

Motor Öğrenme Sürecinde Duyusal-Motor Entegrasyon: Transkranyal Manyetik Uyarım Çalışmaları

Sensorimotor Integration During Motor Learning: Transcranial Magnetic Stimulation Studies

Zeliha MATUR¹ , A. Emre ÖGE²

¹İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

²İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ÖZ

Deri ve kas afferentlerinden gelen sinyallerin sensorimotor kortikal şebekeleri etkilemesi duysal-motor entegrasyon (DMİ) olarak adlandırılır. DMİ elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak çalışılabilir. Periferik duysal uyarım motor korteksin uyarılabilirliğini değiştirir. Bu değişiklikler erken afferent inhibisyon (EAİ), afferent fasilitasyon (AF) ve geç afferent inhibisyon (GAİ) dönemlerinden oluşur. Motor beceri kazanma sırasında beyinde erken dönemde motor korteksin uyarılabilirliğinde artış, ilgili motor korteks alanında genişleme veya yer değiştirme gibi

işlevsel değişiklikler görülürken, geç dönemde bunlar yerini sinaptogenez gibi morfolojik değişikliklere bırakır. Motor beceri kazanırken EAİ'de azalma olur, GAİ ise motor aktivite sırasında artar. Bu derlemede DMİ ve motor öğrenme sürecinde DMİ'nin etkisi üzerine yapılan transkranyal manyetik uyarım çalışmaları gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: Duyusal-motor entegrasyon, transkranyal manyetik uyarım, TMS, motor öğrenme, motor beceri kazanma

ABSTRACT

The effect of sensory signals coming from skin and muscle afferents on the sensorimotor cortical networks is entitled as sensory-motor integration (SMI). SMI can be studied electrophysiologically by the motor cortex excitability changes in response to peripheral sensory stimulation. These changes include the periods of short afferent inhibition (SAI), afferent facilitation (AF), and late afferent inhibition (LAI). During the early period of motor skill acquisition, motor cortex excitability increases and changes occur in the area covered by the relevant zone of the motor cortex. In the late period, these

give place to the morphological changes, such as synaptogenesis. SAI decreases during learning the motor skills, while LAI increases during motor activity. In this review, the role of SMI in the process of motor learning and transcranial magnetic stimulation techniques performed for studying SMI is summarized.

Keywords: Sensorimotor integration, transcranial magnetic stimulation, TMS, motor learning, motor skill learning

Cite this article as: Matur Z, Öge AE. Sensorimotor Integration During Motor Learning: Transcranial Magnetic Stimulation Studies. Arch Neuropsychiatry 2017; 54:358-363.

GİRİŞ

Alet kullanımında ehil hale gelmek, bir müzik aletini çalmak, bisiklete binmek veya bir spor dalında profesyonelleşmek yani "motor öğrenme" süreci insan beyninde nasıl seyredir? Motor öğrenme sürecini olumlu ya da olumsuz yönde etkileyen faktörler var mıdır ve varsa nelerdir? Bu soruların cevabını aramak amacıyla hayvanlar ve insanlar üzerine yapılmış veya yapılmakta olan birçok çalışma mevcuttur. Bu çalışmalardan elde edilen bulgular; insan beyninde, bir motor becerinin öğrenilmesinde primer motor korteks (M1), bazal gangliyonlar, serebellum, beyinsapı ve omurilikin görev aldığı yönündedir (1). M1, amaçlı hareketin gerçekleştirilmesi için önboynuz motor nöronlarına doğrudan veya dolaylı olarak (internöronlar aracılığıyla) gereken komutu veren bir üst kontrol merkezidir.

Girişimsel olmayan, ağrısız bir uyarım yöntemi olan transkranyal manyetik uyarım (transcranial magnetic stimulation; TMS), icat edildiği 1985'ten bu yana gerek merkezi sinir sisteminin (MSS) işlevlerini araştırmada, gerekse, tekrarlayıcı TMS (repetitive TMS; rTMS) protokolleriyle, bu işlevleri düzenlemede veya değiştirmede yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (2). TMS ile yapılan çalışmalar tekrarlayan motor işler ve yeni bir motor becerinin kazanılması sırasında hem erken hem de geç dönemde M1'de farklı plastik değişikliklerin geliştiğini göstermiştir (3,4,5,6,7,8,9).

Hareketin düzenlenmesinde duysal ve motor korteksler birbirleriyle iletişim ve işbirliği halindedirler, yani bir duysal-motor entegrasyon (DMİ) söz konusudur. M1, eklemleri kontrol eden kas gruplarının sinerji içinde çalışmasını sağlayarak hareketlere esneklik kazandırır. Bunu yaparken duysal afferentlerden gelen bilgileri ustalıklı kullanır (10). Deri ve kas afferentlerinden gelen sinyallerin insanlarda ve diğer primatlarda sensorimotor kortikal şebekeleri etkilediği uzun süredir bilinmektedir (11,12,13). Duyusal afferentler doğrudan primer duysal korteks (S1) ve M1 arasındaki intrakortikal bağlantılarla ya da M1'e ulaşan talamokortikal yollarla M1 üzerine etki eder (14,15).

Motor öğrenme sürecinde DMİ'nin nasıl işlediği hakkındaki bilgilerimiz hayvan deneyleri, periferik veya merkezi duysal yollarda hasarı olan hastaların incelenmesi ve fonksiyonel nöro-görüntüleme çalışmalarından elde edilen bilgilere dayanır. Örneğin az sayıda nörona sahip bir

Yazışma Adresi/Correspondence Address: Zeliha Matur, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye
E-posta: zelihamatur@yahoo.co.uk

Geliş Tarihi/Received: 03.04.2016 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.05.2016

©Telif Hakkı 2017 Türk Nöropsikiyatri Derneği - Makale metnine www.noropsikiyatriarsivi.com web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Turkish Association of Neuropsychiatry - Available online at www.noropsikiyatriarsivi.com

nematod olan *Caenorhabditis elegans*'ın çok iyi gelişmiş sensorimotor bağlantıları sayesinde, dikkate şayan olan, farklı ve karmaşık çevrelerde duyuşal işaretleri kullanarak uygun şekilde hareketi, çalışmalarla gösterilmiştir (16). Hem motor öğrenme süreçleri hem de proprioseptif ve kütanöz afferent sinyallerin kortikospinal uyarılabilirlik üzerine etkisi elektrofizyolojik yöntemler kullanılarak çalışılabilir. Bugün distoni gibi bazı hareket hastalıklarının temelinde DMİ bozukluklarının da rolünün olduğu bilinmektedir (17). rTMS ile DMİ'nin ve motor öğrenmenin değiştirilebileceği yönünde bilgiler mevcuttur. Farklı rTMS protokolleri ile kortikal sinaptik plastisite üzerinde uzun süreli potensiyalizasyon (long-term potentiation; LTP) ve depresyon (long-term depression; LTD) benzeri etkiler elde edilmektedir (18,19,20). Günümüzde "beyin-robot arayüzü (BRA)"denilen, motor imaj görevi sırasında el ve kola yerleştirilen ortotik cihazın sağladığı koşula bağlı proprioseptif geri besleme sayesinde sensorimotor döngünün tamamlanması sağlanarak, inmeyi izleyen kalıcı ve ciddi motor işlev kaybı olan hastalarda motor işlevlerin geri kazanılmasında ek yararlar sağlanması amaçlanmaktadır (21).

Motor öğrenme sürecini bazı genlerdeki genetik varyasyonların da etkilediği gösterilmiştir. Örneğin MSS'de glutamerjik nöronlar tarafından sentezlenen ve depolanan bir büyüme faktörü olarak görev yapan "Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)" genindeki Val66Met (rs6265) "tek nükleotid polimorfizm"nin motor öğrenme sürecini olumsuz yönde etkileyebileceği yönünde bilgiler mevcuttur (22). Dopamin, motor beceri öğrenme ve motor korteks plastisitesinde önemli bir nörotransmitterdir. Dopaminerjik sistemi etkileyen 5 gendeki [sinaptik dopamin seviyelerini kontrol eden katekol o-metiltransferaz (COMT) ve dopamin transfer protein (DAT), D1, D2 ve D3 dopamin reseptörlerini kodlayan] genetik varyasyonların motor öğrenmeyi değiştirdiği bildirilmiştir (23).

Bu derlemede "motor öğrenme sürecinde primer motor kortekste görülen plastik değişiklikler nelerdir?" "DMİ elektrofizyolojik yöntemler ile nasıl değerlendirilebilir?"; ve "motor öğrenme sürecini DMİ nasıl etkiler?" sorularının cevabını arayan çalışmaların sonuçları özetlenmeye çalışılacaktır.

MOTOR ÖĞRENME SÜRECİNDE PRİMER MOTOR KORTEKSTE GÖRÜLEN PLASTİK DEĞİŞİKLİKLER NELERDİR?

Beyin dokusunun, beden maruz kaldığı deneyimlere karşılık işlevsel ve yapısal değişiklikler geliştirme kapasitesi vardır. Bunu "beyin plastisitesi" terimiyle ifade ederiz. Beyin plastisitesi öğrenme, bellek gibi fizyolojik süreçlerde, ayrıca patolojik durumda hasarlanan dokunun tamirinde ve bozulan işlevlerin yeniden kazanılmasında yararlanan bir mekanizmadır. Sıçan ve farelerde, motor beceri öğrenme sırasında primer motor kortekste hareketin temsil edildiği ilgili motor korteks alanında re-organizasyon ve genişleme olduğu, piramidal nöronların dendiritik dikenlerinde artma, kompleksleşme ve kortikal sinaptogenez geliştiği gösterilmiştir (24). Öğrenmeye bağlı görülen hızlı kortikal plastik değişiklikler sinapslardaki fonksiyonel değişimlerle olur. Bunlar, post-sinaptik nöronlardaki LTP ve LTD yönündeki değişiklikler veya önceden var olan bağlantıların su yüzüne çıkması yani sessiz sinapsların uyanmasını içerir (18,19,20,25,26,27). Sinaptogenez, sinapsların yeniden şekillenmesi, nörogenez gibi morfolojik değişikliklerin ortaya çıkması için ise zaman gerekir (28). Farmakolojik çalışmalar, kullanıma bağlı motor kortikal plastik değişikliklerin, N-methyl-d-aspartate (NMDA) reseptörlerinin aktivasyonu ve gamma-aminobütitrik asitle ilişkili (GABAerjik) olduğunu ve motor beceri öğrenmenin intrakortikal döngülerdeki GABAerjik inhibisyonu azalttığını göstermiştir (29). GABAerjik inhibitör sistem insanlarda ikili TMS uyarımı (paired pulse TMS) yöntemi ile çalışılabilir (30).

Motor öğrenme sürecinde M1'de TMS çalışmaları ile gösterilen değişiklikler motor eşik (motor threshold; MT), kısa süreli intrakortikal inhibisyon

(short interval intracortical inhibition, SICI) ve intrakortikal fasilitasyon (intracortical facilitation; ICF) değişiklikleri, motor haritalamada söz konusu hareketle ilgili motor alanın lokalizasyonunda yer ve boyut değişikliklerinin gösterilmesi şeklinde özetlenebilir.

Motor eşik ve motor uyandırılmış potansiyel (motor evoked potential; MEP) amplitüdü kortikal uyarılabilirliği gösteren parametrelerdir. İstirahat MT'si en azından 10 denemenin 5'inde 0,05 mV'den büyük motor uyandırılmış potansiyel yanıtı oluşturan en düşük uyarım şiddeti; aktif MT ise hedef kas hafif kası halindeyken en azından 10 denemenin 5'inde 0,1 mV'den büyük MEP yanıtı oluşturan en düşük uyarım şiddetidir (31). Motor öğrenmenin hemen erken dönemindeki M1'in uyarılabilirliğindeki değişiklikler konusu tartışmalıdır. Fonksiyonel nörogörüntüleme ve TMS çalışmalarında kompleks motor beceri öğrenme sırasında motor kortekste hareketin temsil edildiği alanın genişlediği ve bu motor korteks alanının uyarılma eşikliğinin düştüğü gösterilmiştir (32,33,34, 35). Beceri gerektirmeyen pasif hareketler ise plastik değişikliklere yol açmamış veya çok kısa süreli küçük değişiklikler yapmıştır (32,35,36). Yine beceri gerektirmeyen tekrarlayan hareketlerin aktiviteye bağlı sinaptik aktarımın modülasyonu ile M1'in uyarılabilirliğinde yaklaşık otuz dakika süren azalmaya yol açtığı da bildirilmiştir (37,38,39,40). Bu uyarılabilirlik azalması aktive olmayan aynı taraftaki hemisferde de bir miktar gecikme ile olur (38). Peki motor egzersizleri uzun süre devam ettiren kişilerdeki kortikal plastik değişiklikler nasıldır? Usta tenisçilerde kullanılan elin kortikal haritasının kaydığı, istirahat ve aktif MT'lerin düştüğü gösterilmiştir; normalde ya da sosyal tenis oyuncularında böyle bir değişim bulunmamıştır (9). Bu, beceri gerektiren motor aktivitelerin uzun süren motor plastik değişikliklere yol açtığı şeklinde yorumlanabilir. Pascal-Leone ve ark. (41) bir motor beceri kazanma sırasında ilgili sensorimotor kortikal bölgenin genişlediğini, kişi profesyonel hale geldikten sonra bu genişlemenin gerilemeye başladığını göstermiştir. Bu da hızlı motor kortikal plastik değişikliklerin bir kısmının uzun dönemde yerini yapısal değişikliklere bıraktığının bir göstergesidir (28).

İkili TMS uyarımı çalışmalarında, ilk uyarım "koşullayıcı uyarım" ikincisi "test uyarım" olarak adlandırılır. MT'den daha düşük şiddette bir koşullayıcı TMS uyarımı kendinden sonra verilen eşik üstü TMS uyarısına cevap olarak oluşan MEP amplitüdünü kısa "interstimulus intervaller (İSİ; uyarımlar arası aralıklar)" (1-5 ms) ile inhibe ederken (SICI) daha uzun intervallerde (8-25 ms) fasilitate (ICF) eder. SICI ve ICF, farklı kortikal internöron toplulukları tarafından oluşturulur (42). Kısa süreli motor beceri öğrenme SICI'ya azaltır, ICF'yi arttırabilir ya da etkilemeyebilir (43). Parmak hareketlerinin kontrolünü çok geliştirmiş bireylerde, örneğin müzisyenlerde ise bu durum farklıdır; istirahat ve aktif MT'ler kontrollerle aynı iken hem SICI hem de ICF düşük bulunmuştur (44). Bu olağanüstü bir adaptasyonu ya da aşırı kullanıma bağlı kötü adaptasyonu gösteriyor olabilir.

DUYUSAL-MOTOR İNTEGRASYON ELEKTROFİZYOLOJİK YÖNTEMLER İLE NASIL DEĞERLENDİRİLEBİLİR?

Motor uyarıdan belli süre önce verilen duyuşal uyarının motor cevap üzerine yaptığı değişikliklerin kaydedilmesi bize DMİ'nin değerlendirilmesinde elektrofizyolojik bilgiler sağlar. Bunun için, eşik üstü submaksimal şiddette periferik sinir uyarımını izleyerek belli İSİ'lerle motor kortekste eşik üstü şiddette TMS uygulanır (Şekil 1). Periferik uyarım karma (mikst) sinir veya deri sinirlerinin üzerinden yapılır. TMS şiddeti genellikle 10 uyarıdan 5'inde 1 mV genişliğinde motor cevap oluşturacak şiddettir. Çalışmaların büyük çoğunluğu el kaslarında yapılmıştır. Farklı uyarım şiddetleri, İSİ ve kayıt kaslarının etkisi ayrıntılı olarak çalışılmıştır. Erken dönemde yapılan çalışmalarda TMS halka sarmallarla (koil) yapılmış, daha sonra daha odaksal uyarım yapabilen kelebek şekilli sarmallar kullanılmıştır (45,46).

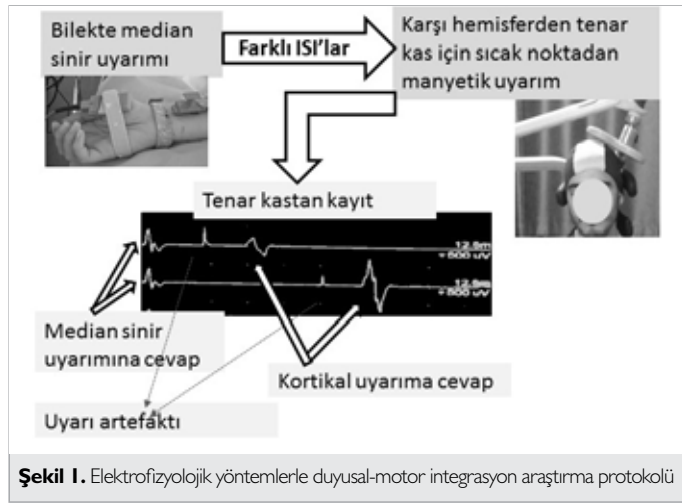
Transkranyal manyetik uyarımla elde edilen MEP genlikleri, kendisinden önce verilen periferik uyarılarla değişir. Bu etkileşim periferik sinir uyarımıyla TMS arasındaki süreye bağlı olarak 3 dönemden oluşur: Erken afferent inhibisyon (EAİ), afferent fasilitasyon (AF) ve geç afferent inhibisyon (GAİ) (45,46,47,48,49,50,51) (Şekil 2). Bu etkileşimlerin kişiler arasında gösterdiği farklılıklar büyükken, aynı kişinin değişik zamanlardaki incelemelerinde daha azdır. İnhibisyon ve fasilitasyonun derecesi periferik sinirin uyarım şiddeti ile doğru orantılıdır (52).

Transkranyal manyetik uyarımla periferik karma sinir uyarımı arasındaki İSİ, somatosensoryal uyandırılmış potansiyel (somatosensory evoked potentials; SEP) incelemesinde elde edilen kortikal N20 potansiyelinin latansı dolayında (20-25 ms) ise, bu MEP genişliğinde küçülmeye sebep olur. Bu durum EAİ olarak tanımlanır (47,49). EAİ, afferent sinyallerin doğrudan M1 nöronlarını etkileyerek veya dolaylı olarak bir duyu-motor kısa döngü üzerinden gelişebilir. GAİ, ikinci inhibisyon dönemi olup, 100 ile 500

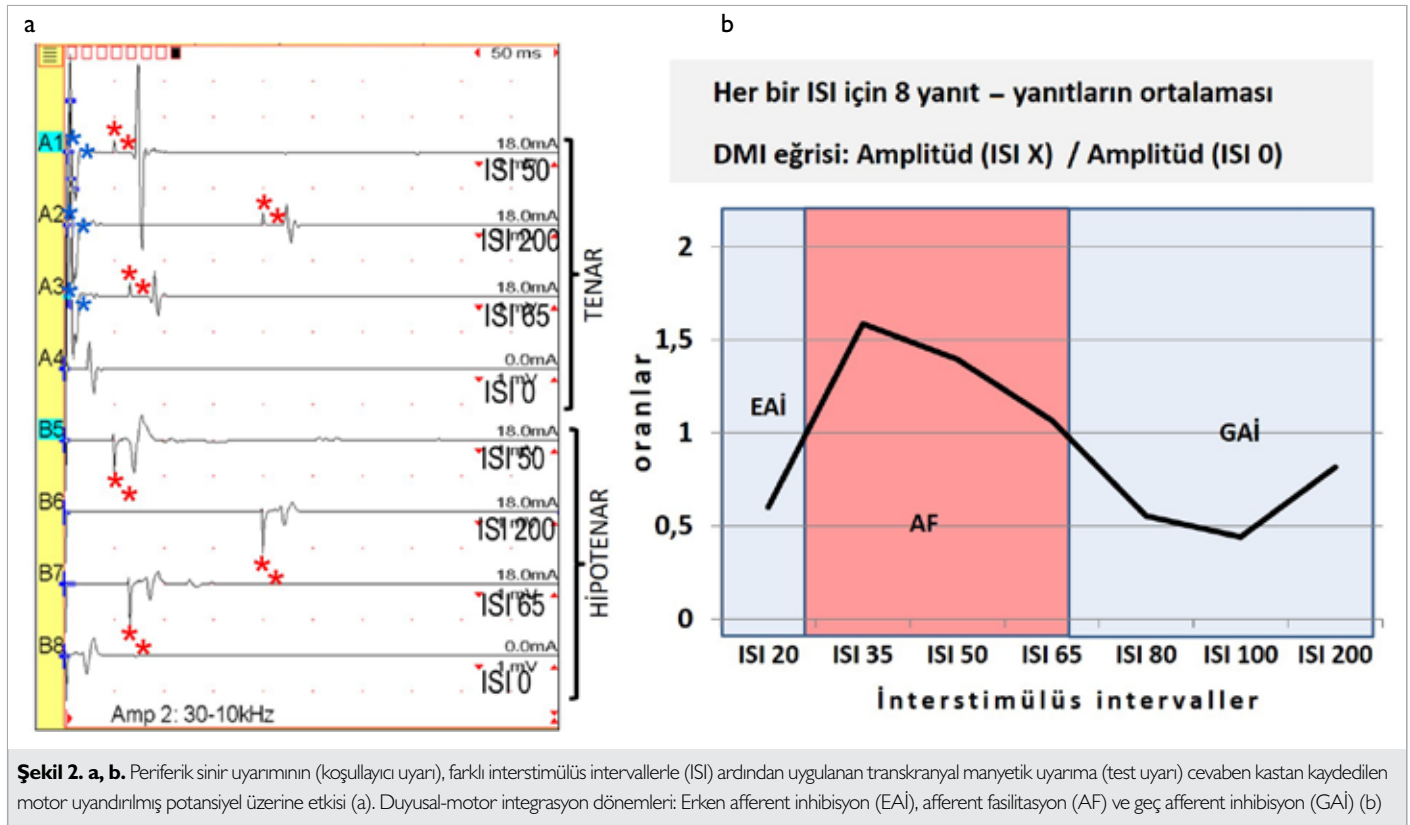
ms arasındaki İSİ'ler için gösterilmiştir (48). Oluşunda muhtemelen kortikokortikal veya subkortikal yollar rol almaktadır (50). Afferent sinyaller, M1 üzerinde fasilitatör (kolaylaştırıcı) bir etki de yapar; bu etki distal kol kaslarında 25 ile 80 ms arasındaki İSİ'lerle, bacak kasları içinse 45 ile 60 ms arasındaki İSİ'lerle ortaya çıkar (Afferent fasilitasyon=AF) (45,46) AF'nin hedef kaslar tonik olarak kasılırken de devam ettiği gösterilmiştir (51). İlginç olarak bu afferent fasilitasyonun median sinirin bilek düzeyinde uyarımıyla (mikst sinir uyarımı) ortaya çıkarken, 2. parmakta deri dallarının (dijital sinir) uyarımıyla görülmemesidir. Bu da bu kolaylaştırmanın kas içicilerinden kaynaklanan kalın afferent lifler aracılığıyla olduğunu düşündürülebilir (51,53). DMI topografik organizasyon gösterir. Çünkü en büyük MEP değişiklikleri kayıt kasını innerve eden periferik sinirin uyarılması ile elde edilir (53,54).

Erken afferent inhibisyonun korteks düzeyinde asetilkolin (Ach) aracılığıyla oluştuğu düşünülmektedir (55). Sailer ve ark. (50) EAİ'nin dopaminle, Di Lazzaro ve ark. (56) ise gamma amino bütirik asit A (GABAA) agonistleri ile değiştirilebileceğini göstermişlerdir. EAİ, GABAerjik internöronlar tarafından sürülen SICI ve uzun aralıklı intrakortikal inhibisyon gibi nöral döngülerle etkileşir (57,58,59).

Erken afferent inhibisyonun büyüklüğü değiştirilebilir. Sayı sayma ile artar, parmak hareketleri ya da özgün işler sırasında azalır (60,61,62). Hareket öncesi fazda EAİ'nin azalması kortikal veya spinal mekanizmalarla ilişkili olabilir (61). rTMS de EAİ'yi değiştirir. S1'e uygulanan düşük frekanslı rTMS fokal distoni olan hastalarda EAİ'yi azaltırken sağlıklı kontrollerde bir değişiklik yapmamıştır (63). M1 üzerine uygulanan 1 Hz rTMS EAİ'yi değiştirmezken genel olarak MEP amplitüdlerini düşürmüştür (52). Parkinson Hastalığı olanlarda M1 üzerine aralıklı "teta burst stimülasyon" (atBS) EAİ'yi arttırmıştır (64). 30 Hz devamlı TBS (dTBS) M1 üzerine uygulandığında MEP amplitüdlerini düşürürken EAİ üzerine etki etmemiştir; buna karşılık S1 ve S5 üzerine uygulandığında MEP amplitüdlerini arttırmış ve EAİ'yi azaltmıştır (65,66,67,68,69).



Şekil 1. Elektrofizyolojik yöntemlerle duyu-motor integrasyon araştırma protokolü



Şekil 2. a, b. Periferik sinir uyarımının (koşullayıcı uyarı), farklı interstimülüs intervallerle (ISI) ardından uygulanan transkranyal manyetik uyarıma (test uyarı) cevaben kasta kaydedilen motor uyandırılmış potansiyel üzerine etkisi (a). Duyu-motor integrasyon dönemleri: Erken afferent inhibisyon (EAİ), afferent fasilitasyon (AF) ve geç afferent inhibisyon (GAİ) (b)

Geç afferent inhibisyon, seçici parmak hareketleri sırasında artar (62). Parkinson hastalarında hiç de az olmayan duyusal bozuklukların motor işlev kayıplarına katkıda bulunduğu bilinmektedir. Sailer ve ark. (50) Parkinson hastalarında EAİ'nin dopaminerjik tedavi altında daha çok etkilenen hemisferde azaldığını, dopaminerjik tedavi kesildiğinde normal kontrollerle benzer olduğunu; ancak GAİ'nin tedaviden bağımsız olarak azaldığını göstermişlerdir. Yazarlar EAİ ve GAİ sonuçlarındaki farkın bu iki inhibisyon döneminin altında yatan mekanizmaların farklılığından kaynaklandığını söylemişlerdir. EAİ, duyusal uyarının doğrudan motor kortekse etkisini yansıtırken, GAİ muhtemelen bazal ganglionlar veya kortikal asosiasyon alanlarını ilgilendirir.

DUYUSAL-MOTOR İNTEGRASYON MOTOR ÖĞRENME SÜRECİNİ NASIL ETKİLER?

Duyusal geri besleme (sensoryal feedback) yeni motor becerilerin öğrenilmesinde önemli rol oynar. Duyusal girdilerin motor öğrenme üzerine etkisi, başlıca hayvan deneylerinden elde edilen bilgiler, sağlıklı insanlarda geçici olarak oluşturulan duyusal kusurların etkileri ve periferik duyusal kaybı olan hastalarla yapılan çalışmalara dayanır (70).

Periferik duyusal uyarılar, motor korteks uyarılabilirliğini artırır (71). Kalın miyelinli lifleri tutan duyusal nöropatilerde kuvvette azalma olmazken motor beceri bozulur (72). Somatosensoryal korteks yeni motor becerilerin kazanılmasında önemli bir bileşendir. S1, muhtemelen LTP benzeri bir mekanizma ile M1 uyarılabilirliğini artırır. Makak maymunlarında S1 kesildiğinde kortikal ve spinal motor nöronların cevap özelliklerinin değiştiği saptanmıştır (73). Maymunlarda S1 ablasyonu yapıldığında, karşı ekstremitede yeni motor becerinin kazanılmasının bozulduğu, ama eski öğrenilmiş becerilerin bozulmadan devam ettiği görülmüştür (74). Sağlıklı insanlarda S1'e uygulanan 1 Hz rTMS, hareketin düzeninin iç modeli veya motor planı içine katılmış somatosensoryal geri bildirim bozulmasına yol açarak motor beceri öğrenmeyi bozar (70). S1'e uygulanan dTBS ise, SEP amplitüdlarını düşürürken, M1'deki kortikospinal uyarılabilirliğini artırır (67,69,75). İnce geçiren hastalarda post-sentral girus ve intraparietal sulkus hasarı varlığında motor işlevlerdeki iyileşme kesinlikle daha kötüdür (76).

Sık görülen bir tuzak nöropatisi olan karpal tünel sendromu (KTS), lokalize periferik bir duyusal bozukluğun kortikal DMİ'yi nasıl etkilediğini araştırmada uygun bir hastalık modeli olarak kolayca çalışılabilir. KTS'de, elden cisim düşürme ve hassas el becerilerinin bozulması hiç de az olmayarak görülür. Yaptığımız bir çalışmada elden cisim düşürme yakınması olan ve olmayan KTS'li hastalarda, median ve ulnar sinirlerin başlattığı DMİ'nin topografik olarak farklı şekiller gösterdiğini saptadık (77). Bunu periferden gelen anormal duyusal bilgilere KTS'li beyinlerin farklı stratejiler geliştirerek cevap verdiği şeklinde yorumladık. Diğer bir çalışmamızda motor beceri kazanma sırasında meydana gelen DMİ değişikliklerinin süreye ve deneyime bağlı değişimini araştırdık (78). Sedanter deneklerde basketbol şut atışlarının EAİ'da azalma ve AF'da artışa yol açtığını, bunun erken dönemde daha belirgin olduğunu gördük; buna karşın lisanslı basketbolcularda böyle bir DMİ değişimi saptamadık. Halen aktif olarak basketbol oynayan oyunculara DMİ değişikliklerinin olmamasını, bu deneklerin motor beceri kazanma aşamasında erken dönemde görülen fonksiyonel değişiklik evresini çoktan geçirdiği yönünde yorumladık.

SONUÇ

Motor beceri kazanılması, motor kortekste plastik değişikliklere yol açar. Öğrenmenin erken dönemindeki fonksiyonel değişiklikler, motor hafıza oluştuktan sonra geç fazda yerini büyük oranda kalıcı morfolojik değişikliklere bırakır. Periferik duyusal uyarım motor korteksin uyarılabilirliğini değiştirir. Duyusal girdilerdeki kusur motor beceriyi bozar. DMİ elektrofizyolojik olarak çalışılabilir. Motor becerinin kazanılması sırasında EAİ'de azalma olurken, GAİ motor aktivite sırasında artar.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - Z.M.; Tasarım - Z.M.; Denetleme A.E.Ö.; Kaynaklar - Z.M.; Malzemeler - Z.M.; Veri Toplanması ve/veya İşlenmesi - Z.M.; Analiz ve/veya Yorum Z.M.; Literatür Taraması - Z.M., A.E.Ö.; Yazıyı Yazan - Z.M.; Eleştirel İnceleme - A.E.Ö.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - Z.M.; Design - Z.M.; Supervision - A.E.Ö.; Resource - Z.M.; Materials -Z.M.; Data Collection and/or Processing - Z.M.; Analysis and/or Interpretation - Z.M.; Literature Search - Z.M., A.E.Ö.; Writing - Z.M.; Critical Reviews - A.E.Ö.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Shmuelof L, Krakauer JW. Are We Ready for a Natural History of Motor Learning? *Neuron* 2011; 72:469-476. [CrossRef]
2. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985; 2:1106-1107. [CrossRef]
3. Classen J, Liepert J, Wise SP, Hallett M, Cohen LG. Rapid plasticity of human cortical movement representation induced by practice. *J Neurophysiol* 1998; 79:1117-1123. [CrossRef]
4. Donoghue JP. Plasticity of adult sensorimotor representations. *Curr Opin Neurobiol* 1995; 5:749-754. [CrossRef]
5. Muellbacher W, Ziemann U, Boroojerdi B, Cohen L, Hallett M. Role of the human motor cortex in rapid motor learning. *Exp Brain Res* 2001; 136:431-438. [CrossRef]
6. Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:393-415. [CrossRef]
7. Pascual-Leone A, Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille readers. *Brain* 1993; 116:39-52. [CrossRef]
8. Pascual-Leone A, Wassermann EM, Sadato N, Hallett M. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann Neurol* 1995; 38:910-915. [CrossRef]
9. Pearce AJ, Thickbroom GW, Byrnes ML, Mastaglia FL. Functional reorganization of the corticomotor projection to the hand in skilled racquet players. *Exp Brain Res* 2000; 130:238-243. [CrossRef]
10. Pruszynski JA, Kurtzer I, Nashed JY, Omrani M, Brouwer B, Scott SH. Primary motor cortex underlies multi-joint integration for fast feedback control. *Nature* 2011; 478:387-390. [CrossRef]
11. Marsden CD, Merton PA, Morton HB. Is the human stretch reflex cortical rather than spinal? *Lancet* 1973; 1:759-761. [CrossRef]
12. Rossini PM, Rossi S, Tecchio F, Pascual-Leone A, Sabato A. Focal brain stimulation in healthy humans: motor maps changes following partial hand sensory deprivation. *Neurosci Lett* 1996; 214:191-195. [CrossRef]
13. Evars, EV. Motor cortex reflexes associated with learned movement. *Science* 1973; 179:501-503. [CrossRef]
14. Chakrabarti S, Zhang M, Alloway KD. M1 neuronal responses to peripheral whisker stimulation: relationship to neuronal activity in S1 barrels and septa. *J Neurophysiol* 2008; 100:50-63. [CrossRef]
15. Rocco-Donovan M, Ramos RL, Giraldo S, Brumberg JC. Characteristics of synaptic connections between rodent primary somatosensory and motor cortices. *Somatosens Mot Res* 2011; 28:63-72. [CrossRef]
16. Samuel AD, Sengupta P. Sensorimotor integration: locating locomotion in neural circuits. *Curr Biol* 2005; 15:R341-343. [CrossRef]
17. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord* 2003; 18:231-240. [CrossRef]
18. Ziemann U. LTP-like plasticity in human motor cortex. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004; 57:702-707. [CrossRef]

19. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, Benecke R, Classen J. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123:572-584. [\[CrossRef\]](#)
20. Jung SH, Shin JE, Jeong YS, Shin HI. Changes in motor cortical excitability induced by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of different stimulation durations. *Clin Neurophysiol* 2008; 119:71-79. [\[CrossRef\]](#)
21. Kraus D, Naros G, Bauer R, Leão MT, Ziemann U, Gharabaghi A. Brain-robot interface driven plasticity: Distributed modulation of corticospinal excitability. *Neuroimage* 2015; pii: S10538119(15)00979-9.
22. Cirillo J, Hughes J, Ridding M, Thomas PQ, Semmler JG. Differential modulation of motor cortex excitability in BDNF Met allele carriers following experimentally induced and use-dependent plasticity. *Eur J Neurosci* 2012; 36: 2640-2649. [\[CrossRef\]](#)
23. Pearson-Fuhrhop KM, Minton B, Acevedo D, Shahbaba B, Cramer SC. Genetic variation in the human brain dopamine system influences motor learning and its modulation by L-Dopa. *PLoS One* 2013; 8:e61197. [\[CrossRef\]](#)
24. Diaz Hejtz R, Forssberg H. Translational studies exploring neuroplasticity associated with motor skill learning and the regulatory role of the dopamine system. *Dev Med Child Neurol* 2015; 57:10-14. [\[CrossRef\]](#)
25. Martin SJ, Grimwood PD, Morris RG. Synaptic plasticity and memory: an evaluation of the hypothesis. *Annu Rev Neurosci* 2000; 23:649-711. [\[CrossRef\]](#)
26. Jacobs KM, Donoghue JP. Reshaping the cortical motor map by unmasking latent intracortical connections. *Science* 1991; 251:944-947. [\[CrossRef\]](#)
27. Malinow R, Mainen ZF, Hayashi Y. LTP mechanisms: from silence to four-lane traffic. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10:352-357. [\[CrossRef\]](#)
28. Ljubisavljevic M. Transcranial magnetic stimulation and the motor learning-associated cortical plasticity. *Exp Brain Res* 2006; 173:215-222. [\[CrossRef\]](#)
29. Bütefisch CM, Davis BC, Wise SP, Sawaki L, Kopylev L, Classen J, Cohen LG. Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97:3661-3665. [\[CrossRef\]](#)
30. Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, Wroe S, Asselman P, Marsden CD. Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 1993; 471:501-519. [\[CrossRef\]](#)
31. Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, Di Lazzaro V, Ferreri F, Fitzgerald PB, George MS, Hallett M, Lefaucheur JP, Langguth B, Matsumoto H, Miniussi C, Nitsche MA, Pascual-Leone A, Paulus W, Rossi S, Rothwell JC, Siebner HR, Ugawa Y, Walsh V, Ziemann U. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol* 2015; 126:1071-1107. [\[CrossRef\]](#)
32. Pascual-Leone A, Nguyet D, Cohen LG, Brasil-Neto JP, Cammarota A, Hallett M. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 1995; 74:1037-1045. [\[CrossRef\]](#)
33. Elbert T, Pantev C, Wienbruch C, Rockstroh B, Taub E. Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Science* 1995; 270:305-307. [\[CrossRef\]](#)
34. Karni A, Meyer G, Jezzard P, Adams MM, Turner R, Ungerleider LG. Functional MRI evidence for adult motor cortex plasticity during motor skill learning. *Nature* 1995; 377:155-158. [\[CrossRef\]](#)
35. Lotze M, Braun C, Birbaumer N, Anders S, Cohen LG. Motor learning elicited by voluntary drive. *Brain* 2003; 126:866-872. [\[CrossRef\]](#)
36. Tinazzi M, Farina S, Tamburin S, Facchini S, Fiaschi A, Restivo D, Berardelli A. Task-dependent modulation of excitatory and inhibitory functions within the human primary motor cortex. *Exp Brain Res* 2003; 150:222-229. [\[CrossRef\]](#)
37. Bonato C, Zanette G, Polo A, Bongiovanni G, Manganotti P, Tinazzi M, Teatini F, Fiaschi A. Cortical output modulation after rapid repetitive movements. *Ital J Neurol Sci* 1994; 15:489-494. [\[CrossRef\]](#)
38. Bonato C, Zanette G, Manganotti P, Tinazzi M, Bongiovanni G, Polo A, Fiaschi A. 'Direct' and 'crossed' modulation of human motor cortex excitability following exercise. *Neurosci Lett* 1996; 216:97-100. [\[CrossRef\]](#)
39. Bonato C, Zanette G, Fiaschi A, Rossini PM. Activity-dependent modulation of synaptic transmission in the intact human motor cortex revealed with transcranial magnetic stimulation. *Cereb Cortex* 2002; 12:1057-1062. [\[CrossRef\]](#)
40. Zanette G, Bonato C, Polo A, Tinazzi M, Manganotti P, Fiaschi A. Long-lasting depression of motor-evoked potentials to transcranial magnetic stimulation following exercise. *Exp Brain Res* 1995; 107:80-86. [\[CrossRef\]](#)
41. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; 263:1287-1289. [\[CrossRef\]](#)
42. Ziemann U, Rothwell JC, Ridding MC. Interaction between intracortical inhibition and facilitation in human motor cortex. *J Physiol* 1996; 496:873-881. [\[CrossRef\]](#)
43. Perez MA, Lunngholt BK, Nyborg K, Nielsen JB. Motor skill training induces changes in the excitability of the leg cortical area in healthy humans. *Exp Brain Res* 2004; 159:197-205. [\[CrossRef\]](#)
44. Nordstrom MA, Butler SL. Reduced intracortical inhibition and facilitation of corticospinal neurons in musicians. *Exp Brain Res* 2002; 144:336-342. [\[CrossRef\]](#)
45. Deletis V, Schild JH, Beric A, Dimitrijevic MR. Facilitation of motor evoked potentials by somatosensory afferent stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992; 85:302-310. [\[CrossRef\]](#)
46. Komori T, Watson BV, Brown WF. Influence of peripheral afferents on cortical and spinal motoneuron excitability. *Muscle Nerve* 1992; 15:48-51. [\[CrossRef\]](#)
47. Delwaide PJ, Olivier E. Conditioning transcranial cortical stimulation (TCCS) by exteroceptive stimulation in parkinsonian patients. In Streiffler MB, Korczyn AD, Melamed E, Youdim MBH. (Eds), *Advances in Neurology: Parkinson's Disease; Anatomy, Pathology and Therapy*. Raven Press, New York; 1990. pp.175-181.
48. Chen R, Corwell B, Hallett M. Modulation of motor cortex excitability by median nerve and digit stimulation. *Exp Brain Res* 1999; 129:77-86. [\[CrossRef\]](#)
49. Tokimura H, Di Lazzaro V, Tokimura Y, Oliviero A, Profice P, Insola A, et al. Short latency inhibition of human hand motor cortex by somatosensory input from the hand. *J Physiol* 2000; 523:503-513. [\[CrossRef\]](#)
50. Sailer A, Molnar GF, Paradiso G, Gunraj CA, Lang AE, Chen R. Short and long latency afferent inhibition in Parkinson's disease. *Brain* 2003; 126:1883-1894. [\[CrossRef\]](#)
51. Devanne H, Degardin A, Tyvaert L, Bocquillon P, Houdayer E, Manceaux A, Derambure P, Cassim F. Afferent-induced facilitation of primary motor cortex excitability in the region controlling hand muscles in humans. *Eur J Neurosci* 2009; 30:439-448. [\[CrossRef\]](#)
52. Fischer M, Orth M. Short-latency sensory afferent inhibition: conditioning stimulus intensity, recording site, and effects of 1 Hz repetitive TMS. *Brain Stimul* 2011; 4:202-209. [\[CrossRef\]](#)
53. Tamburin S, Manganotti P, Zanette G, Fiaschi A. Cutaneomotor integration in human hand motor areas: somatotopic effect and interaction of afferents. *Exp Brain Res* 2001; 141:232-241. [\[CrossRef\]](#)
54. Classen J, Steinfelder B, Liepert J, Stefan K, Celnik P, Cohen LG, Hess A, Kunesch E, Chen R, Benecke R, Hallett M. Cutaneomotor integration in humans is somatotopically organized at various levels of the nervous system and is task dependent. *Exp Brain Res* 2000; 130:48-59. [\[CrossRef\]](#)
55. Di Lazzaro V, Oliviero A, Profice P, Pennisi MA, Di Giovanni S, Zito G, Tonali P, Rothwell JC. Muscarinic receptor blockade has differential effects on the excitability of intracortical circuits in the human motor cortex. *Exp Brain Res* 2000; 135:455-461. [\[CrossRef\]](#)
56. Di Lazzaro V, Oliviero A, Saturno E, Dileone M, Pilato F, Nardone R, Ranieri F, Musumeci G, Fiorilla T, Tonali P. Effects of lorazepam on short latency afferent inhibition and short latency intracortical inhibition in humans. *J Physiol* 2005; 564:661-668. [\[CrossRef\]](#)
57. Alle H, Heidegger T, Kriváneková L, Ziemann U. Interactions between short-interval intracortical inhibition and short-latency afferent inhibition in human motor cortex. *J Physiol* 2009; 587:5163-5176. [\[CrossRef\]](#)
58. Tsutsumi R, Shirota Y, Ohminami S, Terao Y, Ugawa Y, Hanajima R. Conditioning intensity-dependent interaction between short-latency interhemispheric inhibition and short-latency afferent inhibition. *J Neurophysiol* 2012; 108:1130-1137. [\[CrossRef\]](#)
59. Udupa K, Ni Z, Gunraj C, Chen R. Interactions between short latency afferent inhibition and long interval intracortical inhibition. *Exp Brain Res* 2009; 199:177-183. [\[CrossRef\]](#)
60. Kotb MA, Mima T, Ueki Y, Begum T, Khafagi AT, Fukuyama H, Nagamine T. Effect of spatial attention on human sensorimotor integration studied by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2005; 116:1195-1200. [\[CrossRef\]](#)

61. Asmussen MJ, Jacobs MF, Lee KGH, Zapallow CM, Nelson AJ. Short-latency afferent inhibition modulation during finger movement. *PLoS One* 2013; 8:e60496. [\[CrossRef\]](#)
62. Voller B, St Clair Gibson A, Lomarev M, Kanchana S, Dambrosia J, Dang N, Hallett M. Long-latency afferent inhibition during selective finger movement. *J Neurophysiol* 2005; 94:1115-1119. [\[CrossRef\]](#)
63. Bäumer T, Demiralay C, Hidding U, Bikmullina R, Helmich RC, Wunderlich S, Rothwell J, Liepert J, Siebner HR, Münchau A. Abnormal plasticity of the sensorimotor cortex to slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with writer's cramp. *Mov Disord* 2007; 22:81-90. [\[CrossRef\]](#)
64. Zamir O, Gunraj C, Ni Z, Mazzella F, Chen R. Effects of theta burst stimulation on motor cortex excitability in Parkinson's disease. *Clin Neurophysiol* 2012; 123:815-821. [\[CrossRef\]](#)
65. Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC. A comparison of two different continuous theta burst stimulation paradigms applied to the human primary motor cortex. *Clin Neurophysiol* 2012; 123:2256-2263. [\[CrossRef\]](#)
66. Jacobs MF, Zapallow CM, Tsang P, Lee KG, Asmussen MJ, Nelson AJ. Current direction specificity of continuous theta-burst stimulation in modulating human motor cortex excitability when applied to somatosensory cortex. *Neuroreport* 2012; 23:927-931. [\[CrossRef\]](#)
67. Jacobs MF, Tsang P, Lee KG, Asmussen MJ, Zapallow CM, Nelson AJ. 30 Hz theta-burst stimulation over primary somatosensory cortex modulates corticospinal output to the hand. *Brain Stimul* 2014; 7:269-274. [\[CrossRef\]](#)
68. Premji A, Rai N, Nelson A. Area 5 influences excitability within the primary motor cortex in humans. *PLoS One* 2011; 6:e20023. [\[CrossRef\]](#)
69. Tsang P, Jacobs MF, Lee KGH, Asmussen MJ, Zapallow CM, Nelson AJ. Continuous theta-burst stimulation over primary somatosensory cortex modulates short-latency afferent inhibition. *Clin Neurophysiol* 2014; 125:2253-2259. [\[CrossRef\]](#)
70. Vidoni ED, Acerra NE, Dao E, Meehan SK, Boyd LA. Role of the primary somatosensory cortex in motor learning: An rTMS study. *Neurobiol Learn Mem* 2010; 93:532-539. [\[CrossRef\]](#)
71. Hamdy S, Rothwell JC, Aziz Q, Singh KD, Thompson DG. Long-term reorganization of human motor cortex driven by short-term sensory stimulation. *Nat Neurosci* 1998; 1:64-68. [\[CrossRef\]](#)
72. Sanes JN, Mauritz KH, Evaris EV, Dalakas MC, Chu A. Motor deficits in patients with large-fiber sensory neuropathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984; 81:979-982. [\[CrossRef\]](#)
73. Brinkman J, Colebatch JG, Porter R, York DH. Responses of precentral cells during cooling of postcentral cortex in conscious monkeys. *J Physiol (Lond)* 1985; 368:611-625. [\[CrossRef\]](#)
74. Pavlides C, Miyashita E, Asanuma H. Projection from the sensory to the motor cortex is important in learning motor skills in the monkey. *J Neurophysiol* 1993; 70:733-741. [\[CrossRef\]](#)
75. Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, Kawahira K, Murayama N, Tsuji S, Huang YZ, Rothwell JC. Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2007; 118:1033-1043. [\[CrossRef\]](#)
76. Abela E, Missimer J, Wiest R, Federspiel A, Hess C, Sturzenegger M, Weder B. Lesions to primary sensory and posterior parietal cortices impair recovery from hand paresis after stroke. *PLoS One* 2012; 7:e31275. [\[CrossRef\]](#)
77. Dörtcan N, Matur Z, Imisci S, Suner M, Taskiran E, Acar Z, Sozer-Topcular N, Oge AE. Dropping Objects in Carpal Tunnel Syndrome: Clinical Characteristics and Sensory-Motor Integration. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), 20-23 Mart 2014, Berlin, Germany Abstracts, p.991.
78. Acar Z, Matur Z, Senturk G, Imisci S, Suner M, Kurt G, Oge AE. Effects of basketball shooting exercises on sensory-motor integration in normal controls and basketball players. 30th International Congress of Clinical Neurophysiology (ICCN), 20-23 Mart 2014, Berlin, Germany. Abstracts, p.1385.