



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

**BİLİNÇ BOZUKLUĞU HASTALARINDA TRANSCRANIAL
DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS) NİN ETKİSİ**

TUĞÇE KAHRAMAN

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN
Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL – 2017

TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans (X) Doktora ()
Anabilim Dalı : Sinirbilim
Tez Sahibi : Tuğçe KAHRAMAN
Tez Başlığı : Bilinç Bozukluğu Hastalarında Transcranial Direct Current Stimulation (t DCS)' nin Etkisi
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Kavacık Yerleşkesi
Sınav Tarihi : 18.08.2017

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve nitelik yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

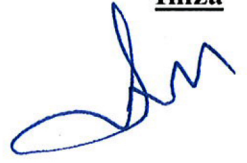
Danışman

Prof.Dr.Lütfü HANOĞLU

Kurumu

İstanbul Medipol Üniversitesi

İmza



Sınav Jüri Üyeleri

Prof. Dr. Temel TOMBUL

İstanbul Medeniyet Üniversitesi

Prof. Dr. Bahar GÜNTEKİN

İstanbul Medipol Üniversitesi



Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Yüksek Lisans tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun ..06../...08/ ..2017. tarih ve ..2017...../.....25... - ..03.. sayılı kararı ile şekil yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Nesrin EMEKLİ

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, tezin planlanmasından yazımına kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmayla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Tuğçe KAHRAMAN



İTHAF

Bu çalışmayı biricik yeğenim Ediz Kahraman'a

ithaf ediyorum



TEŞEKKÜR

Sinirbilim'e başladığım günden beri bilgisi ışığında ilerlediğim bilginliği, desteği, anlayışı ve insanlığı ile her zaman örnek aldığım başta sayın hocam Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na, bu yıl boyunca bana yepyeni vizyonlar kazandıran ve tüm çabası en iyisini yapabilecek potansiyele erişmemiz için olan ve sayesinde 'nasıl?'ı öğrendiğim çok değerli hocam Doç. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu'na, laboratuvarımızda aile ortamı ile bilimin bir arada oluşmasında çok büyük emek sağlayıp her zaman desteğini hissettiğim değerli hocam Prof. Dr. Bahar Güntekin'e çok teşekkür ederim. Bu çalışmada yardımlarını esirgemeyen Yoğun Bakım Ekibi doktorlarına, hemşirelerine ve personeline, fMRI çekiminde yardımcı olan radyoloji ekibine, biyokimya laboratuvarı personeline teşekkür ederim. Bana EEG çekimlerimde büyük destek olan canım arkadaşım Zeynep Temel'e ve Ece Zeynep Karakulak'a teşekkür ederim. Çalışma boyunca desteklerini esirgemeyen Tuba Aktürk'e, Ece Ruşen'e, Merve Yamanoglu'na ve tüm laboratuvar arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Son olarak sevgisi ve desteği ile ilerlediğim bana her zaman inanan aileme, değerli annem Sema Kahraman'a, babam Mehmet Nuri Kahraman'a, ablam Merve Şen'e, eniştem Ceyhun Şen'e abim Emre Kahraman'a ve yengem Derman Kahraman'a sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEZ ONAYI	i
BEYAN	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
TABLolar LİSTESİ	viii
ŞEKİLLER LİSTESİ	ix
RESİMLER LİSTESİ	x
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ	xi
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3.GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER	8
4.1. Bilinç Bozuklukları	8
4.1.1. Beyin ölümü	9
4.1.2.Koma	9
4.1.3.Vejetatif durum	10
4.1.3.1.Persistent vejetatif durum	11
4.1.3.2.Permanent vejetatif durum	12
4.1.4.Minimal bilinç durumu.....	12
4.1.5. İç kilitlenme sendromu (Locked-in syndrome)	14
4.2. Prognoz.....	14
4.3. Tanı kriterleri.....	15
4.3.1. Bilinç değerlendirme ölçekleri	15
4.3.1.1. Glasgow koma skalası	15
4.3.1.2. JFK koma iyileşme skalası- gözden geçirilmiş (CRS-R).....	16
4.3.2. Tamamlayıcı yöntemler.....	16
4.3.2.1. Elektroensefalografi	17

4.3.2.2. Fonksiyonel nörogörüntüleme.....	18
4.3.2.2.1. Dinlenme durumu	18
4.3.2.2.2. Dış uyarana bağlı	18
4.4. Tedavi Yöntemleri.....	20
4.4.1. Farmakolojik tedavi yöntemleri	20
4.4.2. Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri	20
4.4.2.1. tDCS etki mekanizması	21
4.4.2.2. Kronik bilinç bozukluklarında tDCS uygulaması	22
5. MATERYAL ve METOT.....	23
5.1. Amaç	23
5.2. Çalışmanın yapıldığı yer	23
5.3. Çalışma süresi	23
5.4. Katılımcılar.....	23
5.4.1. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri	24
5.5. Çalışma Materyali Ve Veri Toplama Araçları	24
5.5.1. JFK koma iyileşme skalası – revize edilmiş (CRS-R)	24
5.5.1.1. İşitsel fonksiyon	25
5.5.1.2. Görsel fonksiyon	25
5.5.1.3. Motor fonksiyon	25
5.5.1.4. Oromotor/Verbal fonksiyon	25
5.5.1.5. İletişim skalası	26
5.5.1.6. Uyarılma skalası	26
tDCS uygulaması.....	26
5.5.3. EEG kaydı	27
5.5.4. Spontan EEG kaydı güç spektrumu analizi	28
5.5.5. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme.....	29
5.5.5.1. Res- fMRG veri toplama	29
5.5.5.2. Res-fMRG veri analizi;	30
5.6. İstatistiksel Analiz.....	31
5.6.1. Elektrofizyolojik veri analizi.....	31
5.6.2. Elektrofizyolojik veriler ile JFK koma skoru arasındaki uyumluluk analizi	31
5.6.3. Elektrofizyolojik veriler ile JFK koma skoru korelasyon analizi.....	31

5.6.4. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme istatistiksel analizi	31
6. BULGULAR	33
6.1. Grup özellikleri	33
6.2. CRS-R Değerlendirme Ölçeğine Göre Klinik Durum	34
6.3. tDCS öncesi- sonrası CRS-R ile klinik durum değerlendirmesi	34
6.2. tDCS öncesi- sonrası EEG dalgalarının değerlendirilmesi	37
6.3. tDCS Öncesi-Sonrası delta güç spektrumu değerleri	37
6.4.2. tDCS öncesi-sonrası teta güç spektrumu değerleri	37
6.4.2.1. tDCS uygulaması öncesi ve sonrası delta ve teta güç spektrumu genel ortalamasının grafik üzerinde gösterimi	38
6.4.3. tDCS öncesi-sonrası alfa güç spektrumu değerleri	41
6.4.4. tDCS öncesi-sonrası beta güç spektrumu değerleri	41
6.4.4.2 tDCS uygulaması öncesi ve sonrası alfa ve beta güç spektrumu genel ortalamasının grafik üzerinde gösterimi	42
6.4.5. tDCS sonrası dinlenme durumu osilasyonları ile jfk koma skalası skorlarının korelasyonu	45
6.4.5.1. Delta korelasyon değerleri	45
6.4.5.2. Teta korelasyon değerleri	46
6.4.5.3. Beta korelasyon değerleri	47
6.4.5.4. Alfa korelasyon değerleri	47
6.4.6. JFK koma skalasında puanı artanlar ile değişmeyenlerin karşılaştırması	47
6.4.6.1. Alfa dalgasında karşılaştırılması	48
6.4.6.2. Beta dalgasında karşılaştırılması	48
6.4.6.3. Teta dalgasında karşılaştırılması	48
6.4.6.4. Gama dalgasında karşılaştırılması	48
6.5. tDCS öncesi- sonrası fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi	48
7. TARTIŞMA VE SONUÇ	55
8. KAYNAKLAR	61
9. EKLER	73
11.ÖZGEÇMİŞ	77

TABLolar LİSTESİ

	Sayfa No
Tablo 4.1.4.1. Vejetatif Durum, Minimal Bilinç Durumu, Koma, Beyin Ölümü ve İçe Kilitlenme sendromunun klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.	13
Tablo 6.1.1 Çalışmaya katılan hastaların grup özellikleri.....	33
Tablo 6.1.2 çalışmaya katılan hastaların hastalık süreleri ve genel özellikleri.....	34
Tablo 6.3.1 Hastaların JFK koma skalası puanlarının dağılımı.....	36
Tablo 6.4.1.1 Delta aktivitesinde tDCS öncesi-sonrası güç spektrumu değişimi	37
Tablo 6.4.2.1 Teta aktivitesinde tDCS öncesi-sonrası güç spektrumu değişimi.....	38
Tablo 6.4.3.1 Alfa aktivitesinde tDCS öncesi-sonrası güç spektrumu değişimi.....	41
Tablo 6.4.4.1 Beta aktivitesinde tDCS öncesi-sonrası güç spektrumu değişimi	42
Tablo 6.5.1 tDCS öncesi ve sonrası bireysel voksel değerlerinin ortalamaları ve hata ölçümleri (SE). (Eşik değer 4 olarak alınmıştır.)	49

ŞEKİLLER LİSTESİ

	Sayfa No
Şekil 4.1.1.1. Bilinç bozuklukları ve süreçleri	9
Şekil 5.5.2.1 tDCS anodal elektrot (kırmızı) sol dorsolateral prefrontal kortekse, katodal elektrot (mavi) sağ supraorbital bölgeye yerleştirilmiştir.	26
Şekil 5.5.2.2 tDCS uyarımı öncesi değerlendirmeler uyarımdan 0-5 gün öncesinde, uyarım sonrası değerlendirmeler ise tdcS uyarımı sonrası 0-5 gün içerisinde yapılmıştır.	27
Şekil 5.5.3.1 Uluslararası 10/20 elektrot yerleştirme sistemi. [124].....	28
Şekil 6.4.2.1 F3 ve F4 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği	38
Şekil 6.4.2.2 Fz ve C3 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği.....	39
Şekil 6.4.2.3 C4 ve Cz elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği	39
Şekil 6.4.2.4 P3 ve P4 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği.....	39
Şekil 6.4.2.5 Pz ve P7 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği	40
Şekil 6.4.2.6 P8 ve O1 ve O2 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği.....	40
Şekil. 6.4.4.2.1 F3 ve F4 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği	42
Şekil. 6.4.4.2.2 Fz ve C3 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği.....	43
Şekil. 6.4.4.2.3 C4 ve Cz elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği	43
Şekil. 6.4.4.2.4 P3 ve P4 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği	44
Şekil. 6.4.4.2.5 Pz ve P7 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği	44
Şekil. 6.4.4.2.6 P8 ve O1 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği	45
Şekil. 6.4.4.2.7 O1 elektrotunda FFT büyük ortalamalarının grafiği.....	45
Şekil. 6.4.5.1.1 tDCS sonrası Delta aktivitesi –JFK koma skalası korelasyon değerleri	46
Şekil 6.4.5.2.1 tDCS Sonrası teta aktivitesi –JFK koma skalası korelasyon değerleri	47

RESİMLER LİSTESİ

	Sayfa No
Resim 6.5.1 tDCS öncesi Sensorimotor Ağ Aktivasyonu.....	49
Resim 6.5.3 tDCS öncesi sol lateral parietal bölge aktivasyonu.....	50
Resim 6.5.4 tDCS sonrası sol lateral parietal aktivasyonu	51
Resim 6.5.5 tDCS öncesi Posterior Singulat Korteks (PCC) Aktivasyonu	51
Resim 6.5.6 tDCS sonrası Posterior singulat korteks (PCC) aktivasyonu.....	52
Resim 6.5.7 tDCS öncesi sağ frontal Bölge Aktivasyonu	52
Resim 6.5.8 tDCS sonrası Sağ frontal Bölge Aktivasyonu.....	53
Resim 6.5.9 tDCS öncesi sol frontal aktivasyon.....	53
Resim 6.5.10 tDCS sonrası sol frontal bölge aktivasyonu.....	54

KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

FFT - Fast Fourier Transform – Hızlı Fourier Dönüşüm

EEG - Elektroensefalografi

VD – Vejetatif Durum

MBD – Minimal Bilinç Durumu

İKS – İçe kilitlenme sendromu

fMRG - Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme

KBB – Kronik Bilinç Bozuklukları

Res-fMRG – Dinlenme durumu Fmrg

CRS-R – Coma Recovery Scale –Revised (Koma İyileşme Skalası- Gözden geçirilmiş)

Hz – Hertz

TDCS- Transcranial direct current stimulation (Transkanyal doğru akım uyarımı)

LTP- Long term potentiation (uzun süreli potansiyasyon)

QEEG- Kuantitatif EEG

1. ÖZET

BİLİNÇ BOZUKLUĞU HASTALARINDA TRANSCRANIAL DIRECT CURRENT STIMULATION (TDCS) NİN ETKİSİ

Kronik bilinç bozuklukları (KBB) hasta bakımının aile ve sağlık sistemine getirdiği yük ve toplum sağlığı açısından ciddi etkileri olan bir durumdur. Son yıllarda transcranial direct current stimulation (tDCS) tekniği bu alanda önerilmiş ve umut verici az sayıda çalışma bildirilmiştir. Ancak nörofizyolojik ve nörogörüntüleme yöntemleri ile desteklenen çalışma sayısı kısıtlıdır. Bu durum hem düzelmeyi objektif kriterler çerçevesinde gösterebilmek hem de altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların anlaşılması bakımından güçlük oluşturmaktadır. Bu çalışmada tDCS'nin kronik bilinç bozukluğuna etkisinin klinik, QEEG ve fMRG ile değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Çalışmaya Medipol Mega Hastaneleri Yoğun Bakım Ünitesinde yatmakta olan hipoksik ensefalopati tanılı 9 hasta dahil edilmiştir. 10 seans sol anodal dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) üzerine 20 dakika, 2mA tDCS uygulaması öncesi ve sonrası spontan EEG çekilmiş olup, dinlenme durumu fMRG uygulanmıştır. Analizde ise güç spektrumlarına bakılmış, klinik durumu JFK koma iyileşme skalası- revize edilmiş (CRS-R) ile değerlendirilmiştir. Güç spektrumunda; Delta (1-3.5 Hz), teta (4-8 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (15-30 Hz), frekans aralıklarına bakılmıştır. Sonuçta tDCS uygulama sonrası genel olarak ölçülen tüm frekanslarda alfa ve beta yoğunluklu genel bir artış bulunurken, delta ve teta aktivitesi ile JFK koma skalası görsel ve işitsel alt skalalarda frontal başta olmak üzere tüm lokasyonlarda anlamlı korelasyon bulunmuştur. fMRG değerlerinde ise anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Anahtar Kelimeler: tDCS, Kronik Bilinç Bozukluğu, EEG, fMRG, Hipoksik Ensefalopati

2. ABSTRACT

EFFECTS OF TDCS ON DISORDER OF CONSCIOUSNESS

Chronic disorder of consciousness (DOC) is a condition that seriously impacts in terms of the burden of care on family and community health and health systems. In recent years transcranial direct current stimulation (tDCS) technique has been proposed in this area and few promising studies have been reported. However, the number of studies supported by neurophysiological and neuroimaging methods are limited. This situation is both difficult to objectively demonstrate healing and difficult to understand the underlying physiopathological mechanisms. In this study to evaluate the effect of tDCS in chronic impairment of consciousness by means of QEEG and fMRI. Nine patients with hypoxic encephalopathy who were hospitalized at the Medipol Mega Hospitals Intensive Care Unit were included in the study. Spontaneous EEG was taken for 10 minutes and rest state fMRG was applied before and after 2mA tDCS application on the left anodal dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) for 20 minutes. In the analysis, the power spectrum was considered and the clinical status was assessed with the JFK coma recovery scale (CRS-R). In the power spectrum; Delta (1- 3.5 Hz), theta (4-8 Hz), alpha (8-13 Hz) and beta (15-30 Hz) frequency ranges are examined. After tDCS application in all of the measured frequencies are increased in general, particularly alpha and beta. Correlation in all locations with JFK visual and audio subscale -especially frontal- was found in delta and theta activity. There was no significant differences in fMRG values.

Key words: tDCS, Disorder Of Consciousness , EEG, fMRI, Hypoxic Encephalopathy

3.GİRİŞ VE AMAÇ

Bilinç ile ilgili birçok tanım vardır. Bilincin temel iki komponenti, uyanıklık ve çevrenin farkında olma halidir. Klinik pratik yaklaşımda uyanıklık hali, kişni kendinin ve çevresinin farkında olması durumudur. Uyanıklık hali beyin sapından talamusa uzanan retiküler formasyon ile ilgilidir. Assenden retiküler aktive edici sistem (ARAS) olarak adlandırılan bu sistem normal uyanıklık halini korur. Bu bölgenin doğrudan hasarı veya metabolik olaylar sonucu hasar oluşması durumunda uyanıklık hali bozulur [1]. Koma, bilinç bozukluklarında en ağır tablodur. Koma durumunda hasta uyandırılmaz, ağrı, ışık ses gibi uyarılara tepki veremez ve uyku-uyanıklık siklusü yoktur. Genellikle birkaç gün ile birkaç hafta arasında sürer, nadiren iki ile beş haftaya kadar uzar. Komadan sonra bir miktar iyileşme gösteren hasta minimal şuur durumunda hayatını sürdürebilir [2] veya vejetatif durumda ilerleme gösterebilir, [3] bu durum yıllar sürebilir veya ölür. Bitkisel yaşam (vejetatif durum), hastanın uyanık olması fakat kendinden ve çevresinden haberdar olamaması ile karakterizedir .[4, 5] Minimal Şuur durumu(MCS); Aspen grubunun tanımına göre, vejetatif durumda olmayan fakat sürekli iletişim kuramayan hastalar için tanımlanmıştır ([5]. Bu hastalar uyanıktır, kendinden ve çevresinden kısmen haberdardır ve söylenen basit emirleri yerine getirebilir, kısmen amaçlı davranış gösterebilirler fakat bu durum istikrarlı olmayabilir.[6] Çok yakın dönemde transcranial direct current stimulation (tCDS) tekniğinin KBB üzerine etkisini gösteren umut verici az sayıda çalışma bildirilmiştir. [7-9]

Son yıllarda santral sinir sisteminin modülasyonu ile KBB tablolarının düzeltilmesine yönelik çoğu anektodlar ve vaka bildirimleri şeklinde ilaç denemeleri bildirimleri söz konusudur [10, 11] KBB durumuna çeşitli tedavi yaklaşımları öne sürülmüştür. Klasik tedavilerin yanında kök hücre tedavisi [12], veya derin beyin stimülasyonu [13], TMS (transcranial magnetic stimulation) gibi araştırılmakta olan yöntemlerle birlikte noninvasive ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan transkraniyal doğru akım uyarımı (tDCS, transcranial direct current stimulation) da yapılan çalışmalar ışığında KBB hastalarına umut vadedecek gibi görünmektedir.

Kronik bilinç bozuklukları (KBB), hasta bakımının aile ve sağlık sistemine getirdiği yük ve toplum sağlığı açısından ciddi etkileri olan bir durumdur.

Tdcs (transcranial direct current stimulation, transkranyal doğru akım uyarımı), günümüzde nörobilimsel ve klinik araştırmalarda çok yaygın bir şekilde kullanılan, dinlenim membran potansiyelini aktive ederek, nöral ateşleme hızını arttırarak veya azaltarak- modüle ettiği tahmin edilen non-invaziv bir nöromodülasyon tekniğidir. [14, 15] tCDS'de anadol stimülasyon kortikal ekstibilitiyi arttırırken, katodal stimülasyon inhibisyon sağlar [16] tDCS'nin uzun süreli ölçümlenmesi membran potansiyelindeki değişimle N-methyl-D-aspartat (NMDA) 'nin reseptöre etkisinin modülasyonuna bağlıdır [14], tDCS diğer dinlenme durumundaki nöronları ateşlemez fakat spontane ateşleme hızını, membran potansiyelini aktive ederek modüle eder. Günümüzde hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tdcs'nin LTP (Uzun süreli potansiyasyon -Long-term potentiation) ve LTD (uzun süreli depresyon- long-term depression) mekanizmaları üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir.[14, 17] Buna rağmen tDCS'nin altta yatan mekanizması kısmen anlaşılabilmiştir[18]. tDCS'nin sol DLPF kortekse uygulanması ile sağlıklı bireylerde [19, 20] inme hastalarında [21], Parkinson [22] ve Alzheimer [23] hastalığında, işleyen bellek ve dikkati artırdığı görülmüş, önemli bir yan etkisine rastlanmamıştır. Karıncalanma hissi(%76), kaşınma (%68), hafif yanma (%54), ve hafif ağrı (%25) günümüze kadar bilinen yan etkileridir [8]. Bu teknik birçok depresyon [24] gibi nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinin yanısıra, ağrı, [25] kulak çınlaması [26] gibi durumlarda da günden güne kullanımı artmaktadır. Birçok yeni çalışmada tDCS, motor korteks üzerinde uygulanarak inme sonrası motor rehabilitasyonda,[27] Parkinson hastalığında motor septomları azaltmak amacıyla [22] kullanılmıştır. Ayrıca tDCS'nin yine sol DLPF kortekse uyarımı, inme, Alzheimer, ve şiddetli beyin hasarı [28] hastalarında bilişsel yetenekleri de artırdığı bulunmuştur. Yine de böylesi hastalıklarda etkisi gösterilebilmişse de bilinç bozuklukları üzerindeki etkisi üzerine çalışmalar yetersizdir.

Kortikal uyarımda kritik rol oynayan korteks bölgesi DLPFK (dorsolateral prefrontal korteks): orbitofrontal korteks, basal ganglia, thalamus ve assosiative kortikal alanlar gibi birçok beyin bölgesi ile bağlantı içerisindedir. DLPFC, parietal

assosiasyon bölgesinden çok algılı (multisensory) bilgiyi alır, subkortikal monoaminergic ve cholinergic kaynaklara iletir ve böylece motor ve davranışsal fonksiyonlar arasında entegrasyonda kilit rol oynar ve yürütücü işlevlerin kritik komponentidir. Örneğin, planlama, işlevsel bellek, inhibisyon ve kognitif fleksibilite [29, 30] . Yürütücü işlevler dışında kortikal ve subkortikal sirkuilere ek olarak DLPFC daha genel olarak tüm kompleks mental aktivitelerde gereklidir. Aslında DLPFC dış çevre farkındalığı ile bağlantılı olarak bilinen fonksiyonel yürütücü kontrol ağının bir parçasıdır. [31] Bu kritik entegrasyon rolü ve yüzeysel beyin lokasyonu ile tDCS nin etkinliği için gerekli substratı temsil eder. Bu nedenle bu tez çalışmasında anodal elektrot uyarımını DLDPK'e uygulanması amaçlanmıştır.

tCDS'nin etkisi farklı teknikler ve skalalarla değerlendirilmiştir. Bu tekniklerden biri olan f-MRG belli bir görev sırasında beyinde o görevle ilişkili bölgelerde kan akımı artışını ve buna sekonder oksijen artışını ölçer. İlgili bölgeye gelen oksijen miktarı ihtiyaç duyulandan daha fazla olduğu için postkapiller alanda deoksihemoglobin konsantrasyonunda azalma ortaya çıkmaktadır. Bu azalma f-MRG sinyalinde artışa sebep olmakta ve bu sebep MRG yanıtının temelini oluşturmaktadır. Dinlenme durumu fMRI çalışmalarında sağlıklı beyinlerde bilişsel-davranışsal anlamda geniş ölçekli dinlenme durumu ağlarının (resting-state networks) organize olabildiği gösterilmiştir. Özellikle olağan durum şebekesinde (default mode network-DMN) bilinç seviyesiyle alakalı konnektivitede değişimler gösterilmektedir. [32] Yine çok yakın zamanda yapılan bir çalışma dinlenme durumu fonksiyonel konnektivitede anterior insula ve pregenual anterior singulat korteks arasındaki fonksiyonel bağlantıların, vejetatif durumda ve minimal şuur durumunda sağlıklı kontrollere göre en belirgin azalmanın görüldüğü alanlardır. [33] Yakın zamanda yapılan bir diğer fMRI çalışmasında tDCS nin sol DLDPF ye uygulanması ile 'default mode' da (içsel kortikal ağ) ve bilateral frontal-parietal assosiasyon kortikal ağında (dışsal kortikal ağ) fonksiyonel konnektivitede artış gözlenmiştir [34].

tCDS'nin nörofizyolojik etkisini değerlendirmede kullanılan bir diğer teknik ise QEEG'dir. QEEG saçlı deriden alınan beyin elektriksel aktivite kaydının analiz edilerek farklı frekanstaki dalgaların beyin üzerindeki dağılımını gösteren ve bu şekilde beynin çalışması hakkında dolaylı bilgi sağlayan bir tekniktir ve çok sayıda

geçerlilik, güvenilirlik çalışması yapılmıştır. Mevcut biyolojik göstergelerin içerisinde en kullanılabilir yöntemlerden biri olarak görülmektedir. qEEG ile yapılan yakın zamandaki çalışmalar göstermiştir ki MCS ile VS grup seviyesinde ayırt edilebilmektedir. [35] qEEG ile elektrotlar arasındaki bağlantısallık, senkronizasyonla, koherans veya ortak bilgi ölçümleriyle değerlendirilebilmektedir. [36]

Thibaut ve ark 2014 yılında bir araştırmasında vejetatif durumdaki hastalarında tCDS uygulamasında anlamlı etki bulmazken, minimal bilinç durumundaki hastalarda anlamlı fark olduğunu göstermiştir; ayrıca tDCS uygulamasının kısa süreli etkisinde bilinci arttırdığı bulunmuştur.[8] tDCS'nin sağlıklılarda primer motor kortekse uyarım verilmesiyle 5 seans sonrasında konsolidasyon mekanizmasında artış dikkati çekmiştir.[7, 37] çalışmasında tCDS etkisini kalıcı vejetatif durumdaki ve minimal bilinç durumundaki hastalarda göstermiştir. Thibaut ve ark. başka bir çalışmada tCDS etkisini FDG-PET ve EEG ile değerlendirilmiştir ve FDG-PET taraması sonucunda tCDS almayan grupta singulat korteks, hipokampus sol talamus, medial prefrontal ve dorsolateral prefrontal kortekste gri cevherde hipometabolizma gözlenmiştir. FDG-PET taramasında tCDS almayan grupta hipometabolizma görülmüştür. EEG değerlendirmesinde ise 2 grupta fark bulunamamıştır. EEG'ye bakıldığında, sol DLPF kortekse tDCS uygulanmasıyla, sağlıklı kontrollerde ve orta düzeyde beyin hasarlı hastalarda hem dinlenme durumunda hem kognitif task esnasında EEG yüksek frekans aktivitesi artmış veya düşük frekans aktivitesi azalmıştır. [28]

Thibaut ve ark 2014 yılında yayımlanan bilinç bozukluğu hastalarında tDCS nin etkisini araştırdığı çalışmasında günümüze kadar yapılan çalışmalarda tDCS nin etkisinin MRI bazlı haritalandırılmasındaki eksikliğine değinmiştir. tDCS ye özgü kronik bilinç bozukluğunda serebral konnektivitedeki değişimi daha iyi gözlemlemek için fMRI çalışmalarına ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak KBB hastalarında tCDS 'nin etkisi az sayıdaki çalışmalarla klinik bulgular ve nörobiyolojik veriler ile desteklenmiştir. Bu durum hem düzelmeyi objektif kriterler çerçevesinde gösterebilmesi hem de altta yatan fizyopatolojik mekanizmaların anlaşılması bakımından güçlük oluşturmaktadır. Bu çalışmasında,

KBB hastalarında, tCDS'nin fonksiyonel konnektiviteye etkisi QEEG ile, fonksiyonel görüntülenmesi ise f-MRG ile incelenmesi KBB hastalarına alternatif bir terapötik strateji geliştirilmesi amaçlanmıştır.



4. GENEL BİLGİLER

4.1. Bilinç Bozuklukları

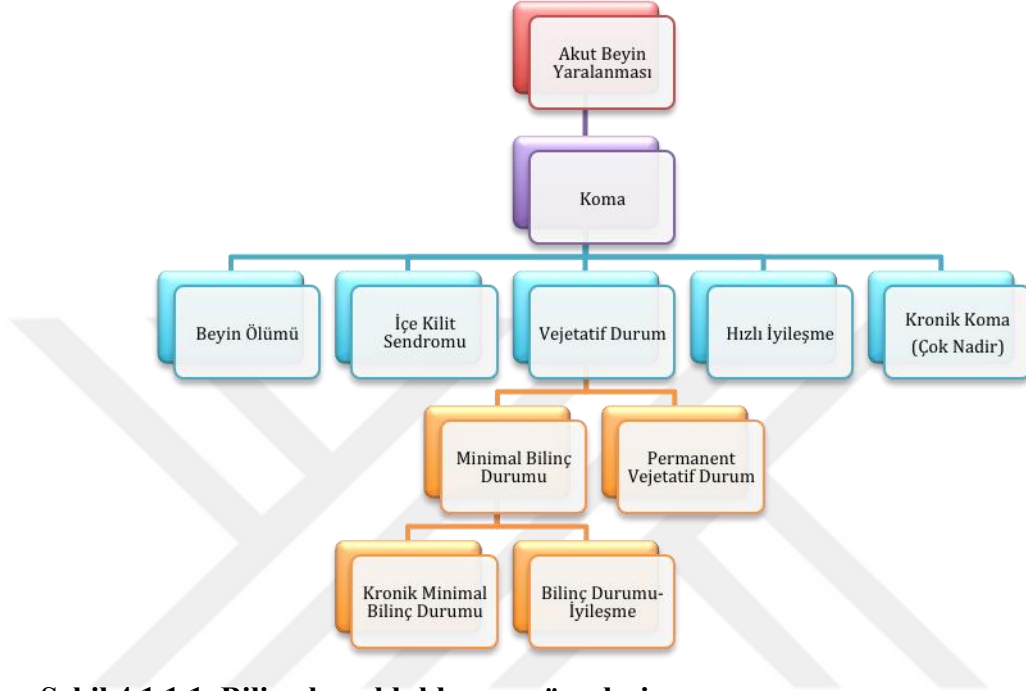
Bilinç uyanıklık ve farkındalık olmak üzere iki komponent ile tanımlanır; Bilinç bozuklukları (BB) bu iki komponent arasındaki ilişkinin bozulması ile karakterizedir. [38] Nöroanatomik seviyede uyarılma seviyesi (özellikle de uyku-uyanıklık döngüleri) beyin sapı ve talamik merkez tarafından kontrol edilir.[39, 40] Bilincin ikinci komponenti olan farkındalık ise, kognisyon, geçmiş ve şimdiki deneyimler ve niyetleri içeren bilinç algısını temsil eder. Klinik seviyede ise verilen komutu takip etme anlamına gelir. (Örneğin, “elimi sık”, “gözlerini kapat” gibi). Nöroanatomik seviyede ise farkındalık, serebral korteks ve büyük çoğunlukla frontoparietal ağlar üzerinden desteklenmektedir. Farkındalık da kendi içinde iç ve dış farkındalık olarak ikiye ayrılabilir. Dış farkındalık kişinin duyuşal modaliteler (görsel, işitsel, dokunsal veya koku alma gibi) ile çevreden aldığı uyarılarla oluşan farkındalığı temsil ederken, iç farkındalık, düşüncelere dalma, hayal kurma, içsel konuşma ve zihinde canlandırma gibi kişinin kendi ile ilgili olan farkındalığını ve ayrıca kişinin sosyal ve kültürel geçmişini temsil eder. [41]

Farkında olmak için uyanık olmak gerekir fakat uyanık olmak için mutlaka farkında olmak gerekmez.

Bilinç; serebral korteks, beyin sapı ve talamus arasındaki etkileşimlere bağılıdır. Bu sistemlerden biri bozulduğu zaman, bilinç bozukluğu oluşur. Bundan dolayı bilinç hep ya hiç durumu değildir fakat bilinç durumları bir süreç içinde yer almaktadır. [42] Uyanıklık, derin uyku ve paradoksal uyku, anestezi, koma, bitkisel durum ve minimal bilinç durumu bilincin çeşitli durumlarını içerir. (ŞEKİL 4.1.1.1.)[43]

4.1.1. Beyin ölümü

Beyin ölümü, beyin sapının tüm reflekslerinin geri döndürülemez şekilde kaybedilmesi ile karakterizedir. [44] EEG’de elektriksel aktivite olmaması veya serebral kan akışının yokluğu beyin ölümünü doğrulayan belirteçlerdir. [45]



Şekil 4.1.1.1. Bilinç bozuklukları ve süreçleri

4.1.2.Koma

Koma kelime anlamı yunancadan gelen ‘derin uyku’anlamına gelir. [46] Koma, uyanıklığın ve farkındalığın olmaması ile karakterizedir. Komada hasta uyandırılmaz, ağrı, ışık, ses gibi uyaranlara normal tepki oluşturamaz ve istemli hareket edemezken, ağrılı uyarılara yansımali yanıtlar oluşturabilirler. Komada hastanın uyku-uyanıklık döngüsü yoktur. [47] Entoksikasyon, metabolik abnormalite, santral sinir sistemi enfeksiyonları, inme, kardiyak areste bağlı hipoksi veya kafa travması gibi birçok durumun sonucunda oluşabilir. Solunum ve termoregülasyon gibi otonom işlevler azalır ve hastalar solunum yardımına ihtiyaç duyarlar. Global beyin metabolizması, normalden % 50-70 oranında azalmıştır. [43] Koma, diffüz kortikal veya beyaz cevher hasarından veya beyinsapı lezyonundan kaynaklanır. [48] Komanın, senkop, sarsıntı veya geçici bilinç durumundan ayırt

edilebilmesi için en az 1 saat sürmelidir. Genellikle birkaç gün ile birkaç hafta arası sürer, nadiren 2 ile 5 hafta arasında sürebilir.[46] Koma sonrası hasta tamamen iyileşebilir, bilinç düzeyine göre beyin ölümü oluşabilir, vejetatif duruma geçebilir, minimal bilinç durumuna ilerleyebilir veya nadiren de olsa içe kilit sendromuna (locked-in syndrome) geçebilir. Komadan uyanan hastaya fiziksel, zihinsel ve psikolojik bozulmalar eşlik edebilir. İyileşme genellikle yavaş ilerler.

Zaman genellikle iyi bir prediktördür; beyin hasarı kaynaklı 4 ay süren komadan sonra kısmi iyileşme %15 'den az ve tamamen iyileşme şansı daha da azdır. [46]

4.1.3.Vejetatif durum

Vejetatif durum ilk 1972'de adlandırılan ve 1994'te klinik kriterleri tanımlanan talamusun korteksten ayrılmasıyla oluşan uyanıklık ile farkındalığın olmaması durumudur. [49] Vejetatif durum bir diğer adı ile bitkisel yaşam olarak tanımlanabilir. Travmatik beyin hasarı (TBI) ve kardiyorespiratuar arrest VD'nin oluşmasında görülen en yaygın bozukluklardır. [50] Komadan farklı olarak VD'de uyku uyanıklık vardır fakat kendisinin ve çevresinin farkında değildir.

VS tanısı konulması için kriterler: [3]

1. Benlik veya çevre bilincinin olmaması; başkalarıyla etkileşim kuramıyor olması
2. Görsel, işitsel, dokunsal veya rahatsız edici uyaranlara sürekli, tekrarlanabilir, maksatlı veya gönüllü davranışsal yanıtın olmaması
3. Konuşma anlama veya ifade etmenin olmaması
4. Uyku-uyanıklık siklüsünün varlığı ile ortaya çıkan aralıklı uyanıklık olması
5. Tıbbi ve hemşirelik bakımı göz önüne alındığında, hayatta kalabilmek için hipotalamus ve beyinsapının otonom işlevlerini yeterince muhafaza etmiş olması.
6. Bağırsak ve mesane inkontinansı olması.

7. Genellikle korunmuş kraniyal sinir (pupiller, kornea, vestibülo-oküler) ve spinal reflekslerin olması (nefes alma genellikle yardım olmadan gerçekleşir). Ekstremitte spastisitesi, amaçlı olmayan ekstremitte hareketleri ve psödobulbaral palsi vardır.[51]

Vejetatif durum (VS) veya yeni terminoloji ile yanıt vermeyen uyanıklık sendromu

uyarı sonrası veya uyarı olmadan göz açma durumu olarak tanımlanır. Beyin metabolizması % 40-50 oranında azalmıştır.[52]

Vejetatif durumda olan hastalar diş bileme, göz kırpma ve oynatma, yutma, çiğneme, esneme, ağlama, gülümseme gibi çeşitli hareketleri oluşturup homurdanma veya inleme gibi sesler çıkarabilir ancak bunlar her zaman refleksif hareketlerdir. Motor davranışı birkaç kalıplaşmış veya refleksif hareketle kısıtlıdır ve uyarının şiddetine kıyasla yetersizdir. Tipik vejetatif durumdaki bir hasta gözleri ile hareketli bir cisim veya aynadaki görüntüsünü takip etmez.

2001 yılında yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada, vejetatif durumun prevalansının milyon başına 19 vakada olduğu gösterilmiştir. [53] VD'nin prognozu patogeneze ve süresine bağlıdır. Kardiyak arreste bağlı hipoksik iskemik nöronal hasarın neden olduğu VD, TBI kaynaklı VD'ye göre daha kötü bir prognoza sahiptir. Her iki durumda da, daha uzun süreli VD'de kalan hastaların iyileşme süreleri daha uzundur [3] Birçok araştırmacı, VD'de, kortikal uyarılmış potansiyel çalışmaları sonucu özellikle kötü prognozu P300 potansiyelinin bilateral olmaması ile ilişkilendirmişlerdir. [54]

4.1.3.1.Persistent vejetatif durum

Persistent vejetatif durum beyin hasarından bir ay sonra hastanın halen vejetatif durumda olması durumudur. "Persistent" terimi, kronik evreyi ifade eder ve iyileşme olasılığı için olumsuz bir prognoz anlamına gelir. [55]

4.1.3.2. Permanent vejetatif durum

Permanent vejetatif durum travmatik etyolojiye sahip hastaların 1 yıldan uzun süredir veya travmatik olmayan etiyolojiye sahip hastaların 3 aydan uzun süredir kalıcı vejetatif durumda olması durumudur. 'Permanent' terimi, iyileşme ihtimalinin neredeyse kalmadığı anlamına gelir. [55]

4.1.4. Minimal bilinç durumu

TBI literatüründe, azalmış veya gelip giden farkındalığa sahip, devamlı yanıt alınamayan hastalar onlarca yıldır tanımlanmasına rağmen MBD adı ve tanı kriterleri ilk kez 2002 yılında tanımlanmıştır. [56]

MBD, daha önce, hastaların farkındalığının tam boyutu bilinmediğinden daha doğru bir ifade olarak, minimal düzeyde tepkili durum olarak adlandırılmıştır [57]

Minimal bilinç durumu iç ve dış farkındalık belirtilerinin tutarsız olması durumu ile karakterizedir. [5, 58] Hastalar işlevsel olarak iletişim kuramasa da, komuta uyumlu hareket edebilir ve anlaşılabilir sözlü ifadede bulunabilirler. Gülme, kahkaha atma veya ağlama gibi duygusal davranışlar gösterebilirler. MBD hastaları genellikle hareketli bir cismi ve aynada kendilerini takip edebilirler. [5]

MBD'de genel serebral metabolik aktivite % 20-40 oranında azalmıştır.[59] Otonom fonksiyonlar korunurken, talamokortikal ve kortikortikal bağlantılar kısmen korunmuştur. Minimal Bilinç Durumu, vejetatif durum gibi geçici, kronik veya kalıcı olabilir.[60]

MBD insidansı ve prevalansı belirsizdir çünkü çoğu beyin hasarı vakası yeni terim kullanılarak kategorize edilmemiştir. Yine de, mevcut veritabanlarını inceleyerek tahminler yapılabilmiştir. TBI veritabanlarına ilişkin yakın tarihli bir araştırmada, ABD'de yılda yaklaşık 9000 vakada MBD görüldüğünü ve bunun yaşam beklentisi ile doğru orantılı olduğu gösterilmiştir. [61]

MBD'de bir hastanın prognozunun belirlenmesi, hasarın atta yatan sebebinden ve şiddetinin derecesinden dolayı karmaşıktır. [62]

Genel bir kural, hastalık süresinin uzun olması iyileşme şansını düşürür. TBI etyolojisine sahip MBD hastaları ile ilgili araştırmalar daha fazladır. Bu hastaların yaklaşık% 40'ı yaralanmadan sonraki 12 hafta içinde tam bilinçli duruma gelir ve % 50'si de bir yıl içinde bağımsız işlev kazanırlar.

Ağır hasar gören hastalarda prognozunun araştırılması, erken prognostik faktörlerin değişken olması sebebiyle güvenilir sonuçlar vermemektedir [63].

VD'de olduğu gibi nörogörüntüleme ve kortikal uyarılmış potansiyellerle yapılan tanı teknikleri, vakalarda prognozun belirlenmesine yardımcı olabilmektedir. [51]

Tablo 4.1.4.1. Vejetatif Durum, Minimal Bilinç Durumu, Koma, Beyin Ölümü ve İç Kilitlenme sendromunun klinik ve laboratuvar bulgularının karşılaştırılması.

	Farkındalık	Uyanıklık	Beyin sapı / Respiratuvar	Motor	EEG	PET/fMRG
Beyin ölümü	YOK	YOK	YOK	YOK	ESS	Kortikal metabolizma yok
Koma	YOK	YOK	Azalmış, değişken	Refleks veya postür	Polimorfik delta , burst suppression	Dinlemin durumu < %50
VD	YOK	VAR + uyku- uyanıklık döngüsü	VAR	Refleksif /istemsiz	Delta , teta veya ESS	Dinlemin durumu < %50, primer alanlar uyarılabilir
MBD	VAR fakat devamlı cevap vermeyen	VAR	VAR	Istemli hareketlere göre değişken	Spesifik olmayan yavaşlama	Azalmış, sekonder alanlar da uyarılabilir
İKS	VAR fakat iletişim zor	VAR	VAR, soluk alıp-verme, beyin sapı belirtileri tam	Kuadripleji, Psödobulbar palsi	Genellikle normal	Normal veya normale yakın

Tablo tipik bulguları içerir, her hastada bulunan spesifik durumlar olmayabilir.

Kısaltmalar: EEG: elektroensefalografi, ESS: elektroserebral sessizlik, PET: pozitron emisyon tomografi, Fmrg: fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

4.1.5. İe kilitleme sendromu (Locked-in syndrome)

İe kilitleme sendromu (İKS), aynı zamanda yalancı koma olarak da bilinir. Beyin sapı lezyonu kaynaklı olarak tüm vücut paralizidir.[64] Sözlü ve işaretli iletişim bu hastalarda mümkün değildir fakat çoğunlukla hastalar göz kırparabilir ve gözlerini hareket ettirebilirler. Hastalar hareket edememelerine rağmen, duyuları sağlam kalmıştır ve çevrenin ve kendilerinin tamamen farkındadırlar. [65]

Bu hastaların iletişim kurabilmelerinin tek yolu göz kırpma hareketiyle ve bazen, daha sonra, parmak ucuyla olur. [66] Aslında genel olarak el ve ayak parmaklarının ve başın kontrolünü yeniden kazanabilirler. Göz kırpma hareketiyle bir kere kırpma 'Evet' anlamında, iki kere kırpma 'Hayır' anlamında veya yukarı bakma 'Evet', aşağı bakma 'Hayır' anlamına gelecek şekilde sorulara cevap verebilirler. Hastaların daha iyi iletişim kurabilmeleri için İngilizce'de en sık kullanılan harfleri içeren bir alfabe geliştirilmiştir, hasta, anlatmaya çalıştığı şeyi aracı söylemek istediği harfi telaffuz ettiğinde gözlerini kırparak anlamlı cümleler oluşturabilir. Son zamanlarda beyin- bilgisayar ara yüzleri kullanılabilir olacak seçenekler arasına yerleşmiştir, bu sayede hastalar telefonlarını kullanabilir, internete erişebilir, elektronik posta kullanabilir, çevresiyle iletişim kurabilirler.[67]

İKS vakalarının yaklaşık % 90'ı vasküler etiyolojiye sahiptir, ancak travmatik de olabilirler. Lezyon sadece beyin sapı ile sınırlandırılmışsa bilişsel işlevler tamamen korunur. Ek kortikal lezyonlar mevcut ise, bu kortikal alanlarla ilişkili kognitif fonksiyonlar etkilenebilir. [68] Beklenenin aksine, kronik İKS hastaları tarafından bildirilen yaşam kalitesi, genel nüfusa göre çok düşük değildir [6] ve mevcut olsa da ötanazi talebi nadirdir.[69]

4.2. Prognoz

Koma, VD, MBD veya İKS 'den sonra sağkalım açısından prognoz, bireysel düzeyde belirlenmesi halen zor bir meseledir. Bununla birlikte, hastanın genç olması, travmatik etiyolojiye sahip olması ve durumun kısa sürmesi gibi belirli faktörler iyileşme şansını artırır.[3] Ek olarak, beyin hasarından sonra 1 ay süreyle MBD'de olan hastalar, yaralanma sonrası 1 aylık VD'de bulunan hastalardan daha iyi iyileşme

şansına sahiptir. Genellikle vejetatif durumdaki hastaların yaşam süresi 2 ila 5 yıl arasında değişirken, nadiren 10 yıldan fazla sürebilir, İKS hastalarının ortalama yaşam süresi ise yaklaşık 6 yıldır, bazı hastalar nadir de olsa travmadan yıllar sonra bile iyileşebilirler.

4.3. Tanı kriterleri

Bilinç bozukluklarında davranışsal değerlendirmeler altın standart olarak bilinir. Her ne kadar tanıda kritik öneme sahip olsa da MBD ile VD veya İKS ile VD karışabileceği gibi yanlış tanı konmasına da sebep olabilmektedir. İstemli hareketler ile refleksif hareketler karışabildiği gibi tüm ekstremitelerde paralizisi sebebiyle motor cevap çok kısıtlı olabilir. [70] Hastaların uyanıklık seviyesinde dalgalanmalar olabildiği gibi, değerlendirme esnasında uykuya meyillilik olabilir hatta hasta uyuyor olabilir. Çalışmalar göstermiştir ki, vejetatif olarak teşhis konulan hastaların% 20-40'ının hassas ve güvenilir standart bilinç ölçekleri ile değerlendirildiğinde bilinç belirtileri gösterdiğini ortaya koymuştur. [64, 71-73]

4.3.1. Bilinç değerlendirme ölçekleri

Beyin hasarına uğramış hastaların bilincinin değerlendirilmesinde birçok standartlaştırılmış davranış ölçeği kullanılmaktadır: Glasgow Koma Skalası (GCS) [47], Glasgow Liege Ölçeği,[74] Koma İyileşme Skalası- Gözden Geçirilmiş [75] Coma-Near Koma Skalası,[76] Western Neuro-Sensory Stimulation Profile, [77] Full Outline of Unresponsiveness, [78]Wessex Head Injury Matrix, [79] ve Duyusal Modalite Değerlendirme ve Rehabilitasyon Tekniği [80]bunlardan dünyada en yaygın olarak kullanılanlarıdır. Bazı skalalar, yoğun bakımda hastaların kabulünün ilk aşamasında teşhis için yardımcıdır; bazıları çoğunlukla iyileşme sürecinde kullanılır (örn. CRS-R).

4.3.1.1. Glasgow koma skalası

Glasgow Koma Skalası (GCS), kısa ve basit yönetiminden ötürü uluslararası alanda kullanılan referans ölçektir. Genellikle yoğun bakım ortamlarında

kullanılır. GCS vizüel, verbal ve motor davranışları ölçer. Bununla birlikte, entübasyon veya trakeotomi durumunda (suni solunum yardımcısı olan hastalarda konuşma imkânsız hale gelir) sözlü yanıt değerlendirilemez. Ayrıca, beyin sapı fonksiyonunu değerlendirmek için göz açma derecesi konusunda bazı kaygılar da olabilir.[81] Toplam skor 3-15 arasında değişir. Akut evrelerde skor 8'den küçük veya eşitse beyin hasarı ciddi, skor 9-12 arasında ise orta dereceli olarak tanımlanır [82]

4.3.1.2. JFK koma iyileşme skalası- gözden geçirilmiş (CRS-R)

JFK Koma İyileşme Skalası - Gözden Geçirilmiş (CRS-R) özellikle MBD hastalarının VD'den, aynı zamanda işlevsel olarak iletişim kurma becerisi kazanmış olan hastaların ise MBD'den ayırt edilebilmesi için geliştirilmiş yeni bir araçtır. [75] Vejetatif ve minimal bilinç durumunun tanı kriterlerini içeren tek ölçektir. İşitsel, görsel, motor, oromotor /verbal işlevlerin yanı sıra iletişim ve uyarılma olmak üzere altı alt ölçekten oluşur: 23 madde, karmaşıklık derecelerine göre sıralanır; Her alt ölçekte en alttaki madde refleks aktiviteyi temsil ederken en üstteki madde bilişsel olarak ortaya çıkan davranışları temsil eder. Puanlama, belirli duyuşsal uyarılara işlevsel olarak tanımlanmış davranışsal yanıtların varlığına veya yokluğuna dayanır (örneğin, görsel takip varsa, hastanın durumu minimal bilinçli olarak değerlendirilir). Değerlendirme, hastanın yanıt vermesine bağlı olarak 10 ila 60 dakika arasında sürer. Birçok araştırma merkezinde JFK Koma Skalası beyin hasarı gören hastaların davranışsal değerlendirmesinde altın standart olarak kabul edilmektedir. Ölçek, günümüzde çeşitli dillerde tercüme edilmiş ve onaylanmıştır.[68]

4.3.2. Tamamlayıcı yöntemler

Beyin görüntüleme ve elektrofizyolojik yöntemler, bilinç bozukluklarındaki kalıcı beyin işlevlerini araştırmak için en sık başvuru alan objektif yollardır. Teşhis, prognostik ve terapötik amaçlı beyin hasarının derecesini gösterebilirler ve deneysel araştırmalarda da kullanılabilirler. [83]

4.3.2.1. Elektroensefalografi

EEG aktivitesi, kortikal piramidal nöronların zamansal senkronizasyonu ile, apikal dendritlerinin post-sinaptik potansiyellerin toplamını yansıtır.[84] Elektroensefalografi (EEG), saç derisine yerleştirilen elektrotlar aracılığıyla spontan elektriksel beyin aktivitesini aralıksız ve non-invaziv olarak kaydeder.

EEG ile uyanıklık seviyesi iyi tanımlanır. [85]ve nöbet gibi işlevsel serebral anomalileri saptar. Aynı zamanda beyin ölümünün klinik teşhisini doğrulamak için kullanılabilir. [86]

Teta (yaklaşık 4-7 Hz) ve alfa (yaklaşık 8-12 Hz) frekanslarındaki zamansal senkronizasyon süreçleri, kognisyonun önemli nöral alt tabakasını oluşturur [87]Kortikal alfa ritimleri, bilinçli farkındalık ile korelasyon gösterir ve bilinç bozukluğu olan hastalarda anormaldir.[88]

VD hastalarında EEG, elektriksel beyin aktivitesinde belirgin bir yavaşlama gösterir. PVD hastalarında EEG, uyku-uyku döngüsü boyunca değişiklikler de dahil olmak üzere bir çok anormallik gösterir. Delta ve teta etkinliği ile spindle (iğsi) ve alfa benzeri ritimleri içeren paternler vardır. Bu ritimler tipik olarak posterior lokasyonlara yerleşmiş olsa da daha diffüz dağılımlı olabilir ve ses, ağrı veya ışık gibi uyarılara tepki vermeyebilirler [88]. Çok düşük voltajlı EEG aktivitesi, bazı hastalarda tespit edilebilir.

Diğerlerinde, persistent alfa aktivitesi en dikkate değer özelliktir. VD hastalarının yaklaşık % 10'unda EEG, hastalık sürecinin sonlarında neredeyse normaldir.[89] VD hastalarında izoelektrik EEG'ler ara sıra bildirilmiştir, ancak daha büyük çalışmalarda doğrulanmamıştır [90] Tipik epileptiform aktivite PVD hastalarında nöbet aktivitesinde olduğu gibi nadirdir.[91] VD'de klinik iyileşme, delta ve teta aktivitesinin azalması ve tepkisel alfa ritminin yeniden ortaya çıkması ile paralel olabilir. Nitekim Babiloni ve ark. düşük-çözünürlüklü elektromanyetik tomografi (LORETA) kullanarak; Davranışsal düzelme gösterenlerin göstermeyenlere göre daha fazla spontan alfa band gücüne sahip olduğunu göstermişlerdir. [91]

MBD'de, EEG, beyin aktivitesinin (çoğunlukla teta ve delta bandının) yaygın olarak yavaşladığını ve çoğu durumda uyarılara tepki verdiğini göstermektedir. Bununla birlikte, mevcut veriler tipik bir model oluşturmak için yetersizdir.

4.3.2.2. Fonksiyonel nörogörüntüleme

4.3.2.2.1. Dinlenme durumu

PET çalışmaları derin uyku ve genel anestezi esnasında global serebral metabolizmanın normal değerlerin yaklaşık yarısı kadar azaldığını göstermiştir.[92, 93] VD hastalarının beyin metabolizması% 50-60 oranında azalmıştır.[45, 94]

Bazı beyin bölgeleri bilincin ortaya çıkışında diğer bölgelerden daha kritik görünmektedir. Dinlenme durumunda vejetatif durumda olan hastalar, frontoparietal şebekede, multimodal asosiyasyon kortekslerde (bilateral prefrontal alanlar, Broca alanı, parietotemporal ve posterior parietal alanlar ve precuneus) metabolizmanın sistematik bozulduğunu göstermektedir.[95]

Bu alanlar dikkat, bellek ve dil gibi bilinç için gerekli olan fonksiyonlar için gereklidir [96]Bilinçli algı, aynı zamanda, bu frontoparietal şebeke ile talamus gibi beynin daha derin merkezleri arasındaki fonksiyonel konnektivite ile de bağlantılıdır. Vejetatif hastalarda, birbirine uzak korteks alanları arasındaki bağlantılar ile korteks ve talamus arasındaki bağlantıların kesildiği görünmektedir. Vejetatif durumda hastaların iyileşmesi, bu frontoparietal ağın ve bağlantılarının yeniden kazanılması ile alakalıdır.[60]

4.3.2.2.2. Dış uyarana bağlı

Vejetatif durumdaki hastalarda dinlenme durumunda beyin metabolizması büyük oranda azalıyor olmasına rağmen, primer kortekslerde dış uyarı sonrasında helen aktivasyon görülebilmektedir. VD'de ağırlı uyarana karşı sadece beyin sapı, talamus ve primer somatosensoryal korteksler aktive olmakta, geri kalanlar ise özellikle de frontoparietal ağdan olmak üzere ayrılarak izole hale gelmektedir [97, 98] Bu bulgular, VD'deki bir hastanın ağrıyı sağlıklı insanlar gibi bilinçli olarak algılamadığı fikrini desteklemektedir. VD'lerin aksine MBD hastalarında tüm ağrı

matrisinde (talamus, primer ve sekonder somatosensoriyal, frontoparietal ve anterior singulat kortekslerin) aktivasyon görülmesi bu alanlar arasında korunmuş fonksiyonel bağlantıyı gösterir [83]

Benzer şekilde, işitsel uyarılara cevap olarak, VD hastalarında beyin aktivitesi, primer işitsel korteks ile sınırlı iken, üst düzey multimodal alanlar aktif hale gelmezler [99, 100] Bu primer beyin aktivasyonu bilinçli algı ve hafıza oluşumuna yol açacak yeterlilikte değildir. Oysa, MBD hastalarında daha üst düzey kortikal alanlar etkinleşebilir. Duygusal içeriğe sahip işitsel uyarılar, bebek ağlaması veya hastanın adı gibi, anlamsız seslerden daha fazla geniş beyin aktivasyonuna yol açar.[59, 97]

Bir fMRI araştırmasında, MBD hastalarının kişiselleştirilmiş hikayeleri dinlerken sağlıklı gönüllülerle benzer tepkiler verdiği gösterilmiştir. Bununla birlikte, hikayeler dile ait içerikler olmadan sunulduğunda, MBD hastalarında belirgin şekilde azalmış yanıtlar gösterilmiştir [101]

İletişim sağlanamayan hastalarda bilinç belirtilerini tanımlamak için zihinsel görüntüleme görevlerine dayanan bir başka fMRG çalışması önerilmiştir.[102] VD klinik tanısına rağmen, 5 ay önce travmatik beyin hasarı geçiren 23 yaşındaki bir hasta, yalnızca fMRG'de saptanabilir bilinç işaretleri göstermiştir[103] Çalışmada tenis oynadığını ve evine doğru yürüdüğünü hayal etmesi istenmiş, sonuçta her iki görev için de kontrol grubu ile benzer beyin aktivasyonu göstermiştir. Hastanın birkaç hafta sonra MBD'ye geçmesi değerlendirmenin bilincin geçiş aşamasında olduğunu düşündürmüştür.

Son olarak, başka bir çalışmada VD hastasının fMRG aracılığıyla iletişim kurabilmesinin mümkün olduğu gösterilmiştir. "Evet" demek istediğinde tenis oynadığını, "hayır" demek istediğinde ise ev içinde hareket ettiğini hayal etmesiyle cevap verebilmiştir. [104]

4.4. Tedavi Yöntemleri

Günümüzde KBB hastaları için etkili standart bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Birtakım çalışmalar bazı rehabilite edici prosedürlerin özellikle MBD hastalarında bilincin iyileşmesini sağlayabileceğini göstermektedir. Bu müdahaleler farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler olarak ikiye ayrılabilir.

4.4.1.Farmakolojik tedavi yöntemleri

Farmakolojik ajanların, kronik bilinç bozukluklarında düzelme üzerine etkisi halen yetersiz kalmaktadır.[105, 106] Koma sonrası hastalara çeşitli terapötik denemeler yapılmış ve bilinç düzeylerinde belirgin düzelmeler gözlenmiştir.

Zolpidem başlangıçta beyin hasarlı hastalarda zaman zaman zıt etkiye sahip olan uykusuzluğun tedavisinde kullanılan bir ilaçtır. Zolpidem'in etkisi geçicidir ve en fazla birkaç saat sürer. İnmede [107], anoksik beyin hasarında, [108] vejetatif [109]ve minimal bilinçli durumlarda kalıcı olmayan iyileşmeler bildirilmiştir).[110, 111] Zolpidem'in etkisinin altında yatan mekanizması tam anlaşılabilmiş değildir.[107]

Amantadin, VD ve MBD hastalarında benzer etkiler yaratan başka bir ilaçtır ancak etkileri daha uzun sürmektedir [112, 113]Kronik anoksik bir MBD hastasıyla yapılan bir çalışmada 3 hafta Amantadine tedavisinin ardından hasta komuta uyumlu hareket etme ve tutarlı otomatize motor cevaplar oluşturma gibi bilişsel davranışlarda gelişmeler göstermiştir. Bu gelişmeler bilinçte önemli olduğu düşünülen frontoparietal alanda metabolizma artışıyla ilişkilendirilmiştir [68]

Fonksiyonel iyileşmeye yol açtığı bildirilen diğer farmakolojik ajanlar ise ; Levodopa, Bromokriptin [114] Apomorfin[115] ve Baclofen [116]'dir.

4.4.2. Farmakolojik olmayan tedavi yöntemleri

Derin beyin stimülasyonu (DBS), iletişimsiz olan kronik hastaların fonksiyonellik düzeylerini iyileştirmek için kullanılan bir yöntem olarak önerilmiştir. Bu teknikte, iletişimi ve hedefe yönelik davranışların oluşmasını sağlayan yaygın

serebral bağlantıları yeniden aktifleştirmek için beyin içine bir elektrot yerleştirilir [117]

Tekrarlı TMS (rTMS) yöntemi KBB hastaları için etkin sayılabilecek yöntemler arasındadır. Yakın zamanda yapılan bir çalışmada 5 MBD, 11 VD ile toplam 16 hastaya DLPF kortekse 20 seans 10 Hz rTMS uygulaması sonrası MBD hastalarının tamamında ve 4 VD hastasında JFK koma skalasında anlamlı iyileşme gösterilmiştir. [118]

Transkranyal doğru akım uyarımı (tDCS), günümüzde nörobilimsel ve klinik araştırmalarda çok yaygın bir şekilde kullanılan, dinlenme membran potansiyelini aktive ederek, nöral ateşleme hızını -arttırarak veya azaltarak- modüle ettiği tahmin edilen non-invaziv bir nöromodülasyon tekniğidir [14, 15]

4.4.2.1. tDCS etki mekanizması

tDCS'de anadol stimülasyon kortikal ekstibilitiyi arttırırken, katodal stimülasyon inhibisyon sağlar [16] tDCS'nin uzun süreli ölçümlenmesi membran potansiyelindeki değişimle N-methyl-D-aspartat (NMDA) 'nin reseptöre etkisinin modülasyonuna bağlıdır.[14] tDCS diğer dinlenme durumundaki nöronları ateşlemez fakat spontane ateşleme hızını, membran potansiyelini aktive ederek modüle eder. Günümüzde hayvanlar ve insanlar üzerinde yapılan çalışmalarda tDCS'nin LTP (Uzun süreli potansiyasyon -Long-term potentiation) ve LTD (uzun süreli depresyon-long-term depression) mekanizmaları üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir. [14] [119]Buna rağmen tDCS'nin altta yatan mekanizması kısmen anlaşılabilmiştir [18]. tDCS'nin sol DLPF kortekse uygulanması ile sağlıklı bireylerde [19, 20] inme hastalarında [21], Parkinson [120] ve Alzheimer [23] hastalığında, işleyen bellek ve dikkati artırdığı görülmüş, önemli bir yan etkisine rastlanmamıştır. Karıncalanma hissi (%76), kaşınma (%68), hafif yanma (%54), ve hafif ağrı (%25) günümüze kadar bilinen yan etkileridir [8]. Bu teknik birçok depresyon [24] gibi nöropsikiyatrik hastalıkların tedavisinin yanısıra , ağrı, [25] kulak çınlaması [26] gibi durumlarda da günden güne kullanımı artmaktadır. Birçok yeni çalışmada tDCS, motor korteks üzerinde uygulanarak inme sonrası motor rehabilitasyonda [27], Parkinson hastalığında motor septomları azaltmak amacıyla [120]kullanılmıştır. Ayrıca

tDCS'nin yine sol DLPF kortekse uyarımı, inme, Alzheimer, ve şiddetli beyin hasarı [9] hastalarında bilişsel yetenekleri de artırdığı bulunmuştur.

4.2.2.2. Kronik bilinç bozukluklarında tDCS uygulaması

Angelakis, 2013 yılında VD ve MBD hastalarına 1 hafta, 5 seans, 20 şer dakika plasebo ve 2 hafta, 10 seans gerçek tDCS'i anodal elektrotu sol dorsolateral prefrontal kortekse veya sol primer sensorimotor kortekse katodal elektrotu ise sağ supraorbital bölgeye vermiş JFK Koma skalası ile ölçümlemiş, sonucunda MBD hastalarının hepsi klinik gelişme göstermiştir. VD hastalarının hiçbiri uyarımdan hemen sonra gelişme göstermemiş olup, 6 yıldır VD'de olan bir hasta uyarımı takiben 12 ay sonra MBD'ye gelişim göstermiştir. [121]

Thibaut 2017 yılında 16 MBD hastası ile kontrollü randomize, çift kör, yaptığı bir çalışmada sol prefrontal bölgeye 5 seans tDCS uygulaması, JFK Koma skalası ile 1. ve 5. Gün ve son seanstan 1 hafta sonra değerlendirmiş, sonucunda tDCS nin 5. Gün ve uygulamadan 1 hafta sonraki koma skalası değerlerinde anlamlı bir fark bulamazken, hastaların %56 (9 hasta) 'sını cevap veren olarak tanımlamıştır. [122]

Thibaut ve ark (2016) yaptığı bir çalışmada tDCS alan grupta, şem grubuna kıyasla, EEG güç spektrumu analizi sonucu temporal ve parietal bölgelerde yüksek beta (21-30Hz) aktivitesi bulunmuştur. [122]

Yapısal MRG ve FDG-PET ile yapılan randomize, çift kör kontrollü çalışmanın sonucunda cevap vermeyenlerde verenlere göre sol DLPF kortekste, medial prefrontal korteks, singulat korteks, hipokampus, rolanik bölgelerin bir kısmı ve sol talamusta atrofi gözlenirken, FDG-PET sonucunda sol DLPF korteks medial prefrontal korteks, prekuneus ve talamusta cevap vermeyenlerde hipometabolizma gözlenmiştir. [28]

5. MATERYAL ve METOT

5.1. Amaç

Kronik bilinç bozukluğuna (KBB) sahip bireylerde tDCS etkinliğinin elektrofizyolojik ve nörögörüntüleme yöntemleri ile araştırılması amaçlanmıştır.

5.2. Çalışmanın yapıldığı yer

Çalışmamız, İstanbul Medipol Üniversitesi Mega Hastanesi Yoğun bakım Ünitesinde gerçekteşmiştir. İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. (#106)

5.3. Çalışma süresi

Bu araştırma Eylül 2016 - Haziran 2017 tarihleri arasında gerçekteştirilmiştir.

5.4. Katılımcılar

Bu çalışmaya Medipol Üniversitesi Hastanesi yoğun bakım ünitesinde yatan hastalardan subakut ve kronik dönemdeki (>28) travmatik ve nontravmatik etyolojiye sahip 9 VD ve 2 MBD tanı kriterlerini karşılayan hastalar alınmıştır. Hastalardan bir tanesi çalışmanın 1. Gününde YBÜ'den taburcu olduğundan, 1 tanesi çalışmanın 5. Günü eksitus olduğundan çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların birinci dereceden yakınlarına çalışma ayrıntısı ile izah edilmiş olup onam formunun bir nüshası da hasta yakınlarına verilmiştir.

5.4.1. Dahil edilme ve dışlanma kriterleri

tDCS uygulaması için güvenlik sorunu oluşturacağından pacemaker ve metalik implantları olan hastalar, olası nöromodülatör etkinliklerinin çalışmayı etkilememesi için NMDA antagonisti, GABAerjik ilaçlar, dopaminerjik ajanlar kullanan hastalar ve sedatif ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Dışlanma kriterlerinden herhangi birine sahip olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

5.5. Çalışma Materyali Ve Veri Toplama Araçları

Hastaların klinik durumları JFK Koma Skalası-Revize Edilmiş (CRS-R) ile değerlendirilmiştir. Elektrofizyolojik veriler Brain Vision Recorder (Brainproduct, Munich, Germany) cihazı ile alınmıştır. tDCS uygulaması Madde Akım Etkileşimleri Laboratuvarı'nda (MakeLab) kullanılmak üzere tasarlanmış olan TESsaNova cihazı ile gerçekleştirilmiştir.

5.5.1. JFK koma iyileşme skalası – revize edilmiş (CRS-R)

JFK Koma İyileşme Skalası başlangıçta Giacino ve meslektaşları tarafından 1991'de tanımlanmıştır. Ölçek, Giacino ve Kalmar tarafından yeniden yapılandırılmış ve 2004 yılında JFK Coma Recovery Scale-Revised [75]olarak yeniden yayınlanmıştır. Amacı bilinç bozukluğu olan hastalarda ayırıcı tanı, prognostik değerlendirme ve tedavi planlamasına yardımcı olmaktır. İşitme, görsel, motor, oromotor, iletişim ve uyarılma işlevlerini ele alan altı maddeden oluşmaktadır. CRS-R alt ölçekleri, beyin sapı, subkortikal ve kortikal süreçlerle ilişkili hiyerarşik olarak düzenlenmiş maddelerden oluşur. Her alt ölçeğin en düşük maddesi refleks etkinliği, en yüksek maddeler bilişsel olarak aracılık edilen davranışları temsil etmektedir. Skor standartlaştırılmıştır ve belirli duyu uyaranlara operasyonel olarak tanımlanmış davranışsal tepkilerin varlığı veya yokluğuna dayanır. Engellilik Değerlendirme Ölçeğine göre uygun interrater ve test tekrar test güvenilirliği gösterilmiş ve

eşzamanlı geçerlilik kurulmuştur. Avrupa araştırmacıları tarafından tamamlanmış davranış değerlendirme yöntemleri hakkında kısa süre önce yayınlanan bir inceleme, şiddetli beyin hasarından sonra bilinç değerlendirilmesi için CRS-R'yi "yeni umut verici bir araç" olarak önermiştir.[123]

5.5.1.1. İşitsel fonksiyon

İşitsel fonksiyon skalası en düşük 0 en yüksek 4 puan olmak üzere değerlendirilir. 4 puan komuta uyumlu tutarlı hareketlere, 3 puan komuta uyumlu tekrarlanabilir hareketlere, 2 puan sese lokalizasyona, 1 puan işitsel irkilmeye karşılık gelirken 0 puan ise herhangi bir şekilde işitsel olarak tepkisiz anlamına gelir.

5.5.1.2. Görsel fonksiyon

Görsel fonksiyon skalası en düşük 0 en yüksek 5 puan olmak üzere değerlendirilir. 5 puan Nesne tanımaya, 4 puan nesneye uyumlu lokalizasyona, 3 puan görsel takibe, 2 puan fiksasyona 1 puan görsel irkilmeye karşılık gelirken 0 puan ise hastada görsel olarak hiçbir fonksiyonellik bulunmadığı anlamına gelir.

5.5.1.3. Motor fonksiyon

Motor fonksiyon skalası en yüksek 6 en düşük 0 puan olmak üzere değerlendirilir. 6 puan fonksiyonel nesne kullanımına, 5 puan otomatik motor cevaba, 4 puan nesne manipülasyonuna 3 puan zararlı uyarıya lokalizasyona, 2 puan fleksiyon geri çekilmesine, 1 puan anormak posture karşılık gelirken, 0 puan hastanın tamamen gevşek bir pozisyonda, flask olması durumunu temsil eder.

5.5.1.4. Oromotor/Verbal fonksiyon

Oromotor Verbal fonksiyon skalası en yüksek 3 en düşük 0 puan arasında değerlendirilir. 3 puan anlamlı sözel ifadeye, 2 puan seslenme/ağız hareketlerine 1 puan refleksif ağız hareketlerine karşılık gelirken 0 puan oromotor hiçbir refleksif veya fonksiyonel cevap alınamaması durumunu temsil eder.

5.5.1.5. İletişim skalası

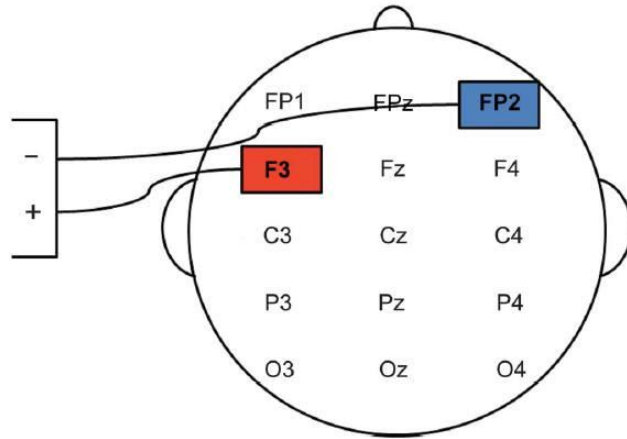
İletişim skalası en yüksek 2 en düşük 0 olmak üzere puanlanır. 2 puan fonksiyonel yeterlilikte iletişime, 1 puan fonksiyonel olmayan , anlamlı iletişime karşılık gelirken 0 puan istemli/istemsiz hiçbir iletişim sağlanamadığı anlamına gelir.

5.5.1.6. Uyarılma skalası

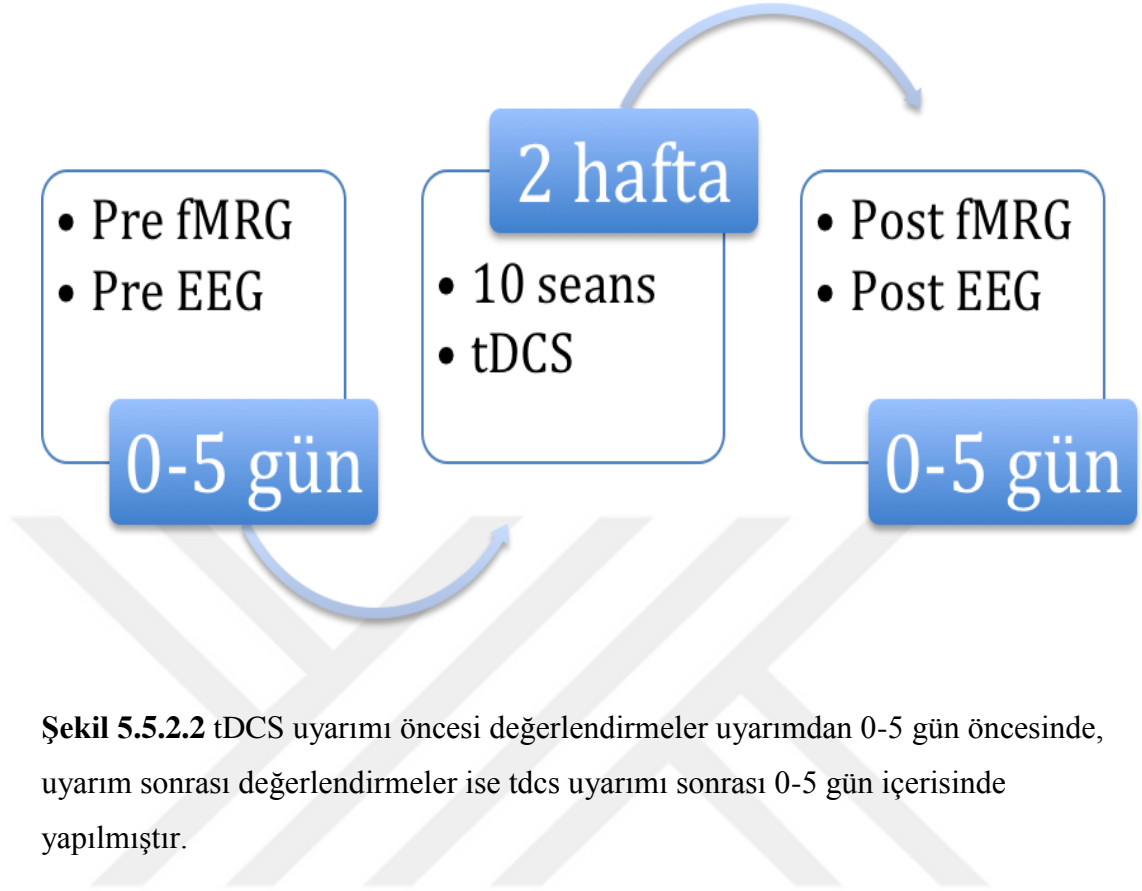
Uyarılma skalası en yüksek 3 en düşük 0 puan olmak üzere değerlendirilir. 3 puan dikkati sağlamaya 2 puan uyarı olmadan (spontan) göz açıklığına, 1 puan uyarı ile göz açmaya karşılık gelirken 0 puan hastanın hiçbir şekilde uyarılmadığı anlamına gelir.

tDCS uygulaması

Kortikal uyarımı sağlamak amacıyla cihazın anod yüzeyel elektrodu sol dorsolateral prefrontal korteks (DLPFC) üzerine, ya da 10-20 sistemine göre F3 bölgesine yerleştirilmiştir. Katod ya da referans elektrod ise sağ supraorbital bölgeye ya da 10-20 sistemine göre FP2 bölgesine yerleştirilmiştir. Haftanın 5 günü 20 şer dakika tDCS uyarımı 2 haftalık periyod boyunca uygulanmıştır. tDCS uygulaması



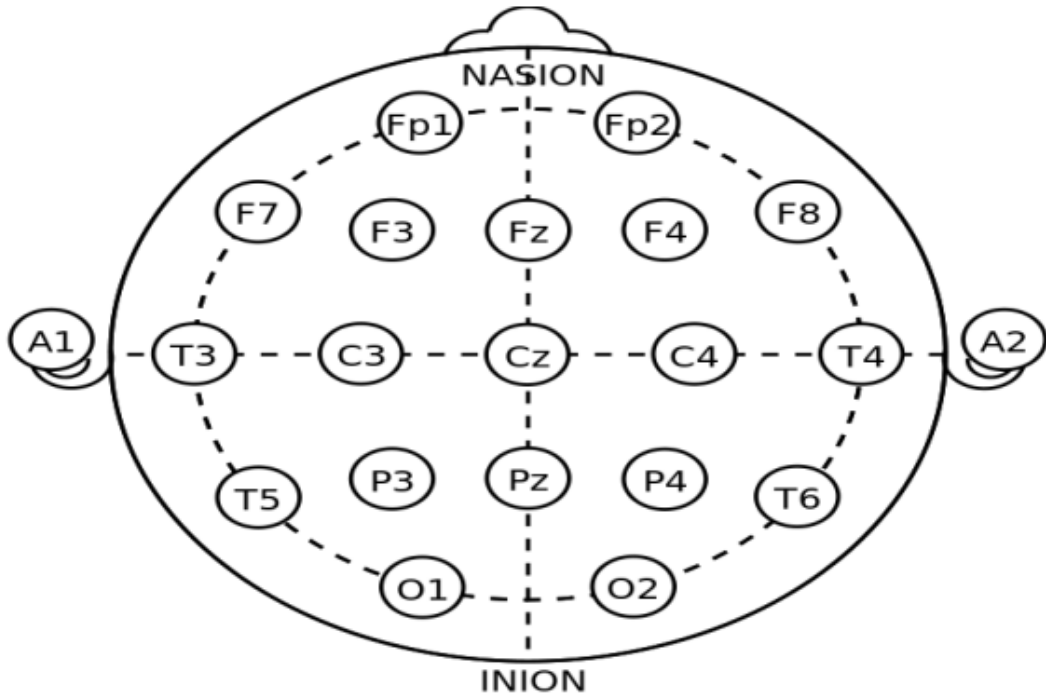
Şekil 5.5.2.1 tDCS anodal elektrot (kırmızı) sol dorsolateral prefrontal kortekse, katodal elektrot (mavi) sağ supraorbital bölgeye yerleştirilmiştir.



Şekil 5.5.2.2 tDCS uyarımı öncesi değerlendirmeler uyarımdan 0-5 gün öncesinde, uyarım sonrası değerlendirmeler ise tDCS uyarımı sonrası 0-5 gün içerisinde yapılmıştır.

5.5.3. EEG kaydı

Çalışmaya katılan hastalarda tDCS uygulaması öncesi ve sonrası EEG kayıtları Brain Vision Recorder (Brainproduct, Munich, Germany) cihazı ile gerçekleştirilmiştir. 21 kanaldan, low cut off (s), 10 sec; high cut off (Hz), 250 Hz; örneklem hızı 500 Hz özellikleriyle kayıtlama yapılmıştır. Skalp elektrodları; Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, T7, C3, Cz, C4, T8, P7, P3, Pz, P4, P8, O1, O2 ve iki EOG kanalı ile iki kulak memesine yerleştirilen (A1 + A2) referans elektrod biçiminde yerleştirilmiştir. EOG kaydı sağ supraorbital ve lateral orbital bölgeye yerleştirilen elektrotlar ile gerçekleştirilmiştir. Referans elektrotları ve EOG kayıtları için, Ag-AgCl elektrot kullanılmıştır. Çalışmaya alınan son 4 hastanın EEG kaydı 4. Kosta aralığında sternumun sağına yerleştirilen EKG elektrotu da dahil edilerek alınmıştır. Elektrodların empedans değerlerinin 10 kilo ohm'un altında kalması sağlanmıştır. Dinlenme durumu EEG kaydı 20 dakika süreli alınmış olup, kayıt esnasında hasta herhangi bir uyarana veya tıbbi müdahaleye maruz kalmamıştır.



Şekil 5.5.3.1 Uluslararası 10/20 elektrot yerleştirme sistemi. [124]

5.5.4. Spontan EEG kaydı güç spektrumu analizi

tDCS uygulaması öncesi ve sonrasında alınan kayıtların spektral analizleri BrainVision Analyzer 2 (Brainproduct, Munich, Germany, 2.0.4 Version) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

Yoğun bakım ünitesindeki elektriksel artefaktlar için BrainVision-Analyzer programı kullanılarak 0.5-30 Hz arası filtreleme uygulanmış, harekete bağlı oluşan kas ve göz artefaktlarını temizleme işlemi için ise yine BrainVision - Analyzer programında bulunan bağımsız bileşen analizi (ICA) algoritması kullanılmıştır. Kas, göz ve kardiovasküler artefaktlardan temizlenen data 2 saniyelik epoklara ayrılmıştır. Daha sonra kalan data artefact rejection işlemi ile manuel olarak tekrar temizlenmiş epok sayılarının öncesi-sonrası değerleri birbirine yakın olması sağlanmıştır. Daha sonra artefaktan temizlenen EEG verilerinin güç densitesi hesaplaması için sayısal değerlendirmesi 0.5 Hz frekans çözünürlü ile Hızlı Fourier Dönüşümü (Fast Fourier Transform-FFT) kullanılarak gerçekleştirilmiş, delta (1-3.5 Hz), teta (4-7 Hz), alfa (8-13 Hz), beta (15-30 Hz) bantlarının bağıl güç spektrum değerleri hesaplanmış,

daha sonra bu güç spektrum değerleri üzerinden ortalama alınmıştır. Tepeden tepeye genlik değerleri her birey için ölçümlenip, istatistik için gerekli olan veriler kaydedilmiştir.

5.5.5. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme

Fonksiyonel Manyetik Rezonans Görüntüleme (fMRG), nöronal aktivitenin arttığı veya azaldığı bölgedeki kan oksijen seviyesine bağlı (BOLD-Blood Oxygen Level Dependent) sinyallerin değişiminden yararlanarak beyindeki fonksiyonel durumu inceleyen non invaziv bir görüntüleme tekniğidir.[125, 126] Son zamanlarda nörogörüntüleme çalışmaları hastanın herhangi bir dış uyarı almadığı beynin dinlenme durumu fonksiyonel aktivitesine odaklanmıştır. fMRG dinlenme durumu konnektivite çalışmaları beynin dinlenme durumunda BOLD sinyallerindeki birbiriyle koherent dalgalanmalarla karakterize olduğunu göstermişlerdir. Bu BOLD sinyalleri respiratuvar ve kardiyovasküler sinyallerin oluşturduğu frekans aralığından uzak, düşük frekans aralığında (<0.1 Hz; [127] saptanır ve beynin geniş ölçekli şebekelerini organize ederler[72] Dinlenme durumu ağlarından özellikle en çok çalışılan Olağan Durum Şebekesi (Default Mode Network –DMN)'dir.

5.5.5.1. Res- fMRG veri toplama

Fonksiyonel ve anatomik manyetik rezonans görüntüleme (MRG), 3Tesla (T) Philips Achieva (Philips Medical Systems, Best, the Netherlands) cihazında yapılmıştır. Görüntüleme protokolü anatomiye gösteren yüksek çözünürlüklü, tüm beyni kaplayan turbo field eko (TFE) T1-ağırlıklı (parametreler, TR: 7.7 ms, TE: 3.7 ms, FA: 8° 190 kesit, 1x1x1 mm izotropik çözünürlük, FOV: 256x256 matriks) görüntüler alınmıştır. Fonksiyonel veri 'single-shot' eko planar görüntüleme (EPI) sekansı (TR: 2000 ms; TE: 30 ms, 36 kesit, 3.5 mm kalınlığında, flip angle: 90°; matriks: 96x96) kullanılarak 150 dinamik çekim elde edilmiştir.

5.5.5.2. Res-fMRG veri analizi;

Dinlenme durumu fonksiyonel görüntüleme analizi ve verilerin ön işleme sürecinde FMRIB FSL yazılım paketi kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

MR cihazından alınan ham halde olan DICOM formatındaki veriler MriCROGL programı kullanılarak anatomik veriler 3 boyutlu, fonksiyonel veriler 4 boyutlu sıkıştırılmış NIFTI formatında imgelere dönüştürülmüştür. Anatomik kafa görüntülerinden beyin dokusunun çıkarılması işlemi için FSL paketlerinden biri olan BET yazılımı kullanılmıştır.

Ön işlem aşamalarında daha sonra FEAT grafik arayüzü kullanılarak MCFLIRT algoritması ile MR görüntüleme sırasında ortaya çıkan baş hareketleri düzeltilmiştir. Denekler arası karşılaştırmaları ile fonksiyonel veriler uzamsal olarak üç aşamada normalize edilmiştir. Fonksiyonel görüntüler öncelikle katılımcıların kendi yüksek çözünürlüklü anatomik/yapısal görüntüleri ile sınırlı dönüşümler kullanılarak (6 DOF) birbirine uyumlu hale getirilmiştir. Daha sonra katılımcıların yüksek çözünürlüklü anatomik görüntüleri standart MNI152 beyin görüntüleri ile daha serbest bir dönüşüm (12 DOF) kullanılarak uyumlanmıştır. Son aşamada ise bu iki dönüşümden elde edilen dönüşüm matrisleri kullanılarak tek seferde düşük çözünürlüklü fonksiyonel görüntü standart MNI152 beyin görüntüsü ile uyumlu hale getirilmiştir. Fonksiyonel verilerin hareket sebepli, fizyolojik (kalp, solunum vb.) kaynaklı veya başka sebeplerden dolayı oluşan artefaktlardan arındırılması amacı ile FEAT arayüzünde bulunan MELODIC alt paketi ile her bir katılımcıdan elde edilen veriler üzerinde Bağımsız Bileşen Analizi (Independent Component Analysis – ICA) yapılmıştır. Bileşenlerin uzamsal dağılımı, frekans spektrumu ve zamansal değişimi değerlendirilerek sinyal gürültüsü ile uyumlu olanlar işaretlenmiş ve fonksiyonel verilerden çıkarılmıştır.

Analize hazır hale gelen veriler üzerinde FSL alt paketlerinden olan MELODIC yazılımı ile ICA uygulanmıştır. Böylece veriler zaman alanında ardışık hale getirilmiş ve her birey her çekim için bir defada 30 bileşen hesaplanmıştır. Bileşenlerin bilinen dinlenme durumu ağları ile uzamsal korelasyonu hesaplanmış ve dinlenme durumu ağlarını içeren ICA bileşenleri belirlenmiştir.

5.6. İstatistiksel Analiz

5.6.1. Elektrofizyolojik veri analizi

Kaydedilen tepeden tepeye genlik ölçümleri verileri SPSS-12 programına aktarılmış olup, delta, teta, alfa ve beta dalgalarında her bir elektrot için öncesi sonrası değerleri non-parametrik Related Samples Wilcoxon Signed Rank Test kullanılarak ayrı ayrı ölçümlenmiştir. 0,05 değerinin altındaki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

5.6.2. Elektrofizyolojik veriler ile JFK koma skoru arasındaki uyumluluk analizi

VD Hastalarının JFK koma skalasında ilerleme kaydedenler ile öncesi-sonrası değişim olmayanlar SPSS 12 programı kullanılarak 4'er kişilik iki farklı grup olarak ayrılmış, EEG verileri arasında farklılıklar tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanılarak istatistiksel olarak değerlendirilmiştir.

5.6.3. Elektrofizyolojik veriler ile JFK koma skoru korelasyon analizi

EEG verileri ile JFK koma skalası arasındaki korelasyon SPSS 12 programında Kendall's Tau korelasyon analizi kullanılarak istatistiksel analizi sağlanmıştır.

5.6.4. Fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme istatistiksel analizi

f-MRG istatistiksel analiz için dual regresyon yöntemi kullanılarak ortak ICA bileşenlerinden deneklerin kendi uzamsal bileşen haritaları ve zamansal verileri elde edilmiştir. İstatistiksel ölçümler için paired t-test tasarımına uygun olarak deney matrisi oluşturulmuş ve denek içi ve kontrastlar belirlenmiştir.

Bu matrisler, bireylere özgü mekansal korelasyon haritalarını tahmin etmek için ilişkili deneğin fMRG veri setine (zamansal regresyon) karşı uygun

doğrusal bir model olarak kullanılmıştır. Bu ikili regresyon sonrasında, tüm bireylerin uzamsal haritaları, orijinal bağımsız her bir birleşen için 4 boyutlu dosyalar halinde toplanmış MELODIC yazılımı ile oluşturulan uzamsal haritaların sınırları içerisinde istatistiksel olarak anlamlı farklılıkları belirlemek için parametrik olmayan permütasyon testleri (5000 permütasyon) kullanılmıştır. Son olarak, $p < 0.05$ anlamlılık eşiğini kullanarak eşiksiz küme iyileştirme (TFCE) uygulayan çoklu karşılaştırmalar için aile bazında hata (FWE) düzeltilmesi gerçekleştirilmiştir. Gruplar arasında farklılıklar gösteren bölgeler, her bir uzamsal haritadan ortalama z değerlerini çıkarmak için kullanılmıştır (FWE-düzeltilmiş $p < 0.05$).



6. BULGULAR

Çalışmaya İstanbul Medipol Mega Üniversite Hastanesi Yoğun Bakım Ünitesinde ve Nöroloji Servisinde izlenmekte olan travmatik veya travmatik olmayan hipoksik ensefelopati tanısı almış 11 hasta alınmıştır. 2 hasta çalışma dışı sebeplerden dolayı değerlendirmeye alınamamıştır (hastalardan biri çalışmanın ilk günü taburcu olmuş, bir hasta ise çalışmanın 5. Günü eksitus olmuştur).

6.1. Grup özellikleri

Çalışmaya 5 erkek, 4 kadın olmak üzere toplam dokuz hasta alınmıştır. Hastaların yaş ortalaması 57,6 (minimum 34, maksimum 79, ss= 16,5) 'dir. Klinik durum değerlendirme ölçeği olarak JFK CRS-R Koma Skalası ortalama değerleri 4,7 (minimum 1, maksimum 9, ss= 2,7)'dir (Tablo 6.1.1) 9 Hastadan 8 'I travmatik olmayan sebeplerle, 1 hasta ise araç dışı trafik kazası sebebiyle travmatik etyolojiye sahiptir. Travmatik olmayan etyolojiye sahip olan hastaların 2'si ALS etyolojisine sahipken 1 hastada KOAH öyküsü bulunmaktadır. Hastalık süreleri ortalamaları 37,3 gün olup en kısa süreli hasta post CPR 18. günde iken en uzun süreli hasta post-CPR 56. Günde çalışma programına alınmıştır. (TABLO 6.1.2)

Tablo 6.1.1 Çalışmaya katılan hastaların grup özellikleri

Değişkenler	Ortalama	Minimum	Maksimum
Yaş	57±16,5	34	79
Hastalık süresi (Gün)	37,3± 12,5	18	56
CRS-R	4,7±4,7	1	9

Tablo 6.1.2 çalışmaya katılan hastaların hastalık süreleri ve genel özellikleri

Denek	Yaş	Cinsiyet	Etiyoloji	Hastalık süresi	Klinik teşhis	CRS-R Total
H1	59	E	Anoksik	36	VD	4
H2	34	E	Travmatik	51	VD	2
H3	74	K	Anoksik+ALS	56	VD	6
H4	79	K	Anoksik	48	VD	3
H5	66	K	Anoksik	31	MBD	9
H6	74	K	Anoksik	39	VD	1
H7	42	E	Anoksik+ALS	25	VD	6
H8	43	E	Anoksik+KOA	18	VD	4
H9	48	E	Anoksik	32	VD	8

6.2. CRS-R Değerlendirme Ölçeğine Göre Klinik Durum

Çalışmaya dahil edilen hastaların klinik durumları JFK Koma Değerlendirme Ölçeği kullanılarak değerlendirilmiştir. Klinik değerlendirme tDCS uygulaması başlamadan hemen önce ve 10. Seans tDCS uygulamasından hemen sonra olmak üzere iki kez değerlendirilmiştir.

6.3. tDCS öncesi- sonrası CRS-R ile klinik durum değerlendirmesi

CRS-R klinik değerlendirme ölçeği İşitsel, görsel, motor, oromotor, iletişim ve uyarılma olmak üzere toplam 6 alt başlıktan oluşmaktadır. İşitsel fonksiyon skalasına göre en düşük alan hastalar sesli uyarılara hiçbir cevap oluşturamadıkları için 0 puan almışlardır(n=5/n=4). 2 puan alan hastalarda sağdan ve solda dörder deneme ile hastaya seslenilmiş ve sesin olduğu tarafa yönelmesi beklenmiştir. Sesin geldiği tarafa yönelen hastalara 2 puan verilmiştir (n=1/n=1), 1 puan alan hastalar ise sese lokalizasyon göstermeden işitsel uyarıya karşı irkilme oluşturmuşlardır(n=3/n=3)

Görsel fonksiyon skalasında en yüksek puanı alan hastalar tDCS öncesi 6 puan üzerinden 2 puan almışlardır. 2 puan alan hastalar görsel fiksasyon sağlayabilirken, görsel takip yapamamışlardır (n=2/n=1). 1 puan alan hastalar (n=3/n=4) göze nesne yaklaştırıldığında göz kırpmaya gibi refleks hareket yaparken, 0 puan alan hastalar görsel tepki oluşturmamışlardır (n=4/n=3), tDCS sonrası 1 hasta 2 puandan 4 puana iyileşme göstermiş, gözün önüne renkli obje getirildiğinde nesneye komut sonrası nesneye ulaşma eğilimi göstermiştir. Motor fonksiyon skalasında tDCS öncesi en yüksek 2 puan almışlardır, 2 puan alan hastalar ayak parmaklarından ve el parmaklarından derin bası verildiğinde fleksiyon geri çekilmesi göstermişlerdir (n=5/n=5) tDCS sonrası bir hasta ise 2 puandan 4 puana iyileşme göstermiş olup elinin dorsal kısmına dokundurulduğunda nesneyi kavrama eğilimi göstermiştir. Motor fonksiyon skalasında 1 puan alan hastalar (n=1/n=0) anormal postured olup 0 puan alan hastalar flask durumdadırlar(n=3/n=3) Oromotor/verbal fonksiyon skalasında en yüksek puan alan hastalar (n=9/n=8) puan almış olup refleksif ağız hareketleri oluşturmuşlardır. 1 hasta tDCS sonrası ismi sorulduğunda fonksiyonel olarak dudak hareketleriyle ismini söylemeye çalışmış olup 2 puana iyileşme göstermiştir. İletişim skalasında ise öncesi-sonrası değerler değişmemiş olup, en yüksek 1 puan alan hastalar (n=1/n=1) fonksiyonel olmayan; istemli şekilde iletişim sağlamış olup iletişim tutarlı ve fonksiyonel olmadığı için 1 puan ile değerlendirilmiştir, 0 puan alan hastalar ise (n=8/n=8) fonksiyonel veya fonksiyonel olmayan hiçbir şekilde iletişim sağlanamadığından 0 puan verilmiştir. Uyarılma skalasında en yüksek 2 puan alan hastalar uyarıdan bağımsız spontan göz açıklığına sahiptir (n=3/n=5), 1 puan alan hastalar sesli, taktil veya ağırlı uyarılara göz açarak cevap vermişlerdir (n=4/n=2), 0 puan alan hastalar ise herhangi bir uyarı karşısında hiçbir tepki göstermemişlerdir (n=2/n=2).

Tablo 6.3.1 Hastaların JFK koma skalası puanlarının dağılımı

	İşitsel		Görsel		Motor		Oromotor		İletişim		Uyarılma		<u>Toplam</u>
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	
H1	0	0	0	0	2	2	1	1	0	0	1	1	4 /4
H2	0	0	0	1	1	2	1	1	0	0	0	0	2 /4
H3	1	1	1	1	2	2	1	1	0	0	1	2	6 /7
H4	0	0	1	1	0	0	1	1	0	0	1	1	3 /3
H5	1	3	2	4	2	4	1	2	1	1	2	3	9 /17
H6	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1 /2
H7	1	1	2	2	0	0	1	1	0	0	2	2	6 /6
H8	0	0	0	0	2	2	1	1	0	0	1	2	4 /5
H9	2	2	1	1	2	2	1	1	0	0	2	2	8 /8
Ort	0,55±0,72	0,88±1,05	0,77±0,83	1,11±1,26	1,22±0,97	1,55±1,33	1±0	1,11±0,33	0,11±0,33	0,11±0,33	1,11±0,78	1,45±1,01	

6.2. tDCS öncesi- sonrası EEG dalgalarının değerlendirilmesi

6.3. tDCS Öncesi-Sonrası delta güç spektrumu değerleri

tDCS sonrası delta aktivitesinde F3 bölgesinde ($p=0,028$) F4 bölgesinde($p=0,038$), FZ bölgesinde($p=0,011$), P4 bölgesinde ($p= 0,011$) ve O1 bölgesinde ($p=0,028$) anlamlı fark bulunmuş olup, C3 ve P7 bölgelerinde anlamlıya yakın fark bulunurken ($p=0,051$), C4 bölgesinde ($p=0,110$), CZ bölgesinde ($p=0,086$), P3 bölgesinde ($p=0,110$), PZ bölgesinde ($p=0,260$), P8 bölgesinde ($p=0,214$) ve O2 bölgesinde ($p=0,260$) anlamlı fark bulunamamıştır. tDCS uygulaması sonrası delta (1-3,5 Hz) değerleri F3, F4, FZ, C3, C4, CZ, P3, P4, PZ, P7, P8, O1 ve O2 bölgelerinde genel yükselme göstermiştir.

Tablo 6.4.1.1 Delta aktivitesinde tDCS öncesi-sonrası güç spektrumu değişimi

Elektrot	Pre Ortalama+SD	Post Ortalama+SD	<i>p</i> değeri
F3	2,67±3,77	6,94±9,23	0,028*
F4	2,61±3,88	8,26±0,44	0,038*
FZ	2,67±3,23	4,32±5,47	0,011*
C3	2,40±4,02	4,12±7,06	0,051
C4	2,13±3,39	3,39±4,68	0,110
CZ	2,37±3,89	3,18±5,13	0,086
P3	8,72±18,78	5,87±7,27	0,110
P4	2,45±3,75	3,96±4,59	0,011*
PZ	3,67±5,40	3,50±6,51	0,260
P7	2,12±3,01	7,41±9,96	0,051
P8	1,38±1,78	3,76±6,12	0,214
O1	1,64±2,43	9,46±15,06	0,028*
O2	2,07±2,49	6,64±14,27	0,260

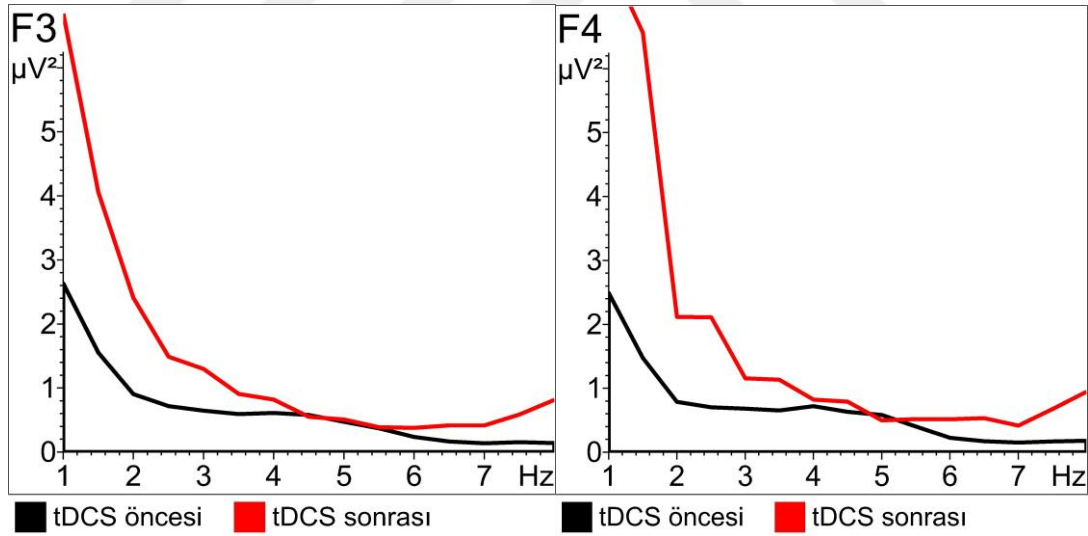
6.4.2. tDCS öncesi-sonrası teta güç spektrumu değerleri

tDCS sonrası teta aktivitesinde P7 ($p=0,008$) ve O1 bölgelerinde ($p=0,017$) anlamlı fark bulunurken, F3 ($p=0,441$), F4($p=0,859$), FZ($p=0,767$), C3($p=0,066$), C4 ($p=0,515$), CZ($p=0,260$), P3($p=0,173$), P4($p=0,086$), PZ($p=0,066$), P8($p=0,260$) ve O2 ($p=0,260$) bölgelerinde anlamlı fark bulunamamıştır. tDCS uygulaması sonrası teta değerleri (4-8 Hz) F3, F4, FZ, C3, C4, CZ, P3, P4, PZ, P7, P8, O1 ve O2 bölgelerinde genel yükselme göstermiştir.

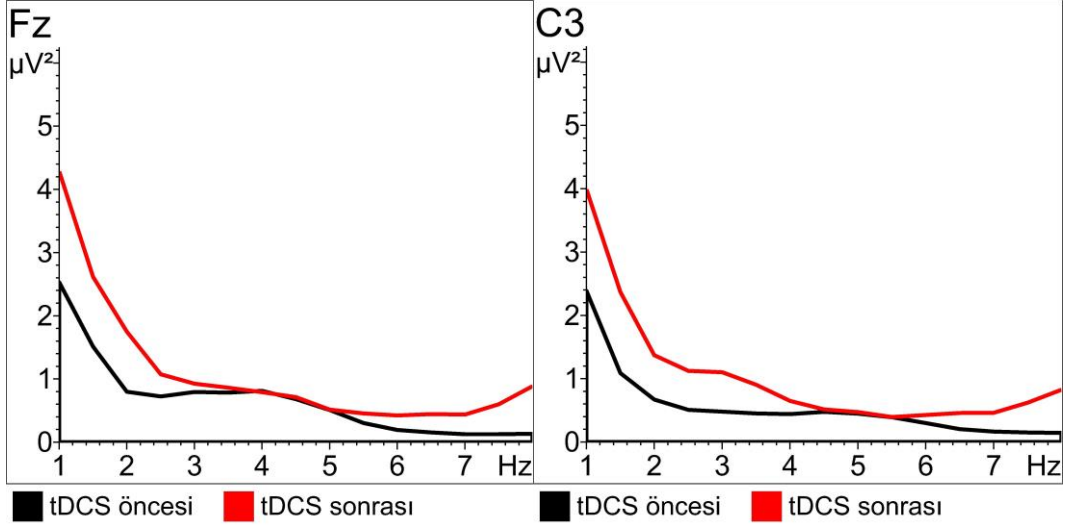
Tablo 6.4.2.1 Teta aktivitesinde tDCS öncesi-sonrası güç spektrumu değişimi

Elektrot	Pre Ortalama \pm SD	Post Ortalama(SD)	<i>p</i> değeri
F3	0,69 \pm 0,71	0,94 \pm 1,02	0,441
F4	0,87 \pm 0,90	0,90 \pm 1,18	0,859
FZ	0,86 \pm 1,00	0,96 \pm 1,24	0,767
C3	0,59 \pm 0,65	0,83 \pm 0,83	0,066
C4	0,74 \pm 0,92	0,69 \pm 0,85	0,515
CZ	0,66 \pm 0,78	0,71 \pm 0,83	0,260
P3	0,82 \pm 1,24	1,16 \pm 1,29	0,173
P4	0,49 \pm 0,71	0,71 \pm 0,83	0,086
PZ	0,43 \pm 0,58	0,77 \pm 0,98	0,066
P7	0,45 \pm 0,57	1,10 \pm 1,16	0,008*
P8	0,34 \pm 0,40	0,92 \pm 1,36	0,260
O1	0,35 \pm 0,41	1,38 \pm 1,92	0,017*
O2	0,31 \pm 0,33	1,12 \pm 2,48	0,260

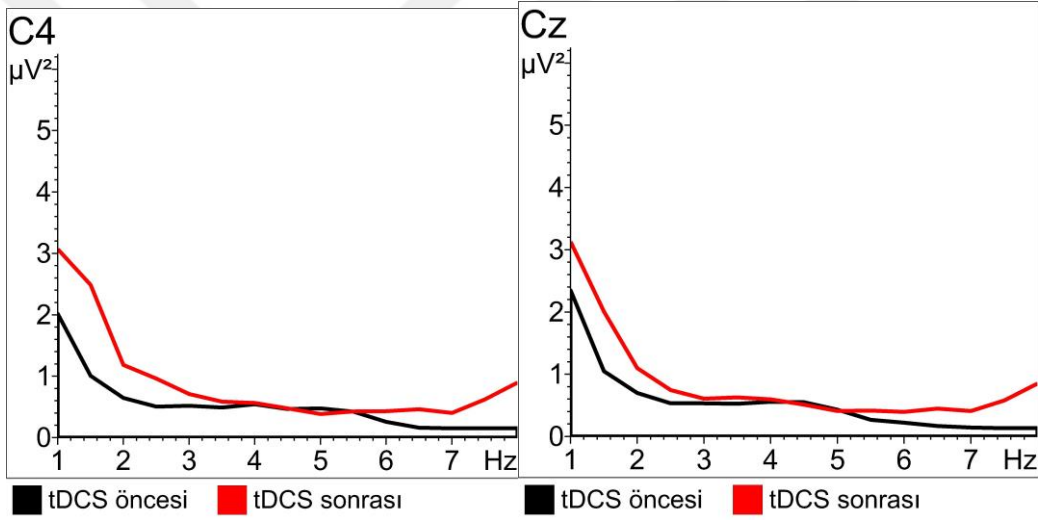
6.4.2.1. tDCS uygulaması öncesi ve sonrası delta ve teta güç spektrumu genel ortalamasının grafik üzerinde gösterimi



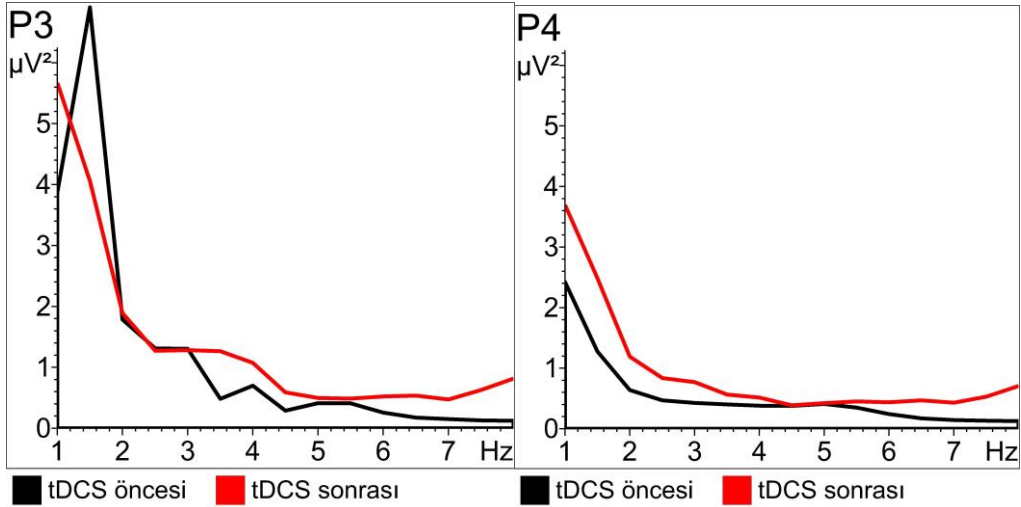
Şekil 6.4.2.1 F3 ve F4 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



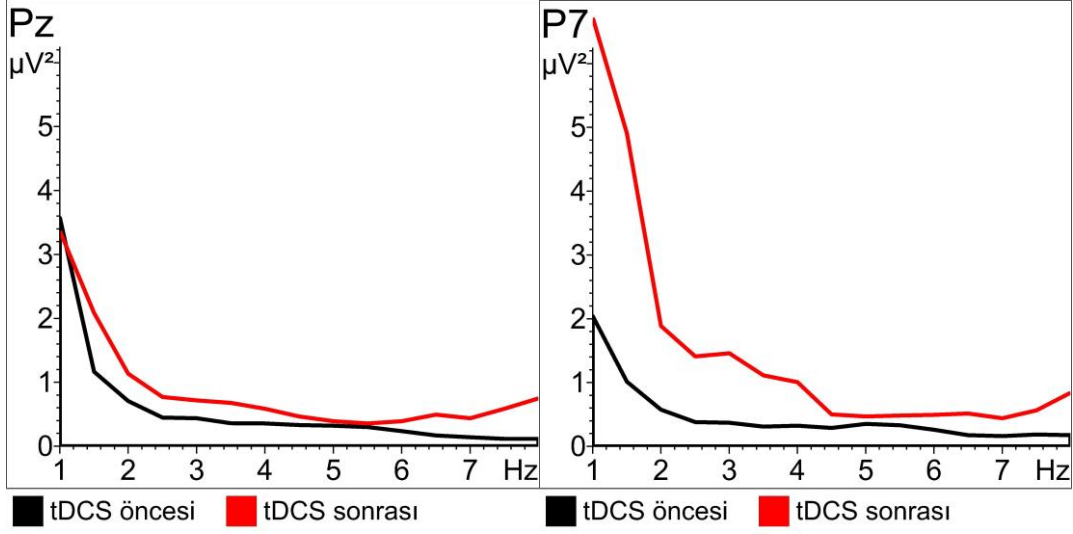
Şekil 6.4.2.2 Fz ve C3 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



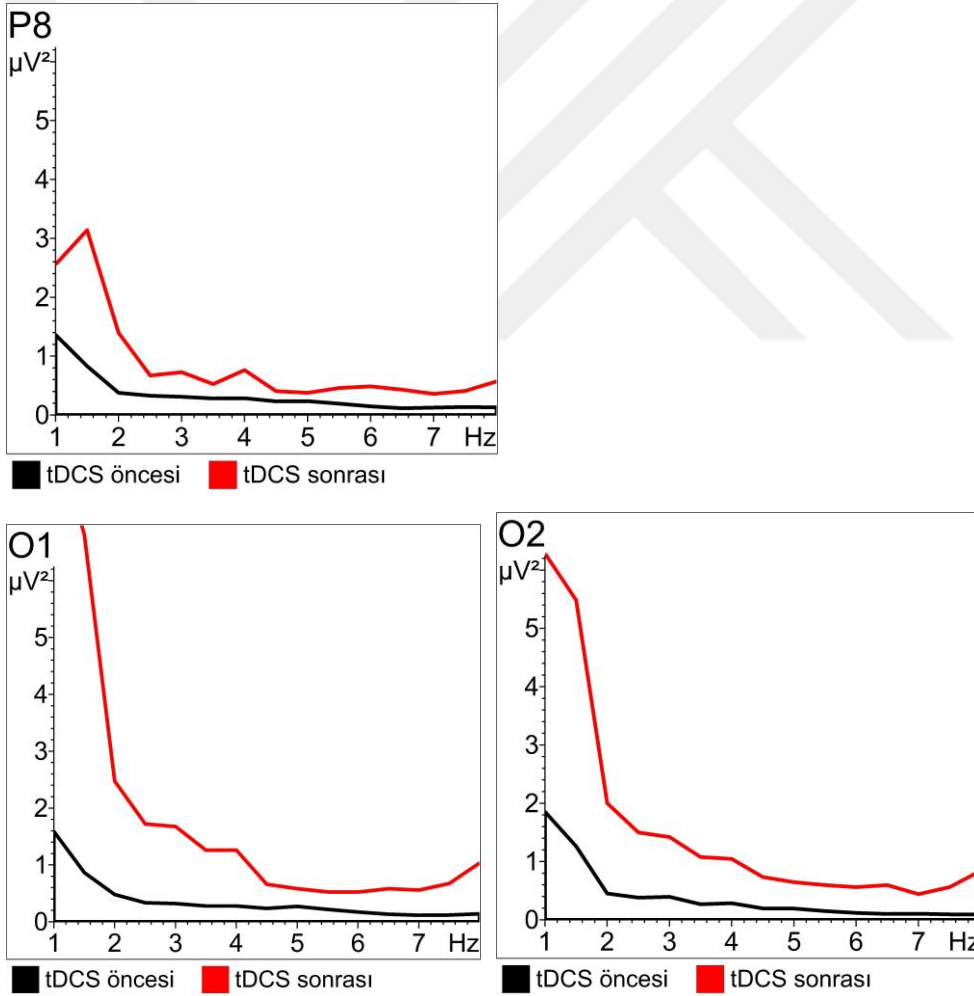
Şekil 6.4.2.3 C4 ve Cz elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



Şekil 6.4.2.4 P3 ve P4 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



Şekil 6.4.2.5 Pz ve P7 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



Şekil 6.4.2.6 P8 ve O1 ve O2 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği

6.4.3. tDCS öncesi-sonrası alfa güç spektrumu değerleri

tDCS sonrası alfa aktivitesinde, F3 (p=0,008), F4(p=0,021), C3(p=0,008), CZ(p=0,028), P3(p=0,021), P4(p=0,012), PZ(p=0,028), P7 (p=0,008) , ve O1 (p=0,011) bölgelerinde anlamlı fark bulunurken, FZ(p=0,066), C4 (p=0,110), P8(p=0,066) ve O2 (p=0,066) bölgelerinde anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 6.4.3.1 Alfa aktivitesinde tDCS öncesi-sonrası güç spektrumu değişimi

Elektrot	Pre Ortalama(SD)	Post Ortalama(SD)	<i>p</i> değeri
F3	0,29±0,63	1,05±2,04	0,008*
F4	0,44±1,13	1,20±2,41	0,021*
FZ	0,18±0,32	1,01±2,04	0,066
C3	0,24±0,48	0,96±1,89	0,008*
C4	0,28±0,60	1,09±2,39	0,110
CZ	0,19±0,31	1,02±2,17	0,028*
P3	0,19±0,34	0,94±1,66	0,021*
P4	0,19±0,33	0,87±1,79	0,012*
PZ	0,15±0,25	0,98±2,03	0,028*
P7	0,47±1,23	1,02±2,05	0,008*
P8	0,28±0,62	0,79±1,13	0,066
O1	0,22±0,47	1,19±2,37	0,011*
O2	0,14±0,26	1,01±1,87	0,066

6.4.4. tDCS öncesi-sonrası beta güç spektrumu değerleri

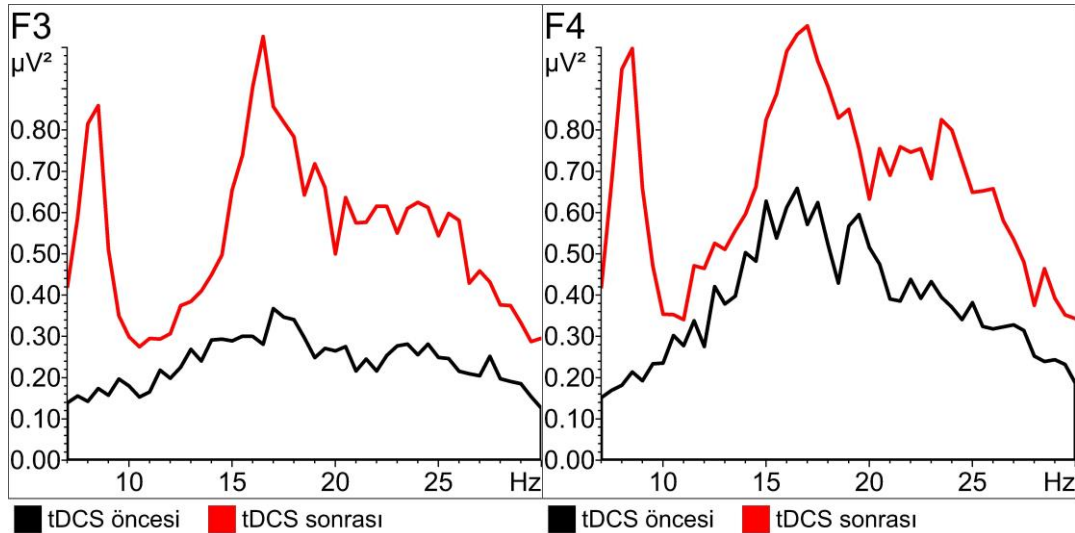
tDCS sonrası beta aktivitesinde, F3 (p=0,008), F4(p=0,021), FZ(p=0,0015), C3(p=0,008), CZ(p=0,015), P3(p=0,008), P4(p=0,011), PZ(p=0,015), P7 (p=0,008) , ve O1 (p=0,011) bölgelerinde anlamlı fark bulunurken, C4 (p=0,066), P8(p=0,260) ve O2 (p=0,066) bölgelerinde anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 6.4.4.1 Beta aktivitesinde tDCS öncesi-sonrası güç spektrumu değişimi

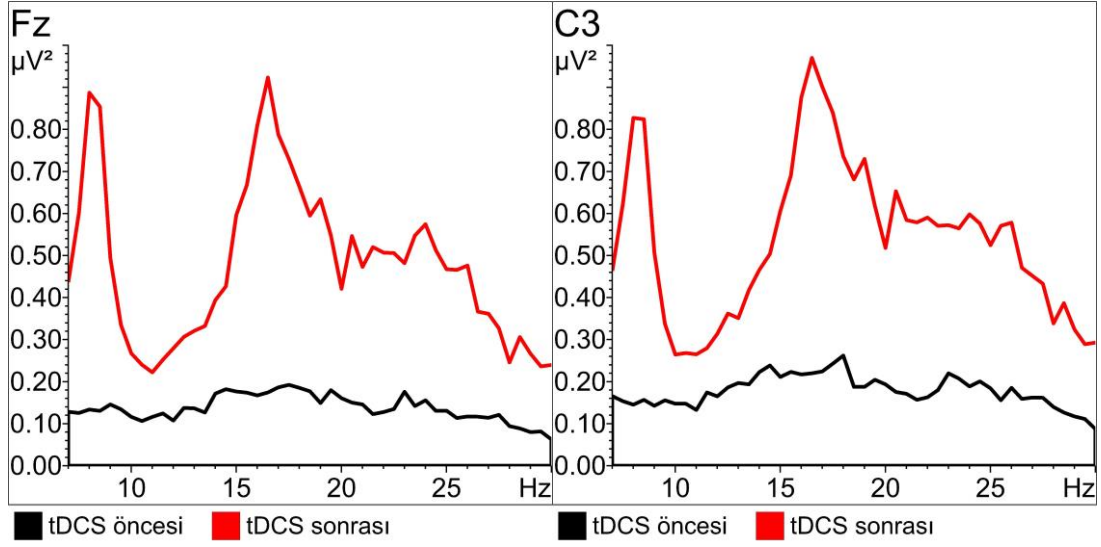
Elektrot	Pre Ortalama+SD	Post Ortalama(SD)	<i>p</i> değeri
F3	0,38±0,90	1,14±1,99	0,008*
F4	0,67±1,79	1,18±1,97	0,021*
FZ	0,20±0,49	1,02±1,87	0,015*
C3	0,27±0,68	1,13±2,03	0,008*
C4	0,45±1,16	1,01±1,88	0,066
CZ	0,19±0,46	0,99±1,81	0,015*
P3	0,19±0,44	0,97±1,64	0,008*
P4	0,23±0,56	0,88±1,58	0,011*
PZ	0,17±0,41	0,94±1,76	0,015*
P7	0,55±1,51	1,10±2,13	0,008*
P8	0,47±1,14	0,81±1,19	0,260
O1	0,22±0,53	1,39±2,65	0,011*
O2	0,22±0,40	1,01±1,87	0,066

tDCS uygulaması sonrası alfa (8-13 Hz) ve beta değerleri (15-30 Hz) F3, F4, FZ, C3, C4, CZ, P3, P4, PZ, P7, P8, O1 ve O2 bölgelerinde genel yükselme göstermiştir.

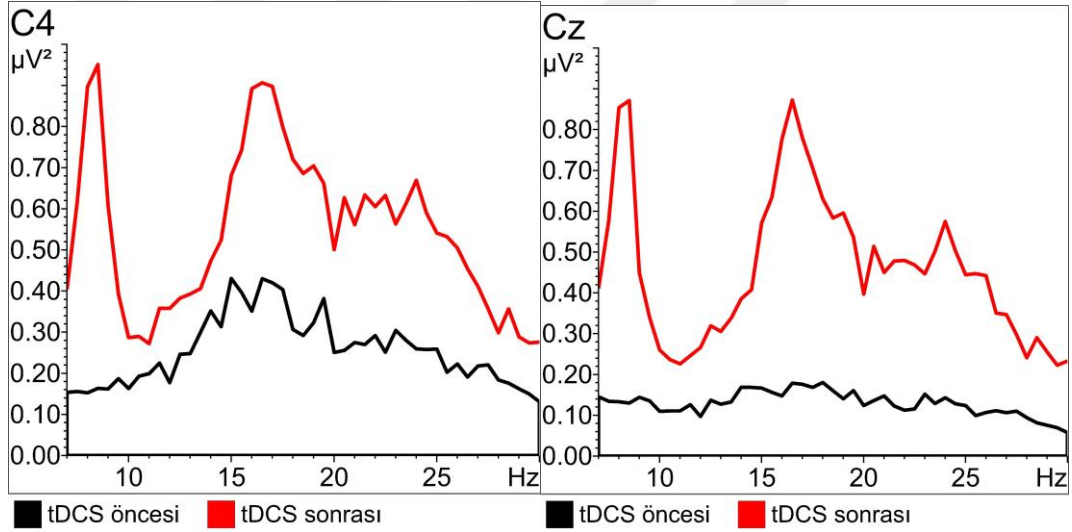
6.4.4.2 tDCS uygulaması öncesi ve sonrası alfa ve beta güç spektrumu genel ortalamasının grafik üzerinde gösterimi



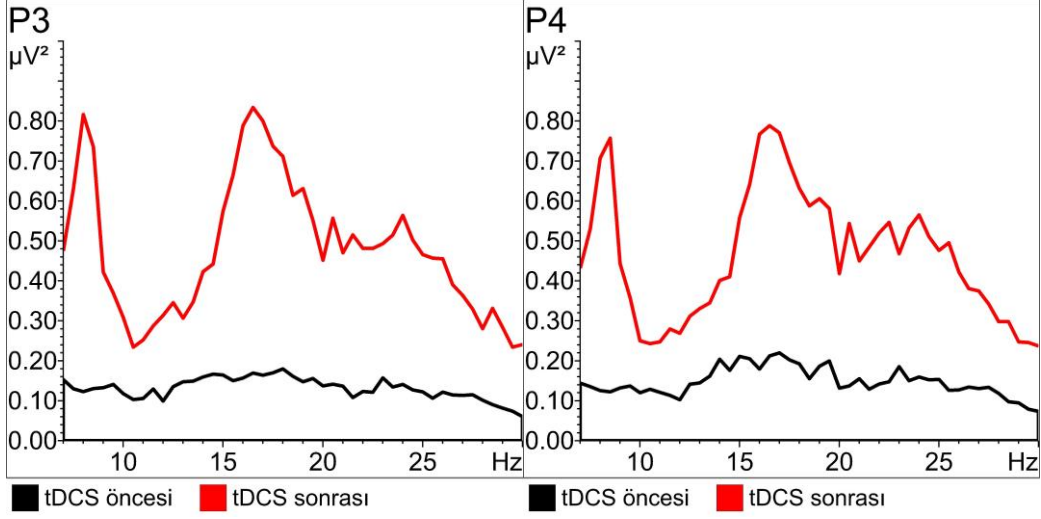
Şekil. 6.4.4.2.1 F3 ve F4 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



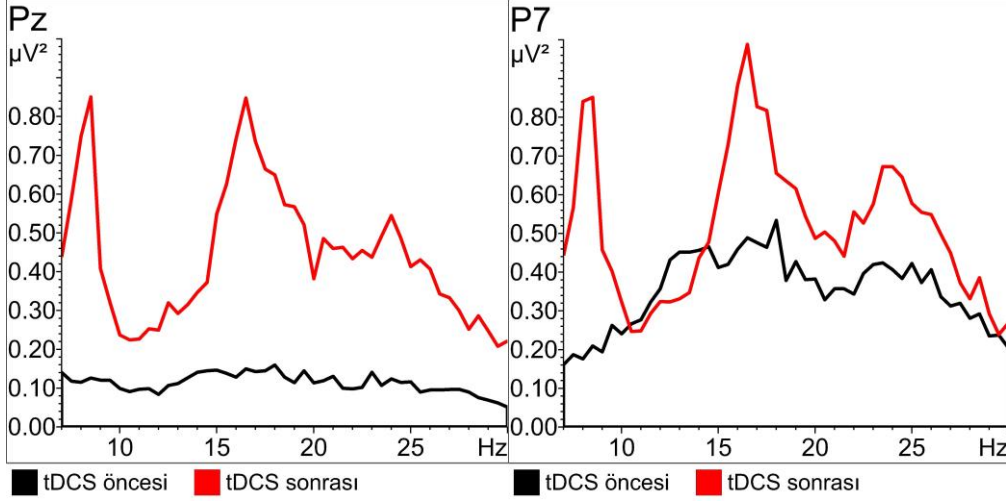
Şekil. 6.4.4.2.2 Fz ve C3 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



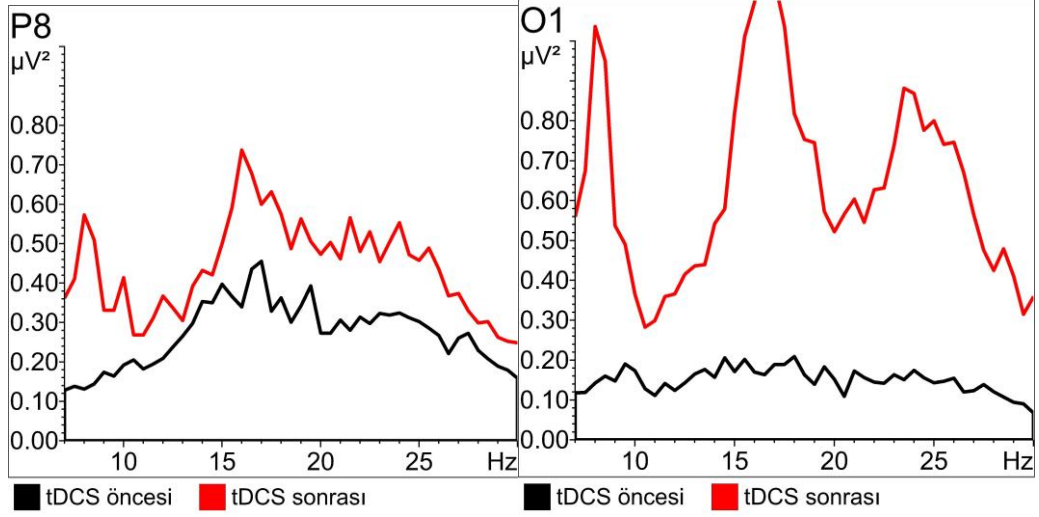
Şekil. 6.4.4.2.3 C4 ve Cz elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



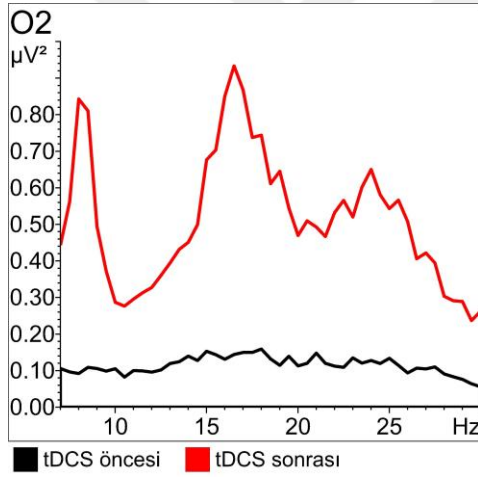
Şekil. 6.4.4.2.4 P3 ve P4 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



Şekil. 6.4.4.2.5 Pz ve P7 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



Şekil. 6.4.4.2.6 P8 ve O1 elektrotlarında FFT büyük ortalamalarının grafiği



Şekil. 6.4.4.2.7 O1 elektrotunda FFT büyük ortalamalarının grafiği

6.4.5. tDCS sonrası dinlenme durumu osilasyonları ile jfk koma skalası skorlarının korelasyonu

6.4.5.1. Delta korelasyon değerleri

Delta dalgasında JFK koma skalası, işitsel fonksiyon alt bileşeni ile O1 bölgesinde (korelasyon katsayısı 0,609) Görsel fonksiyon sakala değerleri ile CZ bölgesi (0,609*) ve FZ bölgesinde (0,609*) motor fonksiyon skalası ile O2

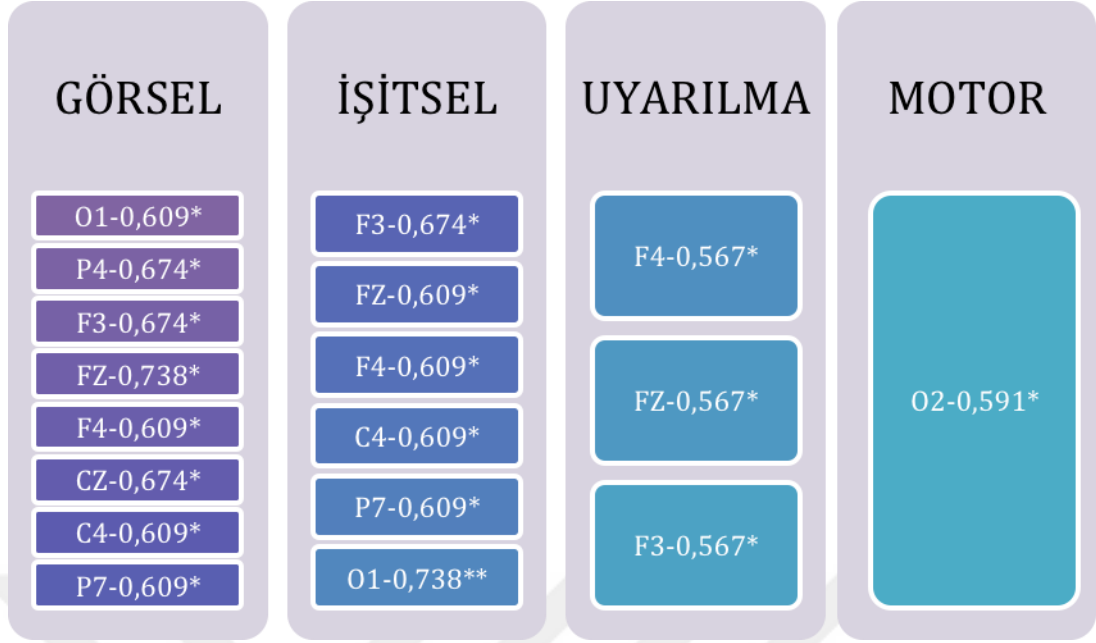
elektrotunda(0,591*) anlamlı korelasyon bulunmuştur. (*korelasyon katsayısı 0,05 seviyesinde, ** korelasyon katsayısı 0,01 seviyesinde)



Şekil. 6.4.5.1.1 tDCS sonrası Delta aktivitesi –JFK koma skalası korelasyon değerleri

6.4.5.2. Teta korelasyon değerleri

tDCS sonrası jfk koma skalası değerleri ile dinlenme durumu teta aktivitesi arasında görsel fonksiyon skalası ile O1 bölgesi arasında (0,609*), P4 bölgesi arasında (0,674*), F3 bölgesi arasında (0,674*), FZ bölgesi arasında (0,738*), F4 bölgesi arasında (0,609*), CZ bölgesi arasında (0,674*), C4 bölgesi arasında (0,609*) ve P7 bölgesi arasında (0,609*) ; işitsel fonksiyon skalası ile F3 bölgesi arasında (0,674*), FZ bölgesi arasında (0,609*), F4 bölgesi arasında (0,609*) C4 bölgesi arasında (0,609*), P7 bölgesi arasında 0,609*) ve O1 bölgesi arasında (0,738**); uyarılma skorları ile F4 bölgesi arasında (0,567*), FZ bölgesi arasında (0,567*) ve F3 bölgesi arasında (0,567*) ; Motor fonksiyon skalası ile ise O2 bölgesi (0,591*) arasında anlamlı korelasyon bulgusuna rastlanmıştır. (*korelasyon katsayısı 0,05 seviyesinde, ** korelasyon katsayısı 0,01 seviyesinde)



Şekil 6.4.5.2.1 tDCS Sonrası teta aktivitesi –JFK koma skalası korelasyon değerleri

6.4.5.3. Beta korelasyon değerleri

tDCS sonrası JFK koma skalası değerleri ile dinlenme durumu beta aktivitesi arasında anlamlı bir korelasyon bulgusuna rastlanmamıştır.

6.4.5.4. Alfa korelasyon değerleri

tDCS sonrası jfk koma skalası değerleri ile dinlenme durumu beta aktivitesi arasında anlamlı bir korelasyon bulgusuna rastlanmamıştır.

6.4.6. JFK koma skalasında puanı artanlar ile değişmeyenlerin karşılaştırması

9 Kişilik çalışma grubundan 5 numaralı hasta tDCS öncesi ve sonrası minimal bilinç durumunda olduğundan ve koma skorundan tDCS sonrası 8 puanlık iyileşme göstermiş olduğundan karşılaştırma değerlendirmelerine sadece vejetatif durumdaki hastalar (n=8) dahil edilmiştir. JFK Koma skorları 1 veya 2 puan artanlar ile hiç puanı değişmeyenlerin EEG osilasyonları üzerinden değerlendirildiğinde gruplar arası anlamlı bir fark bulunamamıştır.

6.4.6.1. Alfa dalgasında karşılaştırılması

JFK koma skalasından tDCS sonrası klinik değişim gözlenen hastalar ile değişim gözlenemeyen hastalar arasında alfa dalgalarında ANOVA istatistiksel ölçümü sonrası gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır.

6.4.6.2. Beta dalgasında karşılaştırılması

JFK koma skalasından tDCS sonrası klinik değişim gözlenen hastalar ile değişim gözlenemeyen hastalar arasında beta dalgalarında ANOVA istatistiksel ölçümü sonrası gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır.

6.4.6.3. Teta dalgasında karşılaştırılması

JFK koma skalasından tDCS sonrası klinik değişim gözlenen hastalar ile değişim gözlenemeyen hastalar arasında teta dalgalarında ANOVA istatistiksel ölçümü sonrası gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır.

6.4.6.4. Gama dalgasında karşılaştırılması

JFK koma skalasından tDCS sonrası klinik değişim gözlenen hastalar ile değişim gözlenemeyen hastalar arasında gama dalgalarında ANOVA istatistiksel ölçümü sonrası gruplar arası anlamlı farklılık bulunmamıştır.

6.5. tDCS öncesi- sonrası fonksiyonel nörogörüntüleme yöntemi ile değerlendirilmesi

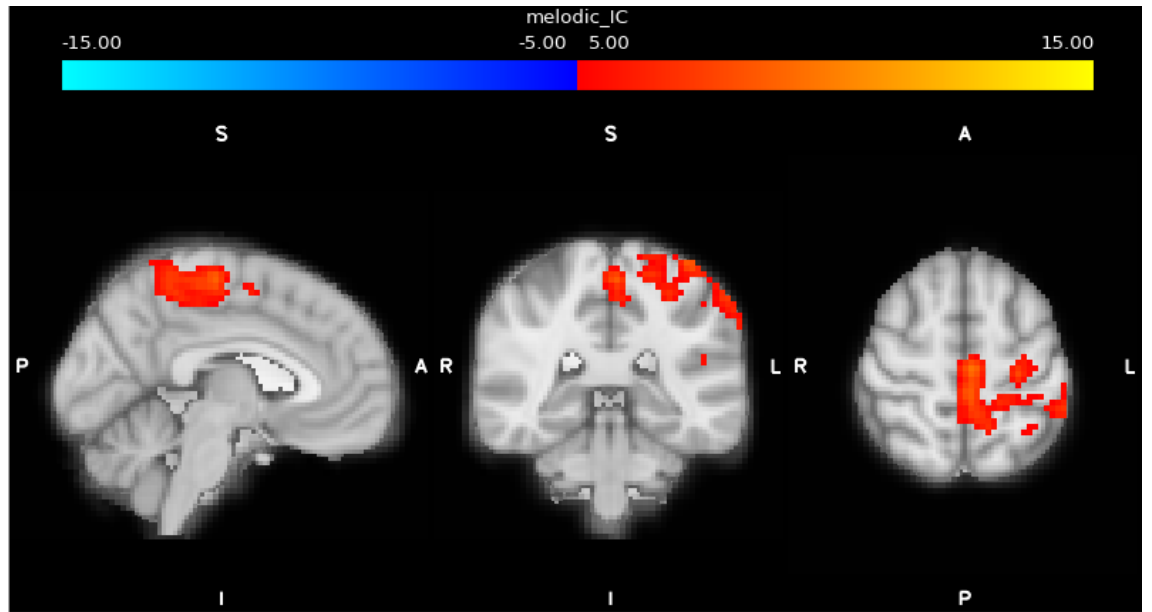
5 hastadan alınan tDCS öncesi ve sonrası elde edilen fMR görüntüleri değerlendirildikten sonra 1 hastanın kayıtları hareket artefaktlarından dolayı istatistiksel değerlendirmeye alınmamıştır. 4 hastadan elde edilen, öncesi-sonrası toplam 8 çekim sonucunda fMRG bulgularında öncesi ve sonrası değerler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. ($p>0.05$). Bağımsız bileşen analizi (ICA) ile yapılan tDCS öncesi ve sonrası datalar ayrı olarak hesaplandığında ortaya çıkan aktivasyon bölgeleri aşağıdaki gibidir.

Grup analizi sonucunda ortaya çıkan önemli aktivasyon bölgelerine bakılıp, aktive olan voksel değerleri bireysel olarak hesaplandığında ortalama değerleri tablo 6.5.1’de verilmiştir. ICA analizi sonucu ortaya çıkan komponentlerden sağ parietal, sol lateral parietali sağ frontal, DMN, sol frontal, sensorimotor ağ, posterior singulat korteks (PCC) bölgelerinde aktive olan voksel sayıları ortalama değerleri tDCS sonrası sayısal olarak artmıştır.

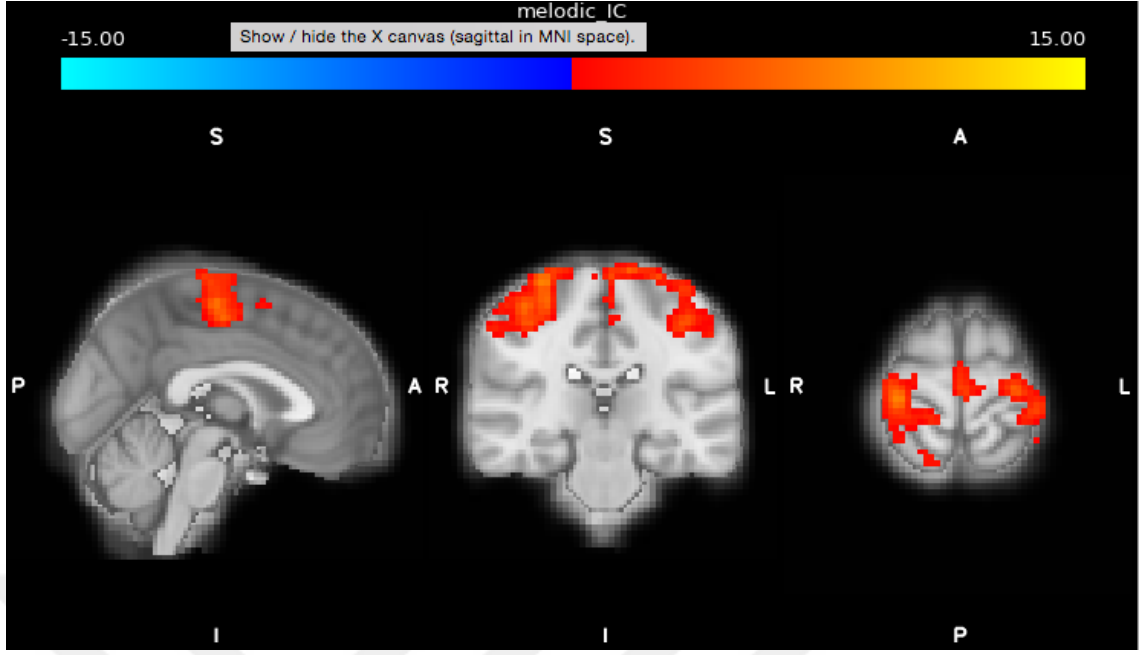
Tablo 6.5.1 tDCS öncesi ve sonrası bireysel voksel değerlerinin ortalamaları ve hata ölçümleri (SE). (Eşik değer 4 olarak alınmıştır.)

Komponent	PRE VOKSEL ORT.	POST VOKSEL ORT.
SAĞ PARİETAL	1447 (SE=468)	2824 (SE=892)
SOL LATERAL PARİETAL	1653 (SE=401)	1785 (SE=440)
SAĞ FRONTAL	2013 (SE=918)	3094 (SE=1225)
DMN	1282 (SE=475)	1776 (SE=569)
SOL FRONTAL	1372 (SE=463)	2717 (SE=943)
SENSORİMOTOR	1618 (SE=469)	2439 (SE=543)
PCC	1304 (SE=722)	1718 (SE=431)
PCC	810 (SE=399)	2051 (SE=821)

Sensorimotor ağ tDCS öncesi sol tarafta aktif görülürken, tDCS sonrası bilateral olarak görülmektedir. (Resim 6.5.1 ve Resim 6.5.2)

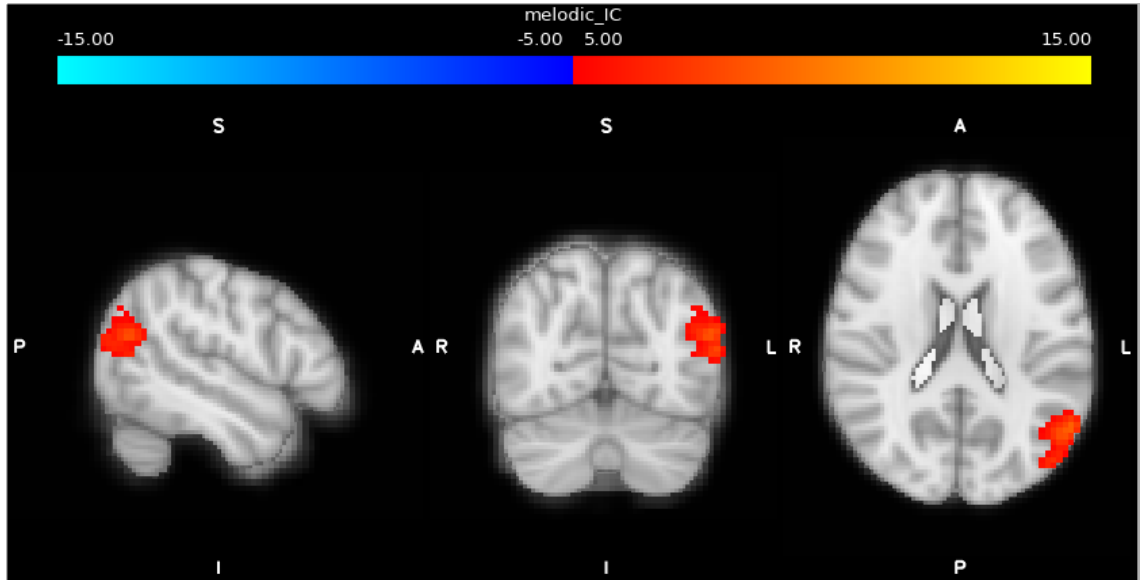


Resim 6.5.1 tDCS öncesi Sensorimotor Ağ Aktivasyonu

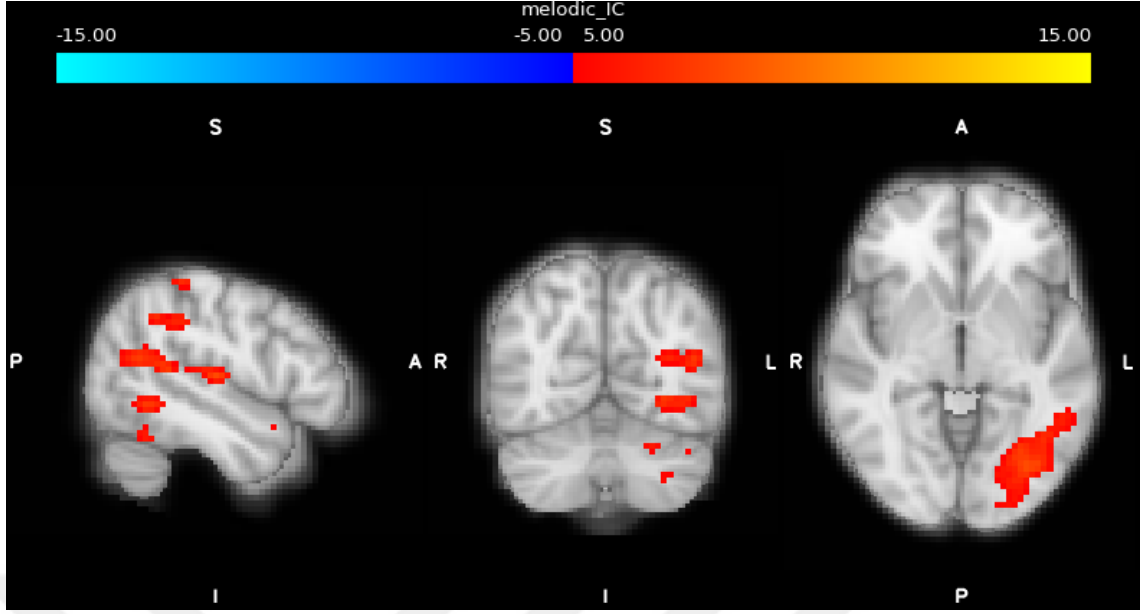


Resim 6.5.2 tDCS sonrası sensorimotor ağ aktivasyonu

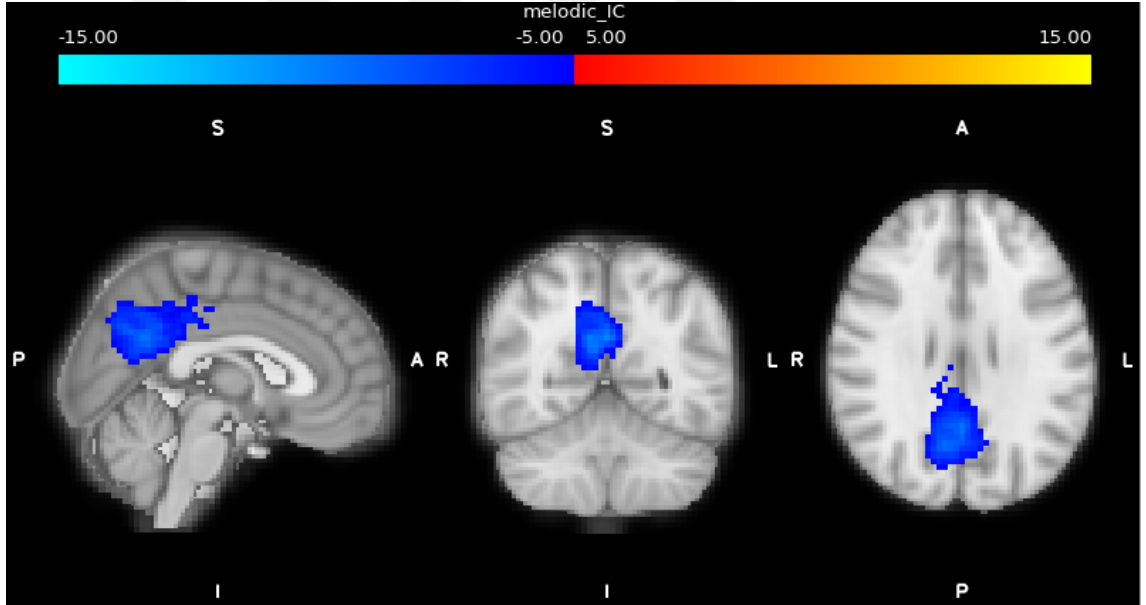
DMN bileşenlerinden olan lateral parietal bölge aktivasyonu tDCS öncesi ve sonrası komponentlerde ortak olarak görülen bölgelerden biridir. Sol lateral parietal bölgede tDCS öncesi aktivasyon (Resim 6.5.3) ile tDCS sonrası aktivasyon (Resim 6.5.4) 'de gösterilmiştir.



Resim 6.5.3 tDCS öncesi sol lateral parietal bölge aktivasyonu

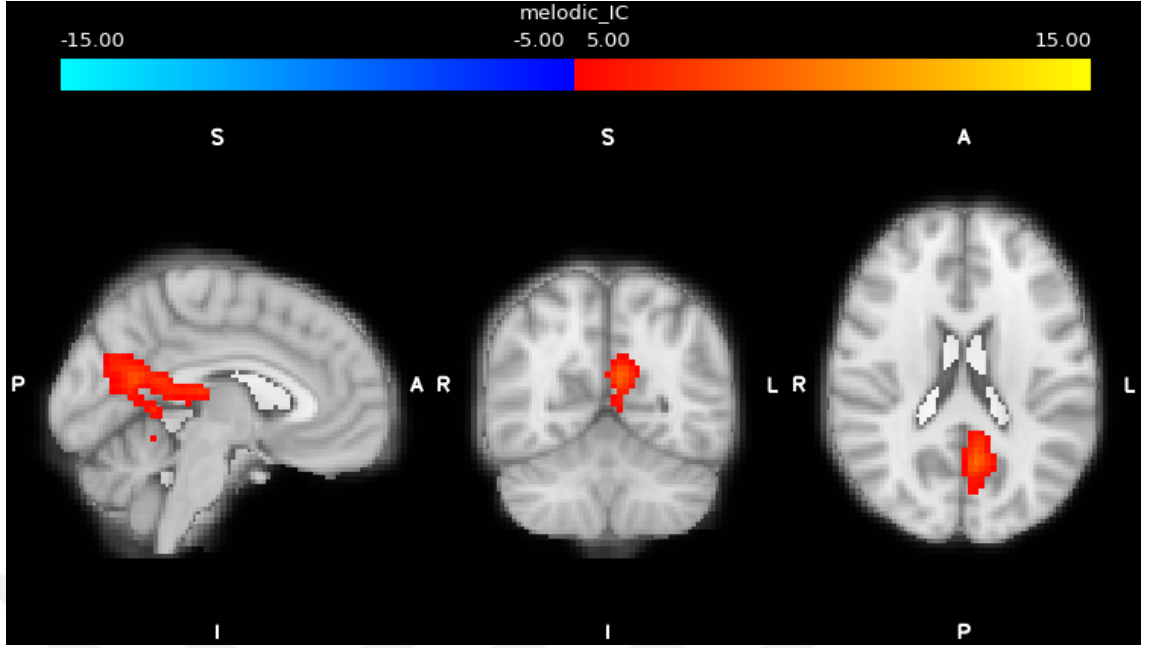


Resim 6.5.4 tDCS sonrası sol lateral parietal aktivasyonu



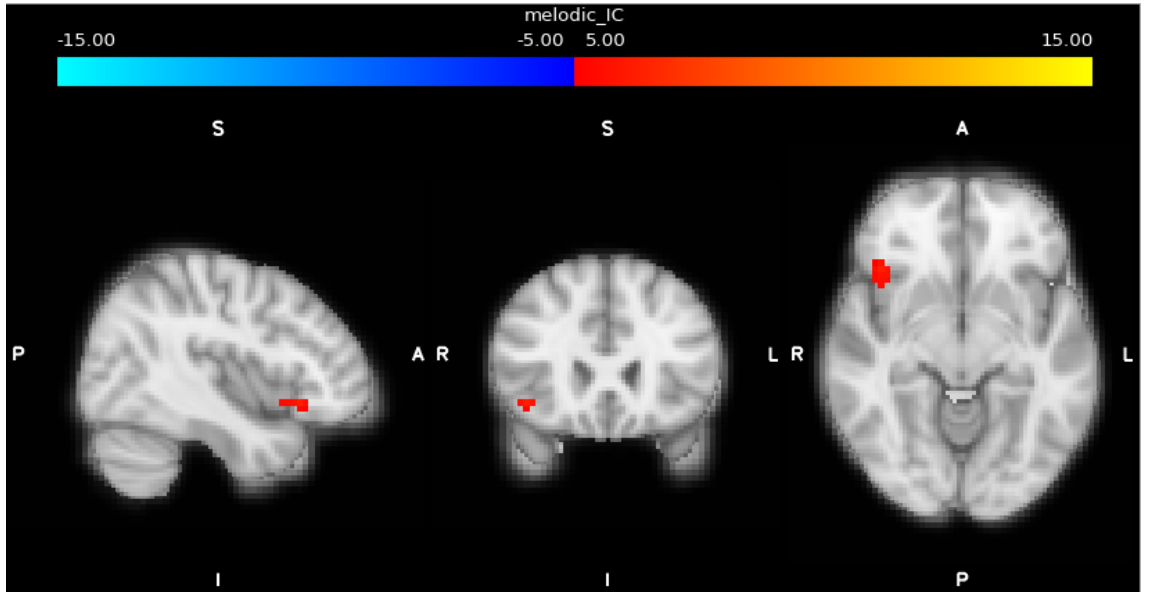
Resim 6.5.5 tDCS öncesi Posterior Singulat Korteks (PCC) Aktivasyonu

DMN komponentlerinden olan ve bilincin temel komponenti olarak kabul edilen posterior singulat korteks(PCC) 'de tDCS öncesi hipoaktivasyon görülürken (Resim 6.5.5) tDCS sonrası hiperaktivasyon görülmüştür. (Resim 6.5.6)

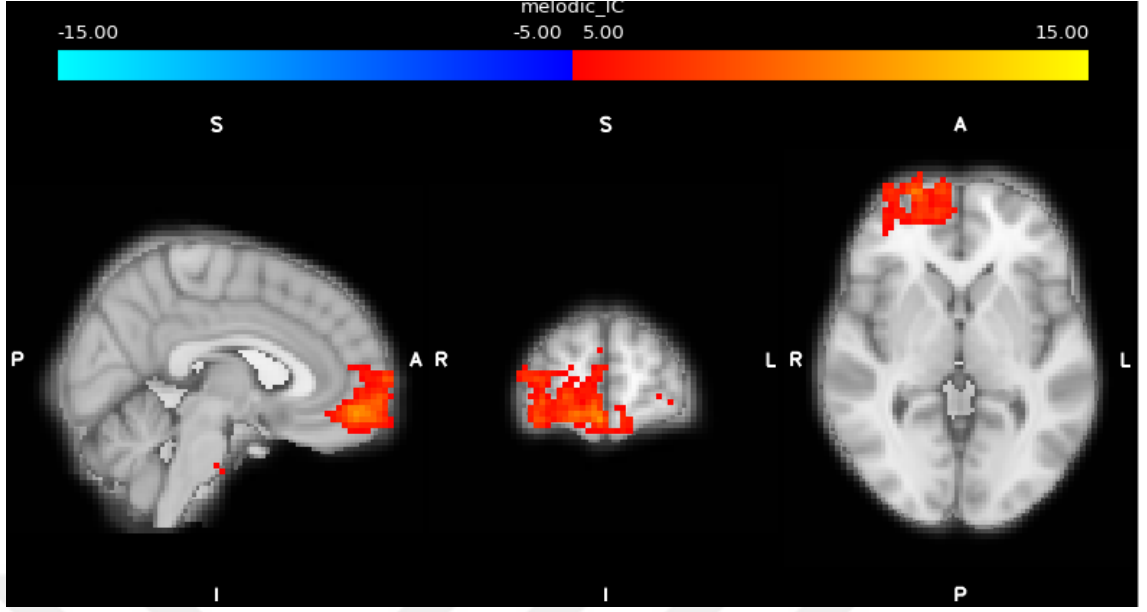


Resim 6.5.6 tDCS sonrası Posterior singulat korteks (PCC) aktivasyonu

Frontal bölgede tDCS öncesi özellikle lateral bölgede küçük bir alanda aktivasyon görünürken (Resim 6.5.7), tDCS sonrası prefrontal bölge yoğunluklu olarak daha geniş bir aktivasyon görülmektedir. (Resim 6.5.8)

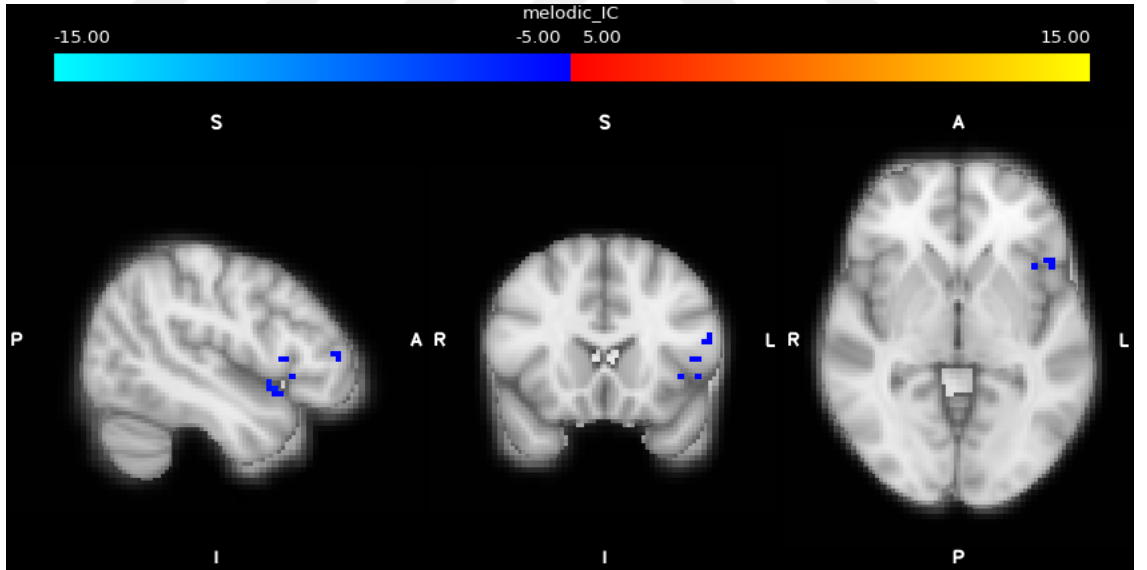


Resim 6.5.7 tDCS öncesi sağ frontal Bölge Aktivasyonu

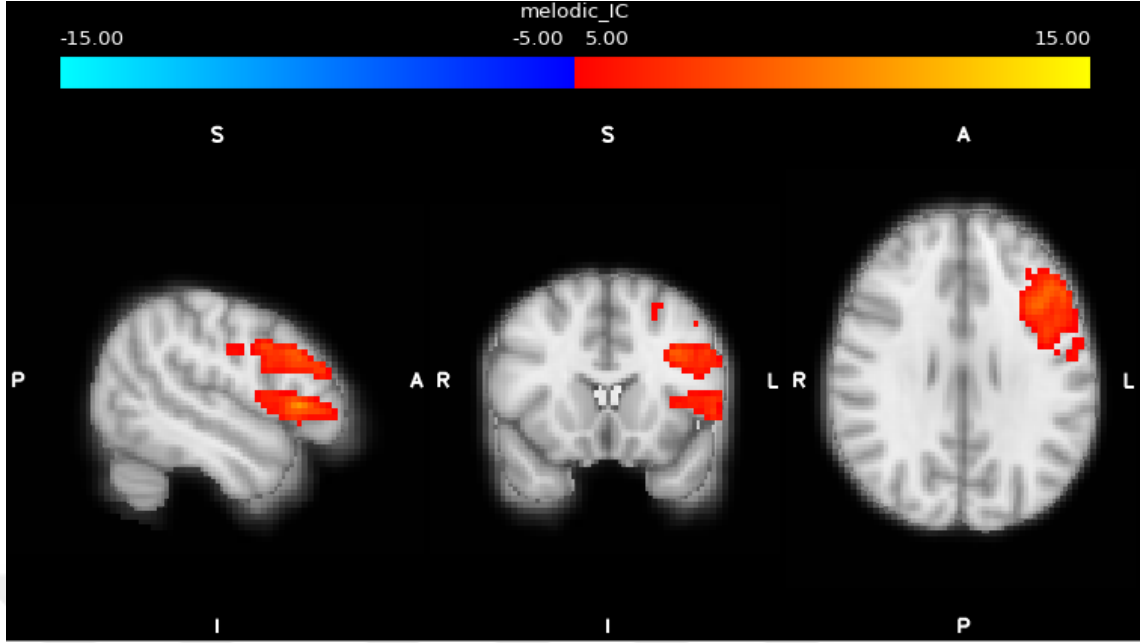


Resim 6.5.8 tDCS sonrası Sağ frontal Bölge Aktivasyonu

tDCS öncesi sol frontal bölgede dar bir alanda hipoaktivasyon izlenirken, tDCS sonrası daha geniş bölgede hiperaktivasyon izlenmiştir.



Resim 6.5.9 tDCS öncesi sol frontal aktivasyon



Resim 6.5.10 tDCS sonrası sol frontal bölge aktivasyonu

Bulgular Özet

Sonuç olarak tDCS uygulaması sonrası 1 MBD ve 8 VD olmak üzere toplam 9 hastanın 5'inde (1 MBD + 4 VD) JFK koma skalasında puan artışı kaydedilirken 4 hastada klinik olarak puan değişikliği olmamıştır. EEG değerlendirmelerinde ise tDCS uygulama sonrası güç spektrumlarına bakıldığında tüm dalgalarda genel yükselme gözlenirken, artış özellikle, alfa ve beta aktivitesinde tüm lokalizasyonlarda görülürken, delta aktivitesinde frontal yoğunlukta (F3, F4, FZ, P4, O2), Teta aktivitesindeki artış ise sadece iki lokalizasyonda (P7, O1) anlamlı bulunmuştur. Dinlenme durumu fMRG analizi 4 hasta datasına uygulanmış olup, tDCS öncesi ve sonrası aktivasyon arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Yapılan analizler sonucu öncesi ile sonrası datalar farklı olarak hesaplanarak Bağımsız bileşen analizi (ICA) ile komponentlerine ayrıldığında, ortaya çıkan dinlenme durumu ağlarından sensorimotor ve DMN bileşenlerinden olan PCC, lateral parietal ve frontal bölgelerde aktivasyonlar görsel olarak farklılık gösteriyor olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir.

7. TARTIŞMA VE SONUÇ

Bu çalışmada transkranyal doğru akım uyarımının (tDCS) kronik bilinç bozukluğu olan hastalarda etkisi dinlenme durumu fonksiyonel manyetik rezonans görüntüme ve elektrofizyolojik yöntemler ile incelenmiştir.

tDCS uygulama sonrası JFK koma skalasında 5 hastada (4 VD +1 MBD) toplam puanda artma olurken, 4 VD hastasında değişim olmamıştır. Thibaut vd. (2014) yılında yaptıkları bir araştırmada vejetatif durumdaki hastalarında tDCS uygulamasında anlamlı etki bulmazken, minimal bilinç durumundaki hastalarda anlamlı fark olduğunu göstermiştir, ayrıca tDCS uygulamasının kısa süreli etkisinde bilinci arttırdığı bulunmuştur. Bu çalışmada ise JFK koma skalasında VD hastalarında tDCS sonrası en fazla 2 puanlık bir artış görülürken 1 MBD hastasında 8 puanlık bir artış göstermiştir. Bu durum hem klinik olarak Minimal bilinç durumunda tDCS den daha fazla fayda görüldüğü bilgisini desteklemekte hem de Vejetatif durumdaki hastaların da tDCS den klinik olarak uygulanan ölçeklere yansımaya kadar, fakat elektrofizyolojik veri analizi sonucu anlamlı fark çıkacak kadar etkilediğini göstermektedir. Bu çalışmada birçok hastada JFK koma skalasına yansımayan fakat klinik olarak belirgin olan farklılıklar gözlenmiştir. Örneğin JFK alt bileşenlerinden işitsel alt skalasında, sese lokalize bir hasta tDCS uygulaması öncesi 3. Denemede sese lokalize olurken, tDCS sonrası ilk denemede ve daha hızlı bir şekilde sese lokalizasyon göstermiştir. Bu durumdaki bir hastanın JFK koma skalasından aldığı puanı değişmeyecektir. Bu durum güncel olarak en hassas ölçek kabul edilen JFK koma skalasının yine de gözlemsel olarak yeterince hassas olmadığını düşündürmüştür.

Benzer çalışmalarda da tDCS nin etkinliği bilinç bozukluğu hastalarında gösterilmiştir;

Estraneo ve ark. (2016) yaptığı bir çalışmada 5 seans tDCS sonrası 13 hastadan 2 si VD, 3 ü MBD olmak üzere 5 hastanın klinik olarak iyileşme gösterdiği gözlemlenmiştir. [128] Thibaut ve ark (2017) yakın zamanlı kronik MBD hastaları ile

yaptığı randomize-çaprazlamalı bir çalışma ile 5 seans tDCS sonrası 16 hastadan 9'unun bilinç belirtisi gösterdiğini bulmuştur. [122]

tDCS uygulama öncesi ve sonrası güç spektrumu analizi sonucu genel olarak tüm dalgalarda yükselme olmuştur. tDCS uygulama öncesi-sonrası delta güç spektrumu değerlerinde özellikle frontal bölgeler başta olmak üzere (F3, F4, FZ) parietal (P4) ve oksipital (O1) bölgelerde anlamlı sonuç bulunmuştur. Teta güç spektrumu değerlerinde ise deltadan farklı olarak hem daha az bölgede anlamlı sonuç bulunurken, frontalde anlamlı sonuç bulunamazken parietal (P7) ve oksipital (O1) bölgelerde anlamlı sonuç bulunmuştur. Alfa ve beta güç spektrumu değerleri tDCS uygulama öncesi-sonrası en çok farklılık gösteren dalgalardır. Alfa değerlerinde; Frontal (F3, F4) santral (C3, CZ), parietal (P3, P4, PZ, P7) ve oksipital (O1) alanlarda anlamlı artış görülürken, Beta güç spektrumunda ise alfa güç spektrumundan farklı olarak FZ elektrotunda da anlamlı sonuç bulunmuştur.

JFK koma skalasıyla her dalganın ayrı olarak güç spektrumu değerleri arasındaki korelasyon değerlendirildiğinde tDCS öncesi-sonrası güç spektrumu değişimlerinden farklı olarak alfa ve beta dalgalarda JFK alt bileşenlerinden herhangi biriyle korelasyon bulunmamıştır; delta ve teta dalgaları ile JFK koma skalasının alt bileşenlerinden bazıları arasında ise anlamlı korelasyon bulunmuştur. Delta dalgasında bakıldığında O1 bölgesi ile –JFK işitsel alt bileşeni, CZ ve FZ bölgesi ile JFK Görsel alt bileşeni ve O2 bölgesiyle JFK motor alt bileşeni arasında korelasyon bulunmuştur. Görsel değerlerin özellikle santral ve frontal bölgeler ile korelasyonu bulunmuştur.

TETA dalgasına bakıldığında özellikle JFK görsel alt skalası frontal alan başta olmak üzere dört ayrı bölgede de (O1, P4, F3, FZ, F4, CZ, C4, P7) korelasyon göstermiştir. Huster ve ark. insanda teta aktivitesinin yürütücü işlevlerde fonksiyonel inhibisyon sırasında gözlemlenmiştir.[129] JFK koma işitsel alt skalasında ise teta dalgası güç spektrumu değerleriyle, yine görsel fonksiyon skalası kadar yaygın olmamakla birlikte özellikle frontal bölgede olmak üzere geniş korelasyon göstermiştir (F3, FZ, F4, C4, P7, O1). Teta aktivitesi temel olarak frontal kortekste gözlenir ve genellikle inhibisyon yoluyla diğer beyin yapılarını düzenler [130]. Teta aktivitesi görsel alt skalasının korelasyon göstermesi, özellikle görsel fiksasyon, ve

işitsel irkilme/sese lokalizasyon gibi inhibisyon gerektiren işlevlerle korelasyon gösteriyor olmasına açıklama getiriyor olabilir. Teta güç spektrumu değeri ise JFK koma motor alt skalası ile sadece O2 bölgesinde korelasyon göstermektedir. Yine de JFK koma skalası değerlerinin hassas olmaması sebebi ile bulunan korelasyonlarla ilgili kesin yargıya varmak mümkün değildir.

Lehembre ve ark. 2012 yılında koma hastalarında EEG ile yaptıkları çalışmalar sonucu MBD ve VD hastalarının güç spektrumlarına bakarak alfa, teta ve delta aktivitelerinde karşılaştırmalar yapmıştır. Bu karşılaştırmalar sonucu tüm elektrotlarda vejetatif durumdaki hastaların delta güç spektrumu değerleri minimal bilinç durumdaki hastalara kıyasla anlamlı olarak fazla bulunurken, alfa güç spektrumu değerleri ise tam tersi olarak minimal bilinç durumdaki hastalarda tüm elektrotlarda vejetatif durumdaki hastalara kıyasla anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Teta güç spektrumu değerleri ise posterior ve sağ hemisfer lokalize elektrotlarda MBD hastalarında anlamlı olarak fazla bulunurken, frontalde ve sol hemisferde de fazla bulunmasına karşın anlamlı ölçüde fark bulunamamıştır.[131] Bu çalışmada benzer olarak tDCS sonrası tüm lokasyonlarda alfa değerinin anlamlı olarak artması, bilinç durumununun artmış olduğunu düşündürmüştür. Yine de bu çalışmada farklı olarak delta güç spektrumunda özellikle frontalde (F3, F4, FZ) olmak üzere P4 ve O1 elektrotları ile beraber toplam 5 elektrotta tDCS sonrası anlamlı olarak artış olmuş, genel olarak da yükselme gözlenmiştir. Bu durum EEG aktivitesindeki genel yükselme ile alakalı olabilir. Delta aktivitesinde artış olması bir patolojik biyobelirteç olarak düşünülür. Yine de bu çalışmada genel EEG aktivitesindeki artış alfa ve beta aktivitesindeki artış kadar olmasa da delta güç spektrumu değerlerine de yansımıştır.

Ardolino ve ark. Katodal elektrot altındaki delta ve teta yavaş EEG aktivitesinde artış bulmuşlardır. [132] Bu çalışma ile benzer olarak delta aktivitesi güç spektrumu değerlerinde frontalde anlamlı artış olması ile alakalı olabilir. Katot elektrotunun uygulandığı sağ supraorbital bölge F4 ve FZ bölgelerine yakındır, yine de F3, P4 ve O1 bölgelerindeki delta güç spektrumu değerlerindeki artışı tam açıklayamamaktadır.

tDCS'nin etkileri uygulandığı bölgeye göre değişiklik göstermektedir, tDCS sadece motor uyarılmış potansiyallerin uzun süreli değişimlerini indüklemekle

kalmaz, somatosensorial ve görsel-uyarılmış potansiyelleri de etkiler. [133] Bu çalışmada tDCS 'nin DLPFK gibi etkin bir bölge üzerine uygulanmış olması JFK koma skalasında özellikle teta aktivitesinde görsel ve işitsel alt skalalardaki anlamlı korelasyon ile ilgili olabileceğini düşünmektedir çünkü kortikal uyarımda kritik rol oynayan korteks bölgesi DLPFK (dorsolateral prefrontal korteks): orbitofrontal korteks, basal ganglia, thalamus ve assosiative kortikal alanlar gibi birçok beyin bölgesi ile bağlantı içerisindedir. [30]. Yine de JFK koma skalasının hassas bir ölçüm yöntemi olmaması sebebiyle kesin yargıya varmak zordur.

Doğru akım uyarımı birçok farklı dokuyu (damarlar, bağ doku, lenfositler, glial hücreler) ve patofizyolojik mekanizmaları (inflamasyon, hücre göçü, vasküler hareketliliği) etkiler, bu teoriden yola çıkıldığında anodal uyarım uzun süreli vazodilatasyon sağlayabilir.[134]. Bu çalışmadaki hastaların tamamının beyin hasarı görmüş hastalar olduğu göz önüne alındığında tDCS nin etkisi sadece nöronal kaynaklı olmayabilir.

Travma kaynaklı lezyonların olumsuz bir etkisi ise tDCS uygulama esnasında lezyonlu bölgede şant akım oluşturuyor olmasıdır. [135] Bu durumda hastaya özgü uygulama yerinde olabilir, bu çalışmada ise travmatik beyin hasarlı olan bir hasta için diğer hastalar ile aynı protokol uygulanmış, lezyon bölgeleri göz önünde bulundurulmamıştır.

Ulam ve ark. 2014 yılında EEG ile tDCS nin anlık ve kümülatif etkilerini araştırdığı bir çalışmada, sol DLPF kortekse 10 seans tDCS uygulanmasıyla, sağlıklı kontrollerde ve orta düzeyde beyin hasarlı hastarda hem dinlenme durumunda hem kognitif task esnasında EEG yüksek frekans aktivitesi hem anodal hem katodal bölgelerde artmış (alfa ve beta) veya düşük frekans aktivitesi (delta ve teta) azalmış olduğunu bulmuştur. [16] Alfa aktivitesi güç spektrumundaki genel artış tDCS 'nin kümülatif etkileri arasında yer almaktadır. Bu çalışmada ise farklı olarak delta güç spektrumunda azalma gözlenmezken, benzer olarak alfa aktivitesinde tüm bölgelerde artış bulunmuştur.

Fonksiyonel rezonans görüntüleme ile tDCS uygulama öncesi ve sonrası ortaya çıkan 30 komponentin istatistiksel analizi sonucu anlamlı farklılık

bulunmamıştır. ($p>0.05$). Çekimler sonucu ortaya çıkan sensorimotor ve vizüel networklerin yanı sıra, anterior singulat, posterior singulat, lateral parietal gibi alanları içine alan olağan durum ağı olarak adlandırılan (default mode network) networklere rastlanmıştır.

Demertzi ve ark.(2013) bilinç bozuklukları üzerine yaptığı bir çalışmada, sağlıklı kontroller , MBD ve VD arasında en belirgin olarak oditori (işitsel ağ) ve DMN'nin belirgin şekilde VD ve MBD hastalarında azalmış olduğunu göstermişlerdir. Hasta grubunda ise kontrol grubundan -istatistiksel olarak anlamlı olmayarak- daha aktif olan tek network sensorimotor network olduğu görülmüştür.[136] Bu çalışmada analizler sonucu oditori networke rastlanmamakla birlikte, DMN bulgusuna rastlanmıştır. Çalışmada en aktif görülen networklerden biri sensorimotor networktür. Bunun bir sebebi hastaların ağrılarının devam ediyor olması olabilir. Fakat diğer networklere oranla istatistiksel olarak farklılık hesaplanmamıştır.

Harekete bağlı artefaktlar BOLD sinyalini etkileyeceğinden sinyal olarak görülebilirler.

[137] Bu durum aktivasyon olmayan bölgede sinyal olduğunu düşündürebilir. Çalışmalarda hasta grupları çoğunlukla daha fazla hareket etmektedir. Bu durumda hasta grubunda, kontrol grubuna kıyasla beklenenden daha fazla aktivasyon bulunduğu yanılığısına sebep olabilmektedir. Bu çalışmada fMRG'ye dahil edilen 4 hastadan alınan toplam 8 çekimin (3 VD, 1 MBD) 5 tanesi solunum veya harekete bağlı artefaktar içermektedir. Yine de çalışmada değerlendirme grup içi datalar üzerinden yapılmış olduğundan bu bir avantaj olabilir.

MBD'de DMN, VD'ye göre yüksek seviyededir. Özellikle DMN temel komponentlerinden Posterior singulat korteks ve perigenual anterior singulat konnektivitesi travmatik MBD vakalarında yüksektir [138]. Bu çalışmada ortaya çıkan DMN aktivitesi en çok MBD olup, klinik olarak JFK koma skalasında 9 puanlık iyileşme sağlayan hastanın verisi ile ortaya çıkmış olabilir.

Sonuç olarak, tDCS'nin bilinç üzerindeki etkileri birçok çalışma üzerinde gösterilmiştir. Bu çalışmada tDCS'nin etkisi en çok beta ve alfa aktiviteleri üzerinde gözlemlenirken, genel EEG aktivitesinde ise anlamlı artış bulunmuştur. JFK koma skalasında ise öncesi-sonrası değerler arasında etkin bir fark bulunamazken hasta klinik gözlemler göz önüne alındığında uyarılabilme hassasiyetinde artma, sese lokalizasyon gibi motor cevap gerektiren görevlerde cevap süresinin kısalması, motor refleks hassasiyetinin artması, gün içinde uyanık kalma süresinin artması, oromotor hareketlerin çoğalması gibi JFK koma skalasında puan artışına sebep olmayıp klinik gözlemlere dayalı olarak iyileşme kabul edilebilecek durumlar gözlenmiştir. Yine de bu çalışmada hasta sayısının az olması, bilinç durumlarının birbirinden farklı olması (1 MBD, 8 VD), etyolojilerin tamamının aynılık göstermiyor olması (1 travmatik, 8 non-travmatik) gibi hasta çeşitliliği ve sayısı ile ilgili kısıtlılıkların yanında, kontrol grubunun olmaması, fMRG 'ye dahil edilebilen hasta sayısının az olması gibi sebepler çalışmanın kısıtlılıklarını oluşturmaktadır.

8. KAYNAKLAR

1. Laureys, S., Owen, A., & Schiff, N. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3: 537-46.
2. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, et al. (2002) The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58: 349-53.
3. Multi-Society Task Force on PVS. (1994) Medical aspects of the persistent vegetative state. Parts I and II. *N Engl J Med* 330: 1499-508, 1572-79.
4. Jennett B, Plum F (1972) Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet* 1(7753):734-737.
5. Giacino JT, Ashwal S, Childs N et al (2002) The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58(3):349-353.
6. Bruno MA, Bernheim J, Ledoux D, Pellas F, Demertzi A, Laureys S (2011) A survey on self-assessed wellbeing in a cohort of chronic locked-in syndrome patients: happy majority, miserable minority *British Medical Journal – Open*.
7. Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, Korfiatis S, Ktonas P, Stranjalis G, Sakas DE, Transcranial direct stimulation (tDCS) effects in disorders of consciousness, *ARCHIVES OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION* (2013), doi: 10.1016/j.apmr.2013.09.002.
8. Thibaut A., Bruno M. A., Ledoux D., Demertzi A., Laureys S. (2014). tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomised double blind study. *Neurology* 82, 1112-1118. 10.1212/WNL.0000000000000260.
9. Thibaut A., Di Perri C., Chatelle C., Bruno M. A., Bahri M. A., Wannez S., et al. (2015). Clinical response to tDCS depends on residual brain metabolism and grey matter integrity in patients with minimally conscious state. *Brain Stimul.* 8, 1116-1123. 10.1016/j.brs.2015.07.024.
10. Georgiopoulos M, Katsakiori P, Kefalopoulou Z, Ellul J, Chroni E, Constantoyannis C. (2009) Vegetative state and minimally conscious state: A review of the therapeutic interventions, *Stereotact Funct Neurosurg* 2010; 88: 199-207 DOI: 10.1159/000314354.
11. Lais Oliveira & Felipe Fregni MD, PhD (2011) Pharmacological and electrical stimulation in chronic disorders of consciousness: New insights and future directions, *Brain injury*, 25:4, 315-327, DOI:10.3109/02699052.2011.556103.

12. Hazell AS (2016) The Vegetative State and Stem Cells: Therapeutic Considerations. *Front. Neurol.* 7:118. doi: 10.3389/fneur.2016.00118.
13. Turner DA. Enhanced Functional Outcome from Traumatic Brain Injury with Brain–Machine Interface Neuromodulation: Neuroprosthetic Scaling in Relation to Injury Severity. In: Laskowitz D, Grant G, editors. *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. Chapter 18. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK326719/>.
14. Liebetanz, D., Nitsche, M.A., Tergau, F., Paulus, W., 2002. Pharmacological approach to the mechanism of transcranial –DC stimulation-induced after-effects of human motor cortex excitability. *Brain* 125, 2238-2247.
15. Nitsche, M.A., Liebetanz, D., Antal, A., Lang, N., Tergau, F., Paulus, W., 2003b. Modulation of cortical excitability by weak direct current stimulation- Technical, safety and functional aspects. *Suppl. Clin. Neurophysiol.* 56, 255-276.
16. Ulam F et al. Cumulative effects of transcranial direct current stimulation on EEG oscillations and attention/working memory during subacute neurorehabilitation of traumatic brain injury. *Clin Neurophysiol* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.015>.
17. Nitsche, M.A., Fricke, K., Henschke, U., Schlitterlau, A., Liebetanz, D., Lang, N., Henning, S., Tergau, F., Paulus, W., 2003a. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial current stimulation in humans. *J. Physiol.* 553, 293-301.
18. Stagg CJ, Nitsche MA. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. *Neuroscientist* 2011;17(1):37e53.
19. Fregni F, Boggio PS, Nitsche M, et al. Anodal transcranial direct current stimulation of prefrontal cortex enhances working memory. *Exp Brain Res* 2005;166:23–30.
20. Nelson JT, McKinley RA, Golob EJ, Warm JS, Parasuraman R. Enhancing vigilance in operators with prefrontal cortex transcranial direct current stimulation (tDCS). *Neuroimage* 2014;85:909–917.
21. Kang EK, Kim DY, Paik NJ. Transcranial direct current stimulation of the left prefrontal cortex improves attention in patients with traumatic brain injury: a pilot study. *J Rehabil Med* 2012;44:346–350.

22. Boggio P, Ferrucci R, Rigonatti S, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;249:31–38.
23. Ferrucci R, Mameli F, Guidi I, et al. Transcranial direct current stimulation improves recognition memory in Alzheimer disease. *Neurology* 2008;71:493–498.
24. Kalu UG, Sexton CE, Loo CK, Ebmeier KP. Transcranial direct current stimulation in the treatment of major depression: a meta-analysis. *Psychol Med* 2012;1e10.
25. Mylius V, Borckardt JJ, Lefaucheur JP. Noninvasive cortical modulation of experimental pain. *Pain* 2012;153(7):1350e63.
26. Langguth B, De Ridder D. Tinnitus: therapeutic use of superficial brain stimulation. *Handb Clin Neurol* 2013;116:441e67.
27. Sandrini M, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in neurorehabilitation. *Handb Clin Neurol* 2013;116:499e524.
28. Thibaut, Aurore, et al. "Clinical response to tDCS depends on residual brain metabolism and grey matter integrity in patients with minimally conscious state." *Brain stimulation* 8.6 (2015): 1116-1123.
29. D'Esposito M, Ballard D, Aguirre GK, Zarahn E. Human prefrontal cortex is not specific for working memory: a functional MRI study. *Neuroimage* 1998;8(3):274e82.
30. Devinsky O, D'Esposito M. *Neurology of cognitive and behavioural disorders*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2004.
31. Lieberman MD. *Social cognitive neuroscience: a review of core processes*. *Annu Rev Psychol* 2007;58:259e89.
32. Laird, A. R., Fox, P. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., ... & Fox, P. T. (2011). Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *Journal of cognitive neuroscience*, 23(12), 4022-4037.
33. Fischer, D. B., Boes, A. D., Demertzi, A., Evrard, H. C., Laureys, S., Edlow, B. L., ... & Geerling, J. C. (2016). A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology*, 87(23), 2427-2434.
34. Keeser D, Meindl T, Bor J, et al. Prefrontal transcranial direct current stimulation changes connectivity of resting-state networks during fMRI. *J Neurosci* 2011;31(43):15284e93.

35. Lehenbre R, Bruno MA, Vanhauzenhuyse A, et al. Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Funct Neurol* 2012;27(1):41e7.
36. Nunez PL, Srinivasan R, Westdorp AF et al. EEG coherency I: statistics, reference electrode, volume conduction, Laplacians, cortical imaging, and interpretation at multiple scales. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:499-515.
37. Reis J, Schambra HM, Cohen LG, et al. Noninvasive cortical stimulation enhances motor skill acquisition over multiple days through an effect on consolidation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106(5):1590e5.
38. Zeman, J., Shipman, K., & Penza-Clyve, S. (2001). Development and initial validation of the Children's Sadness Management Scale. *Journal of Nonverbal Behavior*, 25(3), 187-205.
39. Schiff ND (2008) Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann NY Acad Sci* 1129:105–118.
40. Lin JS (2000) Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Med Rev* 4(5):471–503.
41. D. Cvetkovic and I. Cosic (eds.), *States of Consciousness*, The Frontiers Collection, DOI 10.1007/978-3-642-18047-7_2, # Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2011.
42. Wade DT (1996) Misdiagnosing the persistent vegetative state. Persistent vegetative state should not be diagnosed until 12 months from onset of coma [letter; comment]. *BMJ* 313(7062):943–944.
43. Laureys S (2005) Science and society: death, unconsciousness and the brain. *Nat Rev Neurosci* 6(11):899–909.
44. Laureys S, Fins JJ (2008) Are we equal in death? Avoiding diagnostic error in brain death. *Neurology* 70(4):e14–e15.
45. Laureys S, Owen AM, Schiff ND (2004a) Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 3(9):537–546.
46. Rafii, M. S., & Brewer, J. B. (2010). Functional brain imaging in the clinical assessment of consciousness. *PLoS biology*, 8(11), e1000548.

47. Teasdale G, Jennett B (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2(7872):81–84.
48. Vanhaudenhuyse A, Boly M, Laureys S (2009) Vegetative state. *Scholarpedia* 4:4163.
49. Jennet B, Plum F. 1972. Persistent vegetative state: a syndrome in search of a name. *Lancet* 1:734–37.
50. Kinney HC, Samuels MA. 1994. Neuropathology of the persistent vegetative state: a review. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 53:548–5.
51. Bernat, J. L. (2006). Chronic disorders of consciousness. *The Lancet*, 367(9517), 1181-1192.
52. Laureys S, Faymonville ME, Moonen G et al (2000a) PET scanning and neuronal loss in acute vegetative state. *Lancet* 355:1825–1826.
53. Stephan C, Haidinger G, Binder H. 2004. Prevalence of persistent vegetative state/apallic syndrome in Vienna. *Eur. J. Neurol.* 11:461–66
54. Bernat JL. 2006. Chronic disorders of consciousness. *Lancet* 367:1181–92).
55. American Congress of Rehabilitation Medicine 1995; Jennett ve Erik 1972.
56. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. 2002. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58:349–53.
57. Bernat JL. 2002. Questions remaining about the minimally conscious state. *Neurology* 58:337–38.
58. American Congress of Rehabilitation Medicine (1995) Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 76:205–209.
59. Laureys S, Perrin F, Faymonville ME et al (2004b) Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* 63(5):916–918.
60. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A et al (2000b) Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 355(9217):1790–1791.
61. Fins JJ, Master MG, Gerber LM, et al. 2007. The minimally conscious state: a diagnosis in search of an epidemiology. *Arch. Neurol.* 64:1400–5.

62. Giacino JT. 2005. The minimally conscious state: defining the borders of consciousness. *Prog. Brain Res.* 150:381–95.
63. Lammi MH, Smith VH, Tate RL, et al. 2005. The minimally conscious state and recovery potential: a follow-up study 2 to 5 years after traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 86:746–54.
64. Andrews K, Murphy L, Munday R et al (1996) Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ* 313(7048):13–16.
65. Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P et al (2005a) The locked-in syndrome: what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res* 150:495–511.
66. Bauby J-D (1997) *The diving bell and the butterfly* (original title: *Le scaphandre et le papillon*).
67. Gosseries O, Bruno MA, Vanhauzenhuyse A et al (2009) Consciousness in the locked-in syndrome. In: Laureys S, Tononi G (eds) *The neurology of consciousness: cognitive neuroscience and neuropathology*. Academic Press Elsevier, Amsterdam.
68. Schnakers C, Majerus S, Giacino J, Vanhauzenhuyse A, Bruno MA, Boly M, Moonen G, Damas P, Lambermont B, Lamy M, Damas F, Ventura M, Laureys S (2008) A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj.* Sep;22(10):786–92.
69. Bruno M, Bernheim J, Schnakers C et al (2008) Locked-in: don't judge a book by its cover. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 79:2.
70. Schnakers C, Majerus S, Laureys S (2004) Diagnosis and investigation of altered states of consciousness. *Reanimation* 13:368–375.
71. Schnakers C, Giacino J, Kalmar K et al (2006) Does the FOUR score correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states? *Ann Neurol* 60(6):744–745.
72. De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., and Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 29, 1359–1367.
73. Schnakers C, Perrin F, Schabus M et al (2009) Detecting consciousness in a total locked-in syndrome: an active event-related paradigm. *Neurocase* 15(4):271–277.

74. Born JD (1988a) The Glasgow-Lie`ge Scale. Prognostic value and evaluation of motor response and brain stem reflexes after severe head injury. *Acta Neurochir* 95:49–52.
75. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J (2004) The JFK coma recovery scale-revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 85(12):2020–2029.
76. Rappaport M (2000) The coma/near coma scale. *The Center for Outcome Measurement in Brain Injury*. .
77. Ansell BJ, Keenan JE (1989) The western neuro sensory stimulation profile: a tool for assessing slow-to-recover head-injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 70(2):104–108.
78. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV et al (2005) Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Ann Neurol* 58(4):585–593.
79. Shiel A, Horn SA, Wilson BA et al (2000) The Wessex head injury matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clin Rehabil* 14(4):408–416.
80. Gill-Thwaites H (1997) The sensory modality assessment rehabilitation technique: a tool for assessment and treatment of patients with severe brain injury in a vegetative state. *Brain Inj* 11(10):723–734.
81. Laureys S, Majerus S, Moonen G (2002a) Assessing consciousness in critically ill patients. In: Vincent JL (ed) 2002 Yearbook of intensive care and emergency medicine. Springer, Heidelberg.
82. Deuschl G, Eisen A (1999) Recommendations for the practice of clinical neurophysiology: guidelines of the international federation of clinical neurophysiology. Elsevier, Amsterdam.
83. Boly M, Faymonville ME, Schnakers C et al (2008) Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* 7(11):1013–1020.
84. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:1842–1857.
85. Fang S, Chan H, Chen W (2005) Combination of linear and nonlinear methods on electroencephalogram state recognition. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 5:4604–4605.

86. Gue'rit J-M, Mauguie`re F, Plouin P (2002) Guide pratique de neurophysiologie clinique. Recommandations de la Fe'de'ration internationale de neurophysiologie clinique. Elsevier, Amsterdam.
87. Klimesch W, Schack B, Schabus M, Doppelmayr M, Gruber W, Sauseng P. Phase-locked alpha and theta oscillations generate the P1-N1 complex and are related to memory performance. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2004;19:302–316. .
88. Hughes JR. Limitations of the EEG in coma and brain death. *Ann N Y Acad Sci*. 1978;315:121–136.
89. Danze F, Brule JF, Haddad K. Chronic vegetative state after severe head injury: clinical study; electrophysiological investigations and CT scan in 15 cases. *Neurosurg Rev*. 1989;12(Suppl 1):477–499. .
90. Working Party of the Royal College of Physicians The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin Med*. 2003;3:249–254. .
91. Babiloni C, Sarà M, Vecchio F, et al. Cortical sources of resting-state alpha rhythms are abnormal in persistent vegetative state patients. *Clin Neurophysiol*. 2009;120:719–729.
92. Maquet P, Degueldre C, Delfiore G et al (1997) Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci* 17(8):2807–2812.
93. Alkire MT, Pomfrett CJ, Haier RJ et al (1999) Functional brain imaging during anesthesia in humans: effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology* 90(3):701–709.
94. Levy DE, Sidtis JJ, Rottenberg DA et al (1987) Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Ann Neurol* 22(6):673–682.
95. Laureys S, Boly M, Maquet P (2006a) Tracking the recovery of consciousness from coma. *J Clin Invest* 116(7):1823–1825.
96. Baars B, Ramsay T, Laureys S (2003) Brain, conscious experience and the observing self. *Trends Neurosci* 26:671–675.
97. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P et al (2005) Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychol Rehabil* 15(3–4):283–289.

98. Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P et al (2002b) Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage* 17(2):732–741.
99. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P et al (2004) Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch Neurol* 61(2):233–238.
100. Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C et al (2000d) Auditory processing in the vegetative state. *Brain* 123(Pt 8):1589–1601.
101. Schiff ND, Rodriguez-Moreno D, Kamal A et al (2005) fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 64(3):514–523.
102. Boly M, Coleman MR, Davis MH et al (2007) When thoughts become action: an fMRI paradigm to study volitional brain activity in non-communicative brain injured patients. *Neuroimage* 36 (3):979–992.
103. Owen AM, Coleman MR, Boly M et al (2006) Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 313(5792):1402.
104. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, Boly M, Pickard JD, Tshibanda L, Owen AM, Laureys S. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010 Feb 18;362(7):579–89. Epub 2010 Feb 3.
105. Laureys S, Giacino JT, Schiff ND et al (2006b) How should functional imaging of patients with disorders of consciousness contribute to their clinical rehabilitation needs? *Curr Opin Neurol* 19(6):520–527.
106. Demertzi A, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA et al (2008) Is there anybody in there? Detecting awareness in disorders of consciousness. *Expert Rev Neurother* 8(11):1719–1730.
107. Clauss RP, Nel WH (2004) Effect of zolpidem on brain injury and diaschisis as detected by 99mTc HMPAO brain SPECT in humans. *Arzneimittelforschung* 54(10):641–646.
108. Cohen SI, Duong TT (2008) Increased arousal in a patient with anoxic brain injury after administration of zolpidem. *Am J Phys Med Rehabil* 87(3):229–231.
109. Clauss R, Nel W (2006) Drug induced arousal from the permanent vegetative state. *NeuroRehabilitation* 21(1):23–28.
110. Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F et al (2007) Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol* 62(1):102–105.

111. Shames JL, Ring H (2008) Transient reversal of anoxic brain injury-related minimally conscious state after zolpidem administration: a case report. *Arch Phys Med Rehabil* 89(2):386–388.
112. Whyte J, Katz D, Long D et al (2005) Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: a multicenter study. *Arch Phys Med Rehabil* 86(3):453–462.
113. Zafonte RD, Lexell J, Cullen N (2000) Possible applications for dopaminergic agents following traumatic brain injury: part 1. *J Head Trauma Rehabil* 15(5):1179–1182.
114. Passler, M. A., & Riggs, R. V. (2001). Positive outcomes in traumatic brain injury–vegetative state: patients treated with bromocriptine. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 82(3), 311-315.
115. Fridman, E. A., Krimchansky, B. Z., Bonetto, M., Galperin, T., Gamzu, E. R., Leiguarda, R. C., & Zafonte, R. (2010). Continuous subcutaneous apomorphine for severe disorders of consciousness after traumatic brain injury. *Brain injury*, 24(4), 636-641.
116. Taira, T., & Hori, T. (2007). Intrathecal baclofen in the treatment of post-stroke central pain, dystonia, and persistent vegetative state. *Operative Neuromodulation*, 227-229.
117. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K et al (2007) Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448(7153):600–603.
118. Xia X, Bai Y, Zhou Y, Yang Y, Xu R, Gao X, Li X and He J (2017) Effects of 10 Hz Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex in Disorders of Consciousness. *Front. Neurol.* 8:182. doi: 10.3389/fneur.2017.00182.
119. Lee, M.H., C.D. Smyser, and J.S. Shimony, Resting-state fMRI: a review of methods and clinical applications. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2013. **34**(10): p. 1866-72.
120. Boggio PS, Ferrucci R, Rigonatti SP, et al. Effects of transcranial direct current stimulation on working memory in patients with Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 2006;249(1):31e8.
121. Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, Korfiatis S, Ktonas P, Stranjalis G, Sakas DE, Transcranial direct current stimulation (tDCS) effects in disorders of

consciousness, ARCHIVES OF PHYSICAL MEDICINE AND REHABILITATION (2013), doi: 10.1016/j.apmr.2013.09.002.

122. Thibaut, A., Russo, C., Morales-Quezada, L., Hurtado-Puerto, A., Deitos, A., Freedman, S., ... & Fregni, F. (2017). Neural signature of tDCS, tPCS and their combination: Comparing the effects on neural plasticity. *Neuroscience letters*, 637, 207-214.

123. Majerus, S., Gill-Thwaites, H., Andrews, K., & Laureys, S. (2005). Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Progress in Brain Research*, 50, 401–418.

124. Transcranial Technologies Ltd. (2012). 10/20 System Positioning : User Manual.

125. Logothetis, N. K. (2003). The underpinnings of the BOLD functional magnetic resonance imaging signal. *J. Neurosci.* 23, 3963–3971.

126. Raichle, M. E., and Mintun, M. A. (2006). Brain work and brain imaging. *Annu. Rev. Neurosci.* 29, 449–476.

127. Cordes, D., Haughton, V. M., Arfanakis, K., Carew, J. D., Turski, P. A., Moritz, C. H., Quigley, M. A., and Meyerand, M. E. (2001). Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in “resting-state” data. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 22, 1326–1333.

128. Estraneo, A., Pascarella, A., Moretta, P., Masotta, O., Fiorenza, S., Chirico, G., ... & Trojano, L. (2017). Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: A double-blind cross-over study. *Journal of the Neurological Sciences*, 375, 464-470. .

129. Huster, R. J., Enriquez-Geppert, S., Lavalley, C. F., Falkenstein, M., & Herrmann, C. S. (2013). Electroencephalography of response inhibition tasks: functional networks and cognitive contributions. *International Journal of Psychophysiology*, 87(3), 217-233.

130. Colgin, L. L. (2013). Mechanisms and functions of theta rhythms. *Annual review of neuroscience*, 36, 295-312. Chicago

131. Lehenbre, R., Bruno, M. A., Vanhaudenhuyse, A., Chatelle, C., Cologan, V., Leclercq, Y., ... & Noirhomme, Q. (2012). Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Functional neurology*, 27(1), 41. .

132. Ardolino, G., Bossi, B., Barbieri, S., & Priori, A. (2005). Non-synaptic mechanisms underlie the after-effects of cathodal transcutaneous direct current stimulation of the human brain. *The Journal of physiology*, 568(2), 653-663.
133. Brunoni, A. R., Nitsche, M. A., Bolognini, N., Bikson, M., Wagner, T., Merabet, L., ... & Ferrucci, R. (2012). Clinical research with transcranial direct current stimulation (tDCS): challenges and future directions. *Brain stimulation*, 5(3), 175-195.
134. Merzagora, A. C., Foffani, G., Panyavin, I., Mordillo-Mateos, L., Aguilar, J., Onaral, B., & Oliviero, A. (2010). Prefrontal hemodynamic changes produced by anodal direct current stimulation. *Neuroimage*, 49(3), 2304-2310. .
135. Datta, A., Bikson, M., & Fregni, F. (2010). Transcranial direct current stimulation in patients with skull defects and skull plates: high-resolution computational FEM study of factors altering cortical current flow. *Neuroimage*, 52(4), 1268-1278.
136. Demertzi, A., Gomez, F., Crone, J. S., Vanhaudenhuyse, A., Tshibanda, L., Noirhomme, Q., ... & Soddu, A. (2014). Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex*, 52, 35-46.
137. Fox, M. D., & Greicius, M. (2010). Clinical applications of resting state functional connectivity. *Frontiers in systems neuroscience*, 4. .
138. Önder H, Arsava E. M, Baş D. F, Karlı Oğuz K, Topçuoğlu M. Kronik bilinç bozukluğu ayırıcı tanısında fonksiyonel manyetik rezonans görüntüleme tekniklerinin yeri. *Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi* 2016; 22(2): 78-82 doi: 10.5505/tbdhd.2016.96168.

9. EKLER

JFK COMA RECOVERY SCALE - REVISED ©2004																
Record Form																
<i>This form should only be used in association with the "CRS-R ADMINISTRATION AND SCORING GUIDELINES" which provide instructions for standardized administration of the scale.</i>																
Patient:					Diagnosis:					Etiology:						
Date of Onset:					Date of Admission:											
Date																
Week																
	ADM	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
AUDITORY FUNCTION SCALE																
4 - Consistent Movement to Command *																
3 - Reproducible Movement to Command *																
2 - Localization to Sound																
1 - Auditory Startle																
0 - None																
VISUAL FUNCTION SCALE																
5 - Object Recognition *																
4 - Object Localization: Reaching *																
3 - Visual Pursuit *																
2 - Fixation *																
1 - Visual Startle																
0 - None																
MOTOR FUNCTION SCALE																
6 - Functional Object Use †																
5 - Automatic Motor Response *																
4 - Object Manipulation *																
3 - Localization to Noxious Stimulation *																
2 - Flexion Withdrawal																
1 - Abnormal Posturing																
0 - None/Flaccid																
OROMOTOR/VERBAL FUNCTION SCALE																
3 - Intelligible Verbalization *																
2 - Vocalization/Oral Movement																
1 - Oral Reflexive Movement																
0 - None																
COMMUNICATION SCALE																
2 - Functional: Accurate †																
1 - Non-Functional: Intentional *																
0 - None																
AROUSAL SCALE																
3 - Attention																
2 - Eye Opening w/o Stimulation																
1 - Eye Opening with Stimulation																
0 - Unarousable																
TOTAL SCORE																

Denotes emergence from MCS †

Denotes MCS *

10. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.8326
Konu : Etik Kurulu Kararı

27/03/2017

Sayın Tuğçe KAHRAMAN

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz “Bilinç bozukluğu hastalarında Transcranial direct current stimulation (tDCS) nin etkisi” isimli başvurunuz incelenmiş olup, etik kurulu kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar
Etik Kurulu Başkanı

Ek:
-Karar Formu (2 sayfa)

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 27.03.2017 tarihinde e-imzalanmıştır. Evrağınızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 30296BCCX8 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacık Mah. Ekinciler Cad.No:19 Kavacık Kavşağı 34810
Beykoz/İSTANBUL

Tel: 444 85 44
İnternet: www.medipol.edu.tr
Ayrıntılı Bilgi İçin : bilgi@medipol.edu.tr

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Bilinç bozukluğu hastalarında Transcranial direct current stimulation (tDCS) nin etkisi			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Tuğçe KAHRAMAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Fizyoterapist			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR
ETİK KURULU KARAR FORMU

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI	10.03.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10.03.2017		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/>	
Karar Bilgileri	Karar No: 106	Tarih: 22/03/2017		
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın etik ve bilimsel yönden uygun olduğuna "oybirliği" ile karar verilmiştir.			

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof. Dr. Şeref DEMİRAYAK	Eczacılık	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK	Farmakoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sibel DOĞAN	Psiko-onkoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Devrim TARAKCI	Ergoterapi	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. İlknur KESKİN	Histoloji ve Embriyoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Mehmet Hikmet ÜÇİŞİK	Biyoteknoloji	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

* :Toplantıda Bulunma

11.ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı	Tuğçe	Soyadı	KAHRAMAN
Doğ.Yeri	Gaziantep	Doğ.Tar.	28.02.1990
Uyruđu	T.C.	Email	tugcekahramantk@gmail.com

Eğitim Düzeyi

	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mez. Yılı
Yük.Lis.	İstanbul Medipol Üniversitesi Sinirbilim ABD	2017
Lisans	Yeditepe Üniversitesi Fizyoterapi ve rehabilitasyon	2013
Lise	Ayten-Kemal Akınal Anadolu Lisesi	2008

İş Deneyimi (Sondan geçmişe doğru sıralayın)

	Görevi	Kurum	Süre (Yıl - Yıl)
1.	Fizyoterapist	Özel Bir Birleşim Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	05.02.2015-01.10.2015
2.	Fizyoterapist	AkademiK Yöntem Özel Eğitim ve Rehabilitasyon Merkezi	01.07.2013-01.07.2014

Yabancı Dilleri	Okuduđunu Anlama*	Konuşma*	Yazma*	YÖKDİL Puanı	(Diğer) Puanı
İngilizce	Çok iyi	iyi	iyi	81,5	
İtalyanca	orta	orta	orta	-	-

Bilgisayar Bilgisi

Program	Kullanma becerisi
Microsoft Office	Çok iyi
FSL	Çok iyi
MATLAB	İyi
BrainVision Recorder/Analyzer	İyi

Ulusal bilimsel toplantılarda sunulan ve bildiri kitabında basılan bildiriler

- Examination Of The Effect Of Transcranial Direct Current Stimulation On Minimal Consciousness By Means of EEG- Single Case Study- 15. National Neuroscience Congress 7-10 MAY 2017, SAKARYA UNIVERSITY, TURKEY. (Presentation)

- Clinical and neuropsychometric pro_le charecteristics of adult ADHD patients with dysmnesia complaints P-49, 14. NATIONAL NEUROLOGY CONGRESS 26-29MAY 2016 , ANKARA UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, TURKEY
- Relation Between Isolated Syndrome And Long TermMemory ,P-52, 14. National Neurology Congress 26-29 May 2016 , ANKARA UNIVERSITY FACULTY OF MEDICINE, TURKEY

Sertifikalar

- İşlevsel Yakın Kızılaltı Spektroskopisi (İYKAS) (Functional Near Infrared Spectroscopy-fNIRS), İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, 23-24 Mayıs 2017
- 15. Ulusal Sinirbilim Kongresi- Sakarya Üniversitesi, Sakarya, 7-10 Mayıs 2017
- Mikrobiyota Çalıştayı- Sakarya Üniversitesi, Sakarya, 10 Mayıs 2017
Kognitif Rehabilitasyon Çalıştayı- İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, 2-3 Nisan 2017 9.
- Nöropsikiyatri Günleri ve TMS tDCS and fMRI kursları, Taksim Point Hotel, İstanbul 14- 15 Ekim 2016
- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası Kursu, REMER, İstanbul Medipol Üniversitesi, İstanbul, Turkey, Ocak 2016