

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

(DOKTORA TEZİ)

KAFATASIGEÇİŞLİ ELEKTRİKSEL BEYİN UYARIMINDA KİPLEME  
TEKNİKLERİ

ADNAN KURT

DANIŞMAN  
SACİT KARAMÜRSEL

FİZYOLOJİ ANABİLİM DALI

İSTANBUL-2021

## TEŞEKKÜR

İstanbul Tıp Fakültesi Fizyoloji AD laboratuvarlarındaki uzun araştırma dönemim öğrenerek, bilimsel coşku ve merak peşinde geçti. Hayatımın bu güzel dönemini ve heyecanını çalışma arkadaşlarıma, öğretmenlerime borçluyum. Anmayı unuttuklarım çoktur, affetsinler. Burada andığım, teşekkür ettiğim herkesten çok şey öğrendim, çok destek gördüm. Hikayeleri anılarımdadır.

İTF DETAM'da rahmetli Prof. **Tuncay Altuğ** ile Prof. **Reşit Canbeyli** tanıştırdı. Oradan Prof. **Tunç Ovalı** ile Fizyoloji Kürsüsüne geldik. Hepimizin hocası, çalışkanlığı ve heyecanı ile örnek olan rahmetli Prof. **Nuran Gökhan**'la ve o gün poligraf kurmakta olan şahane bilimci grubuyla buluştuk.

Prof. Dr. **Sacit Karamürsel** bu tez çalışmasının her adımında, makeLab (Madde Akıl Etkileşimleri Laboratuvarı) araştırmalarında, deneylerde, yeni fikirleri ve güçlü sorgulamasıyla yol gösterdi, yer aldı. Fizyolojiyi temel sorularla nasıl anlayabiliriz, nasıl çözüm bulabiliriz öğretti. Bilimsel doğruluk ve sorgulama için örnek oldu.

Fizyoloji AD öğretim üyelerine teşekkür ederim, araştırma çalışmalarına desteklerini eksik etmediler. Prof. **Tamer Demiralp** yıllar boyunca bilimsel üretkenliğiyle, disiplinli çalışma ve şevkiyle, fizyolojide teknolojik uygulamaları güncel ve öncü araştırmalarla tümleştirerek yol gösterdi, araştırmalarımızda destek oldu. Fizyoloji AD başkanı Prof. **Aytül Uyar** hem araştırmalarımızda desteğini eksik etmedi, hem de tez çalışmalarını için destek oldu. **Belgin Çobanoğlu** laboratuvar çalışmalarımızda ve tez çalışmam sırasında yardımcı oldu, kurumsal iletişimi sağladı. Prof. **Ümmihan İsoğlu Alkaç**, Prof. **Müge Devrim**, Prof. **Güher Saruhan Direskeneli**, Prof. **Numan Ermutlu** ile ortak araştırmalar yaptık, derslerini izledim.

makeLab arkadaşlarım Dr. **Ezgi Tuna Erdoğan**, **Zeynep Küçük**, **Serkan Aksu** ile çok çalıştık, çok öğrendik, çok üretken ve meraklı bir dönem geçirdik.

Bilimsel anlayışımı ve uğraşlarımı yönlendiren, birlikte yol aldığımız arkadaşlarım Prof. **Murat Gülsoy**, Prof. **Alphan Sennaroğlu**, Dr. **Haluk Dülger**, Prof. **İsmail Lazoğlu**, Prof. **Seçkin Pehlivanoglu**, Prof. **Falih Köksal**, Prof. **Orhan Barlas** ilkeli ve doğru bilimsel anlayışlarıyla, birçok alanda yaptığımız ortak çalışmalarda üretkenlikleriyle örnek ve destek oldular.

**Tuğrul Anıldı** projelerimizde kalp hızı ölçümlerimiz için aygıt ve yazılım geliştirdi. Yazılım, donanım geliştirmenin her aşamasında yol gösterdi, destek oldu. Mühendisliğin, mantıksal tasarımın yollarını öğrendim çalışmalarımızda.

Nöroloji AD ile yaptığımız çalışmalarda Prof. **Betül Baykan Baykal** yepyeni ufuklar açtı. Yeni araştırma uygulamaları geliştirdi, bunların bilimsel organizasyonunu yaptı, bilimsel yönlendirmelerini sağladı. Doç. Dr. **Pınar Tektürk**, Dr. **Tuba Cerrahoğlu**, Dr. **Buse Hasırcı** ile klinik araştırmalar yaptık.

Bilimsel uğraşlarımda, eğitimimde özellikle hep yanımda olan, destek ve ilgilerini hiç eksiltmeyen annem **Şükran**, babam **Ziya**, kardeşlerim **Hakan** ve **Erkan**'ı unutmuyum?

**Pınar Elmasoğlu** doktora çalışmamı özenle destekledi, tezimin her aşamasında ilgisini, yardımını esirgemedi, neşesi ve coşkusuyla hep yanımda oldu.

Herkesine çok teşekkür ederim. Düşüncelerimin ve uğraşlarımın ayrılmaz parçasısınız.

Bu çalışma, Tübitak tarafından

TBTAK Proje No: **113S302** ile kısmen desteklenmiştir.

## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAYI .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
BEYAN.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
İTHAF.....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
TEŞEKKÜR.....	İİ
İÇİNDEKİLER .....	İV
TABLolar LİSTESİ.....	Vİİ
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	Vİİİ
SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ .....	XİV
ÖZET .....	XVİ
ABSTRACT.....	XVİİ
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Beyin ve sinir sisteminin elektrikle uyarımı .....	3
2.2. Beyin Uyarımı Nesneleri: Alanlar, Parçacıklar, Dalgalar .....	6
2.3. tDCS Teknikleri .....	13
2.3.1. Doku ve doğru akım etkileşimi.....	31
2.3.2. Beyin dokusundaki elektrik akım dağılımı.....	32
2.3.3. Elektrik alanında nöron etkinliği ve iyon akımları .....	33
2.3.4. Elektrik akım dağılımı modellemesi ve araçları.....	35
2.3.5. Elektriksel bağlantılar, doku-elektrot arayüzü ve kimyası.....	39
2.4. tDCS araştırmaları .....	42
2.4.1. Sağlıklı bireylerde kullanımı .....	43
2.4.2. Sağaltıma yönelik kullanımları .....	45
2.4.3. Etik değerlendirmeleri.....	50
2.4.4. Elektriksel beyin uyarımı güvenlik kısıtları.....	53
2.5. tDCS tekniklerinin gelişimi, güncel teknolojik durum.....	54
2.6. Beyinde elektriksel akım dağılımı ve alan Şiddetinin belirlenmesi.....	60
2.6.1. Sayısal modellemeler .....	60

2.6.2. TMS ve tDCS karşılaştırması .....	67
2.6.3. Fizyolojik ölçüm çalışmaları .....	73
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	85
3.1. tDCS aygıtı .....	85
3.2. mtDCS aygıtı.....	86
3.3. Doğru akım kaynağı ve gerekçesi .....	86
3.4. Elektrot tasarımı .....	87
3.5. Kullandığımız elektriksel uyarıcılar.....	89
3.6. Modüle edilmiş uyarım aygıtının özgünlüğü .....	90
3.7. mTDCS tasarımı .....	90
3.7.1. TES tasarımı .....	91
3.7.2. TES Yazılımı:.....	106
3.7.3. tessaNova tasarımı.....	109
3.7.4. TESsaNova Sistem Yazılımı:.....	125
3.8. Deneysel Yöntem Gereksinimi: Sahte (Sham) Uyarım.....	137
3.8.1. Sham uyarım kısıtları ve literatürdeki arayışlar.....	137
3.8.2. Sham uyarımı için aygıt tasarımı: ShamAn .....	139
3.8.3. ShamAn donanım ve yazılım bilgisi .....	140
3.8.4. Şifreleme ve şifre çözme yazılımı .....	144
3.8.5. ShamCode üretici program .....	145
3.8.6. ShamAn sistem yazılımı.....	147
4. BULGULAR.....	153
Özgün araştırma çalışmalarımız.....	153
4.1. mtDCS atılğanlık çalışması.....	153
4.2. Ağrı çalışmaları .....	155
4.3. HRV çalışması .....	162
4.4. Epilepsi çalışmaları .....	165
4.4.1. Rasmussen ensefalitisi.....	165
4.4.2. LGS.....	168

4.4.3. MTLE-HS.....	169
4.5. Bellek çalışması.....	171
5. TARTIŞMA .....	173
HAM VERİLER .....	201
ETİK KURUL KARARI .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>
İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI.....	202
ÖZGEÇMİŞ .....	<b>ERROR! BOOKMARK NOT DEFINED.</b>



**TABLÖLAR LİSTESİ**

Tablo 3-1: mtDCS system yazılımı (MSP430 Assembler).....	109
Tablo 3-2: Devre bağlantı matrisi. ....	122
Tablo 3-3: TESsaNova system yazılımı özeti (IAR C/ C++).....	136
Tablo 3-4: ShamAn sahte tDCS uyarımı üretme ve kodlama yazılımı (Forth). 152	



## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2-1: Caroline ve Jose M.R. Delgado Maymun beynine yerleştirdikleri elektrotlarla, laboratuvarında [9]. .....	3
Şekil 2-2: Maxwell Denklemleri .....	6
Şekil 2-3: Beyin uyarımında klasik mekanik teknikleri.....	8
Şekil 2-4: Beyin uyarımında termodinamik yöntemler. ....	8
Şekil 2-5: Dokuda elektromanyetik etkiler ve etkileşimler. ....	10
Şekil 2-6: Elektriksel beyin uyarımının temeli. ....	10
Şekil 2-7: Statik manyetik alanlarla beyin uyarımı. ....	12
Şekil 2-8: Kafatasıgeçişli manyetik alan uyarımı.....	13
Şekil 2-9: Elektriksel uyarı ile davranış denetimi [16]. ....	14
Şekil 2-10: Kafatasıgeçişli uyarı biçimleri, elektrot montajı ve dalga şekilleri [22]. .....	19
Şekil 2-11: Doğru akım uyarımında nöronal giriş/ çıkış işlevinin in vitro ölçümü [27]......	22
Şekil 2-12: Tek nöron modeli ve insan korteks modelinde nöronal aktarım işlevleri [27]......	23
Şekil 2-13: Zaman içinde kafa dışından uygulanan elektrik akımı ve bulguları [31]......	25
Şekil 2-14: Oksipital korteks uyarımı montajı [34]......	29
Şekil 2-15: Değişik elektriksel dalgabiçimlerinden Limoge ve Lebedev akım uyarım özellikleri [36] .....	30
Şekil 2-16: İyon hareketleri ve akım geçişi için model [40]......	33
Şekil 2-17: Katodal uyarı ve akson yanıtı [40]......	34
Şekil 2-18: Anodal uyarı ve akson yanıtı [40]. ....	34
Şekil 2-19: tDCS düzeneğinde empedans ve gerilimin uyarım boyunca değişimi [42]......	37
Şekil 2-20: Deri için ısı transferi modeli [45] .....	42

Şekil 2-21: Yüksek frekanslı akım girişimi uyarımı [75].....	56
Şekil 2-22: Elektrik alanı girişimiyle uyarı bölgesi konumlandırması [76]. .....	56
Şekil 2-23: Küresel katmanlı kafa modeli [85].....	63
Şekil 2-24: Sınır modeli parametreleri [85]. .....	64
Şekil 2-25: Eşdağılımlı küresel basit beyin modeli [86]. .....	64
Şekil 2-26: TMS ve tDCS için alan denklemlerinin yazılması [88]. .....	69
Şekil 2-27: Tek nöron uyarılmasının nöron grubu etkinliğine yansması [89]....	70
Şekil 2-28: Fare, maymun ve insan modellerinde değişik TES montajları için elektrik alanı dağılımı (x.1 Medyal rostral ve kaudal bölgeler (R, C); x.2 Orta sol ve sağ beyin bölgeleri (L, R); x.3 sol beyin merkezi ve sağ omuz/ boyun bölgesi (D, V) [91] .....	71
Şekil 2-29: Nöron kitle modeli ve uygulanan dış elektrik alanının hücre gruplarının tetikleme gerilim işlevine katkısı [92]. .....	72
Şekil 2-30: Anodal, katodal uyarım ve kontrol gruplarında uyarılmış potansiyel benzetimi [92]. .....	72
Şekil 2-31: Üst gövde beden modelinde kullanılan elektriksel iletkenlik değerleri [95]. .....	74
Şekil 2-32: tDCS uygulama yöntemlerine göre elektrik alanı dağılımı ve şiddetinin FEM modelleriyle karşılaştırılması [32]. .....	75
Şekil 2-33: tDCS montajında beyinde varsayılan akım etkisi ve elektrik alanının hücresel etkisinin gösterimi [32]. .....	76
Şekil 2-34: MEG ile motor hareketlere ilişkin beyin etkinliğinin uyarımsız ve uyarım sırasında gösterimi [96]. .....	77
Şekil 2-35: Elektrik alanlarının manyetik alanlar endükleme ve MRI ölçümü [97]. .....	78
Şekil 2-36: Bitemporal ve oksipitofrontal montajda oluşan elektrik alanlarının derin beyin elektrotlarıyla ölçülmesi [98]. .....	80

Şekil 2-37: Fronto-okspital medyal montajda, 1mA 100Hz transkraniyal uyarım verilen denekte intrakraniyel elektrotlarla ölçülen ve MR difüzyon tensor verileri ve anatomik görüntüleme verileri kullanılarak modellenen gerilim değerleri [99]. .....	81
Şekil 2-38: fMRI verileri ve tDCS uygulamasında kullanımı [100]......	82
Şekil 2-39: HD montajıyla elektrik alanı dağılımı ve elektrot jeli etkisi [100]. ....	82
Şekil 2-40 LayerV aranöronların eşik altı elektriksel uyarıma yanıtları [104].....	83
Şekil 2-41: Transkraniyal elektriksel uyarımın uyku EEG'si güç spektrumuna etkisi [105]. .....	84
Şekil 3-1: mtDCS aygıtı ve örnek dalga biçimi. ....	86
Şekil 3-2: Melez elektrotlar ve iç yapısı.....	88
Şekil 3-3: Melez elektrot yapısı. ....	89
Şekil 3-4: mtDCS aygıtlarında kullanılan dalga biçimi ölçüm grafiği.....	91
Şekil 3-5: Transkraniyal uyarım için Howland akım kaynağı devresi.....	92
Şekil 3-6: Akım kaynağı benzetimi -osiloskop ölçümü. ....	93
Şekil 3-7: Akım kaynağı benzetimi -[dc+ac] transkraniyal akım.....	93
Şekil 3-8: mtDCS aygıtının fotoğrafı. ....	94
Şekil 3-9: nanoScope için kullandığımız AD dönüştürücü ve USB veriyolu kartı. .....	95
Şekil 3-10: Dalgabiçimi ve tDCS çıkış akımı ölçmek için geliştirdiğimiz nanoScope. ....	96
Şekil 3-11: Dalgabiçimi çözümleme ve ölçme program kullanıcı arayüzü. ....	96
Şekil 3-12: TES_Analysis.exe (Dalga biçimi çözümleme) program dökümü.....	97
Şekil 3-13: mtDCS aygıtının frekans, modülasyon derinliği ve akım genliği ayarlarının yapılması.....	97
Şekil 3-14: mtDCS deneyleri sırasında, katot ve anot elektrot yerleşimi. ....	98
Şekil 3-15: tDCS aygıtı push-pull çıkış katı benzetim devresi.....	99
Şekil 3-16: tDCS çıkış katı ve akım denetim devresi.....	100

Şekil 3-17: Elektriksel doku modeli. ....	100
Şekil 3-18: TES mikroişlemci devre katı.....	101
Şekil 3-19: TES mantık düzey dönüştürücü katı. ....	101
Şekil 3-20: TES sayısal çıkış sürücülerini. ....	102
Şekil 3-21: TES akım çıkış ve denetim devre katı. ....	102
Şekil 3-22: TES güç dönüştürücülerini ve role katı.....	103
Şekil 3-23: TES baskılı devreleri. ....	103
Şekil 3-24: Devrenin yerleştirme düzenini.....	104
Şekil 3-25: XTR111 benzetim modelini. ....	110
Şekil 3-26: Akım kaynağı benzetim grafiğini. ....	110
Şekil 3-27: Güç yönetimi devre çizimini.....	112
Şekil 3-28: Gerilim-akım dönüştürücü devre çizimini.....	113
Şekil 3-29: MSP430F149 mikrodenetimci öbekçizimini. ....	114
Şekil 3-30: Mikrodenetimci devre bağlantıları çizimini.....	114
Şekil 3-31: Akım yönlendirme ve sayısal tampon devreleri çizimini. ....	115
Şekil 3-32: Kullanıcı arayüzü -ses ve göstergeler devre çizimini. ....	116
Şekil 3-33: Sayısal analog dönüştürücü, referans ve tampon devre çizimini. ....	117
Şekil 3-34: Bağlantılar devre çizimini. ....	118
Şekil 3-35: Akım örnekleme ve optic yalıtımla tetikleme devresi çizimini.....	119
Şekil 3-36: RS323 seri haberleşme devre çizimini. ....	120
Şekil 3-37: Kart yerleşim planını. ....	121
Şekil 3-38: İki katmanlı devre kartının su yollarını çizimini. ....	121
Şekil 3-39: Devre prototipi hata ayıklama aşamasını. ....	123
Şekil 3-40: Kutulama için hazırlanmış devre kartının görünümünü. ....	123
Şekil 3-41: tDCS aygıtı kutusunda fotoğrafını.....	124
Şekil 3-42: mtDCS aygıtı kutusunda, osiloskop ve kullanıcı arayüzünü. ....	125
Şekil 3-43: tDCS çalışmalarında kullanılan sahte uyarım dalga biçimleri [121]. .....	138

Şekil 3-44: MSP430GLaunchpad devre çizimi. ....	141
Şekil 3-45: UsluKukla deneysel geliştirme devresi çizimi. ....	142
Şekil 3-46: UsluKukla deneysel geliştirme devresi çizimi. ....	142
Şekil 3-47: UsluKukla 3Boyutlu devre kartı yerleşirmesi [A. Mustafazade]. ..	143
Şekil 3-48: ShamAn sahte uyarım aygıtı ve tDCS bağlantısı. ....	144
Şekil 3-49: ShamAn aygıtı ayarlar ve kod üretim program. ....	145
Şekil 3-50: ShamAn kod üretici yazılımı 01.....	146
Şekil 3-51: ShamAn kod üretici yazılımı 02.....	146
Şekil 4-1: Tepki zamanına karşı uyarı biçimleri grafiği.....	154
Şekil 4-2: Diferansiyel tepki süresine karşı uyarı kipleri.....	154
Şekil 4-3: Deney döngüsü .....	156
Şekil 4-4: Algı eşliğinde ortalama değişim ve uyarım çeşitleri. ....	156
Şekil 4-5: Ağrı eşliğinde ortalama değişim ve uyarım çeşitleri.....	157
Şekil 4-6: DLPFC uyarımı için kafa modeli [113]. ....	158
Şekil 4-7: Motor korteks uyarımı için kafa modeli [113]. ....	159
Şekil 4-8: Oksipital uyarım için kafa modeli [113]. ....	160
Şekil 4-9: Uyarı dalga biçimi ve elektrot yerleşimi. ....	163
Şekil 4-10: Uyarı koşullarına bağlı olarak kalp hızı değişimi [118]. ....	165
Şekil 4-11: RE hastalarına uygulanan tDCS dalga şekilleri ve parametreleri [119]. .....	166
Şekil 4-12: tDCS uygulaması sırasında RE hastası. ....	167
Şekil 4-13: RE anatomi ve elektrofizyoloji bulguları [120]. ....	167
Şekil 4-14: Katodal uyarım sonrasında hastalarda nöbet sıklığının değişimi [120]. .....	168
Şekil 4-15: LGS hastalarında tDCS ile nöbet sıklığı değişimleri [121]. ....	169
Şekil 4-16: MTLE-HS hastalarında tDCS elektrotları yerleşimi ve kafa modeli [122]. ....	170
Şekil 4-17: MTLE-HS hastalarında nöbet sıklığı değişimi [122]. ....	170

Şekil 4-18: Bellek çalışması için deney tasarımı [123]. .....	172
Şekil 4-19: 3-Geri ödevinde tepki süreleri [123]. .....	172
Şekil 5-1: Ngram görüntüleyicide tDCS sözcüğünün yıllar boyunca kullanımı. .....	173
Şekil 5-2: Ngram görüntüleyicide tDCS ve TMS sözcüklerinin karşılaştırılması. .....	174
Şekil 5-3 Google Trends ile tDCS ve TMS sözcüklerinin arama geçmişi. ....	174
Şekil 5-4: Google Trends ile tDCS ve TMS sözcüklerinin coğrafi ilgisi.....	175
Şekil 5-5: Nöroviseral entegrasyon modeli [132]. .....	180



## SEMBOLLER / KISALTMALAR LİSTESİ

AC	alternatif akım
BJT	bipolar bağlantı transistörü
BOS	beyin omurilik sıvısı
CE	Conformité Européenne ( <a href="https://ec.europa.eu/growth/single-market/ce-marking/">https://ec.europa.eu/growth/single-market/ce-marking/</a> )
CES	kraniyel elektriksel uyarım
CPT	sürekli performans testi (continuous performance test)
CPT	soğuk testi (Cold Pressor Test)
DAC	sayısal analog dönüştürücü
DLPFC	dorso lateral prefrontal korteks
EA	Elektro anestezi
ECT	elektro konvülsif terapi (Electro Convulsive Therapy)
EEG	elektro ensefalografi
ES	elektro uyku (Electro Sleep)
FDA	gıda ve ilaç kurumu (A.B.D.)
FEA	sonlu ögeler çözümlemeleri
FEM	sonlu ögeler yöntemi (finite element methods)
FFT	Fast Fourier Transform
fMRI	fonksiyonel MRI
GUP	görsel uyarılmış potansiyelleri (VEP)
HD-tDCS	yüksek tanımlı transkraniyal doğru akım uyarımı
HF	yüksek frekanslı
HRV	kalp hızı değişkenliği (Heart Rate Variability)
IS	girişimli uyarım (Interference Stimulation)
IVIg	intravenöz immunoglobulin
LCD	sıvı kristal gösterge
LED	ışık yayan diyot
LF	düşük frekanslı
LGS	Lennox-Gastaut Sendromu
makeLab	madde ve akıl etkileşimleri laboratuvarı
MEG	magnetoensefalografi
MEP	uyarılmış motor potansiyeli
MIPS	saniyede milyon komut

mM	mili molar
MOSFET	metal oksit alan etkili transistör
MRI	manyetik rezonans görüntüleme
mtDCS	kafatasıgeçişli kiplenmiş doğru akım uyarımı (modulated tDCS)
MTLE-HS	hipokampal sklerozlu mesial temporal lob epilepsisi
NET	nöroelektrik terapi
NMDA	N-methyl-D-aspartate
NV	vagus siniri
OC	oksipital korteks
OİP	olaya ilişkin potansiyeller (ERP)
OLED	organik LED
PCB	baskılı devre kartı
PET	pozitron salım kesitçizisi
PWM	darbe genişlikli modülasyon
RAM	rassal erişimli bellek
RE	Rasmussen ensefalitisi
RISC	indirgenmiş komut takımı bilgisayarı
rTMS	yinelemeli TMS
SMR	sensorimotor ritmi
SPI	dizisel kapı arayüzü
SSRT	stop signal reaction time
SWO	yavaş dalga salınımı
tACS	transkraniyal alternatif akım uyarımı
TCES	transkutan kraniyel elektriksel uyarım
TCET	transserebral elektroterapi
tDCS	transkraniyal doğru akım uyarımı (Transcranial Direct Current Stimulation)
TMS	kafatası geçişli manyetik uyarım (Transcranial Magnetic Stimulation)
tRNS	transkraniyal rassal gürültü uyarımı
tSDCS	transkraniyal sinüzoidal doğru akım uyarımı
tSMS	transkraniyal statik manyetik alan uyarımı
UP	uyarılma potansiyeli
USB	evrensel dizisel veriyolu
VNS	vagal sinir uyarımı

## ÖZET

Kurt, A. (2021). Kafatasıgeçişli Elektriksel Beyin Uyarımında Kipleme Teknikleri. İstanbul Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizyoloji ABD. Doktora Tezi. İstanbul.

Beynin kafatası dışından elektriksel olarak uyarılması, nörofizyolojik araştırmalarda, bilişsel sinirbilimde, nörolojik hastalıkların sağaltımında kullanılabilecek kolay erişilir, basit ve kullanışlı bir yöntem olarak değerlendirilmektedir. Beyin dokusundan geçen akımın nöronal ateşlemeyi kolaylaştırıp zorlaştırabilecek elektrik alanı oluşturabilmesine dayandırılan bu yöntem iyileştirilebilir ve uygulamaları sınanabilir olduğu için bir araştırma programı kurgulanmıştır. Değişik akım kipleme tekniklerini kullanabilmek için modüle edilmiş elektriksel beyin uyarıcıları tasarlanmıştır. Bu uyarıcı aygıtlarla atılabilirlik ölçümleri, bellek araştırmaları, ağrı ve duyu modülasyonu, epilepsi sağaltımı araştırmaları yapılmıştır.

Bu araştırma çalışmalarının özgün katkısı, uyarım tekniği olarak genliği modüle edilmiş doğru akım kullanmak, bunu sağlayacak aygıtlar tasarlamak, deneysel araştırmalarda kanıtları güçlendirecek sahte uyarım denetimcisi geliştirmek olmuştur.

Klinik ve temel araştırmalarda olumlu sonuçlarla birlikte, yararlılığı sorgulanabilecek, başarısız sonuçlar da gösterilmiştir. Kiplemeli beyin uyarımının literatürdeki benzer araştırmalardan farkı gösterilmiş, ancak kafatası geçişli uyarım tekniklerinin geliştirilmiş deneysel kurgular, kanıtlanabilir hipotezler ve geniş katımlı çalışmalarla sınanması gerektiği görülmüştür.

Anahtar Kelimeler: sinirbilim, beyin uyarımı, elektriksel uyarım, ağrı, epilepsi, bellek, tDCS, sahte uyarım, elektronik tasarımı, beyin modelleri

Bu çalışma, Tübitak tarafından

TBTAK Proje No: **113S302** ile kısmen desteklenmiştir.

## ABSTRACT

Kurt, A. (2021). Modulation Techniques in Transcranial Electrical Brain Stimulation. İstanbul University, Institute of Health Science, Department of Physiology. Ph.D. Thesis. İstanbul.

Noninvasive transcranial electrical stimulation of the brain is accepted as a simple, useful, and affordable method in neurophysiology research, cognitive neuroscience and treatment of neurological diseases. Current flowing through the brain generates an electric field that is enough to increase or decrease the excitability of the tissue. We have decided to improve and test applications of this method and started a research program for this purpose. In order to be able to test our hypothesis about the improvement of the method through novel modulation techniques, we have designed modulated transcranial direct current stimulators. We have used those devices in our research at makeLab to question the effectiveness of modulation techniques in impulsiveness, memory research, pain and perception, and epilepsy treatment.

Original contribution of our research activities to the scientific literature is to use the amplitude modulated direct current for transcranial brain stimulation, to design and build devices for that purpose, developing and building a sham generation and coding-decoding system in order to improve the statistical reliability of analysis and experimental setup.

In addition to the positive results in neurophysiology and clinical neurology research, we have ended with failed experiments and questionable results which we shared with the scientific community. We demonstrated the differences of modulated transcranial electrical stimulation applications with reference to the similar research reported in the scientific literature and concluded with a suggestion that requires testing of transcranial stimulation techniques with improved experimental protocols, provable hypothesis and wider participation.

Key Words: Neuroscience, tDCS, electrical brain stimulation, pain, epilepsy, memory, sham stimulation, electronic design, brain modelling.

The present work was partially supported byTübitak through TBTAk Project No: **113S302**

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

*“If you’re going to find these things out [deep secrets of the natural world] you’ve got to get in there and you’ve got to have, at your disposal, the physical tools necessary. ...An engineer is a man who has to deliver the goods. And that’s what I wanted my instruments to do. So I could learn how to make my measurements.”*

Abraham, Tara. *Rebel genius: Warren S. McCulloch's transdisciplinary life in science*. MIT Press, 2016. p155

Kafatası geçişli elektriksel beyin uyarımı, 2000 yılında Paulus ve Nitsche’nin Journal of Physiology dergisinde yayınladıkları çalışmayla yeniden güncel araştırma konuları arasına girdi [1]. Transkraniyal olarak uygulanan zayıf elektrik akımlarının serebral uyarılabilirlikte yerel değişimlere etkisi incelenmişti. Böylesi teknikler, durağan membran potansiyelinin modülasyonu çalışmalarında gösterilmiş ve kullanılmıştı. Bullock ve Terzuolo, kerevit (crayfish) üzerinde yaptıkları deneylerde gerilim gradyanı altında nöron ateşlemesi ve etkinliklerini araştırdıkları makalelerinde, çok düşük gerilim farklarında bile nöron etkinliğinin modüle edilebileceğini gösterdiler [2]. Genel olarak, serebral uyarılabilirlik katodal uyarımla ketlenirken, anodal uyarım uyarılabilirliği artırmaktadır.

Güncel nörofizyoloji verileri ve elektromanyetik alanlarla sinir dokusunun etkileşimine yönelik gelişkin bilgiler, beyin uyarımı için daha incelikli, daha nitelikli ve çözümlenebilir çalışmaların önünü açtı. Beyin uyarımı teknikleri denetimsiz ve ölçümlenmesi güç, ancak tepkiselliği yüksek elektro konvülsif terapi (ECT -Electro Convulsive Therapy) uygulamalarından, daha yerelleştirilebilir ve uyarı şiddeti daha denetlenebilir kafatası geçişli manyetik uyarıcılarla (TMS) hem fizyoloji araştırmalarında hem de nöroloji kliniğinde yer edindi. Doğru akımla uyarım yöntemi ise erişilebilir, yaygınlaşabilir bir aygıt tasarımını olanaklı kıldı. Öncü çalışmalarla [1], [3], [4], bu tekniğin nörolojik hastalıklarda sağaltıma yönelik faydası tartışılırken, sağlıklı bireylerde zihinsel ve motor başarımı artıran sonuçları ilgi odağı oluşturdu [5], [6], [7], [8].

Bu tezin konusu, beynin doğru akımla uyarılmasının, ölçülebilir nesnel sonuçlarını ve deneysel yöntemleri araştırmak, bunun için gerekli donanımı geliştirmek ve uyarım mekanizmasını anlamaya çalışırken nörolojik faydasını da sorgulayacak bir araştırma programını başlatmaktı. Bu amaçla, S. Karamürsel önderliğinde, çalışma arkadaşlarımla birlikte I.Ü. İ.T.F. Fizyoloji A.D. altında makeLab (madde ve akıl etkileşimleri laboratuvarı) adındaki araştırma laboratuvarını kurduk. Beyin uyarım teknikleri ve elektronörofizyolojik ölçümleri yapabileceğimiz, klinik araştırmaları yürütebileceğimiz laboratuvar altyapısını donanım, yazılım ve kitaplığıyla birlikte hazırladık.

Tezin amacı, kiplenmiş doğru akım kullanarak kafatası geçişli beyin uyarımını iyileştirmek, sinir dokusunun uyarılabilirliğini/ ketlenebilirliğini daha iyi denetleyebilme yöntemini araştırmaktır.

mtDCS (modulated transcranial direct current stimulation/ kafatası geçişli kiplenmiş doğru akım uyarımı) yöntemini nesnel olarak değerlendirmek için planladığımız araştırma programının akışı şöyledir:

1. İnsan deneklerde kullanılacak standartlarda, modüle edilebilir akım kaynağı tasarımı ve kurulumu.

2. Sağlıklı gönüllülerde, kiplenmiş elektriksel uyarımın etkisini gözleyip çözümleyebileceğimiz bir deney kurgulanması ve bu deney düzeneğinin hazırlanması.

3. Nöroloji A.D. ile, özellikle epilepsi ve ağrı araştırmalarında mtDCS girişiminin faydasını ve kullanılabilirliğini araştırmak.

4. Transkraniyal doğru akım uyarıcısı (tDCS -Transcranial Direct Current Stimulation) ve mtDCS uygulamalarında etki ve yararlanımın sorgulanabileceği deneylere katkı ve katılımda bulunmak.

5. Bu süreçler boyunca, bulgular ve gereksinimlere dayanarak yeni uyarım aygıtlarının ve ölçüm düzeneklerinin tasarlanma ve kurulma döngüsünün sağlanması.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Beyin ve sinir sisteminin elektrikle uyarımı



**Şekil 2-1: Caroline ve Jose M.R. Delgado Maymun beynine yerleştirdikleri elektrotlarla, laboratuvarında [9].**

Elektrikle beyin uyarımının çok eski tarihi olsa da, buna anlamlar yükleyerek, beklentilerini şekillendirip bir araştırma programına dönüştüren Delgado'dur (Şekil 2-1). Yale Üniversitesi'nde 1970'lerde yaptığı çalışmalarla "insanların kendi zihinsel işlevlerini etkileyip değiştirebildiği yeni bir dünya" oluşturabilmenin yolunu çizdiğini söyler. 1950 -1974 yılları arasında yaptığı çalışmalarda, beyine gömülmüş elektrotlarla elektriksel uyarım teknikleri ve aygıtları geliştiren Delgado, kafatası dışından manyetik uyarım aygıtları da yapıp denemişti. İnsanların kendi beyinlerini kontrol etmek ve davranışlarını biçimlendirebilmelerini sağlayacak bir teknolojik altyapıyı vurgulasa da, başlangıç amacının lobotomiye alternatif bir tedavi yöntemi olduğunu

söylüyordu. 1990'larda, beyin uyarıcı aygıtların daha da gelişip yaygınlaşacağı, klinikte daha çok kullanılabileceğini ancak tahribatsız/ girişimsel olmayan uyarıcı sistemlerin gelişmesi gerektiğini belirtmişti [9][10][11].

Delgado, elektriksel beyin uyarımıyla primatlarda karmaşık davranışlar oluşturabilmeyi de gösterdi. Bunun yanı sıra, beyine elektrot gömerek epilepsi ve başka zihinsel hastalıkların tedavisi için öncü çalışmalar da gerçekleştirdi. Çok eleştirilse de, çalışmaları derin beyin uyarımı gibi yeni modülasyon tekniklerine de yol açtı [12].

Fregni ve arkadaşlarının derlediği çalışmalarla, 1960 ve 1998 yılları arasında yapılan tDCS çalışmalarının, modern tDCS uygulamalarına göre farklılıkları vurgulanmıştır. Daha çok, güç kaynağı olarak sıradan pillerin kullanıldığı, zamanlama ve elektrot seçiminde standardizasyonun olmadığı bu çalışmalar çelişik sonuçlara neden olmuştur. Gerilim kaynağıyla uyarılan beyin, elektrot-deri arayüzü direncindeki farklılıklar, doku direncindeki değişimler nedeniyle denekler arasında ve zamana bağlı olarak akım değişimi göstermektedir. Bu da, uyarımın şiddetinde farklılıklara neden olmaktadır. Ölçekleme ve dozlama ölçümlenemeyeceği için, karşılaştırılabilir uygulamalar sorunu çıkmaktadır. Elektrot alanlarının küçüklüğü ve değişkenliği de bir diğer sorundur. Böylece, yinelenebilir ve karşılaştırılabilir uygulamaların başladığı 2000li yıllara kadar, tDCS güvenilir bir yöntem olarak görülmemiştir [4].

tDCS'nin temel varsayımı, zayıf akımlarla oluşturulan gerilim gradyanında nöron ateşlenebilirliğinin modüle edilebilmesidir. Bu, ilk ayrıntılı fizyolojik kanıtlarını Bullock ve Terzuolo'nun 1956'da yayınladıkları makalede bulduğumuz bir varsayımdır. Gerçi, matematiksel modellemeler dışında deneysel biyoloji ve fizyoloji çalışmalarıyla, değişik koşullarda nöron etkinliğinin modüle edilebilirliği hala sınanmaktadır.

Nitsche ve Paulus 2000'de yayınladıkları öncü çalışmalarında kafatasından geçirilen zayıf bir elektrik akımıyla motor korteksin girişimsiz olarak uyarılabileceğini gösterdi. TMS (transkraniyal manyetik uyarım) ile, uyarılabilirliğin %40'a kadar artırılabilirdiğini, akım uyarımından sonra bir kaç dakika bu durumun sürdüğü anlaşıldı. Anodal uyarım uyarılabilirliği artırırken, katodal uyarım ketlemeye neden oluyordu. Akım şiddeti ve süresi de uygulama sonrası etkilerin gücünü ve süresini belirliyordu. Bu etkilerin büyük olasılıkla membran kutuplanmasının değişimiyle doğduğu söylenebilir. Bu basit yöntem onlarca yıldır bilinmesine karşın insanlı araştırmalarda neden yaygınlaşmamıştır? Nitsche ve Paulus bunun yinelenemeyen protokoller, serebral uyarımı modüle edemeyecek güçte akım şiddeti ve sürelerde uygulamaların denenmesine bağlıyor. Bazı muğlak alanlarda kullanımı zaman zaman yayınlansa da, ana akım araştırma konusu haline gelmesi bir çok bileşenin etkileşimi ve Nitsche ve Paulus'un kararlı öngörülerıyla başlamıştır [1].

Kavramsal ve teknolojik olarak çok basit bir uygulama olan tDCS, Pascual-Leone tarafından, gelişmekte olan ülkelerde pahalı anti-depresan ilaçlar yerine kullanılabilecek bir tedavi aracı olarak önerilmiştir. Ancak Sachdev bunu berbat bir fikir olarak görmektedir. Etkin bir tedavi olarak önermeden önce, süregiden araştırmaların sonuçlarını beklemek ve tDCS'nin etkisini çok daha iyi anlamak gerektiğini yazmaktadır. "Gelişen ülkelerdeki depresyon hastalarının araba akülerini söküp alınlarına bağlamalarını da engellemeliyiz" diye esprili bir uyarı yapar. Bu uyarı komik bir ifade içerse de, aslında bilinçsizce ve denetimsizce beyin uyarıcı pratiklerin yaygınlaşmasına önlemler alınmasını gerektiren bir toplum sağlığı sorununa işaret etmektedir [13].

## 2.2. Beyin Uyarımı Nesneleri: Alanlar, Parçacıklar, Dalgalar

Beyni uyarmak, sinir sistemi ögelerinin etkinliğini değiştirmek için fiziksel süreçleri/ işlemleri kullanmak gerekir. Bunların temelleri, maddeyle etkileşimi sağlayan dört evrensel kuvvete dayanır. Kimyasal, dolayısıyla biyolojik süreçleri belirleyen elektromanyetik kuvvet, sinir hücreleriyle etkileşimin aracıdır (Şekil 2-2). Elektromanyetik etkileşimle doğan ve gündelik yaşamımızın en baskın görüngüsü kuvvet ve kütlelerin etkileşimidir. Bu da Newton'un hareket yasaları, yani klasik mekanikle kurgulanır. Newton, Philosophiæ Naturalis Principia Mathematica (1687) adlı başyapıtında, modern bilimin aslında temellerini atar ve doğa yasalarının gözlemle ve deneylerle kanıtlanmasını sağlayacak kuramsal yapıyı oluşturur.

Name	Integral equations	Differential equations	Meaning
Gauss's law	$\oiint_{\partial\Omega} \mathbf{E} \cdot d\mathbf{S} = \frac{1}{\epsilon_0} \iiint_{\Omega} \rho dV$	$\nabla \cdot \mathbf{E} = \frac{\rho}{\epsilon_0}$	The electric field leaving a volume is proportional to the charge inside.
Gauss's law for magnetism	$\oiint_{\partial\Omega} \mathbf{B} \cdot d\mathbf{S} = 0$	$\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$	There are no magnetic monopoles; the total magnetic flux piercing a closed surface is zero.
Maxwell-Faraday equation (Faraday's law of induction)	$\oint_{\partial\Sigma} \mathbf{E} \cdot d\boldsymbol{\ell} = -\frac{d}{dt} \iint_{\Sigma} \mathbf{B} \cdot d\mathbf{S}$	$\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t}$	The voltage accumulated around a closed circuit is proportional to the time rate of change of the magnetic flux it encloses.
Ampère's circuital law (with Maxwell's addition)	$\oint_{\partial\Sigma} \mathbf{B} \cdot d\boldsymbol{\ell} = \mu_0 \iint_{\Sigma} \mathbf{J} \cdot d\mathbf{S} + \mu_0 \epsilon_0 \frac{d}{dt} \iint_{\Sigma} \mathbf{E} \cdot d\mathbf{S}$	$\nabla \times \mathbf{B} = \mu_0 \left( \mathbf{J} + \epsilon_0 \frac{\partial \mathbf{E}}{\partial t} \right)$	Electric currents and changes in electric fields are proportional to the magnetic field circulating about the area they pierce.

Maxwell Denklemleri, Elektriksel ve Manyetik etkilerin aralarındaki ilişkileri belirleyen ve en önemli birleşik alan kuramlarından biridir. Geçerliliği sınanmış, görecelik kuramlarıyla ve kuantum kuramlarıyla uyumluluğu araştırılmıştır. En güncel hali ve kuantum mekaniksel betimlemesi QED -Kuantum Elektrodinamiğidir.

1.  $\nabla \cdot \mathbf{D} = \rho_V$
2.  $\nabla \cdot \mathbf{B} = 0$
3.  $\nabla \times \mathbf{E} = -\frac{\partial \mathbf{B}}{\partial t}$
4.  $\nabla \times \mathbf{H} = \frac{\partial \mathbf{D}}{\partial t} + \mathbf{J}$

Şekil 2-2: Maxwell Denklemleri

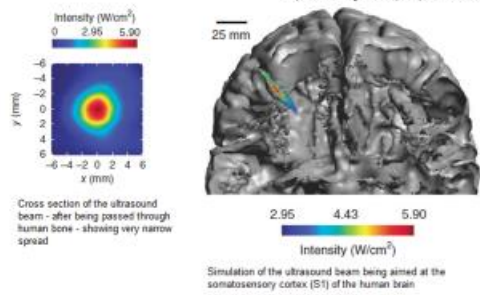
Klasik mekanik teknikleriyle beyin uyarımı fiziksel büyüklükleri olan madde parçacıklarının uyguladığı kuvvetlerle, sinir hücrelerinin çalışma

parametrelerinin değiştirilmesidir. Örneğin, kafatası üzerine damlacık püskürtülmesi –banyo, duş, vb. Ya da uçbirim organlarının (distal sensory or motor organs) mekanik uyarımı. Parmak uçlarının mekanik uyarımı ile motor kortekste sinirsel etkinliğin artırılması, çevre beyin bölgelerinde endükleme sağlanması, masaj teknikleriyle bu tür etkilerin sağlanması sayılabilir. Beyin dokusunun hedeflenerek uyarılması için güncel araştırma konularından biri de düşük şiddette ultrasonik dalgalar kullanmaktır. Bu uyarının fizyolojik nedenleri henüz tam olarak açıklanmamışsa da, çift katmanlı membranda geçiş kavitasyonu etkin olabilir. Karmaşık bir elektromekanik etkileşimle, membran kapasitansındaki değişimin oluşturduğu akımlarla sinir uyarımı sağlandığı söylenebilir (Şekil 2-3).

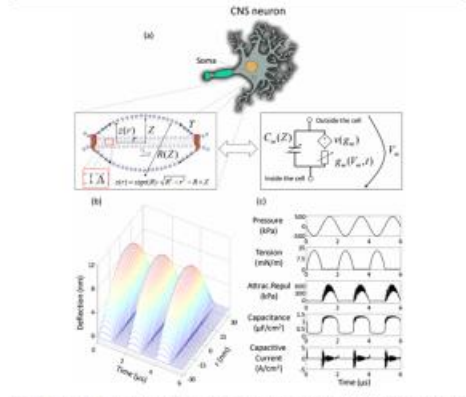
Sinir uyarımında termodinamik etkileşimi gözlediğimiz yer, darbeli kızılaltı laser ışınının periferel sinirlerde ve kardiyomiyosit kültür hücrelerindeki aksiyon potansiyeli oluşturmalarıdır. Bu sürecin mekanizmaları ayrıntılarıyla bilinmese de, başlangıç açıklamalarından biri, kızılaltı ışının su tarafından soğurulmasıyla oluşan genleşmeye bağlı yerel membran kapasitansı değişimi ve aksiyon potansiyeli oluşturacak akımlar üretmesidir (Şekil 2-4). Bu yönemin çekici tarafı, genetik veya kimyasal değişimler, hazırlıklar gerektirmeden sıradan dokularda çalışabilmesidir.



## Kuvvet ve kütlelerin etkileşimi.



MICHAEL PLEKSN, SHY SIRGHAM, AND EITAN KIMMEL, PHYS. REV. X 4, 011004 (2014)



Intramembrane Cavitation as a Mechanism for Ultrasonic Brain Stimulation, Michael Plekxin, Eitan Kimmel Phys. Rev. X 4, 011004 –January 2014  
W. Legon, T. Sato, W. Tyler Nature Neuroscience 17, 322–329 (2014) doi:10.1038/nn.3620

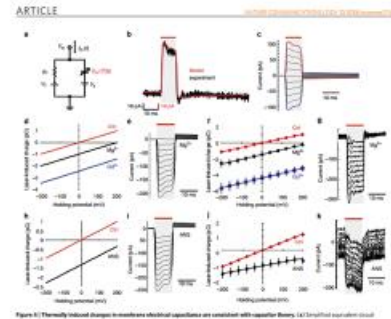
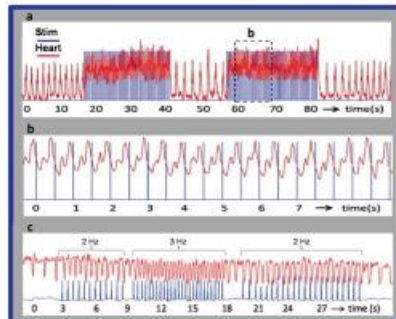


## Şekil 2-3: Beyin uyarımında klasik mekanik teknikleri.



## İstatistiksel Mekanik: Lord Kelvin ve Boltzmann

Optik sinir uyarımının yöntemlerinden biri, kızılaltı bölgede laser ışını kullanmaktır. Genetik ya da kimyasal ön hazırlık gerektirmeden sinir veya kas uyarımı sağlanabilir. Mekanizmasının henüz tam anlaşılmasına karşın, ısıll etkilerle hücre zarındaki boyutsal değişimin kapasitans modülasyonuna neden olduğunu gösteren çalışmalar vardır.



Jenkins MW, Duke AR, Gu S, et al. Optical pacing of the embryonic heart. Nature photonics. 2010;4:623–626. doi:10.1038/nphoton.2010.166  
Shapiro MG, Homma K. Infrared light excites cells by changing their electrical capacitance. Nature Communications 3:736 (2012)



## Şekil 2-4: Beyin uyarımında termodinamik yöntemler.

Elektromanyetik alanlarla dokunun etkileşimi önemli bir araştırma alanıdır. Klasik elektromanyetik teorisinin çok kesin olması, hesaplama yöntemlerinin gelişkinliği, ve tıptaki kullanımının yüz yılı aşkın olması bu alanı daha olgunlaşmış bir konumda tutuyor. Elektromanyetik alanlarla beynin/ sinir sisteminin etkileşimi de kısmen bu nedenle daha iyi anlaşılmıştır. Maxwell denklemlerinin fizyolojik yapılarla etkileşimi diferansiyel denklem kümelerinin çözümünü gerektirir. Burada fizyologlar açısından doğru ve gerçekçi çözüme ulaşmanın yolu doku özelliklerini ve yapısını anlayabilmek ve betimleyebilmektir. Sayısal olarak tanımlanan dokularda elektromanyetik alan dağılımının hesapları böylece daha doğru olacak ve erçeklilikle örtüşecektir (Şekil 2-5). Elektriksel beyin uyarım mekanizması karışıktır. Fizyolojik ve matematiksel yöntemlerle modellenerek anlaşılmaya çalışılabilir. Uyarılan nesnenin –beynin- elektriksel özelliklerine bağlı olarak uyarı şiddeti ve yöresi değişecektir. Kullanılan basit modeller uyarımın elektron akımına bağlı oluşan elektriksel alanda sinir hücrelerinin etkinliğinin artışı ya da azalmasına neden olduğunu öngörür (Şekil 2-6). Daha karmaşık modeller/ hipotezler kimyasal iyonların/ nörotransmitterlerin iletimini de içerir. Her durumda etkin yapı:

- Güç kaynağı
- Yüzey/ deri –elektrot yüzeyi
- Çeşitli doku tabakaları
- Hedef doku/ beyin parçasından oluşur.



## BiyoElektroManyetizma

BIOELECTROMAGNETISM			
	A) BIOELECTRICITY	B) BIOELECTROMAGNETISM (BIOMAGNETISM)	C) BIOMAGNETISM
MEASUREMENT OF FIELDS	Electric field from bioelectric source? $N_{ex} = \int \rho_{ex} dV$	Magnetic field from bioelectric source? $N_{em} = \int \rho_{em} dV$	Magnetic field from magnetic material? $N_{em} = \int \rho_{em} dV$
STIMULATION AND MAGNETIZATION	Electric stimulation with electric field $\rho_{em} = \rho_{ex}$	Electric stimulation with magnetic field $\rho_{em} = \rho_{ex}$	Magnetization of material $\rho_{em} = \rho_{ex}$
MEASUREMENT OF INTRINSIC PROPERTIES	Electric measurement of electric impedance $Z = \int \rho_{ex} dV$	Magnetic measurement of electric impedance $\rho_{em} = \rho_{ex}$	Magnetic measurement of magnetic susceptibility $\rho_{em} = \rho_{ex}$

THEORY	INSTRUMENTATION	DETECTORS	STIMULATION	MEASUREMENTS
The Maxwell Equations The Lorentz Force Law The Continuity Equation The Helmholtz Theorem The Poisson Equation The Laplace Equation The Dirac Delta Function The Green's Function The Fourier Transform The Legendre Polynomials The Spherical Harmonics The Bessel Functions The Legendre Polynomials The Spherical Harmonics The Bessel Functions	Electroencephalogram (EEG) Magnetic Resonance Imaging (MRI) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Magnetic Resonance Tomography (MRT) Magnetic Resonance Angiography (MRA) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Magnetic Resonance Tomography (MRT) Magnetic Resonance Angiography (MRA)	Electroencephalogram (EEG) Magnetic Resonance Imaging (MRI) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Magnetic Resonance Tomography (MRT) Magnetic Resonance Angiography (MRA) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Magnetic Resonance Tomography (MRT) Magnetic Resonance Angiography (MRA)	Electroencephalogram (EEG) Magnetic Resonance Imaging (MRI) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Magnetic Resonance Tomography (MRT) Magnetic Resonance Angiography (MRA) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Magnetic Resonance Tomography (MRT) Magnetic Resonance Angiography (MRA)	Electroencephalogram (EEG) Magnetic Resonance Imaging (MRI) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Magnetic Resonance Tomography (MRT) Magnetic Resonance Angiography (MRA) Magnetic Resonance Spectroscopy (MRS) Magnetic Resonance Tomography (MRT) Magnetic Resonance Angiography (MRA)

Jaskko Malmivuo & Robert Plonsey: Bioelectromagnetism - Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, Oxford University Press, New York, 1995



Şekil 2-5: Dokuda elektromanyetik etkiler ve etkileşimler.



## Elektriksel Uyarım

Maxwell Denkleminin makroskopik çözümleri Ohm Yasasına indirgenebilir:

$$\vec{J}_f = \sigma \vec{E} \Rightarrow \vec{V} = \vec{i} \cdot \vec{R}$$

Diğer taraftan, Einstein'in özel görecelik kuramı ile  $\vec{B} \Leftrightarrow \vec{E}$  ayar dönüşümü tanımlanarak elektriksel ve manyetik alanların özdeşliği gösterilebilir.

Elektriksel uyarım:

- maddesel parçacıklar
- elektronlar,
- İyonların iletimiyle sağlanabilir.

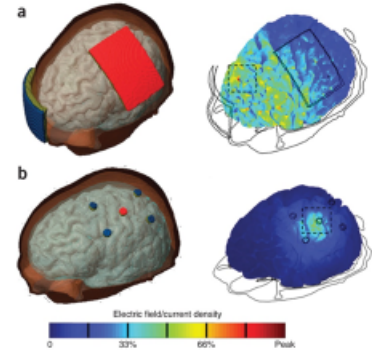
Maxwell Denklemlerinin çözümlerinden «elektriksel alan» tanımını bulabiliriz:

$$\vec{F} = q(\vec{E} + \vec{v} \times \vec{B})$$

eğer  $\vec{B} = 0$

$$\vec{F} = q * \vec{E}$$

Böylece statik veya dinamik bir elektrik alanında, dışarıdan nesne akışı olmasa da, Ortamdaki yüklü nesnelere (iyonlar, yüklü hücreler, vb.) üzerinde kuvvet uygulanacağı görülür. Elektriksel alan uygulaması ile de beyin uyarımı gerçekleştirilebilir.



Gerard t Hooft (2008) Gauge theories. Scholarpedia, 3(12):7443, revision #141891  
Jean Zinn-Justin and Riccardo Guida (2008) Gauge invariance. Scholarpedia, 3(12):6267, revision #147396



Şekil 2-6: Elektriksel beyin uyarımının temeli.

Değişen manyetik alanlarla beyin uyarımı, kortekste elektron/ iyon akımları oluşturarak etki yaratır. Oysa, statik/ durağan manyetik alanda etki mekanizması farklıdır. Deneysel çalışmalar yaygın olmasa da, statik alanların beynin uyarılabilirliğine etkisi değerli bir araştırma konusudur. tSMS (transkraniyal statik manyetik alan uyarımı), uygulamadan sonra bir kaç dakika kadar motor korteksin uyarılabilirliğini düşürür. Ama, insanlarda kullanıldığında, korteks 20mm uzağında olduğu için manyetik alan şiddetinin çoğu hedefe ulaşmayacaktır.

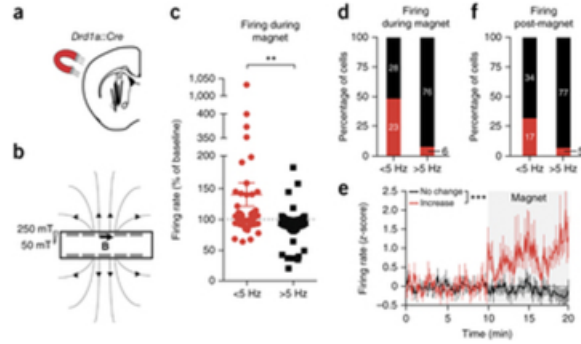
Sıradan neodimyum mıknatıslarla, durağan manyetik alanın etkisini ölçmek için yapılan çalışmalarda, bazı biyolojik sistemleri etkilediği gösterilmiştir. Zamana bağlı değişimi olmayan manyetik alanlarda endüklenen elektrik akımları oluşmamasına karşın, öncelikle sinaps üzerinde etki yaparak membran iyon kanallarının işlevini değiştirdiği sanılmaktadır (Şekil 2-7). Hayvansal preparatlardaki deneylerde, tSMS uygulamasından daha uzun süren etkiler de görülmüştür. Küçük mıknatıslar kullanılan tSMS teknikleri serebral uyarım için basit, acısız ve tersinir bir araç olabilir [14].



Maxwell Denklemlerinden Gauss yasası manyetik tek kutupluların olmadığını gösterir:

$$\vec{\nabla} \cdot \vec{B} = 0$$

Manyetik alan, birçok malzemeden bağımsız olarak ya da küçük bozulmalarla ötede oluşturulabilir. Durağan manyetik alan, Lorentz denklemiyle açıklanacağı gibi, beyin yapılarının modülasyonuna neden olabilir. Hareketli iyonların –ya da yüklü parçacıkların yönlenmesini sağlar.



Wheeler, M. A., & Guler, A. D. Genetically targeted magnetic control of the nervous system Nat Neurosci. Nature, 2016, advance online publication  
 Rivadulla C., Foffani G., Oliviero A. 2014. Transcranial Static Magnetic Field Stimulation of the Human Cortex. Neuromodulation 2014; 17: 438–442  
 Paulus W. Transcranial static magnetic field stimulation in man: making things as simple as possible? The Journal of Physiology. 2011;569(Pt 24):5917-5918



## Şekil 2-7: Statik manyetik alanlarla beyin uyarımı.

Transkranial manyetik uyarım insan beynini araştırmak ve nörolojide sağaltım için kullanımı artan güçlü bir girişimsiz (non-invasive) araçtır. Yüksek şiddette manyetik bir atım, korteksde elektrik akımı oluşturularak beyin hedef bölgesinde uyardırmaya veya ketlemeye neden olur. Motor kortekse hedeflenen bir TMS uyarımı bir kas seğirmesine veya hareket ketlenmesine yol açabilir. Oksipital (artkafa) korteksteki bir uyarım, görsel fosfenlere veya skotomaya neden olur. TMS'in uzun dönemli etkileri, çeşitli sağaltım uygulamaları için ümit vermektedir.

Yüksek manyetik alanın atımlı olması, yani kısa sürede büyük bir endüktör akımıyla verilmesinin nedeni, bu şiddetteki manyetik alanın sabit değerde sürdürülememesidir. O nedenle değişken manyetik alanı modülasyonla (örneğin sinüzoidal) sağlamak yerine, yüksek gerilimle doldurulmuş yüksek enerjili bir kapasitörü bir bobine boşaltarak üssel değişimli akım üretilir (Şekil 2-8). Binlerce amper değerine çıkabilen akım, bobin sarımları aracılığıyla yine üssel

değişen bir manyetik alan oluşturur. Bu manyetik alan değişimi, beyin katmanlarında, iyonlarla elektriksel iletimi olan dokuda bir elektrik akımı doğurur. Halka şeklinde sarımlar, bu sarımlara paralel akım halkaları oluşturur. Sekiz şeklindeki sarımlar, iki çemberin kesiştiği noktada odaklanan maksimum akımı oluşturur. TMS'in kortikospinal nöronları doğrudan uyardığı, ama sinaptik girişler yoluyla dolaylı etkilediği sanılıyor [15].

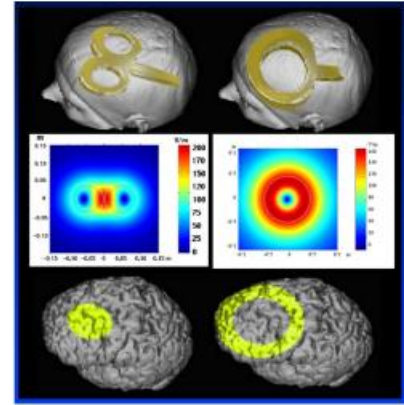
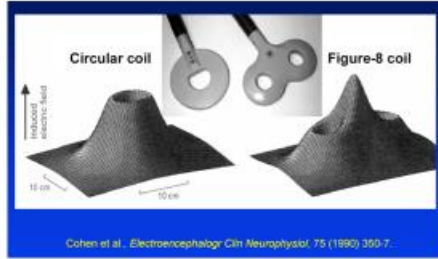


## Manyetik Alan Uyarımı

Maxwell Denklemlerinden Maxwell-Faraday yasası değişken manyetik alanlarla endüklenen elektrik alanlarını anlatır:

$$\vec{\nabla} \times \vec{E} = -\frac{\partial \vec{B}}{\partial t}$$

Değişken manyetik alanlar, TMS'de olduğu gibi çok yüksek genliklerde oluşturulduğunda, kafatası altında kısa zamanlı yüksek manyetik alanlar elde edilebilir. Endüklenen elektrik akımı yerel bir toroidal alanda sinir uyarımına neden olur.



Transcranial magnetic stimulation and the human brain, Mark Hallett *Nature* 406, 147-150 (13 July 2000)  
doi:10.1038/35018000  
[http://neurometrika.org/sites/default/files/uploads/images/2011/NOV%20CB%20JHU/Desmond\\_CB\\_TMS.pdf](http://neurometrika.org/sites/default/files/uploads/images/2011/NOV%20CB%20JHU/Desmond_CB_TMS.pdf)



Şekil 2-8: Kafatasıgeçişli manyetik alan uyarımı.

### 2.3. tDCS Teknikleri

Antal ve Paulus'un transkraniyal alternatif akım uyarımını değerlendirdiği tarama makalesinde, kortikal salınımları modüle edebileceğine vurgu yaparak, girişimsel olmayan beyin uyarımının kullanım alanlarını zenginleştireceğini örnekliyor. Bir rezonans frekansındaki uyarımla kortikal salınımları senkronize ederken, birkaç değişik frekansta uyarımla salınım senkronizasyonunun bozulacağı beklenebilir. Dikkat, motor performansı, uyarı şiddetine bağlı olarak motor korteksin uyarılması veya ketlenmesi sağlanabilir.

0.75 Hz-5kHz arasında frekanslarda verilen uyarılar, uyarım şiddeti, uyarım süresi, elektrot konumuna bağlı olarak değişik etkiler göstermiştir. Sinir ağlarının uyarılabilirliğinin modülasyonu ve salınım senkronizasyonunun etkilenmesi dışında, yüksek frekanslarda sinir zarındaki girişim etkileriyle uyarı mekanizmalarının da oluştuğu gösterilmiştir [6].



**Şekil 2-9: Elektriksel uyarı ile davranış denetimi [16].**

tDCS'ye benzeyen uygulamaların ilk biçimlerinden birinde Duchenne de Boulogne, yüz kaslarından doğru akım geçirerek gülmeye yarayan kasları uyararak "sahte" ve "gerçek" gülümsemenin farklarını yazdı (Şekil 2-9). Beyni ya da sinir hücrelerini değil, kasları uyardığı için buna elbette tDCS denilemez.

Birçok uyarı teknikleri gibi, tDCS de buluş, aşırı kullanım, yanlış kullanım ve daha gelişkin/ çağdaş yaklaşımların doğmasıyla ilginin yeniden canlanması süreçlerini yaşamıştır. Farmakolojik ve fizyolojik etkilerinin iyice anlaşılması, sağlıklı ve hasta insanlarda yararlanımın kanıtlanması koşullarıyla, yararlılık gösterdiği alanlar için kullanışlı bir teknik olabilecektir [16].

Düşük yeğinlikte kafaya uygulanan galvanik akımın sağaltıcı etkisine ilişkin ilk yayın 1804'de G. Aldini tarafından yapıldı. 27 yaşında bir çiftçinin 6 haftalık elektriksel uyarı tedavisinden sonra melankoliden tümüyle kurtulduğunu ayrıntıyla yazmıştır [17], [18].

tDCS etki mekanizmaları, anlık ve ardıl etkileri henüz tam olarak çözülmemiştir. Eşik altındaki çok düşük şiddette elektrik alanlarının nöronlar ve nöron ağları üzerindeki etkisi anlaşılabilir olmakla birlikte, yeni fizyoloji araştırmaları ve sayısal bilgisayar modelleriyle daha ayrıntılı bilgiler üretilmektedir.

Aksonal dinlenme membran potansiyelinin kutuplanması, akut etkiler arasındadır. Bunu sayarken, tDCS'nin verdiği çok düşük akımın beyin içerisinde doğrudan aksiyon potansiyeli oluşturamayacağını anımsamalıyız. Akut etkilere, anot ve katot bağlantısının katkısı, bu elektrotların beyin kutuplanmasını çift kutuplu (bipolar) bağlantı yoluyla yapmasıdır. Genellikle bu büyük elektrotların biri etkin elektrot, diğeri dönüş elektrodu olarak adlandırılır, beyin dışı bir bölgeye, ya da uyarım-nötral bir bölgeye bağlanır. Yeni bazı çalışmalar, başka bağlantıları da gündeme getirmiştir. Yüksek tanımlı denilen Laplasyan bağlantıda, merkezi bir elektrot çevresinde dört referans ya da dönüş elektrodu kullanılır. Daha odaklanmış bir elektrik alanıyla beyin dokusuna uyarı verdiği iddia edilmektedir.

Bu akut etki mekanizmalarına ilişkin bir diğere sorun aksonal modülasyon ve somatik öğretilerdir. Membran özellikleri ve geometrileri nedeniyle aksonların, soma ve dendritlere göre 2-3 kat daha fazla kutuplanarak daha duyarlı olduğu gösterilmiştir.

Bu varsayımları dikkate alarak, katodal tDCS'nin yalnızca "ketleyen", anodal tDCS'nin yalnızca "uyaran" olarak değerlendirilmesi doğru değildir. Bu değerlendirme, tDCS'nin somatodendritik odaklara, nöronlararasına ya da

aksonal sonlanmalara mı etkidiğine; elektrik alanına görece olarak bu yapıların uzamsal yönlenimlerine; patolojik durumlarına, ilaç etkileşimlerine bağlı olarak sonuç verecektir. Belli uyarım bölgeleri ve patolojilere bağlı olarak, anodal ya da katodal tDCS uyarımı ters biyolojik etkiler göstermeyebilir [19].

Bullock ve Terzuolo'nun 1956'da yayınladıkları öncü çalışmalarında kerevitin karın duyargaları ve istakozların kardiyak gangliyonlarını kullanarak elektrik alanında nöral modülasyonun etkilerini araştırmışlardı. Gözlemlerinden, aktif nöronların küçük elektrik alanlarına duyarlı oldukları, durağan bir elektrik alanının nöronal ateşleme frekansını değiştirebileceğini, sessiz bir nöronun ateşlenmesi için, etkin bir nöronun işlevlerinin modülasyonu için gerekenden daha yüksek elektrik alanlarına gerek olduğu, elektrik alanının nöronal morfolojiye görece yönelimi (kutuplanma eksenini) ateşlemenin güçlenmesini veya zayıflamasını belirleyeceği, kutuplanmanın optimal bir ekseninin ve eksenin de dönüşünün yanıtı belirleyeceğini kanıtladılar. Bu sonuçlar, elektriksel alanda nöron etkinliğini ilk gösteren ve ardından gelen araştırmalara yol açan temelleri oluşturdu.

Günümüze uzayan çalışmalar, tDCS'nin elektrot sayısı, konumu, büyüklüğü, polarizasyonu, uyarım şiddeti ve süresi gibi parametrelere bağlılığını gösterse de, motor fizyolojisi ve davranışa ilişkin tutarlı açıklamalar getirmekten uzaktır. Hücresel düzeyde tDCS etkisini anlamamıza ilişkin temel görüşlerimiz, hücre, devre, nöron ağları ve sistem düzeyindeki karmaşık karakterizasyonu daha iyi anlamamızla anlam kazanabilecektir [20].

tDCS'nin temel mekanizması, nöronal membran potansiyellerinin eşikaltı modülasyonudur. Elektriksel alanın nörotransmitter değişimleri, glial hücreler ve mikrodamarlar üzerine etkileri, enflamatuar süreçlere etkileri gibi ilgili diğer biyolojik etkileri de farmakolojik nöromodulatorlere benzer şekilde sürediden nöronal etkinliği modüle eder.

İnsanlar arası kafa büyüklüğü değişkenliği, ortak bir elektrot konumlama yöntemi kullanmayı gerektirir. Uluslararası 10-20 elektrot yerleştirme sistemi, manyetik rezonans görüntüleme (MRI) kullanan nöronavigasyon sistemleri, TMS uyarımlı MEP kullanan fizyolojik tabanlı yerleştirmeler gibi. Fizyolojik yanıtı dayalı yerleştirmeler, şimdilik motor ve duysal kortekste uygulanabilmektedir.

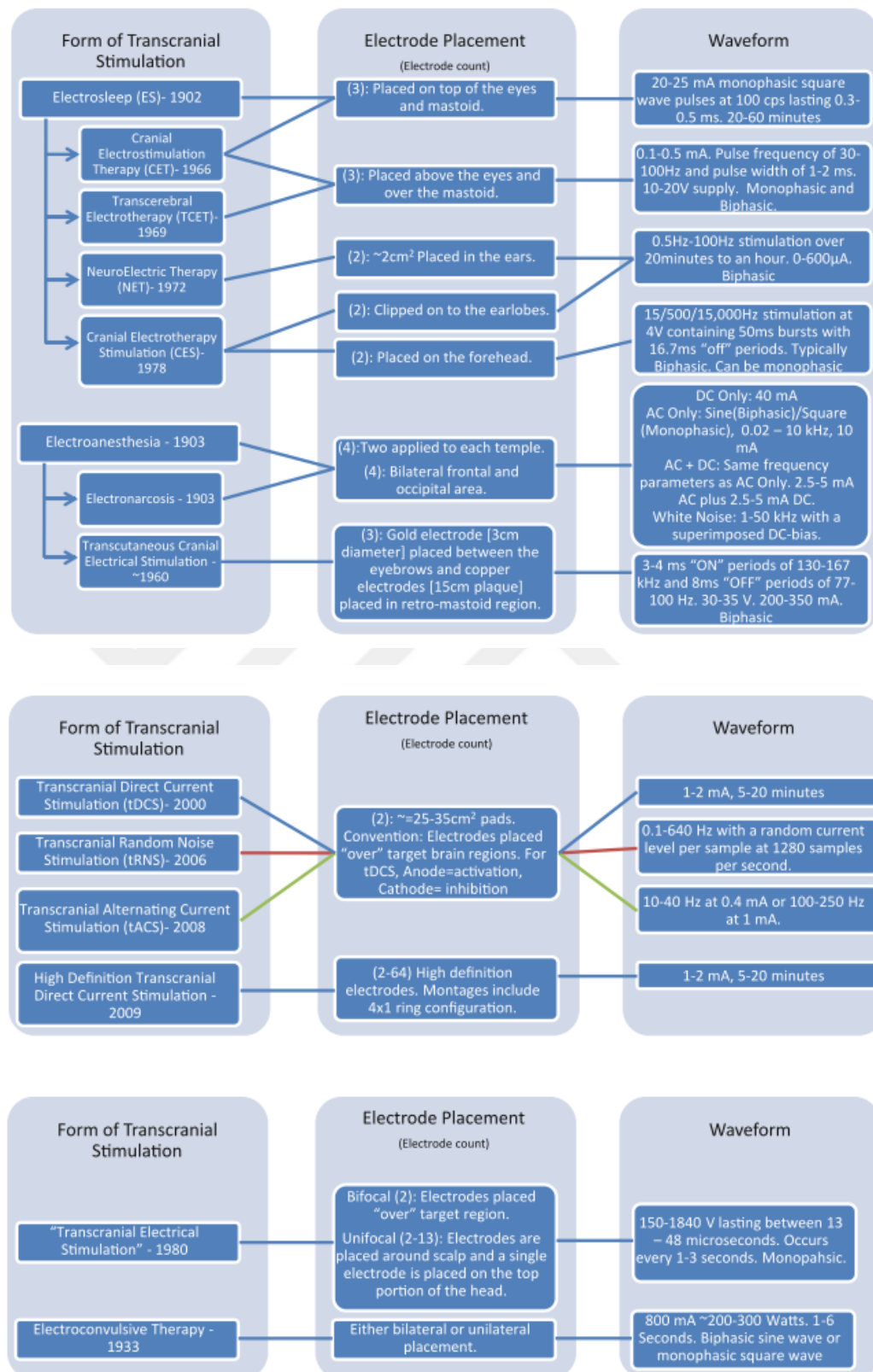
Kısa süren (10 dakikaya kadar) uygulama sonrası etkiler, 5 – 7 dakikalık tDCS uygulamasında gözlenmektedir. Nitsche ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda, motor korteksin katot elektroduyla 9 dakika uyarılmasında, veya anot elektroduyla 13 dakika uyarılmasında 1 saate varan süregen etkiler görülmüştür. Uyarı süresi veya şiddetini artırmak görece artışa neden olmazken uyarım etkilerini tersine döndürebilir. Daha uzun süren etkiler için, aralıklı olarak toplam süreyi uzatmak bir çözümdür. Motor korteks için yapılan bu öngörülerin, diğer beyin bölgelerinin uyarımında ve davranışa etkisini benzer çalışmalarla bulmak gerekir.

Plastisite oluşturan protokollerde katılımcıları körleştirmek için sahte uyarım kullanmak alışılmış yöntemdir. Gerçek bir uyarımda olduğu gibi yükselen ve inen uyarım akımı verilir, ancak birkaç saniye sürer. Denekler başlangıçtaki kaşıntı ve karıncalanma hissini duyarlar, ama kısa uyarım süresi nedeniyle süren etkilere neden olmayacağı varsayılır. Ani akım değişimiyle gözlenen fosfen duyumuysa, akım şiddetinin artan fonksiyonuyla engellenir. Elektrot altında oluşan eritema, uyarım akımıyla oluşan vazodilatasyona bağlı olup, güvenlik sorunu değildir.

Musluk suyuyla yapılan bir çalışma, fizyolojik salin solusyonuna göre deride yanıklar oluşturma riskini artırmıştır. Elektrot kremi kullanıldığında, deri ve elektrodun doğrudan temasını engelleyecek kalınlıkta bir tabaka uygulanması yerinde olacaktır [21].

Transkraniyal beyin uyarımının tarihine Bikson, Güleyüpoğlu ve arkadaşlarının makalesindeki sınıflandırmayla (Şekil 2-10) özetleyerek bakacak olursak, kraniyel elektriksel uyarım (CES), kraniyel elektro-uyarım terapisinden (CET), transserebral elektroterapi (TCET), ve nöroelektrik terapi (NET) ve ardından elektro uyku (ES) üzerinden geliştirilmiştir. Elektro anestezi (EA), değişik dönemlerde yeniden gündeme gelmiş, ve değişik dalga şekilleri önerileriyle transkutan kraniyel elektriksel uyarım (TCES), Limoge ve girişimli uyarım (IS) olarak kullanılmıştır. Kutuplayıcı ya da doğru akım uyarımı, transkraniyal doğru akım uyarımı, transkraniyal mikropolarizasyon ve yüksek tanımlı transkraniyal doğru akım uyarımı (HD-tDCS) yöntemleriyle güncel uygulamaları doğurmuştur. Elektroşok tedavisi, veya elektrokonvulsiv tedavi (ECT), daha odaklanabilir elektriksel nöbet uyarıcısına dönüşmüştür. Çağdaş uyarım teknikleri, transkraniyal alternatif akım uyarımı (tACS), transkraniyal sinüzoidal doğru akım uyarımı (tSDCS), ve transkraniyal rassal gürültü uyarımı (tRNS) tekniklerini içerir.

Uyarım tekniklerinin çoğu değişik zamanlarda kullanılmış olsalar da, güncel olarak tanımlanma nedenleri, uyarım dozu, ve kullanılan protokollerle getirdikleri yeni anlayıştır [22].



Şekil 2-10: Kafatasıgeçişli uyarı biçimleri, elektrot montajı ve dalga şekilleri [22].

tDCS oksipital korteks üzerine uygulandığında, görsel uyarılmış potansiyelleri (GUP -VEP) etkiliyor mu diye kutuplama yönüne bağlı yanıtlar araştırılmıştır. Bu, tDCS'nin yalnızca motor korteksde değil, oksipital korteksde de kutuplanmaya bağlı tersinir uyarım değişikliğine neden olduğunu göstermiştir. Endüklenmiş art etkilerin yalnızca uyarım süresine değil, polarizasyona da bağlı olduğu anlaşılmıştır. Katodal uyarımın daha etkili olduğu da görülmüştür. Katodal tDCS yeterli uyarı şiddeti ve süresiyle verildiğinde TMS ile uyarılmış motor potansiyeli (MEP) bir saate kadar sürecek kadar %30- %40 azaltırken, anodal uyarımın artırdığı gösterilmiştir.

tDCS'nin GUP verilerinde N70 bileşenini değiştirdiği, anodal uyarım genliği yükseltirken, katodal uyarımın düşürdüğü gözlenmiştir. Katodal uyarımın etkisi daha yüksek bulunmuştur. GUP modulasyonunda yalnızca Oz-Cz elektrot konumlandırmasının etkili olması, görsel korteksin akım akış yönüne bağlı olduğunu da gösteriyor [23].

Çağdaş tıbbi uygulamada elektroanaestezi, elektroterapi, ECT, tDCS gibi yöntemlerle kafatası üzerinden akım geçirme yöntemi kullanılıyorsa da, bunların etkili olması için beyin dokusundan akım geçmesi gerekir. Kafatası üzerinden ilerleyen akımın, beyin dokusunda nasıl ve nereye dağıldığı en önemli bilgiyi oluşturur. Akım dağılımının analitik veya deneysel gösterimini sağlayan bir yöntem önemli bir öngörü sağlayacaktır. Rush ve Driscoll'un kafanın üç küre modeliyle kafatası iletkenliği, kalınlığı kullanılarak beyne iletilen akım için bir çözüm önerilmiştir. Diğer yandan Miranda'nın öncü makalesiyle hesaplama çalışmaları başladıysa da, tDCS mekanizması gözetilmemiştir. Elektrik alanı, nöronlarla etkileşime girerek uyarılabilirliği nasıl değiştiriyor? Miranda grubunun çalışmaları, beyindeki 10mA/cm<sup>2</sup> akım yoğunluğuna karşılık 300mV/m elektrik alan şiddeti oluştuğunu, bunun da bir nöronu çok az polarize edebileceğini göstermiştir. 1mV transmembran potansiyeli oluşturan bu büyüklükteki elektrik alanı nöron uyarılabilirliğini etkileyebilir mi [24]?

Fizyolojik araştırmalarla gösterildiği gibi, doğru akım beyin dokusundan geerirken oluşan elektrik alanı, nöron membranında gerilim değişimine neden olmaktadır. Anodal uyarımda, elektronlar kafa üzerindeki elektroda doğru giderken, nöronları birkaç milivolt büyüklüğünde depolarizasyon durumuna doğru çeker. Bu da, nöronun çevreden gelen sinyallerle daha kolay ateşlenebilmesini sağlar. Katodal uyarımda, kafatası üzerindeki elektrottan salınan elektronlar tersi bir elektrik alanı oluşturarak nöronları hiperpolarize ederek gelen sinyallere karşı daha duyarsızlaştırır.

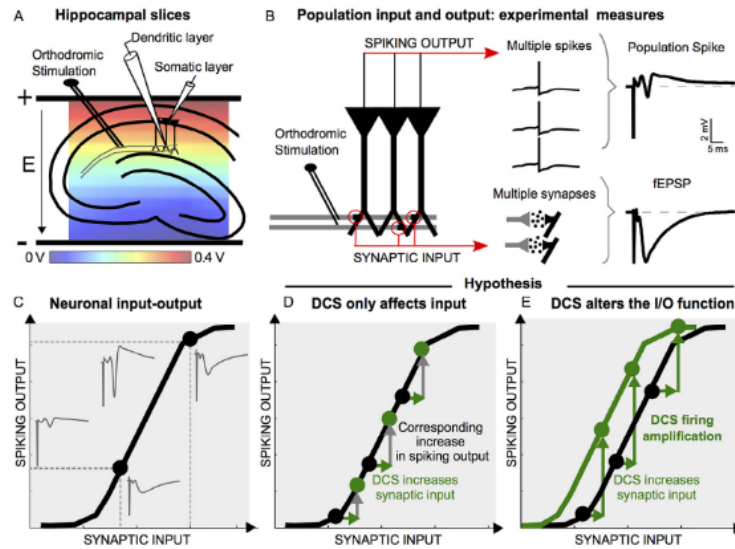
Örneğin, ğrencilerin elektrikle doping yapıp niversite giriş sınavında başarılarını artırmaya çalışması gibi bir olasılık, etik sorunların doğumunu gösterir. Bu, fırsat eşitsizliği doğurabilir, bu aygıtların kullanımına yönelik bireysel baskı ve bir kültür oluşturabilir. Henüz bu başarım artışını gösteren çalışmalar yoksa da, doğru beyin alanlarının hedeflenmesiyle artış gözlenmesi de olasıdır. Bu durumda, doğru davranışın, düzenlemelerin, ve sağlıklılarda beyin uyarımının derin ve uzun dönemli etkilerinin de araştırılması, kültürel ve etik kodların değerlendirilmesi gerekecektir [25].

İnsanlarda yapılamayacak deney için en iyi seçenek kadavraları kullanmaktır. Buzsaki'nin grubu kadavra beynine elektrotlar saplayıp transkraniyal akım uyguladı. Normalde kullanılanın çok üstünde, 4-6mA arasında akım gerektiren bu çalışmalarda kafatası üzerine uygulanan akımın %75'inden daha fazlasının beyne ulaşamadığı gösterildi. Kafatası, kafa derisi ve diğer dış dokular tarafından dağıtıldığı anlaşılan bu akım oranı sıçanlarda ve insanlarda da benzer değerde görünüyor.

Transkraniyal uyarımın uzun süreli etkileri olmasını Buzsaki birçok olası nedene bağlıyor. Elbette en olası yol, plasebo etkisi olmalı. İnsanlar, tedavinin işe yaradığına inandığı için etkili oluyor. Başka açıklamalar arasında, kafatası üzerindeki nöronların uyarılmasıyla beyne sinyallerin ulaştırılması, dolaşımın

etkilenmesi ya da nöronlar dışında başka hücrelerin de elektriksel alandan etkilenip beyin işlevlerini değiştirmesi sayılabilir. Ancak, bu olasılıkların hiçbiri için kuvvetli kanıt göremediğimizi yazan Buzsaki, pozitif etkileri iddia edenlerin, gerektiğinde kanıtlaması gereken süreçler olduğunu belirtiyor [26].

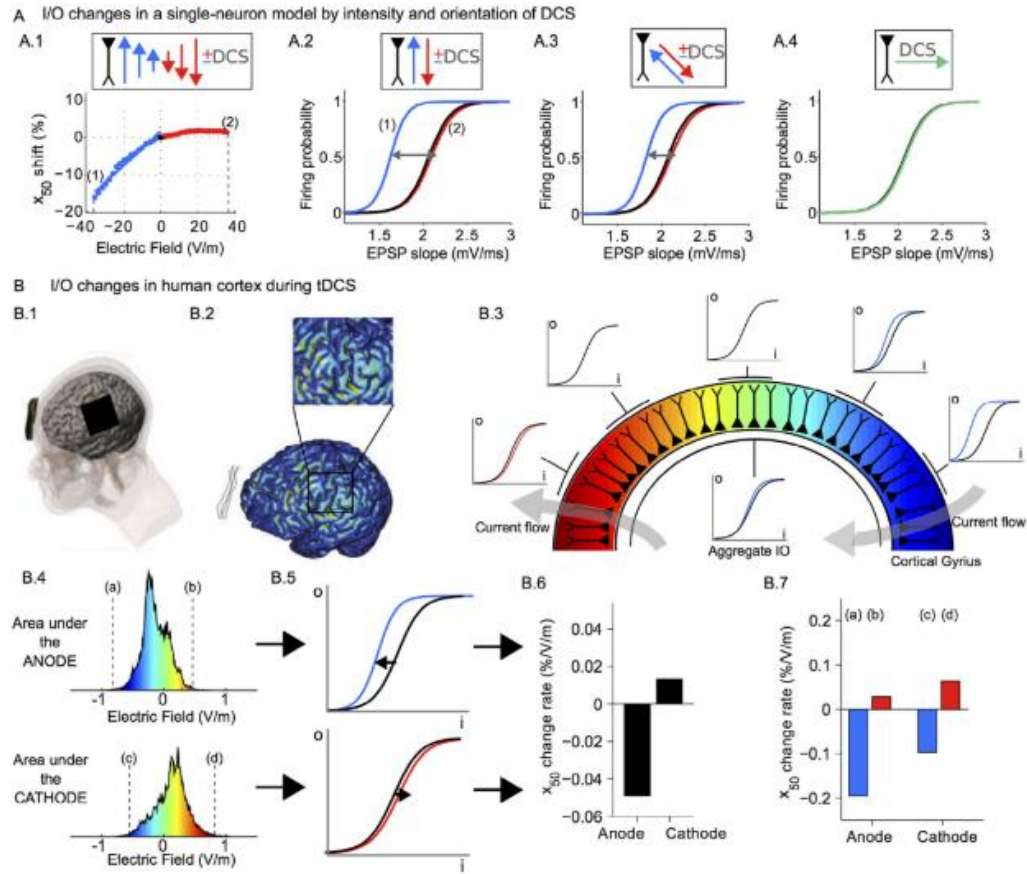
Parra ve arkadaşları, doğru akım uyarımının sabit bir sinaptik giriş için nöronal ateşleme olasılığını nasıl artırdığını gösterirken, soma ve dendritin ters kutuplanmasının anodal uyarım için sinerjetik bir etkisi olduğunu, sinaptik etkinliğin sürücü gücünün artışına bağlı olarak somada dikenlenme artışını da sağladığını öne sürdüler. Katodal uyarımdaysa bu tersine etkiler birbirini etkisizleştirdiği için, ters kutuplu uyarımdaki etkilerin asimetrisine bir açıklama getiriyor.



**Figure 1.** Neuronal input–output function under DCS. (A) In vitro experimental set-up of electrophysiological recordings from rat hippocampal brain slices under DCS. DCS induces a uniform electric field across the slice indicated with the experimentally measured voltage gradient in false color. Dendritic and somatic activities are independently measured in CA1. Positive/negative field was defined as the positive/negative electrode near stratum pyramidale in CA1 corresponding to the conventional definition of “cathodal”/“anodal” stimulation. Panel A depicts a positive electric field. (B) Population measures. Orthodromic stimulation of presynaptic fibers releases neurotransmitters activating postsynaptic dendrites. Current flows into the population of neurons which can be measured as the fEPSP. This excitatory input induces action potentials in the population of neurons; the aggregation of this spiking activity is recorded as the population spike. (C) Input–output function. Increasing the orthodromic stimulation intensity produces bigger synaptic input measured as the fEPSP (gray traces to the right of the curve) with a corresponding increase in spiking output, measured as the population spike (gray traces on the left of the curve). (D–E) Hypothesis for how DCS may affect the I/O function of a neuron. (D) DCS may affect only synaptic input, leaving the I/O function unchanged (control I/O is shown in black). Additionally, DCS may increase synaptic input as indicated by green arrows. The corresponding increase in firing as a direct consequence of the change in synaptic input is depicted as gray arrows. The I/O curve under DCS is shaped by the green points that fall on the original I/O curve. (E) DCS may affect synaptic input and amplify spiking output, shifting the I/O curve. Change in synaptic input is marked with horizontal green arrows; amplification of spiking output due to DCS is marked by the vertical green arrows. The I/O curve under DCS is shifted to the left, indicating that neurons are in a more responsive state.

Şekil 2-11: Doğru akım uyarımında nöronal giriş/ çıkış işlevinin in vitro ölçümü [27].

Sinaptik girişin etkilendiğini gösteren doğru akım uyarımı çalışmaları, nöronun yanıt eğrisi sabitken nörona sinaptik elektron akışını ve böylece ateşleme frekansını değiştirdiğini göstermektedir (Şekil 2-11).



Şekil 2-12: Tek nöron modeli ve insan korteks modelinde nöronal aktarım işlevleri [27].

Doğru akım uyarımıyla sinaptik girişin etkileneceğini gösteren çalışmalardan farklı olarak, sinaptik giriş - ateşleme sıklığı fonksiyonunun modüle edildiğini gösteren çalışmada (Şekil 2-12), giriş/ çıkış fonksiyonunun eşik değerinin değişerek nörofizyolojik ve davranışsal çıktılarının değiştiği kanıtlanmıştır. İnsanlarda TMS ve VEP kullanarak yapılan uyarılabilirlik ölçümlerinde doğru akımla uyarılabilirliğin değiştiği de gösterilmiştir [27].

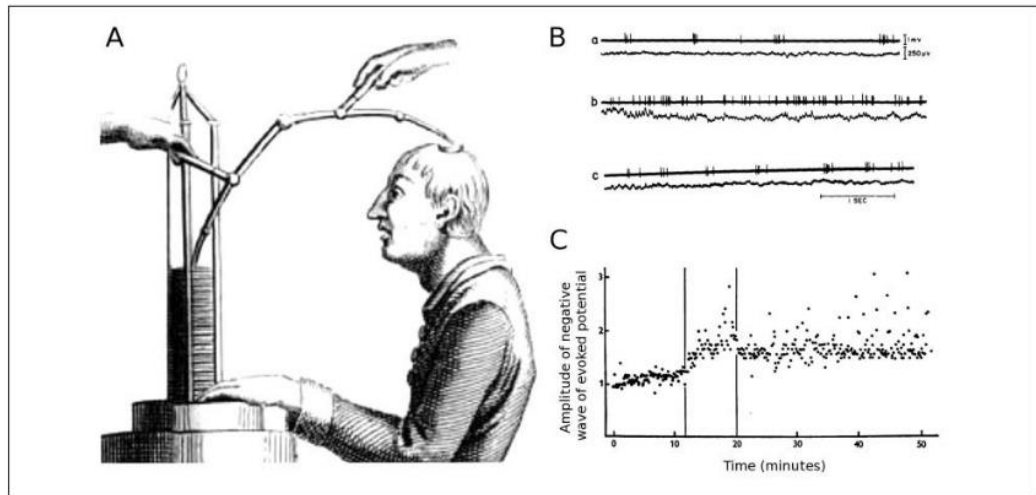
tACS ile frekansa bağlı kortikal salınımların oluşturulduğuna ilişkin çalışmada, uyku sırasında gamma bandında endüklenen salınımlarla bilinçli farkındalığın değiştiği gösterilmiştir. Duyu eşiği altında, 25 ve 40 Hz elektriksel uyarılma sırasında, rüyalarda ikincil bilinç oluşumu gözlenirken, daha düşük ve daha yüksek frekanslı uyarımlarda bu etki gözlenmemiştir. Klinik uygulamalar açısından, frontotemporal tACS serebral ritmin yeniden çıkmasına, talamokortikal osilatorlerin de sıfırlanmasına neden olabilir. Bu da işlevsiz kalmış ağ bağlantılarının yeniden düzenlenmesini sağlayabilir [28].

Davranışsal değiştirmeler için tDCS kullanımında etki mekanizmaları tümüyle anlaşılmamış olsa da, yaygın bir gözlem, tDCS ile eşlenen alıştırmaların endklediği endojen beyin etkinliğinin davranış değişimini daha kalıcı ve etkili yaptığıdır. PET kullanılarak, depresyonda plasebo yanıtının fonksiyonel nroanatomisini incelemek için yapılan çalışmada klinik iyileşmenin değişik dönemlerinde beyin metabolizmasına etkisi gözlenmiştir. Plaseboyla etkinleştiği gözlenen beyin bölgelerinin, iyileştirilen patofizyolojiye özgü olduğunu varsayarak, bu bölgenin tDCS uyarımıyla plasebonun etkisinin artırılması olasılığı bilimsel bir araştırma sorusu olarak sunulmuştur [29].

Kafatası geçişli doğru akım uyarımı (tDCS) ile 1mA civarındaki akımlarla endüklenen elektrik alanı, beyinde uzun dönemli değişimlere yol açıyor. Membran polarizasyonuyla beyin hücrelerinin uyarılabilirliği modüle edilirken, anodal uyarım durağan membran potansiyelini depolarize, katodal uyarım da hiperpolarize ediyor. Endüklenen art etkiler uyarı şiddetine, polarizasyona, sreye bağlı olmanın yanısıra nrofarmakolojik etkili ilaçların eř zamanlı uygulanmasıyla etkinin güçlenmesi hatta tersine etkilerin doğmasına da neden olabiliyor. tACS ve tRNS gibi uygulamalar da süregiden nöronal salınımlarla etkileşebiliyor, uygun koşullarda bu girişimsel etkilerle nöroplastisiteyi değiştirebiliyor. Parametrelere bağlı olarak fizyolojik mekanizmalar bulunduğa, en uygun uyarım hedefleri, koşulları ve kortikal uyarım şemaları

nörorehabilitasyon olasılıklarını artıracaktır [30]. 1949'daki ufuk açan çalışmasında Hebb, beyindeki plastisite mekanizması için şu öneride bulunmuştu: "A hücrenin aksonu B hücrelerini uyaracak kadar yanındaysa, sürekli olarak ya da ısrarla ateşlemesine katkı veriyorsa, bu hücrelerin birinde ya büyüme işlemi veya başka bir metabolik değişimle A hücrenin B hücrelerini ateşleme verimini artıracaktır".

Güçlü elektrik akımlarıyla başağrısı ve epilepsi hastalarının sağaltımı neredeyse ikibin yıldan bu yana kullanılıyor. Yaşlı Pliny (Gaius Plinius Secundus), Scribonius Largus, hatta Galen elektrik balığı ile ani ve geçici bir sersemlik (baygınlık, uyuşma -stupor) oluşturmakta kullanmıştır. 11. Yüzyılda Endülüs'lü Ibn-Sidah epilepsinin tedavisinde elektrikli kedi balığı kullanmayı önermiştir. Daha modern yöntemlerle elektriksiz uyarım çalışmaları Galvani ve Volta tarafından yapılmıştır. Aldini 1804'de akıl hastalıklarının tedavisinde elektrikle uyarımı kullanarak elektroterapinin öncüsü olmuştur.



**Figure 1.** (A) Details from plate V in Aldini J, *Essai théorique et expérimental sur le galvanisme*. It illustrates the treatment of Luigi Lanzarini with galvanism applied to the head (figure from Parent 2004). (B) The effect of transcortical DC current on spontaneous activity (top line) and EEG (lower line) in the motor cortex. (a) Control condition. (b) During 1000 μA anodal current. (c) Control condition, 20 seconds after (b). A clear increase in neuronal firing can be seen in (b) during anodal stimulation (adapted from Fig. 1; Creutzfeldt and others 1962). (C) The aftereffects of anodal stimulation on the peak amplitude (mV) of the evoked potential. Between the 12th and 20th minute, a current of 25 μA was passed (figure 4, Bindman and others 1964).

**Şekil 2-13: Zaman içinde kafa dışından uygulanan elektrik akımı ve bulguları [31].**

Hayvanlarda ilk yapılan doğrudan kortikal uyarım deneylerinde,  $13 \frac{\mu C}{cm^2}$ - $300 \frac{mC}{cm^2}$  değerlerindeki uyarılarda eğer hemen korteks üzerine anot yerleştirilirse spontan nöronal etkinliğin arttığı, ama katotal uyarımla spontan etkinliğin baskılandığı görülmüştür. Bunun da eşik altındaki membran kutuplanması değişimine bağlı olduğu varsayılmıştır. Piramidal olmayan yolak nöronlarının, piramidal yolak nöronlarına görece daha düşük toplam yükte uyarılması, insan deneyleri için tDCS'nin her iki nöron grubunu da uyarabilmesini öngördüğü için önemlidir.

Uzun dönemli etkilerin yalnızca elektriksel bir görüngü olmadığı, protein sentezine de bağlı olduğu Gartside tarafından gösterilmiştir. Yeni çalışmalar, anodal uyarımın hücrelerarası kalsiyum düzeylerini de artırdığını ve NMDA almaçlarına (reseptör) bağlı olan bu etkinin gen ifadesini de artırdığını öne sürmektedir [31].

Katot elektrotu altında, teta ve delta bandındaki yavaş EEG etkinliğinin arttığı gözlenmiştir [32]. Hayvan çalışmaları ve modellemeler, sıkıca bağlı etkin nöronlar ağının, yalıtık nöronlara göre zayıf akımlara daha duyarlı olduğunu gösteriyor.

Voltaj kapılı sodyum ve kalsiyum kanallarının ketlenmesinin, anodal tDCS'nin uyarılabilirliği artırma etkisini azalttığı kanıtlanmıştır. Buna karşın katodal tDCS'nin uyarılabilirliği zayıflatması bu ketlenmeden etkilenmez. Bu bulgular, tDCS'nin kortikal nöronların membran dinlenme eşğinde kaymalar endüklemesine ilişkin varsayımlarla uyumludur.

Klinik açıdan bakıldığında, bu sonuçlar farmakoterapi ve tDCS etkileşimini göstermektedir. Her iki girişimi de içeren vaka çalışmalarında bu önemli bir konu olacaktır. Bu çok karmaşık süreç fizyopatolojik değişimleri, ilaç etkileşimlerini ve tDCS ile plastisite değişimlerini de içerdiğinden, öngörülerde

bulunmak çok güç olacaktır. Ancak, bu konuda daha çok gözlem ve deneysel çalışma gerektiği de açıktır.

Elektrotları adlandırırken “referans” ve “aktif” elektrot olarak sorunlu bir yöntem izleniyor. Özellikle bisefalik montajlarda, referans elektrodu aslında fizyolojik olarak asal değildir, tersine etkinlik modülasyonuna katkıda bulunacaktır. Elektrot montajı ve adlandırması deneylerde ve uygulamalarda yanlış işlemleri önlemek için dikkatlice ve çok açıkça yapılmalıdır.

tDCS'nin bilgisayarimsal modellerinin karmaşıklığı içmerkezci (concentric) küre modelleriyle, bireysel anatomik yüksek çözünürlüklü MRI görüntüleme modellerine varan aralıkta değişmektedir. Uygun ayrıntı düzeyi, erişilebilir bilgi işlem kaynaklarına ve çözümü beklenen klinik gereksinime göre seçilir.

Sonlu ögelerle kurulan insan kafa modeli doku boyutlarının doğruluğu ve çözünürlüğüyle, diğer yandan kullanılan iletkenlik değerlerinin eşyönsüzlüğü (anisotropy) ve eşdağılımsızlığıyla (inhomogeneity) sınırlıdır.

Sonlu ögelerle yapılacak hesaplamada kullanılacak kortikal yüzey doğruluğunu belirleyecek önemli bileşenlerden biri de sulkus ve girusların gerçekçi temsilidir. Yine de, MR görüntülemeyle elde edilen üç boyutlu anatomik yapı gösterimi, hem tarama tekniklerinden, hem de görüntüleme hesaplamalarından kaynaklanan süreksizlikler, ince yapıların örtülmesi ya da kaba hesaplanması gibi nedenlerle öngörülen akım akışı gösteriminde sapmalara (aberasyonlara) neden olacaktır.

Bu akımlarla üretilen elektrokimyasal ürünler deriye değdiğinde, tahrişe neden olabilir, dokuda sıcaklık yükselmesi yapabilir, deri hastalıkları olan kimselerde özenli olmak gerekebilir. Poreisz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada [33], 77 sağlıklı ve 25 hasta toplam 567 kez 1mA uyarı seansına girdiklerinde en yaygın yakınmalarının %75 karıncalanma hissi, %30 hafif kaşınma, %35

yorgunluk, %11,8 başağrısı olduğu sunulmuştur. Bu etkilerin çoğu, plasebo uyarımında görüldenden farklı değildir.

tDCS dozajını tanımlayan parametreler şunlardır:

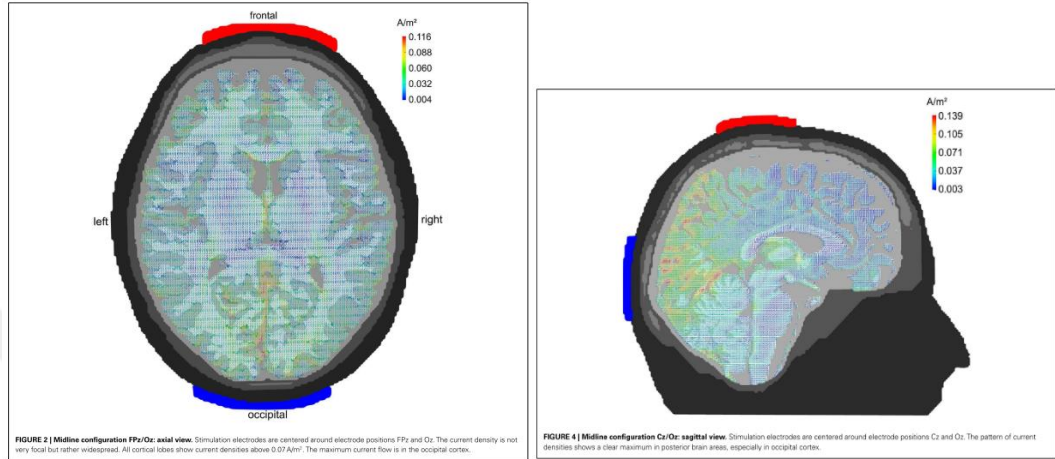
- 1.Akım değeri (amper birimiyle),
- 2.Uyarı süresi,
- 3.Elektrot yerleşimi (elektrotların boyutları ve konumları),
- 4.Akım yoğunluğu (akım değerinin elektrot alanına bölünmesiyle bulunur) özellikle doku güvenliğini belirleyen bir diğer parametredir.

Genellikle kullanılan sahte (sham) uyarım protokollerine göre tDCS etkin olarak başlar, ve bir dakika kadar sonra kapatılır. Karıncalanma hissi akımın artma -azalma hızına bağlı olarak hissedildiği için, akımın yükselme hızı 0,1-0,2 mA/s değerinde tutulursa, bir çok denek rahatsızlık hissetmez.

Elektrot süngerlerini ıslatırken, iletkenliği artırmak için iyonik derişimi yükseltmek gerekir. Bu nedenle tuz eklendiğinde, düşük derişimde NaCl çözeltisinin (15mM), yüksek derişimli (220mM) çözeltiliye göre daha rahatlatıcı algılandığı bildirilmiştir. Saf suyun iletkenliği NaCl çözeltisine göre çok daha düşük olduğu için, deri arayüzündeki gerilim düşümü daha büyük bir kaynak gerilimi gerektirecek, bu da hem sıcaklık yükselmesi, hem de elektrokimyasal tepkimelerin daha yoğun ve karmaşık olmasına neden olacaktır. Bu bilgilere dayanarak, elektrot süngerini 15mM- 140mM aralığında derişimi olan NaCl çözeltisiyle ıslatmak en makul öneri olacaktır [4].

Oksipital korteksi uyarmak için uygun elektrot montajı Cz/Oz ve P7/P8 olmalıdır (Şekil 2-14). Transkraniyal akımın insan korteksinde, oldukça iletken olan deride akımın büyük kısmının kısa devre olmasına karşın belirgin bir elektrik akımına yol açtığı gösterilmiştir. Hayvan deneklerde yapılan çalışmalar, intrakraniyel elektriksel uyarıma aksonlar ve akson tepciğinin çok sayıdaki voltaja duyarlı sodyum iyon kanalları nedeniyle daha duyarlı olduğunu göstermiştir. 2003'de Francis ve arkadaşları 140µV/mm elektrik alan şiddetinin

tek nöronların ateşleme frekansını artırdığını göstermiştir. Miranda ve arkadaşları 2006 yılında yaptıkları çalışmada, izotropik bir kafa modelinde 2,0 mA tDCS akımının  $100\mu\text{A}/\text{m}^2$  ve bunun da  $220\mu\text{V}/\text{mm}$  elektrik alan şiddetine karşılık geldiğini hesaplamıştır.



**Şekil 2-14: Oksipital korteks uyarımı montajı [34].**

Yapılan bu çalışmada, beyin dokusunda  $100\text{mA}/\text{m}^2$  akım yoğunluğuna çıktığı hesaplanan anizotropik kafa modelinde, iletkenlik  $240\text{mS}/\text{m}$  olarak alındığında,  $417\mu\text{V}/\text{mm}$  alan şiddeti bulunur. Bu da eşik üstü bir uyarıma karşılık gelir [34].

Hesaplamalı modellerde ve deneysel ölçümler karşılaştırıldığında, beyin uyarımıyla talamokortikal devrelerdeki nöron osilatör salınımlarının güçlendiği görünüyor. Elektriksel uyarımın hedeflenen osilasyon gücünü artırdığı, bu artışın uyarım sonrasında da sürdüğü, uyarımın etkisinin davranışsal duruma bağlı olduğu da gösterilmiştir. Periyodik beyin uyarımı ile elektriksel salınımların başarılı uyumu, endojen ağ osilasyonları ve elektriksel uyarım arasındaki doğrusal olmayan etkileşimi vurguluyor [35].

tDCS'nin kutuplayıcı etkisi elektrot altında sınırlı olsa da, işlevsel etkileri çok başka yerlerde de görülebilir. Örneğin premotor korteksin anodal uyarımı,

ipsilateral motor kortekste uyarılabilirliği artırabilir. Primer motor korteksin uyarımı da kontralateral motor alanlarında ketleme etkilerine yol açabilir.

Kraniyel AC uyarımı için kurulan elektrofizyomatematiksel modelde, standart elektrotlarla kulak arkasından 1mA akım verildiğinde, talamik bölgede  $5\mu\text{A}/\text{cm}^2$  akım yoğunluğu hesaplanmıştır. Bu da, akımın çoğu kafa derisinde dağılsa da, uyarı akımının küçük bir parçasının beyin dokusuna, hatta derin beyin bölgelerine ulaşabildiğinin işaretidir. [36].

Transkraniyal uyarım, tDCS, tACS, tRNS gibi girişimsiz beyin uyarımlarının bir kümesidir (Şekil 2-15). Bu tekniklerin ortak özelliği, kafatası üzerinden elektrot alanında  $300\text{mA}/\text{m}^2$ - $5\text{A}/\text{m}^2$  akım yoğunluğu gibi düşük akımlarla ve 1kHz'den düşük frekanslarda beynin uyarılması ve beyin içerisinde  $200\text{mV}/\text{m}$ - $2\text{V}/\text{m}$  şiddetinde zayıf elektrik alanları oluşturmasıdır [37].

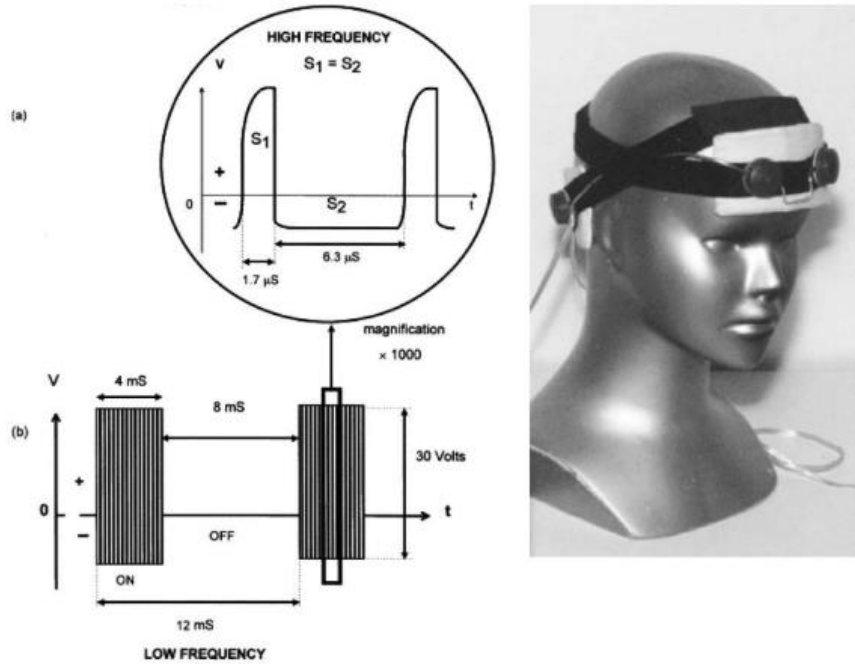


Figure 5. Main characteristics of Limoge and Lebedev current stimulation. a, Wave trains are composed of successive impulse waves of a particular shape: one positive impulse (S1) of high intensity and short duration, followed by a negative impulse (S2) of weak intensity and long duration. The high-frequency current is regularly interrupted by a low-frequency cycle (4 mS "ON" + 8 mS "OFF"). b, Headset positioning of electrodes in Limoge and Lebedev current stimulation (adapted with permission from Limoge and others 1999).

Şekil 2-15: Değişik elektriksel dalgabiçimlerinden Limoge ve Lebedev akım uyarım özellikleri [36]

### 2.3.1. Doku ve doğru akım etkileşimi

Dokuda doğru akıma karşılık sinir hücrelerinin davranışı üzerine kurulan modeller, çevresel iyon akımlarını, elektriksel alanda bu iyonların hareketini içerir. Çok temel modellerle başlamak, süreci anlamak için önemlidir. Burada, oluşan elektrik alanının aksonal iletiyle geometrik ilişkisi öne çıkar. Akımın yönü ve sinir hücrelerinin oluşan elektrik alanına görece konumu ve yönelimine bağlı olarak sinir hücresinin uyarılması/ uyarılabilirliği etkileşimi anlamamızı belirler.

Teorik olarak, nöronların ısıl gürültü altındaki modeline göre, elektriksel alana duyarlılığı  $100\mu\text{V}/\text{mm}$  kadar olmalı [38]. Deneysel olarak,  $1\text{mV}/\text{mm}$ 'den zayıf elektrik alanına nöron senkronizasyonu, teorik sınıra yaklaşan duyarlık gösterildi. Çok zayıf perturbasyonların salınan fiziksel sistemlerde senkronizasyonu sağladığı Huygens'in 1673'deki çalışmalarından bu yana biliniyordu. Bu gözleme benzer şekilde, deneysel olarak nöronal ağların elektrik alanlarına tekil nöronlardan daha duyarlı olduğu gösterilmiştir [39].

Çalışmalar arasında karşılaştırmalar yapabilmek için tDCS protokollerinde akım şiddetini, elektrot büyüklüğünü, uyarım süresini belirtmek gerekir. TMS ile karşılaştırıldığında, tDCS ile plasebo uyarımı ve kontrollü çalışmalar yapmak genellikle daha kolaydır. Karıncalanma, akım anahtarlama sırasında fosfenler dışında deneklerin başka duysal algıları olmaz. Bunlar da, uyarımın başında ve sonunda akımın yavaşça yükselip sönümlenmesi sağlandığında farkedilmez. Üstelik, bazen bildirilen başdönmesi ve sersemlik hislerini de engellenmiş olur. tDCS 10 saniye boyunca istenen akım değerine kadar yükselir, ve uyarım süresi sonunda (örneğin 20 dakika) yine 10 saniye boyunca azalarak sıfır değerine ulaşır. Sahte uyarım için 30 saniye plasebo uyarımı olarak verilir ve sonra kesilir. Bir çok araştırma, sahte uyarım süresince verilen akımın beyin işlevlerini kalıcı/ uzun dönemli etkilemediğini göstermektedir [3].

### 2.3.2. Beyin dokusundaki elektrik akım dağılımı

Tekil sinir hücrelerinin elektriksel alanda in vitro ölçümleri, veya yalıtılmış sinir hücresinin elektrik alanındaki davranışının matematiksel/elektrokimyasal modelleri bu hücrelerin etkileşimini anlamamızı sağlar. Ancak, doku içerisinde gömülü veya kafatası içerisinde çok sayıda sinir hücresi, sıvı, kan ve destek dokusuyla sarılı beyin içindeki sinir hücrelerinin elektriksel akımlarıyla etkileşimini anlamak için, dokudaki elektrik akımını ve oluşan elektriksel alanı da modelleyebilmemiz gerekir. Beyin için düşündüğümüzde, kafatası üzerinden en küçük yapılandırmada iki elektrotla gerilim uygulandığında akım nasıl oluşur, kafatası içinde ve beyinde nasıl dağılım gösterir sorularına yanıt bulmalıyız. Çözümlemenin ilk adımı bu olacaktır.

Dokudaki elektrik akımı dağılımını belirlemek için:

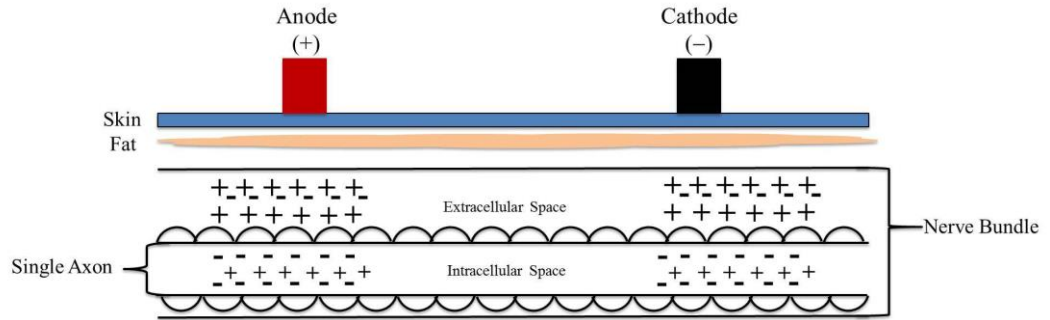
- Elektriksel bağlantıların/ elektrotların konumları,
- Elektrotların tanımlanması/ anot ve katot bağlantılarının sağlanması,
- Elektrotlarla deri arayüzünün tanımlanması, ve yüzeyel akım yoğunluğunun belirlenmesi,
- Kafaderisi, kafatası kemik yapısı, beyin zarı, ve beyin-omurilik sıvısının elektriksel karakterizasyonunun tanımlanması,
- Beyin için yaklaşık elektriksel niteliklerin belirlendiği durumda, türdeş bir doku dağılımı varsayılarak hesaplama adımlarının belirlenmesi. Beyin dokusu geometrisinin varsayılan yapısı veya kişiye özgü geometri kullanılarak akım geçiş yollarının belirlenmesi beklenir.
- Belirlenen akım dağılımı, üç boyutlu bir koordinat sisteminde akım yönelimini de içerir. Bu durumda, anatomik olarak iyi bilinen beyin yapılarının, akım dağılımına göre nasıl konumlandığı belirlenerek, akım yolları üzerindeki sinir gruplarının/ yapılarının davranışına ilişkin bilginin çıkarımı yapılabilecektir.

### 2.3.3. Elektrik alanında nöron etkinliği ve iyon akımları

Elektriksel uyarım aygıtı, doku içindeki elektrokimyasal etkinlikte eksi yüklü iyonların (anyonlar) ve artı yüklü iyonların (katyonlar) akışını, sağladığı elektrik akımıyla denetler. Dokuya iletilen, güç kaynağından çıkan elektronların dokudan geçmesi ve güç kaynağına geri dönmesi sırasında yapılan işler. Stimulatörün katodu anyon oluşturan eksi kutup, anodu ise katyon oluşturan artı kutuptur.

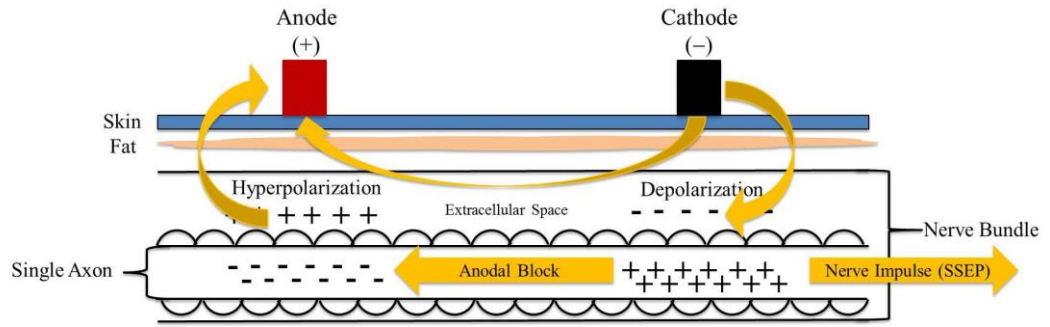
Katodal uyarımda elektrik akımı katottan dokuya, ve oradan anoda geçerken anyonlar salınır. Anodal uyarımdaysa (aslında olan şey aynıdır, ancak referans elektroduna görece elektron akışının elektrokimyasal tanımını yapabilmek için terminoloji değişmiştir) anottan dokuya, oradan da katoda dönen akım katyon salımına neden olur.

Anot, katot ve deri altındaki bir sinir hücresinden oluşan şemada bu akımları irdeleyebiliriz (Şekil 2-16).



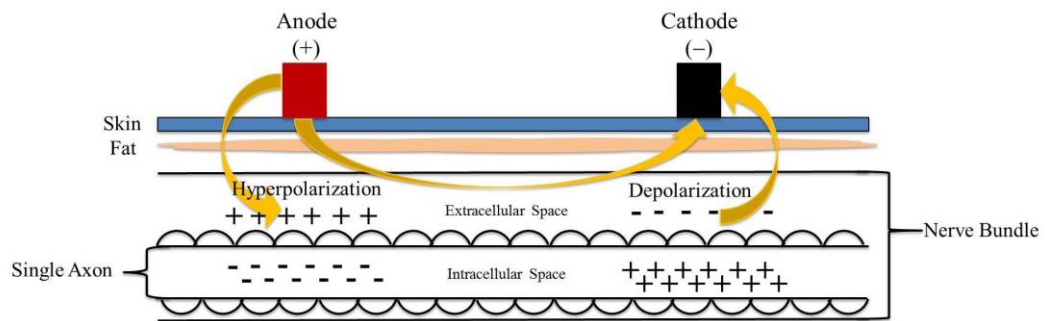
Şekil 2-16: İyon hareketleri ve akım geçişi için model [40].

Durgun haldeyken hücre içi, dış ortama göre daha negatiftir. Elektriksel yük farkı nedeniyle, hücrenin kutuplanmış olduğunu söyleyebiliriz. Elektriksel gradyan aniden değiştirildiğinde, hücre ters kutuplanır ve aksiyon potansiyeli gözlenir.



**Şekil 2-17: Katodal uyarı ve akson yanıtı [40].**

Katodal uyarım sırasında, eksi yüklü anyonlar katottan dokuya, ve anoda akarlar. Bu sırada, eksi yüklü katot elektrodunun oluşturduğu elektriksel alan, hücre dışı anyonların uzaklaşmasına ve membran dışının daha eksi değer almasına, hücre içindeyse pozitif iyon birikimiyle artı değerinin artmasına neden olur. Bu da ters kutuplanmayla sonuçlanır. Yeterince büyük farklılaşma olursa, akson boyunca aksiyon potansiyeli yayılır (Şekil 2-17). Anot altındaysa, hücre dışı artı iyon sayısı artar. Buna karşılık hücre içi daha eksi değer alır ve hücre aşırı kutuplanır (hiperpolarizasyon). Burada, aksiyon potansiyeli oluşması zorlaşmıştır. Hatta yeterince yüksek alan değerlerinde, veya düşük uyarı akımlarında anodal engelleme denilen görüngü, aksiyon potansiyelinin tek yönde ilerlemesiyle sonuçlanır.



**Şekil 2-18: Anodal uyarı ve akson yanıtı [40].**

Anodal uyarımda, artı yüklü katyonlar anottan dokuya geçer ve katoda dönerler. İşaret değişimiyle bakıldığında aslında yük akışında fark yoktur. Elektriksel alanlar da aynı şekilde davranırlar. Fakat fark, referans olarak hangi

elektrodun alındığı ve nerede konumlandığıdır. Artı değerlikli anot altındaki elektrik alanı katyonları uzaklaştıracak ve hücre dışında artı değerlikli iyon artışına neden olacaktır. Hücre içindeyse eksi değerlilik artacak, hücrenin anot altındaki bölgesi aşırı kutuplanacaktır. Böylece, hiperpolarize olmuş akson bölgesi aksiyon potansiyeli üretmeyecektir (Şekil 2-18).

Bu basit hücre modelinde elektrotlararası aralığa paralel bir sinir hücresindeki alan davranışını gösterilmiştir. Eğer hücreler yatay değil de dikey yerleşmiş olsaydı, elektrik alanındaki davranışı benzer şekilde çözümlenirdi. Böyle örnekler, serebral korteksin elektriksel uyarılmasında görünür. Piramidal hücreler bir çok bölgede uyarım elektroduna dik olarak yerleşik olacaktır. Anodal uyarım yapıldığında (yani artı değerlikli elektrot hedef bölgeye yerleştirildiğinde, uyarımın etkisiz olacağı varsayılan bir başka bölgeye de katot elektrodu yerleştirilir. Anodal akım beyin yüzeyinden dik olarak geçerken, dendritleri hiperpolarize ederek, hücre gövdesi ve aksonlardan geçerek katota ulaşır. Anot altındaki bölge eksi yüklü anyon birikimine neden olacaktır. Buna karşılık, piramidal hücrelerin diğer tarafında gövde, akson tepeciği ve akson başlangıcında artı değerlikli iyon birikimi artacak ve hücre depolarizasyonu aksiyon potansiyeli oluşacaktır. Bu, elbette çok karmaşık bir topolojinin bir parçasıdır. Beyin korteksindeki kıvrımlar, katlanmalar ve hücre dağılımına bağlı olarak, uyarımın etkisi ve niteliği değişebilecektir [40].

#### **2.3.4. Elektrik akım dağılımı modellenmesi ve araçları**

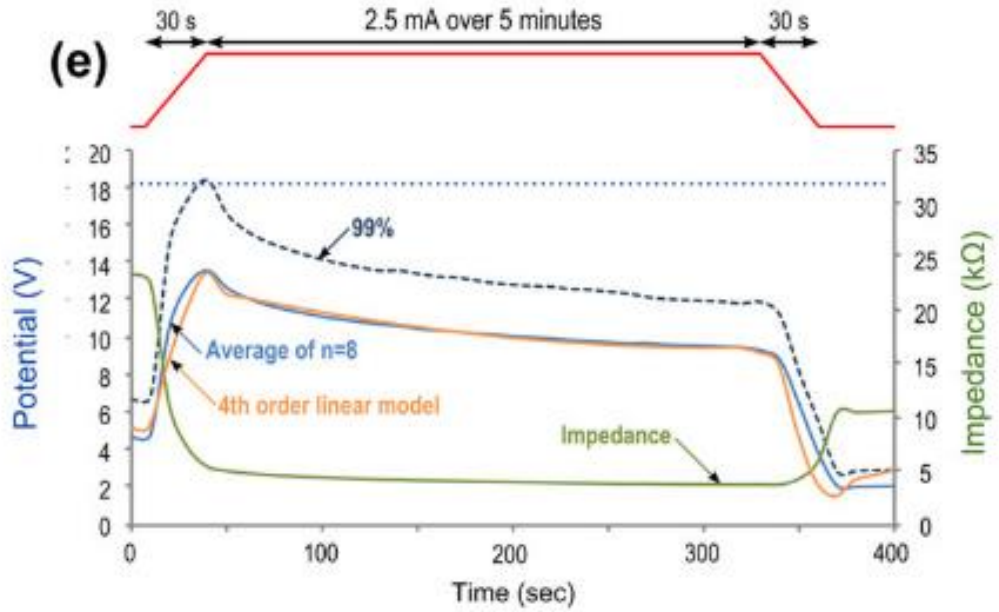
Beynin geometrik yapısı ve sinir gruplarının yerleşimi, derin bölgelerle bağlantılarındaki çeşitlilik, kafatasına göre konumlanması ve aslında akım dağılımının öngörülebilmesini zorlaştıran heterojenik yapı elektriksel uyarımın beyindeki hedefini belirlemeyi zorlaştırmaktadır. Kafatası üzerindeki elektrotlarla sağlanan elektriksel potansiyel, anot ve katot arasında bir elektron akımını zorlar. Uyarıcı aygıt, bu akımın, arayolların empedansından bağımsız

olarak sabit/ kontrollü verilmesini düzenler. Bu durumda, elektrik akımı, elektronlar ve iyonik moleküller aracılığıyla iki elektrot arasındaki devinimini tamamlar. Elektrodinamik teori, elektrik akımının geçiş yolu boyunca dağılacığını, akım yoğunluğunun de geçiş yolunun empedansı (doğru akım için gerçel direnci) ile ters orantılı olduğunu gösterir. Heterojen beyin dokusu, akım şiddetinin yerel değerlerini belirlemeyi çok güçleştirir. Bunu çözenin modern teknikleri kafatasını, çevreleyen dokuyu, içerdiği beyin dokusunun üç boyutlu modelini kullanarak elektromanyetik alan hesaplarını sayısal olarak yapmayı içerir. Elektrotların kafatası derisi üzerinde oluşturduğu elektriksel potansiyele karşılık beyin dokusundaki akım dağılımı, sonlu ögeler yöntemiyle (FEM- finite element methods) hesaplanır ve görselleştirilir. Sonuç, hala gerçekçi olmaktan çok uzaktır. Beyin dokusunun tanımında ortalama değerler alınır, kafatası geometrisi MR görüntülemeyle çok doğru ölçülse bile, geçiş dokularının elektriksel özellikleri, beyin sıvılarının elektriksel değerleri, iyonik sıvı dağılımı, sinir hücrelerinin ve glia hücrelerinin doğru elektriksel özellikleri ve yönelimleri bilgisi olmadan en doğru sonucu elde etmek olanaksızdır. Bu zorluklar bir yana, sinir hücrelerinin aksonal yönelimler ve elektrik alanlarıyla yaptıkları vektörel açıyı bilmeden de, sinir hücrelerinin davranışını kestirmek mümkün değildir. O halde, bu çözümlerlerin yapılması genel bir kavramsallaştırmayı sağlayacaktır. Akım yoğunluğunun kafatası içindeki değişimine ilişkin bir öngörü verecektir. Hedef bölgedeki akım şiddetinin kestirime katkıda bulunacaktır. Fakat son çözümler, uygulanan elektriksel alana karşılık gelen fizyolojik yanıtlardır. Araştırma yaparken, deneysel kurgulama bu yanıtların iyi ayrıştırılabilmesine olanak tanıyan fizyolojik süreçlerden olmasını, elektrik akımı uygulamasının hedef bölgede olabildiğince iyi tanımlanmasını ve yerleştirilmesini gözetmelidir.

Bikson grubunun yayınladığı çalışmada, deri direncine bağlı olarak düşük gerilimle tDCS uygulamasında canlı dokuda akım geçişi ve uygun yöntemlerin

bulunmasına ilişkin gözlemsel veriler sunulmuştur: Transkraniyal doğru akım uyarımına, deri direncinde azalma eşlik eder. Bu da kompliyans gerilimini belirli şekilde düşürür. Daha korumalı ve gürbüz beyin uyarımı proroikleri için indirgemeli gerilim ve sınırlı toplam enerjili tDCS yaklaşımları yararlıdır.

Birçok nedenle, gereksiz yüksek gerilim kullanımından kaçınmalıdır. Örneğin elektrot gerilimi yükseldiğinde tetiklenen elektrokimyasal tepkimeler eklenecektir. Bu da hem istenmeyen kimyasal ürünlere ve pH değişimlerine neden olacaktır. İyi tasarlanmamış, ya da amaç dışı kullanılan aygıtlar (iyontoforez aygıtları gibi), ani empedans düşümüyle yüksek bir anma akımı verebilirler. Akım ve gerilimin işlevi olan Joule ısınmasıyla deri sıcaklığı yükselecektir. Özgül tDCS aygıtlarıyla bu en aza indirilmektedir.



Şekil 2-19: tDCS düzeneğinde empedans ve gerilimin uyarım boyunca değişimi [42].

Grafikte 2.5mA uyarımın 5 dakika boyunca deri direnci ve uygulama gerilimine etkisi gösterilmiştir (Şekil 2-19) [41].

1cm<sup>2</sup> ile 49cm<sup>2</sup> arasında elektrot alanı değiştirilerek yapılan modelleme çalışmasında, elektrot konumu (anot sağ M1, ve katot sol supraorbital alanda) ve

akım 1mA değerinde sabit tutularak akım paralelleşme (şöntleme) etkisi sınanmıştır. Uygulanan akım yoğunluğu (akım şiddeti/ elektrot alanı) 1cm<sup>2</sup> elektrot için 10A/m<sup>2</sup>, 49cm<sup>2</sup> elektrot için 0,21A/m<sup>2</sup> olarak hesaplanırken, 1cm<sup>2</sup> elektrotun kaçak akım etkisi (korteks dışında, kafa derisinden akan akım nedeniyle) daha yüksek bulunmuştur. Derideki akım yoğunlukları, kortekse oranla 86 kez daha yüksektir. 49cm<sup>2</sup> büyüklüğündeki elektrotlarda ise bu oran yaklaşık 9'dur. Yani 1cm<sup>2</sup> elektrot akımının %98,8i deriden iletilirken, 49cm<sup>2</sup> elektrot akımının %89,5i deriden iletilmektedir. 1cm<sup>2</sup> elektrotla akımın %1,2'si kortekste 0,12A/m<sup>2</sup> akım yoğunluğuna neden olurken, 49cm<sup>2</sup> elektrot akımının %10,5'i kortekste 21mA/m<sup>2</sup> akım yoğunluğu sağlar. Büyük elektrotta akım kaçağı daha azdır, ancak korteksteki akım yoğunluğu daha düşük olacaktır. Optimum elektrot yerleştirmeyi hesaplamalı yöntemlerle araştırmalardan birinde, simetrik bisefalik tDCS [42] için alan şiddeti dağılımları gösterilmiştir. Bu da, aslında sıradan bir seçim ve yerleştirme gibi görünse de elektrot yerleşiminin beyin içindeki dağılımının ne kadar karmaşık olabileceğine işaretir, soyutlanmış bir modelde bile.

Kortikal akım yoğunluğunun sınırları, tDCS'nin aksiyon potansiyeli oluşturmasını engeller, yalnızca nöromodulasyon tekniği olarak tanımlanabilir. 79mA/m<sup>2</sup> ile 200mA/m<sup>2</sup> aralığında oluşabilen kortikal akım yoğunlukları, aksiyon potansiyeli oluşturmak için gereken 22 ila 275 A/m<sup>2</sup> değerlerinden çok daha düşüktür.

Memeli hipokampuslarından alınan dilimlerde yapılan in vitro deneylerde elektriksel alanın, katoda yakın eksi yüklü alandaki hücre uçlarının hiperpolarizasyona, pozitif yüklü anot tarafında ise depolarizasyona neden olduğu gösterilmiştir.

Nöronlarda, uyarılabilirlik nöron membranı kapasitansındaki değişimlerle olur. Bu değişimler, elektrik alanı altında nöronun iletken membran

yüzeyinde yüklerin birikimiyle meydana gelir. Membranın dış yüzeyinde yük birikimi oldukça, iç yüzeyinde de ters yükler birikir. Yalıtkan lipid ikili yüzey, yükleri ayırır. Bu şekilde yük birikimini sağlayan membran elektriksel bir kapasitör işlevi görür ve nöron içerisinde yönlü bir elektrik akımına yol açan elektrik alanı oluşturur. Nöronal membran boyunca kutuplanmaya bağlı yük birikimi ve neden olduğu akım, anodal ve katodal tDCS'nin depolarizasyon ve hiperpolarizasyon etkilerinin temelidir.

Bir çok araştırma, düşük yeğlilikli kafatası geçişli elektriksel beyin uyarımının insanlarda güvenle kullanılabileceğini, çok seyrek olarak önemsiz yan etkileri olabileceğini kanıtlamıştır. Nöron hasarlanmasının moleküler işaretçilerinde yükselme görülmemiştir. MR görüntüleme ve EEG çalışmalarında da tDCS uygulamalarına ilişkin patolojik değişimler gözlenmemiştir.

Genel olarak, anodal tDCS uygulama alanında kortikal uyarılabilirliği artırırken, katodal tDCS kortikal uyarılabilirliği azaltmaktadır [43].

### **2.3.5. Elektriksel bağlantılar, doku-elektrot arayüzü ve kimyası**

Beyin uyarım aygıtından yapılan elektrot bağlantıları, kafatası derisinde sonlandırılmalıdır. Bu, deri-iletken (metal veya elektriksel iletkenliği olan polimerler) arayüzü problemine çözümler gerektirir. Deri ile metal iletken elektrot bağlantısı yapıldığında, metalin deriyle teması, arayüzeyden akım geçerken oluşan elektrokimyasal olaylar, elektroliz ve metal indirgenmesi gibi sorunlarla baş etmek gerekir. Zehirli metal iyonları veya değişik metal bileşikleri doku tarafından soğurulabilir. Metal yüzey oksitlenebilir ve iletkenliği azalabilir. Yeterince yakın ve yaygın temas sağlanamayabilir. Arayüz direnci yükseldiğinde, akım geçişi sırasında bu aralıkta gerilim düşmesi olur. Sonucunda, elektron akışını engelleyen/ zorlayan bölgede yapılan iş artar ve Joule ısınmasıyla sıcaklık yükselir. Doku-elektrot arayüzündeki sıcaklık

yükselmesi, deride yanmalara, kaşıntıya ve acıya yol açar. Güvenlik sorunlarından önde geleni de budur.

Metal bir elektrot hücre dışı sıvı gibi bir fizyolojik ortama konduğunda, iki evre/ faz arasında bir arayüz oluşur. Metal elektrotta ve bağlantılı elektriksel devrelerde yük elektronlarla taşınır. Fizyolojik ortamda ya da genel elektrokimyasal terimle elektrolitlerde yükler hücre dışı sıvıdaki sodyum, potasyum ve klor iyonlarıyla taşınır. Elektrot/ elektrolit arayüzündeki ana süreç yük taşıyıcılarının metaldeki elektronlardan elektrolitteki iyonlara aktarılmasıdır.

Basit iki yüzeyli elektriksel kapasitör olarak modellenebilecek elektrot/ elektrolit arayüzünde Faradik olmayan yüklerin yeniden dağılımı gerçekleşir. Elektrottan elektrolite yük aktarımı, Faradik indirgeme ve oksitleme süreçleriyle de sağlanabilir. Elektronlar, bu iki süreç arasında aktarılırlar.

Uyarılabilir dokuda elektriksel uyarımın amacı, aksonlarda aksiyon potansiyeli oluşturmaktır. Bu da, akson membranının bir bölümünün yapay olarak depolarizasyonunu gerektirir. Hücre dışı uyarım sürecinde, hücre dışının görece olarak daha negatif potansiyellere çekilerek hücre içi potansiyelin daha pozitif değerler almasını sağlamak hedeflenir. Membrandan yük aktarımı hem kapasitif ve rezistif pasif membran özellikleriyle, hem de aktif iyon kanallarıyla sağlanır.

Doğru tasarlanmamış bir elektriksel uyarım sistemi, dokuya veya elektroda hasar verebilir. Elektrot hasarı, eğer anodal olarak sürülüyorsa, elektrot potansiyeli metal oksidasyonuna yol açacak değerden yüksek olduğunda korozyonla oluşur. Platin elektrodun klor içeren hücre dışı ortamdaki korozyonu buna örnek bir tepkimedir. Korozyon, tersinmez bir Faradik süreçtir. Elektrokimyasal ürünlerin çözeltiye karışması, elektrot yüzeyinde ürünün katı yüzey kaplayarak pasivasyona yol açması gibi yollarla elektrodu bozabilir.

Elektrokimyasal etkileri/ elektrolizi engellemenin bir yolu, simetrik bifazik (bakışık çift evreli) elektrik akımıyla uyarı vermektir. Ancak bu, tDCS uygulamaları için bir çözüm olmasa da, elektrokimyasal süreçleri anlamak ve hesaplamalar yapmak için bir ipucu olacaktır. AC uyarımda yük dengeli akım darbeleriyle simetrik uyarılar yapmak hem elektroliz ürünleri çıkmasını engeller, hem de yük aktarımının yalnızca Faradik olmayan kapasitif akımlarla yapılmasını sağlayarak, dokuya olası toksik malzeme girişini engeller (Faradik olmayan akım tanımlaması, aslında fizyolojideki akım terminolojisinin çeşitliliği ve karmaşık kullanımının zorluğunu gösteriyor. Burada, yine bifazik akım, ancak doğrudan yük/ malzeme değişimi içermediği ima ediliyor. Faradik olmayan akım, bu anlatımıyla, Galvanik akıma karşılık gelmiyor).

Bir uyarı aygıtı, hem kullanışlı hem de güvenilir olmalıdır. Uyarımın başarımı, gerçekleşmesi beklenen fizyolojik yanıtın, aksiyon potansiyellerinin başlatılması veya baskılanmasını oluşturulabilmektir. Güvenlik ise, uyarılan dokunun hasarlanmaması, elektrotların korozyon gibi etkilerle bozunmamasıdır. Bu tanımlamalar ve başarı kısıtları, tDCS gibi kafatası geçişli elektriksel uyarım yöntemleri için de geçerli olmakla birlikte, doğru eşik değerleri ve malzemeyi gözeterek değerlendirmek gerekir [44].

Araştırma sonuçları 2mA tDCS uyarımında, polarizasyondan bağımsız zararsız sıcaklık artışının dokudaki akım ve arayüzey gerilimiyle oluşan Joule ısınmasına değil de, uyarıma bağlı kanlanma artışına bağlı olduğunu gösteriyor.

**Heat Transfer**—Human skin was modeled as an inhomogeneous medium comprising three layers; epidermis, dermis, and subcutaneous layer (fat and connective tissue) where epidermis was superficial and avascular (presence of stratum corneum (SC)), while the underlying dermis and subdermal tissues were rich in vasculature [22,23]. Each layer of the skin was modeled as a homogeneous and isotropic volume conductor and thickness values were based from prior literature [23]. The anodal case was considered for the FEM multi-physics (current flow and bioheat) model, however, none of the physics considered for the computational model were polarity specific. Heat transfer and temperature fields in the human skin was modeled using time-dependent bioheat equation Pennes equation as mentioned below:

$$\rho C_p \nabla T = \nabla \cdot (\kappa \nabla T) - \rho_b C_b \omega_b (T - T_b) + Q_{met} \quad (1)$$

where  $\rho$ ,  $C_p$ ,  $T$ ,  $\kappa$ , and  $Q_{met}$  represent tissue density, specific heat, temperature, thermal conductivity and metabolic heat generation respectively. Similarly,  $\rho_b$ ,  $C_b$ ,  $\omega_b$ , and  $T_b$  are density of the blood, specific heat of the blood, blood perfusion rate, and temperature of arterial blood. Blood perfusion was constant in all vascular skin layers and the values for the properties of blood were assigned as:  $\rho_b = 1060 \text{ kg/m}^3$  [24];  $C_b = 3770 \text{ J/(kg.K)}$ ;  $T_b = 37^\circ \text{C}$  [25]. In order to account for the heat generation during electrical stimulation, equation (1) was further modified to include joule heating (*Laplace equation*  $\nabla(\sigma \nabla V) = 0$  where  $V$ : potential and  $\sigma$ : conductivity) and was given by:

$$\rho C_p \nabla T = \nabla \cdot (\kappa \nabla T) - \rho_b C_b \omega_b (T - T_b) + Q_{met} + \sigma |\nabla V|^2 \quad (2)$$

#### Şekil 2-20: Deri için ısı transferi modeli [45]

Herhangi bir elektriksel uyarım tekniği sıcaklık değişimlerine neden olacaktır. Rezistif dokuya uygulanan akımın karmaşık etkileşimlerinin bir yansıması olarak Joule ısınması, nöronal etkinlikle metabolizmadaki değişimler, perfüzyon ve ısı iletimi gibi nedenlerle doku sıcaklığında değişim gözlenecektir (Şekil 2-20). tDCS sırasında önemsiz sıcaklık yükselmeleri gözlenmiştir [45].

#### 2.4. tDCS araştırmaları

tDCS araştırmalarının sağlıklı bireylerde performans geliştirmek/ modüle etmek için, merkezi sinir sistemiyle ilgili bazı hastalıkların sağaltımında kullanımına yönelik olduğunu söyleyebiliriz. Ancak bu uygulamalarla birlikte, etik değerlendirmeleri ve güvenlik sorunlarını da göz önünde tutmalıyız.

#### 2.4.1. Sağlıklı bireylerde kullanımı

tDCS, kafein veya benzerleri gibi öğrenmeyi zenginleştiren uyarıcılarla karşılaştırıldığında daha kullanışlı ve başarılı görünüyor. Yalnızca öğrenmeyi hızlandırmıyor, dikkati artırıyor ve bu durumun 40 dakika kadar sürdüğü de gözlenmiştir. Pilot eğitiminde hızlı öğrenme ve dikkati geliştirme çalışmalarının yanısıra, beyin yaralanmalarında ve hastalıklardan sonra iyileştirme/rehabilitasyon çalışmaları için de tıbbi uygulamalarda yer bulabilir.

Magnetoenselelografi ile yapılan duysal uyarım ölçümlerinde, ses, ışık gibi uyaranlara karşılık deneklerin verdiği beyin yanıtlarında genliklerde altı katına kadar yükselmeler gözleendiği ve bunun sahte uyarımla elde edilemediği yazılmıştır. Güçlü yanıt etkisi, uyarımdan sonra 50 dakikaya kadar sürmektedir. Serebral korteks uyarılabilirliğinin artması, duyu yanıtlarının güçlenmesi ve kortikal devrelerde bilgi işlemenin artmasıyla yorumlanabilir [46].

Cohen Kadosh'un araştırma grubunda yapılan çalışmalarda, gönüllülerin bilmedikleri sembollerle oluşturulan bir sayı sistemini öğrenip anımsamakta tDCS kullanımı ilgi çekmişti. Matematik/ aritmetik eğitiminde çocuklarda tDCS kullanımının öğrenmeye olumlu etkisi üzerine bir araştırma etkinliği yoğun olarak sürmektedir [5]. Soyut sayısal bilginin öğrenilmesi sırasında pariyetal korteks etkinliği tDCS ile modüle edildiğinde, rakamsal yetkinlikteki güçlenme etkisinin altı ay sürdüğü gösterilmiştir [7].

Dünya Anti Doping Ajansı (WADA), spor yarışmalarında ilaç/ madde kullanımı, kan ve gen dopingi kullanımını yasaklamakta ve düzenlemektedir. Ancak, beynin elektriksel uyarımını kullanan "nöro-doping", yasaklı listede bulunan doping maddelerine alternatif olarak bazı üreticiler ve sporcular tarafından kullanılmıştır. Rio'da 2016 yaz olimpiyat oyunlarındaki bazı atletlerin kullanımıyla gündeme gelmesine karşın, tDCS'nin atletik performansa olumlu etkisinin kesin kanıtı gösterilmediği için, yasaklı doping listesine alınmamıştır.

Sporcular dışında, özel askeri kuvvetlerdeki personelin dikkat ve becerilerini yükseltecek olası etkiler için tDCS uygulaması dikkat çekmektedir [6] [47]. Deney sonuçları, sol prefrontal korteksin uyarılmasıyla görev başarımının arttığını, aynı alanın sahte uyarımıyla karşılaştırılarak gösteriyor. Etkin uyarımın başarısının yavaşlamış tepkiyle oluşmadığı tepki zamanı ölçümleriyle kanıtlanmıştır. Bu alanın uyarılmasının, çalışan bellek başarımını artırdığı gösterilmiştir [48].

Dokuz nokta problemi, 3x3 matris oluşturan noktaları kalem yüzeyden kaldırmadan 4 doğru parçasıyla birleştirme ödevidir. Bu problemi, laboratuvar koşullarında deneklerin çözemediğini gösteren çalışmalar yapılmıştır. Ancak, 10 dakikalık tDCS uygulamasıyla, katılımcıların %40'dan fazlası problemi çözebiliyor. 33 denekle yapılan çalışmada, katılımcılar bu zor problemi sahte uyarım alsalar da çözemiyorlar. Sol anterior temporal lobun katodal, sağ anterior temporal lobun da anodal uyarıldığı koşulda, 14 denek çözüme ulaşıyor. Araştırmacıların yaptığı hesaplarla, bu kadar zor çözümü olan (istatistiksel dağılımlarla gösterildiğinde) bir problemin rasgele, veya tesadüfen bu kadar yüksek oranda çözülebilir duruma gelmesinin şaşırtıcı olduğu söylenebilir [49].

Tehdit algısı ve hedef bulma içeren oyun programları (bilgisayar oyunları, taktik oyunları, vb.) kullananlarda, 2mA ve 30 dakikalık tDCS uyarımı sonrasında öğrenme hızında iki kat artış gözlemlenmiştir. tDCS uyarımında akımın %10 kadarının beyin dokusuna ulaştığını, diğer uyarım tekniklerinden farklı olarak sinir hücresi ateşlemediğini, ateşleme eşiğini modüle ettiğini anımsamalıyız. Performans artışına ilişkin çalışmalardaki olumlu çıktıları eleştirel olarak değerlendirmeliyiz. Beyin dokusuna iletilen ve dağılan akım için deneysel ölçümler ancak kadavralarda yapılan ölçümlerle sınırlı (örneğin Buzsaki'nin ayrıntılı ve değişik derinliklerde örnekleme yapılan çalışmaları), buna karşın canlı beyin dokusunun ve kadavra beyninin elektriksel iletme farklı yanıt vereceğini öne süren M. Bikson gibi bilimciler de var. tDCS alanının uyduruk önermeler ve kötü bilim dolu olduğunu iddia eden V. Walsh,

deneylerin, sonuçlarının ve araştırma programlarının dikkatli ve eleştirel gözle sınılanması gerektiğini vurguluyor [50].

#### 2.4.2. Sağaltıma yönelik kullanımları

Beyinde DC elektrik alanlarının hücrel etkileri, aksonal veya somadendritik yapıların uygulanan elektrik alanına uzaklığına, yönelimine bağlı olarak pek karmaşıktır. tDCS ile indüklenen kutuplanmaya akson terminallerinin somaya göre iki-üç kat daha duyarlı olduğu düşünülse de DC alanlarla sinir popülasyonlarının fiber yönelimleri ve elektrot polaritesine göre depolarize veya hiperpolarize etkiler oluşturmaya karşın, sonuçtaki fizyolojik etki hedef ağır baskın olarak ketleyici veya uyarıcı olmasına bağlıdır.

Migren için kullanımdaki ilk olumlu sonuçlar, V1 alanının katodal tDCS ile uyarımıyla gösterilmiştir. M1 alanının anodal uyarımıyla başka olumlu sonuç veren çalışmalar ağrı şiddetinde, sıklığında azalmalar ve tDCS sonrasında 8 haftaya varan iyileşmeleri anlatmaktadır. Ancak, karmaşık bir fizyopatolojisi olan, çeşitliliği çok bu hastalık için sağaltım önerisinde bulunmak henüz erkendir.

Güvenli ve girişimsiz bir beyin uyarımı yöntemi olarak tDCS, Parkinson hastalığında da klinik uygulama çalışmalarında kullanılmıştır. Yine az sayıda yapılan çalışmaların bazıları olumlu sonuç gösterse de, tedavi protokolü önermekte yetersizdir. Örneğin, sol M1 alanının anodal uyarımında motor fonksiyonlarda bir iyileşme gözlenirken, sol M1 katodal uyarımı ya da sol DLPFC anodla uyarımı başarısız olmuştur.

İnme sonrası afaziklerin rehabilitasyonunda Broca ve Wernicke alanlarının anodal uyarımı, sağ yarımadadaki Broca alanının katodal uyarımı faydalı görünse de, bu protokollerin tedavi etme başarısını kanıtlayacak güçte veri yoktur.

Epilepsi çalışmalarında, epileptik odak üzerindeki katodal uyarımla epileptik EEG etkinliğinin ya da nöbet sıklığının azaldığı gösterilmiştir.

Sağaltımda kullanmayı planlarken, tDCS için yeni olası elektrot montajlarını, şekil ve büyüklüklerini, yeni uyarım teknolojilerini de değerlendirmek gerekir. Bu şekilde, beyindeki elektrik dağılım geometrisini nasıl şekillendirebileceğimiz, hatta nörogörüntüleme yöntemleriyle (örneğin lif izleme) ve yüksek çözünürlüklü EEG kayıtlarıyla daha iyileştirilmiş hedefleme yapabilmek, hesaplama teknikleriyle de akım dağılımlarını öngörmeye çalışmak anlamlı olacaktır. Uyarım şiddeti, yoğunluğu, zamanlaması, yineleme sıklığı da değerlendirilip karakterize edilerek, tDCS verimliliğini uygulamalar arası değişkenliği azaltacak ve başarımını yükseltecek faydalı bir klinik araca dönüştürmek mümkün olacaktır. tDCS uygulamasını, farmakolojik veya ilaçdışı tedaviye destek olarak görmek, bu tedavileri hızlandırmak ya da iyileştirmeye yardımcı olarak kullanmak doğru yöntem olmalıdır [51].

Beynin davranışları optimize ettiğini düşündüğümüzde, normal etkinliğinin bozulduğunda iyileşme/ zenginleşme olmasındansa işlev kaybı olmasını bekleriz. Ancak bazı durumlarda TMS veya tDCS ile beyin etkinliğine müdahale edildiğinde paradoksal olarak davranışsal iyileşmeler gözleniyor. Bu da girişimsiz beyin uyarımının heyecan ve umut veren bir yere konmasına neden oluyor. Normal deneklerde gözlenen zenginleşme etkileri, inmeli hastalarda dikkati geliştirmeye, egzersizle tümleştirilerek motor öğrenmeyi geliştirip hızlandırmaya, inmeye bağlı motor işlev hasarlarını iyileştirmeye kullanmak için bir çözüm önerisi sunuyor [52].

Nöbetlerle tetiklenen, geribildirimli elektriksel beyin uyarımının diken ve dalga bölümlerini önemli ölçüde azalttığı kemirgenlerdeki epilepsi modellerinde gösterilmiştir. İlaça dirençli hastalardaki patolojik beyin örüntülerinde, kapalı döngüde traskraniyal elektriksel uyarım etkili bir klinik araç olabilir. Böyle bir

aracın klinikte başarılı uygulaması için iki temel gereksinim vardır. Biri, nedenselliği kanıtlanmış fizyopatolojik ağların etkinliğini kaydedip tanıyabilmesidir. Genelleşmiş diken-dalga örüntüsü ve odaklanmış kortikal epilepsilerde epidural, subdural hatta kafatasına sokulmuş elektrotlar ölçüm için yeterli olabilir. İlaça dirençli epilepsilerin çoğunluğunu oluşturan karmaşık kısmi nöbetlerde normaldışı örüntüleri ölçmek için derin beyin elektrotları kullanmak gerekecektir. İkinci gereksinim, hedef yapıların/ sinir devrelerinin kapalı döngüde geribildirimli uyarılmasıdır. Buradaki sorun, uyarı akımının elektriksel etkinlikle girişim yapması, ve örüntü tanıma algoritmasını bozmasıdır. Kafatasına yerleştirilen elektrot plakalarıyla uygulanan akımın yaygın alandan verilmesi, geniş bir nöron grubunu uyaracak, daha düşük akım yoğunluğuyla da girişim sorunu azaltılabilecektir [53].

Sıcak ve soğuk duyu eşiği testlerinde, tDCS öncesi ve sonrasında soğuk ağrısı ve sıcak ağrısı eşiklerinde sağ DLPFC anodal uyarımında eşik toleransında yükselme gözlenmiştir [54].

M1 ve DLPFC anodal uyarımıyla, sağlıklı deneklerde ağrı eşiğinin modüle edilebileceğini gösterirken, ağrı modülasyonunda tDCS'nin ağrıyla ilintili sinirsel etkinlik yollarından bağımsız olduğu anlaşılıyor. Deney verileri, M1 bölgesinin anodal uyarımının ağrı ve duyu eşiğini artırırken, DLPFC uyarımının yalnızca ağrı eşiğini artırdığını gösteriyor [55].

Tinnutus, işitsel bir hayali algı olarak tanımlanır. tDCS, tinnutus tedavisinde yeni bir yaklaşım olarak önerilmiş, olası ilgili hedefler de temporal, temperoparietal veya prefrontal alanlar olarak tanımlanmıştır. Sayısal beyin modeliyle, akım dağılımları değişik beyin alanlarında hesaplanmış, hem de işitsel beyin yollarındaki akım şiddetleri hesaplanmıştır. Sol temperoparietal korteksin uyarılması hedef beyin dokusundan daha geniş dağınık bir elektrik alanı oluştururken, DLPFC uyarımı hedef yollarda yoğunlaşan elektrik alan

dağılımı vermiştir [56]. Tinnutus üzerinde tDCS etkisi çalışılsa da, çok anlaşılabilir bir yanıt yoktur. Sonuçlar montaja ve uyulama yöntemlerine bağımlılık göstermektedir. Bağımsız gruplarca yinelenen ve sahte uyarılarla kanıtlanmış protokoller oluşmamıştır [51].

1960'larda sağlıklı gönüllülerde yapılan bir tDCS çalışmasında, frontal bölgenin ekstrasfalik elektrot referansında uyarımıyla solunum baskılanması rapor edildi. Daha sonra yapılan az sayıdaki araştırmada, bisefalik uyarımın otonom etkileri üzerine çelişik bulgular sunuldu. Bu çalışmalarda kullanılan farklı montajlar ve otonom yanıtın ölçülme biçimleri ortak kanı oluşturmaya engeldi. Daha çok, kendi başına otonom işlevlerin olası değişmelerini göstermek için yetersiz olan kalp hızı, kan basıncı, soluma frekansı gibi parametreler incelenmişti. Yeni uyarım yönergeleri, standardizasyon ve yeni uyarı aygıtlarıyla yapılan çalışmalar daha kesin sonuçlar verecek deneyler tasarlamayı olanaklı kıldı. Örneğin, mikronörografiyle vazokonstriktör sempatik sinir etkinliğinin tDCS sırasında ölçülerek, yükseldiğinin gösterilmesi ilk doğrudan kanıtlardandır. Çift kör, çapraz ve sahte uyarımlı çalışmada, motor korteksin anodal uyarımının kardiyak otonom denetiminin sempatik/ parasempatik nöral dengesinin sempatik yönde baskınlaştığı bulunmuştur [50, 51].

Hayvanlarda yapılan deneylerde kortikal modülasyonun kardiyovasküler sistemi düzenlemekte etkili bir yöntem olduğu görüldüğünde, insanlarda arteriyal hipertansiyon tedavisinde tDCS'nin yeni bir tedavi aracı olabileceği düşünüldü. Bu nedenle yapılan deneylerde, gerçekten de rTMS ve anodal tDCS'nin kortikal uyarılabilirliği modüle ederek sempatik sistemi etkilediği, bu yolla kan basıncını da etkileyerek hipertansiyon tedavisi için bir araç olabileceği gösterildi. İlginç bulgulardan biri, elektrotların konumuna bağlı olarak denetim yönünün değişmesidir. [58] .

Hayvan ve insanlarda yapılan in vivo ve in vitro deneylerde, doğru akım uyarımının epileptiform etkinliği bastırıldığı ya da azalttığı gösterilmiştir. Tam mekanizması bilinmese de, sinaptik işlevlerin değişmesi, aksonların hiperpolarizasyon ve depolarizasyonu gibi etkilerin yanısıra, farmakolojik çalışmalar da mekanizmayı anlamaya destek olmaktadır. Sodyum ve kalsiyum kanal bloklayıcıları anodal uyarımın anlık ve uzun dönemli etkilerini söndürmektedir. NMDA reseptörleri (glutamat) baskılandığında tDCS'nin uzun dönemli etkilerini engellemektedir [59].

Kronik migrende, primer motor alanın anodal tDCS uyarımıyla gecikmeli ama olumlu bir yanıt alınabilmiştir. Etkilerin ağrıya ilişkin kortikal ve subkortikal alanlardaki elektrik akımına bağlı olduğu düşünülmektedir [60].

Tahmini epileptojenik odağın 20 dakika boyunca 1mA uyarılabilirliği azaltan katodal tDCS uygulamasından sonra epileptiform deşarjlarda önemli azalmalar görülüyor. Hatta sahte uyarı alanlarla karşılaştırıldığında, bir ay boyunca nöbetlerde azalma devam ediyor. Ancak, optimal uyarı süresi, yinleme sıklığı, uyarı şiddeti ve elektrot konumları çözülmesi gereken problemler. Stimulasyon protokolünün henüz oturmamış olmasıyla birlikte, rTMS'e görece tDCS'in henüz olgunlaşmadığı söylenebilir. tDCS ile nöbet oluştuğu henüz gözlenmemiştir. Uyarılabilirliği azaltan katodal tDCS uygulanmakla birlikte, diğer elektrodun başka bir kortikal bölgede anot uyarımı yaptığı gözönüne alınırsa bu tümüyle yok sayılacak bir risk değildir. Belki büyük alanlı bir referans elektrodu ya da ekstrasefalik elektrot kullanarak çözülebilir [61].

Rasmussen ensefaliti tanısı alan iki hastada uygulanan 60 dakikalık 2mA katodal tDCS uyarımı dört seans yinelendikten 12 ay sonrasında bile nöbet sıklığında büyük düşüşler gözlenmiştir. Yalnızca nöbet sıklığı değil, dil, motor fonksiyonlar ve uyanıklık düzeyinde de iyileşmeler gözlenmiştir. Sınırlı sayıdaki

deneklerle genelleştirilemese de, tDCS sonrasındaki kazanım yüksek görünmektedir [62].

tDCS uygulamaları, beyin etkinliğinin elektrofizyolojik ve hemodinamik modülasyonu ile nörolojik ve psikiyatrik patolojilerde semptomların azaltılmasını, sağlıklı gönüllülerde veya hasta gruplarında bilişsel iyileşme ve gelişme sağlamaktadır. İnmede motor iyileşme, fibromiyalji de ağrı azalması, unipolar veya bipolar bozukluklarda duygudurum düzelmesi için kanıtlar gösterilmiştir. Sağlıklı bireylerde konuşmada akışkanlık, çalışan bellekte güçlenme, ve kolay öğrenme çalışmaları yayınlanmaktadır. Çekici yanı, kullanım kolaylığı, erişilebilirliği ve hiçbir yan etkisinin gözlenmemesidir. Bilinen yan etkisi, sünger elektrotlar tuzlu su yerine musluk suyuyla ıslatıldığında oluşan önemsiz deri lezyonlarıdır [63].

#### **2.4.3. Etik değerlendirmeleri**

Ticari tDCS pazarının düzenlenmesi, tanım ve kısıtların belirlenmesi ülkelerin kendi tıbbi denetleme kuruluşlarınca yapılsa da, dünyada referans olarak alınan, ve geniş geçerlilik/ tanınırlılık alanı olan iki organizasyon var: FDA ve CE. tDCS'nin durumunu görmek için, ABD'deki düzenlemeleri yapan FDA tıbbi bir cihazı nasıl tanımlıyor (çalışma yönteminden ziyade, kullanım amacına yönelmektedir), diye anlamakla başlamak gerekir.

“Kendin yap” tanımlı tDCS aygıtları, bu kategoride incelenmese de, kullanıcılar ve denetimsiz kullanım açısından önemli bir etik soru kaynağıdır. ABD içinde kullanılacak cihazların adlandırılması, ve tanımı FDA değerlendirmelerinin ve düzenlemesinin temelini oluşturmaktadır. Diğer taraftan, ABD dışında üretilmiş aygıtlar, sınırlı sayıda bireysel kullanım için gönderiliyorsa, FDA yönetmeliklerinin dışında kalabiliyor.

Tüketici için tasarlanan, genellikle performans ve iyidurum yükselticisi olarak tanımlanan aygıtlar bir yana, tıbbi ve araştırma kullanımı için üretilen

cihazların kendi düzenleme süreçleri vardır. Örneğin, saygın üreticilerden NeuroConn, klinik ve araştırmacılara, FDA'nın araştırma aygıtları muafiyetini kullanarak, yalnızca araştırma amaçlarıyla satış yapabilmektedir. Bilimciler, örneğin iyontoforez aygıtlarını beyin uyarımında araştırma amaçlı kullanmak için, yerel kurulların önemsiz risk sınıfında olmaları onayıyla yeniden yapılandırılabilirler [64].

FDA tanımıyla "tıbbi cihaz", insanlarda tanı, korunma veya tedavi amacıyla, kimyasal yollar kullanmayan "bileşenler içeren bir aygıt, aparat, uyarılama, makina, düzenek, gömülü nesne, yaşam destek, ya da benzeri nesnedir." Bu tanımla bakıldığında, tıbbi tedavi, tanı ya da ne amaçla kullanılırsa kullanılsın, FDA açısından tDCS tıbbi bir cihazdır.

En az risk açısından, rapor edilen ters etkiler görünmemesi, deri kızarıklığı ve kaşınmanın kısa dönemli ve hafif olması ile tDCS, günümüzdeki standartlaşmış parametreler olan maksimum 2,5mA akım, bu akım değerinde deri yanmasına neden olmayacak akım yoğunluğunu sağlayacak elektrot büyüklüğü, her oturumda 20-60 dakikalık uygulama süreleri ve günde en fazla iki uygulama seansı olacak şekilde sınırlandırılabilir.

FDA açısından bir başka kullanım şekli "şefkatli tedavi" olabilir: Klinik araştırmaya katılma kriterlerine uymayan hastalarda, eğer hekim hastalık tedavisinde hastanın yararlanımını bekliyorsa, tıbbi cihazı kullanabilir [65].

tDCS güvenlik yönergeleri geliştirilirken biyofiziksel nitelermelerle başlamak gerekir. Elektriksel uyarımla ne tür hasarlar oluşacağı tümüyle uyarı donanımına ve uygulanan dalgabiçimine bağlı olduğu için, genel fikirler elektriksel güvenlik çalışmalarından edinilebilir. Ancak bu çalışmaların sonuçları doğrudan tDCS için niceliksel çıkarım yapabilmekten çok uzaktır. tDCS uygulamaları zaten içerdiği teknoloji ve protokollerle sünger tuzluluğu, elektrot konfigürasyonları, montajlar, dalgabiçimi ve modülasyonları gibi bir

dizi farklılığı barındırmaktadır. tDCS protokollerine özgü güvenlik standartları gerekebilir. Dahası, tDCS'nin beyin ve derideki etkileri, hasar mekanizmaları bağlantısız olabilir, bu da risk konumlandırması ve güvenlik açısından farklı değerlendirmeyi gerektirecektir.

Elektrotların konumuna ve bağlantısına bağlı olarak istenmeyen bilişsel yan etkiler için sonuç verileri bilinmiyor. Ancak geçici iyileşmeler ya da etkisizlikler ya da performans azalmaları gösterilmiştir. Deri tahrişleri ve hasarları insan deneklerde gözlenebilir. Hayvan modelleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar da insanlar için sınır değerleri belirlemekte kullanılabilir. Yaygın kullanılan uygun donanımla (elektrotlar, iletken jeller ve tuzlu su gibi),  $25,46A/m^2$  akım yoğunluğunda 20 dakika uyarım yapmak deri hasarına yol açmayacak üst değer olarak bulunmuştur [66].

Yakın gelecekte kullanımının yaygınlaşacağı görünen, çocuklarda öğrenmeyi ve bilişsel becerileri artırması için tDCS kullanımı, beraberinde yeni nöroetik sorunlar getirmektedir. Bir diğer etik sorun, tDCS'nin ucuz, taşınabilir ve kolay kullanılabilir bir yöntem olması, yalnızca laboratuvarlar ve kliniklerde değil evde yetişkinlerin kullanımına da sunulmasıdır. Farmasötiklerden farklı olarak, tDCS bedene madde alımını içermediği için, etik olarak madde kullanımından farklı bir performans artırımı izlenimi de verebilmektedir.

Yanlış ya da ilgisiz beyin bölgelerinin uyarımı, hedef uyarıya eşlik edebilir. Bu da bağlantılı beyin bölgelerinin uyarılması, metabolik fonksiyonlarının artmasına, bilinmeyen etkilerin arka planda gelişmesine neden olabilir. tDCS'nin çocuklarda kullanımına ilişkin güvenlik sınırlarının ve olası zararlarının hızla belirlenmesi gerekir. Etik engeller/ sorunlar çözülebilir, sınırlar belirlenebilir. Böylece, dikkatlice kullanıldığında, tDCS yaygın ve erişilebilir bir teknoloji olarak toplum ve bireyin faydasına kullanılabilir [67].

#### 2.4.4. Elektriksel beyin uyarımı güvenlik kısıtları

Kafatası üzerinden ıslak elektrotlarla beyin uyarımı yapıldığında güvenliğe ve deneklerin sağlığına, bedensel bütünlüklerine zarar vermemek için gözlenmesi gereken kısıtlar vardır. Bunlar, uygulanan akımın şiddeti, süresi, elektrotların deriyle etkileşimidir.

Akım şiddeti ve uygulama süresi, akımın beyinde oluşturacağı geri dönüşsüz etkiler ve doku haraplanmasına ilişkin kaygılarla ilintilidir. Beyinde, geri dönüşsüz fizyolojik etkinin oluşması dışında, doku harabiyetine ilişkin veriler 4mA'e kadar akımla sınırlı kalındığında, 30 dakikalık uygulama süresinde herhangi bir olumsuz etkinin görülmediğini kanıtlamaktadır [66], [68]–[71].

Daha erken görülen hasarsa, deri yüzeyinde elektrotların oluşturabileceği lezyonlardır. Elektrot-deri arayüzünde, direncin yüksek olması gerilim düşmesine neden olur. Bu da, elektrik akımının daha yüksek potansiyele karşı iş yapmasını gerektireceği için ısınmaya neden olur. Bu ısınma sonucunda deri yüzeyinde yanıklar oluşabilir, deri çatlakları ve kaşıntılara neden olabilir. Bunu önlemek için, elektrotların tuzlu suyla iyice ıslatılması, elektrot dirençlerinin kontrol edilmesi gerekir. Kompliyans gerilimi, yani elektrotlar açıkken aralarındaki potansiyel farkı makul bir seviyede tutulmalıdır. 18V ve altındaki gerilim, 1kOhm altındaki elektrot-deri direncine karşılık güvenli bir sınır değer oluşturacaktır. Maksimum 4mA değerinde sınırlanan uyarım aygıtı, elektrot-deri arayüzünde 4V gerilime neden olacaktır. Bu da, 16mW güç aktarımına denk gelir. Ortam sıcaklığı, nem, elektrot alanı, elektrotun su içeriğine bağlı olarak sıcaklık yükselmesi gerçekleşecektir. Bu sıcaklık, uygun koşullarda zararsız bir değeri aşmaz.

Bir diğer etki, akımla birlikte, deriye iyonların enjeksiyonudur. Bu nedenle, kullanılan elektrot malzemesinin biyouyumlu, steril olmasına dikkat

etmelidir. Elektrot malzemesi kullanımında, iyonları zehirli olabilecek metallere kullanılmamasına da özen gösterilmelidir [44], [65], [69].

### 2.5. tDCS tekniklerinin gelişimi, güncel teknolojik durum

GSK'dan Kristoffer Famm ve arkadaşlarının Nature'da yazdıkları makale, yakın gelecekte, biyoinformatik ve ilişkili bilim dallarında derlenen sistem fiziolojisi bilgisi ve fizyopatolojilerin iyi tanımlanmasıyla "elektrosötikal" ürünlerin yaygınlaşacağını öngörüyor: "Elektriksel sinir uyarıcıları, hastalık veya işlevsel bozuklukların, ilgili sinir yollarının uygun şekilde elektriksel uyarımıyla, sağaltım için gerekli sinirsel etkinliğin doğmasını sağlayacaktır. Böylece, günümüzde Parkinson, hareket bozuklukları, depresyon gibi hastalıkların tedavisi veya baskılanması için kullanılan elektriksel uyarı aygıtları, birçok yeni uygulama alanı bulacaklar. Uyarı parametreleri, uyarı noktaları ve elektrot bağlantılarının iyileştirilmesiyle, bedenin denetim dizgesine elektriksel bir bağlantı, sonucunda bir iyileşme mekanizması ve yeni bir tıp dalı doğmuş olacaktır" [72].

Sinir ağlarının denetimi, temelde zihin denetimine ilişkilendirilebilir. Bu ilişki görgül araştırmaların ve uygulamaların gelecek dönemde nasıl şekillenebileceğini belirleyecektir. Pratik uygulama, nöroanatomi, biliş, denetim mühendisliğini içeren kavramsal kesişim kümesinin örgüsel sinirbilim kapsamında değerlendirilmesini gerektirir.

Türlü sinir uyarım yöntemleri deneysel ve klinik sinirbilim çalışmalarında kullanılsa da, yaygın teknikler elektromanyetizmanın uzay-zamansal özelliklerine dayanır. Mikrouyarım yöntemleri tek sinir hücrelerini uyarırken, bilişsel sinirbilim teknikleri daha büyük ölçekte ve alandaki nöronların uyarılmasını içerir.

Girişimsiz manyetik ve elektriksel uyarımın çoğu uygulaması iç sinirsel durum geribildirim olmadan, açık döngü denetimiyle çalışır. Burada, aygıtın

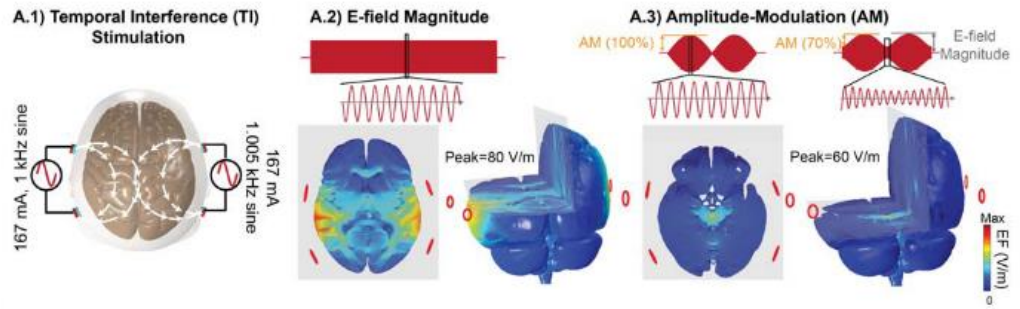
uyarım denetimi akım veya manyetik alan şiddetine bağlı bir geribildirim kullansa da, hedef işlemin durum değişkenleri geribildirim döngüsünde değildir. Davranışsal sonuçlara ilişkin sinir kodlaması bilinmediğinde, beyin uyarımında geri bildirim döngüsü davranışsal sonuçların ölçüm değerlerinin uyarım parametrelerini denetlemesiyle kurulabilir. Biyogeribildirim paradigmlarında, katılımcı kendi nöral durumunun ölçülen değerlerini gözler, ve bu sinyalleri nasıl denetleyeceğini adaptif öğrenmeyle pekiştirir. Uyarımların kullanıldığı tekniklerle, bu sinirsel durum ölçümleri geribildirim döngüsünde tutularak, gözlem değişkenlerini hedef değerlere getirecek uyarım değişkenlerinin düzenlemeleri yapılır [73].

Yüksek frekanslı (>1kHz) uyarım teknikleri, alışlagelmiş (<100Hz) sinir uyarımında varsayılanlardan farklı mekanizmalar içeren fizyolojik ve klinik özellikler içerdiği için nöromodülasyon alanında artan bir ilgi alanı oluyor. Nöronların kHz mertebesinde frekanslarda elektromanyetik alana nasıl yanıt verdiğiyse bir bilinmez. Teknolojik olarak, gerilim-akım dönüştürücüler bu frekanslarda ve yüksek bir doğrusal olmayan yük için istenilen dalga biçimlerini oluşturmada zorlanacaktır. Yük üzerinde doğrusal sapma oluşturmaları beklenir örneğin. Bunu engellemek için, 100kHz üzerinde bant genişliği olan yalıtıcı yükselticiler kullanmak gerekir. Yaygın elektrofizyolojik yükselticilerin bant genişliği de çok sınırlı/ düşük olduğu için, ölçüm yükselticilerinin de özgül olarak yeniden tasarlanması gerekir. Bunun yanısıra, cam veya metal elektrotların alçak geçiren süzgeç olarak davrandığını da düşünürsek, yüksek frekanslarda elektriksel uyarımın teknik olarak bir çok yeni araştırma ve çözüm gerektirdiğini görürüz [74].

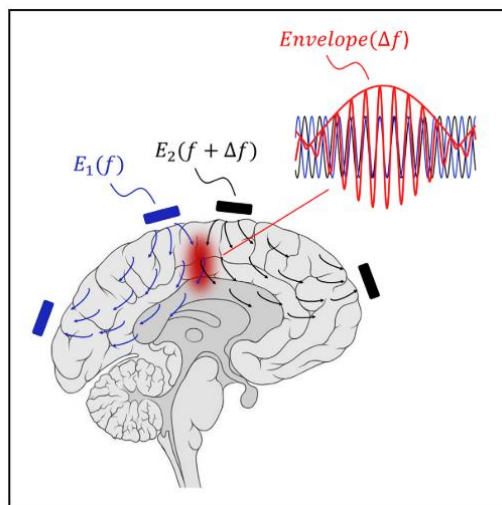
Genlik modülasyonlu, kHz mertebesinde salınan elektrik alanlarıyla beyinde zamansal girişimli uyarım yapılabilir (Şekil 2-21). Elektriksel akım modelleri, yüksek frekanslardaki akımlarla derin beyin dokularında elektrik alanının daha yüksek olduğunu, düşük frekanslardaysa kortikal bölgelerde

yoğunlaştığını gösteriyor. Bu, beyin dokusunun elektrik akımı frekansına bağlı olarak kompleks empedansının değişimiyle, yani spektral karakteristiğiyle bağlantılı olmalı.

Zamansal dalga girişimiyle elektriksel uyarımın etkinliği derin beyin bölgelerini hedefleyebilir (Şekil 2-22). Bu uyarımın başarısı genlik modülasyonlu elektrik alanların yönlendirilebilirliğiyle; nöral etkinliğin modüle edilmiş yüksek frekanslı elektriksel alana duyarlılığı/ seçiciliğiyle, ve derin beyin bölgelerinde yeterli uyarıma neden olabilecek genlik modülasyonlu kHz frekanslarındaki alanları oluşturabilecek yüzey akımlarıyla ilintilidir [75].



Şekil 2-21: Yüksek frekanslı akım girişimi uyarımı [75].



Şekil 2-22: Elektrik alanı girişimiyle uyarı bölgesi konumlandırması [76].

Elektrik alanlarının girişimiyle uyarı bölgesi konumlandırması heyecan verici bir tekniktir. Özetle, girişimsiz (noninvasive) zamansal dalga girişimiyle uyarım, seçici bir şekilde derinlerdeki nöronları elektriksel olarak uyarır. Nöronlar çoklu elektrik alanlarının girişimiyle, bu girişim bölgesinde uyarılır. Deneysel çalışmalarda, fare hipokampusundaki nöronlar, bunu saran kortekste etki oluşturmaksızın uyarılabilmiştir.

Tahribatsız/ girişimsiz olarak derinlerdeki nöronları uyarmak için kafatası üzerinde birden fazla noktadan elektrotlarla yüksek frekanslı elektrik alanı uygulanır. Bunların oluşturduğu akım, sinir hücrelerini ateşlemeyi sağlayacak membran gerilimi oluşturamayacak kadar yüksek frekanstadır. Ancak, elektrotlar/ akımlar arasında frekans farkı varsa, ve bu fark nöral ateşlemeyi sağlayabilecek dinamik aralıktaysa, elektriksel alanların kesişim noktasında oluşan fark frekans sıklığında modülasyon zarfı elektriksel uyarmayı sağlar.

Nöronların bazı evrensel özelliklerinden nöron zarının elektriksel sinyallere karşı kendiliğinden (aslında membranın kapasitif özelliklerine atfen) alçak geçiren süzgeç olarak davranması, nöronun elektriksel etkinliğinin 1kHz mertebelerindeki yüksek frekanslı elektrik alan salınımlarına yanıt vermesini engeller. Oysa 2010Hz ve 2000Hz frekanslarında iki sinüzoidal akımın girişim zarfı 10Hz elektriksel alan oluşturur ve doğrudan 10Hz sinyalle uyarılmış gibi nöronların tepki vermesine neden olur. Bu yeni araştırma alanında, odak noktalarının belirlenmesi, elektrot konumları ve girişim alanı büyüklüğünün kestirimi ve girişim alanının faz dizileriyle saptırılması gibi birçok soruya yanıt aranmaktadır. Girişimsiz/ tahribatsız derin beyin uyarımına yönelik başka öneriler arasında transkraniyal öteses (ultrasound), manyetik nanoparçacık enjeksiyonuyla seçici ısıtma ve ısıl uyarım, genetik modifikasyonla ışığa veya elektromanyetik dalgalara duyarlı dokuların oluşturulması sayılabilir. Yeni çözüm önerileri, insanda kullanım için yeterince olgunlaşmamıştır [76].

Beynin aşırı karmaşık yapısı, anot elektrodu altındaki yapıların davranışsal baskılanmasını gösteren çalışmalardan da anlaşılabilir. Görsel uyarılmış potansiyel (GUP/ VEP) ölçümlerinde gecikmeyi ölçen bir çalışmada 10 dakikalık anodal tDCS uygulamasının GUP genliklerini azalttığı, 10 dakikalık katodal uyarımınsa genlikleri artırdığı, uyarıdan birkaç dakika sonraya kadar gösterilmiştir. Bu çalışmada, anot altında davranışsal baskılama, katot altında ise uyarılma olduğu anlaşılıyor. Değişik beyin bölgelerinde, değişik morfoloji, katmanlaşma, hücresel yapılanma gibi bileşenler, doğru akım uyarısına farklı yanıtlar oluşmasına neden olmalıdır.

Temel mekanizmaların devreler düzeyinde anlaşılma çabaları beyinle doğrudan veya dolaylı etkileşim için geliştirilen yeni tekniklerle eşzamanlı olarak gelişmektedir. Geleneksel nörofarmakolojinin dozlama, tolerans ve uyumluluk çalışmaları ile karşılaştırıldığında büyük farklar vardır. Bu çalışmalara ek olarak morfoloji, hücresel yapılanmalar, yüzey topolojileri anlayışı ve hesapları da gelişmelidir. Üstelik bunu üç boyutlu olarak, alan etkileşimleriyle de modellemek ve anlamak da gerekir. Temel bilimler, nörogörüntüleme, hücresel ve bilgisayarlı sinirbilim çalışmaları yeni beyin uyarımı teknikleri geliştirmek, klinikte faydalı kullanım alanlarını yaygınlaştırmak için altyapıyı ve bilimsel temeli hazırlayacaktır [77].

Elektriksel uyarımın bazı bellek biçimlerini güçlendirdiği, video oyunlarda hız ve doğruluğu artırdığı gösterildiğinde bunun sağlıklı bireylerde de kullanılabileceği düşüncesi yaygınlaştı. Kafatası üzerinden güvenli bir şekilde insanlarda uygulanabilen bu beyin uyarımının yanısıra, beyin uyarımı için hızla gelişmekte olan optogenetik yöntemleri, beyin devrelerinde hedef dokunun genetik olarak işaretlenmesi, ışık uyarılarıyla da sinir hücrelerinin denetlenebilmesini sağladı. Çığır açıcı bu uygulama, çok seçici ve hassas sinir denetimi sağlasa da, insan beyninde kullanımı için gereklilikler, yöntemler aranmalıdır. Belki retinal protezler gibi alanlarda çok kullanışlı çözümler

sunabilecektir. Bu açıdan bakıldığında özellikle felç, Parkinson, depresyon, körlük gibi zorlu hastalıklarda insanda kullanılan beyin denetim/ uyarım teknikleri, hem gömülü uyarıcıların gelişmesi, hem de kafatası geçişli uyarı yöntemlerinin iyileştirilmesiyle normal ve sağlıklı insanların küçük sorunlarını gidermekte kullanılabilir bir yöntem olabilecektir. Belleği güçlendiren, zihinsel odaklanmayı artıran, algı ve duygudurum iyileştiren yan etkisiz bir tedavi yöntemi neden olmasın [78]?

Günümüzde bu sorunlar, çok büyük farmasötik pazarın çözüm alanıdır. Ama ilaçlar her zaman işe yaramayabilir, kötü yan etkileri olabilir, ilaç etkileşimleri sorun çıkarabilir. Oysa elektronik çözümler daha kullanışlı olasılıklar sunarken, ilaç şirketleri de buna karşı durmak yerine, bu alanda yer edinmeyi araştırmaktadır. Hatta GSK alandaki araştırmaları ve destekleri artırırken, yeni doğmakta olan bu sağaltım tekniği için “elektrosötik” terimini kullanmaya da başlamıştır. Gömülü olmayan elektrikselsel uyarıcılar, en çekici araçlar olmayı vaatsetse de, zorluklar azımsanamaz. Çekici tarafı, güç sağlama sorununun çok kolay olmasıdır. Değişebilen piller, telsiz şarj olanakları, enerji hasat yöntemleri, aygıtların yazılım ve işlevlerinin kolaylıkla güncellenebilmesi, cerrahi gereksinimlerin, doku uyum sorunlarının azalması iyi yönleridir. Umut veren sinir uyarımı yöntemlerinden biri, erişimi kolay olan, işlevleri çok çeşitli olan Vagus sinirinin uyarılmasıdır. Böylece, kaygı denetimi, enflamasyon önleme gibi birçok nedenle NV uyarılabilirken, istemeden kalp atım hızı da modüle edilebilir. Uyarım için sinirsel seçicilik nasıl olmalıdır, bir sinir demetinde bu nasıl sağlanır gibi sorular başlıca araştırma temalarıdır [79].

tDCS laboratuvar ve klinik kullanımda güven verdikçe, “evde kullanım” arayışı da artıyor. “Ucuz, kullanımı kolay, güvenli ve riskleri az. Hastalar fayda sağladıkları bu yöntemi kullanmaya ve kolay erişmeye niyetliler. Klinik uygulamaların yineleyen seanslar için ulaşım yükü, zaman kaybı gereksiz görünüyor. Bu olanak klinikler tarafından sağlanmazsa, denetlenmeyen,

karakterize edilmemiş tDCS aygıtlarının yaygınlaşması riski çok büyük. Bilimsel açıdan bakınca da, tDCS kullanımı eve taşınırsa, yaygın kullanımla doğal sınamalar büyük sayılarla yapılabilecektir” [80].

## 2.6. Beyinde elektriksel akım dağılımı ve alan şiddetinin belirlenmesi

### 2.6.1. Sayısal modellemeler

Elektromanyetik uyarım dozunun belirlenmesi, fizyolojik etkilerin yinelenebilirliğiyle yönlendirilmelidir. Uyarı parametreleri hakkında ayrıntılı ve yeterli bilgi verildiğinde bağımsız olarak deney yinelenabilir, ya da bu tanımlar kullanılarak modellenenir.

Transkraniyal elektriksel uyarım için uyarı dalgabiçimi parametreleri şöyle sıralanabilir:

- Gerilim denetimli aygıtlar için elektrot gerilimi, veya akım denetimli aygıtlar için elektrot akımı,
- Akım şekli, genliği, kutuplanması, dalgabiçimi, akımın zamansal değişimleri,
- Akım uygulama süresi, elektrot alanına bağlı akım yoğunluğu,
- Yinelenen uygulamalar için uygulamalar arası süre, toplam uygulama sayısı,
- Elektrot geometrisi, iletken malzemeleri, elektrolit özellikleri, elektrolit tutucu malzemelerin özellikleri,
- Deri hazırlama teknikleri,
- Yinelenen bir referans çerçevesi içinde elektrot konumları ve yönlenimleri.

Elektriksel uyarımda, “anot” pozitif akımın dokuya girdiği elektrodu, “katot” pozitif akımın dokudan çıktığı elektrodu tanımlar. Bu, diğer alanlarda nasıl tanımlanırsa tanımlansın, elektriksel uyarım alanındaki elektrot adlandırmasıdır [81].

1mA tDCS uygulamasında kortekse iletilen maksimum akım büyüklüğü 0,77 ile 2mA/cm<sup>2</sup> arasında değişmektedir. MRI verilerinden çıkarılan sonlu ögeler modellerinde deri, kafatası, beyin omurilik sıvısı, gri madde ve ak madde özellikleri kullanılarak çözümlenmeler yapılmıştır. Çeşitli yayınlardan elde edilen sağlıklı kafanın elektriksel iletkenlik değerleri kullanılmıştır. Deri için 0,465 S/m, kemik için 10mS/m, BOS için 1,654 S/m, gri madde için 0,276 S/m, beyaz madde için 0,126 S/m iletkenlik ortalamalarıdır.

1960'lardan beri, akım yoğunluğunun yöneliminin korteksin etkinleştirilip baskılanmasında belirleyici olduğu, kendiliğinden elektriksel etkinliğin artış ve azalmasından, ya da uyarılmış potansiyellerin genliğindeki artış ve azalıştan bilinmektedir. Anot elektrodu altında korteksin pozitif kutuplanmasıyla korteksin uyarıldığı, negatif kutuplanmayla baskılanma gözlemlendiği yayınlarda gösterilmiştir. Terzuolo ve Bullock benzer etkiyi nöral preparatlarda in vitro göstermiştir. Nitsche ve Paulus da, motor korteks üzerindeki katot uyarımının kortiko-spinal yanıtları baskıladığını, anodal uyarımda ise bu yanıtların arttığını göstermiştir [82].

Kafatası üzerinden uygulanan tDCS ile, biyolojik olarak anlamlı elektrik alanların beyin dokusunda oluşturulabileceğine ilişkin yapılan çalışmalar, sonlu ögeler çözümlenmeleri (FEA) modellemelerini iyileştirebilecek veriler sağlayabilir. 2mA ve 4mA tDCS uygulaması önce bitemporal (sol şakakta anot, sağ şakakta katot) ve sonra oksipitofrontal (okspital kemikte anot, alında katot) montajıyla yapılan deneylerde, beyindeki elektrik alan şiddeti derin beyin elektrotlarıyla ölçülmüştür. Bir denekte, 4,35mm elektrotlararası uzaklıkta 4mA uyarımda 11mV gerilim ölçülürken ( $11\text{mV}/4,35\text{mm} = 2,53 \text{ V/m}$  -elektrik alanı), 2mA uyarımda 5,5mV gerilim ölçülmüştür. Nöromodulasyon etkileri için gerektiği öngörülen 1mV/mm değerleri kemirgen korteksinde patch-clamp tekniğiyle belirlenmiş değerler olduğu için, insan anatomi/ fizyolojisinden farklı olabilir. Subtalamik çekirdekteki 1mV/mm altında ölçülen değerler, hareketten

bağımsız düzenli ateşleme gösteren nöronların modülasyonunu sağlayabilir. Korteksin piramidal hücreleriye çoğunlukla sessiz olduğundan, modülasyon eşiği yüksek olabilir [83].

Klinikte ve araştırmalarda çok yararlı ve yol gösterici bir araç, hastanın/ deneğin kafatası içinde elektromanyetik alanı ve elektrik akım dağılımını modellemektir. Klasik elektromanyetizmanın matematiksel modelleri son derece tutarlı ve ayrıntılıdır. tDCS uygulaması sabit veya çok yavaş değişen elektrik akımları içerdiği için de, oluşan elektromanyetik alanları zaman değişimsiz Maxwell denklemleriyle çözümlenmek olasıdır. Elektrotlardan geçen akım 1mA mertebesinde olduğu için de, elektrik alanıyla akım arasındaki ilişkinin doğrusal olduğu varsayılabilir. Analiz için,  $\Omega \subset \mathbf{R}^3$  için Öklidyen uzayın kapalı ve bağlı altkümesi olduğunu ve hasta kafatası içindeki uzayı tanımladığını,  $\mathbf{x} \in \Omega$  değerlerinin de hasta kafatası içindeki herhangi bir noktayı temsil ettiğini varsayalım. Maxwell denklemleri ve doğrusal akım yoğunluğu yaklaşımlarıyla, elektrik alanı ve akım ilişkisi şu denklemlerle modellenebilir:

- $\nabla \cdot \sigma(\mathbf{x})\nabla u(\mathbf{x}) = 0$
- $\mathbf{E}(\mathbf{x}) = -\nabla u(\mathbf{x})$
- $\mathbf{J}(\mathbf{x}) = \sigma(\mathbf{x})\mathbf{E}(\mathbf{x}) = -\sigma(\mathbf{x})\nabla u(\mathbf{x})$

$u : \Omega \rightarrow \mathbf{R}$  = elektrik potansiyeli,

$\sigma : \Omega \rightarrow \mathbf{M}^3 \times \mathbf{3}(\mathbf{R})$  = anizotropik elektrik iletkenliği,

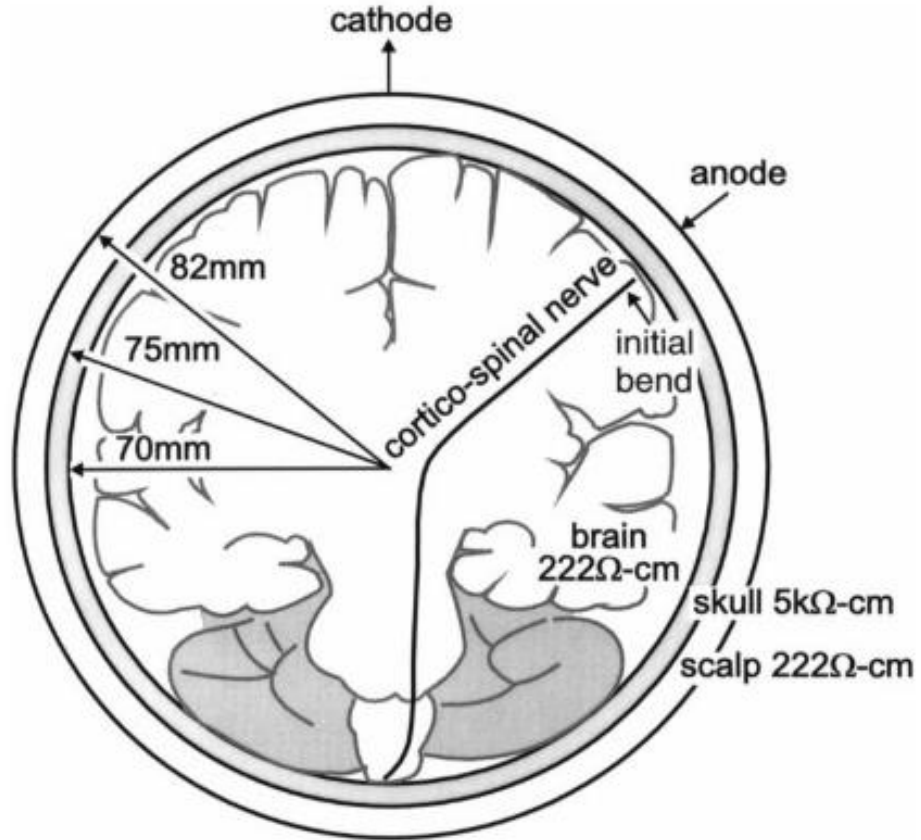
$\mathbf{E} : \Omega \rightarrow \mathbf{R}^3$  = elektrik alanı

$\mathbf{J} : \Omega \rightarrow \mathbf{R}^3$  = elektrik akım yoğunluğu.

Birinci denklem  $u$  için çözüldüğünde  $\mathbf{E}$  ve  $\mathbf{J}$  değerleri bulunur. Elektrostatik modelleme için yaygın olarak kullanılan bu denklem kümesi, tDCS modellerinin çoğu için geçerlidir. Birinci denklemin birik çözümleri olmadığı için de, ek sınır değerlerini belirlemek gerekir. Bu denklem kümesi, kafatasını

eşdağılımlı küresel bir iletken olarak, veya az katmanlı yayvan küresel sabit anizotropik iletkenliği olan kabuklardan oluşan hacim olarak modelleyip (Şekil 2-23) analitik olarak çözebilmemizi ve sayısal çözümlerle karşılaştırıp doğruluğunu da karşılaştırabilmemizi sağlar [84].

Anodal transkraniyal uyarımla derin bölgelerdeki kortikospinal aksonların uyarılabileceği de anlaşılmaktadır. Doğrudan etkinleştirmek için gereken yüksek genlik düşünüldüğünde, yalnızca liflerdeki kıvrımlar değil, bunu çevreleyen hacimsel iletkenin yani intrakraniyel kavitenin de bu uyarılmayı desteklediği anlaşılıyor. Deneysel çalışmalarda insan kafasının küresel modeli kullanılmış, sinir modeli parametreleri tabloda (Şekil 2-24) gösterilmiştir [85].

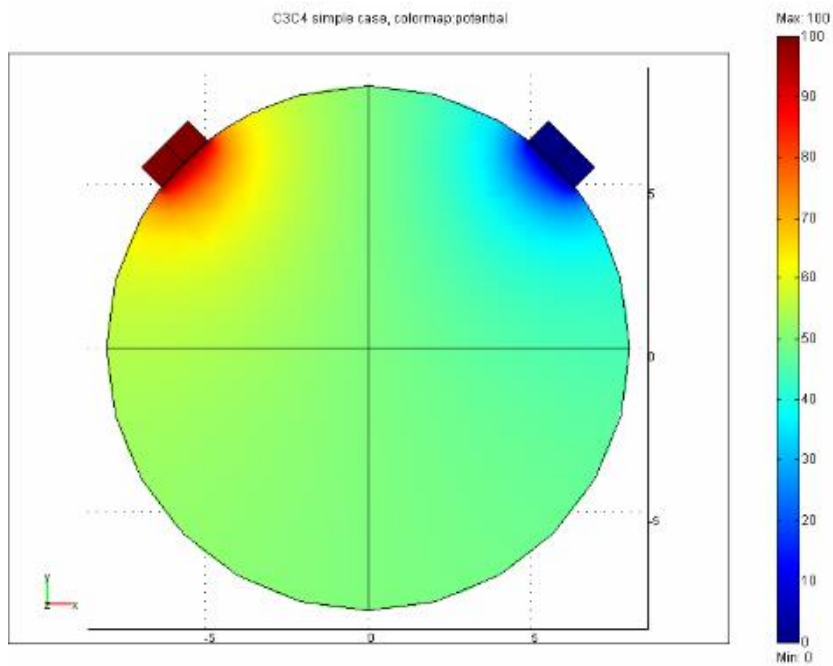


Şekil 2-23: Küresel katmanlı kafa modeli [85].

Nerve model parameters	
<b>Soma (Hodgkin and Huxley, 1952)</b>	
Axoplasmic resistivity	30 $\Omega\text{cm}$
Membrane capacitance/unit area	1 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$
Membrane conductance/unit area	0.3 $\text{mS}/\text{cm}^2$
Length	100 $\mu\text{m}$
Diameter	100 $\mu\text{m}$
<b>Axon and initial segment (Sweeney et al., 1987)</b>	
Resting potential	-80 mV
Axoplasmic resistivity	54.7 $\Omega\text{cm}$
Membrane capacitance/unit area	2.5 $\mu\text{F}/\text{cm}^2$
Maximal sodium channel conductance/unit area	1445 $\text{mS}/\text{cm}^2$
Nernst potential for sodium channels	35.64 mV
Leakage channel conductance/unit area	28 $\text{mS}/\text{cm}^2$
Nernst potential for leakage channels	-0.01 mV
Nodal gap width	1.5 $\mu\text{m}$
Axon diameter to fiber diameter ratio	0.6
Internodal length to fiber diameter ratio	100
Fiber diameter	10 $\mu\text{m}$
Length of initial segment	30 $\mu\text{m}$

Şekil 2-24: Sinir modeli parametreleri [85].

Eşdağılımlı beyin iletkenliği modeli, basit hesaplar yapmak için kolaylık sağlar. Katmanlı modellere göre, potansiyel düşümü kortikal düzeyde pek büyük değildir [86].



Şekil 2-25: Eşdağılımlı küresel basit beyin modeli [86].

Sonlu ögeler yöntemiyle EEG'nin tersine problemlerinin çözümü için geliştirilen kafa modeli elektrik alanı dağılımını hesaplamak için kullanılmıştır. 32 yaşındaki erkek denekten kafa MR görüntülemesiyle, anatomik yapı beş ayrı doku tipiyle oluşturulmuştur: kafa derisi, kafatası, beyin omurilik sıvısı, gri ve beyaz beyin dokusu.

tDCS modellemesinde, hacimsel iletkende iç kaynaklar olmadığı varsayımıyla, içerideki  $\varphi$  potansiyelinin Laplace denkleminde uyduğu görülür:

$$\vec{\nabla} \cdot (\sigma \vec{\nabla} \varphi) = 0$$

$\sigma$  iletkenlik tensorüdür.

tDCS problemi, karışıklı sınır değer problemidir. Elektrot konumlarındaki potansiyeller kullanılarak, sınırdaki akım yoğunluğu (Dirichlet sınır koşulları) belirlenmeli, diğer sınır bölgelerinde akım yoğunluğunun sıfır olduğu potansiyel belirlenmelidir (Neumann sınır koşulları).

$$(\sigma \vec{\nabla} \varphi) \cdot \hat{n} = 0$$

$\hat{n}$  yüzeyin normal vektörüdür.

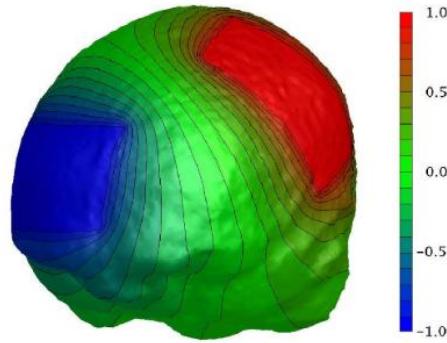


Fig. 2. Potential distribution on the scalp during stimulation (anisotropic model). Inner contours coincide with the electrodes used as cathode (blue) and as anode (red).

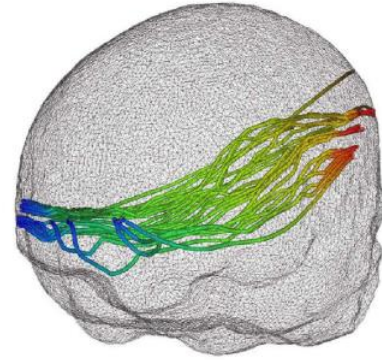


Fig. 4. The lines in this plot follow the gradient of the potential from one electrode to the other, thus giving an impression of the current lines (anisotropic model). The color of the lines corresponds to the potential at that location, using the same color scale as fig. 2 and 3.

Kafatasının birbiçimli ve anizotropik iletken olduğu varsayımının zayıf olduğu gösterilmiştir. Bunun gibi sınırlamalar modelin gerçekliğini de zayıflatır. Değişik iletkenliklere sahip çok katmanlı izotropik kemik yoğunlukları kullanmak daha başarılı olacaktır. Beyaz madde dağılımının da döneel simetriye

sahip elipsoidlerle modellenmesi de sınırlayıcıdır. Daha gerçekçi modeller iletkenlik tensorünün özdeğerlerinin doğrudan MR difüzyon tensor ölçümleriyle hesaplanması ile kurulabilir [87].

Transkraniyal elektriksel ve manyetik uyarım için, modellerde uyarımın oluşturduğu akım ve alanların nöron ve nöron gruplarına etkisi araştırılır. Problemi tanımlayan en temel fiziksel görüngü, iletken ortamda Poisson denkleminin durgun hal, yarı durağan yaklaşımlarla kurulması, beyin dokusunun dielektrik özellikleri, tDCS ve TMS ile oluşturulan alan ve akımların çözümlenmesidir.

Doğal, yani endojen veya yapay elektrik alanları, hücre dışı veya hücre içi gibi iletken bir ortamda  $\mathbf{J} = \sigma \mathbf{E}$  biçiminde Ohmik akımlar üretirler. En genel haliyle, akımı Ohmik ve Ohmik-olmayan iki parçanın toplamıyla ifade edebiliriz.

$$\mathbf{J} = \mathbf{J}^I + \sigma \mathbf{E}$$

$\sigma$  iletkenliği,  $\mathbf{J}^I$  ise Ohmik olmayan akımı gösterir.  $\mathbf{E}$ 'nin birimi  $\mathbf{V}/\mathbf{m}$ ,  $\mathbf{J}$ 'nin birimi de  $\mathbf{A}/\mathbf{m}^2$ ,  $\sigma$ 'nın birimi  $1/(\text{ohm} \cdot \mathbf{m})$  dir.

Yük sakınımına karşılık gelen süreklilik denklemi:

$$\nabla \cdot \mathbf{J} + \frac{\partial \rho}{\partial t} = 0$$

$\rho$  yük yoğunluğudur. Denge durumunua yakın koşullarda

$$\frac{\partial \rho}{\partial t} = 0 \text{ olacağından:}$$

$$\nabla \cdot \mathbf{J} = 0 \text{ ve}$$

$$\nabla \cdot \mathbf{J}^I + \nabla \cdot (\sigma \mathbf{E}) = 0$$

Sabit  $\sigma$  iletkenlikte

$$\nabla \cdot \mathbf{J}^I + 4\pi \frac{\sigma}{\epsilon} \rho = 0$$

$$\rho = -\frac{\epsilon}{4\pi\sigma} \nabla \cdot \mathbf{J}^I$$

sonucunu verir. Yani, elektrik alan çizgilerinin doğduğu ve söndüğü noktalarda yerel elektrik yükü oluşur. Elektriksel gerilim oluşturan bölgelerin mekanizmaları böylece anlaşılabilir [88].

### 2.6.2. TMS ve tDCS karşılaştırması

Beyin uyarımında, elektriksel alan modeliyle çözümlenmeye girişebiliriz:

$$\nabla \cdot (\sigma \mathbf{E}) = 0$$

Bu denklem, transkraniyal elektriksel uyarım veya transkraniyal manyetik uyarım için geçerlidir. Transkraniyal doğru akım uyarımında sınır değerler için elektrot koşulları, kafatası dışına taşmayan akımlar kullanılarak, sabit iletkenlik koşulları varsayılarak Laplace denkleminin çözümü aranır:

$$0 = \nabla \cdot \mathbf{E}$$

$$\nabla \cdot \mathbf{E} = -\nabla^2 \phi$$

Transkraniyal manyetik uyarım için, dış birincil alanların (bobin parametreleri ve vektör potansiyeli kullanılarak) ve ikincil alanların (elektriksel alan gradyanı olarak ifade edilen) toplamı olarak bulunur:

$$\mathbf{E} = -\partial_t \mathbf{A} - \nabla \phi$$

ve alan denklemi de:

$$0 = \nabla \cdot (\sigma [\partial_t \mathbf{A} - \nabla \phi])$$

Olur. Bu denklem de sabit iletkenlik katmanları varsayımıyla, Laplace denklemine dönüştürülerek çözülür [88].

Transkraniyal sinir uyarımı açısından, TMS ve tDCS en umut verici uygulamalardır. İki yöntem arasında iki temel fark vardır (matematiksel formülasyonları için Şekil 2-26). Birincisi, uygulanan elektrik alanının uzaysal dağılımındaki farklılık, diğeri de eşik üstündeki uyarımda TMS membran potansiyelini uyarılma eşiğinin üzerine çıkarırken, tDCS çıkarmaz. TMS nöronları uyarırken, tDCS nöral uyarılabilirliği modüle eder. TMS darbeleri hücre kökünde (soma) ve dendritik dalların membran zaman sabitinden çok daha kısa olduğu için büyük olasılıkla aksonu, akson tepeciğini (hillock) ve başlangıç parçasını depolarize eder. tDCS uygulamasında doku uyarılabilirliğinin değiştiği mekanizmalar tam olarak çözülmemiştir, dolayısıyla

soma ve dendritik dallar da olmak üzere hücrelerin tüm bölümlerinde membran geçişindeki değişimler dikkate alınmalıdır.

Elektrik akımının nöron membranının polarizasyonuna etkisi konusunda Bullock ve Terzuolo'nun 1956 yılında yayınladıkları nöron boyutlarıyla orantılı bir elektrik alan gradyanına karşılık sinir hücrelerinin duyarlılığı araştırması ilk nicel çalışma olarak görülmektedir. Sinir hücrelerinde ateşleme frekansının soma dışındaki alanlarda  $100\mu\text{V}/100\mu\text{m}$  gibi tek bir sessiz nöronu uyaramayacak kadar düşük gradyanlarda bile modüle edilebildiğini göstermişlerdi.

Uzun dönemli etkilerin gözlenmesine ilişkin 1968 yılında Nature'da yayınlanan makalelerinde Gartside, sıçanların korteksine 10 dakikalık  $100\mu\text{A}$ - $500\mu\text{A}$  anodal akım uygulandığında, nöronların ateşleme frekansının en az 30 dakika boyunca arttığını gösterdi. Daha sonra yaptığı çalışmalarda bu etkinin protein sentezine bağlı olduğunu kanıtladı.

Elektrik akımı ile beyin uyarımında çözülmesi gereken sorunlara baktığımızda, ilgili biyoelektriksel parametreleri içeren daha iyi membran modelleri gerekli olduğunu görüyoruz. Özellikle nöronlararası geometrik modeller daha kuvvetli kurulabilmeli. Elektrik alanıyla etkileşimin benzetimi için yarı empirik modellerle tamamlamalı. Elektrik alanına doku anizotropisinin etkisi hala çok iyi çözülemiyor. Arkaplandaki nöronal etkinliğin, diğer görüngülerle büyüklüğünü ve etkisini karşılaştırabilmeliyiz. Glia ve diğer sinaptik etkileşimlerin etkisi az bilinmektedir. Standart uyarı protokolleri dışında daha uzun dönemli, daha zayıf uyarımların etkisini değerlendirebileceğimiz deneysel sonuçlar derlemeliyiz. Uyarımda seçiciliği artırmak için frekansa bağlı uyarılar, değişik nöron tiplerinin zaman sabitlerine uygun uyarılarla özgül nöron gruplarını hedefleyebilme olasılıklarını sınavabilmeliyiz. Seçiciliği artırmak için değişik dalga biçimleri (şekil, darbe

uzunluğu, frekans, rezonans gibi) kullanılabileceği deneysel düzenekler kurmalı ve deneysel çalışmalarla etkilerini değerlendirmeliyiz.

## 1.2 TMS vs. tDCS

In the case of brain stimulation we are not concerned with ‘micro’-impressed currents, and we simply model the electric field as (Equation 2.3)

$$\nabla \cdot (\sigma E) = 0. \quad (2.9)$$

This equation applies whether we are concerned with tCS or TMS. In the first case, tDCS, this equation is solved by imposing boundary conditions (no outward current at the scalp, conditions at the electrodes, etc.). If a step function model is used for the conductivity, i.e., the conductivity is assumed constant at each of the layers, the equation to solve is Laplace’s

$$0 = \nabla \cdot E = -\nabla^2 \varphi$$

with the addition of boundary conditions at each boundary layer.

The case of TMS is solved by dividing first the field as a sum of the external ‘primary’ field (which can be calculated from coil parameters and expressed from the vector potential) and the ‘secondary’ field (expressed as the gradient of a potential)

$$E = -\partial_t A - \nabla \varphi. \quad (2.10)$$

and the equation for the fields becomes

$$0 = \nabla \cdot (\sigma [\partial_t A + \nabla \varphi]). \quad (2.11)$$

Again, if constant conductivity is assumed, the situation reverts to Laplace’s equation (which holds for each region of constant conductivity for the secondary potential, which is Coulombic in nature)

$$0 = \nabla \cdot (\partial_t A + \nabla \varphi) = \nabla \cdot \partial_t A + \nabla^2 \varphi.$$

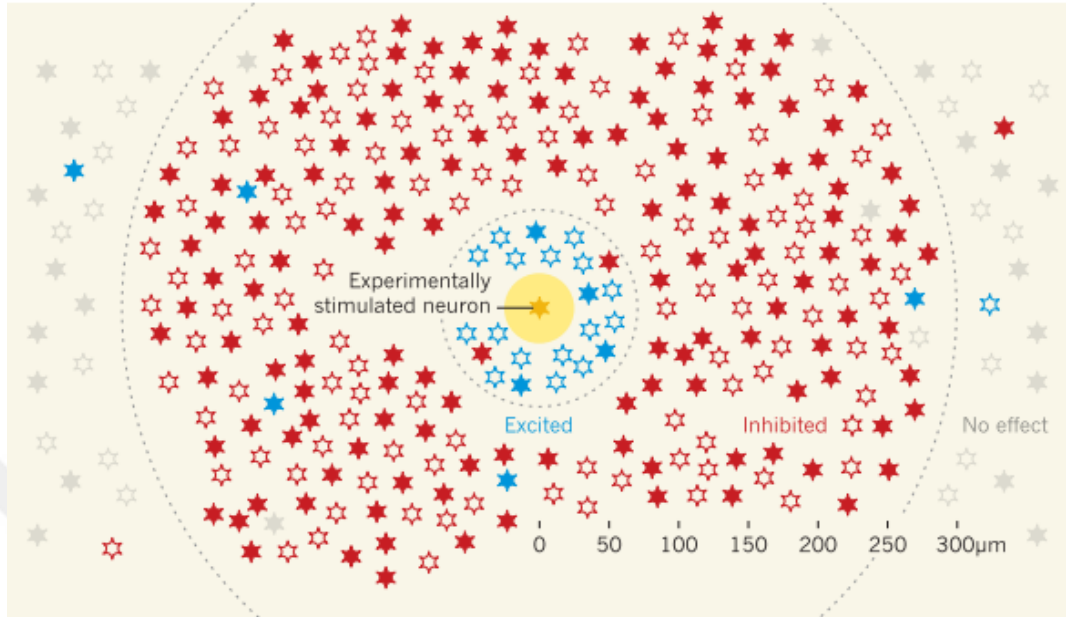
More generally, if we work in the Coulomb gauge,  $\nabla \cdot A = 0$ , we can write Equation 2.9 as

$$0 = \nabla \cdot (\sigma (\partial_t A + \nabla \varphi)) = \partial_t A \cdot \nabla \sigma + \nabla (\sigma \nabla \varphi) = \partial_t A \cdot \nabla \sigma - \nabla (\sigma E_s). \quad (2.12)$$

### Şekil 2-26: TMS ve tDCS için alan denklemlerinin yazılması [88].

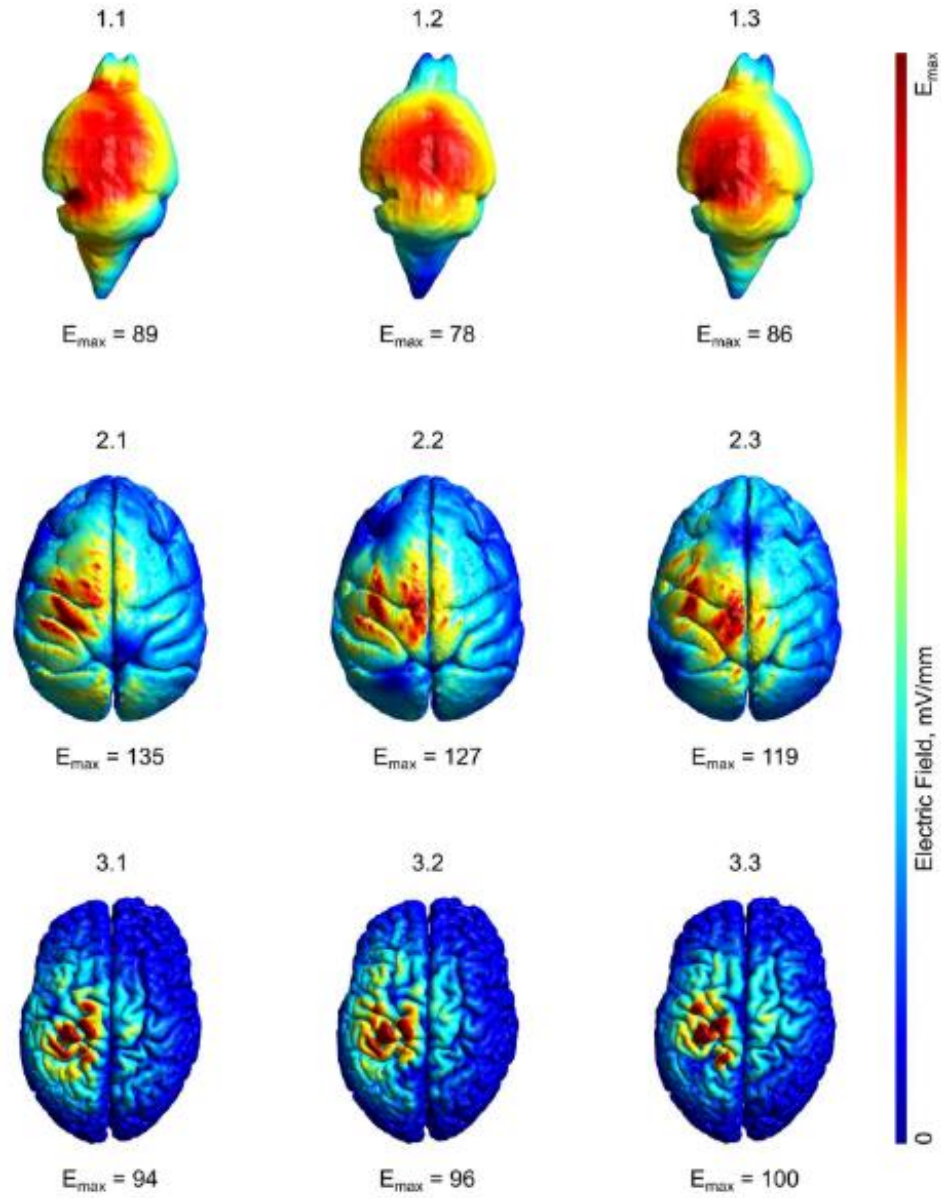
Bir tek nöronun beyin işlevine etkisi çok küçük görünse de, Chettih ve Harvey fare görsel korteksine ilişkin yaptıkları modelleme çalışmasında, tek nöronun uyarılmasının etkisinin yarattığı karmaşık etkileşim örüntüsünün yinelemeyi azalttığı ve düzgün iletişimi sağladığı göstermişlerdir. Bulguları, merkezi sinir sisteminin iki paralel hesaplama kipini dengeleyerek çalıştığına işaret ediyor (Şekil 2-27). Benzer nöronların arasında “özellik çekişmesi”

dedikleri baskın bir ketleme gözlenirken, iyi uyumlanmış nöronlar arasındaki uyarılma etkisi “özellik yükseltimi” gözleniyor [89].



**Şekil 2-27: Tek nöron uyarılmasının nöron grubu etkinliğine yansımaları [89]**

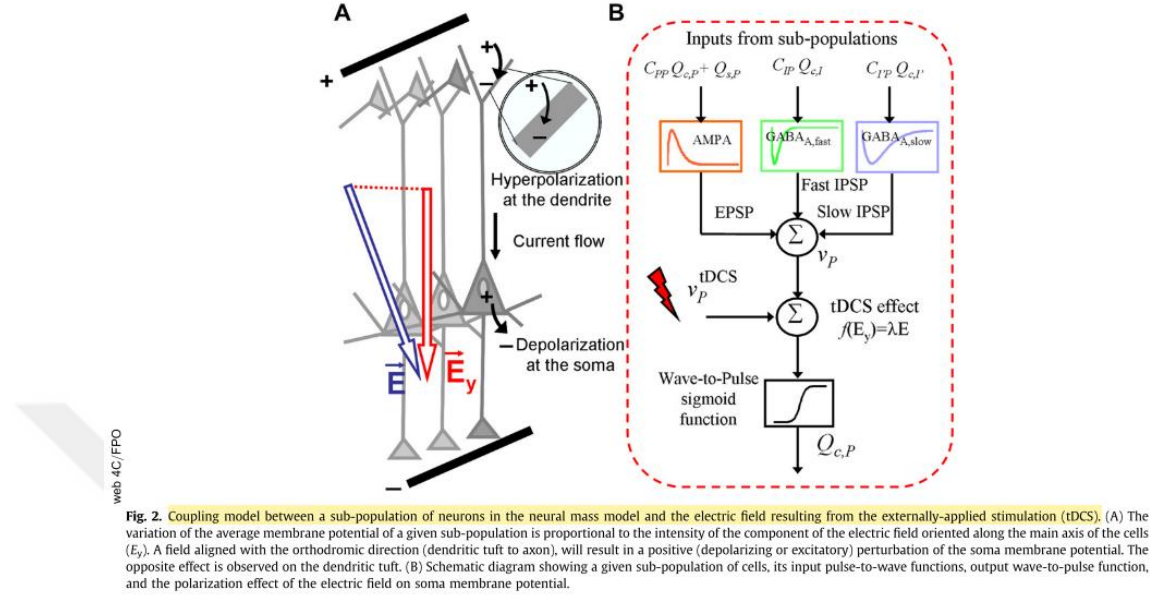
Değişik montajlarda, beyin dokusundaki elektrik alanı hesaplamalarında türler arasında 123,45:3,71:1 oranları gösterilmiştir. Elektrik alanının beyinde maksimum değerinin hesaplandığı bu çalışmada, fare beyinde ortalama 35,8, maymun beyinde 1,08, ve insan beyinde 0,29mV/mm elektrik alanı ortalaması bulunmuştur (Şekil 2-28). Elektrik alanının özellikle alana paralel sinir hücrelerini etkilediği ve sistem ölçeğinde bir yanıt oluşturmak için de kritik kitlede (sayıda) nöronun etkilenmesi gerektiği bilinmektedir [90], [91].



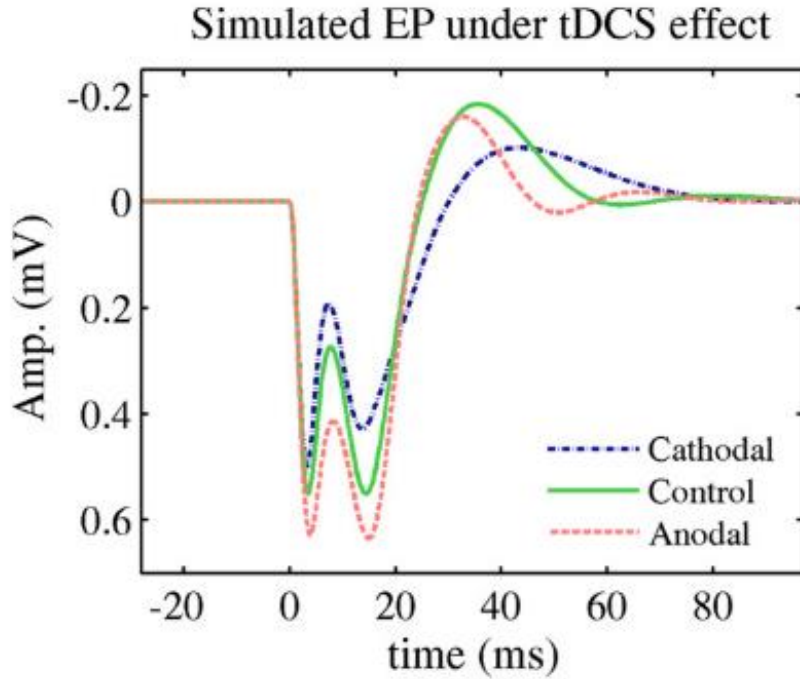
Şekil 2-28: Fare, maymun ve insan modellerinde değişik TES montajları için elektrik alanı dağılımı (x.1 Medyal rostral ve kaudal bölgeler (R, C); x.2 Orta sol ve sağ beyin bölgeleri (L, R); x.3 sol beyin merkezi ve sağ omuz/ boyun bölgesi (D, V) [91]

Deneysel in-vivo çalışmadaki tDCS'nin nöron topluluklarına yerel etkisini anlayabilmek için geliştirilen hesaplama modelinde, piramidal hücreler, sinaptik akımları yönlendiren ketleyici internöronlar da içeren kitlesel nöron modeli kurgulanmıştır (Şekil 2-29). Bu modelde, tavşanların bıyıklarına hava püskürtülmesiyle somatosensor kortekste oluşan uyarılmış potansiyellerin

benzetimi yapılmıştır (Şekil 2-30). UP'ler tDCS uygulanmayan kontrol koşulunda ve anodal ve katodal tDCS alanları için de hesaplanmıştır.



Şekil 2-29: Nöron kitle modeli ve uygulanan dış elektrik alanının hücre gruplarının tetikleme gerilim işlevine katkısı [92].



Şekil 2-30: Anodal, katodal uyarım ve kontrol gruplarında uyarılmış potansiyel benzetimi [92].

Hesaplanan benzetim UPleri, tepe genliklerinde ve latanslarında gerçekte olduğu gibi değişim yanıtları vermiştir. Bu hesaplamalı çalışma tekniği, benzetimlerle tDCS uygulamalarında gözleyebileceğimiz yanıtları fizyolojik olarak anlamlandırmak ve optimize etmek için önemli bir alan açmaktadır.[92]

### 2.6.3. Fizyolojik ölçüm çalışmaları.

Doğru akım uyarımının hedefleri olan soma, dendrit ve akson terminallerinin çeşitliliği sinaptik etkinliğin modülasyonunu belirler. Diğer yandan kortikal piramidal nöronların akson terminalleri kutuplanmaya (polarizasyona) somaya göre iki-üç kere daha duyarlıdır. İnsanlarda tDCS akımı çoğunlukla kortikal yüzeye paralel oluşur, hayvan modellerinde kortikal uyarım nöronal uyarılmanın sinaptik yollara özgü modülasyonuna neden olur.

Bu bulgular, somatik polarizasyon ve akson terminal polarizasyonunun tDCS ile sinaptik yollara özgü modülasyon için önemli olduğunu, transkraniyal doğru akım uyarımının nöronal uyarım modülasyonunun nedeni olduğunu vurgular [93].

“Hesaplamalı modeller ve sıçan beyninin kortikal dilimlerinde yapılan çalışmalar şunları göstermiştir:

- Tipik tDCS montajları çoğunlukla elektrotların hemen altında bile radyal akımların 4-12 katı arasında teğetsel (kortikal yüzeye göre) akımlar doğurur.
- Somatodendritik eksene paralel radyal elektrik akımı somatik polarizasyonla uyumlu şekilde sinaptik etkiyi modüle eder, depolarizasyon sinaptik etkiyi kolaylaştırır.
- Somatodendritik eksene dik olan teğetsel elektrik akımı terminal polarizasyonuyla uyumlu şekilde uyarım sırasında sinaptik etkiyi aferent yollara özgü şekilde modüle eder, hiperpolarizasyon sinaptik etkiyi kolaylaştırır.
- Birbiçimli tDCS ile distal sinaptik terminallerde (dallanma uzunluğunun membran uzunluk sabitinin 3 katından fazla olduğu), piramidal nöronların somalarında duyarlılığının iki üç katı maksimal polarizasyon beklenir”.

Kortikal nöronların duysal gösterimlerini ölçmek için tek nöron perturbasyonu tekniğinin kullanıldığı çalışmalarında, birincil görsel kortekste (V1) hedef nöronda iki fotonlu optogenetik yöntemiyle aksiyon potansiyeli tetiklenir ve görsel uyarıyı izleyen uyanık farenin komşu nöronlarındaki ateşlemeler de kalsiyum görüntülenmesiyle ölçülür.

Bu güncel nörofizyolojik araştırma teknikleri, tDCS gibi elektriksel uyarım mekanizmalarının hücresel düzeyde anlaşılmasını sağlayarak en iyi uyarı biçimlerini ve etkilerini değerlendirmemize olanak verecektir [94].

Ekstrasefalik tDCS uygulamasında yerel elektrik alan dağılımını belirlemek ve güvenlik açısından değerlendirmek için yapılan çalışmada yetişkin bir insanın sayısal modeli oluşturulmuş, 3Boyutlu sonlu ögeler yöntemiyle de elektriksel iletim çözümü yapılmıştır. Bu çalışmada kullanılan elektriksel iletkenlik verileri (Şekil 2-31), bizim tasarım çalışmalarımızda da kullanılmıştır [95].

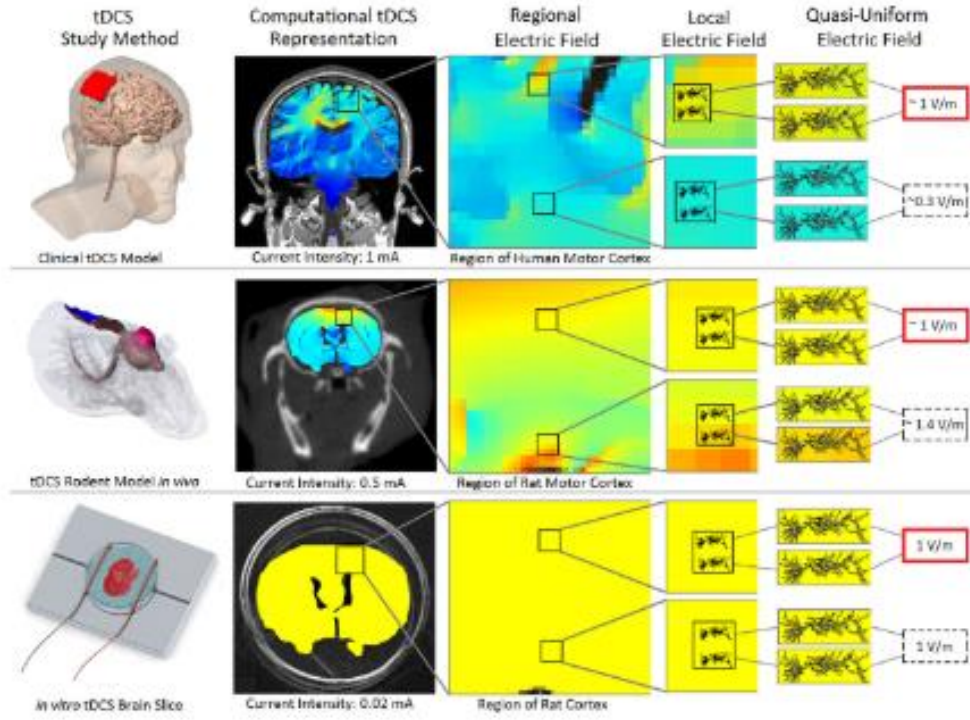
**Table 1.** Electrical conductivities assigned to tissues in the adult male upper body model. Conductivity values were chosen from low frequency (<1 kHz) data in the literature.

Tissue types	Conductivity (S m <sup>-1</sup> )	References
Skin	$4.3 \times 10^{-1}$	Haueisen <i>et al</i> (1997), Sadleir <i>et al</i> (2010)
CSF	$1.5 \times 10^0$	Haueisen <i>et al</i> (1997)
Bone (incl. vertebrae and skull)	$1.5 \times 10^{-2}$	Oostendorp <i>et al</i> (2000)
Fat	$2.5 \times 10^{-2}$	Gabriel <i>et al</i> (1996a, 1996b)
Brain (cerebrum)	$2.0 \times 10^{-1}$	Mean of Haueisen <i>et al</i> (1997)
	$2.0 \times 10^{-1}$	Gabriel <i>et al</i> (1996a)
Spinal cord and cerebellum	$1.5 \times 10^{-1}$	Haueisen <i>et al</i> (1997)
Brainstem (medulla, pons, and midbrain)	$4.7 \times 10^{-1}$	Gabriel <i>et al</i> (1996a, 1996b)
Hippocampus and thalamus	$1.0 \times 10^0$	Holsheimer (1987), Gabriel <i>et al</i> (1996a, 1996b)

**Şekil 2-31: Üst gövde beden modelinde kullanılan elektriksel iletkenlik değerleri [95].**

In vivo ve in vitro hayvan çalışmalarıyla tDCS'nin hücresel mekanizmalarını belirlemek tek hücre, sinaptik ve ağlar düzeyinde klinik tDCS değerlendirmeyi sağlayabilir. Elektrot-doku arayüzü beyin dokusuna seri

bağlantılı bilinmeyen ve değişen bir empedans olmasına karşın, akım denetimi bu arayüze rağmen beyin dokusunda sabit bir elektrik akımını sağlar (Şekil 2-32). Akım denetimi yine de beyinde elektrik akımı dağılımını belirleyen elektrot boyutları ve yerleşimini aradan çıkaramaz. Elektrot malzemesi ve tampon sıvıların elektrokimyasal değişimleri de önemli parametrelerdir.

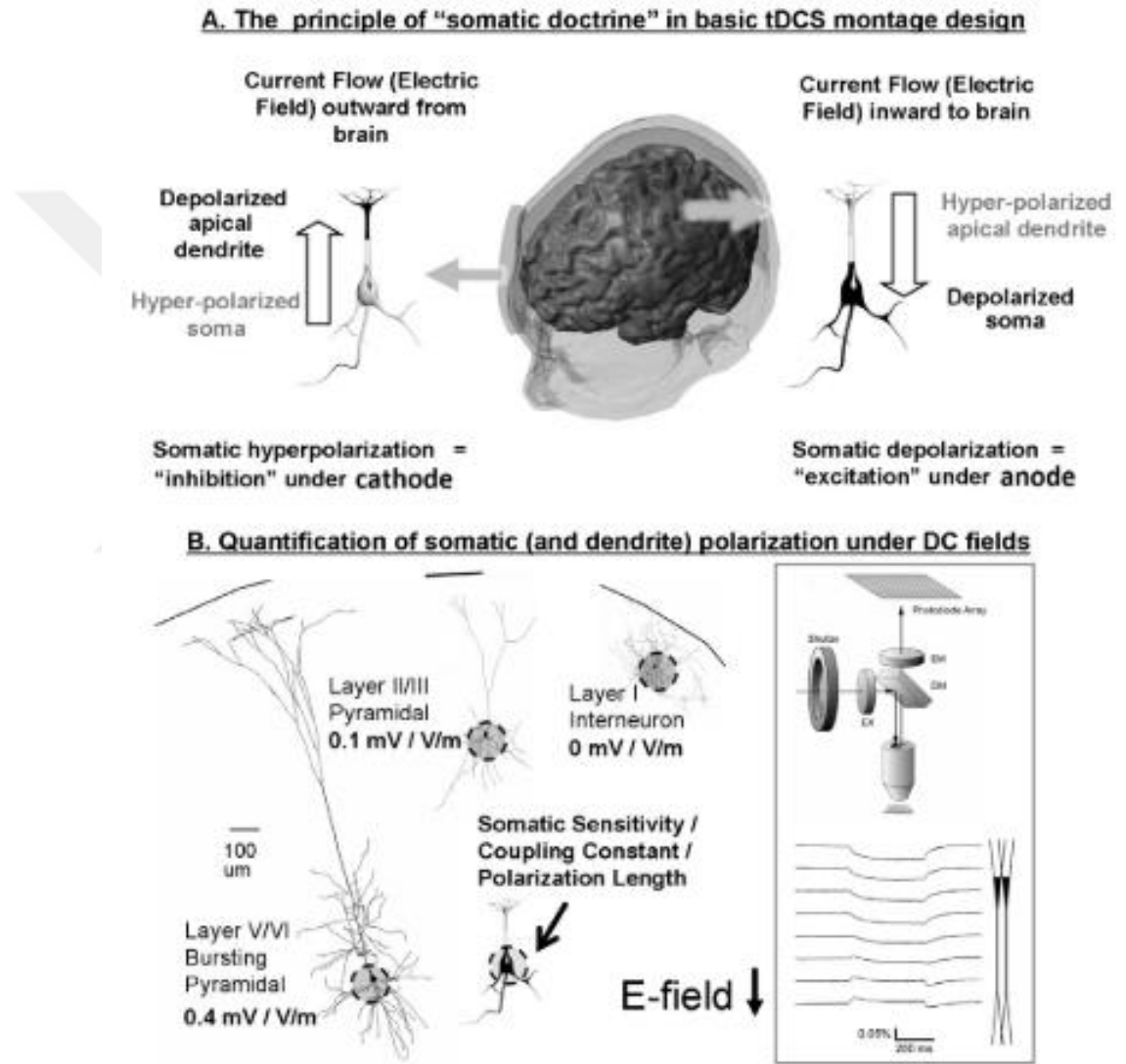


**Şekil 2-32: tDCS uygulama yöntemlerine göre elektrik alanı dağılımı ve şiddetinin FEM modelleriyle karşılaştırılması [32].**

Nitsche ve Paulus'un 2000'de klinik nörofizyolojide, sinirbilimde çığır açıcı makalesi, basit görünen kurgusuyla birçok uygulamanın geliştirilmesini sağladı. Ancak bu izlenimi irdelemek için tek nöron düzeyinde etkilerin anlaşılması gerekir. Somatik öğreti, hayvan çalışmalarındaki yeri, beyin dilimlerinde somatik polarizasyonun nicelenmesi ve tDCS'nin olası yükseltim mekanizmalarını sırasıyla değerlendiren çalışma bunu amaçlamıştır:

“Somatik öğreti ilkesi”, anot elektrotu altında içe doğru elektrik akımının somatik depolarizasyona yola açacağını, bunun da uyarılabilirlik ve işlevlerde sosyal bir artışla sonuçlanacağını öngörür. Katot elektrotu altında, dışa doğru

akım somatik hiperpolarizasyona ve uyarılabilirlik ve işlevlerde soysal bir azalmaya neden olur. Hayvan modellerinde somatik polarizasyonu ölçümlemeyi hedefleyen çalışmalarda somatik öğretinin bazı özellikleri doğrulansa da tDCSnin oluşturduğu polarizasyonun zayıflığı gösterilmiştir (Şekil 2-33) [32].

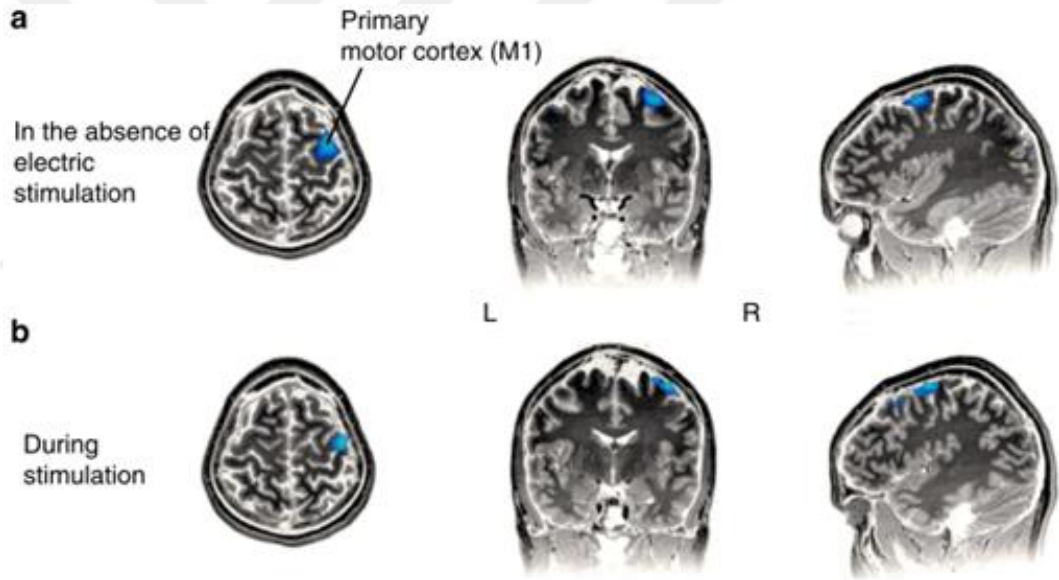


Şekil 2-33: tDCS montajında beyinde varsayılan akım etkisi ve elektrik alanının hüresel etkisinin gösterimi [32].

“Temel bilimsel veya klinik uygulamalarda tDCS protokolleri somatik öğretiyi temel alır. Bu öğretiy radyal akım bileşeninin elektrotlar altındaki bölgede kortikal piramidal hücre çekirdeklerinin polarizasyonu ile uyarılabilirliğini

değiştirebildiğini varsayar. Modern hayvan çalışmaları, çok basite indirgenmiş beyin işlevleri tanımıyla birlikte kullanılarak, tDCS'nin uyarılabilirliğe ince ayar yapabildiğini varsayan bu yaklaşımın sınırlı kesinlikte olduğunu gösteriyor.”

MEG (Magnetoensefalografi) görüntülemeyle, transkraniyal uyarım sırasında, primer kortikal beyin bölgelerinde motor hareketlerle ilişkili beyin osilasyonlarının etkinliğinin değişimi doğrudan gözlenebildi. M1 üzerine yerleştirilmiş radyo geçirgen ve demirsiz elektrotla verilen tDCS uyarısından önce ve sonra 0,5-30Hz aralığındaki buton basma görevine bağlı olarak kaynak bölge değişimi kayıtlarda görülmektedir (Şekil 2-34) [96].



**Şekil 2-34: MEG ile motor hareketlere ilişkin beyin etkinliğinin uyarımsız ve uyarım sırasında gösterimi [96].**

tDCS ile beyin dokusunda oluşan elektrik akımlarının dağılımı ve şiddeti, uygulamanın geçerliliğini, mekanizmaları anlamayı ve dozaj problemini çözebilmemiz için gerekli en önemli deneysel veriyi içerir. Bu konuda henüz çok tutarlı ve benimsenmiş yöntemler oturmadıysa da, MR görüntülemeyle duyarlı ve sade bir teknik geliştirilmiştir (Şekil 2-35). Doğru akım ve endüklenen manyetik alanla doğrusal ilişkisini betimleyen Ampere yasasına dayanan bu

yöntemde, milimetre uzaysal çözünürlükte nanotesla şiddetinde (5–8nT/mA) manyetik alan görüntülemesi yapılmıştır. Geçerliliği, akım yolu ve şiddeti tanımlı fantomlar, organlar ve standart tDCS uygulamasına uyarlayabilmek için insan kafasında ölçümlerle gösterilmiştir [97].

### Methods

**Theory.** “Electrical current induces Magnetic Fields”. In classical electrodynamics, Maxwell’s equations describe the generation and interaction of electrical and magnetic fields. In particular, Ampere’s law (Equation (1)) describes that an applied electrical current induces a magnetic field

$$\nabla \times \vec{B} = \mu \vec{j} + \mu \varepsilon \frac{\partial \vec{E}}{\partial t} \quad (1)$$

Here,  $\vec{B}$  is the induced magnetic field,  $\vec{j}$  is applied tDCS current density,  $t$  is time,  $\mu$ ,  $\varepsilon$  are physical constants (magnetic permeability and electrical permittivity respectively, of biological tissue),  $\vec{E}$  is the electrical field and  $\nabla$  is the curl operator (details provided in *Supplemental S6*). For direct current, as is the case of tDCS, the electric fields do not vary with time making the last term  $\delta \vec{E} / \delta t$  zero. Consequently, the induced magnetic field is directly proportional to the applied tDCS current density (along an orthogonal direction).

“MRI detects induced magnetic fields”. Magnetic resonance imaging (MRI) is able to map changes in magnetic field along the static magnetic field ( $B_z$ ). Field disturbances perpendicular to  $B_z$  are generally invisible to MRI, as a consequence of the fact that (a) the  $B_z$  magnetic field is orders of magnitude larger than any typical disturbance and (b) magnetic fields add vectorially (*Supplemental S2*). Using MRI field mapping, field variations along  $B_z$  can be measured as phase angles according to

$$\Phi_m = (\gamma \times \Delta B_z \times TE) \bmod (2\pi) \quad (2)$$

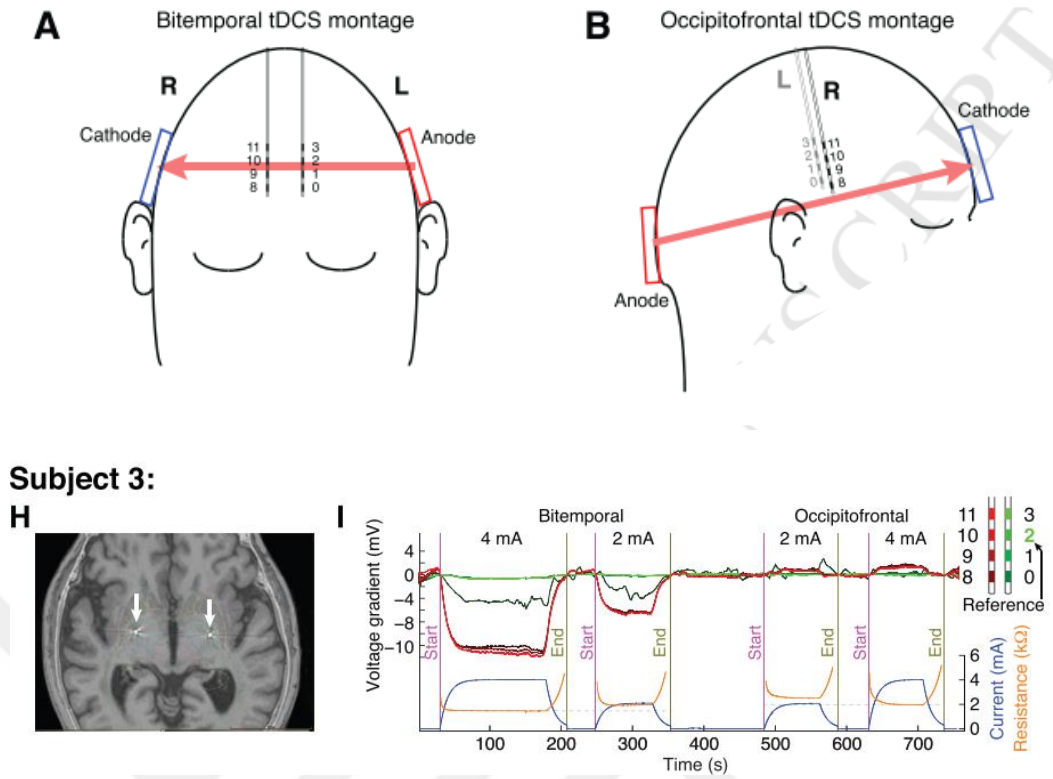
where  $\Phi_m$  is the measured phase angle between 0 and  $2\pi$  radians,  $\gamma$  is gyromagnetic ratio (a constant),  $\Delta B_z$  is the field deviation along  $B_z$  and  $TE$  is the echo time. A practical aspect of phase measurement is that phase angles outside (0,  $2\pi$ ) are mapped back onto this range causing a ‘wrap’ (represented by the modulo operation in Equation (2)). An acquired phase-map has to be unwrapped to calculate the correct phase to infer the underlying field.

**Şekil 2-35: Elektrik alanlarının manyetik alanlar endüklemesi ve MRI ölçümü [97].**

tDCS uyarımında, beyin dokusundan geçen akımın ve yoğunluğunun çok küçük olduğunu biliyoruz. Bu akımın oluşturduğu elektrik alanının sinir hücrelerinin uyarılabilirliğini nasıl modüle ettiği de çok temel sorulardan biri. Terzuolo ve Bullock’un kerevit karnındaki reseptörlerle yaptıkları kapsamlı çalışma bu sorunun yanıtına çok gürbüz bir temel oluşturuyor. Çalışmanın sonuçlarına göre, nöronların çıktısı sabit bir girişe karşı durağan bir ateşleme yanıt veriyorsa ya da kendiliğinden salınımla ateşleniyorsa, soma boyunca ölçülen dış alanda ölçülen 0,1mV/ 100um gibi sessiz bir nöronu ateşlemek için gerekenle karşılaştırıldığında çok küçük gerilim (voltaj) gradyanıyla frekansı modüle edilebilir. Sinir hücresi boyunca, hücre dışı alandaki gerilim, mikroeletrotlarla polarizasyon durumunda ve etkin hücrenin frekansını

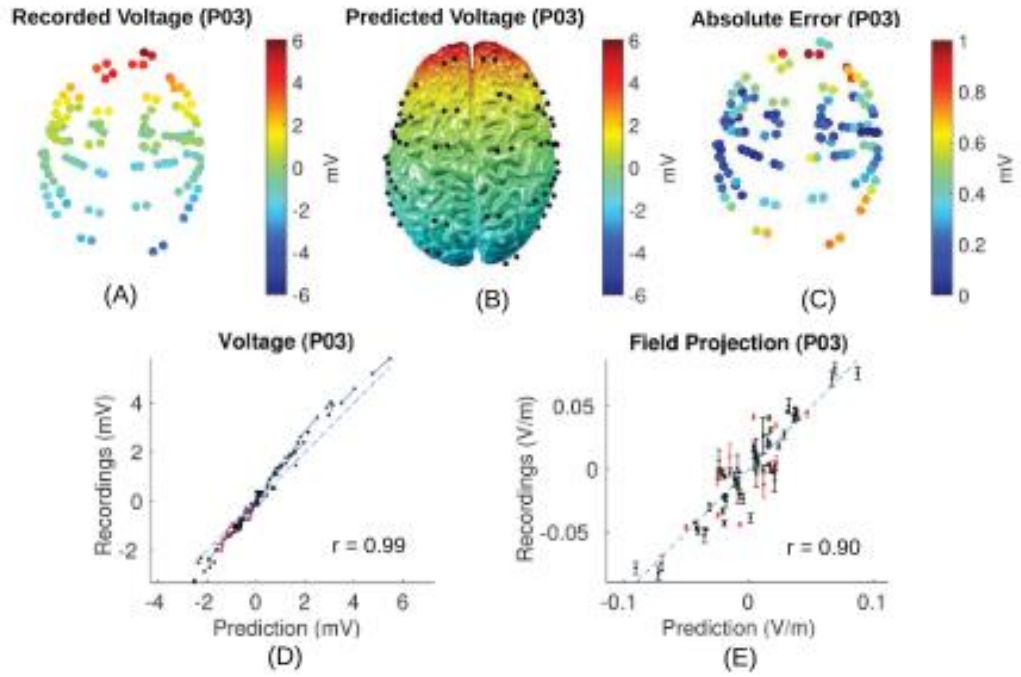
değiştirmeye ulaştığı andaki değeri ölçülerek bulunmuştur. Oysa durağan bir nöronu ateşlemek için  $1\mu\text{V}/\text{um}$  gradyanından 20 kat daha yüksek bir alan şiddetine gereksinim vardır [2].

Beyin dokusuna gömülü derin elektrotlarla yapılan ölçümlerde, kafatası üzerinden tDCS uygulamasının biyolojik olarak anlamlı elektrik alanları oluşturduğu gözlenmiştir. Bu deneysel bulgular, tDCS'nin beyin dokusunda oluşturduğu elektrik alanların sonlu ögeler yöntemiyle modellenmesine iyileştirmeler getirecektir. 2 ve 4mA şiddetindeki elektriksel akım uyarısına karşılık, 4,35mm elektrotlar arası uzaklıkta sırasıyla 5,5mV ve 11mV gerilim değişimi bulunmuştur. Akım şiddetiyle orantılı olarak intraserebral akım şiddeti de değişmektedir. Örneğin 4mA bitemporal tDCS, subtalamik çekirdekte  $0,19\text{mV}/\text{mm} - 0,26\text{mV}/\text{mm}$  elektrik alanı oluşturmaktadır. 2mA bitemporal tDCS uygulamasında bu deneklerden ölçülen alan şiddeti  $0,12-0,13\text{mV}/\text{mm}$  olmuştur (Şekil 2-36). Ölçülen alan şiddetleri, doğrudan nöromodulasyon etkisi göstermek için gerekli olan  $1\text{mV}/\text{mm}$  değerinden az olsa da, varsayılan değer kemirgenlerde in vivo kayıtlarla alındığı için insan anatomi/ fizyolojisi için geçerli olmayabilir. Ek olarak, subtalamik çekirdekte hareketlerden bağımsız olarak düzenli bir ateşleme örüntüsü olduğu için, çoğunlukla sessiz olan korteks piramidal hücrelerinin tersine, zayıf elektrik alanlarına daha duyarlı olabilirler [98].



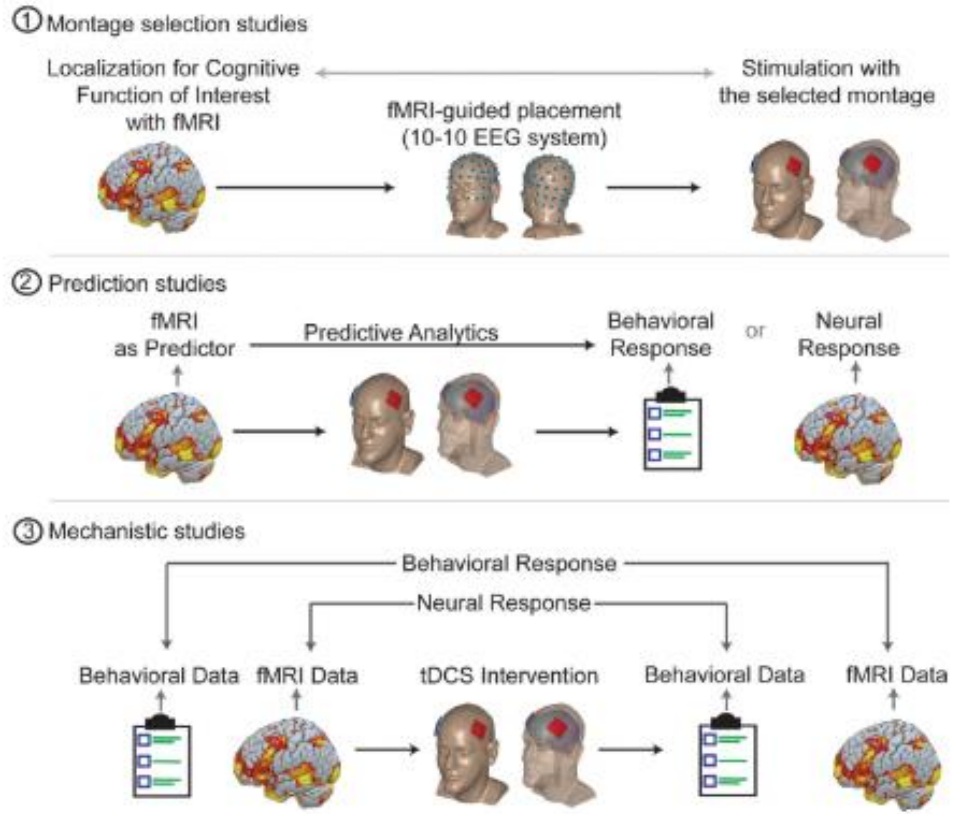
**Şekil 2-36: Bitemporal ve oksipitofrontal montajda oluşan elektrik alanlarının derin beyin elektrotlarıyla ölçülmesi [98].**

Modellerin gerçekliğini sınamak ve deneysel veriler sağlamak için yapılan bir diğer çalışmada, epilepsi cerrahisine girecek olan 10 hastadan alınan yüzeysel elektrotları ve derin elektrotlarla transkranial uyarıma bağlı olarak kortikal alanlardan ve derin beyin yapılarından elektrik alanı ölçümleri sunulmuştur (Şekil 2-37).

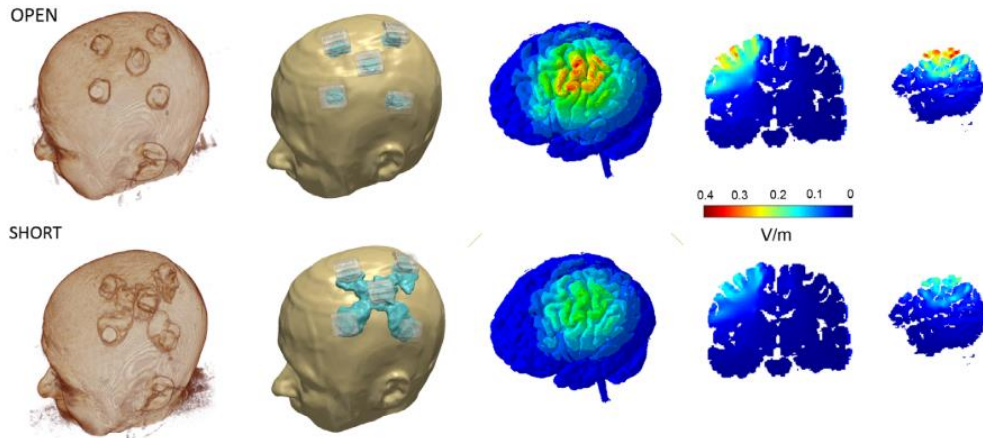


**Şekil 2-37: Fronto-okspital medyal montajda, 1mA 100Hz transkraniyal uyarım verilen denekte intrakraniyel elektrotlarla ölçülen ve MR difüzyon tensor verileri ve anatomik görüntüleme verileri kullanılarak modellenen gerilim değerleri [99].**

Sinirbilim araştırmalarında fMRI kullanımının yaygınlaşmasıyla, tDCS uygulamasında nöral aktivasyonun ölçümü için kullanılmasına yönelik onlarca makale yayınlandı. fMRI ile, tDCS öncesinde bilişsel durum için taban beyin etkinliği bilgisi, belirli ödevlere uygun işlevsel ağları hedefleyecek elektrot montajı ve tDCS uygulamasına işlevsel yanıtın ölçümüne ilişkin bilgiler çıkarılabilir (Şekil 2-38) [100]. Eşzamanlı fMRI ve tDCS uygulamasında, hedef dokularda elektrik alan dağılımı için benzetim çalışmalarında, elektrot montajı ve elektrot-doku arayüzünde iletkenliği artıracak elektrolitin/ jelin akım taşımaya etkisi ve kısa devre koşulları da gösterilmiştir (Şekil 2-39).



Şekil 2-38: fMRI verileri ve tDCS uygulamasında kullanımı [100].

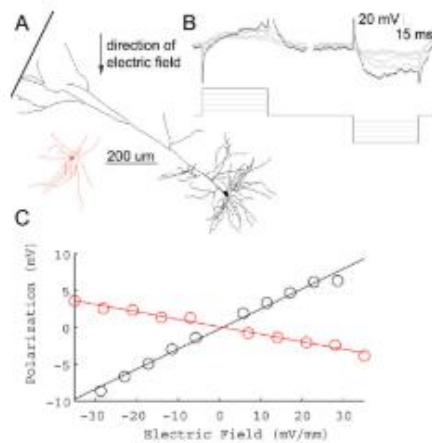


Şekil 2-39: HD montajıyla elektrik alanı dağılımı ve elektrot jeli etkisi [100].

Eşikaltı elektriksel uyarılara nöron yanıtlarının araştırılması, hücrel kayıtlarla ve fizyolojik koşullarda bunun sınanması beyin uyarımı tekniklerinin geliştirilmesi, fizyolojik mekanizmalarının anlaşılması ve tDCS özelinde de,

kafatası geçişli elektriksel uyarımın işlevselliğini anlamak, hatta kanıtlamak için önemlidir. Bu, beyin gibi çok karmaşık, işlevsel tanımlamalar yapması güç, etkileşimi yüksek, morfolojisi çok yoğun ve mikroskopik ölçekte türdeş olmayan yapılarda gerçekleştirilmesi zor bir ödevdir. Yine de, birçok teknik ve ölçekte eşikaltı elektriksel uyarana sinirsel yanıt çalışmaları yapılsa da, basit ve doğrusal modellerle başlatmak önemli bir yöntem olmalıdır [101]–[103]. Böyle bir çalışma, beyni dilimlenmiş sıçan motor korteksinin in vitro kortikal nöronlarında yapılmıştır. Tekdüze elektrik alanı uygulanarak, patch clamp yöntemiyle geçiş nöronları ve kortikal düzlemler arasındaki piramidal hücrelerden kayıtlar alınmıştır.

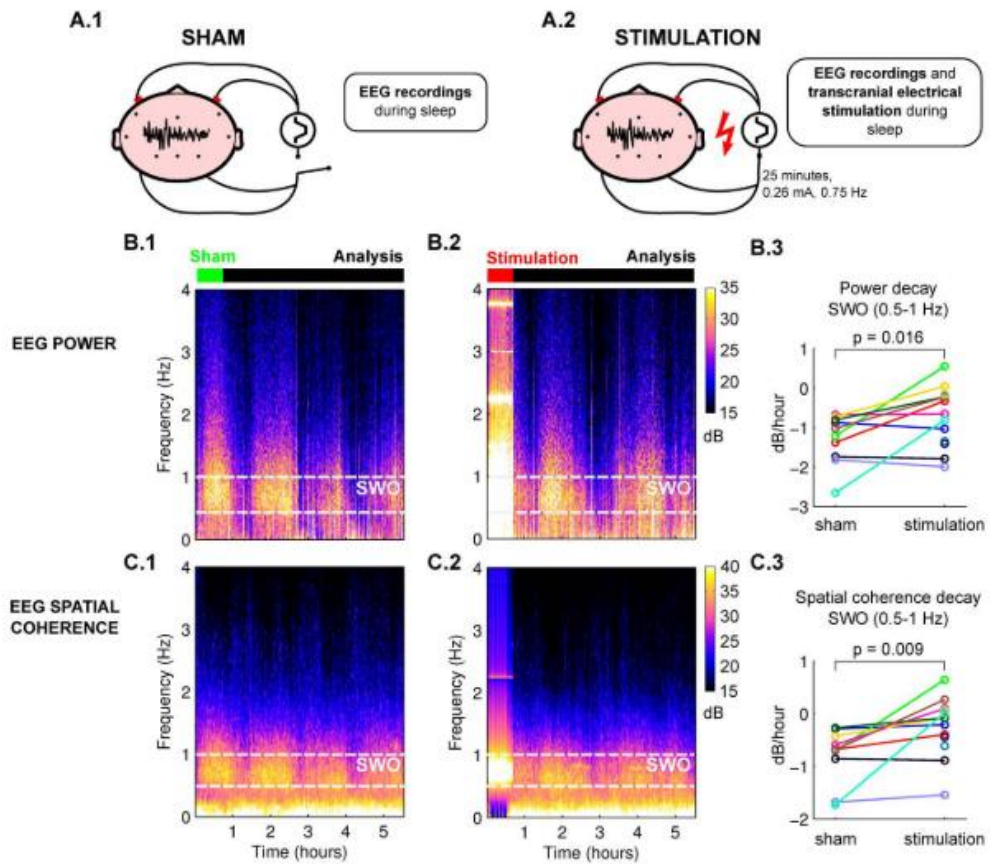
Uygulanan elektrik alanına görece olarak eşik altı polarizasyona karşılık distal terminaldeki polarizasyon tek boyutlu nöronal morfoloji dönüşümüyle gösterilmiştir. Kortikal eşik altı somatik polarizasyon, uygulanan elektrik alanının artışıyla doğrusal olarak artarken, uygulanan elektrik alanının yönüyle de polaritesini değiştirir (Şekil 2-40) [104].



Şekil 2-40 Layer V aranöronların eşik altı elektriksel uyarıya yanıtları [104].

Yavaş dalga salınımı (SWO), uyku sırasında beyinde gözlenir ve zamanla sönümlenir. Uykuda sinaptik homeostazın ivmelenmesi ve elektriksel uyarım arasında mekanistik bir bağlantı olduğunu gösteren çalışmalarda 25 dakikalık

transkraniyal elektriksel uygulama yavaş dalga salınımlarının sönümünü azaltmıştır. Bu çalışmada, hem nöral ağların modellenmesi, hem de FEM ile korteks içinde elektrik akım modelleri yapılmıştır. Elektriksel uyarıya paralel olarak EEG ölçümü yapılarak SWO ölçümü ve zamana göre değişimi de kaydedilmiştir (Şekil 2-41). Bu modelleme ve deneysel çalışmalar, uyku regulasyonunun anlaşılması ve elektriksel uyarımla modülasyonu konusunda uygulama olasılıklarını artırmaktadır [105].



Şekil 2-41: Transkraniyal elektriksel uyarımın uyku EEG'si güç spektrumuna etkisi [105].

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. tDCS aygıtı

Doğru akımla kafatası geçişli elektriksel beyin uyarımı için kullanılan aygıtlar, temel olarak doğru akım kaynağıdır. Güvenlik önlemi olarak, toprak hattından yalıtılmış güç kaynağı kullanmak yaygın bir uygulamadır. tDCS aygıtını beslemek için kullanılan bu güç kaynakları, şarj edilebilir piller veya lityum, alkalın, çinko-karbon gibi birincil bataryalardır. Elektronik bir kontrol devresi, sınırlı bir iç dirençle gerilim kaynağı işlevine sahip pilleri kullanarak tipik bir doku direnci üzerinden en çok 4mA geçirebilecek bir kompiyans (uyum) gerilimi ile akım denetimi yapar. Böylece, doku direncindeki değişimlerden bağımsız olarak elektrotlar arasından sabit bir akım geçişini sağlar. tDCS aygıtlarında, uygulanacak akım şiddetini belirlemek, uygulama süresini kurmak, bu değerleri varsa bir ekrandan kullanıcıya aktarmak, aygıtın iç denetimlerini yapmak için genellikle bir mikroişlemci ve sistem yazılımı kullanılır. Daha gelişkin aygıtlar değişik uyarı parametreleri (darbeli, alternatif akım, rassal gürültü, başlama bitirme rampası ve sahte uyarı gibi) de içerirler.

Literatürde tDCS aygıtı tasarımları çok yer almasa da, yayınlanan tasarımlar minyatürleşme, az güç tüketimi, evde kullanıma uygunluk gibi özellikleri baskındır. Mikroişlemci denetim yazılımları ve kullanıcı arayüzleri temel haliyle sunulmaktadır. Fizyolojik beklentiler, doku karakteristikleriyle uyumu ve gürbüz akım denetimi gözardı edilmektedir. Örneğin 2015’de yayınlanan makale bunun tipik bir örneğidir [106].

DaSilva ve arkadaşlarının yayınladıkları makale, deneysel tDCS uygulamasının tüm ayrıntılarını açık olarak anlatmaktadır. Bu makale ve kaynakçası, ek sunumlarıyla birlikte elektriksel beyin uyarımına başlamak için temel bilgiyi vermektedir. Elektrot yerleştirme, deri hazırlama, elektriksel uyarım parametreleri, aygıtlar, ölçüm kriterleri için başvurulmalıdır [107].

Elektrot bağlantıları anot ve katot olarak adlandırılır. Eksi (-) bağlantı noktası anyonlar ürettiği için katot; kationlar üreten artı (+) bağlantı noktası da anottur. Elektriksel bağlantı kurallarına uyularak, katot mavi ve anot kırmızı renkle işaretlenir.

### 3.2. mtDCS aygıtı

Modüle edilmiş DC akım üreten aygıtlar, tACS aygıtlarından farklı olarak, tek yönde akım geçişi sağlarlar. İşlevsel olarak, üretilen DC akım tepesinin sinüzoidal olarak değişmesiyle tanımlanabilir. Doğrusal bir işlemle, sinüzoidal işlev, sabit bir akım değeri ile toplanır. Anot, katot ve akım geçişleri tDCS tanımlarıyla aynıdır. Taban DC değeri, sıfıra kadar inebilir. Ancak, akım her zaman artı değer bölgesindedir (Şekil 3-1).

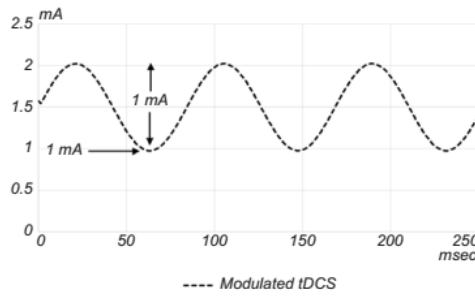


Fig. 2. Scheme of amplitude modulation of the stimulation current between 1 mA and 2 mA sinusoidally. The modulation frequency is 11 Hz.



Şekil 3-1: mtDCS aygıtı ve örnek dalga biçimi.

### 3.3. Doğru akım kaynağı ve gerekçesi

Beynin, daha da geniş uygulamalarıyla uyarılabilir dokuların elektrik kaynaklarıyla etkileşimine ilişkin çalışmaların tarihi çok eskidir [31]. Başlangıçta elektrik kaynaklarının çoğunlukla kimyasal hücrelerle oluşturulan (elektrikli yılan balıkları, Volta pilleri, sürtünmeli elektrostatik makinaları gibi) tek ve sabit kutuplu kaynaklar olması, dokuların da doğru akımla uyarılmasının kaynağı olmuştur. Doğru akım, elektriksel ve elektronik devrelerinin doğal enerji kaynağıdır. Alternatif akım, kutupların yani akım yönünün belli bir frekansla değiştiği, üreticinin yapısına bağlı olarak bunun sinüzoidal bir genlik de izlediği

enerji kaynağıdır. Bu, ya elektromanyetik dönüşümler, manyetik güç aktarımı, elektriksel güç dağıtım gereksinimi olduğunda verimli, gerekli ve kullanışlı bir elektriksel kaynaktır. Elektriksel olarak uyarılabilir dokuların ve beynin alternatif akımla uyarılması, nesnel olarak anlamlı analizler sağlamayacaktır. Değişik nedenlerle AC (alternatif akım) kullanımı gerekebilir, araştırma amaçlı çalışmalar elbette olabilir. Beyin dokusunun, sinir liflerinin elektriksel alanlara, akımlara yanıtları, durağan veya değişken nitelikleri olan elektriksel parametrelerle çözülebilir. Alternatif akıma yanıtlarsa, akım yönünün belli bir frekansta değişimine verdiği tepkidir. Bu kutupların/ veya akım yönünün değiştiği duruma olan tepkidir, ve bir yöndeki akımın tersidir. Burada, sıradan bir doğrusallaştırmadan öte, sistemin kapasitif ve varsa endüktif bileşenlerinin de hesaba katıldığı karmal bir çözümleme gerektiği ortadadır. Ama en basit şekliyle bakarsak, alternatif akım dokuda yük saklanmasına neden olmaz ki bu önemli bir güvenlik sorunsalıdır. Diğer yandan, doğru akım, sinir hücrelerinin çevredeki iyon değişimlerine, elektriksel alan şiddetinin akson akımlarını veya sinaptik kapıların tetiklenme gerilimine etkilerini anlamamıza ve kullanmaya daha uygundur [31].

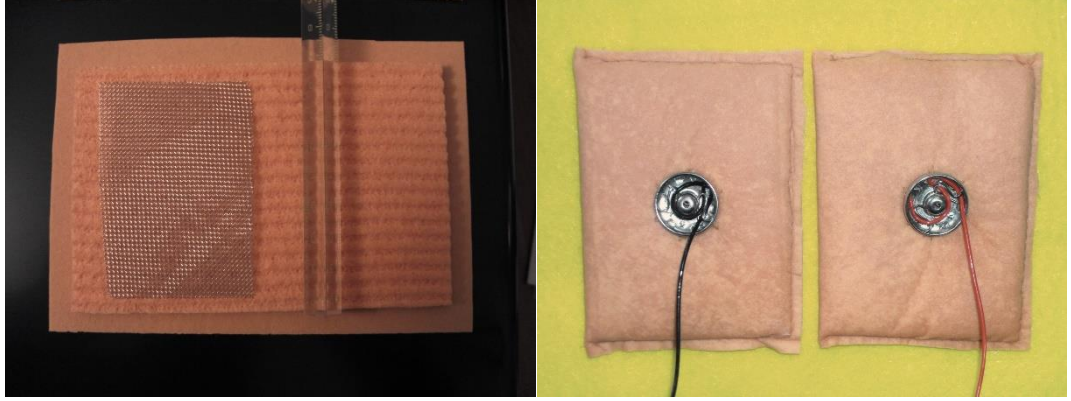
### **3.4. Elektrot tasarımı**

Deri-elektrot arayüzünün olabildiğince düşük dirençli ve zararsız malzemelerle yapılması önemlidir.



**Şekil 3-2: Melez elektrotlar ve iç yapısı.**

Bu değerlendirmeleri göz önüne alarak, için kendi elektrot tasarımı yaptık (Şekil 3-2). Melez bir yapıya sahip olan bu elektrotlar, elektrik alanının 70mmx50mm elektrot boyutlarında düzgün bir eşpotansiyel oluşturması için paslanmaz çelik elekten yapılan çekirdeğe sahiptir. Elektrik kablo bağlantısı, doğrudan bu eleğe yapıldı. Çelik elek, su tutuculuğu yüksek olan 3mm kalınlığında sıkıştırılmış selülozik süngerle kaplandı. En dış katman, selülozik, örgüsüz kumaşla sarılıp kenarlarından dikildi. Deney boyunca ıslaklığını koruyan, deri ve elektrot arasındaki direnci 1k Ohm altında tutabilen bu elektrotları sıklıkla kullandık. Ancak elektrot sterilizasyonu için atılabilir, veya daha kolay temizlenebilir elektrotlar kullanmanın gerekli olduğuna karar verdik. tDCS ve TENS üreticilerinin satışını yaptığı iletken kauçuktan üretilen, değiştirilebilir/ yıkanabilir süngerimsi kılıfla yapılmış zarfa sokulan elektrotlar kullanmayı tercih ettik.



Şekil 3-3: Melez elektrot yapısı.

### 3.5. Kullandığımız elektriksel uyarıcılar

Araştırmalarımızda, tDCS uygulamaları için kendi tasarladığımız TES-ti, TESsaNova aygıtlarını kullandık. Zaman içerisinde gerek yazılımda, gerek donanımda güncellemeler, iyileştirmeler yapmak gerekti. Bu nedenle, ilk uyarıcı donanımımız prototip olarak geliştirdiğimiz TES-ti aygıtıydı. Daha sonra, hem daha gelişkin denetimli akım kaynağı devresine sahip TESsaNova serisi aygıtı tasarladık. Bu aygıt, çalışmalar boyunca üç kez güncellendi. Yazılımı da daha kuvvetli olan TESsaNova, artan-azalan akım uyarımı yapabiliyor. Frekansı, genliği ve ofset değeri değiştirilebiliyor. Uyarı süresi de makinanın kendi zamanlayıcıyla, kullanıcı tarafından ayarlanabiliyor. Ayrıca, modellerden birinde, beyin akımını gösteren küçük bir de osiloskop bulunmaktadır. Bu aygıtların kullanıcıyla etkileşimi butonlar, potansiyometreler ve LCD ekran aracılığıyla sağlanmaktadır. Tümü, tam elektriksel yalıtım sağlamak için PP3 boyutlarında 9V alkalin pillerle çalışmaktadır.

Tübitak projesinde (113S302 nolu "Transkraniyal Elektriksel Uyarımın Duyu ve Ağrı Eşiği Üzerine Etkisi"), aygıtların kullanımını ve karakteristiğini de karşılaştırmak amacıyla, en saygın üreticilerden NeuroConn'un tDCS aygıtını kullandık. Bu da benzer şekilde LCD ekranla ve yalnızca butonlarla kullanıcının menüler aracılığıyla aygıt kurulumunu yapmasına olanak tanıyordu. Akım sınırlaması 2mA, kompliyans gerilimi 24V olan aygıt, birçok akım modalitesine

uygun ayar yapmaya olanak tanımaktadır. Şarj edilebilir pillerle çalışmakta ve şarj aygıtı bir güvenlik kilidiyle aygıtı bağlanabilmektedir.

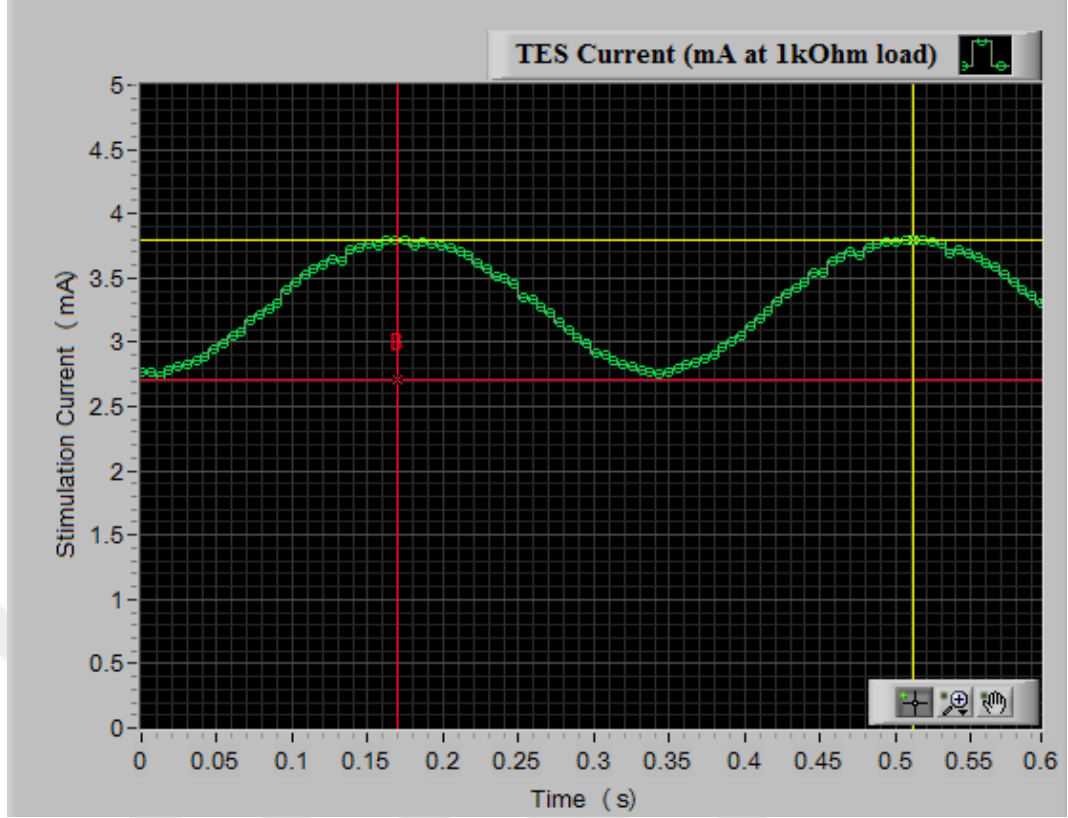
### **3.6. Modüle edilmiş uyarım aygıtının özgünlüğü**

Kafatası geçişli elektriksel beyin uyarımı -tDCS, Nitsche'nin makalesiyle [1] yeniden canlandığında, doğru akımla beyin yapılarının uyarılabilirliğini modüle edebilecek bir teknik olarak görüldü. Bu, kaynakçada da belirtilen araştırmalarda, literatürde önemli bir yer edindi.

Araştırma çalışmalarımız için, doğru akımı modüle ederek beynin uyarılması üzerine deneysel yöntemler geliştirmeye kararlaştırdık. Literatürde alternatif akım ve rassal gürültülü uyarım gibi farklı modalitelerde uyarım mekanizmaları denenmekle birlikte, doğru akımın bir ofset üzerinde salınması özgün bir yöntem olarak görünüyor. Bunun bilimsel gerekçeleri de, EEG tabanlı biyogeribildirim çalışmalarına dayanarak Prof. Sacit Karamürsel tarafından oluşturulmuştu. Doğru akım bileşenleri sinirsel uyarılabilirliği değiştirirken, modülasyon frekansındaki salınım da bu frekans bandında etkileşime girecek sinir gruplarını hedefleyecektir.

### **3.7. mTDCS tasarımı**

Modüle edilmiş transkraniyal akım üretici için kriterlerimiz maksimum 4mA çıkış verecek, doğru akım üzerine sinüzoidal akım ekleyebilecek bir aygıt olmasıydı. Kullanıcı, akım şiddetini, sinüzoidal akımın frekansını ve genliğini ayarlayabilmelidir. Çıkış akımı, şekilde (Şekil3-4) görüldüğü gibi, sinüzoidal akımın tepe noktası, en düşük noktası, ve frekansı ile tanımlanmaktadır. Sinüzoidal akıma, DC ofset eklenmesiyle de gösterilebilir.



Şekil 3-4: mtDCS aygıtlarında kullanılan dalga biçimi ölçüm grafiği.

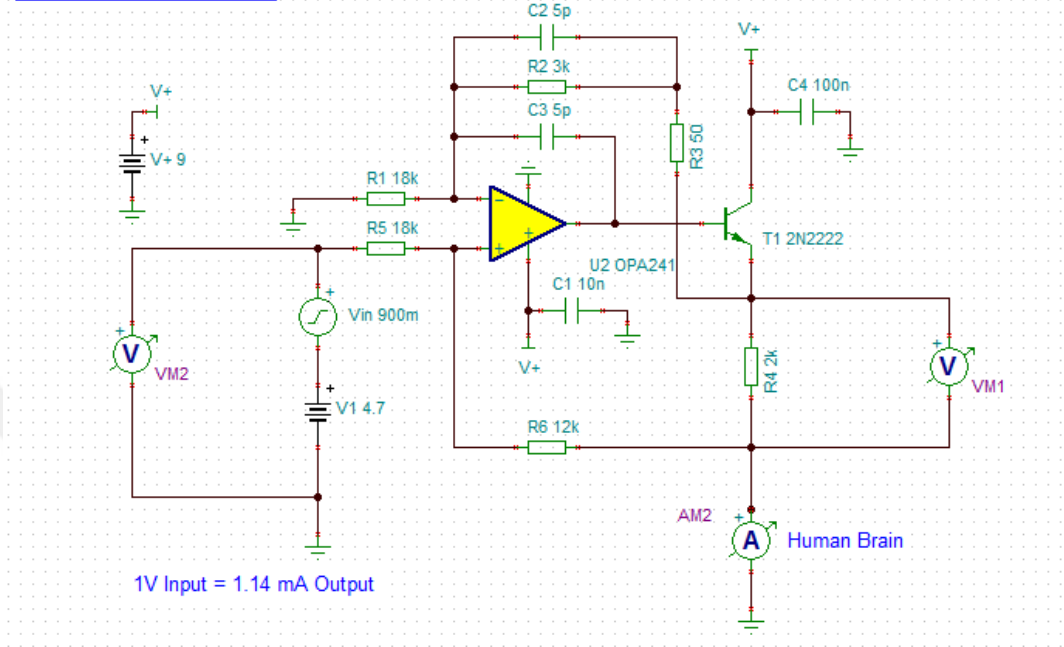
### 3.7.1. TES tasarımı

- Tasarım kısıtları
- Özellikleri
- Elektronik şematik ve teknolojisi
- Sistem yazılımı, izleme yazılımları

Transkraniyal elektriksel uyarımı kendi varsayımlarımıza uygun şekilde modüle edilmiş doğru akımla uygulayabilmek için aygıtlar geliştirdik. İlk aygıtımız, TESTi'yi modifiye edilmiş Howland Akım kaynağı kullanan analog bir çıkış katı çevresinde kurduk. Bu akım kaynağının elektriksel benzetimini LTSpice ortamında yaptık. OPA241 işlemsel yükseltici ve NPN tipi 2N2222A BJT transistor kullanan bu kaynak, op-amp pozitif girişine uygulanan gerilime karşılık, transistorün emiteri ve toprak hattı arasında sabit bir akım üretir. Bu akım, kurulan devre için 1,14mA/1V aktarım işlevine sahiptir (Şekil 3-5).

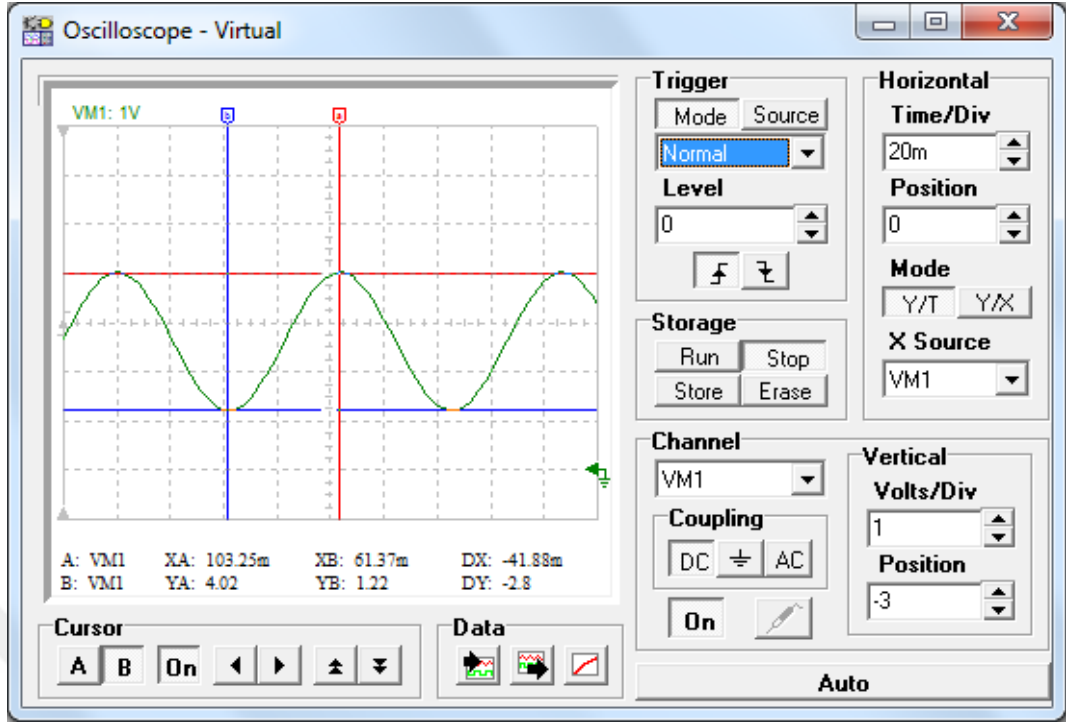
### Transcranial Electrical Stimulator 0-4 mA Howland Current Source

Adnan Kurt  
Prof. Sacit Karamursel  
IU ITF & Teknofil  
19 January 2006

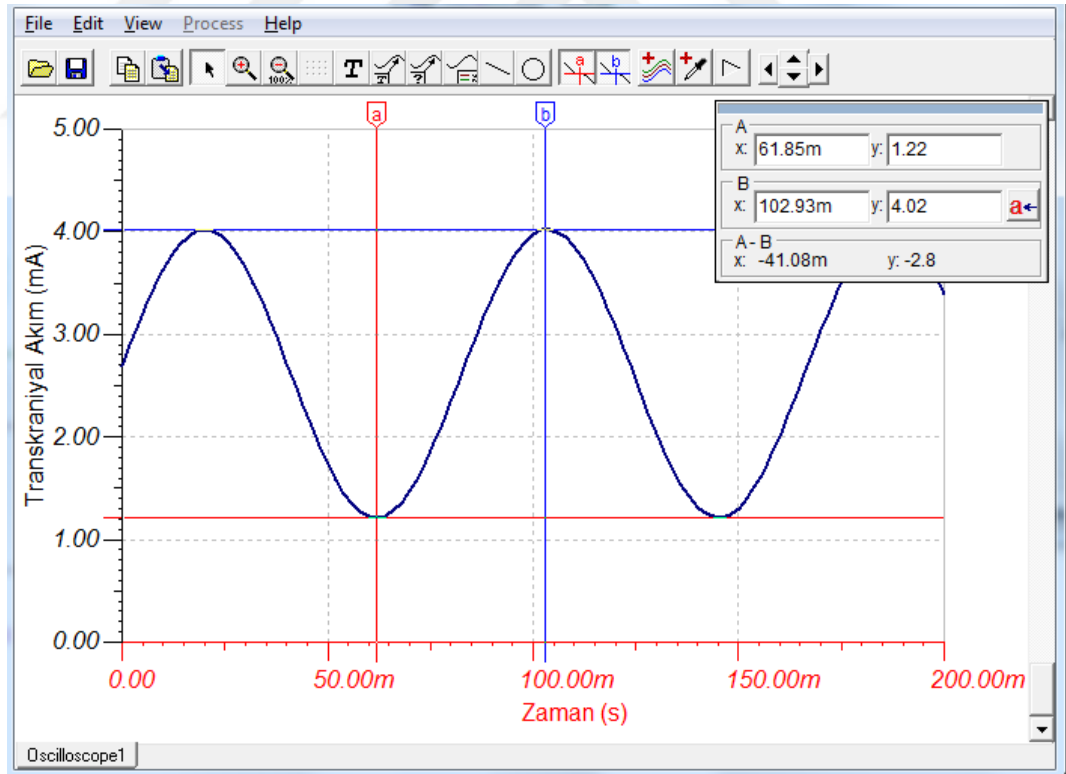


Şekil 3-5: Transkraniyal uyarım için Howland akım kaynağı devresi.

Akım kaynağının girişi, MSP430F149 mikroişlemcisiyle kurulan bir denetleyiciye bağlanmıştır. Böylece, mikroişlemcinin gömülü yazılımına uygun olarak ürettiği darbe genişlikli modülasyon (PWM) sinyali birinci dereceden RC süzgeçten geçirilerek sayısal analog dönüşümü (DAC) yapılan veri bu akım kaynağına gerekli sinyali sağlayabilir. Akım sinyali, osiloskop ekranlarında görünmektedir. Sabit bir akım değeri üzerinde, ayarlandığı 4mA değere kadar salınan sinüzoidal bir çıkış akımı elde edilmektedir (Şekil 3-6, Şekil 3-7). Devre, kullanıcıya ofset değeri, akım frekansı ve modülasyon akım değeri ayarlamak için potansiyometreler, aygıt durumunu gösteren LED, uyarı durumunu gösteren modüle edilmiş LED ile birlikte kutulanmıştır (Şekil 3-8). Mikroişlemci, 250Hz örnekleme frekansı, 8 bit derinliğinde sayısal analog dönüşüm yapmaktadır. Güç kaynağı olarak 9V alkalin pil ile 50 saat kadar çalışmaktadır. Çıkış akımı 7V kompliyans gerilimiyle 0-3,5mA aralığında ayarlanabilir.



Şekil 3-6: Akım kaynağı benzetimi -osiloskop ölçümü.



Şekil 3-7: Akım kaynağı benzetimi –[dc+ac] transkraniyal akım



**Şekil 3-8: mtDCS aygıtının fotoğrafı.**

- İki iletkenli bağlantı + & -.
- Elle Kutup Değiştirici.
- 250Hz örnekleme frekansı ile 8 Bit PWM A/D dönüştürücü.
- Genlik, Frekans ve Ofset için sayısal potansiyometrik giriş.
- 16 bit 200mA/MIPS mikroişlemci.
- Howland tipi Gerilim-Akım Dönüştürücüsü.
- 9V pil ile 50 saat kullanım.
- Kodlanmış ışıkla durum bilgisi.
- Beyaz LED ile kipleme derinliği ve frekans geribildirimi.
- 0-3.5 mA ayarlanabilir çıkış akımı, 7V kompiyans gerilimi.

Modüle edilmiş tDCS aygıtının çıkışlarında, akım ayarlarını yapmak ve ölçümleme için bir bilgisayara bağlanabilen bir osiloskop -nanoScope yaptık. Bu, tDCS karakterizasyonuna uygun, adanmış bir ölçüm aygıtıdır. Böylece, ayrı bir

ölçüm aygıtı kullanmaya gerek kalmaksızın, bilgisayarda LabView ile yazdığımız programda veri görselleştirmesinin yapıldığı, akım genliği, frekansı ve ofset değerlerinin hızlıca görülüp ayar yapmaya olanak sağlayan bir aygıttır.

## DLP-TEMP-G

### USB / Data-Acquisition Module



**Şekil 3-9: nanoScope için kullandığımız AD dönüştürücü ve USB veriyolu kartı.**

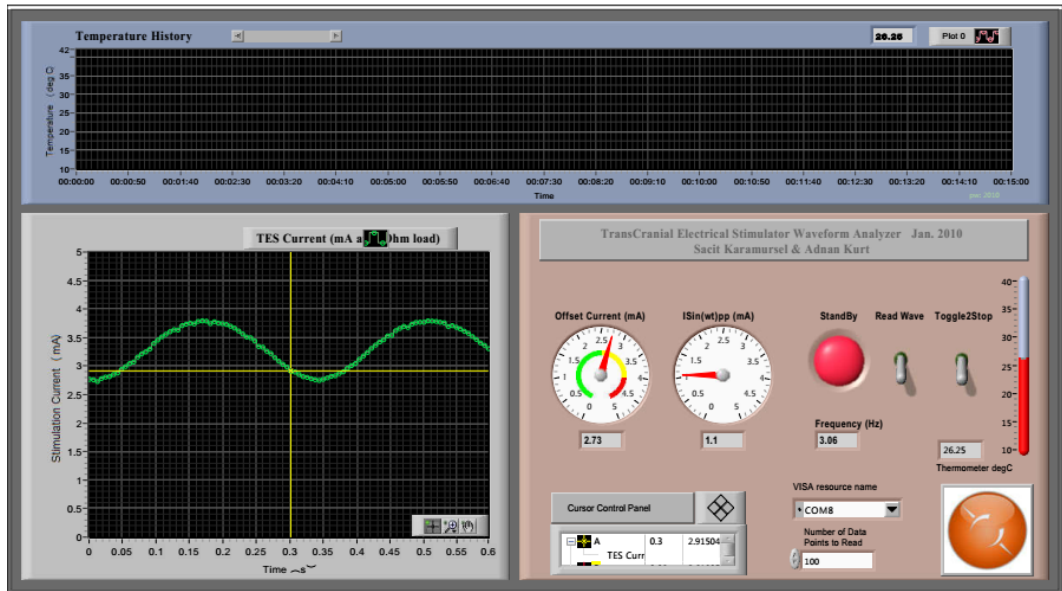
Analog sayısal dönüştürücü, mikroişlemci (MicroChip PIC12F683) ve RS232-USB dönüştüren seri haberleşme yongası (FTDI FT232RL USB-UART IC) DLP Design (<http://www.dlpdesign.com>) tarafından üretilen DLP-TEMP-G kartı üzerindedir (Şekil 3-9). Bu karta dışarıdan iki kanal analog bağlantı yapmayı sağlayan analog sinyal koşullandırıcı, sınırlayıcı ve ölçeklendirici devre dizileri ekledik. Elektriksel gürültüden tümüyle yalıtan alüminyum kutuya yerleştirilmiş olan aygıtı analog sinyaller için iki BNC konektör, kullanıcıya durum bilgisi veren LED'ler ve USB bağlantı kablosuyla tamamladık. Veri toplama aygıtı bilgisayardan aldığı dönüştürme ve işlem komutlarına göre 1,5mS periyotta örnekleme yapıp, USB veri yolu üzerinden seri iletişimle Windows altında koşan TES\_Analysis.vi programına iletmektedir.

NanoScope (Şekil 3-10), dalga biçimi çözümleme yazılımına bağlanan analog sayısal dönüştürücü ve sinyal koşullama aygıtıdır.

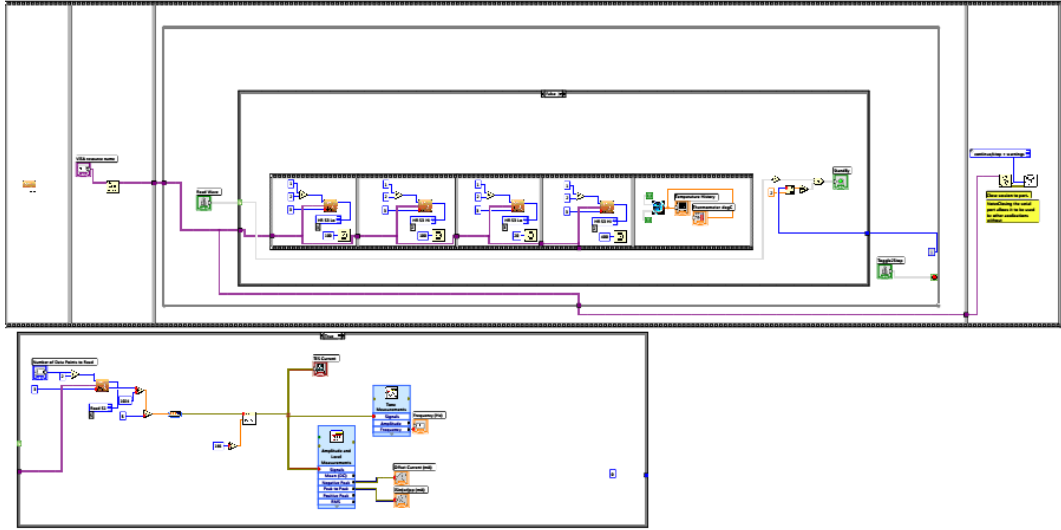


Şekil 3-10: Dalgabiçimi ve tDCS çıkış akımı ölçmek için geliştirdiğimiz nanoScope.

TES\_Analysis.exe Waveform Analyzer (Dalga biçimi çözümleme) yazılımı (Şekil 3-12) kullanıcı arayüzü (Şekil 3-11) transkraniyal uyarıcının deney öncesinde ölçüm ve kalibrasyonunu yapmayı sağlamaktadır (Şekil 3-13).



Şekil 3-11: Dalgabiçimi çözümleme ve ölçme program kullanıcı arayüzü.



Şekil 3-12: TES\_Analysis.exe (Dalga biçimi çözümü) program dökümü.



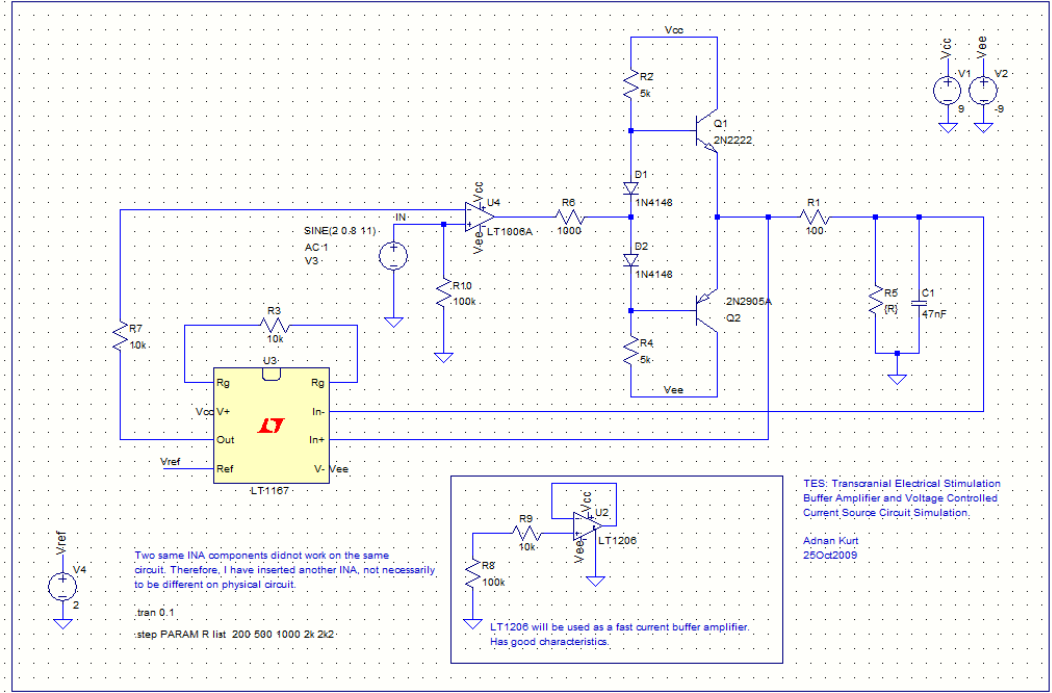
Şekil 3-13: mtDCS aygıtının frekans, modülasyon derinliği ve akım genliği ayarlarının yapılması.

mtDCS deneyleri sırasında, saçlı deride mastoid (katot) ve sağ frontal bölgeye (anot) elektrot yerleşimi (Şekil 3-14) ıslak elektrotlarla yapılmış, saç bandıyla sabitlenmiştir.



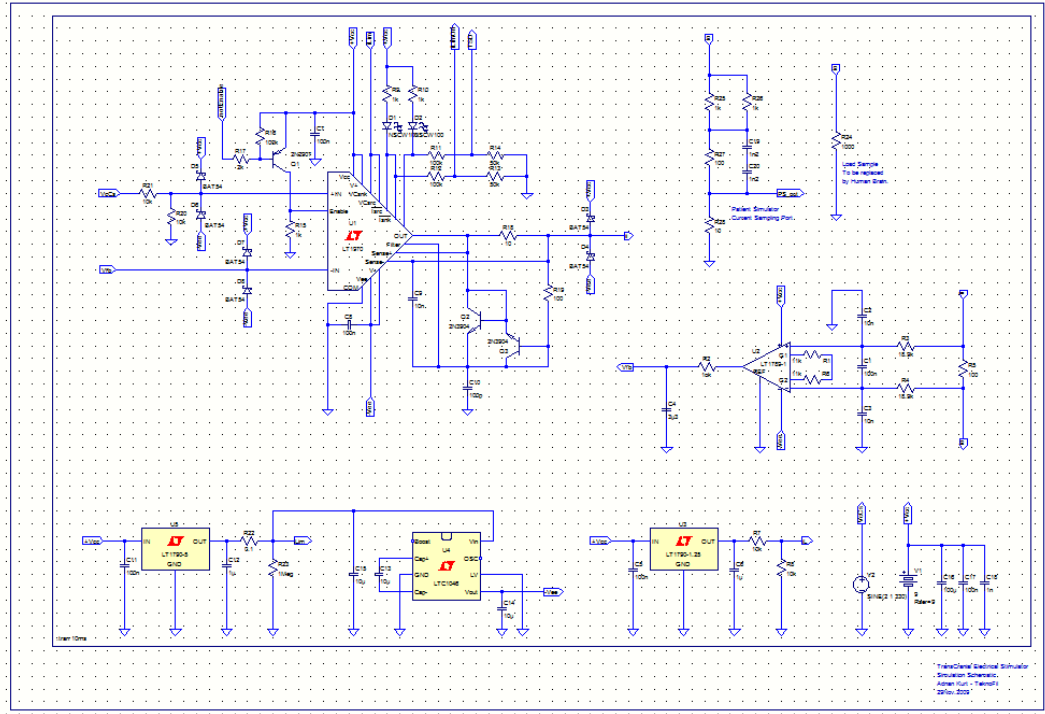
**Şekil 3-14: mtDCS deneyleri sırasında, katot ve anot elektrot yerleşimi.**

Modüle edilmiş tDCS aygıtını deneylerde kullanırken, aygıtın sınırlamalarını ve akım denetimi özelliklerini ölçümledik. Daha iyi kontrol olanakları tanıyacak, daha geniş kompliyans gerilimi, daha yüksek derinlikli sayısal analog dönüşüm yapacak bir aygıt tasarlamaya başladık. Bu aygıtın çıkış katında, akım denetimi için NPN ve PNP transistorlü itme-çekme (push-pull) yükselticisi kullandık. Böylece, deri-elektrot arayüzünde oluşan kapasitif yükleri de akım denetim döngüsünde kullanabiliriz. Akım örnekleme itme-çekme katı çıkışına seri olarak bağlanmış örnekleme direnci üzerinden yapılmaktadır. LT1167 (Linear Technology) yüksek başarımlı ve yüksek duyarlıklı bir enstrumantasyon yükselticisidir. Örnekleme direnci üzerinden akım LT1167 tarafından yükseltip ölçeklendirilir ve akım denetim döngüsüne LT1006 işlemsel yükselticisinin eviren (inverting) girişinden katılır (Şekil 3-15). Devrenin çalışma koşullarını belirlemek, davranışını çeşitli yüklerle karşılaştırmak için LTspice IV v.4.23 devre benzetim programını kullandık.



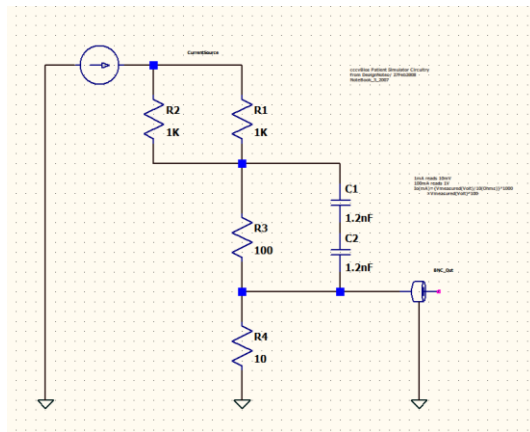
**Şekil 3-15: tDCS aygıtı push-pull çıkış katı benzetim devresi.**

Daha yüksek doğrulukta, yüksek sadakatte, akım sınırlaması olan bir devre tasarımı için LT1970 tümleşik devresini çıkış katında kullanmayı seçtik. Çift yönlü akım kaynağı olarak kullanılabilen bu tümleşik devrenin özellikleri, çok gelişkin bir tasarıma olanak veriyordu. LT17989 enstrumantasyon yükselticisiyle, geri bildirim sağlayacak akım örnekleme yapıları kontrol döngüsü tasarlandı. Aygıt pil ile çalışacağı için, yükselticilerin ve mikroişlemcinin, LCD göstergenin gereksinimi olan değişik gerilimler devreye eklenen gerilim düzenleyicileri ve dönüştürücüleriyle sağlandı (Şekil 3-16).



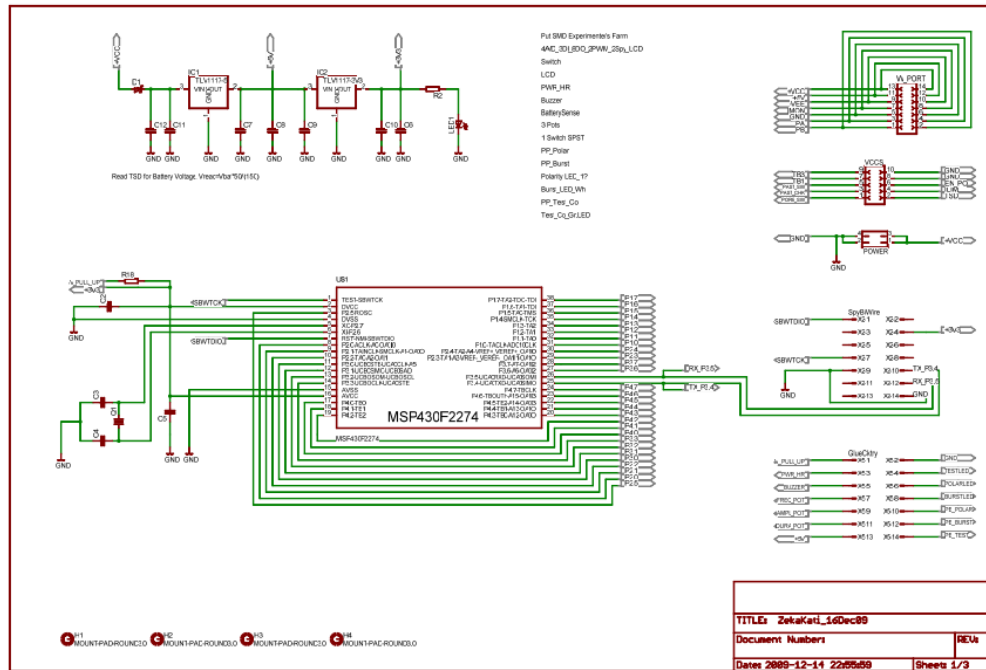
Şekil 3-16: tDCS çıkış katı ve akım denetim devresi.

tDCS devrelerinin bilgisayarda benzetimi ve sonra da devrelerin prototiplerinin testi sırasında, elektriksel bir doku modeli kullandık. Bu modelin benzetimdeki devre çizimi verilmiştir (Şekil 3-17).



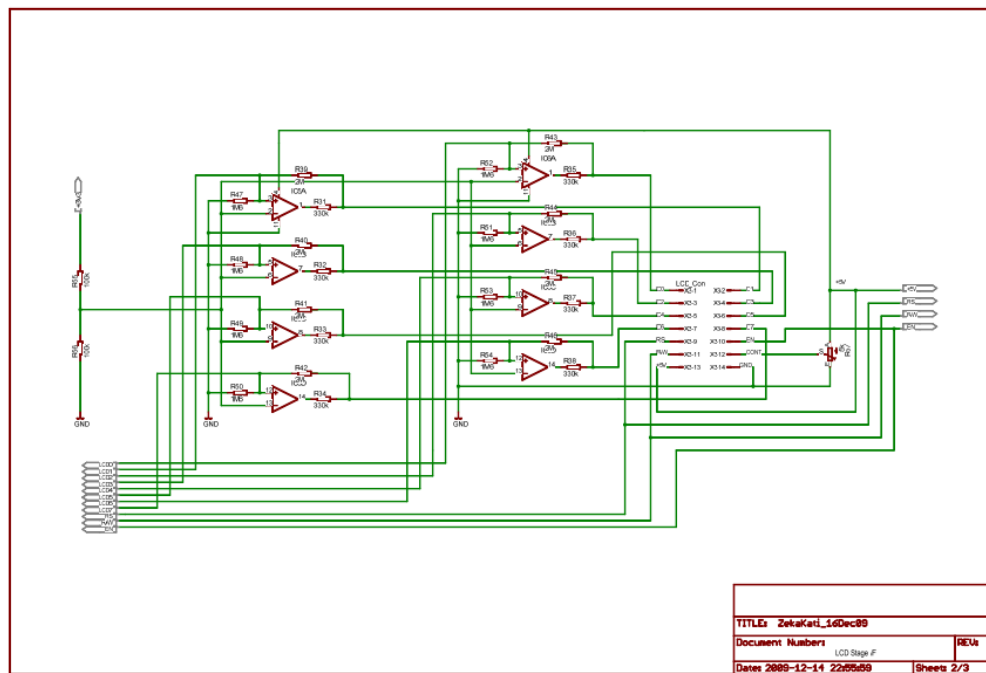
Şekil 3-17: Elektriksel doku modeli.

Daha gelişkin mtDCS aygıtı TES için ayrıntılı devre şematikleri, aygıtı oluşturan güç kaynakları ve dönüştürücüleri, akım örnekleyici, gerilim-akım dönüştürücüsü, MSP430F2274 mikroişlemci ve çevre öğeleri, LCD gösterge devresi, röle ve bağlantı aygıtları bu şematiklerde gösterilmiştir (Şekil 3-18, 3-24).



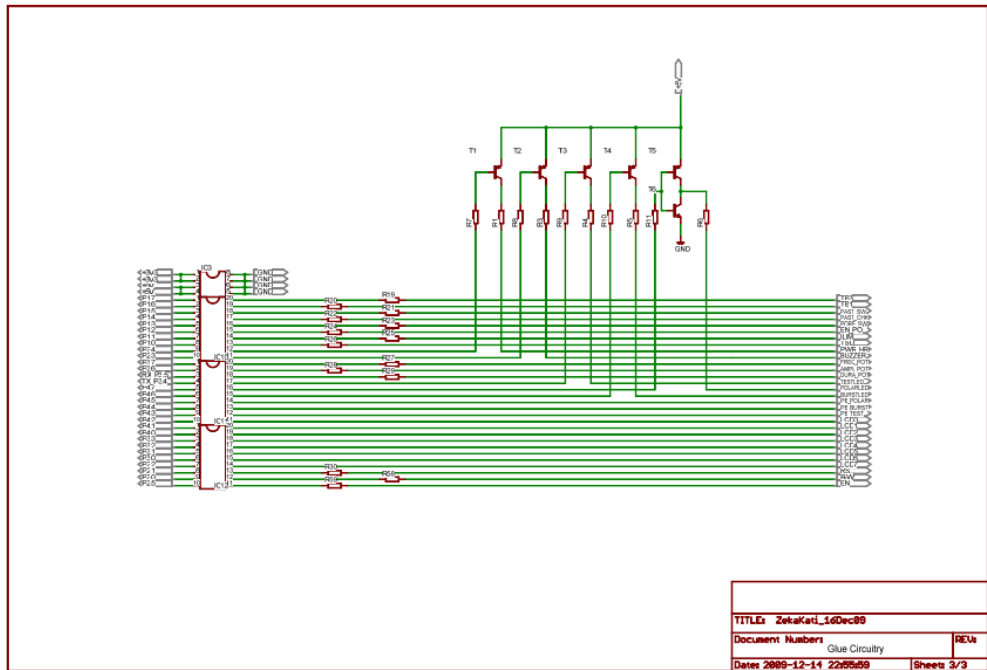
2009-12-15 23:42:45 C:\Program Files\EAGLE4.15\project\TES\_18Nov09\TES\_DigitalController\_30Nov09\ZekaKat\_16Dec09.sch (Sheet: 1/3)

Şekil 3-18: TES mikroişlemci devre katı.



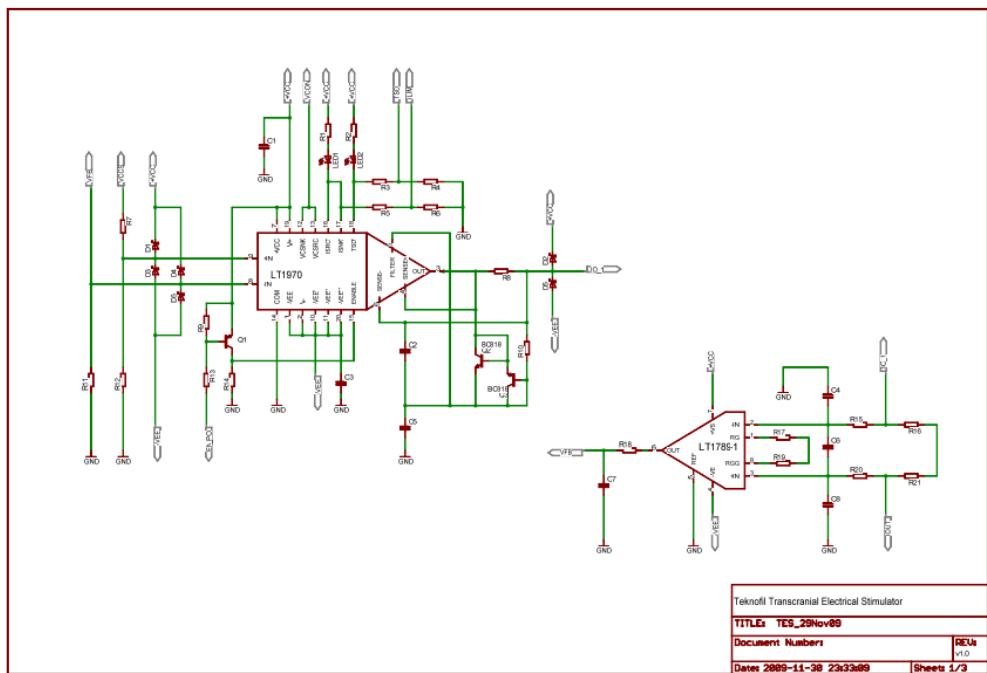
2009-12-15 23:42:45 C:\Program Files\EAGLE4.15\project\TES\_18Nov09\TES\_DigitalController\_30Nov09\ZekaKat\_16Dec09.sch (Sheet: 2/3)

Şekil 3-19: TES mantık düzey dönüştürücü katı.



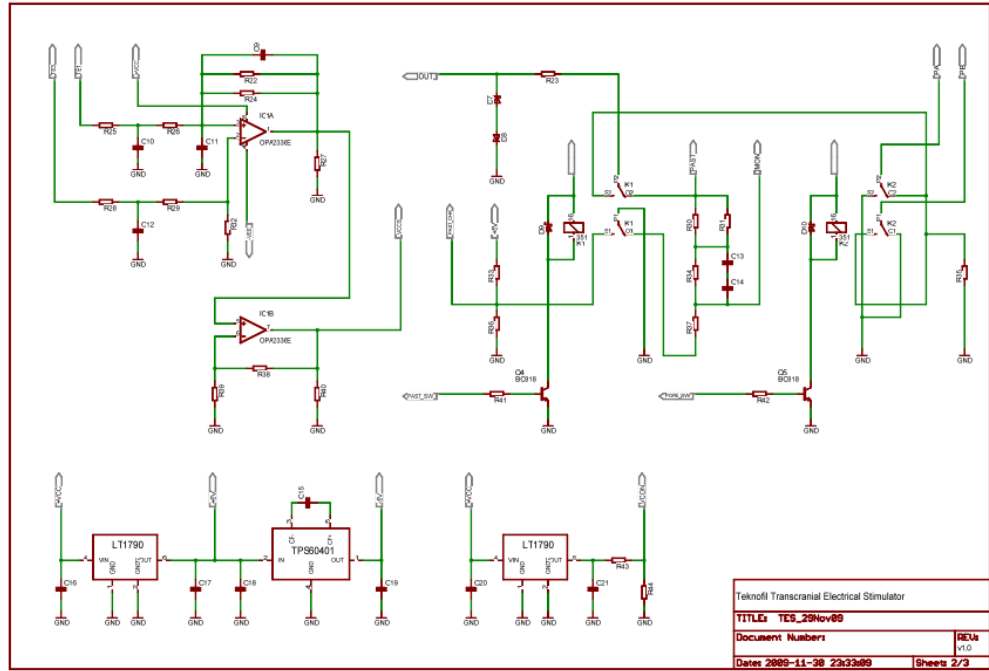
2009-12-15 23:42:45 C:\Program Files\EAGLE4.15\project\TES\_18Nov09\TES\_DigitalController\_30Nov09\ZekaKati\_16Dec09.sch (Sheet: 3/3)

Şekil 3-20: TES sayısal çıkış sürücüleri.



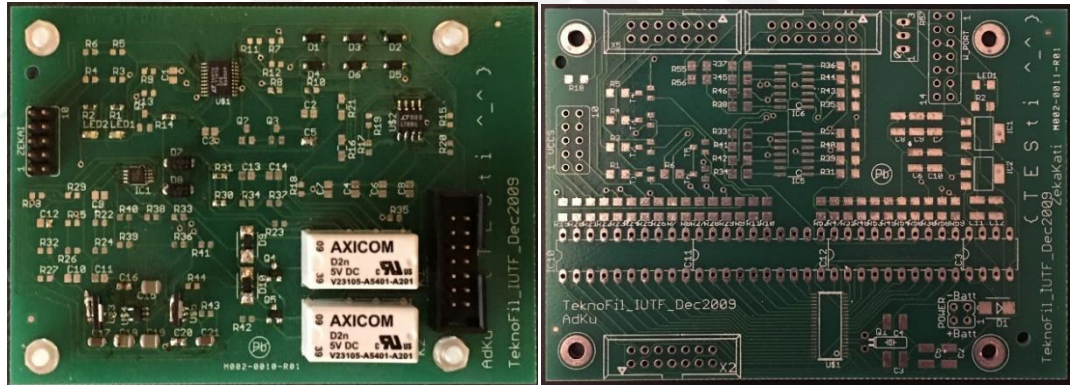
2009-11-30 23:38:13 C:\Program Files\EAGLE4.15\project\TES\_18Nov09\TES\_12Oct09\TES\_29Nov09.sch (Sheet: 1/2)

Şekil 3-21: TES akım çıkış ve denetim devre katı.

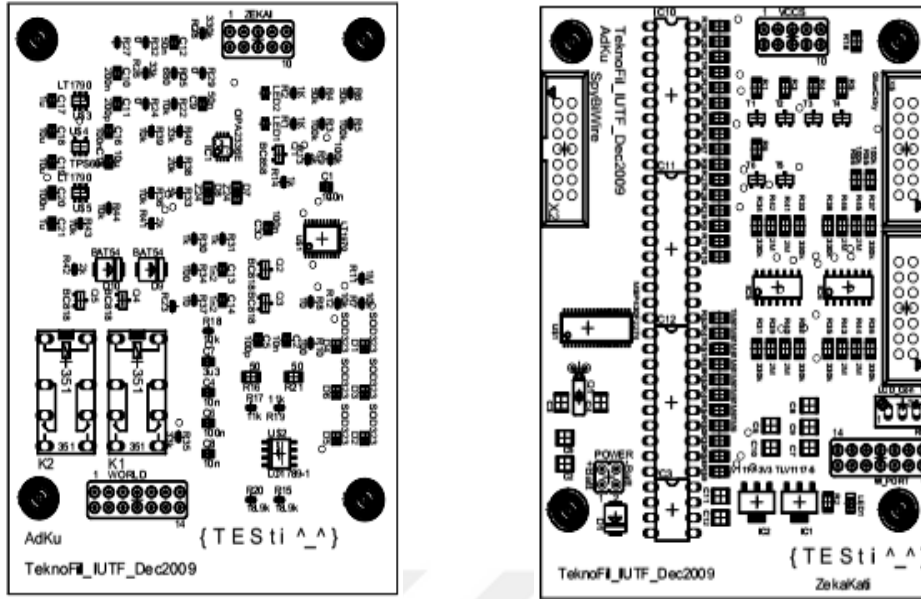


2009-11-30 23:36:13 C:\Program Files\EAGLE4.15\project\TES\_18Nov09\TES\_12Oct09\TES\_29Nov09.sch (Sheet: 2/3)

Şekil 3-22: TES güç dönüştürücüleri ve role katı.



Şekil 3-23: TES baskılı devreleri.



Şekil 3-24: Devrenin yerleştirme düzeni.

Modüle edilmiş doğru akımla beyin uyarım aygıtı TES, MSP430F149 mikroişlemciyle denetleniyor. Bu aygıtın yazılımını, MSP430 assember diliyle programladık. Hem zamanlamaları daha iyi izlemek, hem de gömülü belleği daha verimli kullanmak için bunu tercih ettik. Program, kullanıcıyla çok kolayca etkileşim sağlayan üç tane potansiyometre, iki LED ve elektrot çıkışlarını yönetiyor. Ayrıca pil durumunu, sistem sıcaklığını ölçüyor. Akım denetimi, analog çıkış devresiyle sağlanıyor. Böylece, mikroişlemci hatalarına duyarısız, analog bir denetim katı kurulmuş oldu. Ancak, akım çıkış değeri, geri bildirim devresindeki işlemsel yükselticinin karşılaştırma/ referans girişine bağlanan analog gerilimle sağlanıyor. Bu gerilim değerine bağlı olarak, çıkış akımı değiştirilebiliyor ve dolayısıyla hem DC değerleri, hem de zamana bağlı akım değişimleri elde etmeye olanak veriyor. Böylece, modüle edilmiş akım çıkışı sağlanıyor. Bunun için gerekli olan referans DC gerilimi MSP430 mikroişlemcisi tarafından sayısal olarak program döngüsünde üretiliyor. Sayısal-analog dönüşüm, mikroişlemcinin zamanlayıcılarından biri kullanılarak PWM (darbe genişlik modülasyonu) dalga biçiminde çıkış kanalına yönlendiriliyor. 3.6V genliğinde, ama sabit frekansta darbe genişliği değiştirilen bu sinyal, basit bir RC

filtreden geçirilerek DC gerilim sinyaline dönüştürülüyor. Bu sinyale koşt olarak, çıkış akımı değişiyor. Bu sürecin elektronik yapısı devre şematiğinde gösterilmişti. Programın ayrıntısıysa, program dökümünde görülebilir. Yazılımın ana başlıkları ve işlevleri, kullanıcı arayüzü kodlarına ilişkin özet bu sayfalarda verilmiştir (Tablo 3-1).



### 3.7.2. TES Yazılımı:

```

NAME          TES_Zekasi
;*****
; Transcranial Electrical Stimulation Device Firmware
; Constant Current Generation with a 9V compliance voltage,
; with offset and a maximum 30Hz sine wave using PWM timer Timer_B.
;
; Referring to Mike Mitchell's SLAA116 App note.
;
; Description: This program demonstrates the usage of a PWM timer together
; with external filters to implement a DAC. The program shows how to
; create a 250Hz sine wave, a 125Hz ramp, and a DC level with Timer_B.
; Timer_A could also be used in the same manner. A sine table holds the
; sample values for the sinusoid. To create the ramp, the PWM value is
; simply incremented. The DC level is created by storing charge on an
; RC network using a PWM output to provide the charge. The value of the DC
; voltage directly corresponds to the duty cycle of the PWM signal. After
; initialization, the CPU is put into LPM0. It remains there until the
; CCIFG0 interrupt from Timer_B wakes it up. In the Timer_B ISR, the next
; value for the sinusoid is loaded into CCR1 and the ramp value is incremented
; and loaded into CCR2. Upon return from the ISR, the CPU goes back into LPM0.
;
; Adnan Kurt
; makeLAB
; 19Jan2010
;*****

;----- Code Starts Here -----
RESET      mov     #09FEH,SP          ; Initialize stackpointer

StopWDT    mov     #WDTPW+WDTHOLD,&WDTCCTL ; Stop WDT
;-----

; Interface Descriptions
gLED EQU BIT7          ; P3.7
rLED EQU BIT6          ; P3.6
PBS EQU BIT6           ; P6.6
BuzP EQU BIT2         ; P1.2
BuzN EQU BIT1         ; P1.1
LupSa EQU 20000

        bis.b #gLED|rLED ,&P3DIR      ; Battery Sampler   p6.7
        bic.b 0x00, &P3OUT           ; Set P1 gLED and rLED pin to output
        bic.b #gLED|rLED ,&P3OUT      ; LEDs off
        bis.b #BuzP|BuzN ,&P1DIR      ; Set P1 Buzzer pins to output
        bic.b 0x00, &P1OUT           ; Buzzer off
        bic.b #BuzP|BuzN ,&P1OUT
        bis.b #~PBS ,&P6DIR           ; Set P6 PushButtun pin to Input
        bic.b 0x00, &P6OUT

;----- ADC Init -----
        bis.b #BIT3+BIT4+BIT5+BIT7,&P6SEL ; Enable A/D channel inputs
;        eint                          ; Enable interrupts
;-----
; TES Loop
;-----
; Iteration value for delay loop, and inner moredelay loop

SubDo EQU 1024          ; Value for TES duration subunit
DelayLoops EQU 3000
TES_Dura EQU 621       ; Duration of the Stimulation Period
; Loop constant under these conditions
; is measured to be 1.30 counts/ sec
; 391 counts is 3minutes 9sec
; measured. 621 counts expected
; to give 5 minutes.
V_Crit EQU 1555        ; 8.77V battery reads 1965 counts
; Battery+ Schottky diode+ 330K + 56K
; Voltage read over 56K. 7 volts
; chosen to be a critical value.

```



```

;-----
;                               CODE ENDS HERE
;-----

;-----
HeartRate;                       LED Heart Rate
;-----
;-----
SOS;                               LED SOS -Battery Warning
;-----
;-----
Bip;                               Bip Sound duration, frequency
;-----
;-----
Delay;                             Software delay for crystal stabilization
;-----
;-----
SW_FLL;                           Subroutine: Stabilizes DCO frequency.
;-----
;-----
TB_SETUP;                         Subroutine: Setup Timer_B for PWM generation
;-----
;-----
;                               Division with Hamacher 16 bit integer division
;-----

div_hamacher:

        ; R12 has dividend
        ; R7 has divisor

        mov.w    #16,R14
        clr.w    R9
start:   rla.w    R12
        rlc.w    R9
        bis.w    #1, R12
        sub.w    R7,R9
        jge     loc1
        add.w    R7,R9
        bic.w    #1, R12
loc1:   dec.w    R14
        cmp.w    #0,R14
        jnz     start
        ret

;-----
TB_ISR;   Timer_B ISR: changes the value in the CCR1 and CCR2 registers to
;         vary the PWM for the sinusoid and the ramp.
;-----AK-----
        cmp     #00h, R11
        jz      D3
D2       dec     R11                ;
        jz      D3                ;
        jmp     SK                ; Wait for another ISR
D3       dec     R10
        jz      D0
        jmp     SK

D0       incd   R15                ; Increment the pointer R15 to
;         to point to next word of sine
;         table. Must increment by 2
;         because the sine table is words
;         not bytes.
        and     #03Fh,R15        ; ANDing with 03Fh gives an
;         effective modulo 32 counter for
;         pointing to each value in the
;         sine table

        cmp     #0h, R7
        jz      ZeroSin          ; If PotA is zero, give zero O/P

```

```

;-----
RSEG DATA16_C ; Segment for const. data in Flash
HR:
DB DUB
DB DIP, SOSPA, ENDTX
Start:
DB DOT, DOT, DOT, LETTER ; S
DB DOT, DASH, LETTER ; A
DB DASH, DOT, DASH, DOT, LETTER ; C
DB DOT, DOT, LETTER ; I
DB DASH, LETTER ; T
DB SPACE ; /
DB DASH, DOT, DASH, LETTER ; K
DB DOT, DASH, LETTER ; A
DB DOT, DASH, DOT, LETTER ; R
DB DOT, DASH, LETTER ; A
DB DASH, DASH, LETTER ; M
DB DOT, DOT, DASH, LETTER ; U
DB DOT, DASH, DOT, LETTER ; R
DB DOT, DOT, DOT, LETTER ; S
DB DOT, LETTER ; E
DB DOT, DASH, DOT, DOT, LETTER ; L
DB ENDTX
; ... /
; Sacit Karamursel
Battery:
DB DOT, DOT, DOT, LETTER
DB DASH, DASH, LETTER
DB DOT, DOT, DOT, ENDTX
;-----
COMMON INTVEC ; MSP430x14x interrupt vectors
;-----
;-----

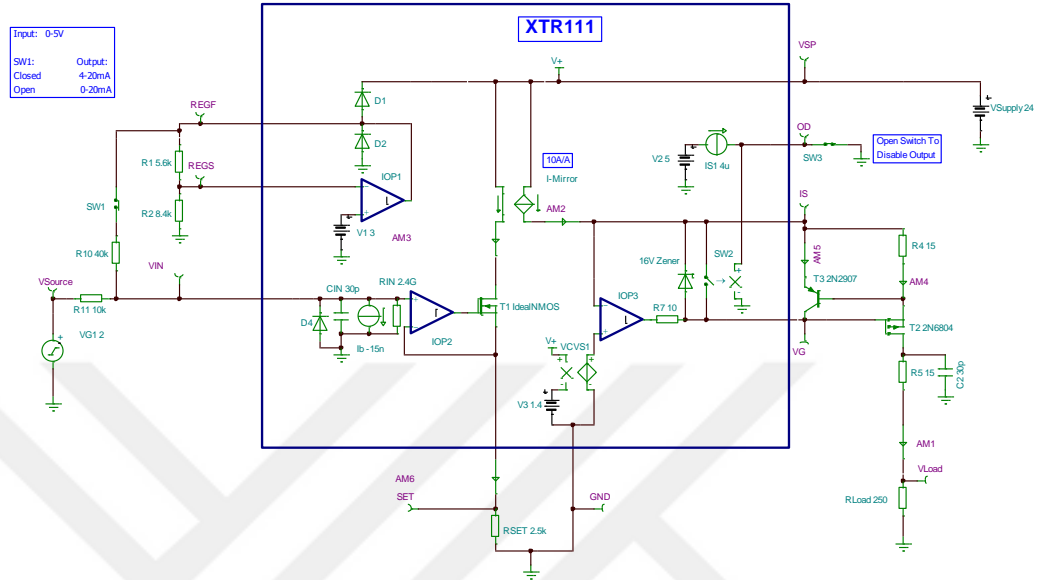
```

**Tablo 3-1: mtDCS system yazılımı (MSP430 Assembler)**

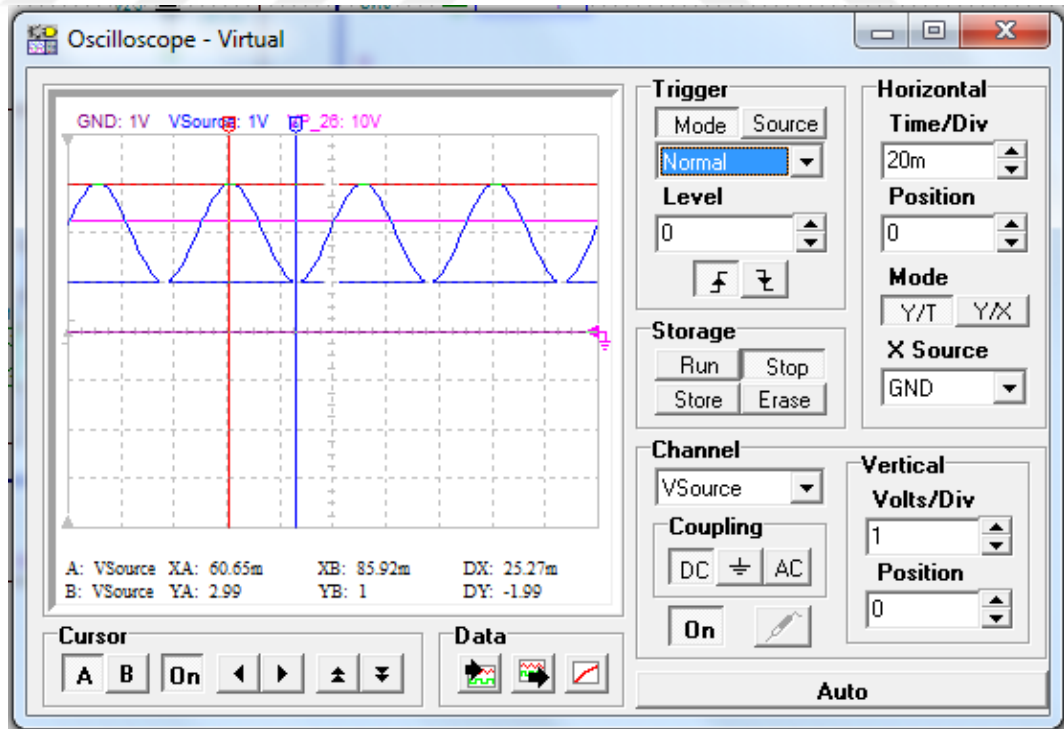
### 3.7.3. tessaNova tasarımı

TES aygıtıyla yaptığımız araştırma çalışmalarından öğrendiğimiz sorunlar, edindiğimiz deneyimleri gözönüne alarak yeni bir beyin uyarım aygıtı tasarladık. Bu aygıt, çıkış akımı için gelişkin bir analog akım kaynağı yongası kullanmaktadır. Bu adımdan çözümlenmeye başlarsak, kompliyans gerilimi optimize edilmiş, akım denetimi sıcaklık ve akım şiddetinden bağımsız olarak çok yüksek çözünürlükte ve doğrulukta endüstriyel iletişim uygulamaları için geliştirilmiş XTR111 gerilim-akım dönüştürücüsünü kullanmaya karar verdik. Bu yongayı, elektriksel beyin uyarımı yapmak için çevre birimleriyle zenginleştirdik. Hem yonganın kendi akım sınırlayıcısını, hata işlevini kullandık, hem de dış MOSFET bağlantısıyla, ve aşırı akım sınırlayıcı BJT transistör

ekleyerek güvenli çalışabilecek, dış gerilimlere, elektrostatik boşalmaya daha dirençli çıkış katı oluşturduk.



Şekil 3-25: XTR111 benzetim modeli.



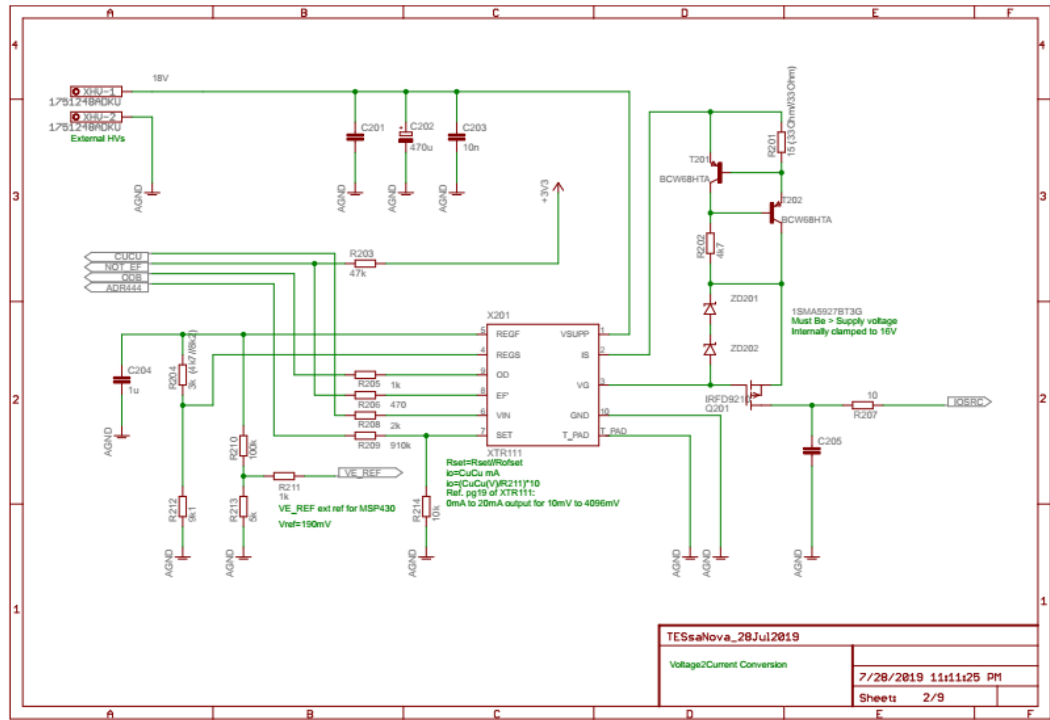
Şekil 3-26: Akım kaynağı benzetim grafiği.

Akım kaynağı çıkış katı benzetim çizimi ve çıkış akımının benzetim grafiğinden, akım modülasyonunun beklenen özelliklerde olduğu görülmektedir (Şekil 3-26).

TESsaNova, 0-4mA arasında akım şiddeti ayarlanabilen ve gerilim kompliyansı 18V olan iyileştirilmiş özelliklere sahip bir mtDCS aygıtıdır. LCD göstergesi kullanıcıya aygıt hakkında bilgiler verir: Pil gerilimi, hata mesajları, bağlantı durumu gibi. Kullanıcı, aygıt ayarlarını yaparken, ve uyarı sırasında da bilgi alır: Akım şiddeti, modülasyon frekansı, zamanlama bilgisi gibi. Çok turlu, yüksek çözünürlüklü potansiyometrelerle akım, frekans ve modülasyon derinliği ayarları yapılır. LED ışıklarıyla uyarı ve aygıtın çalışma kipi bildirilir. Aygıt, iki adet 9V alkalın pil ile çalışır. Bu aygıtın tasarımına ilişkin şematik çizimler, donanım bilgisini verecektir.

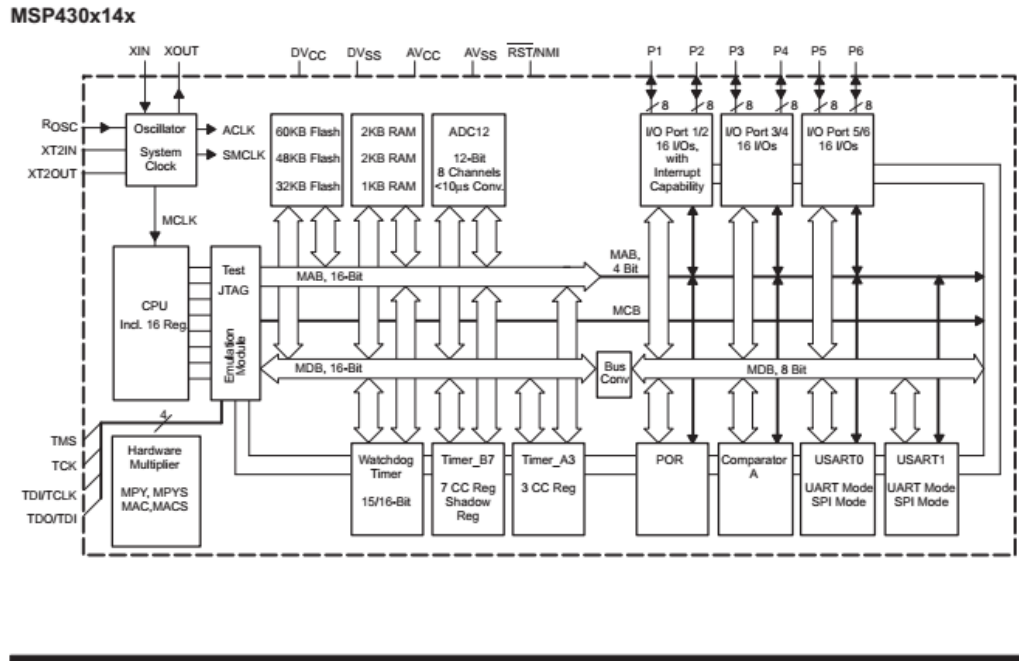
TESsaNovanın güç kaynağı/ pil bağlantıları ve gerilim regülatörleri, devrenin gereksinimi olan değişik gerilimleri doğrusal yongalarla üretir. 9V pile bağlı olan bu kısım, mantık devreleri, LCD ekran ve iletişim katı için 5V, mikroişlemci ve ölçüm devreleri için 3.6V gerilim sağlar. Pil gerilimi örneklenererek, mikroişlemciye pilin ölçüm bilgisini verir (Şekil 3-27).



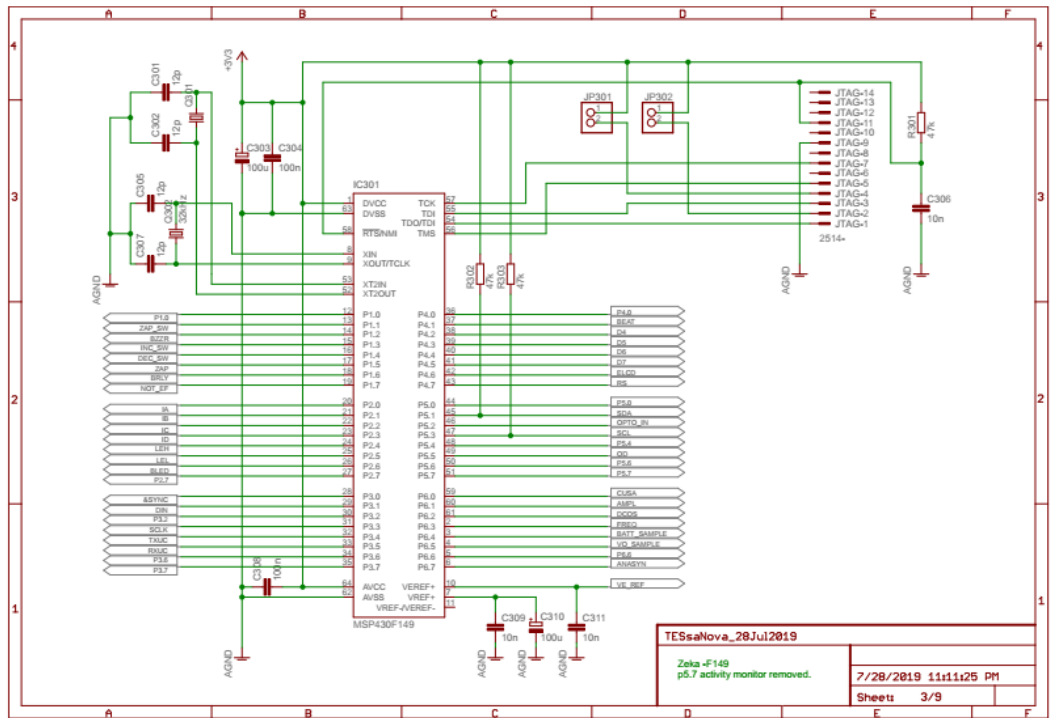


Şekil 3-28: Gerilim-akım dönüştürücü devre çizimi.

Mikroişlemci katı, MSP430 karma im işlemcisi sınıfından 16 bit derinliğinde işlem yapan, 8MHz osilatör ve düşük güç kullanımı için 32kHz kristal bağlantısı da olan MSP430F149 mikroişlemci çevresinde tasarlanmıştır. 60kB flash, 2kB RAM bellek içeren bu işlemci, 1,8-3,6V aralığında, ultra düşük güç başarımıyla çalışabilir. 16 bit RISC mimarisine ve 125 ns komut döngü zamanına sahiptir. Kendi üstünde 8 tane 12 bit analog sayısal dönüştürücü, 2 tane çok kanallı karşılaştırmalı/ yakalamalı yazmaç içeren 16 bit zamanlayıcı, seri haberleşme modülleri ve sayısal giriş çıkış kapıları bulunur. Programlama ve hata ayıklamak (debugging) için JTAG bağlantısı vardır. Bu yongayı kullanarak, hem pille çalışmak için düşük güç tüketimi olan, hem de çok esnek ve zengin çevre birimleriyle sade bir devre tasarımına olanak veren denetim katını tasarladık (Şekil 3-29 ve Şekil 3-30).

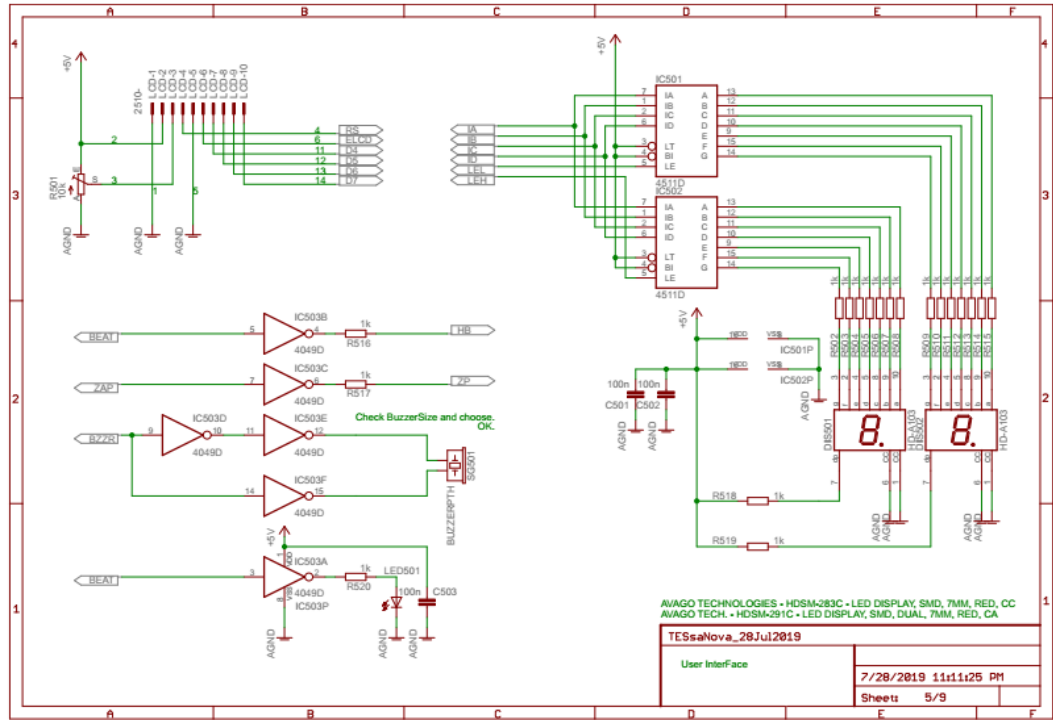


Şekil 3-29: MSP430F149 mikrodenetimci öbekçizimi.



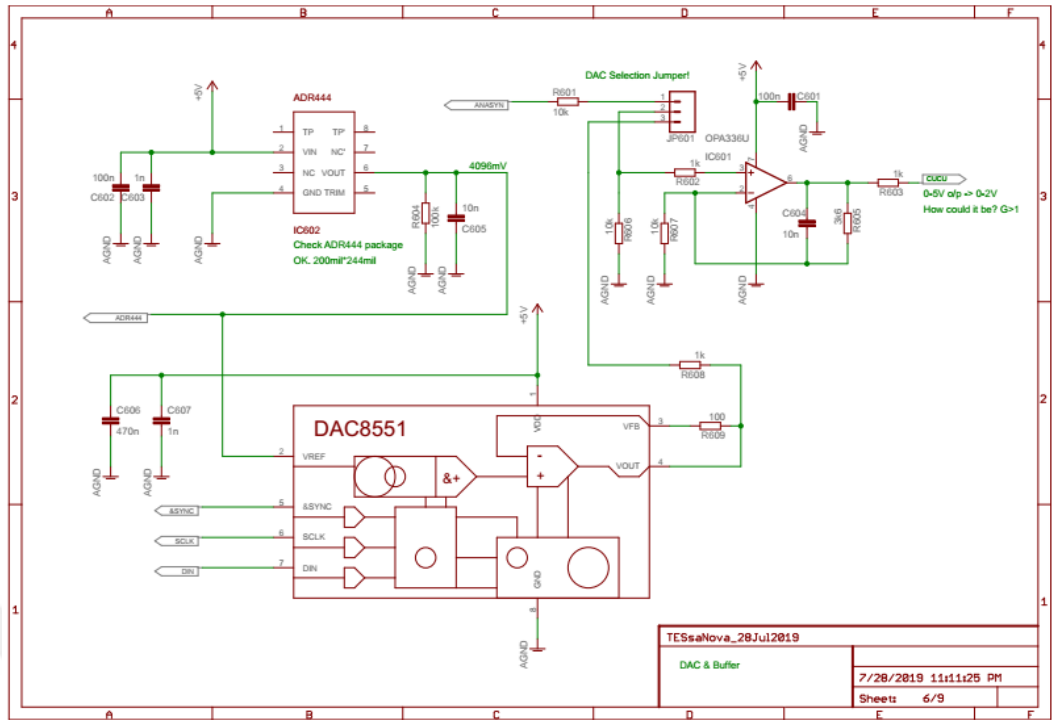
Şekil 3-30: Mikrodenetimci devre bağlantıları çizimi.





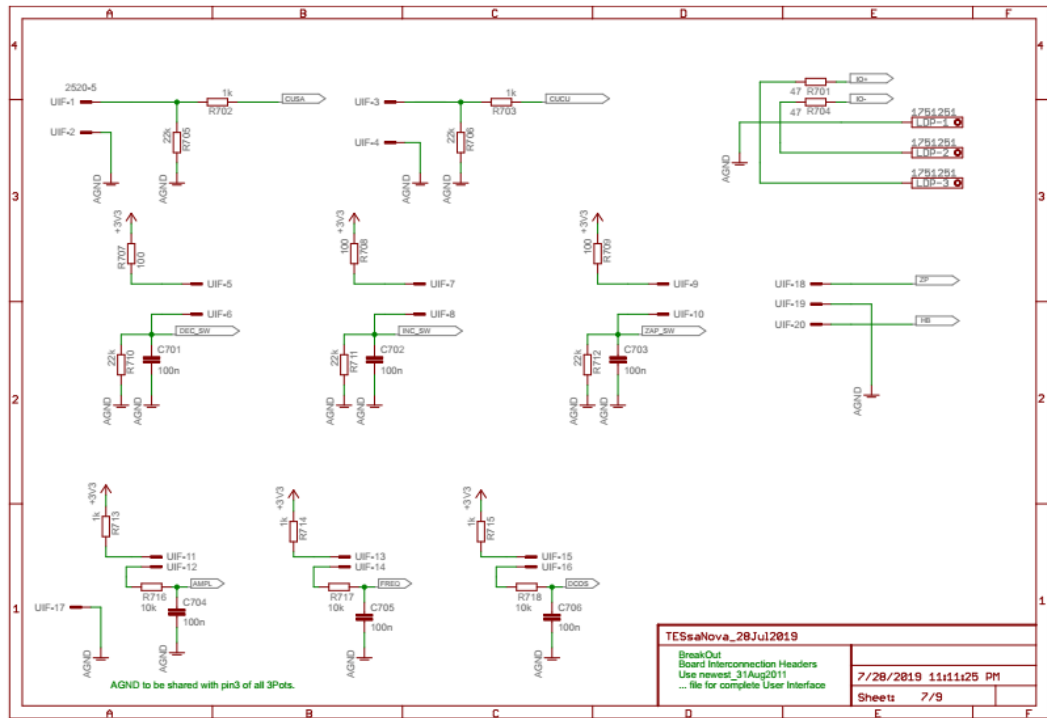
Şekil 3-32: Kullanıcı arayüzü -ses ve göstergeler devre çizimi.

Sayısal-analog dönüştürücü ve tampon devre katını, SPI iletişimi yapabilen DAC8551 çevresinde tasarladık. 16 bit çözünürlüğe sahip dönüştürücü için, yüksek kararlıkta ve doğrulukta ADR444 gerilim referansı, çıkışta da ölçkleme yapmamıza da olanak veren tampon devre ekledik (Şekil 3-33).



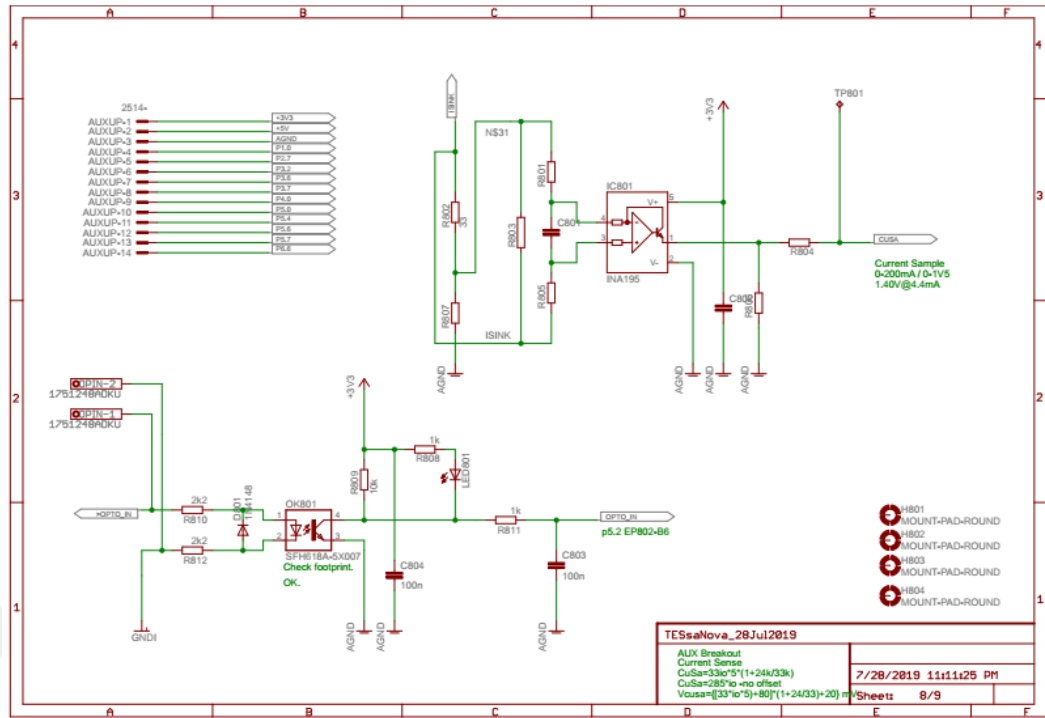
Şekil 3-33: Sayısal analog dönüştürücü, referans ve tampon devre çizimi.

Bağlantılar katı kart üzerindeki konnektöre yapılan bağlantılar, ölçeklendirme ve filtre devrelerini içerir. Potansiyometreler, başlatma/durdurma düğmeleri ve denek bağlantısı konnektör çıkışları bu devre çiziminde gösterilmiştir (Şekil 3-34).



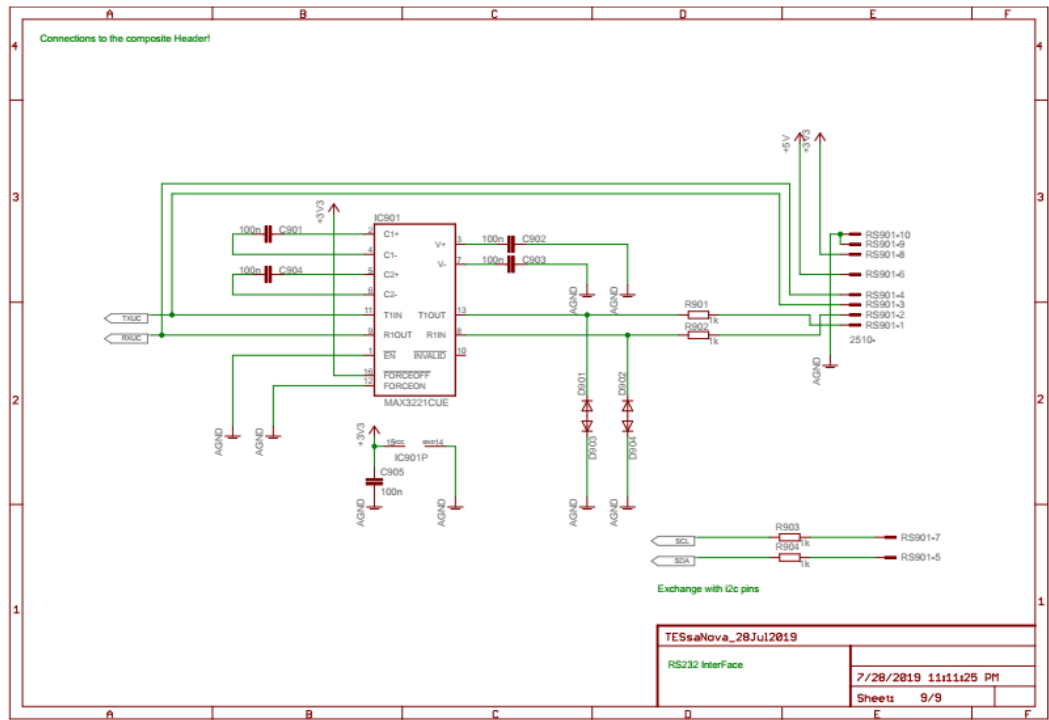
Şekil 3-34: Bağlantılar devre çizimi.

Güncellenmiş TESsaNova devresinde, denek üzerinden (kafatasından) dönen akım örneklenerek, akım ölçen bir enstrumantasyon yükselticisinin çıkışında filtre edilir ve mikroişlemcinin analog-sayısal dönüştürücü girişine bağlanır. mtDCS aygıtının dışarıdan tetiklenebilmesi için de, tümüyle optik olarak yalıtılmış bir giriş devresi ekledik (Şekil 3-35).



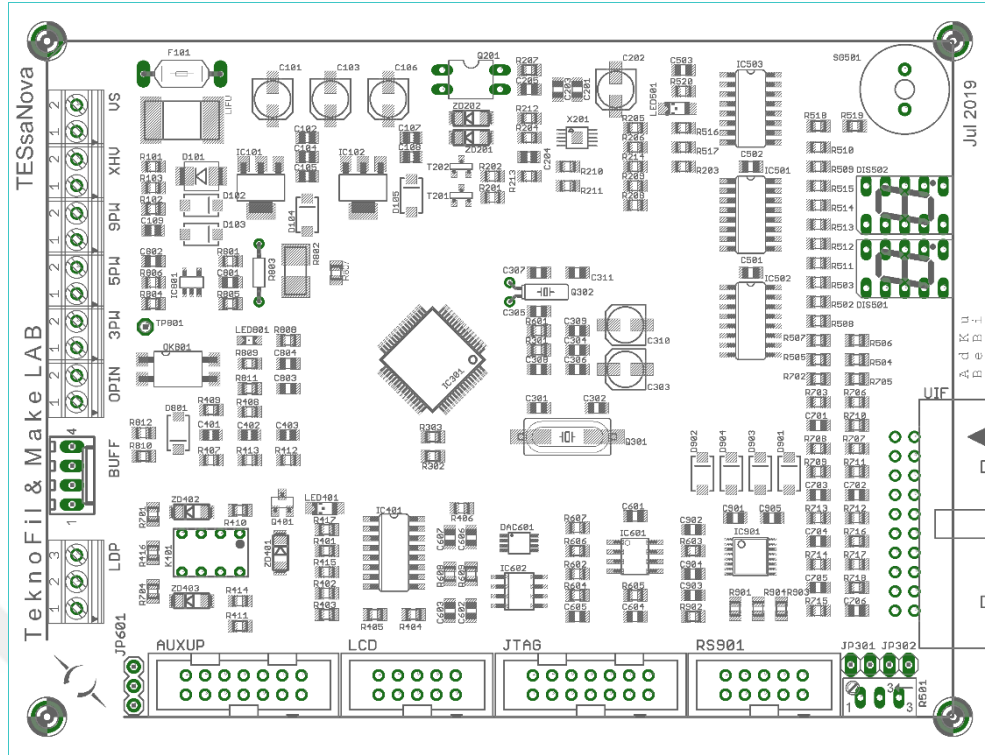
Şekil 3-35: Akım örnekleme ve optic yalıtımla tetikleme devresi çizimi.

RS232 iletişim katı, mtDCS devresiyle bilgisayar iletişimi yapmaya olanak tanıyan koruma ve RS232 yongasını içeriyor. Bu yolla çeşitli karmaşık uyarım dalgaşekilleri oluşturup makineye aktarmak, işlem adımlarını ve koşullarını izlemek, bilgisayarla denetlemek mümkündür (Şekil 3-36).

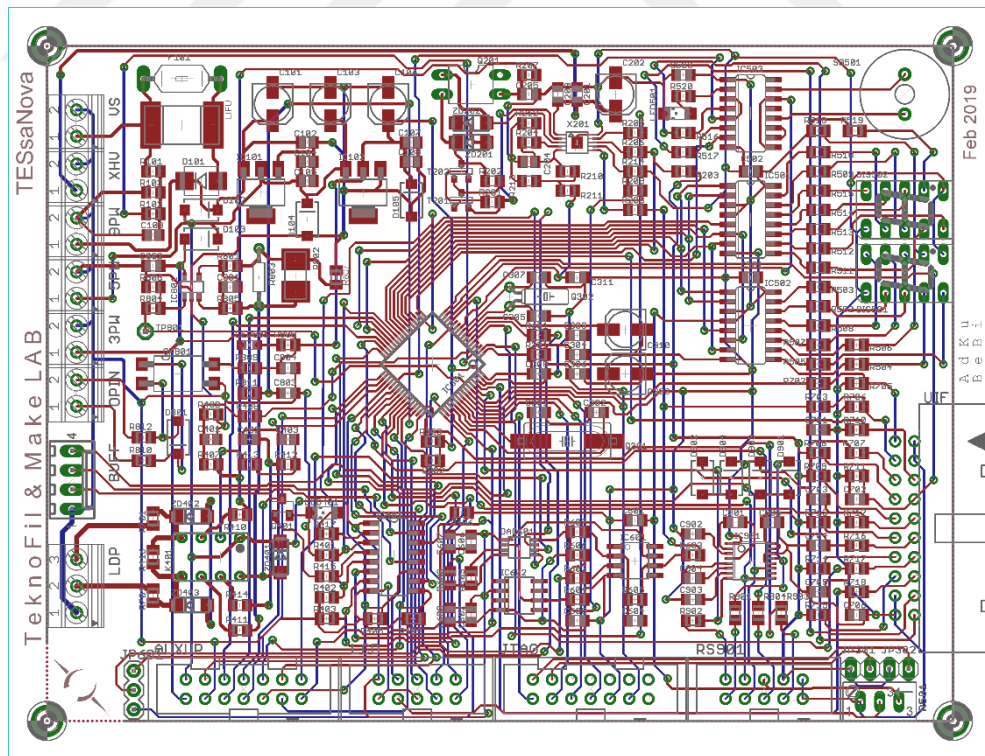


**Şekil 3-36: RS323 seri haberleşme devre çizimi.**

Tasarlanan devre kartının yerleşimi ve baskılı devre üzerinde yolların gösterimi, izleyen şekillerde gösterilmiştir. Devre, 100mmx150mm boyutlarında çift katlı, 1,6mm kalınlığında FR-4 epoksi devre kartına işlenmiş altın kaplama su yollarıyla tamamlanmıştır (Şekil 3-37, Şekil 3-38).



Şekil 3-37: Kart yerleşim planı.



Şekil 3-38: İki katmanlı devre kartının su yolları çizimi.

Devrenin bağlantı listesi, mikroişlemci kapıları ve konnektör bağlantıları hesap tablosunda gösterilmiştir (Tablo 3-2).

uP\_Ports

	A	B	C	D	E	F	G	H
	NetName	F149 Port	Property	Application	Action	MSP430F149 Port	MSP430F149 Pin	
1								
2		p1.0	uP IO out			p1.0	p12	
3	ZAP_Sw	p1.1	uP IO in	PushButton	Manually Triggers Zap	p1.1	p13	
4	BZZR	p1.2	uP IO out	Amplified Buzzer	PWM	p1.2	p14	
5	INC_Sw	p1.3	uP IO in	PushButton	Increment	p1.3	p15	
6	DEC_Sw	p1.4	uP IO in	PushButton	Decrement	p1.4	p16	
7	ZAP	p1.5	uP IO out	LED monitor	Current Out monitor	p1.5	p17	
8	BRLY	p1.6	uP IO out	Human/ Model	Relay Commute	p1.6	p18	
9	notEF	p1.7	uP IO out	Error Flag	XTR Control error	p1.7	p19	
10	IA	p2.0	uP IO out	7Segment LED	BCD data	p2.0	p20	
11	IB	p2.1	uP IO out	7Segment LED	BCD data	p2.1	p21	
12	IC	p2.2	uP IO out	7Segment LED	BCD data	p2.2	p22	
13	ID	p2.3	uP IO out	7Segment LED	BCD data	p2.3	p23	
14	LEH	p2.4	uP IO out	7Segment LED	HiDigit enable	p2.4	p24	
15	LEL	p2.5	uP IO out	7Segment LED	LoDigit enable	p2.5	p25	
16	BLED	p2.6	uP IO out	Board LED	Board Active	p2.6	p26	
17		p2.7	uP IO in			p2.7	p27	
18	SSYNC	p3.0	uP IO out	DAC	SPI sync	p3.0	p28	
19	DBN	p3.1	uP IO out	DAC	DAC Data -SPI	p3.1	p29	
20		p3.2	uP IO out			p3.2	p30	
21	SCLK	p3.3	uP IO out	DAC	SPI clk	p3.3	p31	
22	TXUC	p3.4	uP IO out	RS232 TX D0		p3.4	p32	
23	RXCUC	p3.5	uP IO out	RS232 RX D0		p3.5	p33	
24		p3.6	uP IO out			p3.6	p34	
25		p3.7	uP IO in			p3.7	p35	
26		p4.0	uP IO in	Buffered		p4.0	p27	
27	BEAT	p4.1	uP IO out	Heart Beat LED	PWM	p4.1	p37	
28	D4	p4.2	uP IO out	LCD	LCD Data	p4.2	p38	
29	D5	p4.3	uP IO out	LCD	LCD Data	p4.3	p39	
30	D6	p4.4	uP IO out	LCD	LCD Data	p4.4	p40	
31	D7	p4.5	uP IO out	LCD	LCD Data	p4.5	p41	
32	ELCD	p4.6	uP IO out	LCD	Enable signal	p4.6	p42	
33	RS	p4.7	uP IO out	LCD	Reset Signal	p4.7	p43	
34		p5.0	uP IO out	Buffered		p5.0	p44	
35	SDA	p5.1	uP IO out	I2c	SDA	p5.1	p45	
36	OPTO_IN	p5.2	uP IO out	External Trigger	Optoisolated trigger signal	p5.2	p46	
37	SCL	p5.3	uP IO out	I2c	SCL	p5.3	p47	
38		p5.4	uP IO out			p5.4	p48	
39	OD	p5.5	uP IO out	Output Disable	NTR off	p5.5	p49	
40		p5.6	uP IO out			p5.6	p50	
41		p5.7	uP IO out	Buffered		p5.7	p51	
42	CUSA	p6.0	uP A/D in	Current Sample	PID Loop Sample	p6.0	p59	
43	AMPL	p6.1	uP A/D in	Amplitude Set	Pot read	p6.1	p60	
44	DCOS	p6.2	uP A/D in	DC Offset Set	Pot read	p6.2	p61	
45	FRQ	p6.3	uP A/D in	Frequency Set	Pot read	p6.3	p62	
46	BATT_SAMPLE	p6.4	uP A/D in	Read Battery	Battery Monitor	p6.4	p63	
47	Vo_Sample	p6.5	uP A/D in	Impedance Monitor	Sample Subject Voltage	p6.5	p64	
48		p6.6	uP A/D in		DAC0	p6.6	p65	
49	AnaSyn	p6.7	uP A/D in	Analog Signal Generation	DAC1	p6.7	p66	
50	+3V3	Avcc, DVcc	uP Power			Avcc, DVcc	64, 1	
51	AGND	Avss, DVss	Ground			Avss, DVss	62, 63	

**Tablo 3-2: Devre bağlantı matrisi.**

Tamamlanan devrenin kutulanmadan önce testleri ve program düzeltmeleri, hata ayıklamaları yapılırken fotoğrafı eklenmiştir (Şekil 3-39, Şekil 3-40).



mtDCS aygıtı kutulandıktan sonra görünmektedir. Bunlardan biri mtDCS, diğeri, yazılımla yalnızca doğru akım uyarımı verecek şekilde değiştirilmiş tDCS aygıtıdır (Şekil 3-41). mtDCS aygıtı üzerinde, uygulanan akımı ve gerilim değerini gerçek zamanda gösteren küçük bir OLED ekranlı osiloskop (XMEGA\_Xprotolab Gabotronics) da eklenmiştir (Şekil 3-42).



Şekil 3-41: tDCS aygıtı kutusunda fotoğrafı.



Şekil 3-42: mtDCS aygıtı kutusunda, osiloskop ve kullanıcı arayüzü.

#### 3.7.4. TESsaNova Sistem Yazılımı:

TESsaNova'nın sistem yazılımı, bir dizi alt programdan oluşur. Kullanıcı arayüzünün işlendiği, dalga biçimlerinin oluşturulduğu, zamanlamaların yapıldığı ve saatin tutulduğu, ayar değerlerinin flash belleğe yazıldığı, iletişimin sağlandığı, ses uyarılarının üretildiği, LCD ekran sayfalarının hazırlandığı ve sürüldüğü programların giriş sayfaları, akışı anlayabilmek için buraya eklenmiştir (Tablo 3-3). Tüm program dökümü ekler bölümünde ayrıca verilmiştir. Programlar C dilinde yazılmış ve IAR EWBMSP430 5.40 geliştirme ortamında C/ C++ derleyicisi ile derlenmiştir. Oluşturulan kod JTAG bağlantısıyla mikroişlemciye yüklenmiş, ve yine aynı tümleşik geliştirme ortamı altında hata ayıklaması yapılmıştır.

```

/*****
* TESsaNova: tDCS TransCranial DC Brain Stimulator
* Developed for research studeies at MAKELab
*
* Main Control Code.
*
* Adnan Kurt
* MakeLAB
* 19Aug. 2013
* Zekeriyakoy, Istanbul
*
*
* - File:                main_TESsaNova_Controller_v0_19Aug2013.c
* - Compiler:           IAR EWBMS430 5.40
* - Supported devices:  MSP430F149
* - Circuit:            TESsaNova_19Nov2011_F.sch
*
* \author    AdKu
*           Adnan Kurt
*           MakeLAB
*           19Aug. 2013
*           Zekeriyakoy, Istanbul
*
*****/

# include <io430x14x.h>
# include <in430.h>
# include <math.h>
# include <stdint.h>
# include <TESsaNova_Board_Definition_File_19Aug2013.c>
# include <TESsaNova_Initializations_19Aug2013.c>
# include <TESsaNova_Clock_Set_19Aug2013.c>
# include <TESsaNova_PP_Loop_Timer_19Aug2013.c>
# include <TESsaNova_Citi_Wall_19Aug2013.c>
# include <TESsaNova_AnalogSensors_19Aug2013.c>
# include <TESsaNova_Switches_19Aug2013.c>
# include <TESsaNova_Citi_Wall_Content_19Aug2013.c>
# include <TESsaNova_Musica_19Aug2013.c>
// # include <TESsaNova_FlashWrite_19Aug2013.c>
# include <TESsaNova_DAC_Drive19Aug2013.c>

void Check_Battery(void)
{
    // Battery Check Code*****
    // Read Battery
    // Maximum voltage expected is 18V. Normally, 9 V battery will
    // be used and expected returned number is 900 cV.
    // If Vs<750cV, stop and report the error -Battery Exhaust
    // If Vs<800 & Vs>750cV, just warn the user and continue
    // If Vs<750cV, warn the user and stop there.
// End of Battery Check Code*****
}

// Initialization

void RunTestLoop(int Test_Amplitude, int Test_Duration)
{
    // This flag is used to message the run status to emergency check.
    Looping = 1;
    // Turn on heartbeat and turn off LED
    Stimulation_On = 0;
}

// Detailed testing to be done over the human model
// Testing will reveal correct operation by comparing set current
// and measured current. It will be repeated for a range of current
// levels. That will also give information about battery status under load.
void Test_It_Detail(void)
{
    {

```

```

        Citi_Wall_Testing();
        RunTestLoop(Test_Amplitude, Test_Duration);
        Check_Battery();
    }
}

void RunStimulationLoop(void)
{
    // Turn off heartbeat and turn on LED
    Stimulation_On = 1;
    // Route the current from Subject Body Model to the Output
    // set BRLY = 1;
}

// Process Loop
int main (void)
{
    WDTCTL = WDTPW + WDTHOLD;    // Stop WDT
    Init ();                    // Init HW&SW
    // Check Process Key. If button is pressed during startup phase
    // Then run the test routine.

    // StoreParameters();
    Citi_Wall_Params ();
    wait(100);                  // Wait for 100 mseconds more
    wait(300);
    Check_Battery();
    wait(10);
    RunStimulationLoop();
    // Graceful ending to the Session
    // Report Stimulation Data
    // Report Errors
    Check_Battery();
    wait(100);
    Citi_Wall_Params ();
}
// Remember_Parameters();    // Recall whatever required
// Beep(100, 2);            // Beep is Good.
}

*****/
*
* TESSaNova: tDCS TransCranial DC Brain Stimulator
* Developed for research studies at MAKELAB
*
* Analog Sensor Conversions File
*|
* Adnan Kurt
* MakeLAB
* 19Aug. 2013
* Zekeriyakoy, Istanbul
* - File:          TESSaNova_Board_Definition_File_19Aug2013.c
* - Compiler:     IAR EWBMSP430 5.40
* - Supported devices: MSP430F149
* - Circuit:      TESSaNova_19Nov2011_F.sch
*
* \author    AdKu
*           Adnan Kurt
*           MakeLAB
*           19Aug. 2013
*           Zekeriyakoy, Istanbul
*
# define Current_Sample_Read    P6IN_bit.P0
// 0x01 // 0000 0001b p6 // Output Current Sample
# define Amplitude_Set_Pot      P6IN_bit.P1
// 0x02 // 0000 0010b p6 // Amplitude Set Pot
# define DC_Offset_Set_Pot      P6IN_bit.P2
// 0x04 // 0000 0100b p6 // DC Offset Set Pot
# define Freq_Set_Pot           P6IN_bit.P3

```

```

// 0x08 // 0000 1000b p6 // Frequency Set Pot
# define Battery_Monitor P6IN_bit.P5
// 0x20 // 0010 0000b p6 // Battery Monitor
*
* Pot values need to be scaled for comparision and initial value settings!
*
*****/

// Amplitude_Set_Pot Read Routine
void Amplitude_Set_Read (void)

// Sense_i Read Routine
// Output current sampling. However, this routine might better be embedded into
// Interrupt service request
void Sense_Current (void)
// Supply Voltage Read Routine
void Supply_Voltage (void)
// Board_Tempera Read Routine
// Board temperature monitor -just in case.
void Board_Tempera_Sensor (void)

// ***** */
* TESsaNova: tDCS TransCranial DC Brain Stimulator
* Developed for research studeies at MAKELab
*
* Board Definition and Pin Connections File
*
* Adnan Kurt
* MakeLAB
* 19Aug. 2013
* Zekeriyakoy, Istanbul
* - File: TESsaNova_Board_Definition_File_19Aug2013.c
* - Compiler: IAR EWBMSP430 5.40
* - Supported devices: MSP430F149
* - Circuit: TESsaNova_19Nov2011_F.sch
*
* \author AdKu
* Adnan Kurt
* MakeLAB
* 19Aug. 2013
* Zekeriyakoy, Istanbul
*
*****/

// Pin Definitions
// Find PCB connector layout on 19Aug2013 notes
// This naming convention is compatible with schematic
# define ZAP1 0x02 // 0000 0010b p1 // Triggers Stimulation
// 0x40 // 0100 0000b p1 // Relay on Board -Human Model-Subject Switcher
# define D4 P4OUT_bit.P2 // LCD
# define D5 P4OUT_bit.P3 // LCD
# define D6 P4OUT_bit.P4 // LCD
# define D7 P4OUT_bit.P5 // LCD
# define EN P4OUT_bit.P6 // LCD
# define RS P4OUT_bit.P7 // LCD
// 0000 0010b p5 // Buffered p5.1 also used for clock monitoring
# define p5_2 P5OUT_bit.P2
// 0x04 // 0000 0100b p5 // Buffered p5.2

void Board_Setup (void)
{
}

// ***** */
* TESsaNova: tDCS TransCranial DC Brain Stimulator
* Developed for research studeies at MAKELab
*
* LCD User Interface File
* modified version of Andreas Dannenberg
*

```

```

* Adnan Kurt
* MakeLAB
* 19Aug. 2013
* Zekeriyakoy, Istanbul
* - File:          TESsaNova_Board_Definition_File_19Aug2013.c
* - Compiler:     IAR EWBMSP430 5.40
* - Supported devices: MSP430F149
* - Circuit:      TESsaNova_19Nov2011_F.sch
*
* \author   AdKu
*           Adnan Kurt
*           MakeLAB
*           19Aug. 2013
*           Zekeriyakoy, Istanbul
*
*****/

// #include <msp430x22x4.h>
// #include "Citi_Wall.h"
// #include <string.h>

void initDisplay();
void putc(char c);
void clearDisplay();
void printDecimal(int Number);
void printHex(unsigned int Number);
void printString(char *String);
void gotoSecondLine();
void printByte(unsigned int theByte);

// ***** */
* TESsaNova: tDCS TransCranial DC Brain Stimulator
* Developed for research studeies at MAKELab
*
* User Interface, LCD Content File
*
* Adnan Kurt
* MakeLAB
* 19Aug. 2013
* Zekeriyakoy, Istanbul
* - File:          TESsaNova_Board_Definition_File_19Aug2013.c
* - Compiler:     IAR EWBMSP430 5.40
* - Supported devices: MSP430F149
* - Circuit:      TESsaNova_19Nov2011_F.sch
*
* \author   AdKu
*           Adnan Kurt
*           MakeLAB
*           19Aug. 2013
*           Zekeriyakoy, Istanbul
*
*****/

// LCD BoardSet
// Welcome Screen
void Citi_Wall_0 (void)
{
    initDisplay();
    printString("    tDCS    "); // modulated transcranial dc stimulator
    gotoSecondLine();
    printString("    makeLAB    ");
    wait (1000);
    initDisplay();
    printString(" MakeLAB 2013 ");
    gotoSecondLine();
    printString("    TESsaNova    ");
    wait (1000);
}

```



```

// DCO set to 4Mhz in Clock_Set()
//
// Adnan Kurt
// MakeLAB
// ZekeriyaKoy
// 30Oct2012
// To be done:
// Generate Exponential, Linear and constant Waves. Select whichever
// required with the calling function.
// Wave to be generated with the given parameters. May be it would be
// better to create the wave first, and then call the DAC_Write routine
// So, first call CurrentWave_SetUp (Output_Current_Set), then DAC_Write()
//
// Some reference codes, left orphan during SW development. I keep those
// here for future reference.
//
// Adnan Kurt
// 19Dec2012
//
// LED measurements spend very small current, so I2m keeping them active now.
// Later, could be used for other purposes anyway.
// Adnan Kurt
// 17Sep2013
//
*****/

// Sinusoidal wave generated for 500 samples, max value is 0xFFFF
// corresponding to 0-2PI period, with a single sine wave
// Subsampling might require more data, so added 40 more
const unsigned int Sin_Wave_tab[541] = {
33179,33590,34002,34413,34824,35235,35646,36056,36465,36874,
};

// Sigmoid wave generated for 101 samples, max value is 1000dec
const unsigned int Sigmoid_Wave_tab[103] = {
1, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 24, 25, 27, 29, 31, 33, 35, 38,
};

// Ramp wave generated for 500 samples, max value is 0xFFFF
const unsigned int Ramp_Wave_tab[501] = {
0,131,262,393,524,655,786,917,1048,1179,1310,1441,1572,1703,
};

// Generate a wave, to output at DAC
// Time base should be TimerA generated PP_Loop_Timer signal
// to synchronize with rest of the program.
// Vout generated 0-5Vdc
void CurrentWave_SetUp (void)
{
// SMCLK = 4Mhz and step size to be determined with PP_Loop_Timer at DAC output.
}

// DAC_Write(io_set) function receives a 16bit current value, from the main loop
// and send the data to DAC. It does not take care of timing. However, pointer
// addressing the value in the Wave_tab[] is incremented and reset if required.
/*
case "DC" : 1
case "Exponential" : 2
case "Linear" : 3
case "Sine" : 4
*/
void DAC_Write(int fMode, int Time_Step, int scaledAmplitude, int scaled_Offset)
{
// Graceful Ending
// Set Output to Zero!
// Resulted in 24mV output. Acceptable.
Error_Beacon_off ();
DAC_Write(5, Step, scaled_AC_Amplitude, scaled_DC_Amplitude);
Halt_Output_Timing();
}

```

```

void Stimulation_Output (int AC_Amplitude, int DC_Amplitude, int Frequency, int Duration)
{
    // fMode is 4, Sin output
    // DCO is 4Mhz, so 500 points Wave period is (4000k/TAU)/500 Hz
    // TAU = 4000000/(ACfreq*500)
    // int TAU = (80000/ Frequency)*SubSamples;
    CurrentWave_SetUp();
    // DAC# = (Sin_Wave_Tab[step] / 54)* Io_set_Value (mA/10)
    // io_set = scaledAmplitude * (Sin_Wave_tab [Time_Step] / DAC_Scale);
    // void DAC_Write(int fMode, int Time_Step, int Amplitude)
    // scaled_AC_Amplitude = (AC_Amplitude * 10)/1000;
    // scaled_AC_Amplitude = AC_Amplitude/100;
    // DC offset value will be calculated and added to the tabulated
    // waveform data. A self correction algorithm might be implemented.
    // Minimum and maximum values cause confusion. So that might be
    // handled automatically.
    // scaled_DC_Amplitude = (DC_Amplitude/100)*(0xFFFF/DAC_Scale);
    // Sampling to be redefined, in order to get better resolution
    // at lower frequencies
    // frequency unit will be dHz!
    // So, different subsampling definitions need to be done:

    //*****
    //
    // newEsti_FlashWrite_04Nov2012.c
    //
    // newEsti -stimulation parameters to be written and fetched
    // From the A segment of Info Memory
    //
    // MSP430F14x Demo - Flash In-System Programming, BlockWrite
    //
    // Description: This program first copies the FlashWrite routine to RAM, then
    // erases flash seg A, then it increments all values in seg A using the 64
    // byte block write mode.
    //
    // Assumed default MCLK = DCO ~2000 kHz.
    // Minimum RAM requirement = 512 bytes
    //
    //
    //          MSP430F149
    //          -----
    //          /|\|
    //          | |
    //          --|RST
    //          | |
    //          | |
    //          | |
    //          | |
    //          |XIN|-
    //          |XOUT|-
    //          | |
    //
    // H. Grewal / L. Westlund
    // Texas Instruments Inc.
    // Jun 2006
    //
    // Adopted from Grewal&Westlund, to work with newEsti. -stimulation parameters
    // to be written to Info Memory. When all the A segment is used, the
    // Flash segment block will be erased. So, the number erase cycles attempted
    // to be decreased by 1/64. ReadFlash routine reads the last value written
    // to the flash by comparing to 0xFFFF value. An index is generated, and
    // a value for loops that was most recently written.
    //
    // Adnan Kurt
    // MakeLAB
    // 04Apr2011
    // Advise by A.Tugrul Anildi
    // Revised for newEsti
    // 05Nov2012
    // Adnan Kurt
    //
    //
    // Parameter storage reformed with a series of storing items. 7 parameters
    // were stored sequentially, and recovered in a reverse fashion.
    // Free space were checked and, serial storage and serial fetching
    // is done. Needs to be correctly debugged.
    //
    //*****

```

```

// Global variables
unsigned int pi = 0x3145;
unsigned int Flash_Start= 0x1234;
unsigned int Flash_End = 0xCDEF;
unsigned int Test_Flash_Start;
/*
unsigned int Duration = 2;           // default 16-bit value to write to segment A
unsigned int Laser_Current = 10;    // default 16-bit value to write to segment A
unsigned int Period = 20;           // default 16-bit value to write to segment A
unsigned int OnTime = 25;           // default 16-bit value to write to segment A
unsigned int OffTime = 75;          // default 16-bit value to write to segment A
unsigned int Compliance_Voltage = 10; // kept for consistency.
int Stimulation_Mode = 1;           // kept for consistency.
*/
/*
// To place factory data to info memory
// const unsigned char port_bit @ 0x1800 = BIT0;
const unsigned char _pi @ 0x1000 = 0x31;
const unsigned char _pj @ 0x1001 = 0x45;
const unsigned int _Flash_Start @ 0x1002 = 1234;
const unsigned int _Duration @ 0x1004 = 2;
const unsigned int _Laser_Current @ 0x1006 = 0;
const unsigned int _Period @ 0x1008 = 10;
const unsigned int _OnTime @ 0x100A = 20;
const unsigned int _OffTime @ 0x100C = 80;
const unsigned int _Compliance_Voltage @ 0x100E = 2;
const unsigned int _Stimulation_Mode @ 0x1010 = 1;
const unsigned int _Flash_End @ 0x1012 = 0xCDEF;

#pragma location = 0x1000
const unsigned int _pi = 0x3145;
const unsigned int _Flash_Start= 1234;
const unsigned int _Duration = 2;
const unsigned int _Laser_Current = 0;
const unsigned int _Period = 10;
const unsigned int _OnTime = 20;
const unsigned int _OffTime = 80;
const unsigned int _Compliance_Voltage = 2;
const unsigned int _Stimulation_Mode = 1;
const unsigned int _Flash_End = 0xCDEF;
*/
short * Flash_ptr;           // Flash pointer
int Pointer_First;
int Pointer_Second;
int m = 0;
int index_LV = 0;
int set_fault;

// Function prototypes
void FlashWrite();
void FlashRead();
void End_of_FlashWrite();

void Memorize (short Duration, short Laser_Current, short Period,
              short OnTime, short OffTime, short Compliance_Voltage,
              short Stimulation_Mode)
{
}

// ***** */
*
* TESSaNova: tDCS TransCranial DC Brain Stimulator
* Developed for research studeies at MAKELab
*
* Parameters Initializations File
*
* Adnan Kurt
* MakeLAB
* 22Aug. 2013
* Zekeriyakoy, Istanbul
* - File:          TESSaNova_Initializations_19Aug2013.c
* - Supported devices: MSP430F149

```

```

* - Circuit:          TESsaNova_19Nov2011_F.sch
*
* \author    AdKu          \n
*           Adnan Kurt    \n
*           MakeLAB       \n
*           19Aug. 2013   \n
*           Zekeriyakoy, Istanbul
*
*
*****/

# define SIZE 100 //waveform period

// variable declerations

// ***** */
// newEsti_Musica_29Dec2012.c
// Buzzer tone generator
//
// Adnan Kurt
// 11Aug. 2012
// Based on work shared at:
// https://forum.43oh.com/topic/361-playing-music/
//
// Modified, simplified to work with newEsti.
// AdKu
// 28Dec2012
// MakeLAB
// Etiler
//
// Works best with Murata, 1" piezo transducer.
// Adnan Kurt
// MakeLAB
// 29Dec2012
// Zekeriyakoy Istanbul
//
/*****/

#define NOTE_G57 3322
#define NOTE_A7 3520
#define NOTE_AS7 3729

// ***** */
*
* TESsaNova: tDCS TransCranial DC Brain Stimulator
* Developed for research studeies at MAKELab
*
* Adnan Kurt
* MakeLAB
* 19Aug. 2013
* Zekeriyakoy, Istanbul
*
// PP_Loop_Timer
// Timer_B, Toggle P4.0-3, Cont. Mode ISR, DCO SMCLK
//
// Use Timer_B CCRx units and overflow to generate four
// independent timing intervals. not used: {For demonstration, CCR0, CCR1 and CCR2
// output units are optionally selected with port pins P4.1, P4.2 and P4.3
// in toggle mode}. As such, these pins will toggle when respective CCRx
// registers match the TAR counter. Interrupts are also enabled with all
// CCRx units, software loads offset to next interval only - as long as the
// interval offset is added to CCRx, toggle rate is generated in hardware.
// Timer_B overflow ISR is used to toggle P4.0 with software. Proper use of
// the TBIV interrupt vector generator is demonstrated.
// ACLK = n/a, MCLK = SMCLK = TACLK = default DCO ~800kHz
// AdKu Made DCO = 2000 kHz. AdKu ACLK = 4kHz (32kHz/8)
//
// As coded with TBCLK ~2000kHz DCO, toggle rates are:
// P4.0= CCR0 = 2000kHz/(2*200) ~5kHz -Measured 4,88 kHz
// P4.1= CCR1 = 2000kHz/(2*5000) ~200Hz -Measured 195,3 Hz
// P4.2= CCR2 = 2000kHz/(2*1000) ~1000Hz -Measured 980,3 Hz OK! AdKu

```

```

// 1 ms CCR2 pulsewidths
// P4.6= overflow = 2000kHz/(2*65536) ~15Hz
// -Measured 342 Hz (interfering with CitiWall Code) Measured 15Hz clean!
//
//
//           MSP430F149
//           -----
//           /|\|
//           |  | XIN|-
//           --RST XOUT|-
//           |  |
//           |  | P4.0/Tb0|--> CCR0          pin 36
//           |  | P4.1/Tb1|--> CCR1          pin 37
//           |  | P4.2/Tb2|--> CCR2          pin 38
//           |  | P4.6|--> Overflow/software pin 42
// Adopted from:
// M. Buccini
// Texas Instruments Inc.
// Feb 2005
//
// This version of Loop Timer runs on TimerB. DAC_Write function relies on
// TimerA interrupts, so this might be a better way to isolate the problems.
// Adnan Kurt
// MakeLAB
// 12Feb.2012
// Etiler
//
//*****/

#include <msp430x14x.h>
int main (void);
void heart_beat (void);
void HB_on (void);
void HB_off (void);
void EmergencyKey (void);
int EmergencyStopOld;
int EmergencyStopNew;
int Emergency;
unsigned int hr_count;

// ***** */
* TESSaNova: tDCS TransCranial DC Brain Stimulator
* Developed for research studies at MAKELab
* Switch Readings File
~
* Adnan Kurt
* MakeLAB
* 12Sep. 2013
* Zekeriyakoy, Istanbul
* - File:          TESSaNova_Switches_12Sep2013.c
* - Compiler:     IAR EWBMSP430 5.40
* - Supported devices: MSP430F149
* - Circuit:      TESSaNova_19Nov2011_F.sch
//*****/

int More;
int Less;
int length;
int Changed;
int Stimulation_Duration_select = 0;
int Stimulation_Duration_Set = 0;
unsigned int Stimulation_Duration = 10;
void Citi_Wall_Params (void);
/*
// Accelerated Switch Read
// Add error statement (More & Less) == 1 then error. Later
void EmergencyKey (void)
// stimulation_duration (Stimulation Duration in seconds) selection using
// E24 Renard Numbers in S:
// Instead, use Octal series:
/*
unsigned int a = 100;

```

```
unsigned int b = 120;
unsigned int c = 150;
unsigned int d = 180;
unsigned int e = 220;
unsigned int f = 270;
unsigned int g = 330;
unsigned int h = 390;
*/
// Stimulation Session Duration spans 10sec-3600sec.
unsigned int a = 10;
unsigned int b = 60;
unsigned int c = 120;
unsigned int d = 300;
unsigned int e = 600;
unsigned int f = 900;
unsigned int g = 1200;
unsigned int h = 1800;
unsigned int m = 3600;
// ***** */
```

**Tablo 3-3: TESsaNova system yazılımı özeti (IAR C/ C++)**

### 3.8. Deneysel Yöntem Gereksinimi: Sahte (Sham) Uyarım

#### 3.8.1. Sham uyarım kısıtları ve literatürdeki arayışlar

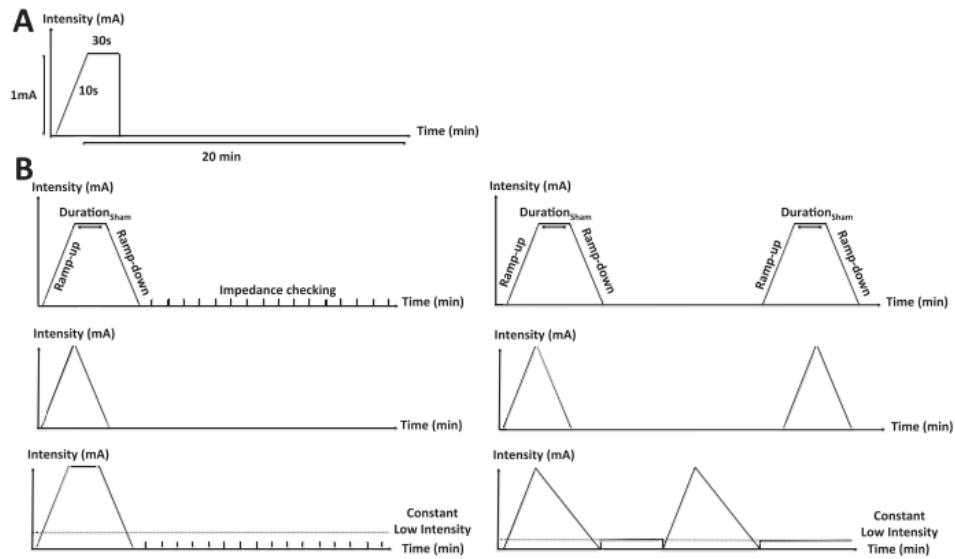
Deneysel çalışmalarda, deneklere gerçek uyarılar verilirken, istatistiksel karşılaştırmaların nesnel olarak değerlendirilebilmesini artırmak, sahte uyarılar vererek ve kör çalışmalar yapmakla mümkündür. Transkraniyal beyin uyarımında sahte uyarımın nasıl verileceği, literatürde de yoğun bir şekilde tartışılmaktadır. Uyarı verildiğinde, eğer değişken yeğinlikli veya AC akım uyarısı kullanılıyorsa, özellikle göz çevresinde fosfenler görmeye, kas uyarımı tetiklemeye neden olabilir. Bu da, deneğin, uyarıma ilişkin bilgilenmesini sağlar. Diğer yandan, doğru akım bile verilse, elektrot-deri arayüzünde yanmalar, kaşıntılar, ürpermeler oluşabilir. Bu duyuların yokluğu, yine uyarıma ilişkin bilgi verecektir. Çözüm olarak öneriler arasında, uyarımın yavaşça artan bir eğriyle uygulanarak, akıma ilişkin yanıtın tedricen oluşmasını sağlamak; deneyin başı ve sonunda, kalıcı etki oluşturmayacağı varsayılan uzunlukta uyarılar vermek; deney boyunca periyodik veya aperiyyodik olarak uyarılar vermek sayılabilir. Bir diğer çözülmesi gereken sorun da, kör çalışmalar yapabilmek için, deney uygulamasını yapan bilimcinin hangi uyarıyı verdiğini bilmemesi gerektiğidir. Çözüm olarak NeuroConn şifreli uyarım tablosu kullanmayı önermektedir. Kullanıcı kitapçığında 200 tane sahte uyarı, 200 tane de gerçek uyarı kodu vardır. Çift kör çalışma seçeneğiyle kullanıldığında, NeuroConn DC-Stimulator aygıtına bu kodlardan biri girildiğinde, ilişkin uyarım protokolü çalışmaktadır. Eğer uygulayıcı anahtar listesine sahip değilse, gerçek/ sahte uyarım ayırdını yapamayacaktır. Deneklerle kodlar arasındaki eşleştirmeyi de rassal olarak yaptığında, çift kör araştırma protokolü sağlanacaktır.

Bu çözüm, pratik ancak sınırlıdır. Toplam 400 kod arasından seçim yapılmalıdır, liste basılı belgeden çıkarılmalıdır, ve her deneysel çalışma için

rassallaştırma ve kod yayılımı gözden geçirilmelidir. Sahte uyarım biçimi de üreticinin sağladığı yazılımla belirlenmektedir.

tDCS'nin nörofizyolojik, bilişsel ya da klinik değerlendirmelerini sağlıklı olarak yapabilmek, kanıtlayabilmek için aktif tDCS etkisini, sahte bir uyarıya karşı sınamak gerekir. Çoğunlukla sahte uyarı birkaç saniyelik aktif uyarı vererek katılımcıların benzer hisler duymasını sağlayarak onları körleştirmeyi temel alır. Ama, sahte uyarım çalışmaları tutarsız sonuçlar verebiliyor. Sahte uyarım için bir dizi değişik protokol olmasına karşın (Şekil 3-43) beklenen geçici hisler dışında biyolojik etkilerini de sorgulamak gerekir [121].

Geliştirilen protokoller, Gandiga'nın 10 saniye yükselen, 30 saniye boyunca 1mA etkin uyarı ardından durdurulmasını öneren sahte uyarım paradigmasının değişik biçimleridir.



**Fig. 1. Illustration of different sham protocols used in tDCS studies – A) Original Gandiga sham protocol:** 10s ramp-up, 30s stimulation, turn off the stimulator. **B) Adapted tDCS protocols:** The stimulation period is the same for both active and sham interventions. Depending on studies, sham tDCS consists in either 1 or 2 ramps per session (beginning, middle or/and end) with different duration of ramps (5, 8, 10, 15, 30 s). Different durations of active stimulation are delivered at the beginning and/or end of the stimulation period ( $Duration_{sham} = 5, 8, 10, 15, 20, 30, 40, 60, 120\text{ s}$ ). The period of active stimulation reaches the same or reduced peak intensity compared to the intensity delivered in the active intervention. Lastly, some studies report a constant low intensity stimulation (0.016 or 0.034 mA) [33,44].

**Şekil 3-43: tDCS çalışmalarında kullanılan sahte uyarım dalga biçimleri [121].**

Sahte uyarıların nörobiyolojik etkileri olduğu, yinelenen düşük şiddette sahte uyarımın birikimli klinik etkilerinin olabileceği de sorgulanmalıdır [108].

Schambra'dan aktarılan bir görüşe göre, inmeli hastalarda çalışırken bilerek ya da bilmeyerek hastaların plasebo yanıtı oluşturacak bir bilişsel ödev hazırlanmış gözlenir. Aslında bir ödevden çok, bu belki de klasik koşullanma, hasta-hekim ilişkisi, olumlu beklenti gibi birçok bilişsel süreci içerir [8].

tDCS'nin nörofizyolojide kalıcı bir yer edinmesi için etkinliğini kanıtlayabileceği ayrıntılı ve güçlü deneysel kurgularla çalışmalar çoğaltılmalıdır. Elektrik akımının düzgün ve katılımcıların doku özelliklerinden bağımsız olarak sabit değerlerde olması, elektrot montajlarının tekrarlanabilir ve izlenebilir konumlarda, uygun şekilde deri ve elektrolit hazırlığıyla yapılması, sahte uyarıların gerektiği gibi saklı ve etkisiz oluşturulması gibi önemli parametreler deneysel protokollerde çok sıkı izlenmelidir [109].

### 3.8.2. Sham uyarımı için aygıt tasarımı: ShamAn

Laboratuvarımızda geliştirdiğimiz modüle edilmiş akımla transkraniyal beyin uyarıcısı sahte uyarım eklentisi gerektirmekteydi. Hem çalışmaların modern tekniklerle güvenli sonuçlar elde etmesi için, hem de yayınlanacak çalışmalarda gerekli standartların tutturulması bunu zorunlu kıldı. Sahte uyarım biçimi olarak, deney başlangıcı ve sonunda yavaş yükselen ve sönmülenen uyarı dalga biçimi kullanmayı seçtik. Sahte uyarı verecek ve çift kör deney yapmayı olanaklı kılacak düzenek için de, tDCS aygıtlarından bağımsız olarak çalışabilecek bir aygıt tasarladık. Bu aygıt, kendi mikrodenetimcisi, kullanıcı arayüzü ve güç kaynağıyla çalışabilen bağımsız bir sahte uyarı üretici oldu. tDCS aygıtlarının çıkış konnektörlerine bağlanarak akım geçişini kendi içindeki röleyi kullanarak yönlendirebiliyor. Denek bağlantısını kestiğinde, akım kaynağını sahte bir yükü aldatıyor ve deneyin sürmesini sağlıyor. Deney sonuna doğru, kullanıcının yaptığı kurulum uyarınca uyarıyı yine deneğe yönlendiriyor.

Uyarının kör olarak çalışabilmesi için, kullanıcının heksadesimal bir sayıyı makinaya girmesi gereklidir. Bu sayı, makinada koşan bir şifre çözücü

algoritmayla çözümlenerek uyarımın gerçek veya sahte olacağını belirler. Program da buna uygun olarak akım yönlendirmesini ve zamanlamayı yapar. Sahte uyarım aygıtı ShamAn'ın akım kaynağından tümüyle bağımsız çalışabilmesi için uyarımın başlamasını kendi algılayacağı bir program da geliştirdik. Böylece, ana uyarıcı tDCS aygıtı uyarıma başladığında, ShamAn algoritması bunu algılar ve akım denetimini, verilen koda göre uygular. Makinaya girilen şifre kodu dışında kullanıcı başka anahtarlar kullanarak uyarımın ne olduğunu izleyebilir. Uyarım parametreleri hakkında bilgi alabilir, veya tümüyle bilgisi dışında deneyi yürütür. Böylece, çok güvenli ve kullanıcılardan bağımsız anahtar ataması yapılan bir sistem kullanılmış olur. Uyarım çeşidini belirlemek ve listeler oluşturmak için bir de bilgisayar programı geliştirdik. Bu program, çeşitli parametrik girdilerle sahte ve gerçek uyarımlar için şifreler üretmektedir.

### **3.8.3. ShamAn donanım ve yazılım bilgisi**

ShamAn donanımı, Texas Instruments mikroişlemci geliştirme düzeneklerinden MSP-EXP430G2 LaunchPad üzerine inşa edilmiştir. Daha önce eğitim ve deney düzenekleri geliştirmek için Teknofil'de tasarlanan, Koç Üniversitesinde elektronik tasarımı dersinde kullanılan UsluKukla deneysel devre geliştirme kartını da kontrol ve arayüz kartı olarak kullandık. Böylece, devrenin donanımı, prototip düzeyinde hızlıca tamamlanmış oldu. Daha sonra çoğaltmak gerektiğinde, bu devre şemaları kullanılarak, aynı yazılımı yükleyip yeni sahte uyarım aygıtları yapmak mümkün olacaktır.

Texas Instruments LaunchPad geliştirme kartının, kullanıcı işlemcisi devre çizimi (Şekil 3-44). MSP430G2553 mikroişlemcisi kullanılmaktadır.

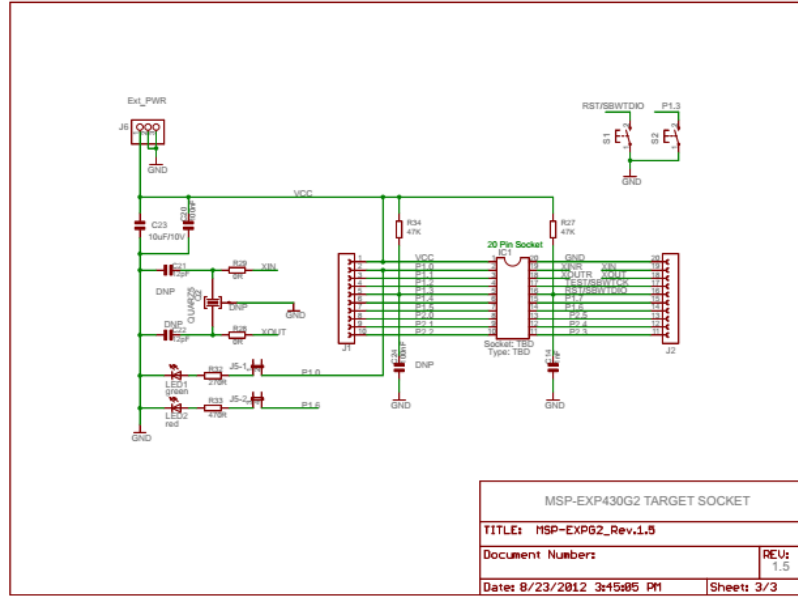
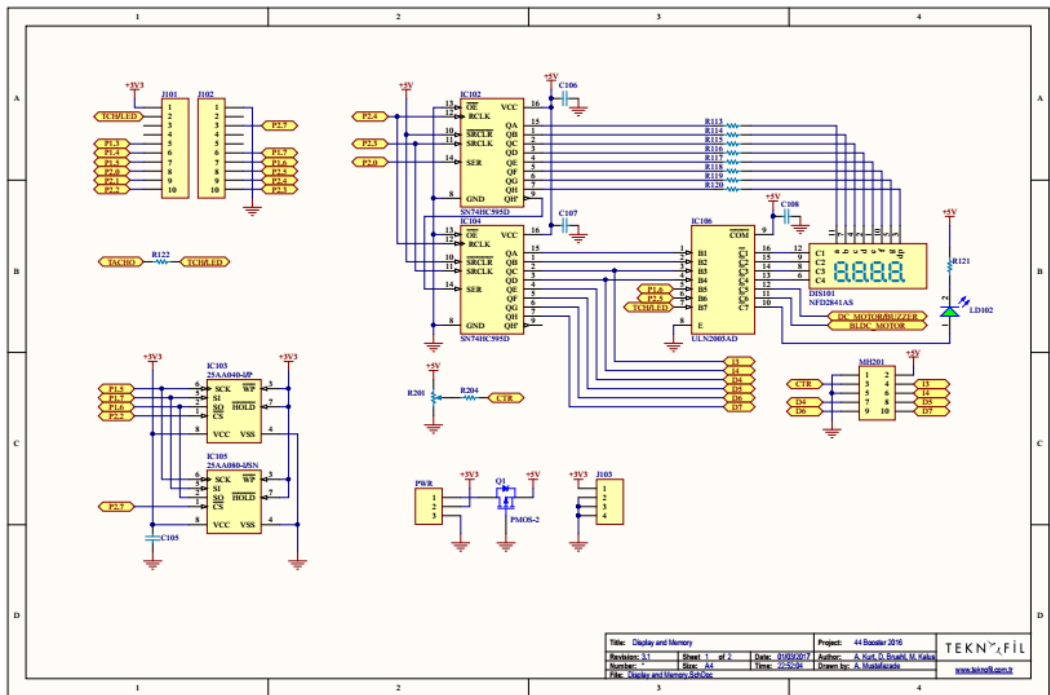


Figure 11. Schematics, MSP-EXP430G2 Target Socket, Revision 1.5

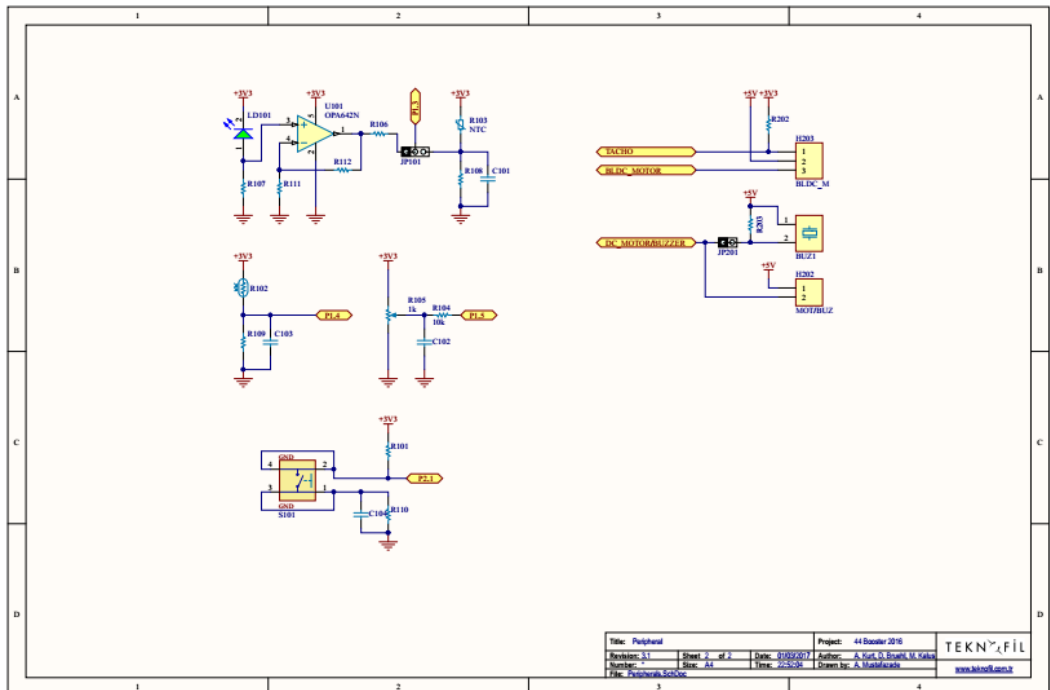
### Şekil 3-44: MSP430GLaunchpad devre çizimi.

LaunchPad üzerine SIL konnektör dizisiyle oturan bu kart 4 haneli alfanümerik LED gösterge, röle bağlantıları, ses çıkışı, gerilim yükseltici ve transistörler içerir (Şekil 3-45, Şekil 3-46). Böylece, ShamAn donanımı için gerekli olan ögeler, bu iki kart ve dışına bağlanan röle ile tamamlanmış olur.

Devrenin ayrıntılı şematik çizimi, PCB ve komponentlerin üç boyutlu canlandırması gösterilmiştir (Şekil 3-47).

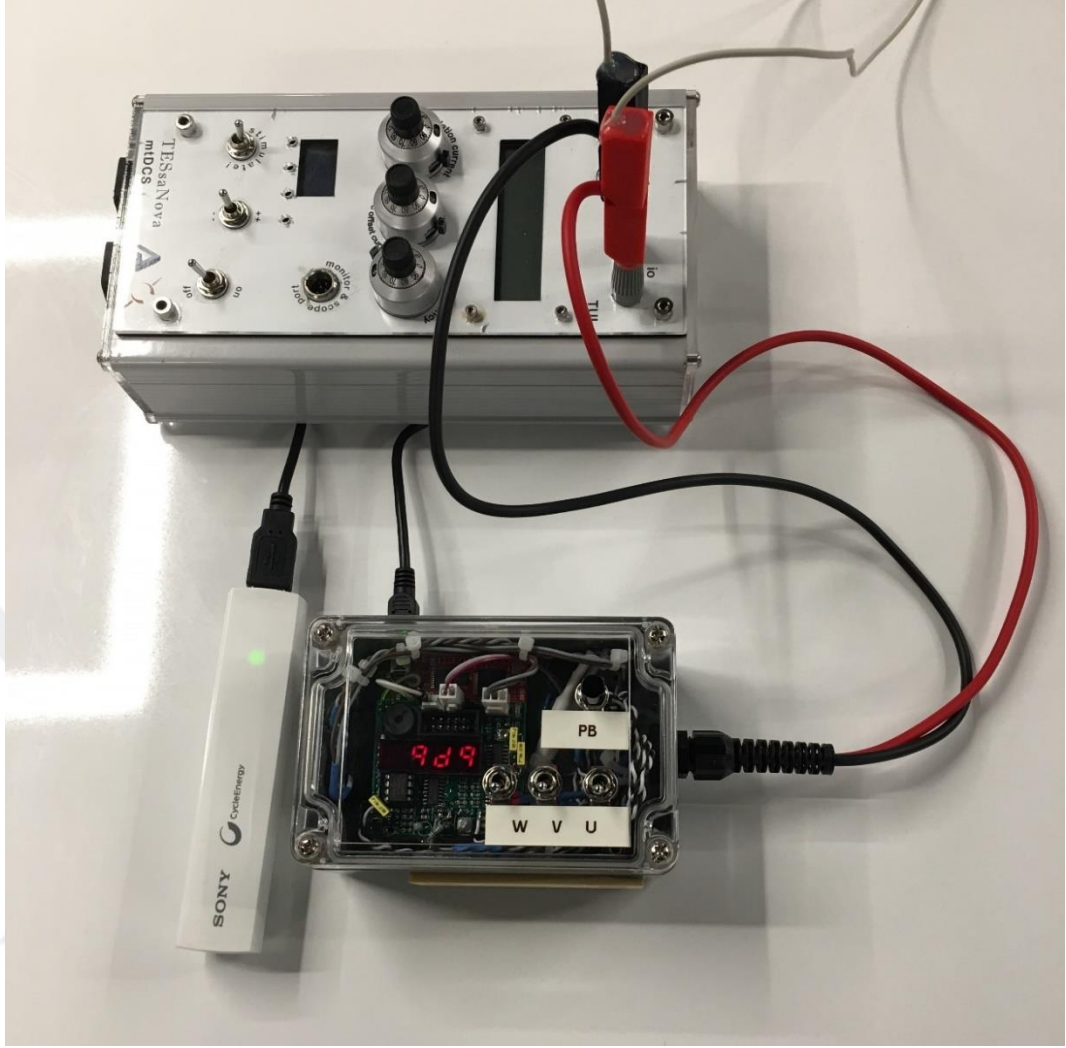


Şekil 3-45: UsluKukla deneysel geliştirme devresi çizimi.



Şekil 3-46: UsluKukla deneysel geliştirme devresi çizimi.





Şekil 3-48: ShamAn sahte uyarım aygıtı ve tDCS bağlantısı.

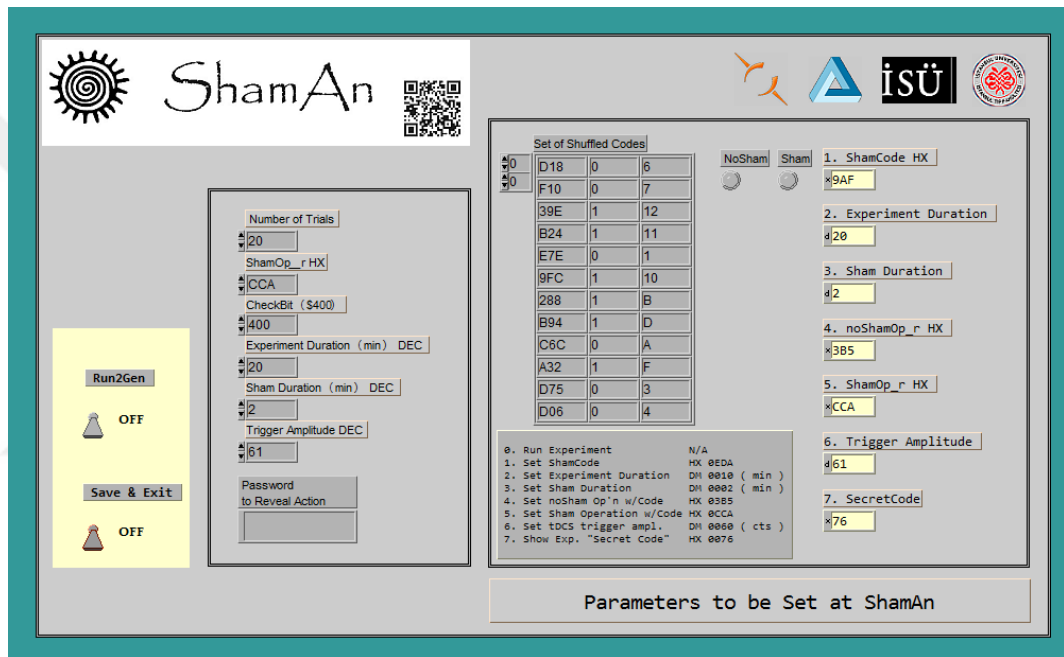
#### 3.8.4. Şifreleme ve şifre çözme yazılımı

ShamRoutine programı çalıştığıında, tDCS aygıtına bağlanan paralel iletkenler 50 Ohm yüküle sonlandırılır. Denek, uyarı akımınının 1/10 veya daha azını alacaktır. Bir bilgisayarda koşan program, sahte uyarı şifreleri üretir, ShamAn aygıtındaki program bunu çözerek sahte veya gerçek uyarı üretir. Sahte uyarı etkin olduğunda, röle etkinleştirilir. Röle kontakt sesini engellemek ve koşullanmayı önlemek için, ses üretici ve titreşim motoru çok kısa gürültü çıkarır. Bu cızırtı, 5 dakikada bir kez yinelenir. Uyarı süresi, kalıcı bellekte tutulur. Sistem kurulumu sırasında ayarlanır, ya da gerekli ayar şifresiyle, makina çalışırken değiştirilebilir. Uyarı başlangıcı, elektrotlar arası gerilim

ölçülerek bir eşik değeriyle karşılaştırılır ve algılanır. Eğer sahte uyarı kodu girilmişse, 5 dakika sonra (veya belirlenen başka bir uyarı süresi ardından) uyarı akımı kısa devre edilir. Uyarı bitiminden yine 5 dakika önce elektrotlar denek bağlantısına aktarılır.

### 3.8.5. ShamCode üretici program

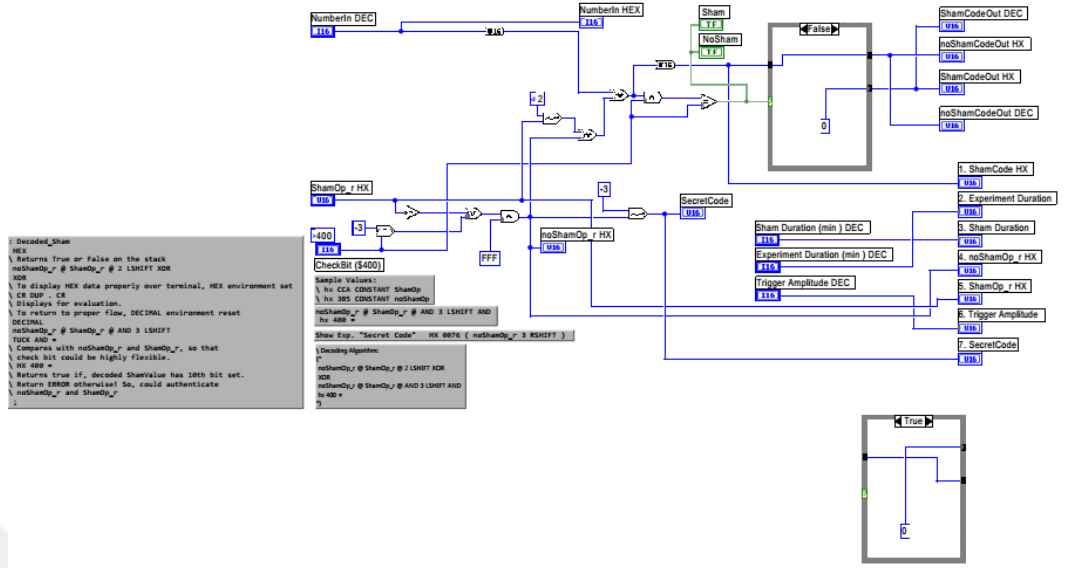
Bilgisayarda koşan ShamCode üretici program. Makina kurulumu için gerekli diğer öğeleri de hesaplar (Şekil 3-49).



Şekil 3-49: ShamAn aygıtı ayarlar ve kod üretim programı.

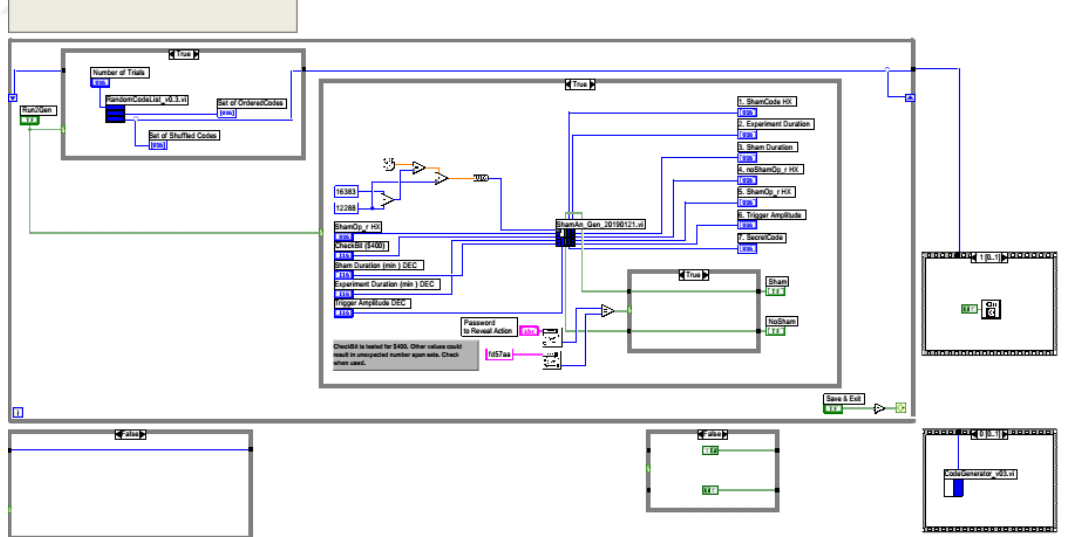
Bilgisayarda koşan program LabView ile yazılmıştır. Program içeriği öbekçizimlerle gösterilmektedir (Şekil 3-50, Şekil 3-51)). Öbekler, sanal aygıtlar ve hesaplama araçlarına karşılık gelmektedir.

ShamAn\_Gen\_20190121.vi



Şekil 3-50: ShamAn kod üretici yazılımı 01.

ShamAn\_CodeGen\_v4.0.vi



Şekil 3-51: ShamAn kod üretici yazılımı 02.

### 3.8.6. ShamAn sistem yazılımı

ShamAn aygıtındaki sistem yazılımı, Forth dilinde programlanmıştır. Daha hızlı program yazmak, hata ayıklama ve donanım erişimindeki kolaylıklar nedeniyle Forth tercih edilmiştir. Forth derleyicisi ve yorumlayıcısı olarak noForth kullanılmıştır. Programın ana başlıkları ve işlevleri buradaki kısa listede verilmiştir (Tablo 3-4).



```

\ *****
\ //
\ //Reads ShamCodes and Runs Related Procedure- Sham or True tDCS
(*)
When ShamRoutine runs, Parallel Leads are shorted to a 500hms Load. So, subject receives a tenth
or less of a stimulation current. Sham Codes are supplied by a separate SW running on a distant
PC and
code is delivered to the experiment site over phone. Internal Decoder, selects Sham or True
stimulation, referring to this code.

When Sham stimulation is active, a Relay, connected to p2.5, is activated. In order to mask the
relay chatter, a synchrosed buzz is generated using the piezo buzzer or vibration motor. In
order to eliminate any estimation/ recognition, buzzing is supplied every 5 minutes after the
session is activated.

Stimulation duration is set and stored in Flash, when the system is started with a hidden key.
(Or, this could be activated after system started, and a DurationSet code is given to the unit.)

Stimulation start detection is done with sampling the stimulation lead voltage.
After about 5 minutes, stimulation current will be shorted if ShamCode is active. Then, the
stimulation will be reverted during the last 5 minutes, calculated using the stimulation
duration data.
*)
\ //
\ // MAIN CODE.
\ //
\ // ADNAN KURT
\ // MAKELAB
\ // 16 Dec. 2018
\ // Etiler, ISTANBUL
\ // LaunchPad set to 8MHz clock!
\ // mov.b &CALBC1_8MHZ, &BCSCTL1 ; Set DCO
\ // mov.b &CALDCO_8MHZ, &DCOCTL ; to 8 MHz.
\ //
\ // BlueLED and RedLED Board @ p1.0
\ // GreenLED on Board @ p1.6
\ // VibrationMotor @ p1.6
\ // Buzzer @ p1.6/ over ULN2003
\ // BLDCMOTOR @ p2.5 on UsluKukla Board.
\ // Vibration Motor, Buzzer and GreenLED all connected to p1.6!
\ //
\ //
\ // Previous Stable version: ShamAn_v01_20181217.f
\ // Some words commented, ROM is limited 25Dec2018
\ //
\ *****

\ //
\ //
\ // U_Sw @ p2.2 digital debounced switch input
\ // V_Sw @ p2.7 digital debounced switch input
\ // W_Sw @ p1.7 digital debounced switch input
\ // PB_Sw @ p2.1 also SW101 on UsluKukla
\ // Stim_Sense@ p1.4 over R109 -check schematics
\ // BlueLED @ p1.0 RedLED as well
\ // Out_Rly @ p2.5 on UsluKukla Board
\ // Buzzer @ p1.6 over ULN2003
\ // GreenLED @ p1.6
\ // VibMotor @ p1.6
\ //
\ *****
\ LED Vocabulary
HEX
\ LED Control Words
: >LEDS ( b -- ) 021 *BIS ( P1OUT ) ;
: <LEDS ( b -- ) 021 *BIC ( P1OUT ) ;

\ *****
\ ADC Vocabulary
\ ADC on and sample time at 64 clocks
: InitADC ( -- )

```

```

\ *****
\ Buzzer Vocabulary
: HiSo
\ *****
\ Relay and VibrationMotor Vocabulary

\ run Relay
: Relay_on Out_Rly p2OUT *BIS ;
\ *****
\ Switches Vocabulary
: Read_U_Sw
\ *****
\ 7SegmentDisplay Vocabulary
: Write_Led 7seg 0 >ser ;

\ *****

: Init_Switches
: Read_Ports
: Read_U_Sw_Release
  Read_Ports

\ *****
\ //
\ // Previous Stable version: ShamAn_Main_v09_20190115.f
\ // This version differs with commented out monitors
\ // Connection to the serial umbilical cut.
\ // 15Jan2019
\ //
\ // This version is stripped down the commented codes
\ // and removed main words. Those are created in Enigma file.
\ // 17Jan2019
\ //
\ *****

: SelectParameters

  BEGIN
\   ModeSet @ KEY? INVERT AND TRUE =
      \      Remove KEY? switch later.

  |
      07 OF ( Set_ShowType )
      HEX
      ShowType_r
      Set_Parameter
      00 P_Value !

  ENDOF
  ENDCASE
  ReplaceShamValue
  \ If waits inactively, after a delay will return

  REPEAT
  ;
\ *****
\ //
\ // Reads ShamCodes and Runs Related Procedure- Sham or True tDCS
(*)
When ShamRoutine runs, Parallel Leads are shorted to a 50 Ohms Load. So, subject receives a
tenth or less of a stimulation current. Sham Codes are supplied by a separate SW running on a
distant PC and code is delivered to the experiment site over phone. Internal Decoder, selects
Sham or True stimulation, referring to this code.

When Sham stimulation is active, a Relay, connected to p2.5, is activated. In order to mask the
relay chatter, a synchronised buzz is generated using the piezo buzzer or vibration motor. In
order to eliminate any estimation/ recognition, buzzing is supplied every 5 minutes after the
session is activated.

Stimulation duration is set and stored in Flash, when the system is started with a hidden key.
(Or, this could be activated after system started, and a DurationSet code is given to the unit.)

Stimulation start detection is done with sampling the stimulation lead voltage. After about 5

```

minutes, stimulation current will be shorted if ShamCode is active. Then, the stimulation will be reverted during the last 5 minutes, calculated using the stimulation duration data.

Adnan Kurt at 1/28/2019 7:49 PM

ShamAn dissipates about 20mA at standby. When buzzers, LED and vibration motor is operating, it gets about 70mA.

```

*)
\ //
\ // Process CODE.
\ //
(*)
    Process Code controls the process, decodes keys and manages the experiment.
    Timing and triggering, experiment duration are handled by this file.
*)

```

```

(*)
\ When PB_LongPress Leave the Process anytime
\ RunTime: Periodic Relay and Vibration Chatter
\ RunTime: Read and Acknowledge tDCS operation
    Select Modes with PB_Press and DisplayChange
    0. Run Experiment
    1. Set ShamCode
    2. Set Experiment Duration
    3. Set Sham Duration
    4. Set noSham Operation with Code
    5. Set Sham Operation with Code
    6. Set tDCS trigger amplitude
    7. Show Experiment Type with "Secret Code"
    Save Parameters with Short Press
    Don't Save if noChange

```

How to Access Modes?

When displayed code is changed (one digit for example) and PB pressed run into ModeSelect. PB rolls through 8 states.

Typical parameters are:

0. Run Experiment		N/A
1. Set ShamCode	HX	0EDA
2. Set Experiment Duration		DM 0010 ( min )
3. Set Sham Duration		DM 0002 ( min )
4. Set noSham Operation with Code		HX 03B5
5. Set Sham Operation with Code	HX	0CCA
6. Set tDCS trigger amplitude		DM 0060 ( in Counts )
7. Show Exp. "Secret Code"	HX	0076 ( noShamOp_r 3 RSHIFT )

Typical Parameters are saved to the Flash initially, just for reference.

Voltage divider is 1:2 10k+10k||100nF; I will replace with 1:10 divider 100k+10k||100nF  
ADC reference is 1V5, and 1024 counts max. Calculate accordingly.

```

\    15| * 1000 * 1024 /
\    Measured voltage in mV
*)

```

```

\ // ADNAN KURT
\ // MAKELAB
\ // 16 Jan. 2019
\ // Etiler, ISTANBUL
\ //
\ *****
\    hx AA CONSTANT Sham
\    hx FF CONSTANT noSham
\    Sample Values:
\    hx CCA CONSTANT ShamOp
\    hx 3B5 CONSTANT noShamOp
\    AND returns hx 80 -need for selection action
\    3 << returns hx 400 :) -arbitrarily higher bit selected
\    These values could be different for other units. So,
\    use info.mem area to fetch.
\    Select comparison must be 2^n for even distribution.
\    Take care of overflow!
\

```

```

\      Decoding Algorithm:
(*)
    noShamOp_r @ ShamOp_r @ 2 LSHIFT XOR
    XOR
    noShamOp_r @ ShamOp_r @ AND      3 LSHIFT AND
    hx 400 =

: Decode
    HEX
    noShamOp_r @ ShamOp_r @ 2 LSHIFT XOR
    XOR
    CR DUP . CR
    noShamOp_r @ ShamOp_r @ AND      3 LSHIFT
    TUCK AND =
;

*)

: Experiment ( n -- )
\      n: Sham or noSham code
(*)
Experiment to be run with various parameters:
1. Sham or noSham parameter is fed to the word.
2. ShamLength (min) is used to deliver sham stimulus.
3. trigAmplitude is used to start downClock.
4. expDuration is total stimulation duration (min). Secs to be initialized.
5. ShowType is used to relieve stimulus type.
6. Periodic masking to be implemented.
7. Need to implement Long_Press exit.
*)

: RunSession
    ShamValue_r @
    noShamOp_r @ =
    IF
        noSham Experiment
    THEN
    ShamValue_r @
    ShamOp_r =
    IF
        Sham Experiment
    |
    THEN
    ShamValue_r @
    Decoded_Sham
    \ Returns true if key is Sham else false for noSham
    IF
        Sham Experiment
    ELSE
        noSham Experiment
    THEN
    false RunMode !
;

: ShamAn_Main
    init_ports
    ini7Seg
    init_Switches
    7SegBlank
    ReplaceShamValue
\      init_Switches returns HEX stack.
    HEX
    CR CR CR CR
    ." agnostic S h a m A n "
    CR
    ." Blind tDCS Sham Generator and Controller "
    CR
    ." Jan. 2019 Adnan Kurt "
    CR
    ." @Tekno F i l #make L a b #ISU c a n "
    CR

```

```

." Istanbul "
CR CR
." any keypress will return to interpreter. "
CR
." refer to guide and design documents for forth words. "
CR CR CR
BEGIN
HEX
      StandBy
      ?Run_Session
      ChangeMode
RunMode @ IF HEX RunSession          THEN
ModeSet @ IF HEX SelectParameters    THEN
      Key?
\      Remove KEY? switch later.
\      Key could be useful to revoke the interpreter
\      When APP is activated. Leave it.
      UNTIL
\      AGAIN
      ;
\ *****

```

**Tablo 3-4: ShamAn sahte tDCS uyarımı üretme ve kodlama yazılımı (Forth)**

## 4. BULGULAR

### Özgün araştırma çalışmalarımız

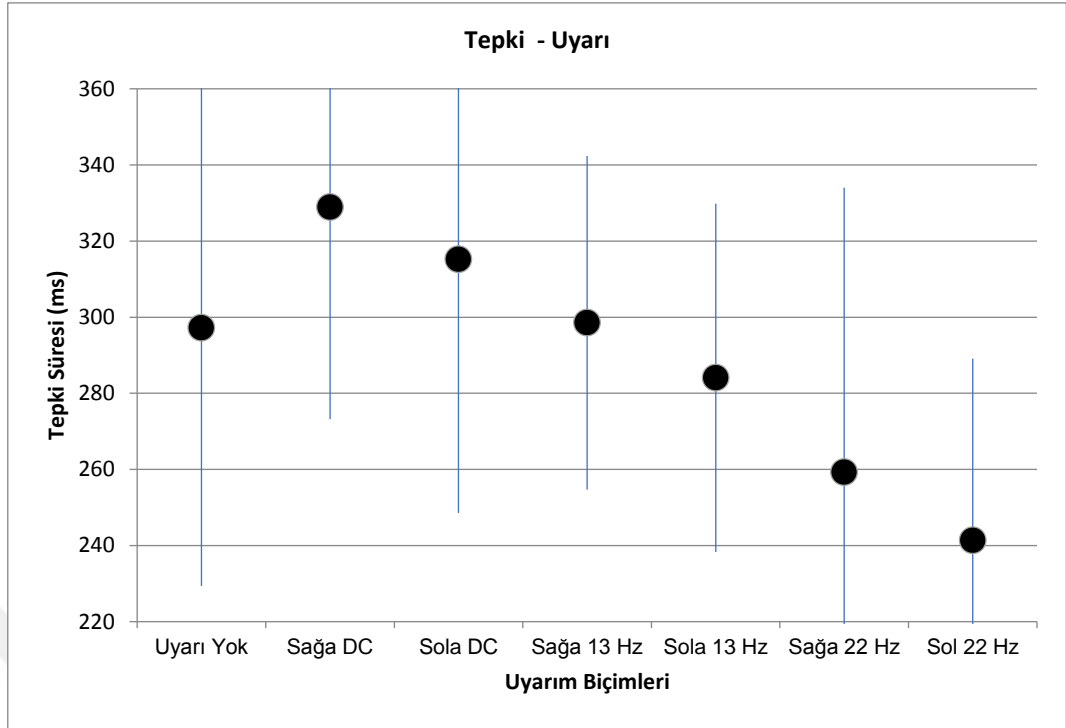
tDCS modalitesinin ve etkinliğinin araştırılması için yaptığımız çalışmalar beş grupta özetlenebilir:

- mtDCS atılgnlık çalışması
- Ağrı çalışmaları
- HRV çalışması
- Epilepsi çalışmaları
- Bellek çalışması

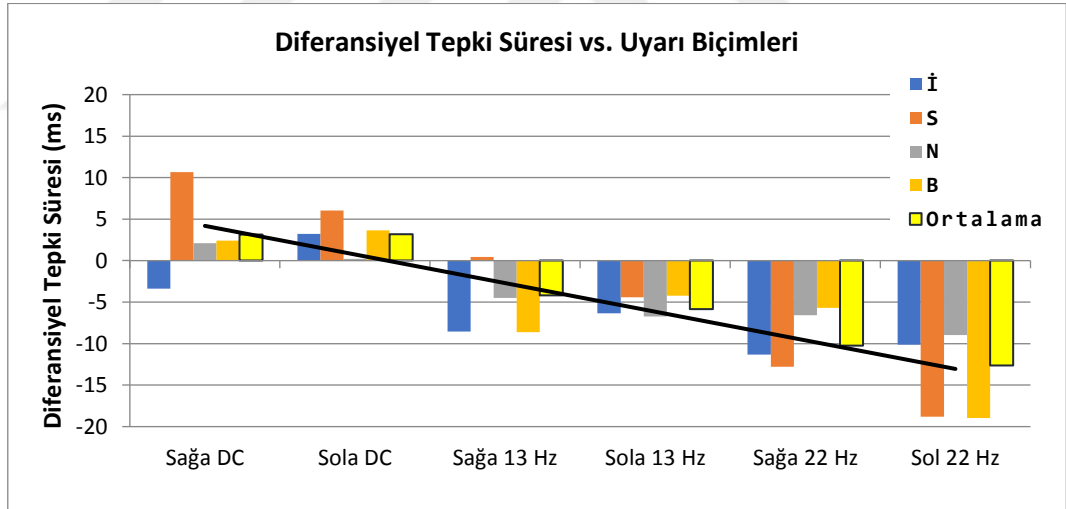
#### 4.1. mtDCS atılgnlık çalışması

Kontralateral motor kortekse eşikaltı değerde TMS uygulaması yapıldığında, basit görsel tepki süresinin 20-50ms arasında kısalttığı görülmüştür. Yapılan çalışmada, uyarının kafatası üzerinde Cz, Pz gibi başka noktalara uygulanmasında da bu kısalma gözlenmiştir. Hatta enseden elektrik uyarımında da. Bu gözlem, duyulararası kolaylaştırma ile, ikincil işaretçinin reaksiyon zamanını kısaltması görüngüsüyle açıklanmıştır [110].

Çalışmamızda, deneklerin sürekli performans testi (CPT -continuous performance test) ile sürekli ve seçici algısının, atılgnlıkla birlikte ölçülerek tDCS ve modülasyonunun tepki zamanına etkisi sınanmıştır. Bu çalışma, duysal kolaylaştırma veya ikincil mesaj iletimi içermeyen, statik bir beyin durumunu kullanmaktadır. Görsel reaksiyon zamanında TMS uygulaması ile gözlenen kısalma, bu bağlamda geçerli değildir. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmada, doğru akım uyarımıyla tepki zamanının arttığı gözlenmiştir. Modülasyon frekansına bağlı olarak, tepki zamanı azalmış, 22Hz sinüzoidal modülasyonda %20'ye varan azalma sağlanmıştır (Şekil 4-1). Akım şiddeti 1,21mA DC ve 0,81mA AC genlikte uygulanmıştır. Kafatası üzerinde 7x5cm<sup>2</sup> ıslak elektrotlarla F4 (sağ frontal) bölgeye anot ve kontralateral mastoide katot yerleştirilmiştir. Diğer uygulamada ise, anot F3 (sol frontal) ve kontralateral mastoide katot yerleştirilmiştir.



Şekil 4-1: Tepki zamanına karşı uyarı biçimleri grafiği.



Şekil 4-2: Diferansiyel tepki süresine karşı uyarı kipleri.

Bu çalışma, modülasyon frekansına bağlı olarak, deneklerde tepki hızının değişimini göstermiştir (Şekil 4-2). Akım giriş bölgesine bağlı olarak değişimlerin açıklanması, ve frekansa bağlı olarak değişimlerin fizyolojik nedenlerinin bulunması önemli problemler ve bir araştırma konusu olarak ortaya çıkmıştır. Teknik olarak, modülasyon frekansının 22Hz üzerinde uygulanabileceği bir elektriksel uyarıcı tasarımı da gereklidir.

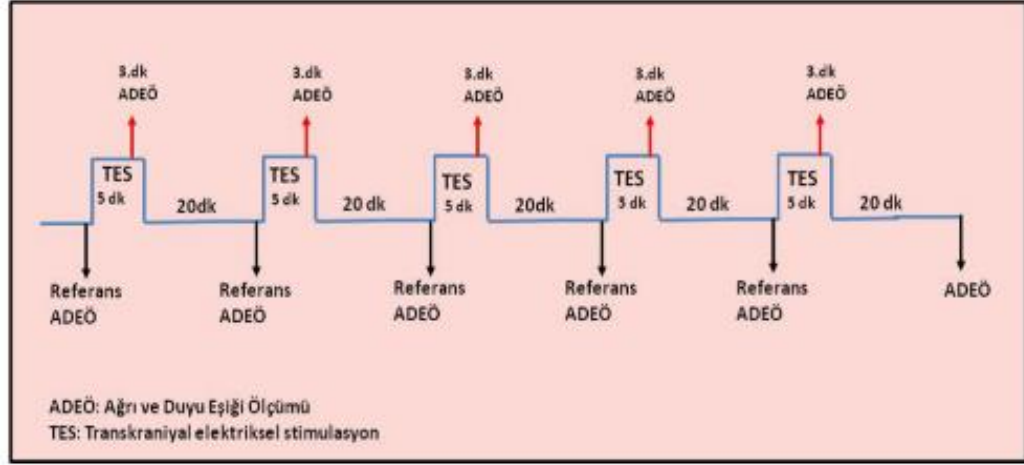
#### 4.2. Ağrı çalışmaları

tDCS ve mtDCS uygulamalarının ağrı eşiğine ve ağrı algısına etkisini Tübitak tarafından desteklenen 113S302 numaralı araştırma projesinde araştırdık. Bu çalışmada, sağlıklı gönüllülerde beynin farklı bölgelerinin anodal tDCS ve mtDCS uyarılmasıyla duyu eşiği ve ağrı eşiğindeki değişimler gözlenmiştir. 20 sağlıklı gönüllüde [04.11.2011 tarihli 1773 numaralı etik kurul kararı] motor korteksin (M1) tDCS uyarılması, M1 bölgesinin mtDCS uyarılması, dorsolateral prefrontal korteksin (DLPFC) tDCS uyarılması, DLPFC mtDCS uyarılması ve oksipital korteksin (OC) mtDCS uyarılması ile çalışma gerçekleştirilmiştir. Deneysel ağrı uyarını olarak transkutanöz elektriksel uyarım kullandık. Literatürde ısı uyarım ve laser uyarımı da kullanılmasına karşın, elektriksel uyarı hem ağrı hem de duyu eşiğini art arda ölçülebilir kılmaktadır [111], [112].

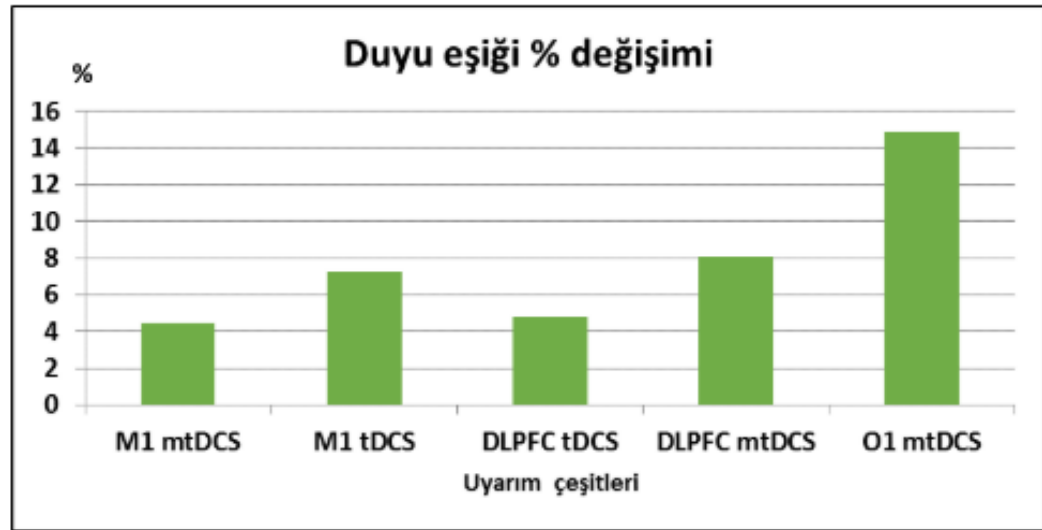
Sağlıklı gönüllülerde yapılan bu çalışma, duyu eşiğini de değerlendirmeyi sağlamıştır. Literatürde, motor korteks uyarıldığında duyu eşiğinin etkilendiği, DLPFC uyarımında gözlenmediği rapor edilmiştir. Bu koşulda, DLPFC uyarımının ağrı üzerindeki etkisini, motor korteksten değişik bir bir sinir örgüsüyle sağladığını düşünebiliriz. Motor ve DLPFC uyarımında ağrı ve duyu eşiğinin birlikte araştırılması bu soruya da yanıt aramamızdandır.

Duyu ve ağrı eşiğinin ölçümü, 0,76mm uzunluğunda akupunktur iğnesiyle parmak ucuna bağlanan akım kaynağıyla sağlanmıştır. Laboratuvarda modifiye ettiğimiz Cefar-Rehab elektrostimulator ile 200uS genişliğinde, 0-200mA aralığında 200uA basamaklarla artırılan, frekansı 3Hz olan akım darbeleriyle uyarılar verilmiştir. Transkraniyal elektriksel uyarım, NeuroConn tDCS aygıtı ile, 50mmx70mm boyutlarında tuzlu suyla ıslatılmış sünger elektrotlarla uygulanmıştır. Uyarı süresi 5 dakikadır. mtDCS uyarısı 2mA genliğinde ve 20Hz frekansında sinüzoidal dalga biçiminde, tDCS uyarısı 2mA

doğru akım şeklinde verilmiştir (şekil 4-3). Akım uyarısı, 30 saniyelik iniş ve çıkış suresiyle yumuşatılmıştır [113][114].

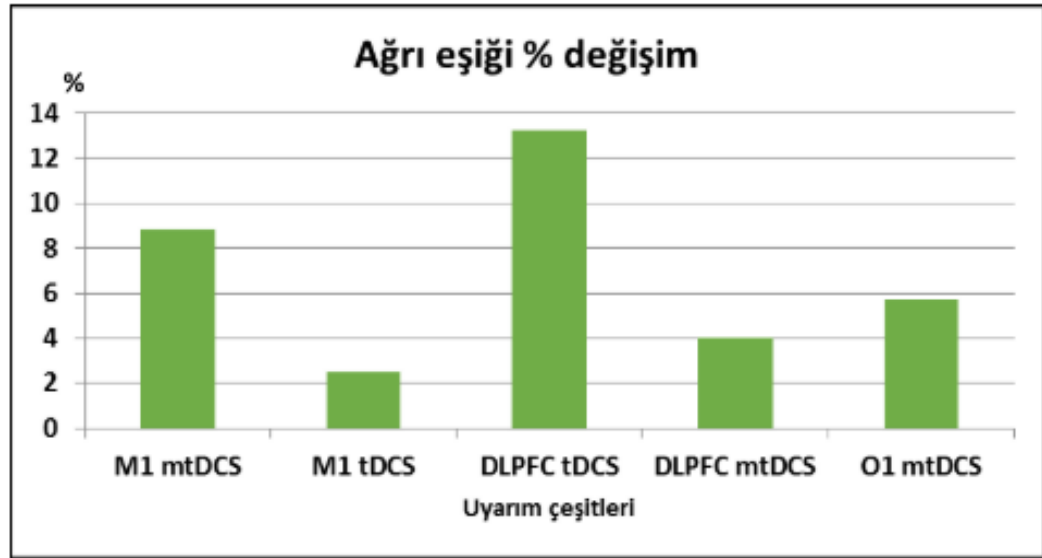


şekil 4-3: Deney döngüsü



şekil 4-4: Algı eşiği değişiminde ortalama değişim ve uyarım eşitleri.

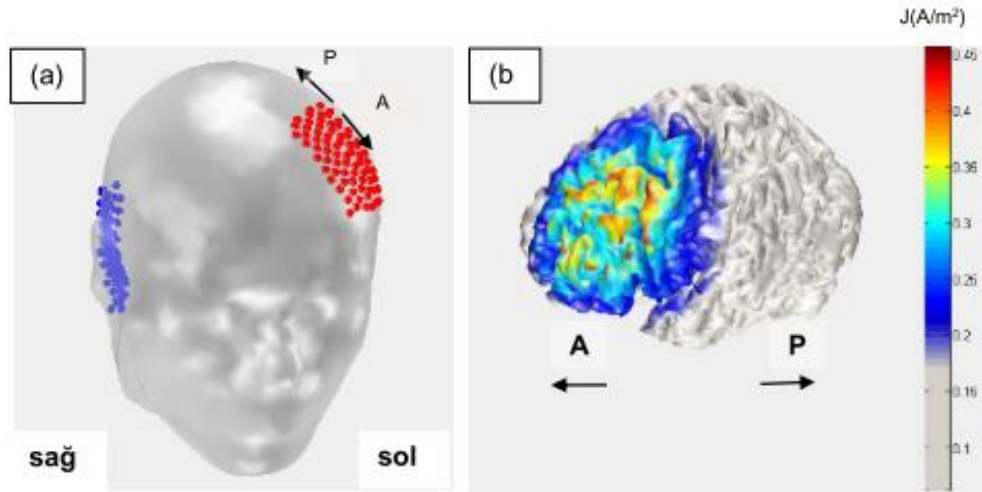
Uyarımın nc dakikasında ölçülen duyu eşiğilerinin, uyarım öncesindeki değerlerine oranı bütün uyarı biçimlerinde artmasına karşın (şekil 4-4), bu değişimin istatistiksel bir anlamı bulunamadı.



Şekil 4-5: Ağrı eşiğinde ortalama değişim ve uyarım çeşitleri.

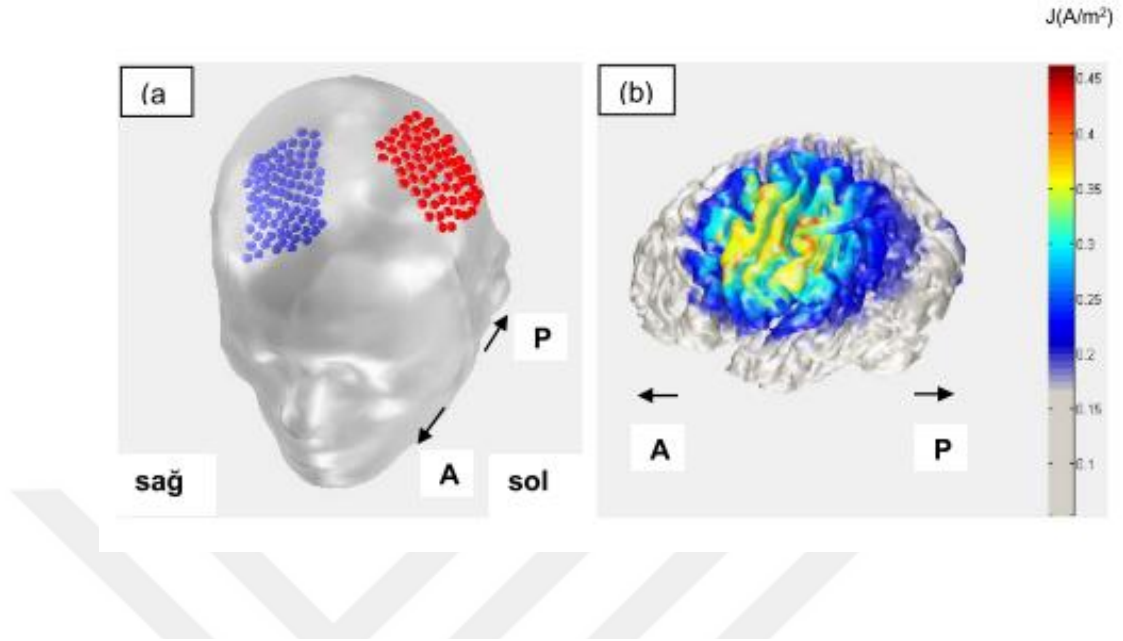
Uyarımın üçüncü dakikasında ölçülen ağrı eşiklerinin, uyarım öncesindeki değerlerine oranı bütün uyarı biçimlerinde artmasına karşın (Şekil 4-5), bu değişimin istatistiksel bir anlamı bulunamadı.

Bu çalışma sırasında, kafatası geçişli akıma bağlı olarak, beyin dokusunda oluşan bölgesel elektriksel alan dağılımını hesaplamak için, COMETS yazılımını kullandık [115]. Elektrot boyutlarına ve kafatası yerleşimine bağlı olarak, uygulanan elektrik akımının ilgili beyin bölgelerinde oluşturduğu elektriksel alan dağılımı elektrostatik sonlu ögeler yöntemi (FEM) ile hesaplanarak, COMETS arayüzünde görselleştirmesi de yapılmaktadır (Şekil 4-6, 4-7, 4-8).



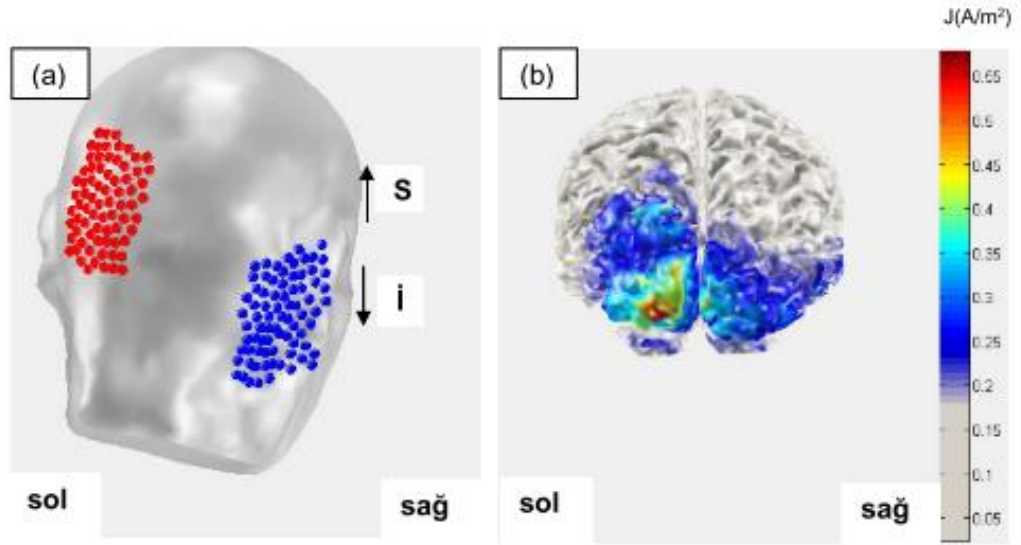
**DLPFC uyarımı kafa modeli; (a)** Anot (kırmızı noktalar) sol prefrontal (F3) bölgeye, katot (mavi noktalar) sağ kulak arkası (mastoid) bölgeye yerleştirilmiştir. A (anterior), P (posterior). **(b)** Etkilenen alanlardaki akım yoğunluğu şekilde görülmektedir. Elektrot altında kalan bölge sıcak renklerle (sarı, kırmızı) gösterilmiştir. Sağ tarafta renk grafiğinde  $m^2$ 'ye düşen akım miktarı minimum (0.2 A) ve maksimum (0.45 A) olarak gösterilmiştir. Anot elektrot altındaki alanın ortalama akım yoğunluğu  $0.33 A/m^2$ ' dir (Anot elektrot altında seçilen 3 noktaya ait değerlerin ortalaması).

Şekil 4-6: DLPFC uyarımı için kafa modeli [113].



**M1 uyarımı kafa modeli; (a)** Anot (kırmızı noktalar) Motor kortekse (C3), katot (mavi noktalar) sağ kulak arkası bölgeye yerleştirilmiştir. A (anterior), P (posterior). **(b)** Kortikal yüzey üzerindeki akım dağılımları şekildeki gibidir. Elektrot altında kalan bölge sıcak renklerle (sarı, kırmızı) gösterilmiştir. Sağ tarafta renk grafiğinde  $m^2$ 'ye düşen akım miktarı minimum (0.2 A) ve maksimum (0.45 A) olarak gösterilmiştir. Anot elektrot altındaki alanın ortalama akım yoğunluğu  $0.35 A/m^2$  dir (Anot elektrot altında seçilen 3 noktaya ait değerlerin ortalaması).

Şekil 4-7: Motor korteks uyarımı için kafa modeli [113].



**Oksipital uyarım kafa modeli; (a)** Anot (kırmızı noktalar) Oksipital (O1) kortekse, katot (mavi noktalar) sağ kulak arkası bölgeye yerleştirilmiştir. S (superior), İ (inferior). **(b)** Kortikal yüzey üzerindeki akım dağılımları şekilde görülmektedir. Anot elektrot altında kalan bölge sıcak renklerle (sarı, kırmızı) gösterilmiştir. Sağ tarafta renk grafiğinde  $m^2$ 'ye düşen akım miktarı minimum (0.2 A) ve maksimum (0.55 A) olarak gösterilmiştir. Anot elektrot altındaki alanın ortalama akım yoğunluğu  $0.36 A/m^2$  dir (Anot elektrot altında seçilen 3 noktaya ait değerlerin ortalaması).

**Şekil 4-8: Oksipital uyarım için kafa modeli [113].**

Çalışmada oksipital bölgenin uyarımı, ağrıyla ilişkili olmayan, ama akımla uyarımın olası etkileşimine ilişkin ayırıştırımayı sağlayabilecek alan olarak seçildi. tDCS modülasyonunu 20Hz frekansta yapmamızın nedeni de, özellikle EEG'nin beta bandında doğru akımın daha etkin olması beklentisiydi. Ağrıya bağlı olarak beta bandındaki çift yönlü geniş baskılanma, sensorimotor durumdaki değişmelere yorulmuştur [116].

20 denekle tamamlanan çalışmada (bir denek analiz dışına atılmıştır), uygulamalar sonucunda hiçbir yan etki gözlenmemiş ve tDCS uyarımları sorunsuzca tamamlanmıştır. İstatistiksel çözümlenmelerde, RM-ANOVA ile ağrı ve duyu eşik değışimini gösteren kanıt bulunamamıştır [114]. Değişik kortikal alanlarının elektriksel uyarımıyla ağrı ve duyu eşiklerinin modüle edilebilirliğini

sorgulayan çalışmamızda, M1 ve sol-DLPFC uyarımının etkin kontrol (oksipital korteks) karşısında istatistiksel anlamı olan bir modülasyon bulamadık. Bunun nedeni, şiddetli ağrıda modülasyonun etki edebileceği bir model olabilir. Uyarım süresinin 5 dakika ve 20 dakikalık dinlenme dönemlerinin yetersiz olması düşünülebilir. Analizler için zenginleştirici bir veri kümesi de, etkin uyarımla ilgisiz alan karşılaştırmaya ek olarak sahte uyarım şemasının eklenmesi olabilir.

Baş ağrısı konusunda hazırlık çalışmalarımızı literatürdeki yayınlara dayanan bir derlemeyle yaptık [117]. Birincil baş ağrısının (tansiyona bağlı baş ağrısı ve migren) proflaksisi ağrı sıklığını azaltarak, hastanın yaşam kalitesini yükseltmeyi amaçlar. Kronik baş ağrıları ve migrenin fizyopatolojisindeki yeni bulgular, hastalığın tedavisinde farmakolojik uygulamalar dışındaki olasılıkları da, özellikle girişimsel olmayan beyin uyarımlarını da gündeme getirmiştir. Deneysel çalışmalar, çok çeşitli uyarı parametreleri ve endikasyonları içerse de, çoğunlukla birincil motor korteks (M1), birincil görme korteksi (V1) ve DLPFC'in anodal uyarımına dayanır. 20 dakika kadar, üç ila 12 seansta hergün veya gün aşırı yapılan uygulamalar her hafta veya her ay yinelenir. Dört haftalık tedavi sonrasında tüm çalışmalar olumlu sonuç göstermektedir. Bazılarında, 3-4 ay gibi uzun dönemli olumlu süreklilik de rapor edilmiştir.

Farmakolojik tedavi alamayan veya ilaca dirençli olan hastalar için tDCS uygulaması umut vaatmektedir. V1 alanının katodal uyarılması, büyük olasılıkla aşırı uyarılabilir görme korteksini ketleyerek etkin olmaktadır. M1 alanının anodal uyarımıysa, motor korteksi uyararak ağrı algısını azaltmalıdır. Kanıtlanmış ve yerleşmiş bir baş ağrısına karşı tDCS protokolü olmadığı için, büyük ölçekli ve çok parametrelili araştırma çalışmalarıyla optimal (en iyilenmiş) uygulama parametreleri belirlenmelidir [117].

### 4.3. HRV çalışması

Sağlıklı gönüllülerde motor korteksin anodal uyarılmasıyla, kalp hızı değişkenliği (HRV -Heart Rate variability) sahte uyarımla karşılaştırılmıştır.

Otonom sinir sisteminin çalışma bozuklukları bazı nöropsikiyatrik, kardiyovasküler ve diğer hastalıklarda klinik görünümüne önemli etki yapar. tDCS ile motor korteksin ve DLPFC uyarılmasının otonom fonksiyonlara etkisinin araştırılması literatürde artan bir yer almaktadır. Ancak bu çalışmalardan, özgül ve öngörülebilir sonuçlar elde edilmemiştir. Değişken sonuçlar, en uygun uyarım bölgesi ve uyarım değişkenlerinin belirlenmesi gereğine işaret etmektedir. Çalışmamızda, motor korteksin anodal uyarımı ile otonom işlevlerdeki değişimlere karşılık gelen HRV indislerini çözümledik [118]. Bu indisler, otonom dengenin sempatik veya parasempatik baskınlığa kaymasıyla değişir.

Nörofeedback (EEG-biofeedback, nöro geri bildirim) çalışmalarında, kaygı, depresyon, OKB gibi kortikal inhibisyona bağlı olan hastalıklarda sempatik etkinliğin arttığı bilinmektedir. Biyo geri bildirim uygulamalarında, otonom dengesizliği düzenlemek için alfa bandında (8-13Hz) güç yükseltme çalışmaları yapılmaktadır. Bu deneyimden çıkarak, 11Hz salınımıyla modüle edilmiş uyarı akımı seçildi.

Araştırmamızda 11Hz frekansta modüle edilmiş TDCS uyarımı, ve mastoid alana bağlanmış katot elektrot kullanıldı. 16 gönüllü ve sağlıklı denek üzerinde yapılan çalışmada, deneklere anodal uyarım ve sahte (sham) uyarım uygulandı. mtDCS uyarımı TessaNova aygıtı ile, tuzlu suya batırılmış 7cmx5cm boyutlarında sünger elektrotla vertekse (uluslararası 10-20 EEG sistemine göre Cz) anot bağlantısı ve sol mastoid alana da katot elektrotu arasında verildi (Şekil 4-9). Her denek, dengelenmiş ve rassal olarak anodal etkin uyarım ve sahte

uyarım aldı. Seanslar boyunca 10 dakika uyarı ve her kayıt arasında da 5 dakikalık ara verildi.

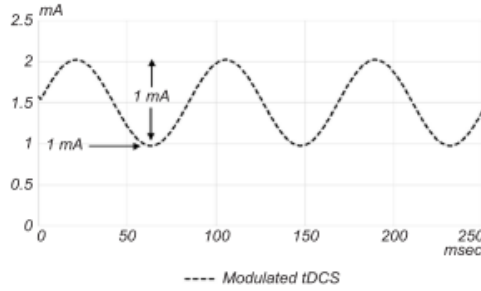


Fig. 2. Scheme of amplitude modulation of the stimulation current between 1 mA and 2 mA sinusoidally. The modulation frequency is 11 Hz.

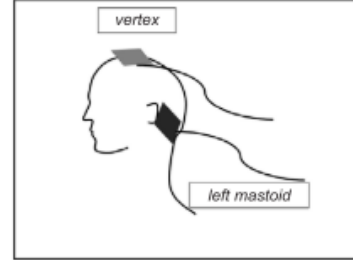


Fig. 1. The electrode configuration in tDCS. The anode was placed over the vertex (Cz), while the cathode was placed over the left mastoid.

#### Şekil 4-9: Uyarı dalga biçimi ve elektrot yerleşimi.

Yazılımı bu deney için güncellenmiş microCor telsiz EKG sistemi (Infron, Türkiye) kullanılarak, MakeLab'da S. Karamürsel'in SciLab altında yazdığı programla HRV (Kalp hızı değişkenliği) analizleri yapıldı. HRV, EKG kaydındaki ardışık R dalgalarının değişkenliğini gösterir. R-R ölçümleri için I derivasyonunu kullandık. Gürültü ve bozulmalar ayıklanarak, FFT (Fast Fourier Transform) tekniğiyle genlik spektrumları çıkarıldı. 10 dakikalık uyarı süresince, 20 saniyelik dönem ortalamalarıyla HRV bantları belirlendi. 40mHz-150mHz bandı, sempatik ve parasempatik etkinliğe karşılık gelen LF (Düşük frekanslı) salınımları, 150mHz-400mHz bandıysa parasempatik etkinliğe ilişkin yüksek frekanslı (HF) salınımları göstermektedir. LF/ HF oranıysa, kardiyak otonom işleve ilişkin bir belirteç olarak kullanılmıştır.

RM-ANOVA analizleri, HF, LF ve LF/HF oranı için anlamlı değişimler gösterirken (sırasıyla  $p < 0.0001$ ,  $p = 0.012$  ve  $p = 0.010$ ), HR (kalp hızı) bu koşullara bağlı anlamlı bir değişim göstermemiştir. Sahte uyarım ve temel veri arasında fark görünmezken ( $p = 0.927$ ), HF bandında etkin uyarım sırasında temel veri ve sahte uyarıma karşılık anlamlı yükselme (sırasıyla  $p = 0.002$  ve  $p = 0.007$ ) bulunmuştur. Kardiyak otonom işleve karşılık gelen LF/ HF oranı hem etkin hem

de sahte uyarı sırasında, temel veriye karşılık anlamlı düşüş göstermiştir (sırasıyla  $p=0.033$  ve  $p=0.018$ ). Tek kör sahte uyarı kontrollü çalışmamızda, hem etkin hem de sahte uyarı için LF/ HF oranının düşmesi, parasempatik baskınlığa işaret etmektedir [118]. Etkin uyarım sırasında LF/ HF oranının azalması, parasempatik etkinliğin artışı gösteren HF bandındaki güçlenmesinden doğabilir. Korteksin anodal uyarılması, elektrotu yakın motor korteks bölgesinde uyarı oluşturacaktır. Korteksten uzak, mastoid bölgeye yerleştirilmiş katot elektrodu da, verteksin (M1) uyarılmasının parasempatik etkinlik şiddetini artırmaya neden olurken, sempatik etkinliği ketlemediğini göstermektedir. TMS ile yapılan nöromodülasyon çalışmaları ise çelişkili sonuçlar göstermektedir. Literatürdeki araştırmalar, motor korteksin uyarılmasıyla otonom değişimlerdeki değişimi açıklamaktan uzaktır. Katot elektrodunun prefrontal korteksten uzak olması, bu bölgenin ketlenmesini zorlaştırmalıdır. O halde sonuçlarımız, yalnızca motor korteks uyarımına ilişkin olmalıdır. HF bandındaki güçlenme kardiyak vagal etkinlikteki artışla ilişkilendirildiğine göre, çalışmamızdaki HF bandındaki güç artışı parasempatik etkinlikteki artışın işareti olmalıdır (Şekil 4-10). Bu bulgular, kör araştırma koşullarının artırılması, uyarı frekanslarının optimizasyonu, sahte uyarı yöntemlerinin iyileştirilmesi ile daha kuvvetli sonuçlar verecek şekilde yeni araştırmalar için motivasyon sağlamaktadır. En uygun uyarı yöntemlerinin belirlenmesi otonom işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılacak protokollerin geliştirilmesi için gereklidir.

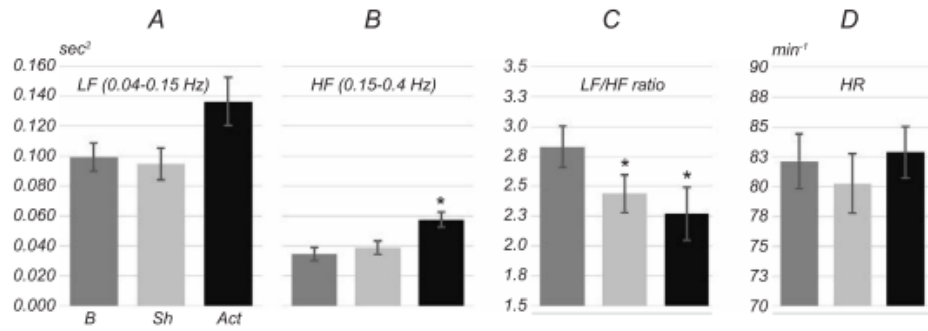


Fig. 3. Means for the low-frequency band, LF (A), high-frequency band, HF (B), LF/HF ratio (C) in the HRV amplitude spectrum and those for the heart rate, HR (D) under three different conditions (baseline, sham stimulation, and active stimulation, B, Sh, and Act, respectively). Asterisks indicate cases of significant differences ( $P < 0.05$ ) in comparisons with the baseline values.

#### Şekil 4-10: Uyarı koşullarına bağlı olarak kalp hızı değişimi [118].

#### 4.4. Epilepsi çalışmaları

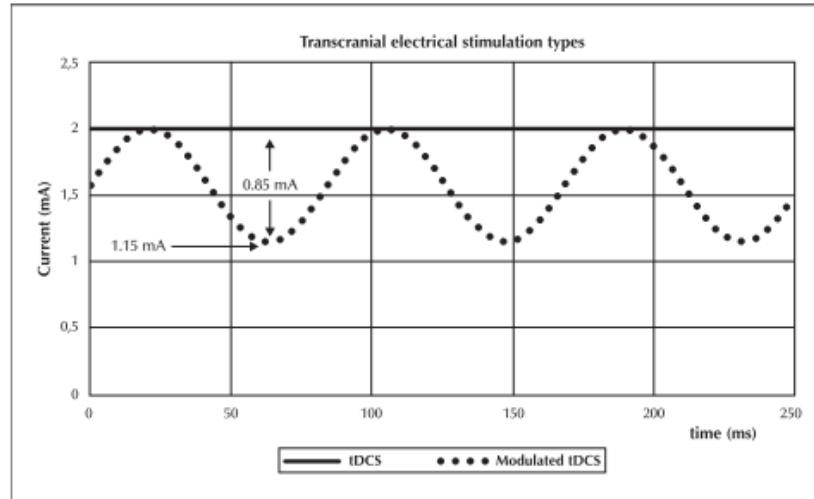
Nöroloji kliniğiyle yürüttüğümüz araştırmalarda, özellikle ilaca dirençli epilepsi olgularında tDCS uygulamasının etkinliğini sorguladık. Epilepsi nöbetleri paroksimal depolarizasyon kaymasıyla tetiklendiğinden, TMS (transkraniyal manyetik stimülasyon) ve tDCS gibi girişimsel olmayan beyin uyarımı yöntemleriyle kortikal uyarılabilirliği değiştirme teknikleri gözde araştırma yöntemleri olarak öne çıkmaktadır. Tamamlanan çalışmalar, hem ilaca yanıt vermeyen hipokampal sklerozlu mesial temporal lob epilepsisi (MTLE-HS), heterojen epileptik ensefalopati gösteren Lennox-Gastaut Sendromu (LGS), ve çocuklukta başlayan, beyin yarıküresinden birini tutarak ilerleyen ve hasarlayan Rasmussen ensefalitisi hastalarında tDCS uygulamalarını sınamıştır.

##### 4.4.1. Rasmussen ensefalitisi

Rasmussen ensefalitisi tanısı, klinik görünüm, beyin görüntüleme ve elektrofizyolojik ölçüm yöntemleriyle yapılır (Şekil 4-13). Çeşitli antiepileptik ilaçlar, bağışıklık modülasyonu sağlayan IVIg (intravenöz immunoglobulin), vagal sinir uyarımı (VNS) tedavide kullanılsa da, hasarlı yarıkürenin cerrahi olarak çıkarılması en etkin yöntem olarak bilinmektedir.

Çalışmaya katılan beş hastaya, katodal, anodal ve sahte uyarım protokolleri uygulanmıştır. Ardışık uyarı türleri, iki ay arayla uygulanarak,

önceki uyarım etkisinin etkisi uzak tutulmuştur. Hastalardan iki tanesine klasik DC katodal uyarım uygulanırken, ikisine de modüle edilmiş katodal uyarım (mtDCS) uygulanmıştır. tDCS akımı 2,0mA, mtDCS ise 1,15mA doğru akım üzerine bindirilmiş 0,85mA genlikli 12Hz frekansında sinüzoidal akımdır (Şekil 4-11).



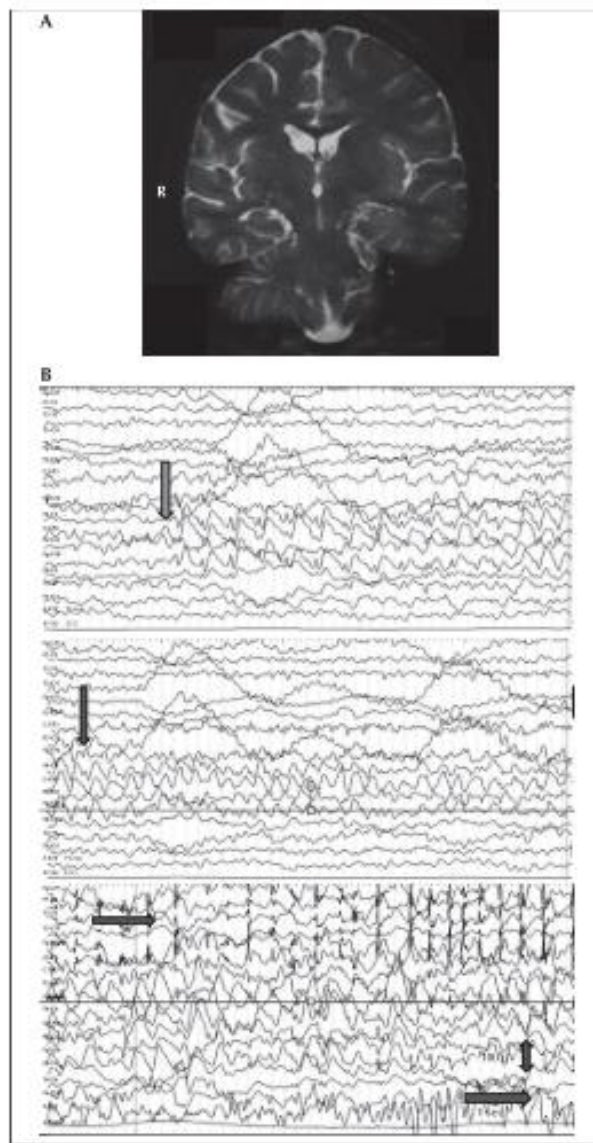
**Figure 1.** Two types of transcranial electrical stimulation. Transcranial direct current stimulation (t-DCS) and modulated transcranial direct current stimulation (mt-DCS) at 12 Hz. The offset current of mt-DCS was 1.15 mA and peak-to-peak current was 0.85 mA.

**Şekil 4-11: RE hastalarına uygulanan tDCS dalga şekilleri ve parametreleri [119].**

7x5cm<sup>2</sup> boyutlarında, tuzlu suda ıslatılmış sünger elektrotlar kullanılmıştır. Maksimum akım yoğunluğu 57µA/cm<sup>2</sup> ve 30 dakikalık uyarım süresince 1,03 C/m<sup>2</sup> yük yoğunluğu hesaplanmıştır. Modüle edilmiş akım için, RMS değerleriyle yaptığımız hesaplamada 50uA/cm<sup>2</sup> maksimum akım yoğunluğu ve 900C/m<sup>2</sup> yük yoğunluğu bulduk. Bu değerler, literatürde yayınlanan güvenli aralıktadır [44], [69], [71]. Aktif elektrotlar, EEG kaydıyla belirlenen en baskın epileptojenik odak üzerine yerleştirilirken, dönüş elektrodu kontralateral mastoid üzerine yerleştirildi (Şekil 4-12) [119].



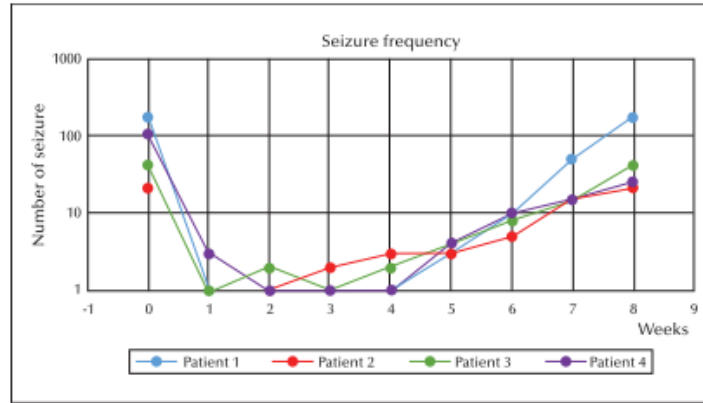
Şekil 4-12: tDCS uygulaması sırasında RE hastası.



**Figure 2.** (A) Typical coronal T2-weighted MRI finding of Patient 4 showing diffuse right hemisphere atrophy. (B) Ictal EEG of Patient 4 showed right fronto-central rhythmic 2-Hz spike-wave activity (arrow; upper panel) with build-up into 4-Hz rhythmic theta patterns (middle panel) during twitching of the left side of her mouth. Seizure activity then spread into the left hemisphere (lower panel). Filters: low frequency: 0.5; high frequency: 70 Hz; notch filter.

Şekil 4-13: RE anatomi ve elektrofizyoloji bulguları [120].

Anodal ve sahte uyarıma karşılık hiçbir iyileşme gözlenmezken, katodal uyarım sonrasında hastaların %80'inde %50'nin üzerinde nöbet sıklığında azalma izlendi (Şekil 4-14) [120].



**Figure 3.** Weekly seizure frequency after cathodal stimulation in four cases with temporary prominent decreases in seizure frequency. Each colour represents a patient. Note that Patients 1 and 2 had modulated and Patients 3 and 4 classic t-DCS. The fifth patient, who reported no change in seizure frequency, is not included.

#### Şekil 4-14: Katodal uyarım sonrasında hastalarda nöbet sıklığının değişimi [120].

Akım dozunu, literatürde yaygın kullanılan değerlerle ve güvenli sınırlar içinde olacak şekilde belirledik. Modüle edilmiş katodal uyarım için frekans seçimini, kortikal elektriksel etkinliği modüle etmekte kullanılan EEG biyogeribildirim çalışmalarına dayanarak yaptık. Nöbet bozukluklarını iyileştirmede, sensorimotor ritmini (SMR) artıran çalışmaların 12-15Hz arasındaki bandı seçilmiştir. Üst alfa bandında olan 12 Hz uyarım kullanarak, hem katodal doğru akımın epileptik odakta baskılayıcılığını kullanmak, hem de sinüzoidal değişen akımla korteksin baskılanmasını hedefledik.

#### 4.4.2. LGS

LGS tanısı almış 12 hasta ile yaptığımız çalışmada, 3 ardışık günde 30 dakika süreyle 2mA, 12Hz modülasyonlu anodal, katodal ve sahte uyarım uyguladık. Ancak, hastalardan yalnızca iki tanesinde nöbet sıklığında %50den fazla azalma oldu (Şekil 4-15). En uzun olumlu etki bir ay sürdü. Anodal uyarım ve sahte uyarımın iyileştirici etkisi görülmedi [121].

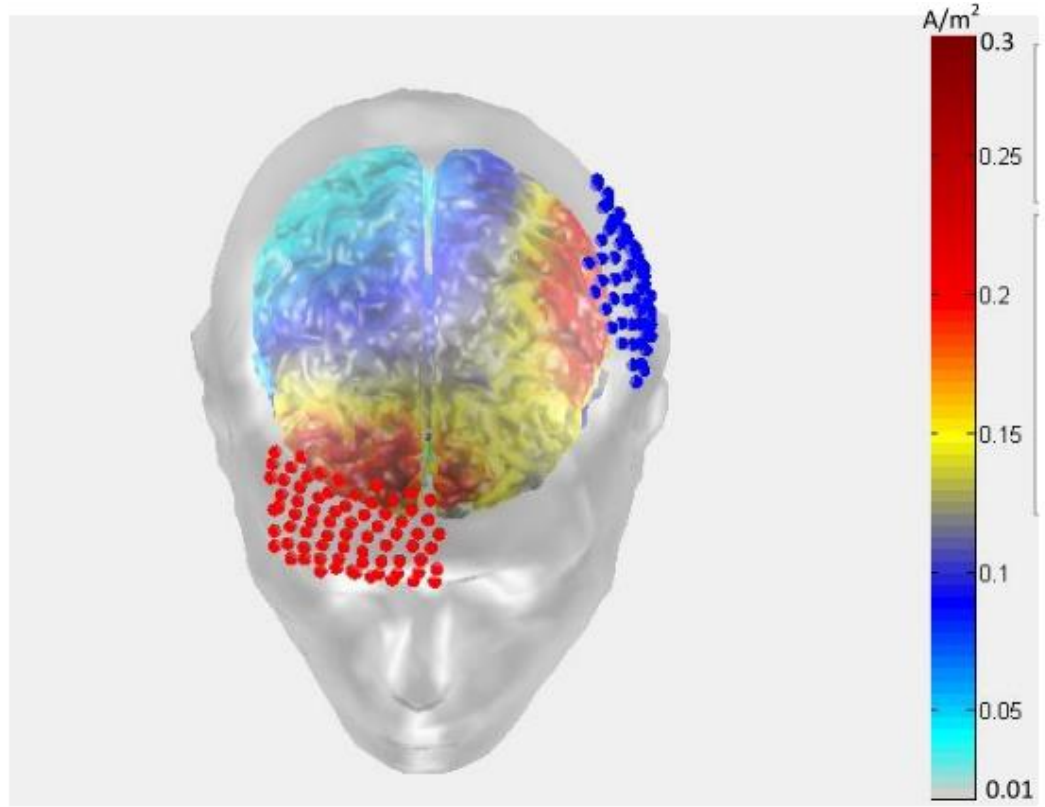
	LGS n:12 (%)	TLE-HS n:16 (%)	P value
Sex (F / M)	5 / 7	9 / 8	Ns
Age (mean±SD)	17.66±7.68	35±6.04	0.0001
Age at seizure onset (mean±SD)	1.33±0.47	13.87±7.70	0.0007
Seizure frequency before tDCS	562.25±807.515	13.68±12.59	N/A
Seizure frequency after tDCS	450.58±817.96	5.06±8.14	N/A
Number of patients with > 50 % seizure decline	2 (16.7)	13 (81.3)	0.016

Şekil 4-15: LGS hastalarında tDCS ile nöbet sıklığı değişimleri [121].

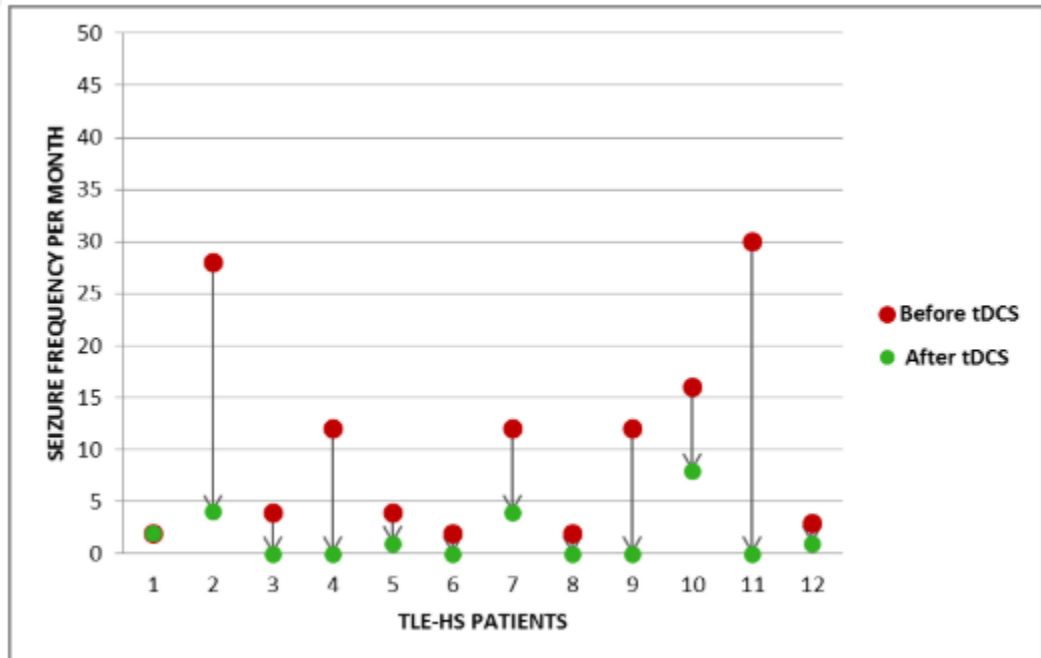
#### 4.4.3. MTLE-HS

Hipokampal sklerozlu meziyal temporal lob epilepsisi (MTLE-HS), ilaca dirençli nöbetlerle eşlenen en yaygın odaklı epilepsi sendromudur. Epilepsi odağı hipokampusu, parahipokampal irusu ve amigdalayı da içeren derinliklerde bulunur. Çoğu olgu ilaçlara yanıt vermediğinden, tedavide altın standart epilepsi cerrahisidir.

MTLE-HS tanısı almış 12 hastanın katılımıyla yaptığımız çalışmada, aktif ve sahte uyarım dengelenmiş ve rassal olarak iki ay aralıklarla tüm hastalara uygulandı. Aktif elektrot, MRI görüntüleme ve EEG haritalama bulguları kullanılarak patolojik olarak etkilenmiş HS tarafına (T3 veya T4) yerleştirildi. Dönüş elektroduysa, kontralateral supraorbital bölgeye yerleştirildi (Şekil 4-16). Tüm hastalara modüle edilmiş katodal doğru akım uyarımı verildi. Üst alfa bandında 12Hz sinüzoidal 2mA doğru akım 7cmx5cm saline batırılmış sünger elektrotlarla uygulandı. Araştırmaya katılan hastalardan 10 tanesinin nöbet sayısında %50den fazla azalma bulundu (Şekil 4-17). Hastaların altısı bir ay süresince nöbet geçirmedi. Sham uyarımına iki hasta olumlu yanıt verdi ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı [122].



Şekil 4-16: MTLE-HS hastalarında tDCS elektrotları yerleşimi ve kafa modeli [122].

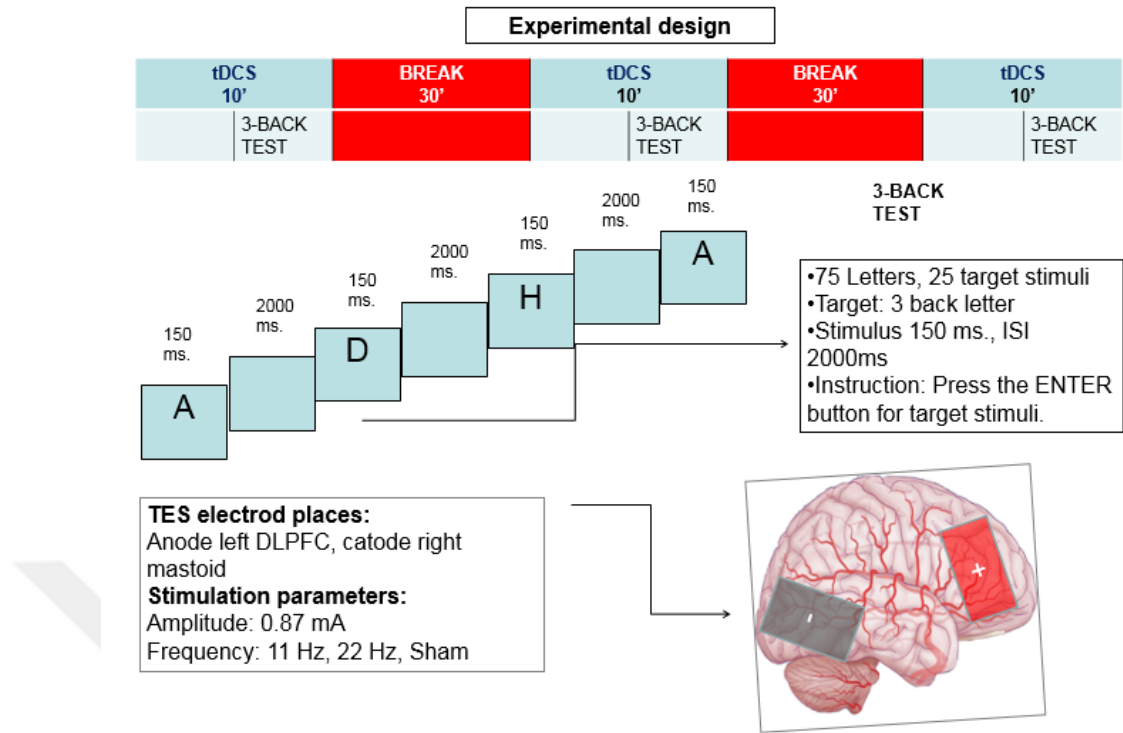


Şekil 4-17: MTLE-HS hastalarında nöbet sıklığı değişimi [122].

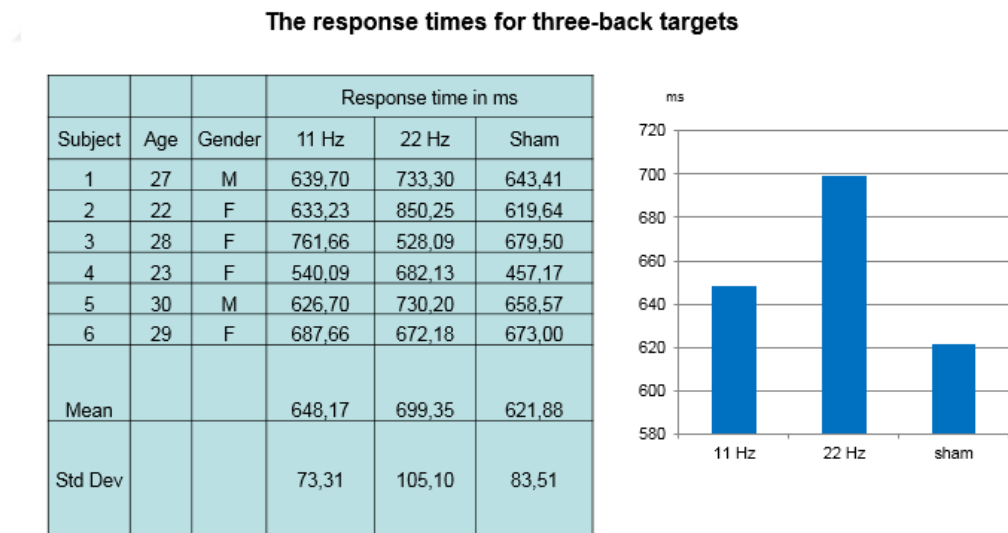
Optimal elektrot yerleşimi, uyarım frekansı, akım şiddeti ve yineleme protokolü henüz netleşmediyse de, mtDCS'nin katodal uygulamasıyla zorlu epilepsi olgularında ek bir tedavi seçeneği olarak kullanılabilceğini görüyoruz.

#### 4.5. Bellek çalışması

Çalışan bellek, bilişsel işlevler için kısa dönemli saklama ve veri düzenleyici olarak görev yapmakta ve dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) etkinliğiyle ilişkilendirilmektedir. DLPFC'nin modüle edilmiş anodal tDCS uyarımıyla, çalışan bellek üzerindeki etkisini araştırdığımız çalışmaya 6 sağlıklı gönüllü katıldı. 3-geri testi uygulayarak, çalışma belleğinin başarımını sınadık. DLPFC'ye etkin elektrot olarak anot, sağ mastoide de dönüş elektrodu yerleştirdik. Sahte uyarım, 0,87mA sinüzoidal akım 11Hz ve 22Hz frekansında rassal olarak uygulandı. Her 10 dakikalık uyarı döneminin 5. Dakikasında 3-geri testi ve uyarılar arasında 30 dakikalık aralar verildi (Şekil 4-18). Sonuçlar, DLPFC'nin anodal uyarımının çalışma belleğinde bir etkisi olmadığını gösterdi. 22Hz uyarımına yanıtlarda gecikme gözlemlendi (Şekil 4-19) [123]. Bu da, yüksek frekanslarda, anodal uyarımın çalışma belleğinin başarımında azalmaya neden olduğunu belirtebilir. Ancak örneklem sayısının küçüklüğü, artan anodal uyarım frekansının etkisine ilişkin kesin yargıda bulunmayı zorlaştırmaktadır.



Şekil 4-18: Bellek çalışması için deney tasarımı [123].

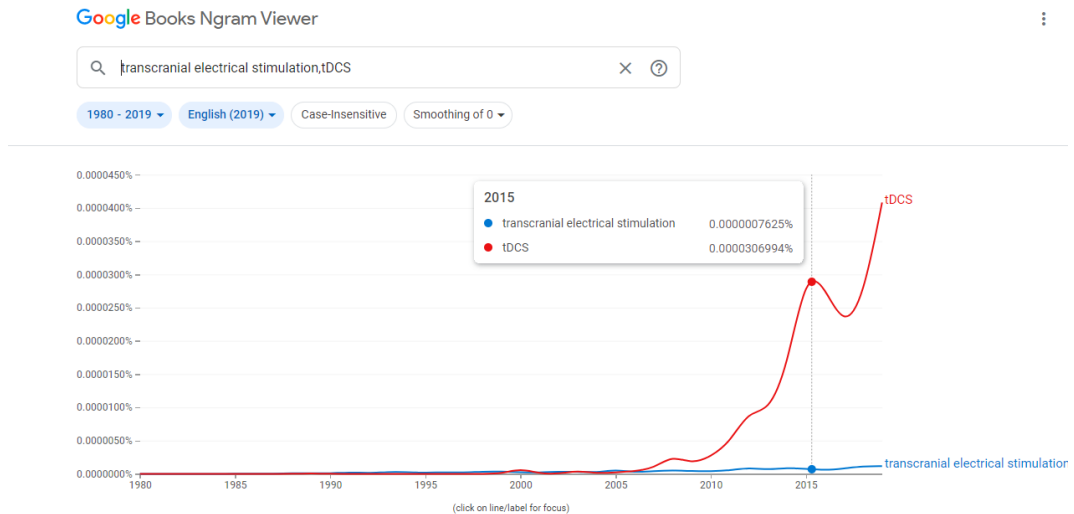


Şekil 4-19: 3-Geri ödevinde tepki süreleri [123].

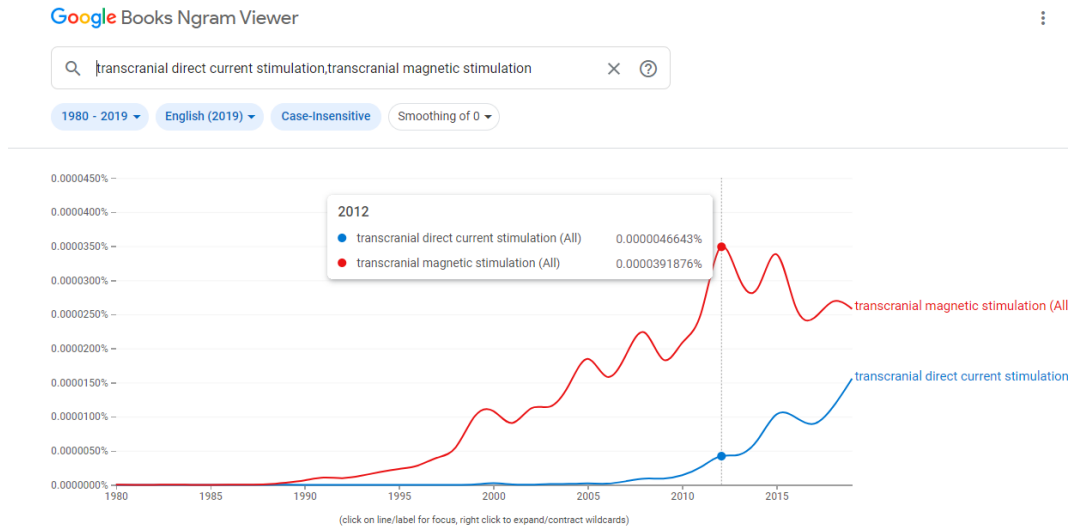
## 5. TARTIŞMA

Kiplenmiş doğru akım kullanarak kafatası geçişli beyin uyarımını (mtDCS) iyileştirmek, sinir dokusunun uyarılabilirliğini/ ketlenebilirliğini daha iyi denetleyebilme yöntemini araştırmak için yaptığımız çalışmalar, laboratuvar araştırmaları ve klinik araştırmalarla desteklenerek sonuçlanmıştır. Deneysel bulgular, mtDCS'nin etkisini sağlıklı gönüllüler ve hasta gruplarında göstermektedir. Bu çalışmaları gerçekleştirmek için, hedeflerimiz doğrultusunda özgün uyarım aygıtlarımızı tasarlayıp ürettik. Deneysel çalışma standartlarını iyileştirmek için ölçüm aygıtları tasarlayıp kullandık, deneylerin güvenilirliğini sıkıca denetleyebilmek için kör çalışmalar yapabileceğimiz aygıt ve yazılım geliştirdik ve deneylerimizde de kullandık.

tDCS uygulamaları ve araştırmaları sayısında zaman zaman ivmesi değişmekle birlikte 2010 yılından sonra yükselen bir artış görünmektedir. Bunun ipucu olabilecek bir veri grafiği Google nGram görüntüleyicide çizdirilmiştir (Şekil 5-1). Bunu karşılaştırmak için transkraniyal manyetik uyarıcı (TMS) sözcüğünün kullanım eğrisini referans almak içgörüyü artıracaktır (Şekil 5-2). GoogleTrends ile, TMS ve tDCS arama geçmişi de görüntülenmiştir (Şekil 5-3, Şekil 5-4).

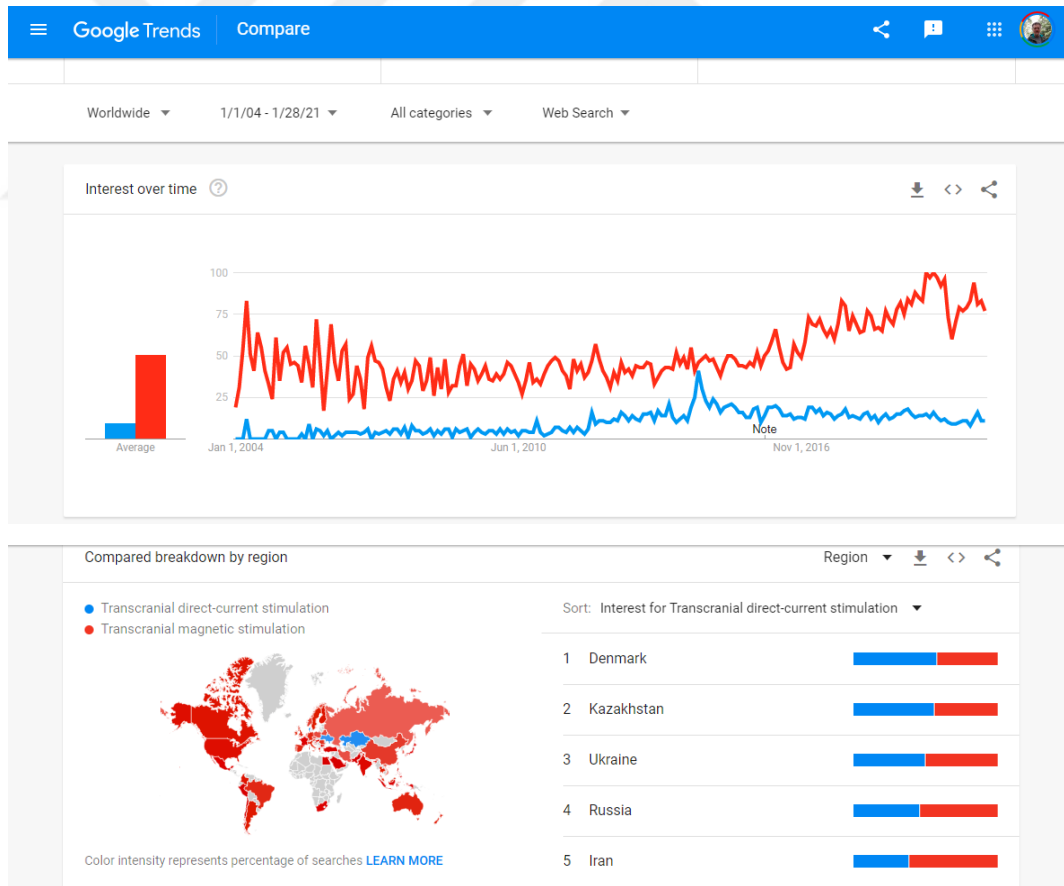


Şekil 5-1: Ngram görüntüleyicide tDCS sözcüğünün yıllar boyunca kullanımı.

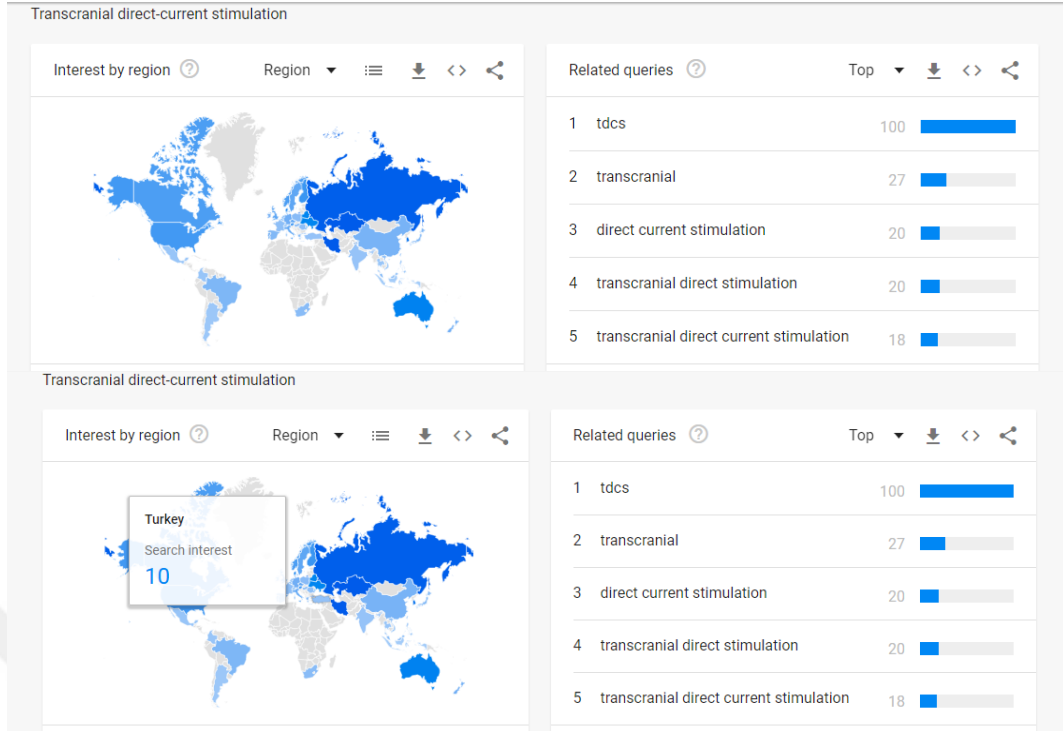


Şekil 5-2: Ngram görüntüleyicide tDCS ve TMS sözcüklerinin karşılaştırılması.

<https://books.google.com/ngrams>



Şekil 5-3 Google Trends ile tDCS ve TMS sözcüklerinin arama geçmişi.



**Şekil 5-4: Google Trends ile tDCS ve TMS sözcüklerinin coğrafi ilgisi.**

Friehs ve Frings'in çalışmasında [124], katodal tDCS uygulamasıyla SSRT (stop signal reaction time) değerinin arttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada tDCS uygulaması 20 dakika boyunca sağ DLPFC üzerinde 56mA/cm<sup>2</sup> katot akımıyla ve sol deltoid üzerinde anot elektroduyla yapılmıştır. Daha önce benzer deneysel koşullarda anodal uyarımla SSRT yanıtının kısaltıldığını gösteren çalışmaya göre, katodal uyarımdaki istatistiksel kesinlik daha küçük bulunmuştur. Yine de, katodal uyarımla, sahte uyarıma karşılık SSRT yanıtının yavaşladığını görebiliriz. Bu da bilişsel süreçlerde katodal uyarımla bir baskılamayı azaltma mekanizmasına işaret etmektedir. Bizim çalışmamızın sonuçlarıyla karşılaştırıldığında, bulgular birbirleriyle çelişmemektedir. Literatürde anodal uyarım çalışmaları daha çok görülse de katodal etkinin de beyin ve bilişsel mekanizmaları anlamak, gerektiğinde de sağaltımda kullanmak açısından önemi vardır. Çelişik literatür sonuçlarını, elektrik akımının odaklanma bölgesine, odaklanabilirliğine, deney kurgusuna bağlayan Friehs ve Frings yanıt baskı etkisinin sağ DLPFC beyin durumuyla ilintili olduğunu vurgulamaktadır.

Basit tepki süresi ölçümünde, eşikaltı değerde TMS ile motor kortekse uyarı verildiğinde görsel tepki yanıtının 20 ilâ 50ms arasında kısaldığı gözlenmiştir [110]. Bu çalışmada, duyulararası kolaylaştırmanın reaksiyon zamanındaki kısalmaya neden olduğu ileri sürülmüştür. Terao ve arkadaşlarının yorumları bu tür tepkisellikleri açıklamakta bir ufuk açmaktadır. Ancak, bilişsel başarımı anlamakta yeterli olmayacaktır.

Mannarelli ve arkadaşlarının serebellumun dikkat yönetimi işleviyle uyarıya yanıtları yönlendirmek ve hareket yanıtını baskılamak etkinliklerini katodal uyarımla sınıdıkları çalışmada [125] Go/ NoGo ödeviyle olaya ilişkin potansiyel yanıtlarında latans ve genlik değişimlerini değerlendirmiştir. tDCS uyarımı öncesi ve sonrasındaki OİP/ ERP yanıtlarındaki değişim, uyarıya yönelimi serebellumun düzenlediği ve hareket inhibisyon mekanizmasını da indirekt olarak etkilediğini belirtiyorlar. Ancak, tüm tDCS araştırmalarında olduğu gibi, uyarı odağı tanımlı yapmaktaki olanaksızlık, akım yollarındaki belirsizlikler, dozaj problemleri gibi nedenlerle ayrıntılı çözümleme yapmanın güçlüğü beliriyor. Ama tDCS uyarımıyla, ketleyen yanıt denetimi yapılabildiği ve anlamlı olarak ERP yanıtlarında da gözlemlendiği anlaşılıyor.

Ruffini ve arkadaşlarının sağ DLPFC ve sol DLPFC anodal tDCS uygulamaları ve sahte uyarımla karşılaştırdıkları çalışmada [126], hem DLPFC lateralizasyonunun etkisi, tDCS ile yönetsel işlevlerin modülasyonu araştırılmıştır. Davranışsal yanıtlar tepki süresi ile, nörofizyolojik yanıtlar da OİP ölçümleriyle alınmıştır. Sol DLPFC anodal uyarımı tepki süresini kısaltmış, P300 genliğini yükseltmiş ve N200 genliğini azaltmıştır. Bu sonuçlar, tDCS uygulandığındaki OİP taban yanıtlarıyla ilişkilidir. Çatışma içeren ödevlerde seçici algı, çatışma izleme ve yanıt baskılama yönetiminin sol DLPFC'nin tDCS uyarımıyla modüle edildiğini ve beyin durumuna da bağlı olduğunu ileri sürüyorlar.

Soltaninejad ve arkadaşlarının sol DLPFC tDCS uyarımı ile baskılayan kontrol modülasyonunu araştırdıkları çalışmada, Go/ NoGo ödeviyle davranışsal yanıtları sınımlardır [127]. Sol DLPFC'nin katodal uyarımının inhibisyon kontrolünü artırdığını ve doğru yanıtlarda kesinliği de arttığını göstermişlerdir. Sürecin çözümlenmesindeki büyük engel yine tDCS odaklarının belirsizliğidir.

Bu çalışmalar, tDCS uygulamasıyla beyin bilişsel süreçlerinde ve hareket denetiminde modülasyon etkisini hem tepki süreleriyle hem de nörofizyolojik karşılıklarıyla göstermektedir. Ancak bizim çalışmamız mtDCS kullanarak, tek yönlü akım salınımlarının seçici algı ve atılmalığa etkisini sorgulamaktadır. tDCS etkisinin araştırılmasındaki akım yoğunluğu, elektrot yerleşimi, uygulama süresi gibi temel değişkenlerin yanında, DC ofset değeri ve salınım frekansı da değerlendirilmelidir. Zaten deneysel sonuçlarda elde ettiğimiz, frekansa bağlı tepki süresi değişimi bu gereksinimi göstermektedir. Dokuyu modellerken karmal empedans değerlerini kullanmak, doku ayrıştırmasını ve katman modellerini daha gerçekçi yapmak ve yeni bir kafatası modelini daha doğru verilerle oluşturmak gerekecektir. Böylesi bir çabanın aslında, transkraniyal akımın frekansa bağlı olarak odaklanmasını, hatta dokuların seçici uyarılmasına destek olacağını da öngörebiliriz. Sinir örgülerinin ve gruplarının kendi salınım frekanslarına bağlı olarak mtDCS uyarımıyla nasıl etkileşeceği de bir araştırma konusudur.

Neto ve arkadaşlarının soğuk testi (Cold Pressor Test: CPT) ile yaptıkları ağrı çalışmasında, L-M1 ve L-DLPFC (F3) bölgelerinin anodal tDCS uyarılmasıyla ağrı eşliğinde anlamlı bir değişme gözlenememiştir [128]. Literatürdeki çelişik ve değişik sonuçlarla karşılaştırıldığında, klinik uygulamalarda görünen başarının belki de hedef doku dışında uyarılan bölgeler, belki de Bikson'un tanımladığı işlevsel hedeflemeye bağlamışlardır.

Stilling ve arkadaşlarının TMS ve tDCS ile baş ağrısının sağaltımını sistematik eleştiri derlemesinde [129], baş ağrısında tDCS'nin L-M1 (C3) ve L-DLPFC (F3) anodal uyarımı (katod sağ supra orbital (Fp2)) uygulamalarında yinelenen ve yüksek güvenilirlikte sonuçlar bulunamamıştır. Değerlendirdikleri 12 çalışmadan bir tanesi yüksek kanıtlar içermektedir, o da L-DLPFC'nin anodal uyarımında baş ağrısı şiddetinde azalma ve yaşam kalitesinde artışı L-M1 anodal uyarımına göre daha yüksek bulmuştur. DLPFC uyarımının ağrı baskılamadaki görünen başarısı, Ong ve arkadaşlarının meta çalışmasında [130] PFC'nin yalnızca yönetsel işlevler değil, ağrı yollarıyla da bağlantılı ve ağrı işlemede etkin olduğunu gösteren değerlendirmelerle uyumludur. Araştırmanın genel kanısı, nöromodülasyon teknikleriyle başağrısı sağaltımında rTMS'in en başarılı sonuç verdiğiidir. Diğer tekniklerin daha büyük örneklemlerle, daha güvenilir klinik araştırmalarla desteklenmesi ve kanıtlarının artırılması beklenmelidir.

Ayache ve Chalah'ın "migren için tDCS uygulamaları -uzun bir yolun başlangıcı" başlıklı yazısında [131], yine klinik değerlilikteki çalışmaların azlığı konu edilmiştir. tDCS ile migren sağaltımında M1, DLPFC ve oksipital bölgenin hem anodal, hem katodal hem de değişik dönüş elektrodu konumlarında başarılı sonuçlar bildirilmiştir. Bu, şaşırtıcı ve nedensellik kurmamızı engelleyecek kadar da karmaşık bir yapı oluşturmaktadır. Migreni kronik bir ağrı olarak gören araştırmacılar, ağrı matrisini hedefleyerek motor kortekste M1 bölgesini baskılamak isterken, fosfenler, fotosensitivite, haleler gibi görüngülerle de elektrofizyolojik olarak ilişkilendirilen oksipital korteksin baskılanmasını, ya da ağrıyla yönetsel bir sinir ağının parçası olarak DLPFC'yi uyarmak isteyen araştırmacılar da bulunmaktadır. Bu durumda, tDCS'nin ağrı sağaltımındaki yerini sorgulamalı ve bilimsel veri kümesinin güvenli artışını beklemeliyiz.

Bizim ağrı çalışmalarında sağlıklı gönüllülerde yaptığımız uygulamalar, ağrı eşiği ve duyu eşiğini birlikte araştırmayı hedeflemiştir. Motor korteks ve DLPFC uyarımında da ağrı üzerindeki etki ve duyu eşiğindeki değişimin hangi

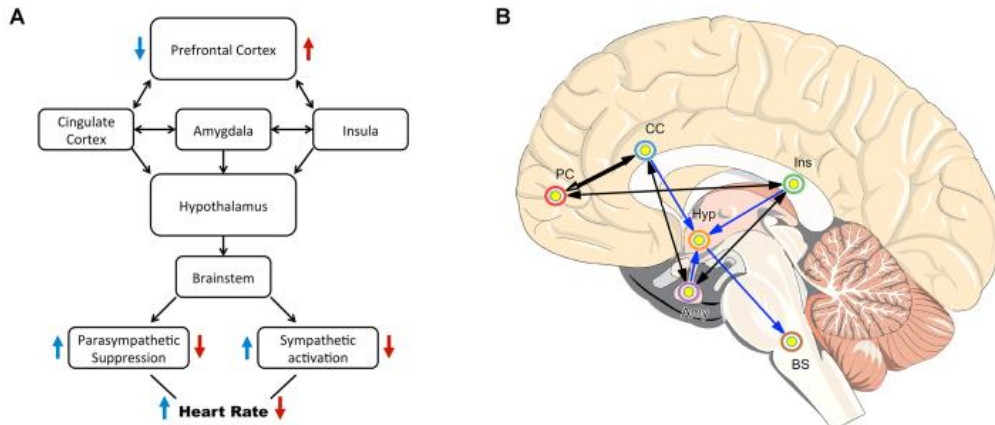
bölgeden kaynaklandığını anlamaya çalıştık. Ancak, çalışmalarımızda oksipital korteksteki etkin uyarıya karşılık DLPFC ve M1 uyarımında istatistiksel bir kanıt bulunamamıştır. Bu sonuçlarımız, aslında literatürdeki karmaşık sonuçlar ve bunların meta çözümlenmeleriyle uyumludur. Eğer ağrı modülasyonunda tDCS'nin bir başarı beklentisi olacaksa, daha geniş denek gruplarında, daha iyi tanımlanmış ağrı modalitelerinde ve belki de klinik değerlendirme kriterleri daha iyi belirlenmiş deneysel modellerle çalışmalar düzenlenmelidir.

Beyin ve kalp etkileşimine ilişkin, otonom sinir sisteminin düzenlenmesini anlatan bazı modeller olmasına karşın tDCS ile beyin uyarımının bu düzenlemeyi modüle ettiğini gösteren çalışmalar yeterince kanıt bulamamıştır [132]. Kalp hızı değişkenliğindeki bazı parametrelerin değişimi bir takım klinik bozukluklarla ilişkilendirilmekte, örneğin parasempatik etkinlikteki azalmalar kronik ağrıya işaret etmektedir. O halde, otonom düzenlemede sinirsel modülasyonun etkinliği gösterilebilirse, HRV değişimleri düzenlenebilir ve karşılık gelen klinik bulgularda da iyileşmeler sağlanabilir. Bu hipotez elbette nedensellik sorunlarını da gündeme getirmektedir. Yine de, HRV parametrelerinin modülasyonu, tDCS'nin otonom sinir sistemini kontrol edebileceğini göstermesi açısından önemli olmalıdır. HRV modülasyonunu sağlayabilmek için beyin uyarımı için montaj ve uyarı parametreleri başlangıç sorularıdır. İlk olarak beynin hangi bölgesinin uyarı hedefi olarak belirlenmelidir. Kalp ritminin düzenlenmesi için sinir sisteminin etkinlik modelleri hala sorgulanmakta ve iyileştirilmektedir.

Salınımların düzenlenmesinde yer alan kaynakların özgül salınım frekansları toplam kontrol için de bilgi vermektedir. Bunlardan biri, 0,1 Hz baskın frekansla insan arteriyal kan basıncı ve kalp hızında gözlenen Mayer dalgalarıdır (M-dalgaları). Bu dalgaların beyindeki salınım kaynaklarına ilişkin yeni bir bulgu, singulumu işaret etmektedir. Hemodinamik ve kalp hızı osilasyonlarındaki 0,1Hz frekansında evre eşleşmesiyle sinirsel ve damarsal

salınım etkinliklerinin senkronizasyonunu ve modülasyonunu sağlayabildiği de anlaşılmaktadır [133].

HRV, allostatik yüke karşılık kardiyak uyumunun bir göstergesi diye tanımlanabilir. Girişimsiz beyin uyarımı teknikleri ve bilişsel ödevlerle, kalp hızı gibi otonom sinir sistem etkinliğini düzenleyen beyin bölgelerini modüle ettiği düşünülen prefrontal korteksin HRV üzerinde etkili olduğunu gösterilse de, her beyin durumunda bu uyarı etkili olabilir mi, kalıcılığı ne kadar sürer gibi sorular hala yanıtızdır [134]. Parasempatik ve sempatik sinir dallarının kortikal-subkortikal yolları prefrontal korteksi, anterior singulate korteksi, insula, hipotalamus ve beyin sapını da içerir. Dolayısıyla, prefrontal korteksin etkinliğindeki değişim, ilişkideki beyin yapılarının tepeden aşağıya doğru etkilenerek HRV'yi değiştirebilecektir [135]. Prefrontal korteksin hiperaktivitesi, amigdala da sempatik uyarın devrelerini baskılayarak otonom düzenlemeye giden çıkışlar aracılığıyla sempatik etkinliği düşürecek ve parasempatik baskılamayı da azaltarak kalp hızında yavaşlamaya neden olacaktır (Şekil 5-5).



**Fig 1. Neurovisceral integration model.** (A) Simplified depiction of the neurovisceral integration model described by Thayer and Sternberg [1]. (B) Brain regions relevant to the neurovisceral integration model. PC, prefrontal cortex; CC, cingulate cortex; Hyp, hypothalamus; Ins, insula; Amy, amygdala; BS, brainstem.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0181833.g001>

### Şekil 5-5: Nöroviseral entegrasyon modeli [132].

HRV modülasyonunu araştırdığımız çalışmada, motor korteksin (M1) uyarımıyla parasempatik sistemdeki değişimleri gözledik. M1 anodal

uyarımında, literatürdeki protokolden farklı olarak, 11Hz DC salınımla mtDCS uyarımı mastoide yerleştirilen katot/ dönüş elektrodu ile tamamlandı. Bu uyarım parasempatik etkinlik şiddetini artırırken sempatik etkinliği baskılamamıştır. Literatürde M1 uyarımının HRV yanıtlarına etkisi çelişkili ve yetersizdir. Uyarı koşullarının ve protokollerin iyileştirilmesi, en uygun uyarı yöntemlerinin ve mtDCS için optimum frekansların belirlenmesiyle otonom işlev bozukluklarının tedavisinde kullanılması araştırılabilecektir.

Nörolojide epilepsi hastalarının tedavisinde tDCS araştırmalarının sayısı artıyor. Yang ve arkadaşlarının 2019'da yayınladıkları üç merkezde çift kör rassallaştırılmış sahte uyarı kontrollü çalışmada 82 denekte tDCS uygulamasının ilaca dirençli fokal epilepsi nöbetlerine etkisi araştırılmıştır. Her hasta grubunda nöbet sıklığında 28 günden uzun kalıcı azalma gözlenmiştir [136]. Epileptojenik bölgenin EEG kayıtlarıyla belirlenmesinden sonra, odak bölgesinin EEG elektotları ortasına tDCS elektrodu bağlanarak, kontralateral bölgedeki anot/ dönüş elektroduna göre katodal uyarı verilmektedir. Katodal uyarımla, epileptik odağın baskılanması hedeflenmektedir. Barraza ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda epilepsi tedavisinde başarılı sonuçlar gösterilmişti. Yayınladıkları bir olgu çalışmasında, ilaca dirençli frontal kortikal displaziye bağlı yüksek frekanslı (günde 15 kadar) nöbet geçiren hastalarının, yedi seans tDCS uygulaması sonrasında bir yıl boyunca ayda bir kez nöbet geçirdiğini anlatmışlardır [137]. Epilepsi araştırmalarında, bu tür yüksek başarımlı sonuçlar oldukça etkileyicidir.

Genellikle hasta üzerinde araştırma çalışmaları küçük gruplarla ve zorlu hastalık koşullarında yapıldığı için, uyarı parametrelerinin sınanması, uyumlu karşılaştırmalar yapılması güç olmaktadır. Büyük gruplarla ve iyi tanımlanmış deneysel parametrelerle yapılan çalışmaların klinikte yararlanıma katkısı daha çok olacaktır.

Fregni ve arkadaşları, 2016'da mesial temporal lob epilepsisi ve hipokampal skleroz (MTLE-HS) hastalarında kontrollü ve sahte uyarımlı deneysel çalışmada 28 denekte katodal tDCS uyarımı sonrasında uzun dönemli nöbet frekansı azalması göstermişlerdir [138]. Çoğunlukla ilaca yanıt vermeyen MTLE-HS hastalarında, cerrahi tedavi ve gömülü nörostimulatör yerleştirme de pek az başarıyla sonuçlanmaktadır. tDCS uygulamasından sonra, daha başarılı ve üstelik uzun dönemde de etkinliğini sürdüren uygulamalardan biri olan bu çalışmada iki ay boyunca %50'ye varan nöbet sıklığında azalmalar istatistiksel olarak doğrulanmıştır. Nöroloji kliniği ile yaptığımız epilepsi çalışmalarında, değişik tDCS modalitelerini kullandık. Akım dozu literatüre uyumlu ve araştırmalarla kanıtlanmış düzeylerde tutulmuştur. Karşılaştırmalarımızda, modüle edilmiş tDCS uygulamasını EEG biyogeribildirim çalışmalarında kortikal elektriksel etkinliği modüle etmek için kullanılan sensorimotor ritmini artıran frekanslarda yaptık. Anodal ve sahte uyarıma karşılık olumlu iyileşme yanıtı, yani nöbet frekanslarında azalma görmedik. Ancak katodal uyarım sonuçları, epilepsi uygulamaları için umut verici ve literatürdeki bulgularla uyumludur. Tüm diğer uygulamalar ve araştırmalardaki ortak sorunların çözülmesi (elektrot yerleşim iyileştirmesi ve konumlaması, uyarı frekansı, akım şiddeti ve uygulama protokolü ve dozajı) zorlu epilepsi olgularında ek tedavi seçeneği olarak mtDCS'nin kullanılabilmesini sağlayabilir.

Pribram ve Miller'in 1960'da tanımladığı "çalışan bellek" (working memory) kavramı, geçici olarak bilgi saklayabilen sınırlı kapasiteside bilişsel bir sisteme karşılık geliyor. Kısa dönemli bellekten farklı olarak, çalışan belleğin saklanan bilgi üzerinde işlemler yaptığı da varsayılıyor. Çalışan bellek, duyguduruma ve fizyopatolojilere bağlı olarak da işlev ve kapasitesini değiştirebilir. tDCS ile, çalışan belleğe etki mekanizmalarını araştırmak bu nedenle çekicidir. Çalışan bellek performansının testi için n-geri testi kullanılarak tepki süresi ve doğruluk oranı başarımlı ölçümü değerlendirilir. Strese bağlı

olarak çalışan bellekteki değişimler prefrontal korteksin etkileşimine bağlanıyor [139], [140], [141]. Sol DLPFC anodal uyarımıyla çalışan bellek modülasyonunu araştıran çalışmalar, çok uyumlu ve yinelenbilir sonuçlar sunmamıştır. Bunun bir nedeni, elektrot montajı, uyarı dozajı, hipotezlerin çeşitliliği olabilir. Diğer uygulamalarda olduğu gibi, bilişsel ödevlerle beyin modülasyonu arasındaki ilişkinin tanımlanması daha kesinleşmiş protokoller, sınanabilir deneysel yöntemlerle araştırmaların çoğalmasını gerektiriyor.

Frings ve Friehs'in yayınladıkları, ayrıntılı ve kapsamlı bir deneysel düzenekle 59 denekte yaptıkları stres ve beyin uyarımının stres altında çalışma belleğine etkisini sorguladıkları çalışmada soğuk banyo stres yanıtları HRV ile, tükürükte kortizol seviyesiyle, n-geri testiyle çalışan bellek performansı ölçülmüştür. tDCS uyarımı sol DLPFC anot, deltoid katot arasında uygulanmıştır. Böylece, anodal uyarımın kesinliği vurgulanmıştır. Ancak deney sonuçları beyin uyarımının stres yanıtlarına ve çalışma belleğine bir ilişkiyi kanıtlayamamıştır. Yazarlar da, daha gürbüz ve kapsamlı deneysel çalışmalar gerektiğini belirtmiştir [141].

Nikolin ve arkadaşları, tDCS dozajının sağlıklı gönüllülerde çalışan bellek üzerine etkisini araştırdıkları çalışmada, 100 sağlıklı gönüllü denekte n-geri testi ile başarımları sınımladılar. EEG ile OIP ölçümleri de yaptıkları çalışma, tDCS akım şiddeti ve çalışan bellek modülasyonuna ilişkin bir bağıntı gösterememiştir. tDCS uyarımı solDLPFC anot ve sağDLPFC katot olacak şekilde verilmiştir [139]. Deldar ve arkadaşlarının ağrı ve bilişsel süreçlerin etkileşimine ilişkin kuramsal öngörülerden yola çıkarak yaşlı popülasyonda ağrının baskılanması ve çalışan belleğin güçlendirilmesini sınımladıkları çalışmada, 15 yaşlı gönüllüde elektriksel ağrı uyarımına karşılık n-geri testindeki başarımları ölçülmüştür. Bu çalışma, sağ deltoiddeki katota karşı solDLPFC'nin anodal uyarımı modülasyonunun ağrı baskılama ve çalışan bellek başarımlarını artırdığını göstermektedir [140]. Ancak bu

iyileşmenin kalıcılığı ve iyileşmenin daha da belirginleştiği koşulların belirlenmesi, doğruluğunun artması beklenmelidir.

Güncel literatürdeki çalışmalar, çalışma belleğinin modülasyonunu sınamakta daha güçlü deneysel kanıtlar ve daha ayrıntılı çözümler içermektedir. Ancak hala beklenen yanıt kesinliğine ulaşamamıştır. Bizim çalışmalarımızda DLPFC anodal uyarımının çalışma belleğinde bir etkisi gözlenememişti. 22Hz DC modülasyonla mtDCS uyarımı da ancak yanıt gecikmesi oluşturmuştur. Yine deneysel kurgunun güçlendirilmesi, hipotezlerin belki de sadeleştirilmesiyle daha çok deneysel veri gerektiği sonucuna varabiliriz.

Bu teze konu olan araştırma çalışmalarını belirlerken, uyarı tekniklerini ve fizyolojik etkileşim mekanizmalarını gözden geçirdik. Beyin uyarımı için gerekli temel giriş bilgisi, uyarımın elektrofizyolojisi, elektriksel uyarım elektrotları, elektriksel beyin uyarımının fiziksel kuralları hakkındaki derleme makalelerinde de bu bilgiler ayrıntıyla yayınlanmıştır [142], [143], [144], [145]. Beyin elektrofizyolojisi konusundaki literatürü, kendi araştırmalarımızı ve özellikle de EEG tabanlı biyogeribildirim çalışmalarına dayanan beyin kafatası üzerine elektriksel yansımalarını ele alan çalışmaları tartışarak Prof. Sacit Karamürsel'in önerisiyle, araştırmamızı, özellikle doğru akımın modüle edilerek beyni uyarması üzerine yoğunlaştırmaya karar verdik. Bu, literatürde araştırılmamış bir yöntemdi. Beyin uyarımı için özgün bir yöntem ve araştırma konusu olarak bilimsel literatüre katkıda bulunacağını düşündük.

Araştırma varsayımımıza göre, kiplenmiş doğru akımla kafatası geçişli elektriksel beyin uyarımı, doğru akım bileşeniyle sinir ağlarının uyarılabilirliğini değiştirirken, modülasyon frekansıyla da bu ağların etkinliklerini ilgili salınım bandında zorlayabilir. Elektriksel uyarımı bu salınım frekansından etkilenecek

sinir gruplarını hedefleyecek özelliklerde seçmek, duyarlılığı ve etkiyi iyileştirecektir [144].

tDCS aygıtları temelde basit, yükselme denetimi içeren akım denetimli aygıtlardır. Literatüre giren yeni aygıt arayışları arasında klinikte kullanılmayan, ama araştırmalarda akım şiddetinin etkisini belirlemek için gerekli olan yüksek akım tasarımları denekler üzerinde kullanılmaktadır. Bu araştırmalar, 4mA sınır değerine ulaşan akımların derideki etkisini, deneklerde oluşturduğu rahatsızlığı ya da beklenmeyen etkileri sorgulamaktadır. Ayrıca, deri elektrot arayüzünün akım bağıntısını doğrusallaştırmak için algoritmaları ve akım denetimcilerini geliştirmek gerekmektedir [146]. Kronik hastalıklarda, örneğin fibromiyaljiye tDCS uygulamasını evde yapabilmek hastalar için büyük rahatlık olacaktır. Bu durumda, aygıtların hem az güç tüketmesi, hem kullanımının kolay ve hatasız uygulama parametreleri içermesi, doz aşımı ve yanlış kullanımı engelleyecek güvenilirlikte olması önemlidir [147]. Popülaritesi artan evde bakım ve teletıp uygulamalarıyla birlikte, tDCS'in klinik kullanılabilirliği kabul gören hastalıklarda evde kişisel kullanımı artacaktır. Bu tür gereksinimlere yönelik aygıt ve gömülü protokol çalışmaları da literatürde yer almaktadır [148], [149].

Aygıt tasarımı konusunda literatürdeki çalışmalar, tDCS aygıtının TMS'le tümleştirilmesi [150], değişik akım kontrollerinin yapılması veya minyatürizasyonu konularında görünüyor. Algoritma tasarımı, yazılım geliştirme, akım kaynaklarının iyileştirilmesi genellikle zayıf ya da yetersiz şekilde ele alınıyor. Adaptif akım kontrolü gibi [151], aslında elektrot deri arayüzünde enerji tüketimini iyileştirecek, doku zararlarını azaltacak yöntemler aramak da gerekecektir. Ancak, bu izlenimi verse de, enstrumantasyon çalışmalarından çok güvenilir tasarım örnekleri bulması güç görünüyor. Bikson grubunun tDCS aygıtlarının güvenliği, doku ve elektrot etkileşimi konusunda yaptıkları ayrıntılı ve ciddi çalışmalar yanında, yeni uygulamalar için enstrümantasyon çalışmalarından biri de tDCS ve fMRI entegrasyonudur [152].

Fonksiyonel manyetik rezonans görüntülemesiyle tDCS uygulamaları zenginleşecektir. Elektrot montajı/ konumlandırması için işlevsel alanların belirlenmesi, uyarımın öncesi ve sonrasında yerel etkinliklerin ve uyarı alanlarının etkinliklerindeki değişim gözlemlenebilir, değişimler sinir ağları ölçeklerinde yorumlanabilir.

Modüle edilmiş bir elektriksel uyarıcının eksikliği yanısıra, doku karakterine uygun, güvenli sınırlar içinde kompiyans gerilimi üreten, sınır değerlerin iyi denetlenmesine, akım yükseltimi ve düzgün sönüm gösteren bir aygıtın tasarımı deneysel kurgularımız için gereklidir. Bu amaçla da literatürde söz edilen tDCS aygıtlarından farklı tasarımlar ve aygıt üretimlerini yaptık. Geliştirmesini sonlandırdığımız TESsaNova, 0-4mA arasında akım şiddeti ayarlanabilir çıkış veren ve gerilim kompiyansı 18V olan iyileştirilmiş özelliklere sahip bir mtDCS aygıtıdır. Modülasyon derinliği ve frekansı ayarlanabilir, kullanıcının LCD ekrandaki bilgilerle ayar yapabildiği, geri bildirim aldığı bu doğru akım uyarıcısı, gömülü mini OLED osiloskop ekranından da uygulanan akımın zamansal değişimini gösterir.

tDCS uygulamalarında istatistiksel doğrulamaları yapmak ancak kör çalışmalar yapmakla sağlanabilir. Yakın dönemdeki tDCS araştırmaları, bunu zorunlu kılmaktadır. Daha önce de tartışıldığı gibi, kör çalışmalardaki sorunlardan biri, uyarımın yokluğunu deneklerin algılamasıdır. Sahte uyarım bunu önlemek için kurgulanmıştır. Deney başlarken artan akım, uyarım etkisi oluşturmayacak kadar kısa sürede azalarak kesilir. Böylece derideki kaşınma hissi oluşturulur. Ancak, yeni araştırmalar buna rağmen deneklerin uyarımın gerçekliğinin farkına vardığını göstermiştir. Learmonth ve arkadaşlarının düşük akımlı uyarıda 32 denekte [153], Mittner ve arkadaşlarının 192 denekte yaptıkları çalışma [154] yükselme -kısa uyarım- sönümlenme sahte uyarısının körlemede çok başarılı olmadığını göstermektedir. Fonteneau ve arkadaşları makalelerinde [155], sahte uyarım tekniğinin kör ve denetimli deneylerde gizli bir değişkenlik

kaynağı olabileceğini ve hala sorunlu olduğunu ileri sürmüşlerdir. Bilişsel, nörofizyolojik ve klinik tDCS çalışmalarında yinelenebilirlik ve güvenilirliği artırmak için daha iyileştirilmiş sahte uyarı ve körleştirme tekniklerine gereksinim olduğunu vurgulamışlardır. Sahte uyarı ve kör çalışma protokollerini uygulayabilmek için donanım yetersizliği ve uyumsuzluğu da vardır. Araştırmada kullanılan bazı aygıtlar kendiliğinden sahte uyarı üretebilir, kör çalışma protokolü oluşturabilirken bir çok aygıt bunu sağlayamaz. Ayrıca, çok körlü uygulamalarda yetersiz anahtarlar ve anahtar paylaşımı da olabilir. Bir diğer sorun da, elbette, sahte uyarımın gerçekten ayrıştırılma problemi. Daha iyi sahte uyarı verebilmek için önerilerden biri, çok elektrotlu montajda akımın kısa yoldan yakın elektrotlarla paralelleştirilmesidir. Böylece derideki hisler korunmuş olmakla birlikte beyindeki akım şiddeti çok düşük olacaktır [156]. Menardi ve arkadaşlarının önerdikleri bu yöntemin daha başarılı sahte uyarı vermesi beklenir. Ancak iki elektrotlu alışlagelmiş tDCS uygulamalarında kullanılması olanaksızdır.

Sahte uyarım verebilen ve çift kör araştırmalarında kullanılmak üzere bir dış aygıt tasarladık. Bu aygıt, herhangi bir tDCS aygıtının çıkışına bağlanabilir, ek bağlantılara gerek duymaz. Geliştirdiğimiz bir bilgisayar yazılımıyla kör çalışma için kontrol kodları üretilir. Bu kodlar sahte uyarı aygıtına girilerek deneyin sahte ya da gerçek uyarıyla yapılmasını araştırmacıların bilgisi olmadan sağlar. tDCS aygıtı akım vermeye başladığında bunu algılayarak, yükselen akıma izin verir, çözülmüş koda bakarak uyarı sahte olacaksa kısa bir süre sonra akımı paralel bağlı bir dirence aktarır. Deney sonunda yine yolu açarak akımın sönmesini sağlar. Sistemin ayrıntıları ilgili bölümde verilmişti. Bu donanım ve yazılım, yalnızca kendi tasarladığımız mtDCS aygıtlarında değil, tüm tDCS aygıtlarında kullanılabilir. Bu yönüyle de özgün ve tDCS araştırmalarına katkıda bulunabilecek bir tasarımdır. Kör çalışma protokollerini yüksek gizlilikte gerçekleştirmeyi uyarıcı aygıtlardan bağımsız olarak sağlayabilmektedir. Bu

aygıt, daha ilerideki aşamalarda, Prof. S. Karamürsel'in önerisi olan ikili tDCS elektrotlarının kısa devre edilmesini sağlayacak bir paralel elektrot iletkeni kullanarak iyileştirilmiş sahte uyarı vermeye de hazır donanıma sahiptir.

Yaptığımız çalışmalar, geliştirdiğimiz aygıtlar ve uygulamalarını değerlendirdiğimizde, tDCS ve mtDCS uygulamalarının yaygınlaşabilmesi, kliniğe taşınabilmesi için etkinliğinin daha güvenli ve kapsamlı deneylerle kanıtlanması gerekmektedir. Reaksiyon sürelerindeki modülasyon, epilepsideki başarılı sağaltım sonuçları elbette araştırmaya değer ve umut vaatmektedir. Bunların da kullanılabilirliği, çok merkezde ve istatistiksel olarak da kanıtlanmış deney sonuçlarına hala muhtaçtır. İlaç kullanımı dışında, sinir sisteminin elektriksel sağaltımı, sinir sisteminin etkinliğine bağlı fizyopatolojilerin iyileştirilmesi, beyin etkinliğinin anlaşılması için nörofizyolojik çalışmaların düzenlenmesi elektriksel ve fiziksel diğer uyarı mekanizmalarının (ses, ışık, ısı, elektromanyetik alanlar ve dalgalar) kullanılmasını öngörüyor. Bu hem daha kullanışlı, hedefle daha etkileşimli bir denetim mekanizması olacaktır.

Bu tez kapsamında, hedeflediğimiz adımları ve çalışma programını tamamladık. Kafatası geçişli elektriksel uyarı yöntemi için yeni bir teknik önerdik. Bu amaçla gerekli uyarıcı aygıtları tasarlayıp ürettik. Denetleme ve çözümleme yazılımları geliştirdik. Beyindeki elektriksel alan dağılımlarını modellerle hesapladık. Deneysel protokller üzerine iyileştirmeler yaptık, çift kör çalışma için teknikler ve algoritmalar geliştirdik. Bunları hem temel sinirbilim çalışmalarında hem de klinikte nöroloji çalışmalarında kullandık, araştırma çalışmaları yaptık.

Bu aşamadan sonra, beyin uyarım tekniklerine ilişkin yeni modaliteleri çalışmak (ses ötesi, optogenetik/ radyogenetik, fotonik uyarım), klinik uygulamalarda daha gürbüz araştırmalar yapmak araştırma grubumuzun hedeflerinden olacaktır.

## KAYNAKLAR

- [1] M. A. Nitsche and W. Paulus, "Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation," *J. Physiol.*, vol. 527, no. 3, pp. 633–639, 2000.
- [2] C. . A. . Terzuolo and T. . H. . Bullock, "Measurement of Imposed Voltage Gradient Adequate to Modulate Neuronal Firing," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 42, no. 9, pp. 687–694, 1956.
- [3] M. A. Nitsche *et al.*, "Transcranial direct current stimulation : State of the art 2008," 2008.
- [4] A. R. Brunoni *et al.*, "Clinical research with transcranial direct current stimulation ( tDCS ): Challenges and future directions," *Brain Stimul.*, no. March, 2011.
- [5] E. Callaway, "Shocks to the brain improve mathematical abilities," *Nature*, 2013.
- [6] Emily Waltz, "Olympic Athletes Try Zapping Their Brains to Boost Performance," *IEEE Spectrum*, 2016.
- [7] J.-F. Lepage and H. Théoret, "Numerical processing: stimulating numbers.," *Curr. Biol.*, vol. 20, no. 22, pp. R975-7, Nov. 2010.
- [8] E. Batuman, "Electrified Adventures in Transcranial DC Stimulation.pdf," *The New Yorker*, 2015.
- [9] J. Horgan, "The Forgotten Era of Brain," *Sci. Am.*, 2005.
- [10] J. Horgan, "Tribute to Jose Delgado," *Scientific American*, 2017.
- [11] J. M. R. Delgado, *Physical control of the mind*, 1st ed., vol. 41. New York, New York, USA: Harper & Row, 1969.
- [12] L. De Jonge, S. Petrykiv, J. Fennema, P. Michielsen, and M. Arts, "A tribute to Jose M.R. Delgado (1915–2011): The pioneer of electric brain-stimulation," *Eur. Psychiatry*, vol. 41, p. S768, 2017.
- [13] B. S. K. Moore and I. M. Mahurin, "Psychiatry ' s Shocking New Tools."
- [14] C. Rivadulla, G. Foffani, and A. Oliviero, "Magnetic Field Strength and Reproducibility of Neodymium Magnets Useful for Transcranial Static Magnetic Field Stimulation of the Human Cortex," *Neuromodulation*, vol. 2013, no. 17, pp. 438–442, 2014.
- [15] M. Hallett, "Transcranial magnetic stimulation and the human brain," vol. 406, no. July, pp. 147–150, 2000.
- [16] E. S. Higgins and M. S. George, *Brain Stimulation Therapies for Clinicians*. 2009.

- [17] A. Parent, "Parent A, 2004 Giovanni Aldini From animal electricity to human brain stimulation," pp. 576–584, 2004.
- [18] T. G. Bolwig and M. Fink, "Electrotherapy for melancholia: The pioneering contributions of Benjamin Franklin and Giovanni Aldini," *J. ECT*, vol. 25, no. 1, pp. 15–18, 2009.
- [19] N. Clinique *et al.*, "Mechanisms of action of tDCS : A brief and," *Elife*, 2019.
- [20] J. Giordano *et al.*, "Mechanisms and Effects of Transcranial Direct Current Stimulation," no. March, pp. 1–22, 2017.
- [21] A. J. Woods *et al.*, "A technical guide to tDCS , and related non-invasive brain stimulation tools," *Clin. Neurophysiol.*, 2015.
- [22] B. Guleyupoglu, P. Schestatsky, F. Fregni, and M. Bikson, "Methods and Technologies for Low-Intensity Transcranial Electrical Stimulation: Waveforms, Terminology, and Historical Notes," in *Textbook of Neuromodulation*, 2015, pp. 7–16.
- [23] A. Antal, T. Z. Kincses, M. A. Nitsche, O. Bartfai, and W. Paulus, "Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence.," *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, vol. 45, no. 2, pp. 702–707, 2004.
- [24] B. J. Roth, "Clinical Neurophysiology What does the ratio of injected current to electrode area not tell us about tDCS?," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, no. 6, pp. 1037–1038, 2009.
- [25] B. Y. D. Fox, "Brain buzz," *Nature*, vol. 472, p. 156, 2011.
- [26] H. Shen, "Brain Stimulation," *Scientific American*, 2018.
- [27] B. Lafon, A. Rahman, M. Bikson, and L. C. Parra, "Brain Stimulation Direct Current Stimulation Alters Neuronal Input / Output Function," *Brain Stimul.*, vol. 10, no. 1, pp. 36–45, 2017.
- [28] U. Voss *et al.*, "Induction of self awareness in dreams through frontal low current stimulation of gamma activity," *Nat. Neurosci.*, no. May, pp. 1–5, 2014.
- [29] H. M. Schambra, M. Bikson, T. D. Wager, M. F. Dossantos, and A. F. Dasilva, "Brain Stimulation It ' s All in Your Head : Reinforcing the Placebo Response With tDCS," *Brain Stimul.*, pp. 17–18, 2014.
- [30] W. Paulus, "Neuropsychological Rehabilitation: An International Transcranial electrical stimulation ( tES – tDCS ; tRNS , tACS ) methods," *Neuropsychol. Rehabil.*, no. May 2012, pp. 37–41.
- [31] C. J. Stagg and M. a Nitsche, "Physiological basis of transcranial direct current stimulation.," *Neurosci.*, vol. 17, no. 1, pp. 37–53, Feb. 2011.

- [32] M. P. Jackson *et al.*, "Clinical Neurophysiology Animal models of transcranial direct current stimulation : Methods and mechanisms," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 127, no. 11, pp. 3425–3454, 2016.
- [33] C. Poreisz, K. Boros, A. Antal, and W. Paulus, "Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients," *Brain Res. Bull.*, vol. 72, no. 4–6, pp. 208–214, 2007.
- [34] T. Neuling, S. Wagner, C. H. Wolters, T. Zaehle, and C. S. Herrmann, "Finite-element model predicts current density distribution for clinical applications of tDCS and tACS," *Front. Psychiatry | Neuropsychiatr. Imaging Stimul.*, vol. 3, no. September, pp. 1–10, 2012.
- [35] S. Alagapan, S. L. Schmidt, J. Lefebvre, and E. Hadar, "Modulation of Cortical Oscillations by Low- Frequency Direct Cortical Stimulation Is," *PLOS Biol.*, pp. 1–21, 2016.
- [36] S. Zaghi, M. Acar, B. Hultgren, P. S. Boggio, and F. Fregni, "Noninvasive Brain Stimulation with Low-Intensity Electrical Currents: Putative Mechanisms of Action for Direct and Alternating Current Stimulation," *Neurosci.*, 2009.
- [37] G. Ruffini *et al.*, "Transcranial Current Brain Stimulation ( tCS ): Models and Technologies," *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, no. c, 2012.
- [38] J. C. Weaver, T. E. Vaughan, R. K. Adair, and R. D. Astumian, "Theoretical limits on the threshold for the response of long cells to weak extremely low frequency electric fields due to ionic and molecular flux rectification," *Biophys. J.*, vol. 75, no. 5, pp. 2251–2254, 1998.
- [39] J. T. Francis, B. J. Gluckman, S. J. Schiff, and D. Physics, "Sensitivity of Neurons to Weak Electric Fields," *J. Neurosci.*, vol. 23, no. 19, pp. 7255–7261, 2003.
- [40] R. W. Vogel, "Understanding Anodal and Cathodal Stimulation." [Online]. Available: <https://www.asnm.org/blogpost/1635804/290597/Understanding-Anodal-and-Cathodal-Stimulation>. [Accessed: 07-Jan-2021].
- [41] C. Hahn, J. Rice, S. Macuff, P. Minhas, A. Rahman, and M. Bikson, "Clinical Neurophysiology Methods for extra-low voltage transcranial direct current stimulation : Current and time dependent impedance decreases," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 124, pp. 551–556, 2013.
- [42] O. Seibt, A. R. Brunoni, Y. Huang, and M. Bikson, "The Pursuit of DLPFC : Non-neuronavigated Methods to Target the Left Dorsolateral Pre-frontal Cortex With Symmetric Bicephalic Transcranial Direct Current Stimulation ( tDCS )," *Brain Stimul.*, pp. 1–13, 2015.

- [43] S. Reidler, S. Zaghi, and F. Fregni, *Neurophysiological Effects of Transcranial Direct Current Stimulation*. Elsevier Inc., 2011.
- [44] D. R. Merrill, M. Bikson, and J. G. R. Jefferys, "Electrical stimulation of excitable tissue: design of efficacious and safe protocols," *J. Neurosci. Methods*, vol. 141, pp. 171–198, 2005.
- [45] N. Khadka, A. L. Zannou, F. Zunura, Q. Truong, J. Dmochowski, and M. Bikson, "Minimal heating at the Skin surface during," *Neuromodulation.*, vol. 21, no. 4, pp. 334–339, 2019.
- [46] B. R. D. Fields, "Amping Up Brain Function : Transcranial Stimulation Shows Promise in Speeding Up Learning," *Scientific American*, pp. 11–12, 2011.
- [47] K. Park, "Neuro-doping: The rise of another loophole to get around anti-doping policies," *Cogent Soc. Sci.*, vol. 3, no. 1, 2017.
- [48] F. Fregni *et al.*, "Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory.," *Exp. Brain Res.*, vol. 166, no. 1, pp. 23–30, Sep. 2005.
- [49] R. P. Chi and A. W. Snyder, "Brain stimulation enables the solution of an inherently difficult problem.," *Neurosci. Lett.*, vol. 515, no. 2, pp. 121–4, May 2012.
- [50] "tDCS Cadaver study 2016.pdf," *Science*, 2016.
- [51] J. Lefaucheur *et al.*, "Clinical Neurophysiology Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation ( tDCS )," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 128, no. 1, pp. 56–92, 2017.
- [52] B. A. Pascual-leone, "Get Better at Math b Disrupting Your Brain," *SCIENTIFIC AMERICAN MIND*, pp. 11–12, 2010.
- [53] A. Berényi and G. Buzsáki, "Closed-Loop Control of Epilepsy by Transcranial Electrical Stimulation," *Science (80-. )*, vol. 337, p. 735, 2012.
- [54] V. Mylius *et al.*, "Effects of transcranial direct current stimulation on pain perception and working memory," *Eur. J. Pain*, vol. 16, pp. 974–982, 2012.
- [55] P. S. Boggio, S. Zaghi, M. Lopes, and F. Fregni, "Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers," *Eur. J. Neurol.*, vol. 15, pp. 1124–1130, 2008.
- [56] M. Parazzini, S. Fiocchi, and P. Ravazzani, "Electric field and current density distribution in an anatomical head model during transcranial direct current stimulation for tinnitus treatment.," *Bioelectromagnetics*, vol. 33, no. 6, pp. 476–87, Sep. 2012.
- [57] J. A. Clancy, R. Johnson, R. Raw, S. A. Deuchars, and J. Deuchars, "Anodal

- Transcranial Direct Current Stimulation ( tDCS ) Over the Motor Cortex Increases Sympathetic Nerve Activity," *Brain Stimul.*, vol. 7, no. 1, pp. 97–104, 2014.
- [58] F. Cogiamanian, A. R. Brunoni, P. S. Boggio, F. Fregni, M. Ciocca, and A. Priori, "Non-invasive brain stimulation for the management of arterial hypertension," *Med. Hypotheses*, vol. 74, no. 2, pp. 332–336, 2010.
- [59] D. San-juan *et al.*, "Brain Stimulation Transcranial Direct Current Stimulation in Epilepsy," *Brain Stimul.*, vol. 8, no. 3, pp. 455–464, 2015.
- [60] F. DaSilva, "tDCS-Induced Analgesia and Electrical Fields in Pain-Related Neural Networks," *Headache*, vol. 52, no. 8, pp. 1283–1295, 2014.
- [61] M. A. Nitsche and W. Paulus, "Noninvasive brain stimulation protocols in the treatment of epilepsy: current state and perspectives.," *Neurotherapeutics*, vol. 6, no. 2, pp. 244–50, Apr. 2009.
- [62] D. San-Juan *et al.*, "Transcranial direct current stimulation in adolescent and adult Rasmussen's encephalitis.," *Epilepsy Behav.*, vol. 20, no. 1, pp. 126–31, Jan. 2011.
- [63] E. Angelakis and E. Liouta, "Transcranial Electrical Stimulation: Methodology and Applications," *J. Neurother.*, vol. 15, no. 4, pp. 337–357, Oct. 2011.
- [64] A. Wexler, "A pragmatic analysis of the regulation of consumer transcranial direct current stimulation ( TDCS ) devices in the United States," *J. ofLaw Biosci.*, pp. 1–28, 2015.
- [65] F. Fregni *et al.*, "Regulatory considerations for the clinical and research use of transcranial direct current stimulation ( tDCS ): Review and recommendations from an expert panel," vol. 1333, no. 1, pp. 1–14, 2015.
- [66] M. Bikson, A. Datta, and M. Elwassif, "Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation.," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 120, no. 6, pp. 1033–4, Jun. 2009.
- [67] R. Cohen Kadosh, N. Levy, J. O'Shea, N. Shea, and J. Savulescu, "The neuroethics of non-invasive brain stimulation.," *Curr. Biol.*, vol. 22, no. 4, pp. R108-11, Feb. 2012.
- [68] I. N. The and R. Of, "Maximizing Safety with CES IN THE TREATMENT OF PAIN -RELATED DISORDERS PAIN-RELATED DISORDERS," no. April, 2008.
- [69] M. Bikson *et al.*, "Safety of Transcranial Direct Current Stimulation : Evidence Based Update 2016," *Brain Stimul.*, 2016.
- [70] C. Neurophysiology and H. Nitsche, "Safety criteria for transcranial direct

- current stimulation," vol. 114, pp. 2220–2222, 2003.
- [71] D. Liebetanz, R. Koch, S. Mayenfels, F. König, W. Paulus, and M. A. Nitsche, "Clinical Neurophysiology Safety limits of cathodal transcranial direct current stimulation in rats," vol. 120, pp. 1161–1167, 2009.
- [72] K. Famm, "A jump-start for electroceuticals," *Nature*, vol. 496, p. 160, 2013.
- [73] J. D. Medaglia, P. Zurn, and D. S. Bassett, "Mind Control: Frontiers in Guiding the Mind," *arXiv*, 2016.
- [74] M. Fallahrad, A. L. Zannou, N. Khadka, and S. A. Prescott, "Electrophysiology equipment for reliable study of kHz electrical stimulation," *J. Physiol.*, vol. 0, pp. 1–7, 2019.
- [75] Z. Esmailpour, G. Kronberg, L. C. Parra, and M. Bikson, "Temporal interference stimulation targets deep brain regions by modulating neural oscillations," pp. 1–33, 2019.
- [76] I. E. Fields *et al.*, "Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Article Noninvasive Deep Brain Stimulation via Temporally Interfering Electric Fields," *Cell*, vol. 169, no. 6, pp. 1029–1041.e16, 2017.
- [77] M. S. George and G. Aston-jones, "Noninvasive techniques for probing neurocircuitry and treating illness: vagus nerve stimulation ( VNS ), transcranial magnetic stimulation ( TMS ) and transcranial direct current stimulation ( tDCS )," *Neuropsychopharmacology*, vol. 35, no. 1, pp. 301–316, 2009.
- [78] G. Marcus and C. Koch, "The Future of Brain Implants - WSJ.pdf," *WSJ*, 2014.
- [79] S. K. Moore, "The Vagus Nerve\_ A Back Door for Brain Hacking," *IEEE Spectrum*, 2015.
- [80] M. Bikson, "Transcranial Direct Current Stimulation: Are we ready to go home?," in *Magstim Neuroscience Conference*, 2015.
- [81] A. V Peterchev *et al.*, "Fundamentals of transcranial electric and magnetic stimulation dose: Definition, selection, and reporting practices," 2012.
- [82] T. Wagner, F. Fregni, S. Fecteau, A. Grodzinsky, M. Zahn, and A. Pascual-leone, "Transcranial direct current stimulation: A computer-based human model study," *Neuroimage*, vol. 35, pp. 1113–1124, 2007.
- [83] P. Y. Chhatbar *et al.*, "tDCS-generated electric fields at subthalamic level," *Brain Stimul.*, 2018.
- [84] M. Palermo, "Analytic Solution for Transcranial Direct Current Stimulation," *AMSI*, 2014.

- [85] V. Suihko, "Modeling direct activation of corticospinal axons using transcranial electrical stimulation," *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Mot. Control*, vol. 109, no. 3, pp. 238–244, Jun. 1998.
- [86] W. T. Rath, "MODELING OF TRANSCRANIAL ELECTRICAL STIMULATION BY FINITE ELEMENT by," University of Pittsburgh, 2006.
- [87] T. F. Oostendorp, Y. A. Hengeveld, C. H. Wolters, J. Stinstra, G. Van Elswijk, and D. F. Stegeman, "Modeling Transcranial DC Stimulation," in *30th Annual International IEEE EMBS Conference*, 2008, no. 2006, p. 4226.
- [88] F. Wendling, I. Merlet, and S. Dunne, *HIVE: Hyper Interaction Viability Experiments Brain Stimulation: models, experiments and open questions*. 2009.
- [89] I. T. SMITH, "The ripple effect of a single neuron," *Nature*, 2019.
- [90] F. Aspart, M. W. H. Remme, and K. Obermayer, *Differential polarization of cortical pyramidal neuron dendrites through weak extracellular fields*. 2017.
- [91] I. Alekseichuk, K. Mantell, S. Shirinpour, and A. Opitz, "Comparative Modeling of Transcranial Magnetic and Electric Stimulation in Mouse, Monkey, and Human," *bioRxiv*, 2018.
- [92] B. Molaee-Ardekani *et al.*, "Effects of transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) on cortical activity: a computational modeling study.," *Brain Stimul.*, vol. 6, no. 1, pp. 25–39, Jan. 2013.
- [93] A. Rahman *et al.*, "Cellular effects of acute direct current stimulation: somatic and synaptic terminal effects," *J. Physiol.*, vol. 10, pp. 2563–2578, 2013.
- [94] S. N. Chettih and C. D. Harvey, "Single-neuron perturbations," *Nature*, 2019.
- [95] C. Im, J. Park, M. Shim, and W. H. Chang, "Evaluation of local electric fields generated by transcranial direct current stimulation with an extracephalic reference electrode based on realistic 3D body modeling," vol. 2137, 2012.
- [96] S. R. Soekadar, M. Witkowski, E. G. Cossio, N. Birbaumer, S. E. Robinson, and L. G. Cohen, "human brain oscillations during application of transcranial electric currents," *Nat. Commun.*, vol. 4, no. May, pp. 1–10, 2013.
- [97] M. V Jog *et al.*, "In-vivo Imaging of Magnetic Fields Induced by Transcranial Direct Current Stimulation ( tDCS ) in Human Brain using MRI," *Sci. Rep.*, no. September, pp. 1–10, 2016.
- [98] R. Bianco *et al.*, "Electric Fields at Subthalamic Level in Human Brain," *Brain Stimul.*, 2018.
- [99] Y. Huang *et al.*, "Measurements and models of electric fields in the in vivo

- human brain during transcranial electric stimulation," *Elife*, pp. 1–27, 2017.
- [100] Z. Esmailpour *et al.*, "Methodology for tDCS integration with fMRI," *Hum. Brain Mapp.*, no. December, pp. 1–18, 2019.
- [101] H. F. Sperdin, L. Spierer, R. Becker, C. M. Michel, and T. Landis, "Submillisecond unmasked subliminal visual stimuli evoke electrical brain responses," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 36, no. 4, pp. 1470–1483, 2015.
- [102] M. Devrim, T. Demiralp, A. Ademoglu, and A. Kurt, "A model for P300 generation based on responses to near-threshold visual stimuli," *Cogn. Brain Res.*, vol. 8, no. 1, pp. 37–43, 1999.
- [103] M. Devrim, T. Demiralp, and A. Kurt, "The effects of subthreshold visual stimulation on P300 response," *Neuroreport*, vol. 8, no. 14, pp. 3113–3117, 1997.
- [104] T. Radman, A. Datta, R. L. Ramos, J. C. Brumberg, and M. Bikson, "One-Dimensional Representation of a Neuron in a Uniform Electric Field," in *31st Annual International Conference of the IEEE EMBS Minneapolis, Minnesota, USA, September 2-6, 2009*, 2009, pp. 6481–6484.
- [105] D. Reato, F. Gasca, A. Datta, M. Bikson, L. Marshall, and L. C. Parra, "Transcranial electrical stimulation accelerates human sleep homeostasis.," *PLoS Comput. Biol.*, vol. 9, no. 2, p. e1002898, Jan. 2013.
- [106] A. Z. Kouzani, S. Jaberzadeh, M. Zoghi, and C. Usma, "Development and Validation of a Miniature Programmable tDCS Device," *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.*, pp. 1–8, 2015.
- [107] A. F. DaSilva, M. S. Volz, M. Bikson, and F. Fregni, "Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation.," *J. Vis. Exp.*, no. 51, pp. 1–9, Jan. 2011.
- [108] C. Fonteneau *et al.*, "Brain Stimulation Sham tDCS: A hidden source of variability," *Brain Stimul.*, no. xxxx, 2019.
- [109] J. C. Horvath, O. Carter, and J. D. Forte, "Transcranial direct current stimulation: five important issues we aren't discussing (but probably should be)," *Front. Syst. Neurosci.*, vol. 8, no. January, pp. 1–8, 2014.
- [110] Y. Terao *et al.*, "Shortening of simple reaction time by peripheral electrical and submotor-threshold magnetic cortical stimulation," *Exp Brain Res*, vol. 115, pp. 541–545, 1997.
- [111] A. Truini, F. Galeotti, A. Romaniello, M. Virtuoso, G. D. Iannetti, and G. Cruccu, "Laser-evoked potentials: normative values," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 116, pp. 821–826, 2005.
- [112] F. Cogiamanian *et al.*, "Transcutaneous spinal direct current stimulation.,"

*Front. psychiatry*, vol. 3, no. July, p. 63, Jan. 2012.

- [113] S. Karamürsel, A. Kurt, E. T. Erdogan, and M. N. Ermutlu, "Transkraniyal Elektriksel Uyarımın Duyu ve Ağrı Eşiği Üzerine Etkisi," 2015.
- [114] E. Tuna-Erdogan, A. Kurt, Z. Küçük, G. Eskikurt, M. N. Ermutlu, and S. Karamürsel, "Transcranial electrical stimulation effects on sensory and pain threshold," *Brain Stimul.*, vol. 8, no. 2, pp. 388–389, 2015.
- [115] Y. Jung, J. Kim, and C. Im, "COMETS : A MATLAB Toolbox for Simulating Local Electric Fields Generated by Transcranial Direct Current Stimulation ( tDCS )," pp. 39–46, 2013.
- [116] V. Mylius, J. J. Borckardt, and J. Lefaucheur, "Noninvasive cortical modulation of experimental pain," *Pain*, vol. 153, no. 7, pp. 1350–1363, 2012.
- [117] T. C. Şirin, S. Aksu, A. Kurt, S. Karamürsel, and B. Baykan, "Efficacy and mechanisms of transcranial electrical stimulation in headache disorders," *Neurol. Sci. Neurophysiol.*, vol. 36, no. 2, pp. 57–68, 2019.
- [118] E. T. Erdogan, S. S. Saydam, A. Kurt, and S. Karamürsel, "Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in Healthy Volunteers," *Neurophysiology*, vol. 50, no. 2, pp. 124–130, 2018.
- [119] P. Tekturk *et al.*, "P877: Transcranial direct current stimulation improves seizure control in patients with Rasmussen encephalitis," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 125, no. 2014, p. S277, 2014.
- [120] P. Tekturk *et al.*, "Transcranial direct current stimulation improves seizure control in patients with Rasmussen encephalitis," *Epileptic Disord.*, vol. 18, no. 1, pp. 58–66, 2016.
- [121] P. Tekturk *et al.*, "Transcranial direct current stimulation for seizure control in patients with Lennox-Gastaut Syndrome," *J. Neurol.*, vol. 261, no. May, p. S157, 2014.
- [122] P. Tekturk *et al.*, "The effect of transcranial direct current stimulation on seizure frequency of patients with mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis," *Clin. Neurol. Neurosurg.*, vol. 149, pp. 27–32, 2016.
- [123] Z. Küçük, E. T. Erdoğan, A. Kurt, and S. Karamürsel, "P 55. The effect of modulated anodal stimulation of DLPFC on working memory," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 124, no. 10, p. e91, 2013.
- [124] M. A. Friehs and C. Frings, "Cathodal tDCS increases stop-signal reaction time," *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.*, vol. 19, no. 5, pp. 1129–1142, 2019.
- [125] D. Mannarelli *et al.*, "Effects of Cerebellar tDCS on Inhibitory Control: Evidence from a Go/NoGo Task," *Cerebellum*, vol. 19, no. 6, pp. 788–798,

2020.

- [126] L. Dubreuil-Vall, P. Chau, G. Ruffini, A. S. Widge, and J. A. Camprodon, "tDCS to the left DLPFC modulates cognitive and physiological correlates of executive function in a state-dependent manner," *Brain Stimul.*, vol. 12, no. 6, pp. 1456–1463, 2019.
- [127] Z. Soltaninejad, V. Nejati, and H. Ekhtiari, "Effect of Anodal and Cathodal Transcranial Direct Current Stimulation on DLPFC on Modulation of Inhibitory Control in ADHD," *J. Atten. Disord.*, vol. 23, no. 4, pp. 325–332, 2019.
- [128] J. P. Brasil-Neto, A. Iannone, F. V. Caixeta, B. A. Cavendish, A. P. de Mello Cruz, and L. G. Buratto, "Acute offline transcranial direct current stimulation does not change pain or anxiety produced by the cold pressor test," *Neurosci. Lett.*, vol. 736, no. April, 2020.
- [129] J. M. Stilling, O. Monchi, F. Amoozegar, and C. T. Debert, "Transcranial Magnetic and Direct Current Stimulation (TMS/tDCS) for the Treatment of Headache: A Systematic Review," *Headache*, vol. 59, no. 3, pp. 339–357, 2019.
- [130] O. W.-Y., S. C.S., and H. D.R., "Role of the Prefrontal Cortex in Pain Processing," *Mol. Neurobiol.*, vol. 56, no. 2, pp. 1137–1166, 2019.
- [131] S. S. Ayache and M. A. Chalah, "Transcranial Direct Current Stimulation and Migraine—The Beginning of a Long Journey," *J. Clin. Med.*, vol. 9, no. 4, p. 1194, 2020.
- [132] I. A. Dias, F. A. Hazime, D. A. Lopes, C. S. da Silva, A. F. Baptista, and B. A. K. da Silva, "Effects of transcranial direct current stimulation on heart rate variability: A systematic review protocol," *JBI Evid. Synth.*, vol. 18, no. 6, pp. 1313–1319, 2020.
- [133] G. Pfurtscheller *et al.*, "Brain–heart communication: Evidence for 'central pacemaker' oscillations with a dominant frequency at 0.1 Hz in the cingulum," *Clin. Neurophysiol.*, vol. 128, no. 1, pp. 183–193, 2017.
- [134] S. Nikolin, T. W. Boonstra, C. K. Loo, and D. Martin, "Combined effect of prefrontal transcranial direct current stimulation and a working memory task on heart rate variability," *PLoS One*, vol. 12, no. 8, pp. 1–15, 2017.
- [135] F. de la Cruz, A. Schumann, S. Köhler, J. R. Reichenbach, G. Wagner, and K. J. Bär, "The relationship between heart rate and functional connectivity of brain regions involved in autonomic control," *Neuroimage*, vol. 196, no. April, pp. 318–328, 2019.
- [136] D. Yang *et al.*, "Transcranial direct current stimulation reduces seizure frequency in patients with refractory focal epilepsy: A randomized,

- double-blind, sham-controlled, and three-arm parallel multicenter study," *Brain Stimul.*, vol. 13, no. 1, pp. 109–116, 2020.
- [137] D. San-Juan, C. I. Sarmiento, K. M. González, and J. M. O. Barraza, "Successful treatment of a drug-resistant epilepsy by long-term transcranial direct current stimulation: A case report," *Front. Neurol.*, vol. 9, no. FEB, pp. 1–5, 2018.
- [138] D. San-Juan *et al.*, "Transcranial Direct Current Stimulation in Mesial Temporal Lobe Epilepsy and Hippocampal Sclerosis," *Brain Stimul.*, vol. 10, no. 1, pp. 28–35, 2017.
- [139] S. Nikolin, D. Martin, C. K. Loo, and T. W. Boonstra, "Effects of TDCS dosage on working memory in healthy participants," *Brain Stimul.*, vol. 11, no. 3, pp. 518–527, 2018.
- [140] Z. Deldar, N. Rustamov, I. Blanchette, and M. Piché, "Improving working memory and pain inhibition in older persons using transcranial direct current stimulation," *Neurosci. Res.*, vol. 148, pp. 19–27, 2019.
- [141] M. A. Friehs and C. Frings, "Evidence Against Combined Effects of Stress and Brain Stimulation on Working Memory," *Open Psychol.*, vol. 2, no. 1, pp. 40–56, 2020.
- [142] H. Thair, A. L. Holloway, R. Newport, and A. D. Smith, "Transcranial direct current stimulation (tDCS): A Beginner's guide for design and implementation," *Front. Neurosci.*, vol. 11, no. NOV, pp. 1–13, 2017.
- [143] D. Q. Truong and M. Bikson, "Physics of Transcranial Direct Current Stimulation Devices and Their History," *J. ECT*, vol. 34, no. 3, pp. 137–143, 2018.
- [144] C. J. Stagg, A. Antal, and M. A. Nitsche, "Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation," *J. ECT*, vol. 34, no. 3, pp. 144–152, 2018.
- [145] C. D. Solomons and V. Shanmugasundaram, "Transcranial direct current stimulation: A review of electrode characteristics and materials," *Med. Eng. Phys.*, vol. 85, pp. 63–74, 2020.
- [146] N. Khadka *et al.*, "Adaptive current tDCS up to 4 mA," *Brain Stimul.*, vol. 13, no. 1, pp. 69–79, 2020.
- [147] L. E. Charvet, M. T. Shaw, M. Bikson, A. J. Woods, and H. Knotkova, "Supervised transcranial direct current stimulation (tDCS) at home: A guide for clinical research and practice," *Brain Stimul.*, vol. 13, no. 3, pp. 686–693, 2020.
- [148] F. Carvalho *et al.*, "Home-based transcranial direct current stimulation device development: An updated protocol used at home in healthy subjects

- and fibromyalgia patients," *J. Vis. Exp.*, vol. 2018, no. 137, pp. 1–9, 2018.
- [149] A. Wexler, "Who Uses Direct-to-Consumer Brain Stimulation Products, and Why? A Study of Home Users of tDCS Devices," *J. Cogn. Enhanc.*, vol. 2, no. 1, pp. 114–134, 2018.
- [150] D. Xu *et al.*, "System design of transcranial electromagnetic stimulator combined with tDCS and rTMS," *Proc. 2018 IEEE Int. Conf. Mechatronics Autom. ICMA 2018*, pp. 791–796, 2018.
- [151] M. Sun, H. Y. Li, and D. Guo, "An adaptive transcranial direct current stimulation (tDCS)," *2019 6th Int. Conf. Syst. Informatics, ICSAI 2019*, no. Icsai, pp. 903–908, 2019.
- [152] Z. Esmaeilpour *et al.*, "Methodology for tDCS integration with fMRI," *Hum. Brain Mapp.*, vol. 41, no. 7, pp. 1950–1967, 2020.
- [153] R. Greinacher, L. Buhôt, L. Möller, and G. Learmonth, "The time course of ineffective sham-blinding during low-intensity (1 mA) transcranial direct current stimulation," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 50, no. 8, pp. 3380–3388, 2019.
- [154] Z. Turi *et al.*, "Blinding is compromised for transcranial direct current stimulation at 1 mA for 20 min in young healthy adults," *Eur. J. Neurosci.*, vol. 50, no. 8, pp. 3261–3268, 2019.
- [155] C. Fonteneau *et al.*, "Sham tDCS: A hidden source of variability? Reflections for further blinded, controlled trials," *Brain Stimul.*, vol. 12, no. 3, pp. 668–673, 2019.
- [156] F. Neri *et al.*, "A novel tDCS sham approach based on model-driven controlled shunting," *Brain Stimul.*, vol. 13, no. 2, pp. 507–516, 2020.

## İNTİHAL RAPORU İLK SAYFASI

### KAFATASIGEÇİŞLİ ELEKTRİKSEL BEYİN UYARIMINDA KİPLEME TEKNİKLERİ

#### ORJİNALLİK RAPORU

% <b>1</b>	% <b>1</b>	% <b>0</b>	% <b>1</b>
BENZERLİK ENDEKSİ	İNTERNET KAYNAKLARI	YAYINLAR	ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

#### BİRİNCİL KAYNAKLAR

Submitted to Uludağ University

Gönderim Tarihi: 07-Şub-2021 03:25PM (UTC+0300)  
Gönderim Numarası: 1503509388  
Dosya adı: I\_S\_U\_ELEKTRIKSEL\_BEYI\_N\_UYARIMINDA\_KI\_PLEME\_TEKNI\_KLERI.pdf (8.32M)  
Kelime sayısı: 30662  
Karakter sayısı: 228198

5	Submitted to Istanbul University Öğrenci Ödevi	<% 1
6	studylib.net İnternet Kaynağı	<% 1
7	Submitted to Batman University Öğrenci Ödevi	<% 1
8	E. T. Erdogan, S. S. Saydam, A. Kurt, S. Karamursel. "Anodal Transcranial Direct Current Stimulation of the Motor Cortex in Healthy	<% 1

