edilen bulgular, kortikospinal eksitabilitenin yüzeyel MEP kayıtlamaları veya epidural/spinal eketrodlardan kaydedilen kortikospinal traktus aktivitesi ile değerlendirilmiş olduğu literatürdeki diğer çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur.

- Benzer şekilde 10 dakika süre ile 1 mA'lik katodal uyarım sonrası erken I (I1) dalgasına tekabül eden erken pik boşalım yüzdesinin bazale göre anlamlı ölçüde azaldığı, dolayısı ile katodal uyarımın kortikospinal eksitabilitede azalmaya neden olduğu ortaya konulmuştur. Katodal uyarımın kortikospinal eksitabilite üzerindeki modülasyon etkisine ilişkin ortaya konulan bulgular, esası itibariyle literatürdeki ilgili çalışmalarla benzer değerlendirilebilir; ancak daha önceki çalışmalar, inhibisyon/supresyon etkisini daha çok geç I dalgalarında bildirmişken, erken I dalgalarını bu anlamda modülasyona daha dirençli tanımlamışlardır.

- Biz ise burada supresyon etkisini erken I (I1) dalgasında ortaya koyduk. Bunu da, öncelikli I1'i uyardığımız posteroanterior yönelimli elektrod oryantasyonu ile ya da; koşullayıcı girdinin geç I dalgalarında modülasyona işaret ettiği diğer tüm çalışmalarda tekli uyarım değil, ikili manyetik uyarım paradigmasının kullanmış olması ile ilişkili değerlendirdik. Yine, bu çalışmalarda tanımlanan koşullayıcı girdiler genellikle aynı bobinden verilen eşikaltı bir manyetik stimulus veya kısa latanslı afferent inhibisyon gibi tDCS dışı bir uygulama iken; aslında koşullayıcı girdinin tDCS olduğu benzer bir çalışma, (her ne kadar ikili uyarım TMS tekniği kullanılmış olsa da) I1 dalgası amplitüdünün katodal uyarım sonrası istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan bir supresyon eğilimi gösterdiğini kaydetmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Merton, PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. Nature 1980;285:227.

2. Barker AJ, Jalinous R. Freeston IL. Non-invasive stimulation of human motor cortex. Lancet, 1985;1:1106-7.

3. Chen R, Cros D, Curra A, Di Lazzaro V, Lefaucheur JP, Magistris MR, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. Clinical Neurophysiology 2008;119:504–32.

4. Hess C, Mills K. Low threshold motor units in human hand muscles can be selectively activated by magnetic brain stimulation. Journal of Physiology 1986;380:62.

5. Priori A, Berardelli A, Rona S, Accornero N, Manferdi M. Polarization of the human motor cortex through the scalp. NeuroReport 1998;9:2257-60.

6. Nitsche M. A, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. Journal of Physiology 2000;527:633—39.

7. Ertekin C. Beyin ve Sinirlerin Manyetik (MS) ve Elektrik (ES) Uyarımı ve Motor Evoked Potansiyeller. In: Ertekin C. editor. Sentral ve Periferik EMG İzmir: 2006;633-706

8. Patton HD, Amassian VE. Single- and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. J Neurophysiol 1954;17:345–63.

9. Boyd SG, Rothwell JC, Cowan JM, Webb PJ, Morley T, Asselman P, et al. A method of monitoring function in corticospinal pathways during scoliosis

surgery with a note on motor conduction velocities. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1986;49:251–7.

10. Patton HD, Amassian VE. The pyramidal tract: its excitation and functions. In: The handbook of physiology. Vol. Sect. I, Vol. II. Washington, DC: American Physiology Society, 1960:837– 61.
11. Rosenthal J, Waller HJ, Amassian VE. An analysis of the activation of motor cortical neurons by surface stimulation. J Neurophysiol 1967;30:844 –58.
12. Ziemann U, Rothwell JC. I-waves in motor cortex. J Clin Neurophysiol 2000;17:397–405.
13. DeFelipe J, Conley M, Jones EG. Long-range focal collateralization of axons arising from corticocortical cells in monkey sensory–motor cortex. J Neurosci 1986;6:3749–66.
14. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. Neurosurgery 1987;20:74 –93.
15. Kaneko K, Kawai S, Fuchigami Y, Morita H, Ofuji A. The effect of current direction induced by transcranial magnetic stimulation on the corticospinal excitability in human brain. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996;101:478–82.
16. Amassian VE, Eberle L, Maccabee PJ, Cracco RQ. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992;85:291–301.

17. Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, Marsden CD, Nakashima K, Rothwell JC, et al. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. J Physiol (Lond) 1989;412:449 –73.

18. Sakai K, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Furabayashi T, Kanazawa I. Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight shaped coil. Exp Brain Res 1997;113:24 – 32.

19. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, et al. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. Exp Brain Res 1998;119:265– 8.

20. Hanajima R, Ugawa Y, Terao Y, Sakai K, Furubayashi T, Machii K, et al. Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. J Physiol 1998;509:607–18.

21. Burke D, Hicks R, Gandevia SC, Stephen J, Woodforth I, Crawford M. Direct comparison of corticospinal volleys in human subjects to transcranial magnetic and electrical stimulation. J Physiol (Lond) 1993;470:383–93.

22. Hicks R, Burke D, Stephen J, Woodforth I, Crawford M. Corticospinal volleys evoked by electrical stimulation of human motor cortex after withdrawal of volatile anaesthetics. J Physiol (Lond) 1992;456:393–404.

23. Kitagawa H, Nakamura H, Kawaguchi Y, Tsuji H, Satone T, Takano H, et al. Magnetic-evoked compound muscle action potential neuromonitoring in spine surgery. Spine 1995;20:2233–9.

24. Mills KR. Corticomotoneuronal PSTH studies. Muscle Nerve. 1999;22:297-8.

25. Stephens JA, Usherwood TP, Garnett R. Technique for studying synaptic connections of single motoneurones in man. Nature 1976;263:343-4.

26. Mills KR, Boniface SJ, Schubert M. Origin of the secondary increase in firing probability of human motor neurons following transcranial magnetic stimulation. Studies in healthy subjects, type I hereditary motor and sensory neuropathy and multiple sclerosis. Brain 1991; 114:2451-63

27. Mills KR. Single Motor Unit Recording. In: Leone AP. Davey NJ. Rothwell J. Wassermann EM. Puri BK. editors. Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. 1st ed. Great Britain:CRC Pres,2002;112-24

28. Priori A. Brain polarization in humans: a reappraisal of an old tool for prolonged non-invasive modulation of brain excitability. Clin Neurophysiol 2003;14:889–95.

29. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. ; Neuroscientist. 2011;17:37-53

30. Bindman LJ, Lippold OC, Redfearn JW. The action of brief polarizing currents on the cerebral cortex of the rat (1) during current flow and (2) in the production of long-lasting after-effects. J Physiol (Lond) 1964;172:369–82.

31. Creutzfeldt O, Fromm G, Kapp H. Influence of transcortical d-c currents on cortical neuronal activity. Exp Neurol 1962;5:436–52.

32. Purpura DP, McMurtry JG. Intracellular activities and evoked potential changes during polarization of motor cortex. J Neurophysiol 1965;28:166–85.

33. Scholfield CN. Properties of K-currents in unmyelinated presynaptic axons of brain revealed revealed by extracellular polarisation. Brain Res 1990;507:121–8.

34. Gartside IB. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: role of protein synthesis. Nature 1968;220:383–4.

35. Gartside IB. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurons in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? Nature 1968;220:382–3.

36. Islam N, Aftabuddin M, Moriwaki A, Hattori Y, Hori Y. Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. Brain Res 19995;684:206–8.

37. Islam N, Moriwaki A, Hattori Y, Hayashi Y, Lu YF, Hori Y. c-Fos expression mediated by N-methyl-D-aspartate receptors following anodal polarization in the rat brain. Exp Neurol 1995;133:25–31.

38. Elbert T, Lutzenberger W, Rockstroh B, Birbaumber N. The influence of low-level transcortical DC-currents on respones speed in humans. Int J Neurosci 1981;14:101–14.

39. Jaeger D, Elbert T, Lutzenberger W, Birbaumber N. The effects of externally applied transcephalic weak direct currents on lateralization in choice reaction tasks. J Psychophysiol 1987;1:127–33.

40. Chen R. Studies of human motor physiology with transcranial magnetic stimulation. Muscle Nerve 2000;9:S26–S32.

41. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. J Physiol (Lond) 1993;471:501–19.

42. Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, Cioni B, Tamburrini G, Tonali P, et al. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. Clin Neurophysiol 2000;111:794–9.

43. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Dileone M, Pilato F, Nardone R, et al. Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. J Physiol (Lond) 2005;564:661–8.

44. Ilić TV, Meintzschel F, Cleff U, Ruge D, Kessler KR, Ziemann U. Short-interval paired-pulse inhibition and acilitation of human motor cortex: the dimension of stimulus intensity. J Physiol (Lond) 2002;545:153–67.

45. Ziemann U, Bruns D, Paulus W. Enhancement of human motor cortex inhibition by the dopamine receptor agonist pergolide: evidence from transcranial magnetic stimulation. Neurosci Lett 1996;208:187–90.

46. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. J Physiol (Lond) 1996;496:873–81.

47. Poreisz C, Boros K, Antal A, Paulus W. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concernng healthy subjects and patients. Brain Res Bull 2007;72:208–14.

48. Nitsche M, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. Neurology 2001;57:1899–901.

49. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarization induced inhibition of the human motor cortex. Clin Neurophysiol 2003;114:600–4.

50. Nitsche M, Niehaus L, Hoffmann K, Hengst S, Liebetanz D, Paulus W, et al. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. Clin Neurophysiol 2004;115:2419–23.

51. Iyer MB, Mattu U, Grafman J, Lomarev M, Sato S, Wassermann EM. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. Neurology 2005;64:872–5.

52. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial electrical stimulation over the motor cortex hand area in conscious humans. Exp Brain Res 1999;124:525–8.

53. Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, Profice P, Ferrara L, Insola A, et al. Effects of voluntary contraction on descending volleys evoked by transcranial stimulation in conscious humans. J Physiol 1999;508:625–33.

54. Awiszus F. The RIPP density estimate: an alternative method for the estimation of peri-stimulus spike density. Journal of Neuroscience Methods 1992;45: 55-62.

55. Ellaway P. Cumulative sum technique and its application to the analysis of peristimulus time histograms. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1978;45:302-4

56. Mills KR. Magnetic brain stimulation: a tool to explore the action of the motor cortex on single human spinal motoneurones. Trends in Neuroscience 1991;14:401-5.

57. Awiszus F, Feistner H. Abnormal EPSPs evoked by magnetic brain stimulation in hand muscle motoneurons of patients with amyotrophic lateral sclerosis. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1993;89:408–14.

58. Weber M, Eisen A, Nakajima M. Corticomotoneuronal activity in ALS: changes in the peristimulus time histogram over time. Clin Neurophysiol 2000;111:169–77.

59. Kohara N, Kaji R, Kojima Y, Mills KR, Fujii H, Hamano T, et al. Abnormal excitability of the corticospinal pathway in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a single motor unit study using transcranial magnetic stimulation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1996;101:32–41.

60. Mills KR. Motor neuron disease. Studies of the corticospinal excitation of single motor neurons by magnetic brain stimulation. Brain 1995;118:971–82.

61 Weber M, Eisen A. . Peristimulus time histograms (PSTHs)--a marker for upper motor neuron involvement in ALS? Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord. 2000 Jun;1 Suppl 2:S51-6.

62. Fetz E, Gustafsson B. Relation between shapes of postsynaptic potentials and changes in firing probability of cat motoneurones. Journal of Physiology 1983;341:387-410.

63. Ashby P, Zilm D. Relationship between EPSP shape and cross-correlation profile explored by computer simulation for studies on human motoneurons. Experimental Brain Research 1982;47:33-40.

64. Pauvert V, Pierrot-Deseilligny E, Rothwell J. Role of spinal premotoneurones in mediating corticospinal input to forelimb motoneurones in man. Journal of Physiology 1998;508:301-12.

65. Werhahn KJ, Fong JK, Meyer BU et al. The effect of magnetic coil orientation on the latency of surface EMG and single motor unit responses in the first dorsal interosseous muscle. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology 1994;93:138-46.

66. Gartside, I. B. Mechanisms of sustained increases of firing rate of neurones in the rat cerebral cortex after polarization: reverberating circuits or modification of synaptic conductance? Nature 1968;220:382-3.

67. Lang N, Nitsche MA, Dileone M, Mazzone P, De Andrés-Arés J, Diaz-Jara L, et al. Transcranial direct current stimulation effects on I-wave activity in humans. J Neurophysiol. 2011;105:2802-10.

68. Nitsche MA, Seeber A, Frommann K, Klein CC, Rochford C, Nitsche MS, et al. Modulating parameters of excitability during and after transcranial direct current stimulation of the human motor cortex. J Physiol. 2005;568(Pt 1):291-303.

69. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial DC stimulation. J Physiol 2003;553:293–301.

70. Nitsche MA, Grundey J, Liebetanz D, Lang N, Tergau F & Paulus W. Catecholaminergic consolidation of motor cortex plasticity in humans. Cereb Cortex 2004;14:1240–5.

71. Liebetanz D, Nitsche MA, Tergau F & PaulusW. Pharmacological approach to synaptic and membrane mechanisms of DC-induced neuroplasticity in man. Brain 2002;125:2238–47.

72. Nitsche MA, Jaussi W, Liebetanz D, Lang N, Tergau F, Paulus W. Consolidation of human motor cortical neuroplasticity by D-cycloserine. Neuropsychopharmacology 2004;29:1573–8.

73. Nitsche MA, Liebetanz D, Schlitterlau A, Henschke U, Fricke K, Frommann K, et al. GABAergic modulation of DC stimulation-induced motor cortex excitability shifts in humans. Eur J Neurosci 2004;19:2720–6.

74. Stagg CJ, Best J, Stephenson M, O'Shea J, Wylezinska M, Kincses Z, et al. Polarity-sensitive modulation of cortical neurotransmitters by transcranial stimulation. J Neurosci 2009;29:5202–6.

75. 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;115:255–66.

76. Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. J Physiol 1997;498:817–23.

77. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Insola A, Mazzone P, Tonali P, et al. Direct demonstration of interhemispheric inhibition of the human motor cortex produced by transcranial magnetic stimulation. Exp Brain Res 1999;124:520–24.

78. 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;523:503–13.

79. Lang N, Nitsche MA, Paulus W, Rothwell JC, Lemon RN. Effects of transcranial direct current stimulation over the human motor cortex on corticospinal and transcallosal excitability. Exp Brain Res 2004;156:439–43.

8. ÖZET

Motor korteks uyarımı ile elde edilen I dalgaları, farmakolojik yöntemlerle veya doğru akımla kolaylıkla modülasyonu sağlanabilen kortikospinal eksitabiliteyi çalışmada oldukça elverişli olan, fizyolojik parametrelerdir. Bu çalışmada tek uyarı TMS tekniği kullanarak, tDCS'nin kortikospinal inen aktivitenin bir komponenti olan I dalgaları üzerine olan etkisi, tek motor ünite kaydı yöntemiyle yani indirek yoldan incelenmiştir. 1 mA şiddetinde 10 dakika süreli, anodal ve katodal polaritede iki ayrı seansta uygulanan tDCS'in öncesinde, uyarım esnasında ve sonrasında rasgele 100-150 manyetik uyarı karşı motor korteks bölgesinden verilmiş ve sağ el 1. dorsal interosseoz kasından kayıtlama yapılmıştır.

Stimulusla ilişkili boşalımlar peristimulus zaman histogramları (PSTH) ile değerlendirilmiştir ki; PSTH'da manyetik olarak uyartılan subpiklerin I dalgaları aracılığı ile ardışık gelen impulsları temsil ettiği düşünülmektedir. tDCS öncesi, uygulama esnası, ve sonrasında ateşleme değerleri ortaya konulmuş ve toplam pik süresi, erken pik latansı, erken pik süresi, verilen uyarı/toplam boşalım oranı, erken pik/ toplam pik boşalım oranı, geç pik latans(lar)ı, geç pik/ toplam pik boşalım oranı gibi ilişkili parametreler hesaplanmıştır. Anodal uyarımda, erken pik boşalım yüzdesi değerleri tDCS öncesinde %65.6±24.5 iken tDCS sonrasında %76.7±18.4; katodal uyarımda ise tDCS öncesinde %75.2±29.4 iken, tDCS sonrasında %45.4±38 olarak hesaplanmıştır. Anodal uyarım sonrası erken I (I1) dalgasında fasilitasyona; katodal uyarım sonrasında ise erken I (I1) dalgasında inhibisyona işaret eden bulgular, istatistiksel olarak anlamlıdır (sırası ile p değeri

anodal:0.035, katodal:0,017). Sonuçlarımız, kortikospinal eksitabilitenin yüzeyel MEP kayıtlamaları ve epidural/spinal elektrodlarla yapılan kortikospinal traktus aktivitesi kayıtları ile değerlendirildiği literatürdeki diğer çalışmalarla uyumludur.

9. SUMMARY

I waves are useful physiological parameters, which can be modulated by pharmacological interventions or transcranial direct current stimulation, in order to evaluate corticospinal excitability. Here we studied the effects of tDCS on I waves indirectly, via using the method of single motor unit recording with single pulse magnetic stimulation technique. While recording from the right first dorsal interosseal muscle, we applied continuous tDCS of 1mA intensity and ten minutes duration on the opposite hemisfer motor cortex area and 100-150 random magnetic stimuli were given before, during and after the stimulation period.

Stimulus related motor evoked potantials were interpreted within the peristimulus time histograms, in which magnetically evoked subpeaks represent the sequantial arrival of impulses via I waves. Firing status of the related motor neuron was evaluated before, during and after tDCS; and the values of total peak duration, early peak latency, early peak duration, late peak latencies were estimated, as well as the the ratio of number of the given stimulus/total MEPs, firing value of the early peak /total peak and the late peak/ total peak. The proportion of the firing rate was %65.6±24.5 before anodal stimulation and %76.7±18.4 after that, while it was %75.2±29.4 before cathodal stimulation and %45.4±38 after that. The findings, which indicate facilitation of the early I(I1) waves after anodal stimulation and that of inhibition after cathodal modality, were statistically significant (p values: 0.035 and 0,017 respectively). Our results were similar with previous studies in the literature, which evaluate corticospinal

excitability through superficial MEP recordings or corticospinal volleys via epidural implanted electrodes.