



T.C.

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

DOKTORA TEZİ

**KOGNİSYONUN RİTİMLERİ:  
BELLEK PERFORMANSLARI ÜZERİNDE ÖLÇÜLEBİLİR  
ETKİ İLE NÖRAL OSİLYONLARI MODÜLE ETMEK İÇİN  
TRANSKRANİYAL ALTERNATİF AKIM UYARIMININ  
KULLANILMASI**

TUBA AKTÜRK

SİNİRBİLİM ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Prof. Dr. BAHAR GÜNTEKİN

İkinci Tez Danışmanı

Prof. Dr. LÜTFÜ HANOĞLU

İSTANBUL-2022

## TEZ ONAY FORMU

Kurum : İstanbul Medipol Üniversitesi  
Programın Seviyesi : Yüksek Lisans ( ) Doktora (X)  
Anabilim Dalı : Sinirbilim  
Tez Sahibi : Tuba AKTÜRK  
Tez Başlığı : Kognisyonun Ritimleri: Bellek Performansları Üzerinde  
Ölçülebilir Etki ile Nöral Osilasyonları Modüle Etmek İçin  
Transkraniyal Alternatif Akım Uyarımının Kullanılması  
Sınav Yeri : İstanbul Medipol Üniversitesi Güney Kampüs  
Sınav Tarihi : 22.12.2022

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

<u>Danışman</u>	<u>Kurumu</u>	<u>İmza</u>
Prof.Dr. Bahar GÜNTEKİN	İstanbul Medipol Üniversitesi	

### Sınav Jüri Üyeleri

Prof.Dr. Zübeyir BAYRAKTAROĞLU	İstanbul Medipol Üniversitesi
Dr.Öğr.Üyesi Erol YILDIRIM	İstanbul Medipol Üniversitesi
Prof.Dr. Canan BAŞAR EROĞLU	İzmir Ekonomi Üniversitesi
Dr.Öğr.Üyesi Mehmet ERGEN	Acıbadem Üniversitesi

Yukarıdaki jüri kararıyla kabul edilen bu Doktora Tezi, Enstitü Yönetim Kurulu'nun  
...../...../ ..... tarih ve ...../..... - ..... sayılı kararı ile şekil  
yönünden Tez Yazım Kılavuzuna uygun olduğu onaylanmıştır.

Prof.Dr. Neslin EMEKLİ

**Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü**

## ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI

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

Tuba AKTÜRK

## TEŞEKKÜR

Doktora süreci başladığı andan itibaren benim için hem bilimsel hem de hayata dair keşiflerle dolu bir yolculuktu ve her yolculuk gibi hem keyifli anlarım hem de çok zorladığım zamanlar oldu. Bu yolculuğumda yanımda olan ve yolu daha yürünebilir kılan aileme, arkadaşlarıma, hocalarıma teşekkür ederim.

Psikoloji lisans son sınıf öğrencisi iken tanışma fırsatı bulduğum ve o günden itibaren birçok açıdan hayatıma dokunan, bilimsel ve akademik yolculuğumda bana yol gösterici olan, doktora tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Bahar Güntekin'e bütün katkı ve desteği için teşekkürü bir borç bilirim. Yaklaşık sekiz yıldır birlikte çalışmaktan, öğrencisi olmaktan çok keyif ve onur duyduğumu belirtmek isterim.

Bu güzel ve keyifli çalışma ortamının oluşmasını sağlayan, Prof. Dr. Bahar Güntekin'nin kurucusu olduğu Medipol Üniversitesi EEG laboratuvarı ekibinin tüm üyelerine de teşekkür ederim. Özellikle, birlikte bilimsel tartışmalar ve fikir alışverişleri yapmaktan büyük bir keyif aldığım, bu teze de bu açıdan katkıları olan çalışma arkadaşlarım Burcu Bölükbaş ve Furkan Erdal'a teşekkür ederim.

Ders sürecinde kendilerinden çok değerli bilgiler öğrendiğim, her zaman destekleyici ve yol gösterici olan sayın hocalarım, Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu'na, Prof. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu'na ve Dr. Öğr. Üyesi. Erol Yıldırım'a teşekkürlerimi sunarım.

Bilimsel çalışmalarını hayranlıkla takip ettiğim Prof. Dr. Alexander Sack'a bana ekibinin bir parçası olma şansını tanıdığı için sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Hiç kuşkusuz, bu benim için çok özel ve heyecan verici bir süreçti. Ve Prof. Dr. Sack'ın bu süreçteki her zaman nazik, yol gösterici ve destekleyici tutumu için çok minnettar olduğumu belirtmek isterim. Maastricht Üniversitesinde, bu ekibin (beyin stimülasyonu ve kognisyon ekibi) bu süre boyunca bir parçası olabilmek eşsiz ve keyifli bir deneyimdi. Maastricht Üniversitesi'nin bana kazandırdığı en önemli şeylerden bir tanesi de Dr. Tom de Graaf ile tanışma şansını yakalamış olmamdır. Kısa sayılabilecek bu süre içinde bana katkıları bu süre ile kıyaslanamayacak kadar çok olmuştur. Yol göstericiliği, sabırlı ve öğretici açıklamalarıyla her zaman iyi bir "öğretmen"di. Yoğun programına rağmen her zaman yanımda olduğunu hissettirdi ve belirsizliklerle dolu olan bu süreçte bu çok değerliydi. Tom, her şey için içtenlikle teşekkürlerimi sunarım. Sizinle çalışmış olmak benim için bir ayrıcalıktı.

Aynı laboratuvarında çalışmaktan mutluluk duyduğum, sadece çalışma arkadaşım değil aynı zamanda dostum olan Dr. Ebru Yıldırım'a ve Hakan Uzunlar'a bu süreçteki destekleri için teşekkürü bir borç bilirim.

Benim çok değerli arkadaşlarım Dr. Miray Budak ve Dr. Farzin Hajebrahimi iyi ki varsınız. Her zaman desteğinizi hissettim. Bütün yakınmalarım, sorularım ve sorunlarım, yorgunluklarım, sevinçlerimde, çok zorlandığım anlarda, her zaman, hep yanımda olduğunuz için çok teşekkür ederim.

Her an yanımda olduğunu hissettiren, bu zorlu süreçte beni her zaman motive eden yol arkadaşım Ahmet Kılıç'a varlığı ve destekleri için çok teşekkür ederim.

Son olarak, eğitim hayatım boyunca her zaman bana inandıkları, destekledikleri ve yanımda oldukları için annem Hicran Aktürk'e, Babam Kadir Aktürk'e sonsuz teşekkürler. Abim Tufan Aktürk'e, ablam Yasemin Şahin Aktürk'e ve o farkında olmasa da sadece varlığının bana çok destek olduğu yeğenim Defne Aktürk'e teşekkür ederim. Çok değerli canım ailem, hayatımda olmanızın benim için kıymeti paha biçilemez.

## İTHAF

*Doktora tezimi babam Kadir AKTÜRK ve annem Hicran TERCAN AKTÜRK'e ithaf ediyorum.*



## İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	i
ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANI.....	ii
TEŞEKKÜR.....	iii
İTHAF.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ.....	ix
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	x
TABLolar LİSTESİ.....	xv
<b>1. ÖZET .....</b>	<b>1</b>
<b>2. ABSTRACT.....</b>	<b>2</b>
<b>3. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>3</b>
<b>4. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>7</b>
4.1. Bellek.....	7
4.1.1 Duysal bellek .....	8
4.1.2. Kısa süreli bellek ve çalışma belleği .....	8
4.1.2.1. Kısa süreli belleğin limitleri.....	10
4.1.3. Uzun süreli bellek .....	11
4.2. Elektroansefalogram-Beyin Osilasyonları.....	13
4.2.1. Spontane EEG beyin osilasyonları .....	14
4.2.2. Olaya-ilişkin EEG beyin osilasyonları .....	15
4.2.2.1. Olaya-ilişkin güç spektrum analizi.....	16
4.2.2.1. Olaya-ilişkin bağlantısallık analizleri.....	17
4.3. Bellek İşlevlerinde Olaya-İlişkin Delta ve Teta Beyin Osilasyonları .....	19
4.3.2. Patolojilerde etkilenim.....	22
4.4. Non-invaziv Beyin Stimülasyonu Yöntemleri .....	23
4.4.1. Transkraniyal elektrik stimülasyon: transkraniyal alternatif akım uyarımı .....	25
4.4.2. Bellek işlevlerinin tAAU ile modülasyonu.....	29
4.4.3. Patolojilerde tAAU .....	31
<b>5. MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>33</b>

5.1. Çalışma 1: Sağlıklı Kişilerde Çalışma Belleği Görevi Sırasındaki Delta ve Teta EEG Yanıtları .....	33
5.1.1. Örneklem .....	33
5.1.2. Veri toplama .....	34
5.1.2.1. <i>Deney &amp; görev tasarımı ve prosedür</i> .....	34
5.1.2.2. <i>EEG kaydı</i> .....	35
5.1.3. Verilerin değerlendirilmesi .....	36
5.1.3.1. <i>EEG analizi</i> .....	36
5.1.4. İstatistiksel analiz .....	38
5.2. Çalışma 2: Sağlıklı Kişilerde Teta TAAU'nun Bellek Süreçleri ve Teta Beyin Osilasyonlarına Etkileri .....	39
5.2.1. Örneklem .....	40
5.2.2. Veri toplama .....	40
5.2.2.1. <i>Deney tasarımı ve prosedür</i> .....	40
5.2.2.2. <i>Davranışsal ve nöropsikolojik değerlendirme</i> .....	42
5.2.2.3. <i>Görev tasarımı ve prosedürü</i> .....	43
5.2.2.3. <i>EEG kaydı</i> .....	44
5.2.3. TAAU .....	44
5.2.4. Verilerin değerlendirilmesi .....	45
5.2.4.1. <i>Spontane EEG</i> .....	45
5.2.4.2. <i>Olaya-ilişkin EEG</i> .....	46
5.2.5. İstatistiksel analiz .....	48
5.3. Çalışma 3: Kognitif Etkilenimi Olan Parkinson Hastalarında Kognitif Görev Sırasında EEG yanıtları .....	50
5.3.1. Örneklem .....	51
5.3.2. Veri toplama araçları .....	52
5.3.2.1. <i>Deney tasarımı ve prosedür</i> .....	52
5.3.2.2. <i>Nöropsikolojik değerlendirme</i> .....	53
5.3.2.3. <i>EEG kaydı</i> .....	54
5.3.3. Verilerin değerlendirilmesi .....	54
5.3.3.1. <i>EEG analizi</i> .....	54
5.3.4. İstatistiksel analiz .....	57

<b>6. BULGULAR.....</b>	<b>60</b>
6.1. Çalışma 1: Sağlıklı Kişilerde Çalışma Belleği Görevi Sırasındaki Delta ve Teta EEG Yanıtları .....	60
6.1.2. Davranışsal sonuçlar .....	60
6.1.3. EEG sonuçları .....	60
6.1.3.1. Delta güç analizi sonuçları .....	60
6.1.3.2. Teta güç analizi sonuçları .....	65
6.1.4. Davranış-EEG ilişkisi .....	70
6.2. Çalışma 2: Sağlıklı Kişilerde Teta TAAU'nun Bellek Süreçleri ve Teta Beyin Osilasyonlarına Etkileri .....	71
6.2.1. TAAU körleme başarısı ve yan etkileri .....	72
6.2.2. Davranışsal sonuçlar .....	72
6.2.3. EEG sonuçları .....	75
6.2.3.1. Birinci set/tam model (full model) ANOVA sonuçları.....	76
6.2.3.2. İkinci set ANOVA sonuçları .....	78
6.2.4. Davranış-EEG ilişkisi .....	81
6.3. Çalışma 3: Kognitif Etkilenimi Olan Parkinson Hastalarında Kognitif Görev Sırasında EEG yanıtları .....	83
6.3.1. Davranışsal sonuçlar .....	83
6.3.2. EEG sonuçları .....	84
6.3.3. Davranış-EEG ilişkisi .....	91
<b>7. TARTIŞMA.....</b>	<b>93</b>
7.1. Temel Bulgular .....	95
7.2. Teorik İlişki .....	97
7.2.1. Delta ve teta osilasyonlarının bellek işlevlerindeki yeri.....	97
7.2.2. Bellek performansları üzerinde ölçülebilir bir etki ile teta osilasyonlarını modüle etmek için tAAU .....	100
7.2.3. Kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarında tAAU'nun potansiyel klinik kullanımını için osilatuar ipuçları.....	104
7.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	106
<b>8. SONUÇ .....</b>	<b>109</b>
<b>9. KAYNAKLAR .....</b>	<b>112</b>



<b>10. EKLER .....</b>	<b>144</b>
EK-1: Impact Paragraph .....	144
EK-2: General Summary .....	147
Ek-3 Acknowledgement .....	149
Ek-4 Curriculum Vitae .....	151
EK-5 Gönüllü Onam Formu 1 .....	158
EK-6 Gönüllü Onam Formu 2 .....	160
<b>11. ETİK KURUL ONAYI.....</b>	<b>163</b>
<b>12. ÖZGEÇMİŞ .....</b>	<b>168</b>



## KISALTMALAR VE SİMGELER LİSTESİ

- AD:** Alzheimer hastalığı  
**ANOVA:** Varyans Analizi  
**BD:** Bipolar Bozukluk  
**BTF:** bireysel teta frekansı  
**BVA:** Brain Vision Analyzer yazılımı  
**CSD:** Akım Kaynağı Yoğunluğu  
**ÇFB:** Çapraz Frekans Bağlanması  
**DD:** Dalgacık Dönüşümü  
**DEHB:** Dikkat Eksikliği/Hiperaktivite Bozukluğu  
**EEG:** Elektroensefalogram  
**EEG:** Elektroensefografi  
**EOG:** Elektrokülogram  
**FGB:** Faz Genlik Bağlanması  
**HFD:** Hızlı Fourier Dönüşümü  
**Hz:** Hertz  
**Hz:** Hertz  
**kΩ:** Kilo ohm  
**mA:** Miliamper  
**NIBS:** Non-invaziv Beyin Stimülasyonu  
**OİO:** Olaya-İlişkin Osilasyonlar  
**Ort:** Ortalama  
**otDAU:** osilatuar transkraniyal doğru akım uyarımı  
**PH:** Parkinson Hastalığı Hastaları  
**PH-HKB:** Hafif kognitif bozukluğu Olan Parkinson Hastaları  
**PLV:** Faz Kitlenmesi Değeri  
**SS:** Standart Sapma  
**SY:** Sağlıklı Yaşlı  
**tAAU:** Transkraniyal Alternatif Akım Uyarımı  
**tDAU:** transkraniyal doğru akım uyarımı  
**tES:** transkraniyal elektriksel stimülasyon  
**TMS:** Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

## ŞEKİLLER LİSTESİ

- Şekil 4.1.** Atkinson ve Shiffrin'in kısa süreli ve uzun süreli bellek sistemleri modeli. 8
- Şekil 4.2.** İçeriği bakımından uzun süreli bellek sınıflaması. .... 12
- Şekil 5.1.** Görev tasarımı. Şekilde EEG kaydı sırasında uygulanan geri-sayı menzili görevinin gösterimi verilmiştir (yukarıdaki panelde 3-sm ve aşağıdaki panelde 5-sm). sm: sayı menzili, ms: milisaniye, s: saniye. .... 35
- Şekil 5.2.** A) EEG çekimlerinin gerçekleştirildiği Faraday Kafes. B) EEG çekimi boyunca katılımcıların izlendiği monitör. .... 36
- Şekil 5.3.** Deneysel tasarım ve görev prosedürü. A) Deneysel tasarım. "Bölüm"ler her bir deneysel aşamayı belirtmektedir. Yatay koyu mavi ok, bölümlerin zaman-yönünü ve uygulama sırasını dakika cinsinden süreleriyle göstermektedir. Dikey gri oklar, bölüm içinde belirtilen numaralı ölçümlerin uygulama sırasını göstermektedir. B) EEG kayıtları sırasında uygulanan görsel\* (solda) ve işitsel (sağda) bellek görevlerinin gösterimleri sunulmuştur. \*verilen şematik görüntüler, Boston adlandırma testindeki gerçek resimler değildir. tAAU: transkraniyal alternatif akım uyarımı, BTF: bireysel teta frekansı, dk: dakika, s: saniye. .... 41
- Şekil 6.1.** Geri sayı menzili görevinin 3-sm koşulunda delta (1-3,5 Hz) yanıtları için Lokasyon\*Pozisyon ve Lokasyon\*Hemisfer etkileşimlerinin görselleri. A) Soldaki grafik anlamlı Lokasyon\*Pozisyon etkileşimini gösterir ( $p=0.002$ ). Sağdaki grafikler her lokasyon için pozisyon değerlerini gösterir. FS'de, katılımcılar ilk pozisyon için son pozisyondan daha düşük güce sahiptir ( $p<0.001$ ); ve orta pozisyon için ilk ve son pozisyonlarından daha düşük güce sahiptirler (ilk ve orta,  $p=0.004$ ; son ve orta,  $p<0.001$ ). PO'da, katılımcılar orta pozisyonu için ilk ve son pozisyonlardan daha düşük güce sahiptir (ilk ve orta,  $p=0.003$ ; son ve orta,  $p<0.001$ ) ve ilk ve sona verilen delta cevabı arasında fark yoktu ( $p=0.59$ ). B) Grafik, Lokasyon\*Hemisfer etkileşimini göstermektedir ( $p<0.001$ ). Katılımcıların sol PO gücü sağ PO'ya göre daha düşüktü ( $p=0.019$ ). Ancak FS'de böyle bir hemisferik fark yoktu ( $p=0.17$ ). Hem: hemisfer, FS: fronto-santral, PO: parieto-oksipital. Kutu grafiklerindeki hata çubukları, ortalamanın standart hatasını gösterir. Yıldız işaretleri istatistiksel anlamlılığı gösterir (\*:  $p \leq .05$ , \*\*:  $p \leq .01$ , \*\*\*:  $p \leq .001$ ). Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder. .... 63
- Şekil 6.2.** Geri sayı menzili görevinin 5-sm koşulunda delta (1-3,5 Hz) yanıtları için FS'deki (A) Hemisfer\*Pozisyon etkileşiminin ve PO'daki (B) Pozisyon temel etkisinin

grafikleri. A) Hemisfer\*Pozisyon etkileşimi FS'de anlamlı bulundu ( $p<0.001$ ) ve takip analizlerinde pozisyon temel etkisi her iki hemisfer için de anlamlı bulundu (sol FS,  $p<0.001$ ; sağ FS,  $p<0.001$ ). İkili karşılaştırmalar, sol FS'de katılımcıların ilk ve son pozisyonlar için ortaldan daha yüksek güce sahip olduklarını (ilk ve orta,  $p=0.02$ ; orta ve son,  $p<0.001$ ) ve son pozisyonun ilkinden daha yüksek güce sahip olduğunu göstermiştir ( $p<0.001$ ). Aynı örüntü sağ FS'de de gözlenmiştir; katılımcılar ilk ve son basamaklar için ortaldan daha yüksek güce sahipti (ilk ve orta,  $p=0.04$ ; orta ve son,  $p<0.001$ ) ve son basamak ilkinden daha yüksek güce sahipti ( $p<0.001$ ). B) PO'da pozisyon temel etkisi anlamlıydı ( $p<0.001$ ). İkili karşılaştırmalar, katılımcıların ilk ve son pozisyonlar için orta pozisyondan daha yüksek güce sahip olduklarını göstermiştir (ilk ve orta,  $p<0.001$ ; orta ve son,  $p<0.001$ ). FS: fronto-santral, PO: parieto-okspital. Kutu grafiklerindeki hata çubukları, ortalamanın standart hatasını gösterir. Yıldız işaretleri istatistiksel anlamlılığı gösterir (\*:  $p \leq .05$ , \*\*:  $p \leq .01$ , \*\*\*:  $p \leq .001$ ). Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder..... 65

**Şekil 6.3.** 5-sm geri sayı menzili görevindeki her rakam için olaya-ilişkin teta (4-8 Hz) yanıtı güç değerleri. A) Dikey eksen, her basamak için kişilerin teta gücünün ortalamasını gösterir. Yeşil (22 katılımcıda) ve kırmızı (20 katılımcıda) çizgiler, teta güç değerlerinin beş basamak arasındaki dört geçiş arasında en güçlü şekilde değiştiği yeri temsil eder. Bar grafiklerindeki hata çubukları, ortalamanın standart hatasını gösterir. Yıldız işaretleri istatistiksel anlamlılığı gösterir (\*:  $p \leq .05$ , \*\*:  $p \leq .01$ , \*\*\*:  $p \leq 0.001$ ). B) Bu görselde, bulunan her iki değişim noktası için örnek olması açısından 4 kişiye ait olaya-ilişkin teta yanıtı güç değerlerinin pozisyonlar arasındaki değişimi verilmiştir. Dolayısıyla her bar grafikte, dikey eksen ortalamayı değil, her rakam için bir katılımcının teta gücü değerlerini gösterir. Katılımcı 1 ve 2 en büyük değişikliği üçüncü basamakta (değişim noktası 3; 2 ve 3 basamakları arasındaki geçiş anlamına gelir) gösterirken katılımcı 3 ve 4 dördüncü basamakta en büyük değişikliğe sahiptir (değişim noktası 4; 3 ve 4 basamakları arasındaki geçiş anlamına gelir). ..... 68

**Şekil 6.4.** Geri-sayı menzili görevi için zaman-frekans düzleminde olaya-ilişkin güç analizinin (1-15 Hz) büyük ortalaması. A) Geri-sayı menzili görevi 3-sm koşulunda rakamlara yanıt olarak, zaman-frekans düzleminde olaya-ilişkin güç analizinin büyük ortalaması. Her iki hemisfer için fronto-santral (üst) ve parieto-okspital (alt) lokasyonlar şekilde sunulmuştur. B) Geri-sayı menzili görevi 5-sm koşulunda

rakamlara yanıt olarak, zaman-frekans düzleminde olaya-ilişkin güç analizinin büyük ortalaması. Her iki hemisfer için fronto-santral (üst) ve parieto-okspital (alt) lokasyonlar şekilde sunulmuştur. X eksenı zamanı, Y eksenı ise frekansı temsil eder; bir sayı menzili setinde ilk uyarının (rakam) geldiği nokta, X ekseninde sıfır noktası olarak işaretlenmiştir. Bir setteki her rakamın geldiği nokta, siyah kesikli dikey çizgilerle gösterilmiştir. Ve her sette rakamların sunulduğu 900 ms zaman aralığı, grafikler üzerindeki gri şeffaf bloklarla işaretlenmiştir. FS: fronto-santral, PO: parieto-okspital, sm: sayı menzili..... 69

**Şekil 6.5.** Korelasyon analizi sonuçlarının dağılım grafikleri. A) Görev puanları ile FS (üst) ve PO (alt) lokasyonlarındaki delta (1-3,5 Hz) yanıtları arasındaki korelasyonun dağılım grafikleri. B) Görev puanları ile FS (üst) ve PO (alt) lokasyonlarındaki teta (4-8 Hz) yanıtları arasındaki korelasyonun dağılım grafikleri. Görev puanları ile FS (üst) ve PO (alt) lokasyonlarındaki delta (1-3,5 Hz) yanıtları arasındaki korelasyonun dağılım grafikleri. FS: fronto-santral, PO: parieto-okspital. Yıldız işaretleri istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ). Gölge alan standart hatayı gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder..... 71

**Şekil 6.6.** Anlamlı davranışsal sonuçlar. A) GB puanlarının gruplar için tAAU öncesi ve sonrası ortalama değerleri. Zaman\*grup etkileşimi anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.016$ ). BTF-1 grubu, tAAU'dan sonra artmış GB puanına sahipti. B) SBST toplam öğrenme puanlarının gruplar için tAAU öncesi ve sonrası ortalama değerleri. Zaman\*grup etkileşimi anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.011$ ). BTF-1 grubu, tAAU'dan sonra artmış öğrenme puanına sahipti. GB: görsel bellek, tAAU: transkranial alternatif akım uyarımı, BTF: bireysel teta frekansı. Yıldız işaretleri, çizginin zaman (öncesi-sonrası) için anlamlı değiştini gösterir. Dikey çubuklar 0.95 güven aralığını gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder..... 73

**Şekil 6.7.** tAAU ardıl etkisinin EEG verileri için anlamlı bulunan sonuçları. A) Zaman\*grup etkileşimi anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.016$ ): BTF grubunda tAAU sonrası spontane teta gücü artarken, diğer gruplar üzerinde tAAU etkisi gözlenmemiştir. B) Zaman\*grup etkileşimi görsel bellek görevi sırasındaki EEG yanıtları için anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.01$ ). BTF gruplarında tAAU sonrası olaya-ilişkin teta gücü azalırken, sham grup üzerinde tAAU etkisi gözlenmemiştir. C) Görsel bellek görevi sırasındaki olaya-ilişkin EEG aktivitesinin (4-8 Hz) zaman-frekans düzleminde büyük

ortalama görselleri. Şekilde her grup için sol fronto-santral bölgenin büyük ortalaması verilmiştir. tAAU gruplarında, teta tAAU sonrası olaya-ilişkin teta gücü azalmıştır (BTF-1  $p=0.045$ , BTF  $p=0.011$ ), sham grupta öncesi-sonrası fark yoktur ( $p=0.145$ ). X eksenini zamanı, Y eksenini ise frekansı temsil eder; uyarının geldiği nokta, X ekseninde sıfır noktası olarak işaretlenmiştir. tAAU: transkranial alternatif akım uyarımı, BTF: bireysel teta frekansı. Yıldız işaretleri, çizginin zaman (öncesi-sonrası) için anlamlı değiştiğini gösterir. Dikey çubuklar 0.95 güven aralığını gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder..... 80

**Şekil 6.8.** EEG-davranış korelasyon analizlerinde anlamlı sonuçların dağılım grafikleri. A) BTF-1 grubunda, tAAU sonrası artmış sol fronto-parietal spontane EEG teta koheransına sahip katılımcılar görsel bellek puanında da artmış puanlara sahiptir ( $r=0.544$ ,  $p=0.036$ ). B) BTF-1 grubunda, tAAU sonrası azalmış sol fronto-parietal olaya-ilişkin güç tabanlı teta bağlantısallığa sahip katılımcılar toplam öğrenme puanında da artmış puanlara sahiptir ( $r=-0.614$ ,  $p=0.011$ ). C) BTF-1 grubunda, tAAU sonrası azalmış sol fronto-parietal teta PLV'ye sahip katılımcılar toplam öğrenme puanında da artmış puanlara sahiptir ( $r=-0.539$ ,  $p=0.031$ ). Koh.: koherans, PLV: faz kitlenmesi değeri, GB: görsel bellek, BTF: bireysel teta frekansı. Gölge alan standart hatayı gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder..... 82

**Şekil 6.9.** ANCOVA analizi sonucunda anlamlı bulunan kovaryat için dağılım grafikleri. Öncesi-dinlenme durumu fronto-santral maksimum tepe frekansı, GB puanları ile anlamlı olarak ilişkilidir ( $p = 0.006$ ). Öncesi-dinlenme durumu maksimum tepe frekansı ile GB puanları arasında negatif bir ilişki gözlenmiştir: tAAU öncesi-teta frekansı daha düşük olan katılımcıların hem öncesi hem de sonrası GB puanları daha yüksektir. GB: görsel bellek. Gölge alan standart hatayı gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder..... 83

**Şekil 6.10.** A) Delta (0.5-3.5 Hz) ve teta (4-7 Hz) arasındaki ÇFB. B) Delta (0.5-3.5 Hz) ve düşük frekanslı alfa (7-11 Hz) arasındaki ÇFB. C) Delta (0.5-3.5 Hz) ve beta (15-25 Hz) arasındaki ÇFB. Bir elektrot konumundaki her kafa topografisi, o bireysel konum ile diğer tüm elektrotlar arasındaki ÇFB dağılımını temsil eder. SY: sağlıklı yaşlı, PH: Parkinson Hastaları; PH-HKB: hafif bilişsel bozukluğu olan PH. Z-dönüştürülmüş değerler gösterilmektedir..... 85

**Şekil 6.11.** A) Tüm elektrot çiftleri arasındaki delta-teta ÇFB için Z değerleri. Tüm katılımcılar (SY, PH, PH-HKB) için ÇFB çiftleri arasındaki ortalama z değerleri (Mean z values of CFC pairs for “group name”). HC (SY): Healthy Controls (Sağlıklı yaşlı); PD (PH): Parkinson’s Disease (Parkinson hastaları); PDM (PH-HKB): PD with MCI (Hafif kognitif bozukluğu olan PH). X eksenini faz elektrotlarını (modüle eden) (Phase (modulating electrodes)), Y eksenini genlik elektrotlarını (modüle edilen) göstermektedir (Amplitude (modulated electrodes)). B) Belirli elektrot çiftlerinde  $z < 2$  olan kişi sayıları ( $z < 2$  olan elektrot çifti sayısı (Number of electrode pairs  $z < 2$ )). 86

**Şekil 6.12.** A) Tüm elektrot çiftleri arasındaki delta-düşük frekanslı alfa ÇFB için Z değerleri. Tüm katılımcılar (SY, PH, PH-HKB) için ÇFB çiftleri arasındaki ortalama z değerleri (Mean z values of CFC pairs for “group name”). HC (SY): Healthy Controls (Sağlıklı yaşlı); PD (PH): Parkinson’s Disease (Parkinson hastaları); PDM (PH-HKB): PD with MCI (Hafif kognitif bozukluğu olan PH). X eksenini faz elektrotlarını (modüle eden) (Phase (modulating electrodes)), Y eksenini genlik elektrotlarını (modüle edilen) göstermektedir (Amplitude (modulated electrodes)). B) Belirli elektrot çiftlerinde  $z < 2$  olan kişi sayıları ( $z < 2$  olan elektrot çifti sayısı (Number of electrode pairs  $z < 2$ )). ..... 88

**Şekil 6.13.** A) Tüm elektrot çiftleri arasındaki delta-beta ÇFB için Z değerleri. Tüm katılımcılar (SY, PH, PH-HKB) için ÇFB çiftleri arasındaki ortalama z değerleri (Mean z values of CFC pairs for “group name”). HC (SY): Healthy Controls (Sağlıklı yaşlı); PD (PH): Parkinson’s Disease (Parkinson hastaları); PDM (PH-HKB): PD with MCI (Hafif kognitif bozukluğu olan PH). X eksenini faz elektrotlarını (modüle eden) (Phase (modulating electrodes)), Y eksenini genlik elektrotlarını (modüle edilen) göstermektedir (Amplitude (modulated electrodes)). B) Belirli elektrot çiftlerinde  $z < 2$  olan kişi sayıları ( $z < 2$  olan elektrot çifti sayısı (Number of electrode pairs  $z < 2$ )). 90

**Şekil 6.14.** Delta-beta çapraz frekans bağlanması ve davranışsal ölçümler arasında anlamlı bulunan korelasyonların dağılım grafiği. A) Delta-beta çapraz frekans bağlanması ve Stroop test skorları arasındaki dağılım grafiği. B) Delta-beta çapraz frekans bağlanması ve standardize mini-mental test skorları arasındaki dağılım grafiği. AP: anteriordan posteriora, ÇFB: çapraz frekans bağlanması, SMMT: standardize mini-mental test. Yıldız işareti (\*) istatistiksel anlamlılığı göstermektedir. .... 92

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 5.1.</b> Demografik bilgiler, SMMT, Stroop testi, seyrek uyaran paradigması ve UPDRS (motor) skorları. ....	51
<b>Tablo 5.2.</b> MI hesaplamasında kullanılan, modüle edici (faz) ve modüle edilen (genlik) frekans çiftleri. ....	56
<b>Tablo 6.1.</b> Görevlerin Davranışsal Sonuçları. ....	74
<b>Tablo 6.2.</b> Nöropsikolojik test skorları. ....	75
<b>Tablo 6.3.</b> Delta-Teta ÇFB. Gruplar-arasında lokasyon grup-içi faktörünün tekrarlı ölçümler ANOVA sonuçları. ....	87
<b>Tablo 6.4.</b> Delta-Teta ÇFB için anlamlı grup*lokasyon etkileşimleri. ....	87
<b>Tablo 6.5.</b> Delta-Düşük frekanslı alfa ÇFB. Gruplar-arasında lokasyon grup-içi faktörünün tekrarlı ölçümler ANOVA sonuçları. ....	89
<b>Tablo 6.6.</b> Delta-Düşük frekanslı alfa ÇFB için anlamlı grup*lokasyon etkileşimleri. ....	89
<b>Tablo 6.7.</b> Delta-Beta ÇFB. Gruplar-arasında lokasyon grup-içi faktörünün tekrarlı ölçümler ANOVA sonuçları. ....	91
<b>Tablo 6.8.</b> Delta-Beta ÇFB için anlamlı grup*lokasyon etkileşimleri. ....	91
<b>Tablo 6.9.</b> FGB ve Davranışsal Verilerin Korelasyonu. ....	92



## 1. ÖZET

### **KOGNİSYONUN RİTİMLERİ: BELLEK PERFORMANSLARI ÜZERİNDE ÖLÇÜLEBİLİR ETKİ İLE NÖRAL OSİLASYONLARI MODÜLE ETMEK İÇİN TRANSKRANİYAL ALTERNATİF AKIM UYARIMININ KULLANILMASI**

Bu çalışma, beyin osilasyonları ile kognitif süreçler arasındaki fonksiyonel ilişkiyi test etmeyi, elektroensefalografi (EEG) verisi üzerinden bireyselleştirilmiş transkraniyal alternatif akım uyarımı (tAAU) uygulamasıyla bellek/öğrenme üzerinde ardıl etki oluşturmayı ve osilasyonlara yansıyan-kognitif yıkımla karakterize patolojilerde nöromodülasyonun olası kullanımını incelemeyi hedeflemektedir. Bu amaçla, çeşitli kognitif görevler sırasında sağlıklı ve hasta katılımcılardan EEG verileri kaydedilmiştir. İlk çalışmada, olaya-ilişkin delta ve teta osilasyonlarının geri-sayı menzili çalışma belleği görevi sırasında, farklı kodlama stratejilerine özelleşmiş katkılar sağlayarak performansın optimizasyonundaki rolleri gösterilmiştir. Burada, delta yanıtlarının seri konum etkisini yansıtırken, teta yanıtlarının öğelerin gruplanmasında rol aldığı görülmektedir. TAAU çalışmasında, bireysel teta frekansında (BTF) uygulanan teta tAAU'nun spontane osilatuar teta aktivitesini modüle ettiği ancak bellek performansı üzerinde ölçülebilir bir etkisinin olmadığını görülmüştür. Buna karşılık, BTF'nin altında uygulanan tAAU'nun, bellek performansını iyileştirmede daha etkili olduğu görülmüştür. Dahası, BTF'den düşük bir frekansta uygulanan tAAU'nun olumlu kognitif etkisinin, EEG frontal-parietal bağlantısallıkla ilişkili olarak uyarımdan sonra da devam ettiği izlenmiştir. Son olarak, Hafif Kognitif Bozukluğu olan Parkinson Hastalarında (PH-HKB) yürütülen çalışmada, görsel seyrek uyaran görevi sırasında, anormal EEG delta-teta osilasyonlarının neden olduğu bozulmuş anterior-posterior fonksiyonel bağlantısallık bulgulanmıştır. Bu çalışmalar, bellek alanındaki kognitif süreçler için delta-teta osilasyonlarının önemini vurgulamakta, tAAU kullanılarak bu osilasyonların kognitif performans yararına modüle edilebileceğini ve bu ölçülebilir etkinin uyarımdan sonra bile devam edebileceğini göstermektedir. PH-HKB'lerde kognitif yıkımla bağlantılı teta-delta osilasyonları üzerinden giden anormal fonksiyonel bağlantısallık özellikleri gösterilmiştir. Böylece, tAAU'nun bu patolojide olası kullanımına ilişkin ipuçları sağlanmıştır. Bu tezin sonuçları, altta yatan osilatuar bozulma paternleri bilinen bozukluklardan muzdarip hastalarda kognitif yıkımları iyileştirmek için yeni, nöromodülasyona dayalı tedavi yaklaşımları geliştirmenin yolunu açabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Bellek, delta, olaya-ilişkin beyin osilasyonları, nöromodülasyon, Teta

## **2. ABSTRACT**

### **RHYTHMS OF COGNITION: USING TRANSCRANIAL ALTERNATING CURRENT STIMULATION TO ENTRAIN NEURAL OSCILLATIONS WITH MEASURABLE IMPACT ON MEMORY PERFORMANCES**

In a series of studies, we here aim to test and modulate the functional relationship between brain oscillations and cognitive processes, induce cognitive after effect of electroencephalography (EEG)-informed individualized transcranial alternating current stimulation (tACS) in the context of memory and learning, and investigate the therapeutic potential of noninvasive neuromodulation techniques in patients suffering from cognitive impairments associated with pathological alterations in oscillatory brain activity. To this end, we recorded EEG in both, healthy and diseased human participants during the performance of various cognitive tasks. In the first study, we revealed that event-related delta and theta oscillations play a specific functional role for the optimization of cognitive performance with both differentially contributing to different encoding strategies during the digit span-backward working memory task. Here, it is shown that while delta responses reflect the serial position effect, theta responses were related to the chunked items. And in tACS study, we could show that theta tACS applied at the individual theta frequency (ITF) effectively modulated spontaneous oscillatory theta activity but had not measurable effect on memory performance. In contrast, tACS stimulation applied slightly below this ITF showed to be better capable to improve memory performance. Importantly, this beneficial cognitive effect of tACS applied at a slightly lower frequency than ITF was observed to persist even after stimulation and was associated with tACS-induced changes in EEG frontal-parietal connectivity. Finally, in a clinical study on patients suffering from Parkinson's Disease with mild cognitive impairment (PD-MCI), impaired anterior-posterior functional connectivity caused by abnormal EEG delta-theta oscillations was revealed during a visual oddball task. Collectively, these studies highlight the importance of delta-theta oscillations for cognitive processing in the domain of memory, and demonstrate that these oscillations can be effectively modulated using tACS leading to measurable cognitive enhancements that persisted even after tACS stimulation was discontinued. We also revealed pathologically altered functional connectivity patterns within theta-delta oscillations to be associated with cognitive impairment in PD-MCI patients. The results of this thesis may therefore pave the way for developing new neuromodulation-based treatment approaches for improving cognitive deficits in patients suffering from disorders with underlying oscillatory deterioration patterns.

**Key Words:** Delta, event-related brain oscillations, memory, neuromodulation, theta

### 3. GİRİŞ VE AMAÇ

Kognitif sinirbilimde bellek ile ilgili çalışmalar giderek artan bir öneme sahiptir. İnsanın kognitif yeteneklerinin temeli bellek süreçlerinin doğru ve düzgün bir şekilde işliyor olmasıyla yakından ilişkilidir. Bu bellek süreçlerinin herhangi birindeki bozulmanın sadece o bellek sürecindeki izole bir bozulmadan çok, karşımıza çoklu- alan bozulmaları şeklinde çıktığı bilinmektedir. Bu durumun tersi şeklinde; temelde bir bellek bozukluğu olarak tanımlayan birçok hastalıkta da bellek süreçlerinin etkilendiği yine bilinen bir durumdur (1–3). Ayrıca, bu kognitif bozulmaların nöropsikiyatrik profilinin aynı hastalık içinde bile kişiden kişiye değiştiği görülmektedir. Bu nedenlerle, bellek süreçlerinin anlaşılabilmesi birçok hastalığa müdahalede yeni yaklaşımlar kazanılabilmesi açısından önem taşımaktadır. Güncel literatür, bellek çalışmalarıyla ilgili önemli ilerlemeler ve gelişmeler göstermiş olmasıyla birlikte şimdiye kadar elde edilen bulgular üzerinden bellek süreçlerine müdahale ve bellek süreçlerinin non-invaziv modülasyonu oldukça geliştirilmeye açık ve ihtiyaç duyulan bir alandır.

Bellek süreçlerinin nöromodülasyonu birtakım farklı şekillerde yapılabilmektedir. Bu bağlamda, farmakolojik tedaviler, bilişsel rehabilitasyon müdahaleleri, psikoterapiler de bir çeşit nöromodülasyon olarak düşünülmektedir. Ancak birçok durumda bu yaklaşımların tek başlarına yetersiz kaldıkları düşünülmektedir. Görece olarak yeni ve oldukça umut vaat eden bir yöntem olan non-invaziv beyin stimülasyonu (NIBS) yöntemleriyle nöromodülasyon bu konuda birçok açıdan avantajlı görünmektedir. Non-ivaziv beyin stimülasyonu yöntemlerinin en yaygın formları transkraniyal olarak uygulanan elektrik akım veya manyetik alan yoluyla kortikal aktivasyona/uyarılabilişliğe müdahale ederek bilişsel süreçleri manipüle etme esasına dayanmaktadır (4–7). Çalışmalarda genellikle transkraniyal elektrik uyarımının, yerleştirilen elektrotlar aracılığı ile alternatif akım (transkraniyal alternatif akım uyarımı, tAAU) veya doğru akım (transkraniyal doğru akım uyarımı, tDAU) ileten iki farklı formu kullanılmaktadır. Bu NIBS yöntemlerinin tümü genel olarak beyin aktivitesini ve biliş modüle edebilmeleri üzerinden ele alınıyor olsalar da (8–10), tAAU, beynin süregiden osilatuar aktivitesine frekans bazında spesifik olarak müdahale edebilmek için elverişli bir yöntem olarak karşımıza çıkmaktadır. TAAU, beynin süregiden salınımlarını istenen şekilde yönlendirebilmek için, istenen

frekansta akımlar verebilmektedir (5,8,9,11). Bununla birlikte, kHz aralığında uygulanan uyarım nöronların membran uyarılabilirliğini seçici olarak hedeflemektedir. Sinapsların değişen elektrik alana maruz kalıyor olmalarının kısa süreli sinaptik plastisiteye yol açacak biyokimyasal mekanizmalarda değişikliklere sebep olduğu düşünülmektedir (12). Endojen beyin salınımlarının bu şekilde dışarıdan manipülasyonu, beyin osilasyonları ile bilişsel süreçler arasında bağlantı kurabilme ve bunun da ötesinde beyin osilasyonları ile bilişsel işlevler arasındaki nedensel ilişkiyi de test edebilme imkânı sunmaktadır.

EEG spontane ve olaya-ilişkin beyin osilasyonları yöntemi kognitif sinirbilim araştırmalarında yaygın olarak kullanılan bir elektronörofizyolojik ölçümleme yöntemidir. Beyin osilasyonları (hem spontane hem de olaya-ilişkin) ile kognitif işlevler arasında nedensel bir ilişki olduğu birçok çalışma tarafından gösterilmiş bir bulgudur. Bununla birlikte kognitif süreçler ile EEG osilasyonları arasında birebir ve doğrusal bir ilişki kurulamayacağı da açıktır. EEG osilasyonlarının beyindeki topolojisine ve gösterdiği farklı dalga özelliklerine (genlik, frekans, faz, koherans, güç, çapraz-frekans bağlanmaları) göre farklı kognitif işlevlere katkıda bulunuyor olması muhtemeldir (13–17). Ve tAAU kullanılarak belirli bilişsel işlevlere atfedilen beyin osilasyonları modüle edilerek ilişkili olduğu kognitif fonksiyonun modülasyonu hedeflenebilir. Literatürde, olaya-ilişkin yavaş EEG osilasyonları (yani delta ve teta (<~8 Hz)), dikkat ve bellek gibi çeşitli kognitif süreçlerle geniş çapta ilişkilendirilmektedir. Literatüre baktığımızda olaya-ilişkin teta osilasyonları; en yaygın olarak bellek süreçleriyle ilişkilendirilmektedir (15,17–19). Kortikal teta yanıtlarının bellek işlevlerinin bir çeşit yürütücüsü olarak düşünülmekte olan hipokampusla olan iletişimi yansıttığı kabul edilmektedir (20). Özellikle çalışma belleği ve olaya-ilişkin teta osilasyonları arasındaki ilişki çokça çalışılmış bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır (19,21). Olaya-ilişkin teta ile ilgili bu literatürün yanı sıra olaya-ilişkin delta osilasyonlarının daha çok anlık bellek mekanizmaları, karar verme ve dikkatin tahsisi (attention allocation) süreçleri ile ilişkilendirilmiştir (22–26). Olaya-ilişkin gama osilasyonları (~40+ Hz) ise, kortikal bölgeye bağlı olarak, bilinçli algılama (27), bilginin seçici işlenmesi (28,29) ve bellek içeriğinin aktif korunması (30) gibi belleğe katkıda bulunan çeşitli (alt) kognitif süreçlerle ilişkilendirilmiştir. Bu

çerçevede bellek süreçlerinin, olaya-ilişkin yavaş beyin osilasyonları ( $\sim 8$  Hz) ve/veya yavaş ve hızlı beyin osilasyonlarının etkileşimi ile yansıtıldığı görülmektedir.

Bu tez çalışmasının temel amacı, 1) öncelikle bireylerde bellek süreçlerinin olaya-ilişkin osilatuar bileşenlerini incelemektir. Ve bunun devamında, 2) spontane ve olaya-ilişkin beyin osilasyonlarını ve bu osilasyonlar ile yansıtıldığı düşünülen kognitif süreçleri EEG verisi üzerinden bireyselleştirilmiş tAAU kullanarak modüle edebilmektir. Bu sayede spontane ve olaya-ilişkin beyin osilasyonları ve kognitif işlevler arasında korelasyon ilişkisinden öteye gidip nedensel bir ilişki kurabilme ve spontane ve olaya-ilişkin osilasyonları, dışsal müdahalelerle düzenleyip kontrol edebilme ihtimali doğmaktadır. Bu da spontane ve olaya-ilişkin osilasyonlara yansıyan bozulma paterni bilinen birçok patoloji (osilopatiler) için bir tedavi yaklaşımı olarak oldukça önem arz etmektedir. Bu da bu tez çalışmasının temel amaçlarından birisini oluşturmaktadır, 3) araştırmanın ilk kısmında elde edilen verilerin ileriki çalışmalarda patolojik gruplara (burada Parkinson Hastalığı çalışılmıştır) uyarlanabilmesi için bu tez kapsamında kognitif etkilenimi olan Parkinson Hastalarında kognitif işlevler sırasındaki olaya-ilişkin beyin osilasyonlarının araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışma, hem spontane hem de olaya-ilişkin beyin osilasyonları ile bellek süreçleri arasındaki ilişkiyi test edebilmeyi ve modüle edebilmeyi, bireyselleştirilmiş tAAU uygulamasının bellek/öğrenme üzerindeki ardıl etkisini (after effect/offline effect) anlamayı hedeflemektedir. Bu çalışmanın sonuçları birçok hastalıkta ortaya çıkan kognitif bozukluklara yeni tedavi yaklaşımları geliştirebilmek için umut vaat edici yeni çalışmaların önünü açabilir.

Bu amaçlar çerçevesinde çalışmanın alt hedefleri aşağıdaki şekildedir:

1. Sağlıklı bireylerde bellek süreçlerinin olaya-ilişkin yavaş beyin osilasyonlarına ( $\sim 8$  Hz) yansımalarını araştırmak.
2. Sağlıklı bireylerde, bireysel teta tepe frekansının 1 Hz altında tAAU ile (BTF-1, yavaşlatma) deneysel olarak teta osilasyonlarını 'yavaşlatmak' ve sonuçları bireysel teta tepe frekansı tAAU (BTF, sürüklenme) ve plasebo tAAU (sham) ile karşılaştırmak.
3. (EEG üzerinden) bireyselleştirilmiş teta tAAU'nun, hem sürüklenme (BTF) hem de yavaşlatma (BTF-1) grupları için;

- a. Bir dizi bellek ve öğrenme görevi üzerindeki kognitif ardıl etkilerini araştırmak.
  - b. Spontane ve olaya-ilişkin teta beyin osilasyonları üzerindeki ardıl etkilerini araştırmak.
4. TAAU kaynaklı olası kognitif değişikliklerin, uyarım sonrası kaydedilen EEG'deki spontane ve olaya-ilişkin teta osilasyonları ile ilişkisini yavaşlatma ve sürüklenme gruplarını karşılaştırarak incelemek.
  5. Kognitif etkilenimle seyreden Parkinson hastalarında olaya-ilişkin beyin osilasyonlarını kognitif olarak normal Parkinson hastaları ve sağlıklı kontrol gruplarıyla kıyaslayarak incelemek.
  6. Hem sağlıklı bireylerde hem de Parkinson hastalarında (bellek ve öğrenme süreçleri ile ilgili) davranışsal veriler ve spontane ve olaya-ilişkin beyin osilasyonları arasında açığa çıkması muhtemel korelasyonları incelemek.

Tez alışması kapsamında yürütölmüş alt çalışmaların her birinin temel hipotezi ise aşağıdaki şekilde sıralanabilir;

H1: Çalışma belleği görevi sırasındaki olaya-ilişkin delta ve teta yanıtları ögelerin belleğe kodlanmasına farklı şekillerde katkı sağlarlar.

H1-0: Çalışma belleği görevi sırasındaki olaya-ilişkin delta ve teta yanıtları ögelerin belleğe kodlanmasına herhangi bir katkı sağlamazlar.

H2: Bireysel tetasından 1 Hz düşük frekansta teta tAAU uygulanan grubun sonrası bellek ve dikkat performanslarında artış ve buna bağlı spontane ve olaya-ilişkin EEG beyin osilasyonlarında değişimler olmaktadır.

H2-0: Bireysel tetasından 1 Hz düşük frekansta teta tAAU uygulanan grubun sonrası bellek ve dikkat performanslarında ve buna bağlı spontane ve olaya-ilişkin EEG beyin osilasyonlarında değişimler gözlenmez.

H3: Hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastaları, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalarına ve sağlıklı yaşlılara kıyasla, kognitif bir görev sırasında anormal anterior-posterior çapraz frekans bağlanması mekanizması ile karakterizedir.

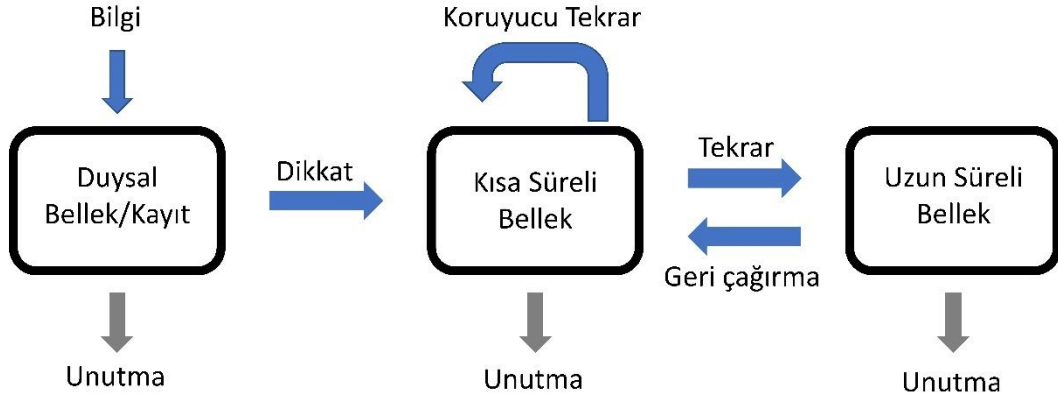
H3-0: Hafif kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarının, kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastalarına ve sağlıklı yaşlılara kıyasla, kognitif bir görev sırasındaki EEG yanıtlarında herhangi bir farklılaşma yoktur.

## 4. GENEL BİLGİLER

### 4.1. Bellek

Markowitsch, “Davranışsal ve Kognitif Nörolojinin İlkeleri” kitabının “Bellek ve Amnezi” bölümünde belleği, düşüncelerimizi, algılarımızı ve deneyimlerimizi bir arada tutan yapıştırıcı şeklinde tanımlamaktadır (31). Belleğin, Markowitsch’in de vurgulamaya çalıştığı gibi, diğer bütün kognitif işlevlerin merkezinde yer alıyor olması muhtemeldir. Bu bağlamda bellek, dikkat, algılama, yürütücü işlevler gibi diğer birçok kognitif işlevin doğru şekilde işleyişinde önemli role sahiptir ve bu sebeple bellek süreçlerinin herhangi birindeki bozulmanın sadece o bellek sürecindeki izole bir bozulmadan çok, karşımıza çoklu-alan bozulmaları şeklinde çıktığı bilinmektedir (1–3). Bu durum, temelde bellek işlerindeki bozukluklar olarak tanımlanmayan birçok patolojide (örneğin; şizofreni) bellek süreçlerinde etkilenimlerin görülmesi (32) durumundan ya da tam tersi şekilde temelde bellek işlevlerindeki bozukluklarla giden patolojilerde (örneğin; Alzheimer Hastalığı) diğer kognitif işlevlerin de etkilenmiş olmasından dolayı görülebilmektedir (33).

Belleğin sınıflandırılması farklı perspektiflere göre farklı şekillerde ele alınmaktadır (34). Bu sınıflandırmalardan birisi bellekte materyalin tutulma süresi açısından yapılan sınıflandırmadır. Ebbinghaus’un “uzun süreli” ve “kısa süreli” belleği tanımlamasının ardından, Atkinson ve Shiffrin bu ayrıma “çok kısa süreli belleği” de eklemiştir. Buna göre bellek, süresi bakımından kabaca “duysal bellek”, “kısa süreli bellek” ve “uzun süreli bellek” olmak üzere 3 ana başlığa ayrılmıştır (31,34). Atkinson ve Shiffrin’in (1968) öne sürdüğü bellek sınıflandırılması modeli olan “Modal Bellek Modeli” Şekil 4.1’de sunulmuştur.



**Şekil 4.1.** Atkinson ve Shiffrin'in kısa süreli ve uzun süreli bellek sistemleri modeli.

#### 4.1.1 Duysal bellek

*Duysal bellek*, gelen büyük miktarda bilgiyi kısa süreliğine (saniyeler düzeyinde) duysal depoda tutmaktadır, literatürde *duysal kayıt* (sensory register) olarak da geçmektedir (34,35). Aslında bu süreç ne tam anlamıyla bir bellek işlevi ne de algısal bir işlevdir, daha çok algıların bellek sistemine girdiği bir seçme ve kaydetme sürecini işaret etmektedir. Burada uyarının ilk izleri modaliteye özgü bir şekilde işlenmektedir; ikonik bellek (görsel duysal bellek, yaklaşık 200 milisaniyeye kadar), ekoik bellek (işitsel duysal bellek, yaklaşık 2000 milisaniyeye kadar) (34).

#### 4.1.2. Kısa süreli bellek ve çalışma belleği

*Kısa süreli bellek*, anlık hedeflerle ilgili bilgilerin geçici temsillerini tutar (36). “*Anlık bellek*” (immediate memory) kısa süreli belleğin zamansal olarak daha kısa süreli depolanmanın yapıldığı aşamasını kastederken, bilginin “*koruyucu tekrar*” ile (maintainence rehearsal) kısa süreli bellekte tutulma süresi uzatılabilmektedir. Tekrar ile, bir bellek izi kısa süreli bellekte saatlerce (prensipte süresiz olarak) tutulabilmektedir. Bu süreç “*koruma*” (maintainence) yani bilginin kısa süreli bellekte aktif olarak tutulması olarak isimlendirilmektedir. Tekrar, belirli bir bilginin kalıcı olarak saklanma olasılığını arttırsa da bunu garanti etmemektedir (1,34). Kısa süreli



bellek, bilginin basitçe depolanmasına işaret ederken, “*çalışma belleği*” kısa süre boyunca tutulan bilginin çevrimiçi olarak manipülasyonunu da içermektedir. Bazı kaynaklarda çalışma belleği ve kısa süreli bellek aynı anlamlarda kullanılsa da, aralarındaki fark temelde tutulan bilginin aktif olarak üzerinde çalışılması durumundan kaynaklanmaktadır (1,31,35). Örneğin, basit sayı menzili testlerinin (ardı sıra sunulan rakamların aynı sıra ile geri çağırılması gerekir) kısa süreli belleği ölçtüğü düşünülürken, geri sayı menzili gibi tutulan bilginin manipülasyonunu da gerektiren testlerin (sunulan sayıların sondan başa sıralanarak geri çağırılması gerekir) daha çok çalışma belleğini ölçtüğü düşünülmektedir (35). Çalışma belleği, biri sözel bilgi (Baddeley’in teorisinde bahsi geçen fonolojik döngü (phonological loop)) ve diğeri görsel uzamsal bilgi (Baddeley’in teorisinde bahsi geçen görsel uzamsal yaz-boz tahtası (visuo-spatial sketchpad)) için olmak üzere en az iki alt sistemden oluşmaktadır. Bu iki alt sistemin işleyişi, yürütücü kontrol süreçleri (executive control processes) adı verilen üçüncü bir sistem tarafından koordine edilmektedir. Yürütücü kontrol süreçlerinin, sözel ve görsel uzamsal alt sistemlere dikkat kaynaklarını tahsis ettiği ve depolanmış bellek temsillerini izlediği, manipüle ettiği ve güncellediği düşünülmektedir (35,36). Son yıllarda çalışma belleğinin bu 3’lü sistemine (fonolojik döngü, görsel uzamsal yaz-boz tahtası ve yürütücü kontrol) çalışma belleği ile uzun süreli bellek arasında etkileşime izin veren “epizodik arabellek” (episodic buffer) tanımı da 4. olarak eklenmiştir (35). Epizodik arabellek, bilinçli farkındalıkla erişilebilir olan, pasif, çok boyutlu bir depoyu kastetmektedir.

Çalışma belleğinin yukarıda bahsi geçen sözel alt sistemi, fonolojik bilgiyi temsil eden bir “depo” ve ihtiyacımız olduğu zaman bu temsilleri aktif tutan bir “tekrar” mekanizması olmak üzere etkileşimli iki bileşenden oluşmaktadır. Fonolojik depolama genellikle arka parietal kortekslerle ilişkilendirilirken; tekrar kısmen Broca bölgesindeki artikülatör süreçlere ilişkilendirilmiştir (35,36). Çalışma belleğinin görsel uzamsal alt sistemi, görsel nesnelerin ve nesnelerin uzaydaki konumlarının zihinsel görüntülerini tutmaktadır. Uzamsal bilgi ve nesne bilgisinin tekrarının, parietal, alt temporal ve oksipital kortekslerdeki bilgilerin, frontal ve premotor korteksler tarafından modüle edilmesini içerdiği düşünülmektedir (36). Genel olarak bakıldığında çalışma belleği, bilginin içeriğine bağlı olarak değişen özelleşmiş kortikal bölgelerde depolanan bilgilerin temsillerinin aktivasyonunu ve ayrıca prefrontal

korteksteki genel kontrol mekanizmalarının aktivasyonunu içermektedir. Çalışma belleğindeki prefrontal kontrol sinyalleri ayrıca striatum ve orta beyinden yukarı çıkan (ascending) dopaminerjik girdilerin etkileşimi ile de bağlantılı görünmektedir (36). Dolayısıyla çalışma belleğinin işleyişinde bir nöral ağ (neural network) düzenlenmesinin söz konusu olduğu görülmektedir.

#### **4.1.2.1. Kısa süreli belleğin limitleri**

Kısa süreli bellek ya da çalışma belleğinin yukarıda bahsedilen çalışma mekanizmaları birkaç açıdan limitlere, sınırlı kapasiteye sahiptir. Belleğin bu çalışmalarla ortaya konulmuş olan temel limitasyonları, literatürde “şişe boynu” (bottleneck) olarak da adlandırılmaktadır (37). Şimdiye kadar yapılmış olan kognitif çalışmalar 3 ana limiti vurgulamaktadır. Marois & Ivanoff (2005) bu limitasyonları şu şekilde sıralamaktadır; bunlardan bir tanesi kısa süreli bellekte bilginin bilinçli işlenmesi ve konsolide edilebilmesi için gereken “zaman”dır ve bu şişe boynu dikkatin (bir uyarandan diğerine) yönlendirilebilmesi ile yakından ilişkili olarak düşünülmektedir. İkincisi ise kısa süreli bellekte tutulabilen bilgi sayısı/hacmi ile ilgilidir. Son olarak, her bir uyarana uygun bir yanıt seçilmesi gerektiğinde üçüncü bir şişe boynu ortaya çıkmaktadır. Bir uyarana için uygun bir yanıt seçmek, ikinci bir uyarana için bir yanıt seçme yeteneğini birkaç yüz milisaniye geciktirir (“psikolojik refrakter dönem”).

Bahsi geçen limitli bellek kapasitemizin ve bellektekileri geri çağırma performansımızın, akılda tutulmak üzere sunulan öğelerin serideki “sırası” ve “sayısından” etkilendiği bilinmektedir (35,37,38). Kısa süreli bellekte tutulabilen öğe sayısı ile ilgili kapasitesinin 3-4 olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (35,39,40). Ancak, George Miller (1956), bellek kapasitesinin hatırlanacak öğelerin sayısı ile değil, “grupların” (chunks) sayısı ile sınırlı olduğunu öne sürmektedir. Bu bilgi ise sunulan öğelerin sayısı kısa süreli bellek limitini aştığında öğeleri “gruplama” (chunking) stratejisini sunmaktadır. Bu noktada “gruplama”, öğe kapasite limitinin 3-4 civarı olduğu düşünüldüğünde, daha uzun serileri daha az hatayla hatırlamak üzere öğeleri 3-4 öğeli istifler haline getirmek kastedilmektedir (35,40–43).

Bellekte tutulacak öğelerin sayısının yanı sıra serideki sırası (serial order) da öğelerin tutulmasında ve geri çağırılmasında bir faktördür. Bu durum literatürde “seri

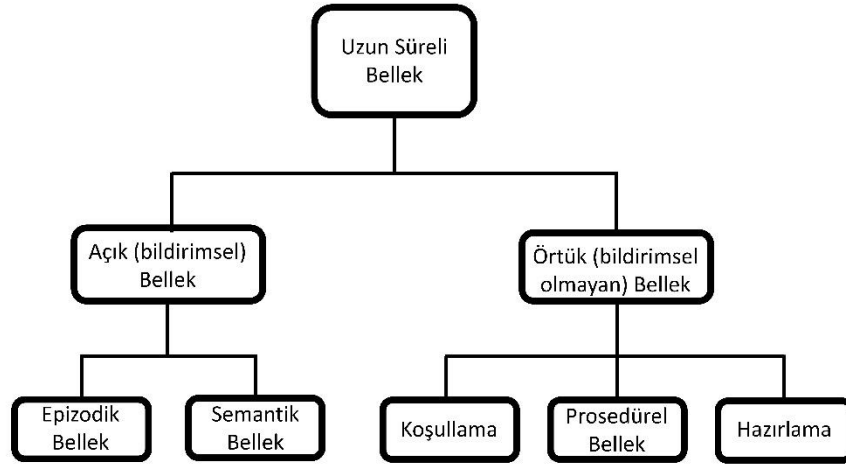
konum etkisi” (Serial position effect) olarak karşımıza çıkmaktadır (44–46). Seri konum etkisi, bir listedeki ilk ve son öğeleri ortadakilerden daha kolay ve doğru bir şekilde hatırlama eğilimini tanımlamaktadır. Özetle, limitli kapasiteyle çalışan bellek performansını optimize etmek için farklı kodlama stratejileri kullanılmakta, bu da bir dizi içindeki bir ögenin konumunun (seri konum etkisi) ve ayrıca depolanacak toplam öge sayısının (parçalara ayırma) hatırlama performansını etkilemesine neden olmaktadır.

#### **4.1.3. Uzun süreli bellek**

*Uzun süreli bellek*, bir bilgi içeriğine sahiptir ve organize edilmiş, depolanmış, gerektiğinde geri getirilebilen ya da bir davranışa yol açabilen bir materyali içermektedir. Kandel’e göre uzun süreli bellek, bu tarzda kaydedilip (encoding), depolanıp (storage) sonra da geri getirilebilir özelliğe sahiptir (recall/retrieval) ve bir “şey” olmaktan çok bir süreçtir (36). Kısa süreli bellek ya da çalışma belleği duyuşal ya da daha yüzeysel kodlamaya dayanırken, uzun süreli belleğin daha çok semantik (ya da daha derin) kodlamayla ilişkili olduğu görünmektedir (31). Uzun süreli belleğin, çalışma belleğinin aksine depo edilen bilginin hacmi ve bu bilgilerin depo edilebilme süreleri açısından sınırsız olduğu kabul edilmektedir (47).

Materyalin niteliği açısından uzun süreli bellek türleri çeşitli şekillerde sınıflandırılmaktadır (34). Epizodik bellek, semantik bellek, ifade edilebilirlikleri açısından; bildirimsel bellek, bildirimsel olmayan bellek, açık, bellek, örtük bellek, prosedürel bellek, hazırlama (priming), koşullama (conditioning) terimleri bellekte tutulan materyalin niteliği açısından yapılan sınıflandırmalarda kullanılan bazı terimlerdir (31). Uzun süreli bellek ile ilgili ilk ve en kapsamlı katkıları Psikolog Brenda Milner’ın, H.M. vakasından öğrenilmektedir (2008’de ölümünden sonra tam adı Henry Molaison olarak açıklanmıştır.) H.M., epilepsi tedavisi olarak hipokampusün ve medial temporal lobdaki komşu bölgelerin bilateral olarak çıkarılmış olduğu ve buna bağlı ağır bellek komplikasyonları geliştirmiş olan bir hastadır. H.M., açık, bilinçli hatırlamaya dayanmayan yeni motor becerileri ve diğer prosedürel becerileri öğrenme yeteneğine sahiptir. Bu ayrışma, ayrıca Damasio grubu tarafından incelenen Boswell isimli hasta da dahil olmak üzere, diğer amnezik hastalarda tekrarlanmış ve genişletilmiştir (34,36,48). Bu tür çalışmalar, uzun süreli

depolama ve geri çağırma iki farklı sistemin olduğunun temelini sağlamıştır. Bu iki farklı sistem şu şekilde tanımlanabilir; 1) gerçekler (facts) ve olaylarla ilgili olan ve bilinçli erişime uygun olan bildirimsel bir sistem veya açık bellek, 2) bilinçli erişime uygun olmayan, bildirimsel olmayan bir sistem veya örtük bellek (49). Squire ve arkadaşları, epizodik ve semantik belleği, bildirimsel belleğin iki alt türü olarak tanımlamaktadır; birincisi kişisel olaylarla, ikincisi ise genel gerçeklerle ilgilidir (31,50). Epizodik bellek, kişinin biyografisindeki belirli olayları ifade etmektedir. Bu olaylar zaman ve mekân içinde gömülüdür. Semantik bilgi yalnızca bilinirken, epizodik bellek aktif olarak hatırlanmaktadır. Bakış açısına bağlı olarak, bellek sistemlerinin sayısı veya bellek türleri değişebilmektedir (bakınız; Alan D. Baddeley, 2004; Salmon & Squire, 2009). Uzun süreli bellek ile yaygın bir sınıflama örneği Şekil 4.2’de verilmiştir.



**Şekil 4.2.** İçeriği bakımından uzun süreli bellek sınıflaması.

Belleğin bileşenlerine baktığımızda, “kodlama” (encoding), “depolama” (storage) ve “geri çağırma” (recall/retrieval) kavramları görülmektedir (35). Kodlama, bilginin ilk öğrenilmesi olarak tanımlanabilirken depolama bilgilerin zaman içinde muhafaza edilmesi anlamına gelmektedir. Geri çağırma ise ihtiyaç duyulduğunda bilgiye erişme yeteneğidir (35). Bellek sistemindeki bilgilerin kodlanması, depolanması ve geri çağırılması hem uyarana özgü niteliklere göre (53) hem de uyarıların ortak özelliklerine (54) göre gerçekleşiyor gibi görünmektedir. Anılar tek bir lokal merkezde saklanmamakta, daha ziyade birçok kortikal ve subkortikal merkezin katkılarına içermektedir (31,55). Bu nedenle, kısa süreli depolama

sistemindeki uyaranların benzerliklerine ve duyuşal özelliklerine göre gerçekleşen organizasyonun aksine, uzun süreli depolama sistemindeki bilgilerin çoğu anlam ve çağrışımlar temelinde organize edilmiş gibi görünmektedir. Bu nedenle, uzun süreli belleğin kodlama, depolama veya geri çağırma bileşenlerindeki bozulmaların, birbirinden farklı bellek bozukluklarına neden olduğu görülmektedir (34,36).

#### 4.2. Elektroansefalogram-Beyin Osilasyonları

“Beyin (veya nöral) osilasyonları” terimi, merkezi sinir sistemindeki nöral doku tarafından spontane ve uyaranlara yanıt olarak üretilen ritmik ve/veya tekrarlayan elektriksel aktiviteyi ifade etmektedir. İnsanda ilk elektroansefalogram (EEG) Alman psikiyatrist Hans Berger tarafından oğlu üzerinde kaydedilerek literatüre tanıtılmıştır ve kayıta spontane bir EEG sırasındaki alfa beyin osilasyonları tanımlanmıştır (56). Berger (1929) ayrıca, ilk raporunda EEG'nin beyinde nereden kaynaklandığı ve gözlemlendiği dalga formlarının ne tür (bilişsel) süreçleri yansıtılabileceği sorularına yer vermiştir.

Buzsaki ve Draguhn (2004) nöronal osilasyonları konu alan derleme makalesine şu şekilde giriş yapmaktadır; “Saatler ilerler, köprüler ve gökdelenler titreşir, nöral ağlar salınır.” (“Clocks tick, bridges and skyscrapers vibrate, neuronal networks oscillate.”) (57). Bu analogi üzerinden Berger’in de sorusuna benzer şekilde, “Nöronal osilasyonlar tıpkı köprü titreşimleri gibi beynin çalışmasının kaçınılmaz bir yan ürünü mü yoksa onun önemli bir parçası mıdır?” sorusunu sormaktadır. Başar'a (1998, 1999) göre EEG, bir arka plan gürültüsü veya beynin rölantide çalışmasının çıktısı olarak değil, aksine tüm seviyelerde gerçekleşen duyuşal ve bilişsel bütünleştirici beyin fonksiyonlarını kontrol etmek için uyum içinde hareket eden farklı osilatuar sistemleri ile beynin önemli bir sinyali olarak düşünölmelidir (13,58). Bugün güncel literatürün ışığında bilinmektedir ki, beyin osilasyonları bir arka plan gürültüsü ya da beynin rölantide çalışmasının bir yan ürünü değildir; aksine basitten komplekse birçok duyuşal, emosyonel ve bilişsel süreçle ilişkilendirilmektedirler (15,17,57,59–64).

EEG verilerinin en az beş boyuttan oluştuğu düşünölmektedir: zaman, uzam (topoloji), frekans, güç (frekans bandına özgü aktivitenin gücü) ve faz (aktivitenin zamanlaması). Güç ve faz bir boyutun ayrıık ögeleridir, çünkü ikisi büyük ölçüde bağımsız bilgi sağlamaktadırlar. (65). EEG verileri üzerinden yapılan bilimsel

araştırmalar da EEG verisini oluşturan bu temel özellikleri üzerinden sinyali analiz etmeyi, anlamayı, yorumlamayı ve hatta modüle etmeyi hedeflemektedir. EEG sinyalinin bu farklı özellikleri üzerinden çeşitli sinyal analiz yöntemleri kullanılarak gerçekleştirilen beyin osilasyon çalışmaları hem spontane EEG kayıtları hem de olaya-ilişkin EEG kayıtları kullanılarak gerçekleştirilmektedir.

#### **4.2.1. Spontane EEG beyin osilasyonları**

Dinlenim durumu (resting-state) aktivitesi de denilen spontane EEG aktivitesi kişinin duysal, bilişsel, emosyonel ya da motor bir görev gerekleştirmiyorken, yani “hiçbir Şey” yapmıyorkenki beynin olağan aktivitesini kastetmektedir. Kişinin “hiçbir Şey” yapmıyorkenki beynin olağan aktivitesini kastetmektedir. Kişinin “hiçbir Şey” yapmıyorkenki beynin olağan aktivitesini kastetmektedir. Kişinin “hiçbir Şey” yapmıyorkenki beynin olağan aktivitesini kastetmektedir. Dinlenim durumu ve spontane EEG aktivitesi bu tez boyunca eř anlamlarda kullanılacaktır.

İlk spontane EEG alışmaları yine Hans Berger tarafından gerçekleştirilmiş ve onun çalışmalarıyla spontane EEG’de gözler kapatıldığında ortaya çıkan posterior alfa osilasyonları ve ardından beta osilasyonları literatüre tanıtılmıştır (56,66). Zaman içinde, önce gama (67,68), daha sonra delta ve teta osilasyonları çalışmalar tarafından gösterilerek (69), EEG’nin farklı frekans bantlarından oluşan karmaşık bir sinyal olduğu anlaşılmıştır. Spontane EEG beyin osilasyonları o günden bugüne beyin osilasyonları literatüründe önemli bir yere sahiptir.

Spontane EEG, kliniklerde, hekimler tarafından rutinde oldukça yaygın kullanılmaktadır. Özellikle epilepsinin tanısında ve takibinde altın standart olarak görülen bir yöntemdir. Buna ek olarak çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda da başvurulan bir elektronrofizyolojik görüntüleme yöntemidir (70). Yine uykunun evrelemede, koma hastalarının takibinde (70) ve klinik olarak “beyin ölümü” kararı verilmesinde spontane EEG’nin kullanıldığı görülmektedir. Bu klinik kullanım alanları dışında spontane EEG, beyin osilasyonları araştırmalarının da hatırı sayılır bir kısmını oluşturmaktadır.

Spontane EEG kullanılarak gerçekleştirilen sinirbilim araştırmaları, klinik kullanımdan farklılaşarak kaydedilen EEG verilerinin, çeşitli sinyal analiz yöntemlerine tabii tutularak sayısal hale getirilmesi ve istatistik yöntemler kullanılması içermektedir (71). Güç spektrumu analizi (bu analizin sonucu hem

frekans hem de güç değeri üzerinden incelenebilir) ve bağlantısallık analizleri (örneğin; koherans) bu yöntemlerden bu tez çalışmasında da kullanılmış olanlardır. Bunların dışında da spontane EEG verisi üzerinden LORETA, Graf analizi gibi daha karmaşık ve doğrusal olmayan yöntemler ile analizler gerçekleştirilebilmektedir (65,71).

Spontane EEG beyin osilasyonu araştırmalarında en genel olarak ortaya konulmuş bulgulardan birisi güç spektrumunda artmış yavaş dalga aktivitesi (<~8 Hz) ve hem güç hem frekans olarak azalmış alfa aktivitesinin non-spesifik olarak bir beyin patolojisine işaret ettiğidir (72). Spontane EEG aktivitesinin Berger'den bu yana, insan kognisyonu ile ilişkisinin ve topolojisinin çalışıldığı çalışmalara ek olarak, insanda spontane EEG aktivitesinin dışarıdan verilen duyuşal uyarıların frekansına sürüklenebildiği gösteren çalışmaları da mevcuttur (60,73,74). Dahası, kişilerin spontane EEG aktivitelerinin, olaya-ilişkin yanıtlarının bir yordayıcısı, bir belirleyicisi olabileceğini gösteren çalışmaları da bulunmaktadır (75–78). Tüm bunlar düşünülüğünde, spontane EEG çalışmalarının beyin birtakım fonksiyonları sırasındaki çalışma şeklinin anlaşılabilmesi ve modüle edilebilmesi için önemli bir yaklaşım olduğu görülmektedir.

#### **4.2.2. Olaya-ilişkin EEG beyin osilasyonları**

Olaya-ilişkin osilasyonlar (OİO) (Event-related oscillations (EROs)), bir uyarı sonrası açığa çıkan ve olaya-ilişkin potansiyellerin seçici olarak, zaman frekans bazında incelenmesiyle elde edilmektedirler (13,58,65,79).

EEG yönteminin literatüre ilk tanıtılmasının ardından, 1960'larda EEG araştırmaları daha çok olaya-ilişkin potansiyel (Event-related potentials (ERPs)) çalışmaları tarafından domine edilmektedir. Bu çalışmalarda, EEG osilasyonları, beyin duyuşal veya bilişsel bir olaya verdiği tepkinin filtrelenmesi gereken arka plan "gürültüsü" olarak kabul edilmekteydi. 1970'lerde sadece birkaç araştırıcı olaya-ilişkin EEG beyin osilasyonlarını çalışmaktaydı (17). Bu öncü çalışmaları, Başar ve arkadaşlarının önce kedi beyininde (1972) sonra da insanda ilk kez (1976) 40 Hz olaya-ilişkin yanıtları araştırdığı çalışmalarıdır (80,81). 1980'lerin sonlarında, Gray & Singer (1989) ve Eckhorn ve arkadaşları (1988) tarafından hücreşel düzeyde gama osilasyonlarının görsel bilginin entegrasyonundaki rolünü gösteren çığır açıcı

çalışmalardan sonra genel literatürde de olaya-ilişkin beyin osilasyonlarına yönelim dramatik bir artış göstermiştir (82,83).

Zamanla, hemen hemen her kognitif süreç, bir olaya-ilişkin EEG osilasyonu ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte, kabul edilen yerleşik frekans bantlarından (delta (0,5-3,5 Hz), teta (4-7), alfa (8-13), beta (13-30) ve gama (+30 Hz)) çok daha fazla kognitif süreç vardır. Bu nedenle, kognitif süreçler ile EEG beyin osilasyonları arasında bir ilişki olduğu açık olsa da, bu ilişki birebir ve doğrusal bir ilişki gibi görünmemektedir. Olaya-ilişkin EEG osilasyonlarının, beyindeki topolojisine ve parametrelerine/sinyal özelliklerine (zaman, genlik, frekans, faz, bağlantısallık, çapraz frekans bağlanmaları (cross-frequency coupling)) bağlı olarak farklı kognitif işlevlere çeşitli şekillerde katkıda bulunuyor olması muhtemeldir. Bu sinyal özelliklerinden bazılarını incelemek için olaya-ilişkin EEG literatüründe yaygın olarak kullanılan ve bu tez çalışması kapsamında da kullanılmış olan analizlerden bazılarını temel olarak değinilecektir.

#### ***4.2.2.1. Olaya-ilişkin güç spektrum analizi***

Olaya-ilişkin güç analizi, sinyaldeki frekansların gücünü (büyüklük olarak) ölçmekte kullanılmaktadır. Güç analizi, frekans düzleminde (örneğin, Hızlı Fourier Dönüşümü yoluyla) veya zaman-frekans düzleminde (örneğin, Kısa Fourier Dönüşümü veya Dalgacık Dönüşümü yoluyla) gerçekleştirilebilmektedir. Zaman-frekans düzleminde olaya-ilişkin güç analizlerinde, arka plan EEG aktivitesini olaya-ilişkin yanıtta çıkarmak veya en aza indirmek, daha iyi karşılaştırma ve görselleştirme elde etmek, dağılımı normalleştirmek için verilere çeşitli normalizasyon yöntemleri uygulanabilmektedir. Örneğin, yaygın olarak kullanılan normalizasyon yöntemlerinden birisi “taban çizgisi düzeltmesi”dir (“baseline correction”). Burada, uyaran-öncesi aktiviteye dayalı olarak görevle ilgili olmayan aktivite paterni olaya-ilişkin yanıtlardan çıkartılmaktadır. Literatürde, taban çizgisine/temel aktiviteye kıyasla olaya-ilişkin yanıtta artışa “olaya-ilişkin senkronizasyon (ERS)” denirken sinyalin gücünde taban çizgisine kıyasla ölçülen azalma “olaya-ilişkin desenkronizasyon (ERD)” olarak adlandırılmaktadır (84). Olaya-ilişkin (de)senkronizasyon analizlerinde taban çizgisine göre olaya-ilişkin yanıtta değişim daha çok yüzdeler olarak hesaplanmaktadır.



Olaya-ilişkin güç analizlerine baktığımızda karşımıza “uyarılmış” (“evoked”), “indüklenmiş” (“induced”) ve “toplam” (“total”) güç kavramları çıkmaktadır. "Faz kilitli" EEG aktivitesi, EEG yanıtlarının, verilen uyarana faz kilitli oluşunu ifade etmektedir. Segmentlerin/denemelerin (trials) ortalamasının alınması, faz kilitli yanıtları güçlendirmektedir (olaya-ilişkin potansiyellerde olduğu gibi). Faz kilitli yanıtlar "uyarılmış" yanıtları içermektedir. Verilen uyarana (sıfır noktasına) faz kilitli olmayan ancak zaman kilitli olan EEG aktivitesine ise “indüklenmiş” yanıtlar denilmektedir. Verilen uyarana faz kilitli olmayan bu indüklenmiş yanıtlar, standart ortalamaya alma işlemleri sonrasında azalmakta ya da tamamen kaybolmaktadırlar. Bu sebeple olaya-ilişkin potansiyellerde indüklenmiş yanıtlar yer almamaktadır. Tek deneme (single-trial) analiz teknikleri, hem "faz kilitli" hem de "faz kilitli olmayan" yanıtları görmeyi sağlamakta ve bu “toplam” güç (uyarılmış + indüklenmiş güç) olarak adlandırılmaktadır. Hem faz kilitli hem de faz kilitli olmayan aktiviteyi gösteren toplam güç tek deneme güç analizleri sonucunda elde edilebilmektedir (30,85).

#### ***4.2.2.1. Olaya-ilişkin bağlantısallık analizleri***

Beyin nöral ağ (network) organizasyonları ile çalışmaktadır (31,86). Bu nöral ağlar bir kognitif işlevin gerçekleştirilebilmesi için farklı beyin bölgelerinin birlikte aynı anda iştirakini içermektedir (31,86). Bağlantısallık analizleri ile temelde iki beyin bölgesinin birlikte çalışması durumu ölçümlenebilmektedir. EEG analizleri için bu iki beyin bölgesi yerleştirilmiş iki elektrottan elde edilen verilerdir. Burada bahsi geçen bağlantısallık anatomik olarak bağı olsun ya da olmasın iki bölgenin ölçümlenen sayısal değerler ile istatistiksel olarak gösterilebilen birlikte çalışma durumunu işaret etmekte ve bu “fonksiyonel bağlantısallık” (functional connectivity) olarak adlandırılmaktadır. Literatürde fonksiyonel bağlantısallığı ölçümleyebilmenin çok sayıda yöntemi bulunmaktadır (87). Frekans düzleminde, zaman düzleminde, zaman-frekans düzleminde bağlantısallık analizleri gerçekleştirilebileceği gibi, sinyalin güç/genlik (magnitude/amplitude) tabanlı, faz tabanlı, çapraz frekans bağlanması gibi farklı özellikleri üzerinden de bağlantısallık analizleri gerçekleştirilebilmektedir.

*Olaya-ilişkin güç tabanlı bağlantısallık analizlerinin* de zaman, frekans ve zaman-frekans düzlemlerinde birbirinden farklı şekillerde yapılabildiği görülmektedir. Örneğin Hızlı Fourier Dönüşümü ile frekans düzleminde gerçekleştirilebileceği gibi

dalgacık dönüşümü gibi yöntemler ile zaman-frekans düzleminde de hesaplanabilmektedirler. Temeli seçili bölgeler (EEG kayıt kanalları/elektrotları) arasındaki benzerliğin bu kaynaklardaki güç ya da genlik değerleri üzerinden istatistiksel olarak ölçülmesine dayanmaktadır (65,71). Bağlantısallık analizlerinin birçoğunda olduğu gibi değerler 0 ile 1 arasında değişmektedir. Bire yakınlık seçili bölgeler arasındaki yüksek bağlantısallığı temsil ederken, sıfıra yakın değerler düşük bağlantısallığa işaret etmektedir.

*Olaya-ilişkin faz tabanlı bağlantısallık analizlerini* de gerçekleştirmenin literatüre tanıtılmış farklı yöntemleri bulunmaktadır. Bu yöntemler, sinyalin genliğinden etkilenme düzeyi, EEG sinyalindeki oylumsal iletim (volume conduction) etkisine hassasiyet gibi açılardan birbiriyle farklılaşmaktadırlar (88). Ancak temel olarak faz tabanlı bağlantısallık analizleri ile ölçülen şey seçilen iki bölge arasında, EEG sinyalindeki faz gecikmesinin tutarlılığının ölçümü üzerinden gitmektedir (89). Faz tabanlı bağlantısallık analizlerinin de çoğu sıfır ile bir arasında bir değer almaktadır. İki kanal arasındaki faz farkı ölçülen zaman boyunca tutarlıysa, bu iki kanalın yüksek senkronizasyona sahip olduğu düşünülebilmektedir ve bu durumda bağlantısallık skoru bire yakın olacaktır. Öte yandan, iki kanal arasındaki belli bir zaman için ölçülmüş olan faz farkı tutarsızsa bu iki kanalın düşük senkronizasyona sahip olduğu şeklinde yorumlanabilir ve bağlantısallık değeri sıfıra yakın olacaktır.

*Olaya-ilişkin çapraz frekans bağlanması analizlerinde* ise farklı beyin bölgeleri yani EEG elektrot çiftleri arasında farklı frekanslardaki sinyallerin özelliklerinin birbiri ile olan istatistiksel ilişkisinin ölçümü kastedilmektedir. Yani, her elektrot için, olaya-ilişkin EEG aktivitesinin çapraz frekans bağlanması, bir frekans bandındaki aktivitenin başka bir frekans bandında hesaplanan aktiviteye istatistiksel bağımlılığını ölçmektedir (65). Bu analizde prosedür, bir elektrottaki EEG verisinin hesaplanan belirli bir spektral özelliği ile başka bir elektrotta hesaplanan arasındaki karşılıklı ilişkiyi hesaplamak üzerine kuruludur ve fonksiyonel bağlantısallığın ölçümlenebildiği bir EEG tekniği olarak düşünülmektedir. Bu analiz, daha çok düşük frekans bantlarındaki EEG osilasyonlarının daha yüksek frekans bantlarındaki EEG osilasyonlarını fonksiyonel olarak tetikleyebileceği ve modüle edebileceği ile ilgili literatürdeki önceki bulgulara dayanmaktadır (90). Olaya-ilişkin EEG sinyalinin farklı özellikleri üzerinden hesaplanabilen çapraz frekans bağlanması analizi için genlik (bir

frekans bandının)-genlik (başka bir frekans bandının), güç-güç, faz-genlik ve faz-faz bağlanması gibi birkaç farklı yaklaşım vardır. Bu bağlanma analizlerinin gerçekleştirilmesinde farklı matematiksel yöntemler kullanılmaktadır (65,91–94)

Başar'ın (2006) “Osilasyonel Nöral Topluluklar Kuramı”nda (the theory of the whole-brain-work) değinildiği üzere, belirli bir frekans bandındaki osilatuar aktivite, bir dizi yanıt parametresine (yukarıda bu parametrelerden bazılarının nasıl türden analizlerle incelenbildiğine değinilmiştir.) göre değişiklik gösterdiğinden, birden çok işlevi yerine getirilebilmekte ve/veya farklı şekillerde katkıda bulunabilmektedirler (95). Buna göre, bir sonraki bölümde, bu tez çalışmasının amaç ve hedefleri doğrultusunda, spesifik olarak “beyin osilasyonları” ve “bellek işlevleri” arasındaki ilişkiye değinilecektir.

#### **4.3. Bellek İşlevlerinde Olaya-İlişkin Delta ve Teta Beyin Osilasyonları**

Öncelikle değinilmesi gereken bir yaklaşım, farklı kognitif işlevlerin birbirinden tamamen bağımsız süreçler olmadığıdır. Aksine, literatürdeki çalışmalarla da desteklenen yaygın görüş farklı kognitif işlevlerin birbiri ile ilişki halinde çalışıyor olması üzerine kuruludur. Bu, Başar'ın (2006) “Osilasyonel Nöral Topluluklar Kuramı”nda da görülmektedir. Başar bu kuramında, bütüncül beyin işlevinin, iç içe geçmiş ve etkileşim halindeki birçok alt mekanizmanın bir arada var olmasına ve iş birliği halindeki eylemine dayandığını öne sürdüğü üzere; farklı kognitif işlevler birbiri ile ilişki halinde çalışmaktadır (95). Benzer bir yaklaşım Mesulam'ın dağınık geniş boyutlu şebekeler kuramında da görülmektedir. Mesulam da bilişsel işlevleri belli üst merkezlerle (epicenter) ilişkilendirmenin yanı sıra, bu işlevlerin üst merkezleri olan dağınık geniş boyutlu şebekelerin organizasyonu ile gerçekleştiğini ileri sürmektedir (31,86). Bu modele göre, karmaşık davranış, spesifik anatomik bölgeler yerine, beyin-davranış ilişkilerine yol açan hem lokalize hem de dağınık çok odaklı nöral sistemler düzeyinde haritalanmaktadır. Özetle, beyinde “tek bir işlevden” sorumlu olan “tek bir yer” terminolojisi söz konusu görünmemektedir. Aslında beyni ve çalışma mekanizmasını anlamayı zorlaştıran etmenlerden birisi de tam da bu karmaşık, iç içe geçmiş, dinamik organizasyonudur.

Burada daha çok olaya-ilişkin yavaş EEG osilasyonlarına (delta ve teta; <8 Hz) odaklanılmıştır, çünkü olaya-ilişkin delta ve teta osilasyonlarının bu tez araştırmasının

odağını oluşturan dikkat ve bellek gibi bilişsel süreçlerle ilişkileri literatürde çokça gösterilmiştir. Yine kognitif işlevlerin önemli bir bileşeni olarak literatürde yaygın olarak çalışılmış olan olaya-ilişkin P300 bileşenin de olaya-ilişkin delta ve teta (gamanın yanı sıra) frekanslarından oluştuğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (23,96–103). Delta yanıtları (olaya-ilişkin delta osilasyonları) çoğunlukla anlık bellek mekanizmaları, karar verme ve dikkat tahsis süreçleri ile ilişkilendirilmektedir (23–26,104) (derlemeler için bakınız; Bahar Güntekin & Başar, 2016; Gennady G. Knyazev, 2012 (105,106)). Olaya-ilişkin delta yanıtları kognitif görevler sırasında esas olarak frontal, santral ve parietal lokasyonlarda artmaktadır. Benzer şekilde, hem görsel hem de işitsel paradigmalarda hedef tespiti sırasında delta yanıtlarının artışı rapor edilmiştir (23,99,107–110). Örneğin, oddball (seyrek uyarın) paradigmasını kullanan çalışmalar, katılımcıların algı, dikkat ve hatırlama süreçlerini gerektiren hedef uyarana karşı artmış delta yanıtı gösterdiğini bildirmektedir (23,25,99). Öte yandan paradigma emosyonel bir paradigma ise, örneğin yüz veya yüz ifadesi paradigması, delta yanıtları daha çok parietal ve oksipital lokasyonlarda artmış bulunmaktadır (61).

Olaya-ilişkin teta osilasyonları (4-8 Hz) lokasyonel olarak daha çok frontal kortekse atfedilmektedir (111–113). Bu olaya-ilişkin kortikal teta osilasyonlarının da korteks ile bellek işlevlerinin bir yürütücüsü olarak düşünülen hipokampus arasındaki iletişimi yansıttığı bilinmektedir (15,17,19,21,112–117). Olaya-ilişkin teta osilasyonları, öğeleri tek bir teta döngüsü içinde tutarak ardışık girdileri yönetmede önemli rol üstlenmektedir (19,118). Olaya-ilişkin gama osilasyonları ise (~30+ Hz) kaydedildiği kortikal bölgeye de bağlı olarak; bilinçli algılama (27), bilginin seçici işlenmesi (29,119) ve bellek içeriğinin aktif korunması (30) gibi bellek süreçlerine katkıda bulunan çeşitli bilişsel işlevlerle ilişkilendirilmiştir. Teta ve gama bandında olaya-ilişkin osilatuar dalgalanmaların, bilgilerin temsilinin ve sırasının çevrimdışı tutulması, yeniliğin değerlendirilmesi, kodlama sırasında plastisitenin uyarılması ve ayrıca depolanmış anıların konsolidasyonu ve geri getirilmesi dahil olmak üzere belleğin çeşitli yönlerinde mekanik bir rol oynadığı görülmektedir (120).

Bellek süreçleri, insan kognisyonunun temelini bir parçasıdır ve algılama, dikkat ve yürütücü kontrol gibi diğer temel kognitif işlevlerle yakından ilişkilidir (2,3,31,121). Bu bağlamda, yüksek seviye kognitif işlevlerle ilişkili diğer frekans

bantlarındaki olaya-ilişkin osilasyonlar ile olaya-ilişkin tetanın osilatuar özelliklerinin etkileşimini görmek şaşırtıcı olmayacaktır. Bu anlamda, olaya-ilişkin teta-gama frekansı arasındaki bağlanma özelliğinin bellek süreçlerinin oldukça belirleyici bir osilatuar yansıması olduğu düşünülmektedir (21,115,122). Olaya-ilişkin teta-gama bağlanması, farklı nörobilişsel kaynaklardan gelen işlemleri ve/veya temsilleri uyumlu bir zihinsel temsile dönüştürmek için ideal bir mekanizma gibi görünmektedir. Buna göre; kısa süreli bellek ve çalışma belleği işlevlerinin teta ve gama frekans aralığındaki nöral osilasyonların faz-genlik bağlanmasına dayandığına ve bireyin bellek kapasitesini belirlediğine inanılmaktadır (123,124). Bir teta döngüsünün içine sığabilen gama döngülerinin sayısının, bireyin kısa süreli belleğinde tutabileceği öğe sayısını belirlediği düşünülmektedir (123,124). Başka bir deyişle, daha uzun bir teta döngüsü, daha fazla gama döngüsü barındırdığı için daha fazla bellek kapasitesi anlamına gelmektedir. Literatürde korelasyonel çalışmalar, bellek işlevleri ile olaya-ilişkin teta-gama çapraz frekans bağlanması arasındaki bu önerilen ilişkiyi destekleyen kanıtlar sağlamıştır (21,115,122–126). Bu teori kapsamında; döngü uzunluğu 25 milisaniye olan 40 Hz'de salınan gama, döngü uzunluğu 125 milisaniye olan 8 Hz frekanslı tetaya 5 kez sığabildiği görülmektedir. 5 sayısı da kişinin kısa süreli belleğinde tutabileceği öğe sayısını göstermektedir. Eğer kişinin bireysel teta frekansı 8 Hz'den 5 Hz'e düşürülebilirse bu durumda tetanın döngü uzunluğu 200 ms olacaktır ve döngü uzunluğu 25 ms olan 40 Hz gama bu tetanın içinde 8 kez döngü yapabilecektir, ki bu da kısa süreli bellek kapasitesinin 8 öğeye çıkartılması anlamına gelmektedir. Bu modele göre, teta osilasyonlarının dışarıdan modülasyonunun bellek işlevlerini modüle etmede kullanılabileceği düşünülmektedir. Bu tez çalışmasının hipotezlerinden bazıları da Lisman ve Idiart bu modeli üzerinden kurulmuştur ve özellikle çalışma 1 ve çalışma 2 kapsamında bu hipotezler test edilmeye çalışılmıştır.

Literatürdeki bu bulgular göz önüne alındığında, delta yanıtlarının, çalışma belleğindeki temel bilgi işleme mekanizmaları olan anlık bellek ve dikkat mekanizmaları ile bağlantılı olduğu görülmektedir. Öte yandan, teta yanıtları, teta-gama bağlanması üzerine yapılan araştırmalarda da gösterildiği gibi, çoğunlukla çalışma belleği kapasitesi ve dolayısıyla hatırlanması gereken öğelerin sayısı ile ilişkilidir. Bu doğrultuda, delta ve teta ( $\approx 8$  Hz) yanıtlarının ve bu frekansların yüksek

frekanslı (~30+ Hz) osilasyonlarla olan ilişkilerinin (çapraz frekans bağlanmaları kapsamında) belleğin farklı süreçlerine çeşitli şekillerde katkı yaptığı görülmektedir.

#### 4.3.2. Patolojilerde etkilenim

Bellek süreçleri ilişkili patolojilerde, “bellek” başlığı altında açıklanmaya çalışılan bellek türleri ve belleğin bileşenleri ayrı ayrı etkilenebildiği gibi birden çok bellek sisteminin aynı anda etkilendiği de görülebilmektedir (Alzheimer Hastalığı (AH)’nda olduğu gibi) (31). Örneğin; Parkinson hastalığı (PH), esas olarak substantia nigra'nın dopaminerjik nöronlarındaki dejenerasyonun neden olduğu, bazal ganglion devrelerini ve bilişsel motor fonksiyonlarını etkileyen bir hareket bozukluğudur. Ancak, bu devreler, frontal yürütücü işlevler (yani; dikkat ve çalışma belleği, karar verme, vb.), öğrenme ve epizodik bellek dahil olmak üzere çeşitli bilişsel işlevleri de modüle etmektedir (127). Hastalık seyri sırasında, bu devrelerdeki bu işlev bozuklukları, çoğu PH’de hafif bilişsel bozukluktan (HKB) demansa kadar ilerleyen klinik durumlarla ilişkilendirilmektedir (128–132).

Bu bağlamda, kognitif etkilenimle giden PH gibi patolojilerde, beyin nörofizyolojik işleyişinin biyobelirteçleri için kognitif işlevler sırasında kaydedilen EEG osilatuar aktivitesinin önemli bir araç olabileceği görülmektedir. Bu aktivite, duyuşsal bilgi işleme sırasında kortikal (nöral) uyarılabilirlikteki olaya-ilişkin osilasyonları yansıtmaktadır. Bu da PH veya diğer nörodejeneratif bozuklukları olan hastalarda kognitif sistemlerin düzensizliği hakkında bilgiler sağlayabilmektedir (133,134).

Konuyla ilgili derleme makalelerinde de belirtildiği gibi, olaya-ilişkin delta (<4 Hz) ve teta (4-7 Hz) yanıtlarının azalması, kognitif bozulmalarda genel bir elektrofizyolojik gösterge olarak görünmektedir (78,106,135). Literatür, Alzheimer hastalarında, HKB hastalarında, bipolar bozuklukta ve şizofrenide delta yanıtlarının azaldığını göstermiştir (25,136–141). Önceki çalışmalarda, işitsel ve görsel kognitif görevler sırasında, PH-HKB hastalarının delta ve teta frekanslarında topografik olarak yaygın bir şekilde olaya-ilişkin osilasyonların, kognitif kusurları olmayan PH hastaları ve kognitif olarak sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında genlik/güç olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (142–147). Olaya-ilişkin delta ve teta beyin osilasyonlarının dikkat ve bellek süreçlerindeki rolleri göz önüne alındığında,

patolojilerde bu iki frekans bandında anormallikler görmek beklenen bir durumdur. Ancak, AH'ye bağlı kognitif bozulmaları olan hastalarda da PH'dekine benzer olaya-ilişkin osilatuar anormallikler gösterilmiştir, bu nedenle PH'deki bu biyobelirteçler, PH'nin beyin-kognisyon sistemleri üzerindeki etkileri için spesifik olmayabilir gibi görünmektedir (135). Yine de olaya-ilişkin beyin osilasyonları, aynı tıbbi tanıya sahip PH tanılı bireylerde bir görev esnasında çalışmakta olan beyin-kognisyon sistemlerinin ne ölçüde bozulduğunu anlamak ve bu doğrultuda tedavi yaklaşımları geliştirebilmek için önemlidir.

Ek olarak, literatürde patofizyolojik koşullarda, kognitif bozulma ile anormal EEG çapraz frekans bağlanması (cross frequency coupling) özellikleri de ilişkilendirilmektedir (148). Spesifik olarak baktığımızda şizofreni (149), epilepsi (150) ve AH'de (151,152) kognitif bozulmaya bağlı anormal çapraz frekans bağlanması özellikleri bulgulanmıştır. Ayrıca, EEG yanıtlarında güç-güç ve faz-genlik çapraz frekans bağlanması özelliklerinin, motor semptomlarla ilişkili olarak PH hastalarında bozulmuş olduğu gösterilmiştir (153,154).

Patolojilerde, EEG beyin osilasyonlarına yansıyan paternleri, düzensizlikleri, "biyobelirteçleri" tespit edebilmek ve tanımlayabilmek oldukça önem arz etmektedir. Bunun önemi, beynin hem kognitif süreçlerinin hem de osilatuar çalışma mekanizmasının dışarıdan modüle edilebilirliğinin çalışmalarla gösterilmiş olmasından da ileri gelmektedir. Özellikle kognitif sinirbilim alanında önemi giderek artan non-invaziv beyin stimülasyonu (NIBS) yöntemlerinin gelişimiyle, osilopatiler (bakınız; Erol Başar, 2013 (78)) yani osilasyonlara yansıyan bozulma paterni bilinen patolojiler için nöromodülasyon oldukça umut vaat eden bir klinik araç haline gelmiştir. Patolojilere dair beyin osilasyonlarındaki bozulmuş aktivite, nöromodülasyonun bir tedavi yaklaşımı olarak kullanılmasında hedefin ve uygulama parametrelerinin belirlenmesinde, uygulama sonuçlarının takibinde önem arz etmektedir.

#### **4.4. Non-invaziv Beyin Stimülasyonu Yöntemleri**

Sinirbilimin temel amaçlarından bazıları, beynin biliş, duygu ve davranışları nasıl kontrol ettiğini anlamaktır. Geçen yüzyılda nörogörüntüleme teknolojilerinin ortaya çıkmasıyla, davranışın ve altta yatan bilişsel işlevlerin yapısal ve işlevsel beyin

korelatlarını incelemek mümkün hale gelmiştir. Çeşitli seviyelerde (hücreden-sisteme) bu korelasyonları kurmak, beyin-davranış ilişkileri hakkında bize çok şey öğretmeye ve literatüre önemli katkılar sağlamaya devam etmektedir. Öte yandan, korelasyonel çalışmalardan elde edilen sonuçlar, tek başlarına, ölçülen beyin aktivitesinin bir davranış ya da kognitif süreç ile ilgili olarak gerekli olduğunu göstermekte yeterli değildir. Bu limitasyon, bir nöronal ölçümün olası tanısal ve terapötik amaçla kullanımında özellikle ön plana çıkmaktadır (155).

Son yıllarda, beyin-davranış ilişkileri konusundaki literatür, non-invaziv beyin stimülasyonu (NIBS) tekniklerini kullanan araştırmalarla önemli ölçüde şekillenmiştir. Bu yöntemler, sağlıklı beyindeki nöral süreçlerin invaziv olmayan ve güvenli modülasyonuna izin vererek, araştırmacıların deneysel olarak değiştirilmiş nöral aktivitenin davranışı nedensel olarak nasıl etkilediğini doğrudan incelemelerini sağlamaktadır. Yani NIBS, beyin-kognisyon/davranış çalışmalarının korelasyonel çalışmalardan öteye taşınarak nedensel araştırmalara uzanmasına olanak sağlamıştır. NIBS yöntemlerinin bu benzersiz özelliği, davranışın çeşitli yönleriyle ilgili beyin temelinde çığır açan bulgulara yol açmış ve bu yöntemlerin olası klinik ve pratik uygulamalarına olan ilgiyi artırmıştır (155).

İnsan üzerinde beyin-kognisyon/davranış ilişkilerinin nedenselliği üzerine yapılan çoğu araştırmada NIBS tekniklerinin kullanıldığı görülmektedir. Bu yöntemler 30 yılı aşkın bir süre önce, Merton ve Morton'un insan kafa derisinden kısa süreli elektrik akımları geçirmenin altta yatan korteksi aktive edebileceğini ve böylece aktif beyin bölgelerine karşılık gelen davranışları etkileyebileceğini gösterdikleri zaman ortaya çıkmıştır (156). Bu öncü çalışma, insan beyin fonksiyonlarının kafatasını açmadan elektriksel olarak etkilenebileceğini gösterdiği için sinirbilimsel açıdan oldukça önemli bir atılım olarak görülmektedir. Sonrasında bu protokol, katılımcılar için acı verici olduğundan kullanılmaya devam edilememiştir (skalp üzerinden ~20 Amper yoğunlukta akımlar uygulanmıştır (156)), ancak kullanım açısından daha konforlu transkraniyal beyin stimülasyonu yöntemlerinin geliştirilmesinin yolunu açmıştır. O zamandan günümüze, hem temel hem de klinik sinirbilim çalışmalarında NIBS'in ana olarak iki farklı türü ortaya çıkmış ve kullanılmıştır: 1) elektromanyetizma ilkelerine dayanan transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ve kafa derisi üzerinden uygulanan zayıf, ağrısız elektrik akımlarından oluşan



transkraniyal elektriksel stimülasyon (tES) (genel olarak ~1–2 mA akım yoğunluğu ile) (155).

Beyin-kognisyon/davranış araştırmalarında, görüntüleme yöntemleriyle sağlanan kanıtlar tamamen korelasyonel olsa da, nedensel manipülasyon çalışmaları için hedeflenecek nöral süreçleri tanımlamada çok değerlidir. Genel olarak, nöral aktiviteyi nedensel olarak manipüle etme yöntemleri, farklı uzamsal özgüllük (mikro, orta ve büyük ölçekli) ve zamansal çözünürlük (milisaniyeden günlere veya hatta daha uzun) düzeylerinde olabilmektedir (155). Bu düzeylerin her ikisi için de NIBS yöntemleri genellikle skalanın orta kısmında yer almaktadır. Ancak NIBS yöntemlerinin farklı türleri ve uygulama yolları da uygulamanın zamansal ve uzamsal çözünürlük özelliklerini belirlemektedir. Uzamsal çözünürlük açısından, en popüler iki yöntem (TMS ve tES), invaziv yöntemlerin etkilerine kıyasla nispeten daha geniş bölgelere yayılan elektrik alana yol açmaktadır. Bu yöntemler için, elektrik alanın çok sayıda nöron boyunca nispeten geniş uzamsal yayılımına rağmen, davranış çıktısını modüle etme açısından “etkin” uzamsal çözünürlüğünün biraz daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Polania ve arkadaşları (2018) bunun iki ihtimalden doğabileceğine değinmektedir: 1) uyarımdan etkilenen ve de davranışsal olarak kritik olan nöral süreçlerin, daha büyük beyin bölgelerindeki nispeten az sayıda hücre grubuyla sınırlandırılmış olma ihtimali, 2) uyarımın, dinlenimde olan veya yapılan davranışla aktive olmuş olan nöronlar üzerinde farklı etkileri olma ihtimali. NIBS yöntemlerinin “etkin uzamsal çözünürlüğü” bu nedenle farklı görev bağlamlarında farklılık gösterebilmekte ve görevle ilişkili devam eden nöral süreçlerin uzamsal kapsamına da bağlı olabilmektedir (155). Ayrıca, aynı NIBS yöntemini uygulamanın farklı yolları da uyarımın fizyolojik etkileri, uzamsal ve zamansal çözünürlükleri üzerinde farklı limitleri belirleyebilmektedir (155). Bu nedenlerle hem farklı NIBS yöntemleri hem de aynı yöntemlerin farklı uygulama yolları, fizyoloji ile davranış veya kognisyon arasındaki etkileşimlere ilişkin farklı türdeki hipotezleri test etmek için uygundur.

#### **4.4.1. Transkraniyal elektrik stimülasyon: transkraniyal alternatif akım uyarımı**

Transkraniyal elektrik stimülasyonu (tES), nöromodülatör etkilerini manyetik alanlarla (TMS'nin yaptığı gibi) değil, kafa derisine uygulanan zayıf elektrik

akımlarıyla üretmektedir. En popüler türü, yaklaşık yirmi yıl önce literatüre tanıtılan transkraniyal doğru akım uyarımıdır (tDAU). Bu yöntem ile, kafa üzerine yerleştirilen elektrotlar arasında, kısmen kortikal dokudan geçen ve nispeten geniş kortikal alanları etkileyen zayıf bir tonik doğru akım uygulanmaktadır. Bu akım, nöronal dinlenme membran potansiyellerini depolarize veya hiperpolarize edebilmekte ve böylece kortikal uyarılabilirliği değiştirebilmektedir (157,158). tDAU'nun birincil etkileri sinaptik mekanizmaları üzerinden değildir, daha çok voltaj-bağımlı iyon kanalları üzerinden bir etki göstermektedir (159). Bununla birlikte, birkaç dakika süren uyarım, birbirine bağlı kortikal ve subkortikal yapılara uzanabilen (160,161) uzun-sürelili potansiyasyon (long-term potentiation (LTP)) veya uzun-sürelili depresyon (long-term depression (LTD)) benzeri plastisiteye yol açabilmektedir (159,162). Bu tekniğin zamansal çözünürlüğü düşük olarak görülmektedir, çünkü çevrimiçi nöromodülatör etkiler stimülasyonun başlamasından birkaç saniye sonra gerçekleşmeye başlamakta ve akımın uygulanması boyunca devam etmekte, fizyolojik ardıl etkiler ise birkaç saat ve hatta farmakolojik müdahale ile birlikte ise günlerce sürebilmektedir.

tDAU hem zamansal çözünürlük olarak düşüktür hem de tDAU'nun nöral işlemeyle spesifik olarak hangi açılardan modüle ettiğinin ayrımı yapılamamaktadır. Bununla birlikte, tES metodolojisinin bazı türleri, daha yüksek zamansal çözünürlükle ve nöral işlevlerin daha spesifik yönlerini hedeflemek için kullanılabilir. Bu yöntemlerden birisi, davranış/kognisyon ile karakterize edilmiş olan frekans bantlarındaki nöral osilasyonların rolünü araştırmak için özel olarak geliştirilmiştir (163). Transkraniyal alternatif akım uyarımı (tAAU) olarak bilinen bu teknik, belirli frekans bantlarında nöronal aktiviteyi kolaylaştırmak amacıyla osilatuar elektriksel uyarımı kullanmaktadır (4,155,164,165), böylece beyin ritimleri ile davranış/kognisyonun belirli yönleri arasındaki nedensel bağlantıların incelenmesine olanak sağlamaktadır (166–169). Yani, tAAU, kognitif süreçlerde, davranışta belirli osilatuar bileşenlerin rolünü nedensel olarak araştırmada kullanım için oldukça uygun bir araç olarak görünmektedir. tAAU, non-invaziv transkraniyal elektrik uyarım yöntemlerinin bir türüdür, görece olarak düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir bir yöntemdir (9,17). tAAU'nun EEG osilatuar aktivitesini modüle etmedeki etkinliğinin yanı sıra, bu osilatuar aktivitelerle karakterize çeşitli duysal, motor ve kognitif süreçleri modüle edebildiği de gösterilmiştir (9,10,17,170–176).

Örneğin, çalışma belleği performansı için teta-gama çapraz frekans bağlanmasını (177), beta ve gama osilasyonlarının motor davranışa katkılarını (166,168), yüksek seviyeli kognitif görevler sırasında frontal teta ve gama osilasyonlarının rolünü veya alfa osilasyonlarının görsel ve algısal yanılsamaların oluşumuna nedensel katkılarını incelemek (167,169) için kullanılabilir. TAAU ayrıca, fonksiyonel ağların (functional networks) uzamsal olarak farklı düğümleri (node) arasındaki osilatuar bağlantısallığın davranışa nasıl katkıda bulunduğunu araştırmak için de kullanılabilir (155,178–181). Bunun örnekleri Polinia ve arkadaşlarının çalışmalarında yapılmıştır (178,179). Bu çalışmalar için farklı bölgelere aynı anda aynı frekansta ancak farklı fazlarda osilatuar akımlar verilerek fonksiyonel ağdaki senkronizasyonu deneysel olarak artırmak ya da engellemek hedeflenmiştir. Böylelikle bir nöral ağın farklı bölgeleri arasındaki osilatuar senkronizasyonun katkıda bulunduğu kognitif/davranışsal süreçler nedensel olarak ortaya konulabilir.

Çok sayıda çalışma, tAAU'nun davranış üzerindeki seçici ve frekansa özgü etkilerini göstermiş olsa da, bu uyarım protokollerinin beynin osilatuar aktivitesini tam olarak nasıl etkilediği henüz tam anlaşılabilmiş değildir. Bir takım hayvan çalışmaları ve modelleme çalışmaları, tAAU ile doğrudan nöral sürüklenmenin (entrainment) mümkün olduğunu göstermektedir (164,165), ancak insanlarda bunun gerçekten böyle olduğuna dair çok az kanıt bulunmaktadır. Bununla birlikte, tAAU'nun nöral etkilerini in vivo olarak araştırmaya başlayan çalışmalar bulunmaktadır. Örneğin, harekete duyarlı alan (MT) üzerine uygulanan 10 Hz tAAU'nun, insanlarda davranışsal olarak görsel hareket adaptasyonunu zayıflattığı gösterilirken (182), makaklardaki çalışmalarda da MT nöronlarının ateşleme-frekansı adaptasyonunu (spike-frequency adaptation) azalttığı gösterilmiştir (183). Bu bulgular, kafa üzerinden uygulanan ve hareket adaptasyonunu davranışsal olarak değiştiren zayıf alternatif elektrik alanlarının, aslında altında yatan nöral işlemeyle frekansa özgü bir şekilde önemli ölçüde etkilediğinin doğrudan bir gösterimini sunmaktadır. Bununla birlikte, bu çalışmada da teknik limitasyonlar sebebiyle uyarım sırasında kayıt alınmadığı için nöral sürüklenme doğrudan gösterilememiştir. Bu nedenle, literatürdeki çalışmalar ve sonuçları tAAU'nun kullanımı ile ilgili son derece umut vericidir, ancak tAAU'nun insan beynindeki osilatuar aktiviteyi nasıl sürüklediği veya modüle ettiğine dair ileri

araştırmalar için, multimodal NIBS-kayıt tekniklerinin ve uyarım sırasında nöral osilasyonları tanımlayabilen, doğrulanmış gürültü temizleme yöntemlerinin geliştirilmesine ihtiyaç vardır (155,184–186).

TAAU çalışmalarını, nöral ve/veya davranışsal etkinin beklediği süre göz önünde bulundurularak çevrimiçi etki (online effects) çalışmaları ve ardıl etki (offline/after effects) çalışmaları şeklinde iki başlığa ayrılabilir. Çevrimiçi uygulamalarda tAAU etkisi, yalnızca tAAU uygulaması sırasında beklenmektedir ve yalnızca uyarım sırasındaki davranışsal ve/veya nöral değişikler araştırılmaktadır ve bu yaklaşım güncel literatürde yaygın yaklaşımdır. Literatürde görece olarak çokça çalışılmış ve dokümente edilmiş olan nöromodülasyonun çevrimiçi etkilerine ek olarak, tAAU ile uzun uyarımlar, osilatuar beyin aktivitesinde sıklıkla stimülasyonun bitiminden sonra da devam eden çevrimdışı değişikliklere yol açabilmektedir (187). Bununla birlikte, ritmik uyarımla uyarım sırasında sürüklenen beyin osilasyonlarının, uyarımın bitiminden sonra sadece maksimum birkaç osilatuar döngü boyunca devam ettiği rapor edilmiştir (188–191). Ritmik uyarımla oluşturulan sürüklemeye faz kilitli olan bu kısa ömürlü tAAU sonrası yansımalara aynı zamanda “sürüklenme-yankıları” (“entrainment-echoes”) da denilmektedir (191). Öte yandan, beyin osilasyonları üzerindeki çevrimdışı etkilerin çoğu, çok daha uzun süreler boyunca gözlemlenebilmekte (192) ve yalnızca çevrimiçi sürüklenmenin devamını yansıtmayabilmektedir. Uyarımın bitiminden sonra daha uzun süre devam eden bu olası etkiler “ardıl etki” olarak adlandırılmaktadır (187).

TAAU kullanılarak yapılan ardıl çalışmaların bazılarında herhangi bir ardıl etki bulunamadığı rapor edilmiş olsa da, büyük bir kısmında en az bir ölçüm üzerinde etkinin uyarımdan sonra da devam ettiğine (ardıl etki) dair kanıtlar bulunmaktadır (örneğin EEG güç/koherans değerleri) (187). Veniero ve arkadaşları (2015) tarafından ritmik nöromodülasyon yöntemlerinin (tAAU, osilatuar transkraniyal doğru akım uyarımı (otDAU), tekrarlı TMS) ardıl etkileri üzerine yapılan bir derlemede, tAAU ardıl etkisinin süre olarak birkaç dakikadan (192–196) birkaç saate kadar (186,189,197–199) uzayabilen aralıklarda olabileceğinin çalışmalarda gösterildiğine değinilmektedir (187). Ayrıca bu derlemede değinilen diğer bir nokta da, insan homeostatik mekanizmasının aktif bir şekilde tAAU ardıl etkisine karşı çalışabileceğidir. Belki bu sebebin de etkisiyle literatürde tAAU ardıl etki sonuçları

çevrimiçi etki çalışmalarında olduğu kadar tutarlı görünmemektedir. Olası bir ardıl etkinin, uyarımın uygulandığı katılımcı popülasyonu, beynin durumu (endojen alfa gücünün düzeyi, uyku-uyanıklık durumu gibi), uyarım frekansı ve bölgesini de kapsayan uyarım protokolü gibi birçok faktörden etkilendiği görülmektedir (186,187).

Araştırmacılar tAAU'nun ardıl etkilerinin altında yatan mekanizmanın sürüklenmeden ziyade plastisite-ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Bu doğrultuda, ardıl etkilere ilişkin bulgular daha çok “ateşleme zamanlamasına bağlı plastisite” (“spike-timing dependent plasticity”) mekanizması bağlamında tartışılmaktadır, ki olası fizyolojik mekanizma olarak ateşleme zamanlamasına bağlı plastisiteyi çalışan modelleme çalışmalarının sonuçları da bu yöndedir (186,192,200). Genel olarak, çevrimiçi etkilerin altında yatan mekanizma sürüklenme olarak düşünülürken, ardıl etkilerin altında yatan mekanizmanın plastisite olduğu söylenebilmektedir (186,187).

Davranış-EEG ilişkisini tAAU kullanarak inceleyen çalışmalar çoğunlukla tAAU'nun çevrimiçi etkisine odaklanmış olsa da, tAAU'nun ardıl etkilerini araştırmanın alandaki öncü çevrimiçi tAAU çalışmalarından elde edilen bulgulara başka bir açı kazandıracağı düşünülmektedir. Çünkü böylelikle nöromodülasyonun hem klinik uygulamasına hem de “gerçek-yaşam” uygulamasına dair kullanımında bir adım öteye gidilmiş olacağı düşünülmektedir.

Konuyla ilgili değinilmesi gereken bir diğer nokta da, insan çalışmalarında elektrik uyarımın güvenliği konusudur. Elektrik uyarımlarla ilgili 2017 yılında yayınlanan güvenlik kılavuzuna göre, tAAU için sağlıklı katılımcılarda, nörolojik ve psikiyatrik hastalarda şimdiye kadar uygulanan 18.000'den fazla seansta bugüne kadar ciddi yan etki bildirilmemiştir. Hafif yan etkiler olarak ise, 2 miliamperin (mA) üzerindeki yüksek yoğunluktaki tAAU uyarımı sırasında karıncalanma, yanma hissi ve uyarım sonrasında baş ağrısı ve yorgunluk bildirilmiştir. Bu güvenlik kılavuzunda sonuç olarak; tAAU uygulamasının, sağlıklı popülasyonlarda test edilmiş deneysel protokollerdeki uyarım yoğunlukları ve uyarım süreleri için güvenli olduğuyla ilgili anlaşmaya varılmıştır (201).

#### **4.4.2. Bellek işlevlerinin tAAU ile modülasyonu**

Literatürde tAAU'nun beynin endojen osilatuar aktivitesine etkilerinin araştırıldığı çalışmalara baktığımızda; insanlarda tAAU'nun beyin osilasyonlarını

modüle edebilme etkisine ilişkin ilk elektrofizyolojik kanıtlardan birisi Zaehle ve ark. (2010) tarafından sunulmuştur. Bu çalışmaya göre sham (sahte uygulama) tAAU'dan sonra EEG'de bir değişiklik görülmezken, bireysel alfa frekanslarında yapılan tAAU'dan sonra EEG'de alfa gücünün arttığı gösterilmiştir (192). Bu bulgular son zamanlarda çok sayıda çalışmayla tekrarlanmıştır ve tAAU uygulamasının etkilerinin uyarımın bitiminden sonra da devam edebildiği gösterilmiştir. Ancak bazı çalışmalarda tAAU'nun osilatuar aktiviteye olan etkisine odaklanılırken, modüle edilebilen bu osilatuar aktivitenin dahil olduğu davranışsal süreçlere odaklanılmadığı görülmektedir. Çeşitli motor, algısal ve kognitif işlevler için tAAU'nun davranışsal ve elektrofizyolojik etkilerinin birlikte araştırıldığı çalışmalar da mevcuttur. Bu konudaki ilk araştırmalardan birisi Antal ve ark. (2008) tarafından tAAU uygulaması ile motor fonksiyonların modülasyonu üzerine yapılmıştır (202). Çalışmada çeşitli frekanslarda (1, 10, 15, 30 ve 45 Hz) tAAU uygulanmış ve kişilerin uygulama öncesi ve sonrası EEG'leri kaydedilmiştir. Sonuçlar, sadece 10 Hz'de yapılan uyarımın örtük motor öğrenmeyi geliştirdiğini ve uygulanan hiçbir frekans için EEG'ye yansıyan bir etkisi olmadığını göstermiştir (202). Bellek özelinde baktığımızda ise, öncü çalışmalardan birisi Marshall ve arkadaşları (2006) tarafından gerçekleştirilmiştir; uyku ile ilişkili osilasyonların bellek konsolidasyonu üzerindeki rolü delta frekansı için araştırılmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre, uygulanan uyarım protokolünün uyku boyunca EEG delta aktivitesini arttırdığı gösterilmiş ve bunun ertesi sabah kişilerin belleklerinden, bir gece önce öğretilmiş olan, öğeleri geri çağırma performanslarını artırdığı görülmüştür (188). Marshall ve Binder, 2013 yılında benzer bir dizi çalışmayı kapsayan bir derleme yayınlamıştır (203). Jaušovec ve Jaušovec (2014) ise sol parietal veya sol frontal bölgeye bireysel teta frekansında tAAU uygulayarak çalışma belleğinde teta osilasyonunun rolünü araştıran bir çalışma yapmıştır. Çalışmada, uyarım sonrasında kişilerin çalışma belleği görevi yaparken EEG kayıtları alınmıştır. Sonuçlar; sol parietal uygulanan tAAU'nun p300'ün latansını kısaltırken çalışma belleği kapasitesini de arttırdığını göstermiştir (204). tAAU'nun çalışma belleği-kısa süreli bellek performansı üzerine etkileriyle ilgili yapılan birkaç araştırmada teta-gama bağlanması model üzerinden tAAU protokolleri oluşturulduğu görülmekte ve bu görece olarak az sayıda olan çalışmalar tAAU'nun bellek performansı ve ilişkili

osilatuar aktivite üzerine etkilerine dair umut verici sonuçlar sunmaktadır (116,205–207).

Bu çalışmalarla da gösterildiği gibi tAAU ile beyin osilatuar aktivitesini ve dolayısıyla da bu osilatuar aktivitenin dahil olduğu bellek gibi bilişsel süreçleri modüle edebilmek mümkün görünmektedir.

#### **4.4.3. Patolojilerde tAAU**

Normal duyuşsal, motor ve kognitif işlevlerdeki temel rollerinin yanı sıra beyin osilasyonlarının ayrıca nöropsikiyatrik hastalıklarla da ilişkilendirildiğine önceki bölümlerde değinilmiştir (bakınız; 4.3.2. Patolojilerde etkilenim). Daha önce de bahsedildiği gibi, altta yatan mantık, sağlıklı beyinde belirli duyuşsal, motor veya kognitif süreçlerle güçlü bir bağlantısının gösterildiği beyin osilasyonlarındaki patolojik değışiklikler, nöropsikiyatrik bozukluklarda klinik fenotipler veya biyobelirteçler olarak hizmet edebilmektedir (78). Bu tür “osilopatilere” örnek olarak; belirli frekans bantlarında farklı osilatuar bileşenlerde değışimlerin görüldüğü, PH, dikkat eksikliği/hiperaktivite bozukluğu (DEHB), AH, bipolar bozukluk (BB), disleksi ve otizm verilebilir (208–210).

Osilatuar beyin aktivitesi ve nöropsikiyatrik hastalıklar arasındaki bu bağlantı düşünüldüğünde ve tAAU’nun kognisyonun ana araçları olarak düşünölen beyin osilasyonlarını modüle etmede etkinliğı göz önüne alındığında, tAAU’nun bu patolojilerdeki bozulma paterni bilinen beyin osilasyonları üzerinden bir tedavi aracı olarak kullanılması oldukça makul görünmektedir (186,211–213). Bununla birlikte, diğere tES yöntemleriyle karşılaştırıldığında, bir nöroterapötik araç olarak tAAU’nun kullanımını hala yolun başında gözükmektedir ve kognitif bozukluğu olan nöropsikiyatrik hastalarda başarılı tAAU müdahalelerine yönelik doğrudan kanıtlar görece olarak az olmasına rağmen, oldukça umut verici örnekler de bulunmaktadır (186,214).

Sağlıklı katılımcılarda uyku sırasında delta tAAU uygulamasının ardından artmış bellek performansını gösteren öncü çalışmaya dayanarak (188), temporal lob epilepsisi (215), şizofreni (216) ve DEHB (217) hastalarında benzer etkiler test edilmiştir. Bu bulgular, bellek etkilenimi gösteren farklı hasta popölyasyonlarında bellek konsolidasyonu için yavaş dalga uykusunun rolünü ve tAAU’nun buna etkisini

gösterirken, bir başka çalışmada da DEHB'li erkek çocuklarda, geceleri frontal yavaş otDAU uygulamanın gün içindeki davranışsal inhibisyonu geliştirdiğini göstermiştir (218). Kognitif bozuklukların tedavisine yönelik bu uykuya ilgili ritmik uyarım protokollerine ek olarak, tAAU'nun terapötik potansiyeli, optik nöropatide veya tek taraflı oksipital inmeden sonra görme rehabilitasyonunda (219,220), idiyopatik servikal distonide distonik semptomların ve ağrının azaltılmasında (221) ve PH'de bozulmuş osilatuar bileşenleri modüle etmek için (222–224) başarıyla kullanılmıştır. PH tanılı bireylerde yapılan ve kapalı-döngü (close-loop) protokolü kullanan ileri düzey bir tAAU çalışmasında, kişilere motor korteksleri üzerinden kendi tremor frekanslarında tAAU uygulanmıştır ve tAAU'nun kişilerin tremor genliklerini %50 oranında azaltabildiği gösterilmiştir (225). Bunlara ek olarak, tinnitus örneğinde olduğu gibi bazı patolojilerde ise tAAU'nun tES'in diğer türlerine kıyasla daha az etkili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (226,227).

Özetle, tAAU uygulamasının patolojilerde terapötik amaçlı kullanım için umut vaad eden bir yöntem olduğu görülmektedir.



## 5. MATERYAL VE METOD

### 5.1. Çalışma 1: Sağlıklı Kişilerde Çalışma Belleği Görevi Sırasındaki Delta ve Teta EEG Yanıtları

Bu çalışmada, bir çalışma belleği görevi olan geri-sayı menzili görevi sırasında bilateral fronto-santral ve parieto-okspital alanlar üzerindeki olaya-ilişkin delta ve teta yanıtlarının gücü zaman-frekans alanında analiz edilmiştir. Bu görevde katılımcılara sırasıyla 3 basamaklı sayı menzili (3-sm) ve 5 basamaklı sayı menzili (5-sm) olmak üzere iki farklı uzunlukta sayı listeleri sunulmuştur. Her bir rakam setinden sonra, katılımcılardan rakam setlerini tersten sırayla hatırlamaları istenmiştir. Delta-teta yavaş beyin osilasyonları ile yansıtılan olası bellek kodlaması mekanizmalarını anlamak için, görevin rakamların gösterildiği sıradaki bellek kodlaması aşaması analiz edilmiştir.

Bu alt çalışma, bir sonraki alt çalışma (EEG üzerinden hesaplanmış teta tAAU'nun EEG ve bellek performansına etkileri) ile birlikte planlanmış olan ortak çalışma dizaynına sahiptir. Burada, katılımcıların, çalışma belleği görevi sırasında kaydedilen tAAU öncesi EEG verileri kullanılmıştır. Bu katılımcılar, hazırlık aşamasında, bu görevi gerçekleştirirken veya öncesinde herhangi bir nöromodülasyon uygulamasına maruz bırakılmamışlardır (hazırlık aşaması da dahil olmak üzere). Bu nedenle, mevcut EEG sonuçları izole bir EEG deneyine denktir. Bununla birlikte, daha geniş tAAU çalışma tasarımının bir parçası olarak, sayı menzili görevinden önce, katılımcılara yaklaşık bir saat boyunca nöropsikolojik test bataryası ve görsel ve işitsel bellek görevlerinin uygulandığını belirtmenin önemli olduğu düşünülmektedir.

#### 5.1.1. Örneklem

Toplam 44 (33 kadın) sağ eli, eğitilmiş (ortalama eğitim yılı (SS): 16.3 ( $\pm$ 2.7)), sağlıklı genç-yetişkin (ortalama yaş (SS): 24.4 ( $\pm$ 4.8)) katılımcı çalışmaya dahil edildi. Tüm katılımcılar normal veya düzeltilmiş-normal görüğe sahipti ve belirtilen bir işitme bozukluğu yoktu. Psikiyatrik veya nörolojik bozukluk semptomu veya öyküsü olan ve psikiyatrik veya nörolojik ilaç kullanan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi.

Katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı ve yazılı bilgilendirilmiş onamda da belirtildiği gibi katılımcılara çalışmaya katılımları karşılığında herhangi bir şey verilmedi. Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: 10840098-604.01.01-E.18575).

## **5.1.2. Veri toplama**

### **5.1.2.1. Deney & görev tasarımı ve prosedür**

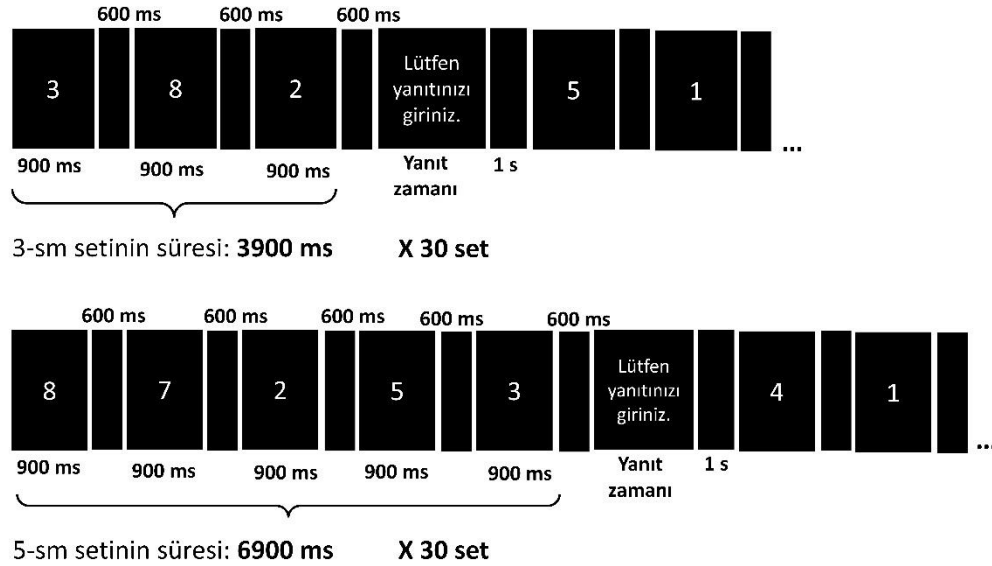
Geri-sayı menzili görevi E-prime yazılımı (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA) ile hazırlandı ve sunuldu. Bu görev, esas olarak katılımcıların çalışma belleği yeteneklerini ölçmektedir. Katılımcılara görev EEG kaydı sırasında 3 basamaklı sayı menzili (3-sm) ve 5 basamaklı sayı menzili (5-sm) olmak üzere iki farklı zorluk seviyesinde sunuldu. Bu iki seviye her zaman aynı sırada sunuldu (önce: 3 basamaklı sayı menzili ve ardından 5 basamaklı sayı menzili). Görev sırasında her zorluk seviyesinde toplam 30 farklı rakam seti katılımcılara sözde rasgele (pseudorandom) sırayla sunuldu. Görevin bellek kodlaması aşamasında, bir set için rakamlar tek tek ekranda belirmektedir. Bir setteki basamaklar arasındaki uyarım süresi sabit 900 milisaniye (ms) ve uyarılar arası aralık (interstimulus interval) sabit 600 ms olarak ayarlandı. Görevdeki Kodlama aşamasının ardından geri çağırma aşaması gelmekteydi. Setteki son rakamın ekrandan gitmesinden (offset) 600 ms sonra cevap ekranı gelmekteydi ve bu geri çağırma aşamasında katılımcıların onlara sunulmuş olan sayı menzili setini tersten bir sırayla bu cevap ekranına girmeleri gerekmekteydi. Cevabı girdikten sonra “enter” tuşuna basarak cevaplarını onayladıklarında, bu cevap ekranı kaybolmaktaydı. Aksi halde, cevap ekranı, 3 basamaklı set için maksimum 7 saniye sonra; 5 basamaklı set için 15 saniye sonra kendiliğinden kaybolmaktaydı. Cevaplama ekranının ardından, yeni sayı menzili setinin gelmesinin öncesinde 1 saniyelik siyah bir bekleme ekranı gelmekteydi. Geri-sayı menzili görevinin tasarımı Şekil 5.1’de gösterilmiştir.

Görevden önce, katılımcılara gelen uyarılara dikkat etmeleri (öğrenme/kodlama aşaması) ve her bir sayı menzili setini takiben gelecek olan cevap ekranına cevapları girebilmek için bu rakam setini ters sırada hatırlamaları (geri çağırma aşaması) talimatı verildi. Katılımcıların görevi doğru bir şekilde anlamalarını

sağlamak için görevden hemen önce 3 basamaklı geri-sayı menzili görevinin kısa bir versiyonu deneme olarak verildi. Görevin bu deneme versiyonunda, asıl görevden farklı uyarılar kullanıldı. Deneme versiyonunda toplamda 3 farklı 3-sm seti sunuldu.

Görevin “geri çağırma” aşamasında, her basamağın doğru bir şekilde cevap ekranına girildiği setler “doğru cevap” olarak kaydedildi. Her iki zorluk seviyesi için ayrı ayrı olacak şekilde; toplam doğru cevaplar 30 puan üzerinden hatırlama puanı olarak hesaplandı.

Görev sırasında sunulan rakamlar, katılımcılardan 90 cm uzağa yerleştirilmiş 60 Hz yenileme hızına sahip 47.5 x 26.8 cm boyutunda bir monitörde gösterildi. Rakamlar ekranın ortasında sunuldu. Uyarılar için yaklaşık görsel açı (visual angle) (her basamak için) yatay olarak 3 derece ve dikey olarak 3.3 derece olarak ölçüldü.

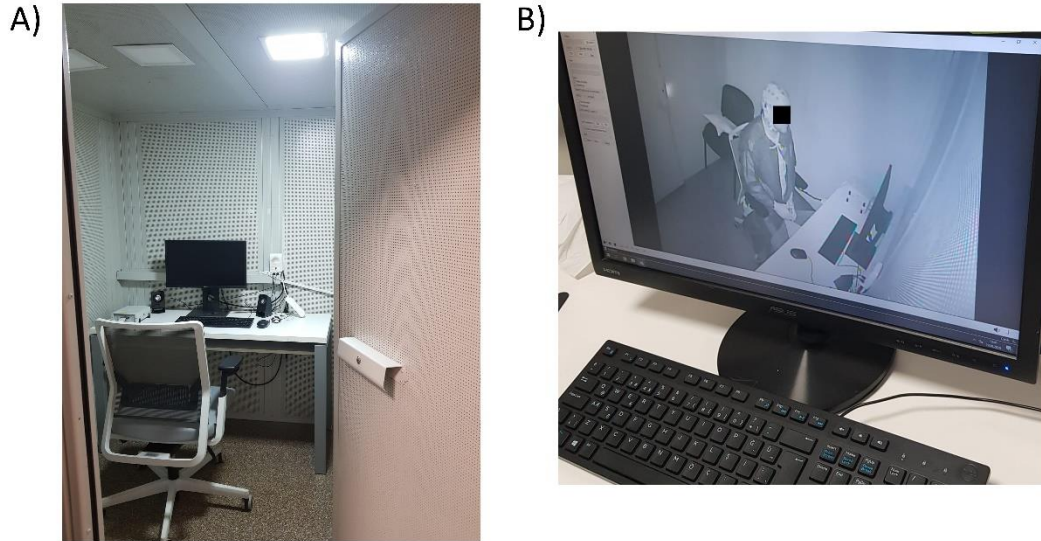


**Şekil 5.1.** Görev tasarımı. Şekilde EEG kaydı sırasında uygulanan geri-sayı menzili görevinin gösterimi verilmiştir (yukarıdaki panelde 3-sm ve aşağıdaki panelde 5-sm). sm: sayı menzili, ms: milisaniye, s: saniye.

### 5.1.2.2. EEG kaydı

EEG, Uluslararası 10–20 sistemine dayalı olarak yerleştirilmiş 32 elektrotlu “BrainCap with Multitrodes” model başlık ile (EasyCap GmbH, Almanya) Fp1, Fp2, F7 F3, Fz, F4, F8, Ft7, Fc3, Fcz, Fc4, Ft8, Cz, C3, C4, T7, T8, Tp7, Cp3, Cpz, Cp4, Tp8, P3, Pz, P4, P7, P8, O1, Oz ve O2 elektrotlarından kaydedildi. İki bağlantılı kulak

memesi elektrotu (A1 + A2) referans elektrot olarak kullanıldı. Elektrookülogram (EOG) sol gözün medial üst ve lateral orbital kenarında kaydedildi. Tüm elektrotların empedansı yaklaşık 10 k $\Omega$ 'un altında tutuldu. EEG, BrainAmp MR plus 32 kanallı DC sistem cihazı (Brain Product GmbH, Almanya) aracılığıyla 0.01–250 Hz bant limitleri ile amplifiye edildi ve çevrimiçi olarak 500 Hz örnekleme hızıyla dijitalleştirildi. EEG kayıtları, loş aydınlatılmış, ses ve ışıktan izole, Faraday kafes içerisinde gerçekleştirildi (Şekil 5.2). Katılımcılar EEG çekimi boyunca, Faraday kafes içerisine yerleştirilmiş, kayıt yapmayan bir kamera aracılığıyla Faraday kafes dışındaki bir monitör üzerinden izlenmiştir (Şekil 5.2). Bu durum ile ilgili katılımcılar öncesinde bilgilendirilmiştir.



**Şekil 5.2.** A) EEG çekimlerinin gerçekleştirildiği Faraday Kafes. B) EEG çekimi boyunca katılımcıların izlendiği monitör.

### 5.1.3. Verilerin değerlendirilmesi

#### 5.1.3.1. EEG analizi

Olaya-ilişkin EEG verilerinin ön işleme adımları ve ileri analizleri Brain Vision Analyzer (BVA) yazılımında gerçekleştirildi. Olaya-ilişkin EEG verileri için ön işleme adımları şu şekildedir: I) veriler 0.1 Hz ila 60 Hz arasında filtrelendi II) göz hareketleriyle ilgili artefaktları gidermek için bağımsız bileşen analizi uygulandı, III) veriler, 3-sm için; 5.5 saniye (uyarandan 1 saniye önce ve 4.5 saniye sonra) ve 5-sm

için; 8.5 saniye (uyarandan 1 saniye önce ve 7.5 saniye sonra) olarak segmentlere ayrıldı, IV) segmente edilmiş veriler üzerinde manuel olarak artefakt temizleme işlemi gerçekleştirildi.

Bellek süreçlerinde frontal ve santral alanların önemi gösterilirken (bakınız; (228,229), sayı algısında parietal ve oksipital alanların önemi literatürden bilinmektedir (bakınız; (230,231). Bu nedenle, EEG verisinin analizi için anterior (fronto-santral) ve posterior (parieto-oksipital) elektrot grupları belirlendi. Buna göre, EEG analizi, 8 elektrot ile fronto-santral (F3, F4, C3, C4) ve parieto-oksipital (P7, P8, O1, O2) olmak üzere iki bölge üzerinde yürütüldü.

Ön işleme yapılmış olan EEG verilerine, zaman-frekans alanında olaya-ilişkin güç analizi olarak Morlet Dalgacık Dönüşümü (Morlet Wavelet Transform) uygulandı. Analizin parametreleri şu şekildedir; 1-15 Hz frekans aralığı için Gabor normalize kompleks Morlet Dalgacık Dönüşümü (DD) 4 döngü (cycle) dalgacık genişliğinde uygulandı. Frekans adımı (frequency step), logaritmik katman adımında (logarithmic layer step) 60 olarak ayarlandı. Analiz, hem 3-sm hem de 5-sm görevleri için ayrı ayrı yapılmıştır (sırasıyla 5.5 ve 8.5 saniye uzunluğunda olan segmentler üzerinden).

Olaya-ilişkin güç analizinde, temel aktiviteye (baseline activity) göre spektral güç değişikliklerini görmek için, -500 ms ila -200 ms arasındaki zaman penceresindeki uyaran öncesi aktivite, uyaran sonrası yanıtta çıkarıldı. Normalizasyon olarak değerler desibel (dB) ölçeğine dönüştürüldü. Olaya-ilişkin gücü hesaplarken toplam güce (uyarılmış + indüklenmiş güç) (total power (evoked+induced power)) ulaşmak için, DD öncelikle her bir segmente ayrı ayrı uygulanmış ardından DD'nin uygulandığı bu segmentlerin ortalaması alındı.

Çalışmada kullanılan geri-sayı menzili görevi sırasında sunulan her bir rakamın uyarım süresi 900 ms idi ve bir sayı menzili setinde sunulan rakamlar arasındaki süre 600 ms idi (görev tasarımının ayrıntıları için bakınız; “5.1.2.1. Deney tasarımı ve prosedür” bölümü). Dalgacık dönüşümü analizi ise bir set içinde sunulan her rakam için ayrı ayrı değil, bir sayı menzili seti için uygulandı. Yani 3-sm seti için 5.5 saniyelik zaman penceresi ve 5-sm seti için 8.5 saniyelik zaman penceresi analiz için kullanıldı. Her bir rakam için, olaya-ilişkin delta ve teta yanıt değerlerini elde etmek için belirlenen “zaman” ve “frekans” (Delta:1-3.5 Hz ve teta: 4-8 Hz) penceresindeki değerlerin ortalaması alındı. Belirlenen zaman penceresi, bir sette sunulan her bir

rakam için şu şekildedir: Rakamın sunulduğu andan (onset), sunulan rakamın ekrandan gittiği ana (offset) kadar olan süre içinde; delta için 20-700 ms ve teta için 50-250 ms. Belirtilen zaman ve frekans penceresindeki değerlerin toplamı, bu zaman-frekans aralığındaki toplam veri noktası sayısına bölünerek ortalama değerler elde edildi (noktaların ortalaması normalizasyonu (point mean normalization)) ve bu değerler istatistiksel analizlerde kullanıldı.

#### 5.1.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistic 22 (IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD), R (Foundation for Statistical Computing, Viyana, Avusturya) ve Jamovi (The jamovi project, 2021) yazılımları ile gerçekleştirildi.

Delta olaya-ilişkin güç analizinin istatistiksel analizinde, “seri konum etkisini” test etmek için, bir sette sunulan rakamların “pozisyonları”, lokasyon ve hemisfer faktörlerinin yanı sıra grup-içi faktör olarak eklendi. Böylelikle, üç yönlü (2x2x3) tekrarlı ölçümler ANOVA tasarımı kullanıldı. Lokasyon (fronto-santral, parieto-okspital), hemisfer (Sağ, Sol) ve pozisyon (İlk, Orta(lar), Son) ANOVA tasarımıdaki grup-içi faktörlerdir. 5-sm görevinde, konum faktörünün “ortalar” düzeyi için ikinci ve üçüncü rakama verilen delta yanıtlarının ortalaması alındı.

Teta olaya-ilişkin güç analizinin istatistiksel analizinde, yalnızca seçilen lokasyon ve hemisferler üzerindeki topografik dağılımı görmek için tekrarlı ölçümler ANOVA gerçekleştirildi. Bu nedenle burada, 2x2 tekrarlı ölçümler ANOVA tasarımı kullanıldı. Lokasyon (fronto-santral, parieto-okspital) ve hemisfer (Sağ, Sol) ANOVA tasarımıdaki grup-içi faktörlerdir. Ek olarak, bellek kodlaması sırasında olaya-ilişkin teta yanıtlarına yansımaları olası bir “gruplama” (chunking) stratejisini test etmek için, MATLAB (Mathworks Inc, ABD) üzerinden bir serideki maksimum değişikliğin meydana geldiği noktaların tespiti için kullanılan findchangepts algoritması kullanıldı (Killick ve diğerleri, 2012; Lavielle, 2005). Algoritma, sinyal boyunca ani değişimin nerede meydana geldiğini bulmaktadır. Bu fonksiyon burada, karekök ortalaması düzeyindeki değişikliklerin en belirgin olduğu noktaları, dört noktaya kadar (görev bir sette 5 ögeye sahip olduğundan değişimin beklendiği 4 olası nokta vardır) bulmak için kullanıldı. Ardından, tespit edilen değişim noktalarının olası dört değişim noktası arasındaki dağılımını istatistiksel olarak test etmek için Ki-Kare testi kullanıldı. Bu,

katılımcılar arasında, olaya-ilişkin güçteki değişimin en belirgin olduğu nokta için istatistiksel olarak anlamlı bir dağılım olup olmadığını ortaya çıkaracaktır (sıfır hipotezi; tüm değişim noktaları eşit derecede olasıdır, dağılımlar arasında fark yoktur). Değişim noktası bulma algoritmasının sonuçları, değişimin rakam seti boyunca nerede olduğunu görmemizi sağlar; ancak değişimlerin yönünü göstermez ve değişim her iki yönde de olmuş olabilir. Bu nedenle, değişim noktası analizini takiben, pozisyonlar arasındaki güç değişiminin yönünü incelemek için pozisyon grup-İçi faktörü (birinci, ikinci, üçüncü, dördüncü, son) için tekrarlı ölçümler ANOVA yapıldı.

Olası bir EEG-davranış ilişkisini test etmek için davranış puanları ile EEG verileri arasında iki değişkenli doğrusal korelasyon (Pearson korelasyonu, 2-kuyruklu) analizi kullanıldı. Davranışsal veri olarak, 3-sm görev puanlarında, görevin kolaylığından dolayı yeterli varyasyon olmadığı için korelasyon analizinde sadece 5-sm görev puanları kullanıldı. EEG verisi olarak, bir setteki rakamlara verilen her yanıtın delta ve teta ortalama güç değerleri fronto-central ve parieto-okspital alanlar için ayrı ayrı kullanıldı.

İstatistik analizler için anlamlılık eşiği  $p < 0.05$  olarak belirlendi. ANOVA analizi için rapor edilen p değerleri Greenhouse Geisser düzeltilmiş değerlerdir. Post hoc karşılaştırmalar için Holm düzeltmesi uygulanmış p değerleri rapor edildi.

## **5.2. Çalışma 2: Sağlıklı Kişilerde Teta TAAU'nun Bellek Süreçleri ve Teta Beyin Osilasyonlarına Etkileri**

Bu çalışmada, nöromodülasyonun uyarım süresinin ötesinde bellek performansını artırabilmek hedefiyle, bireysel teta frekansını (BTF) "yavaşlatmayı" amaçlayan bir tAAU protokolünün potansiyel ardıl etkileri değerlendirilmiştir. Ayrıca, teta osilasyonlarına odaklanılarak hem dinlenme durumu EEG'si hem de bellek görevi sırasındaki olaya-ilişkin EEG üzerindeki tAAU ardıl etkileri incelenmiştir. Bu doğrultuda, deneysel olarak teta frekansını yavaşlatmak ve böylece bellek performansını artırmak için BTF'den 1 Hz daha yavaş tAAU (BTF-1) çalışmanın asıl deney grubunu oluşturmuştur. Denekler arası bir tasarımla, katılımcılar rastgele üç uyarılma koşuluna atanmıştır: i) BTF'de tAAU (frekansta değişikliği yok, ancak etkili teta sürüklenmesi için bireysel olarak kalibre edilmiş optimal tepe frekansında uyarım), ii) BTF-1'de tAAU (BTF'yi yavaşlatmak için, frekans değiştirme var ancak

sürüklenme yok veya daha az) ve Sham tAAU (frekans değişikliği yok, sürüklenme yok). TAAU, bellek ve öğrenme işlevlerinin altında yatan nöral ağların bir bileşeni olduğu düşünölen sol frontoparietal ağ üzerinden uygulanmıştır (bakınız; (114,174,177,204,232–234). Teta tAAU'nun ardıl etkilerinin araştırılması amaçlandığı için, tAAU dinlenme durumunda (20 dakika) uygulanmıştır ve bellek/öğrenme görevleri ve EEG ölçümleri uyarımdan önce ve sonra kaydedilmiştir.

### **5.2.1. Örneklem**

Çalışma, tek kör, gruplar-arası, randomize kontrollü bir çalışma olarak tasarlandı. Toplam 46 sağ elini kullanan, eğitimli, sağlıklı genç-yetişkin katılımcı dahil edildi ve rastgele üç gruptan birine atandı: BTF grubu (N=15, 13 kadın, ortalama eğitim yılı (SS): 14.4 ( $\pm$  1.76), yaş ortalaması (SS): 20.87 ( $\pm$  1.99)), BTF-1 grubu (N=16, 12 kadın, ortalama eğitim yılı (SS): 17.63 ( $\pm$  2.9), yaş ortalaması (SS): 27.13 ( $\pm$  5.57)) ve sham grup (N=15, 10 kadın, ortalama eğitim yılı (SS): 17.13 ( $\pm$  2.2), ortalama yaş (SS): 25.27 ( $\pm$  3.41)). Katılımcıların gruplara atanmasında, basit rasgele örnekleme yöntemlerinden birisi olan, katılımcıların demografikleri göz önüne alınarak (örneğin; cinsiyet) eşleştirilmiş gruplar tasarımı kullanıldı. Tüm katılımcılar normal veya düzeltilmiş-normal görüşe sahipti ve belirtilen bir işitme bozukluğu yoktu. Psikiyatrik veya nörolojik bozukluk semptomu veya öyküsü olan ve psikiyatrik veya nörolojik ilaç kullanan katılımcılar çalışmaya dahil edilmedi. Hiçbir katılımcı elektrik uyarım ve uygulanan görevler açısından öncesinde bir deneyime sahip değildi.

Katılımcılardan yazılı bilgilendirilmiş onam alındı ve yazılı bilgilendirilmiş onamda da belirtildiği gibi katılımcılara çalışmaya katılımları karşılığında herhangi bir şey verilmedi. Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Çalışmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: 10840098-604.01.01-E.18575).

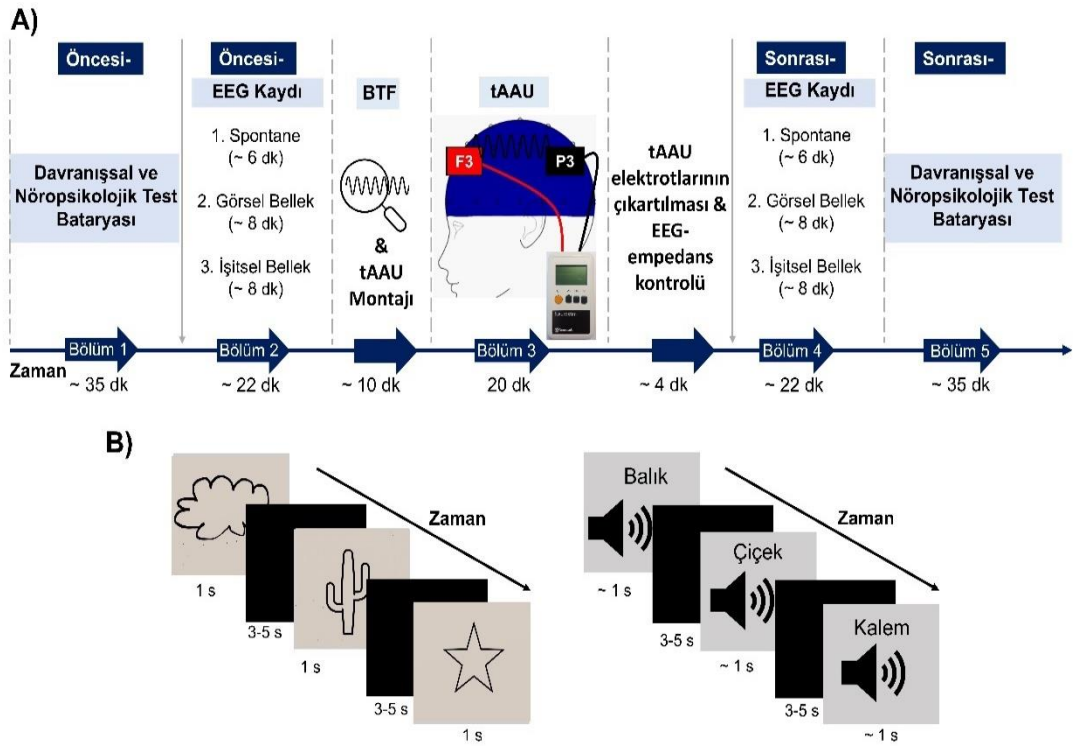
### **5.2.2. Veri toplama**

#### **5.2.2.1. Deney tasarımı ve prosedür**

Çalışmadaki katılımcılar üç gruba ayrıldı: 1) BTF (bireysel teta frekansında tAAU uygulanan), 2) BTF-1 (BTF-1 Hertz'de tAAU uygulanan), 3) sham (plasebo



tAAU). Her katılımcının tüm uygulama ve ölçümleri tek bir oturumda gerçekleştirildi. Şekil 5.3'de görüldüğü gibi deney prosedürü bir oturum için toplamda 5 bölümden oluşmaktaydı. *İlk olarak*, bir dizi davranışsal ve nöropsikolojik test bataryası ile, dikkat, öğrenme ve bellek süreçleri değerlendirildi. *İkincisi*, öncesi-EEG 3 ayrı bölüm şeklinde kaydedildi: i) spontane (dinlenme durumunda) EEG, yaklaşık 6 dakika (3 dakika gözler kapalı, 3 dakika gözler açık), ii) görsel bellek görevi sırasında, iii) işitsel bellek görevi sırasında. Katılımcıların gözleri açık spontane EEG'sinden bireysel teta frekansları (BTF) belirlendi (detaylar için bakınız; "TAAU" bölümü). *Üçüncüsü*, 20 dakika boyunca tAAU/sham tAAU uygulandı. TAAU sırasında kişilere hiçbir görev yaptırılmadı, katılımcılardan rahatlama ve gözlerini açık tutmaları istendi. *Dördüncüsü*, EEG kayıtları tekrarlandı ("sonrası-EEG"). Ve son olarak, *beşinci* bölüm, tAAU öncesi uygulanmış olan davranışsal ve nöropsikolojik test bataryası yeni uyarılarla tekrar uygulandı. Örneğin, öncesi uygulanan bellek testindeki öğeler sonrası testlerde tekrar edilmemiştir başka öğelerle hazırlanmış olan "b form"ları kullanıldı. Potansiyel sıralama etkisinden (order effect) kaçınmak için, uygulanan testlerin ve nöropsikolojik bataryanın öncesi ve sonrası versiyonları, katılımcılar arasında denk tutuldu (counterbalanced).



**Şekil 5.3.** Deneysel tasarım ve görev prosedürü. A) Deney tasarımı. "Bölüm"ler her bir deneysel aşamayı belirtmektedir. Yatay koyu mavi ok, bölümlerin zaman-yönünü

ve uygulama sırasını dakika cinsinden süreleriyle göstermektedir. Dikey gri oklar, bölüm içinde belirtilen numaralı ölçümlerin uygulama sırasını göstermektedir. B) EEG kayıtları sırasında uygulanan görsel\* (solda) ve işitsel (sağda) bellek görevlerinin gösterimleri sunulmuştur. \*verilen şematik görüntüler, Boston adlandırma testindeki gerçek resimler değildir. tAAU: transkraniyal alternatif akım uyarımı, BTF: bireysel teta frekansı, dk: dakika, s: saniye.

### **5.2.2.2. Davranışsal ve nöropsikolojik değerlendirme**

Wechsler Yetişkin Zekâ Ölçeği'nin iki alt testi; sayı menzili ve harf-sayı dizileme testleri (235), Öktem sözel bellek süreçleri testi (SBST) (236) ve Rey karmaşık figür testi (RCFT) (237,238) nöropsikolojik değerlendirme kapsamında katılımcılara tAAU öncesi ve sonrası uygulandı. İleri-sayı menzili testi, esas olarak sözel dikkatin değerlendirilmesi için kullanılırken, harf-sayı dizileme testi, çalışma belleğini ölçmektedir.

SBST, bireylerin sözel bellek süreçlerini ölçmek için yaygın olarak kullanılan bir testtir. Test, sözel kısa süreli bellek (maksimum puan: 15), uzun süreli bellek (maksimum puan: 15), öğrenme (maksimum puan: 150) gibi sözel bellek süreçleriyle ilgili birçok bileşeni değerlendirme fırsatı sunmaktadır.

RCFT, bireylerin görsel-mekansal yapılandırma becerilerini ve görsel bellek süreçlerini ölçmek için kullanılmaktadır. Test, kopyalama, anlık hatırlama ve gecikmeli hatırlama bölümlerinden oluşmaktadır (tüm bölümler için maksimum puan: 36).

Ek olarak, deneye başlamadan önce, katılımcılardan tAAU uygulamasının etkisine olan inançlarını (0 ile 10 arasında) derecelendirmeleri istendi. 0'a yakın puanlar daha düşük inancı gösterirken, 10'a yakın değerler tAAU'nun etkinliğine yüksek inancı gösterir. Bu şekilde, katılımcıların tAAU etkinliği hakkındaki genel kanaatleri/şüpheleri ölçüldü. Deneyden sonra, katılımcılara, aldıkları tAAU'nun gerçek mi yoksa plasebo mu (veya "bilmiyorum") olduğunu düşündükleri soruldu. Uygulamanın olası yan etkileri (örneğin kaşıntı), 7 maddeden oluşan 4 puanlık Likert yan etkiler anketi ile değerlendirildi. Bu anketteki 7 madde şu şekildedir: kaşıntı, ağrı, yanma, sıcaklık, metalik/demir tadı, yorgunluk, uyanıklık. Her madde "hiç" ve "güçlü" yanıtlarını işaret eden 1 ile 4 arasında derecelendirildi. İstatistiksel grup karşılaştırması için, her bir maddeye verilen yanıt puanları toplanarak tek bir "yan etki puanı" olarak hesaplandı.

### 5.2.2.3. Görev tasarımı ve prosedürü

EEG kaydı sırasında uygulanan görsel ve işitsel bellek görevleri, E-prime yazılımı (Psychology Software Tools Inc., Pittsburgh, PA) kullanılarak hazırlandı ve sunuldu. Bu görevler birer “sonraki bellek” paradigmaları'dır. Sonraki bellek görevleri, akılda tutulmaya çalışılan öğelerin sonraki başarılı geri çağırılması ile ilişkili olan, epizodik öğrenme/kodlama sırasında kaydedilen, beyin aktivitesini değerlendirmek için kullanılmaktadır (117,239,240). Boston Adlandırma Testindeki (241) resimler (siyah beyaz çizimler) görsel bellek görevi için uyarıcı olarak kullanıldı. Görsel bellek görevinde, bellek kodlaması sırasında, bir dizi nesne görüntüsü katılımcılara sunuldu. İşitsel bellek görevinde ise, SBST'den (nöropsikolojik batarya kapsamında uygulanan formundan farklı bir form) seçilen kelimeler, izole bir odada seslendirilerek kaydedildi, Audacity yazılımı (Audacity(R)) kullanılarak desibel ve zaman açısından dengelendi ve işitsel bellek görevinde bu nesne adlarının ses kayıtları uyarıcı olarak sunuldu.

Her iki görevde de bellek kodlaması aşamasını geri çağırma aşaması izledi. EEG sadece kodlama aşamasında kaydedildi. Görsel uyarıcıların uyarıcı süresi 1 saniyeydi ve işitsel uyarıcı süreleri de mümkün olduğunca bir saniyeye yakın tutulmaya çalışıldı. Uyarıcılar arasındaki süre 3 ila 5 saniye arasında rastgele değişmekteydi (bkz. Şekil 5.3). Her görev için, toplamda 75 uyarıcıya denk gelecek şekilde, 3 tekrarla 25 farklı uyarıcı sunuldu. Her görevde önce 25 maddelik dizinin tamamı sunuldu ve daha sonra her 2 tekrar için değiştirilmiş sıralarda rastgele bir şekilde sunuldu, ancak maddelerin sunum sırası katılımcılar arasında sabit tutuldu (sözde rasgele (pseudorandom)). Görsel uyarıcılar, 90 cm görüş mesafesine yerleştirilmiş 60 Hz yenileme hızına sahip 47.5 x 26.8 cm boyutunda bir monitörde tam ekran modunda gösterildi. Uyarıcıların görsel açısı yatay olarak yaklaşık 19 derece ve dikey olarak 16 derece olarak ölçüldü.

Her görevden önce, katılımcılardan sunulacak olan uyarıcı setine dikkat etmeleri (kodlama aşaması) ve daha sonra hatırlamak için akıllarında tutmaya çalışmaları istendi. Her görevden hemen sonra katılımcılardan hangi öğeleri hatırladıklarını söylemeleri istendi ve işitsel ve görsel bellek kendiliğinden geri çağırma (hatırlama) puanları elde edildi (başarıyla hatırlanan madde sayısı). Katılımcıların görevleri anladığından emin olmak için, her bir bellek görevinden önce, sözde rastgele sırada 2

tekrarla gelen 3 farklı uyarandan oluşan (gerçek görevde kullanılan uyarılardan farklı uyarılarla) bir örnek oluşturuldu. Bu örnek, yalnızca görevlerin katılımcılara ilk kez tanıtıldığı 'tAAU öncesi' görev bölümünde kullanıldı.

### **5.2.2.3. EEG kaydı**

EEG, Uluslararası 10–20 sistemine dayalı olarak yerleştirilmiş 32 elektrotlu “BrainCap with Multitrodes” model başlık ile (EasyCap GmbH, Almanya) Fp1, Fp2, F7 F3, Fz, F4, F8, Ft7, Fc3, Fcz, Fc4, Ft8, Cz, C3, C4, T7, T8, Tp7, Cp3, Cpz, Cp4, Tp8, P3, Pz, P4, P7, P8, O1, Oz ve O2 elektrotlarından kaydedildi. İki bağlantılı kulak memesi elektrotu (A1 + A2) referans elektrot olarak kullanıldı. EOG sol gözün medial üst ve lateral orbital kenarında kaydedilmiştir. Tüm elektrotların empedansı yaklaşık 10 k $\Omega$ 'un altında tutuldu. EEG, BrainAmp MR plus 32 kanallı DC sistem cihazı (Brain Product GmbH, Almanya) aracılığıyla 0.01–250 Hz bant limitleri ile amplifiye edildi ve çevrimiçi olarak 500 Hz örnekleme hızıyla dijitalleştirildi. EEG kayıtları, loş aydınlatılmış, ses ve ışıktan izole, Faraday kafes içerisinde gerçekleştirildi (Şekil 5.2). Katılımcılar EEG çekimi boyunca, Faraday kafes içerisine yerleştirilmiş, kayıt yapmayan bir kamera aracılığıyla Faraday kafes dışındaki bir monitör üzerinden izlenmiştir (Şekil 5.2). Bu durum ile ilgili katılımcılar öncesinde bilgilendirilmiştir.

### **5.2.3. TAAU**

Maksimum 1.5 miliAmper (mA) (tepeden tepeye) uyarım yoğunluğuna sahip tAAU, dinlenme durumu sırasında, Neurostim cihazı (Neurosoft, Ivanovo, Rusya) ile 3 saniye artış ve 3 saniye azalış periyotları dahil olmak üzere 20 dakika boyunca uygulandı. Fosfen gördüğünü veya 1.5 mA uyarım yoğunluğundan rahatsızlık duyduğunu bildiren katılımcılarda, uyarımın yoğunluğu, katılımcının fosfenleri görmediği ve rahat hissettiği en yüksek uyarım yoğunluğuna düşürüldü. Uyarım yoğunluğu aktif tAAU grupları arasında anlamlı farklılık göstermedi (BTF: min/max/ortalama/ss: 1.2/1.5/1.45/0.1, BTF-1: min/max/ortalama/ss: 0.85/1.5/1.38/0.19). Sham grupta da tAAU uygulaması BTF frekansında ve 20 dakika idi, ancak 0.2 mA akım yoğunluğunda uygulandı. Bu yoğunluktaki akım, nöral aktivite üzerinde hiçbir etki oluşturmadığı, ancak aktif tAAU'ya benzer bir cilt hissi oluşturabildiği için literatürde sham prosedür olarak kullanılmaktadır (4,177). İki adet,

saf suya batırılmış basit sünger elektrot (7x5 cm), bellek işlevlerinde önemli bir role sahip olduğu gösterilen sol frontoparietal ağı (114,174,177,232–234) yaygın olarak modüle etmek için F3 ve P3 konumlarına yerleştirildi. Elektrot yerleri bir EEG başlığı kullanılarak saçlı deri üzerine işaretlendi ve uyarım elektrotları, öncesi-EEG kaydından sonra başlığın hemen altına işaretlenmiş alana yerleştirildi ve 20 dakikalık uyarımdan sonra dikkatlice çıkartıldı. tAAU elektrotları çıkarıldıktan sonra, EEG elektrotlarının empedans değerleri tekrar kontrol edildi ve empedansı artmış elektrotlar var ise bunlar düzeltildi. Bu işlem yaklaşık 4 dakika sürdü. tAAU elektrotlarının empedans değerleri 10 kOm'un altında tutuldu. Uygulama frekansı gruplar için BTF üzerinden belirlendi (BTF ile aynı ya da BTF'den 1 Hz düşük). BTF hesaplanırken, Brain Vision Analyzer yazılımı (BVA) (BrainVision LLC, Morrisville, Kuzey Carolina, Amerika Birleşik Devletleri) kullanılarak, gözler açık spontane EEG üzerinden gerçekleştirilen global güç spektrumu baz alındı. BTF'yi belirlemek için kullanılan adımlar şu şekilde idi; önceden işlenmiş (temizlenmiş ve segmente edilmiş) veriler üzerinden her segment için Hızlı Fourier Dönüşümü (HFD) (Hanning penceresi, sıfır dolgulu, 0.1 Hz frekans çözünürlüğü) ile güç spektrumları elde edildi ve ardından HFD uygulanmış segmentlerin ortalaması alındı. BTF, tüm EEG elektrotlarının ortalama güç spektrumunda (göz hareketlerine duyarlı oldukları için Fp1 ve Fp2 hariç) teta aralığında (4 ila 7 Hz) maksimum güce sahip frekans olarak belirlendi. Güç spektrumundaki maksimum teta her zaman BTF olarak seçildi. BTF gruplar arasında farklılık göstermemekteydi (BTF grubu: ortalama/ss:  $5.03 \pm 1.01$  Hz, BTF-1 grubu: ortalama/ss:  $4.97 \pm 1.02$  Hz, Sham grup: ortalama/ss:  $5 \pm 0.99$  Hz).

#### **5.2.4. Verilerin değerlendirilmesi**

##### **5.2.4.1. Spontane EEG**

Spontane EEG verilerinin ön işleme adımları Brain Vision Analyzer'da gerçekleştirildi. Ön işleme adımları şu şekilde idi: I) Gözler açık durumdaki 3 dakikalık sürekli (continuous) spontane EEG verileri 0.1 Hz ila 60 Hz arasında filtrelendi, II) veriler 1 saniyelik uzunluktaki segmentlere ayrıldı, III) segmente edilmiş veriler üzerinden manuel artefakt temizliği yapıldı.

Ön işleme yapılmış (temizlenmiş ve segmente edilmiş) veriler, spontane EEG güç analizi için FieldTrip Toolbox'a (242) aktarıldı. Bireysel teta frekans aralığında (katılımcıların uyarım frekansları üzerinden hesaplanan) spontane EEG verilerinin frekans alanı güç spektrumu analizi, Hanning taper kullanılarak HFD ile gerçekleştirildi. 0.1 Hz frekans çözünürlüğünü elde etmek için, segmentlere sıfır dolgusu (zero-padding) uygulandı. Her katılımcı için güç değerleri, tAAU uyarım frekanslarının etrafındaki 3 Hz'lik (uyarım frekansı +/- 1.5 Hz) bir pencerede toplam değer hesaplanarak elde edildi ve değerler istatistiksel analiz için dışa aktarıldı. Toplanan güç değerlerine ek olarak, aynı frekans aralığındaki maksimum tepe frekansları da istatistik analizde kullanılmak üzere dışa aktarıldı.

TAAU'nun uyarım elektrotlarının yerleştirildiği F3 ve P3 elektrotları arasındaki teta (4-7 Hz) spontane EEG koherans analizi, BVA kullanılarak frekans alanında HFD (Hanning penceresi, sıfır dolgulu, 0.1 Hz frekans çözünürlüğü) üzerinden gerçekleştirildi. Olası oylumsal iletim (volume conduction) etkisini azaltmak için koherans analizini hesaplamadan önce HFD'ye uzamsal bir filtre görevi gören akım kaynak yoğunluğu analizi (Current source density (CSD)) uygulandı (CSD parametreleri: Order of Splines: 4, Maximal Degree of Legendre Polynomials: 10, Default Lambda was used: 1E-05).

#### **5.2.4.2. Olaya-ilişkin EEG**

Olaya-ilişkin EEG verilerinin ön işleme adımları ve ileri analizleri BVA'da gerçekleştirildi. Olaya-ilişkin EEG verileri için ön işleme adımları şu şekilde idi: I) EEG verilerinin örneklem hızı 256 Hz'e düşürüldü, II) veriler 0.1 Hz ila 60 Hz arasında filtrelendi, III) göz hareketleriyle ilgili artefaktları gidermek için bağımsız bileşen analizi uygulandı, IV) veriler, hatırlanan ve unutulmuş öğeler için ayrı ayrı olacak şekilde 6 saniyelik segmentlere ayrıldı (uyarandan 3 saniye önce ve 3 saniye sonra), V) segmente edilmiş veriler üzerinden manuel artefakt temizleme gerçekleştirilmiştir, VI) veriler zaman-frekans analizleri için 2 saniyelik pencerelere kısaltılarak tekrar segmente edildi (uyarandan 1 saniye önce ve 1 saniye sonra).

Olaya-ilişkin tüm analizler, teta tAAU'nun olaya-ilişkin EEG aktivitesi üzerindeki etkisini karşılaştırabilmek için hem hatırlanan hem de unutulmuş öğeler için ayrı ayrı yapıldı. Zaman-frekans alanındaki olaya-ilişkin analizler, teta (4-7 Hz)

frekans aralığı için 3 döngü dalgacık genişliğine sahip Gabor normalize kompleks Morlet Dalgacık Dönüşümü (DD) kullanılarak gerçekleştirildi. Frekans adımı, logaritmik katman adımlarıyla 60'a ayarlandı.

Olaya-ilişkin güç analizinde, temel aktiviteye (baseline activity) göre spektral güç değişikliklerini görmek için, -500 ms ila -300 ms arasındaki zaman penceresindeki uyaran öncesi aktivite, uyaran sonrası yanıtta çıkarıldı. Normalizasyon olarak değerler desibel (dB) ölçeğine dönüştürüldü. Olaya-ilişkin gücü hesaplanırken toplam güce (uyarılmış + indüklenmiş güç) (total power (evoked+induced power)) ulaşmak için, DD öncelikle her bir segmente ayrı ayrı uygulanarak, DD'nin uygulandığı bu segmentlerin ortalaması alındı.

Aşağıda belirtilen olaya-ilişkin bağlantısallık analizleri için, segmente edilmiş veriye, DD uygulanmadan önce, olası oysumsal iletim etkisini azaltmak amacıyla CSD uygulandı (CSD parametreleri: Order of Splines: 4, Maximal Degree of Legendre Polynomials: 10, Default Lambda was used: 1E-05). CSD'den sonra, olaya-ilişkin bağlantısallık analizleri için DD uygulandı.

Bu çalışmada kullanılan zaman-frekans alanındaki olaya-ilişkin güç tabanlı bağlantısallık analizi, uyaranlar boyunca, belirlenen kanal çiftleri arasındaki benzerliği ölçmektedir. Bu yöntemde, yüksek benzerliğe sahip kaynaklar/kanallar 1'e yakın değerler verirken, düşük benzerlik 0'a yakın değerlerle temsil edilmektedir. Olaya-ilişkin güç tabanlı bağlantısallık analizi için gerçekleştirilen DD analizinin çıktı (output) değerleri "Dalgacık Katsayıları - Karmaşık Değerler [ $\mu$ V]" ("Wavelet Coefficients - Complex Values [ $\mu$ V]") şeklinde seçildi. Daha sonra koherans vektörünün büyüklüğünün karesi (Magnitude-squared Coherence, MSC) hesaplaması uygulandı. Olaya-ilişkin güç tabanlı bağlantısallık analizi, tAAU uyarım elektrotlarının yerleştirildiği F3 ve P3 elektrotları arasında hesaplandı.

Bu çalışmada kullanılan Faz Kilitleme Değeri (Phase Locking Value (PLV)), Lachaux ve arkadaşlarının (1999) çalışmasına dayanan zaman-frekans alanında faz tabanlı bir bağlantısallık ölçümüdür ve uyaranlar boyunca karmaşık dalgacık fazları arasındaki korelasyonu hesaplayarak iki kanalın faz-gecikmesi (phase-lag) tutarlılığını göstermektedir (89). Bu yöntemde, iki kanal arasındaki faz farkı zaman içinde sabitse, iki kanalın iyi senkronize olduğu sonucuna varılabilmekte ve bu da PLV'nin 1'e yaklaşmasına neden olmaktadır. Faz farkı tutarsızsa, düşük senkronizasyona sahip iki

kanal olarak yorumlanabilmekte ve PLV 0'a yaklaşmaktadır. PLV analizi için gerçekleştirilen DD analizinin çıktı değerleri "Dalgacık Fazı - Kompleks Değerler" olarak seçildi, daha sonra normalize edilmiş korelasyon ölçümleri uygulandı ve sonuçlar düzeltildi (rectified). PLV, tAAU uyarım elektrotlarının yerleştirildiği F3 ve P3 elektrotları arasında hesaplandı.

Zaman-frekans analizlerinde, uyarın sonrası 50 ms ile 300 ms arası zaman penceresindeki değerlerin toplamı, bu zaman-frekans aralığındaki toplam veri noktası sayısına bölünerek ortalama değerler elde edildi (noktaların ortalaması normalizasyonu (point mean normalization)) ve bu değerler istatistiksel analizlerde kullanıldı.

Kutu grafikleri kullanılarak çeyrek değerler aralığı (IQR: interquartile range) yöntemine göre aşırı değerler belirlendi ve veri setinden çıkarıldı. Veri kümesinden yalnızca aşırı uç değerler çıkarıldı. Q1-3 IQR'nin altına düşen veya Q3+3 IQR'nin üzerine düşen veri noktaları aşırı değerler olarak kabul edildi. Hem olaya-ilişkin hem de spontane EEG verileri, fark skorları üzerinden (post-EEG – pre-EEG değerleri) aşırı değerler için kontrol edildi ve aşırı değer varsa, bunlar istatistik analizlerden çıkartıldı. Çıkartılan aşırı değerler (eğer varsa), her analiz için “bulgular” bölümünde raporlandı.

### **5.2.5. İstatistiksel analiz**

İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistic 22 (IBM Corp., Armonk, N.Y., ABD) ve Jamovi (The jamovi project, 2021) yazılımları ile gerçekleştirildi.

Ki-Kare ve Kruskal Wallis testleri, tAAU ile ilişkili ölçeklerin puanlarının istatistiksel analizlerinde kullanıldı.

Davranışsal verilerin istatistiksel analizi için, Tekrarlı Ölçümler ANOVA, uygulanan her test/görev için ayrı ayrı 3'e 2 karışık tasarım (mixed design) ile gerçekleştirildi. Bu tasarımda zaman (tAAU-öncesi, tAAU-sonrası) grup-içi faktör olarak ve grup (BTF grubu, BTF-1 grubu, Sham grup) gruplar-arası faktör olarak eklendi.

Spontane EEG'nin istatistiksel analizi ve olaya-ilişkin güç analizi için iki analiz seti gerçekleştirildi. İlk sette, kaydedilen ana kortikal alanlar üzerindeki olası tAAU etkisini görmek için ANOVA tasarımına grup-içi faktör olarak "lokasyon" eklendi. Buna göre, spontane EEG için, karışık tasarımlı Tekrarlı Ölçümler ANOVA



tasarımında grup faktörü (BTF grubu, BTF-1 grubu, Sham grup) gruplar-arası faktör olarak ve zaman (tAAU-öncesi, tAAU-sonrası), lokasyon (7 elektrot kümesi; Frontal, santral, temporal, temporoparietal, parietal-1, parietal-2, oksipital) ve hemisfer (sol, sağ) faktörleri grup-içi faktörler olarak eklendi. Olaya-ilişkin güç analizi için, karışık tasarımlı Tekrarlı Ölçümler ANOVA tasarımı grup faktörü (BTF grubu, BTF-1 grubu, Sham grup) gruplar-arası faktör olarak ve zaman (tAAU-öncesi, tAAU-sonrası), lokasyon (7 elektrot kümesi; Frontal, santral, temporal, temporoparietal, parietal-1, parietal-2, oksipital), hemisfer (sol, sağ) ve bellek kodlaması (hatırlanan, unutilan) faktörleri grup-içi faktörler olarak eklendi. Bu ilk set ANOVA'lardan sonra, ikinci set analizlerde lokasyon faktörü kaldırıldı ve analizler sadece tAAU uyarım bölgesi etrafındaki alana (sol frontosantral lokalizasyon) odaklanarak tekrarlandı.

EEG bağlantısallık analizlerinin istatistiksel analizleri için, ANOVA'larda F3 ve P3 elektrotları arasındaki teta bağlantısallık değerleri kullanıldı. Spontane EEG koherans analizi için 3'e 2 karışık tasarım ANOVA kullanıldı. Bu tasarımda zaman (tAAU-öncesi, tAAU-sonrası) grup-içi faktör olarak ve grup (BTF grubu, BTF-1 grubu, Sham grup) gruplar-arası faktör olarak eklendi. Olaya-ilişkin güç ve faz tabanlı bağlantısallık analizleri için, gruplar-arası faktörü grup (BTF grubu, BTF-1 grubu, Sham grup) ve grup-içi faktörleri zaman (tAAU-öncesi, tAAU-sonrası) ve bellek kodlaması (hatırlanan, unutilan) olan ANOVA'lar gerçekleştirildi.

Teta tAAU'nun olası ardıl etkisine istinaden, EEG-davranış etkileşimini ortaya koymak amacıyla, korelasyon analizi ve tekrarlı ölçümler kovaryans analizi (ANCOVA) yapıldı.

Korelasyon analizi için davranışsal skorlar ile EEG verileri arasında iki değişkenli doğrusal korelasyon (Pearson korelasyonu, 2 kuyruklu) analizi kullanıldı. Davranışsal veri olarak, korelasyon analizinde ANOVA'ların sonuçlarına göre tAAU uygulamasından anlamlı olarak etkilenen puanlar (yani görsel bellek ve SBST öğrenme puanları) kullanıldı. EEG verisi olarak; 1) olaya-ilişkin güç, 2) spontane EEG güç ve 3) spontane EEG maksimum frekans analizlerinden elde edilen sol frontosantral teta değerleri ve ayrıca 4) olaya-ilişkin güç ve 5) faz tabanlı bağlantısallık ve 6) spontane EEG koherans analizinden elde edilen F3-P3 teta bağlantısallık değerleri kullanıldı. Olaya-ilişkin EEG verileri için korelasyon analizine yalnızca görsel bellek görevi sırasındaki EEG verileri dahil edildi, çünkü tAAU'nun işitsel bellek görevi

üzerinde bir ardıl etkisi istatistiksel olarak gösterilemedi. Hem davranışsal hem de EEG verileri için fark puanları, öncesi değerler sonrası değerlerden çıkarılarak hesaplandı ve korelasyon analizlerinde bu fark puanları kullanıldı.

tAAU öncesi EEG aktivitesinin tAAU'nun davranış üzerindeki ardıl etkisi üzerinde bir etkisi olup olmadığını kontrol etmek için, tekrarlı ölçümler ANCOVA'lar, görsel bellek ve SBST öğrenme puanları için ayrı ayrı gerçekleştirildi. Bu tasarımda zaman (tAAU öncesi, tAAU sonrası) grup-içi faktör olarak ve grup (BTF grubu, BTF-1 grubu, Sham grup) gruplar-arası faktör olarak eklenirken kovaryat olarak " tAAU öncesi EEG verileri" ayrı ayrı ANCOVA'larda eklendi. Korelasyon analizinde de kullanılan 6 farklı EEG değişkeninin tAAU öncesi EEG değerleri kovaryat olarak kullanıldı. Bu kovaryatlar şunlardı: 1) olaya-ilişkin güç, 2) spontane EEG güç ve 3) spontane EEG maksimum frekans analizlerinden elde edilen sol frontosantral teta değerleri ve ayrıca 4) olaya-ilişkin güç ve 5) faz tabanlı bağlantısallık ve 6) spontane EEG koherans analizinden elde edilen F3-P3 teta bağlantısallık değerleri.

İstatistik analizler için anlamlılık eşiği  $p < 0.05$  olarak belirlendi. ANOVA ve ANCOVA analizleri için rapor edilen p değerleri Greenhouse Geisser düzeltilmiş değerlerdi.

### **5.3. Çalışma 3: Kognitif Etkilenimi Olan Parkinson Hastalarında Kognitif Görev Sırasında EEG yanıtları**

Bu çalışmada, PH-HKB, kognitif bir görev sırasında anormal çapraz frekans bağlanması ile karakterize olması beklenen nöral ağ mekanizmaları incelenmiş ve sağlıklı yaşlı (SY) ve kognitif bozukluğu olmayan PH tanılı bireyler ile bu osilatuar mekanizmalar karşılaştırılmıştır. Bunun için, görsel seyrek uyaran paradigması sırasındaki, hedef uyarana verilen olaya-ilişkin yanıtlar SY, PH ve PH-HKB gruplarında incelenmiştir. Bu doğrultuda, kognitif bilgi işleme sırasında (hedef uyarana verilen osilatuar yanıt üzerinden) anterior ve posterior alanlar arasındaki altta yatan kortikal işlevsel bağlantının bir ölçüsü olarak olaya-ilişkin çapraz frekans bağlanmaları (ÇFB) araştırılmıştır.

### 5.3.1. Örneklem

Katılımcılar üç çalışma grubuna dahil edildi: sadece motor semptomlara sahip, kognitif etkilenimi olmayan PH hastaları (N = 48), PH-HKB (N = 53) ve sağlıklı yaşlı kontrol grubu (N = 51). Katılımcıların demografik bilgileri Tablo 5.1’de verilmiştir. Tüm katılımcılar normal veya düzeltilmiş normal görüşe sahipti.

**Tablo 5.1.** Demografik bilgiler, SMMT, Stroop testi, seyrek uyaran paradigması ve UPDRS (motor) skorları.

	SY (N=51)	PH (N=48)	PH-HKB (N=53)	P
	Ort. ± SS	Ort. ± SS	Ort. ± SS	
Yaş	66.7 ± 9.9	65.3 ± 7.7	6.9 ± 8.4	.124 <sup>a</sup>
Eğitim	10.1 ± 4.9	9.5 ± 4.7	7.9 ± 4.8	.065 <sup>a</sup>
Cinsiyet	♀ 28 ♂ 23	♀ 15 ♂ 33	♀ 12 ♂ 41	<b>.002<sup>b</sup></b>
SMMT	28.3 ± 1.7	27.8 ± 2,0	24.6 ± 4.6	0.200 (SY vs. PH) <sup>c</sup> <b>&lt;0.05 (SY vs. PH-HKB)<sup>c</sup></b> <b>&lt; 0.05 (PH vs. PH-HKB)<sup>c</sup></b> 0.935 (SY vs. PH) <sup>c</sup>
Stroop	51.9 ± 16.5	52.2 ± 17.6	82.7 ± 25.5	<b>&lt;0.001 (SY vs. PH-HKB)<sup>c</sup></b> <b>&lt; 0.001 (PH vs. PH-HKB)<sup>c</sup></b>
SUP hata skorları	0.51 ± 0.88	2.29 ± 2.74	4.17 ± 5.31	<b>&lt;0.001 (SY vs. PH)<sup>c</sup></b> <b>&lt;0.001 (SY vs. PH-HKB)<sup>c</sup></b> <b>&lt; 0.05 (PH vs. PH-HKB)<sup>c</sup></b>
UPDRS	-	19.7 ± 7.6	20.6 ± 8.5	.425 <sup>c</sup>
Hastalık Süresi	-	4.0 ± 3.5	4.5 ± 4.0	.570 <sup>c</sup>

♀: Kadın; ♂: Erkek; M: Ort.; SS: Standart Sapma; SY: Sağlıklı Yaşlı; PH: Parkinson Hastaları; PH-HKB: Parkinson’s Disease with mild cognitive impairment; SMMT: Standardize Mini-Mental Test; SUP: seyrek uyaram paradigması, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale; <sup>a</sup> Tek yönlü ANOVA; <sup>b</sup> Ki-kare testi; <sup>c</sup> İki örneklemlili t-testi. Anlamlı p değerleri kalın olarak belirtilmiştir.

PH tanısı, nöroloji uzmanları tarafından "Birleşik Krallık Parkinson Hastalığı Derneği Beyin Bankası" ("United Kingdom Parkinson’s Disease Society Brain Bank")

kriterlerine göre konulmaktadır (243). PH-HKB tanısında ise nöroloji uzmanları tarafından Litvan kriterleri (244) kullanılmaktadır. Katılımcılar, bellek süreçleri, dil yetenekleri, yürütücü işlevler, dikkat ve görsel uzamsal beceriler gibi çeşitli kognitif alanlarda nöropsikolojik test bataryaları ile kapsamlı bir şekilde değerlendirildi. Ek olarak, genel bilişsel durumları değerlendirmek için Standardize Mini-Mental Test (SMMT) (245,246) kullanıldı. Hasta gruplarında demans evresi, Klinik Demans Derecelendirme ölçeği (Clinical Dementia Rating scale (CDR)) (247) ile belirlenmiştir. PH'nın klinik şiddetini değerlendirmek için Birleşik Parkinson Hastalığı Değerlendirme Ölçeği (Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)) (248) Parkinson gruplarına uygulandı. Hasta gruplarının UPDRS puanları Tablo 5.1'de verilmiştir. PH'nin evresini belirlemek için Hoehn-Yahr ölçeği (249) kullanıldı ve dahil edilen bütün Parkinson grubu hastalarının (PH ve PH-HKB) evreleri 3 veya daha düşük olarak kaydedildi.

Şiddetli kafa travması, madde bağımlılığı veya kronik alkolizm öyküsü ve diğer nörolojik veya psikiyatrik hastalıklar (örneğin, duygudurum bozuklukları ve şizofreni) veya Parkinson artı sendromları PH ve PH-HKB grubu için dışlama kriterleri olarak belirlendi. Bunlara ek olarak, yapılan ayrıntılı nöropsikolojik değerlendirmelere göre herhangi bir kognitif bozukluk, SY grubu için dışlama kriterleriydi. Tüm PH tanılı hastalar, sabah rutin dozları olan Levodopa ilaçlarını aldıktan sonra deneye (EEG kaydına ve nöropsikolojik değerlendirmeye) alındı.

Katılımcılardan ve/veya katılımcının bakım vereninden sözlü ve yazılı bilgilendirilmiş onam alındı. Çalışma İstanbul Medipol Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (No: 10840098-51).

### **5.3.2. Veri toplama araçları**

#### **5.3.2.1. Deney tasarımı ve prosedür**

Görsel seyrek uyaran paradigması (visual oddball paradigm), EEG kayıtları sırasında kognitif görev olarak uygulandı. Bu paradigmada, 40 adet hedef, 80 hedef olmayan uyaran olmak üzere toplam 120 uyaran sunuldu. Deney başlamadan önce, paradigmanın kısa bir versiyonu katılımcılara sunularak, görev anlatıldı. Hedef (10 cd/cm<sup>2</sup>) ve hedef olmayan (40 cd/cm<sup>2</sup>) uyaranlar olarak iki farklı diffüz parlaklık

düzeyinde ekranlar tanımlandı. Katılımcılardan, hedef olmayanları görmezden gelirken hedef uyarıların sayısını zihinsel olarak saymaları ve bölüm sonunda kaç tane hedef uyarı saydıklarını söylemek üzere akıllarında tutmaları istendi. Deneyin sonunda, görev performanslarını değerlendirmek için toplam hedef uyarı sayısı soruldu. Katılımcıların seyrek uyarı paradigması skorları, "hata" sayıları üzerinden hesaplandı. Örneğin 40 hedef uyarı sayması beklenirken 36 ya da 44 sayan katılımcıların seyrek uyarı paradigması hata skorları iki durum için de "4" olarak hesaplandı.

Uyarıların uyarım süresi 1000 ms idi ve uyarılar arası süre rastgele olarak 3 ila 7 s arasında değişmekteydi. Uyarılar, katılımcılardan 120 cm uzakta bulunan 19" kare ekranda (yenileme hızı 60 Hz) sunuldu.

### **5.3.2.2. Nöropsikolojik değerlendirme**

Nöropsikolojik değerlendirmeler bellek süreçleri, dil becerileri, yürütücü işlevler, dikkat ve görsel-uzamsal işlevler olmak üzere beş kognitif alanda uygulandı. Standardize Mini-Mental Test genel kognitif değerlendirme için (246), bellek işlevlerinin değerlendirilmesi için Öktem sözel bellek süreçleri testi (SBST) (236) ve Wechsler Bellek Ölçeği'nin görsel alt testi (235), dikkatin değerlendirilmesi için Wechsler Bellek Ölçeği'nin Sayı Menzili alt testleri, dil alanının değerlendirilmesi için Boston Adlandırma Testi (241), yürütücü işlevlerin değerlendirilmesi için Stroop Renk-Kelime Testi (250), Saat Çizim Testi (251) ve Kategorik Sözel Akıcılık Testi (252), görsel-uzamsal fonksiyonların değerlendirilmesi için Benton Yüz Tanıma Testi ve Benton Çizgi Yönü Testi Türkçe versiyonları kullanıldı. Uygulanan her testin belirli bir yaş ve eğitim için kendi normatif verileri bulunmaktadır. Bu nedenle katılımcılar kendi yaşlarına ve eğitim normlarına göre değerlendirildi (veya eğitim düzeyi düşük kişiler için test talimatında belirtildiği gibi düzeltme puanları eklendi). Bu normlar, söz konusu spesifik testteki ve bu test tarafından ölçülen bilişsel alandaki bozulmaya karar vermek için kullanıldı. Literatüre göre, yaş ve eğitime uygun normlardan 1.5 SS'den fazla sapan test puanları, o testte ve dolayısıyla o test ile ölçülen kognitif alanda bir "bozukluk" olarak kabul edilmektedir (252). Sağlıklı kontrol grubu için, tüm katılımcıların her test için puanları "normal aralık" içindeydi.

Katılımcının kognitif durumuna bağılı olarak, tam bir nöropsikolojik test bataryasının uygulanması her katılımcı için yaklaşık 2 saat sürdü.

### **5.3.2.3. EEG kaydı**

EEG, Uluslararası 10–20 sistemine dayalı olarak yerleştirilmiş 32 elektrotlu başlık ile (EasyCap GmbH, Almanya) Fp1, Fp2, F7 F3, Fz, F4, F8, Ft7, Fc3, Fcz, Fc4, Ft8, Cz, C3, C4, T7, T8, Tp7, Cp3, Cpz, Cp4, Tp8, P3, Pz, P4, P7, P8, O1, Oz ve O2 elektrotlarından kaydedildi. İki bağılantılı kulak memesi elektrotu (A1 + A2) referans elektrot olarak kullanıldı. EOG sol gözün medial üst ve lateral orbital kenarında kaydedildi. Tüm elektrotların empedansı yaklaşık 10 k $\Omega$ 'un altında tutuldu. EEG, BrainAmp MR plus 32 kanallı DC sistem cihazı (Brain Product GmbH, Almanya) aracılığıyla 0.01–250 Hz bant limitleri ile amplifiye edildi ve çevrimiçi olarak 500 Hz örnekleme hızıyla dijitalleştirildi. EEG kayıtları, loş aydınlatılmış, ses ve ışıktan izole, Faraday kafes içerisinde gerçekleştirildi (Şekil 5.2). Katılımcılar EEG çekimi boyunca, Faraday kafes içerisine yerleştirilmiş, kayıt yapmayan bir kamera aracılığıyla Faraday kafes dışındaki bir monitör üzerinden izlenmiştir (Şekil 5.2). Bu durum ile ilgili katılımcılar öncesinde bilgilendirilmiştir.

### **5.3.3. Verilerin değerlendirilmesi**

#### **5.3.3.1 EEG analizi**

Tüm EEG ön işleme ve istatistiksel analiz adımları, MATLAB'da geliştirilen BBCI Toolbox (253), MATLAB çekirdek fonksiyonları ve İstatistiksel Analiz Toolbox kullanılarak MATLAB ortamında gerçekleştirildi. Kafa-içinde-kafa grafikleri Guido Nolte'nin METH Toolbox showc.m fonksiyonuyla üretildi (254).

Süreğen EEG verisi, artefaktlı segmentleri işaretlemek için, 0,01-45 Hz arasında sıfır faz kaydırmalı, 2. dereceden Butterworth filtre ile filtrelendi. Filtrelenmiş EEG sinyalleri, delta frekansı için uyarandan 500 ms önce ve 1000 ms sonra, daha yüksek frekanslar için uyarandan önce 500 ms ve uyarandan 500 ms sonra olacak şekilde segmentlere bölündü. Segmentler, her uyarandan önce 200 ms zaman penceresindeki ortalama EEG genliği baz alınarak düzeltildi (baseline correction). Artefakt temizliği,

segmente edilmiş EEG verileri üzerinden yarı otomatik olarak yapıldı. Otomatik artefakt reddetme kriterleri şu şekilde ayarlandı; segmentin analiz için seçilecek bölümünde, minimum ve maksimum örneklem arasında genlik farkının  $150 \mu V$ 'den büyük olması veya  $80 \mu V$ 'den büyük mutlak genlik olması, bir segmentte iki ardışık örneklem arasında  $50 \mu V$ 'den büyük fark olması.  $20 \text{ ms}$ 'den uzun süren  $0,1 \mu V$ 'den düşük genlikler düşük aktivite olarak işaretlendi. Ek olarak, otomatik olarak işaretlenmiş segmentler ve düşük EEG genliğine sahip segmentler görsel olarak incelendi ve algoritma tarafından tespit edilmeyen kas, göz veya hareket artefaktları da ayrıca incelenerek işaretlendi. EEG verileri üzerinde işaretlenmiş artefaktların bulunduğu segmentler ileri analizlerden önce veriden çıkartıldı.

Faz Genlik Bağlanması (FGB) (Phase Amplitude Coupling) dayanan Çapraz Frekans Bağlanması (ÇFB) (Cross-Frequency Coupling), görsel hedef uyaranlarla ilişkili ön işlem adımları gerçekleştirilmiş olaya-ilişkin veriler üzerinden hesaplandı. Spesifik olarak, hedef uyaranlara ait segmentlerde düşük frekansların fazı ile daha yüksek frekansların genliği arasında, belirlenmiş elektrotlar çiftleri için hesaplandı. FGB analizine dayalı ÇFB, frontal, santral, parietal ve oksipital bölgeleri temsil eden 18 elektrot ile hesaplandı (F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4, C3, Cz, C4, CP3, CPz, CP4, P3, Pz, P4, O1, Oz, O2). Genel olarak, kafanın sınırında kalan elektrotlar süreğen kas ve oküler artefaktlara daha yatkın olması sebebiyle analiz elektrotları olarak dahil edilmedi.

FGB analizine dayalı ÇFB, Tort ve arkadaşları (2010) (93) tarafından yapılan çalışmada açıklanan prosedür izlenerek kanonik EEG frekans bantları arasında hesaplandı. EEG frekans bantları şu şekilde tanımlandı: delta ( $0.5-3.5 \text{ Hz}$ ), teta ( $4-7 \text{ Hz}$ ), düşük frekanslı alfa ( $7-11 \text{ Hz}$ ), yüksek frekanslı alfa ( $9-13 \text{ Hz}$ ), beta ( $15-25 \text{ Hz}$ ) ve gama ( $35-45 \text{ Hz}$ ).

Süreğen ham olaya-ilişkin EEG verileri, modüle edici (delta, teta) ve modüle edilen (teta, düşük frekanslı alfa, yüksek frekanslı alfa, beta, gama) frekans bantlarında filtrelendi. Spesifik olarak, olaya-ilişkin osilasyonlar, 4. dereceden, sıfır faz kaydırmalı Butterworth filtresiyle tanımlanan frekans bantlarında bir merkez frekans etrafında filtrelendi. Delta ve teta bantları için bant genişliği  $\pm 1 \text{ Hz}$ , alfa için  $\pm 2 \text{ Hz}$ , beta ve gama bantları için  $\pm 5 \text{ Hz}$  olarak belirlendi. Anlık faz ve genlik değerleri, MATLAB'daki hilbert.m fonksiyonu kullanılarak Hilbert dönüşümü ile elektrot

çiftleri arasındaki filtrelenmiş olaya-ilişkin osilasyonlar üzerinden hesaplandı. FGB analizine dayalı ÇFB, sırasıyla delta ve teta modüle edici frekanslar için hedef uyaran sunumundan sonra 1000 ms ve 500 ms zaman periyotları için segmentlere ayrılmış veriler üzerinde hesaplandı. Modüle edilen EEG sinyallerinin genliği, modüle edici frekansların fazının bir fonksiyonu olarak bağlandı (binned). Normalize edilmiş ortalama genlik, her bir bağlantı (bin) için, her bir bağlantı değerinin tek bir elektrot seviyesindeki bağlantıların toplamına bölünmesiyle elde edildi. Modülasyon indeksi (MI), 15 derecelik faz açısı çözünürlüğüne sahip belirli bir elektrot çiftindeki olaya-ilişkin osilasyonlar arasındaki FGB miktarının bir ölçüsü olarak hesaplandı (93). ÇFB için hesaplanan modüle edici (faz) ve modüle edilen (genlik) frekans çiftleri Tablo 5.2'de bildirildi. Her grup için ortalama ÇFB değerleri, ÇFB değerlerinin her frekans çifti için Nolte et al. (2014) (254) tarafından tanımlanan kafa-içinde-kafa grafikleri kullanılarak görselleştirildi (bakınız Şekil 6.10). Kafa-içinde-kafa görselinde, tüm kafa tek bir büyük daire ile temsil edilmektedir. Büyük daire içindeki küçük bir daire ile temsil edilen her elektrot, o elektrottan gelen ortalama ÇFB değerlerinin diğer tüm elektrotlarla eşleştirilmesinin haritalandırılmasıdır.

**Tablo 5.2.** MI hesaplamasında kullanılan, modüle edici (faz) ve modüle edilen (genlik) frekans çiftleri.

ÇFB frekans çiftleri		Modüle edilen				
		Teta	Düşük alfa	Yüksek alfa	Beta	Gama
Modüle edici	delta	x	x	x	x	x
	teta	-	x	x	x	x

Bu çalışmada, her katılımcı ve belirlenmiş her bir elektrot çifti için olaya-ilişkin osilasyonlardan elde edilen MI değerlerini, olaya-ilişkin osilasyonlara benzer istatistiksel özelliklere (örneğin, EEG güç spektrumu, sinyal-gürültü oranı, vb.) sahip olan matematiksel olarak üretilmiş yapay EEG zaman serilerinden hesaplanan MI değerlerinin dağılımı ile karşılaştırmak için yaygın olarak kullanılan yöntem izlendi (93,255–257). Bu amaçla, modüle edilen yüksek frekanslı EEG segmentlerinin genliği, modüle edici düşük frekanslı EEG segmentlerinin fazına bağlı olarak rastgele karıştırıldı. Sonrasında, şans düzeyinde ( $\alpha=0.05$ ) hesaplanmış MI dağılımı



oluşturmak için her elektrot ve frekans çifti (bakınız Tablo 5.2) için 1000 yapay MI değeri üretildi. Daha sonra, anlamlılık eşik değerleri ortalama değerden 1.96 SS'den büyük olan MI değeri olarak tek tek tanımlandı. Ayrıca, ölçülen tüm MI değerleri, her katılımcının her bir elektrot çifti için MI'dan ortalama çıkarılarak ve bu değer sıfır dağılımının (null distribution) SS'sine bölerek z değerlerine dönüştürüldü. Hesaplama kolaylığı için, z değerine dönüştürülmüş MI değerleri  $z \geq 2$  ise anlamlı olarak kabul edilmiştir ki bu da yaklaşık olarak  $P < 0.5$ 'e karşılık gelmektedir.

Olaya-ilişkin osilasyonlar üzerinden hesaplanmış FGB'ye dayalı ÇFB, 18 elektrotun ve her frekans bandının tüm kombinasyonları için hesaplandı, böylece her katılımcı için 324 MI değeri üretildi. Bulgular bölümünde, tüm katılımcılar ve 3 grup (SY, PH ve PH-HKB) için ortalama MI değerlerinin (z dönüştürülmüş) topografik dağılımı, 3 farklı ÇFB için Şekil 6.10'da gösterilmektedir. Şekil 6.11, Şekil 6.12 ve Şekil 6.13 tüm katılımcılar arasında ve 3 grupta bu değerlerin matris bazında bir temsilini göstermektedir.

#### 5.3.4. İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz için belirlenen elektrot çiftleri, FGB'ye dayalı ortalama ÇFB'nin topografik dağılımının gösterildiği kafa-içinde-kafa (Şekil 6.10) ve ÇFB matrisleri (Şekil 6.11, Şekil 6.12, Şekil 6.13) görselleri rehberliğinde seçildi.

Şekil 6.10, Şekil 6.11, Şekil 6.12 ve Şekil 6.13, olaya-ilişkin osilasyonlar üzerinden hesaplanmış FGB'ye dayalı ÇFB değerleri, her gruptaki her bir kişi için fronto-santral ve parieto-okspital bölgeler için görselleştirildi. Veri azaltma amacıyla, belirli elektrotlar belirli korteks bölümlerini temsilen fronto-santral (F3, Fz, F4, FC3, FCz, FC4) ve parieto-okspital (P3, Pz, P4, O1, Oz, O2) şeklinde gruplandı. Daha sonra, her bir katılımcı ve elektrot için ortalama z değerleri hesaplandı ve gruplar arasındaki istatistiksel analizde kullanıldı.

Oylumsal iletim etkisi nedeniyle, tüm elektrot çiftlerinde belirli miktarda ÇFB gözlemlenebilmektedir. Bu nedenle, "sahte" ÇFB'leri dışlamak adına, yukarıda da belirtildiği gibi bir eşik tanımlamak için bir sıfır dağılımı oluşturuldu ( $z \geq 2$ ).

ÇFB'lerin sağlamlığı (robustness), her bir kişi için, her bir frekans ve elektrot çifti için 2'nin altındaki z değerleri kullanılarak sağlandı. Bir kişi için hesaplanmış ÇFB çiftlerinin ( $n=324$ ) değerleri popülasyonun ortalamasından 3 SS daha düşük değerlere

sahip ise, bu katılımcı bu frekans çifti için ileri analizlerden çıkarıldı (delta-teta: 3; delta-düşük alfa: 4; delta-yüksek alfa: 1 katılımcı).

Fronto-santral (anterior) ve parieto-okspital (posterior) elektrotların z değerleri, her frekans çifti için 4 modüle edici ve modüle edilen elektrot kümesi oluşturmak için Anterior-Anterior (AA), Anterior-Posterior (AP), Posterior-Anterior (PA) ve Posterior-to-Posterior (PP) şeklinde gruplandı.

Tekrarlı ölçümler ANOVA, her bir ÇFB frekans çifti için gerçekleştirildi. ANOVA tasarımıında 3 grup, gruplar-arası faktör (Grup) olarak ve 4 modüle edici-modüle edilen elektrot çifti (lokasyon) gruplar-arası faktör olarak tanımlandı.

Ham MI değerleri üstel olarak dağıldığından, istatistiksel analizde F-testi için normal dağılım kriterlerini de karşılayan z değerleri kullanılmıştır. Küresellik koşulu Mauchly yöntemi (258) ile kontrol edilmiş ve küresellik karşılanmadığında, Greenhouse-Geisser düzeltilmiş p değerleri bildirilmiştir.

Nöropsikolojik değerlendirme test sonuçları, katılımcıların çalışma gruplarına dağıtılmasında ana kriterdi. Bu değerlendirme testleri kapsamında, genel bilişsel işlevleri değerlendirmek için SMMT kullanılırken, Stroop testi daha spesifik olarak frontal-yürütücü işlevleri ölçmede kullanıldı. Bu sebeple, bu iki testin skoru, korelasyon analizinde kullanılmak üzere davranışsal veri olarak seçildi. Ek olarak, katılımcılara EEG kaydı sırasında uygulanan seyrek uyaran paradigmasının (hata) skorları da korelasyon analizinde davranışsal veri olarak kullanıldı. Korelasyon analizinde EEG verisi olarak anterior-posterior elektrot çiftinde anlamlı sonuçların elde edildiği delta-teta, delta-düşük frekanslı alfa ve delta-beta frekans çiftleri için ÇFB değerleri kullanıldı. Belirtilen ÇFB değerleri ile SMMT, Stroop ve seyrek uyaran paradigması puanları arasındaki korelasyon genel örüntüyü görmek adına tüm çalışma grupları için birlikte hesaplandı.

Korelasyon analizi için, kutu grafikleri kullanılarak çeyrek değerler aralığı (IQR: interquartile range) yöntemine göre davranışsal verilerdeki aşırı değerler belirlendi ve veri setinden çıkarıldı. Veri kümesinden yalnızca aşırı uç değerler çıkarıldı. Q1-3 IQR'nin altına düşen veya Q3+3 IQR'nin üzerine düşen veri noktaları aşırı değerler olarak kabul edildi. Buna göre, davranışsal veriler aşırı değerler için kontrol edildi ve saptanan aşırı değer istatistik analizlerden çıkartıldı (SMMT için: 1 kişi PH-HKB grubundan; Stroop için: 1 kişi PH, 1 kişi PH-HKB grubundan olmak üzere 2 kişi;

seyrek uyaran paradigması skoru için: 1 kişi SY, 2 kişi PH, 2 kişi PH-HKB grubundan olmak üzere 5 kişi). Standardizasyonu sağlamak amacıyla korelasyonlarda z-dönüştürülmüş test puanları kullanıldı. Test puanları normal dağılmadığından Kendall'ın tau-b sıra korelasyonu testi kullanıldı ve rapor edildi.



## 6. BULGULAR

### 6.1. Çalışma 1: Sağlıklı Kişilerde Çalışma Belleği Görevi Sırasındaki Delta ve Teta EEG Yanıtları

#### 6.1.2. Davranışsal sonuçlar

Geri-sayı menzili çalışma belleği görevinde, liste uzunluğunun bireylerin görev performansı üzerindeki etkisini görmek için, ilişkili gruplar t-testi yapıldı. Beklendiği gibi, sonuçlar katılımcıların 3-sm (Ort.=27.7, SS=2.05) koşulunda 5-sm'ye (Ort.=23.6, SS=4.68) kıyasla daha yüksek performans gösterdiğini göstermektedir ( $t(36,0) = 5.26$ ,  $p < 0.001$ ). Çalışmanın katılımcı popülasyonu (eğitilmiş, sağlıklı, genç-yetişkin) göz önüne alındığında, katılımcıların, 3-sm görevinde tavan puana yakın yükseklikte puanlar alması oldukça beklendiktir.

#### 6.1.3. EEG sonuçları

##### 6.1.3.1. Delta güç analizi sonuçları

Geri-sayı menzili çalışma belleği görevinde, olaya-ilişkin delta (1-3.5 Hz) osilatuar yanıtlarının sunulan öğeler (rakamlar) için nasıl değiştiğini incelemek adına kompleks Morlet Dalgacık Dönüşümü kullanıldı. Rakamların bir set (liste) içindeki konumu, delta yanıtları üzerindeki olası seri konum etkisini değerlendirmek için bir faktör olarak ele alınarak incelendi.

*3-sm koşulundaki EEG analizi sonuçları:* 2 (lokasyon: Fronto-Santral, Parieto-Oksipital) X 2 (Hemisfer: Sağ, Sol) X 3 (Pozisyon: İlk, Orta, Son) şeklinde tasarlanmış tekrarlı ölçümler ANOVA sonuçlarına göre; Pozisyon (sunulan rakamların liste içindeki sırası) ( $F(1,40, 60.21) = 24.95$ ,  $MSe = 6.79$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .37$ ) ve lokasyon (elektrot kümeleri) ( $F(1, 43) = 16.96$ ,  $MSe = 4.17$ ,  $p = .005$ ,  $\eta^2 = .17$ ) faktörleri olaya-ilişkin delta gücü üzerinde temel etkiye (main effect) sahipti. Bununla birlikte, bu temel etkiler lokasyon ve hemisfere bağlı görünmekteydi, çünkü lokasyon\*pozisyon,

hemisfer\*pozisyon ve lokasyon\*hemisfer etkileşimleri anlamlı idi. Aşağıdaki paragraflarda bu etkileşim sonuçları sırasıyla detaylandırılmıştır.

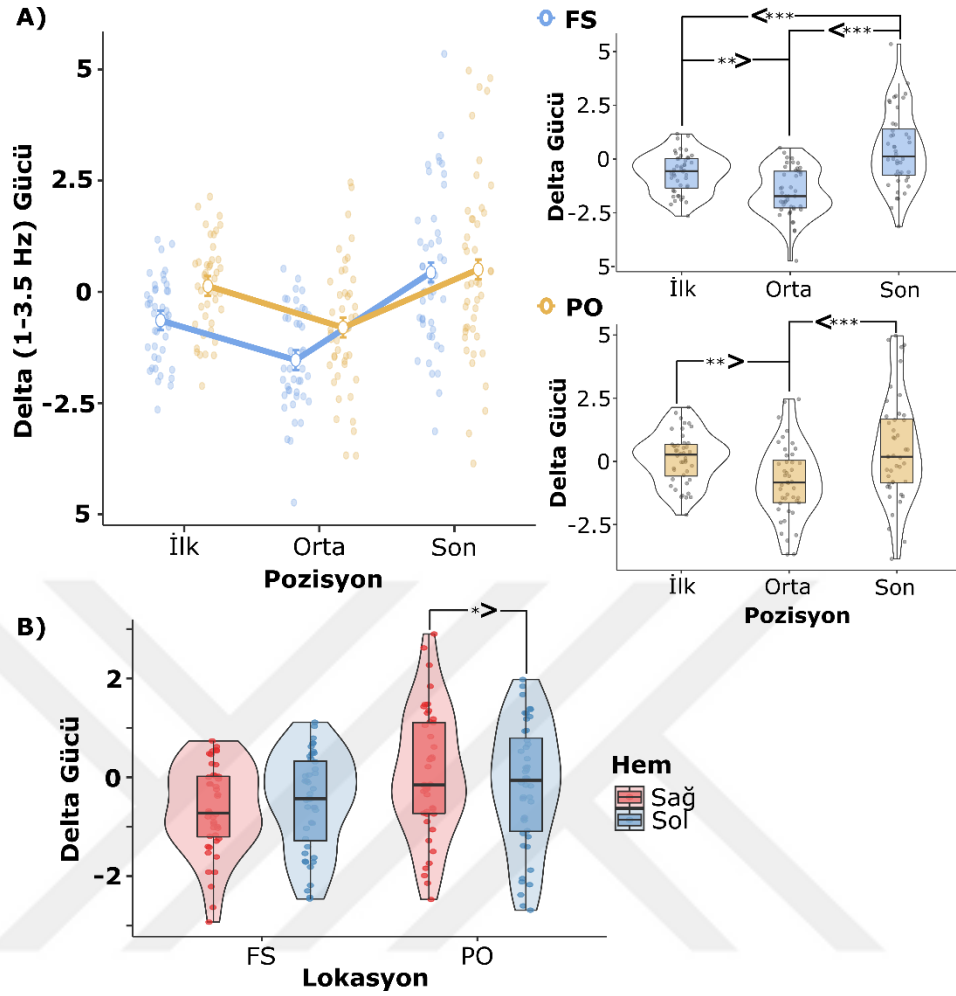
ANOVA sonuçları lokasyon ve pozisyon faktörleri arasında etkileşim olduğunu gösterdi ( $F(1.76, 75.71) = 6.99$ ,  $MSe = 1.22$ ,  $p = .002$ ,  $\eta^2 = .14$ ) (Şekil 6.1). Bu 2 yönlü etkileşim, beklenen pozisyon etkisinin (u şeklindeki seri konum eğrisi) lokasyona özgü olup olmadığını görmek adına her iki konum (Fronto-Santral (FS) ve Parieto-Oksipital (PO)) için ayrı tek yönlü tekrarlı ölçümler ANOVA'lar gerçekleştirilerek takip edildi. Sonuçlar, pozisyon temel etkisinin her iki lokasyonda da anlamlı olduğunu gösterdi (FS: ( $F(1.45, 62.26) = 30.0$ ,  $MSe = 1.98$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .41$ ; PO: ( $F(1.51, 65.13) = 13.8$ ,  $MSe = 1.90$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .24$ ). Buna göre, FS'de, ikili karşılaştırmalar, katılımcıların 1. pozisyondaki rakam için ( $M = -.64$ ,  $SD = .92$ ) son pozisyondakinden ( $M = .44$ ,  $SD = 1.78$ ) daha yüksek delta gücüne sahip olduklarını gösterdi ( $t(86.0) = -4.23$ ,  $p < 0.001$ ); ve orta pozisyondaki rakam ( $M = -1.53$ ,  $SD = 1.14$ ) ilk ve son pozisyondakilerden (ilk ve orta,  $t(86.0) = 3.50$ ,  $p < .001$ ; son ve orta,  $t(86.0) = -7.73$ ,  $p < .001$ ) daha düşük güce sahiptir (Şekil 6.1, Şekil 6.4). Benzer örüntü PO'da da bulunmaktaydı (ilk ( $M = .13$ ,  $SD = 1.01$ ) ve orta ( $M = -.80$ ,  $SD = 1.46$ ),  $t(86.0) = 3.65$ ,  $p < .001$ ; son ( $M = .51$ ,  $SD = 2.09$ ) ve orta,  $t(86.0) = -5.11$ ,  $p < .001$ ) ancak ilk-son pozisyon farkı burada gözlenmedi ( $t(86.0) = -1.45$ ,  $p = .15$ ) (Şekil 6.1, Şekil 6.4).

ANOVA sonuçları pozisyon ve hemisfer arasında da bir etkileşim olduğunu gösterdi ( $F(1.57, 67.30) = 7.43$ ,  $MSe = 0.32$ ,  $p = .003$ ,  $\eta^2 = .15$ ). Bu 2 yönlü etkileşim, beklenen konum etkisinin (u şeklindeki seri konum eğrisi) hemisfere özgü olup olmadığını görmek adına her iki hemisfer (Sağ & Sol) için ayrı tek yönlü tekrarlı ölçümler ANOVA'lar gerçekleştirilerek takip edildi. Sonuçlar, pozisyon temel etkisinin her iki hemisferde de anlamlı olduğunu gösterdi (Sol: ( $F(1.31, 59.15) = 26.5$ ,  $MSe = 2.13$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .38$ ; sağ: ( $F(1.57, 67.39) = 21.0$ ,  $MSe = 1.42$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .33$ ). Post hoc karşılaştırma analizi, sol hemisferde katılımcıların ilk ( $M = -.32$ ,  $SD = .86$ ) ve son ( $M = .56$ ,  $SD = 1.86$ ) pozisyonlar için ortadaki ( $M = -1.27$ ,  $SD = 1.18$ ) pozisyonlardan daha yüksek bir delta yanıtına sahip olduklarını gösterdi (ilk ve orta,  $t(86.0) = 3.78$ ,  $p < .001$ ; son vs orta,  $t(86.0) = -7.28$ ,  $p < .001$ ) ve ayrıca son pozisyon için ilkinden daha yüksek bir delta yanıtına sahip olduklarını gösterdi ( $t(86.0) = -3.50$ ,  $p < .001$ ) (Şekil 6.4). Aynı örüntü sağ hemisferde de görüldü; katılımcılar ilk ( $M = -.19$ ,  $SD = .81$ ) ve son ( $M = -.38$ ,  $SD = 1.69$ ) pozisyonlar için orta ( $M = -1.06$ ,  $SD =$

1.11) pozisyonlardan daha yüksek bir delta yanıtına sahipti (ilk ve orta,  $t(86.0) = 3.89$ ,  $p < .001$ ; son vs orta,  $t(86.0) = -6.43$ ,  $p < .001$ ) ve son pozisyon için ilkenden daha yüksek bir delta yanıtına sahipti ( $t(86.0) = -2.54$ ,  $p = .013$ ) (Şekil 6.4).

Anlamlı çıkan etkileşimlerin takip analizi sonuçlarında da anlaşılacağı üzere, pozisyon temel etkisinde görülen örüntü (seri pozisyon eğrisi) anlamlı bulunan etkileşimlere rağmen her iki hemisfer ve lokasyonda da büyük ölçüde korunmaktaydı (Şekil 6.1).

Ek olarak, ANOVA sonuçları lokasyon ve hemisfer arasında bir etkileşim olduğunu gösterdi ( $F(1, 43) = 16.96$ ,  $MSe = .32$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .28$ ) (Şekil 6.1). Post hoc analiz, katılımcıların sağ PO'ya ( $M = .074$ ,  $SD = 1.28$ ) kıyasla daha düşük sol PO ( $M = -.18$ ,  $SD = 1.27$ ) gücüne sahip olduklarını gösterdi ( $t(75.5) = 2.93$ ,  $p = 0.019$ ) (Şekil 5A). Ancak, FS lokasyonunda böyle bir hemisferik fark yoktu ( $t(75.5) = -1.62$ ,  $p = 0.17$ ).



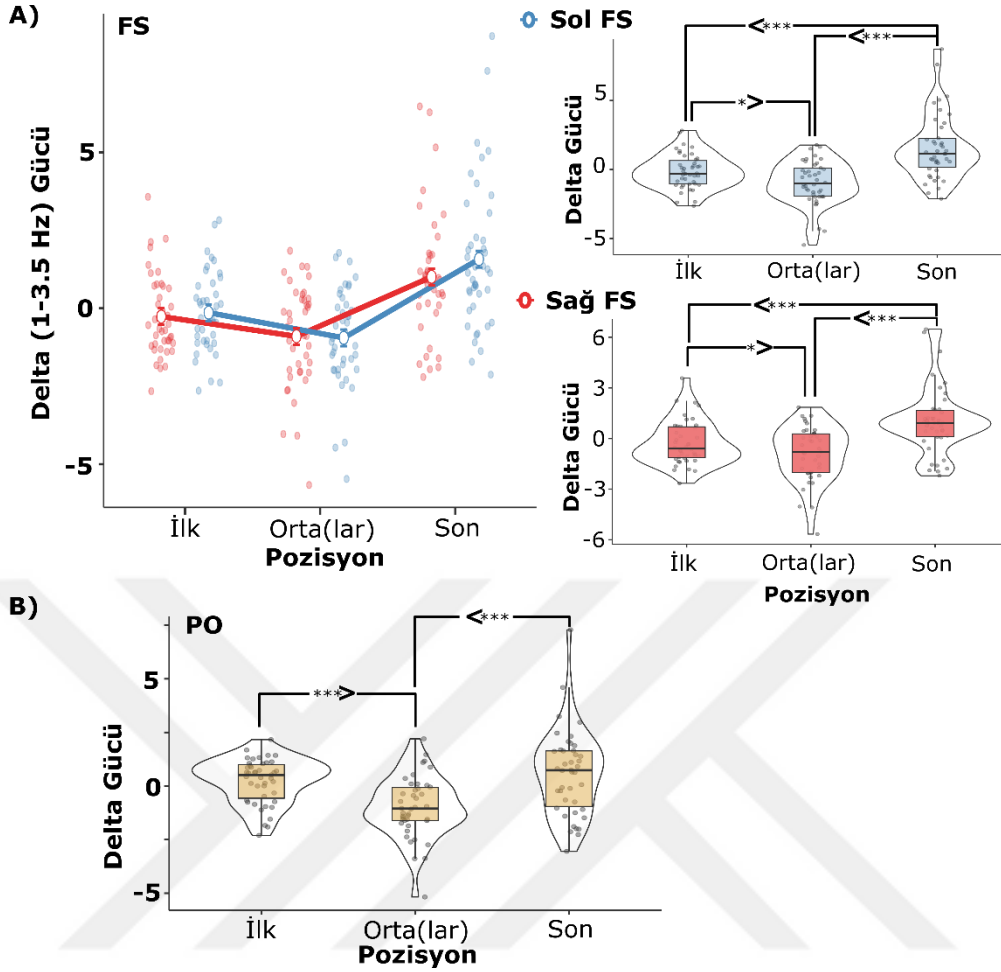
**Şekil 6.1.** Geri sayı menzili görevinin 3-sm koşulunda delta (1-3,5 Hz) yanıtları için Lokasyon\*Pozisyon ve Lokasyon\*Hemisfer etkileşimlerinin görselleri. A) Soldaki grafik anlamlı Lokasyon\*Pozisyon etkileşimini gösterir ( $p=0.002$ ). Sağdaki grafikler her lokasyon için pozisyon değerlerini gösterir. FS'de, katılımcılar ilk pozisyon için son pozisyondan daha düşük güce sahiptir ( $p<0.001$ ); ve orta pozisyon için ilk ve son pozisyonlarından daha düşük güce sahiptirler (ilk ve orta,  $p=0.004$ ; son ve orta,  $p<0.001$ ). PO'da, katılımcılar orta pozisyonu için ilk ve son pozisyonlardan daha düşük güce sahipti (ilk ve orta,  $p=0.003$ ; son ve orta,  $p<0.001$ ) ve ilk ve sona verilen delta cevabı arasında fark yoktu ( $p=0.59$ ). B) Grafik, Lokasyon\*Hemisfer etkileşimini göstermektedir ( $p<0.001$ ). Katılımcıların sol PO gücü sağ PO'ya göre daha düşüktü ( $p=0.019$ ). Ancak FS'de böyle bir hemisferik fark yoktu ( $p=0.17$ ). Hem: hemisfer, FS: fronto-santral, PO: parieto-okspital. Kutu grafiklerindeki hata çubukları, ortalamamın standart hatasını gösterir. Yıldız işaretleri istatistiksel anlamlılığı gösterir (\*:  $p \leq .05$ , \*\*:  $p \leq .01$ , \*\*\*:  $p \leq .001$ ). Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder.

5-sm koşulundaki EEG analizi sonuçları: 2 (lokasyon: Fronto-Santral, Parieto-Oksipital) X 2 (Hemisfer: Sağ, Sol) X 3 (Pozisyon: İlk, Orta, Son) şeklinde tasarlanmış tekrarlı ölçümler ANOVA sonuçlarına göre; pozisyon temel etkisi anlamlı bulundu ( $F(1.38, 56.72) = 22.90$ ,  $MSe = 9.51$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .36$ ). Ancak bu etki lokasyon ve

hemisfer faktörlerine bağlı görünmektedir; çünkü lokasyon\*hemisfer\*pozisyon etkileşimi de anlamlı bulundu ( $F(1.88, 77.27) = 4.53$ ,  $MSe = 0.12$ ,  $p = .02$ ,  $\eta^2 = .10$ ) (Şekil 6.2). Bu 3 yönlü etkileşim, beklenen konum etkisinin (u şeklindeki seri konum eğrisi) hangi lokasyonlar ve hemisferlere özgü olduğunu görmek adına her iki konum (FC ve PO) için ayrı 2x2 ANOVA'lar gerçekleştirilerek takip edildi. Sonuçlar, hemisfer\*pozisyon etkileşiminin FS'de anlamlı olduğunu gösterdi ( $F(1.44, 59.19) = 13.02$ ,  $MSe = 0.22$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .24$ ). 2 yönlü etkileşim, her hemisfer (Sol ve Sağ) için tek yönlü tekrarlı ölçümler ANOVA'larla takip edildiğinde, pozisyon temel etkisinin FS lokasyonunun her iki hemisferi için de anlamlı olduğu görüldü (Sol FS:  $F(1.39, 57.04) = 28.5$ ,  $MSe = 3.52$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .41$ ; sağ FS:  $F(1.55, 63.51) = 20.7$ ,  $MSe = 2.48$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .34$ ). Buna göre, ikili karşılaştırmalar, sol FS'de katılımcıların ilk ( $M = -.14$ ,  $SD = 1.27$ ) ve son pozisyonlar için ( $M = 1.58$ ,  $SD = 2.35$ ) ortaldan ( $M = -.95$ ,  $SD = 1.58$ ) daha yüksek delta gücüne sahip olduğunu (ilk ve orta,  $t(82.0) = 2.37$ ,  $p = .02$ ; orta ve son,  $t(82.0) = -7.39$ ,  $p < .001$ ) ve son pozisyonun da birinciden daha yüksek olduğunu gösterdi ( $t(82.0) = -5.08$ ,  $p < .001$ ) (Şekil 6.2, Şekil 6.4). Aynı örüntü sağ FS'de de gözlemlendi; katılımcılar ilk ( $M = -.26$ ,  $SD = 1.31$ ) ve son pozisyonlar için ( $M = 1.01$ ,  $SD = 1.98$ ) ortaldan ( $M = -.90$ ,  $SD = 1.62$ ) daha yüksek güce sahipti (ilk ve orta,  $t(82.0) = 2.21$ ,  $p = .04$ ; orta ve son,  $t(82.0) = -6.32$ ,  $p < .001$ ) ve son pozisyon da birinciden daha yüksek güce sahipti ( $t(82.0) = -4.21$ ,  $p < .001$ ) (Şekil 6.2, Şekil 6.4). PO'ya baktığımızda, pozisyon\*hemisfer etkileşiminin anlamlı olmadığı görüldü ( $F(1.88, 76.90) = 2.77$ ,  $MSe = 0.17$ ,  $p = .07$ ,  $\eta^2 = .06$ ). Ancak burada pozisyon temel etkisi anlamlı bulundu ( $F(1.42, 58.20) = 17.45$ ,  $MSe = 4.62$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .30$ ). Pozisyonun temel etkisi için post hoc analizin sonuçları, katılımcıların ilk ( $M = .23$ ,  $SD = 1.04$ ) ve son ( $M = .58$ ,  $SD = 2.00$ ) pozisyonlar için ortadankinden ( $M = -.99$ ,  $SD = 1.43$ ) daha yüksek güce sahip olduğunu gösterdi (ilk ve orta,  $t(82.0) = 4.38$ ,  $p < .001$ ; orta ve son,  $t(82.0) = -5.62$ ,  $p < .001$ ) (Şekil 6.2, Şekil 6.4).

Delta 3-sm istatistiksel sonuçlarında gördüğümüz gibi, burada da etkileşimleri takiben yapılan analiz sonuçlarına göre, pozisyon temel etkisinde görülen örüntü (seri pozisyon eğrisi) anlamlı bulunan etkileşimlere rağmen her iki hemisfer ve lokasyonda da büyük ölçüde korunmaktadır.





**Şekil 6.2.** Geri sayı menzili görevinin 5-sm koşulunda delta (1-3,5 Hz) yanıtları için FS'deki (A) Hemisfer\*Pozisyon etkileşiminin ve PO'daki (B) Pozisyon temel etkisinin grafikleri. A) Hemisfer\*Pozisyon etkileşimi FS'de anlamlı bulundu ( $p < 0.001$ ) ve takip analizlerinde pozisyon temel etkisi her iki hemisfer için de anlamlı bulundu (sol FS,  $p < 0.001$ ; sağ FS,  $p < 0.001$ ). İkili karşılaştırmalar, sol FS'de katılımcıların ilk ve son pozisyonlar için ortalamadan daha yüksek güce sahip olduklarını (ilk ve orta,  $p = 0.02$ ; orta ve son,  $p < 0.001$ ) ve son pozisyonun ilkinden daha yüksek güce sahip olduğunu göstermiştir ( $p < 0.001$ ). Aynı örüntü sağ FS'de de gözlenmiştir; katılımcılar ilk ve son basamaklar için ortalamadan daha yüksek güce sahipti (ilk ve orta,  $p = 0.04$ ; orta ve son,  $p < 0.001$ ) ve son basamak ilkinden daha yüksek güce sahipti ( $p < 0.001$ ). B) PO'da pozisyon temel etkisi anlamlıydı ( $p < 0.001$ ). İkili karşılaştırmalar, katılımcıların ilk ve son pozisyonlar için orta pozisyondan daha yüksek güce sahip olduklarını göstermiştir (ilk ve orta,  $p < 0.001$ ; orta ve son,  $p < 0.001$ ). FS: fronto-santral, PO: parieto-okspital. Kutu grafiklerindeki hata çubukları, ortalamanın standart hatasını gösterir. Yıldız işaretleri istatistiksel anlamlılığı gösterir (\*:  $p \leq .05$ , \*\*:  $p \leq .01$ , \*\*\*:  $p \leq .001$ ). Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder.

### 6.1.3.2. Teta güç analizi sonuçları

Geri-sayı menzili çalışma belleği görevinde, olaya-ilişkin teta (4-8 Hz) osilatuar yanıtlarının sunulan öğeler (rakamlar) için nasıl değiştiğini incelemek için kompleks

Morlet Dalgacık Dönüşümü kullanıldı. Hem 5 hem de 3-sm görevleri, 2'ye 2 ANOVA ile lokasyon (fronto-santral; FS & parieto-okspital; PO) ve hemisfer (sağ & sol) açısından topografik olarak araştırıldı. Ayrıca, 5-sm görevindeki teta cevapları “gruplama” (“chunking”) stratejisi için değerlendirildi. Bu amaç doğrultusunda, değişim noktası saptama analizi uygulandı. Bu analiz için kullanılan algoritma, 5-sm görevi sırasında teta yanıtlarında değişimin olabileceği 4 geçiş noktasında, karekök ortalaması seviyesinde en büyük değişikliğin nerede (hangi basamaklar arasında) gerçekleştiğini tespit etmektedir. Daha sonra, dört olası değişim noktası arasında, algoritma ile bulunan değişim noktalarının dağılımını değerlendirmek için Ki-Kare testi kullanıldı (Set uzunluğu 5 basamak olduğu için, basamaklar arasındaki olaya-ilişkin teta yanıtlarının 4 olası geçişi mümkündür ve dolayısıyla bir sette 4 olası değişim noktası olabilir.). Daha sonra, bulunan değişim noktalarında meydana gelen değişikliklerin yönünü yorumlamak için “pozisyon” grup-içi faktörü ile tekrarlı ölçümler ANOVA uygulandı.

*3-sm koşulundaki EEG analizi sonuçları:* 3-sm koşulunda, lokasyonlar ve hemisferler açısından teta frekansındaki güç değişimleri araştırılmak istendi. Bu amaçla, 2 (Lokasyon: Fronto-Santral, Parietal-Oksipital) X 2 (Hemisfer: Sağ, Sol) tekrarlı ölçümler ANOVA gerçekleştirildi. Hemisfer temel etkisi bulundu ( $F(1, 43) = 8.38$ ,  $MSe = 0.69$ ,  $p = .006$ ,  $\eta^2 = .16$ ). Bu temel etkinin post hoc analizi, katılımcıların sağ hemisferde ( $M = .64$ ,  $SD = 1.33$ ) soldan ( $M = .28$ ,  $SD = 1.26$ ) ( $t(43.0) = 2.89$ ,  $p = .006$ ) daha yüksek teta gücüne sahip olduğunu gösterdi (Şekil 6.4). Bunlara ek olarak, lokasyon temel etkisi de anlamlı bulundu ( $F(1, 43) = 30.79$ ,  $MSe = 4.89$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .42$ ). İkili karşılaştırmalar, katılımcıların PO'da ( $M = 1.38$ ,  $SD = 2.05$ ) FS'den ( $M = -.46$ ,  $SD = 1.13$ ) daha yüksek teta gücüne sahip olduklarını gösterdi ( $t(43.0) = -5.55$ ,  $p < .001$ ) (Şekil 6.4).

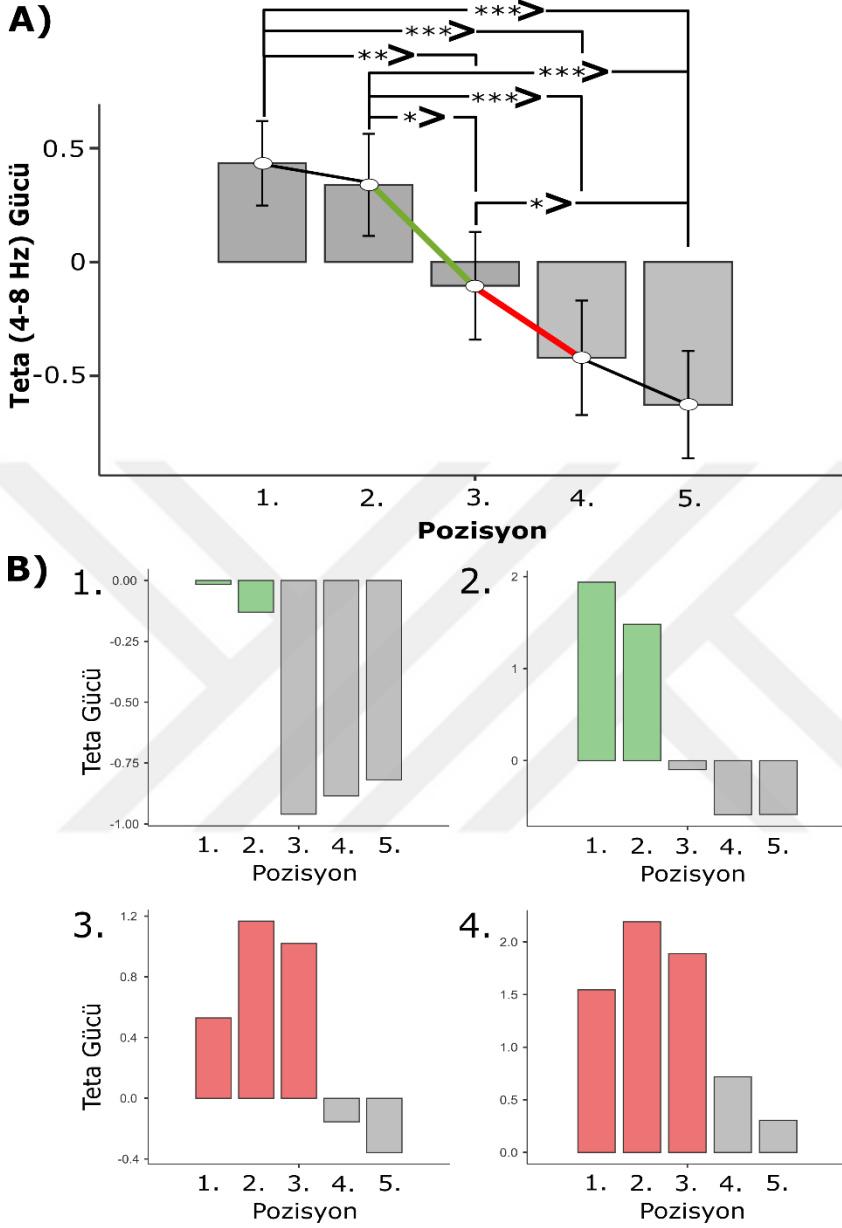
*5-sm koşulundaki EEG analizi sonuçları:* 5-sm koşulu için de teta frekansındaki güç değişimlerini lokasyon ve hemisfer açısından araştırmak için, 2 (Lokasyon: Fronto-Santral, Parietal-Oksipital) X 2 (Hemisfer: Sağ, Sol) tekrarlı ölçümler ANOVA gerçekleştirildi. Hemisfer ( $F(1, 41) = 17.47$ ,  $MSe = 0.35$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .26$ ) ve lokasyon ( $F(1, 41) = 15.03$ ,  $MSe = 3.52$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .27$ ) anlamlı temel etkiler olarak bulundu ve anlamlı bir lokasyon\*hemisfer etkileşiminin de olduğu gösterildi ( $F(1, 41) = 4.64$ ,  $MSe = 0.39$ ,  $p = .037$ ,  $\eta^2 = .10$ ). Yapılan post hoc analizler, sağ PO'nun ( $M =$

.76, SD = 2.09) soldan daha yüksek güce sahip olduğunu ( $M = .21$ ,  $SD = 1.78$ ) ( $t(81.7) = -4.18$ ,  $p < .001$ ) ve FS lokasyonu için böyle bir hemisferik fark olmadığını gösterdi ( $t(81.7) = -1.05$ ,  $p = .30$ ).

Katılımcıların beşli sayı menzili görev performanslarında kullanmış olabilecekleri düşünülen gruplama stratejisinin teta gücüne olan olası etkilerini araştırmak için, MATLAB'daki findchangepts algoritması kullanılmıştır. “Metod” bölümünde de açıkladığı gibi, bu algoritma teta güç değerlerinin görevde sunulan beş rakam arasındaki muhtemel dört geçiş içinden en güçlü şekilde nerede değiştiğini bulmaktadır. Bu algoritmanın sonuçları, 22 (%52,4) katılımcının üçüncü rakamda en büyük değişikliğe (bu 2. ve 3. rakamlar arasındaki geçiş anlamına gelir) ve 20 (%47,6) katılımcının dördüncü rakamda en büyük değişikliğe (yani 3. ve 4. rakamlar arasındaki geçiş) sahip olduğunu ve hiçbir katılımcının en büyük değişikliği 2. veya 5. rakamlarda göstermediğini işaret etti. Tespit edilen değişim noktaları beş basamak arasındaki olası dört geçiş arasında eşit olarak dağılmadı ( $X^2(3, N = 42) = 42.19$ ,  $p < 0.001$ ). Şekil 6.3'te, rakamlar arasında tespit edilen en güçlü değişiklikler, ortalama verilerde ve seçilmiş 4 kişinin verisi üzerinden örnek olarak gösterilmiştir.

Bu değişim noktası bulguları en büyük değişikliklerin nerede meydana geldiğini göstermektedir, ancak bu analizden değişikliklerin yönünü bilmek mümkün değildir; değişim her iki yönde de gerçekleşmiş olabilir. Güç değişikliklerinin yönünü araştırmak için, pozisyon grup-İçi faktörü ile tekrarlı ölçümler ANOVA gerçekleştirildi. Sonuçlar, pozisyonun katılımcıların teta gücü değeri üzerinde temel etkiye sahip olduğunu gösterdi ( $F(2.75, 112.61) = 14.2$ ,  $MSe = 0.92$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .07$ ). İkili karşılaştırmalar, katılımcıların ilk pozisyon için ( $M = .43$ ,  $SD = 1.20$ ) üçüncü ( $M = -.10$ ,  $SD = 1.53$ ) (1. ve 3.,  $t(164) = 3.10$ ,  $p = .01$ ), dördüncü ( $M = -.42$ ,  $SD = 1.63$ ) (1. ve 4.,  $t(164) = 4.91$ ,  $p < .001$ ) ve beşinci ( $M = -.63$ ,  $SD = 1.53$ ) (1. ve 5.,  $t(164) = 6.10$ ,  $p < .001$ ) basamaklardan daha yüksek güce sahip olduğunu ortaya koydu. Teta güç değerleri ayrıca ikinci basamak için ( $M = .34$ ,  $SD = 1.45$ ) üçüncü (2. ve 3.,  $t(164) = 2.55$ ,  $p = .05$ ), dördüncü (2. ve 4.,  $t(164) = 4.37$ ,  $p < .001$ ) ve beşinci basamaklardan (2. ve 5.,  $t(164) = 5.56$ ,  $p < .001$ ) daha yüksekti. Üçüncü basamak ise beşinci basamaktan daha yüksek bir güce sahipti ( $t(164) = 3.01$ ,  $p = .02$ ). Pozisyonlar arasında başka bir anlamlı fark gözlenmedi ( $p$ 'ler  $> .21$ ). Başka bir deyişle, ikinci ve üçüncü basamaklardan sonra olaya-ilişkin teta güç değerlerinde önemli düşüşler oldu (Şekil 6.3, Şekil 6.4). Bu

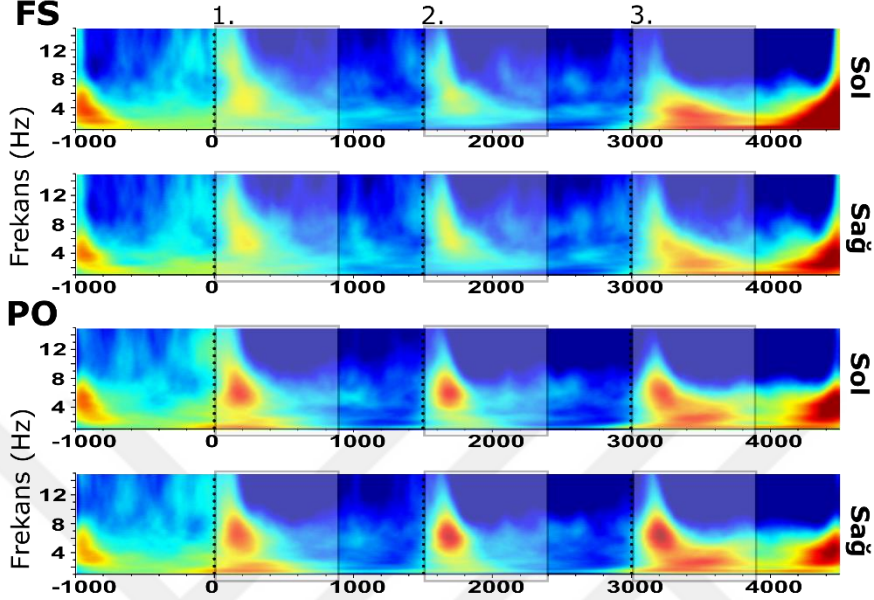
sonuçlarla birlikte, findchangepts algoritması tarafından bulgularanan değişim noktalarının azalma yönünde bir örüntüye sahip olduğu anlaşıldı.



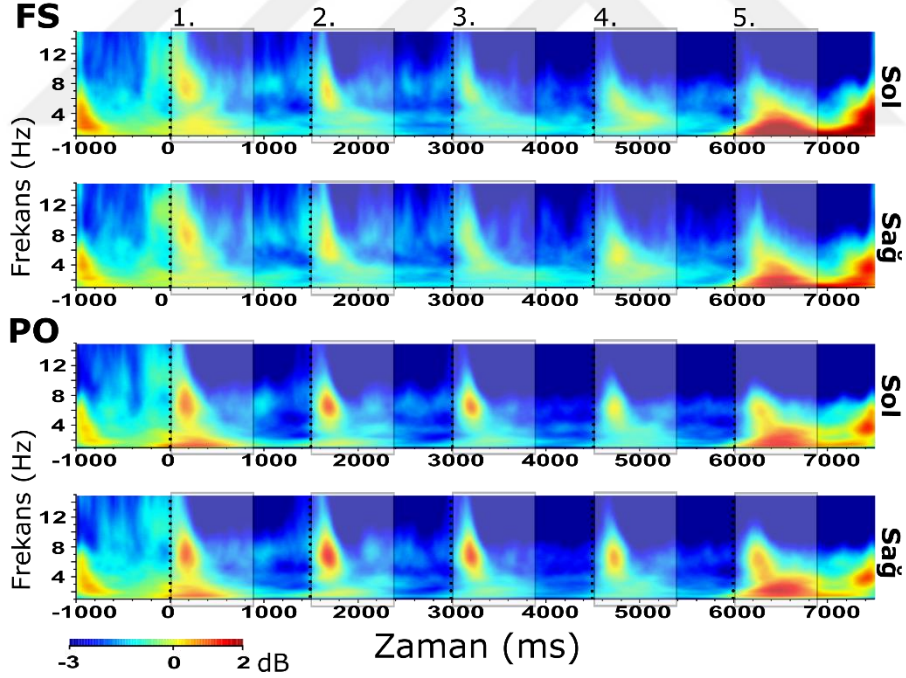
**Şekil 6.3.** 5-sm geri sayı menzili görevindeki her rakam için olaya-ilişkin teta (4-8 Hz) yanıtı güç değerleri. A) Dikey eksen, her basamak için kişilerin teta gücünün ortalamasını gösterir. Yeşil (22 katılımcıda) ve kırmızı (20 katılımcıda) çizgiler, teta güç değerlerinin beş basamak arasındaki dört geçiş arasında en güçlü şekilde değiştiği yeri temsil eder. Bar grafiklerindeki hata çubukları, ortalamanın standart hatasını gösterir. Yıldız işaretleri istatistiksel anlamlılığı gösterir (\*:  $p \leq .05$ , \*\*:  $p \leq .01$ , \*\*\*:  $p \leq 0.001$ ). B) Bu görselde, bulunan her iki değişim noktası için örnek olması açısından 4 kişiye ait olaya-ilişkin teta yanıtı güç değerlerinin pozisyonlar arasındaki değişimi verilmiştir. Dolayısıyla her bar grafikte, dikey eksen ortalamayı değil, her rakam için bir katılımcının teta gücü değerlerini gösterir. Katılımcı 1 ve 2 en büyük değişikliği üçüncü basamakta (değişim noktası 3; 2 ve 3 basamakları arasındaki geçiş anlamına

gelir) gösterirken katılımcı 3 ve 4 dördüncü basamakta en büyük değişikliğe sahiptir (değişim noktası 4; 3 ve 4 basamakları arasındaki geçiş anlamına gelir).

### A) 3-sm koşulu:



### B) 5-sm Koşulu:



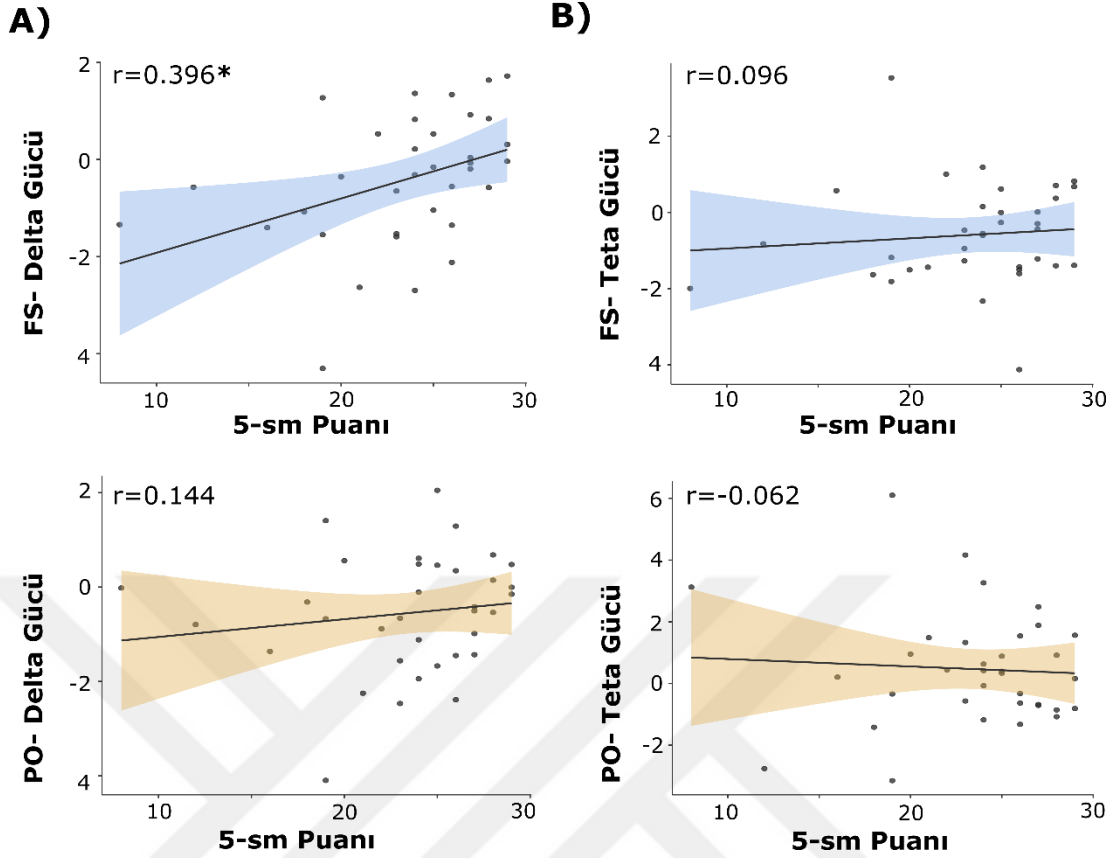
**Şekil 6.4.** Geri-sayı menzili görevi için zaman-frekans düzleminde olaya-ilişkin güç analizinin (1-15 Hz) büyük ortalaması. A) Geri-sayı menzili görevi 3-sm koşulunda rakamlara yanıt olarak, zaman-frekans düzleminde olaya-ilişkin güç analizinin büyük ortalaması. Her iki hemisfer için fronto-santral (üst) ve parieto-oksipital (alt) lokasyonlar şekilde sunulmuştur. B) Geri-sayı menzili görevi 5-sm koşulunda rakamlara yanıt olarak, zaman-frekans düzleminde olaya-ilişkin güç analizinin büyük ortalaması. Her iki hemisfer için fronto-santral (üst) ve parieto-oksipital (alt)

lokasyonlar şekilde sunulmuştur. X eksenini zamanı, Y eksenini ise frekansı temsil eder; bir sayı menzili setinde ilk uyarının (rakam) geldiği nokta, X ekseninde sıfır noktası olarak işaretlenmiştir. Bir setteki her rakamın geldiği nokta, siyah kesikli dikey çizgilerle gösterilmiştir. Ve her sette rakamların sunulduğu 900 ms zaman aralığı, grafikler üzerindeki gri şeffaf bloklarla işaretlenmiştir. FS: fronto-santral, PO: parieto-oksipital, sm: sayı menzili.

#### 6.1.4. Davranış-EEG ilişkisi

Davranışsal veriler, yani 5-sm geri çağırma puanları ile EEG verileri arasındaki korelasyon analizleri iki değişkenli doğrusal korelasyon (Pearson korelasyonu, 2 kuyruklu) ile yapıldı. EEG verileri olarak, bir sayı menzili setindeki her bir rakam için verilen EEG yanıtlarının ortalama delta ve teta güç değerleri fronto-santral ve parieto-oksipital bölgeler için ayrı ayrı korelasyon analizlerine eklendi.

Bellek kodlaması sırasında fronto-santral delta gücü artmış katılımcılar daha yüksek geri çağırma puanlarına sahipken ( $r = 0.396$ ,  $p = 0.019$ ), parieto-oksipital delta ile geri çağırma puanları arasında korelasyon bulunmadı ( $r = 0.144$ ,  $p = 0.411$ ) (**Şekil 6.5**). Teta yanıtları ile geri çağırma puanları arasında ise herhangi bir lokasyon için anlamlı bir korelasyon bulunmadı (FS:  $r = 0.096$ ,  $p = 0.584$ , PO:  $r = -0.062$ ,  $p = 0.722$ ) (**Şekil 6.4**, **Şekil 6.5**).



**Şekil 6.5.** Korelasyon analizi sonuçlarının dağılım grafikleri. A) Görev puanları ile FS (üst) ve PO (alt) lokasyonlarındaki delta (1-3,5 Hz) yanıtları arasındaki korelasyonun dağılım grafikleri. B) Görev puanları ile FS (üst) ve PO (alt) lokasyonlarındaki teta (4-8 Hz) yanıtları arasındaki korelasyonun dağılım grafikleri. Görev puanları ile FS (üst) ve PO (alt) lokasyonlarındaki delta (1-3,5 Hz) yanıtları arasındaki korelasyonun dağılım grafikleri. FS: fronto-santral, PO: parieto-oksipital. Yıldız işaretleri istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ). Gölge alan standart hatayı gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder.

## 6.2. Çalışma 2: Sağlıklı Kişilerde Teta TAAU'nun Bellek Süreçleri ve Teta Beyin Osilasyonlarına Etkileri

Bu gruplar-arası tAAU-EEG deneyinde, farklı katılımcı gruplarına (bireysel teta-frekansı tAAU (BTF grubu), yavaş teta tAAU (BTF-1 grubu) ve Sham tAAU'dan önce ve sonra çeşitli bellek görevleri uygulandı. Burada, tAAU körleme başarısı ve katılımcıların yan etkiler hakkındaki raporlarının bir analizinden sonra, sırasıyla tAAU'nun davranışsal testler ve EEG (zaman) frekans aktivitesi üzerindeki etkileri değerlendirildi.

### 6.2.1. TAAU körleme başarısı ve yan etkileri

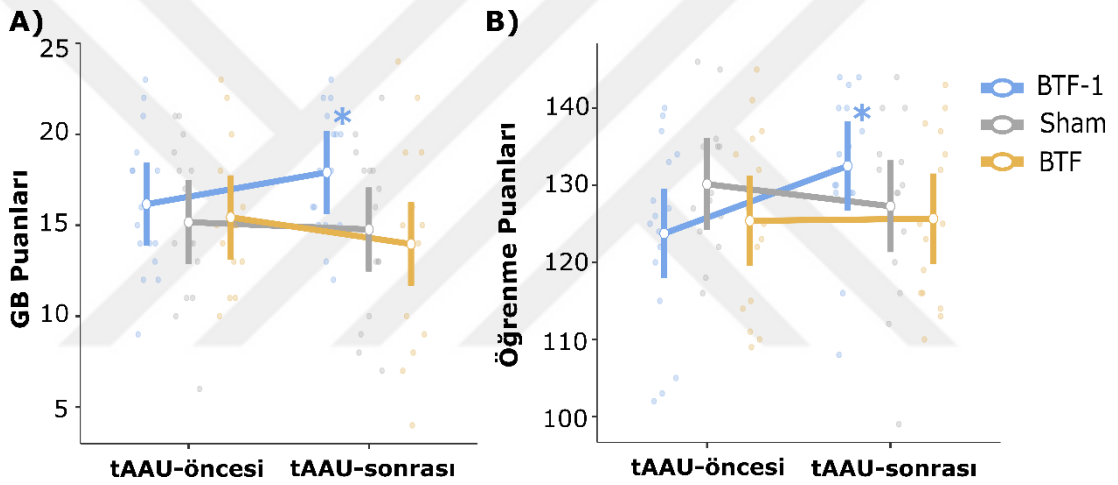
Deneyden önce, katılımcılardan tAAU uygulamasının genel etkinliğine olan inançlarını derecelendirmeleri istendi (0 ila 10 arasında); daha büyük değerler, tAAU etkinliğine olan daha yüksek inancı gösterdi. tAAU uygulamasının etkisine olan inanç gruplar arasında farklılık göstermedi ( $X^2(2)=1.45$ ,  $p=0.484$ ) (BTF grubu: ortalama/ss:  $5.20 \pm 1.42$ , BTF-1 grubu: ortalama/ss:  $5.62 \pm 1.63$ , Sham grubu: ortalama/ss:  $5.40 \pm 2.41$ ). Seanslarının sonunda, katılımcılara aldıkları tAAU'nun gerçek mi yoksa plasebo mu olduğunu düşündükleri soruldu. Gruplar arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadı ( $X^2(4, N = 46) = 6.33$ ,  $p = 0.176$ ) (BTF grubu: Gerçek/Plasebo/Bilmiyorum: 9/1/5, BTF-1 grubu: Gerçek/Plasebo/Bilmiyorum: 10/0/6, Sham grubu: Gerçek/Plasebo/ Bilmiyorum: 6/4/5). tAAU oturumundan sonra, katılımcılar 7 maddeden oluşan bir yan etki anketi doldurdu (örneğin, kaşıntı, yorgunluk, vb.). Skorlar, tek bir "yan etki skoru" elde etmek için toplandı ve bu toplam skor gruplar arasında anlamlı farklılık göstermedi ( $X^2(2) = 7.02$ ,  $p = 0.030$ ) (BTF grubu: ortalama/ss:  $5.73 \pm 2.83$ , BTF-1 grubu: ortalama/ss:  $4.56 \pm 2.90$ , Sham grubu: ortalama/ss:  $2.80 \pm 2.43$ ). Buna göre, BTF grubuna kıyasla sham grup tarafından daha az yan etki bildirildi (ikili karşılaştırma,  $p=0.033$ ). Özetle, tüm gruplar tAAU etkinliği hakkındaki a priori 'inanç' açısından temelde denkti, gerçek ve plasebo uygulama tahminlerinde anlamlı düzeyde fark yoktu ancak bildirilen yan etkiler açısından bir miktar farklıydı. Davranışın ve EEG'nin tAAU sırasında değil de sadece tAAU öncesi ve sonrası ölçüldüğü göz önünde bulundurulursa, bu sonuçların denekler arası modelin geçerliliği hakkında bir şüphe oluşturmayacağı sonucuna varılabilir.

### 6.2.2. Davranışsal sonuçlar

Katılımcılar, 20 dakikalık tAAU protokolünden önce ve sonra EEG kaydı sırasında bir görsel bellek görevi (GB), bir işitsel bellek görevi (İB) olmak üzere iki bellek görevi gerçekleştirdi. Ve bu görevler katılımcılara her zaman bu sırayla sunulmuştur. Her bir görev için ayrı ayrı olacak şekilde, zaman (tAAU-öncesi ve tAAU-sonrası) ve grup (BTF, BTF-1, Sham) faktörleri ile tekrarlı ölçümler ANOVA gerçekleştirildi.



Zaman\*grup etkileşimi GB görevi için anlamlı bulundu ( $F(2, 43) = 4,54, p = 0,016$  ve  $\eta_p^2 = 0,174$ ) ancak İB görevi için anlamlı bulunmadı ( $F(2, 43) = 1,26, p = 0,293$  ve  $\eta_p^2 = 0,055$ ). Takip eden ikili karşılaştırmalar, bellek kapasitesini artırmak için teta frekansını yavaşlatmanın amaçlandığı BTF-1 grubunda, tAAU'dan sonra GB performansının arttığını gösterdi (ortalama GB puanı tAAU öncesi:  $16.1 \pm 3.9$  ve tAAU sonrası:  $17.9 \pm 3.4$ ) ( $t(43.0) = -2.306, p = 0.026, d = 0.48$ ). BTF (tAAU öncesi:  $15.4 \pm 3.9$ , tAAU sonrası:  $13.9 \pm 5.6$ ) ( $t(43.0) = 1.871, p = 0.068, d = -0.31$ ) ve Sham gruplarında ise (tAAU öncesi:  $15.1 \pm 4.5$ , tAAU sonrası:  $14.7 \pm 4.7$ ) ( $t(43.0) = 0.510, p = 0.612, d = -0.09$ ) öncesi-sonrası anlamlı değişiklik görülmedi (Şekil 6.6). Grup ve zaman (öncesi-sonrası) faktörleri için görev puanlarının ortalamaları ve SS'leri Tablo 6.1'de verilmiştir.



**Şekil 6.6.** Anlamlı davranışsal sonuçlar. A) GB puanlarının gruplar için tAAU öncesi ve sonrası ortalama değerleri. Zaman\*grup etkileşimi anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.016$ ). BTF-1 grubu, tAAU'dan sonra artmış GB puanına sahipti. B) SBST toplam öğrenme puanlarının gruplar için tAAU öncesi ve sonrası ortalama değerleri. Zaman\*grup etkileşimi anlamlı bulunmuştur ( $p = 0.011$ ). BTF-1 grubu, tAAU'dan sonra artmış öğrenme puanına sahipti. GB: görsel bellek, tAAU: transkraniyal alternatif akım uyarımı, BTF: bireysel teta frekansı. Yıldız işaretleri, çizginin zaman (öncesi-sonrası) için anlamlı değiştiğini gösterir. Dikey çubuklar 0.95 güven aralığını gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder.

**Tablo 6.1.** Görevlerin Davranışsal Sonuçları.

	BTF-1 (N=16)		BTF (N=15)		Sham (N=15)		<i>P</i>
	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası	Öncesi	Sonrası	
	Ort. SS	Ort. SS	Ort. SS	Ort. SS	Ort. SS	Ort. SS	
<b>İşitsel</b>	18.2 ± 5	18.3 ± 5	15.8 ±	14.3 ±	16.3 ±	16.5 ±	0.400
<b>Bellek:</b>			5.7	6.4	5.2	5.8	
<b>Serbest geri çağırma skoru</b>							
<b>Görsel</b>	16.1 ±	17.9 ±	15.4 ±	13.9 ±	15.1 ±	14.7 ±	0.016*
<b>Bellek:</b>	3.9	3.4	3.9	5.6	4.5	4.7	
<b>Serbest geri çağırma skoru</b>							
	öncesi < sonrası		-	-	-	-	0.026

SS: standart sapma. BTF: bireysel teta frekansı. Verilen p değerleri Zaman\*Grup etkileşim sonuçlarına aittir. Yıldız işareti istatistiksel anlamlılığı gösterir (p<0.05).

Katılımcılar tAAU protokolünden önce ve sonra nöropsikolojik test bataryası ile değerlendirildi; Öktem SBST, RCFT, ileri-sayı menzili ve harf-sayı dizileme testi. Her bir ölçüm için ayrı ayrı tekrarlı ölçümler ANOVA'lar zaman (tAAU-öncesi ve tAAU-sonrası) ve grup (BTF, BTF-1, Sham) faktörleri ile gerçekleştirildi. SBST'nin analizlerinde, bir katılımcı teste aşına olduğu için çıkartıldı.

Zaman\*grup etkileşimi sadece SBST öğrenme alt puanı için anlamlı bulundu ( $F(2, 42) = 5.02$ ,  $p = 0.011$  ve  $\eta_p^2 = 0.193$ ). Post hoc ikili karşılaştırmalar, BTF-1 grubunun tAAU'dan sonra öğrenme puanının arttığını (tAAU öncesi:  $124 \pm 12.2$  ve tAAU sonrası:  $133 \pm 9.79$ ) ( $t(42.0) = -3.343$ ,  $p = 0.002$ ,  $d = 0.81$ ), BTF grubunda (tAAU öncesi ortalama öğrenme puanı:  $125 \pm 11.8$  ve tAAU sonrası:  $126 \pm 10.9$ ) ( $t(42.0) = -0.099$ ,  $p = 0.922$ ,  $d = 0.09$ ) ve Sham grupta (tAAU öncesi:  $129 \pm 9.95$  ve tAAU sonrası:  $127 \pm 12.2$ ) ( $t(42.0) = -3.343$ ,  $p = 0.313$ ,  $d = -0.18$ ) değişiklik olmadığını gösterdi (Şekil 6.6). SBST'nin kısa süreli bellek ( $F(2, 42) = 0.76$ ,  $p = 0.472$  ve  $\eta_p^2 = 0.032$ ) ve uzun süreli bellek ( $F(2, 42) = 2.92$ ,  $p = 0.065$  ve  $\eta_p^2 = 0.122$ ) alt puanları için tAAU'ya bağlı değişim bulunmadı. Diğer ölçümler için de zaman\*grup etkileşimi bulunmadı: RCFT kısa süreli bellek ( $F(2, 43) = 0.63$ ,  $p = 0.539$  ve  $\eta_p^2 = 0.028$ ),

RCFT uzun süreli bellek ( $F(2, 43) = 0,79$ ,  $p = 0,458$  ve  $\eta_p^2 = 0,036$ ), ileri sayı menzili ( $F(2, 43) = 0,55$ ,  $p = 0,581$  ve  $\eta_p^2 = 0,025$ ) ve harf-sayı dizileme ( $F(2, 43) = 0,212$ ,  $p = 0,626$  ve  $\eta_p^2 = 0,022$ ) testleri. Grup ve zaman (öncesi-sonrası) faktörleri için tüm test puanlarının ortalamaları ve SS'leri Tablo 6.2'de verilmiştir

**Tablo 6.2.** Nöropsikolojik test skorları.

Nöropsikolojik testler	BTF-1 (N=16)		BTF (N=15)		Sham (N=15)		P
	Öncesi Ort. SS	Sonrası Ort. SS	Öncesi Ort. SS	Sonrası Ort. SS	Öncesi Ort. SS	Sonrası Ort. SS	
<b>SBST:</b>							
<b>Kısa süreli bellek</b>	6.6 ± 1.2	7.2 ± 2.4	6.3 ± 2.1	6.2 ± 2.3	6.7 ± 1.9	6.4 ± 1.6	0.472
<b>Uzun süreli bellek</b>	14.2 ± 0.9	13.8 ± 1.5	14.1 ± 0.7	13.1 ± 1.2	14.2 ± 1.1	12.9 ± 2.1	0.065
<b>Toplam Öğrenme</b>	123.8 ± 12.2	132.5 ± 9.8	125.4 ± 11.8	125.7 ± 10.1	130.1 ± 9	127.1 ± 9.7	0.011*
	öncesi < sonrası		-		-		0.002
<b>RCFT:</b>							
<b>Kısa süreli bellek</b>	26.8 ± 6.6	26.4 ± 5.4	26.3 ± 4.5	28.2 ± 5.1	27.8 ± 5.6	27 ± 4	0.539
<b>Uzun süreli bellek</b>	26.2 ± 6.8	25.7 ± 4.8	26.1 ± 4.4	25.7 ± 4.8	28.1 ± 6	26.6 ± 3.7	0.458
<b>İleri sayı menzili testi</b>	7.2 ± 1	7.2 ± 0.9	6.3 ± 1	6.1 ± 1.1	6.9 ± 0.9	6.5 ± 1	0.581
<b>Harf-sayı dizileme testi</b>	6.2 ± 0.7	5.9 ± 1	5.4 ± 0.8	5.3 ± 0.6	5.7 ± 1	5.7 ± 0.8	0.626

SBST: Öktem sözel bellek süreçleri testi, RCFT: Rey karmaşık figür testi, SS: standart sapma. BTF: bireysel teta frekansı. Verilen p değerleri Zaman\*Grup etkileşim sonuçlarına aittir. Yıldız işareti istatistiksel anlamlılığı gösterir ( $p < 0.05$ ).

### 6.2.3. EEG sonuçları

EEG' kaydı, tAAU öncesi ve hemen sonrası dinlenme durumunda ve çeşitli görevler sırasında alındı. Burada, tAAU sonrasındaki dinlenme durumu EEG'si ve

bunu takip eden görsel ve işitsel bellek görevleri sırasındaki EEG için zaman-frekans düzleminde teta aktivitesine odaklanıldı ve rapor edildi. Metod bölümünde de açıklandığı gibi 2 set ANOVA analizi gerçekleştirildi.

Spontane EEG analizlerinde, sadece 3 dakikalık gözler açık spontane EEG kaydı kullanıldı, çünkü gözler açık EEG kaydında teta aktivitesinin gözler kapalı EEG'deki gibi baskın alfa aktivasyonu ile baskılanmayacağı beklendi. Güç spektrum analizi Hızlı Fourier Dönüşümü ile gerçekleştirildi ve bu güç spektrum üzerinden iki veri elde edildi: 1) teta aralığındaki tepe frekansı ve 2) bireysel uyarım frekansı etrafında (+/- 1.5 Hz) bir teta penceresindeki toplam teta gücü.

Olaya-ilişkin EEG analizinde, görsel/işitsel bellek görevler sırasındaki, teta olaya-ilişkin osilatuar aktivitesini zaman-frekans düzleminde incelemek için karmaşık dalgacık dönüşümü analizi kullanıldı.

#### **6.2.3.1. Birinci set/tam model (full model) ANOVA sonuçları**

*Spontane EEG:* İlk set ANOVA'da, grup (BTF, BTF-1, Sham), zaman (tAAU-öncesi, tAAU-sonrası), lokasyon (7 elektrot kümesi; Frontal, santral, temporal, temporoparietal, parietal-1, parietal-2, oksipital) ve hemisfer (sol, sağ) faktörleri ile gerçekleştirildi. Bu analiz, bireyselleştirilmiş teta frekansında uygulanan tAAU'nun spontane EEG teta gücü (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 43) = 0.02$ ,  $p = 0.243$  ve  $\eta_p^2 = 0.064$ ) ve teta maksimum tepe frekansı (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 43) = 0.71$ ,  $p = 0.932$  ve  $\eta_p^2 = 0.064$ ) üzerinde ardıl etkisi olmadığını gösterdi (daha yüksek dereceli etkileşimler anlamlı değildi; tüm p'ler  $>0.05$ ). Lokasyon temel etkisi teta güç analizinde anlamlı bulundu ( $F(1.72, 73.93) = 9$ ,  $p = 0.001$  ve  $\eta_p^2 = 0.174$ ) ve en yüksek teta güç değerlerinin frontosantral lokalizasyonlarda gözlemlendiği görüldü (ikili karşılaştırmalar: frontal vs diğer 5 lokasyon  $p < 0.003$ , santral vs temporo-parietal lokasyonlar  $p < 0.01$ ).

*Olaya-ilişkin EEG:* İlk ANOVA seti, grup (BTF, BTF-1, Sham), zaman (tAAU-öncesi, tAAU-sonrası), lokasyon (7 elektrot kümesi; Frontal, santral, temporal, temporoparietal, parietal-1, parietal-2, oksipital), hemisfer (sol, sağ) ve bellek kodlaması (hatırlanan, unutulmuş) faktörleri ile gerçekleştirildi. Bu 5 faktörlü modelin karmaşıklığına rağmen, ANOVA anlamlı bulunan birkaç etki ortaya çıkardı.

İşitsel bellek görevi için yapılan ANOVA, tAAU'nun olaya-ilişkin teta gücü üzerinde bir etkisi olmadığını işaret etti (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 29) = 0.76$ ,  $p = 0.474$  ve  $\eta_p^2 = 0.05$ ). Lokasyon temel etkisi anlamlı bulundu ( $F(2.6, 77) = 42.53$ ,  $p = 0.0001$  ve  $\eta_p^2 = 0.595$ ), olaya-ilişkin teta gücü en yüksek frontosantral lokasyonlarda gözlemlendi (ikili karşılaştırmalar: frontal vs diğer 5 konum  $p < 0.007$ , santral vs diğer 5 konum  $p < 0.001$ ). Bellek kodlaması\*hemisfer\*grup etkileşimi anlamlı bulundu ( $F(2, 29) = 4.9$ ,  $p = 0.015$  ve  $\eta_p^2 = 0.253$ ). Buna göre, sham grup, hatırlanan öğelerin kodlanması sırasında daha yüksek sol teta gücüne sahipti (ikili karşılaştırma,  $p = 0.018$ ), tAAU grupları için ise böyle bir fark yoktu (BTF-1;  $p = 0.350$ , BTF;  $p = 0.440$ ). İşitsel bellek görevi için herhangi bir tAAU ardıl etkisini işaret eden bir sonuç olmadığından ve burada daha çok BTF-1 ve BTF grupları arasındaki farklılıklarla ilgilenildiğinden dolayı, bu yüksek dereceli etkileşim sonucunun daha ileri takip analizleri gerçekleştirilmedi.

Görsel bellek görevi sırasındaki olaya-ilişkin teta gücü için gerçekleştirilen ANOVA'da, zaman\*lokasyon\*grup etkileşimi anlamlı bulundu ( $F(4.4, 76.5) = 2.63$ ,  $p = 0.036$  ve  $\eta_p^2 = 0.131$ ). Takip analizi sonuçları: sham grupla kıyasla tAAU gruplarında, özellikle de BTF grubunda tAAU sonrası olaya-ilişkin frontosantral teta gücünde azalma gözlemlendi (ikili karşılaştırmalar: BTF grubu için, tAAU-öncesi vs tAAU-sonrası frontal lokasyon  $p = 0.014$  ve santral lokasyon  $p = 0.035$ , BTF-1 grubu için, tAAU-öncesi vs tAAU-sonrası, frontal lokasyon  $p = 0.057$  ve santral lokasyon  $p = 0.014$ , Sham grubu için, tAAU-öncesi vs tAAU-sonrası frontal lokasyon  $p = 0.153$  ve santral lokasyon  $p = 0.116$ ). Bellek kodlaması\*lokasyon\*hemisfer\*grup etkileşimi de anlamlı bulundu ( $F(13.1, 89.4) = 2.55$ ,  $p = 0.013$  ve  $\eta_p^2 = 0.127$ ). Bellek kodlaması üzerinden yapılan takip analizine göre; lokasyon\*hemisfer\*grup etkileşimi için anlamlı fark bulunmadı (hatırlanan  $p = 0.439$ , unutulmuş  $p = 0.110$ ). Görsel bellek üzerine tAAU ardıl etkisini işaret eden bir sonuç olmadığından bu yüksek dereceli etkileşimin daha ileri takip analizleri gerçekleştirilmedi. Burada lokasyon\*hemisfer etkileşimi de anlamlı bulundu ( $F(31, 216.8) = 5.01$ ,  $p = 0.003$  ve  $\eta_p^2 = 0.125$ ). Buna göre, anlamlı bulunan lokasyon ( $F(2.1, 72.1) = 21.94$ ,  $p = 0.0001$  ve  $\eta_p^2 = 0.385$ ) ve hemisfer ( $F(1, 35) = 4.98$ ,  $p = 0.032$  ve  $\eta_p^2 = 0.125$ ) temel etkilerinin birbirine bağlı olduğu söylenebilir. Post hoc analizlere göre; olaya-ilişkin teta gücü değerleri en

yüksek sağ parieto-okspital lokalizasyonlarda gözlemlendi (tüm ikili karşılaştırmalar için  $p < 0.001$ ).

### 6.2.3.2. İkinci set ANOVA sonuçları

*Spontane EEG:* İkinci set ANOVA'larda daha hipotez odaklı istatistiksel analizler yürütüldü, özellikle tAAU uyarım bölgesi etrafındaki sol fronto-santral EEG'yi analiz edebilmek için ANOVA tasarımında lokasyon ve hemisfer faktörleri çıkartıldı. Burada, dört uç değere sahip katılımcı analizden çıkartıldı (ikisi Sham, biri BTF ve biri BTF-1 grubundan). ANOVA, spontane teta gücü değerlerinin tAAU öncesine kıyasla tAAU sonrasında (zaman temel etkisi:  $F(1, 39) = 7.74$ ,  $p = 0.008$  ve  $\eta_p^2 = 0.166$ ) arttığını ve bu etkinin gruba (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 39) = 4.62$ ,  $p = 0.016$  ve  $\eta_p^2 = 0.192$ ) bağlı olduğunu ortaya koydu. Bu analizi takip eden ikili karşılaştırmalar, özellikle BTF grubunda tAAU'dan sonra teta gücünün arttığını ( $p < 0.001$ ) gösterirken, diğer gruplar için tAAU (zaman) etkisi görülmedi (BTF-1 için  $p = 0.816$ , Sham için  $p = 0.288$ ) (Şekil 6.7). tAAU'nun maksimum tepe frekansı üzerinde herhangi bir ardıl etkisi bulunmadı (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 43) = 1.38$ ,  $p = 0.263$  ve  $\eta_p^2 = 0.06$ ). Dinlenme durumu teta gücündeki artış, özellikle tAAU ile bireysel tepe frekansının hedeflediği grupta (BTF) (ve oldukça anlamlı düzeyde) gözlemlendi. Ancak, Şekil 6.7'de de görülebileceği gibi, kişiler arası değişkenlik (inter-individual variability) oldukça yüksekti.

TAAU elektrotlarını yerleştirdiğimiz F3 ve P3 elektrotları arasında HFD üzerinden teta frekans aralığında koherans analizi gerçekleştirildi. İki uç değere sahip katılımcı çıkartılarak (biri BTF'den ve biri BTF-1 grubundan), grup (BTF, BTF -1, Sham) ve zaman (tAAU-öncesi, tAAU-sonrası) faktörleri ile tekrarlı ölçümler ANOVA gerçekleştirildi. Zaman temel etkisi anlamlı bulundu ( $F(1, 41) = 17.59$ ,  $p = 0.0001$  ve  $\eta_p^2 = 0.300$ ). Buna göre, genel olarak tAAU sonrası daha yüksek spontane EEG teta koheransı görülürken, bir grup etkileşimi gözlenmedi ( $F(2, 41) = 1.13$ ,  $p = 0.333$  ve  $\eta_p^2 = 0.052$ ).

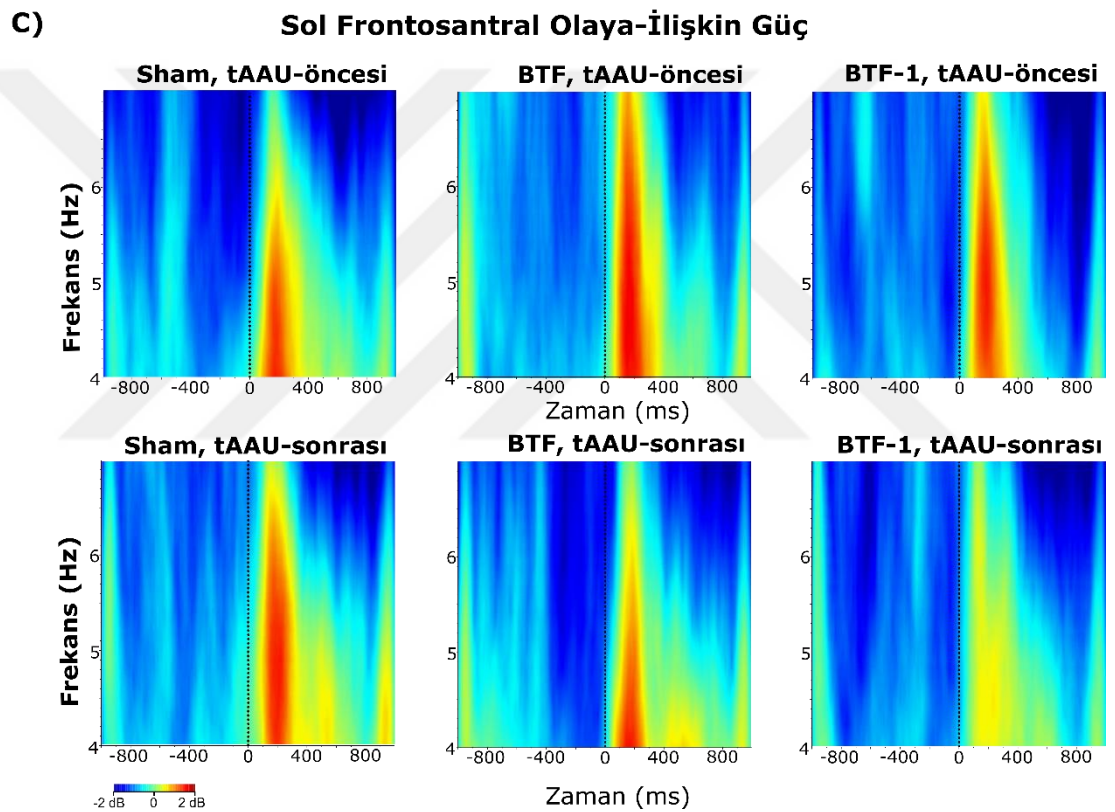
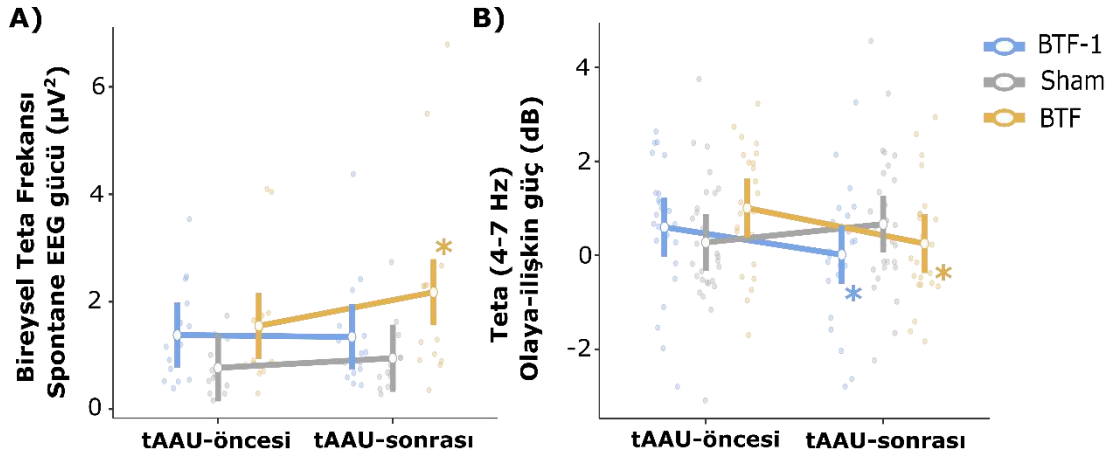
*Olaya-ilişkin EEG:* İkinci istatistiksel analiz setinde, tıpkı spontane EEG analizinde de olduğu gibi, lokalizasyon ve hemisfer faktörleri çıkarıldı ve tAAU uyarım bölgesinin çevresi olan sol frontosantral EEG'ye odaklanıldı. İşitsel bellek görevi için yapılan ANOVA, tAAU'nun olaya-ilişkin teta gücü üzerinde bir etkisi

olmadığını işaret etti (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 29) = 0.25$ ,  $p = 0.781$  ve  $\eta_p^2 = 0.017$ ). Bununla birlikte, davranışsal verisinde anlamlı zaman\*grup etkileşimi gördüğümüz görsel bellek görevi sırasındaki olaya-ilişkin teta gücü için, ANOVA'da davranışsal sonuca benzer anlamlı bir zaman\*grup etkileşimi bulundu ( $F(2, 35) = 5.32$ ,  $p = 0.01$  ve  $\eta_p^2 = 0.233$ ). Takip eden ikili karşılaştırmalar, her iki tAAU grubunda da teta tAAU sonrası olaya-ilişkin teta gücünün azaldığını (BTF-1 için;  $p=0.045$ , BTF için;  $p=0.011$ ), sham grupta ise öncesi-sonrası bir değişimin gözlenmediğini gösterdi ( $p=0.145$ ) (Şekil 6.7).

Bu çalışmada kullanılan zaman-frekans düzleminde olaya-ilişkin güç tabanlı bağlantısallık analizi, tAAU uyarım elektrotlarının yerleştirildiği F3 ve P3 elektrotları arasındaki benzerliği ölçmektedir. Kullanılan Faz Kilitleme Değeri (PLV) ise, zaman-frekans düzleminde faz tabanlı bir bağlantısallık metriğidir ve belirtilen kanalların (F3 ve P3) faz-gecikme tutarlılığını göstermektedir. Bu analizler için, zaman (tAAU-öncesi, tAAU-sonrası), bellek kodlaması (hatırlanan, unutulmuş) ve grup (BTF, BTF - 1, Sham) faktörleri ile tekrarlı ölçümler ANOVA'lar gerçekleştirildi.

Olaya-ilişkin güç tabanlı bağlantısallığın istatistiksel analizlerinde, iki uç değere sahip katılımcı çıkartıldı (birisi İB görevinden ve diğeri GB görevinden). ANOVA sonuçlarına göre; tAAU'nun GB (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 34) = 1.17$ ,  $p = 0.322$  ve  $\eta_p^2 = 0.065$ ) ve İB görevleri (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 28) = 0.075$ ,  $p = 0.928$  ve  $\eta_p^2 = 0.005$ ) için anlamlı bir etkisi bulunmadı.

PLV'nin istatistiksel analizlerinde de tAAU'nun GB (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 35) = 2.19$ ,  $p = 0.127$  ve  $\eta_p^2 = 0.111$ ) veya İB (zaman\*grup etkileşimi:  $F(2, 29) = 0.308$ ,  $p = 0.738$  ve  $\eta_p^2 = 0.021$ ) görevleri için anlamlı bir etkisi bulunmadı.



**Şekil 6.7.** tAAU ardıl etkisinin EEG verileri için anlamlı bulunan sonuçları. A) Zaman\*grup etkileşimi anlamlı bulunmuştur ( $p=0.016$ ): BTF grubunda tAAU sonrası spontane teta gücü artarken, diğer gruplar üzerinde tAAU etkisi gözlenmemiştir. B) Zaman\*grup etkileşimi görsel bellek görevi sırasındaki EEG yanıtları için anlamlı bulunmuştur ( $p=0.01$ ). BTF gruplarında tAAU sonrası olaya-ilişkin teta gücü azalırken, sham grup üzerinde tAAU etkisi gözlenmemiştir. C) Görsel bellek görevi sırasındaki olaya-ilişkin EEG aktivitesinin (4-8 Hz) zaman-frekans düzleminde büyük ortalama görselleri. Şekilde her grup için sol fronto-santral bölgenin büyük ortalaması verilmiştir. tAAU gruplarında, teta tAAU sonrası olaya-ilişkin teta gücü azalmıştır (BTF-1  $p=0.045$ , BTF  $p=0.011$ ), sham grupta öncesi-sonrası fark yoktur ( $p=0.145$ ). X eksenini zamanı, Y eksenini ise frekansı temsil eder; uyarının geldiği nokta, X ekseninde sıfır noktası olarak işaretlenmiştir. tAAU: transkraniyal alternatif akım uyarımı, BTF:



bireysel teta frekansı. Yıldız işaretleri, çizginin zaman (öncesi-sonrası) için anlamlı değiştiğini gösterir. Dikey çubuklar 0.95 güven aralığını gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder.

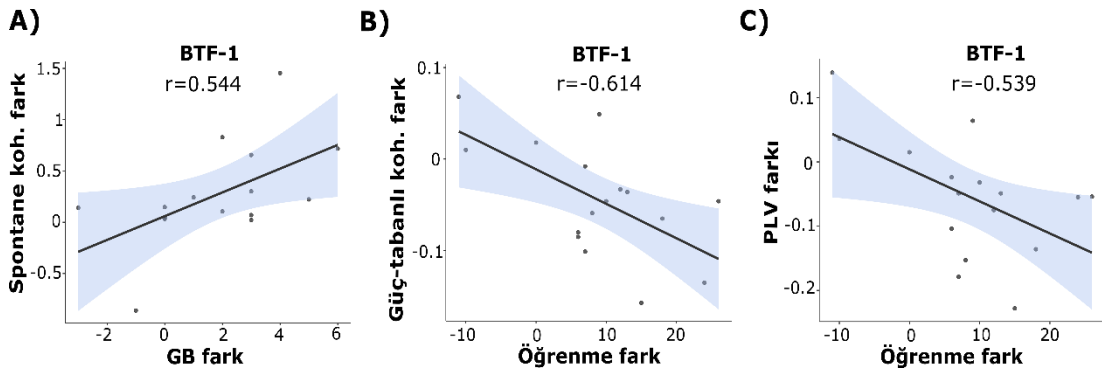
#### 6.2.4. Davranış-EEG ilişkisi

Hem davranışsal hem de EEG verilerinde özellikle görsel bellek (GB) görevinde tAAU ardıl etkileri gözlemlendiğinden, EEG-davranış etkileşimlerinin istatistiksel takip analizlerinde özellikle GB görevine odaklanıldı. Aynı şekilde, uygulanan nöropsikolojik test bataryasında da yalnızca SBST öğrenme puanında tAAU ardıl etkileri görüldüğü için GB'ye ek olarak toplam öğrenme puanı için de korelasyon analizleri yapıldı. Burada da yukarıdaki EEG analizlerinde olduğu gibi aynı uç değere sahip katılımcılar analizlerden çıkartıldı.

Davranışsal veriler için toplam öğrenme ve GB puanlarında, tAAU öncesi puanlar sonrasında çıkartılarak fark puanları hesaplandı ve bu değişim skorları korelasyon analizinde kullanıldı. Aynı hesaplama yöntemi EEG verilerine uygulandı ve korelasyon analizinde kullanılmak üzere, sonrası EEG değerlerinden öncesi EEG değerleri çıkartılarak fark skorları hesaplandı.

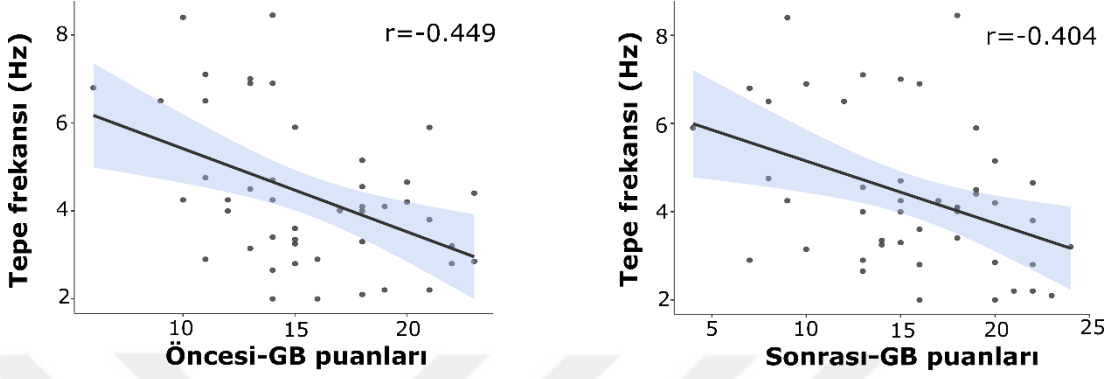
TAAU sonrası davranışsal değişiklikler ile sol frontosantral olaya-ilişkin teta gücü, spontane teta gücü ve spontane maksimum tepe frekans analizindeki tAAU sonrası değişiklikler arasında anlamlı bir korelasyon bulunmadı (bütün p'ler > 0.05). Bununla birlikte, BTF-1 grubunda, tAAU sonrası spontane EEG sol fronto-parietal teta koherans değişimi ile (tAAU öncesi-sonrası fark skoru) ile GB fark puanları arasında pozitif korelasyon bulundu (BTF-1  $r=0.544$ ,  $p=0.036$ ; BTF grubu  $p=0.559$ ; Sham grub  $p=0.303$ ) (Şekil 6.8). Öğrenme fark puanları ile böyle bir korelasyon gösterilememiştir (bütün p'ler > 0.05). Bunun yerine, sol frontal-parietal olaya-ilişkin güç temelli teta bağlantısallığı ve öğrenme puanları arasında, özellikle BTF-1 grubu için güçlü bir negatif korelasyon gözlemlendi ( $r=-0.614$ ,  $p=0.011$ ) (Şekil 6.8) (BTF grubu  $p=0.667$ , Sham grup  $p=0.431$ ). Ayrıca, yine özellikle BTF-1 grubunda, öğrenme fark puanları ile sol frontal-parietal PLV arasında negatif bir korelasyon gözlemlendi (BTF-1 grubu  $r = -0.539$ ,  $p = 0.031$ ; BTF grubu  $p=0.897$ ; Sham grup  $p=0.737$ ) (Şekil 6.8). Bu olaya-ilişkin bağlantısallık analizleri ile GB fark puanları arasında korelasyon bulunmadı.

Ek olarak, tAAU öncesi EEG aktivitesinin tAAU'nun davranış üzerindeki etkisini etkileyip etkilemediğini kontrol etmek için, tekrarlı ölçümler ANCOVA'lar, GB ve öğrenme puanları için, grup (BTF, BTF-1, Sham) ve zaman (tAAU öncesi, tAAU sonrası) faktörleri ve kovaryat olarak "tAAU öncesi EEG verileri" eklenerek gerçekleştirildi. Kovaryat olarak eklenen EEG verileri korelasyon analizinde kullanılan EEG verileri ile aynı idi. Ancak korelasyon analizinde kullanılan fark skorlarının aksine ANCOVA'da EEG verilerinin tAAU öncesi değerleri kullanıldı. TAAU öncesi dinlenme durumu sol frontosantral maksimum tepe frekansının bir kovaryant olarak eklendiği ANCOVA'nın sonucu, yalnızca bir kovaryant etkisinin anlamlı olduğunu gösterdi. Bu sonuç öncesi-dinlenme durumu frontosantral maksimum tepe frekansının, görsel bellek (GB) puanları ile anlamlı bir şekilde ilişkili olduğunu düşündürdü ( $F(1, 42) = 8.37, p = 0.006, \text{ and } \eta_p^2 = 0.166$ ). Buna göre, öncesi-dinlenme durumu maksimum tepe frekansı ile GB puanları arasında negatif bir ilişki gözlemlendi: tAAU öncesi-teta frekansı daha düşük olan katılımcıların hem öncesi hem de sonrası GB puanları daha yüksekti (öncesi GB puanları için:  $r=-0.449, p=0.002$ , sonrası GB puanları için:  $r=-0.404, p=0.005$ ) (Şekil 6.9). Bunun dışında, ANCOVA sonuçlarında, tAAU'nun, BTF-1 grubundaki öğrenme ve GB puanları üzerindeki davranışsal etkisi anlamlı kaldı. Yani tAAU'nun davranış üzerindeki ardıl etkisi sonuçlarını kişilerin uyarım öncesi EEG verileri etkilemiyor gözükmekteydi ( $p$ 'ler  $> 0.05$ ).



**Şekil 6.8.** EEG-davranış korelasyon analizlerinde anlamlı sonuçların dağılım grafikleri. A) BTF-1 grubunda, tAAU sonrası artmış sol fronto-parietal spontane EEG teta koheransına sahip katılımcılar görsel bellek puanında da artmış puanlara sahiptir ( $r=0.544, p=0.036$ ). B) BTF-1 grubunda, tAAU sonrası azalmış sol fronto-parietal olaya-ilişkin güç tabanlı teta bağlantısallığa sahip katılımcılar toplam öğrenme puanında da artmış puanlara sahiptir ( $r=-0.614, p=0.011$ ). C) BTF-1 grubunda, tAAU sonrası azalmış sol fronto-parietal teta PLV'ye sahip katılımcılar toplam öğrenme puanında da artmış puanlara sahiptir ( $r=-0.539, p=0.031$ ). Koh.: koherans, PLV: faz

kitlenmesi değeri, GB: görsel bellek, BTF: bireysel teta frekansı. Gölge alan standart hatayı gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder.



**Şekil 6.9.** ANCOVA analizi sonucunda anlamlı bulunan kovaryat için dağılım grafikleri. Öncesi-dinlenme durumu fronto-santral maksimum tepe frekansı, GB puanları ile anlamlı olarak ilişkilidir ( $p = 0.006$ ). Öncesi-dinlenme durumu maksimum tepe frekansı ile GB puanları arasında negatif bir ilişki gözlemlenmiştir: tAAU öncesi-teta frekansı daha düşük olan katılımcıların hem öncesi hem de sonrası GB puanları daha yüksektir. GB: görsel bellek. Gölge alan standart hatayı gösterir. Noktalar gözlemlenen puanları temsil eder.

### 6.3. Çalışma 3: Kognitif Etkilenimi Olan Parkinson Hastalarında Kognitif Görev Sırasında EEG yanıtları

#### 6.3.1. Davranışsal sonuçlar

SMMT, genel kognitif işlevleri değerlendirmek için kullanılırken, Stroop testi daha spesifik olarak frontal-yürütücü fonksiyonları değerlendirmek için kullanılmaktadır. Bu nedenle, bu testlerin puanları ve ayrıca görsel seyrek uyaran görev performansı gruplar arasında karşılaştırıldı. Bulgular, PH-HKB grubunda SMMT ve Stroop skorlarının hem PH hem de SY gruplarına göre azaldığını ( $p$ 'ler $<0.05$ ), PH ve SY ( $p$ 'ler $>0.05$ ) arasında fark olmadığını gösterdi (Tablo 1). Görsel seyrek uyaran görev skorları için, PH-HKB grubu PH ve SY gruplarından daha düşük puanlara sahipti ( $p$ 'ler $<0.05$ ) ve SY grubu hem PH hem de PH-HKB gruplarından daha iyi puanlara sahipti ( $p$ 'ler $<0.05$ ) (Tablo 5.1).

Ek olarak, bu görev/test puanları korelasyon analizlerinde davranışsal veriler olarak kullanılmıştır.

### 6.3.2. EEG sonuçları

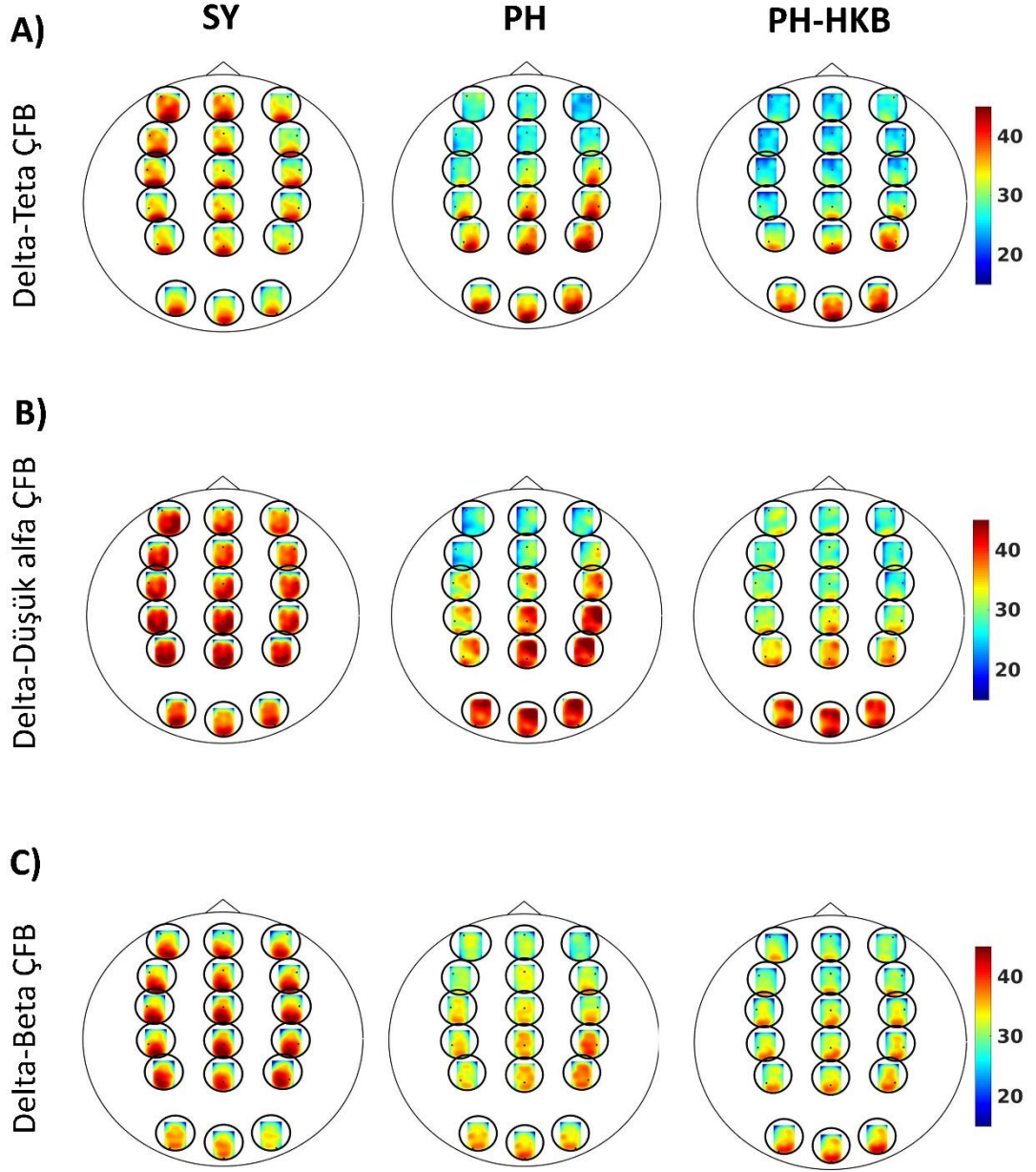
Tablo 5.2’de belirtilen çapraz frekans bağlanması (ÇFB) frekans çiftlerinden yalnızca 3 tanesi (delta-teta, delta-düşük frekanslı alfa ve delta-beta bağlanması) istatistik analizden önce yapılan eşik belirleme testleri sebebiyle gruplar-arası istatistiksel analizlerde kullanıldı. Eşik değerinin altında ÇFB’ye ( $z < 2$ ) sahip olan elektrot çiftleri ve kişiler çıkartıldığında, diğer ÇFB frekans çiftleri için gruplarda yeterli katılımcı kalmadığı için, bu ÇFB çiftleri ileri istatistiksel analizlerden çıkartıldı. İlerleyen bölümde, gruplar-arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı etkiler göstermiş olan ( $p < 0.05$ ) delta-teta (Tablo 6.3, Tablo 6.4), delta-düşük frekanslı alfa (Tablo 6.5, Tablo 6.6) ve delta-beta (Tablo 6.7, Tablo 6.8) bağlanması için istatistiksel sonuçlar bildirildi.

Gruplar arasındaki faz genlik bağlanması (FGB) farkına göre en anlamlı ÇFB anteriordan-posteriora olan bağlanmada bulundu. Post hoc testlerde, SY ve PH arasında ve SY ve PH-HKB arasında aşağıdaki paragraflarda bildirildiği gibi tutarlı bir şekilde anlamlı farklılıklar gözlemlendi ( $p < 0.05$ ).

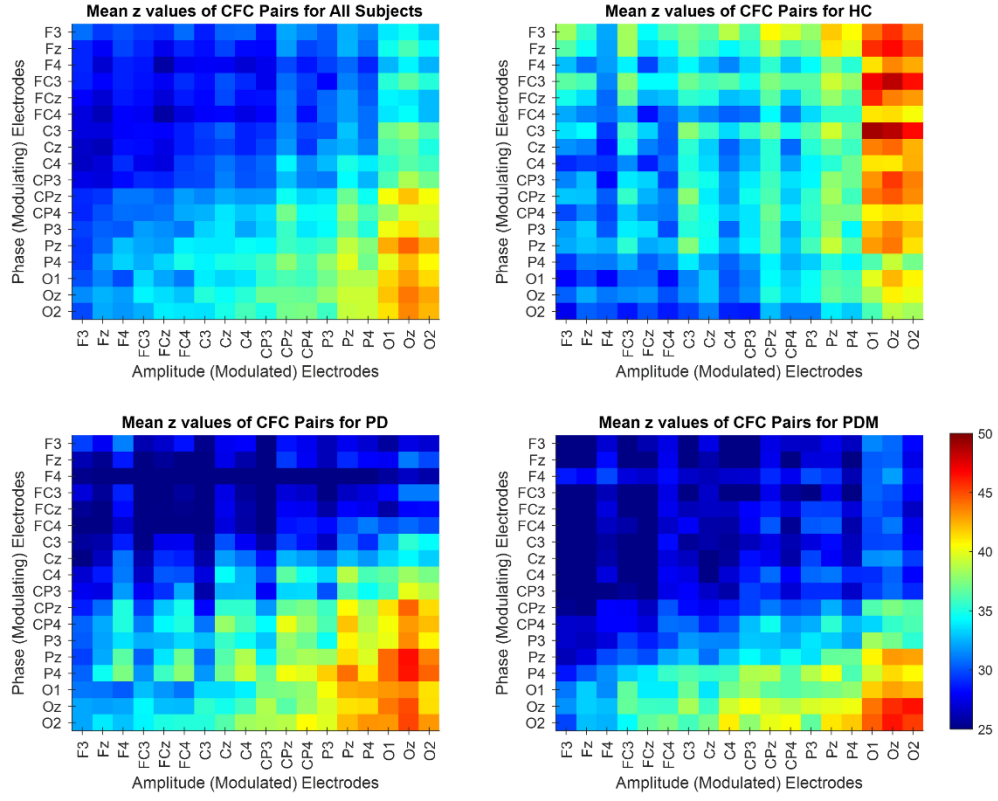
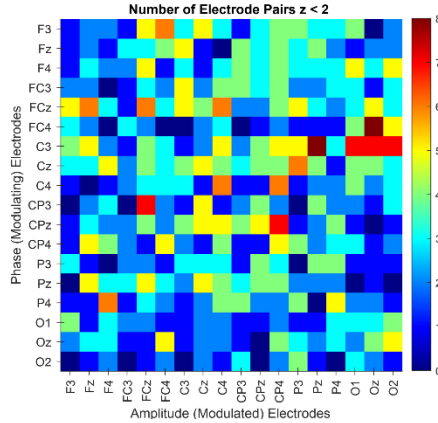
Delta-tetada FGB’ye dayalı ÇFB’nin yönü tüm gruplarda anterior ile posterior arasında belirgindi. Ancak, SY ve PH gruplarıyla kıyaslandığında, PH-HKB grubu daha posterior yerleşimli ÇFB değerleri ile karakterize görünmekteydi (Şekil 6.10, Şekil 6.11).

Delta-düşük frekanslı alfada FGB’ye dayalı ÇFB’nin yönü SY grubu için anteriordan posteriora belirgindi. Buna karşılık, bu belirgin yön, PH ve PH-HKB gruplarında, özellikle sağ frontal elektrot çiftlerinde posteriordan anteriora idi (Şekil 6.10, Şekil 6.12).

Delta-beta FGB’ye dayalı ÇFB için belirgin yön tüm gruplarda anteriordan posteriora şeklinde idi. Ancak ÇFB, özellikle PH ve PH-HKB gruplarındaki sol elektrot çiftlerinde SY grubuna göre daha düşüktü (Şekil 6.10, Şekil 6.13).



**Şekil 6.10.** A) Delta (0.5-3.5 Hz) ve teta (4-7 Hz) arasındaki ÇFB. B) Delta (0.5-3.5 Hz) ve düşük frekanslı alfa (7-11 Hz) arasındaki ÇFB. C) Delta (0.5-3.5 Hz) ve beta (15-25 Hz) arasındaki ÇFB. Bir elektrot konumundaki her kafa topografisi, o bireysel konum ile diğer tüm elektrotlar arasındaki ÇFB dağılımını temsil eder. SY: sağlıklı yaşlı, PH: Parkinson Hastaları; PH-HKB: hafif bilişsel bozukluğu olan PH. Z-dönüştürülmüş değerler gösterilmektedir.

**A)****B)**

**Şekil 6.11.** A) Tüm elektrot çiftleri arasındaki delta-teta ÇFB için Z değerleri. Tüm katılımcılar (SY, PH, PH-HKB) için ÇFB çiftleri arasındaki ortalama z değerleri (Mean z values of CFC pairs for “group name”). HC (SY): Healthy Controls (Sağlıklı yaşlı); PD (PH): Parkinson’s Disease (Parkinson hastaları); PDM (PH-HKB): PD with MCI (Hafif kognitif bozukluğu olan PH). X eksenini faz elektrotlarını (modüle eden) (Phase (modulating electrodes)), Y eksenini genlik elektrotlarını (modüle edilen) göstermektedir (Amplitude (modulated electrodes)). **B)** Belirli elektrot çiftlerinde  $z < 2$  olan kişi sayıları ( $z < 2$  olan elektrot çifti sayısı (Number of electrode pairs  $z < 2$ )).

**Tablo 6.3.** Delta-Teta ÇFB. Gruplar-arasında lokasyon grup-içi faktörünün tekrarlı ölçümler ANOVA sonuçları.

	<b>KT</b>	<b>SD</b>	<b>KO</b>	<b>F</b>	<b>pGG</b>
<b>Intercept</b>	10521.0	3	3506.90	12.329	0.000
<b>Grup:Lokasyon</b>	5901.5	6	983.58	3.458	0.006*
<b>Hata</b>	124590	438	284.45		

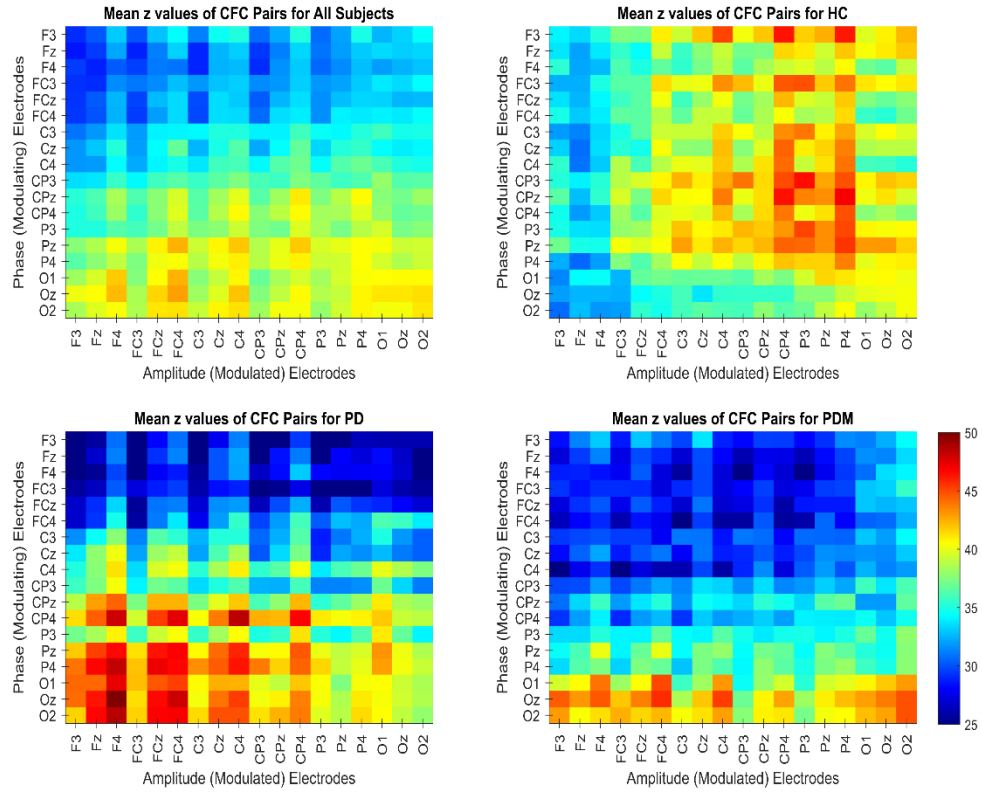
*p*GG: küresellik karşılanmadığında Greenhouse-Gaiser düzeltilmiş *p* değerleri, SD: serbestlik derecesi (degree of freedom), KT: kareler toplamı (sum of square), KO: kareler ortalaması (mean of square). \*:  $p < 0.05$ .

**Tablo 6.4.** Delta-Teta ÇFB için anlamlı grup\*lokasyon etkileşimleri.

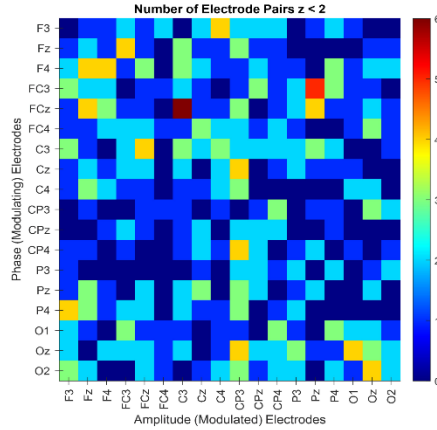
		<b>Fark</b>	<b>SH</b>	<b>p</b>	<b>Alt</b>	<b>Üst</b>
<b>AP</b>	<b>SY vs. PH</b>	13.154	4.138	0.004*	3.457	22.851
	<b>SY vs. PH-HKB</b>	12.279	4.034	0.007*	2.826	21.733
	<b>PH vs. PH-HKB</b>	-0.875	4.099	>0.05	-10.481	8.732

Alt ve Üst: %95 güven aralıklarının sınırları. AP: Anteriordan Posteriora, SY: sağlıklı yaşlı, PH: Parkinson Hastaları; PH-HKB: hafif bilişsel bozukluğu olan PH, SE: Standard Error. \*:  $p < 0.05$ .

A)



B)



**Şekil 6.12.** A) Tüm elektrot çiftleri arasındaki delta-düşük frekanslı alfa ÇFB için Z değerleri. Tüm katılımcılar (SY, PH, PH-HKB) için ÇFB çiftleri arasındaki ortalama z değerleri (Mean z values of CFC pairs for “group name”). HC (SY): Healthy Controls (Sağlıklı yaşlı); PD (PH): Parkinson’s Disease (Parkinson hastaları); PDM (PH-HKB): PD with MCI (Hafif kognitif bozukluğu olan PH). X eksenini faz elektrotlarını (modüle eden) (Phase (modulating electrodes)), Y eksenini genlik elektrotlarını (modüle edilen) göstermektedir (Amplitude (modulated electrodes)). B)



Belirli elektrot çiftlerinde  $z < 2$  olan kişi sayıları ( $z < 2$  olan elektrot çifti sayısı (Number of electrode pairs  $z < 2$ )).

**Tablo 6.5.** Delta-Düşük frekanslı alfa ÇFB. Gruplar-arasında lokasyon grup-içi faktörünün tekrarlı ölçümler ANOVA sonuçları.

	<b>KT</b>	<b>SD</b>	<b>KO</b>	<b>F</b>	<b><i>p</i>GG</b>
<b>Intercept</b>	9007.5	3	3002.50	14.001	0.000
<b>Grup:Lokasyon</b>	6543.4	6	1090.60	5.085	0.000*
<b>Hata</b>	93286.0	435	214.45		

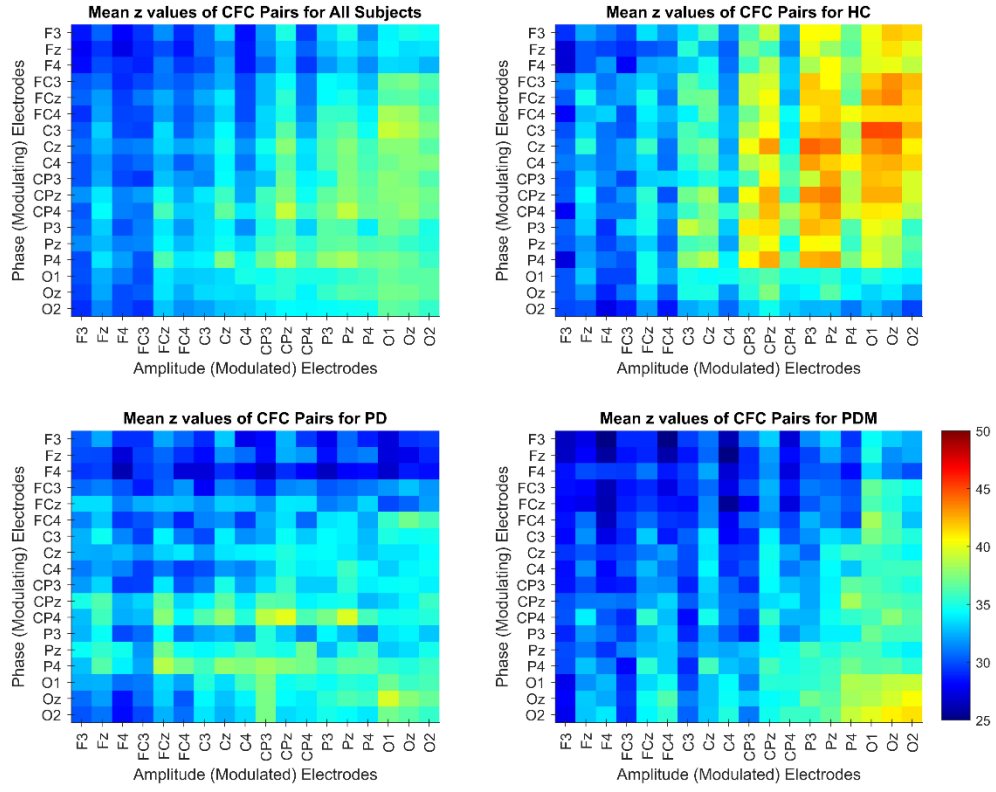
*p*GG: küresellik karşılanmadığında Greenhouse-Gaiser düzeltilmiş *p* değerleri, SD: serbestlik derecesi (degree of freedom), KT: kareler toplamı (sum of square), KO: kareler ortalaması (mean of square). \*:  $p < 0.05$ .

**Tablo 6.6.** Delta-Düşük frekanslı alfa ÇFB için anlamlı grup\*lokasyon etkileşimleri.

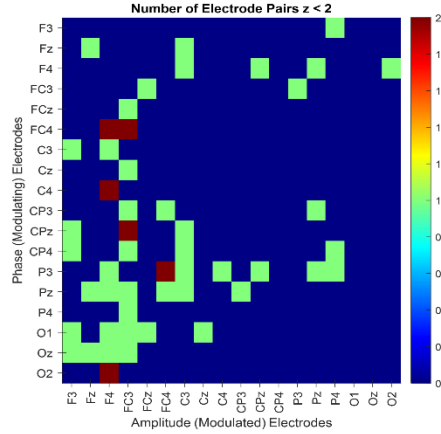
	<b>Fark</b>	<b>SH</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Alt</b>	<b>Üst</b>	
<b>AP</b> <b>SY vs. PH</b>	12.487	3.793	0.003*	3.598	21.376	
	<b>SY vs. PH-HKB</b>	9.599	3.715	0.026*	0.892	18.306
	<b>PH vs. PH-HKB</b>	-2.888	3.775	>0.05	-11.734	5.959

Alt ve Üst: %95 güven aralıklarının sınırları. AP: Anteriordan Posteriora, SY: sağlıklı yaşlı, PH: Parkinson Hastaları; PH-HKB: hafif bilişsel bozukluğu olan PH, SE: Standard Error. \*:  $p < 0.05$ .

A)



B)



**Şekil 6.13.** A) Tüm elektrot çiftleri arasındaki delta-beta ÇFB için Z değerleri. Tüm katılımcılar (SY, PH, PH-HKB) için ÇFB çiftleri arasındaki ortalama z değerleri (Mean z values of CFC pairs for “group name”). HC (SY): Healthy Controls (Sağlıklı yaşlı); PD (PH): Parkinson’s Disease (Parkinson hastaları); PDM (PH-HKB): PD with MCI (Hafif kognitif bozukluğu olan PH). X eksenini faz elektrotlarını (modüle eden) (Phase (modulating electrodes)), Y eksenini genlik elektrotlarını (modüle edilen)

göstermektedir (Amplitude (modulated electrodes). B) Belirli elektrot çiftlerinde  $z < 2$  olan kişi sayıları ( $z < 2$  olan elektrot çifti sayısı (Number of electrode pairs  $z < 2$ )).

**Tablo 6.7.** Delta-Beta ÇFB. Gruplar-arasında lokasyon grup-içi faktörünün tekrarlı ölçümler ANOVA sonuçları.

	<b>KT</b>	<b>SD</b>	<b>KO</b>	<b>F</b>	<b><i>p</i>GG</b>
<b>Intercept</b>	3467.3	3	1155.80	9.727	0.000
<b>Grup:Lokasyon</b>	2332.7	6	388.78	3.272	0.008*
<b>Hata</b>	53113	447	118.82		

*p*GG: küresellik karşılanmadığında Greenhouse-Gaiser düzeltilmiş *p* değerleri, SD: serbestlik derecesi (degree of freedom), KT: kareler toplamı (sum of square), KO: kareler ortalaması (mean of square). \*:  $p < 0.05$ .

**Tablo 6.8.** Delta-Beta ÇFB için anlamlı grup\*lokasyon etkileşimleri.

	<b>Fark</b>	<b>SH</b>	<b><i>p</i></b>	<b>Alt</b>	<b>Üst</b>	
<b>AP</b> <b>SY vs. PH</b>	9.893	3.188	0.005*	2.422	17.364	
	<b>SY vs. PH-HKB</b>	8.091	3.109	0.025*	0.803	15.378
	<b>PH vs. PH-HKB</b>	-1.802	3.158	>0.05	-9.205	5.600

Alt ve Üst: %95 güven aralıklarının sınırları. AP: Anteriordan Posteriora, SY: sağlıklı yaşlı, PH: Parkinson Hastaları; PH-HKB: hafif bilişsel bozukluğu olan PH, SE: Standard Error. \*:  $p < 0.05$ .

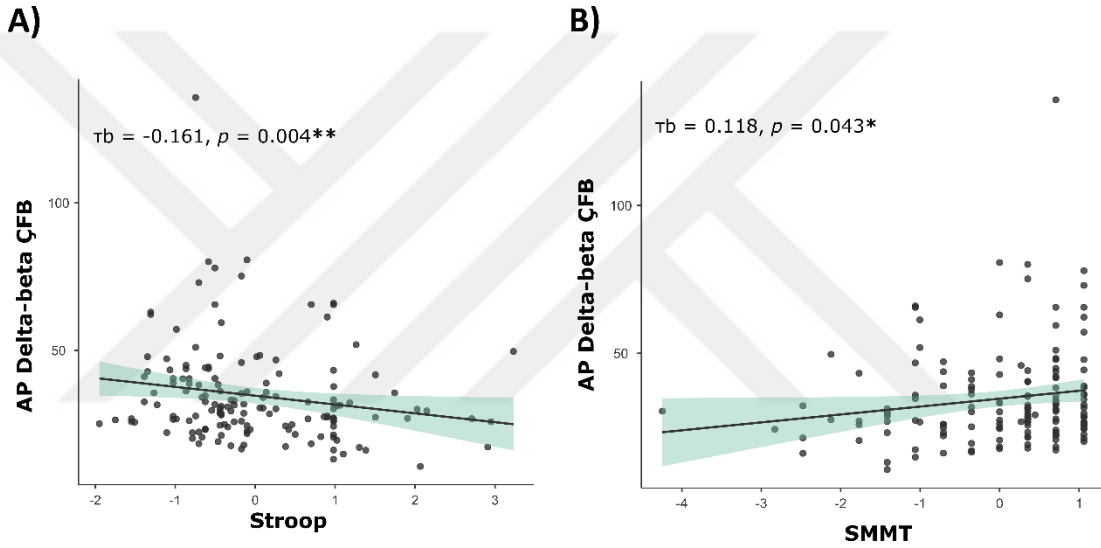
### 6.3.3. Davranış-EEG ilişkisi

Korelasyon analizine bütün gruplar birlikte dahil edildi. Korelasyon analizine dahil edilen davranışsal ölçümler ile AP delta-teta ve delta-düşük frekanslı alfa ÇFB değerleri arasında anlamlı bir korelasyon saptanmadı ( $p > 0.05$ ). Stroop skorları ile AP delta-beta ÇFB değerleri arasında negatif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ( $p < 0.05$ ) (Şekil 6.14). Ayrıca SMMT skorları ile AP delta-beta ÇFB değerleri arasında pozitif yönlü korelasyon saptandı ( $p < 0.5$ ) (Şekil 6.14) (Tablo 6.9). Anlamlı bulunan korelasyon sonuçlarının dağılım grafikleri Şekil 6.14'te sunulmuştur.

**Tablo 6.9.** FGB ve Davranışsal Verilerin Korelasyonu.

	FGB (Delta vs. )					
	Teta		Düşük frekanslı alfa		Beta	
	$\tau_b$	$p$	$\tau_b$	$p$	$\tau_b$	$p$
<b>Stroop</b>	-0.08	>0.05	-0.05	>0.05	-0.16	<0.01*
<b>SMMT</b>	0.06	>0.05	0	>0.05	0.12	<0.05*
<b>SUP hata skorları</b>	0.05	>0.05	-0.04	>0.05	-0.05	>0.05

SMMT: standardize mini-mental test, SUP: seyrek uyarın paradigması, \*:  $p < 0.05$ .



**Şekil 6.14.** Delta-beta çapraz frekans bağlanması ve davranışsal ölçümler arasında anlamlı bulunan korelasyonların dağılım grafiği. A) Delta-beta çapraz frekans bağlanması ve Stroop test skorları arasındaki dağılım grafiği. B) Delta-beta çapraz frekans bağlanması ve standardize mini-mental test skorları arasındaki dağılım grafiği. AP: anteriordan posteriora, ÇFB: çapraz frekans bağlanması, SMMT: standardize mini-mental test. Yıldız işareti (\*) istatistiksel anlamlılığını göstermektedir.

## 7. TARTIŞMA

Bu tez çalışmasında üç adet ilişkili alt çalışma yürütülerek öncelikle beyin osilasyonlarının (özellikle delta ve teta frekans aralığındaki) kognitif işlevlere nasıl şekillerde katkıda buldukları sağlıklı bireylerde araştırılmış, bu kognitif işlevlerin yine sağlıklı bireylerde, ilişkili beyin osilasyonu olan teta üzerinden modüle edilip edilemeyeceği incelenmiş ve sonrasında bu umut verici veriler ışığında kognitif yıkımı olan PH tanılı bireylerde tedavi olarak olası bir nöromodülasyon yaklaşımının nasıl kullanılabileceği ile ilgili osilatuar ipuçları toplanmıştır. Bu alt çalışmaların tek tek temel amaç ve hipotezleri aşağıda açıklanmıştır.

1. çalışma ile amaçlanan sağlıklı bireylerde çalışma belleği görevi sırasındaki bellek kodlaması süreçlerine delta ve teta olaya-ilişkin osilasyonlarının nasıl şekillerde dahil olduğunu araştırmaktı. Bu doğrultuda bir çalışma belleği görevi olan geri-sayı menzili görevi sırasında katılımcıların EEG'leri kaydedilerek, Morlet dalgacık dönüşümü yöntemi ile her bir ögeye (sunulan rakama) verilen fronto-santral ve parieto-okspital bölge üzerindeki osilatuar yanıtlar delta ve teta frekans bantları için incelenmiştir. Bu çalışmada, özellikle çalışma belleği görevi sırasında, bireylerin performanslarının optimizasyonu için kullanması muhtemel olan iki bellek stratejisinin osilasyonlarla ilişkisi üzerinde durulmuştur. Bunlardan birisi, “seri pozisyon etkisi”dir. Ebbinghaus’dan (1885) (44–46,259) bu yana birçok davranışsal psikoloji çalışmasında da gösterildiği üzere, kişiler onlara sunulan bellek listelerindeki ilk ve son öğeleri ortadakilerden daha iyi hatırlama eğilimine sahiptirler. Başarılı hatırlanan öğeleri temsilen oluşan bu u-şeklindeki eğriye “öğrenme eğrisi” de denilmektedir. Diğerisi ise “gruplama” stratejisidir. Çalışma belleği kapasitesini aşan bu, uzun listelerde başarılı bellek kodlaması için listenin, hatırlanmayı kolaylaştırmak üzere, küçük parçalar halinde gruplanması kastedilmektedir (260,261). Bu stratejinin ise 5 ögeli geri-sayı menzili görevinde başarılı bellek performansını sağlamak için kullanılacağı ve bu bellek mekanizmalarının, mevcut literatür ışığında, delta ve teta beyin osilasyonları ile yansıtılabileceği düşünülmüştür.

2. Çalışma da ise, bellek kapasitesini arttırmak için kişilerin süregen (endojen) teta osilasyonlarını sürüklemek (entrainment) veya yavaşlatmak için tasarlanmış, EEG-verisi üzerinden bireyselleştirilmiş teta frekansında tAAU’nun bilişsel ve nörofizyolojik ardıl etkileri araştırılmıştır. Bu çalışmada amaç, bireysel tepe teta

frekansının 1 Hz altındaki tAAU uygulaması ile (BTF-1, yavaşlama) teta osilasyonlarını deneysel olarak 'yavaşlatmak' ve sonuçları tepe-teta-frekansında uygulanan tAAU (BTF, sürüklenme) ve plasebo tAAU (SHAM) ile karşılaştırmaktır. Teta-gama çapraz frekans bağlanması üzerinden oluşturulmuş teorik modeller (123,124), düşük frekanslı teta osilasyonlarının, bir teta fazında (döngüsünde) daha fazla gama frekansı döngüsünü barındırmak yoluyla artmış bellek performansı sağlayacağını öngörmektedir. Bu çalışmanın da temel amaç ve hipotezleri bu teoriler üzerinde geliştirilmiştir. Bu doğrultuda bu çalışmada, i) bu tür bir olası etkinin (bellek performansında artış) tAAU uygulamasının bitiminden sonra (yani, ardıl etki şeklinde) gözlemlenip gözlenemeyeceği, ii) bu tür etkilerin gerçekten frekansa özgü olup olmadığı ve iii) hangi nörofizyolojik korelatların bu tür tAAU kaynaklı kognitif artışlarla ilişkili olabileceği test edilmiştir. Bu çalışmada tAAU'nun özellikle ardıl etkisi incelenmek istendiği için tAAU dinlenim durumunda uygulanmıştır. Böylece tAAU'nun, görsel bellek (GB) ve işitsel bellek (İB) görevleri sırasında (bellek kodlaması aşamasında) kaydedilen EEG verileri üzerindeki ardıl etkileri incelenmiştir. Ek olarak, tAAU'dan önce ve sonra, dikkat, öğrenme ve bellek performanslarını değerlendirmek için bir dizi davranışsal ve nöropsikolojik test de kullanılmıştır ve bu davranışsal veriler üzerindeki olası tAAU ardıl etkisi de nörofizyolojik veriye (EEG) ek olarak incelenmiştir.

3. çalışmaya SY kontrol grubu, PH ve PH-HKB dahil edilerek, bellek (kodlama-geri çağırma) ve dikkat süreçlerini test eden görsel seyrek uyaran paradigması sırasında kişilerin EEG'leri kaydedilmiştir. PH-HKB grubundaki kişilerin, görsel seyrek uyaran paradigmasındaki hedef (nadir) uyaranlar sırasında kaydedilen olaya-ilişkin yanıtları için hesaplanmış FGB'ye dayalı ÇFB'lerinin kognitif yıkımı olmayan kontrol gruplarına göre anormal seyredeceği hipotezi test edilmiştir. PH-HKB hastalarında frontal yürütücü fonksiyonlarda görülen tipik bozulma sebebiyle ÇFB analizlerinde de frontal yürütücü işlevler ile ilişkili olan önemli bir fonksiyonel ağ bileşeni olarak frontal ve posterior elektrot çiftlerine odaklanılmıştır. Bu deneysel tasarımda, SY grubu ve kognitif bir etkilenimi olmayan PH grubu kontrol olarak ele alınmışlardır. Hilbert dönüşümü, olaya-ilişkin osilasyonların deltadan gama frekans bandına anlık fazını ve genliğini hesaplamada kullanılmış olup, modülasyon indeksi,

faz genlik bağlanmasına dayalı çapraz frekans bağlanmasını belirlenmiş elektrot çiftlerindeki EEG verisi üzerinden hesaplamada kullanılan yöntem olmuştur.

Bu hipotezler ve amaçlar doğrultusunda bu üç alt çalışmanın ana bulguları aşağıda özetlenmiştir.

### 7.1. Temel Bulgular

Birinci çalışmada yukarıda da bahsedildiği gibi, temel olarak, beyinin teta ve delta osilasyonlarının, geri-sayı menzili çalışma belleği görevindeki kodlama işlemi sırasında ögelerin konumunu ve (bellekte tutulacak) öge sayısını nasıl yansıttığını araştırmak amaçlanmıştır. Spesifik olarak, fronto-santral ve parieto-okspital alanlar üzerindeki delta ve teta yanıtları için "seri konum" ve "gruplama" etkileri incelenmiştir. "Seri konum etkisinin" osilatuar yansıması olarak, orta sırada sunulan ögelere kıyasla ilk ve son sırada sunulan ögelere EEG yanıtlarının artması beklenmiştir. Sonuçlar, delta yanıtlarının ilk ve son ögeler için rakam listesindeki ortadaki ögelerden daha yüksek olduğunu ve bunun bahsi geçen "seri konum eğrisi" modeliyle (45,46) eşleştiğini göstermektedir. Bunun yanı sıra, teta frekans yanıtları için, gruplama stratejisinin bir işareti olarak, bir listedeki ögeleri üçlü veya dördü (40,41,43) paketler halinde gruplandırma eğilimi ışığında, 3. öge etrafında değişim gösteren osilatuar yanıtlar beklenmiştir. Ve bellek istiflerini (gruplanmış ögeler) öne süren bu teori ile benzer doğrultuda, rakam listesi kodlaması sırasında teta yanıtlarındaki değişim, üçüncü veya dördüncü maddeye geçişler sırasında meydana gelmiştir. Listede sunulan 3. öge civarında gerçekleşen teta yanıtındaki bu değişimin yönü ise aşağı doğrudur, yani özellikle 3. veya 4. ögeye verilen teta yanıtları önceki ögelere verilen yanıtlara göre azalmıştır. Ayrıca, frontal delta yanıtları ile görev performansı arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu korelasyon konum ve frekansa özgü gözükmektedir. Ek olarak, mevcut çalışmanın birincil amacı sayı algısı araştırmak olmasa da çalışmada kullanılan görev doğal olarak sayı işlemlemeyi de içermektedir. Sayı işleme/sayı algısı çalışmaları ile ilgili literatüre baktığımızda (230,231), sayı işleme sırasında sağ hemisfer baskın olacak şekilde daha parieto-okspital beyin yanıtları görmek beklendiktir. Bununla uyumlu şekilde, çalışmanın sonuçları parieto-okspital alanların sağ hemisferinde daha yüksek teta yanıtları

olduğunu göstermiştir, bu da sayı algısı sırasında sağ parietal-okspital aktivasyonun önemini gösteren önceki çalışmaları destekleyen bir bulgudur (230,231).

Deneyssel olarak teta frekansını yavaşlatarak ilişkili bellek performanslarının ardıl bir şekilde arttırılmasının hedeflendiği bu çalışmada, tAAU'nun davranış ve EEG üzerindeki olası ardıl etkileri üç grup (BFT-1, BTF, Sham) kıyaslanarak incelenmiştir. Çalışmanın ana sonuçları davranış, EEG-beyin osilasyonları ve davranış-EEG ilişkisi olmak üzere üç alanda özetlenebilir. Davranışsal bulgulara baktığımızda, özellikle BTF-1 (yavaşlama) grubunda artmış görsel bellek kapasitesi ve daha yüksek öğrenme puanları ile temsil edilen, tAAU'nun bellek performansı üzerindeki olumlu ardıl etkileri bulunmuştur. EEG verilerinin sonuçlarına baktığımızda, görsel bellek görevi sırasındaki EEG yanıtlarında her iki tAAU koşulunda da (BTF ve BTF-1) frontosantral olaya-ilişkin teta gücünün azaldığı, frontosantral dinlenme durumu teta gücünün ise yalnızca BTF grubunda tAAU oturumunu takiben arttığı gözlemlenmiştir. Davranış-EEG etkileşimi analizleri, BTF-1 grubunda, tAAU sonrası dinlenme durumunda artmış sol fronto-parietal teta koheransına sahip katılımcıların görsel bellek görevinde daha iyi performans gösterdiğini göstermiştir. Ayrıca, yine BTF-1 grubunda tAAU sonrası azalmış olaya-ilişkin faz ve güç tabanlı bağlantısallığa sahip katılımcıların daha iyi öğrenme puanlarına sahip olduğu gösterilmiştir.

PH-HKB tanılı hastaların, seyrek uyaran paradigmasında hedef uyarana yanıt olarak EEG verilerinde kognitif yıkıma bağlı anormal olaya-ilişkin çapraz frekans bağlanmaları görülmesi beklenmiştir (SY ve kognitif olarak "normal" olan Parkinson hastalarına kıyasla). Bu çalışmanın sonuçlarında üç grup arasındaki temel farklar, faz genlik bağlanmasına dayalı çapraz frekans bağlanması analizlerinde delta'nın modüle edici frekans (faz) olduğu üç frekans çifti için bulunmuştur. Bu ÇFB frekans çiftleri; delta-teta, delta-düşük frekanslı alfa ve delta-beta şeklindedir. Her grupta delta-teta ÇFB'nin yönü anteriordan posteriora doğru bulunmuştur. Ancak, PH-HKB grubunda SY ve PH gruplarına kıyasla delta-teta ÇFB daha posteriora lokalize olmuş durumdadır. Delta-düşük frekanslı alfa ÇFB'ye baktığımızda, bağlanmanın yönünün SY grubunda önden arkaya doğru iken, PH ve PH-HKB gruplarında arkadan öne doğru olduğu görülmektedir. Delta- beta ÇFB için de baskın olan yön bütün gruplar için önden arkaya doğru bulunmuştur. Ancak Parkinson gruplarında (PH ve PH-HKB)



sağlıklı grupla kıyasla ÇFB, özellikle de sol elektrot çiftlerinde, daha düşük görülmüştür.

## 7.2. Teorik İlişki

### 7.2.1. Delta ve teta osilasyonlarının bellek işlevlerindeki yeri

Birinci çalışmanın sonuçlarına göre, delta ve teta osilasyonları, sayı menzili görevinde bellek performansında verimliliği optimize etmek için sunulan listedeki öğelerin kodlanmasına farklı şekillerde dahil olmuşlardır. Bunlardan bir tanesi delta osilasyonlarının sunulan öğelerin sırasını yansıtıyor olmasıdır. “Seri konum etkisi” uzun yıllardır davranışsal psikoloji deneyleriyle gösterilmiş bir bulgudur. Buna göre, bir listedeki ilk (öncelik etkisi) ve son öğeler (yenilik etkisi) ortadakilerden daha iyi hatırlanmaktadır. Buna “seri konum eğrisi” de denir. Bu U şeklindeki eğri, listedeki öğelerin öğrenme eğrisini göstermektedir. Çalışmamız, delta osilasyonlarının, öge listesi kodlaması sırasında ilk ve son öğelere yanıt olarak ortadakilere olduğundan daha yüksek delta gücü ile bahsi geçen seri konum etkisini yansıttığını göstermiştir.

Seri konum etkisinin altında yatan mekanizmanın en çok kabul gören modeli, çift depolu işleme modelidir (262,263). Bu modelde, seri konum etkisi kısa süreli bellek ile uzun süreli bellek arasındaki ayrıma dayandırılmaktadır (264,265). Bu konsepte göre, seri pozisyon etkisi oluşur çünkü, ilk başta sunulmuş olan listenin ilk öğeleri daha çok tekrar edildiği için bellekteki yerleri sağlamlaştırılmıştır ve uzun süreli bellekten çağrılmaktadır. Öte yandan, listedeki son öğeler hala kısa süreli bellektedir ve bu nedenle tekrara gerek kalmadan geri çağrılabilirler. Atkinson, & Shiffrin (1968), bu modeldeki öncelik etkisinin listedeki öğelerin sayısı ile da yakından ilişkili olduğunu öne sürmektedir. Buna göre, listeden sunulan öğelerin sayısı "tekrar arabelleğini" (“rehearsal buffer”) aşarsa, yeni öğelerin sunumu eski öğelerin uzun süreli belleğe taşınmasını gerektirir (266). Seri pozisyon etkisinin bir başka açıklaması da dikkat süreçlerine dayanmaktadır (267–270). Bu açıklamaya göre, kişiler listenin ilk ve son öğelerine ortadakilerden daha çok dikkat gösterirler, bu da bellekteki yükü azaltarak, listenin geri kalanını daha iyi öğrenmek için “dayanak noktası” (“anchor points”) görevi görür. Çalışmamızda, bellekte tutulacak öge sayısı

bakımından bellek kapasitesi sınırları içinde kalan üç ögenin sunulduğu listede bile, delta yanıtlarında seri konum etkisinin görüldüğü göz önüne alındığında, muhtemelen seri konum etkisinin oluşmasında sadece çift depolu bellek mekanizmaları değil, aynı zamanda dikkat tahsis mekanizmalarının da dahil olması söz konusu olabilir. Bu nedenlerle, delta osilasyonları ile yansıtılan seri pozisyon etkisinde, daha çok anlık bellek ve dikkat süreçlerinin rolleri olduğu düşünülebilir, ki bu işlevlerin delta osilasyonu ile yansıtıldığı daha önce çalışmalarca gösterilmiştir (22–26). Delta yanıtları buradaki rolü ile, bir bellek listesinin (hatırlanacak öğeler listesi) nöral başlangıç ve bitiş noktalarının işaretleyicisi gibi görünmektedir.

Cowan'a göre (2001; 2005; 2010) (40,41,43), zihinsel bellek kapasitenin sınırları 3-4 civarındadır. Bu sebeple uzun listeleri akılda tutabilmek için oluşturulan bellek istiflerinin (gruplarının), kapasite sınırları olan 3-4 öğeden oluşması beklenmektedir. Nogueira ve arkadaşları (2015) (229) bir listede ardı sıra sunulan öğelerin bellek kodlaması sırasında öğeler gruplandığında (gruplanmadığı duruma göre kıyasla) EEG yanıtlarında daha yüksek geç pozitif yavaş dalgaların (late positive slow waves) gözlemlendiğini göstermişlerdir. Bu olaya-ilişkin potansiyel çalışması gruplama stratejisinin ya da oluşturulan bellek gruplarının EEG yanıtları ile temsil edilebileceğinin bir göstergesidir. Olaya-ilişkin osilasyonlar özelinde ise, teta osilasyonlarının öge kodlaması ile yakından ilişkili olduğu göz önünde bulundurulduğunda, söz konusu strateji kapsamında oluşturulan öge gruplarının teta osilasyonları tarafından yansıtılabileceği varsayılmıştır. Cowan'ın öne sürdüğü zihinsel depolama kapasitesi (3-4 öge) ve Nogueira ve arkadaşlarının olaya-ilişkin potansiyel çalışması doğrultusunda beklediğimiz gibi, olaya-ilişkin teta yanıtları listedeki üçüncü öge civarında azalan bir örüntü göstermiştir. Benzer şekilde, Agam & Sekuler (2007) (271) EEG yanıtlarının daha fazla öge grubunun depolanması gerektiğinde azalma gösterdiğini göstermiştir ve bu bulguyu çalışma belleği ile görsel algı arasındaki ilişki üzerinden tartışmıştır. Bu bağlamda, anlık (güncel) bellek yükünün beynin görsel girdilere nasıl yanıtlar verdiğini etkilediğini öne sürmüşlerdir. Azizian & Polich (2007) (268) de bellek kodlaması görevi sırasında her yeni gelen uyararla birlikte EEG yanıtında düşüş göstermişlerdir. Ancak, onlar bu bulguyu, her yeni gelen uyararla birlikte dikkatin de bir önceki uyarana göre giderek azalıyor oluşuyla ilişkilendirmişlerdir. Yani, Azizian & Polich'e göre, her yeni gelen uyararla

EEG yanıtındaki azalmanın nedeni, birbirini izleyen her uyarana bir öncekinden daha az dikkat verilmesidir (270,272). Nitekim burada bahsi geçen, “zihinsel depolama kapasitesinin sınırları” ve “yeni eklenen öğelerle dikkatteki azalma” tartışma noktalarının birbirlerinden tamamen ayrı süreçler olarak değerlendirilmemesi gerektiği düşünülmektedir. Kapasite sınırlı dikkat süreçleri göz önüne alındığında (37), bu sınırın aşılmasının, bellek istifleri oluşturulması gibi daha iyi bellek kodlaması için bir strateji geliştirilmesine yol açması kaçınılmazdır. Bu nedenle, bu iki şişe boynunun (bottleneck) (kapasite sınırlı dikkat süreçleri ve öge kodlama sınırı) zaten birbirleriyle etkileşime girmesi ve buna bağlı olarak stratejilerin geliştirilmesine yol açması çok muhtemeldir. Her iki limitasyonun da teta osilasyonları ile yansıtılan, öge listesi kodlaması sırasında oluşturulan bellek istiflerinden (gruplarından) sorumlu olabileceği düşünülmektedir.

Başarılı bellek kodlaması sırasında anterior bölgelerde artmış yavaş osilatuar (< ~8 Hz) yanıtların gösterildiği çalışmalara dayanarak (267,273–275), burada da fronto-santral EEG yanıtları ile görev skorları arasında pozitif korelasyonun bulunması beklenmiştir. Kısmen beklenen şekilde sonuçlar, fronto-santral deltanın, ancak tetanın değil, sonraki başarılı geri çağırma performansı ile ilişkili olabileceğini göstermektedir. Ancak literatürde sonraki başarılı geri çağırmayı yansıtan en belirgin frekans, bulgularımızın aksine teta osilasyonları olarak karşımıza çıkmaktadır (19,276–280). Yine de az sayıda çalışmada sonraki bellek etkisi (subsequent memory effect) delta frekansı için de gösterilmiştir (267,273). Bu çalışmalara göre, sunulan uyarılara (görsel ve/veya işitsel olarak sunulan kelimeler) yanıt olarak delta gücü, sonradan başarılı bir şekilde hatırlanan öğeler için daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda delta frekansı için bulunan, ancak teta için bulunmayan bu frekansa özgü sonraki bellek etkisinin, çalışmamızda kullanılan geri-sayı menzili görevine özgü olabileceği düşünülmüştür. Teta için sonraki bellek etkisini gösteren literatürdeki çalışmaların çoğunlukla nesne (görsel/resim) kodlama görevlerini kullandığı göz önüne alındığında, bunun bir etmen olması muhtemel gibi görünmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmanın sonuçları, daha önce çoğunlukla davranışsal çalışmalarda gösterilen seri kodlamanın (serial coding) farklı unsurlarından farklı frekansların (delta ve teta) sorumlu olabileceğini düşündürmektedir. İleriki araştırmalar için, bellek süreçlerinin EEG göstergeleri hakkındaki bu bulgular,

özellikle bu bahsi geçen bellek süreçlerinde ve kodlama stratejilerinde zorluk çeken klinik popülasyonlar için daha hedefe yönelik nöromodülasyon yaklaşımlarına yol açabileceği, bu bağlamda daha derin bir anlayış sağlamaya yardımcı olacağı düşünülmektedir.

### **7.2.2. Bellek performansları üzerinde ölçülebilir bir etki ile teta osilasyonlarını modüle etmek için tAAU**

Bir önceki alt çalışmanın sonuçlarında gösterildiği ve tartışıldığı gibi bellek işlevlerine yavaş beyin osilasyonları farklı şekillerde katkı sağlıyor görünmektedir. Bu korelasyonel sonuçların nedensel olarak da gösterimi ancak bu osilasyonları dışarıdan modüle etmek ve ilişkili bellek performansı üzerinde ölçülebilir bir etki sağlamakla mümkün olabilecektir. İkinci alt çalışmada, EEG verisi üzerinden bireyselleştirilmiş teta tAAU ile davranış ve EEG-beyin osilasyonları üzerinde ölçülebilir bir ardıl etki oluşturmak ve bu bağlamda beyin osilasyonları ve davranış ilişkisini “korelasyonel”likten bir adım öteye taşıyabilmek (sınırlı düzeyde de olsa) mümkün olmuştur.

Az sayıda çalışma tarafından tAAU'nun davranış üzerindeki ardıl etkisine odaklanılmıştır (116,205,281–284). Bu çalışmaların çoğuyla uyumlu olarak, çalışmamızda da teta tAAU'nun görev performansı üzerinde pozitif ardıl etkisi gösterilmiştir. Dahası, bu tez çalışmasında, teta-gama bağlanması teorisi (123,124) kapsamında hipotez edildiği gibi, teta tAAU'nun davranıştaki pozitif ardıl etkileri, kendi teta tepe frekanslarından daha yavaş frekanslı teta tAAU uygulanan grupta görülmüştür. Bu bulguların aksine Polania ve arkadaşları (2012) (178) ise anti-faz şeklinde (180 derecelik faz farkı ile) verilen fronto-parietal teta tAAU'nun çalışma belleği performansını olumsuz olarak etkilediğini göstermiştir. Ancak Polania ve arkadaşlarının aksine, bu çalışmada teta tAAU'nun pozitif ardıl etkisinin gösterildiği davranışsal görev çalışma belleği görevinden çok epizodik bellek olarak isimlendirilebilir ve daha önemlisi bu çalışmada tAAU'nun çevrimiçi (sürüklenme) etkisinden çok ardıl etkisine (sinaptik plastisite) odaklanılmıştır. Wolinski ve arkadaşları (2018), Polania ve arkadaşları ile benzer şekilde teta tAAU'nun çevrimiçi etkilerini incelemiştir ve sham gruba kıyasla, 4 Hz tAAU ile artan, 7 Hz tAAU ile azalan çalışma belleği performansı göstermişlerdir. Mevcut tez çalışmasında ise,

tAAU oturumunun sonrasında bile görsel bellek ve öğrenme puanları için yavaş teta tAAU grubunda daha iyi davranışsal performans gözlenmiştir. Şunu da eklemek gerekmektedir ki; görsel bellek görevi tAAU oturumundan hemen sonra uygulanan ilk görevdi ve ardıl etkilerin kısa ömürlü olmasının muhtemel olduğu düşünüldüğünde olası bir ardıl etkinin görülmesinin en çok beklendiği görev de bu sebeple görsel bellek göreviydi. Ayrıca, tetanın bir döngüsünün süresi uzatıldığında (tetanın frekansı düşürülerek) bellek kapasitesinin artacağını işaret eden teorik modeller de uyumlu şekilde tAAU sonrası davranışsal ardıl etki yalnızca BTF-1 Hz grubuna özgü bulunmuştur. Tüm bunlar, “çalışmanın kısıtlılıkları” kısmında da bahsedileceği üzere sonuçların istatistik gücünün düşük olmasına sebep olan çok sayıda davranışsal ve EEG ölçümünün kullanılmış olmasına rağmen sonuçların umut verici olduğunu göstermektedir. Öte yandan pozitif davranışsal ardıl etkinin gözlendiği diğer puan, sözel bellek süreçleri testinden elde edilen “öğrenme” puanı idi ve bu test tAAU oturumunun bitiminden uzun bir süre sonra uygulanan nöropsikolojik test bataryaları kapsamında elde edilmiştir. Bunlar dışında, işitsel bellek görevi (EEG kaydı sırasında uygulanan) ve diğer nöropsikolojik testler (ileri-sayı menzili, harf-sayı dizileme testi, Rey karmaşık figür testi) dahil olmak üzere uygulanan hiçbir test için herhangi bir tAAU ardıl etkisi gösterilememiştir. Bunun bir sebebinin, uygulanan testlerin çoğunun çalışmanın popülasyonu için (genç-yetişkin, eğitilmiş, sağlıklı) test puanlarında bir değişim oluşacak kadar hassas olmayışı olarak görülmektedir, çünkü tAAU öncesi katılımcıların birçoğu zaten uygulanan testlerden oldukça yüksek puan almışlardır ve bu da yukarı yönlü olası bir puan değişimini istatistiksel olarak bulmayı zorlaştırmış olabilir. Bu durumdan “çalışmanın kısıtlılıkları” bölümünde de bahsedilecektir.

Literatürde, tAAU ardıl etkileri için EEG çalışmalarındaki en tutarlı bulgu, dinlenme durumu EEG’sinde uyarım frekans aralığında artmış güç/genliktir (187,192,193,285–288). Bu önceki çalışmalarla uyumlu şekilde, bu tez çalışmasında da dinlenme durumu EEG’sinde hedeflenmiş frekans bandında artmış fronto-santral güç gözlenmiştir. İlginçtir ki, bu tAAU kaynaklı frekansa özgü sürüklenme etkileri sadece BTF grubunda, yani bireysel teta tepe frekansında tAAU’nun uygulandığı durumda gözlenmiştir. BTF-1’de tAAU uygulanan grupta (yavaşlama), aksine teta gücünde önemli bir artışa ve dolayısıyla bir sürüklenme etkisine yol açılmamıştır. İlk bakışta, bu, kişilerin bireysel tetalarından 1 Hz yavaş frekansta tAAU verilerek

oluşturulmuş olan BTF-1 durumu için gözlemlenmiş davranışsal etkilerle (tAAU sonrası artmış görsel bellek ve öğrenme performansı) çelişiyor gibi görünebilmektedir. Bununla birlikte, literatürde tutarlı bir şekilde gösterildiği gibi (bakınız (176)), bu çalışmada da beklediğimiz, tAAU bireysel tepe frekansında uygulandığında, yani daha yavaş veya hızlı bir frekanslarda değil, EEG güç spektrumu üzerinde en belirgin etkiye sahip olması yönündeydi. Konu bellek performansını arttırmaya geldiğinde ise, bunun aksine, tetra-gama bağlanmasına dayanan farklı bir mekanizmaya dayanarak, tAAU'nun tetra gücünü etkilemek için değil, bireysel tetra frekansını değiştirmek (yavaşlatmak) için tasarlandığı durumda bellek kapasitesinde bir artış beklenmekteydi.

Birçok çalışma, osilasyonların frekansını değiştirmek için uygulanan tAAU'nun, çalışma belleği ve algı gibi kognitif işlevler üzerinde bir etkisi olabileceğini göstermiştir (167,205,289). Vosskuhl ve arkadaşları (2015) (205) kişilerin bireysel tetra frekansının altında bir tetra frekansında tAAU uygulamışlardır ve tAAU sonrası davranışsal etkilerin tAAU oturumunun hemen ardından kaybolması sebebiyle tAAU'dan sonra EEG verisinde de bir frekans değişimi beklenmemesi gerektiği yorumunda bulunmuşlardır. Ancak bu çalışmada tAAU sonrası EEG verisi doğrudan incelenmemiştir. Bu tez çalışmasında da BTF-1 grubu için gösterilmiş pozitif davranışsal ardıl etkilere rağmen EEG datasında tetanın tepe frekansında anlamlı bir değişikliğe rastlanmamıştır. Bu sonuç şu anlamlara geliyor olabilir: 1) davranışsal sonuçların yanlış pozitif olması, 2) EEG tepe frekansı sonuçlarının yanlış negatif olması veya 3) davranışsal etkilerin tepe frekansta bir değişiklik gerektirmiyor olabileceği (daha muhtemel olduğunu düşündüğümüz seçenek olarak). Tez çalışmasının bulguları, davranışsal etkilerin hipotez edilenden farklı bir mekanizmadan kaynaklanıyor olabileceğini de işaret ettiği için (bknz; BTF-1 tAAU grubunda fronto-parietal bağlantısallıkta gözlenen değişiklikler) bu seçeneklerden sonuncusunun muhtemel cevap olabileceği düşünülmektedir.

Çalışmanın EEG sonuçları, dinlenme durumu ve görev durumu (olaya-ilişkin) ardıl etkileri arasında ilginç farklılıklar ortaya koymuştur. Yukarıda tartışıldığı gibi özellikle BTF grubunda fronto-santral dinlenme tetra gücünün arttığı, ancak her iki koşulda da (BTF ve BTF-1 tAAU) olaya-ilişkin fronto-santral tetra gücünün azaldığı gözlenmiştir. Birçok çalışma, frontal tetanın artan görev talebiyle (kognitif yük ile) arttığını göstermiştir (290–292). Bu nedenle, burada tAAU sonrası azalmış olaya-

ilişkin fronto-santral tetanın BTF ya da BTF-1 tAAU grupları için aynı etkiyi göstererek daha az eforla daha iyi ya da en azından aynı görev performansının sağlanabildiğini özellikle de BTF-1 grubunda işaret ediyor olabilir. Azalmış olaya-ilişkin teta yanıtları işitsel bellek görevi için değil, görsel bellek görevi için gözlenmekteydi ve tAAU'nun davranışsal etkileri de özellikle görsel bellek görevinde gözlemlendiğinden, sonuçlar bu açıdan “kognitif yükte değişiklik” fikriyle tutarlı görünmektedir.

EEG etkilerini davranışsal verilerle ilişkilendirirken bağlantısallık analizlerinde de dinlenme durumu ve olaya-ilişkin veriler arasında benzer bir zıt örüntü gözlenmiştir. BTF-1 grubunda, tAAU'dan sonra dinlenme durumu EEG'lerinde artmış fronto-parietal teta bağlantısallığı gösteren katılımcılar görsel bellek görevinde de daha yüksek puanlar elde etmişlerdir. Öte yandan, BTF-1 grubunda, tAAU sonrası azalmış olaya-ilişkin güç ve faza dayalı fronto-parietal teta bağlantısallığı gösteren katılımcılar daha yüksek öğrenme puanlarına sahiptirler. İlk bakışta bu negatif yönlü korelasyon beklenmedik görünmektedir. Ancak, Berger ve arkadaşları (2019) (293) görev zorluğunun dinamik düzenlenmesinin, fronto-parietal etkileşim yoluyla ayarlandığını ve daha kolay görevler için teta ve gama osilasyonları arasında fronto-parietal bağlanmanın azaldığını ileri sürmüştür. Bu bağlamda, olaya-ilişkin bağlantısallıktaki bu negatif korelasyon, BTF-1 tAAU grubunda algılanan görev zorluğundaki değişiklikten kaynaklanıyor olabilir. Eğer öyleyse, algılanan görev zorluğu azaldıkça davranışsal puanlarda bir artış beklemek normal olacaktır ve bu durum fronto-parietal teta bağlantısallığında azalma ile kendini göstermektedir. Bellek fonksiyonlarında frontal ve parietal bölgelerin önemini ayrı ayrı gösteren çalışmalara ek olarak, bu iki bölge arasındaki bağlantının önemi de birçok çalışmada gösterilmiştir (293–295). Bu çalışmalarla uyumlu olarak, mevcut çalışmanın sonuçları da bellek görevlerindeki davranışsal değişiklikler ile sol fronto-parietal bağlantısallık arasında anlamlı korelasyonlar göstermektedir ve bu sadece BTF-1 grubu için söz konusudur, ki bu da yine çalışmanın hipotezleri doğrultusunda bir sonuçtur. BTF-1 tAAU'nun ardından artan bellek performansının altında yatan mekanizma olarak EEG verisinde doğrudan bir frekans değişikliği gösterilememiş olsa da, fronto-parietal teta bağlantısallığının tAAU sonrası (BTF-1 Hz, yavaşlama) meydana gelen uzun-sürelili davranışsal değişikliklerin altında yatan olası nöral mekanizma olabileceği

düşünülmektedir. Reinhart & Nguyen (2019) (116) de benzer şekilde, tAAU etkisi olarak artmış bellek performansının, teta-gama özelliklerinin dışarıdan nöromodülasyon ile tetiklenen, fonksiyonel bağlantısallıklardaki nöroplastik değişikliklerle ilgili olabileceğini öne sürmektedir. Bu nedenle, EEG verisi üzerinden bireysel olarak kalibre edilmiş frekansta fronto-parietal tAAU, her katılımcı için bireysel tepe frekansının biraz altında (veya üstünde, nöral ağa ve görev gereksinimlerine bağlı olarak) sistematik olarak uygulanarak, kalıcı kognitif değişiklikler ortaya çıkartabilen genel bir prensibe dayanıyor olabilir.

Genel olarak, bulgular, bireyselleştirilmiş teta frekansına dayanarak uygulanan sol fronto-parietal tAAU'nun etkilerinin uyarım süresinin ötesinde devam edebileceğini, bellek ve teta beyin osilasyonları üzerinde potansiyel olarak pozitif etkilere sahip olabileceğini düşündürmektedir. Bu bulgular, tAAU kaynaklı ve uyarımdan daha uzun ömürlü olan davranışsal performans artışlarının altında yatan osilatuar mekanizmalar hakkında yeni bilgiler sağlamakta ve bu da kognitif rehabilitasyonda ve/veya nörobilişsel güçlendirmede NIBS'in kullanılmasında, araştırmaların ötesinde, gerçek hayat uygulamalarına kapı açabilir.

### **7.2.3. Kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarında tAAU'nun potansiyel klinik kullanımı için osilatuar ipuçları**

Kognitif bozulma ile karakterize patolojilerde beyin osilasyonları üzerinden tAAU'nun potansiyel klinik kullanımı önemli bir alandır. Bu kapsamda, burada, sağlıklı kişilerde, kognitif süreçlerin beyin osilasyonları ile nasıl temsil edildiği ve/veya osilatuar beyin uyarım yöntemleri ile nasıl modüle edilebildiği gösterilmiş olan mekanizmaların kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarındaki seyri incelenmiştir.

Bu çalışmada (3. alt çalışma) elde edilen bulgular, görsel ve işitsel seyrek uyarım görevinde hedef (nadir) uyarımlara yanıt olarak kaydedilen olaya-ilişkin osilasyonların, SY bireylere kıyasla kognitif bozukluğu olan Parkinson hastalarında delta ve teta frekans bantlarında bozulmuş olduğunu gösteren önceki bulgular ile uyumludur (143,144).

Buradaki sonuçlar, PH-HKB'nin, kognitif sistemlerinin bozulmasının bir yansıması olarak delta-teta, delta-düşük frekanslı alfa ve delta-beta ÇFB azalma ve



daha posterior topografi ile karakterize olabileceğini düşündürmektedir. Lakatos ve arkadaşlarına (2005) (133) göre, dışarıdan gelen uyarıların kognitif bilgi işleme sırasında olaya-ilişkin osilasyonlarda farklı frekans bantları ile temsil edilen bir hiyerarşi olabilir. PH-HKB hastalarında, görsel seyrek uyarı paradigmasında hedef uyarının işlenmesi sırasında düşük frekanslarda belirgin olarak bulunan anormal ÇFB'ler, Lakatos ve arkadaşları (133) tarafından öne sürülen bu nörofizyolojik hiyerarşik modeldeki ilk basamağın (initial processes) bozulmasını yansıtıyor olabilir. Bu doğrultuda, PH-HKB hastalarında bulunan frontal alanlarda belirgin olarak azalmış olan delta-teta ve delta-düşük alfa frekansında ÇFB, frontal-parietal dikkat sistemlerinin bir parçası olan ve frontal yürütücü fonksiyonları temsil eden uzun mesafeli kortikal fonksiyonel bağlantıdaki bir bozulmayı yansıtıyor olabilir ve bu da hasta grubunda azalmış olan delta-beta ÇFB'nin, hiyerarşik model kapsamında, öncüsü olarak düşünülebilir. Korelasyon sonuçları ayrıca, bununla uyumlu olarak, frontal-yürütücü fonksiyonları ölçen Stroop test puanlarının ve genel kognitif durumu ölçen Mini-Mental test puanlarının, AP (anteriordan posteriora) delta-beta ÇFB'nin azalmasıyla kötüleştiğini doğrulamaktadır.

PH-HKB hastalarında bir başka bulgu, özellikle SY grubuyla kıyasladığında PH-HKB grubu için, delta-düşük frekanslı alfa ÇFB'de değişen yöndür. Yani, SY grupta delta-düşük frekanslı alfa ÇFB için anteriordan posteriora bulunan bağlanma yönü, PH-HKB hastalarında posteriordan anteriora şeklinde tersine dönmüştür. Yavaş frekanslı osilasyonlar temel olarak çoğunlukla fonksiyonel inhibisyon ile ilişkili olduğundan (111–113), PH-HKB için gösterilen bu bulgulara göre, PH-HKB hastaları kognitif bilgi işleme sırasında frontalden posterior kortikal bölgelere doğru olan inhibitör kontrolün bozulmasından mustarip olabilir.

Önceki çalışmalarda, kognitif görevler sırasında yavaş frekanslardaki frontal olaya-ilişkin osilasyonların, dopaminerjik sistem tarafından modüle ediliyor olabileceği gösterilmiştir (296,297). Dopaminerjik sistemde, dopamin, bağlandığı reseptörüne göre nöral inhibisyona veya uyarılmaya neden olabilir (298). Parker ve arkadaşları (2014, 2015) (297,299) kortikal EEG teta osilasyonları ile inhibisyona sebep olan D1 dopamin reseptörlerinin uyarılması arasındaki ilişkiyi daha önce göstermiştir. Bununla tutarlı bir şekilde, bu tez çalışmasının mevcut bulguları, SY grubunda anteriordan posterior yöne delta-düşük frekanslı alfada daha yüksek ÇFB

gösterirken, PH gruplarında, özellikle de PH-HKB grubunda bu paternin bozulmuş olduğu gösterilmiştir. PH-HKB hastalarında yavaş salınımlı ÇFB’de bozulmuş yönlülük, görsel seyrek uyaran görevinde incelenen hedef uyaranlar sırasında gerekli kognitif süreçler için bozulmuş dopaminerjik mekanizmalara bağlı olabilir. Gelecek çalışmalarda PH-HKB hastalarında bulunan bu bozulmuş ÇFB özellikleri ile nörogörüntüleme teknikleriyle ortaya koyulan dopaminerjik bozulma doğrudan ilişkilendirilip incelenerek bu varsayımın net cevabı elde edilebilir.

Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, PH-HKB hastalarında, olaya-ilişkin osilasyonlar üzerinden hesaplanmış faz genlik bağlanmasına dayalı çapraz frekans bağlanması özelliklerini inceleyen ilk çalışmadır. SY ve PH gruplarına kıyasla, PH-HKB grubu (1) delta-teta ÇFB’nin daha posterior topografisi, (2) tersine dönmüş delta-düşük frekanslı alfada ÇFB yönü, yani anteriordan posteriora yerine posteriordan anteriora ve (3) anteriordan-posteriora olan delta-beta ÇFB’nin azalması ile karakterize edilmiştir. Bu sonuçlar, kognitif işlevler sırasında, PH-HKB hastalarının, esas olarak delta frekansları üzerinden giden, frontalden posterior kortikal alanlara fonksiyonel bağlantıyı destekleyen, nörofizyolojik osilatuar mekanizmalardaki bozulmalar ile karakterize olduğunu göstermektedir.

Bu çalışmada elde edilen bulgular, tez çalışması kapsamında gösterilmiş olan kognitif işlevler sırasında tetra-delta yanıtlarının rolünü gösteren ve özellikle yavaş osilatuar yanıtlar üzerinden giden sol frontal-parietal ilişkinin kognitif işlevlerin önemli bir komponenti olabileceğini gösteren bulgular ile tamamlayıcı niteliktedir.

### **7.3. Çalışmanın Kısıtlılıkları**

İlk çalışmada kullanılan deney düzeneğinde yalnızca üçlü ve beşli liste uzunlukları katılımcılara sunulmuştur. Çalışmanın sonuçları her ne kadar istatistiksel olarak güçlü olsa da, bulguların daha uzun listeler için de tekrarlanmaya ve doğrulanmaya ihtiyacı vardır.

İkinci çalışma, deney tasarımı gereği her katılımcı için oldukça katmanlı ve uzun bir deneysel oturuma sahiptir. Bir araştırmacı gözlemi olarak bu uzun deney dizaynının katılımcıların deneyin sonuna doğru yorulmasına sebep olduğunu belirtmekte fayda görülmektedir. Çalışma, gruplar-arası bir tasarıma sahip olduğu için her grubun aynı etkiye maruz kalması sebebiyle bu durumun gruplar-arası karşılaştırma sonuçlarını

etkilediği düşünölmemektir. Ancak yine de sonraki çalışmalar için dikkat edilmesi gereken bir husus olarak karşımıza çıkmaktadır. Diğer bir değinilmesi gereken nokta ise, bireysel teta frekansının (BTF) belirlenmesi yoludur. Burada BTF global (tüm skalp elektrotları üzerinden) EEG güç spektrumuna dayanarak belirlenmiştir. Literatürde BTF'yi bulmak için genel kabul görmüş bir yol bulunmamaktadır. BTF kullanan çalışmalara şöyle bir bakarsak: Jauşovec & Jauşovec (2014) (204), Klimesch (1999) (18) tarafından önerilen modele göre güç spektrumunda bireysel alfa frekansı bulmuş ve bu bireysel alfa frekansına dayanarak bireysel tetayı hesaplamıştır. Başka bir makalede, uyaran öncesi durumdaki gama aktivitesine en güçlü bağlanma gösterdiği teta frekansı, katılımcının bireysel tetası olarak kabul edilmiştir (173). Reinhart ve Nguyen (2019) (116), BTF'yi belirlemek için bellekte bilginin tutulması sırasında (maintenance) sol temporal ve sol prefrontal alanlar arasındaki PLV senkronizasyon metriklerini kullanmıştır. Ancak yine de çalışmamızda özellikle BTF tAAU grubunun tAAU sonrası dinlenme durumundaki artmış teta gücü kullandığımız BTF yöntemi için umut vericidir ve yaklaşımımızın BTF'yi başarılı bir şekilde ortaya çıkarmış olabileceğini düşündürmektedir. Öte yandan, global güç spektrumundaki teta'nın ağırlıklı olarak fronto-santral teta salınımları tarafından domine edilmiş olması çok muhtemeldir ve BTF'yi hesaplariken yalnızca görevle ilgili beyin alanları üzerindeki aktiviteyi (bu durumda fronto-santral) kullanmanın daha uygun bir prosedür olacağı söylenebilir. Çalışma 2'nin bir başka limitasyonu, uygulanan birçok davranışsal görevde/testte gözlenen tavan etkisidir. Katılımcılar sağlıklı, genç-yetişkin ve eğitilmiş olduklarından, uygulama öncesi (Öncesi-tAAU) testlerin çoğunda çok yüksek puanlar (üst sınıra yakın) elde etmişlerdir. Bu nedenle, testlerin çoğunda tAAU ile ilgili gerçek puan değişikliklerinin tespiti zorlaşmıştır. Bu, olumlu sonuçların değil, anlamsız bulguların (null findings) bir limitasyonudur. Son olarak, yukarıda belirtildiği gibi, birçok davranışsal değerlendirme ve buna bağlı çokça istatistiksel analizin uygulanması, istatistiksel hata olasılığını arttırmıştır.

Üçüncü çalışmaya bakıldığında limitasyonun daha çok gruplar arası demografik farklardan kaynaklandığını söylenebilir. PH'nin doğası gereği erkeklerde görölme oranı daha yüksektir (2:1 erkek:kadın oranı) (300) ve bu da SY grup ile PH grupları arasında bir cinsiyet farkının oluşmasına sebep olmaktadır. Ancak bu farklılığın patolojinin doğası gereği olduğu göz önüne alındığında, dağılımın popölasyonu

yansıtması açısından normal bir durum olduğu söylenebilir. Ancak yine de özellikle cinsiyete bağlı farkların çıkması beklenen durumlarda kadın-erkek oranlarının gruplar arası dağılımına daha fazla dikkat edilmelidir. Değnilmesi gereken diğler bir nokta ise, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış olsa da Parkinson gruplarının eğitim yılı sağlıklı yaşlı gruptan daha düşük görünmektedir. Burada şunu belirtmenin faydalı olacağı düşünölmektedir; katılımcılara uygulanan ve tanı konulmasına ya da sağlıklı yaşlı kararının verilmesine de yardımcı olan ayrıntılı nöropsikolojik test bataryası kapsamında uygulanan testlerde katılımcılar kendi eğitim normlarına göre değlerlendirilmiştir veya düşük eğitim düzeyli kişiler için testlerin yönergelerinde yer alan düzeltme puanları eklenmiştir. Doğal olarak denilebilir ki, gruplar arasındaki istatistiğe yansımayan ama gözle ayırt edilebilen eğitim yılı farkı kişilerin nöropsikolojik değlerlendirilmesinde bir farka sebep olamamaktadır.

Sonraki çalışmalar için yukarıda bahsi geçen kısıtlılıkların burada açıkça belirtilmiş olmasının yararlı olacağı düşünölmektedir.

## 8. SONUÇ

Bu tez çalışması ile beyin osilasyonlarının, özellikle de yavaş frekanslı osilatuar yanıtların (delta ve teta;  $< \sim 8$  Hz) bellek işlevleri üzerindeki optimize edici rolü ve bellek mekanizmasındaki farklı süreçlere olan katkıları bir kez daha ortaya konulmuştur. Dahası kognitif süreçler ve beynin osilatuar mekanizmaları arasındaki ilişkiyel yaklaşımdan bir adım daha öteye gidilerek bu ilişkinin nedenselliğine dair kapı aralayan sonuçlar elde edilmiştir.

Teta-gama bağlanması teorisi (123,124) üzerinden kurgulanan alternatif akım uygulaması ile kişilerin bireysel teta frekansları değiştirilmeye (yavaşlatılmaya) çalışılarak bellek performanslarında ölçülebilir bir pozitif etki oluşturmak hedeflenmiştir. Buna göre, osilasyonlar bu kognitif süreçler ile ilişkili olmakla birlikte, nöral osilasyonların dışsal müdahalelerle modülasyonu ilişkili olduğu kognitif performansları da değiştirebiliyor görünmektedir. Bununla birlikte davranışsal değişimin altında yatan osilatuar mekanizma beklendiği ve hedeflendiği üzere bireylerin teta frekanslarının yavaşlatılması üzerinden değil de uyarımın da yapıldığı bellek performanslarında önemli olan sol frontal-parietal fonksiyonel ağ üzerinden gidiyor gibi görünmektedir. Beynin karmaşık ve doğrusal olmayan çalışma mekanizması göz önüne alındığında, elde edilen sonuçlar da bu bağlamda ele alınmalı ve bu bağlamda yorumlanmalıdır. Beynin bu karmaşık dinamik yapısı sebebiyle aslında nöromodülasyon uygulamalarının sonuçlarının da doğrusal olmayan etkilerle kendini göstermesi oldukça beklendiktir (5). Bu tez çalışmasının sonuçları ile hem beynin karmaşık yapısına hem de bununla ilgili olarak nöromodülasyon uygulamalarının karmaşık etki mekanizmasına rağmen, nöral osilasyonlar üzerinden transkraniyal alternatif akım kullanılarak davranış (bellek performansı) ve ilişkili beyin osilasyonlarının (teta) modülasyonunun ve bu osilasyonların sinyal özellikleri (fronto-parietal koherans) üzerinde etkiler oluşturabilmenin ve bu etkileri ölçümleyebilmenin mümkün olabileceğini gösterilmiştir.

Belli kognitif fonksiyonların altında yatan mekanizmaları anlamak, bu mekanizmaların beyin osilasyonları ile nasıl yansıtıldığını ortaya koymak bize bu kognitif bozukluklarla karakterize patolojileri anlamak için bir yol göstermektedir. Böylelikle, elimizdeki non-invaziv beyin stimülasyonu yöntemlerini klinik amaçla kullanım için bir dayanak noktası elde etmiş olunacaktır. Bu çalışmada da bu dayanak

noktası beyin osilasyonlarından elde edilen ipuçlarıdır. Belirli kognitif işlevlerin beyin osilasyonlarına nasıl yansıdığı ve bu kognitif işlevlerinde bozulmalar olan patolojilerde bu osilasyonların nasıl etkilendiği incelenerek ileriki çalışmalar için, özellikle beyin osilasyonlarını spesifik olarak hedefleyebilen bir nöromodülasyon tekniği olması sebebiyle, tAAU'nun klinik kullanımı için, önemli bilgiler elde edildiği düşünülmektedir. Bu bağlamda PH-HKB tanılı hastaların kognitif bir görev sırasındaki olaya-ilişkin osilatuar mekanizmaları kognitif bozukluğu olmayan Parkinson hastaları ve SY karşılaştırılarak incelenmiş ve kognitif bozulmaya bağlı anormal osilatuar mekanizmalar araştırılmıştır. Buradaki sonuçlar da bize, yine düşük frekans bantları üzerinden giden frontal-posterior bağlantıların kognitif işlevlerdeki bozulma ile birlikte bozulmuş olan osilatuar mekanizma olabileceğini göstermiştir.

Bu çalışmanın sonuçları bize göstermektedir ki yavaş frekanslı osilatuar yanıtlar (delta ve teta;  $< \sim 8$  Hz) bellek işlevlerinde belirleyici bir role sahiptir. Bunun ışığında tAAU gibi ritmik NIBS yöntemleri belleği modüle etmek üzere bu frekanslar hedeflenerek kullanılabilir. Bu uygulamanın olası pozitif etkileri ise, bellek ilişkili patolojilerde de bozulmaların görüldüğü, frontal-posterior bağlantılar üzerinden gitmektedir. Bu doğrultuda da bahsi geçen patolojilerde, yavaş frekanslı frontal-posterior ritmik NIBS yöntemlerinin kullanımı potansiyel bir tedavi yaklaşımı olarak umut vaat edici gözükmektedir.

Sonuç olarak, tüm bulgular birlikte değerlendirildiğinde:

I) Belli kognitif işlevlerin altında yatan beyin osilasyonları ve bunların bu işlevlere ne şekillerde katkıda buldukları ilişki olarak ortaya konulabilir.

II) Bu kognitif işlev-beyin osilasyonları ilişkisi üzerinden NIBS teknikleri işin içine dahil edilebilir ve korelasyonel ilişki nedenselliğe bir adım daha yaklaştırılabilir.

III) Nöral osilasyonlar üzerinden kognitif işlevlerin ve ilişkili osilatuar mekanizmanın modülasyonu için transkraniyal alternatif akım uyarımı oldukça uygun bir araç olarak görünmektedir.

IV) TAAU ile davranış ve nöral osilasyonlar üzerinde belli düzeyde ardıl etki (uyarımın bitiminden sonra devam eden etki) oluşturabilmek ve etkileri ölçümleyebilmek olasıdır.

V) TAAU'nun patolojilerde olası klinik kullanım için, spesifik olarak ortaya çıkan kognitif yıkımla ilişkili osilatuar mekanizmaları incelemek ve ortaya çıkartabilmek önem arz etmektedir.

VI) Bu bulguları klinik popülasyonlarda tedavi/tedaviye yardımcı araçlar olarak kullanabilmek önemli, oldukça umut vaat eden ve heyecan verici bir alandır. Bu bulgular ışığında ve çalışma kısıtlılıkları göz önüne alınarak yeni çalışmalar planlanabilir gözükmektedir.



## 9. KAYNAKLAR

1. Baddeley AD. Working Memory Components of Working Memory Individual Differences in Working Memory The Slave Systems of Working Memory. *Science* (80- ) [Internet]. 1992;255(ii):556–9. Available from: <http://www.sciencemag.org/content/255/5044/556.short>
2. Weintraub S. Neuropsychological Assessment of Mental State. In: Mesulam MM, editor. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. Second edi. New York: Oxford University Press; 2000. p. 121–74.
3. Yıldırım E, Hanoğlu L. Psikiyatride nöropsikolojik değerlendirme. *Psikiyatr Güncel*. 2016;
4. Antal A, Paulus W. Transcranial alternating current stimulation (tACS). *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013;7(June):1–4. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00317/abstract>
5. Antal A, Herrmann CS. Transcranial Alternating Current and Random Noise Stimulation: Possible Mechanisms. *Neural Plast*. 2016;2016.
6. Lefaucheur JP, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2017;128(1):56–92. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1388245716306344>
7. Nitsche MA, Cohen LG, Wassermann EM, Priori A, Lang N, Antal A, et al. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimul*. 2008;1(3):206–23.
8. Baltus A, Wagner S, Wolters CH, Herrmann CS. Optimized auditory transcranial alternating current stimulation improves individual auditory temporal resolution. *Brain Stimul* [Internet]. 2017;1–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.10.008>
9. Veniero D, Struber D, Thut G, Herrmann CS. Noninvasive Brain Stimulation Techniques Can Modulate Cognitive Processing [Internet]. *Organizational Research Methods*. 2016. 1–32 p. Available from: <http://orm.sagepub.com/cgi/doi/10.1177/1094428116658960>
10. Vosskuhl J, Strüber D, Herrmann CS. Non-invasive Brain Stimulation: A



Paradigm Shift in Understanding Brain Oscillations. *Front Hum Neurosci*. 2018;12(May):1–19.

11. Enriquez-Geppert S, Huster RJ, Herrmann CS. Boosting brain functions: Improving executive functions with behavioral training, neurostimulation, and neurofeedback. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2013;88(1):1–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2013.02.001>
12. Citri A, Malenka RC. Synaptic plasticity: Multiple forms, functions, and mechanisms [Internet]. Vol. 33, *Neuropsychopharmacology*. 2008 [cited 2019 Mar 31]. p. 18–41. Available from: <https://www.nature.com/articles/1301559>
13. Başar E. *Brain Function and Oscillations - Volume I: Brain Oscillations*. Springer. 1998.
14. Başar E, Schürmann M, Demiralp T, Başar-Eroglu C, Ademoglu A. Event-related oscillations are ‘real brain responses’ — wavelet analysis and new strategies. *Int J Psychophysiol*. 2001 Jan 1;39(2–3):91–127.
15. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Gamma, alpha, delta, and theta oscillations govern cognitive processes. *Int J Psychophysiol*. 2000;39(2–3):241–8.
16. Başar E, Güntekin B. Darwin’s evolution theory, brain oscillations, and complex brain function in a new “Cartesian view.” *Int J Psychophysiol*. 2009;71(1):2–8.
17. Herrmann CS, Strüber D, Helfrich RF, Engel AK. EEG oscillations: From correlation to causality. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2016;103:12–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2015.02.003>
18. Klimesch W. EEG alpha and theta oscillations reflect cognitive and memory performance: A review and analysis. *Brain Res Rev*. 1999;29(2–3):169–95.
19. Herweg NA, Solomon EA, Kahana MJ. Theta Oscillations in Human Memory. *Trends Cogn Sci* [Internet]. 2020;24(3):208–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tics.2019.12.006>
20. Mitchell DJ, McNaughton N, Flanagan D, Kirk IJ. Frontal-midline theta from the perspective of hippocampal “theta.” *Prog Neurobiol*. 2008;86(3):156–85.
21. Wulff P, Ponomarenko AA, Bartos M, Korotkova TM, Fuchs EC, Bähner F, et al. Hippocampal theta rhythm and its coupling with gamma oscillations

- require fast inhibition onto parvalbumin-positive interneurons. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2009 [cited 2019 Apr 1];106(9):3561–6. Available from: <https://www.pnas.org/content/106/9/3561.short>
22. Sutton S, Braren M, Zubin J, John ER. Evoked-potential correlates of stimulus uncertainty. *Science* (80- ). 1965;150(3700):1187–8.
  23. Başar-Eroglu C, Başar E, Demiralp T, Schürmann M, Başar-Eroglu C, Başar E, et al. P300-response: possible psychophysiological correlates in delta and theta frequency channels. A review. *Int J Psychophysiol*. 1992 Sep 1;13(2):161–79.
  24. Polich J, Kok a. Cognitive and biological determinants of P300: an integrative review. *Biol Psychol*. 1995;41(2):103–46.
  25. Ergen M, Marbach S, Brand A, Başar-Eroğlu C, Demiralp T. P3 and delta band responses in visual oddball paradigm in schizophrenia. *Neurosci Lett*. 2008;440(3):304–8.
  26. Harper J, Malone SM, Iacono WG, Jeremy Harper C. Theta-and delta-band EEG network dynamics during a novelty oddball task. *Wiley Online Libr* [Internet]. 2017 Nov 1 [cited 2022 Apr 5];54(11):1590–605. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/psyp.12906>
  27. Engel AK, Singer W. Temporal binding and the neural correlates of sensory awareness. *Trends Cogn Sci*. 2001 Jan 1;5(1):16–25.
  28. Fries P. A mechanism for cognitive dynamics: Neuronal communication through neuronal coherence. *Trends Cogn Sci*. 2005;9(10):474–80.
  29. Womelsdorf T, Fries P. The role of neuronal synchronization in selective attention. *Curr Opin Neurobiol*. 2007 Apr 1;17(2):154–60.
  30. Herrmann CS, Munk MHJ, Engel AK. Cognitive functions of gamma-band activity: memory match and utilization. *Trends Cogn Sci*. 2004 Aug 1;8(8):347–55.
  31. Mesulam MM. *Principles of Behavioral and Cognitive Neurology*. second edi. M-Marsel Mesulam, editor. New York: Oxford University Press; 2000.
  32. Aleman A, Hijman R, De Haan EHF, Kahn RS. Memory impairment in schizophrenia: A meta-analysis. *Am J Psychiatry*. 1999 Sep;156(9):1358–66.
  33. Guarino A, Favieri F, Boncompagni I, Agostini F, Cantone M, Casagrande M.

- Executive functions in Alzheimer disease: A systematic review. *Front Aging Neurosci.* 2019;10:437.
34. Lezak M, Howieson D, Loring D, Fischer J. *Neuropsychological assessment.* In USA: Oxford University Press; 2004.
  35. Baddeley A, Eysenck MW, Anderson MC. *Memory.* 2015. 1–546 p.
  36. Kandel E, Schwartz J, Jessell T, Siegelbaum S. *Principles of neural science.* 2000 [cited 2022 Apr 22]; Available from:  
[https://www.academia.edu/download/30536508/neuroscience\\_syllabus.pdf](https://www.academia.edu/download/30536508/neuroscience_syllabus.pdf)
  37. Marois R, Ivanoff J. Capacity limits of information processing in the brain. *Trends Cogn Sci.* 2005;9(6):296–305.
  38. Constantinidis C, Klingberg T. The neuroscience of working memory capacity and training. *Nat Rev Neurosci.* 2016 Jul 1;17(7):438–49.
  39. Luck SJ, Vogel EK. The capacity of visual working memory for features and conjunctions. *Nature.* 1997 Nov 20;390(6657):279–84.
  40. Cowan N. The magical number 4 in short-term memory: A reconsideration of mental storage capacity. *Behav Brain Sci* [Internet]. 2001 [cited 2021 Sep 28];24(1):87–114. Available from:  
<https://www.cambridge.org/core/journals/behavioral-and-brain-sciences/article/magical-number-4-in-shortterm-memory-a-reconsideration-of-mental-storage-capacity/44023F1147D4A1D44BDC0AD226838496>
  41. Cowan N. The magical mystery four: How is working memory capacity limited, and why? *Curr Dir Psychol Sci.* 2010;19(1):51–7.
  42. Chen Z, Cowan N. Chunk limits and length limits in immediate recall: A reconciliation. *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* [Internet]. 2005 Nov [cited 2021 Sep 28];31(6):1235–49. Available from: /record/2005-15992-006
  43. Cowan N. Working Memory Capacity. *Work Mem Capacit.* 2005 Sep 16;1–225.
  44. Feigenbaum EA, Simon HA. A theory of the serial position effect. *Br J Psychol.* 1962;53:307–20.
  45. Murdock BB. The serial position effect of free recall. *J Exp Psychol* [Internet]. 1962 [cited 2022 Apr 5];64(5):482–8. Available from:  
<https://psycnet.apa.org/record/1963-06156-001>

46. Murre JMJ, Dros J. Replication and Analysis of Ebbinghaus' Forgetting Curve. PLoS One [Internet]. 2015 Jul 6 [cited 2021 Oct 16];10(7):e0120644. Available from:  
<https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120644>
47. Kirschner PA. Cognitive load theory: implications of cognitive load theory on the design of learning. Learn Instr. 2002 Feb 1;12(1):1–10.
48. Tranel D, Damasio AR, Damasio H, Brandt JP. Sensorimotor skill learning in amnesia: additional evidence for the neural basis of nondeclarative memory. Learn Mem [Internet]. 1994 [cited 2022 Apr 23];1(3):165–7. Available from:  
<http://learnmem.cshlp.org/content/1/3/165.short>
49. Milner B, Squire LR, Kandel ER. Cognitive neuroscience and the study of memory. Neuron. 1998;20(3):445–68.
50. Squire LR, Knowlton B, Musen G. The structure and organization of memory. Annu Rev Psychol [Internet]. 1993 [cited 2022 May 4];44(1):453–95. Available from: [www.annualreviews.org](http://www.annualreviews.org)
51. Salmon D, Squire L. The neuropsychology of memory dysfunction and its assessment. I. Grant, K.M. Adams, editors. New York: Oxford University Press; 2009.
52. Baddeley AD. The Essential Handbook of Memory Disorders for Clinicians. Baddeley AD, editor. Chichester, UK: Wiley; 2004.
53. Brown SC, Craik FIM. Encoding and retrieval of information. In: Tulving E, Craik FIM, editors. The Oxford handbook of memory. Oxford University Press; 2000. p. 93–107.
54. Levitan I, Kaczmarek L. The neuron: cell and molecular biology. USA: Oxford University Press; 2002.
55. Fuster JM. Memory in the cerebral cortex: An empirical approach to neural networks in the human and nonhuman primate. - PsycNET. The MIT Press.; 1995.
56. Berger H. Über das elektroencephalogramm des menschen. Arch Psychiatr Nervenkr. 1929;87(1):527–70.
57. Buzsáki G, Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. Science (80- ). 2004;304(5679):1926–9.

58. Başar E. Brain function and oscillations: volume II: integrative brain function. Neurophysiology and cognitive processes. Berlin: Springer; 1999.
59. Başar E. A review of alpha activity in integrative brain function: Fundamental physiology, sensory coding, cognition and pathology. *Int J Psychophysiol.* 2012;86(1):1–24.
60. Başar E, Güntekin B. Review of delta, theta, alpha, beta, and gamma response oscillations in neuropsychiatric disorders. *Suppl Clin Neurophysiol.* 2013;62:303–41.
61. Güntekin B, Başar E. A review of brain oscillations in perception of faces and emotional pictures. *Neuropsychologia* [Internet]. 2014;58:33–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24709570>
62. Cohen MX. Where Does EEG Come From and What Does It Mean? Vol. 40, Trends in Neurosciences. 2017.
63. Başar E, Başar-Eroglu C, Karakaş S, Schürmann M. Brain oscillations in perception and memory. *Int J Psychophysiol.* 2000 Mar 1;35(2–3):95–124.
64. Kahana MJ. The Cognitive Correlates of Human Brain Oscillations. *J Neurosci* [Internet]. 2006 Feb 8 [cited 2022 Apr 24];26(6):1669–72. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/26/6/1669>
65. Cohen MX. Analyzing neural time series data: theory and practice. 2014 [cited 2022 Apr 28]; Available from: [https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=rDKkAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&dq=Analyzing+Neural+Time+Series+Data&ots=g9aesV0WC-&sig=ydSnbymXwflYm9\\_05dvTu4Y-c64](https://www.google.com/books?hl=tr&lr=&id=rDKkAgAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR5&dq=Analyzing+Neural+Time+Series+Data&ots=g9aesV0WC-&sig=ydSnbymXwflYm9_05dvTu4Y-c64)
66. Berger H. Ueber das Elektrenkephalogramm des Menschen [Electroencephalography in man]. *J für Psychol und Neurol.* 1930;40:160–79.
67. Jasper HH, Andrews HL. Electro-encephalography: III. Normal differentiation of occipital and precentral regions in man. *Arch Neurol Psychiatry.* 1938;39(1):96–115.
68. Dietsch G. Fourier-Analyse von Elektrencephalogrammen des Menschen. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere.* 1932 Dec;230(1):106–12.
69. Walter WG. The location of cerebral tumours by electro-encephalography. *Lancet.* 1936 Aug 8;228(5893):305–8.

70. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology. THIRTEENTH. Philadelphia: Elsevier; 2016.
71. Güntekin B, Emek-Savaş DD. Fonksiyon Değerlendirme ve Görüntüleme Teknikleri, Elektroensefalografi ve Beyin Osilasyonları: Farklı Fonksiyonel ve Kognitif Durumların Analizi. In: Biçeroğlu H, editor. Fonksiyonun Cerrahi Anatomisi. İstanbul, Turkey: Us Akademi; 2019. p. 1111–33.
72. Başar E, Güntekin B. A review of brain oscillations in cognitive disorders and the role of neurotransmitters. Brain Res [Internet]. 2008;1235:172–93. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006899308015473>
73. Walter WG, Dovey VJ, Shipton H. Analysis of the electrical response of the human cortex to photic stimulation. Nature. 1946;158(4016):540–1.
74. Adrian ED, Matthews BHC. The berger rhythm: Potential changes from the occipital lobes in man. Brain. 1934 Dec;57(4):355–85.
75. Kounios J, Fleck JI, Green DL, Payne L, Stevenson JL, Bowden EM, et al. The origins of insight in resting-state brain activity. Neuropsychologia. 2008 Jan 1;46(1):281–91.
76. Karamacoska D, Barry RJ, Steiner GZ, Coleman EP, Wilson EJ. Intrinsic EEG and task-related changes in EEG affect Go/NoGo task performance. Int J Psychophysiol. 2018 Mar 1;125:17–28.
77. Samaha J, Postle BR. The Speed of Alpha-Band Oscillations Predicts the Temporal Resolution of Visual Perception. Curr Biol. 2015 Nov 16;25(22):2985–90.
78. Başar E. Brain oscillations in neuropsychiatric disease. Dialogues Clin Neurosci [Internet]. 2013;15(3):291–300. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3811101&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
79. Keil A, Bernat EM, Cohen MX, Ding M, Fabiani M, Gratton G, et al. Recommendations and publication guidelines for studies using frequency domain and time-frequency domain analyses of neural time series. Psychophysiology. 2022;59(5):1–37.
80. Başar E. A study of the time and frequency characteristics of the potentials

- evoked in the acoustical cortex. *Kybernetik*. 1972 Feb;10(2):61–4.
81. Başar E, Gönder A, Urgan P. Important relation between EEG and brain evoked potentials. *Biol Cybern* 1976 251 [Internet]. 1976 Mar [cited 2022 Apr 29];25(1):41–8. Available from:  
<https://link.springer.com/article/10.1007/BF00337047>
  82. Gray CM, Singer W. Stimulus-specific neuronal oscillations in orientation columns of cat visual cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1989;86(5):1698–702.
  83. Eckhorn R, Bauer R, Jordan W, Brosch M, Kruse W, Munk M, et al. Coherent oscillations: A mechanism of feature linking in the visual cortex? - Multiple electrode and correlation analyses in the cat. *Biol Cybern*. 1988 Dec;60(2):121–30.
  84. Pfurtscheller G, Andrew C. Event-related changes of band power and coherence: Methodology and interpretation. *J Clin Neurophysiol*. 1999;16(6):512–9.
  85. Herrmann CS, Rach S. Time – Frequency Analysis of Event-Related Potentials : A Brief Tutorial. 2014;438–50.
  86. Mesulam M -M. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol* [Internet]. 1990 [cited 2022 May 1];28(5):597–613. Available from:  
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2260847/>
  87. Wang HE, Bénar CG, Quilichini PP, Friston KJ, Jirsa VK, Bernard C. A systematic framework for functional connectivity measures. *Front Neurosci*. 2014;8(DEC).
  88. Yoshinaga K, Matsushashi M, Mima T, Fukuyama H, Takahashi R, Hanakawa T, et al. Comparison of Phase Synchronization Measures for Identifying Stimulus-Induced Functional Connectivity in Human Magnetoencephalographic and Simulated Data. *Front Neurosci*. 2020 Jun 19;14:648.
  89. Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring Phase Synchrony in Brain Signals. *Hum Brain Mapp*. 1999;8:194–208.
  90. Canolty RT, Knight RT. The functional role of cross-frequency coupling. Vol.

- 14, Trends in Cognitive Sciences. 2010. p. 506–15.
91. Canolty RT, Edwards E, Dalal SS, Soltani M, Nagarajan SS, Kirsch HE, et al. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* (80- ). 2006;313(5793):1626–8.
  92. Cohen MX. Assessing transient cross-frequency coupling in EEG data. *J Neurosci Methods*. 2008 Mar 15;168(2):494–9.
  93. Tort ABL, Komorowski R, Eichenbaum H, Kopell N. Measuring phase-amplitude coupling between neuronal oscillations of different frequencies. *J Neurophysiol*. 2010;104(2):1195–210.
  94. Voytek B, D’Esposito M, Crone N, Knight RT. A method for event-related phase/amplitude coupling. *Neuroimage* [Internet]. 2013;64(1):416–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.09.023>
  95. Başar E. The theory of the whole-brain-work. *Int J Psychophysiol*. 2006 May 1;60(2):133–8.
  96. Başar-Eroglu C, Başar E, Schmielau F. P300 in Freely Moving Cats with Intracranial Electrodes. *Int J Neurosci*. 1991 Jan;60(3–4):215–26.
  97. Başar-Eroglu C, Demiralp T, Schürmann M, Başar E. Topological distribution of oddball 'P300' responses. *Int J Psychophysiol* [Internet]. 2001 [cited 2022 May 3];39(2–3):213–20. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167876000001422?casa\\_token=ZPI8N6zvtS8AAAAA:MGfG5wJ-a5R8hvpVi0ONAGUxzkT\\_6O7S8poAolySQY0T2gZe1\\_0NeuKFW3FuRnzU4yanE9UGDQ](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167876000001422?casa_token=ZPI8N6zvtS8AAAAA:MGfG5wJ-a5R8hvpVi0ONAGUxzkT_6O7S8poAolySQY0T2gZe1_0NeuKFW3FuRnzU4yanE9UGDQ)
  98. Yordanova J, Kolev V. Developmental changes in the event-related EEG theta response and P300. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol - Evoked Potentials*. 1997;104(5):418–30.
  99. Demiralp T, Ademoglu A, Schürmann M, Basar-Eroglu C, Basar E. Detection of P300 Waves in Single Trials by the Wavelet Transform (WT). *Brain Lang*. 1999 Jan 1;66(1):108–28.
  100. Yordanova J, Devrim M, Kolev V, Ademoglu A, Demiralp T. Multiple time-frequency components account for the complex functional reactivity of P300. *Neuroreport*. 2000 Apr 7;11(5):1097–103.



101. Yordanova J, Kolev V, Polich J. P300 and alpha event-related desynchronization (ERD). *Psychophysiology*. 2001;38(1):143–52.
102. Spencer KM, Polich J. Poststimulus EEG spectral analysis and P300: Attention, task, and probability. *Psychophysiology*. 1999 Mar;36(2):220–32.
103. Intriligator J, Polich J. On the relationship between background EEG and the P300 event-related potential. *Biol Psychol*. 1994;37(3):207–18.
104. Knyazev GG, Slobodskoj-Plusnin JY, Bocharov A V. Event-related delta and theta synchronization during explicit and implicit emotion processing. *Neuroscience* [Internet]. 2009;164(4):1588–600. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.09.057>
105. Knyazev GG. EEG delta oscillations as a correlate of basic homeostatic and motivational processes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2012 Jan;36(1):677–95.
106. Güntekin B, Başar E. Review of evoked and event-related delta responses in the human brain. *Int J Psychophysiol*. 2016;103:43–52.
107. Kolev V, Demiralp T, Yordanova J, Ademoglu A, Isoglu-Alkaç Ü. Time-frequency analysis reveals multiple functional components during oddball P300. *Neuroreport* [Internet]. 1997 [cited 2022 May 4];8(8):2061–5. Available from: [https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/1997/05260/Time\\_frequency\\_analysis\\_reveals\\_multiple.50.aspx?casa\\_token=Zeyahh9tvLEAAAAA:YF6cvYJOIL\\_Pj0D9bOBEo\\_FvgcR3kSbQW\\_oC259Jj9jf5F\\_f5-4ftLVtRe19L9qpRPSTssG95\\_PeNLQ4RqR0t7sleQ](https://journals.lww.com/neuroreport/Fulltext/1997/05260/Time_frequency_analysis_reveals_multiple.50.aspx?casa_token=Zeyahh9tvLEAAAAA:YF6cvYJOIL_Pj0D9bOBEo_FvgcR3kSbQW_oC259Jj9jf5F_f5-4ftLVtRe19L9qpRPSTssG95_PeNLQ4RqR0t7sleQ)
108. Bernat EM, Malone SM, Williams WJ, Patrick CJ, Iacono WG. Decomposing delta, theta, and alpha time-frequency ERP activity from a visual oddball task using PCA. *Int J Psychophysiol*. 2007 Apr;64(1):62–74.
109. Mathes B, Schmiedt J, Schmiedt-Fehr C, Pantelis C, Basar-Eroglu C. New rather than old? For working memory tasks with abstract patterns the P 3 and the single-trial delta response are larger for modified than identical probe stimuli. *Wiley Online Libr* [Internet]. 2012 [cited 2022 May 4];49(7):920–32. Available from: [https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-8986.2012.01372.x?casa\\_token=krTZriioa9oAAAAA:HfgRZXTW7\\_VnDRLRZI2rD9agVqWCOXjua3EA04CnaxGN5zHqAsjTJ4DOuCG4OMmP7fW8C](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1469-8986.2012.01372.x?casa_token=krTZriioa9oAAAAA:HfgRZXTW7_VnDRLRZI2rD9agVqWCOXjua3EA04CnaxGN5zHqAsjTJ4DOuCG4OMmP7fW8C)

oKh8I0B4ZU

110. Prada L, Barceló F, Herrmann CS, Escera C. EEG delta oscillations index inhibitory control of contextual novelty to both irrelevant distracters and relevant task-switch cues. *Wiley Online Libr [Internet]*. 2014 [cited 2022 May 4];51(7):658–72. Available from:  
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/psyp.12210?casa\\_token=fpEbzp4yUyoAAAAA:og91paDK\\_W2mgHcOh1-CBNKSoG6pO9JA-gz\\_C53tUD6qN5O5BJGcVRmkNvcTNk2HsD6ugq4hcaRrko](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/psyp.12210?casa_token=fpEbzp4yUyoAAAAA:og91paDK_W2mgHcOh1-CBNKSoG6pO9JA-gz_C53tUD6qN5O5BJGcVRmkNvcTNk2HsD6ugq4hcaRrko)
111. Chmielewski WX, Mückschel M, Dippel G, Beste C. Concurrent information affects response inhibition processes via the modulation of theta oscillations in cognitive control networks. *Brain Struct Funct [Internet]*. 2016 [cited 2019 Apr 1];221(8):3949–61. Available from:  
[https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect\\_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s00429-015-1137-1&casa\\_token=esvh0LwIIVQAAAAA:nZXq8KdFvEGJdxCzB\\_LweVismEnFhqsjcXiQZa\\_hdRJeNx1oVgMq0zlhHi5iicQkDzY5gt7NViQA7KBgL](https://idp.springer.com/authorize/casa?redirect_uri=https://link.springer.com/article/10.1007/s00429-015-1137-1&casa_token=esvh0LwIIVQAAAAA:nZXq8KdFvEGJdxCzB_LweVismEnFhqsjcXiQZa_hdRJeNx1oVgMq0zlhHi5iicQkDzY5gt7NViQA7KBgL)
112. Dippel G, Mückschel M, Ziemssen T, Beste C. Demands on response inhibition processes determine modulations of theta band activity in superior frontal areas and correlations with pupillometry – Implications for the norepinephrine system during inhibitory control. *Neuroimage [Internet]*. 2017 [cited 2019 Apr 1];157:575–85. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1053811917305116>
113. Mückschel M, Dippel G, Beste C. Distinguishing stimulus and response codes in theta oscillations in prefrontal areas during inhibitory control of automated responses. *Hum Brain Mapp [Internet]*. 2017 [cited 2019 Apr 1];38(11):5681–90. Available from:  
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.23757>
114. Sauseng P, Griesmayr B, Freunberger R, Klimesch W. Control mechanisms in working memory: A possible function of EEG theta oscillations. *Neurosci Biobehav Rev*. 2010 Jun 1;34(7):1015–22.
115. Kamiński J, Brzezicka A, Wróbel A. Short-term memory capacity ( $7\pm 2$ ) predicted by theta to gamma cycle length ratio. *Neurobiol Learn Mem*

- [Internet]. 2011 [cited 2019 Apr 1];95(1):19–23. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1074742710001681>
116. Reinhart RMG, Nguyen JA. Working memory revived in older adults by synchronizing rhythmic brain circuits. *Nat Neurosci*. 2019;22(5).
  117. Fell J, Ludowig E, Staresina BP, Wagner T, Kranz T, Elger CE, et al. Medial Temporal Theta/Alpha Power Enhancement Precedes Successful Memory Encoding: Evidence Based on Intracranial EEG. *J Neurosci* [Internet]. 2011 Apr 6 [cited 2021 Sep 8];31(14):5392–7. Available from:  
<https://www.jneurosci.org/content/31/14/5392>
  118. Buzsáki G, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci*. 2013;16(2):130–8.
  119. Fries P. Neuronal Gamma-Band Synchronization as a Fundamental Process in Cortical Computation. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.neuro051508135603> [Internet]. 2009 Jun 25 [cited 2021 Sep 8];32:209–24. Available from:  
<https://www.annualreviews.org/doi/abs/10.1146/annurev.neuro.051508.135603>
  120. Düzel E, Penny WD, Burgess N. Brain oscillations and memory. *Curr Opin Neurobiol*. 2010 Apr 1;20(2):143–9.
  121. Baddeley A. *Human Memory: Theory and Practice* [Internet]. revised ed. UK: Psychology Press; 1997. Available from:  
[https://books.google.com.tr/books?hl=en&lr=&id=fMgm-2NXAXYC&oi=fnd&pg=PR5&dq=info:NIYrzPWRbcoJ:scholar.google.com&ots=jO\\_gZDmCMo&sig=\\_fo-6wat3fM7DGESoUuk9e0HqQ0&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.tr/books?hl=en&lr=&id=fMgm-2NXAXYC&oi=fnd&pg=PR5&dq=info:NIYrzPWRbcoJ:scholar.google.com&ots=jO_gZDmCMo&sig=_fo-6wat3fM7DGESoUuk9e0HqQ0&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
  122. Fell J, Klaver P, Lehnertz K, Grunwald T, Schaller C, Elger CE, et al. Human memory formation is accompanied by rhinal–hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci* 2001 412 [Internet]. 2001 Nov 5 [cited 2021 Sep 8];4(12):1259–64. Available from: <https://www.nature.com/articles/nn759>
  123. Lisman J, Idiart M. Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science* (80- ) [Internet]. 1995 Mar 10 [cited 2021 Apr 22];267(5203):1512–5. Available from:  
<https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.7878473>

124. Lisman J, Spruston N. Postsynaptic depolarization requirements for LTP and LTD: a critique of spike timing-dependent plasticity. *Nat Neurosci* 2005 87 [Internet]. 2005 Jul 25 [cited 2021 Sep 8];8(7):839–41. Available from: <https://www.nature.com/articles/nn0705-839>
125. Bayraktaroglu Z, Demiralp T, Lenz D, Junge S, Busch NA, Maess B, et al. Interactions of Gamma and Theta Oscillations in the Electroencephalogram (EEG) during Memory Processes. 2006;1–4.
126. Demiralp T, Bayraktaroglu Z, Lenz D, Junge S, Busch NA, Maess B, et al. Gamma amplitudes are coupled to theta phase in human EEG during visual perception. *Int J Psychophysiol*. 2007 Apr 1;64(1):24–30.
127. Calabresi P, Picconi B, Tozzi A, Di Filippo M. Dopamine-mediated regulation of corticostriatal synaptic plasticity. *Trends Neurosci*. 2007 May 1;30(5):211–9.
128. Aarsland D, Brønnick K, Fladby T. Mild cognitive impairment in Parkinson's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2011;11(4):371–8.
129. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Nielsen H, Kragh-Sørensen P. Risk of dementia in Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 2001 Mar 27 [cited 2021 Dec 2];56(6):730–6. Available from: <https://n.neurology.org/content/56/6/730>
130. Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, Lolk A, Kragh-Sørensen P. Prevalence and Characteristics of Dementia in Parkinson Disease: An 8-Year Prospective Study. *Arch Neurol* [Internet]. 2003 Mar 1 [cited 2021 Dec 2];60(3):387–92. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaneurology/fullarticle/783882>
131. Hughes TA, Ross HF, Musa S, Bhattacharjee S, Nathan RN, Mindham RHS, et al. A 10-year study of the incidence of and factors predicting dementia in Parkinson's disease. *Neurology* [Internet]. 2000 Apr 25 [cited 2021 Dec 2];54(8):1596–603. Available from: <https://n.neurology.org/content/54/8/1596>
132. Babiloni C, Pascarelli MT, Lizio R, Noce G, Lopez S, Rizzo M, et al. Abnormal cortical neural synchronization mechanisms in quiet wakefulness are related to motor deficits, cognitive symptoms, and visual hallucinations in Parkinson's disease patients: an electroencephalographic study. *Neurobiol*

- Aging. 2020;91:88–111.
133. Lakatos P, Shah AS, Knuth KH, Ulbert I, Karmos G, Schroeder CE. An oscillatory hierarchy controlling neuronal excitability and stimulus processing in the auditory cortex. *J Neurophysiol*. 2005 Sep;94(3):1904–11.
  134. Jensen O, Colgin LL. Cross-frequency coupling between neuronal oscillations. Vol. 11, *Trends in Cognitive Sciences*. 2007. p. 267–9.
  135. Güntekin B, Aktürk T, Arakaki X, Bonanni L, Del Percio C, Edelmayer R, et al. Are there consistent abnormalities in event-related EEG oscillations in patients with Alzheimer’s disease compared to other diseases belonging to dementia? *Psychophysiology*. 2021;(July).
  136. Yener G, Güntekin B, Başar E. Event-related delta oscillatory responses of Alzheimer patients. *Eur J Neurol*. 2008;15(6):540–7.
  137. Güntekin B, Saatçi E, Yener G. Decrease of evoked delta, theta and alpha coherences in Alzheimer patients during a visual oddball paradigm. *Brain Res*. 2008;1235:109–16.
  138. Yener GG, Güntekin B, Örken DN, Tülay E, Forta H, Başar E. Auditory delta event-related oscillatory responses are decreased in Alzheimer’s disease. *Behav Neurol*. 2012;25(1):3–11.
  139. Yener GG, Başar E. Biomarkers in Alzheimer’s disease with a special emphasis on event-related oscillatory responses. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2013;62.
  140. Atagün Mİ, Güntekin B, Maşalı B, Tülay E, Başar E. Decrease of event-related delta oscillations in euthymic patients with bipolar disorder. *Psychiatry Res [Internet]*. 2014;223(1):43–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24819306>
  141. Kurt P, Emek-SavaG DD, Batum K, Turp B, Güntekin B, Karsidal S, et al. Patients with mild cognitive impairment display reduced auditory event-related delta oscillatory responses. *Behav Neurol*. 2014;2014.
  142. Yener GG, Fide E, Özbek Y, Emek-Savaş DD, Aktürk T, Çakmur R, et al. The difference of mild cognitive impairment in Parkinson’s disease from amnesic mild cognitive impairment: Deeper power decrement and no phase-locking in visual event-related responses. *Int J Psychophysiol*. 2019;139.

143. Güntekin B, Hanoglu L, Güner D, Yilmaz NH, Çadirci F, Mantar N, et al. Cognitive impairment in parkinson's disease is reflected with gradual decrease of EEG delta responses during auditory discrimination. *Front Psychol*. 2018;9(FEB).
144. Güntekin B, Aktürk T, Yıldırım E, Yılmaz NH, Hanoğlu L, Yener G. Abnormalities in auditory and visual cognitive processes are differentiated with theta responses in patients with Parkinson's disease with and without dementia. *Int J Psychophysiol*. 2020 Jul 1;153:65–79.
145. Emek-Savaş DD, Özmüş G, Güntekin B, Dönmez Çolakoğlu B, Çakmur R, Başar E, et al. Decrease of Delta Oscillatory Responses in Cognitively Normal Parkinson's Disease. *Clin EEG Neurosci* [Internet]. 2017 Sep 1 [cited 2021 Apr 24];48(5):355–64. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1550059416666718>
146. Schmiedt C, Meistrowitz A, Schwendemann G, Herrmann M, Basar-Eroglu C. Theta and alpha oscillations reflect differences in memory strategy and visual discrimination performance in patients with Parkinson's disease. *Neurosci Lett* [Internet]. 2005 Nov 18 [cited 2016 Jan 16];388(3):138–43. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304394005007433>
147. Schmiedt-Fehr C, Schwendemann G, Herrmann M, Basar-Eroglu C. Parkinson's disease and age-related alterations in brain oscillations during a Simon task. *Neuroreport*. 2007 Feb;18(3):277–81.
148. Salimpour Y, Anderson WS. Cross-Frequency Coupling Based Neuromodulation for Treating Neurological Disorders. *Front Neurosci*. 2019;0(FEB):125.
149. Allen EA, Liu J, Kiehl KA, Gelernter J, Pearlson GD, Perrone-Bizzozero NI, et al. Components of cross-frequency modulation in health and disease. *Front Syst Neurosci*. 2011 Jul 14;0(JULY 2011):59.
150. Zhang R, Ren Y, Liu C, Xu N, Li X, Cong F, et al. Temporal-spatial characteristics of phase-amplitude coupling in electrocorticogram for human temporal lobe epilepsy. *Clin Neurophysiol*. 2017 Sep 1;128(9):1707–18.
151. Mazaheri A, Segaert K, Olichney J, Yang JC, Niu YQ, Shapiro K, et al. EEG oscillations during word processing predict MCI conversion to Alzheimer's

- disease. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2018;17(September 2017):188–97. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.009>
152. Goodman MS, Kumar S, Zomorodi R, Ghazala Z, Cheam ASM, Barr MS, et al. Theta-Gamma coupling and working memory in Alzheimer’s dementia and mild cognitive impairment. *Front Aging Neurosci*. 2018;10(APR):1–10.
  153. Muthuraman M, Bange M, Koirala N, Ciolac D, Pintea B, Glaser M, et al. Cross-frequency coupling between gamma oscillations and deep brain stimulation frequency in Parkinson’s disease. *Brain* [Internet]. 2020 Nov 1 [cited 2021 Oct 6];143(11):3393–407. Available from: <https://academic.oup.com/brain/article/143/11/3393/5956360>
  154. De Hemptinne C, Ryapolova-Webb ES, Air EL, Garcia PA, Miller KJ, Ojemann JG, et al. Exaggerated phase-amplitude coupling in the primary motor cortex in Parkinson disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013 Mar 19 [cited 2021 Oct 6];110(12):4780–5. Available from: <https://www.pnas.org/content/110/12/4780>
  155. Polanía R, Nitsche MA, Ruff CC. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. Vol. 21, *Nature Neuroscience*. 2018. p. 174–87.
  156. Merton PA, Morton HB. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature*. 1980;285(5762):227.
  157. Nitsche MA, Nitsche MS, Klein CC, Tergau F, Rothwell JC, Paulus W. Level of action of cathodal DC polarisation induced inhibition of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol*. 2003 Apr 1;114(4):600–4.
  158. Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol*. 2000 Sep 15;527(3):633–9.
  159. Nitsche MA, Fricke K, Henschke U, Schlitterlau A, Liebetanz D, Lang N, et al. Pharmacological modulation of cortical excitability shifts induced by transcranial direct current stimulation in humans. *J Physiol* [Internet]. 2003 Nov 15 [cited 2022 May 5];553(1):293–301. Available from: [https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.2003.049916?casa\\_token=vUQpOlr\\_cQQAAAAA:yLtb0aU1nT6S309jNmj-](https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.2003.049916?casa_token=vUQpOlr_cQQAAAAA:yLtb0aU1nT6S309jNmj-)

G5rvOYO7W\_NGU-

V4opF6fK5HRDAE5tJFXAK7UolkZIHpzMWSX3Bmn5k3Gss

160. Bolzoni F, Pettersson LG, Jankowska E. Evidence for long-lasting subcortical facilitation by transcranial direct current stimulation in the cat. *Wiley Online Libr [Internet]*. 2013 Jul [cited 2022 May 5];591(13):3381–99. Available from:  
[https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.2012.244764?casa\\_token=knpxYryDBVcAAAAA:tLHCwHfzRpnQR71ZkVvJjkkpaVD1RMc0sJfs3nbB2bjnnO\\_-RoJn9TnAg0Jfytk3IfdUEPRDAT7cUg](https://physoc.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1113/jphysiol.2012.244764?casa_token=knpxYryDBVcAAAAA:tLHCwHfzRpnQR71ZkVvJjkkpaVD1RMc0sJfs3nbB2bjnnO_-RoJn9TnAg0Jfytk3IfdUEPRDAT7cUg)
161. Polanía R, Paulus W, Nitsche MA. Modulating cortico-striatal and thalamo-cortical functional connectivity with transcranial direct current stimulation. *Hum Brain Mapp [Internet]*. 2012 Oct [cited 2022 May 5];33(10):2499–508. Available from:  
[https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.21380?casa\\_token=1Fs2\\_9wAOiIAAAAA:E5SISwstc5WlkbkElH77RDuSM7eYh-UJ4MoRY1AiGK169VT8vLgWrh66hitlqAcbIV44TifUb-TrKwI](https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hbm.21380?casa_token=1Fs2_9wAOiIAAAAA:E5SISwstc5WlkbkElH77RDuSM7eYh-UJ4MoRY1AiGK169VT8vLgWrh66hitlqAcbIV44TifUb-TrKwI)
162. Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*. 2001 Nov 27;57(10):1899–901.
163. Siegel M, Donner TH, Engel AK. Spectral fingerprints of large-scale neuronal interactions [Internet]. Vol. 13, *Nature Reviews Neuroscience*. 2012 [cited 2022 May 6]. p. 121–34. Available from:  
[https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect\\_uri=https://www.nature.com/articles/nrn3137&casa\\_token=22qCcHmJ2dYAAAAA:JwTqlykVBNyRD8LyfNjib2Vgm-X8lN\\_-PIUMUWjRAzFKDW\\_nqOKr0u0OFZ5WbrjNbJ4b-T0Twoka\\_M0Y](https://idp.nature.com/authorize/casa?redirect_uri=https://www.nature.com/articles/nrn3137&casa_token=22qCcHmJ2dYAAAAA:JwTqlykVBNyRD8LyfNjib2Vgm-X8lN_-PIUMUWjRAzFKDW_nqOKr0u0OFZ5WbrjNbJ4b-T0Twoka_M0Y)
164. Ali MM, Sellers KK, Frohlich F. Transcranial Alternating Current Stimulation Modulates Large-Scale Cortical Network Activity by Network Resonance. *J Neurosci [Internet]*. 2013 Jul 3 [cited 2022 May 6];33(27):11262–75. Available from:  
<https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.5867-12.2013>
165. Ozen S, Sirota A, Belluscio MA, Anastassiou CA, Stark E, Koch C, et al.



- Transcranial electric stimulation entrains cortical neuronal populations in rats. *J Neurosci*. 2010 Aug 25;30(34):11476–85.
166. Joundi RA, Jenkinson N, Brittain JS, Aziz TZ, Brown P. Driving oscillatory activity in the human cortex enhances motor performance. *Curr Biol*. 2012 Mar 6;22(5):403–7.
  167. Cecere R, Rees G, Romei V. Individual Differences in Alpha Frequency Drive Crossmodal Illusory Perception. *Curr Biol*. 2015 Jan 19;25(2):231–5.
  168. Moisa M, Polania R, Grueschow M, Ruff CC. Brain network mechanisms underlying motor enhancement by transcranial entrainment of gamma oscillations. *J Neurosci*. 2016;36(47).
  169. Minami S, Amano K. Illusory Jitter Perceived at the Frequency of Alpha Oscillations. *Curr Biol*. 2017 Aug 7;27(15):2344-2351.e4.
  170. Albouy P, Baillet S, Zatorre RJ. Driving working memory with frequency-tuned noninvasive brain stimulation. Vol. 1423, *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2018.
  171. Berntsen MB, Cooper NR, Hughes G, Romei V. Prefrontal transcranial alternating current stimulation improves motor sequence reproduction. *Behav Brain Res [Internet]*. 2019;361(December 2018):39–49. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2018.12.035>
  172. Turi Z, Paulus W, Antal A. Functional neuroimaging and transcranial electrical stimulation. *Clin EEG Neurosci*. 2012;43(3):200–8.
  173. Vosskuhl J, Huster RJ, Herrmann CS. Increase in short-term memory capacity induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front Hum Neurosci [Internet]*. 2015;9(May):1–10. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2015.00257/abstract>
  174. Meng A, Kaiser M, de Graaf TA, Dücker F, Sack AT, De Weerd P, et al. Transcranial alternating current stimulation at theta frequency to left parietal cortex impairs associative, but not perceptual, memory encoding. *Neurobiol Learn Mem*. 2021;182:1–20.
  175. Schuhmann T, Kemmerer SK, Duecker F, de Graaf TA, Oever S ten, de Weerd P, et al. Left parietal tACS at alpha frequency induces a shift of

- visuospatial attention. *PLoS One*. 2019;14(11).
176. Kemmerer SK, Sack AT, de Graaf TA, ten Oever S, De Weerd P, Schuhmann T. Frequency-specific transcranial neuromodulation of alpha power alters visuospatial attention performance. *Brain Res*. 2022 May 1;1782:147834.
  177. Alekseichuk I, Turi Z, Amador de Lara G, Antal A, Paulus W. Spatial Working Memory in Humans Depends on Theta and High Gamma Synchronization in the Prefrontal Cortex. *Curr Biol* [Internet]. 2016;26(12):1513–21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cub.2016.04.035>
  178. Polanía R, Nitsche MA, Korman C, Batsikadze G, Paulus W. The Importance of Timing in Segregated Theta Phase-Coupling for Cognitive Performance. *Curr Biol*. 2012 Jul 24;22(14):1314–8.
  179. Polanía R, Moisa M, Opitz A, Grueschow M, Ruff CC. The precision of value-based choices depends causally on fronto-parietal phase coupling. *Nat Commun*. 2015 Aug 20;6.
  180. Violante IR, Li LM, Carmichael DW, Lorenz R, Leech R, Hampshire A, et al. Externally induced frontoparietal synchronization modulates network dynamics and enhances working memory performance. *Elife*. 2017;6.
  181. Bächinger M, Zerbi V, Moisa M, Polania R, Liu Q, Mantini D, et al. Concurrent tACS-fMRI reveals causal influence of power synchronized neural activity on resting state fMRI connectivity. *J Neurosci*. 2017;37(18):4766–77.
  182. Kar K, Krekelberg B. Transcranial electrical stimulation over visual cortex evokes phosphenes with a retinal origin. *J Neurophysiol* [Internet]. 2012 Oct 15 [cited 2022 May 5];108(8):2173–8. Available from: [www.jn.org](http://www.jn.org)
  183. Kar K, Duijnhouwer J, Krekelberg B. Transcranial alternating current stimulation attenuates neuronal adaptation. *J Neurosci* [Internet]. 2017 Mar 1 [cited 2022 May 6];37(9):2325–35. Available from: <https://www.jneurosci.org/content/37/9/2325.abstract>
  184. Noury N, Hipp JF, Siegel M. Physiological processes non-linearly affect electrophysiological recordings during transcranial electric stimulation. *Neuroimage*. 2016 Oct 15;140:99–109.
  185. Noury N, Siegel M. Phase properties of transcranial electrical stimulation

- artifacts in electrophysiological recordings. *Neuroimage*. 2017 Sep 1;158:406–16.
186. Herrmann CS, Strüber D. What Can Transcranial Alternating Current Stimulation Tell Us About Brain Oscillations? *Curr Behav Neurosci Reports* [Internet]. 2017;4(2):128–37. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s40473-017-0114-9>
  187. Veniero D, Vossen A, Gross J, Thut G. Lasting EEG/MEG aftereffects of rhythmic transcranial brain stimulation: Level of control over oscillatory network activity. Vol. 9, *Frontiers in Cellular Neuroscience*. 2015.
  188. Marshall L, Helgadóttir H, Mölle M, Born J. Boosting slow oscillations during sleep potentiates memory. *Nature*. 2006;444(7119):610–3.
  189. Reato D, Gasca F, Datta A, Bikson M, Marshall L, Parra LC. Transcranial Electrical Stimulation Accelerates Human Sleep Homeostasis. *PLoS Comput Biol*. 2013 Feb;9(2).
  190. Thut G, Veniero D, Romei V, Miniussi C, Schyns P, Gross J. Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures. *Curr Biol*. 2011 Jul 26;21(14):1176–85.
  191. Hanslmayr S, Matuschek J, Fellner MC. Entrainment of prefrontal beta oscillations induces an endogenous echo and impairs memory formation. *Curr Biol*. 2014 Apr 14;24(8):904–9.
  192. Zaehle T, Rach S, Herrmann CS. Transcranial Alternating Current Stimulation Enhances Individual Alpha Activity in Human EEG. *PLoS One*. 2010;5(11):1–7.
  193. Vossen A, Gross J, Thut G. Alpha power increase after transcranial alternating current stimulation at alpha frequency (a-tACS) reflects plastic changes rather than entrainment. *Brain Stimul* [Internet]. 2015;8(3):499–508. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.004>
  194. Helfrich RF, Schneider TR, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, Engel AK, Herrmann CS. Entrainment of Brain Oscillations by Transcranial Alternating Current Stimulation. *Curr Biol*. 2014 Feb 3;24(3):333–9.
  195. Neuling T, Rach S, Wagner S, Wolters CH, Herrmann CS. Good vibrations: Oscillatory phase shapes perception. *Neuroimage*. 2012 Nov 1;63(2):771–8.

196. Strüber D, Rach S, Trautmann-Lengsfeld SA, Engel AK, Herrmann CS. Antiphasic 40 Hz oscillatory current stimulation affects bistable motion perception. *Brain Topogr.* 2014 Jan;27(1):158–71.
197. Kirov R, Weiss C, Siebner HR, Born J, Marshall L. Slow oscillation electrical brain stimulation during waking promotes EEG theta activity and memory encoding. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(36):15460–5.
198. Marshall L, Kirov R, Brade J, Mölle M, Born J. Transcranial electrical currents to probe EEG brain rhythms and memory consolidation during sleep in humans. *PLoS One.* 2011;6(2).
199. Sahlem GL, Badran BW, Halford JJ, Williams NR, Korte JE, Leslie K, et al. Oscillating square wave transcranial direct current stimulation (tDCS) delivered during slow wave sleep does not improve declarative memory more than sham: A randomized sham controlled crossover study. *Brain Stimul.* 2015;8(3):528–34.
200. Wischnewski M, Schutter DJLG. After-effects of transcranial alternating current stimulation on evoked delta and theta power. *Clin Neurophysiol [Internet].* 2017;128(11):2227–32. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.08.029>
201. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmüller J, Brunoni AR, Chen R, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol [Internet].* 2017;128(9):1774–809. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinph.2017.06.001>
202. Antal A, Boros K, Poreisz C, Chaieb L, Terney D, Paulus W. Comparatively weak after-effects of transcranial alternating current stimulation (tACS) on cortical excitability in humans. *Brain Stimul.* 2008 Apr 1;1(2):97–105.
203. Marshall L, Binder S. Contribution of transcranial oscillatory stimulation to research on neural networks: An emphasis on hippocampo-neocortical rhythms. *Front Hum Neurosci.* 2013 Sep 26;0(SEP):614.
204. Jaušovec N, Jaušovec K, Pahor A. The influence of theta transcranial alternating current stimulation (tACS) on working memory storage and processing functions. *Acta Psychol (Amst).* 2014;146(1):1–6.
205. Vosskuhl J, Huster RJ, Herrmann CS. Increase in short-term memory capacity

- induced by down-regulating individual theta frequency via transcranial alternating current stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2015;9(MAY):1–10.
206. Alekseichuk I, Pabel SC, Antal A, Paulus W. Intrahemispheric theta rhythm desynchronization impairs working memory. *Restor Neurol Neurosci.* 2017;35(2):147–58.
  207. Wolinski N, Cooper NR, Sauseng P, Romei V. The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol.* 2018;16(3).
  208. Başar E, Schmiedt-Fehr C, Mathes B, Femir B, Emek-Savaş DD, Tülay E, et al. What does the broken brain say to the neuroscientist? Oscillations and connectivity in schizophrenia, Alzheimer’s disease, and bipolar disorder. Vol. 103, *International Journal of Psychophysiology.* 2016.
  209. Voytek B, Knight RT. Dynamic network communication as a unifying neural basis for cognition, development, aging, and disease. *Biol Psychiatry.* 2015 Jun 15;77(12):1089–97.
  210. Calderone DJ, Lakatos P, Butler PD, Castellanos FX. Entrainment of neural oscillations as a modifiable substrate of attention. *Trends Cogn Sci.* 2014 Jun 1;18(6):300–9.
  211. Fröhlich F. Endogenous and exogenous electric fields as modifiers of brain activity: Rational design of noninvasive brain stimulation with transcranial alternating current stimulation. *Dialogues Clin Neurosci.* 2014;16(1):93–102.
  212. Fröhlich F, Sellers KK, Cordle AL. Targeting the neurophysiology of cognitive systems with transcranial alternating current stimulation. Vol. 15, *Expert Review of Neurotherapeutics.* Expert Reviews Ltd.; 2014. p. 145–67.
  213. de Graaf TA, Thomson A, Duecker F, Sack AT. The Various Forms of Non-invasive Brain Stimulation and Their Clinical Relevance. *Mod CNS Drug Discov [Internet].* 2021 [cited 2022 May 6];103–13. Available from: [https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-62351-7\\_7](https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-62351-7_7)
  214. Pérez C, Leite J, Carvalho S, Fregni F. Transcranial Electrical Stimulation (tES) for the Treatment of Neuropsychiatric Disorders Across Lifespan. <http://dx.doi.org/101027/1016-9040/a000252> [Internet]. 2016 Mar 23 [cited 2022 May 6];21(1):78–95. Available from:

<https://econtent.hogrefe.com/doi/full/10.1027/1016-9040/a000252>

215. Del Felice A, Magalini A, Masiero S. Slow-oscillatory Transcranial Direct Current Stimulation Modulates Memory in Temporal Lobe Epilepsy by Altering Sleep Spindle Generators: A Possible Rehabilitation Tool. *Brain Stimul.* 2015 May 1;8(3):567–73.
216. Göder R, Baier PC, Beith B, Baecker C, Seeck-Hirschner M, Junghanns K, et al. Effects of transcranial direct current stimulation during sleep on memory performance in patients with schizophrenia. *Schizophr Res [Internet]*. 2013 Mar [cited 2022 May 6];144(1–3):153–4. Available from: /record/2013-13211-013
217. Prehn-Kristensen A, Munz M, Göder R, Wilhelm I, Korr K, Vahl W, et al. Transcranial Oscillatory Direct Current Stimulation During Sleep Improves Declarative Memory Consolidation in Children With Attention-deficit/hyperactivity Disorder to a Level Comparable to Healthy Controls. *Brain Stimul.* 2014 Nov 1;7(6):793–9.
218. Munz MT, Prehn-Kristensen A, Thielking F, Mölle M, Göder R, Baving L. Slow oscillating transcranial direct current stimulation during non-rapid eye movement sleep improves behavioral inhibition in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Cell Neurosci [Internet]*. 2015;9(August):1–8. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fncel.2015.00307/abstract>
219. Gall C, Silvennoinen K, Granata G, de Rossi F, Vecchio F, Brösel D, et al. Non-invasive electric current stimulation for restoration of vision after unilateral occipital stroke. *Contemp Clin Trials.* 2015 Jul 1;43:231–6.
220. Schmidt S, Mante A, Rönnefarth M, Fleischmann R, Gall C, Brandt SA. Progressive enhancement of alpha activity and visual function in patients with optic neuropathy: A two-week repeated session alternating current stimulation study. *Brain Stimul.* 2013 Jan 1;6(1):87–93.
221. Angelakis E, Liouta E, Andreadis N, Leonardos A, Ktonas P, Stavrinou LC, et al. Transcranial alternating current stimulation reduces symptoms in intractable idiopathic cervical dystonia: A case study. *Neurosci Lett.* 2013 Jan 15;533(1):39–43.

222. Del Felice A, Castiglia L, Formaggio E, Cattelan M, Scarpa B, Manganotti P, et al. Personalized transcranial alternating current stimulation (tACS) and physical therapy to treat motor and cognitive symptoms in Parkinson's disease: A randomized cross-over trial. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2019;22(January):101768. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101768>
223. Hess CW. Modulation of cortical-subcortical networks in Parkinson's disease by applied field effects. *Front Hum Neurosci*. 2013 Sep 13;(SEP).
224. Krause V, Wach C, Südmeyer M, Ferrea S, Schnitzler A, Pollok B. Cortico-muscular coupling and motor performance are modulated by 20 Hz transcranial alternating current stimulation (tACS) in Parkinson's disease. *Front Hum Neurosci*. 2014 Jan 16;7(JAN).
225. Brittain JS, Probert-Smith P, Aziz TZ, Brown P. Tremor Suppression by Rhythmic Transcranial Current Stimulation. *Curr Biol*. 2013 Mar 4;23(5):436–40.
226. Vanneste S, Fregni F, De Ridder D. Head-to-head comparison of transcranial random noise stimulation, transcranial AC stimulation, and transcranial DC stimulation for tinnitus. *Front Psychiatry*. 2013;4(DEC):158.
227. Vanneste S, Walsh V, Van De Heyning P, De Ridder D. Comparing immediate transient tinnitus suppression using tACS and tDCS: A placebo-controlled study. *Exp Brain Res*. 2013 Apr;226(1):25–31.
228. Jensen O, Tesche CD. Short communication Frontal theta activity in human increases with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci* [Internet]. 2002 Apr 1 [cited 2021 Nov 30];15(8):5. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1460-9568.2002.01975.x>
229. Nogueira AML, Bueno OFA, Manzano GM, Kohn AF, Pompéia S. Late positive slow waves as markers of chunking during encoding. *Front Psychol*. 2015 Jul 28;6:1032.
230. Hesse PN, Schmitt C, Klingenhoefer S, Bremmer F. Preattentive Processing of Numerical Visual Information. *Front Hum Neurosci*. 2017 Feb 17;0:70.
231. Rinsveld A Van, Guillaume M, Kohler PJ, Schiltz C, Gevers W, Content A. The neural signature of numerosity by separating numerical and continuous

- magnitude extraction in visual cortex with frequency-tagged EEG. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2020 Mar 17 [cited 2021 Sep 12];117(11):5726–32. Available from: <https://www.pnas.org/content/117/11/5726>
232. Barbey AK, Colom R, Paul EJ, Grafman J. Architecture of fluid intelligence and working memory revealed by lesion mapping. *Brain Struct Funct* 2013 2192 [Internet]. 2013 Feb 8 [cited 2021 Sep 7];219(2):485–94. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00429-013-0512-z>
233. Cabeza R, Nyberg L. Neural bases of learning and memory: functional neuroimaging evidence. *Curr Opin Neurol* [Internet]. 2000;13(4):415–21. Available from: [https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2000/08000/neural\\_bases\\_of\\_learning\\_and\\_memory\\_\\_functional.8.aspx](https://journals.lww.com/co-neurology/fulltext/2000/08000/neural_bases_of_learning_and_memory__functional.8.aspx)
234. Klimesch W, Freunberger R, Sauseng P, Gruber W. A short review of slow phase synchronization and memory: Evidence for control processes in different memory systems? *Brain Res*. 2008 Oct 15;1235:31–44.
235. Wechsler D. Wechsler adult intelligence scale. *Arch Clin Neuropsychol* [Internet]. 1995 [cited 2021 Sep 9]; Available from: <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037/t15169-000>
236. Tanör Ö. Öktem sözel bellek süreçleri testi.(Öktem-SBST) el kitabı. 2011 [cited 2021 Sep 9]; Available from: <http://acikerisim.istanbulbilim.edu.tr:8080/xmlui/handle/11446/477>
237. Meyers JE, Meyers KR. Rey Complex Figure Test under Four Different Administration Procedures. *Clin Neuropsychol*. 1995 Feb 1;9(1):63–7.
238. Varan E, Tanör Ö, Gürvit H. Rey Complex Figure Test and Recognition Trial (RCFT): Norm Determination Study on Turkish Adult Sample. *Turk J Neurol* [Internet]. 2007 [cited 2021 Sep 9];13(6):387–94. Available from: <http://www.tjn.org.tr/jvi.aspx?pdire=tjn&plng=eng&un=TJN-58077&look4=>
239. Kim H. Neural activity that predicts subsequent memory and forgetting: A meta-analysis of 74 fMRI studies. *Neuroimage*. 2011 Feb 1;54(3):2446–61.
240. Long NM, Burke JF, Kahana MJ. Subsequent memory effect in intracranial and scalp EEG. *Neuroimage*. 2014 Jan 1;84:488–94.
241. Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. Boston naming test. 2001 [cited 2021



- Sep 9]; Available from: <https://osf.io/vy8gh/download>
242. Oostenveld R, Fries P, Maris E, Schoffelen JM. FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Comput Intell Neurosci*. 2011;2011.
  243. Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ, Society Brain Bank D, WCIN IPJ J Hughes S E Daniel L Kilford A J Lees LA. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1992 [cited 2021 Apr 24];55:181–4. Available from: <http://jnnp.bmj.com/>
  244. Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, Weintraub D, Petersen RC, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*. 2012 Mar;27(3):349–56.
  245. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* [Internet]. 1975 [cited 2021 Apr 24];12(3):189–98. Available from: [https://www.academia.edu/download/48794085/0022-3956\\_2875\\_2990026-620160913-28497-y2c5d5.pdf](https://www.academia.edu/download/48794085/0022-3956_2875_2990026-620160913-28497-y2c5d5.pdf)
  246. Güngen C, Ertan T, Eker E, Yaşar R, Engin F. [Reliability and validity of the standardized Mini Mental State Examination in the diagnosis of mild dementia in Turkish population]. *Turk Psikiyatri Derg* [Internet]. 2002 [cited 2021 Apr 24];13(4):273–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12794644>
  247. Morris JC. The clinical dementia rating (cdr): Current version and scoring rules. *Neurology* [Internet]. 1993 [cited 2021 Apr 24];43(11):2412–4. Available from: [https://www.academia.edu/download/60763437/CDR\\_verdadero20191001-70149-1hobqo2.pdf](https://www.academia.edu/download/60763437/CDR_verdadero20191001-70149-1hobqo2.pdf)
  248. Fahn S. Unified Parkinson's disease rating scale. In: *Recent development in Parkinson's* [Internet]. 1987 [cited 2021 Apr 24]. Available from: <https://ci.nii.ac.jp/naid/10020328750/>
  249. Hoehn MM, Yahr MD. Parkinsonism : onset, progression, and mortality.

- Citeseer [Internet]. 1967 [cited 2021 Apr 24];17. Available from:  
<http://www.neurology.org/content/17/5/427.citation>
250. Karakaş S. Bilnot-Yetişkin (2 Cilt Takım) [Internet]. EĞİTİM YAYINEVİ; 2013 [cited 2022 May 26]. Available from:  
<https://books.google.com/books?hl=tr&lr=&id=cMOiDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA255&dq=karakaş+2006+bilnot&ots=dUivso0jND&sig=07XtgBiVI47U9WPpopByx2ku6Dc>
251. Brodaty H, Moore CM. The clock drawing test for dementia of the Alzheimer's type: A comparison of three scoring methods in a memory disorders clinic. *Int J Geriatr Psychiatry*. 1997;12(6):619–27.
252. Tombaugh TN, Kozak J, Rees L. Normative Data Stratified by Age and Education for Two Measures of Verbal Fluency: FAS and Animal Naming. *Arch Clin Neuropsychol*. 1999 Feb 1;14(2):167–77.
253. Blankertz B, Tangermann M, Vidaurre C, Fazli S, Sannelli C, Haufe S, et al. The Berlin brain-computer interface: Non-medical uses of BCI technology. Vol. 4, *Frontiers in Neuroscience*. 2010.
254. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherency. *Clin Neurophysiol* [Internet]. 2004 [cited 2021 Apr 22];115(10):2292–307. Available from:  
[https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245704001993?casa\\_token=EoR6CF6xjvMAAAA:YNz0xAKJ\\_5EmNc6OV9I4Ge08Fe1qcTpWHHhR\\_JRhfU-yVxV\\_NNCe0H784TDrm-hv3K\\_9TCaO5jM](https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245704001993?casa_token=EoR6CF6xjvMAAAA:YNz0xAKJ_5EmNc6OV9I4Ge08Fe1qcTpWHHhR_JRhfU-yVxV_NNCe0H784TDrm-hv3K_9TCaO5jM)
255. Bayraktaroglu Z, von Carlowitz-Ghori K, Losch F, Nolte G, Curio G, Nikulin V V. Optimal imaging of cortico-muscular coherence through a novel regression technique based on multi-channel EEG and un-rectified EMG. *Neuroimage*. 2011 Aug 1;57(3):1059–67.
256. Hurtado JM, Rubchinsky LL, Sigvardt KA. Statistical Method for Detection of Phase-Locking Episodes in Neural Oscillations. *J Neurophysiol*. 2004;91(4):1883–98.
257. Hesterberg T, Monaghan S, Moore DS, Clipson A, Epstein R, Freeman WH. Bootstrap Methods and Permutation Tests Companion Chapter 18 To the

- Practice of Business Statistics. New York: W. H. Freeman and Company; 2003.
258. Mauchly JW. Significance Test for Sphericity of a Normal  $n$ -Variate Distribution. *Ann Math Stat* [Internet]. 1940 [cited 2021 Apr 24];11(2):204–9. Available from:  
[https://www.jstor.org/stable/2235878?casa\\_token=3qhybj0BfcMAAAAA:8zmt9XG6A9NayAnYKUOhG6o9NRQ5I2RQTRYSNqcS4anm\\_Y2227HfNuNY3wKihvaXt8qUey4jMAO5ZljElcCQ5v65SG\\_lu1Pf00\\_Irxp5RYoGw2Fgpf9w](https://www.jstor.org/stable/2235878?casa_token=3qhybj0BfcMAAAAA:8zmt9XG6A9NayAnYKUOhG6o9NRQ5I2RQTRYSNqcS4anm_Y2227HfNuNY3wKihvaXt8qUey4jMAO5ZljElcCQ5v65SG_lu1Pf00_Irxp5RYoGw2Fgpf9w)
  259. Ebbinghaus H. *Über das gedächtnis: untersuchungen zur experimentellen psychologie*. 1885;
  260. Ericsson KA, Chase WG, Faloon S. Acquisition of a memory skill. *Science* (80- ). 1980;208(4448):1181–2.
  261. Shiffrin RM, Nosofsky RM. Seven plus or minus two: A commentary on capacity limitations. *Psychol Rev*. 1994;101(2):357–61.
  262. Talmi D, Grady CL, Goshen-Gottstein Y, Moscovitch M. Neuroimaging the serial position curve: A test of single-store versus dual-store models. *Psychol Sci* [Internet]. 2005 Sep 4 [cited 2022 Mar 14];16(9):716–23. Available from:  
[https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1111/j.1467-9280.2005.01601.x?casa\\_token=baSu3bEv0OkAAAAA%3AeMN6sqWIXB5ukZP74Maua68XMowa1UTaVjzXsjH9EzTT7x7uHSjEyBTYJf1b\\_qDmiPs5tWSjeEg](https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1111/j.1467-9280.2005.01601.x?casa_token=baSu3bEv0OkAAAAA%3AeMN6sqWIXB5ukZP74Maua68XMowa1UTaVjzXsjH9EzTT7x7uHSjEyBTYJf1b_qDmiPs5tWSjeEg)
  263. Atkinson RC, Shiffrin RM. Human Memory: A proposed system and its control processes BT - *The Psychology of Learning and Motivation*. *Psychol Learn Motiv*. 1968;2(5):89–195.
  264. Glanzer M, Cunitz AR. Two storage mechanisms in free recall. *J Verbal Learning Verbal Behav*. 1966;5(4):351–60.
  265. Waugh NC, Norman DA. Primary memory. *Psychol Rev* [Internet]. 1965 Mar [cited 2022 Apr 5];72(2):89–104. Available from: /record/1965-09429-001
  266. Lehman M, Malmberg KJ. A buffer model of memory encoding and temporal correlations in retrieval. *Psychol Rev*. 2013;120(1):155–89.
  267. Sederberg PB, Gauthier L V., Terushkin V, Miller JF, Barnathan JA, Kahana

- MJ. Oscillatory correlates of the primacy effect in episodic memory. *Neuroimage*. 2006;32(3):1422–31.
268. Azizian A, Polich J. Evidence for attentional gradient in the serial position memory curve from event-related potentials. *J Cogn Neurosci*. 2007;19(12):2071–81.
269. Melton AW. Implications of short-term memory for a general theory of memory. *J Verbal Learning Verbal Behav*. 1963 Jul 1;2(1):1–21.
270. Page MPA, Norris D. The Primacy Model: A New Model of Immediate Serial Recall. *Psychol Rev [Internet]*. 1998 [cited 2022 Apr 5];105(4):761–81. Available from: <https://psycnet.apa.org/doiLanding?doi=10.1037/0033-295X.105.4.761-781>
271. Agam Y, Sekuler R. Interactions between working memory and visual perception: An ERP/EEG study. *Neuroimage*. 2007 Jul 1;36(3):933–42.
272. Brown GDA, Hulme C, Preece T. Oscillator-Based Memory for Serial Order. *Psychol Rev*. 2000;107(1):127–81.
273. Weiss S, Rappelsberger P. Long-range EEG synchronization during word encoding correlates with successful memory performance. *Cogn Brain Res*. 2000 Jun 1;9(3):299–312.
274. Summerfield C, Mangels JA. Coherent theta-band EEG activity predicts item-context binding during encoding. *Neuroimage*. 2005 Feb 1;24(3):692–703.
275. De Vries IEJ, Van Driel J, Karacaoglu M, Olivers CNL. Priority Switches in Visual Working Memory are Supported by Frontal Delta and Posterior Alpha Interactions. *Cereb Cortex [Internet]*. 2018 Nov 1 [cited 2022 Apr 5];28(11):4090–104. Available from: <https://academic.oup.com/cercor/article/28/11/4090/5095368>
276. 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. *Cogn Brain Res*. 2004;19(3):302–16.
277. Solomon EA, Stein JM, Das S, Gorniak R, Sperling MR, Worrell G, et al. Dynamic Theta Networks in the Human Medial Temporal Lobe Support Episodic Memory. *Curr Biol*. 2019;29(7).
278. Friese U, Köster M, Hassler U, Martens U, Trujillo-Barreto N, Gruber T.

- Successful memory encoding is associated with increased cross-frequency coupling between frontal theta and posterior gamma oscillations in human scalp-recorded EEG. *Neuroimage* [Internet]. 2013;66:642–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.11.002>
279. Köster M, Finger H, Graetz S, Kater M, Gruber T. Theta-gamma coupling binds visual perceptual features in an associative memory task. *Sci Rep*. 2018;8(1):1–9.
  280. Staudigl T, Hanslmayr S. Theta Oscillations at Encoding Mediate the Context-Dependent Nature of Human Episodic Memory. *Curr Biol*. 2013 Jun 17;23(12):1101–6.
  281. Hsu WY, Zanto TP, Gazzaley A. Parametric effects of transcranial alternating current stimulation on multitasking performance. *Brain Stimul*. 2019;12(1).
  282. Zanto TP, Jones KT, Ostrand AE, Hsu WY, Campusano R, Gazzaley A. Individual differences in neuroanatomy and neurophysiology predict effects of transcranial alternating current stimulation. *Brain Stimul Basic, Transl Clin Res Neuromodulation* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Sep 13];14(5):1317–29. Available from: <http://www.brainstimjrn.com/article/S1935861X21002199/fulltext>
  283. Meiron O, Lavidor M. Prefrontal oscillatory stimulation modulates access to cognitive control references in retrospective metacognitive commentary. *Clin Neurophysiol*. 2014 Jan 1;125(1):77–82.
  284. Jaušovec N, Jaušovec K. Increasing working memory capacity with theta transcranial alternating current stimulation (tACS). *Biol Psychol*. 2014;96(1):42–7.
  285. Moliadze V, Sierau L, Lyzhko E, Stenner T, Werchowski M, Siniatchkin M, et al. After-effects of 10 Hz tACS over the prefrontal cortex on phonological word decisions. *Brain Stimul*. 2019 Nov 1;12(6):1464–74.
  286. Neuling T, Rach S, Herrmann CS. Orchestrating neuronal networks: sustained after-effects of transcranial alternating current stimulation depend upon brain states. *Front Hum Neurosci*. 2013;7(April):1–12.
  287. Kasten FH, Dowsett J, Herrmann CS. Sustained Aftereffect of  $\alpha$ -tACS Lasts Up to 70 min after Stimulation. *Front Hum Neurosci*. 2016;10.

288. Kasten FH, Herrmann CS. Transcranial alternating current stimulation (tACS) enhances mental rotation performance during and after stimulation. *Front Hum Neurosci.* 2017;11.
289. Wolinski N, Cooper NR, Sauseng P, Romei V. The speed of parietal theta frequency drives visuospatial working memory capacity. *PLoS Biol.* 2018;16(3):1–17.
290. McFerren A, Riddle J, Walker C, Buse J, Frohlich F. Causal role of frontal-midline theta in cognitive effort: a pilot study. 2021;(919).
291. Meltzer JA, Zaveri HP, Goncharova II, Distasio MM, Papademetris X, Spencer SS, et al. Effects of Working Memory Load on Oscillatory Power in Human Intracranial EEG. *Cereb Cortex [Internet]*. 2008 Aug 1 [cited 2021 Sep 30];18(8):1843–55. Available from: <https://academic.oup.com/cercor/article/18/8/1843/285459>
292. Jensen O, Tesche CD. Frontal theta activity in humans increases with memory load in a working memory task. *Eur J Neurosci [Internet]*. 2002 Apr 1 [cited 2021 Sep 30];15(8):1395–9. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1046/j.1460-9568.2002.01975.x>
293. Berger B, Griesmayr B, Minarik T, Biel AL, Pinal D, Sterr A, et al. Dynamic regulation of interregional cortical communication by slow brain oscillations during working memory. *Nat Commun [Internet]*. 2019;10(1):1–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-019-12057-0>
294. Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, Cappa SF, Cincotti F, Del Percio C, et al. Human cortical rhythms during visual delayed choice reaction time tasks: A high-resolution EEG study on normal aging. *Behav Brain Res.* 2004;153(1):261–71.
295. Babiloni C, Carducci F, Vecchio F, Rossi S, Babiloni F, Cincotti F, et al. Functional frontoparietal connectivity during short-term memory as revealed by high-resolution EEG coherence analysis. *Behav Neurosci.* 2004;118(4):687–97.
296. Parker KL, Chen KH, Kingyon JR, Cavanagh JF, Narayanan NS. Medial frontal ~4-Hz activity in humans and rodents is attenuated in PD patients and in rodents with cortical dopamine depletion.

- <https://doi.org/10.1152/jn004122015> [Internet]. 2015 Aug 25 [cited 2021 Oct 8];114(2):1310–20. Available from:  
<https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jn.00412.2015>
297. Parker KL, Ruggiero RN, Narayanan NS. Infusion of D1 Dopamine Receptor Agonist into Medial Frontal Cortex Disrupts Neural Correlates of Interval Timing. *Front Behav Neurosci*. 2015 Nov 10;0(NOVEMBER):294.
  298. Śmiałowski A, Bijak M. Excitatory and inhibitory action of dopamine on hippocampal neurons in vitro. Involvement of D2 and D1 receptors. *Neuroscience*. 1987;23(1):95–101.
  299. Parker KL, Chen KH, Kingyon JR, Cavanagh JF, Narayanan NS. D1-Dependent 4 Hz Oscillations and Ramping Activity in Rodent Medial Frontal Cortex during Interval Timing. *J Neurosci* [Internet]. 2014 Dec 10 [cited 2021 Oct 8];34(50):16774–83. Available from:  
<https://www.jneurosci.org/content/34/50/16774>
  300. Miller IN, Cronin-Golomb A. GENDER DIFFERENCES IN PARKINSON'S DISEASE: CLINICAL CHARACTERISTICS AND COGNITION. *Mov Disord* [Internet]. 2010 Dec 15 [cited 2021 Oct 6];25(16):2695. Available from: [/pmc/articles/PMC3003756/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21111111/)
  301. Enriquez-Geppert S, Huster RJ, Scharfenort R, Mokom ZN, Zimmermann J, Herrmann CS. Modulation of frontal-midline theta by neurofeedback. *Biol Psychol* [Internet]. 2014;95(1):59–69. Available from:  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsycho.2013.02.019>

## **10.EKLER**

### **EK-1: Impact Paragraph**

The studies carried out within the scope of this doctoral thesis investigated the functional role of different brain oscillations associated with human memory processing. Importantly, our conceptual and technological approach enabled us to modulate neural oscillatory activity with measurable impact on both, neurophysiological assessments of neural oscillations as well as cognitive performances in various memory tasks. This has direct implications for developing therapeutic neuromodulation techniques capable of addressing cognitive deficits in patients in whom these cognitive deficits are linked to disease-specific altered brain oscillatory mechanisms as showcased here with the example of Parkinson's Disease.

Neuromodulation may in first instance be conceptualized as any method capable of affecting the ongoing, normal functioning of the brain via external interventions. In fact, pharmacological treatments (drugs), rehabilitation interventions, and psychotherapies are also considered forms of neuromodulation in that sense. However, in many cases, these approaches may turn out to be inadequate and/or have limitations in terms of feasibility, tolerability, or clinical efficacy. In these cases, neuromodulation technology using non-invasive electric or electromagnetic brain stimulation methods may be a suitable and desirable nonpharmacological alternative. While the modern concept of transcranial (through the skull) electrical stimulation is relatively young (about 20 years), there is a century of history behind the idea of using electrical stimulation to alter brain activity. Non-invasive electrical brain stimulation is based on the principle of manipulating the brain by modulating neural activity of the brain through the electrical current applied through the skull (4–7).

Low intensity electrical stimulation methods as utilized in this thesis can affect the activation of neuronal networks, but they are not strong enough to initiate non-existent neuronal activity. In contrast, their working mechanism is based on the modulation of existing neural activation. Although all forms of this low intensity non-invasive electric methods of brain stimulation can modulate brain activity and therefore cognition-behavior in general, the underlying working mechanisms are different and therefore the selection of the appropriate method is important in order to achieve the desired change in brain activity and behavior. Therefore, considering the



aims of this thesis based on investigating the oscillatory. In particular, considering that we here focused on the functional role of neural oscillatory activity for saucerful cognition in healthy and diseased participants, we here investigated the potential of using transcranial alternating current stimulation (tACS) as a technique which allows rhythmic stimulation at a certain frequency (e.g., 7 Hz), in order to specifically intervene with the oscillatory activity of the brain. TACS is able to deliver sinusoidal currents at the desired frequency to alternate ongoing brain oscillations in the targeted direction. (5,8,9,301). The stimulation applied by alternating current is thought to modulate the excitation (firing) times of neurons (nerve cells). The altered exposure of synapses (connections between neurons) to the altered electric field is thought to cause changes in biochemical mechanisms that lead to short-term synaptic plasticity (12). This external manipulation of ongoing brain oscillations by tACS can affect the cognitive processes based that are associated to these brain oscillations. If so, this technique could prove to have a large impact across various scientific and clinical applications as it provides the experimental possibility to regulate and control brain oscillations through external intervention. The clinical potential cannot be overestimated as this may be developed into a therapeutic tool for many pathologies (osilopathies) whose deterioration pattern is known to be reflected in brain oscillations. The aim and impact of this thesis is clearly positioned within this framework.

In this thesis, firstly, the specific contribution of brain oscillatory responses (especially slow frequency  $< \sim 8$  Hz responses) to memory sub functions are examined in healthy volunteers and the contributions of delta and theta frequencies to working memory encoding strategies are revealed. Moreover, it has been shown that in healthy individuals, by using tACS, electrical stimulation at individual theta frequencies calculated from the individuals' own EEG data can affect their behavioral performance beyond the stimulation period itself (after effect). Moreover, the possible oscillatory mechanisms that may underlie this behavioral performance enhancement have been studied to help understand the relationship between brain oscillations and cognitive functions on a more general level. The results show that, not surprisingly given the complex and dynamic working mechanism of the brain, the effect of neuromodulation (both on behavior and on brain oscillations) are not as linear as expected. Concretely, we could reveal that tACS may induce an enhancement in memory performance in

healthy volunteers not when tACS is applied at the individual theta peak frequency, but rather at a frequency aimed at slowing down the individual theta frequency. However, in terms of neurophysiological effects this slowing down tACS approach did not cause changes in ITF as expected, but rather caused the connectivity between the stimulated brain regions to be modulated within a larger widely distributed frontoparietal network. Interestingly, assessing oscillatory alterations in Parkinson's patients with mild cognitive impairment, we also unraveled abnormal oscillatory connectivity features in the EEG data as being associated with the cognitive impairment. When we look at these results, they seem to complement the findings we have obtained experimentally from healthy volunteers.

In sum, the studies described in this thesis provide new fundamental insights into the functional roles of specific oscillatory frequencies in the context of human memory processing, demonstrate the capability of tACS to modulate these neural oscillations as well as memory performance, causing tACS-induced cognitive enhancement that persist even after the tACS stimulation has been discontinued (tACS after effects), and showcase the potential of using EEG-informed tACS to individualize the stimulation frequency such that slowing down the individual peak frequency can cause changes in network connectivity and memory improvements. These findings are undoubtedly very promising for clinical use in appropriate pathologies. Accordingly, the results seem to be important in terms of developing potential treatment approaches for diseases in which cognitive performances are affected, in addition to the scientific perspective it provides in terms of understanding the rhythms of cognition.

## **EK-2: General Summary**

In a series of studies we here aim to test and modulate the functional relationship between brain oscillations and cognitive processes, induce cognitive after effect of electroencephalography (EEG)-informed individualized transcranial alternating current stimulation (tACS) in the context of memory and learning, and investigate the therapeutic potential of noninvasive neuromodulation techniques in patients suffering from cognitive impairments associated with pathological alterations in oscillatory brain activity. To this end, we recorded EEG in both, healthy and diseased human participants during the performance of various cognitive tasks. In the first study, we revealed that event-related delta and theta oscillations play a specific functional role for the optimization of cognitive performance with both differentially contributing to different encoding strategies during the digit span-backward working memory task. Namely, delta responses evoked by items in each series matched the ‘serial position curve’, with higher delta power being present during the first and last items as compared to items presented in the middle of a series. Theta responses, in contrast, rather resembled a neural correlate of a chunking pattern. This EEG study contributed to our understanding of the neural oscillatory mechanisms underlying multiple item encoding, directly informing recent efforts towards memory enhancement through targeted oscillation-based neuromodulation. In a next step, we then used tACS to experimentally modulate these oscillatory activities and assess the induced effect on brain oscillations and memory performance. We could show that theta tACS applied at the individual peak frequency of theta (ITF) most effectively modulated spontaneous oscillatory theta activity but had not measurable effect on memory performance. In contrast, tACS stimulation applied slightly below this individual peak theta frequency showed to be better capable to improve memory performance. Importantly, this beneficial cognitive effect of tACS applied at a slightly lower frequency than ITF was observed to persist even after stimulation and was associated with tACS-induced changes in EEG frontal-parietal connectivity. Finally, in a clinical study on patients suffering from Parkinson's Disease with mild cognitive impairment (PD-MCI), impaired anterior-posterior functional connectivity caused by abnormal EEG delta-theta oscillations was revealed during a visual oddball task. Collectively, these studies highlight the importance of delta-theta oscillations for cognitive

processing in the domain of memory, and demonstrate that these oscillations can be effectively modulated using tACS leading to measurable cognitive enhancements that persisted even after tACS stimulation was discontinued (tACS cognitive after effects). We also revealed pathologically altered functional connectivity patterns within theta-delta oscillations to be associated with cognitive impairment in PD-MCI patients. The results of this thesis may therefore pave the way for developing new neuromodulation-based treatment approaches for improving cognitive deficits in patients suffering from disorders with underlying oscillatory deterioration patterns.



### **Ek-3 Acknowledgement**

For me, PhD was a journey full of discoveries about both science and life, and like every journey, I had both pleasant moments and times that I struggled very hard. I would like to thank my family, friends and supervisors who have been by my side on this journey and made the road more walkable.

I owe a debt of gratitude to my PhD supervisor, Prof. Dr. Bahar Güntekin for all her contributions and support. I had the opportunity to meet her when I was a senior student in Psychology bachelor, since then she has touched my life in many beautiful ways and guided me in my scientific and academic journey. I would like to state that I am very happy and honored to work together and to be a student of her for about eight years.

I would also like to thank all the members of the Medipol University EEG laboratory team, founded by Prof. Dr. Bahar Güntekin, who provided this beautiful and enjoyable working environment. In particular, I would like to thank my colleagues Burcu Bölükbaş and Furkan Erdal, with whom I had the pleasure of having scientific discussions and brainstorming, and who contributed to this thesis in this respect.

I would like to express my gratitude to my esteemed professors, Prof. Dr. Lütfü Hanoğlu, Prof. Dr. Zübeyir Bayraktaroğlu, and Asst. Prof. Erol Yıldırım, from whom I learned very valuable information during my PhD and who has always been supportive and guiding.

I would like to express my endless thanks to Prof. Dr. Alexander Sack for giving me the chance to be a part of his team. I was a graduate student who admires and strictly follows his scientific work. Without a doubt, this was a very special and exciting process for me. And I am very grateful for Prof. Sack's always kind, guiding and supportive attitude. At Maastricht University, being able to be a part of this team (the brain stimulation and cognition team) during this time was a unique and amazing experience. One of the most important things that Maastricht University brought me was the chance to meet Dr. Tom A. de Graaf. In this relatively short period of time, his contributions to me have been incomparably greater than this period. He was always a good "teacher" with his guidance, patience, and instructive explanations. Despite his busy schedule, he always made me feel like he was there for me, and that

was invaluable in these uncertain times. Tom, I sincerely thank you for everything. It has been a privilege for me to have worked with you.

For her support in this process, I would like to thank Dr. Ebru Yıldırım and Hakan Uzunlar, who are not only my colleagues but also my friends, with whom I am happy to work in the same laboratory.

My very dear friends, Dr. Miray Budak and Dr. Farzin Hajebrahimi, I am glad to have you in my life. I have always felt your support. Thank you very much for always being there for me in all my complaints, questions, problems, struggles, happiness, and very difficult moments.

For his presence and support, I would like to thank my dearest fellow Ahmet Kılıç, who made me feel that he was with me at all times and always motivated me during this difficult process.

Last but not least, I would like to thank my mother Hicran Aktürk and my father Kadir Aktürk for always believing, supporting and being by my side throughout my life. I would like to thank my brother Tufan Aktürk, my sister Yasemin Şahin Aktürk and my niece Defne Aktürk, whose presence has been very supportive of me, even though she is not aware of it yet. My dear dear family, the value of your being in my life is priceless to me.

## EK-5 Gönüllü Onam Formu 1

### GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

**“Bireysel Teta Frekansına Dayanan Transkranyal Alternatif Akım Uyarımının Bellek İşlevleri Üzerindeki Etkisinin Olaya-İlişkin Elektroensefalografi (EEG) Yöntemi ile Araştırılması”** isimli çalışmamız kapsamında transkranyal alternatif akım uyarımı uygulamasının bellek işlevleri üzerindeki olası etkileri araştırılacaktır. Araştırmamızda çeşitli görsel ve sözel bellek testleri ve beyin fonksiyonlarını değerlendirme yöntemlerinden biri olan Elektroensefalografi (EEG) yöntemi kullanılacaktır. Bu amaç doğrultusunda yaş aralığı 18-35 arasındaki genç-yetişkin bireylerin farklı bellek görevleri sırasında kaydedilen Elektroensefalografi (EEG) yanıtları transkranyal alternatif akım uyarımı uygulaması öncesi ve sonrası incelenecektir.

Analiz yöntemlerinden EEG yöntemiyle, kişilerin beyin aktivitesi ölçülerek ve bilgisayar ortamında analiz işlemleri yapılarak gerçekleştirilecektir. EEG beyin elektriksel aktivitesini ölçen bir cihazdır. EEG cihazının hiçbir yan etkisi bulunmamaktadır. Tüm kişilerdeki beyin elektrik aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, bilgisayar ekranından bazı uyaranlar gösterilerek ya da dinletilerek yaklaşık iki saat kaydedilecek ve bilgisayar işlemlerinden geçirildikten sonra değerlendirilecektir. İşlem için uygulanacak elektrotlar ve jellerin kişiye hiçbir zararı ve yan etkisi bulunmamaktadır. Çalışmamızda uygulanacak protokolde transkranyal alternatif akım uyarımı uygulamasının kişiye hiçbir zararı bulunmamaktadır.

Bu çalışma için sizden veya güvence altında bulunduğunuz herhangi bir kurum ve kuruluş tarafından ödeme alınmamaktadır. Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel duruma yol açmayacaktır. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Araştırma yayımlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde tıbbi bilgilerinize ulaşabilirsiniz.

## **Çalışmaya Katılma Onayı**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

### **Gönüllünün:**

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza :

**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin:**

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza :

Adı Soyad: **Öğr. Gör. Tuba Aktürk**

Görevi:

Adresi:

Tel: **[REDACTED]**

Tarih ve İmza:

**Olur alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin /görüşme tanığının:**

Adı Soyadı:

Görev :

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:



## EK-6 Gönüllü Onam Formu 2

### GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Bu araştırmanın amacı, Parkinson hastalığına bağlı bunamayı (demans) tetikleyen mekanizmaların laboratuvar ortamında araştırılması ve yeni tedavi yöntemlerinin geliştirilmesidir. Parkinson demansın olası biyo-belirteçlerinin tanımlanması Parkinson hastalarında açığa çıkan zihinsel (kognitif) bozuklukları anlamak için, hastalığın tedavisinde kullanılan farklı tedavi yaklaşımlarının etkinliklerini araştırmak için ve potansiyel olarak klinikte kullanabilmek için oldukça önem taşımaktadır. Bu amaç doğrultusunda Olaya İlişkin EEG-Beyin Dalgaları incelenecektir. Parkinson Hastaları ve sağlıklı kontrollerin kognitif görevler sırasında kaydedilen Elektroansefalografi (EEG) yanıtlarını nöro-psikolojik değerlendirme ile kombine uygulayarak incelenecektir. EEG, Nöropsikolojik testler ve Manyetik rezonans görüntüleme bu çalışmada kullanılacak yöntemlerdir.

Analiz yöntemlerinden eeg yöntemiyle, kişilerin beyin aktivitesi ölçülerek ve bilgisayar ortamında analiz işlemleri yapılarak gerçekleştirilecektir. Tüm kişilerdeki beyin elektrik aktivitesi hiçbir girişim yapılmadan, bazı uyaranlar gösterilerek yaklaşık iki saat kaydedilecek ve bilgisayar işlemlerinden geçirildikten sonra değerlendirilecektir. İşlem için uygulanacak elektrotlar ve jellerin kişiye hiçbir zararı ve yan etkisi bulunmamaktadır. Nöropsikolojik değerlendirmeyi içeren testler, hasta-hasta olmayan kişilerin nöropsikolojik potansiyellerin açığa çıkarılması ve tanıya yönelik çıkarım yapılmasına yönelik olacaktır. Uygulanan nöropsikolojik testlerin herhangi bir yan etkisi bulunmamaktadır. Uygulanacak diğer bir teknik; manyetik rezonans görüntüleme tekniği, kısaca bilinen adıyla “Beyin MR”ıdır. Manyetik rezonans görüntüleme tekniğinde radyasyon değil güçlü manyetik alanlar kullanılmaktadır ve kişiye hiçbir zararı ve yan etkisi bulunmamaktadır. Sadece bazen cihaz çalışırken çıkan sestten rahatsızlık duyulabilmektedir. Buradaki çekimin diğer beyin MR çekimlerinden hiçbir farkı yoktur. MR çekimleri sırasında bazen çekimi etkileyen ve yapılmamasını gerektiren metal protez vb. gibi durumlar ile ilgili bilgilendirme ve değerlendirme ayrıca işlemin yapılacağı Medipol Hastanesi Radyoloji servisi sözlü ve yazılı açıklama olarak yapılacaktır.

Bu çalışma için sizden veya güvence altında bulunduğunuz herhangi bir kurum ve kuruluş tarafından ödeme alınmamaktadır.

Bu çalışmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; bu durum herhangi bir cezaya ya da sizin yararınıza engel duruma yol açmayacaktır. Araştırmacı bilginiz dahilinde veya isteğiniz dışında sizi araştırmadan çıkarabilir. Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir. Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır. Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Araştırma yayınlansa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar, ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde tıbbi bilgilerinize ulaşabilirsiniz.

#### **Çalışmaya Katılma Onayı**

Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

#### **Gönüllünün:**

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

**Velayet veya vesayet altında bulunanlar için veli veya vasinin:**

Adı Soyadı:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

**Araştırma yapan araştırmacının:**

Adı Soyadı:

Görevi:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

**Olur alma işleme başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin/görüşme tanığının:**

Adı Soyadı:

Görev:

Adresi:

Tel:

Tarih ve İmza:

## 11. ETİK KURUL ONAYI



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

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.18575  
Konu : Etik Kurulu Kararı

20/06/2019

**Sayın Tuba AKTÜRK**

Üniversitemiz Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kuruluna yapmış olduğunuz "Sağlıklı Genç Grupta Bireysel Teta Frekansına Dayanan Transkranyal Alternatif Akım Uyarımı Uygulamasının Bellek İşlevi Üzerindeki Etkisinin Olaya İlişkin Elektroensefalografi (EEG) Yöntemi ile Araştırılması" 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 20.06.2019 tarihinde e-İmzalanmıştır. Evrağımızı <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden E3E468B8XF kodu ile doğrulayabilirsiniz.

İstanbul Medipol Üniversitesi

Kavacak Mah. Ekinçiler Cad. No.19 Kavacak Kavşağı - Beykoz  
34810 İstanbul

Tel: 444 85 44  
İnternet: [www.medipol.edu.tr](http://www.medipol.edu.tr)  
Ayrıntılı Bilgi İçin : [bilgi@medipol.edu.tr](mailto:bilgi@medipol.edu.tr)

İSTANBUL MEDİPOL ÜNİVERSİTESİ  
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR  
ETİK KURULU KARAR FORMU

<b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Sağlıklı Genç Grupta Bireysel Teta Frekansına Dayanan Transkranyal Alternatif Akım Uyarımı Uygulamasının Bellek İşlevi Üzerindeki Etkisinin Olaya İlişkin Elektroensefalografi (EEG) Yöntemi ile Araştırılması			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Tuba Aktürk			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Öğr. Gör.			
	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 OLMA/YAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR**  
**ETİK KURULU KARAR FORMU**

Değerlendirilen Belgeler	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ/PLANI				Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	28/05/2019			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
Karar Bilgileri	<b>Karar No: 485</b>	<b>Tarih: 14/06/2019</b>				
	Yukarıda bilgileri verilen Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gereke, 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 İlişki		Katılım *		İmza
			E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
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 type="checkbox"/>	H <input checked="" 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"/>	
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"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Devrim TARAKCI	Fizyoterapi ve Rehabilitasyon	İstanbul Medipol Üniversitesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi 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"/>	
Dr. Öğr. Üyesi 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"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Keziban OLCAY	Endodonti	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"/>	

\* :Toplantıda Bulunma



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

E-İmzalıdır

Sayı : 10840098-604.01.01-E.41103  
Konu : Etik Kurulu Kararı

19/08/2019

**Sayın Tuba AKTÜRK**

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.06.2019 tarihli 10840098-604.01.01-E.18575 sayılı 485 karar no ile onay verilen "Sağlıklı Genç Grupta Bireysel Teta Frekansına Dayanan Transkranyal Alternatif Akım Uyarımı Uygulamasının Bellek İşlevi Üzerindeki Etkisinin Olaya İlişkin Elektroensefalografi (EEG) Yöntemi ile Araştırılması" isimli çalışmanın başlığını "Bireysel Teta Frekansına Dayanan Transkranyal Alternatif Akım Uyarımının Bellek İşlevleri Üzerindeki Etkisinin Olaya-İlişkin Elektroensefalografi (EEG) Yöntemi ile Araştırılması" şeklinde değiştirilmesi isteğiniz uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

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

Bu belge 5070 sayılı e-İmza Kanununa göre Prof. Dr. Hanefi ÖZBEK tarafından 19.08.2019 tarihinde e-imzalanmıştır.  
Evrageğınız <https://ebys.medipol.edu.tr/e-imza> linkinden 085E4B44X4 kodu ile doğrulayabilirsiniz.

Sayı : E-10840098-772.02-2772  
Konu: Etik Kurulu Kararı

06/05/2022

**Sayın TUBA AKTÜRK**

Üniversitemizin Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 20.06.2019 tarihli 485 karar no ile onay verilen "Bireysel Teta Frekansına Dayanan Transkranyal Alternatif Akım Uyarımının Bellek İşlevleri Üzerindeki Etkisinin Olaya-İlişkin Elektroensefalografi (EEG) Yöntemi ile Araştırılması" isimli çalışmamız için aşağıda verilen değişiklikler uygun bulunmuş olup kayıt altına alınmıştır.

Bilgilerinize rica ederim.

- Yukarıda verilen çalışmamızın başlığı yerine "Kognisyonun Ritimleri: Bellek Performansları Üzerinde Ölçülebilir Etki ile Nöral Osilasyonları Modüle Etme İçin Transkraniyal Alternatif Akım Uyarımının kullanılması" şeklinde değiştirilmesi isteği.

Dr. Öğr. Üyesi Mahmut TOKAÇ  
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar  
Etik Kurulu Başkanı

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.  
Evrağın <https://turkiye.gov.tr/istanbul-medipol-universitesi-ebys> linkinden 1CCEA044XB kodu ile doğrulayabilirsiniz.

