

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

BENLİK ALGISININ MOTOR KORTEKS
UYARILABİLİRLİĞİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. HALİL CAN ALAYDIN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BÜLENT CENGİZ

ANKARA
2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

BENLİK ALGISININ MOTOR KORTEKS
UYARILABİLİRLİĞİ ÜZERİNDEKİ ETKİSİ

UZMANLIK TEZİ
DR. HALİL CAN ALAYDIN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. BÜLENT CENGİZ

ANKARA

2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Nöroloji Anabilim Dalı Uzmanlık Programı çerçevesinde yürütölmüş olan bu
çalışma aşağıdaki jüri tarafından Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 12.04.2018

BAŞKAN
Prof. Dr. Bülent Cengiz
Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE
Prof. Dr. H. Reha Kuruoğlu
Gazi Üniversitesi Tıp Faköltesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

ÜYE
Prof. Dr. H. Özden Şener
Ankara Üniversitesi Tıp Faköltesi
Nöroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

İÇİNDEKİLER

İçindekiler	iv
Kısaltmalar	vi
Şekiller Dizini.....	vii
Tablolar Dizini.....	ix
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Benlik Algısının Tanımı ve Kauçuk El Yanılsaması.....	3
2.2 Mevcut Literatürde Benlik Algısı ve KEY İle İlgili Çalışmalar.....	7
2.3 Benlik Algısının Nörofizyolojik Temeli Hakkındaki Görüşler.....	15
2.3.1 Aşağıdan Yukarı İşlem Modeli.....	16
2.3.2 Yukarıdan Aşağı İşlem Modeli.....	17
2.3.3 Vücut Matriks Modeli.....	18
2.4 Motor Korteks Uyarılabilirliğinin Değerlendirilmesi.....	21
2.4.1 Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon.....	24
2.4.2 Kısa İntervalli İntrakortikal İnhibisyon.....	26
2.4.3 İntrakortikal Fasilitasyon.....	27
2.5 Kauçuk El Yanılsamasının Motor Korteks Uyarılabilirliği İle İlişkisi ve Çalışmanın Hipotezleri.....	27
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	29
3.1 Gönüllü Seçimi.....	29
3.2 Kullanılan Yöntemler.....	30

3.3. Veri analizi.....	37
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA.....	55
6. SONUÇLAR.....	67
7. KAYNAKLAR.....	70
8. ÖZET.....	83
9. SUMMARY.....	85
10. EKLER.....	87
11. ÖZGEÇMİŞ.....	89

KISALTMALAR

KEY: Kauçuk El Yanılsaması
TMS: Transkranyal Manyetik Stimülasyon
MEP: Motor Uyarılmış Potansiyeller
MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme
fMRI: Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme
Diff. MR: Diffüzyon Manyetik Rezonans Görüntüleme
PET: Pozitron Emisyon Tomografi
BOLD: Blood Oxygen Level Dependent
EMG: Elektromiyografi
EEG: Elektroensefalografi
SEP: Somatosensöryel Uyarılmış Potansiyeller
S1: Primer Somatosensöryel Korteks
S2: Sekonder Somatosensöryel Korteks
M1: Primer Motor Korteks
rTMS: Repetitif Transkranyal Manyetik Stimülasyon
IPL: İnferior Parietal Lobül
SAI: Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon
SICI: Kısa İntervalli İntrakortikal İnhibisyon
ICF: İntrakortikal Fasilitasyon
ms: Milisaniye
mV: Milivolt
mA: Miliamper
KML: Kortikal Motor Latans
PML: Periferik Motor Latans,
SMİZ: Santral Motor İletim Zamanı
BKAP: Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. KEY düzeneğinin şematik olarak gösterilmesi.....	Error! Bookmark not defined.
Şekil-2. KEY sırasında benlik algısındaki değişimlerin nörokognitif modeli.....	20
Şekil-3. Manyetik uyarım ile elde edilen MEP'te ölçülebilen değişkenlerin şematik olarak gösterilmesi.....	23
Şekil-4. SAI protokolünün şematik olarak gösterilmesi.....	24
Şekil-5. Çalışma planının şematik olarak gösterilmesi.....	31
Şekil-6. Temel KEY düzeneği.....	32
Şekil-7. SAI ölçümü için oluşturulan KEY düzeneği.....	34
Şekil-8. SAI ölçümündeki işlemlerin sırasının şematik olarak gösterilmesi.....	35
Şekil-9. SICI ve ICF ölçümü için hazırlanan KEY düzeneği.....	37
Şekil-10. Yanılsama oturumunda zamana göre ölçülen SAI ortalamalarının şematik olarak gösterilmesi.....	44
Şekil-11. Kontrol oturumunda zamana göre ölçülen SAI ortalamalarının şematik olarak gösterilmesi.....	45
Şekil-12. Yanılsama ve kontrol oturumunda zamana göre ölçülen SAI oranlarının şematik olarak gösterilmesi.....	46
Şekil-13. 1 milisaniye intervalde ölçüm zamanına göre eşleştirilen SICI ortalamaları.....	50

Şekil-14. 2,5 milisaniye intervalde ölçüm zamanına göre eşleştirilen SICI ortalamaları.....	51
Şekil-15. 3 milisaniye intervalde ölçüm zamanına göre eşleştirilen SICI ortalamaları.....	53
Şekil-16. Bazal MEP uyarım eşiğinin ölçüm zamanına göre eşleştirilerek gösterilmesi.....	54

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo-1. Botvinick ve Cohen tarafından oluşturulan anketin Türkçe tercümesi	6
Tablo-2. Mevcut Literatürde Görüntüleme Yöntemleri Kullanılarak Yapılan Çalışmalar.....	9, 10, 11
Tablo-3. Gönüllülerin farklı uyarım yöntemleri ile elde edilen yanılsama verileri.....	39
Tablo-4. Ortak olgularda farklı uyarım yöntemleri ile elde edilen yanılsama verileri.....	41
Tablo-5. Yanılsama Oturumunda Zamana Göre Kısa Latanslı Afferent İnhibisyonun Ortalamaları.....	42
Tablo-6. Kontrol Oturumunda Zamana Göre Kısa Latanslı Afferent İnhibisyonun Ortalamaları.....	42
Tablo-7. 1, 2.5 ve 3 milisaniye intervalde yanılsama ve kontrol oturumlarında elde edilen SICI ortalamaları.....	47
Tablo-8. 15, 20 ve 25 milisaniye intervalde yanılsama ve kontrol oturumlarında elde edilen ICF ortalamaları.....	48
Tablo-9. Her iki oturumda ölçülen bazal uyarım eşiklerinin ortalamaları.....	48

1. GİRİŞ

Varoluşumuzun ve bedensel bütünlüğümüzün farkında olmak şeklinde tanımlanan benlik algısı, insan zihninin en temel fonksiyonlarından biridir. Bu zihinsel fonksiyonun deneysel olarak değerlendirilmesi oldukça güçtür çünkü benlik algısı, vücudumuz var olmayı sürdürdükçe devam etmektedir ve izole, kontrollü bir şekilde değerlendirilmesi mümkün değildir (1).

İlk kez Botvinick ve Cohen tarafından tanımlanan Kauçuk El Yanılsaması (KEY- Rubber Hand İllusion), benlik algısının geçici ve etkin bir şekilde manipüle edilerek deneysel olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır (1; 2; 3). Senkron bir şekilde uygulanan vizüel ve taktıl uyarı, kişinin görme alanındaki sahte eli; görmediği kendi eli gibi algılamasına ve onu gerçek eline daha yakın hissetmesine sebep olur.

İnsan zihninin bu temel fonksiyonu hakkında literatürde pek çok deneysel çalışma yapılmıştır. Benlik algısının beyindeki temsiliyetini keşfetmek için yapılan görüntüleme çalışmaları ve elektrofizyolojik çalışmalar, bu algının oluşumundan sorumlu tek bir bölgenin olmadığını, farklı alanların kompleks ilişkileri ile oluştuğunu göstermektedir (4).

Bu çalışmada KEY ile oluşturulan benlik algısı manipülasyonunun motor korteks fonksiyonları üzerindeki etkisi elektrofizyolojik olarak Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS) teknikleri kullanılarak değerlendirilecektir. Çalışmada benlik algısındaki geçici bozulma sırasında gerçekleşen

elektrofizyolojik değişikliklerin aydınlatılması ile bu algının nöral temelinin aydınlatılmasına katkıda bulunulması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Benlik Algısının Tanımı ve Kauçuk El Yanılsaması

Benlik algısı kişinin kendi vücudunun varlığını, bütünlüğünü, uzaydaki pozisyonunu ve kapladığı alanı anlık olarak bilmesi şeklinde tanımlanabilir. Dolayısı ile benlik algısı 'kendinin ve çevrenin farkında olmak' olarak tanımlanan bilincin bir parçası olup bilinçlilik hali sağlam olarak devam ettiği sürece devam etmektedir (1).

Yaklaşık 20 yıl öncesine kadar benlik algısının bilimsel yöntemler ile değerlendirilmesi güçtü çünkü benlik algısı bilinç açık olduğu sürece devam etmektedir ve bazı santral sinir sistemi patolojileri (serebrovasküler hastalık gibi) gibi bir hasara bağlı gelişen algı bozuklukları dışında benlik algısını değerlendirebileceğimiz bilimsel yöntemler heniz geliştirilmemişti. Bu nedenle zihnimizde benlik algısının; vücudumuzun uzayda kapladığı alan ile kısıtlı olup olmadığı, değişik zihinsel süreçlere veya bozukluklara bağlı olarak bu algının nasıl değişeceği gibi sorular cevaplanamamaktaydı. Dolayısı ile bu döneme kadar benlik algısı hakkında yapılan çıkarımlar ağırlık olarak felsefi ve ancak olgu bildirimi düzeyinde nörolojinin konusuydu.

Bugünkü bilgilerimizle benlik algısının iki bileşenden oluştuğu kabul edilmektedir: sense of agency (aracı olma algısı) ve sense of body ownership (vücut aidiyeti algısı). Aracı olma algısı, eyleme niyet etme ve onu gerçekleştirebilme algısıdır. Bu algı kendi vücut hareketlerimizi kontrol etme ve

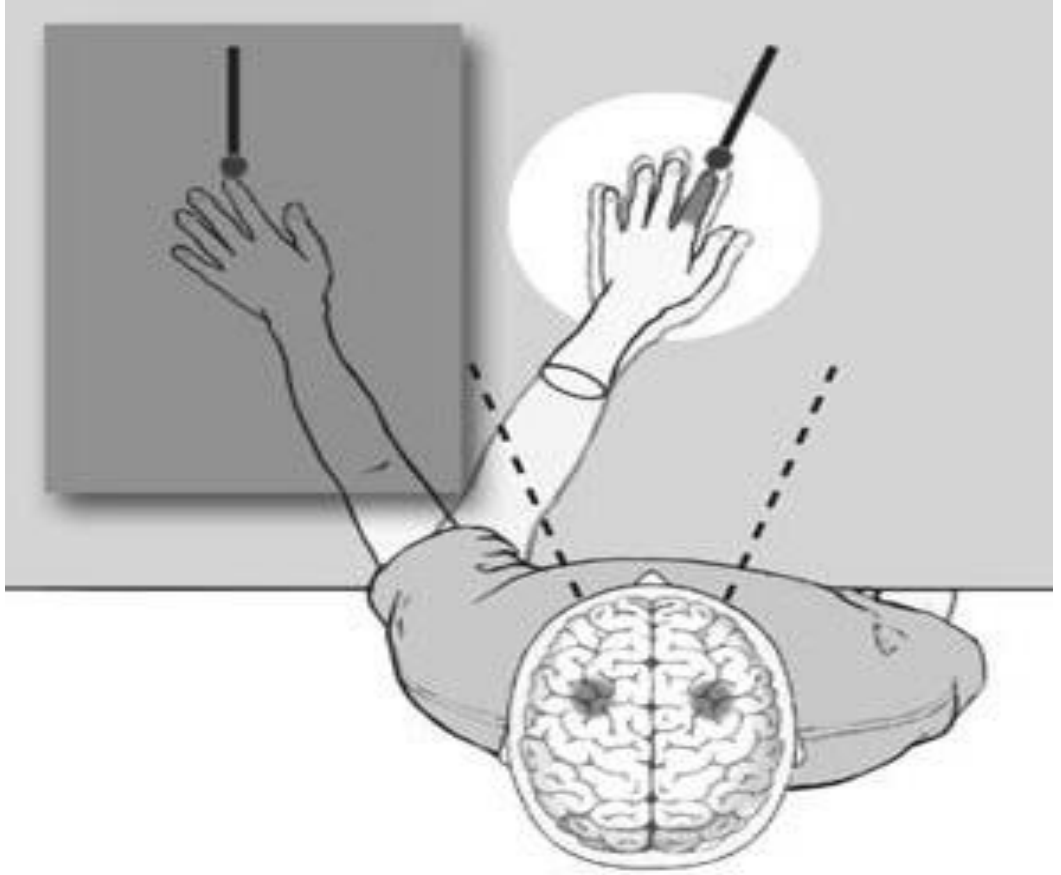
onun aracılığıyla dış çevredeki olayları kontrol etme hissidir. Bu algı güçlü bir efferent komponente gereksinim duyar. Vücut aidiyeti algısı ise duyuların kaynağının vücudumuz olduğuna işaret eder. Vücut aidiyeti güçlü bir afferent komponente işaret eder. Vücut aidiyeti sadece hareket sırasında değil pasif deneyimlerde de yaşanır. Aracı olma algısı ise sadece hareket sırasında yaşanır. Bu asimetri; aracı olma algısı ile vücut aidiyetinin, benlik algısının farklı iki yüzü olduğunu düşündürmektedir (1).

İlk kez Botvinick ve Cohen tarafından 1998 yılında tanımlanan Kauçuk El Yanılsaması (KEY-Rubber Hand İllusion) sayesinde benlik algısında geçici ve yerel bir manipülasyon gerçekleştirilebilmiş, böylece benlik algısının bilimsel yöntemlerle hem subjektif hem de objektif olarak değerlendirilmesi mümkün olabilmıştır (2)2).

Kauçuk El Yanılsaması (KEY); katılımcı gerçek elini görmezken, gerçek eline ve aynı tarafta uygun pozisyonda yerleştirilmiş kauçuk ele eş zamanlı olarak fırça sürüldüğü zaman katılımcının kauçuk eli, kendi eli gibi algılaması ve kauçuk ele sürülen fırçayı da kendi eline sürülüyor gibi hissetmesi olarak tanımlanmıştır. Bu yanılsama ile benlik algısında geçici bir bozulma gelişir (1). Yanılsama fırça uyarısı asenkron olduğunda gelişmemektedir. Böylece KEY sayesinde deneysel koşullar altında vücut dışı bir objenin vücudun bir parçası olarak algılanması sağlanmış olur (2; 3).

Orijinal çalışmada yanılsamanın sübjektif değerlendirilmesi için 9 sorudan oluşan, cevapların -3 ve +3 arasında Likert skalasında puanlandığı bir anket

bildirilmiştir (1) (Tablo-1’de Türkçe çevirisi mevcuttur). Bu sorular incelendiğinde KEY sırasında taktil atfetme (taktil projeksiyon), pozisyon, sahiplenme (embodiment) ve hareket hissinin değerlendirildiği görülmektedir. Bunların benlik algısını oluşturan alt etmenler olduğu öne sürülmüştür.



Şekil 1. KEY düzeneğinin şematik olarak gösterilmesi. Gönüllü kendi elini görmezken benzer pozisyonda yerleştirilmiş kauçuk eli görebiliyor ve her iki ele fırça ile eş zamanlı taktil uyarı uygulanıyor (3)

Tablo-1. Botvinick ve Cohen tarafından oluşturulan anketin Türkçe tercümesi

1. Sanki fırçanın dokunuşunu kauçuk elde fırçanın dokunduğu yerde hissettim.
2. Sanki plastik ele fırçanın dokunuşunu hissettim.
3. Kauçuk eli kendi elim gibi hissettim.
4. Sanki sol (gerçek) elimin sağa (kauçuk ele) doğru kaydığını, yer değiştirdiğini hissettim.
5. Sanki birden fazla sol ele/kola sahip olabilirmişim gibi görünüyordu.
6. Hissettiğim dokunuş kendi elimle kauçuk el arasında bir yerden geliyor gibiydi.
7. (Gerçek) elimin kauçuğa dönüştüğünü hissettim.
8. Kauçuk el, sola (kendi elime) doğru kayıyor, değiştiriyor gibi göründü.
9. Kauçuk el cilt gerginliği, biçim, lekeleri açısından kendi (gerçek) elime başladı.

--
-
0
+
++
+++

Bu yanılsamanın objektif olarak ölçülebilen davranışsal çıktısı ise KEY oluşturulunca kişinin kendi elini, kauçuk ele daha yakın, bazen tamamen kauçuk elin yerinde hissetmesi şeklinde tanımlanan proprioseptif sapmadır (proprioceptive drift) (4). Ölçülen proprioseptif sapmanın KEY'in sübjektif şiddeti ile korelasyon gösterdiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (5; 6).

KEY'in deneysel olarak tanımlanan kontrolünde ise kauçuk ve gerçek ele asenkron uyarı verilmesi, uygunsuz postürde kauçuk el kullanılması, kauçuk el

kullanılmadan sadece gerçek eline taktil uyarı verilmesi şeklinde protokoller tanımlanmıştır. Ayrıca özellikle aracılık algısının (sense of agency) değeriendirilmesi için kişinin kendi eli ile senkron/asenkron hareket eden parmak/elin kullanıldığı özel dizayn edilmiş KEY düzenekleri tanımlanmıştır (1).

KEY'in benlik algısında yarattığı bozulma benlik algısının deneysel olarak değeriendirilmesi için iyi bir potansiyel sunmaktadır. Böylece beynin hastalık ve sağlıktaki fonksiyonları, sensöryel algılaması, haritalanması ve yüksek kognitif fonksiyonları hakkında çok yönlü araştırılmasına katkıda bulunmaktadır (7). KEY kullanılarak yapılan deneysel çalışmalarda Botvinick ve Cohen tarafından tanımlanan orijinal çalışma düzeneği kullanılmakla beraber bazı çalışmalarda amaca uygun modifiye edilmiş düzenekler geliştirilmiştir (1; 3; 4; 7).

2.2 Benlik Algısının ve Kauçuk El Yanılsamasının Nörofizyolojisi ile İlgili alışmalar

KEY, benlik farkındalığında bozulmayı temsil ettiği için bu algının bozulduğu çeşitli hastalıklarla ilişkisi değeriendirilmiştir. Özellikle şizofreni, anoreksiya nervoza, patolojik vücut geliştirme gibi hastalıklarda benlik algısının bozulduğu önceden bilinmektedir. Bu hastalarda KEY'in daha hızlı ve daha güçlü geliştiği gösterilmiştir (8; 9; 10).

st ekstremitte amputasyonu olan hastalarda ampute ekstremiteye ve kauçuk ele aynı anda dokunulduğunda da yanılsamanın oluştuğu gösterilmiştir. Fakat bu

yanılsamanın sağlıklı gönüllülerden daha az inandırıcı ve cansız olduğu bildirilmiştir (11).

Primatlarda yapılan çalışmalar vücudun postürünü ve hareketlerini monitörize eden parietal korteks 5. bölge nöronlarının yalnızca kolun pozisyonu ile değil gerçekçi görünümlü sahte bir kol ile de aktive oldukları nöronal mikro-kayıt yöntemi ile gösterilmiştir. Bu aktivasyonun sağ-sol ayrımı ile ilişkili olduğu ve gerçekçi olmayan bir kol ile oluşmadığı dolayısıyla bu bölgenin sadece vücuttan gelen sensöryel veri ile değil vizüel uyaranlarla da aktive olduğunu ve harici bir objenin vücut şemasına entegrasyonunda önemli bir fonksiyonu olduğu bildirilmiştir (12).

İnsan beyninde benlik algısının entegrasyonunu keşfedebilmek için Fonksiyonel MR, PET-CT, Elektroensefalografi (EEG), Transkranyal Manyetik Stimülasyon (TMS) gibi çeşitli teknikler kullanılmıştır (7). Bu çalışmalar genellikle sağlıklı gönüllülerde KEY kullanılarak yapılmakla birlikte özellikli hasta grupları (inme, kol ampütasyonu, psikiyatrik bozukluklar vs) da değerlendirilmiştir.

Fonksiyonel MR (fMRI) çalışmalarında sanal gerçeklik yöntemleri de dahil kullanılan modifiye KEY düzenekleri ile yanılsama sırasında gönüllülerin beyninde Blood-Oxygen-Level-Dependent (BOLD) sinyalleri değerlendirilmiş ve aktive olan bölgeler saptanmıştır.

Pozitron emisyon tomografi (PET), daha invaziv bir yöntem olduğu için daha geri planda kalmakla beraber bir çalışmada KEY sırasında sağ posterior insula ve

sağ frontal operkulumda aktivite saptanması daha sonra yapılacak çalışmalarda dikkati bu bölgelere çekmiştir (17). Tablo-2'de literatürde görüntüleme yöntemleri ile yapılan çalışmalar özetlenmiştir.

Tablo 2. Mevcut Literatürde Görüntüleme Yöntemleri Kullanılarak Yapılan Çalışmalar

Yıl	Görüntüleme Yöntemi	Aktivasyon İzlenen Beyin Bölgesi	İncelenen Bölgenin Bildirilen Fonksiyonu
2004(13)	fMRI	Premotor korteks İntraparietal bölge Serebellum	- Vücut aidiyetinin hissedilmesi - Kol oryantasyonu - Senkron vizüel ve taktıl uyarının eşleştirilmesi - Multisensöryel entegrasyon
2005(14)	fMRI	Premotor korteks Serebellum Posterior parietal korteks	- Vücut parçalarının öz temsili - Sensöryel uyarının saptanması ve entegrasyonu - KEY'in şiddeti - Multisensöryel uyarının analizi ve entegrasyonu - Zamansal korelasyonu olan uyarının saptanması
2006(15)	fMRI	Posterior parietal korteks	- Peripersonel alanda uyumsuz objelerin vizüel olarak değerlendirilmesi

2007(16)	fMRI	Anterior singulat girus İnsula Pre-motor bölge	- Ekstremitenin tehdit edildiği uyarana ile anksiyete yanıtı - Tehdit eden uyarana karşı eli çekme isteği
2007(17)	PET	Sağ posterior insula Sağ parietal operkulum Somatosensöryel korteks	- Vücut aidiyetinin sürdürülmesi - Kendi ve diğeri ayırımının yapılması
2011(18)	Diff. MRI	Ventral premotor bölge Subkortikal insula Bazal ganglionlar Periventriküler beyaz cevher	- İskemik serebrovasküler hastalığı olup KEY oluşmadığı saptanmış gönüllülerde ortak lezyon bölgeleri saptanmış.
2014(19)	fMRI	Orta oksipital girus Bilateral anterior insula Somatosensöryel korteks	- Orta oksipital girus, ekstrasriat vücut bölgesinin bir parçası olup KEY sırasında diğer bölgelere göre belirgin aktivite artışı izlenmiş.
2014(20)	fMRI	Ventral premotor bölge İntraparietal korteks Medial temporal girus S2	- Sanal gerçeklik teknolojilerinden yararlanılarak yapılan bu çalışmada KEY'nde vizüel ve taktıl uyarımının zamansal ilişkisi de değerlendirilmiş. - Vücut farkındalığı - Vizüel ve taktıl uyarımının entegrasyonu

2015(21)	fMRI	Superior colliculus Sağ temporoparietal bileşke Bilat. ventral premotor alan Bilateral postsantral girus	- Superior colliculus; vizüel, somatosensöryel ve odituar verilerin multisensöryel entegrasyonu, peripersonel alan ile ilişkili olduğu bilinmekte olup bu çalışmada KEY ile ipsilateral aktivasyon saptanmış.
2015(22)	fMRI	Ventral premotor korteks İntraparietal sulkus Lateral oksipitotemporal korteks S2*	- Vizüel ve taktıl uyarının hiyerarşik düzenlenmesi - Yeni somatosensöryel verinin vizüel girdiye göre değerlendirilmesi - Lateral oksipito-temporal korteksin, ekstrastriat vücut bölgeleri ile ilişkili olduğu bildirilmiş.
2017(23)	fMRI	Sağ temporoparietal bileşke Sağ anterior insula Sağ inferior frontal girus	- İskemik serebrovasküler hastalığı olup KEY oluşmadığı saptanmış olgularda ortak lezyon bölgeleri saptanmış.
fMRI: Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme			
PET: Pozitron emisyon tomografi			
S2: Sekonder somatosensöryel korteks			
Diff. MRI: Diffüzyon sekans manyetik rezonans görüntüleme			

2004 yılından itibaren literatürde yayınlanan görüntüleme çalışmalarında, farklı dizaynlar kullanılsa da KEY sırasında ortak bulgu ventral premotor alan, sağ posterior temporoparietal bileşke ve sağ posterior insular alanda aktivite

artışıdır. Bu bulgular, somatofrenide olduğu gibi, non-dominant sağ hemisferin benlik algısı üzerinde daha etkili olduğu görüşünü desteklemektedir.

Görüntüleme çalışmaları, benlik algısı ile ilişkili beyin bölgelerini ve olası ilişkilerini göstermekle birlikte KEY sırasında gelişen dinamikler elektrofizyolojik çalışmalarda EEG, somatosensöryel uyarılmış potansiyeller (SEP), single pulse TMS ve repetitif TMS teknikleri ile değerlendirilmiştir.

Literatürde KEY ile yapılan ilk elektrofizyolojik çalışma 2003 yılında Peled ve arkadaşlarının şizofreni hastaları ve sağlıklı gönüllülerde somatosensöryel uyarılmış potansiyelleri (SEP) karşılaştırıldığı çalışmadır (9). 19 sağlıklı ve şizofreni hastalığı olan gönüllüde, KEY öncesinde ve sırasında SEP yanıtları karşılaştırılmış ve sağlıklı gönüllülerde erken latanslarda C3 ve C4 elektrot pozisyonunda illüzyon sırasında elde edilen SEP potansiyellerinin, illüzyon öncesi SEP potansiyellerinden anlamlı derecede fazla olduğu; şizofreni grubunda ise yanılsama öncesi ve sırasında elde edilen SEP amplitüdleri arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Sağlıklı gönüllülerde SEP potansiyellerinde saptanan bu farklılıkların somatosensöryel verinin kortekste KEY ile uyumlu işlenmesiyle ilişkili olduğu; hasta grubunda SEP potansiyelleri arasında fark izlenmemesinin ise üst seviye nöronal devrelerin şizofrenide etkilendiği ve sensöryel entegrasyonun yetersiz kaldığı şeklinde yorumlamışlardır.

Zeller ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir somatosensöryel uyarılmış potansiyel çalışmasında ise sağlıklı gönüllülerde erken latanslarda uyarılmış potansiyeller (P50) değerlendirilmiştir (24). Her iki elden yapılan ölçümlerde

somatosensöryel kortekste el bölgesi ile ilişkili olduğu düşünülen P50 potansiyelinin F3, F6, P2 ve Pz elektrotlarında kümелendiği saptamış. Bu elektrotlar göz önüne alındığında, KEY sırasında presantral, postsantral girusların ve parietal lobüllerin aktif bir şekilde çalıştığı bildirilmiştir.

Fonksiyonel MR görüntülemelerinde KEY ile aktivasyon gözlenen bölgelerin elektrofizyolojik olarak etkisi görmek için yapılan iki çalışmada sol inferior parietal lobüle (IPL) ve sol oksipito-temporal vizüel bölgeye (ekstra-striat vücut bölgesi) düşük frekanslı rTMS uygulaması ile inhibe edilmesinin etkisi araştırılmıştır (25, 26). IPL'e rTMS sonrası ölçülen proprioseptif sapma anlamlı olarak azalmış ama yanılsamanın subjektif olarak değerlendirildiği anket sorularının puanlarında değişiklik saptanmazken oksipito-temporal vizüel bölgenin inhibisyonu ile proprioseptif sapmanın anlamlı olarak arttığı bulunmuş. Bulgular sol IPL'nin yanılsamanın oluşması ve subjektif gücünden çok ekstremitte pozisyonunun duyuşsal lokalizasyonu ile ilişkili olduğu, sol oksipito-temporal vizüel bölgenin ise vizüel vücut temsili ile somatosensöryel ve proprioseptif verinin entegrasyonu ile görevli olduğu şeklinde yorumlamıştır.

KEY oluştuktan sonra son fırça darbesinde 350 ms sonrasında sağ temporoparietal bileşke bölgesine uygulanan single pulse TMS uyarımı ile inhibisyon yapıldığında sağ temporoparietal bölgenin inhibisyonu ile KEY sırasında ölçülen proprioseptif sapmanın anlamlı olarak azaldığı izlenmiş. Aynı çalışmada verteksten uyarı verildiğinde, kauçuk el yerine nötr bir obje koyulduğunda veya sham TMS (sahte uyarım) uygulandığında ise proprioseptif sapmada değişim olmadığı saptanmıştır. Bu bulgu sağ parietotemporal bileşkenin

vücut temsiliyetine uyumluluğun değerlendirilmesi, kendinden olan ve olmayanın saptanması, duyuşal uyarının filtre edilerek vücut aidiyetinin sürdürülmesi ile ilişkili olduğu şeklinde yorumlamıştır (27).

KEY sırasındaki dinamik uyarılabilirliği değerlendirmek üzere yapılan başka bir çalışmada yanılısama öncesinde ve yanılısama sırasında single pulse TMS ile ölçülen MEP amplitüdleri karşılaştırılmıştır (28). Yanılısama oluşup devam ettiği sürece MEP amplitüdlerinde ilerleyici bir azalma olduğu saptanmıştır. Asenkron uyarım ile benzer yanıtın oluşmadığı tespit edilmiş ve bu bulgu motor kortikal eksitabilitenin vücut şemasının bozulmasından nasıl etkilendiği yönünde ilk dinamik çalışma olmuştur.

Mevcut görüntüleme ve elektrofizyolojik çalışmalar değişik kortikal alanların bütünlüğü ve etkileşimi ile ilgili yeterli veri sağlamamaktadır. EEG, beyin aktivitesi ile KEY oluşması ve benlik algısındaki değişim arasındaki zamansal ilişkiyi göstermek için kullanılmıştır (29).

KEY oluşurken verilen senkron uyarıdan 100 ms sonrasında parietal bölge elektrotları arasında gama band aktivitesi (40-50Hz) senkronizasyonu izlenmiş ve bu senkronizasyonun KEY'in şiddeti ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Parietal lob gama band aktivitesinin başta vizüel korteks olmak üzere geniş beyin alanları arasındaki duyuşlar arası entegrasyonun bir göstergesi olduğu öne sürülmüştür (29; 30). Uygun stimölasyondan 200 ms sonra medial frontal ve parietal bölgeler arasındaki bağlantının geçici olarak azaldığı, bunun KEY'in şiddeti ile negatif korelasyon gösterdiği bildirilmiş ve ayrıca 550-770 ms arasında parietal korteks

ile somatosensöryel korteks arasındaki bağlantının arttığı ve bunun proprioseptif sapma ile korele olduğu saptanmıştır. İki bulgu beraber değerlendirildiğinde KEY oluşması için iki basamaklı bir süreç öngörülmüştür; ilk basamakta medial frontal alanla olan iletişimin azalmasına bağlı olarak parietal alanlardaki vücut şeması bütünlüğü bozulmakta, ikinci basamakta ise parietal kortekste oluşan yeni şemanın somatosensöryel kortekse projeksiyonu ile karşı elde proprioseptif sapma gerçekleşmektedir (31).

2.3 Benlik Algısının Nörofizyolojik Temeli Hakkındaki Görüşler

KEY ilk tanımlandığında; vizüel uyarının taktıl ve proprioseptif uyarıdan daha dominant olduğu için duyular arası bir çatışmada sensöryel verinin, vizüel girdiye göre yeniden düzenlendiği öne sürülmüştü (2; 14). Başka bir çalışmada katılımcıların gözleri kapalı iken sol elleri araştırmacı tarafından pasif hareketle sahte ele dokunurken aynı anda sağ ellerine de dokunulduğunda katılımcı sanki kendi eli ile diğer eline dokunuyormuş gibi hissettiği bir yanılsama da tanımlanmıştır. Bu sayede vizüel uyarının yanılsama oluşması için mutlak olmadığı gösterilmiştir (1).

Sonradan yapılan çalışmalarda değişik KEY düzeneklerinin oluşturulması, özellikle aktif hareketin aracı olma algısı üzerindeki etkisinin tanımlanmasıyla, bu yanılsamanın duyuusal modaliteler arasındaki çatışmadan daha karmaşık bir mekanizması olduğunu düşündürmüştür (1; 7; 14; 32).

KEY ile ilgili yapılan psikometrik değerlendirmeler benlik algısının vücut aidiyeti (body ownership) ve aracı olma algısı (agency) dışında pozisyon, duygulanım (affekt) ve kendinden olmayana algılama (deafferentasyon) şeklinde parçalardan oluştuğunu öne sürmektedir (5). Zamanla literatüre eklenen elektrofizyolojik ve görüntüleme çalışmaları birlikte değerlendirdiğinde birbiri ile etkileşimi olduğu düşünölen farklı görüşler ortaya sürölmüştür.

2.3.1 Aşağıdan Yukarı İşlem Modeli (Bottom-Up Processing)

Bu yaklaşım beynin bir Bayesian makinesi olduğu varsayımlarına dayanmaktadır ve bu öğrenme bir Bayesian algısal modeline göre gerçekleşmektedir (33). Bayesian modeli, beynin olasılık dağılımları biçiminde duyuşal bilgiyi temsil ettiğini ve algısal süreçlerin, harici ipuçlarının dahili kalıplara benzerlik derecesinin olasılıksal tahminleri ile oluştuğunu varsayar. Dahili kalıplar ise geçmiş deneyimlere dayanır ve bir dünya modelini yansıtır. Çoklu harici duyuşal ipuçları bilgi çeşitliliği sağlayarak belirsizliği azaltırken tek kaynaklı bir duyuşal ipucu ise belirsizliği arttırır.

Bu görüşe göre farklı duyuşal modaliteler arasında zamansal bir birliktelik olması durumunda senkronize olan uyarıların beyinde ilişkilendirilme olasılığı artmaktadır (32). Beyin bir olayın modelini oluştururken, eğer elde edebiliyorsa, çoklu duyuşal girdiyi entegre eder. Bu modele göre, vizüel ve taktıl uyarıların arasındaki eş zamanlılık kısa bir pencerede olduğu ve duyuşal girdinin çerçevesi

içinde muhafaza edildiği sürece yanılsama sürdürülür ama duyuşal girdiler arasındaki zaman aralığı kritik bir eşiğı aştığında bozulur (6).

Benlik algısının, insan zihninin gelişimi sırasında sık ve tekrarlayıcı duyuşal girdilerin korele edilmesi ile oluştuğı ihtimalini dışlamak güç görünmektedir (4). Gelişimsel çalışmalar, duyuşal arası eşleştirmenin kendini tanımlama için bir ön koşul olduğunu göstermektedir (34). Aynı zamanda yine gelişimsel çalışmalar ile en azından bazı vücut temsillerinin doğuştan geldiğini ve bunun duyuşal eşleşmeyi kolaylaştırabildiğini gösterilmiştir (35). Farklı duyuşal girdilerin benlik algısı ve benlik şemasının oluşturulup sürdürülmesinde ne kadar etkisi olduğu bu nörobilimsel problemin temelinde durmaktadır. Zamanla yapılan diğer çalışmalar ile bu modeli tamamlayan ve bu görüşü geri planda bırakan başka bir model önerilmiştir.

2.3.2 Yukarıdan Aşağı İşlem Modeli (Top-Down Processing)

Bu model yanılsamanın oluşabilmesi için sadece duyuşal entegrasyonun yeterli olmadığı, duyuşal girdinin mevcut vücut şemasına uyumluluğunun daha ön planda olduğunun gösterildiğı çalışmalar ile öne sürülmüştür (36; 37; 38). Vücut parçalarına benzemeyen objelerle; farklı postürlerde, farklı renklerde, farklı şekillerde eller ile KEY oluşmaması veya çok zayıf oluşması; yanılsama için sadece vizüel ve duyuşal girdinin entegre edilmesinin yeterli olmadığını, mevcut vücut şemasına olan uyumsuzluğun sadece bu yöntem ile aşılamayacağını göstermektedir (4; 7).

Bu bulgular üzerine alternatif olarak, Aşağıdan-Yukarı (Bottom-Up) değerlendirmenin vizüel ve taktıl uyaranların korelasyonu ile bir ön koşulu sağlandığı; Yukarıdan-Aşağı (Top-Down) değerlendirmelerin ise daha yüksek kognitif aktiviteler ile ilişkili olduğu için harici objenin şekli, postürü, rengi gibi diğer özelliklerinin mevcut vücut temsiline göre değerlendirip KEY'i oluşturğu öne sürülmüştür (36; 38).

Her iki model de tek başına KEY oluşumunu ve benlik algısını açıklamakta yetersiz kalmakta, daha çok tamamlayıcı olup benliğin modülasyonu ve manipülasyonu hakkında fikir vermektedir (32).

2.3.3 Vücut Matriks Modeli

Vücut matrisi modeli gibi meta yaklaşımlar, nörofizyolojik, anatomik, davranışsal, bilişsel verilerin birleştirilerek değerlendirildiğini; vücudun ve çevresel alanın (peri-personal space) beden merkezli nöronal temsili olduğunu varsayar.

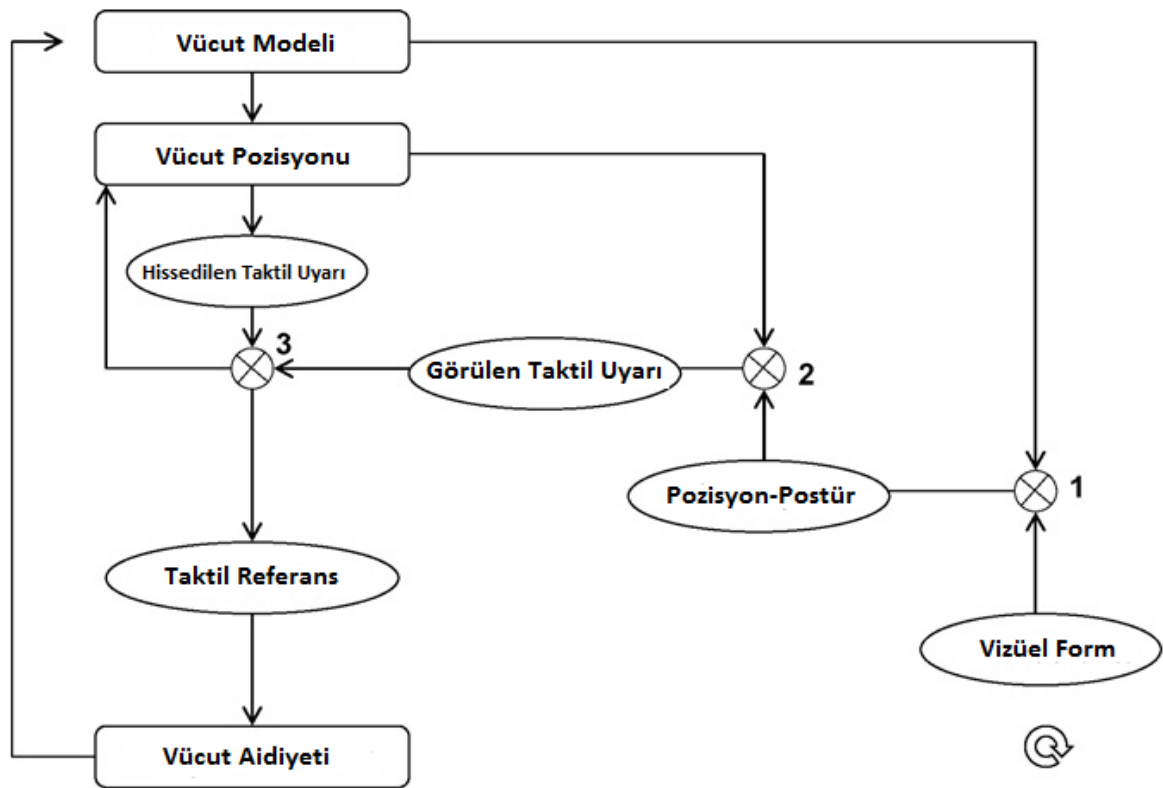
Çevresel alan (peri-personal space) kişinin vücudunun çevresinde kendisine yakın olan alandır (39). Nöropsikoloji, nörofizyoloji, davranışsal bilimler ve nörogörüntüleme alanlarındaki gelişmeler ile vücut parçalarına yakın alanları, farklı duyuşal girdileri kullanarak, vücut şemamıza entegre eden özelleşmiş bir zihinsel sistemimiz olduğu öne sürülmüştür (40).

KEY sırasında sahte elden vizüel bilgi ve gerçek elden gelen propriyoseptif veri, el pozisyonunu yorumlayan duyuşal asosiasyon bölgelerine aktarılmaktadır.

Gerekli uyum sağlandığında sahte el yeni bir çevresel alan olarak tanımlanır ve görülen fırça dokunuşu ile hissedilen fırça dokunuşu entegre edilerek sahte elde tek bir vizüel-taktil sinyal olarak hissedilir (40).

Çevresel alan (peri-personal space) tanımı gereği gerçek el ile sahte el arasındaki mesafe önem arz etmektedir. Sahte el anatomik olarak uygunsuz derecede uzaklaştıkça yanılsamanın giderek zayıfladığı ve söndüğü izlenmiştir (41). Bu durumun elin çevresel alanını temsil eden bimodal (vizüel ve taktil) nöronların aktivitesi ile ilişkili olduğu, vizüel temsil bölgesinin taktil temsil bölgesini çevrelediğı için belli bir uzamsal mesafeye kadar yabancı cisimlerin vücut şemasına dahil edilebileceğı öne sürölmüştür (41).

Tsakiris ve arkadaşlarının; mevcut literatür verilerinin ve öne sürölen zihinsel işlem modellerinin bütöncöl olarak değeriendirildiğinde KEY sırasında vücut aidiyetinde olan değışiklikleri ve ilişkili olduğu kortikal alanları içeren nörokognitif modeli Şekil-2'de gösterilmiştir.



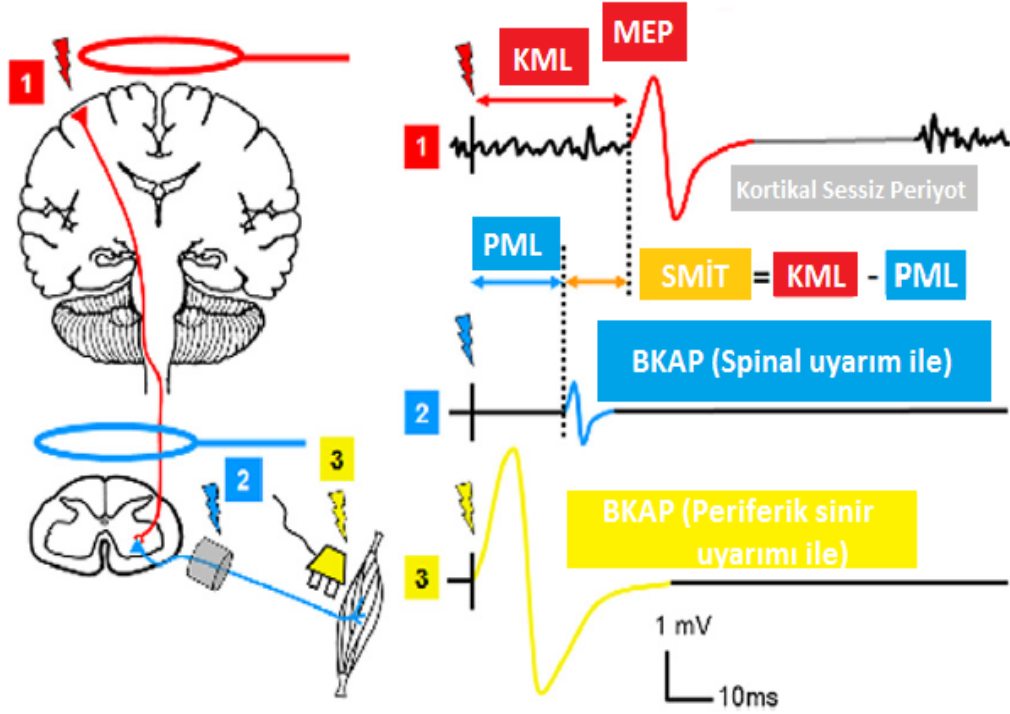
2.4 Motor Korteks Uyarılabilirliğinin Değerlendirilmesi

Transkraniyal manyetik stimölasyon (TMS), 1985 yılında Barker ve arkadaşları tarafından insan korteksini uyarmak için invaziv olmayan ağrısız bir yöntem olarak tanımlanmıştır (45). Motor korteks (M1) üzerine uygulanan tek bir manyetik uyarımın, uyarılan motor kortikal alan ile ilişkili kaslarda kasılma ortaya çıkardığı gösterilmesi üzerine uyarılmış motor yanıtlar (MEP'ler) yüzey elektrotları ile kolayca kaydedilebildiği için TMS, nörolojik bozukluklarda kortikospinal ve kortikobulber motor yollarının fonksiyonel bütünlüğünü değerlendirmek için klinik nörofizyolojide rutin bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır (46).

Manyetik uyarım cihazının bobini (coil) yüksek voltaj (400-3000 Volt) ve yüksek akım (4000-20.000 Amper) ile 1 milisaniyeden kısa bir süre için 1-2.5 Tesla şiddetinde manyetik alan oluşturma kapasitesine sahip bir kapasitöre bağlıdır (47). Uyarıcı bobin kafaya tanjansiyel olarak tutulduğunda saçlı deri ve kafatasını minimal bir kayıp ile geçerek beynin iletken dokusunda bobininkine paralel ama ters yönde bir elektrik akımı oluşturur. Elektrik akımı, kortikal nöronların membranlarında dışarı yönlü iyon akımını arttırarak aksiyon potansiyeli oluşmasını sağlar. Aksiyon potansiyeli, kortikal nöronlardan trans-sinaptik bir şekilde komşu kortikal yapılara ve derin subkortikal yapılara yayılır. Bu uyarım dalgasının kortikospinal yolağı etkinleştirmesi ile ilgili kasta kasılma gerçekleşir ve motor uyarılmış motor potansiyeller (MEP) elde edilir (48; 49).

Manyetik uyarımın nöral dokudaki uyarım yeri tam belli olmayıp kortikal motor nöronların, uyarılma eşiği daha düşük kortikal ara nöronlar (internöron) aracılığı ile dolaylı olarak uyarıldığı düşünülmektedir (49). Birincil motor kortekse tek bir manyetik uyarı verildiğinde, servikal omurilik düzeyinde kortikospinal yolağında inen dalgalar kaydedilmiştir. Hayvan çalışmalarında da kortikal yüzeyin doğrudan uyarılmasından sonra benzer dalgalar piramidal yollarda kaydedilmiştir (50; 51). Bu dalgalar başlangıç latanlarına göre sınıflandırılmışlardır. İlk dalga kortikospinal yolağın motor nöronunun doğrudan uyarımı ile oluştuğu için buna direkt dalga (Direct, D-wave) adı verilmiştir. Daha sonraki dalgalar 1.2-2 milisaniye aralıklarla izlenir ve piramidal nöronlara yansıyan farklı intrakortikal nöronlar seti aracılığıyla dolaylı trans-sinaptik kortikospinal uyarımdan kaynaklanır. Bunlar dolaylı dalgalar (Indirect, I-wave) olarak adlandırılır ve yüksek derecede senkronizasyona işaret eden aralıklarda oluşmaktadırlar (52).

Manyetik uyarım, uzaklık ile hızla söndüğü için verilen uyarımın şiddeti, kullanılan bobinin şekli (sekiz-kelebek, yuvarlak, koni şekillerinde) ve çapı, bobinin açısı, elektriksel akımın konfigürasyonu (monofazik, bifazik) elde edilen yanıtı etkileyebilir. Uyarım sırasındaki bu değişkenlerin aynı denekte farklı uyarımlarda veya farklı denekler arasında karşılaştırılabilmesi için standardize edilmesi gerekmektedir (49). Tek manyetik uyarımla elde edilen motor potansiyelde değerlendirilebilecek ölçümler Şekil-3'te özetlenmiştir.



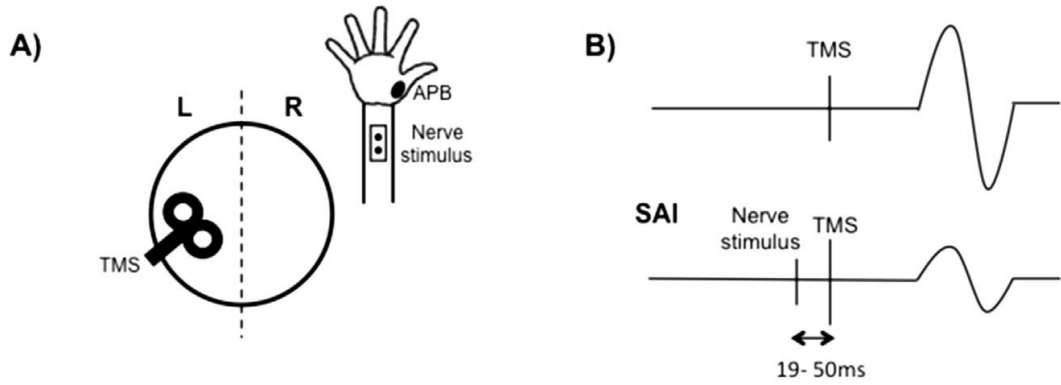
Şekil-3. Manyetik uyarm ile elde edilen MEP'te ölçülebilen değişkenlerin şematik gösterimi (49).
 KML: Kortikal Motor Latans, PML: Periferik Motor Latans, SMİZ: Santral Motor İletim Zamanı,
 BKAP: Birleşik Kas Aksiyon Potansiyeli. 1: Motor kortekse manyetik uyarm ile elde edilen MEP,
 2: Spinal foramenden uyarımla elde edilen BKAP, 3: Periferik sinir uyarımı ile elde edilen BKAP

Kortikal manyetik uyarm ile elde edilen kortikospinal yanıtların kompleks yapısının keşfedilmesi ile bunların kortikal kompleks elektriksel devrelerdeki etkilerini saptamak için eşleştirilmiş uyarm teknikleri (paired-pulse stimulation) geliştirilmiştir. Motor korteksin kendi içindeki bağlantıları veya santral sinir sisteminin diğer bölgeleri ile motor korteksi arasındaki bağlantıları incelemek için çeşitli yöntemler tanımlanmıştır. Kortikospinal yollardan yapılan doğrudan kayıtlamalar ile bu eşleştirilmiş uyarıların mekanizmasının, kompleks

kortikospinal dalgaların farklı komponentlerinin (I ve D dalgaları) dahil olması ile oluştuğu gösterilmiştir (53). Çalışmamızda eşleştirilmiş uyarım tekniklerinden Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon (Short-Latency Afferent Inhibition, SAI), Kısa İntervalli İntrakortikal İnhibisyon (Short İnterval Intracortical Inhibition, SICI) ve İntrakortikal Fasilitasyon (Intracortical Fascilitation, ICF) kullanılmıştır.

2.4.1 Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon

Afferent inhibisyon; M1 üzerinde TMS ile non-invaziv periferik elektriksel sinir uyarımının kombinasyonu ile duyusal afferent uyarımın belirli bir kasta motor yanıtı modüle ettiği bir fenomendir. Periferik sinir elektriksel stimülasyonu, TMS'den önce verildiği süreye göre (interstimulus interval-ISI), inhibisyon veya fasilitasyona sebep olabilir (54). Bu inhibitör yanıtın oluşabilmesi için duyusal ve motor sistemin sağlam ve uyumlu çalışması gerekmektedir ve bu nedenle SAI sensörimotor entegrasyonun değerlendirilmesinde kullanılmaktadır. SAI elde edilmesi için uyarım protokolü Şekil-4'te özetlenmiştir.



Şekil-4. SAI protokolünün şematik olarak gösterilmesi (54)

SAI protokolünde uyarılar arası sürenin (interstimulus interval-ISI), somatosensöryel uyarılmış potansiyellerin (SEP) N20 latansına göre belirlenmesi gerekir. N20 latansı periferik elektriksel uyarım ile oluşan afferent yanıtın primer somatosensöryel kortekse (S1) ulaşmasını ifade eder (55; 56). N20 latansından en az 1 milisaniye sonrasında TMS verildiği zaman SAI elde edilmeye başlanır ve bu etkinin 7-8 milisaniye sonrasına kadar devam ettiği ama maksimum inhibisyonun 3-4 milisaniye sonrasında olduğu bilinmektedir (55). N20 üzerine eklenen sürenin S1'den M1'e transkortikal iletim süresi ile ilişkili olduğu saptanmıştır (57).

Periferik uyarının dijital sinir veya mikst sinirden verilmesi, ISI, kayıt alınan kas, uyarılan periferik sinir, verilen elektrik ve manyetik uyarımın şiddeti, uyarımın ve kaydın aynı taraftan alınıp alınmadığı gibi faktörlerin SAI'yı etkilediği bilinmektedir. Literatürde %20 ile %75 arasında inhibisyon oranları elde edilmiştir ve sensörimotor organizasyonun normal olduğu sürece herhangi bir düzenek ile inhibisyonun elde edildiği bildirilmiştir (54).

SAI oluşumunda etkili nöral yollar kesin olarak bilinmese de kolinerjik paramedian talamik nukleustan M1'e olan projeksiyonların etkili olduğu düşünülmüştür (58). Bu görüş talamik enfarktüsü olan hastalarda SEP intakt iken ipsilateral hemisferde SAI elde edilememesi, ayrıca ilaç çalışmalarında muskarinik antagonist olan skopolamin'in ve asetilkolin esteraz inhibitörlerinin SAI'da artışa sebep olduğunun saptanması ile desteklenmiştir (58; 59). Ayrıca kolinerjik disfonksiyonun olduğu Alzheimer hastalığında, hafif kognitif bozuklukta ve Parkinson hastalığında inhibisyonun azaldığının saptanması

SAI'nın sadece sensörimotor entegrasyon için değil kognitif fonksiyonların monitörizasyonu için de kullanılabileceğini göstermiştir (60; 61; 62; 63).

SAI hem M1 uyarılabilirliğinin hem sensörimotor entegrasyonun hem de kognitif süreçlerin bir göstergesi olduğu için çalışmamızda KEY'in elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesinde bir parametre olarak kullanılmıştır.

2.4.2 Kısa İntervalli İntrakortikal İnhibisyon

İlk kez Kujirai ve arkadaşları tarafından tanımlanan kısa intervalli intrakortikal inhibisyon (SICI), 1-5 milisaniyelik bir interval ile eşleştirilmiş bir eşik-altı ve bir eşik-üstü uyarının MEP yanıtını baskılaması olarak bildirilmiştir (64). Eşik-altı uyarının kendisi bir kortikospinal uyarım oluşturmadığı için bu inhibisyonun kortikal seviyede olduğu düşünülmektedir (64). İlk verilen şartlandırıcı (conditioning) uyarı, eşik-altı olduğu için kendisi bir kortikospinal yolakta bir uyarım oluşturmaz ama sonraki eşik-üstü uyarıya ait geç I-dalgalarını baskılayarak etki gösterdiği öne sürülmüştür (53; 65).

SICI'nın GABA'erjik mekanizma ile oluştuğu öne sürülmüştür (64) ve GABA-A reseptör agonisti Lorazepam'ın SICI'yı ve geç I-dalgalarının inhibisyonunu arttırdığı saptanmıştır (66).

2.4.3 İntrakortikal Fasilitasyon

Kujirai ve arkadaşları, SICI ile aynı paradigma kullanılarak, ISI 10 ile 25 milisaniye arasında iken MEP'te küçük bir fasilitasyon olduğunu bildirmişlerdir (64). İntrakortikal fasilitasyon (ICF) olarak adlandırılan bu fenomenin sebebi kesin olarak saptanamamıştır. Epidural elektrotlar ile yapılan kayıtlamalarda erken ve geç kortikospinal dalgalarda belirgin bir değişiklik yok iken MEP'te fasilitasyon olması; ICF'nin de SICI gibi intrakortikal mekanizmalar ile geliştiğini düşündürmektedir (67).

Benzodiazepinlerin ICF'yi azalttığı ve glutamaterjik ajanların (Memantin, Dextrometorfan, Riluzole) NMDA ve NMDA-dışı reseptörler üzerinden ICF üzerinde etkili olduğu bildirilmiştir (68; 69).

SICI ve ICF motor korteks içindeki mekanizmalar ile geliştiği için başta Amyotrofik Lateral Skleroz olmak üzere motor korteks ve üst motor nöronları etkileyen hastalıklarda tanı ve etyolojiye yönelik çalışmalarda kullanılmaktadır.

2.5 Kauçuk El Yanılsamasının Motor Korteks Uyarılabilirliği İle İlişkisi ve

Çalışmanın Hipotezleri

Kauçuk el yanılsaması ile ilgili mevcut literatür bu yanılsamanın farklı görevlerden sorumlu beyin bölgelerinin katkısı ile gerçekleştiğini göstermektedir. Motor kortekste motor homunkulus şeklinde bir vücut temsili olup yanılsamanın gelişmesi ile ilgili mekanizmalara doğrudan katkıda bulunmasa bile özellikle elektrofizyolojik çalışmalar sayesinde yanılsamanın motor korteksi de etkilediği

bilinmektedir. Bu durum KEY'in benlik algısı üzerindeki yarattığı durağan ve devamlı süreçlerinin motor çıktı yönünden değerlendirilmesine imkan tanımaktadır.

Bu çalışmada KEY ile motor korteks uyarımı ile elde edilen çıktıların nasıl değişeceği araştırılmıştır. Çalışmamızda literatürde daha önce KEY sırasında değerlendirilmemiş olan SAI, SICI ve ICF parametrelerinin değerlendirilecektir. Bu parametreler, hem motor korteksin kendi içindeki hem de başta somatosensöryel korteks olmak üzere diğer kortikal alanlarla ilişkilerini ortaya koyabileceği için tercih edilmiştir. SAI ve SICI-ICF farklı mekanizmalar üzerinden oluştuğu için bunların birbirinden ayrı olarak değerlendirildiği iki hipotez öne sürdük:

Birinci hipotezimiz: Eğer KEY, mevcut benlik algısı ve vücut temsiline geçici bir bozulmaya ve yeniden organizasyona yol açıyorsa, oluşması için sağlam bir sensörimotor organizasyon gereken SAI'da azalmaya sebep olacaktır.

İkinci hipotezimiz: Eğer KEY, benlik algısı ve vücut temsiline geçici bir bozulmaya ve yeniden organizasyona yol açıyorsa; motor korteksin de vücut temsiline bir bozulmaya ve yeniden organizasyona sebep olacağı için SICI'da normalde beklenen inhibisyonda ve ICF'de normalde beklenen fasilitasyonda kayba sebep olacaktır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı bünyesindeki Motor Kontrol laboratuvarında yapıldı. Ocak 2017 ile Ocak 2018 tarihleri arasında belirtilen dahil edilme kriterlerine uyan sağlıklı gönüllüler çalışmaya dahil edildi. Çalışma öncesinde Numune Eğitim Araştırma Hastanesi Tıbbi Etik Kurul onayı alındı. Gönüllülere çalışmanın amacı ve kapsamı hakkında ‘Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu’ esas alınarak ayrıntılı bilgi verildi, onamı ve imzası alındı. Çalışma farklı kortikal uyarılabilirlik parametrelerinin uygulandığı iki ayrı kolda yürütüldü. Toplam 21 sağlıklı gönüllüden 8 tanesi her iki çalışma koluna da katılmak üzere çalışmanın bir koluna 18, diğer koluna 11 gönüllü dahil edildi.

3.1 Gönüllü seçimi

Çalışmaya dahil edilme kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. 20-65 yaş arasında olmak
2. Bilinen herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığı olmamak
3. Santral sinir sisteminin uyarılabilirliğini etkileyebilecek ilaç kullanmamak (Antidepresan, antiepileptik, anksiyolitik vs)
4. Üst ekstremitelerde belirgin skar, amputasyon, fonksiyon bozukluğu olmaması
5. Dominant olarak sağ elini kullanmak
6. Yapılacak testlere koopere olabilmek

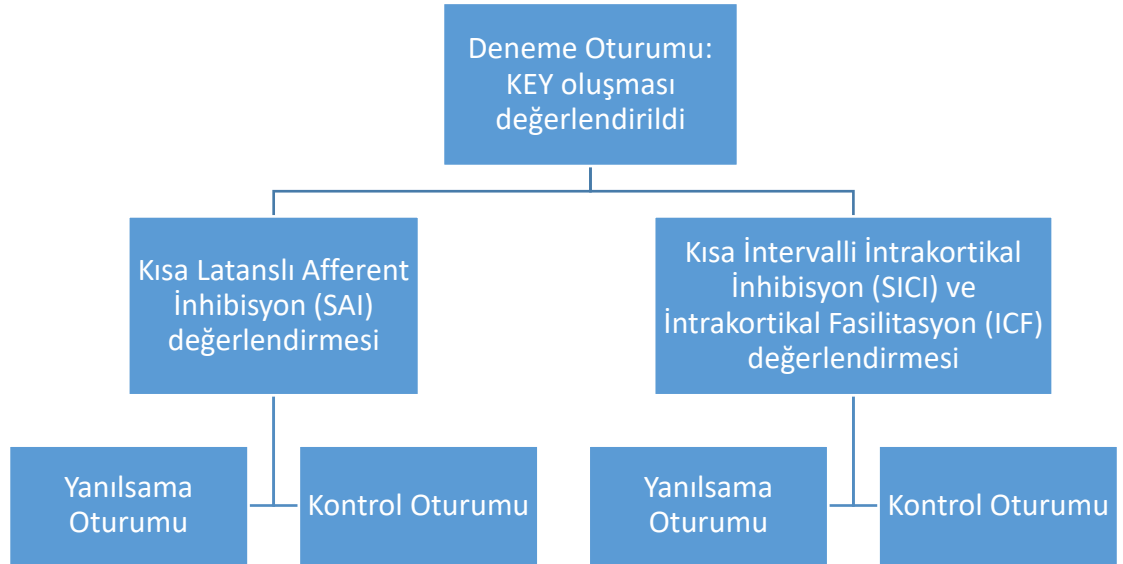
Çalışmadan dışlanma kriterleri aşağıda belirtilmiştir:

1. 20 yaş altında ve 65 yaş üzerinde olmak
2. KEY'in oluşmaması
3. Üst ekstremitelerde belirgin skar, amputasyon ve fonksiyon bozukluğu olması
4. Bilinen herhangi bir nörolojik veya psikiyatrik hastalığın olması
5. Santral sinir sisteminin uyarılabilirliğini etkileyebilecek ilaç kullanımı
6. Kardiyak pacemaker olması
7. Epilepsi, fokal nöbet, febril konvülsiyon veya senkop öyküsü olması
8. Kohlear implant, intrakranial klips gibi metal aygıt taşınması
9. Gebelik durumu veya şüphesi

3.2 Kullanılan Yöntemler

Çalışmaya dahil edilme kriterlerini karşılayan gönüllülerin onamı ve genel bilgileri kaydedildi. Kortikal uyarılabilirlik çalışmaları yapılmadan önce bir deneme oturumu yapılarak KEY'in oluşup oluşmadığı test edildi. Çalışmanın iki hipotezinin değerlendirilmesi için bir kolunda SAI diğer kolunda SICI ve ICF'nin uygulandığı iki koldan yürütüldü. Gönüllülerin verilerinin kendisi ile karşılaştırılması için KEY oluşturulan yanılsama oturumu ve KEY olmadan gönüllünün kendi eline baktığı kontrol oturumu şeklinde her bir çalışma kolu için iki ayrı oturum planlandı. Çalışmanın her iki koluna katılan 8 gönüllü, her iki

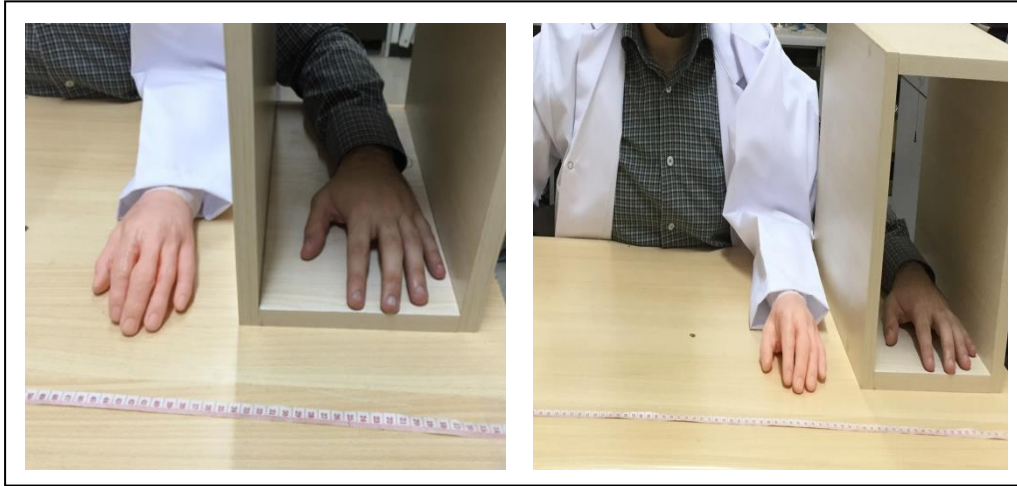
kolda yanılısama ve kontrol olmak üzere toplam dört oturuma katıldı. Çalışmanın yürütme planı Şekil-5'te şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil-5. Çalışma planının şematik olarak gösterilmesi

Transkraniyal manyetik uyarım, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı bünyesindeki Motor Kontrol Laboratuvarında bulunan tek kelebek bobine bağlı Magstim BiStim² (İki adet Magstim 200² stimülatörden oluşmaktadır) cihazı ile verilmiştir. Sağ M1 bölgesinde en iyi uyarım noktası saptanarak manyetik uyarım verildi ve MEP'ler sol 1. dorsal interosseoos kastan kaydedildi. Manyetik uyarımlar arasındaki süre, etkileşimi önlemek için, 5 saniye olarak belirlendi. Oturumlar arası en az 24 saat olmasına dikkat edildi. SAI için periferik duyusal sinir uyarımı sol ikinci dijital sinirden doğru akım stimülatörü ile yapıldı.

KEY, her iki çalışma kolunda ölçülen parametreye göre geliştirilen özel düzenekler ile oluşturuldu. Her oturumda gönüllünün yanılsamanın şiddetini 'Kauçuk eli kendi elim gibi hissettim' ifadesine göre -3 ile +3 arasında bir Likert skalasında belirtmesi istendi ve KEY oluşturulduğunda proprioseptif sapma ölçüldü. Kortikal uyarılabilirlik kayıtları yanılsama öncesinde, yanılsama sırasında, yanılsamanın hemen sonrasında (0. dakika), beşinci ve onbeşinci dakikalarda alındı. Her oturum ortalama 30 dakika içerisinde sonlandırıldı.

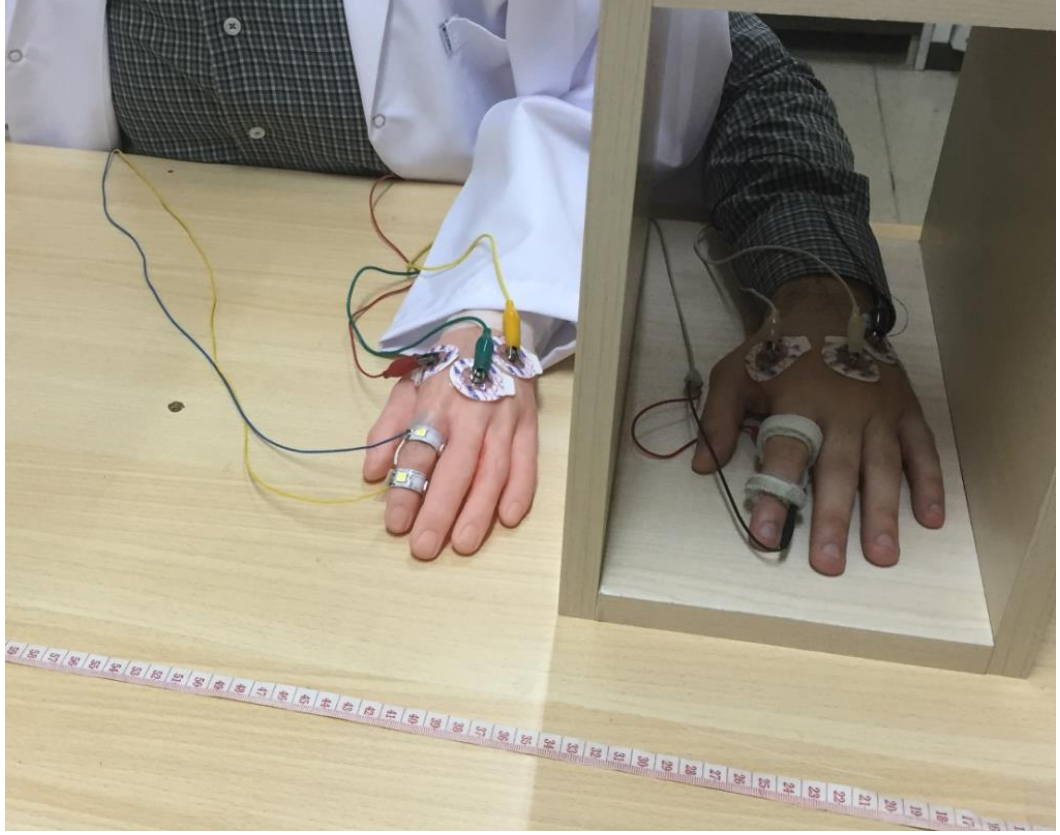


Şekil-6. Temel KEY düzeneği. Gönüllü sol elini görmeyeceği şekilde bir kutunun içine koymuşken sahte el her iki işaret parmağı arasında 20cm olacak şekilde orta hatta yakın yerleştirildi. Yanılsama oluştuğunda proprioseptif sapmayı ölçmek için gönüllüden sol elinin işaret parmağını nerede hissettiğini önündeki metreden işaretlemesi istendi.

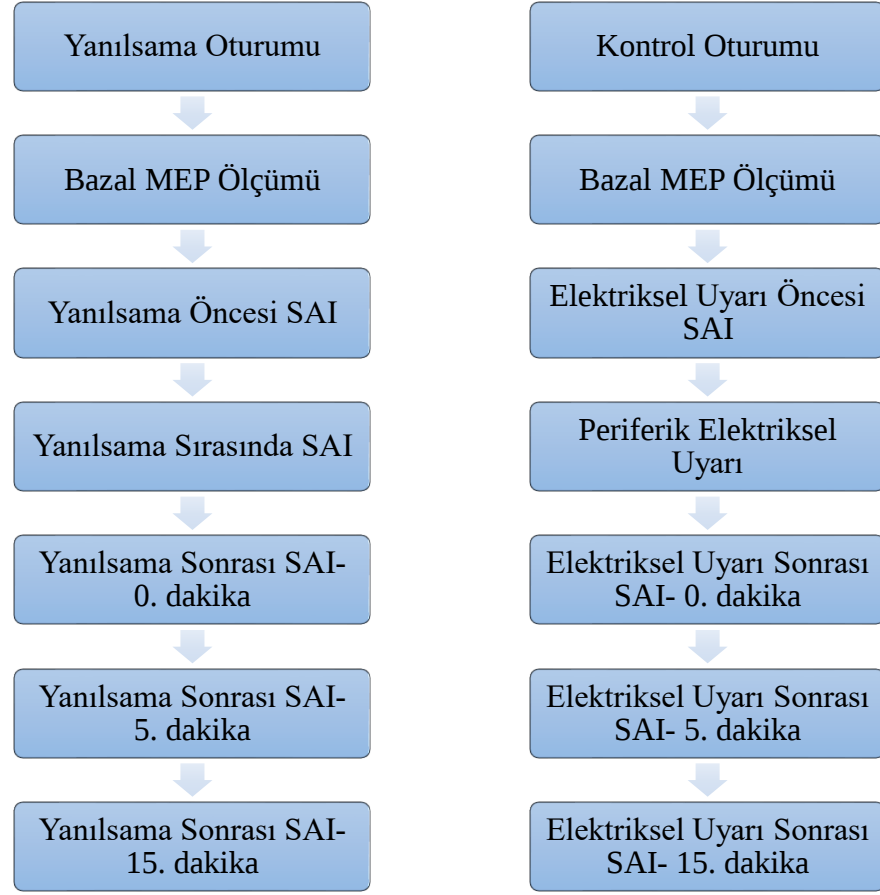
SAI oturumlarında gönüllü rahat bir koltukta, kollarını masaya uzatmış bir şekilde otururken TMS ile sağ M1'den uyarılarak elde edilen 10 tane MEP'ten en az 5 tanesinin 300mV'tan büyük olduğu uyarım eşiği belirlendi. Signal v6.03

programı kullanılarak yanılsama ve kontrol oturumlarının başında bu uyarım eşiğinde 20 adet Bazal MEP kaydı alındı. SAI için sol ikinci dijital sinire doğru akım uygulanarak kişinin duyuşal eşiğı belirlendi ve akım bunun 2 katına ayarlandı. Periferik elektrik uyarımı ile santral manyetik uyarım arası 21 milisaniye olarak belirlendi. Eşleştiriilmiş uyarılar ile KEY öncesinde 20 adet MEP kaydı alındı. Sonrasında SAI ölçümü için oluşturulan özel KEY düzeneğinde (Şekil-7) yanılsama oluşana kadar 5 saniye aralıklarla, sahte el üzerindeki LED ışıkları ile eşleştiriilmiş periferik elektrik uyarısı verildi. Yanılsamanın belirgin olarak oluştuğı gönüllü tarafından belirtilince yanılsama skoru ve proprioseptif sapma ölçüldü. Sonrasında yanılsama sırasında, sahte el ortadan kaldırılarak yanılsama bozulup hemen sonrasında (0. dakika), beşinci dakika ve onbeşinci dakikalarda eşleştiriilmiş manyetik ve elektrik uyarım ile MEP ölçümleri alındı. Kontrol oturumunda ise KEY oluşturulmadan kaydedilen sayıda periferik elektriksel doğru akım uyarı verilerek hemen sonrasında (0. dakika), beşinci ve onbeşinci dakikalarda aynı protokol ile SAI ölçümleri yapıldı (Şekil-8).

Elde edilen MEP'ler, Signal programı aracılığı ile vizüel olarak değerlendirildi. Yanılsama öncesi, yanılsama sırasında ve sonrasında elde edilen 20'şer MEP'in ortalaması alınarak oturumun başında ölçülen Bazal MEP ortalamasına yüzde olarak oranı inhibisyon yüzdesi (SAI) olarak kaydedildi.



Şekil-7. SAI ölçümü için oluşturulan KEY düzeneği. Sol 2. dijital sinirden doğru akım elektriksel uyarı veriliyor ve sol 1. dorsal interosseoos kasta kayıt alınıyor. Gerçekçi gözükmesi için sahte el üzerine de benzer pozisyonlara elektrotlar yerleştirilmiştir. Sahte elin 2. parmağındaki LED ışıkları, gönüllünün 2. parmağındaki elektrotlar ile aynı elektrik stimülatörüne bağlı olup KEY sırasındaki ölçümde elektriksel uyarım ile beraber yanmaktadır.



Şekil-8. SAI ölçümündeki işlemlerin sırasının şematik olarak gösterilmesi. Kontrol oturumunda KEY oluşturulmadan sadece yanılsama oluşması için gereken sayıda elektriksel uyarı verilmiştir.

SICI ve ICF oturumlarında da sağ M1'den manyetik uyarım verilerek sol 1. dorsal interosseoz kasta kayıt alındı. SICI ve ICF, QTRAC programı kullanılarak eşik izleme yöntemi ile değerlendirildi. 200mV MEP amplitüdü hedeflenerek üç kanallı bir döngü ile ölçümler yapılmıştır. Döngünün birinci kanalında 200mV MEP oluşturan eşik şiddette test uyarısı; ikinci kanalda eşik altı (eşiğin %70'i şiddette) hazırlayıcı uyarı ve üçüncü kanalda ise her ikisi eşleştirilmiş bir şekilde farklı interstimulus interval (ISI) ile verilmektedir. Böylece her döngüde motor

eşğin değişip değişmediği değerlendirilebilmektedir. Eşleştirilmiş uyarının 200mV MEP oluşturma için gereken manyetik uyarım şiddeti ile eşik değerlendirilen test uyarısının şiddeti oranlanarak SICI ve ICF yüzdesi hesaplanmaktadır. SICI için ISI 1ms, 2.5ms ve 3ms olarak; ICF için ISI 15ms, 20ms, 25ms olarak belirlenmiştir. QTRAC programı aracılığı ile her ISI için manyetik stimulatörün uyarım şiddeti hedeflenen MEP amplitüdüne göre otomatik ayarlanmakta ve kaydedilmektedir.

Bu oturumda SICI ve ICF ölçümü için motor korteksin aktivasyonunu sağlamak amacıyla gönüllünün ve sahte elin 2. parmağına senkron pasif hareket yaptırıldığı özel bir KEY düzeneği oluşturulmuştur (Şekil-9). KEY oluşturulduktan sonra yanılısamanın subjektif şiddeti Likert skalasında değerlendirilmiş ve proprioseptif sapma hesaplanmıştır. Ayrıca KEY oluşması için yapılan pasif hareketin sayısı kaydedilerek kontrol oturumunda da aynı sayıda uyarı verilmiştir.

Yanılsama ve kontrol oturumlarının başında mevcut parametreler ile SICI ve ICF ölçülmüştür. Sonrasında KEY oluşturularak veya gönüllünün eline kaydedilen sayıda pasif hareket yaptırarak, yanılsama bozulduktan hemen sonra (0. dakika) ve yanılsama bozulduktan 15 dakika sonra ölçümler tekrarlanmıştır. QTRAC programı aracılığı ile eşik ve eşleştirilmiş uyarımın TMS şiddeti üzerinden SICI ve ICF yüzde olarak hesaplanmıştır.



Şekil-9. SICI ve ICF ölçümü için hazırlanan KEY düzeneği. Araştırmacı gönüllünün ve sahte elin 2. parmaklarına senkron, bir saniye frekansında pasif hareket yaptırarak KEY oluşturulur.

3.3. Veri analizi

İstatistiksel analizlerde SPSS v23.0 programı kullanıldı. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) şeklinde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve yüzde (%) biçiminde gösterildi. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uyup uymadığı Shapiro Wilk's testi ile incelendi.

Yanılsama ve kontrol oturumlarının zamana bağımlı tekrarlayan ölçümleri Tekrarlayan Varyans Analizi (Repeated ANOVA) ile değerlendirildi. Çalışmanın bağımsız ölçümleri:

1. Oturum: Yanılsama ve kontrol
2. Ölçüm parametresi: SAI, SICI-ICF
3. KEY özellikleri: Verilen uyarı sayısı, propioseptif sapma,
yanılsamanın subjektif şiddeti (Likert Skalası)

olarak belirlendi. Bağımsız faktörlerin birbirleriyle olan etkileşimlerini incelemek için dağılıma uygun veriler için Student T-test, One-Way Anova ve Pearson Korelasyon Analizi; dağılıma uymayan veriler için Mann-Whitney U, Kruskal Wallis, Friedman testi ve Spearman Korelasyon Analizi kullanılmıştır. Grup karşılaştırmaları için Bonferroni düzeltmesi yapıldı ve istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya katılan 21 gönüllünün (12 Erkek, 9 Kadın) yaş aralığı 25-50 olup yaş ortalaması $29,62 \pm 5,93$ idi. KEY; fırça uyarımı, pasif hareket ve elektriksel uyarım olarak 3 şekilde oluşturulmuş olup değerlendirilen olgularda yanılsama oluşması için kaç tane uyarım gerektiği, yanılsamanın öznel şiddetini belirten Likert skalası puanı, proprioseptif sapma şeklindeki veriler Tablo-3'te özetlenmiştir.

Tablo-3. Gönüllülerin farklı uyarım yöntemleri ile elde edilen yanılsama verileri

Değerlendirilen Parametre	Fırça Uyarımı (21 gönüllü)	Elektriksel Uyarım (18 gönüllü)	Pasif Hareket (11 gönüllü)
Uyarım Sayısı	x	$37,7 \pm 26,3$	$37,2 \pm 14,8$
Öznel Puanlama (-3/+3 arası Likert skalası)	$2,4 \pm 0,5$	$1,5 \pm 0,7^*$	$2,3 \pm 0,5$
Proprioseptif Sapma (cm)	$4,8 \pm 1,8$	$2,8 \pm 1,3^*$	$4,7 \pm 2$

x: Fırça uyarımı bir dakika boyunca sabit bir frekans ile yapıldığı için tüm olgularda uyarım sayısı aynıdır. *Elektriksel uyarım ile KEY elde edilen olgularda öznel puanlama ve proprioseptif sapma parametreleri anlamlı derecede düşük saptanmıştır.

21 gönüllüden oluşan tüm çalışma grubu; uyarım yöntemleri ile uyarım sayısı, öznel puanlama ve proprioseptif sapma arasındaki ilişki yönünden değerlendirildiğinde:

- Fırça uyarımı ve pasif hareket ile oluşturulan KEY arasında öznel puanlama ve proprioseptif sapma yönünden anlamlı fark saptanmamışken

($p>0.05$); elektriksel uyarım ile KEY elde edilen olgular ile diğer uyarım yöntemlerinin uygulandığı olgular arasında öznel puanlama ve proprioseptif sapmanın anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

- KEY oluşturulması için verilmesi gereken uyarım sayısı yönünden elektriksel uyarım ve pasif hareket uygulanan gruplar arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).
- Fırça uyarımı ile KEY elde edilen 21 olguda öznel puanlama ile proprioseptif sapma arasında anlamlı korelasyon saptanmıştır (Spearman's Rho: 744, $p<0.01$).
- Elektriksel uyarım ile KEY elde edilen 18 olguda öznel puanlama ile uyarım sayısı arasında anlamlı ters korelasyon saptanmıştır (Spearman's Rho= -623, $p<0.05$) fakat proprioseptif sapma ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).
- Pasif hareket ile KEY elde edilen 11 olguda öznel puanlama ile uyarım sayısı arasında anlamlı ters korelasyon saptanmıştır (Spearman's Rho: -659, $p<0.05$) fakat proprioseptif sapma ile diğer parametreler arasında anlamlı korelasyon saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tüm uyarım yöntemlerinin uygulandığı ortak 8 olguda farklı uyarım yöntemleri ile elde edilen KEY'in proprioseptif sapma ve öznel puanlama verileri Tablo-4'te gösterilmiştir.

Tablo-4. Ortak olgularda farklı uyarım yöntemleri ile elde edilen yanılsama verileri

Değerlendirilen Parametre	Fırça Uyarımı	Elektriksel Uyarım	Pasif Hareket
Uyarım Sayısı	x	23,75±17	32,3±13,6
Öznel Puanlama (-3/+3 arası Likert skalası)	2,75±0,4	1,8±0,83	2,3±0,51
Proprioseptif Sapma(cm)	5,75±1,9	3,6±1,4	5±1,8

x Fırça uyarımı bir dakika boyunca sabit bir frekans ile yapıldığı için tüm olgularda uyarım sayısı aynıdır.

Ortak olgular uyarım yöntemleri ile uyarım sayısı, öznel puanlama ve proprioseptif sapma arasındaki ilişki yönünden değerlendirildiğinde:

- Uyarım yöntemi ile uyarım sayısı, öznel puanlama ve proprioseptif sapma arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0.05$).
- Fırça uyarımı ile elde edilen yanılsamada öznel puanlama ile proprioseptif sapma arasında sınırda bir korelasyon saptanmıştır (Spearman's Rho: 706, $p=0.051$).
- Elektriksel uyarım ile elde edilen yanılsamada uyarım sayısı ve öznel puanlama arasında anlamlı bir ters korelasyon saptanmıştır (Spearman's Rho: -826, $p=0.01$) fakat proprioseptif sapma ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır.
- Pasif hareket ile elde edilen yanılsamada uyarım sayısı ve öznel puanlama arasında anlamlı bir ters korelasyon saptanmıştır (Spearman's Rho: -850,

$p<0.01$) fakat proprioseptif sapma ile diğer parametreler arasında korelasyon saptanmamıştır.

Kısa Latanslı Afferen İnhibisyon (SAI) yöntemi ile 18 gönüllüde; yanılısama oturumunda yanılısama öncesi, yanılısama sırasında, yanılısama sonrası 0/5/15 dakikalarında; kontrol oturumunda ise elektriksel uyarım öncesi, elektriksel uyarım sonrası 0/5/15 dakikalarında elde edilen ortalama inhibisyon oranları yüzde olarak Tablo-5 ve Tablo-6'da gösterilmiştir.

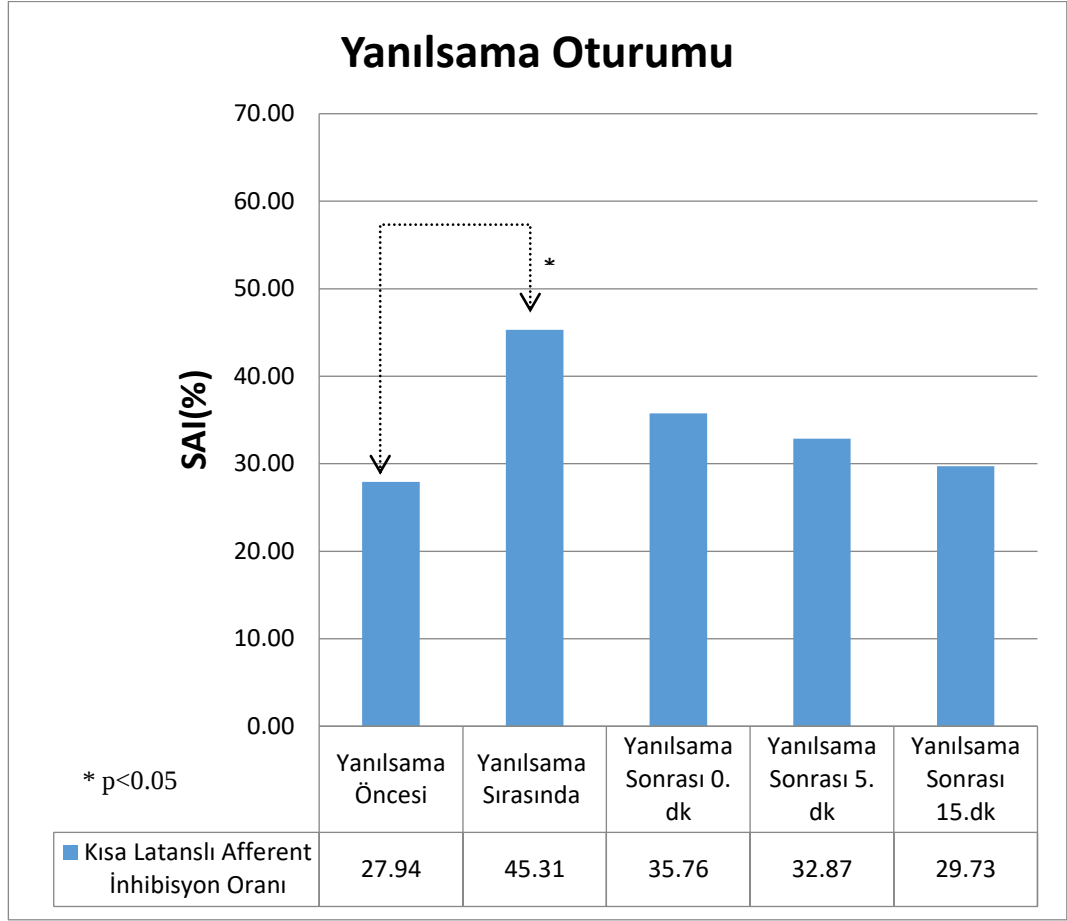
Tablo-5. Yanılısama Oturumunda Zamana Göre Kısa Latanslı Afferent İnhibisyonun (SAI) Ortalamaları

Yanılısama Öncesi SAI (%)	Yanılısama Sırasında SAI (%)	Yanılısama Sonrası 0. dk SAI (%)	Yanılısama Sonrası 5. dk SAI (%)	Yanılısama Sonrası 15. dk SAI (%)
27,9±20,3	45,3±23,9	35,7±23,2	32,8±29,1	29,7±24,4

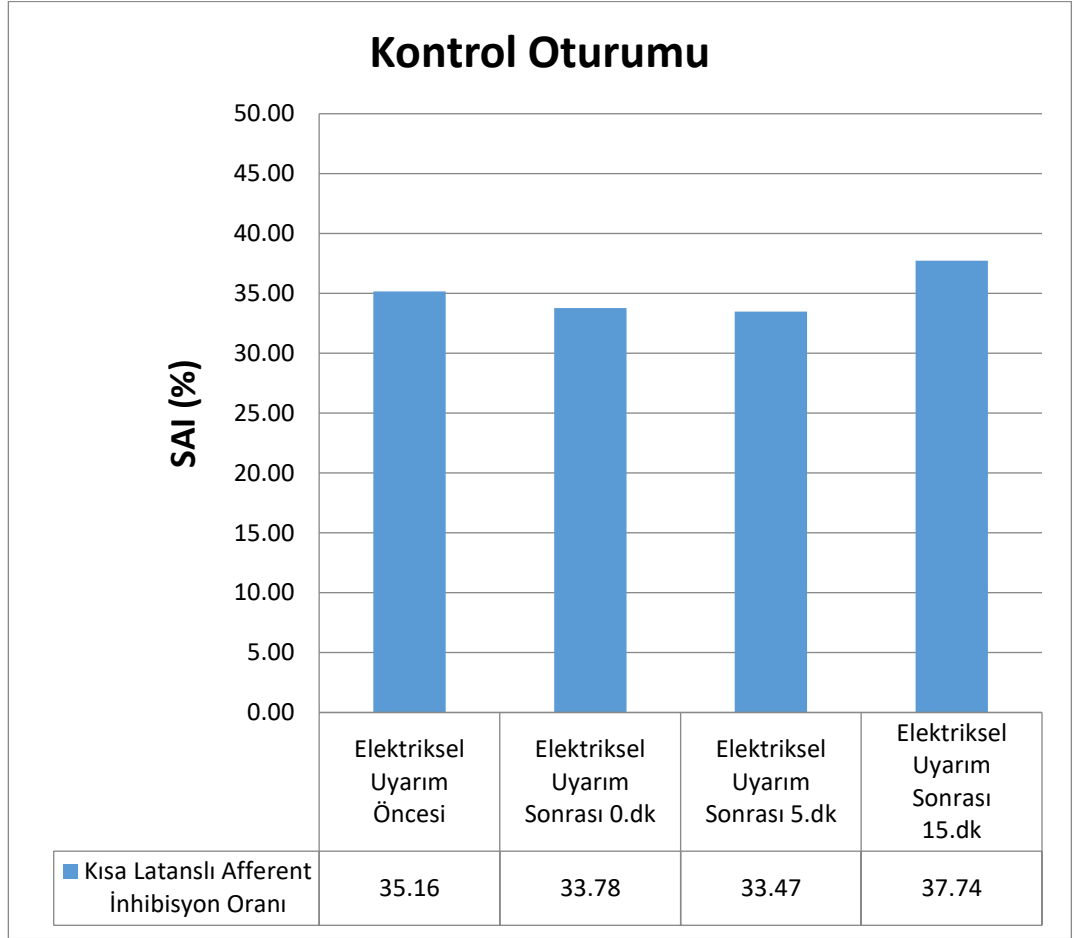
Tablo-6. Kontrol Oturumunda Zamana Göre Kısa Latanslı Afferent İnhibisyonun (SAI) Ortalamaları

Elektriksel Uyarım Öncesi SAI (%)	Elektriksel Uyarım Sonrası 0. dk SAI (%)	Elektriksel Uyarım Sonrası 5. dk SAI (%)	Elektriksel Uyarım Sonrası 15. dk SAI (%)
35,1±25,4	33,7±21,1	33,4±26,4	37,7±21,8

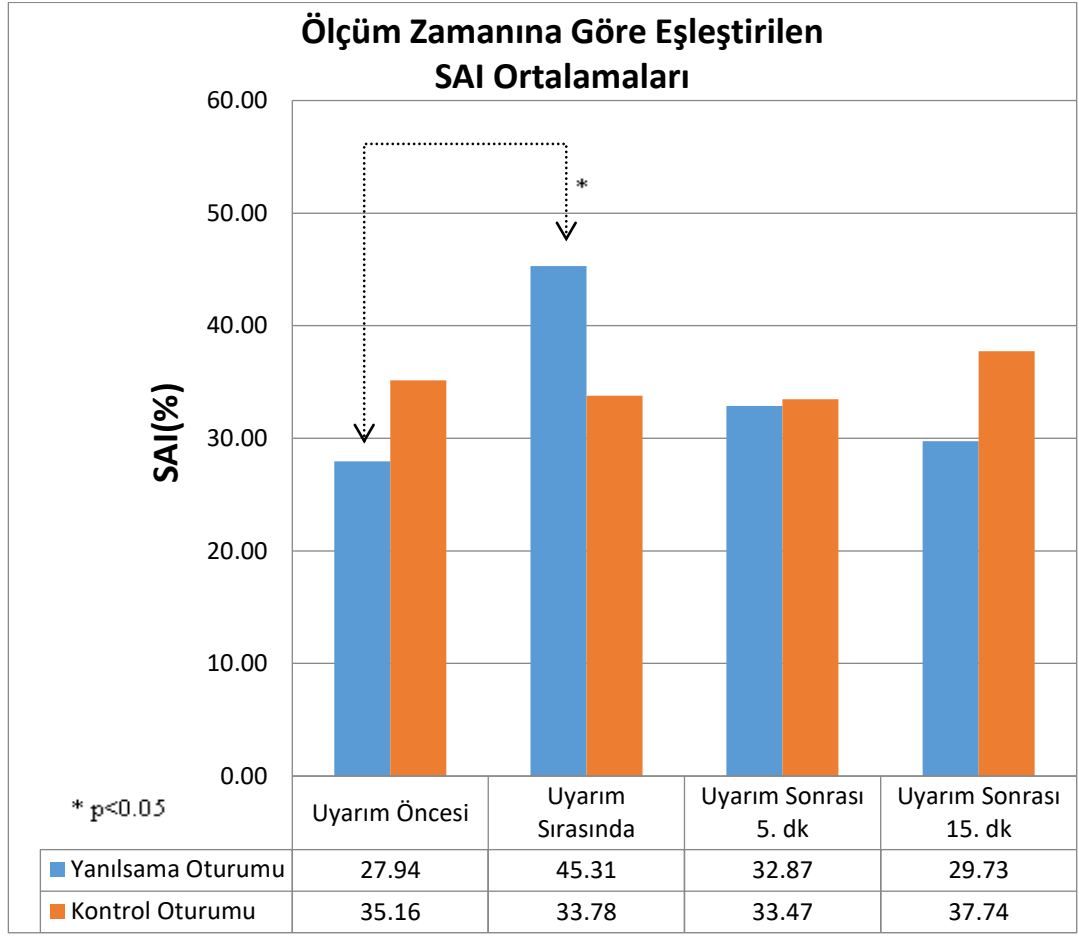
Yanılsama ve kontrol oturumlarında elde edilen ölçüm sayıları eşit olmadığı için iki oturum ayrı olarak kendi içinde bağımlı gruplarda tek yönlü tekrarlayan ANOVA ile değerlendirildi. Yanılsama oturumunda Mauchly'nin sferisite testi ile sferisitenin sınırda bir şekilde ihlal edilmediği ($p=0.052$) ve ölçüm zamanının SAI üzerinde etkili bir faktör olduğu saptandı ($F(4, 68)= 2,885, p=0.029$). Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testlerinde yanılsama öncesi ve yanılsama sırasında ölçülen SAI arasında anlamlı bir fark olduğu ($p=0.004$) saptandı. Diğer ölçümler arasında ise anlamlı bir fark saptanmadı (Şekil-10). Kontrol oturumunda ise ölçüm zamanlarına göre elde edilen SAI'lar arasında anlamlı fark saptanmadı (Şekil-11). Oturum ve ölçüm zamanının SAI üzerindeki etkisini incelemek için iki yönlü tekrarlayan ANOVA testi yapıldı. Yanılsama ve kontrol oturumlarındaki ölçüm zamanlarını eşitlemek amacıyla yanılsama sırasında elde edilen ölçümler ile elektriksel uyarım sonrası 0. dakikada elde edilen ölçümler eşleştirildi (Şekil-12). Ölçüm zamanının, SAI üzerinde anlamlı bir faktör olduğu ($F(3,51)=2,817, p=0.048$) ve ölçüm zamanı ile oturum arasında anlamlı bir etkileşim olduğu saptandı ($F(3, 51)=3,68, p=0.018$).



Şekil-10. Yanılsama Oturumunda Zamana Göre Ölçülen SAI Ortalamalarının Şematik Olarak Gösterilmesi.



Şekil-11. Kontrol Oturumunda Zamana Göre Ölçülen SAI Ortalamalarının Şematik Olarak Gösterilmesi



Şekil-12. Yanılsama ve Kontrol Oturumunda Zamana Göre Ölçülen SAI Oranlarının Şematik Olarak Gösterilmesi. Yanılsama oturumunda, yanılsama sırasındaki ölçüm ile kontrol oturumunda elektriksel uyarım sonrası ölçülen SAI eşleştirilmiştir.

Yanılsama öncesi ve yanılsama sırasında elde edilen SAI arasında anlamlı farklılık saptandığı için bu değerlerin yanılsamanın diğer parametreleri olan uyarım sayısı, öznel puanlama ve proprioseptif sapma arasındaki ilişkiyi görmek için korelasyon testleri yapıldı. Yanılsama öncesi ve yanılsama sırasında ölçülen SAI yüzdelerinin matematiksel farkı her gönüllü için hesaplandı. Spearman korelasyon analizi ile uyarım sayısı ve öznel puanlama ile SAI farkı arasında

anlamli bir korelasyon saptanmadı. Pearson korelasyon analizi ile SAI farkı ile proprioseptif sapma arasında anlamli bir korelasyon saptandı ($r=0.561$, $p=0.011$).

Çalışmanın diğ er kolunda 11 gönüllüde SICI yöntemi ile 1, 2.5 ve 3 milisaniye intervallerde; ICF yöntemi ile 15, 20 ve 25 milisaniye intervallerde elde edilen yanılsama öncesi, yanılsama sırasında ve yanılsama sonrası ortalama inhibisyon ve fasilasyon oranları Tablo-7 ve Tablo-8'de gösterilmiştir. Çalışmada eşik izleme yöntemi kullanıldığı için bu ölçümler sırasında bazal 200mV MEP için gereken TMS uyarım eş iğı de kaydedilmiştir. Tablo-9'da ölçülen bazal uyarım eşiklerinin ortalamaları gösterilmiştir.

Tablo-7. 1, 2.5 ve 3 milisaniye intervalde yanılsama ve kontrol oturumlarında elde edilen SICI ortalamaları

Yanılsama Oturumu					Kontrol Oturumu		
İnterval	Yanılsama Öncesi (%)	Yanılsama Sırasında (%)	Yanılsama Sonrası 0. dk (%)	Yanılsama Sonrası 15. dk (%)	Pasif Hareket Öncesi (%)	Pasif Hareket Sonrası (%)	Pasif Hareket Sonrası 15. dk (%)
1 ms	10,9±8,35	4,1±6,2	6,6±6,3	4,7±3,9	10,3±10,3	10,6±9,5	10,6±9,2
2,5 ms	12,2±6,4	5,8±7,4	9,8±8,2	7,9±6,5	18,2±10,8	14,8±7,6	14,8±9,2
3 ms	13,6±7,9	9±8,1	12,3±9	10,3±9,4	17±11,5	16,8±8,1	14,8±9

Tablo-8. 15, 20 ve 25 milisaniye intervalde yanılısama ve kontrol oturumlarında elde edilen ICF ortalamaları

Yanılsama Oturumu					Kontrol Oturumu		
İnterval	Yanılsama Öncesi (%)	Yanılsama Sırasında (%)	Yanılsama Sonrası 0. dk (%)	Yanılsama Sonrası 15. dk (%)	Pasif Hareket Öncesi (%)	Pasif Hareket Sonrası (%)	Pasif Hareket Sonrası 15. dk (%)
15 ms	-0,5±8,4*	-3,45±4,8*	-2,9±6*	-2,3±2,8*	-2±6,5*	-5±7,1*	-3,1±5,3*
20 ms	0,5±7,6	0±5,7	0,3±8,3	-2,5±3,2*	-0,2±5,5*	-2,6±5,4*	-3,1±5,3*
25 ms	4,3±14,3	0,9±5,5	2,6±10	-1,2±3,6*	-0,2±3,8	-2,6±4,4	-1,4±4,8*

*İşaretli ölçümlerde ICF ile fasilitasyon değil inhibisyon olmuştur.

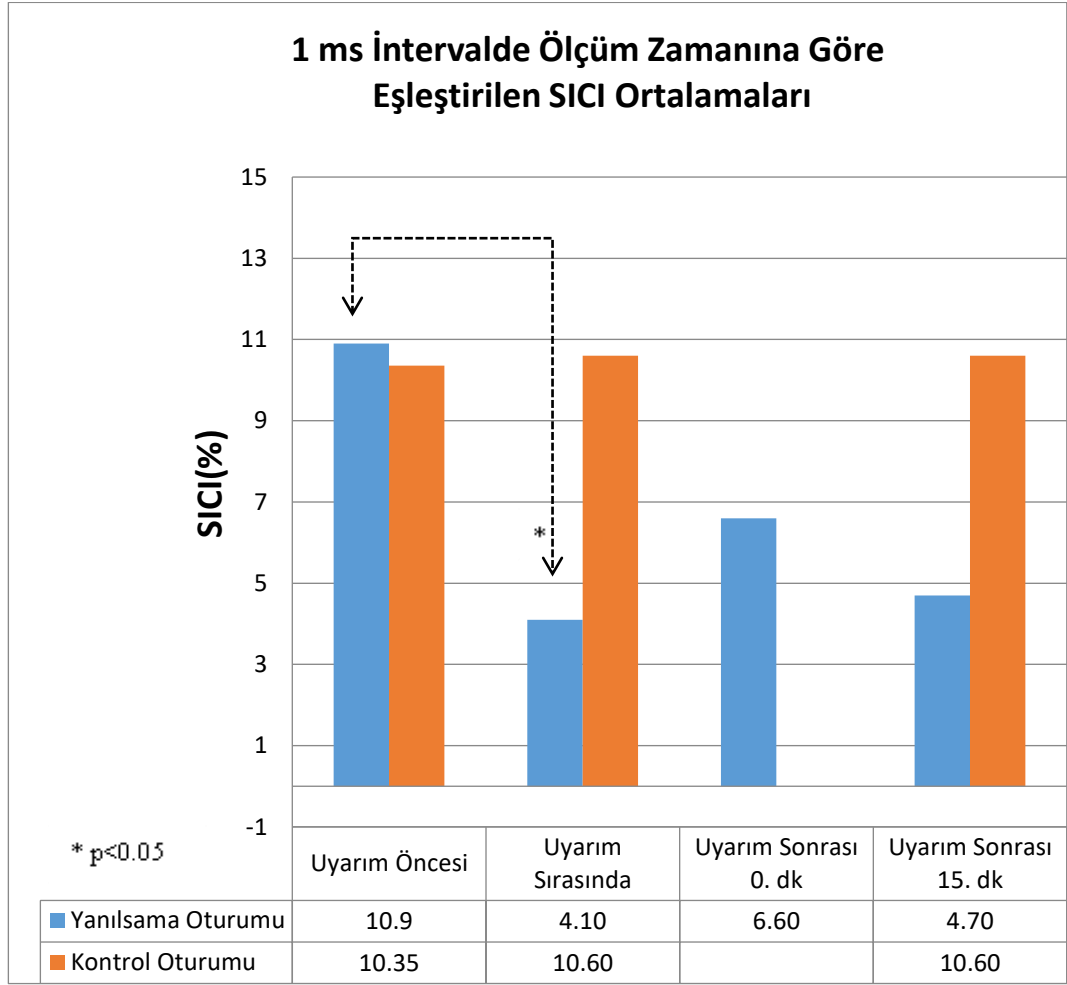
Tablo-9. Her iki oturumda ölçülen bazal uyarım eşiklerinin ortalamaları

Yanılsama Oturumu				Kontrol Oturumu		
Yanılsama Öncesi	Yanılsama Sırasında	Yanılsama Sonrası 0. dk	Yanılsama Sonrası 15. dk	Pasif Hareket Öncesi	Pasif Hareket Sonrası	Pasif Hareket Sonrası 15. dk
56,4±6,8	55,8±5,9	55,8±6,6	55,2±7,6	58,8±9,9	57,3±11,2	58,9±11,6

Yanılsama ve kontrol oturumlarında elde edilen ölçüm sayıları eşit olmadığı için iki oturum, her interval için, ayrı olarak kendi içinde bağımlı gruplarda tek yönlü tekrarlayan varyans analizi ile değerlendirildi. Oturum ve ölçüm zamanının SICI ve ICF üzerindeki etkisini incelemek amacıyla, her interval için, yanılısama

ve kontrol oturumlarındaki ölçüm zamanlarını eşitlemek için yanılısama sırasında elde edilen ölçümler ile pasif hareket uyarımı sonrası 0. dakikada elde edilen ölçümler eşleştirildi ve iki yönlü tekrarlayan varyans analizi yapıldı.

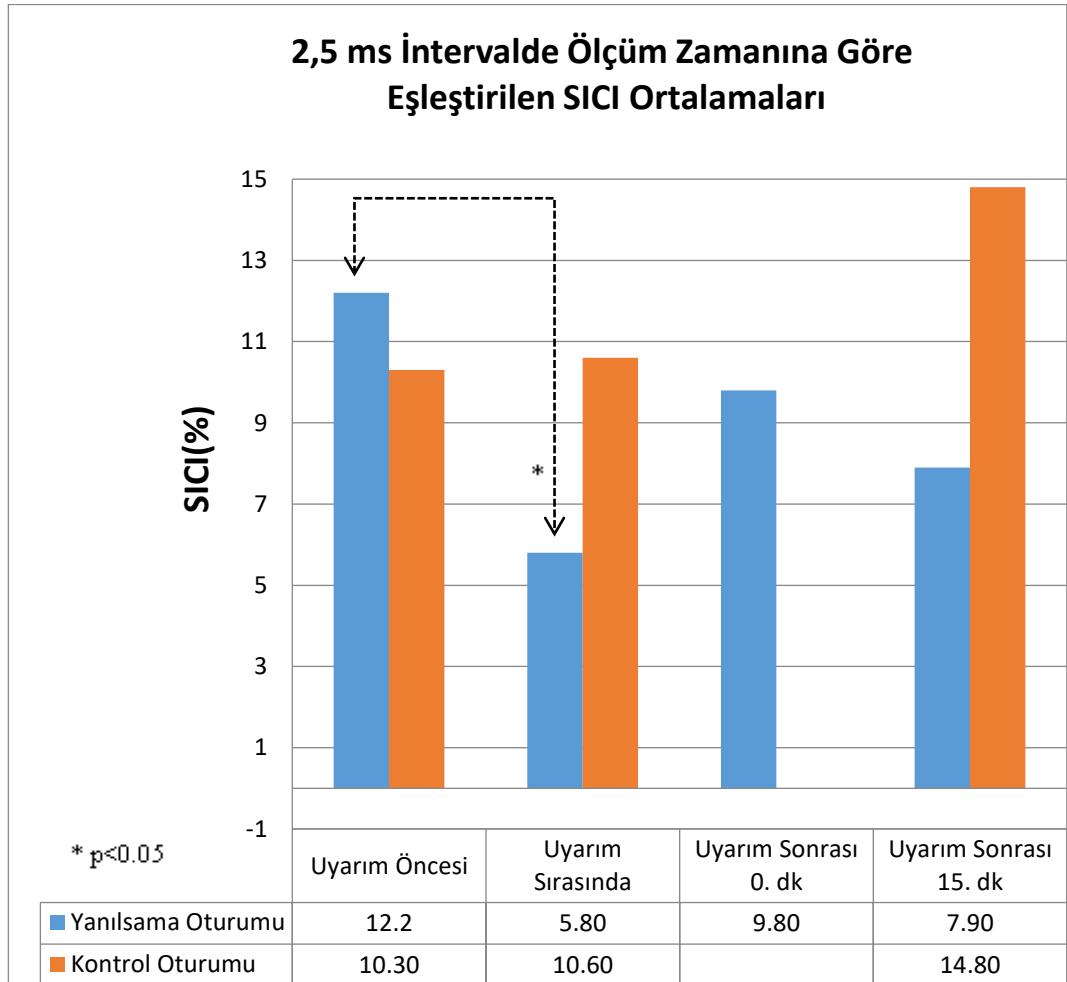
1 milisaniye intervalde yanılısama ve kontrol gruplarında ayrı olarak yapılan tek yönlü varyans analizinde yanılısama oturumunda ölçüm zamanının SICI üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu saptandı ($F(3, 30)=3,571, p=0.025$). Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testlerinde yanılısama öncesi ve yanılısama sırasında ölçülen SICI oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.006$). Kontrol grubunda ölçüm zamanı ile SICI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($F(2,20)=0,004, p=0,996$). Yanılısama ve kontrol grubunun ölçüm zamanı sayıları eşitlenerek yapılan iki yönlü varyans analizinde; oturumun veya zamanın tek başına SICI üzerinde etkili bir faktör olmadığı, oturum ve zaman arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (Şekil-13).



Şekil-13. 1 milisaniye intervalde ölçüm zamanına göre eşleştirilen SICI ortalamaları

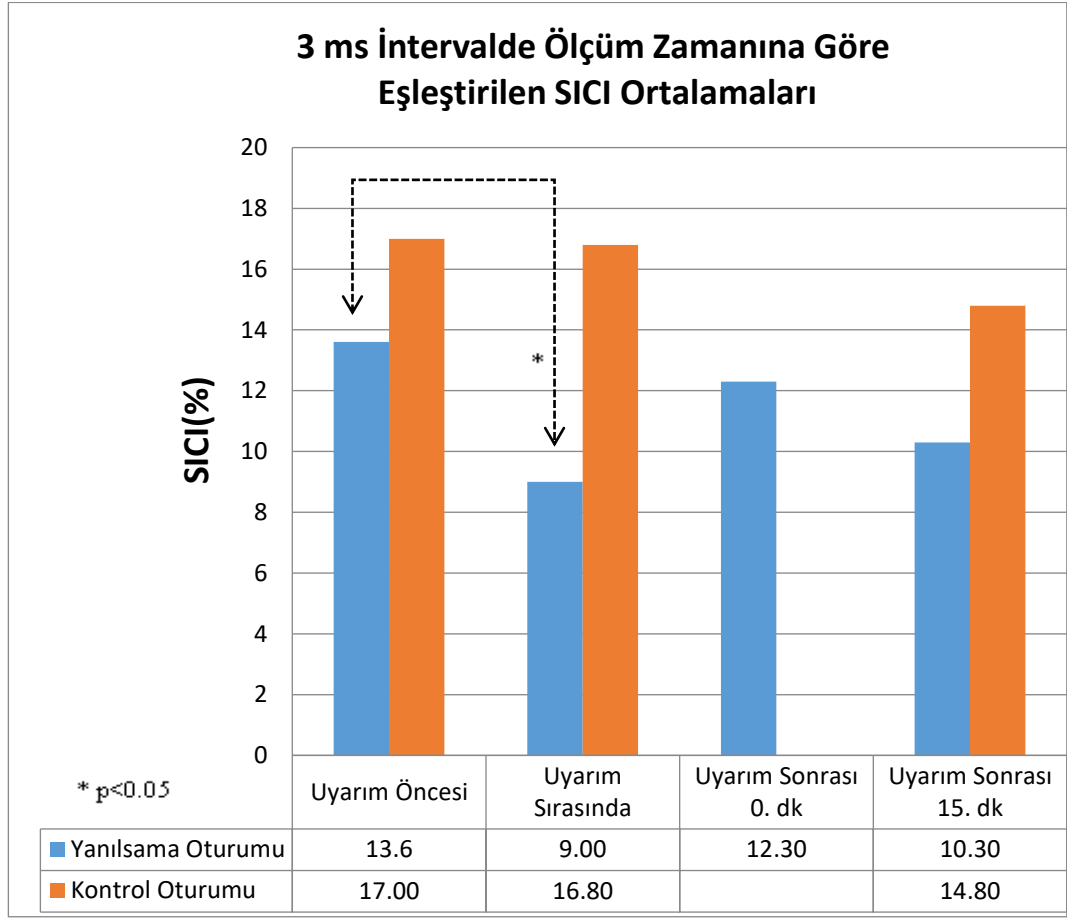
2,5 milisaniye intervalde yanılsama oturumunda yanılsama sonrası 15. dk ölçümü normal dağılıma uymadığı için tek yönlü varyans analizi yerine Friedman testi yapıldığında ölçüm zamanı ile SICI oranı arasında sınırda bir ilişki saptandı ($p=0.053$). Yanılsama sonrası 15. dakika ölçümü dahil edilmeden yanılsama oturumunun diğer 3 ölçümü arasında yapılan tek yönlü tekrarlayan varyans analizinde ise ölçüm zamanının SICI üzerinde etkili bir faktör olduğu ($F(2, 20)=3,793$, $p=0.04$) ve Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testlerinde

yanılsama öncesi ve yanılsama sırasındaki ölçümler arasında anlamlı bir fark olduğu saptandı ($p=0.007$). Kontrol grubunda ayrı olarak yapılan tek yönlü varyans analizinde ölçüm zamanının SICI üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı saptandı ($F(2, 20)=0,66$ $p=0.526$). Normal dağılıma uygun olmayan veriler olduğu için ölçüm zamanı sayıları eşitlenerek iki yönlü varyans analizi yapılamadı (Şekil-14).



Şekil-14. 2,5 milisaniye intervalde ölçüm zamanına göre eşleştirilen SICI ortalamaları.

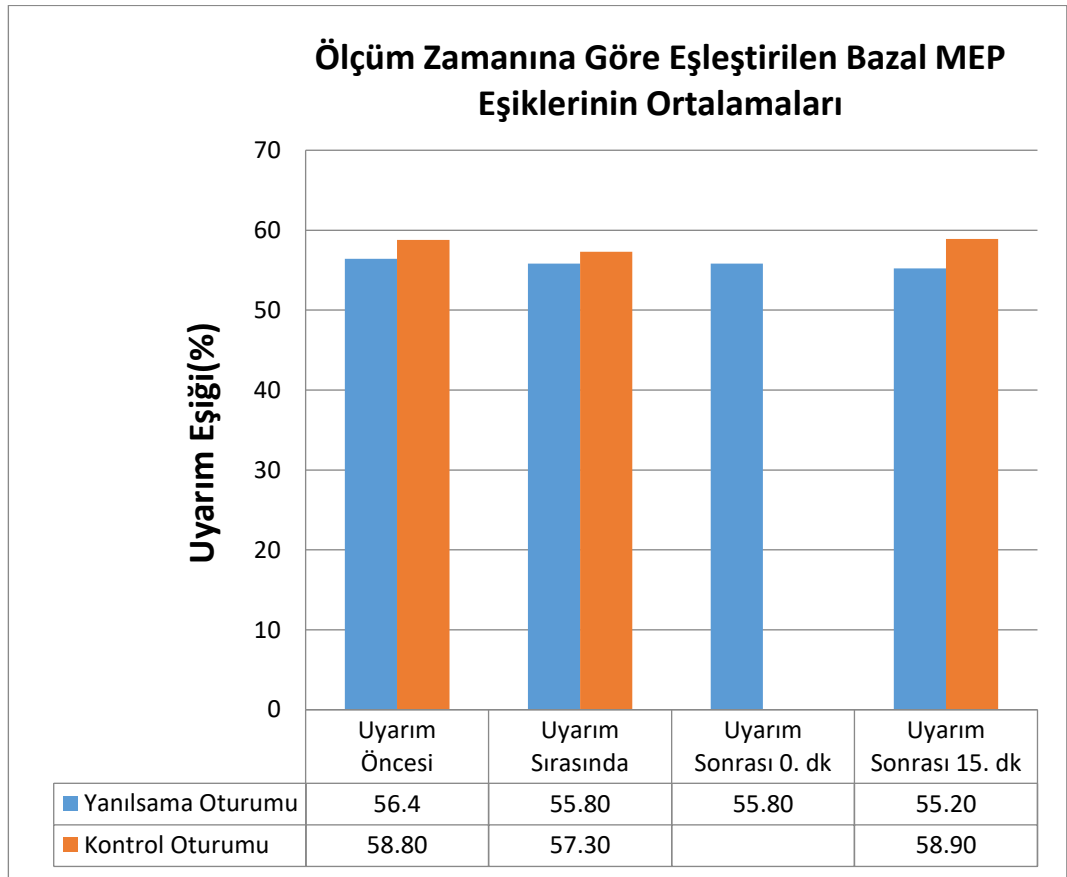
3 milisaniye intervalde yanılısama ve kontrol gruplarında ayrı olarak yapılan tek yönlü varyans analizinde yanılısama oturumunda ölçüm zamanının SICI üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olduğu saptandı ($F(3, 30)=3,417$, $p=0.03$). Bonferroni düzeltmeli çoklu karşılaştırma testlerinde yanılısama öncesi ve yanılısama sırasında ölçülen SICI oranları arasında anlamlı fark saptandı ($p=0.007$). Kontrol grubunda ölçüm zamanı ile SICI arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($F(1.203,12.025)=0,313$, $p=0,735$). Yanılısama ve kontrol grubunun ölçüm zamanı sayıları eşitlenerek yapılan iki yönlü varyans analizinde; oturumun tek başına SICI üzerinde etkili bir faktör olduğu ($p=0,006$); oturum ve zaman arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı (Şekil-15).



Şekil-15. 3 milisaniye intervalde ölçüm zamanına göre eşleştirilen SICI ortalamaları.

ICF ölçümü için 15, 20 ve 25 milisaniye intervallerde bakılan ölçümlerin çoğunda beklenen fasilitasyon yerine inhibisyon geliştiği saptanmıştır. Ölçümlerde normal dağılıma uymayan gruplar olup, oturumun ve zamanın etkisini araştırmak için normal dağılıma uyan ölçümlerde tekrarlayan varyans analizi; normal dağılıma uymayan ölçümlerde Friedman testi kullanılmış fakat farklı intervallerde, farklı oturumlarda veya farklı ölçüm zamanlarında anlamlı bir ilişki veya farklılık saptanmamıştır.

SICI ve ICF ölçümleri sırasında elde edilen bazal MEP uyarım eşiklerini değerlendirmek için yanılısma ve kontrol gruplarında ayrı olarak tek yönlü varyans analizinde ölçüm zamanı ile anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Yanılısma ve kontrol grubunun ölçüm zamanı sayıları eşitlenerek yapılan iki yönlü varyans analizinde oturum, ölçüm zamanı ve uyarım eşiği arasında bir ilişki saptanmamıştır (Şekil-16).



Şekil-16. Bazal MEP uyarım eşiğinin ölçüm zamanına göre eşleştirilerek gösterilmesi

5. TARTIŞMA

Bu çalışmanın amacı KEY sırasında motor kortekste oluşan değişimleri elektrofizyolojik yöntemlerle incelemek ve elde edilen verilerle, mümkünse, benlik algısının nöral temeli üzerinde çıkarımlar yapmaktır. Ayrıca çalışmamızda kullanacağımız uyarılabilirlik ölçümlerine göre özel yeni KEY düzenekleri geliştirilmiştir. Bu yeni düzenekler ile temel KEY düzeneği; deneysel ölçüm parametreleri ile (öznel skorlama, propioseptif sapma, uyarım sayısı) hem kendi aralarında hem de literatürdeki mevcut verilerle karşılaştırılmıştır. Kullanılan düzenekler ile ilgili analizlerde, elektrofizyolojik verilere ek olarak, KEY ve benlik algısı hakkında dikkat çekici bulgular saptanmıştır.

Kısa Latanslı Afferent İnhibisyonu (SAI) değerlendirmek için tasarlanan KEY düzeneği ilk kez bu çalışmada kullanılmıştır. SAI paradigmasını uygulayabilmek için geliştirilen bu düzenekte normalde uygulanan fırça uyarısı yerine gönüllünün parmağına elektriksel uyarı verilirken sahte elde senkron bir şekilde LED ışığı yanarak vizüel uyarı ile eşleştirilmiştir. Bu düzenek ile ön planda vücut aidiyeti algısının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Vücut aidiyeti, afferent uyarılar ile daha ilişkili olup duyuşal sistemin ön planda olduğu bir sistem içerdiği için sensörimotor bütünlük ile ilişkili SAI paradigması ile değerlendirilmiştir.

Elde ettiğimiz verilerde SAI düzeneği ile ilgili dikkat çekici bir nokta; yanılışmanın diğer düzeneklere göre hem öznel puanlama hem de propioseptif

sapma yönünden daha zayıf olduğu bulgusudur. SAI ölçümü sırasında periferik sinir uyarımı, TMS ile eşleştirildiği için, TMS aralıklarına uygun olarak 5 saniyede bir verilmiştir. İki TMS uyarısı arası sürenin 5 saniye tutulması yaygın olarak kullanılan bir uygulama olup amaç bir önceki uyarının bir sonraki manyetik uyarıyı etkilemeyecek uyarı aralığında manyetik uyarıları vermektir. SAI paradigmasında daha zayıf yanılsama olması, iki uyarı arası sürenin daha uzun olmasıyla (0.2 Hz) ilişkili olabilir. Literatürde tanımlanmış olan KEY düzeneklerinde eşleştirilmiş taktıl-vizüel uyarı genellikle 1 Hz frekans ile uygulanmaktadır (1; 2; 6; 36) ve uyarımlar arasındaki süre ile KEY arasındaki ilişki üzerine bir çalışma yoktur. Fakat taktıl ve vizüel uyarı zamanları arasındaki sürenin artmasının yanılsamayı azalttığı ve 600 milisaniyeden fazla süre olduğunda yanılsamanın oluşmadığı bildirilen çalışmalar göz önüne alındığında eşleştirilmiş uyarılar arasındaki sürenin 5 saniye olması, bu düzenek ile elde edilen yanılsamanın diğer düzeneklerden daha zayıf olmasını açıklayabilir (6; 20).

Hem ortak olgularda hem de tüm çalışma grubunda dikkat çekici bir diğer bulgu; fırça uyarımı ile öznel puanlama ve proprioseptif sapma arasında anlamlı bir korelasyon olmasıdır. Bu bulgu, aynı uyarım yöntemi kullanılarak yapılan başka çalışmalarda da saptamıştır (5,6). Fırça uyarımı ile elde edilen proprioseptif sapma miktarının (Tüm olgularda: $4,8 \pm 1,8$ cm, ortak olgularda: $5,75 \pm 1,9$ cm) literatürde bildirilen ortalamalara göre (farklı çalışmalarda 1,4-6,6cm arası) bir miktar yüksek olduğu görülmektedir (32). Bazı çalışmalarda yanılsama öncesi bazal bir ölçüm yapıp yanılsama sırasında elde edilen ölçüm ile arasındaki fark net proprioseptif sapma olarak bildirilirken, bizim çalışmamızda sadece yanılsama

sırasında elde edilen proprioseptif sapma kullanılması bu farkı oluşturduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızın tasarımı ve kullanılan elektrofizyolojik ölçüm yöntemleri sebebi ile elektriksel uyarım ve pasif hareket ile KEY oluşturulan olgularda uyarım sayısı da kaydedilerek literatürde ilk defa KEY değerlendirilmesi için ayrı bir parametre olarak kullanılmıştır. Elde edilen bulgularda uyarım sayısı, yanılsamanın öznel değerlendirmesi ile ters bir korelasyon gösterirken, proprioseptif sapma ile bir ilişkisi saptanmamıştır. Yanılsamanın subjektif olarak güçlü olduğu kişilerde daha az uyarım sayısının gerekmesi beklenen bir durum olmakla beraber KEY'in objektif bir değerlendirmesi olan proprioseptif sapma ile uyarım sayısı arasında bir ilişki saptanmaması ilginç bir bulgudur. Bu durum örneklemimizin yetersiz olmasıyla açıklanabileceği gibi yanılsamanın fizyolojisi ile ilişkili bir durum da olabilir. KEY oluşması için gereken uyarım sayısı, yanılsamanın başlaması için dahil olan mekanizmalar ile ilişkili olabilir. Öznel değerlendirme KEY'in kognitif ve emosyonel yönünü yansıtırken proprioseptif sapma vizüel-taktil oryantasyonun bozulmasının veya yeniden düzenlenmesinin bir sonucudur (4; 5; 25; 26). Benlik algısı ve KEY hakkındaki mevcut literatür verileri bu durumların hepsinin farklı kortikal ve subkortikal alanlarda ve farklı zihinsel mekanizmalar üzerinden ilerlediğini göstermektedir (5; 29; 30; 31). Dolayısıyla bu bulgu yanılsamanın henüz aydınlatılmamış başka bir mekanizmasına işaret ediyor olabilir.

Yanılsama öncesi ve yanılsama sırasındaki SAI ortalamaları arasındaki fark ile proprioseptif sapmanın anlamlı bir korelasyon göstermesi; proprioseptif

sapmanın duyuusal entegrasyona daha spesifik bir ölçüm olduğuna kanıt olarak gösterilebilir.

Bu çalışmanın elektrofizyolojik bulguları bütüncül olarak değerlendirildiğinde; KEY ile oluşturulan benlik algısındaki değişimlerin, motor korteks uyarılabilirliğinde global azalma veya artışa neden olmadığı; farklı uyarım parametreleri ile ölçülen farklı motor korteks fonksiyonlarını değişken olarak etkilediği saptanmıştır. Bu durum motor korteks aktivitesi ve benlik algısındaki değişimlerinin ilişkisi hakkındaki hipotezlerimizi kısmen doğrulamakta kısmen yanlış çıkarmaktadır. SAI'da beklenen inhibisyon kaybı yerine yanılsama sırasında inhibisyonda artış saptanmışken, SICI'da anlamlı bir inhibisyon kaybı saptanmıştır. Her iki ölçüm yönteminin farklı mekanizmalar ile geliştiği göz önüne alındığında KEY'in elektrofizyolojisinin beklenenden daha kompleks bir süreç olduğu görülmektedir.

Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon (SAI) ölçümü üzerinden yürütölen çalışma kolunda yanılsama sırasında inhibisyonun hipotezlerimizde beklendiği şekilde azalması yerine artmasının mekanizması; KEY sırasında benlik algısındaki değişikliklerin sensörimotor entegrasyon üzerinde yaptığı modölasyon ile açıklanmaya çalışılmıştır (4; 54). Hipotezlerimizi oluştururken SAI'nın azalacağını öne sürmemizin sebebi; beynin bir Bayesian makinesi gibi çalıştığını varsayan aşağıdan yukarı işlem modelinde (Bottom-up Processing) ileri sürüldüğü gibi, KEY'in mevcut vücut şemasını bozması ve farklı duyuusal girdilerin senkronizasyonu ile yeni bir şema oluşturulması gerektiği için bunun sensörimotor entegrasyonu baskılayarak SAI'yı azaltacağını beklememizdi. Fakat

elde ettiğimiz bulgular ile hipotezimizi gözden geçirdiğimizde mevcut durumun yukarıdan aşağı işlem modeli (Top-down Processing) ile daha uyumlu olduğu sonucuna varılabilir. Bu modele göre KEY'in oluşması için harici objenin mevcut vücut şemasına uyumluluğunu denetleyen yüksek kortikal fonksiyonlar devreye girmektedir (4; 7). Literatürdeki görüntüleme çalışmalarında KEY sırasında artan somatosensöryel korteks aktivitesinin gösterilmesi (17; 19; 22) ve elektrofizyolojik çalışmalarda motor korteks dahil pek çok farklı kortikal alanın sürece dahil olduğunun (25; 26; 27; 28) ve farklı alanlar arasındaki etkileşimin arttığı (29; 30) saptanması; somatosensöryel korteks ve motor korteks arasındaki etkileşim ile oluşan SAI'nın artmasını açıklayabilir. Başka bir deyişle, KEY sırasında sensörimotor entegrasyonun beklendiği gibi baskılanmadığı, aksine sensörimotor sistemin aktivasyonunun arttığı ve SAI'da artışa sebep olduğu sonucu çıkarılabilir.

SAI'nın kognitif rezerv ve kaybın monitörizasyonunda kullanılabileceği; yürütücü fonksiyonlar, sözel hafıza ve vizüospasyal görevler ile ilişkili olduğu bilinmektedir (71; 72). Fakat aktif kognitif bir süreçte eş zamanlı SAI değişimleri konusunda çalışmalar kısıtlıdır. Bonni ve arkadaşlarının bir çalışmasında hafıza görevi verilen gönüllülerde yapılan eş zamanlı SAI ölçümünde, bilginin geri çağırılma fazında SAI'nın arttığı saptanmıştır (73). Yanılsamanın da yürütücü işlevler ile ilgili aktif bir kognitif süreç olduğu göz önüne alındığında mevcut bulgumuz bu çalışma ile uyumlu gözükmektedir. Bu kognitif süreç, yukarıdan-aşağı işlem modelinde öne sürülen harici objenin mevcut vücut şemasına uyumluluğunun değerlendirilmesi ve buna göre duyuların yeniden kalibrasyonu

fonksiyonu ile ilişkili olabilir. Çalışmanın SAI kolunda inhibisyon artışı ile proprioseptif sapma arasında bir korelasyon saptanması da bu durumu desteklemektedir.

Çalışmamızda SAI değerlendirilirken bazal MEP ölçümünün sadece oturumun başında yapılması ve her ölçüm zamanında tekrarlanmayıp eşleştirilmiş uyarıların en baştaki bazal MEP'e göre oranlanması bir kısıtlılık olarak görülebilir. Daha önce yapılan çalışmalarda; KEY sırasında ve kişinin kolunun amputé olduğunun sanal gerçeklik ile gösterildiği sırada elde edilen MEP ortalamalarının azaldığı saptanmıştır (28; 74). SAI, bazal MEP ile eşleştirilmiş uyarı ile elde edilen MEP'in oranı şeklinde hesaplandığı için inhibisyondaki artışın yanılsama sırasında bazal MEP'te olan azalmaya bağlı rölatif bir bulgu olduğu öne sürülebilir. Bu kısıtlılığı aşmak için çalışmanın başında 5 kişilik bir gönüllü grubunda yanılsama sırasında ve sonrasındaki ölçümlerde de bazal MEP ölçümleri tekrarlanmıştır. Elde ettiğimiz veriler bazal MEP'te anlamlı bir değişiklik olmadığı ve SAI'da anlamlı bir değişiklik yaratmadığı yönündedir. Ayrıca SICI ve ICF'nin değerlendirildiği çalışma kolunda da bazal MEP, eşik izleme yöntemi ile eş zamanlı değerlendirilmiş; yanılsama sırasında veya sonrasında anlamlı bir değişiklik yaratmadığı gösterilmiştir. Ayrıca her ölçüm sırasında bazal MEP'i tekrar değerlendirmek oturum zamanını belirgin olarak uzatıp gönüllülerin dikkatini etkilediği için diğer gönüllülerde değerlendirilmemiştir.

Çalışmanın SICI'nın değerlendirildiği ikinci kolunda elde ettiğimiz bulgular temel hipotezlerimiz ile uyumlu bulunmuştur. 1 ve 3 milisaniye intervallerde

yanılsama sırasında inhibisyonda anlamlı bir azalma saptanmıştır. Fakat ICF'de beklenen fasilitasyon yerine minimal inhibisyon saptanmıştır ve istatistiksel bir anlamlılığa ulaşılamamıştır. Bu veriyi yorumlayabilmek ve yanılsamanın etkisini ortaya koymak için SICI'nın başka hangi etkenler ile nasıl değiştiğini göz önünde bulundurmak gerekmektedir.

Çalışmamızda yanılsama oluşturulması için pasif parmak hareketi yaptırılmıştır. Çok uzun süreler boyunca tekrarlanan pasif parmak hareketlerinin proprioseptif girdiyi arttırarak hem sağlıklılarda hem de hemiplejik inme hastalarında nöroplastik değişiklikleri tetikleyebileceği öne sürülmüştür (75; 76). Bu değişikliklerin motor korteks uyarılabilirliğindeki etkisi hakkındaki çalışmalarda ise kullanılan yöntemlere, uyarı frekansına ve egzersiz süresine göre farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı çalışmalarda pasif egzersiz ile motor kortikal uyarılabilirliğin arttığı bazılarında ise değişmediği veya azaldığı bildirilmiştir (77; 78; 79). Bu farklılıkları açıklamak için Ryoki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2 dakika boyunca hem 1 Hz hem de 5 Hz frekansta uygulanan uzun süreli pasif parmak hareketinin bazal MEP amplitüdlerini azalttığı ve SICI'da artışa neden olduğu, dolayısıyla motor korteks uyarılabilirliğini azalttığı sonucuna varılmıştır (80). Rothwell ve arkadaşları ise vibrasyon uygulanarak proprioseptif girdi sağlanan bir kastan ve komşu kaslardan ölçülen SICI'da değişiklikler olduğu ama kutanöz duyuşal girdiler ile aynı değişikliklerin gerçekleşmediği saptamıştır (81). Ayrıca aktif parmak hareketlerinin yapıldığı motor görevler sonrasında da SICI'nın arttığı da bildirilmektedir (82; 83). Tüm bu çalışmalar ortak olarak değerlendirildiğinde tekrarlayıcı pasif parmak hareketleri ile sağlanan

proprioseptif girdi, primer motor korteks içindeki GABA'erjik devrelerin aktivasyonunu sağlayarak SICI'da artışa ve motor çıktıda azalmaya sebep olduğu sonucuna varılabilir (80).

SICI elde etmek için kullandığımız düzenekte literatürde belirtilen süreden ve sayıdan belirgin olarak az sayıda hareket yaptırılsa da bu hareket sayesinde SICI'nın artmasa bile azalmaması, bazal MEP amplitüdlerinde ise bir azalma olması beklenebilirdi. Fakat yanılısamanın bu sürece dahil olmasının normalde beklenen bu yanıtı etkilediği görülmektedir. Proprioseptif girdinin motor korteks içindeki mekanizmaları etkileyerek SICI'da artışa yol açtığı varsayımı üzerinden hareket edilirse sağlıklı gönüllülerde motor korteksin normal çıktısının değişmesi ön planda proprioseptif veri girişinin ve değerlendirilmesinin bozulması ile ilişkili gibi görünmektedir. Yine de bu durum motor korteks içindeki mekanizmaların da etkilenmeyeceği anlamına gelmemektedir. Çünkü kutanöz uyarım (fırça uyarımı) ve sanal gerçeklik kullanılarak yanılısama oluşturulan çalışmalarda proprioseptif girdi etkisi olmadığı halde bazal MEP amplitüdlerinde azalma saptanmıştır (28; 74). Çalışmanın SICI kolundaki bulgular ve mevcut literatür birlikte değerlendirildiğinde bu sonuçların, hipotezimizde olduğu gibi, motor korteks uyarılabilirliğinde genel bir bozulmayla ilişkili olduğu ve bu açıdan inme gibi kortikal hasar yaratan bir duruma benzediği görülmektedir. Dolayısı ile kortikal seviyede bu kadar değişiklik olması, KEY'in oluşmasında yukarıdan-aşağı işlem modelini (Top-down processing) desteklediği öne sürülebilir.

Hem SAI hem de SICI farklı mekanizmalar üzerinden kortikospinal yolağın geç I dalgalarını inhibe etmektedir (84). Farmakolojik çalışmalar sayesinde

SAI'nın kolinerjik, SICI'nın GABA'erjik mekanizma üzerinden etkili olduğu ve birbirlerini zıt yönde etkiledikleri bilinmektedir (58; 59; 64; 66). Çalışmanın her iki kolunda da hem SAI hem de SICI'ya arttıracak uyarım yöntemleri kullanılmasına rağmen SAI'da artma, SICI'da ise azalma olması elektrofizyolojik mekanizmaları açısından tutarlı olmakla birlikte KEY'in elektrofizyolojisi açısından da anlamlı gözükmemektedir. Yanılsama sırasında SAI'daki değişimleri göz önüne aldığımızda, sensörimotor entegrasyonun beklendiği gibi bozulmadığı görülmektedir. Dolayısı ile duysal verinin elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesinin değiştiği öne sürülebilir. Bu değişimin bir bozukluktan ziyade yeniden kalibrasyon olarak yorumlanması daha mantıklı gözükmemektedir çünkü mevcut duysal veri girişı ile (proprioseptif veya taktıl) benlik şemasında yeni bir düzenleme yapılmakta ve olasılıkla nöral plastisite devreye girmektedir. Nöral plastisite uyarımın sürekliliği ile artmaktadır (75; 76). KEY de yanılsama süresi uzadıkça daha şiddetli olarak gerçekleşmektedir. Buna dolaylı bir kanıt olarak, SAI ve SICI ölçümlerinde yanılsama sırasındaki değişimlerin yanılsama kaldırılınca hemen yanılsama öncesine dönmemesi; 15. dakikaya kadar sarkan bir etkinin sürmesi gösterilebilir (Şekil-10; Şekil-13; Şekil-14; Şekil-15). Başka bir deyişle SAI ve SICI'da saptanan asimetric bulgular sadece elektrofizyolojik mekanizmalarının zıt olması ile değil; benlik şemasındaki değişimlerin tetiklediği bir nöral plastisitenin sonucu olduğu öne sürülebilir. Bu plastisite sayesinde elin beyindeki temsili değişmekte ve sahte elin beyinde bir temsili oluşarak duyular buna uygun şekilde tekrar kalibre edilmektedir.

KEY'in motor sistem üzerindeki etkisini açıklamaya çalışan diğer çalışmalarda çoklu duysal bütünleştirme nöronlarına sahip olduğu bilinen premotor korteksin önemli bir rol oynadığı bildirilmiştir (13; 28; 85). KEY sırasında motor uyarılabilirliğin azalması, premotor korteksten kaynaklanan inhibitör uyarılara bağlı motor hazırlıklılığın azalmasına bağlanmıştır (28; 74; 86). Motor hazırlıklılık, bir eylem olasılığının motor çıktıyı başlatıcı ve kolaylaştırıcı bir etki göstermesi şeklinde tanımlanabilir. Motor sistemde bulunan ayna nöronların, etkileşim olasılığında motor hazırlıklılıktan sorumlu olan beyin alanlarına sinyal göndererek, uygun yanıtın oluşmasına katkıda bulunduğu ileri sürülmüştür (88). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada KEY sırasında ayna nöron aktivitesinin azaldığının saptanması motor sistemdeki etkilenimin kendi içinde özgün mekanizmaları da içerdiğini göstermektedir (89).

Sonuç olarak bu çalışmada KEY'in motor korteks uyarılabilirliğinde anlamlı ve kompleks değişiklikler yaptığı saptanmıştır. Değerlendirilen uyarılabilirlik parametrelerine göre KEY sırasında motor çıktı; kognitif aktiviteden, duysal girdinin değerlendirilmesindeki değişikliklerden ve motor korteksin kendi içindeki mekanizmalardan etkilenmektedir. Bulgularımız bu etkilenimin yeni bir benlik şemasını oluşturan bir nöral plastisite nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir. Dolayısıyla benlik algımızın; sürekli olarak beyine gelen taktıl, proprioseptif ve vizüel girdinin tutarlılığı ve mevcut vücut şemasıyla uyumluluğuna göre şekillenen dinamik bir yapısı olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca bulgularımız KEY'in; mevcut vücut şeması ile uygunluğun ön planda

olduğu ve duyuların vücut şemamıza göre yeniden kalibre edilebileceğini savunan yukarıdan aşağı işlem modeli (Top-down processing) görüşü ile uyumludur.

Benlik algısındaki değişimler ile motor sistemde yeni düzenlemeler yapılabilmesi nörorehabilitasyon açısından umut verici gözükmektedir (89). Örneğin ayna terapisi ile kortikal seviyedeki bozuklukların geri döndürülebildiği bilinmektedir (90). KEY, nörorehabilitasyon için iyi bir aday olarak gözükmektedir fakat hangi tip hasarda nasıl kullanılabileceği hakkında bir yorum yapılabilmesi için KEY'in motor sistem üzerindeki etkisini detaylandıran daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda bazı kısıtlılıklar mevcuttur:

- 1) Çalışmanın her iki koluna katılan ortak gönüllü sayısı kısıtlı olduğu için KEY düzenekleri ile ilgili bazı karşılaştırmalarda anlamlı sonuçlar elde edilememiş olabilir.
- 2) Literatürdeki çalışmalarda genellikle KEY'in kontrolü için asenkron uyarı verilmektedir. Yani sahte el kişinin önünde durmakta ama her iki ele farklı zamanda uyarım verilmektedir. Çalışmamızda kullandığımız özel düzenekler sebebi ile bu şekilde bir kontrol oturumu tercih edilmemiştir. Ayrıca sahte ele asenkron uyarı uygulansa dahi görüş alanı içerisinde olmasının hem subjektif hem de objektif verileri (proprioseptif sapma, SEP amplitüdü gibi) etkilediğine dair literatür bulguları mevcuttur (5; 24;

- 36). Bu nedenle sadece yanılısamanın izole etkisini görmek için kontrol oturumunda sahte el görüş alanında değildir.
- 3) SAI değerlendirilen çalışma kolunda bazal MEP sadece oturumun başında ölçülmüş ve tekrarlanmamıştır.
- 4) Her bir oturumun yaklaşık 30 dakika sürdüğü göz önüne alındığında gönüllülerin dikkatinin dağılması karıştırıcı bir faktör olabilir. Özellikle kognitif aktivite ile ilişkili SAI'nın etkilenmesi beklenebilir.
- 5) ICF ölçümlerinin çoğunda fasilitasyon olmamıştır. Bu nedenle anlamlı bir istatistiksel sonuç elde edilememiştir.
- 6) Yanılısama ve kontrol oturumlarında yapılan ölçüm sayıları eşit değildir. Bu nedenle yanılısama sırasındaki ölçümlerin kontrol oturumundaki karşılığı olarak uyarım sonrası 0. dakika ölçümleri kabul edilmiş ve analizler buna göre yapılmıştır.

6. SONUÇLAR

- Bu çalışmada literatürde ilk kez özel tasarlanmış düzenekler ile KEY sırasında kortikal uyarılabilirlik parametrelerinden SAI, SICI ve ICF değerlendirilmiştir. Kullanılan düzeneklere göre KEY sırasında öznel değerlendirme, proprioseptif sapma ve uyarım sayısı ölçümleri yapılmıştır.
- Farklı düzeneklerde yanısama sırasında ölçülen öznel değerlendirme, uyarım sayısı ve proprioseptif sapmalar karşılaştırıldığında; öznel değerlendirmenin uyarım sayısı ile ters bir korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Proprioseptif sapma ile diğer ölçütler arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu durumun öznel değerlendirme ve uyarım sayısının, yanısamanın subjektif ölçütleri olması ile ilişkili olduğu düşünülmüştür.
- Yanısama sırasında SAI'nın anlamlı bir şekilde arttığı saptanmıştır. Bu bulgu KEY sırasında sensörimotor entegrasyonda, hipotezimizin aksine, artma olduğunu göstermektedir. Bu artış, kognitif aktivitenin SAI üzerindeki etkisi ile ilişkili olabileceği gibi duyuşal girdinin motor çıktı üzerindeki etkisinin artmasına sebep olan yeni bir duyuşal değerlendirme sürecinin oluşması ile de açıklanabilir.
- Yanısama öncesi ve yanısama sırasındaki SAI farkı ile proprioseptif sapma arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur. Bu bulgu literatürde daha önce belirtildiği gibi proprioseptif sapmanın KEY'in objektif bir

bulgusu olması ile ilişkili olabilir. Ayrıca proprioseptif sapma, sensörimotor entegrasyonun da bir göstergesi gibi görünmektedir.

- 1 ve 3 milisaniye intervallerde ölçülen SICI'da yanılsama sırasında anlamlı bir azalma saptanmıştır. Pasif parmak hareketine rağmen bu azalmanın gerçekleşmesi normalde proprioseptif girdinin motor çıktıyı azaltması ve SICI'yı arttırması beklendiği için anormaldir. Hipotezimizle uyumlu olarak, motor korteksin normal yanıtının bozulması KEY'in bağımsız bir etkisi gibi gözükmektedir. Bu durum duyuşal girdinin değeriendirilmesinin bozulması ile veya motor korteksin kendi içindeki mekanizmalar (ayna nöron aktivitesi gibi) ile ilişkili olabilir.
- Yanılsama ile bazal MEP ölçümünde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- ICF ölçümlerinde beklenen fasilitasyon yerine genellikle inhibisyon gerçekleşmiştir ve yanılsama ile anlamlı bir değışiklik saptanmamıştır.
- SAI ve SICI'daki bulgular birlikte değeriendirildiğinde motor kortikal aktivitenin KEY sırasında belirgin olarak değıştiğı görülmektedir. Bu durum KEY oluşumunda yukarıdan aşağı işlemler modelinin (Top-down processing) daha etkin bir mekanizma olduğu şeklinde yorumlanabilir. Ayrıca KEY bozulsa bile etkisinin 15. dakikaya kadar sarkmasının benlik şemasındaki değışimlerin bir nöral plastisite aracılığı ile geliştiğini düşündürmüştür.
- Bulgularımız benlik algısının; yeni duyuşal veri girişinin mevcut vücut şeması ile kıyaslanarak sürekli güncellenen dinamik bir süreç olduğunu göstermektedir.

- Dıştan bir müdahale ile nöral plastisiteyi tetikleyebilen KEY nörorehabilitasyon için iyi bir aday olabilir fakat motor sistemdeki etkisinin tam olarak anlaşılması ve hangi tip bozukluklarda nasıl kullanılacağıнын keşfedilmesi için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

- 1) M. Tsakiris, G. Prabhu, P. Haggard. Having a body versus moving your body: How agency structures body-ownership. *Consciousness and Cognition* 15 (2006) 423–432
- 2) Botvinick M, Cohen J. Rubber hands “feel” touch that eyes see. *Nature* 1998;391:756
- 3) Botvinick M. Neuroscience. Probing the neural basis of body ownership. *Science* 2004;305:782–3
- 4) Tsakiris M, My Body in the Brain: A neurocognitive model of body ownership, *Neuropsychologia*. 2010 Feb;48(3):703-12.
- 5) Longo MR, Schüür F, Kammers MP, Tsakiris M, Haggard P. What is embodiment? A psychometric approach. *Cognition*. 2008 Jun;107(3):978-98.
- 6) Armel KC, Ramachandran VS. Projecting sensations to external objects: evidence from skin conductance response. *Proc Biol Sci*. 2003 Jul 22;270(1523):1499-506.
- 7) Ramanokar H, Franz EA, Lind CR. The rubber hand illusion and its application to clinical neuroscience. *J Clin Neurosci*. 2011 Dec; 18(12):1596-601
- 8) Peled A, Ritsner M, Hirschmann S, et al. Touch feel illusion in schizophrenic patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1105–8.

- 9) Peled A, Pressman A, Geva AB, et al. Somatosensory evoked potentials during a rubber-hand illusion in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003;64:157–63.
- 10) Mussap AJ, Salton N. A “rubber-hand” illusion reveals a relationship between perceptual body image and unhealthy body change. *J Health Psychol* 2006;11:627–39.
- 11) Ehrsson HH, Rosen B, Stockselius A, et al. Upper limb amputees can be induced to experience a rubber hand as their own. *Brain* 2008;131:3443–52.
- 12) Graziano MS, Cooke DF, Taylor CS. Coding the location of the arm by sight. *Science*. 2000 Dec 1;290(5497)
- 13) Ehrsson HH, Spence C, Passingham RE. That’s my hand! Activity in premotor cortex reflects feeling of ownership of a limb. *Science* 2004;305:875–7.
- 14) Ehrsson HH, Holmes NP, Passingham RE. Touching a rubber hand: feeling of body ownership is associated with activity in multisensory brain areas. *J Neurosci* 2005;25:10564–73.
- 15) Lloyd D, Morrison I, Roberts N. Role for human posterior parietal cortex in visual processing of aversive objects in peripersonal space. *J Neurophysiol* 2006;95:205
- 16) Ehrsson HH, Wiech K, Weiskopf N, et al. Threatening a rubber hand that you feel is yours elicits a cortical anxiety response. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104:9828–33.

- 17) Tsakiris M, Hesse MD, Boy C, et al. Neural signatures of body ownership: a sensory network for bodily self-consciousness. *Cereb Cortex* 2007;17:2235–44.
- 18) Zeller D, Gross C, Bartsch A, Johansen-Berg H, Classen J. Ventral premotor cortex may be required for dynamic changes in the feeling of limb ownership: a lesion study. *J Neurosci*. 2011 Mar 30;31(13):4852-7.
- 19) Jakub Limanowski, Antoine Lutti, Felix Blankenburg. The extrastriate body area is involved in illusory limb ownership. *Neuroimage*. 2014 Feb 1;86:514-24.
- 20) Robin Bekrater-Bodmann, Jens Foell, Martin Diers, Sandra Kamping, Mariela Rance, Pinar Kirsch. The Importance Of Synchrony And Temporal Order Of Visual And Tactile Input For Illusory Limb Ownership Experiences – An fMRI Study Applying Virtual Reality. *PLoS One*. 2014; 9(1): e87013.
- 21) Olivé I, Tempelmann C, Berthoz A, Heinze HJ. Increased functional connectivity between superior colliculus and brain regions implicated in bodily self-consciousness during the rubber hand illusion. *Hum Brain Mapp*. 2015 Feb;36(2):717-30.
- 22) Limanowski J, Blankenburg F. Network activity underlying the illusory self-attribution of a dummy arm. *Hum Brain Mapp*. 2015 Jun;36(6):2284-304.

- 23) Wawrzyniak M, Klingbeil J, Zeller D, Saur D, Classen J. The neuronal network involved in self-attribution of an artificial hand: A lesion network-symptom-mapping study. *Neuroimage*. 2018 Feb 1;166:317-324.
- 24) Zeller D, Litvak V, Friston KJ, Classen J. Sensory processing and the rubber hand illusion-an evoked potentials study. *J Cogn Neurosci*. 2015 Mar;27(3):573-82.
- 25) Kammers MP, Verhagen L, Dijkerman HC, Hogendoorn H, De Vignemont F, Schutter DJ. Is this hand for real? Attenuation of the rubber hand illusion by transcranial magnetic stimulation over the inferior parietal lobule. *J Cogn Neurosci*. 2009 Jul;21(7):1311-20.
- 26) Wold A, Limanowski J, Walter H, Blankenburg F. Proprioceptive drift in the rubber hand illusion is intensified following 1 Hz TMS of the left EBA.
- 27) Tsakiris M, Costantini M, Haggard P. The role of the right temporo-parietal junction in maintaining a coherent sense of one's body. *Neuropsychologia*. 2008 Oct;46(12):3014-8.
- 28) Della Gatta F, Garbarini F, Puglisi G, Leonetti A, Berti A, Borroni P. Decreased motor cortex excitability mirrors own hand disembodiment during the rubber hand illusion. *Elife*. 2016 Oct 20;5.
- 29) Kanayama N, Sato A, Ohira H. Crossmodal effect with rubber hand illusion and gamma-band activity. *Psychophysiology*. 2007 May; 44(3):392-402.

- 30) Kanayama N, Sato A, Ohira H. The role of gamma band oscillations and synchrony on rubber hand illusion and crossmodal integration. *Brain Cogn.* 2009 Feb;69(1):19-29.
- 31) Kanayama N, Morandi A, Hiraki K, Pavani F. Causal Dynamics of Scalp Electroencephalography Oscillation During the Rubber Hand Illusion. *Brain Topogr.* 2017 Jan;30(1):122-135.
- 32) Christ O, Miriam Reiner. Perspectives and possible applications of the rubber hand and virtual hand illusion in non-invasive rehabilitation: technological improvements and their consequences. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jul;44:33-44.
- 33) Knill DC., Pouget A. The Bayesian Brain: the role of uncertainty in neural coding and computation. *Trends Neurosci.* 2004 Dec;27(12):712-9.
- 34) Rochat, P., Striano, T. (2000). Perceived self in infancy. *Infant Behavior and Development*, 23, 513–530.
- 35) Morgan, R., Rochat, P. (1997). Intermodal calibration of the body in early infancy. *Ecological Psychology*, 9, 1–24.
- 36) Tsakiris M, Haggard P. The rubber hand illusion revisited: Visuotactile integration and self-attribution. *J Exp Psychol Hum Percept Perform* 2005;31:80-91
- 37) Haans A. IJsselsteijn, W.A., de Kort, Y.A. The effect of similarities in skin texture and hand shape on perceived ownership of a fake limb. *Body Image.* 2008 Dec;5(4):389-94.

- 38) Constantini, M., Haggard, P. The rubber hand illusion: sensitivity and reference frame for body ownership. *Conscious Cogn.* 2007;16, 229–240.
- 39) Moseley, G.L., Gallace, A., Spence, C. Bodily illusions in health and disease: physiological and clinical perspectives and the concept of a cortical ‘body matrix’. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2012; 36 (1), 34–46.
- 40) Makin, T.R., Holmes, N.P., Ehrsson, H.H. On the other hand: dummy hands and peripersonal space. *Behav. Brain Res.* 2008;191 (1), 1–10.
- 41) Lloyd DM. Spatial limits on referred touch to an alien limb may reflect boundaries of visuo-tactile peripersonal space surrounding the hand. *Brain Cogn* 2007;64:104–9.
- 42) Press, C., Heyes, C., Haggard, P., & Eimer, M. (2008). Visuotactile learning and body representation: An ERP study with rubber hands and rubber objects. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 20, 312–323.
- 43) Tsakiris, M., Hesse, M., Boy, C., Haggard, P., & Fink, G. R. (2007). Neural correlates of body-ownership: A sensory network for bodily self-consciousness. *Cerebral Cortex*, 17, 2235–2244.
- 44) Tsakiris, M., Schütz-Bosbach, S., & Gallagher, S. (2007). On agency and body ownership: Phenomenological and neurocognitive reflections. *Consciousness & Cognition*, 16, 645–660.
- 45) Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106–7.
- 46) Rossini PM, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007;68:484–8.

- 47) Jalinous R. Technical and practical aspects of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:10–25.
- 48) Groppa S, Schlaak BH, Munchau A, Werner-Petroll N, Dunnweber J, Baumer T, et al. The human dorsal premotor cortex facilitates the excitability of ipsilateral primary motor cortex via a short latency cortico-cortical route. *Hum Brain Mapp* 2012;33:419–30.
- 49) S. Groppa, A. Oliviero, A. Eisen, A. Quartarone, L.G. Cohen, V. Mall, A. Kaelin-Lang, T. Mima, S. Rossi, G.W. Thickbroom, P.M. Rossini, U. Ziemann, J. Valls-Solé, H.R. Siebner. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: Report of an IFCN committee. *Clinical Neurophysiology* 123 (2012) 858–882.
- 50) 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.
- 51) Patton HD, Amassian VE. Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol* 1954;17:345–63.
- 52) 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.
- 53) Vincenzo Di Lazzaro, Ulf Ziemann, Roger N. Lemon. State of the art: Physiology of transcranial motor cortex stimulation. *Brain Stimulation* (2008) 1, 345–62.

- 54) Claudia V. Turco, Jenin El-Sayes, Mitchell J. Savoie, Hunter J. Fassett, Mitchell B. Locke, Aimee J. Nelson. Short- and long-latency afferent inhibition; uses, mechanisms and influencing factors. *Brain Stimul.* 2018 Jan - Feb;11(1):59-74.
- 55) Fischer M, Orth M. Short-latency sensory afferent inhibition: conditioning stimulus intensity, recording site, and effects of 1 Hz repetitive TMS. *Brain Stimul* 2011;4:202e9.
- 56) Bailey AZ, Asmussen MJ, Nelson AJ. Short-latency afferent inhibition determined by the sensory afferent volley. *J Neurophysiol* 2016;116:637e44.
- 57) Classen J, Steinfelder B, Liepert J, Stefan K, Celnik P, Cohen LG, et al. Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task dependent. *Exp Brain Res* 2000;130: 48e59.
- 58) 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: 455e61.
- 59) Young-Bernier M, Kamil Y, Tremblay F, Davidson PS. Associations between a neurophysiological marker of central cholinergic activity and cognitive functions in young and older adults. *Behav Brain Funct* 2012;8:17.

- 60) Di Lazzaro V. Neurophysiological predictors of long term response to AChE inhibitors in AD patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1064e9.
- 61) Carmen T, Antonino S, Francesca M, Vincenzo R, Roberta A, Grazia AM, et al. Impairment of sensory-motor plasticity in mild Alzheimer's disease. *Brain Stimul* 2013;6:62e6.
- 62) Yarnall AJ, Rochester L, Baker MR, David R, Khoo TK, Duncan GW, et al. Short latency afferent inhibition: a biomarker for mild cognitive impairment in Parkinson's disease? *Mov Disord* 2013;28:1285e8.
- 63) Nardone R, Bergmann J, Christova M, Caleri F, Tezzon F, Ladurner G, et al. Short latency afferent inhibition differs among the subtypes of mild cognitive impairment. *J Neural Transm* 2012;119:463e71.
- 64) Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993;471:501-519.
- 65) Di Lazzaro V, Restuccia D, Oliviero A, et al. Magnetic transcranial stimulation at intensities below active motor threshold activates intracortical inhibitory circuits. *Exp Brain Res* 1998;119:265-268.
- 66) Di Lazzaro V, Oliviero A, Meglio M, et al. Direct demonstration of the effect of lorazepam on the excitability of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2000;111(5):794-799.
- 67) Di Lazzaro V, Pilato F, Oliviero A, et al. Origin of facilitation of motor-evoked potentials after paired magnetic stimulation: direct recording of

- epidural activity in conscious humans. *J Neurophysiol* 2006;96(4):1765-1771.
- 68) Ziemann U, Lonnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. The effect of lorazepam on the motor cortical excitability in man. *Exp Brain Res* 1996;109(1):127-135.
- 69) Schwenkreis P, Witscher K, Janssen F, et al. Influence of the N-methyl-D-aspartate antagonist memantine on human motor cortex excitability. *Neurosci Lett* 1999;270:137-140.
- 70) M. Tsakiris, Haggard P. Experimenting with acting self. *Cogn Neuropsychol*. 2005;22(3):387-407.
- 71) Nardone R, Bergmann J, Brigo F, Christova M, Kunz A, Seidl M, Tezzon F, Trinka E, Golaszewski S. Functional evaluation of central cholinergic circuits in patients with Parkinson's disease and REM sleep behavior disorder: a TMS study. *J Neural Transm (Vienna)*. 2013 Mar;120(3):413-22.
- 72) Nardone R, Bergmann J, Kunz A, Christova M, Brigo F, Tezzon F, Trinka E, Golaszewski S. Cortical afferent inhibition is reduced in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder and cognitive impairment: a TMS study. *Sleep Med*. 2012 Aug;13(7):919-25.
- 73) Bonni S, Ponzo V, Di Lorenzo F, Caltagirone C, Koch G. Real-time activation of central cholinergic circuits during recognition memory. *Eur J Neurosci*. 2017 Jun;45(11):1485-1489.

- 74) Kilteni K, Grau-Sánchez J, De Las Heras MV, Rodríguez-Fornells A, Slater M. Decreased corticospinal excitability after the illusion of missing part of the arm. *Frontiers in human neuroscience*. 2016;10:145.
- 75) Nelles G, Jentzen W, Jueptner M, Muller S, Diener HC. Arm training induced brain plasticity in stroke studied with serial positron emission tomography. *Neuroimage*. 2001;13:1146–1154
- 76) Carel C, Loubinoux I, Boulanouar K, Manelfe C, Rascol O, Celsis P, Chollet F. Neural substrate for the effects of passive training on sensorimotor cortical representation: a study with functional magnetic resonance imaging in healthy subjects. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000;20:478–484.
- 77) Mace MJ, Levin O, Alaerts K, Rothwell JC, Swinnen SP. Corticospinal facilitation following prolonged proprioceptive stimulation by means of passive wrist movement. *J Clin Neurophysiol* 2008;25:202–209.
- 78) Miyaguchi S, Kojima S, Kirimoto H, Tamaki H, Onishi H. Do differences in levels, types, and duration of muscle contraction have an effect on the degree of post-exercise depression? *Front Hum Neurosci* 2016;10:159.
- 79) McDonnell MN, Hillier SL, Opie GM, Nowosilskyj M, Haberfield M, Todd G. Continuous passive movement does not influence motor maps in healthy adults. *Front Hum Neurosci* 2015;9:230.
- 80) Ryoki Sasaki, Masaki Nakagawa Shota Tsuiki, Shota Miyaguchi, Sho Kojima, Kei Saito, Yasuto Inukai, Mitsuhiro Masaki, Naofumi Otsuru, Hideaki Onishi. Regulation Of Primary Motor Cortex Excitability By

- Repetitive Passive Finger Movement Frequency. *Neuroscience*. 2017 Aug 15;357:232-240.
- 81) Rosenkranz K, Rothwell JC. Differential effect of muscle vibration on intracortical inhibitory circuits in humans. *J Physiol*. 2003 Sep 1;551(Pt 2):649-60.
 - 82) Teo WP, Rodrigues JP, Mastaglia FL, Thickbroom GW. Changes in corticomotor excitability and inhibition after exercise are influenced by hand dominance and motor demand. *Neuroscience* 2012;210:110–117.
 - 83) Teo WP, Rodrigues JP, Mastaglia FL, Thickbroom GW (2012b) Post-exercise depression in corticomotor excitability after dynamic movement: a general property of fatiguing and non-fatiguing exercise. *Exp Brain Res* 216:41–49.
 - 84) Di Lazzaro V, Profice P, Ranieri F, Capone F, Dileone M, Oliviero A, Pilato F. I-wave origin and modulation. *Brain Stimul*. 2012 Oct; 5(4) :512-25.
 - 85) Llorens R, Borrego A, Palomo P, Cebolla A, Noé E, i Badia SB, Baños R. Body Schema Plasticity after Stroke: Subjective and Neurophysiological Correlates of the Rubber Hand Illusion. *Neuropsychologia*. 2017;96:61-69.
 - 86) Schütz-Bosbach S, Mancini B, Aglioti SM, Haggard P. Self and other in the human motor system. *Current Biology*. 2006;16:1830–183
 - 87) Caggiano V, Fogassi L, Rizzolatti G, Their P, Casile A. Mirror neurons differentially encode the peripersonal and extrapersonal space of monkeys. *Science*. 2009;324:403-406.

- 88) Caggiano V, Fogassi L, Rizzolatti G, Their P, Casile A. Mirror neurons differentially encode the peripersonal and extrapersonal space of monkeys. Science. 2009;324:403-406.
- 89) Yavuzer E. Zinnuroğlu M. Kauçuk el yanılsamasının ayna nöron aktivitesi üzerine etkisinin elektrofizyolojik olarak incelenmesi. Tıpta Uzmanlık Tezi. Ankara, Gazi Üniversitesi, 2017.
- 90) Moseley GL, Flor H. Targeting cortical representations in the treatment of chronic pain: a review. Neurorehabil Neural Repair. 2012;26:646-652.

8. ÖZET

Giriş: Varoluşumuzun ve bedensel bütünlüğümüzün farkında olmak şeklinde tanımlanan benlik algısı, insan zihninin en temel fonksiyonlarından biridir. İlk kez Botcinick ve Cohen tarafından tanımlanan Kauçuk El Yanılsaması (KEY), benlik algısının geçici ve etkin bir şekilde manipüle edilerek deneysel olarak değerlendirilmesini sağlamaktadır. Bu çalışmada benlik algısında KEY ile oluşan değişimler, motor korteks uyarılabilirlik parametrelerinden Kısa Latanslı Afferent İnhibisyon (SAI), Kısa İntervalli İntrakortikal İnhibisyon (SICI) ve İntrakortikal Fasilitasyon (ICF) ile değerlendirilmiştir.

Gereç ve Yöntem: Toplam 21 sağlıklı gönüllü iki koldan yürütülmesi planlanan çalışmaya dahil edildi. 8 gönüllü her iki çalışma koluna da katılmak üzere çalışmanın SAI ölçülen koluna 18, SICI ve ICF ölçülen koluna 11 gönüllü dahil edildi. SAI için özel oluşturulan KEY düzeneğinde elektrik uyarımı, sahte elde yanan LED lambası ile eşleştirildi. SICI ve ICF ölçümü için gönüllünün eline ve sahte ele pasif parmak hareketlerinin yaptırıldığı bir düzenek kullanıldı. Her gönüllüde yanılsamanın oluşması için gereken uyarım sayısı ile yanılsamanın öznel puanlaması ve proprioseptif sapma kaydedildi. EMG kayıtları sol 1. dorsal interosseoz kastan alındı. Sağ primer motor korteks üzerinde en iyi uyarım noktası belirlenerek transkranyal manyetik uyarım (TMS) yapıldı. SAI ölçümünde öncelikle bazal motor uyarılmış potansiyel (MEP) kaydı alındı. Sonra elektrik uyarı ile 21 milisaniye intervalde eşleştirilmiş manyetik uyarım ile kayıt alınarak ortalamalarının oranı ile SAI hesaplandı. SICI ve ICF, 1 / 2,5 / 3 / 15 / 20 / 25 milisaniye intervallerde otomatik eşik izleme yöntemi ile değerlendirildi.

Ölçümler her iki çalışma kolunda yanılısama öncesi, yanılısama sırasında ve yanılısama sonrası 0 / 5 / 15. dakikalarda tekrarlandı. Kontrol oturumlarında KEY oluşturulmadan aynı zamanlarda ölçümler yapıldı.

Bulgular: Kullanılan KEY düzenekleri karşılaştırıldığında, elektrikle uyarım verilen düzende öznel puanlamanın ve proprioseptif sapmanın anlamlı derecede düşük olduğu saptandı. Her iki düzende uyarım sayısı ile öznel puanlama arasında ters korelasyon saptandı. SAI'nın yanılısama sırasında anlamlı derecede arttığı saptandı. 1 ve 3 milisaniye intervallerde SICI'nın yanılısama sırasında anlamlı derecede azaldığı saptandı. ICF'de anlamlı bir değışiklik saptanmadı.

Sonuç: KEY ile oluşturulan benlik algısındaki değışimler, motor korteks uyarılabilirliğinde azalma veya artış şeklinde genel bir etkide bulunmamakta; farklı uyarım parametreleri ile ölçülen farklı motor korteks fonksiyonlarını değışken olarak etkilemektedir. Değerlendirilen uyarılabilirlik parametrelerine göre KEY sırasında motor çıktı; kognitif aktiviteden, duysal girdinin değerlendirilmesindeki değışikliklerden ve motor korteksin kendi içindeki mekanizmalardan etkilenmektedir. Bulgularımız bu etkilenimin yeni bir benlik şemasını oluşturan bir nöral plastisite nedeniyle oluştuğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Benlik algısı, kauçuk el yanılısaması, SAI, SICI, TMS

9. SUMMARY

Introduction: The body ownership, which is defined as being aware of our being and our bodily integrity, is one of the most basic functions of the human mind. Rubber Hand Illusion (RHI), provides an empirical evaluation of the body ownership by manipulating it temporarily and effectively. In this study, changes in the body ownership during RHI were evaluated by these motor cortex excitability parameters: Short-Latency Afferent Inhibition (SAI), Short Interval Intracortical Inhibition (SICI) and Intracortical Facilitation (ICF).

Material Method: A total of 21 healthy volunteers were included in the study, which is planned to be conducted in two arms. 18 volunteers included the SAI arm, 11 volunteers included to SICI and ICF arm. 8 volunteers included in both arms. In the specially designed RHI mechanism for SAI, the electric stimulation was paired with a LED lamp on the fake hand. For SICI and ICF measurements, passive movement of volunteer's hand and fake hand were generated by experimenter. The subjective rating and proprioceptive drift during RHI, also the number of stimuli required to produce RHI were recorded for each volunteer. EMG recordings were obtained from the left first dorsal interosseous muscle. Transcranial magnetic stimulation (TMS) was applied by determining the hot spot on the right primary motor cortex. Baseline motor evoked potentials (MEP) were recorded first, then conditioned MEP's were recorded that paired with peripheral electrical stimulation at 21 millisecond interval. SAI was calculated by the ratio of average of the baseline and conditioned MEP's. SICI and ICF were evaluated by automatic threshold tracking method at 1 / 2.5 / 3 / 15 / 20 / 25 millisecond

intervals. Measurements were repeated on both study arms before, during and 0, 5, 15 minutes after the illusion. Measurements were made at the same time without RHI in control sessions.

Results: Compared with the KEY devices used, subjective ratings and proprioceptive perception were found to be significantly lower in the electrically stimulated device. In both device, an inverse correlation was determined between the number of stimuli and subjective rating. It was determined that SAI increased significantly during the illusion. At 1 and 3 millisecond intervals, SICI was found to decrease significantly during illusion. There was no significant change in ICF.

Conclusion: Changes in the body-ownership generated by KEY do not have a general effect as decrease or increase in motor cortex excitability; different motor cortex functions measured by different stimulation parameters varyingly affected. Motor output during KEY seems to be affected by cognitive activity, changes in the evaluation of sensory input, and mechanisms within the motor cortex. Our findings suggest that this effect is due to a neural plasticity that constitutes a new self-image.

Keywords: Body ownership, rubber hand illusion, TMS, SAI, SICI, ICF

10. EKLER

Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama	
	SIGORTA	☐		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒		
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐		
	ILAN	☐		
	YILLIK BİLDİRİM	☐		
	SONUÇ RAPORU	☐		
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐		
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 752/2016	Tarih: 20.01.2016		
	Yukarıda bilgileri verilen Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Doç. Dr. Bülent Ceng sorumluluğunda yapılması planlanan "Kauçuk el yanılması ve migrenli gönüllülerde elektrofizyolojik olara değerlendirilmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının sa çoğunluğu ile karar verilmiştir.			

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Hürrem BODUR

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast.ve Kİ.Mikrobiyoloji	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>H. Bodur</i>
Prof. Dr. Süreyya BARUN	Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Adil ERYILMAZ	Kulak Burun Boğaz	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Eryılmaz</i>
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyin Cerrahi	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Deniz Belen</i>
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Özkara</i>
Doç. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Kulaçoğlu</i>
Doç. Dr. Altuğ TUNCEL	Üroloji	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Tuncel</i>
Doç. Dr. Betül BOZKURT	Genel Cerrahi	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>B. Bozkurt</i>
Doç. Dr. Doğan UNCU	Tıbbi Onkoloji	Ankara Numune EAH	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>D. Uncu</i>
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>I. Karabulut</i>
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>D. Kanyılmaz</i>
Dr. Ecz. Dilek ATABEY	Eczacılık	Ankara Numune EAH	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>D. Atabay</i>
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E ☒ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	<i>B. Özbek</i>
Selma Kobal	İş İdaresi	Emekli	E ☐ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Kobal</i>

* Toplantıda Bulunma





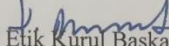
T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı



İlgi: 06/12/2016 tarihli 34838998 sayılı Doç .Dr. Bülent Cengiz'in dilekçesi

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı'ndan Doç .Dr. Bülent Cengiz sorumluluğunda yapılmakta olan etik kurul numarası: 20/01/2016 tarihli E-16-752 olan **“Kauçuk el yanılması ve Migrenli gönüllülerde elektrofizyolojik olarak değerlendirilmesi”** başlıklı çalışmada araştırma protokolünde belirtilen “Kısa afferent intrakortikal inhibisyon(Short Afferent İnhibition-SAI) ölçümü” ve “Kısa intervalli intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyon(SICI-SICF) ölçümü” sadece sağlıklı gönüllülerde uygulanacak ve yardımcı araştırmacılarından Dr. Halil Can Alaydın'ın uzmanlık tez çalışmasını beyan eden dilekçesi kayıtlarımıza alınmış olup uygun görülmüştür.

14/12/2016


Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Hürrem BODUR

11. ÖZGEÇMİŞ

Adı: Halil Can

Soyadı: ALAYDIN

Doğum Yeri ve Tarihi: Diyarbakır / 21.04.1990

Eğitimi:

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	2013-Halen
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	2007-2013
Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi	2004-2007
Özel Diken İlköğretim Okulu	1997-2004

Yabancı dil: İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Nöroloji Derneği

Bilimsel Etkinlikler:

Araştırmacı olarak katılınan klinik araştırmalar:

- 1- NAVIGATE ESUS: Rivaroxaban Versus Aspirin in Secondary Prevention of Stroke and Prevention of Systemic Embolism in Patients With Recent Embolic Stroke of Undetermined Source(30.7.2015-11.10.2017 tarihleri arasında, yardımcı araştırmacı)

- 2- ENSEMBLE: A Study of Ocrelizumab in Participants With Primary Progressive Multiple Sclerosis (20.09.2017; EDSS rater, yardımcı araştırmacı)

Yurt içi/yurt dışında katılınan bilimsel toplantılar/kongreler/kurslar ve alınan sertifikalar:

1. 32. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi (27 Nisan-1 Mayıs 2016), İzmir
2. Türk Nöroloji Derneği İyi Klinik Uygulamalar Eğitimi Kursu (16-17 Aralık 2016), Ankara
3. Ali Özeren Beyin Damar Hastalıkları Okulu (26-28 Mayıs 2017), Antalya
4. 11. Nöroloji Yeterlilik Kursu (13-17 Eylül 2017), Ankara
5. EDSS and Kurtzke's Functional System Assessment qualification (10.10.2017, Level C qualification, Neurostatus e-test)
6. 53. Ulusal Nöroloji Kongresi(24-30 Kasım 2017), Antalya
7. Türkiye Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Derneği Sürekli Eğitim Kursu (23-24 Aralık 2017), Ankara

Bilimsel toplantı/kongrelerde yapılan sözel bildiriler/poster sunumları:

- 1- Ataksi ve Oftalmopleji; Claude's Sendromu Olgusu Sunumu(e-poster), Halil Can Alaydın, Özlem Coşkun, Murat Uçar, İrem Yıldırım, 50. Ulusal Nöroloji Kongresi(21-27 Kasım 2016)
- 2- Bilateral Juguler Venöz Yetmezlik ve Geçici Global Amnezi(e-poster), Halil Can Alaydın, Mustafa İskender, Özlem Coşkun, Demet Karadağ, Nil Tokgöz
- 3- Sporadik Bir Kriptokok Menenjitisi Olgusu(e-poster), Halil Can Alaydın, Hale Zeynep Batur Çağlayan, Bijen Nazlıel, 52. Ulusal Nöroloji Kongresi(25 Kasım-1 Aralık 2016)
- 4- Genç Erişkin Dönemde Kognitif Yıkım İle Prezente Olan Bir Subakut Sklerozan Panensefalit Olgusu(basılı poster), Halil Can Alaydın, Esra Ülgen Temel, Ebru Petek Arhan, Kürşat Aydın, Belgin Koçer, Aslı Kuruoğlu, 52. Ulusal Nöroloji Kongresi(25 Kasım-1 Aralık 2016)
- 5- Elim Gerçekten Sanala Kayarken Beynim Ne Yapıyor(sözel bildiri), Halil Can Alaydın, Bülent Cengiz, 32. Ulusal Klinik Nörolojiyoloji EEG-EMG Kongresi(27 Nisan-1 Mayıs)
- 6- Nörosifiliz İle Karışan Bir Nöromyelitis Optika Olgusu(basılı poster), Halil Can Alaydın, Ahmet Başarı, Yusuf Savrun, Belgin Koçer, Ceyla İrkeç, 53. Ulusal Nöroloji Kongresi(24-30 Kasım 2017)

Yayımlanmış bilimsel çalışmalar:

1. The Effect Of The Anodal Transcranial Direct Current Stimulation Over The Cerebellum On The Motor Cortex Excitability. Mehlika Panpalli Ates, Halil Can Alaydin, Bülent Cengiz. Brain Res Bull. 2018 Apr 25. pii: S0361-9230(18)30120-5.

Ödüller ve burslar

- 1- Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2010-2011 Kanıta Dayalı Tıp Poster Çalışması: Poster ikincilik ödülü
- 2- 32. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi: Sözel bildiri ikincilik ödülü
- 3- Türk Nöroloji Derneği 2017 Yeterlilik Sınavı Üçüncülüğü

Yurtdışı eğitim deneyimi:

1. Universitätsklinikum Gießen Neurochirurgischen Klinik(Giessen Üniversitesi Tıp Fakültesi Beyin ve Sinir Cerrahisi A.B.D.), Giessen/Almanya(11.06.2012-29.07.2012), İFMSA/Türk-MSİC Exchange Program

Üye olduğu kuruluşlar/dernekler:

1. Türk Nöroloji Derneği
2. European Academy of Neurology