

Oksipital Kortekste Devamlı Teta-Burst Uyarım Sonrası Uyarılabilirlik Değişiklikleri

Excitability Changes in Occipital Cortex After Continuous Theta-Burst Stimulation

Khayala AGHAMİRZAYEVA¹, Çağrı Mesut TEMUÇİN^{1,2}, Fatma Gökçem YILDIZ^{1,2}

¹Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

²Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, TMS-EMG Ünitesi, Ankara, Türkiye

ÖZ

Amaç: Görsel kortikal yapıların, repetitif transkranial manyetik uyarım ile modülasyonu literatürde nadirdir. Bu çalışmada, sağlıklı bireylerde oksipital korteks üzerine devamlı teta burst uyarım “continuous theta burst stimulation (cTBS)” protokolü uygulayarak oluşan nörofizyolojik değişiklikleri araştırmayı hedefledik.

Yöntem: Yirmi beş (15 kadın, 10 erkek), (ortalama 29,84±4,7 yıl) sağlıklı birey, oksipital korteks sham ve gerçek cTBS uyarım seanslarına dâhil edildi. Her uygulama öncesi ve sonrasında fosfen eşik belirleme ve görsel uyarılmış potansiyel (VEP) yanıtlarını elde etmeyi içeren nörofizyolojik çalışmalar uygulandı. Kesintisiz olarak 1000 adet verilen görsel uyarı kullanılarak, elde edilen yanıtların 100'lü VEP bloklarının ortalama N75, P100 latans değerleri ve N75-P100 tepeleri maksimum amplitüt değerleri

ölçüldü. Sham ve gerçek cTBS seanslarındaki VEP habituasyon ve fosfen eşik değerleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Fosfen eşik değeri gerçek cTBS seansından sonra istatistiksel olarak anlamlı seviyelere yükseldi. Bireylerde hem sham hem gerçek cTBS seanslarında VEP habituasyonu aralarında anlamlı farklılık olmaksızın benzer şekilde gözlemlendi. Yine, sham ve gerçek cTBS seanslarında P100 latansları ve N75-P100 amplitüt değerleri arasında fark yoktu.

Sonuç: Fosfen eşik ölçümleri, sağlıklı deneklerde cTBS ile oksipital korteks uyarılabilirliğinin modülasyonunu göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: Oksipital korteks, fosfen eşik değeri, transkranial manyetik uyarım, VEP, görsel uyarılmış potansiyeller

ABSTRACT

Introduction: Modulation of visual cortical structures by repetitive transcranial magnetic stimulation is rarely observed in literature. In this study; the researchers aimed to investigate the neurophysiological alterations by using continuous theta burst stimulation (cTBS) protocol over the occipital cortex in healthy subjects.

Methods: Twenty-five (15 female, 10 male) (mean age 29.84±4.7 years) healthy individuals were included in sham and real cTBS occipital stimulation sessions. Before and after each session, neurophysiological studies including phosphene threshold and visual evoked potential (VEP) responses were recorded. The P100 latency values and maximum amplitude values between N75-P100 peaks of 100 responses of 1000 uninterrupted continuous visual stimuli were measured. The VEP

habituation and phosphene thresholds were compared in sham and real cTBS sessions.

Results: The phosphene threshold values increased to statistically significant levels after the real cTBS session. Visual evoked potential (VEP) habituation was observed in both sham and real cTBS sessions in individuals without significant differences. Also, no difference between the P100 latencies and N75-P100 amplitude values in the sham and real cTBS sessions was observed.

Conclusion: Phosphene threshold measurements demonstrated the modulation of the occipital cortex excitability via cTBS in healthy subjects.

Keywords: Occipital cortex, phosphene threshold, transcranial magnetic stimulation, VEP, visual evoked potentials

Cite this article as: Aghamirzayeva K, Temuçin ÇM, Yıldız FG. Oksipital Kortekste Devamlı Teta-Burst Uyarım Sonrası Uyarılabilirlik Değişiklikleri. Arch Neuropsychiatry 2024; 61:228–234.

GİRİŞ

Görsel kortikal sistem, birçok görsel afferent yolun son noktasıdır ve diğer duyu modalitelerden daha fazla nöronal bağlantıya sahiptir. Görsel işleme ile karşılaştırıldığında, işitsel işleme beyin %3'ü ve somatosensoriyel işlemenin beyin %11'i ile ilişkili olduğu bilinmektedir (1). Görme sisteminin nörolojik hastalıklar ve fizyolojik süreçlerdeki rolü, bu yoğun bağlantıya giderek artan bir ilgi ile araştırılmaktadır. Transkranial manyetik stimülasyon (TMS) ve görsel uyarılmış potansiyeller (VEP) ile görsel sistemin nörofizyolojik değerlendirmesi, kolaylıkla uygulanabilir araştırma yöntemleridir. Habituasyon; ardışık ve kesintisiz görsel

uyaranların sayısının artması ile VEP yanıtlarının amplitütlerinde azalma gözlenmesidir (2). Diğer tüm duyu modalitelerinde olduğu gibi görmeye de kısa süreli kortikal plastik değişim mekanizmasının tekrarlayan uyarana karşı oluşturduğu bir savunma mekanizması olduğu bilinmektedir (3). İkinci bir girişimsel olmayan araç olarak TMS; beyinde hem tanısal, hem de modülasyon etkisi ile kullanılabilmektedir (4). Görsel sistemin TMS ile uyarılmasından birkaç saniye sonra görme alanında meydana gelen ışık parlamaları ve skotomlar, aynı zamanda görsel korteksin bir uyarılabilirlik parametresi olan fosfenler (5) olarak bilinmektedirler. Stimülasyon

Öne Çıkan Noktalar

- Görsel korteks, fosfen eşikleri ve VEP habituasyon değerlendirilmesi ile araştırılabilir.
- Oksipital korteksin uyarılabilirliği cTBS uygulaması ile modüle edilebilir.
- Oksipital tek seans cTBS fosfen eşik değerini artırmaktadır.

parametrelerine bağlı olarak insan beyninin kortikal yapılarına inhibitör veya eksitator etki ile uygulanabilmektedir. Serebral kortikal yapılarla tekrarlayıcı 'repetitive TMS'(rTMS) uyarıları uygulanarak beyinde geçici inhibisyon veya fasilitasyon oluşturulabilse de (6), çoklu seanslarla kalıcı nöroplastisite etkileri elde edilebilmektedir.

Daha önce, oksipital korteks üzerinden 1 Hz rTMS, sağlıklı bireylerde VEP habituasyonu azaltmıştı (7) ve fosfen eşiklerini (*phosphene thresholds*: PT'ler) (8) artırdı. Bu çalışmada, nispeten yeni bir rTMS protokolü olan sürekli teta burst uyarımı (cTBS) ile görsel kortikal yapıları inhibe etmeyi ve sağlıklı bireylerde ilk kez VEP alışkanlığı ve PT'leri içeren nöromodulator yan etkileri araştırmayı amaçladık.

YÖNTEM

Bireylerin Seçimi

Aralık 2021-Haziran 2022 tarihleri arasında 15 kadın, 10 erkek olmak üzere 25 sağlıklı gönüllü çalışmaya dâhil edilmiştir. Çalışmaya dâhil edilme kriteri olarak 18 yaş üstü ve 60 yaş altı nörolojik hastalığı olmayan bireyler belirlendi. Sağlıklı bireyler herhangi bir nöropsikiyatrik hastalık varlığı ve ilaç kullanımı açısından sorgulandı. Ek hastalığı olan ve santral sinir sistemi ilaçları kullanan kişiler çalışma dışı bırakıldı. Çalışma sırasında bir kişi migren tanısı nedeniyle dışlandı. Tüm bireyler TMS kontrendikasyonları açısından sorgulandı. Ferromanyetik implantlı, beyin cerrahisi geçirmiş, senkop ve epileptik nöbet öyküsü olan veya TMS'yi tolere edemeyen bireyler çalışma dışı bırakıldı. Bireylerin bir önceki gece uykusu, sigara ve alkol tüketiminin beyin uyarılabilirliği üzerindeki etkileri sorgulandı.

Bu çalışma, kurumumuzun Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun KA-20104 karar numarası ile onayından sonra Helsinki Bildirgesi'ne uygun olarak yapılmıştır. Tüm bireylere TMS'nin olası yan etkileri hakkında bilgi verildi ve tüm katılımcıların tam olarak anladığından emin olunduktan sonra bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Çalışma Tasarımı ve Deneysel Durumları

Bu çalışmaya dâhil edilen bireylerin tüm ölçümleri cTBS real stimülasyon ve sham stimülasyon protokolüne göre farklı günlerde (2–4 gün) iki ayrı seansta yapılmıştır. Tüm bireyler, gerçek ve sham cTBS stimülasyonundan önce ve sonra VEP habituasyon ölçümleri ve PT belirleme açısından nörofizyolojik değerlendirmeye alındı.

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

Bireylere TMS sırasında bireyler sessiz ve loş bir odada rahat bir sandalyeye oturmaları istendi. Oksipital korteks üzerinden PT tayini ve cTBS protokolünün uygulanması sekiz bobinli TMS (Neuro-MS/D, Rusya) cihazı kullanılarak yapıldı.

Fosfen eşığı (PT) Belirleme

Transkraniyal manyetik stimülasyon uyarımından önce, katılımcılara görsel alanlarında stimülasyon ile birlikte gelişen herhangi bir ışık veya flaş gelişip gelişmeyeceği konusunda eğitim verildi. Tüm bireylere, stimülasyon sırasında bu flaşların varlığını veya yokluğunu belirtmeleri

talimatı verildi. Daha önce Gerwing tarafından kullanılan yöntem fosfen oluşturmak için en uygun pozisyonu belirlemek için kullanıldı (9). Stimülasyonu başlatmak için, tek supramaksimal stimülasyondan %20 daha az uygulandı. Fosfen gelişen bölgenin uygun konumu, bobin iniyonun üzerine sapı yukarı gelecek şekilde yerleştirilip 1 cm'lik yerleşimlerle ilerletilerek bulunmuştur. Daha sonra PT değerini belirlemek için TMS şiddetinde %2'lik bir azalmalar gerçekleştirilmiş ve ardışık 10 yanıtın 5'inin pozitif olduğu düzeyi PT düzeyi olarak kabul edilmiştir.

Görsel Uyarılmış Potansiyeller

VEP'nin latans ve amplitüd ölçümleri Keypoint (Danimarka) EMG cihazı ile elde edildi. Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) değerlendirilmesi, bireyler rahat bir sandalyede otururken sessiz, loş bir odada da yapıldı. Görsel uyarılmış potansiyel uyarımı sağlayan ekran ile birey arasındaki mesafe 50 cm olarak ayarlandı. Ortalama lüminesans seviyesi 100 cd/m² olan 12×16 boyutlu Pattern VEP checkboard uyarı ekranı Keypoint cihazı ile çalıştırıldı. Sağ gözden başlayarak, diğer göz pamukla kapatılırken her bir göz uyarıldı. Bireyler, stimülasyon başladıktan sonra ekranın ortasındaki sabitleme noktasına bakmaları konusunda uyarıldı. Görsel uyarılmış potansiyel kayıtları, Ag/AgCl ile yüzeyel kap elektrotlarla yapıldı. Oz, aktif elektrot olarak iniyonun 1 cm yukarısına ve Cz, referans elektrot olarak midsagittal hatta yerleştirildi. Toprak elektrotu bireylerin boyunlarına yerleştirildi. Filtreleme 1–100 Hz bandpass filtre ile uygulandı. Stimülasyon frekansı 3,1 Hz olarak ayarlandı.

Deneysel Durumlar

Devamlı Teta Burst Uyarım Seansı

Oksipital lobda fosfenin belirlendiği odağa cTBS protokolü uygulandı. Stimülasyon şiddeti PT'nin %80'i olarak belirlendi. Elli Hz frekansında üçlü uyarım (5 Hz frekansında üçlü uyarım), 200 ms aralıklarla olmak üzere toplam 600 uyarı sağlanmış ve tüm uyarı protokolü 40 saniye sonra sona ermiştir (84).

Sham TMS Uyarım Seansı

Sham uyarısı elde etmek için bireylerin oksipital saçlı derilerine 90° açı yapacak şekilde koil yerleştirildi. Böylece bireylerin TMS'nin aynı sesini gerçek bir uyarı olmadan duyması ve hissetmesi sağlandı.

Deneysel Durumlar PT Parametreleri

Fosfen eşik öncesi (PRE-cTBS-THRESHOLD ve PRE-SHAM-THRESHOLD) ve sonrası (POST-cTBS-THRESHOLD ve POST-SHAM-THRESHOLD) cTBS ve sham seansları sonrası belirlendi.

Deneysel Durumlar VEP Habituasyon Parametreleri

Görsel uyarılmış potansiyel (VEP) habituasyon ölçümleri her iki koşuldan önce ve sonra yapıldı. Arka arkaya kesintisiz, 100'er ortalama bloktan oluşan bloklarda 1000 VEP kaydı elde edildi. Yanıtların ortalaması 100 yanıtın oluşan on blokta alındı ve aşağıdaki ölçümler 100 yanıtın oluşan 1., 5. ve 10. bloklarda yapıldı. Her blokta P100 gecikmeleri (P100_Lat) ve P100 amplitüdlerinin (P100_Amp) tepeden tepeye maksimum genliği, hem cTBS (devamlı theta-burst uyarım) hem de SHAM (sahte) oturumlarının ön stimülasyon (PRE) ve stimülasyon sonrası (POST) deneysel durumları için sağda ölçüldü. (R) ve sol (L) göz stimülasyonu aşağıdaki gibi gerçekleştirildi.

1. P100 Amplitüd parametreleri (toplam 24 parametre)

[PRE/POST]-[cTBS/SHAM]-[R/L]-P100_Amp-BLOK1
[PRE/POST]-[cTBS/SHAM]-[R/L]-P100_Amp-BLOK5
[PRE/POST]-[cTBS/SHAM]-[R/L]-P100_Amp-BLOK10

2. P100 gecikme parametreleri (toplam 24 parametre)

[PRE/POST]-[cTBS/SHAM]-[R/L]-P100_Lat-BLOK1
[PRE/POST]-[cTBS/SHAM]-[R/L]-P100_Lat-BLOK5
[PRE/POST]-[cTBS/SHAM]-[R/L]-P100_Lat-BLOK10

3. Ayrıca BLOK5 ve BLOK10 değerlerinin her bir P100 genlik ve gecikme parametresinin BLOK1 değerlerine oranını BLOK5/BLOK1 ve BLOK10/BLOK1 olarak hem PRE-stimülasyon hem de POST-stimülasyon deney durumları için hesapladık (toplam 32 parametre).

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analiz için IBM Sosyal Bilimlerde İstatistik Paket Programı (SPSS) v.20 paket programı kullanıldı. Parametrelerin normal dağılımı için Shapiro-Wilk testi kullanıldı. Normal dağılımı elde etmek için fosfen parametreleri için resiprokal dönüşüm (1/x) ve VEP habituasyon parametreleri için logaritmik dönüşüm uygulandı.

PT'lerin ANOVA Analizi cTBS ve SHAM tedavilerinin PT değeri üzerindeki düzenleyici etkisini değerlendirmek için, iki seviyeli iki konu içi faktör [STATUS (cTBS ve SHAM) ve TIME (PRE ve POST)] ile tekrarlanan ölçümler için varyans analizi (ANOVA) uygulandı.

Görsel Uyarılmış Potansiyel Habituasyon Parametrelerinin ANOVA Analizi

Üç yollu tekrarlanan ölçümler ANOVA, anlamlılığı değerlendirmek için P100 amplitüd ve P100 latans parametrelerinde denek içi faktörler olarak STATE (cTBS, SHAM), BLOK (BLOK1, BLOK5, BLOK10) ve TIME (PRE, POST) ile kullanıldı. Görsel uyarılmış potansiyel alışkanlığının yanı sıra cTBS ve Sham deneylerinin düzenleyici etkileri. ANOVA testleri sağ ve sol göz uyarımı için ayrı ayrı yapıldı (toplam altı test).

ANOVA'lar için küresellik varsayımı Mauchly testi ile değerlendirildi ve küresellik varsayımı karşılanmadığında F değerlerini hesaplamak için Greenhouse ve Geisser düzeltmesi kullanıldı. Post hoc analizler, önemli ana etkiler veya etkileşimler olması durumunda bir Bonferroni düzeltmesi ile Student t-testi ikili karşılaştırmaları ile gerçekleştirilmiştir.

BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 Oranlarının Önce ve Sonra Karşılaştırması

Hem cTBS hem de SHAM deneysel durumları için P100 genlik ve gecikme parametrelerinin PRE-stimülasyon ve POST-stimülasyon BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oranlarını eşleştirilmiş numune testi ile ayrı ayrı karşılaştırdık.

BULGULAR

Çalışmaya yaş ortalaması 29,84±4,7 olan 25 sağlıklı birey dâhil edildi. Bir kişi VEP değerlendirmesinden sonra baş ağrısı bildirdi. Transkraniyal manyetik stimülasyon uygulamasından sonra herhangi bir yan etki tarifi olmadı ve herhangi bir komplikasyonla karşılaşılmadı. PT'ler cTBS öncesi elde edilirken iki katılımcıda stimülasyon sonrası maksimum TMS çıkış değeri %100'e çıkarılmasına rağmen elde edilememiştir.

Tablo 1'deki fosfen eşikleri, P100 amplitüd ve P100 latans parametrelerinin PRE-cTBS, POST-cTBS, PRE-SHAM ve POST-SHAM sonuçları ortalama ± SEM olarak ANOVA sonuçları Tablo 2 ve 3'te özetlenmiştir.

1. İki yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA, hem STATE [F (1,22)=18,000, p=0,000] hem de TIME [F (1,22)=13,101, p=0,002] faktörlerinin ve STATE X'in ana etkisinin olduğunu gösterdi. ZAMAN faktörleri etkileşimi [F (1,22)=59,484, p=0,000] PT'ler için istatistiksel olarak anlamlıydı (Tablo 2). Bonferroni düzeltmesi ile post-hoc ikili karşılaştırmalar, gerçek cTBS'den sonraki fosfen eşik değerlerinin cTBS öncesi değerlerinden önemli ölçüde yüksek olduğunu (72,96±2,27'ye karşı 66,3±1,5, p=0,000) gösterirken, sham stimülasyondan sonra, bunların önemli ölçüde daha düşük olduğunu gösterdi. sham öncesi değerler (64,13±1,57-65,29±1,57, p=0,008) (Şekil 1). Ayrıca fosfen eşigi PRE-cTBS değerleri PRE-SHAM değerlerinden farklılık göstermese de

Tablo 1. (A) Karşılıklı dönüşüm olmaksızın PRE- ve POST- cTBS ve SHAM fosfen eşiklerinin ortalama±standart hatası. **(B)** PRE- ve POST- cTBS ve SHAM P100 amplitüd parametrelerinin ve logaritmik dönüşüm olmadan BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oran parametrelerinin ortalama±standart hatası. **(C)** PRE- ve POST- cTBS ve SHAM P100 gecikme parametrelerinin ve logaritmik dönüşüm olmadan BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oran parametrelerinin ortalama±standart hatası.

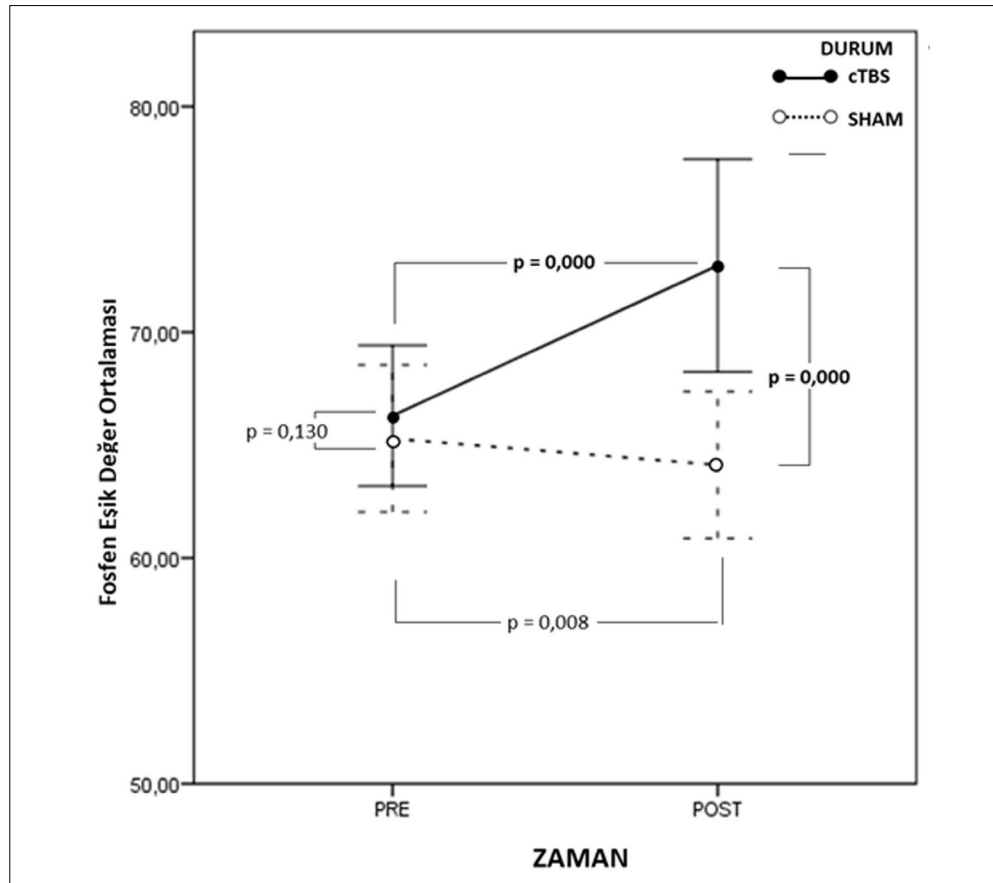
A	Fosfen Eşik Değerleri (Ortalama ± Standard Hata)							
	cTBS				SHAM			
	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST	PRE	POST
	66,3 ± 1,5,	72,96 ± 2,27	65,29 ± 1,57	64,13 ± 1,57				
B	P100 Amplitütleri (µV) (Ortalama ± Standard Hata)							
	Sağ Göz Uyarımı				Sol Göz Uyarımı			
	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM
BLOK1	7,56 ± 0,64	8,39 ± 0,69	8 ± 0,56	7,92 ± 0,57	7,1 ± 0,69	7,13 ± 0,61	7,28 ± 0,6	6,82 ± 0,65
BLOK5	7,22 ± 0,62	7,34 ± 0,62	7,18 ± 0,48	7,38 ± 0,61	6,86 ± 0,69	7,5 ± 0,71	6,92 ± 0,71	6,35 ± 0,58
BLOK10	7,18 ± 0,68	7,5 ± 0,51	6,56 ± 0,48	7,22 ± 0,55	6,12 ± 0,61	7,02 ± 0,52	6,84 ± 0,45	6,61 ± 0,56
BLOK1/BLOK5	1,11 ± 0,07	1,23 ± 0,09	1,12 ± 0,03	1,14 ± 0,07	1,09 ± 0,07	0,99 ± 0,04	1,15 ± 0,07	1,17 ± 0,13
BLOK1/BLOK10	1,12 ± 0,06	1,12 ± 0,05	1,28 ± 0,09	1,17 ± 0,07	1,28 ± 0,11	1,04 ± 0,06	1,09 ± 0,06	1,05 ± 0,06
C	P100 Latansları (MS) (Ortalama ± Standard Hata)							
	Sağ Göz Uyarımı				Sol Göz Uyarımı			
	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM	PRE-cTBS	POST-cTBS	PRE-SHAM	POST-SHAM
BLOK1	103,8 ± 1,28	103,46 ± 1,3	105,82 ± 1,82	104,78 ± 1,71	103 ± 1,26	103,76 ± 1,19	106,17 ± 1,54	106,03 ± 1,53
BLOK5	104,53 ± 1,27	104,1 ± 1,39	105,36 ± 1,44	104,93 ± 1,48	105,76 ± 1,33	104,2 ± 1,03	106,14 ± 1,41	104,87 ± 1,4
BLOK10	104,2 ± 1,48	104,73 ± 1,33	105,96 ± 1,44	105,59 ± 1,43	104,69 ± 1,4	103,39 ± 1,43	105,46 ± 1,57	105,5 ± 1,51
BLOK1/BLOK5	0,99 ± 0,01	1 ± 0,01	1 ± 0,01	1 ± 0,01	0,97 ± 0,01	1 ± 0,01	1 ± 0,01	1,01 ± 0,01
BLOK1/BLOK10	1 ± 0,01	0,99 ± 0,01	1 ± 0,01	0,99 ± 0,01	0,99 ± 0,01	1,01 ± 0,01	1,01 ± 0,01	1,01 ± 0,01

cTBS: Continuous Theta Burst Stimulation; PRE: Pre-uyarı; POST: Post-uyarı.

Tablo 2. cTBS ve SHAM deneysel durumlarının PT'ler üzerindeki düzenleyici etkileri için iki yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA sonucu. Bonferroni düzeltmesinden sonraki istatistiksel olarak anlamlı test sonuçları kalın yazı tipiyle belirtilmiştir

	Fosfen Eşik Değerleri Anova Sonuçları		
	Faktörlerin Ana Etkisi		Faktörler Arası Etkileşim
	Durum (cTBS, SHAM)	Zaman (PRE, POST)	Durum X Zaman
ANOVA	[F(1, 22)=18,0, p=0,000]	[F(1, 22)=13,101, p=0,002]	[F(1, 22)=59,484, p=0,000]
Post-hoc analiz			cTBS (PRE x POST)
			p=0,000
			SHAM (PRE x POST)
			p=0,008
			PRE (cTBS X SHAM)
			p=0,130
			POST (cTBS X SHAM)
			p=0,000

cTBS: Continuous Theta Burst Stimulation; PRE: Pre-uyarı; POST: Post-uyarı



Şekil 1. PT'ler için iki yönlü tekrarlanan ANOVA ölçümlerinden sonra Bonferroni düzeltmesi ile post-hoc ikili karşılaştırmalar. POST-cTBS-THRESHOLD değerleri PRE-cTBS-THRESHOLD değerlerinden anlamlı olarak yüksekti (72,96±2,27'ye karşı 66,3±1,5, p=0,000), POST-SHAM-THRESHOLD değerleri PRE-SHAM-THRESHOLD değerlerinden (64,13±1,57) anlamlı derecede düşüktü vs 65,29±1,57, p=0,008). Ayrıca PRE-cTBS-THRESHOLD değerleri PRE-SHAM-THRESHOLD değerlerinden farklılık göstermezken (p=0,130), POST-cTBS-EŞİK değerleri ile SHAM-THRESHOLD SONRASI değerleri arasında anlamlı fark vardı (p=0,000). Kesintisiz çizgiler cTBS stimülasyonunu ve noktalı çizgiler SHAM stimülasyonunu gösterir. Hata çubukları, ortalamasının standart hatasını (SEM) ±1 temsil eder. Bonferroni düzeltmesinden sonraki istatistiksel olarak anlamlı test sonuçları kalın yazı tipiyle belirtilmiştir.

(p=0,130), POST-cTBS değerleri ile POST-SHAM değerleri arasında anlamlı fark vardı (p=0,000).

- Sağ göz stimülasyonu ile elde edilen P100 genliği için, üç yönlü tekrarlanan ölçümler ANOVA anlamlı DURUM×BLOK×ZAMAN, DURUM×ZAMAN veya BLOK×ZAMAN faktörleri etkileşimi

göstermedi (Tablo 3A). BLOK faktörünün ana etkisi P100 genliği üzerinde anlamlıydı ([F(2,48)=10,130, p=0,001], STATE ve TIME faktörleri ise anlamlı değildi. P100_Amp-BLOK5 değerleri, Bonferroni düzeltmesi ile post-hoc ikili karşılaştırmalarda P100_Amp-BLOK1 değerlerinden anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla 7,280±0,511 µV ve

Tablo 3. Sağ ve sol göz stimülasyonu ile elde edilen P100 amplitüd ve P100 gecikme parametreleri üzerindeki cTBS ve SHAM deneysel durumlarının düzenleyici etkileri için üç yöllü tekrarlanan ölçümler ANOVA sonucu. Bonferroni düzeltmesinden sonraki istatistiksel olarak anlamlı test sonuçları kalın yazı tipyle belirtilmiştir. (A) Sağ göz stimülasyonu ile elde edilen P100 amplitüdü için, P100 amplitüdü üzerinde BLOK faktörünün ana etkisi anlamlıydı ($F(2, 48)=10,130, p=0,001$). P100 Amp-BLOK5 değerleri, P100 Amp- BLOK1 değerleri ve P100 Amp-BLOK10 değerleri, P100 Amp-BLOK1 değerlerinden önemli ölçüde düşüktü. (B) Sol göz stimülasyonu ile elde edilen P100 amplitüdü için, üç yöllü tekrarlanan ölçümler ANOVA, herhangi bir anlamlı DURUM x BLOK x ZAMAN veya BLOK x ZAMAN faktörü göstermedi faktörlerin etkileşimi veya ana etkisi (C) Sağ ve sol göz stimülasyonu ile elde edilen P100 latansları için faktörlerin veya etkileşimlerinin önemli bir ana etkisi yoktu.

Sağ Göz Uyarımı ile P100 Amplitüd Anova Sonuçları (R-P100_LAT)							
A	Faktörlerin Ana Etkisi			Faktörler Arası Etkileşim			
	Durum (cTBS, SHAM)	Blok (BLOK1, BLOK5, BLOK10)	Zaman (PRE, POST)	Durum X Blok	Durum X Zaman	Blok X Zaman	Durum X Blok X Zaman
ANOVA	$[F(1,24)=0,02, p=0,964]$	$[F(2,48)=10,130, p=0,001]$	$[F(1,24)=2,998, p=0,096]$	$[F(2,48)=1,650, p=0,203]$	$[F(1,24)=1,217, p=0,281]$	$[F(2,48)=0,938, p=0,398]$	$[F(2,48)=0,150, p=0,640]$
Post-hoc analiz		BLOK1 x BLOK5					
		$p=0,002$					
		BLOK1 x BLOK10					
		$p=0,000$					
Sol Göz Uyarımı ile P100 Amplitüd Anova Sonuçları (L-P100_LAT)							
B	Faktörlerin Ana Etkisi			Faktörler Arası Etkileşim			
	Durum (cTBS, SHAM)	Blok (BLOK1, BLOK5, BLOK10)	Zaman (PRE, POST)	Durum X Blok	Durum X Zaman	Blok X Zaman	Durum X Blok X Zaman
ANOVA	$[F(1,24)=0,102, p=0,752]$	$[F(2,48)=1,347, p=0,270]$	$[F(1,24)=0,321, p=0,576]$	$[F(2,48)=1,884, p=0,163]$	$[F(1,24)=0,112, p=0,016]$	$[F(2,48)=1,480, p=0,138]$	$[F(2,48)=0,639, p=0,532]$
Post-hoc analiz					cTBS (PRE x POST)		
					$p=0,061$		
					SHAM (PRE x POST)		
					$p=0,069$		
Sağ Göz Uyarımı ile P100 Latansı Anova Sonuçları (R-P100_LAT)							
C	Faktörlerin Ana Etkisi			Faktörler Arası Etkileşim			
	Durum (cTBS, SHAM)	Blok (BLOK1, BLOK5, BLOK10)	Zaman (PRE, POST)	Durum X Blok	Durum X Zaman	Blok X Zaman	Durum X Blok X Zaman
ANOVA	$[F(1,24)=1,665, p=0,209]$	$[F(2,48)=1,066, p=0,353]$	$[F(1,24)=0,376, p=0,546]$	$[F(2,48)=0,248, p=0,782]$	$[F(1,24)=0,302, p=0,588]$	$[F(2,48)=0,304, p=0,739]$	$[F(2,48)=0,147, p=0,864]$
Sol Göz Uyarımı ile P100 Latansı Anova Sonuçları (L-P100_LAT)							
D	Faktörlerin Ana Etkisi			Faktörler Arası Etkileşim			
	Durum (cTBS, SHAM)	Blok (BLOK1, BLOK5, BLOK10)	Zaman (PRE, POST)	Durum X Blok	Durum X Zaman	Blok X Zaman	Durum X Blok X Zaman
ANOVA	$[F(1,24)=2,971, p=0,098]$	$[F(1,48)=0,415, p=0,663]$	$[F(1,24)=1,266, p=0,272]$	$[F(2,48)=1,914, p=0,159]$	$[F(1,24)=0,058, p=0,812]$	$[F(2,48)=1,470, p=0,240]$	$[F(2,48)=0,455, p=0,637]$

cTBS: Continuous Theta Burst Stimulation; PRE: Pre-uyarı; POST: Post-uyarı; R: Sağ; L: sol; P100_Amp: P100 Amplitüd; P100_Lat: P100 Latansı.

- 7,967±0,566, p: 0,002) ve P100_Amp-BLOK10 değerleri, P100_Amp-BLOK1 değerlerinden (sırasıyla 7,116±0,483 µV ve 7,967±0,566 µV, p=0,000) DURUM ve ZAMAN faktörleri gözetmeksizin anlamlı ölçüde düşüktü.
3. Sol göz stimülasyonu ile elde edilen P100 amplitüdü için, üç yollu tekrarlanan ölçümler ANOVA, anlamlı bir DURUM×BLOK×ZAMAN veya BLOK×ZAMAN faktörleri etkileşimi veya faktörlerin ana etkisi göstermedi (Tablo 3B). DURUM×ZAMAN faktörlerinin etkileşimi anlamlı olmasına rağmen ([F (1,24)=6,663, p=0,016], post hoc ikili karşılaştırmalarda POST-cTBS ve PRE-cTBS değerleri ile POST arasındaki P100 genlik farkları) SHAM ve SHAM-L değerleri istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı.
 4. Sağ ve sol göz stimülasyonu ile elde edilen P100 latansları için, faktörlerin veya bunların etkileşiminin önemli bir ana etkisi yoktu (Tablo 3C-D).

Paired sample test ile hem cTBS, hem de SHAM deneysel durumları için stimülasyon öncesi ve stimülasyon sonrası BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10 oranı değerleri arasında anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

TARTIŞMA

Sağlıklı bireylerde oksipital korteks üzerinden cTBS uygulaması öncesi ve sonrası VEP parametreleri ve PT değerleri araştırılmıştır. Bu amaçla cTBS real ve sham stimülasyon seansları öncesi ve sonrasında VEP habituasyonu, VEP amplitüdü, P100 latansı ve PT ölçümleri değerlendirildi.

Görsel Uyarılmış Potansiyel Habituasyon Üzerinde cTBS Etkisi

Hem deneysel durum faktöründen (cTBS, SHAM uygulaması) hem de zaman faktöründen (PRE, POST) (yani bu faktörlerle etkileşim olmadan) bağımsız olarak, BLOK faktörünün (BLOK1, BLOK5, BLOK10) R üzerindeki ana etkisi ANOVA'da P100_AMP parametresi anlamlı çıkmıştır. R-P100_AMP-BLOK5 değerlerinin R-P100_AMP-BLOK1 değerlerinden ve R-P100_AMP-BLOK10 değerlerinin R-P100_AMP-BLOK1 değerlerinden anlamlı derecede düşük olması VEP habituasyonu göstermektedir. DURUM ve ZAMAN faktörleri bu bulguda fark yaratmamıştır. Yine VEP habituasyon oranı parametrelerinin (BLOK1/BLOK5 ve BLOK1/BLOK10) cTBS öncesi değerlerinin, aynı parametrelerin cTBS sonrası değerlerine göre anlamlı farklılık göstermemesi, cTBS uygulamasının VEP habituasyonu üzerine etkisinin olmadığı bulgusunu desteklemektedir.

Görsel uyarılmış potansiyel amplitüdüleri ve habituasyon oranı, görsel kortikal aktivitenin uyarılabilirliğinin bir değerlendirmesi olarak belirlendi. Görsel uyarılmış potansiyel latansları bireylerarası ve bireyler içinde yüksek varyansa sahip olduğu için (10), habituasyon oranı ve amplitüd parametrelerini değerlendirdik. Uzun süreli görsel uyarılarla yapılan bir çalışmada VEP habituasyonunun 6. bloktan itibaren belirgin olduğu, 10. ve 15. tekrarlı bloklarda ise habituasyonun meydana geldiği belirtilmektedir (11). Sağlıklı bireylerde ardışık olarak devam eden görsel bir dama tahtası ekranı ile 10–12 dakikalık stimülasyon sonrasında manyetik rezonans spektroskopisi görüntülerinde oksipital kortekste VEP habituasyon ile laktat düzeylerinde azalma gözlenmiştir (12). Temel olarak, VEP uyarılarının seri halinde metabolik değişikliklere yol açtığı ve VEP habituasyonu, tekrarlayan uzun süreli duyuşal uyarılara karşı serebral kortikal mekanizmaların duyuşal aşırı yüklenmesine karşı bir koruma olduğu bilinmektedir. Anormal kortikal bilgi, beyin parankim homeostazını tetiklemektedir. Görsel fotik uyarı glikoliz ve laktat düzeylerinde hızlı ve geçici bir artışa neden olmaktadır (2). Daha önce yapılan bir çalışmada çiftler halinde 25 ms aralıklarla (+25 msn) görsel uyarıya ek olarak oksipital TMS uyarısı verildiğinde VEP birinci blok amplitüdülerinde azalma saptanmıştır (13). Girişimsel olmayan nöromodülatör araçlar, transkraniyel doğru akım stimülasyonu (tDCS) ve TMS, spesifik görsel fonksiyonlarını değiştirebilmektedirler (14). İlginç olarak, görsel işlevi modüle etmek için temel rTMS protokollerinin kullanımını araştırılan çeşitli protokollere sahip yalnızca birkaç çalışmadan bahsedilmiştir (15,16). Bildiğimiz kadarıyla; bu çalışma, oksipital cTBS'den sonra VEP

yanıt verilerinin değerlendirilmesini sağlayan ilk çalışmadır. Daha önce yapılan bir çalışmada oksipital korteks üzerinden 1 Hz rTMS protokolü ile sağlıklı deneklerde ilk blok amplitüdülerinde azalma ve habituasyon gösterilmiştir (7). Ancak bu çalışmada sham grup bulunmaması nedeniyle rTMS'nin gerçek inhibitör etkisini tartışmak zordur.

Migren, epilepsi gibi nörolojik hastalıklardaki habituasyon kaybı, daha sonraki cTBS çalışmalarında potansiyel nörofizyolojik izlem parametresi olabilir (17,18). Migrende tekrarlayan uyarım, oksipital kortekste laktat birikimi ile kortikal yayılan depresyonu tetikler ve rafe çekirdeğindeki serotonerjik hücreler tarafından kortikal bilgi süreçleri fizyolojik habituasyonunun metabolik instabilitesi ile sonuçlanır (19–21). Anodal transkraniyel doğru akım uyarımı ile migren hastalarında habituasyon değişikliklerinin düzelebileceği (22), farmakolojik profilaksi ilaçlarının VEP habituasyonundaki patolojik bozulmayı düzelttiği (23) gözlenmiştir. Görsel uyarılmış potansiyel habituasyon kaybı, antiepileptik ilaçlarla düzelen fotoparoksizmal yanıtı idiopatik jeneralize epilepsi hastalarında da tanımlanmıştır (24). Mevcut çalışmada; tek bir cTBS seansı, sham ile karşılaştırıldığında VEP habituasyonunda yeterli modülasyon sağlanmamıştır. Migren ve epilepside kullanılan önleyici tedaviler gibi önemli habituasyon iyileştirmeleri sağlamak için birden fazla rt seansı daha uygun olabilir.

PT'ler Üzerinde cTBS Etkisi

cTBS uygulamasından sonra PT'de anlamlı bir artış, çalışmanın ana bulgusudur. Eşleştirilmiş örneklem testinde cTBS sonrası PT değerlerinin cTBS öncesi eşik değerlerinden anlamlı olarak yüksek bulunması (66,3±1,5 ve 72,96±2,27, p=0,000) ANOVA testi ile de doğrulanmıştır. SHAM sonrası PT değerleri, eşleştirilmiş örneklem testi ve ANOVA'da SHAM öncesi PT değerlerinden anlamlı derecede düşük bulunmuştur. SHAM uygulaması sonrası PT değerindeki düşüş, cTBS uygulamasına göre oldukça düşük (65,29±1,57 ve 64,13±1,57) olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlılığa ulaşmıştır. SHAM uygulamasında cTBS uygulamasına karşı bu fraksiyonel, ancak istatistiksel olarak anlamlı etkinin fizyolojik önemi belirsizdir. Öte yandan, cTBS öncesi PT değerleri ile SHAM öncesi PT değerleri arasında anlamlı fark bulunmazken, cTBS sonrası PT değerleri ile SHAM sonrası PT değerleri arasındaki anlamlı farkın daha çok cTBS etkisinden kaynaklanabileceği düşünülmüştür. Ayrıca bireylerde cTBS ve SHAM uygulamalarından önce PT değerlerinin farklı olmaması ölçümlerin tutarlılığını gösterebilmekte ve deneysel durumların güvenilirliğini doğrulamaktadır. Fosfenler, iki önemli mekanizma ile oksipital korteks üzerinden TMS uyarılarının uygulanmasıyla elde edilmektedirler. İlk olarak, TMS uyarımları, görsel kortekste kortikal devreleri uyarak veya birincil görsel korteksteki nöronları ve ekstrasriyal alanlardan kaynaklanan çıkıntılı lifleri hedefleyerek optik radyasyonda talamo-kortikal aksınları aktive ederek gelişir (25,26). Fosfen üreten en düşük TMS şiddeti, motor korteksin MEP eşikleri gibi bir uyarılabilirlik parametresi olarak değerlendirilen PT değeri olarak belirlenir (27,28). Daha önce migren, görsel karlanma sendromu, amyotrofik lateral skleroz ve idiopatik jeneralize epilepsi, düşük fosfen eşikleri ile ilişkili hipereksitabl nörolojik hastalıklardır (17,29–31).

tDCS (transkraniyel doğru akım stimülasyonu) (32,33) ve rTMS (tekrarlayan transkraniyel manyetik stimülasyon) (8,34) ile PT değeri değişikliklerini içeren bazı çalışmalar vardır. Sekiz sağlıklı bireyin dâhil edildiği bir çalışmada 1 Hz rTMS sonrası PT değerlerinde artış gözlenmiştir (8). Sağlıklı bireylerde oksipital korteksin iTBS ve cTBS ile yaptığı bir çalışmada, cTBS PT'yi %10 artırırken, iTBS uygulamasının etkisi anlamlı değerlere ulaşmamıştır (35). Çalışmamızda gerçek cTBS uyarımı sonucunda sham uygulamasına göre PT değerinde artış saptanmıştır. Bu bulgu, PT değerinin VEP habituasyonu ile karşılaştırıldığında cTBS tarafından tek seans modülasyonundan etkilendiğini göstermektedir. İlginç bir şekilde, sham uygulamasından sonra VEP uygulama ve sham sürecinden kaynaklanabilecek, PT değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulundu. Sağlıklı bireylere ışık yoksunluğu uygulanan bir çalışmada, 45 dakika ışık yoksunluğundan sonra

PT değerlerinde düşüş gözlenmiştir. Ayrıca PT değerlerinin yoksunluk öncesi seviyeye tekrar maruz bırakıldıktan 120 dakika sonra normale döndüğü gösterilmiştir. Aynı çalışmada 60 dakika ışık yoksunluğundan sonra görsel kortekste fMRG aktivasyonu olmuş ve 30 dakika tekrar ışık maruziyeti ile normale dönmüştür (36).

Sonuç olarak; bu çalışmada görsel korteks üzerindeki cTBS protokolünün bu kortikal bölgenin uyarılabilirliğini değiştirdiğini gösterdik. Anormal kortikal aktiviteye sahip bu bölgenin bozuklukları, girişimsel olmayan bir şekilde rTMS ile düzeltilir. cTBS ile çok seanslı ileri çalışmalar, daha büyük hasta ve sağlıklı bireysel gruplarında görsel sistemi hedefleyebilir.

Teşekkür: Çalışmaya katılan tüm katılımcılara katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun KA-20104 karar numarası ile onaylanmıştır.

Hasta Onamı: Tüm katılımcılara tam olarak anladığından emin olunduktan sonra bilgilendirilmiş onam formu imzalatıldı.

Hakem Değerlendirmesi: Dış Bağlımsız.

Yazar Katkıları: Fikir- FGY, ÇT; Tasarım- FGY, ÇT; Denetleme- FGY; Kaynaklar- (-); Malzemeler- (-); Veri Toplanması ve/veya İşlemesi- KA, FGY; Analiz ve/veya Yorum- ÇT; Literatür Taraması- FGY; Yazıyı Yazan- FGY, ÇT; Eleştirel İnceleme- FGY, ÇT.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması olmadığını beyan etmişlerdir.

Finansal Destek: Yazar(lar) bu makalenin araştırılması, yazarlığı ve/veya yayınlanması için herhangi bir mali destek almamıştır.

KAYNAKLAR

- Felleman DJ, Van Essen DC. Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cereb Cortex*. 1991;1(1):1-47. [Crossref]
- Phelps ME, Kuhl DE, Mazziotta JC. Metabolic mapping of the brain's response to visual stimulation: studies in humans. *Science*. 1981;211(4489):1445-1448. [Crossref]
- Groves PM, Thompson RF. Habituation: a dual-process theory. *Psychol Rev*. 1970;77(5):419-450. [Crossref]
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1(8437):1106-1107. [Crossref]
- Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell AP, Eberle L. Transcranial magnetic stimulation in study of the visual pathway. *J Clin Neurophysiol*. 1998;15(4):288-304. [Crossref]
- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, 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(6):1071-1107. [Crossref]
- Fumal A, Bohotin V, Vandenheede M, Seidel L, de Pasqua V, de Noordhout AM, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on visual evoked potentials: new insights in healthy subjects. *Exp Brain Res*. 2003;150(3):332-340. [Crossref]
- Borojerdi B, Prager A, Muellbacher W, Cohen LG. Reduction of human visual cortex excitability using 1-Hz transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 2000;54(7):1529-1531. [Crossref]
- Gerwig M, Kastrop O, Meyer BU, Niehaus L. Evaluation of cortical excitability by motor and phosphene thresholds in transcranial magnetic stimulation. *J Neurol Sci*. 2003;215(1-2):75-78. [Crossref]
- Aminoff MJ. Evoked-Potentials in Clinical Medicine. *Q J Med*. 1986;59(228):345-362. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3749441/>
- Afra J, Cecchini AP, De Pasqua V, Albert A, Schoenen J. Visual evoked potentials during long periods of pattern-reversal stimulation in migraine. *Brain*. 1998;121:233-241. [Crossref]
- Sappey-Mariniere D, Calabrese G, Fein G, Hugg JW, Biggins C, Weiner MW. Effect of Photic-Stimulation on Human Visual-Cortex Lactate and Phosphates Using H-1 and P-31 Magnetic-Resonance Spectroscopy. *J Cerebr Blood F Met*. 1992;12(4):584-592. [Crossref]
- Ranieri F, Coppola G, Musumeci G, Capone F, Di Pino G, Parisi V, et al. Evidence for associative plasticity in the human visual cortex. *Brain Stimul*. 2019;12(3):705-713. [Crossref]
- Bello UM, Wang J, Park ASY, Tan KWS, Cheung BWS, Thompson B, et al. Can visual cortex non-invasive brain stimulation improve normal visual function? A systematic review and meta-analysis. *Front Neurosci*. 2023;17:1119200. [Crossref]
- Thompson B, Aeen-Stockdale C, Koski L, Hess RF. A double dissociation between striate and extrastriate visual cortex for pattern motion perception revealed using rTMS. *Hum Brain Mapp*. 2009;30(10):3115-3126. [Crossref]
- Clavagnier S, Thompson B, Hess RF. Long lasting effects of daily theta burst rTMS sessions in the human amblyopic cortex. *Brain Stimul*. 2013;6(6):860-867. [Crossref]
- Yildiz FG, Turkylmaz U, Unal-Cevik I. The Clinical Characteristics and Neurophysiological Assessments of the Occipital Cortex in Visual Snow Syndrome With or Without Migraine. *Headache*. 2019;59(4):484-494. [Crossref]
- Algin DI, Erdinc OO. Impaired Visual Habituation in Idiopathic Generalized Epilepsy with Photosensitivity Patients. *Noro Psikiyat Ars*. 2020;57(2):108-112. [Crossref]
- Olsen TS. Pathophysiology of the migraine aura: the spreading depression theory. *Brain*. 1995;118(Pt 1):307-308. [Crossref]
- Jacobs BL, Azmitia EC. Structure and function of the brain serotonin system. *Physiol Rev*. 1992;72(1):165-229. [Crossref]
- Schoenen J. Cortical electrophysiology in migraine and possible pathogenetic implications. *Clin Neurosci*. 1998;5(1):10-17. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9523052/>
- Cortese F, Pierelli F, Bove I, Di Lorenzo C, Evangelista M, Perrotta A, et al. Anodal transcranial direct current stimulation over the left temporal pole restores normal visual evoked potential habituation in interictal migraineurs. *J Headache Pain*. 2017;18(1):70. [Crossref]
- Unal-Cevik I, Yildiz FG. Visual Snow in Migraine With Aura: Further Characterization by Brain Imaging, Electrophysiology, and Treatment--Case Report. *Headache*. 2015;55(10):1436-1441. [Crossref]
- Ince F, Erdogan-Bakar E, Unal-Cevik I. Preventive drugs restore visual evoked habituation and attention in migraineurs. *Acta Neurol Belg*. 2017;117(2):523-530. [Crossref]
- Kammer T, Beck S, Erb M, Grodd W. The influence of current direction on phosphene thresholds evoked by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*. 2001;112(11):2015-2021. [Crossref]
- Pascual-Leone A, Walsh V. Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science*. 2001;292(5516):510-512. [Crossref]
- Aurora SK, Ahmad BK, Welch KM, Bhardhwaj P, Ramadan NM. Transcranial magnetic stimulation confirms hyperexcitability of occipital cortex in migraine. *Neurology*. 1998;50(4):1111-1114. [Crossref]
- Afra J, Mascia A, Gerard P, Maertens de Noordhout A, Schoenen J. Interictal cortical excitability in migraine: a study using transcranial magnetic stimulation of motor and visual cortices. *Ann Neurol*. 1998;44(2):209-215. [Crossref]
- Brigo F, Bongiovanni LG, Nardone R, Trinka E, Tezzon F, Fiaschi A, Manganotti P. Visual cortex hyperexcitability in idiopathic generalized epilepsies with photosensitivity: a TMS pilot study. *Epilepsy Behav*. 2013;27(2):301-306. [Crossref]
- Cengiz B, Fidanci H, Baltaci H, Turksoy E, Kuruoglu R. Reduced Occipital Cortex Excitability in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *J Clin Neurophysiol*. 2022;39(6):486-491. [Crossref]
- Coppola G, Di Lorenzo C, Parisi V, Lisicki M, Serrao M, Pierelli F. Clinical neurophysiology of migraine with aura. *J Headache Pain*. 2019;20(1):42. [Crossref]
- Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Paulus W. Modulation of moving phosphene thresholds by transcranial direct current stimulation of V1 in human. *Neuropsychologia*. 2003;41(13):1802-1807. [Crossref]
- Antal A, Kincses TZ, Nitsche MA, Bartfai O, Paulus W. Excitability changes induced in the human primary visual cortex by transcranial direct current stimulation: direct electrophysiological evidence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(2):702-707. [Crossref]
- Fierro B, Brighina F, Vitello G, Piazza A, Scalia S, Giglia G, et al. Modulatory effects of low- and high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation on visual cortex of healthy subjects undergoing light deprivation. *J Physiol*. 2005;565(Pt 2):659-665. [Crossref]
- Franca M, Koch G, Mochizuki H, Huang YZ, Rothwell JC. Effects of theta burst stimulation protocols on phosphene threshold. *Clin Neurophysiol*. 2006;117(8):1808-1813. [Crossref]
- Borojerdi B, Bushara KO, Corwell B, Immisch I, Battaglia F, Muellbacher W, et al. Enhanced excitability of the human visual cortex induced by short-term light deprivation. *Cereb Cortex*. 2000;10(5):529-534. [Crossref]