



T.C.

**YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ HASTANESİ
NÖROLOJİ ANABİLİMDALI
ANABİLİMDALI BAŞKANI PROF. DR. CANAN AYKUT BİNGÖL**

**STARTLE EPİLEPSİ VE JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ
HASTALARINDA TRANSKRANİYAL MAGNETİK STİMULASYON
KULLANILARAK MOTOR EŞİK DEĞERLERİNİN VE KORTİKAL
EKSİTABİLİTE FARKLILIKLARIN ARAŞTIRILMASI**

DR. AYÇA ACI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doc. Burcu Uğurel

İSTANBUL-2011



**T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**STARTLE EPİLEPSİ VE JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ
HASTALARINDA TRANSKRANİYAL MAGNETİK
STİMULASYON KULLANILARAK MOTOR EŞİK
DEĞERLERİNİN VE KORTİKAL EKŞİTABİLİTE
FARKLILIKLARIN ARAŞTIRILMASI**

DR. AYÇA ACI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Yard. Doc. Burcu Uğurel

TEŞEKKÜR

Öncelikle, sevgileri, güvenleri ve destekleri ile her zaman yanımda olan annem Serpil Acı, babam Mustafa Acı ve kardeşim Alaeddin Acı'ya teşekkür ederim.

Tezimin proje, hasta alımı ve diğer bütün aşamalarında olan destek, özveri ve yardımları için Yard. Doc. Burcu Uğurel'e çok teşekkür ederim. Ayrıca katılımcıların elektrofizyolojik ölçümleri sırasında büyük özveri gösteren ve yardımları ile sürekli yanımda olan asistan arkadaşım Dr.Özlem Eranıl'a, nörofizyoloji teknisyenlerimiz Ezgi Davulcu, Emine Sarıyıldız ve Gülçin İrim'e ayrıca proje aşamasındaki desteklerinden dolayı Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl'e teşekkür ederim.

Nöroloji eğitimim süresince bilgi, destek ve deneyimleri ile eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım; Prof. Dr. Canan Aykut Bingöl'e, Prof. Dr. Berrin Aktekin'e, Yard. Doc. Burcu Uğur el'e teşekkür ederim.

Nöroloji asistanlığım ilk yıllarında bana nörolojiyi sevdiren, eğitimimde büyük katkıları olan, hiçbir zaman yardım ve desteklerini esirgemeyen, dostluklarıyla da yanımda olan Doç. Dr. Geysu Karlıkaya'ya, Uzm. Dr. Beyza Çitçi Yalçinkaya'ya teşekkür ederim.

Asistanlığımın ilk yıllarından itibaren birlikte asistanlık yaptığım Uzm. Dr. Hasan Hüseyin Karadeli, diğer bölümlerdeki tüm asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER:

TABLO LİSTESİ	iii-iv
KISALTMALAR	v-vi
ÖZET	vii-ix
1. GİRİŞ VE AMAÇI	
2. GENEL BİLGİLER	
2.1. EPİLEPSİ	2
2.2. JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ	7
2.3. REFLEKS EPİLEPSİLER	9
2.4. STARTLE EPİLEPSİ	5
2.5. PİRAMİDAL SİSTEM ANATOMİSİ, SİNİR AKSİYON POTANSİYELİ, KİMYASAL SİNAPTİK İLETİ , İNHİBİTÖR- EKSİTATÖR MEKANİZMALAR,İNHİBİTÖR-EKSİTATÖR NÖROTRANSMİTTERLER	
<i>2.5.a.Kortikospinal Traktus</i>	18
<i>2.5.b.Aksiyon Potansiyeli</i>	19
<i>2.5.c.Kimyasal Sinaptik iletim</i>	21
<i>2.5.d.Sinaptik İnhibitör Mekanizmalar</i>	22
<i>2.5.e.Eksitator ve İnhibitör Nörotransmitterler</i>	23
2.6. TRANSKRANİYAL MAGNETİK STİMÜLASYON	
<i>2.6.a.Transkranyal Manyetik Stimülasyon Tarihçesi ve Fizyolojisi</i>	26
<i>2.6.b.TMS ve Epilepsi</i>	33
<i>2.6.c.Transkranyal Magnetik Stimülasyon İle İlgili Ölçümler ve Teknikler</i>	35
3. OLGULAR ve YÖNTEM	40
4. BULGU ve İSTATİSTİKSEL VERİLER	43
5. TARTIŞMA	60
6. HASTA VERİLERİ	67
7. KAYNAKLAR	73

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: 2001 ILAE Sınıflamasına Göre Refleks Nöbetler/Sendromlar ve Tetikleyen Uyarılar

Tablo 2. Grupların yaş ve cinsiyet istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

Tablo 3 : Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının MT değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

Tablo 4: İkili gruplar arası Dunn's çoklu karşılaştırma sonuçları

Tablo 5: Gruplar arası stimülasyon şiddeti değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

Tablo 6: Stimülasyon şiddetinin gruplar arası Dunn's çoklu karşılaştırma testi

Tablo 7: Hasta ve kontrol grupları arasında SICI 2 msn , SICI 3 msn amplitüd değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi P değeri)

Tablo 8: Gruplar arası SICI 2 msn amplitüd ortalama değerlerinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

Tablo 9 : Gruplar arası SICI 3 msn amplitüd ortalama değerlerinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

Tablo 10: Hasta ve kontrol grupları arası LICI amplitüd ortalama değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

Tablo 11: Hasta ve kontrol grupları arasında ICF 10 msn , ICF 15 msn amplitüd değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi P değeri)

Tablo 12: Hasta ve kontrol grupları arası ICF 10 msn amplitüd ortalama değerlerinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

Tablo 13: Hasta ve kontrol grupları arası ICF 15 msn amplitüd ortalama değerlerinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

Tablo 14: Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının motor eşik ve stimülasyon şiddet verileri

Tablo 15: TMS ile SICI protokolüne göre 2 ve 3 msn'de kısa intrakortikal inhibisyon yanıtlarının amplitüd verileri

Tablo 16: Çalışmaya katılan grupların İCF protoklü ile elde edilen 10 msn ve 15 msn'de intrakortikal fasilasyon amplitüd verileri

Tablo 17: İtrakortikal inhibisyonda LICI protokolü elde edilen uzun intrakortikal inhibisyon amplitüd değerleri

Tablo 18: Çalışmaya katılan hastaların kullandığı antiepileptik ilaçla

GRAFİKLER

Grafik 1: Hasta ve kontrol grubların motor eşik ortalama karşılaştırma

Grafik 2: Hasta ve kontrol gruplarının stimülasyon şiddeti ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 3: Gruplar arası SICI 2 msn ve 3 msn amplitüd ortalaması karşılaştırması

Grafik 4: Gruplar arası SICI 2msn amplitüd ortalamalarının karşılaştırılması

Grafik 5: Gruplar arası SICI 3msn amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 6: Gruplar arası LICI amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 7: ICF 10 msn ve 15 msn amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 8: Gruplar arası ICF 10 msn amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması

Grafik 9: Gruplar arası ICF 15 msn amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması

KISALTMALAR

İJE : idiopatik jeneralize epilepsilerle

JME: Juvenil miyoklonik epilepsi

JTKN: jeneralize tonik klonik nöbet

AEİ: Antiepileptik İlaç

VPA: Valproik Asit

GLUT: Glutamat taşıyıcısı

NMDA: N-metil D-aspartat

AMPA: alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit

GABA: γ – Amnino Bütirik Asit

GAT: GABA taşıyıcısı

GLYT : Glisin taşıyıcısı

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PET: Pozitron Emisyon Tomografi

EEG: Elektroensefalografi

EMG: Elektromiyografi

TMS : Transkraniyal manyetik stimülasyon

rTMS: Rerepetitif (tekrarlayıcı) Transkraniyal Manyetik Stimülasyon

IPSP: İnhibitör postsinaptik potansiyel

EPSP: Eksitatör postsinaptik potansiyel

ABP: Abductor Pollicis Brevis kası

MEP: Motor evoke potential

ICI: İntrakortikal inhibisyon

ICF: İntarkortikal fasilitasyon

MT: Motor Eşik

AMT: Aktif Motor Eşik

SICI: Kısa Süreli İntrakortikal İnhibisyon

LICI: Uzun Süreli İntrakortikal İnhibisyon

CSP: Kortikal sessiz periyot

KW: Kruskal Wallis testi

ÖZET

STARTLE EPİLEPSİ VE JUVENİL MYOKLONİK EPİLEPSİ HASTALARINDA TRANSKRANİAL MAGNETİK STİMULASYON KULLANILARAK MOTOR EŞİK DEĞERLERİNİN VE KORTİKAL EKSTİBİLİTE FARKLILIKLARIN ARAŞTIRILMASI

Dr. Ayça Acı

Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji A.D

Amac: Biz bu çalışmada single pulse TMS ve pair pulse TMS tekniklerini kullanarak startle epilepsi, juvenil myoklonik epilepsi (JME) hastalarında ve sağlıklı olgularda motor eşik değerlerini ve kortikal eksitabilite farklılığını araştırdık.

Materyal-Metod: Startle epilepsi tanısı almış 4 (3 erkek , 1 kadın), JME tanısı almış 9 (6 erkek, 3 kadın) hasta ve 10 sağlıklı gönüllü (9 erkek, 1 kadın) çalışmaya dahil edildi; çalışmaya katılan tüm bireyler çalışma konusunda bilgilendirildi ve yazılı onayları alındı. Transkraniyal magnetik stimülasyon (TMS) kullanılarak motor eşik (ME) değerleri, SICI (short intrakortikal inhibisyon), LICI (long intracortikal inhibisyon) ve İCF (intrakortikal fasilitasyon) değerlendirilerek farklılıkları araştırıldı.

Bulgular: Kontrol grubunun motor eşik ortalamaları Startle ve JME Gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,004$, $p=0,002$), startle ve JME grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,163$). Startle Grubu, JME grubu ve

kontrol grubu stimülasyon şiddeti ortalamaları açısından karşılaştırıldı, kontrol grubunun stimülasyon şiddeti ortalamaları startle ve JME gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,004$, $p=0,002$), startle grubunun stimülasyon şiddeti ortalamaları JME

grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,005$). Gruplar arasında SICI, LICI ve ICF farklılığı gözlenmedi.

Sonuç: Startle epilepsi ve JME hastalarında normallere göre motor eşğin yüksek bulunması antiepileptik tedavi kullanılmasına bağlandı ve bu literatür bilgisi ile uyumluydu. Startle epilepsi hastalarında stimülasyon şiddeti JME ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunması startle epilepsi hastalarının çoklu antiepileptik tedavi alması ile ilgili olduğu düşünüldü.

SUMMARY:

Objective: Using single pulse TMS and pair pulse TMS techniques on startle epilepsy, juvenile myoclonic epilepsy patients and on healthy subjects, we studied the motor threshold values and cortical excitability difference.

Materials and Methods: 4 patients diagnosed with startle epilepsy(3 male, 1 female), 9 patients diagnosed with JME (6 male, 3 female) and 10 healthy volunteers (9 male, 1 female) were included in this study. All participants were informed about the study and their written approvals were taken. Using transcranial magnetic stimulation (TMS) motor threshold (MT) values, through SICI (short intracortical inhibition), LICI (long intracortical inhibition) and ICF (intracortical facilitation) valuation their differences were researched.

Results: The average Motor Threshold (MT) values of control group were found statistically significantly lower than those of the Startle and JME groups ($p=0,004$, $p=0,002$), there was no statistically significant difference observed between Startle and JME groups ($p=0,163$). Among the stimulation intensity averages of the Startle, JME and Control groups, there was statistically significant difference observed ($p=0,0001$),the stimulation intensity average of the Control group was found statistically significantly lower than those of the Startle and JME groups($p=0,004$, $p=0,002$), the stimulation intensity averages of the Startle group was found statistically significantly higher than that of the JME group ($p=0,005$). Among the groups, SICI amplitude, ICF amplitude difference was not observed.

Discussion: With the help of the literature on the subject, higher MT values in startle epilepsy and JME patients were thought to be related to the anti-epileptic drug therapies. SS in startle epilepsy patients was observed to be higher than that in the JME and control groups; and this was thought to be related to the multiple anti-epileptic drug therapies applied to startle epilepsy patients. While we cannot make definite conclusions, as there are different results in the literature, a broader study needs to be conducted by increasing the number of the patients used in the study.

1.Giriş ve Amaç:

Startle epilepsi ani, beklenmedik ses ve somatosensoryel uyarı ile tetiklenen nöbetlerle karakterizedir. Nadir bir sendrom olarak bilinen ve çoğunlukla antiepileptik tedaviye dirençli startle epilepsi hastalarında genellikle ani startle yanıtı takiben jeneralize veya paretik vücut yarısını içeren tonik fazda nöbetler gözlenmektedir. Son yapılan çalışmalarda startle epilepsi hastalarında mevcut kortikal inhibisyonda bozukluk olduğu düşünülmektedir (36,38). Transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) santral sistemini fonksiyonel ölçekte değerlendirmek amacıyla uzun yıllardır kullanılmaktadır. Günümüzde TMS yeniden nörofizyolojinin önemli ilgi odaklarından biri olmuştur ve kortikal eksitabilitenin değerlendirilmesinde non invazif bir incelemedir. Double pulse TMS ile kortikal stimülasyon yapılabilir ve iki uyarının şiddetine ve uyarılar arası süreye bağlı olarak değişen yanıtlar elde edilir ve intrakortikal inhibitör (short intrakortikal inhibisyon SICI, long intrakortikal inhibisyon-LICI) ve eksitatör (İntrakortikal Fasilitasyon-ICF) mekanizmaları değerlendirilir (41).

Ani beklenmedik uyarı ile nöbet geçiren startle epilepsi hastalarında juvenil myoklonik epilepsi (JME) hastalarına ve kontrol grubuna göre motor eşik, kortikal inhibisyon ve kortikal fasilitasyon farklılıkları olabileceğini düşündük. Biz bu çalışmada single pulse TMS ve double pulse TMS tekniklerini kullanarak startle epilepsi ve juvenil myoklonik epilepsili hastalarında kortikal eksitabilite farklılıklarını araştırdık

2. GENEL BİLGİLER

2.1. EPİLEPSİ:

Beyindeki nöronların aşırı ve hipersenkron aktivitesi sonucu epileptik nöbet ortaya çıkar. Epilepsi tekrarlayan nöbetlerle nitelenen kronik bir durumdur. Halen altta yatan patofizyolojik mekanizmalar bilinmemektedir, dolayısıyla da tedavi yaklaşımları varolan antikonvulzan ilaçlarla sadece epileptik nöbetleri baskılamak şeklinde olmaktadır (1). Klinikte nöbetin sınıflaması, doğrudan gözleme, bir görgü tanığını dinlemeye ya da video kaydının izlenmesine dayanır (1).

Sendrom, bir arada görülen belirti ve bulgular kümesidir, bir hastalıktan farklı olarak bilinen tek bir etyolojisi ve patolojisi yoktur. Epileptik nöbetlerin aksine epileptik sendrom tanısı doğrudan gözlem ya da video kaydının izlemi ile konulamaz, tanı için başlangıç yaşı, etyoloji, anatomi, aile öyküsü, nöbet şiddeti, görüntüleme yöntemleri, presipitan faktörler, prognoz ve EEG gibi ek bilgiler gereklidir (2). Epileptik nöbet ve sendrom sınıflaması, doğru tedavi planı, etiyolojik ve prognostik faktörlerin tayini açısından önemli bir yol göstericidir(2).

En sık görülen nörolojik hastalıklarından biri olan epilepsinin insidansı ve prevalansı birçok çalışmada farklılık gösterir. Epilepsi prevalansı 6/1000 olduğu ve Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) protokolu ile gerçekleştirilen prevalans çalışmalarında gelişmekte olan ülkelerde bu oranın ortalama 18,5/1000 olduğu hesap edilmektedir (4), İnsidansı endüstrileşmiş ülkelerde 20-70/100.000 arasında değişmektedir (3). Gelişmekte olan ülkelere yapılmış az sayıda çalışma mevcuttur. Bu ülkelere insidans 64-122/100.000 civarındadır (5,6).

Etyolojilerine göre epileptik nöbetler; idiopatik, kriptojenik ve semptomatik olarak ayrılabilir. Nöbet tipi, etioloji, anatomi, presipitan faktörler, başlangıç yaşı, epilepsinin ağırlığı ve kronikliği, diüurnal ve sirkadian siklus ve prognoz sendrom sınıflamasında kullanılan parametrelerdir. 1981 yılında Epileptik Nöbetlerin Klinik ve Elektrografik Sınıflaması ILAE tarafından oluşturulmuş ve halen tüm dünyada yaygın kabul görmektedir. Nöbetler esas olarak parsiyel veya jeneralize olmak üzere iki ana kategoride değerlendirilir (7,8).

Epileptik nöbetlerin klinik ve elektroensefalografik sınıflaması (ILAE 1981)

1-Parsiyel (fokal) nöbetler

A-Basit parsiyel nöbetler(bilinç durumu bozulmadığı nöbetler)

a-Motor semptomlu

b-Somatosensoryal veya özel duyuşal semptomlu

c-Otonomik semptomlu

d-Psişik semptomlu

B-Kompleks parsiyel nöbetler (bilinç bozukluğu ile giden)

a-Basit parsiyel başlangıcı izleyen bilinç bozukluğu

b-Bilinç durumunun başlangıçtan itibaren bozulması

C-Sekonder jeneralize nöbete dönüşen

2- Jeneralize Nöbetler

- a- Absans nöbetler
- b- Myoklonik nöbetler
- c- Klonik nöbetler
- d- Tonik nöbetler
- e- Tonik-klonik nöbetler
- f- Atonik nöbetler (astatik)

3-Sınıflandırılmayan epileptik nöbetler

Epileptik sendrom, belli semptom ve bulgular serisinin birarada olması ile ortaya çıkan epileptik bozukluk şeklinde tanımlanmıştır ILAE 1989 sınıflamasında. Nöbet tipi, etiyoloji, anatomi, presipitan faktörler, başlangıç yaşı, epilepsinin ağırlığı ve kronikliği, diüurnal ve sirkadian siklus ve prognoz sendrom sınıflamasında kullanılan parametrelerdir (9,10).

Epilepsilerin ve epileptik sendromların uluslararası sınıflaması (ILAE, 1989)

1-Lokalizasyon bağlı (fokal, parsiyel) epilepsiler ve Sendromlar

- A- İdiopatik (yaşa bağlı başlangıç)
 - Sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi
 - Oksipital paroksizmlili çocukluk çağı epilepsisi
 - Primer okuma epilepsisi

B- Semptomatik

- Temporal lob epilepsisi
- Frontal lob epilepsisi
- Pariyetal lob epilepsisi
- Oksipital lob epilepsisi
- Çocukluk çağının kronik progresif epilepsia parsiyalis kontinuası
- Spesifik faktörlerle uyarılan nöbetlerle karakterize sendromlar ve refleks epilepsi

C- Kriptojenik

2-Jeneralize epilepsiler ve sendromlar

A- İdyopatik (yaşa bağlı başlangıç)

- Selim ailesel yenidoğan konvulziyonları
- Selim yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocuğunun selim myoklonik epilepsisi
- Çocukluk çağı absans epilepsisi (piknolepsi)
- Jüvenil absans epilepsisi
- Jüvenil myoklonik epilepsi
- Myoklonik astatik nöbetli epilepsi
- Myoklonik absanslı epilepsi

B- Semptomatik

- Nonspesifik etyoloji
- Spesifik sendromlar

3-Fokal veya jeneralize oldukları belirlenemeyen epilepsiler

A- Jeneralize ve fokal konvulziyonlu epilepsiler

- Yenidoğan konvulziyonları
- Süt çocuğunun ağır myoklonik epilepsisi
- Yavaş dalga uyku sırasında devamlı diken dalgalı epilepsi
- Edinsel epileptik afazi (Landau-Kleffner sendromu)
- Diğer belirlenemeyen epilepsiler

B- Net jeneralize veya fokal konvülziyon özelliği olmayanlar

4-Özel sendromlar

- Özel durumla ilişkili nöbetler
- Febril konvülziyonlar
- İzole nöbet veya izole status epileptikus
- Akut metabolik veya toksik nedenlere bağlı nöbetler

ILAE'in epileptik nöbet sınıflaması bazı eksiklikleri nedeniyle güzümüzde yerini semiyolojik nöbet sınıflamasına bırakmaya başlamıştır.

2.2. JUVENİL MİYOKLONİK EPİLEPSİ

Juvenil miyoklonik epilepsi (JME) ilk olarak 1957 yılında Janz tarafından tanımlanmış ve “ İmpulsif Petit Mal ” olarak isimlendirilmiştir. (11) Klinik tabloyu çocukluk ya da ergenlikte başlayan tekli veya iki taraflı ve tekrarlayan, düzensiz, aritmik bilincin korunduğu myoklonik atımlar, beraberinde Jeneralize tonik-klonik/absans nöbetler oluşturur. Nöbetler genellikle uyandıktan hemen sonra olur ve uykusuzlukla artar(11,14).

JME tüm epilepsilerin yaklaşık % 5-11'ni içerir. İnsidansı ve prevalansı değişken olmak ile birlikte 10-20/100.000 olarak bildirilmiştir. JME'de cinsiyet etkilenimi kadın ve erkekte eşit orandadır(11).

Etyolojide JME kalıtsal bir epilepsi sendromu olup otozomal dominant, otozomal resesif geçiş gösteren ve iki lokuslu ve multifaktöriyel geçişin tanımlandığı aileler yayınlanmıştır. Yapılan çalışmalarda JME 1: 6p12-p11 bölgesinde yer alan EFHC 1 geni, EJME 2: 15q14 bölgesinde yer alan CHRNS 7 geni, JME 3: pal ve ar. , 6p21 bölgesinde yer alan BRD2 geni ilişkilendirilmiştir(11,12).

Genellikle jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN) sonrası hastane başvurusu olur ve JTKN'ler hastaların % 80-95'inde vardır. Myoklonilerden ortalama 1-3 yıl sonra başlarlar, bilinç değişikliği olmaz, uzun süren küme şeklinde de ortaya çıkabilir. Myoklonik atımlar sabah erken saatlerde uyanmakla, uykusuzlukla, alkol almakla, ilaç dozu atlamakla ortaya çıkabilir.

Absans nöbetler çok sık olmamakla birlikte (1/3) , kısa süreli, gün içinde birkaç kez tekrarlayan, hasta fark etmeden EEG ile saptanan nöbetler şeklinde gözükabilir. Diğer nöbetler arasında nadir olmak ile birlikte fotosensivite, son yıllarda gösterilen oro-linguo-fasiyal myoklonilerde JME'ye eşlik edebilir(13,14).

Laboratuarda EEG klinik yanında tanı koymada yardımcı tanı yöntemidir. İnteriktal EEG'de arka planda normal alfa ritmi veya orta-yüksek teta aktivitesi zemin aktivitesi varlığında frontosentral ağırlıklı jeneralize 3-5 Hz diken ve/veya çoklu diken dalgalarından oluşur. İktal EEG'de bilateral, sekron gelen, simetrik, yüksek frekanslı (10-16 Hz), 2-4 sn süren 5-20 çoklu dikenlerden oluşur (11).

Patolojide son zamanlarda gelişen görüntüleme teknikleri ile kortikal inhibitör internöronal şebekelerin bozulması sonucu motor sistemin hipereksitabilitesi JME'de sorumlu tutulmaktadır. Talamokortikal yolların yer aldığı ve talamik retiküler nöronlardaki genetik farklılıkların olduğu gösterilmiştir. Woermann ve arkadaşları tarafından, MRI protokolleri ile mesial frontal bölgedeki gri maddede kalınlaşma saptanmıştır, bu da JME'de mesiofrontal kortikal yapıları etkileyen yapısal bir serebral anomali olduğunu düşündürmektedir (14). Meencke, içinde 3 JME hastasının bulunduğu 15 JME hastasında yaptığı otopsi çalışmasında fokal mikrodisgeneziler saptamıştır. JME hastalarında yapılan MR spektroskopisi çalışması ile prefrontal bölgelerde N-asetil aspartat miktarının düşük olduğu gösterilmiştir. (14)

Diğer idiopatik jeneralize epilepsilerle (İJE) ayırıcı tanısı önemlidir. Lafora Hastalığı, Unverricht-Lundborg hastalığı gibi adolesan dönemde başlayan progresif myoklonik epilepsiler başlangıç döneminde yanlış olarak JME tanısı alabilirler. Myoklonik astatik epilepsi, saf fotosensitif idiopatik epilepsiler, primer okuma epilepsisinde (POE), myoklonik absans epilepside, cocukluk çağı absans epilepsisinde başlangıçta JME ile karışabilir(14).

JME tedavisini antiepileptik ilaç (AEİ) ve tetikleyici faktörleri kontrol altına almak oluşturur. JME yaşam boyu tedavisi sürececek bir hastalık olmasından dolayı ilaç kesimleri sonrası hastalar status epileptikus ile gelebilirler. Sodyum valproat (VPA) şu ana kadar bilinen AEİ'ler içinde en etkin ilaçtır. Nöbetler %80-90 VPA ile kontrol altına alınır. Lamotrigin nöbetleri tek başına kontrol edebilmekle birlikte myoklonik atımları arttırması ile ilgili olgular yayınlanmıştır. klobazam, levetirasetam, klonezepam ve topamax nöbet kontrolünde kullanan diğer AEİ'dir (13).

2.3. REFLEKS EPİLEPSİLER

Refleks epilepsi terimi duysal bir dış uyaran ya da daha az sıklıkla iç uyarana bağlı olarak gelşen epileptik nöbetleri tanımlamaktadır. Refleks epilepsi tarihte ilk olarak Marshall Hall, epilepsi nöbetlerinde refleks kavramını kullanmış.1885'te Gowers ilk fotosensitif hastayı tanımlamış. Cobb laboratuvar ortamında güneş ışığına duyarlı olduğu bilinen 3 olgunun intermitan fotik stimülasyon ile absans nöbet geçirdiğini bildirmiştir (15). . "International League Against Epilepsy (ILAE)"nin son sınıflamasına göre sensöriyal stimuluslarla ortaya çıkan tüm epileptik nöbetler refleks epilepsi sendromu olarak tanımlanmıştır (16) . Görsel uyarlarla tetiklenen nöbetler refleks epilepsinin en sık tipidir. Diğer tetikleyiciler arasında okuma, yazma, irkilme, somatosensöriyal uyarılar, propriyosepsiyon, işitsel uyaran, sıcak su, yemek yeme ve vestibüler uyarılar sayılabilir (16)

Özgün bir duysal ve bilişsel uyaran tarafından uyarılan nöbetlere refleks nöbetler denir (15). Nöbetler üzerine uyarıların rolü 1850'lerden beri bilinmektedir (16) . refleks nöbetler jeneralize veya parsiyel nitelikte olabilir ve epilepsi hastaların % 4-7'sini oluşturur-3. İlk kez 1989 ILAE (International League Against Epilepsy) sınıflamasında, özel uyarılarla ortaya çıkan epilepsi tanımı konulmuştur (16) . 2001 yılındaki sınıflamada ise refleks nöbet ve epilepsi tanımlaması yapıldı (17) . Bu sınıflamaya göre; refleks nöbet, özgül bir uyaranla veya hastanın

aktivitesi ile uyarıldığı objektif ve tutarlı biçimde kanıtlanmış nöbetlerdir. Refleks epilepsi sendromu ise duysal uyaranla ortaya çıkan tüm epilepsi nöbetlerdir(17).

Tablo 1: 2001 ILAE Sınıflamasına Göre Tetikleyen Uyarılar ve Refleks Nöbetler/Sendromlar

<i>1.Refleks Nöbetleri ortaya çıkaran uyarılar</i>	<ul style="list-style-type: none">● <i>Görsel uyarılar</i>● <i>Düşünme</i>● <i>Müzik</i>● <i>Yemek yeme</i>● <i>Praksi</i>● <i>Okuma</i>● <i>Sıcak su</i>● <i>Startle</i>
<i>2.Refleks Nöbetler</i>	<ul style="list-style-type: none">● <i>Jeneralize epilepsi sendromlarında refleks nöbetler</i>● <i>Fokal epilepsi sendromlarında refleks nöbetler</i>
<i>3.Refleks Epilepsiler</i>	<ul style="list-style-type: none">● <i>İdiopatik fotosensitif oksipital lop epilepsi</i>● <i>Diğer görsel sensitif epilepsiler</i>● <i>Primer okuma epilepsisi</i>● <i>Startle epilepsi</i>

Refleks epilepsiler spesifik sensoryel bir uyararla tetiklenir. Refleks epilepsi tanısı uyararla indüklenen 2 veya daha fazla nöbet veya aynı anda EEG delili olan tek nöbet ile konur.

Refleks nöbetleri ve ilişki refleks epilepsileri tetikleyici uyarılar; görsel (parlayan ışık, görsel patern, özellikle kırmızı renk, hızlı gör kırpma veya kapama), işitsel (ani ses , özel sesler , özel müzikler ve gürültüler), somatosensoryel (ani hareket , ani kuvvetli vuruş , belli vücut bölgesine taktil veya termal uyarı) , okuma veya yazma , yemek yemedir. (15,16)

Işığa Duyarlılık ve Işığa Duyarlı Epilepsiler; Görsel uyarıların tetiklediği, patolojik klinik ve elektroensefalografik yanıtlar ışığa duyarlılık olarak tanımlanmaktadır (Uluslararası Epilepsi ile Savaş Derneği'nin Sınıflama ve Terminoloji Komisyonu, 1989). Işığa duyarlılık ve epilepsi nöbetleri arasındaki ilişki ilk kez 1947 yılında Cobb tarafından yayınlanmıştır (18). Fotosensivite, epilepsisi olanların yaklaşık % 5'inde görülür ve bu oran idiopatik jeneralize epilepsilerde %21'e kadar yükselebilir (19).Işığa duyarlılığın en fazla görülme yaşları 10-15 yaş aralığı. Kadın/Erkek oranı 1,5-2 civarındadır (20). Refleks epilepsilerden fotosensitif epilepsi en sık idiopatik jeneralize epilepsilerle birlikte dir(18).

Genellikle titrek ve parlak ışık kaynaklarının yani sıra spesifik patternlerle de provoke olan myokloniler, absans, absans + myoklonus nöbet paterni oluşumu siktir, nadiren basit parsiyel ve kompleks parsiyel nöbetlerle de seyredebilir (21) . Fotosensivitenin derecelendirilmesinde seri EEG çekimleri önemlidir. Valproik asit yapılan çalışmalar sonucu tedavide ilk sırada bulunmakta, lamotrijin ikinci sırada yer almaktadır. İlaç yan etkisi ve alerji nedeni ile kullanılmadıklarında topiramet, levetirasetam ve klobazam kullanılabilir (22)

Sıcak Su Epilepsisi; Sıcak su epilepsisi (SSE) ilk kez 1945 yılında Allen tarafından tanımlanmıştır (23). Hindistan kökenli olan geniş bir çalışmada ise bu epilepsinin oranı tüm epilepsiler içinde %3,6 - 3,9 olarak bildirilmekte ve bu yüksek oran genetik yatkınlık ve çok sıcak su ile yıkanma alışkanlığının yörede yaygın olması ile ilişkilendirilmektedir (24,25).

Bu epilepside nöbetlerin başlangıç yaşı genellikle birinci dekatta olmasına karşın ilk nöbetini 58 yaşında geçiren hasta da bildirilmiştir (23). 10-17 Olguların yaklaşık %70'ini erkek hastalar oluşturur (23.24.26).

Nöbetler sıklıkla başın üzerinden su dökülmesi, dökülen suyun miktarının fazlaştırılması ve hızının arttırılması, yıkanılan suyun ısının yükseltilmesi, banyo süresinin uzatılması, suyun yüze veya vücuda teması veya banyonun sonlandırılması ile tetiklenir (26)

Sıcak su epilepsisinde basit veya kompleks parsiyel ve sekonder jeneralize nöbet paterni siktir. Epilepsi hastaları arasında sıcak su epilepsi görülme insidansı % 6.9 ile % 0,6 olarak bildirilmiştir (23,24). Hastaların özgemişlerinde febril konvülzyon (çeşitli serilerde %15) ve ailelerinde epilepsi (eşitli serilerde %30) öyküsü vardır (23) . Gözlenen epileptik anormallik çoğunlukla temporal bölge yerleşimlidir (24,26). Nöbet kontrolü için sıcak su yerine ılık su, su dökme yerine duşta yıkanma önerilmektedir. Tedavi gerektiren hastalarda karbamazepin ve difenilhidantoin önerilmektedir (23,26)

Okuma Epilepsisi; İlk kez 1956 yılında Bickford tarafından tanımlanmıştır. 1989 sınıflamasında okuma epilepsisi (GE), lokalizasyonla ilgili idiyopatik Epilepsiler grubunda yer almış, ancak 2001 yılında önerilen sınıflamada refleks epilepsiler grubuna dahil edilmiştir. Nöbetlerin başlangıç yaşı adolesan dönemde olup, sıklıkla 17-18 yaşları arasında yoğunlaşır (27). Okuma epilepsisi, genellikle idiyopatik jeneralize epilepsilerle birlikte olmasına rağmen semptomatik ya da kriptojenik hastalarda mevcuttur. Primer okuma epilepsisinde spontan nöbetler olmadan yalnızca okuma ile ortaya çıkan nöbetler vardır. % 40-50 herediter özellik gösterir ve Erkek/Kadın oranı: 1,8'dir (27). Gelişim öyküsü, nörolojik muayene ve nörogörüntüleme bulguları genelde normaldir. Hastaların interiktal dönemde çekilen EEG'lerinde %80 oranında patoloji saptanmaz. Okuma provokasyonu sırasında kaydedilen EEG'lerde ise % 77 oranında genellikle izole sivri dalga, seyrek olarak da yineleyici diken dalga kompleksleri şeklinde beliren paroksizmal aktivite kaydedilmiştir. Bu aktivite hastaların % 32'inde bilateral ve simetrik, % 30'unda unilateral ve % 38'inde ise bilateral ancak asimetric olarak saptanmıştır. Lateralizasyon açısından sol hemisfer baskın bulunmuş, lokalizasyon açısından ise epileptiform aktivitenin Temporal ve pariyetal bölgelerde yoğunlaştığı belirlenmiştir (28). Nöbetler sessiz olduğu gibi yüksek sesle okuma ile ortaya çıkması yanı sıra , % 25 hastada heyecanlı veya tartışmalı bir konuşma sırasında da olabilir. Klinik nöbet olarak en sık oral, perioral ve çiğneme kaslarında kısa süreli myoklonik atımlar gözlenir. Çok nadir JTK nöbetler görülebilir. Bu hastalar genellikle tetikleyici faktörün farkında olduklarından bundan uzak durarak nöbetleri engelleyebilirler. Klonazepam 0,5-1 mg/gün tedavide etkilidir (28).

Diğer Kompleks Refleks Epilepsiler; Okuma dışında, motor ve mental boyutları olan kompleks bir dizi işlevin nöbetleri uyardığı saptanmıştır. Bu bağlamda çizim yapmanın, satranç, iskambil ve şans oyunlarının, karar verme, düşünme ve psişik aktivitelerin, yazı yazma, hesap yapma, yemek yeme ve sohbet etmenin nöbetleri uyaran durumlar olarak belirlendiğine değinmek gerekir. Bu nöbetler genellikle adolesan çağında başlar, hastaların nörolojik muayenelerinde ve görüntülemelerinde patolojik bulgu saptanmaz. Basit refleks nöbetlerde değinilen tüm nöbet tipleri bu grup hastalarda da bildirilmiştir. Doksaniki hastadaki nöbet tipinin incelendiği bir çalışmada, en sık myokloni ve jeneralize konvülsiyon ile karşılaşmış ve hastalarda yüksek oranda spontan nöbetlerin de bulunduğuna dikkat çekilmiştir(28).

Hastaların interiktal EEG'lerinde sıklıkla jeneralize diken, diken-dalga ve çoklu diken-dalga deşarjları bulunur, iktal kayıtların çoğunda da aynı bulgu saptanmıştır. Bu grupta yer alan refleks nöbetler, "bilinçli, düşünsel rehberliğe dayalı hareketlerin uyardığı "(praxis-induced) nöbetler olarak tanımlanmaktadır. Gerçekten de bu nöbetlerin oluşum mekanizmasında en kabul gören görüş, düşüncenin istemli veya amaçya yönelik harekete dönüşümüdür (28)

Somatosensoriyel uyaranların kışkırttığı nöbetler ender görülür. İlk bilimsel tanımlama Hunghlings Jackson (1858) tarafından yapılmıştır. Genellikle fokal motor nöbet veya değişik, garip myoklonik jerkler şeklinde olabilmektedir. Baklan ve arkadaşları özellikle eşyalara çarpma ile basit travmalar daha ender olarak dokunulma ile ortaya çıkan sıçrama, irkilme, boş gözlerle bakma şeklinde nöbetleri olan bir hasta tanımlamışlardır (30)

2.4. STARTLE EPİLEPSİ

İlk olarak startle epilepsi 1989'da İLAE (International League Against Epilepsy) sınıflamasında, özel uyarılarla ortaya çıkan epilepsiler olarak tanımlanmıştır. 2001 yılında (Engel 2001) Refleks Epilepsiler başlığı altında sınıflandırılmıştır. İlk 1901'de Gowers ilk startle epilepsili hastayı tanımlamıştır. Tarihte startle epilepsi hiperplexi ve Tourette sendromu gibi epileptik olmayan diğer sendromlarla karıştırılmıştır(31).

Klinikte ani, beklenmedik ses, somatosensoryel ve görsel uyarı ile tetiklenen nöbetlerle karakterizedir. Nöbetler genellikle kısa süreli, jeneralize tonik, parsiyel olabilir. Nöbetler yaşamın ilk 2 yılında ortaya çıkabilir. Etyolojide genellikle pre- perinatal anoksiye bağlı ensefalopati mevcuttur (31).

Down sendromuna, Sturge-Weber sendromuna, Aicardi sendromuna, epidermal nevüs sendromuna, aspartilglukozaminüri, infantil hemipleji, Tay-Sachs hastalığına, Reye sendromuna ve Lennox-Gastaut sendromlarına eşlik edebilir Beyin görüntüleme lokalize lezyonlar veya yaygın lezyonlar gösterebilir (32). Lateralize lezyonlar genellikle sensorimotor ve Premotor korteks ve beyaz maddede olabilir. Frontal, temporal kortekte ve sylvial fissür korteksinde yer alan fokal lezyonlar ile ortaya çıkan startle epilepsi olguları bildirilmiştir. Ancak normal beyin görüntüleme olan olgu çalışmalarında bulunmaktadır (31) . Bu tür hastalarda MRG precentral veya perisylvian displastik lezyonlarda gösterilmiştir. (31.33.34.35.38).

Startle epilepsi tanısı konmuş en büyük hasta grubu Manford ve arkadaşlarının çalışmasında bildirilmekle birlikte bu çalışma, klinik nöbet paterni araştırılan büyük bir çalışmanın alt grubu olarak yayımlanmıştır. On dokuz olguluk bu çalışmada, çocukluk çağında on dokuz olgunun 16'sında en sık asimetrik tonik postür fleksiyonu nöbetler görülmüştür.

Startle epilepsili hastaların bir grubunu da serebral paralizili çocuklar oluşturmuştur. Manford ve arkadaşlarının çalışmasında, 19 olgunun 11'inde serebral paralizi görülmüştür. Sekiz olgunun nörolojik bulguları ve zekâ durumları ise normal bulunmuştur (31). Olgu sunumlarında çoğunlukla fokal lezyonlara bağlı olarak nörolojik defisiti ve nöropsikolojik gelişimde yetersizliği mevcut.

Artmış startle yanıtının patofizyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yüksek kortikal merkezlerin inhibisyonunun azalmasına bağlı olabileceği belirtilmektedir. Postanoksik beyin hasarında, diffüz serebral hasarda görülebileceği bildirilmiştir. Bu inhibisyon azalması beyin sapı disfonksiyonuna neden olmaktadır. Serebral paralizde de diffüz periventriküler beyaz cevherin hasarı, bu inhibisyonun ortadan kalkmasına yol açabilir. Bazı çalışmalarda suplemer motor alandaki patolojik süreçlerin buna neden olabileceğinin bildirmişlerdir. MRG ve FDG-PET ve elektrofizyolojik inceleme ile lezyon gösterilmiş, lezyonektomi sonrası nöbetlerin kontrol altına alındığı bildirilmiştir. Nöbet sayısı genellikle ondan fazla olabilmektedir (35,38).

En sık iktal EEG bulgusu elektrozemin aktivitesinde düzleşme yada birkaç saniye süren düşük amplitüdü hızlı aktivitenin (15-25 Hz arası), izlediği aniden ortaya çıkan yaygın, yüksek amplitüdü, diken yada yavaş dalgalardan oluşan difüz elektrodecremental patern görülür.

Jeneralize diken/multiple diken dalgalar ve fokal desarjlarda görülür (36). Ayırıcı tanıda startle epilepsi hiperekpleksiyada diğer bir adı olan startle hastalığından ayrılmalıdır. Ani ve yoğun startle yanıtları sıklıkla ani düşmeye bağlı fiziksel travmayla birlikte. Hiperekpleksiyada startle yanıtı startle nöbetlerine yol açan aynı uyaranlarla tetiklenir, fakat jeneralize veya lateralize tonik faz yoktur. Startle sendromunda ayrıca EEG'karşılığı bulunmaz (36).

Antiepileptik tedaviye çoğunlukla dirençlidirler. Benzodiazepinlere iyi cevap veren olgular bulunmaktadır. Fagut ve arkadaşarı başka bir çalışmada lamotrigine dramatik cevabı olan olgular bildirmiştir (37). Literatürde klobazam, klonazepam ve karbamazepin de iyi yanıt alınan ajanlar olarak sayılmaktadır. Antiepileptik tedaviye direçli, uygun olgularda cerrahi tedavinin olumlu yanıtları mevcuttur (38).

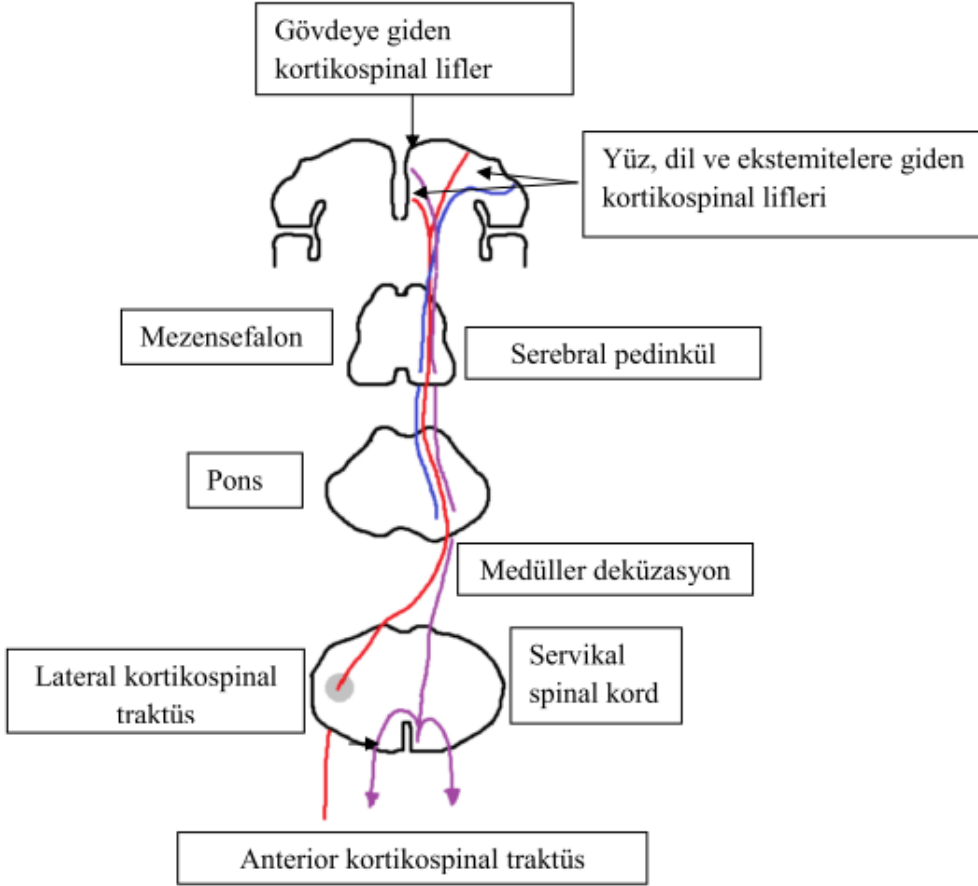
2.5. KORTİKOSPİNAL TRAKTUS, SİNİR AKSİYON POTANSİYELİ, KİMYASAL SİNAPTİK İLETİ, İNHİBİTÖR-EKSİTATÖR MEKANİZMALAR, İNHİBİTÖR-EKSİTATÖR NÖROTRANSMİTTERLER

Transknial manyetik stimülasyon fizyolojisinden bahsetmeden önce, TMS ile uyarılan kortikospinal yoldan, TMS uyarımı ile nöronlarda meydana gelen ilk başta aksiyon potansiyelinden, aksiyon potansiyel sonrası oluşan kimyasal sinaptik iletimden, TMS uyarısı ile bir nöron aksiyon potansiyelini modüle eden inhibiör-eksitatör mekanizmalardan ve en son olarak bu mekanizmalarda rol oynayan nörotransmitterlerden bahsetmek gerek.

2.5.a. Kortikospinal Traktus

Serebral korteks kortikospinal traktusun başlangıcıdır. Frontal lobta sulcus centralis'in hemen önünde kalan gyrus precentralis'in arka bölümü ile lobulus paracentralis'in buraya uyan bölümü primer motor korteks olarak adlandırılır (Brodmann'ın 4. alanı) ve V. tabakasındaki büyük piramidal hücreler, III. Tabakasındaki küçük hücreler ve premotor korteksten (6. alan) başlayan lifler kortikospinal traktusun %80'nini oluşturmaktadır. Buna "motor homonkulus" adı verilir. Motor homonkulusta baş, yüz ve ağız lateral konveksitede, el ve ayak ise orta ve medial konveksitelerde temsil edilir. Diğer kortikal ve subkortikal motor alanlarda da bedeni temsil eden benzer somatotopik yerleşim şemaları bulunmaktadır. Çalışmalar, M1'de farklı beden bölgelerine giden birden çok sayıda temsil şeması olduğu, tek bir kasın, bir ya da daha çok kortikal nöron tarafından uyarılabildiğini göstermiştir. Kortikospinal lifler korteksten kaynak aldıktan sonra korona radiatadan ve somatotopik olarak yerleştikleri internal kapsülün arka bacağına ön yarımından geçer. Ancak filogenetik olarak daha yeni olan kortikospinal traktusun izlediği yolun bireyden bireye değişiklik gösterebildiği de bildirilmiştir. Kortikospinal yolun aksonları mezensefalonda krus serebrinin orta 1/3'ünü oluşturduktan sonra baziler ponsa gelir ve baziler pontin çekirdekler ile sinaps yapar. Medulla oblongatada kortikospinal lifler beyin sapının ön bölümlerinde toplanır ve medüller piramidleri oluşturur. Bu aksonlar, oliver çekirdekler, arka kolon çekirdekleri ve farklı retiküler çekirdeklere kollateraller verir. Medullaspinal bileşkede, kortikospinal liflerin %85-90'ı orta hattı geçerek çaprazlaşır (lateral kortikospinal traktüs) ve buna motor deküstasyon adı verilir. Çaprazlaşmayan lifler ipsilateral omuriliğin anterior funikulusuna gelerek anterior kortikospinal traktüsleri oluşturur. Lateral kortikospinal lifler ise topografik olarak organizasyonu sürdürür. Frontal loblardan gelen kortikospinal lifler başlıca intermedius bölgede ve ön boynuzda (lamina VII ve IX) sonlanır. Pariyetal korteksten inen lifler ise kordun daha çok arka bölgelerinde ve arka boynuzda sonlanma eğilimindedir (44).

Şekil 1: Kortikospinal yol (77)



2.4.b.Aksiyon Potansiyeli:

Bir nöronun zarı -70 mV'da yaklaşık -40 mV'a kadar depolarize olursa bu nöron bu olaya, zar potansiyelini +20 mV'a kaydırır ve sonra gerisin geri dinlenme düzeyinin de altında kalan -75 mV'a geri döndüren kısa, ani bir iyon akımı ile yanıt verir. Aksiyon potansiyeli denilen bu yanıt nöron aksonlarının bilgiye uzak mesafelere taşımakta kullandığı temel mekanizmadır.

Aksiyon potansiyelinin altında yatan başlıca etmen depolarizasyonun zarı Na^+ 'a daha geçirgen hale getirmesidir. Geçirgenlikte bunun sonucu olarak hücre içine olan Na^+ akışındaki artış zar potansiyelinin depolarize edici yönde (Na^+ 'un denge potansiyeli yönünde) hareket etmesine neden olur. İlk depoelarizasyonun belli bir eşik değerinin üzerinde olması halinde (tipik olarak, 20-30 mV'luk bir depolarizasyon) zar, kararsız, pozitif geri bildirimle sahip bir duruma geçer ve bu yeni durumda Na^+ geçirgenliğinde daha ileri artış olması zarın daha fazla depolarize olmasına neden olur; bu ise daha büyük Na^+ geçirgenliğine , bu ide daha fazla depolarizasyon görülmesine yol açacak ve bu olay sürüp gidecektir. Bu olay dizisinin genel sonucu ise Na^+ geçirgenliğinde hızlı bir artış olması ve zar potansiyelinin normal değeri olan -70 mV 'da +20 mV'a değişmesidir. İlk depolarizasyonun eşik değere erişememesi halinde, zar potansiyeli dinlenme düzeyine geri dönecek ve herhangi bir aksiyon potansiyeli gelişmeyecektir. Na^+ geçirgenliği aksiyon potansiyeli sırasında kazandığı yüksek düzeyde kalmaya devam ederse nöron bu süre içinde depolarize halde kalacaktır. Oysa ilk depolarizasyonu izleyen 0,5 msn'de içinde sodyum iyon inaktivasyonu adı verilen bir mekanizma devreye girer ve Na^+ geçirgenliğini hızla istirahat düzeyine indirir. Aynı anda, zarın depolarizasyonu ile birlikte Na^+ geçirgenliğine göre daha yavaş bir hızda artış gösteren potasyum (K^+) geçirgenliği doruk noktasına ulaşır. İnaktive edilmeyen potasyum iyonu geçirgenliği nöronun repolarizasyonu ile yavaşça azalır ve aksiyon potansiyelinin bittiği yerde hafif bir hiperpolarizasyon dönemine neden olur. Elde kalan K^+ geçirgenliği ek olarak, nöronu kısa bir refrakter evre boyunca uyarılmaz hale getirmek için halen sürmekte olan Na^+ inaktivasyonu ile birlikte çalışır.

2.5.c. Kimyasal Sinaptik iletim:

Kimyasal sinaptik iletim üç basamakla gerçekleşir. (1) Bir aksiyon potansiyelinin gelmesine yanıt olarak transmitter maddenin salınması; (2) bu transmitterin postsinaptik zarın iyon geçirgenliklerinde yaptığı değişiklik ; (3) transmitterin sinaptik yarığında uzaklaştırılması. İkinci basamakta oluşturulan geçirgenlik değişikliklerinin tipine bağımlı olarak sinaptik etkinliği, postsinaptik hücre üzerine eksitatuar veya inhibitör bir etki gösterebilir (41,45).

Transmitterin etkisiyle meydana gelen akım akışının yönü hangi iyon geçirgenliklerinin değişmiş olduğuna bağımlıdır. Bir eksitatör sinaps transmite, postsinaptik zarın sodyum (Na^+) ve potasyum (K^+) iyonlarına karşı geçirgenliğinde bir artışa neden olur. Bunların nöron zarındaki ilgili konsantrasyon gradyentleri nedeniyle Na^+ postsinaptik hücre içine girme eğilimi gösterirken K^+ dışarı çıkma eğilimi gösterir. Nöronal sitoplazmanın eksi potansiyeli artı iyonların içeri akışına yardım ederken dışarı akışını geciktirir ve bu yüzden, Na^+ içeri akışının birleşik elektrokimyasal gücü K^+ dışı akışınındakini büyük ölçüde aşar. Postsinaptik zarda esas iyonik hareket Na^+ içeri akışıdır ve bunun sonucunda oluşan akım akışı postsinaptik hücre zarı potansiyelinde depolarize edici yönde sapmaya neden olur. Eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP) olarak adlandırılan bu depolarize edici potansiyel değişikliği postsinaptik hücreyi aksiyon potansiyelinin başlayacağı eşiğe yaklaştırır (46,47).

Bastırıcı (inhibitör) sinapsta transmitterin etkisi postsinaptik zarın K^+ ve Cl^- iyonlarına olan geçirgenliğinde bir artış yapıp Na^+ 'a dokunmamaktadır. Cl^- nöron zarı üzerinde hemen hemen elektrokimyasal denge halinde bulunduğu için ana iyon hareketi K^+ 'un hücre dışına

akışıdır. Bunun sonucu oluşan akım akışı, eksitator sinaptaki akım akışının tersi yöndedir ve postsinaptik hücre zarı potansiyelinde hiperpolarizan yönde bir kaymaya neden olur. İnhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) denilen bu hiperpolarizan potansiyel değişlik zar potansiyelini aksiyon potansiyelini başlatacak eşikten uzaklaştırır. Postsinaptik zarın artmış iyonik geçirgenlik, aynı anda meydana gelmiş herhangi bir zar depolarizasyonunu silme eğilimi göstererek inhibitör etkiye de katkıda bulunur(46).

2.5.d. Sinaptik İnhibitör Mekanizmalar:

Eksitator bir sinaptik girdisine yanıt olarak nöronal aksonal aksiyon potansiyellerin boşalması iki ayrı tür inhibitör mekanizma ile önlenebilir veya azaltılabilir. Postsinaptik inhibisyon adlı bir mekanizma uyarılabilirliği azaltmak üzere doğrudan hedef nöron üzerine etki yapar. Presinaptik inhibisyon adlı diğer mekanizma, hedef nöronun eksitator güçlerini azaltmak üzere gelen eksitator liflerin terminaleri üzerine etki gösterir (46) .

Postsinaptik inhibisyon inhibitör aksosomatik veya aksodendritik sinapslar tarafından meydana getirilmekte olup bu sinapsların etkileşmesi hedef nöron zarının potasyum ve klorür iyonlarına olan geçirgenliğinin arttırmaktadır. Bu tür sinapslar tek başlarına etkinleştiklerinde hedef nöronda hiperpolarizan inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) neden olurlar. İnhibitör sinapsların etkinleşmesi eksitator sinapsların etkileşmesinden önce gerçekleşirse eksitator depolarizasyon iki yoldan azaltılmış olur. İlk olarak eksitator transmitter salınması ile uyarılan eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP) , IPSP sonucu daha önceden hiperpolarize olmuş bir zar üzerinde göreve başlar. İkinci olarak, inhibitör transmitter etkisinin neden olduğu zar iletkenliğindeki artış net transmembran direncinin azaltır ve bu nedenle zardan çok daha büyük oranda bir eksitator sinaps akımı akabilir. Zar kondansatörünü yüklemek için kullanabilecek akım miktarı azalmıştır ve dolayısı ile EPSP'nin boyutu azalır. Önceden hiperpolarize olmuş bir zara daha küçük bir EPSP'nin etki yapması ise eksitator sinaps girdisinin yaptığı eksitasyonda bir azalma ile sonuçlanır (46).

Presinaptik inhibisyona eksitatör liflerin terminalleri üzerinde sonlanan aksoaksonik sinapslar aracılık eder. Bu sinapsların etkinleşmesinin hedef nöron üzerine doğrudan bir etkisi yoksa da bu olay eksitatör sinapsların bu nöronu depolarize edebilme becerilerinde bir azalmaya neden olur. Eksitatör sinaps etkiliğindeki bu azalmadan sorumlu mekanizma henüz tam olarak tanımlanmamış ise de yapılan deneyler eksitatör terminallerde görece uzun süre devam eden depolarizasyonun bulunduğunu göstermektedir (46).

2.5.e. Eksitatör ve İnhibitör Nörotransmitterler

Glutamat :

Glutamat beynin tüm sinapslarında %90'ında bulunur ve temel uyarıcı (eksitatör) nörotransmitterdir. Esansiyel olmayan bir aminoasittir. Kan beyin engelinin geçemez, nöronların hücre metabolizmasının bir parçası olarak glukozdan sentezlenir. Sinaptik aralığa salınan glutamatın büyük bölümü astrositlerdeki glutamat taşıyıcıları (GLUT) tarafından, daha küçük bir bölümü sinaps sonrası ve öncesi nöronda yeralan GLUT tarafından, bir kısmı da difüzyonla sinaptik aralıkla temizlenir. Glutamin aktif bir taşıma süreciyle nöronlara aktarılır, glutaminaz enzimi tarafından tekrar glutama çevrilerek keseciklerde depolanır (48, 49,50).

Glutamatın iyon kanalı içeren ve G proteinin bağlantılı olmak üzere iki reseptör ailesi vardır. İyon kanalı içeren reseptörleri i seçici olarak bağladıkları agonistlere göre alfa-amino-3-hidroksi-5-metil-4-isoksazolepropionik asit (AMPA) , kainat ve N-metil D-aspartat (NMDA) olarak adlandırılırlar. G proteinine bağlantılı reseptör ailesine metabotropik reseptör adı verilir. Glutamatı iyon kanalı içeren reseptörleri hızlı iletimden sorumludurlar. AMPA en yaygın bulunan türüdür. Sodyuma ve bazı alt tipleri kalsiyuma geçirgendir. NMDA reseptörleri sıklıkla AMPA reseptörleri ile bir arada bulunur. Kainat reseptörleri ise beyinde daha seyrek bulunan tiptir. AMPA reseptörleri GluR1, GluR2, GluR3 ve GluR4 olmak üzere dört protein alt birimin kombinasyonları ile ortaya çıkar. Kainat reseptörleri GluR5-GluR7 ve KA1 ve KA2 alt biri proteinlerinin bir araya gelmesi ile oluşur. NMDA reseptörleri NR1 ve NR2 alt birimlerinden oluşur (48,49,50,51).

GABA:

GABA beyindeki temel inhibitör nörotransmitterdir. GABA hem projeksiyon nöronlarında hemde yerel ara nöronlarda bulunur. Gultamattan, glutamik asit dekaboksiklaz (GAD) enzimi aracılığıyla sentezlenir. Salıverilen GABA'nın etkisi temel olarak hem nöron hem de astrositlerde bulunan GABA taşıyıcısı (GAT) tarafından sonlandırılır. GAT sadece GABA'erjik nöronlarda değil, GABA'erjik olmayan nöronlarda da bulunur. Astrositler ve sinaps sonrası nöronlar tarafından sinaptik aralıktan uzaklaştırılan GABA'nın yeni bir eksositotik salınım döngüsü içine katılamıyacağından, kaybedilen GABA'nın yeniden sentezlenerek yerine konulması gerekir (49,50,51).

GABA'nın iyon kanalı içeren GABA A ve GABA C reseptörleri ve G proteinine bağlantılı GABA B reseptörleri vardır. GABA'nın GABA A ve GABA C reseptörüne bağlanmasıyla klor hücre içine girer ve hiperpolarizasyona, dolayısıyla nöronun daha güç uyarılmasına yol açar. GABA A reseptörünün üzerinde benzodiazepin, barbitürat ve steroidler için bağlanma yerleri vardır. Anksiyolitik ve sedatif etkili bu maddeler klor kanalının açılma sıklığı ve/veya süresini artırarak etki ederler. GABA A reseptörü beş alt birimden oluşur. Bu alt birimlerin de yedi farklı sınıfı ve her bir sınıfın da çok sayıda izoformu ile günümüze kadar toplam 18 alt birim belirlenmiştir. Bu nedenle beyinde GABA A reseptörlerinin yapısal olarak farklı onlarca alt türü vardır. Bu alt türlerin anatomik dağılımları ve ilaçlara afiniteleri değişikli gösterir(52).

GABA B reseptörleri Gi proteinine bağlantılı çalışır ve adenil siklazı inhibe eder. İki major GABA B alt birimim (R1a ve R1b) klonlanmış ve yeni bir GABAB alt birimi tespit edilmiştir. Sinaps öncesi GABA B reseptörleri otoreseptör olarak iş görür, kalsiyum kanallarını kapatarak transmitter salınımını azaltır. Sinaps sonrası GABA B reseptörleri ise G-proteinleri aracılığıyla potasyum kanallarına bağlıdır ve ligandın reseptöre bağlanmasıyla potasyum kanalları açılır ve geç inhibitör postsinaptik potansiyeller oluşur. GABA C reseptörleri beyinde GABA A reseptörleri kadar büyük miktarlarda ve yaygın olarak bulunmamaktadır(48,49,50,52).

Glisin:

Ağırlıklı olarak omurilikte, medullada ve retinada bulunan inhibitör bir nörotransmitterdir. Sinaptik aralıktaki etkisi glisin taşıyıcısı(GLYT) ile sonlandırılır. Günümüze kadar iki GLYT proteini tespit edilmiştir. Bunlardan ilki GLYT1 bir glial taşıyıcı iken, GLYT2 glisinerjik sinaps öncesi nöronlarda bulunur. Glisin reseptörü beş alt birimden oluşur ve klor kanalı içerir. Striknin, reseptörün bir alt ünitesine bağlanarak klor iletkenliğini azaltır. Glisin, omirilik ve beyin sapındaki ana inhibitör nörotransmitter olmasının yanı sıra NMDA reseptörlerini de modüle eder. Beyinde NMDA reseptörü glutamattan farklı bir bölgeye bağlanarak reseptöre bağlı iyon kanalının açılma sıklığını artırır (ko-agonist), dolayısıyla uyarıcı etkili bir amino grup asit çalışır. Bu etkiyi NMDA reseptörlerinin desensitizasyonunu engelleyerek yaptığı düşünülmektedir (48,49,51).

2.6. TRANSKRANİAL MAGNETİK STİMÜLASYON

2.6.a. Transkranial Manyetik Stimülasyon Tarihçesi ve Fizyolojisi

Elektromanyetik indüksiyon 1831 yılında Michael Faraday tarafından ilk olarak yapılmıştır(39) .1851 yılında Turck'ün hemiplejik bir hastada yaptığı çalışmadan sonra motorkorteksin beden yarısı ile olan çapraz ilişkisi biliniyordu. Fritsch ve Hitzig 1870'de köpeklerde, Ferrier 1875'de maymunlarda motor korteksi transkutanöz yolla galvanik akım ile uyararak karşı taraf ekstremitede kas yanıtı elde etmişlerdir. 1874'de Dr. Bartholow kafa derisi ve kraniumu kanser nedeni ile erozyona uğramış serebral korteksi açıkta kalmış bir hastanın beynini faradik stimülasyon ile uyarmış karşı taraf kol ve bacak hareketi ve başın o tarafa döndüğünü rapor etmiştir (40) . 1890'da Horsley presentral motor korteksteki somatotropik örnekleme için maymun korteksi üzerindeki fizyolojik uyarmı çalışmaları ile daha ileri götürmüştür (41) .

1875 yılında Hughling Jackson epileptik hastalardaki gözlemlerine dayanarak beyinde motor kortekste somatotropik kortikal lokalizasyonun varlığını ve intrinsek nöronal elektrik boşalımı ile karşı taraf vücut yarısında topografik sıralı kasılmaların oluştuğunu gözlemlemiştir, bu klasik nöroloji literatüründe 'Jacksonien March' olarak bilinmektedir (41).

1896'da d'Arsonval 42 Hz'lik magnetik akım içinde dönen bir sarmalın içine başın yerleştirilmesi ile fosfen (şıktatılması şeklinde algılama) ve vertigo geliştiğini tespit etmiş; 1910'da Thompson, 1911'de Dunlop, 1914'de Magnusson ve Stevens tarafından bu desteklenmiştir (41).

1937 yılından itibaren Penfield ve arkadaşları beyin operasyonları sırasında ard arda uyarımlarla ve hastalarla sözel iletişim kurarak açıkta olan sensorimotor korteksi uyararak elde ettikleri gözlemleri bildirerek motor homonkulus dediğimiz somatotropik gözlemi net olarak belirlemişlerdir (41) .

Patton ve Amassian 1954'te kedi ve maymunlarda ilk kez motor korteksin uyarılması ile bulber piramis ve servikal medulla spinalisten motor uyandırılmış potansiyelleri kaydetmişler ve D dalgasını (direkt dalga) tanımlamışlardır. Gualtierotti ve Peterson maymun ve insanlarda saçlı deri üzerinde repetitif elektrik uyarıları vererek motor korteksi uyarılmışlar, ancak işlem çok ağrılı olduğu için klinik olarak kullanılamamıştır (41,42) .

1975'de Miller-Brown ve arkadaşları nöroşirürjikal girişimler sırasında açık motor korteksi elektriksel olarak uyarılmış ve el kaslarında kas aksiyon potansiyellerini yazdırmışlar ve böylece insana ilk kez motor uyandırılmış, potansiyeller elektrofizyolojik olarak kaydedilmiştir (41)

Klinik kullanımda gerçek anlamda ilk kez, 1980 yılında Merton ve Morton 2000 voltluk kısa süreli elektrik uyarısı veren kondansatör ile motor korteksi transkutanöz olarak uyarılmışlar ve ekstremiteler kaslarından eş zamanlı olarak EMG kayıtları elde etmişlerdir. Aynı yöntemle oksipital bölgenin uyarılması ile, uygulanan kişide fosfen elde edilmiştir. Uygulanan transkranyal elektrik stimülasyonun ağrılı olması nedeniyle yöntemin geliştirilmesine yönelik çalışmalara ağırlık verilmiştir. 1985 yılında Barker ve arkadaşları tek bir pulse haline getirilmiş magnetik alan uyarımını coil (halka) şeklinde bir elektrot ile saçlı deriye vermişler ve ekstremiteler kaslarından motor uyandırılmış potansiyel elde etmişler, böylece kortikal fizyolojinin araştırılması için noninvazif bir yöntem olarak kullanılmaya başlanmıştır.

Magnetik stimülasyonla ilk ayrıntılı çalışma 1987 yılında Barker ve arkadaşları tarafından Multipl skleroz ve motor nöron hastalığı olanlarda yapılmıştır. Günümüzde klinik olarak transkranyal magnetik stimülasyon multipl skleroz, amyotrofik lateral skleroz, dejeneratif ataksik hastalıklar, radikülopati ve myelopati klinik tanıyı desteklemek amacıyla ve spinal kord cerrahisi sırasında kortikospinal traktın monitörizasyonu için kullanılmaktadır .(41)



Resim 1: İlk klinik manyetik stimulator, yaratıcısı Barker tarafından Kullanılmaktayken (76).

Kortikal uyarımın temel fizyolojisinde, magnetik stimülasyon ile motor korteksin uyarılması ile ipsilateral bulber piramis veya kontrlateral kortikospinal traktustan kayıtlama yapıldığı zaman; bir tek uyarı ile birden fazla ardışık dalganın ortaya çıktığı tespit edilmiştir. Bu ardışık dalga dizisi milisaniye kadar sürer. İlk dalga D dalgasıdır (direkt dalga). D dalgasının latansı herhangi bir sinapsa mücadele etmeyecek kadar kısadır ve korteks ablasyonundan sonra ak madde uyarımı ile yine elde edilebilir. Hücre içinden yapılan kayıtlar D dalgasının direkt olarak piramidal hücre aksonunun spike tetikleme zonu veya birinci ranvier düğümü ya da daha derin ranvier düğümlerinin uyarılması ile oluştuğunu düşündürmektedir. D dalgasından ortalama 1.5-2 milisaniye sonra oluşan dalgalara I dalgaları (indirekt dalga) adı verilir. I dalgaları korteks ablasyonundan sonra kaybolur, I dalgaları için sağlam korteks gerekliliği, bu dalgaların transsinaptik olarak geliştiğini düşündürmektedir (41).

Genel anestezi ve motor korteksin soğutulması da I dalgalarının kaybolmasına sebep olurken, D dalgası etkilenmemektedir (54,41). Transsinaptik aracılı oluşan I dalgalarının başlıca kaynağını oluşturan projeksiyon sistemleri; özellikle presentral ve premotor korteksten yayılan vertikal seyirli kortiko-kortikal projeksiyonlar ve V. Tabakada lokalize tanjansiyel (paralel) seyirli intrinsek presinaptik liflerdir.

I dalgalarının temelini, bir dizi sentripedal yönelimli eksitatör internöronun uyarılmasının oluşturduğu düşünülmektedir. Bu kortikal eksitatör internöron zincir sisteminin uyarımı sonucu piramidal nöronlarda eksitatör postsinaptik potansiyel (EPSP)'ler ve bunların ardışık sinaptik eksitasyonu ile I dalgaları oluşurak D dalgasının hemen ardından kortikospinal hızlı nöronal liflerde ardışık depolarizasyon dalgaları dizisi halinde spinal motor nöronlara uzanır. Ardısıra gelen I dalgaları arasındaki sürenin sinaptik gecikme ile ilgili olduğu düşünülürken, D ve I dalgaları hızlı kortikospinal traktus ile iletildiği için, aralarındaki temporal dispersiyonun çok az olduğuna inanılmaktadır

Anodal uyarı katodal uyarı ile kıyaslandığında insanlarda motor uyarılmış potansiyel (MEP) yanıtlarının ve maymunlarda D ve I dalgalarının oluşturulmasında daha etkilidir. Çünkü anodal uyarım; kortekste en yüzeysel dentritlerde daha çok hiperpolarizasyona neden olur, aynı zamanda daha derin yerleşimli piramidal hücrelerin spike tetikleme bölgesinde veya I. Ranvier nodlarında depolarizasyona neden olur. Bu durum önce D dalgasının oluşmasına sebep olurken, I dalgaları vertikal yönelimli kortikokortikal projeksiyonlardaki aktivite ile meydana gelir. Katodal uyarım, kortikal motor nöronları sadece transsinaptik olarak aktive ettiği için ilk olarak I dalgaları oluşur. Serebral korteksin magnetik sarmal ile ışınal düzlemde uyarımı, tanjansiyel yönelimli elektrik alanı meydana getirir ve derin tanjansiyel yapıları aktive eder ve böylece öncelikli olarak I dalgaları uyarılırken, elektrik uyarım ile önce D dalgası uyarılır.

Bu nedenle; magnetik stimülasyon ile motor korteksin el ile ilgili bölgesi uyarıldığında oluşan motor aksiyon potansiyel latansı, transkutanöz elektrik stimülasyonu ile elde edilen motor

aksiyon potansiyel latansından 2 milisaniye daha uzundur ve latans farkı D ve ilk I dalgası arasındaki süre ile uyumludur. Fakat daha yüksek bir uyarı ile motor uyarılmış potansiyel latansı kısalabilir. Normalde elektrik uyarısı korteks yüzeyinde tüm yönlere paralel ve ışınal olarak devam eden akıma neden olur ve piramidal hücreleri doğrudan etkileyebilir, ancak magnetik stimülasyon sadece beyin yüzeyine paralel akım oluşturabilmekte ve horizontal seyirli internöronları kolaylıkla uyarabilmektedir. Sonuç olarak vertikal seyirli nöronları magnetik stimülasyon ile uyarabilmek için elektriksel uyarıdan daha yüksek şiddette uyarı gerekir.

Kol ve bacak kaslarına giden erken latanslı motor uyarılmış potansiyellerin, piramidal traktusun en geniş çaplı ve en hızlı ileten liflerinin ardışık depolarizasyonu sonucu ortaya çıktığı kabul gören bir görüştür. Bu hızlı ileten lifler miyelinli piramidal aksonların sadece %2'sini oluşturur, piramidal traktus liflerinin çoğunluğu ise çok daha küçük çaplı ve yavaş iletim özelliği taşıyan liflerdir spinal motor nöronların monosinaptik veya oligosinaptik olarak eksite olması için kortikal stimülasyon ile ardışık D ve I dalgalarının veya multipl I dalgalarının oluşması gereklidir. Bazı motor nöronlar tek bir kortikal uyarı ile eksite olmazlar fakat bu motor nöronlarda EPSP'ler meydana gelir. Eğer kasa hafif bir kasılma yaptırılırsa ilgili motor nöronlarda eksitabilite eşiği düşer ve kortikal stimulus ile gelen tek bir D dalgası bile alfa motor nöronunda depolarizasyon ve impuls gelişimine sebep olur; yani kas fasilite olur.

Özetle, kas kasılması ile motor uyarılmış potansiyelin latansının kısılması ve amplitüdünün artışı aynı motor nöron gurubunun önceki kortikal stimulus ile oluşan EPSP'lerin oluşması ancak henüz depolarizasyon eşiğine ulaşmamış olması, kas kasılması ile eklenecek diğer EPSP'lerin aynı motor nöron gurubunu daha iyi eksite etmesi ile açıklanabilir (41). Kas kasılması ile MEP yanıtı latansının kısılması ile ilgili bir başka düşünce ise şöyle özetlenebilir: hızlı kortikomotor nöronal bağlantı, direkt olarak motor nörona monosinaptik veya oligosinaptik bağlantı şeklinde olabilir. İstirahatte ve eşikte oligosinaptik bağlantı aktive olur, ancak eşik üstü uyarımlar ve kas kasılması ile beraber monosinaptik bağlantı öncelikle aktive olur ve MEP latansı kısa hale gelir. Tanımlanan bu kas fasilitasyonu kişinin manevrayı düşünmesi veya karşı

ekstremitiyi hareket ettirmesi ile de gözlenir ancak hedef kasın kasılmasında daha belirgindir. Servikal kök uyarımı ile ise bu kas fasilitasyonu meydana gelmemektedir, bu durum MEP'ün

başlıca fasilite olduğu yerin spinal internöron veya motor nöron düzeyinde olduğunu düşündürmektedir.

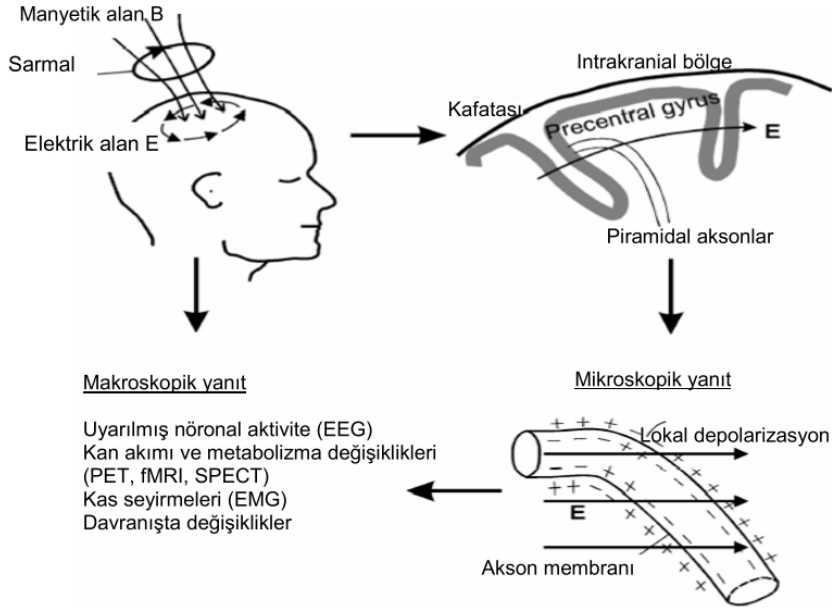
Transkranyal magnetik stimülasyon inhibitör internöron devrelerini de uyarır. İnhibisyon; uyarılan kortikospinal liflerin inhibitör kollaterallerine ve lokal inhibitör internöron devrelerine bağlıdır. Bu inhibitör etkinin istemli kası ile azaldığı gösterilmiştir.

Maksimal sayılabilecek bir kortikal uyarım ile distal el kaslarında 20 msn, bacakta tibialis anterior kasında yaklaşık 30 msn de MEP yanıtları elde edilmektedir. Kolda proksimal kaslara doğru kayıtlama yapıldıkça yanıtların latansı, mesafeye bağlı olarak kısalmaktadır. Yine kortikal MEP yanıtlarının amplitüdü distal el kaslarında proksimal kaslara göre daha yüksek bulunmaktadır ve eşikleri daha düşüktür. Bu durum distal el kaslarının motor kortekste daha geniş nöronal temsiliyeti olması ile ilişkilidir (41).

Magnetik stimülasyon tekniği, transkranyal kortikal stimülasyonun yanısıra kök ve periferik sinir uyarımı amacıyla da kullanılabilir. Transkranyal magnetik stimülasyon için geliştirilen sarmalların vertebral kolon üzerinde servikal ve lomber düzeyde orta hatta yakın bir lokalizasyona yerleştirilerek stimülus uygulanması ile üst veya alt ekstremitelere ilgili kaslarında yanıt elde edilebilir (41).

Magnetik stimülasyon amacı ile kullanılan sistemler, yüksek voltajlı (400V 3kV'dan daha fazla) bir kapasitör ile 10-20 katlı bobinden (sarmal) oluşur. Kapasitör, bobin ile boşalır bu arada tek bir pulse halinde 150-160 milisaniye sürede tepe değere ulaşacak şekilde, 1-10 tesla değerinde magnetik bir alan oluşur. Bu yöntemle sinir dokusu magnetik alan tarafından değil magnetik alanın indüklediği akım tarafından uyarılır. Bu akım, bobin düzlemine paralel ik

bobin akımına ters yöndedir. Magnetik stimülatörle monofazik ve bifazik olmak üzere iki çeşit akım oluştururlar. Monofazik uyarılar tek tarafı uyarmaya daha uygunken, bifazik uyarılar iki tarafıda uyarabilir. Magnetik stimülasyon sırasında sarmalın hangi yüzünün kullanıldığı önemlidir. Sarmal verteks üzerine yerleştirilip üstten bakıldığında akım yönü saat yönünde ise indüklenen akım saat yönünün tersinde oluşur.



Şekil 2: Transkranyal manyetik uyarımın (TMU) prensipleri. Sarmaldaki akım beyinde elektrik akım (E) indükleyen bir manyetik alan (B) yaratır. Sağ üstteki çizim motor korteks uyarımını ve piramidal aksonların uzanımını anlatmaktadır. Mikroskopik düzeyde E, transmembran potansiyelini etkiler ve böylece lokal membranda depolarizasyona ve nöral aktivasyona yol açar

Böylece sağ hemisferi uyarmak için sarmalı saat yönünün tersi istikamette yerleştirmek gerekirken, sol hemisferi uyarmak için saat yönünde yerleştirilmelidir. Magnetik stimülatörlerde dairesel veya 8 şeklinde sarmallar kullanılır.

Büyük çaplı dairesel sarmallar ile daha geniş ve derin yapılar rahatlıkla uyarılabilirken fokal yapılar iyi uyarılamaz. Küçük dairesel ve 8 şeklindeki sarmallar ile fokal uyarı oluşturmak ise daha kolaydır (41).

2.6.b. TMS ve Epilepsi

Epilepside TMS konuşma işlevinin lokalizasyonu ve lateralizasyonu, kortikal uyarm eşiğinin saptanması, epileptik fokusun lokalizasyonu, antikonvülsiv ilaçlarının etkilerinin araştırılmasında kullanılmıştır. Bazı çalışmalarda çelişkili sonuçlar olsada, genel kabul gören noktalarda olmuştur. TMS ile epileptik hastalarda epileptik nöbet görülme oranı %5'den düşük olduğu bildirilmiştir. 5-30/sn frekanslı ardışık uyarm dizileri normal bir bireyde nöbete neden olabilir. Epileptiklerde nöbet oluşmasında temporal lob kompleks parsiyel nöbetlerin devamlı epileptiform aktivite içinde bulunması, epileptik nöbete yakın bir zamanda TMS yapılması, epileptik fokusun tam üzerine uyarm yapılması, antiepileptik ilaçların serum düzeyinin normalin altında olması, TMS öncesinde devamlı epileptik aktivitenin olması yer alır. Cantello ve ark. ise hem tek hem de çift stimülasyon uygulayarak yaptıkları çalışmada TMS uygulandıktan hemen sonra ve 2 ile 28 ay arasında değişen izleme periyodu sırasında hiçbir hastalarında nöbet gözlememişler; EEG'lerinin rutin incelemeleri ve spektral analizinde bir değişiklik bulmamışlardır. Akamatsu ve ark.'nın hayvan deneyi modelinde pentylenetetrazol ile status

epileptikus oluşturulan rastlarda rTMS ile birlikte nöbet oluşumunda azalma ve antiepileptik etki saptanmışlardır. (62) . Ebert ve Zieman'ın hayvan deneyinde 2 haftalık rTMS uygulamasında kısa sürede nöbet eşiğinde yükselme saptamışlar, uzun vadede aynı etkiyi gösterememişlerdir. (63) .

Tergau ve ark.2'nin ilaca direçli parsiyel epilepsili 9 hastada (2 temporal, 7 temporal dışı) 5 gün boyunca 0,33 Hz ve 500 atımlık TMS uygulaması sonrası haftalık nöbet sıklığında başlangıca göre % 38 azalma saptanmış, ancak 6-8 hafta sonra nöbet sıklığı başlangıç seviyesine dönmüştür. Misawa ve ark. 2005 yılında kortikal displaziye bağlı epilepsia parsiyalis kontinu (EPK) olan 31 yaşında hastaya TMS uygulaması ile ilgili olgu rapor etmişlerdir. . Sol el motor alanına 100 stimulusluk , % 90 MT ile TMS uygulamasında 2 aylık sürede sağ üst ekstremideki EPK'da dramatik bir iyileşme gözlemlenmiştir.(64). 2003 yılında Tergau ve ark. 17 dirençli epilepsi hastası üzerinde yaptıkları çalışmada rTMS'nin antiepileptik etkisini gösteren bir çalışma yayınlamışlardır (65). Çalışmada rTMS uygulanarak yapılan çeşitli çalışmalarda da jeneralize nöbetlerin ortaya çıkmayıp nadiren basit parsiyel nöbetlerin gözlemlendiği ve epileptik hastalarda rTMS'nin epileptik odağı aktive etme olasılığının hiperventilasyondan yüksek olmadığı ileri sürülmüştür.

TMS ile çeşitli epileptik sendromlarda azalmış kortikal inhibisyon ve artmış fasilitasyon gösterilmiştir. Çalışmalar epileptik sendromların antiepileptik tedavisin izlenmesinde TMS'nin güvenilir bir yöntem olduğundan bahsetmektedir (44).

2.6.c. Transkranyal Magnetik Stimülasyon İle İlgili Ölçümler ve Teknikler:

Motor Eşik (Motor Threshold; MT); Ardışık 10 ila 20 denemenin % 50'sinde, tamamen gevşemiş hedef kasta tekrarlanabilen MEP'ler ($> 50 \mu\text{V}$) oluşturan en düşük şiddetteki TMS uyarısı, istirahat motor eşik (Resting Motor Threshold; RMT) olarak tanımlanır ve maksimum stimulatör çıktısının yüzde değeri olarak ifade edilir. Kas orta derecede kasılı haldeyken ölçülen değer ise aktif motor eşik (Active Motor Threshold; AMT) olarak tanımlanır (50). AMT, RMT'den daha küçük bir değerdir. MT'nin intrakortikal GABA-erjik ve glutamaterjik sinaptik aktiviteyi değiştiren ilaçlardan etkilenmediğini, ancak voltaj kapılı membran kanallarını etkileyen ilaçlar ile (özellikle sodyum kanalları) değiştiğini göstermektedir son zamanlarda yapılan çalışmalar (55). Diğer nörotransmitter ve nöromodülatör sistemlerin (Dopamin; DA, Serotonin; 5-HT, Norepinefrin; NE, Asetilkolin; ACh) ilaçlarla akut tedavilerin de, MT üzerinde herhangi bir etkisi olmadığı gösterilmiştir (56). Bu da motor eşik, temelde iyon kanal iletimine bağlı olan "nöral membran uyarılabilirliği"ni gösterdiği düşündürmektedir (57).

Motor Uyarılmış Potansiyel (MEP; Motor Evoked Potential, MEP) Büyüklüğü; TMS ile motor korteksin uyarılması sonucu, kontralateral kaslarda oluşan EMG yanıtları MEP olarak adlandırılır. MEP büyüklüğü (amplitüd) genellikle, aynı kasa denk gelen periferik sinirin supramaksimal elektrik uyarımı ile oluşan M dalgasının maksimum büyüklüğünün bir yüzdesi olarak ifade edilir. MEP büyüklüğü bu nedenle kortikal veya spinal eksitabilite arasında ayırım yapamaz. Ancak AMT (istemli kasılmayla), motor imgelem ve periferik afferent uyarımla MEP büyüklüğü değişebilir ve böylece kortikal eksitabiliteyi yansıtabilir. Nörotransmitter (Glutamat, GABA) ve nöromodülatörlerdeki (dopamin, noradrenalin, asetilkolin, serotonin) değişiklikler, özellikle yüksek uyarım şiddetinde MEP büyüklüğünü etkilemektedir (41,52)

Kortikal Sessiz Periyot; Kortikal sessiz periyot (CSP), orta dereceli sürekli kası halinde motor korteksin transkranyal magnetik stimülasyon ile uyarımı sonrası EMG aktivitesinin geçici olarak kısmi veya tam baskılandığı süredir . Korteksin inhibitör fonksiyonunu yansıtır. Transkranyal magnetik stimülasyon ile motor cevap alamadığımız zayıf uyarılar, EMG aktivitesini baskılayabilir, bu da bize inhibitör etki için gerekli motor eşik için gerekli olan motor eşikten daha düşük olduğunu göstermektedir. Transkranyal magnetik stimülasyon ile uyarılmış CSP'te spinal inhibitör mekanizmalar (Renshaw inhibisyon gibi) sadece ilk 50-60 milisaniye ile ilişkilidir, geri kalan kısım kortikal inhibitör etkilere bağlıdır . Bu inhibitör cevabı veren nöronlar topografik olarak kortikospinal nöronlara yakındırlar ve nörotransmitter olarak GABA'yı kullanırlar (41). CSP süresi, belli bir değere kadar uyarı şiddeti arttırıldıkça artar fakat plato değerine ulaştıktan sonra uyarı şiddetini daha fazla arttırmak CSP süresini değiştirmez (41) .

Çift Uyarı İle Kortikal Stimülasyon; Çift stimulus TMU insan motor korteksindeki inhibitor ve eksitator intrakortikal devreleri test etmede ve motor kortikal outputun modülasyonundaki rollerinin saptanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. İyileşme döneminde intrakortikal inhibisyon (ICI) / intrakortikal fasilitasyon (ICF) dalgalarındaki değişiklikler ve insan motor korteksinin plastisitesi arasındaki ilişki farklı fizyolojik ve patolojik durumlarda araştırılmıştır. (41,54)

İki transkranyal magnetik uyarıcının aynı uyarıcı sarmala bağlanması ile uygulanan bir yöntemdir. Her iki uyarıcının şiddetine, kas aktivitesine ve uyarılar arası süreye bağlı olarak değişen yanıtlar alınır. Bu yöntemle intrakortikal inhibitör ve eksitator mekanizmalar değerlendirilebilir (41,54) .

Kısa ve Uzun Süreli İtrakortikal İnhibisyon (Short and Long Intracortical Inhibition; SICI, LICI); Kısa süreli intrakortikal inhibisyon (SICI), çift vuru (paired pulse) TMS protokolü ile ölçülür. Bu teknikte, kendisi bir MEP oluşturmayacak şiddette olan eşik altı bir uyarıyı (koşullu

uyarı), kısa süreli bir ara (yaklaşık 2 – 5 msn) sonrası diğer bir eşik üstü test uyarı izler. Bu durumda eşik üstü uyarının tek başına oluşturacağı MEP büyüklüğünden daha küçük bir MEP oluşur. MEP değerindeki maksimum düşüş, koşullu uyarının RMT'nin % 70 - % 90'ı arasındaki şiddetlerinde gözlenir . İlk verilen koşullu uyarının, düşük eşikli kortikal inhibitör devreleri uyarıp kortikospinal nöronlar üzerinde inhibitör postsinaptik potansiyeller (IPSP) oluşturduğu ve böylece ikinci eşik üstü uyarının indüklediği eksitator postsinaptik potansiyellerin (EPSP) oluşturduğu aksiyon potansiyellerini inhibe ettiği düşünülmektedir (58,59,60).

Yapılan çalışmalarda SICI'nın GABA, dopamin noradrenalin ve serotonin düzeylerinde değişiklik yapan ilaçlardan etkilendiği gösterilmiştir (61). Çok kısa ISI değerlerinde oluşan SICI'nın aksonal dirençlilik ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş olmasına rağmen farklı TS şiddetlerinin ve istemli kontraksiyonun etkisi bu mekanizmaların SICI için yeterli olmadığını, kısa ISI değerlerinde SICF (kısa süreli inrtakortikal fasilitasyon) olabileceği gösterilmiştir. SICI istemli kas kontraksiyonu ile azalır. İstenilen hareketin oluşturulması için inhibisyonun azalması ve eksitator mekanizmaların devreye girmesi ile açıklanabilir. SICI kompleks bir fenomendir ve farklı inhibitör döngüler bu kompleksitede rol oynuyor olabilir. Ayrıca eksitator ve inhibitör döngüler arasındaki dengeninde SICI mekanizmalarında etkisi olabilir. Positron emission tomography (PET) çalışmaları, motor kortekste SICI miktarı ile beyin kan akımı arasında korelasyon olduğunu göstermiştir ve bu da SICI da sinaptik aktivasyonun oluştuğunun bir göstergesi olabilir

Uzun süreli intrakortikal inhibisyon (LICI) da çift vuru TMS tekniğiyle ölçülen bir parametredir. Bu ölçümde iki eşik üstü uyarı kullanılır, yani hem koşullu hem de test uyarı eşik üstüdür. LICI'nın süresi ve büyüklüğü bu iki uyarının şiddetiyle değişir. Sağlıklı bireylerde yapılan çalışmalarda LICI'nın, uyarıların yaklaşık 1 mV MEP oluşturacak şiddette ayarlandığında tipik olarak 50 – 200 msn uyarı aralıklarında oluştuğu gözlenmiştir. Bu da LICI'nın daha uzun süreli bir inhibisyon olup, fizyolojisinin SICI'dan farklı olduğunu ve daha çok SP ile benzeştiğini göstermektedir. Buna göre LICI'yı, GABA-B reseptörlerinin aktivasyonu

ile oluşan yavaş IPSP'lerin oluşturduğu düşünülmektedir. Tersine SICI ise daha çok GABA-A reseptörleri ile ilişkilidir. LICI ve SICI'ya aracılık eden nöronal popülasyonun birbirinden farklı olduğu düşünülmüş ve TS şiddetinde yapılan değişikliklere SICI ve LICI'da benzer şekilde etkilenmediği gösterilerek kanıtlanmıştır. TS şiddetinin artırılmasıyla SICI'nın arttığı, LICI'nın azaldığı gözlenmiştir. Bu bulguya göre düşük TS şiddetinde döngüye katılan kortikal motor nöronlar LICI için çok daha duyarlı, SICI'ya daha az etkilediği, yüksek TS şiddetine ise döngüye katılan nöronlar SICI için daha duyarlı, LICI'ya daha az etkilediği görülmüştür.

Intrakortikal Fasilitasyon (Intracortical Facilitation; ICF); ICF de SICI ile aynı yöntemle ölçülmektedir. İki uyarı arasındaki süre (ISI) 6 – 20 ms arasında olmaktadır. Yine birinci uyarı koşullu ve eşik altı olup, ikinci uyarı eşik üstü test uyarıdır. Fasilitasyon kas sadece gevşerken oluşur. Kasın kontraksiyonu durumunda ise fasilitasyon hafif bir inhibisyona dönüşür. SICI'ya kıyasla ICF'nin fizyolojisi çok net anlaşılamamıştır (58,60). Ancak SICI'nın uyardığı nöral ağdan farklı devreleri uyardığı ve aslında daha güçlü bir fasilitasyon ile daha zayıf bir inhibisyondan oluştuğu, inhibisyonun olasılıkla GABA-A reseptör aracılı IPSP'lerden ve fasilitasyonun ise Glutamat – NMDA reseptör aracılı EPSP'lerden kaynaklandığı düşünülmektedir. Bu nedenle ICF, GABA ve Glutamat ile ilgili ilaçlardan etkilenmektedir (41,60,61) .

Kortikal Motor Haritalama; Fokal halkalar yoluyla yapılan TMS, motor korteksteki kasların somatotopik temsiliyi invaziv olmayan ve ağrısız biçimde haritalandırmada kullanılabilir. Kortikal motor haritalar, hem periferik hem de santral motor sistemleri etkileyen bazı hasarlar sonucu, motor korteksinin reorganizasyonunu araştırmak için kullanılmaktadır (41)

Repetitif Transkraniyal Magnetik Stimülasyon; Repetitif TMU (rTMU) tek bir beyin bölgesine aynı şiddette frekansı 1 ile 20 arasında uygulanan TMU uyarı dizileridir. Uyarı frekansı ve şiddeti arttıkça, uyarım sırasında gerçekleşen kortikal fonksiyon engellenmesi de artar. TMU dizisinin bu anda görülen etkilerini takiben, repetitif uyarı dizisi kortikal eksitabilite modülasyonunu da

indükleyebilir. Bu etki uyarı değişkenlerine, özellikle de uyarı frekansına bağlı olarak, inhibisyonla fasilitasyon arasında değişebilir. Düşük frekanslı rTMU, 1 Hz, motor korteks eksitabilitesini baskılamak, 20 Hz uyarı dizileri kortikal eksitabilitede geçici bir artışa sebep olabilir. Bu etkiler bireyler arasında değişkenlik gösterir, düşük frekans rTMU'nun etkileri güçlü ve uzun sürelidir. rTMU insan bellek, dil, dikkat, öğrenme ve motor fonksiyonlar gibi beyin fonksiyonları ile davranış arasındaki ilişkiyi araştırmak için bir araç olarak kullanılmasının yanı sıra terapötik amaçlı da kullanılmaktadır. rTMU'nun en çok araştırılmış tedavi alanlarından biri, medikal tedaviye dirençli depresyon tedavisidir. Sol dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan yüksek ve sağ dorsolateral prefrontal kortekse uygulanan düşük frekans rTMU tedaviye dirençli depresyon hastalarının %40' tan fazlasını iyileştirmiştir.(54) Distoni, yazıcı krampı, spastisite, kortikal myoklonus, parkinson hastalığı ve kontrolü zor olan nörojenik ağrılarda kullanım bulanrTMU, tedaviye dirençli epilepsi ve şizofrenide anormal olarak artmış kortikal eksitabiliteyi baskılamak ve semptomatik rahatlamaı sağlamak için kullanılmaktadır. rTMU, inme hastalarında ciddi dizabiliteye sebep veren motor güçsüzlük, afazi ve ihmal gibi önemli semptomların rehabilitasyonunda kullanılmaya başlanmıştır (41).

Repetitif transkranyal magnetik stimülasyon (rTMS), sadece hızlı uyardırmaya olanak veren teknik özelliklere sahip özel stimülatörler ile mümkün olabilir. Bu teknik ile kortikospinal eksitabilite değiştirilebilir. İnhibisyondan fasilitasyona geçişler; uyarı şiddeti, uyarılar arası süre, uyarı sayısı ve başarılı yanıtlar arası aralık gibi parametrelere bağlıdır. Yüksek frekans ve şiddetteki repetitif transkranyal magnetik stimülasyon epileptik nöbete sebep olabilir.

3. OLGULAR ve YÖNTEM:

Olgular

Bu çalışmaya Yeditepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroloji Anabilim Dalı Polikliniğine 2005 yılından itibaren takip edilen ILAE (International League Against Epilepsy) kriterlerine göre startle epilepsi tanısı almış yaş aralığı 28 ile 48 arasında değişen (yaş ortalaması $41,25 \pm 9,22$) 4 hasta (3 erkek, 1 kadın), yaş aralığı 22 ile 36 arasında değişen (yaş ortalaması $29,89 \pm 4,26$) 9 hasta (6 erkek, 3 kadın) ve herhangi bir şikayeti yada epileptik nöbeti olmayan yaş aralığı 22 ile 40 arasında değişen (yaş ortalaması $30,4 \pm 6,48$), 10 (9 erkek, 1 kadın) sağlıklı gönüllü alınmıştır.

Çalışmamızda katılan startle epilepsi hastalarının dirençli nöbetleri ve dolayısıyla çoklu antiepileptik ilaç kullanımı mevcuttu. JME hastalarında ise nöbetler kontrol altında olup hastalar arasında üçlü antiepileptik tedavi kullanan 1 hasta, ikili antiepileptik tedavi kullanan 1 hasta, monoterapi alan 3 hasta, tedavi almayan 4 hasta bulunuyordu. Startle epilepsi hastalarımızdan 2 tanesi voltaj bağımlı kanal inaktivasyonu yapan lamotrijin (LTG) ve valproik asik (VPA) , 1 tanesi Na^+ kanallarının dönme hızını yavaşlatarak etki eden karbamazepin (CBZ) , 1 tanesi gene voltaj bağımlı kanalları inaktive eden topiramet (TPM) tedavisini almaktaydı. JME grubunda ise voltaj bağımlı kanal inaktivasyonu yapan ilaçlardan monoterapi olarak VPA alan 3 hasta, VPA ve LTG birlikte alan 1 hasta, monoterapi olarak TPM alan 1 hasta mevcuttu.

Çalışmaya alınan tüm bireylerin çalışma öncesi ve çalışma sonrasında nörolojik muayeneleri normaldi. TMS sırasında ve sonrasında yan etki gözlenmedi. Epilepsi hastalarının antiepileptik tedaviler, nöbet tipleri ve sıklıkları not edildi. Etik bulunmadığı için antiepileptik tedavileri kesilmedi. Politerapi kullanımı olan hastalarda antiepileptik tedaviye göre gruplandırma yapılmadı.

Hasta kabul kriterleri;

Startle epilepsi ve idiyopatik jeneralize epilepsi (Juvenil myoklonik epilepsi tanısı) almış, başka bir nörolojik hastalık tanısı ve bulgusunun bulunmayan, 18 yaş üstü, 60 yaş altı gönüllüler çalışmaya alındı.

Hasta grubu dışlama kriterleri;

1. Daha önce kranial cerrahi girişim uygulananlar
2. Kardiyak “pacemaker” benzeri cihazı bulunanlar
3. Kafa içi metal klip taşıyanlar
4. Bilinen psikiyatrik hastalığı olanlar
5. Nörolojik bakısında patolojik bulgu saptananlar çalışmaya alınmamıştır.

Kontrol grubu kabul kriterleri:

1. Öyküsünde herhangi bir nörolojik hastalığı olmayan
2. Nörolojik muayenesi normal sınırlar içinde olanlar
3. Sağlıklı bireylerde kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Kontrol grubu dışlama kriterleri:

1. Hasta grubu ile aynı dışlama kriterleri kullanılmıştır.

YÖNTEM :

Yukarıda sıralanan kriterlere göre katılımcıların eksitabilite ölçümleri Yeditepe Üniversitesi Nöroloji Polikliniğinde, nörofizyoloji odasında yapılmıştır. İlk olarak, tüm katılımcılar rahat ve konforlu bir koltuğa oturtularak, ellerini olabildiğince serbest bırakmaları istenmiştir. Daha sonra sağ eli Abductor Pollicis Brevis (ABP) kasına ve tendonuna yüzey elektrotları bağlanmıştır. Yüzeyel EMG kayıtları, altın EEG elektrotları kullanılarak yapılmıştır. Öncelikle katılımcıların saçlı derileri üzerinden sağ el bölgesine denk gelen motor korteks bölgeleri tespit edilmiştir. Bu bölge, TMS halkasının sapı arkaya gelecek biçimde, kafatasının eğimine teğet ve sagittal düzlemden yaklaşık 45 derece açı yapacak şekilde tutulduğunda, yaklaşık olarak santral sulkus oryantasyonuna dik olan ve çoğu kişide MEP'lerin optimal alındığı bölgeye denk gelmektedir. Optimal MEP şiddetinin alındığı bölge saptanmış ve sonraki ölçümler için sabit tutulmuştur. Daha sonra sol motor korteks el bölgesine denk gelen bu bölgeye yapılan tek vuru (single pulse) TMS yöntemiyle istirahat halindeki sağ ABP kasından kayıtlama yapılarak istirahat motor eşik (RMT) değeri tespit edilmiştir. Hedef kasta (ABP), ardışık 10 denemenin en az 5'inde minimal görünür bir kasılma (1 µmV şiddetinde yanıt oluşturan) sağlayan uyarı şiddeti RMT olarak alınmıştır. Daha sonra aynı uyarı ve kayıt bölgeleri kullanılarak 10 uyarının en az 5'inde 1 mV şiddetinde yanıt oluşturan değer "stimulus şiddeti" (SS) olarak saptanmıştır. SS değerleriyle ardışık 10 MEP kaydedilmiştir. Ardından

RMT'nin % 80'i ve SS uyarı şiddeti kullanılarak çift vuru (double pulse) TMS yöntemi, sırayla 2 ve 3 milisaniye (msn) aralıklarla uygulanarak SICI 2 msn ve SICI 3 msn değerleri için onar MEP yanıtı kaydedilmiştir. Daha sonra aynı şekilde, uyarı şiddetleriyle uyarılar arası süre 10 ve 15 msn olarak ayarlanıp 2 ICF değeri için yine onar MEP yanıtı kaydedilmiştir. Son olarak, LICI değeri için SS şiddetindeki 2 uyarı 100 msn aralıkla uygulanarak 10 MEP yanıtı kaydedilmiştir.

Elektromiyografik etkinlik, Key-point – Medtronic elektromyografi cihazıyla kaydedilmiştir. Elektromiyografik sinyaller filtrelenmiş (10 Hz – 10kHz) ve buna göre amplifiye edilmiştir. Analiz süresi 300 msn olarak belirlenmiştir. Daha sonra kayıtlanan veriler off-line olarak analiz edilmiştir. Son olarak, her katılımcının her ölçümü için kayıtlanan 10 MEP değerinin amplitüd ortalaması hesaplanmıştır.

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programı ile yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma, median, interquartil range) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda Kruskal Wallis testi alt grup karşılaştırmalarında Dunn's çoklu karşılaştırma testi, grupların karşılaştırmasında Wilcoxon testi , nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanılmıştır. Sonuçlar, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR ve İSTATİSTİKSEL VERİLER:

Startle grubu, JME grubu, kontrol grubu yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları açısından karşılaştırıldı ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,106$, $p=0,462$) (tablo 2).

Tablo 2: Grupların yaş ve cinsiyet istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

		Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	
	Ort±SS	41,25±9,22	29,89±4,26	30,4±6,48	
	Median				
Yaş	(IQR)	44,5 (31,5-47,75)	30 (25,5-31)	30,5 (24-35,75)	KW=4,48 p=0,106
	Erkek	3 75,00%	6 66,70%	9 90,00%	χ^2 :1,55
Cinsiyet	Kadın	1 25,00%	3 33,30%	1 10,00%	p=0,462

Startle ve JME gruplarının motor eşik değerleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu ve motor eşik ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlemlendi (p=0,001. Startle grubunda motor eşik değerleri JME hastalarının motor eşik değerlerine göre yüksek bulunsada istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,163) (tablo 3, grafik 1).

Tablo 3 : Hasta ve sağlıklı kontrol gruplarının MT değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

		Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	KW	p
Motor Eşik	Ort±SS	66,25±9,25	55,78±9,92	39,1±3,81		
	Median					
	(IQR)	62,5 (60,5-75,75)	58 (47-64)	39,5 (37,25-41)	14,08	0,001

MT (%): İstirahat Motor Eşik (%), 10 ölçümün en az beşinde 50 μ V değerinde motor uyarılmış potansiyel oluşturan TMS şiddeti.

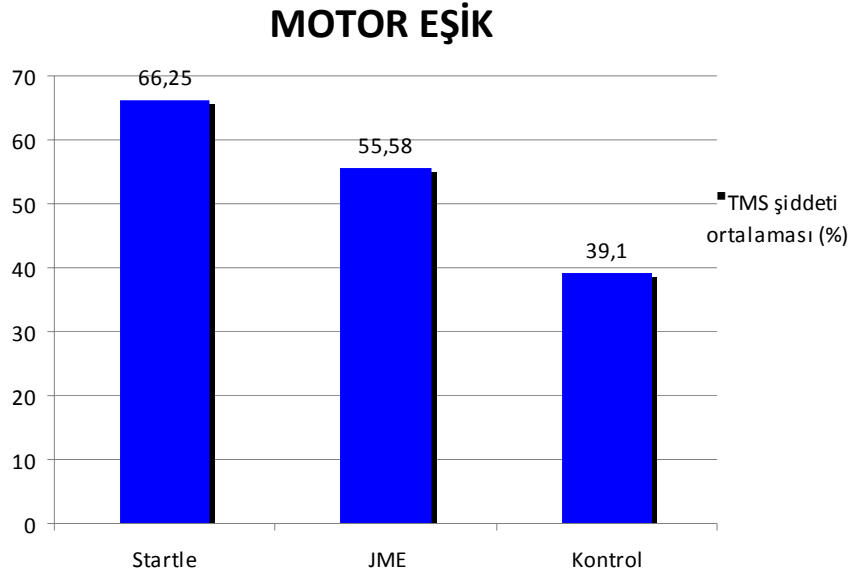
Gruplar arası motor eşik ortalamaları Kruskal Wallis testinde anlamlı çıkması sonrası ikili gruplar arası Dunn's çoklu karşılaştırma testi yapıldı. Kontrol grubunun motor Eşik ortalamaları Startle ve JME Gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,004$, $p=0,002$) (tablo 4),

Tablo 4: İkili gruplar arası Dunn's çoklu karşılaştırma sonuçları

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Motor Eşik
Startle Grubu / JME Grubu	0,163
Startle Grubu / Kontrol Grubu	0,004
JME Grubu / Kontrol Grubu	0,002

MT (%): İstirahat Motor Eşik (%), 10 ölçümün en az beşinde 50 μV değerinde motor uyarılmış potansiyel oluşturan TMS şiddeti.

Grafik 1: Hasta ve kontrol grupların motor eşik ortalama karşılaştırması



MT (%): İstirahat Motor Eşik (%), 10 ölçümün en az beşinde 50 μ V değerinde motor uyarılmış potansiyel oluşturan TMS şiddeti.

Startle grubunun stimülasyon şiddeti değerleri JME ve kontrol grubuna göre , JME grubunun stimülasyon şiddeti kontrol grubuna göre belirgin yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Startle grubu, JME grubu, kontrol gruplarının stimülasyon şiddeti ortalamaları Kruskal Wallis testinde ileri anlamlı ($p=0,0001$) (tablo 5, grafik 2) çıkmasından dolayı Dunn's çoklu karşılaştırma testi ile ikili grup karşılaştırması yapıldı.

Tablo 5: Gruplar arası stimülasyon şiddeti değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

	Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	KW	P
Ort±SS	95±5,77	72,11±12,57	51,6±4,35	15,88	0,0001
Stimülasyon Şiddeti	Median (IQR)	73 (61,5-82,5)	52 (49,25-53,5)		

Stimülasyon şiddeti: Stimülasyon şiddeti 10 uyarının en az beşinin 1 mV değerinde motor uyarılmış potansiyel oluşturan TMS şiddeti (%)

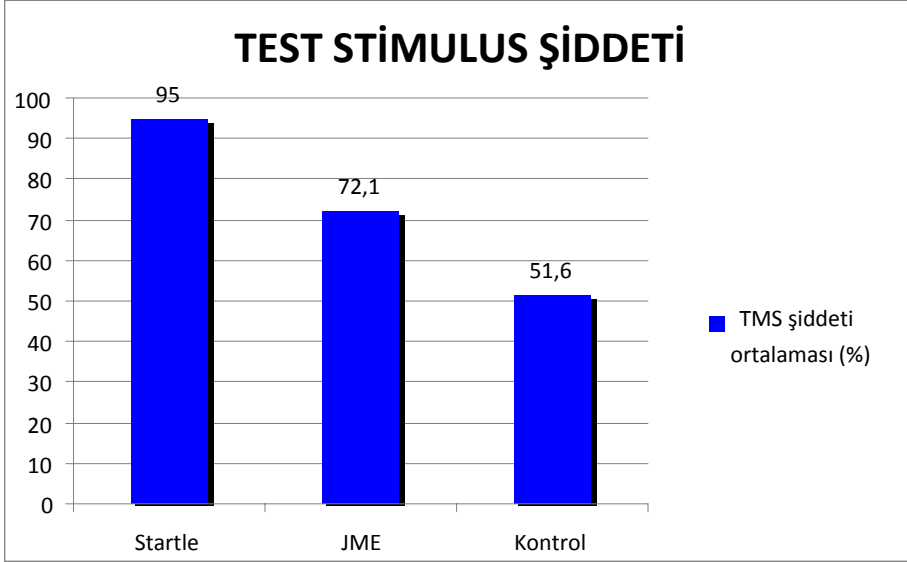
. Kontrol grubunun stimülasyon şiddeti ortalamaları startle ve JME gruplarından istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,004, p=0,002), Startle grubunun stimülasyon şiddeti ortalamaları JME grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,005) (tablo 6).

Tablo 6: Stimülasyon şiddetinin gruplar arası Dunn's çoklu karşılaştırma testi

Dunn's Çoklu Karşılaştırma Testi	Stimülasyon Şiddeti
Startle Grubu / JME Grubu	0,005
Startle Grubu / Kontrol Grubu	0,004
JME Grubu / Kontrol Grubu	0,002

Stimülasyon şiddeti: Stimülasyon şiddeti 10 uyarının en az beşinin 1 mV değerinde motor uyarılmış potansiyel oluşturan TMS şiddeti (%)

Grafik 2: Hasta ve kontrol gruplarının stimulasyon şiddeti ortalama değeriinin karşılaştırılması



SS: Stimulasyon şiddeti 10 uyarının en az beşinin 1 mV değerinde motor uyarılmış potansiyel oluşturan TMS şiddeti (%)

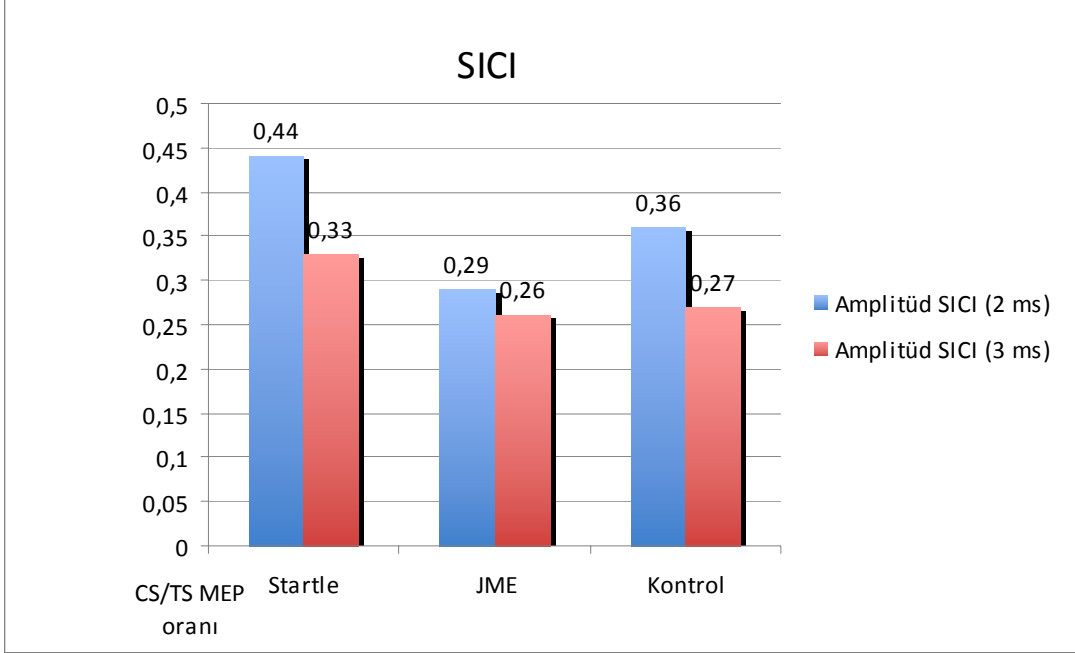
Grupların SICI 2 msn amplitüd ve 3 msn amplitüd değeri arasında farklılık yoktu. Startle grubunun SICI 2msn ile SICI 3msn amplitüd ortalamaları arasında, JME grubunun SICI 2msn ile SICI 3msn amplitüd ortalamaları arasında, kontrol grubunun SICI 2msn ile SICI 3msn amplitüd ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,715$, $p=0,374$, $p=0,475$) (tablo 7) (grafik 3).

Tablo 7: Hasta ve kontrol grupları arasında SICI 2 msn , SICI 3 msn amplitüd değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi P değeri)

		Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	KW	p
SICI 2msn	Ort±SS	0,44±0,29	0,29±0,07	0,36±0,21	0,73	0,693
Amplitüd	Median (IQR)	0,31 (0,29-0,74)	0,3 (0,25-0,36)	0,29 (0,22-0,6)		
SICI 3msn	Ort±SS	0,42±0,18	0,26±0,08	0,34±0,19	2,47	0,291
Amplitüd	Median (IQR)	0,33 (0,32-0,59)	0,26 (0,2-0,34)	0,27 (0,21-0,44)		
	P	0,715	0,374	0,475		

SICI 2 msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus arası) arası süre (İnterstimulus interval (ISI)) 2msn 'de kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon; SICI 3msn: CS ve TS arası 3msn 'de kısa süreli İntrakortikal inhibisyon; Amplitüd değerleri milivolt (mV)

Grafik 3: Gruplar arası SICI 2 msn ve 3 msn amplitüd ortalaması karşılaştırması



*SICI 2 msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus (TS) arası) arası süre (İnterstimulus interval (ISI)) 2msn'de kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon;
SICI 3msn: CS ve TS arası 3msn'de kısa süreli İntrakortikal inhibisyon;
Amplitüd değerleri milivolt (mV)*

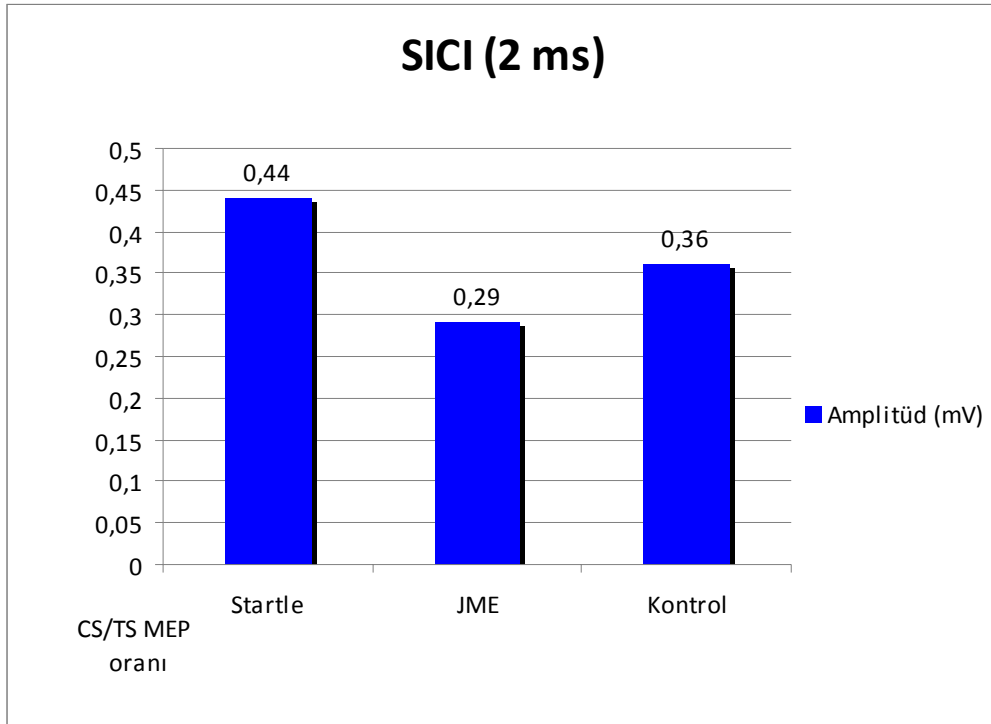
Gruplar arası SICI 2 msn amplitüd değerleri arasında farklılık saptanmadı ve amplitüd ortalamaları istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tablo 7'de amplitüd değerleri milivolt (mV) cinsinden ifade edilmiştir. ($p=0,693$) (tablo 8, grafik 4)

Tablo 8: Gruplar arası SICI 2 msn amplitüd ortalama değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

	Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	KW	p
SICI 2msn Amplitüd	0,44±0,29	0,29±0,07	0,36±0,21	0,73	0,693

SICI 2 msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 2msn'de kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon; Amplitüd değerleri milivolt (mV)

Grafik 4: Gruplar arası SICI 2msn amplitüd ortalamalarının karşılaştırılması



SICI 2 msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus (TS) arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 2msn'de kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon; Amplitüd değerleri mikrovolt (μV)

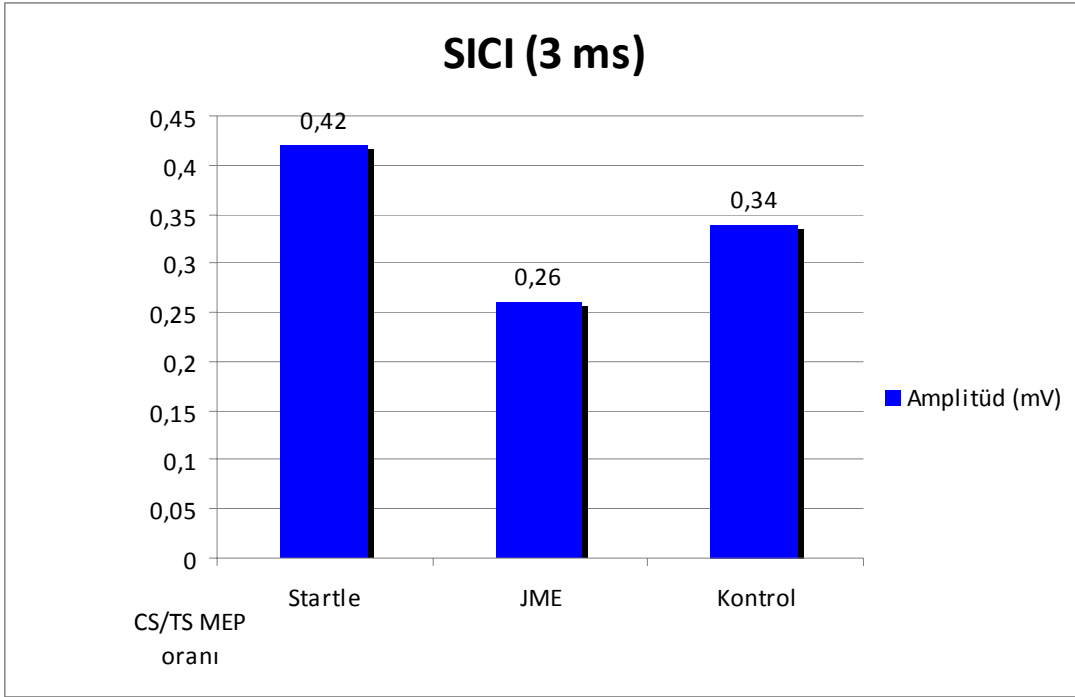
Startle Grubu, JME Grubu, kontrol Grubu SICI e 3 msn amplitüd ortalamaları arasında anlamlı farklılık gözlenmedi ($p=0,840$, $p=0,291$) (tablo9, grafik 5).

Tablo 9 : Hasta ve gruplar arası SICI 3 msn amplitüd ortalama değerlerinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

		Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	K W	P
SICI	Ort±SS	0,42±0,18	0,26±0,08	0,34±0,19		
3msec	Median	0,33 (0,32-	0,26 (0,2-	0,27 (0,21-	2,4	0,29
Amplitüd	(IQR)	0,59)	0,34)	0,44)	7	1

SICI 3 msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 2msn'de kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon; Amplitüd değerleri milivolt (mV)

Grafik 5: Gruplar arası SICI 3msn amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması



SICI 3 msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus (TS) arası) arası süre (İnterstimulus interval (ISI)) 2msn'de kısa süreli İntrakortikal İnhibisyon; Amplitüd değerleri mikrovolt (μV)

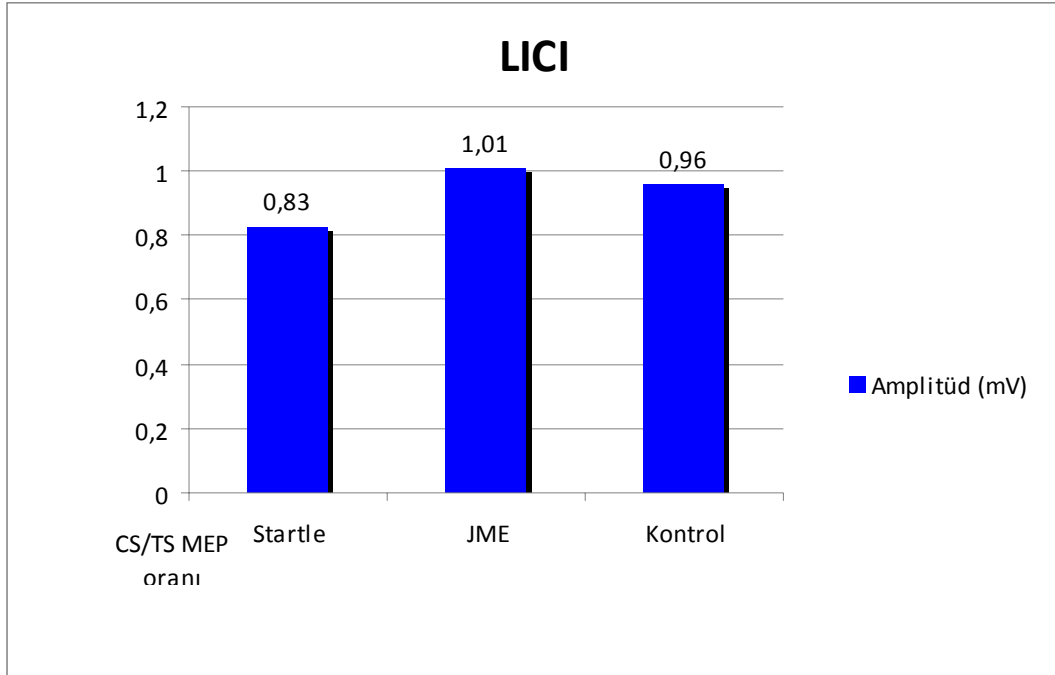
Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubunda uzun intrakortikal inhibisyon amplitüd değerleri arasında bir farklılık ve istatistiksel anlamlılık saptamadık (KW=0,28, p=0,868) (tablo 10, grafik 6)

Tablo 10: Hasta ve kontrol grupları arası LICI amplitüd ortalama değerlerinin değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

		Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	K W	P
	Ort±SS	0,83±0,25	1,01±0,66	0,96±0,57		
LICI Amplitüd	Median (IQR)	0,84 (0,6-1,05)	0,8 (0,49-1,53)	0,78 (0,53-1,41)	0,28	0,86

LICI: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 100 msn'de ortaya çıkan uzun süreli intrakortikal inhibisyon; Amplitüd değerleri milivolt (mV)

Grafik 6: Gruplar arası LICI amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması



LICI: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus (TS) arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 100 msn'de ortaya çıkan uzun süreli intrakortikal inhibisyon ; Amplitür değerleri mikrovolt (μV)

Gruplar ICF (10 msn) ve ICF (15 msn) değerleri açısından birbirleriyle karşılaştırıldı, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (startle p=0,465, JME p=0,767, kontrol grubu p=0,083) (tablo 11, grafik 7)

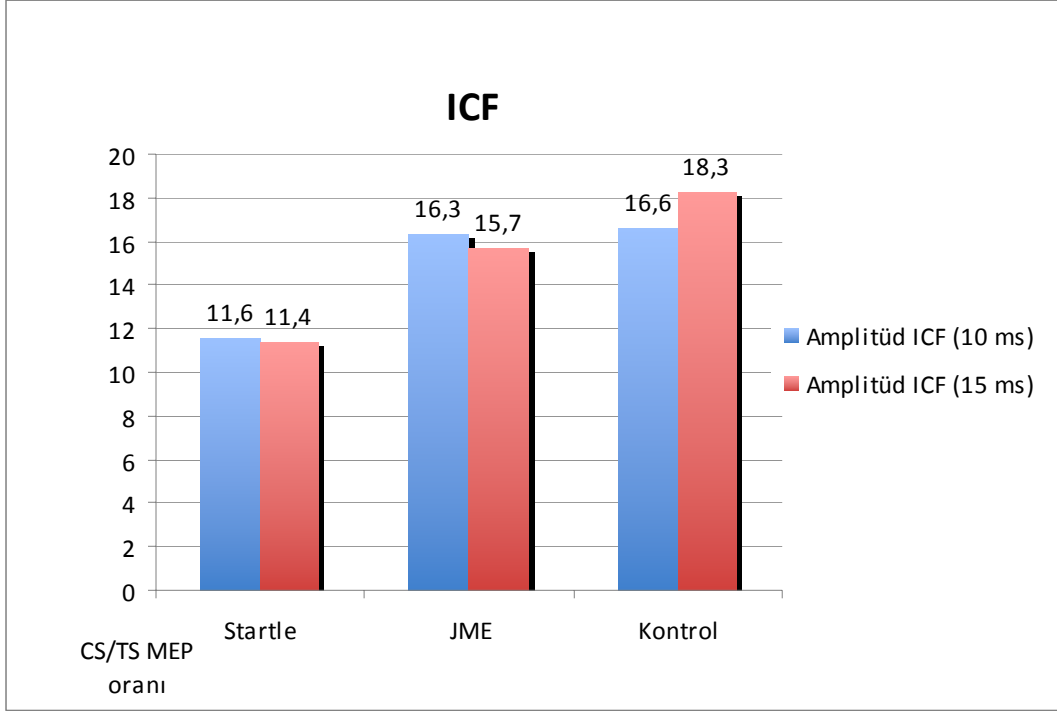
Tablo 11: Hasta ve kontrol grupları arasında ICF 10 msn, ICF 15 msn amplitüd değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi P değeri)

	Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	KW	P	
ICF 10 msn Amplitüd	Ort±SS	1,16±0,48	1,63±0,65	1,66±0,4	2,89	0,235
	Median (IQR)	0,94 (0,88-1,65)	1,76 (1,03-1,97)	1,73 (1,43-2)		
ICF 15 msn Amplitüd	Ort±SS	1,14±0,59	1,57±0,65	1,83±0,51	2,92	0,232
	Median (IQR)	0,91 (0,74-1,76)	1,39 (0,97-2,2)	1,92 (1,55-2,13)		
	P	0,465	0,767	0,083		

ICF 15 msn: İki stimulus (şartlı stimulus (CS) ve Test (TS) stimulus arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 15msn oluşan intrakortikal fasilitasyon değeri

ICF 10msn : İki stimulus (şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus (TS) arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 10msn oluşan intrakortikal fasilitasyon değeri ; Amplitüd değerleri milivolt(mV)

Grafik 7: ICF 10 msn ve 15 msn amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması



ICF 15 msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test (TS) stimulus arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 15msn oluşan intrakortikal fasilitasyon değeri

ICF 10msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test (TS) stimulus arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 10msn oluşan intrakortikal fasilitasyon değeri; Amplitüd değerleri milivolt(mV)

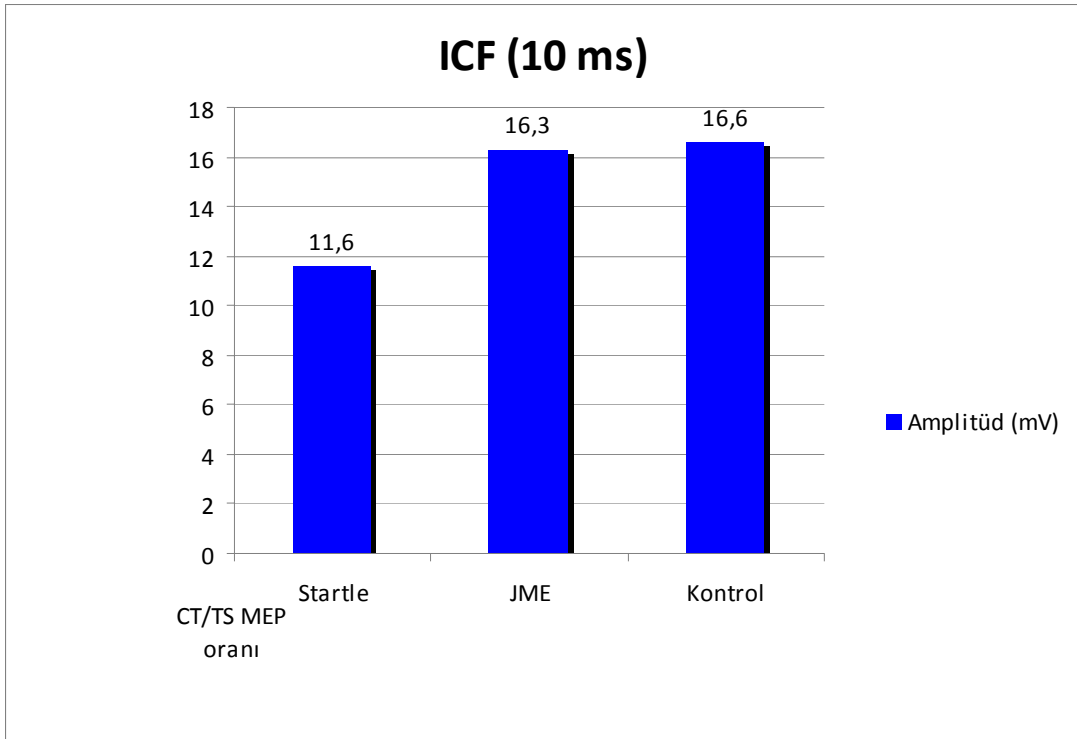
İntrakortikal fasilitasyon 10 msn'de startle grubu, JME grubu, kontrol grubu arasında amplitüd oranları açısından farklılık yoktu ve istatistiksel anlamlılık saptanmadı (KW: 2,89, p=0,235) (tablo 12, grafik 8)

Tablo 12: Hasta ve kontrol grupları arası ICF 10 msn amplitüd ortalama değerlerinin istatistiksel karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

		Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	K W	P
ICF 10 msn Amplitüd	Ort±SS	1,16±0,48	1,63±0,65	1,66±0,4	2,8 9	0,23 5
	Median (IQR)	0,94 (0,88-1,65)	1,76 (1,03-1,97)	1,73 (1,43-2)		

ICF 10msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus (TS) arası) arası süre(Interstimulus interval (ISI)) 10msn oluşan intrakortikal fasilitasyon; Amplitüd değerleri milivolt(mV)

Grafik 8: Gruplar arası ICF 10 msn amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması



ICF 10msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus (TS) arası) arası süre(Interstimulus interval (ISI)) 10msn oluşan intrakortikal fasilitasyon; Amplitüd değerleri mikrovolt (μV)

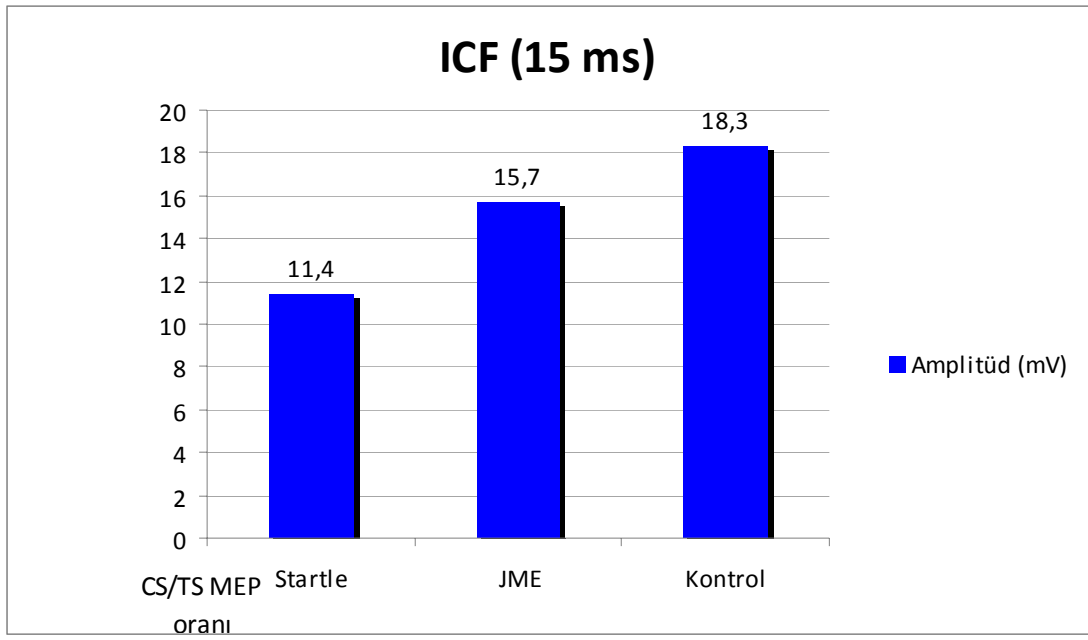
Startle Grubu, JME Grubu, Kontrol Grubu ICF 15 msn amplitüd ortalamaları arasında istatiksels olarak anlamlı farklılık saptanmadı. (KW: 2,92, p=0,232) (tablo 13, grafik 9)

Tablo 13: Hasta ve kontrol grupları arası ICF 15 msn amplitüd ortalama değerlerinin değerlerinin istatiksels karşılaştırılması (Kruskal Wallis testi ve P değeri)

		Startle Grubu	JME Grubu	Kontrol Grubu	K W	p
ICF 15 msn Amplitüd	Ort±SS	1,14±0,59	1,57±0,65	1,83±0,51	2,9	0,23
	Median (IQR)	0,91 (0,74-1,76)	1,39 (0,97-2,2)	1,92 (1,55-2,13)		

ICF 15msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus (TS) arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 10msn oluşan intrakortikal fasilitasyon; Amplitüd değerleri milivolt(mV)

Grafik 9: Gruplar arası ICF 15 msn amplitüd ortalama değerlerinin karşılaştırılması



ICF 15msn: İki stimulus (Şartlı stimulus (CS) ve Test stimulus (TS) arası) arası süre(İnterstimulus interval (ISI)) 10msn oluşan intrakortikal fasilitasyon; Amplitüd değerleri mikrovolt (μV)

TARTIŞMA

Startle epilepsi ani beklenmedik uyarı ile tetiklenen, çoğunlukla asimetrik tonik nöbetlerin eşlik ettiği, refleks epilepsiler başlığı altında yer alan epileptik bir sendromdur, patofizyolojisi halen tam olarak bilinmemektedir (31). Literatürde artmış startle yanıtının, yüksek kortikal inhibitör mekanizmaların yetersizliğine bağlı olduğuna dair görüşler mevcuttur. Startle epilepsi tanısı klinik ve iktal EEG bulguları yardımı ile konulabilmekte, MRI ve PET bulguları ile desteklenmektedir (35).

TMS son 20 yıldır tanı ve tedavi amacıyla kullanılan bir inceleme yöntemidir. Santral motor yolların değerlendirilmesinde kullanılan noninvasiv, ağrısız bir yöntem olan TMS bugüne kadar, kortikal eksitabiliteyi veya santral motor yolları etkileyen pek çok farklı hastalıkta kullanılmıştır. En sık değerlendirilen parametreler arasında kortikal motor eşik, SICI-LICI, ICF, CSP, MEP/M amplitüd oranı ve SMİZ yer almaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda bu parametrelerin normal değerleri ortaya çıkmıştır. Çalışmalar arasında kullanılan teknik yöntem açısından farklılıklar olması sebebiyle normal değerler çalışmadan çalışmaya farklılık göstermektedir (44). Epilepside TMS ile kortikal eksitabilite çok sık değerlendirilmekte fakat startle epilepsi hastalarında kortikal eksitabilite değerlendirilmesi ile ilgili literatür bilgisi bulunmamaktadır.

Bu çalışmada, startle epilepsi ve idiopatik jeneralize epilepsili hastalarda ve normal olgularda TMS yöntemleri kullanılarak motor eşik değeri ve kortikal eksitabilite farklılıklarını araştırarak startle epilepsi hastalığının patofizyolojisine katkıda bulunmayı amaçladık.

Çalışmaya katılan hastalar ILAE sınıflamasına göre startle epilepsi (grup 1) ve JME (grup 2) tanıları almış olan hastalardan seçildi, kontrol grubunun (Grup 3) TMS değerleri ile ve birbirleriyle karşılaştırıldı.

Çalışmaya katılan hastalar ve sağlıklı kontroller yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı açısından istatistiksel bir farklılık göstermemekteydi (tablo 2).

Hasta grupları arasında startle epilepsi grubunda nöbet sayısı çoklu anti epileptik tedaviye rağmen sıklıkla, JME grubunda ise değişken olmakla birlikte startle epilepsi grubuna göre daha az sıklıktaydı.

Çalışmada hasta grubunun motor eşik değerlerinin, kontrol grubunun motor eşik değerlerine göre artmış ve istatistiksel olarak da anlamlı olduğu görüldü. Ayrıca startle epilepsi grubunun motor eşik değerleri JME grubunun motor eşik değerlerine göre yüksek fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptandı (tablo 3,4). Stimülasyon şiddetinde ise hasta grubunda kontrol grubuna göre belirgin yüksek değerler saptandı (tablo 5). Startle epilepsi grubunun stimülasyon şiddeti JME grubuna göre yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu. (tablo 6)

Bazı çalışmalarda epilepsili hastalarda TMS ile motor eşik değeri yüksek olduğu bildirilirken diğerlerinde normal veya düşük olduğu bulunmuştur. Manganotti ve arkadaşları 15 JME

hastasında yaptıkları TMS çalışmasında AEİ almayan hastalarda MT düzeyini AEİ alan JME'li hastalar ve normallerden düşük bulurken AEİ kullanan JME'li hastalar ile normaller arasında fark bulmamışlardır (71).

Çeşitli epileptik sendromlarda motor kortekste TMS ile uyarılma eşiği düşüktür ve yüksek amplitüdü ve kısa latanslı yanıtlara yol açar. Macdonell ve arkadaşları ise, çoğu antiepileptik tedavi kullanmayan JME'li hastalarda yaptıkları çalışmada JME'li hastaların MT değerleri normallerden düşük bulmalarına karşın aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptamışlardır (66). Delvaux ve arkadaşları ilk kez jeneralize tonik klonik nöbet geçiren ve henüz tedavi başlanmamış 18 hastada, nöbet geçirdikten sonraki ilk 48 saat içinde MT düzeyinin normallerden yüksek olduğunu bulmuşlardır. 9 hastada 2 ile 4 hafta sonra inceleme tekrarlandığında MT değerlerinin düştüğü ve normallerden farklı olmadığını göstermişlerdir. Çalışmacılar bu bulgularla jeneralize nöbet geçiren hastalarda kortikal eksitabilitenin azaldığını düşünmüşler ve sonuçlarını MT'nin yüksek olmasının nöbetin yayılması veya tekrarlamasına karşı bir koruma mekanizması olabileceği şeklinde yorumlamışlardır(67).

Çalışmamızda katılan startle epilepsi hastalarının dirençli nöbetleri ve dolayısıyla çoklu antiepileptik ilaç kullanımı mevcuttu. JME hastalarında ise nöbetler kontrol altında olup hastalar arasında üçlü antiepileptik tedavi kullanan 1 hasta, ikili antiepileptik tedavi kullanan 1 hasta, monoterapi alan 3 hasta, tedavi almayan 4 hasta bulunuyordu (bakınız “veriler”). Hasta grubunda özellikle startle epilepsi grubunda artmış motor eşik ve stimülasyon şiddeti değerleri istatistiksel olarak anlamlı olmasında, literatürde yapılan çalışmalara dayanılarak kullanılan antiepileptik tedavi etkisinin ağırlıklı olabileceği düşünüldü.

Litertür, MT'nin intrakortikal GABA-erjik ve glutamaterjik sinaptik aktiviteleri değiştiren ilaçlardan etkilenmediğini, ancak voltaj kapılı membran kanallarını etkileyen ilaçlar ile (özellikle sodyum kanalları) değiştiğini göstermektedir (55).

Startle epilepsi hastalarımızdan 2 tanesi voltaj bağımlı kanal inaktivasyonu yapan lamotrijin (LTG) ve valproik asik (VPA) , 1 tanesi Na⁺ kanallarının dönme hızını yavaşlatarak etki eden karbamazepin (CBZ) , 1 tanesi gene voltaj bağımlı kanalları inaktive eden topiramet (TPM) tedavisini almaktaydı. JME grubunda ise voltaj bağımlı kanal inaktivasyonu yapan İlaçlardan monoterapi olarak VPA alan 3 hasta, VPA ve LTG birlikte alan 1 hasta, monoterapi olarak TPM alan 1 hasta mevcuttu.

AEİ kullanımının kortikal eşik üzerine etkilerini araştıran birçok yayın mevcuttur. Bu çalışmalarda AEİ kullanımının kısa ve uzun vade kullanımları değerlendirilmiştir. Radwa ve arkadaşları. İdiopatik jeneralize epilepsi (İJE) ve yeni fokal epilepsi tanısı almış hastalarda AEİ öncesi ve sonrası yapılan kortikal eksitabilite ölçümlerinde kontrol grubuna göre azalma ve motor eşikte artış saptamışlardır. Nöbetsizlik sağlanan İJE ve fokal epilepsi gruplarında nöbet odağı ile ipsilateral hemisferde kortikal eksitabilitede iyileşme gözlemişlerdir. Zonisamide ile fokal epilepsi hastaları üzerinde yapılan başka bir çalışmada MT'de tedavi öncesi ve sonrası bir değişiklik saptanmamıştır (68).

Karbamazepin ile yapılan başka bir çalışmada, sağlıklı gönüllülerde tek doz karbamazepin MT'de artış yapmış, 1 haftalık karbamazepin (günde tek doz) kullanımı ile MT üzerinde bir değişiklik olmadığı saptanmıştır (69).

Mangonotti ve arkadaşları bir başka çalışmada lamotrijinin MT üzerine etkisini değerlendirmişler ve lamotrijin dozunun artışı ile MT seviyesinin arttığını böylece lamotrijin doz yüklemesi ile motor korteks eksitabilitesinin azaldığı böylece lamotrijin doz yüklemesi ile motor korteks eksitabilitesinin erken ve progresif olarak azaldığını bildirmişlerdir (70).

Çalışmacılar, bu sonuçlarla epileptik hastalarda TMS'nin tedavinin erken dönemlerinde beyin eksitabilitesinin izlenmesinde yardımcı bir araç olabileceğini düşünmüşlerdir. Benzer şekilde Reutens ve arkadaşları antiepileptik ilaç kullanmayan idiopatik jeneralize epilepsili hastalarda MT değerinin normallerden düşük olduğunu bulmuşlar ve AEİ tedavisi ile MT düzeyinin arttığını ve bu artışın ilaç kan düzeyi ile korele olduğunu tanımlamışlardır (71).

Kortikal inhibitör mekanizmalar açısından bakarsak, özellikle startle epilepsi ve JME hastalarında kortikal inhibisyon SICI 2 msn ve 3 msn'de elde edilen sonuçlar gruplar arasında ve birbirleri ile karşılaştırıldı ve farklılık saptanmadı (tablo 7,8,9) . LICI amplitüd değerleri arasında da gruplar arası istatistiksel anlamlılık saptanmadık (tablo 10).

Patofizyolojisinde kortikal inhibisyon mekanizmalarında azalma olduğuna dair görüşler bulunan startle epilepside bulgularımız bu görüşleri desteklemedi. Çalışmaya katılan hasta grubunda elde edilen ICF amplitüd oranı değerleri kontrol grubu amplitüd oranı değerleri arasında farklılık yoktu. ICF 10 msn ve 15 msn amplitüd oranı değerleride açısından da gruplar birbirleriyle karşılaştırıldı ve istatistiksel farklılık saptanmadı (tablo 11,12,13)

Intrakortikal inhibisyon mekanizmalarının ve ICF'nin GABA üzerinden etkili olduğu ve GABA düzeyinde değişiklik yapan ilaçlardan etkilendiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Bizim hastalarımızdan startle epilepsi grubundan 2 hasta GABA A reseptör üzerinde inhibitör etkileri olan klonazepam (CLZ) ve pirimidon (PRM) kullanıyordu.

Çalışmalarda epilepsi hastalarında SICI'nın normallerden düşük olup LICI'nın CSP'de olduğu gibi normallerden farklı olmamasının motor inhibisyonunda seçici bir tutulum olduğu gösterilmiştir. Bu durum GABA A reseptörleri aracılığı ile olan inhibisyonunda bozulma olurken GABA B reseptörleri aracılığı ile olan inhibisyonunda etkilenme olmamasının göstergesi olarak açıklanmıştır (72).

Cantello ve arkadaşları, epilepsi hastalarında kortikal eksitabilite farklılarını araştırdıkları bir çalışmada SICI'nın normallerden daha az olduğunu saptamışlar ve epilepsi hastalarında kortikokortikal inhibisyonda bozukluk ve aşırı bir fasilitasyon söz konusu olduğunu ileri sürmüşlerdir (73). Radwa ve arkadaşlarının en son yaptıkları bir çalışmada antiepileptik tedavi

öncesi ve sonrası İJE ve fokal epilepsi hastalarında SICI ve LICI değerlendirilmiş. Bu çalışmada antiepileptik tedavi almamış nöbeti olan İJE ve fokal epilepsi hastalarında kortikal inhibisyonda azalma saptanmışken, antiepileptik tedavi ile nöbetsizlik sağlandıktan sonra normallerle aynı ölçüde kortikal inhibisyon saptanmışlardır. Preiktal dönemde, fokal epilepsi ve IGE hastalarında artmış intrakortikal fasilitasyon, azalmış SICI ve LICI gözlemlenmiştir. Aynı çalışmada postiktal 24 saatlik değerlendirmede ICF'de azalma, SICI ve LICI artış görülmüştür ve bu beynin koruyucu mekanizmaların tekrar nöbet oluşmasını engellemek için devreye girmesi olarak yorumlanmış (74).

Benzodiazepin ve vigabatrin gibi GABA agonisti ilaçların kortikal sessiz periyodu ve SICI'ı arttırdıkları, ICF'i azalttıkları bilinmektedir. Matthias ve ark.'ı 2010'da tek doz Valproatla yaptıkları çalışmada SICI ve ICF değerlerinde anlamlı bir farklılık saptamamışlardır (75).

Çalışmamızı özetleyecek olursak hasta grubunda artmış motor eşik yani azalmış bir kortikal eksitabilite olduğunu söyleyebiliriz. Bu sonuç bize daha önce yapılan çalışma sonuçlarında dayanarak başta antiepileptik tedavi kullanımı ve nöbet sonrası kortikal eksitabilite değişikliği (eksitabilitede azalma) ile ilgili olabileceğini düşündürdü. Literatürde epilepsi hastaları ile ilgili kortikal eksitabilite çalışma sonuçları genelde kortikal inhibitör ve eksitator mekanizmaların normallere göre farklı çalıştığı yönindedir.

Çok sayıda idiopatik jeneralize ve fokal epilepsi hastaları üzerinde kortikal eksitabilite değişiklikleri ile ilgili çalışma literatürde mevcuttur ve sonuçlar ise birbirleri ile çelişkilidir ve bu durum hastaların nöbet tiplerinin farklı olması, antiepileptik tedavi kullanımı ile ilgili nedenlerden dolayı olabileceği şeklinde açıklanmaktadır. Biz çalışmamızda TMS kortikal

inhibiyon ve fasilasyon sonuçlarında hasta ve kontrol grupları arasında bir farklılık saptanmadık. Bu durum hastaların kullandığı antiepileptik tedavilerin farklı olması, ICI ve ICF'ye etki eden antiepileptik tedavi kullanan hastaların sayılarının az olması ile ilişkili olabilir. Hastaların değerlendirme yapılmadan ilaçlarının kesilmesi etik olmadığından tedavi başlanmamış hastalar ile daha çok sayıda olgu kullanılarak değerlendirmelerin yapılması daha güvenilir sonuçlar verecektir. Sonuç olarak hasta sayısının arttırılıp daha geniş bir çalışmanın yapılması gerektiğini düşünmekteyiz.

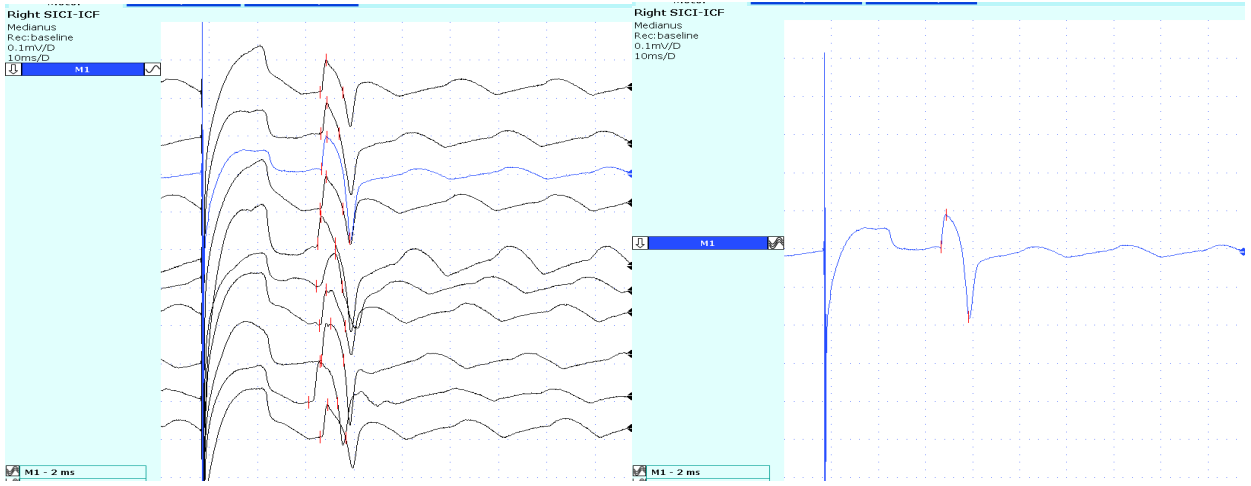
HASTA VERİLERİ :

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarının motor eşik ve stimülasyon şiddet verileri tablo 14'e gösterilmiştir.

Hasta No	Grup	Yaş	Cinsiyet	Motor Eşik	Stimulasyon Şiddeti
1	1	48	E	60	100
2	1	42	K	63	90
3	1	28	E	80	100
4	1	47	E	62	90
5	2	28	K	63	80
6	2	30	E	40	53
7	2	23	E	65	85
8	2	31	K	55	70
9	2	22	K	40	52
10	2	29	E	58	73
11	2	30	E	67	88
12	2	36	E	54	73
13	2	31	E	60	75
14	3	32	E	38	44
15	3	35	E	40	53
16	3	35	K	44	55
17	3	40	E	40	50
18	3	38	E	45	60
19	3	24	E	40	52
20	3	29	E	32	50
21	3	22	E	35	47
22	3	25	E	38	52
23	3	24	E	39	53

Tablo 14 : Çalışmaya katılan olguların yaş , cinsiyet , motor eşik ve stimülasyon şiddeti değerleri 1 : Startle hasta grubu
2: JME hasta grubu 3: Kontrol grubu

Startle epilepsi motor eşik çalışma örneği;

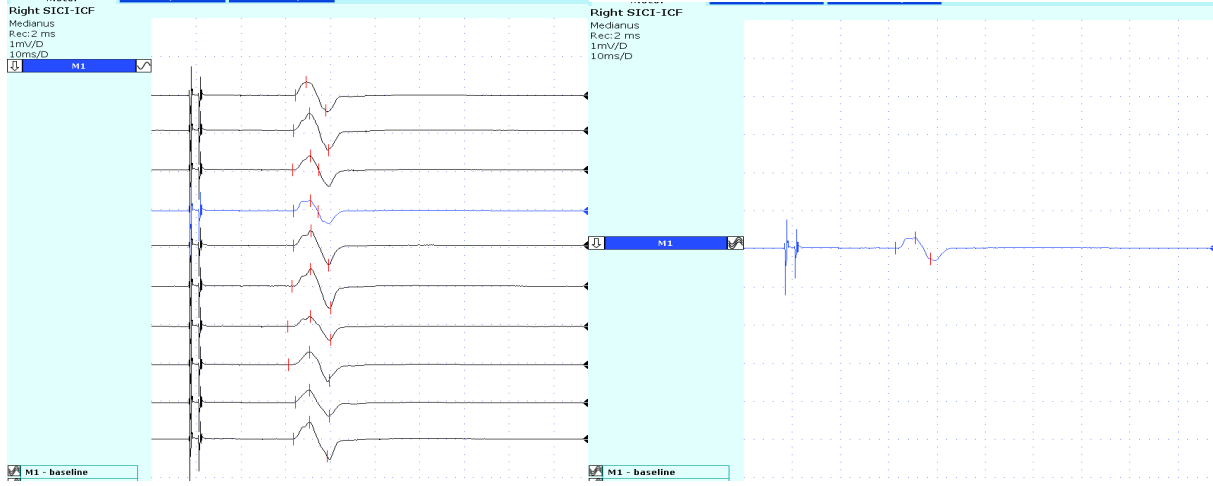


TMS ile SICI protokolüne göre 2 ve 3 msn'de kısa intrakortikal inhibisyon yanıtlarının amplitüd verileri tablo 15'de verildi.

Hasta No	Grup	SICI 2msn Amplitüd	SICI 3msn Amplitüd
1	1	0,88	0,68
2	1	0,30	0,33
3	1	0,28	0,33
4	1	0,31	0,32
5	2	0,32	0,26
6	2	0,23	0,26
7	2	0,37	0,16
8	2	0,37	0,32
9	2	0,30	0,23
10	2	0,28	0,27
11	2	0,26	0,36
12	2	0,34	0,36
13	2	0,16	0,15
14	3	0,61	0,61
15	3	0,11	0,19
16	3	0,75	0,21
17	3	0,22	0,14
18	3	0,30	0,38
19	3	0,35	0,38
20	3	0,60	0,70
21	3	0,23	0,22
22	3	0,27	0,32
23	3	0,2	0,21

Tablo 15: SICI 2msn ve 3msn amplitüd değerleri ; 1 : Startle hasta grubu 2: JME hasta grubu 3: Kontrol grubu

Startle epilepsi SICI 2 msn çalışmaörneği;

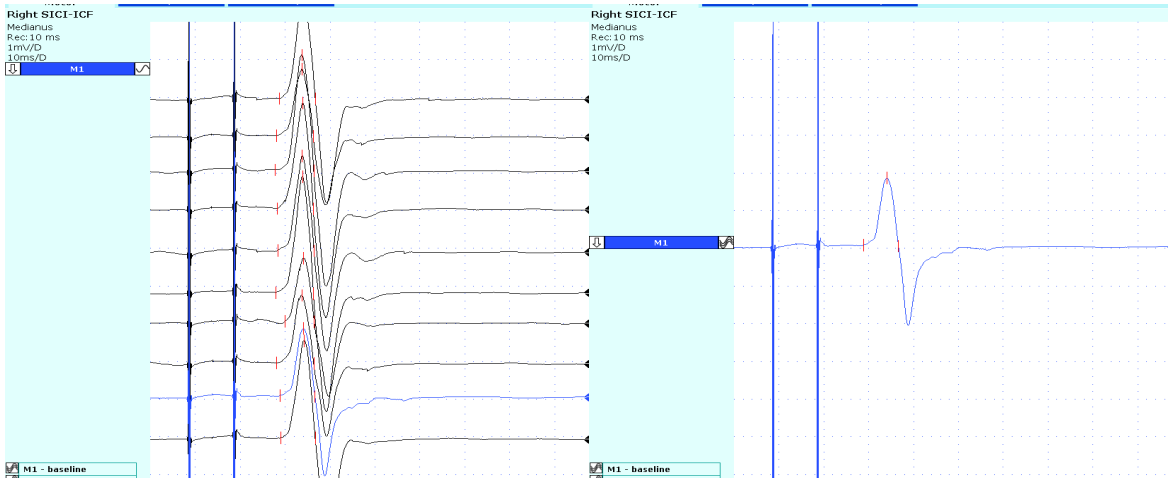


Çalışmaya katılan grupların İCF protoklü ile elde edilen 10 msn ve 15 msn'de elde edilen intrakortikal fasilitasyon apmlitüd verileri tablo 16'a gösterildi.

Hasta No	Grup	ICF 10 msec Amplitüd	ICF 15 msec Amplitüd
1	1	1,87	2,00
2	1	0,87	1,02
3	1	0,99	0,80
4	1	0,89	0,72
5	2	1,36	1,09
6	2	2,90	2,30
7	2	1,02	1,03
8	2	2,00	2,10
9	2	1,76	2,10
10	2	1,04	0,80
11	2	1,83	1,39
12	2	1,94	2,40
13	2	0,80	0,90
14	3	1,50	1,90
15	3	0,79	0,70
16	3	1,38	1,91
17	3	1,45	1,39
18	3	1,60	1,92
19	3	1,85	1,96
20	3	1,97	2,10
21	3	2,00	1,60
22	3	2,10	2,20
23	3	2,00	2,60

Tablo 16: İnrakortikal fasilitasyon 10-15 msn amplitüd değerleri;
1 : Startle hasta grubu 2: JME hasta grubu 3: Kontrol grubu
JME ICF 10 msn çalışma örneği;

Startle epilepsi ICF 10 msn çalışma örneği;

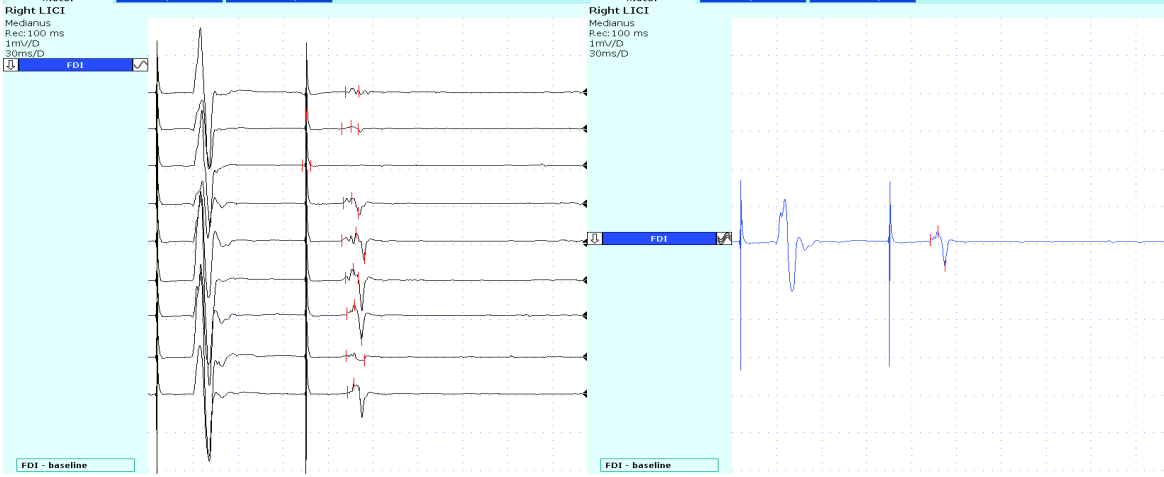


İntrakortikal inhibisyonda LICI protokolü elde edilen uzun intrakortikal inhibisyon amplitüd verileri tablo 17'e verildi.

Hasta No	Grup	LICI Amplitüd
1	1	0,59
2	1	0,63
3	1	1,05
4	1	1,04
5	2	0,80
6	2	2,20
7	2	1,73
8	2	1,33
9	2	0,21
10	2	0,74
11	2	0,24
12	2	0,78
13	2	1,09
14	3	0,86
15	3	0,56
16	3	0,69
17	3	2,10
18	3	0,66
19	3	1,19
20	3	1,47
21	3	0,25
22	3	1,39
23	3	0,44

Tablo 17: LICI msn amplitüd ve latans değerleri; 1 : Startle hasta grubu 2: JME hasta grubu 3: Kontrol grubu

Startle epilepsi LICI çalışma örneği;



Çalışmaya katılan hastaların kullandığı antiepileptik ilaçlar tablo 18’de verilmiştir.

Hasta No	Grup	İlaçlar
1	1	LTG,VPA,Klonezepam,Mysolin
2	1	LTG,TPM,Lonezepam
3	1	LEV,VPA,LMT
4	1	CBZ,TPM,LEV
5	2	LEV,TPM
6	2	
7	2	VPA,LEV,LTG
8	2	LEV
9	2	
10	2	VPA
11	2	VPA
12	2	
13	2	

Tablo 18 : Çalışmaya katılan hastaların kullandıkları ilaçlar; LTG: Lamotrigin , VPA: Valproik Asit , TPM: Topiramet , LEV: Levetirasetam , CLZ: Klonazepam , PRM: Primidon; 1 : Startle hasta grubu 2: JME hasta grubu 3: Kontrol grubu

Kaynaklar:

- 1 .ILAE Commission Report. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE task force on Classification and terminology.Epilepsia 2001;42(9):1212-1218.
2. Hamer HM,Lüders HO. A new approach for clasification of epileptic syndromes and epileptic seizures ,Lüders HO, Y. Comair Y, ed. Epilepsy Surgery 2. ed. Philadelphia: Lipincott-Raven , 2001:79-24
3. ILAE Commission Report, The epidemiology of the epilepsies: Future directions. Epilepsia, 1997;38(5):614 618
4. Josemir WS. E-epilepsy-Library of articles-The incidence and prevalence of epilepsy. The National Society for Epilepsy 2003.
5. Bharuca NE, Bharuca EP, Bharuca AE, et al. Prevelance of epilepsy in the Parsi community of Bombay. Epilepsia, 1988;29:111-115.
6. Hauser WA. Incidence and Prevalence.In: Epilepsy a comprehensive textbook 1. Ed. Engel J, Pedley T, ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1998:47-57
7. Commission on Classification and Terminolgy of the ILAE. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia,1981;22:489-501.
8. Dreifuss FE. Classification of Epilepsies in Childhood. In: Pediatric Epilepsy: Diagnosis and Therapy, edited by Dodson WE, Pellock JM. Demos Publications, New York,1993; pp 45-54.
9. Commission on Classification and Terminology of the International League Aganist Epilepsy, 1989. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Epilepsia 30,389-399.
10. Manford M, Har YM, sander JWAS, Shorvon SD: The National General Practice Study of Epilepsy. The Syndromic Classification of the International League Aganist Epilepsy applied to epilepsy in a general population. Arch Neurol 1992 49:801-808.

11. Isabel Alfradique; Marcio Moacyr Vasconcelos. Juvenile myoclonic epilepsy. *Arq. Neuro-Psiquiatr* 2007 vol.65 no.4b
12. Roebing R, Scheerer N, Uttner I, Gruber O, Kraft E, Lerche H. Evaluation of Cognition, Structural, and Functional MRI in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 2009;50(11):2456–2465
13. Noachtar S, Andermann E, Meyvisch P, Andermann F, Gough WB, Schiemann-Delgado J, For the N166 Levetiracetam Study Group. Levetiracetam for the Treatment of Idiopathic Generalized Epilepsy with Myoclonic Seizures. *Epilepsy Curr.* 2009 January; 9(1): 10–11
14. Thomas P, Genton P, Gelisse P, Wolf P. Juvenile Myoclonic Epilepsy Chapter 24. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence* (3rd edition) J.Roger, M.Bureau, Ch.Dravet, P.Genton, CA.Tassinari, P.Wolf . John Libbey Co Ltd 2002; pp 335-355
15. Beaumanoir A. History of reflex epilepsy. Zifkin BJ, Anderman F, Beaumanoir A, Rowan AJ, ed. *Reflex epilepsies and reflex seizures, Advances in Neurology*, volume 75 . New York: Lipincott-Raven, 1998:139-157
16. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 1989; 30:389-399
17. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy : Report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 2001 ; 42:796-803
18. Rubboli G, Salvi Z. Neurophysiological investigations in photosensitive epilepsies . In: Andermann F, Beaumanoir A, Mira L, Roger J, Tassinari CA, eds. *Occipital seizures and epilepsies in children*. London:JohnLibbey, 1993.p. 145-150.
19. Kasteleijn-Nolst Trenite DGA. Photosensitivity in epilepsy : Electrophysiological and clinical correlates. *Acta Neurol Scand* , 1989; 125:3-149
20. Wolf P., Goosses R. Relation of photosensitivity to epileptic syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986; 49: 1386-1391.
21. Panayiotopoulos CP , Jeavons PM. and Harding GFA. Occipital spikes and their relation to visual evoked responses in epilepsy with particular references to photosensitive epilepsy. *Electroenceph Clin Neurophysiol* 1972; 32: 179-190.

22. Jeavons PM, Harding GFA. Photosensitive epilepsy : a review of the literature and a study of 460 patients: Clinics in developmental medicine. London: Heinemann, 1975:56
23. Satishchandra P, Shivaramakrishana A, Kaliaperumal VG. Hot-water epilepsy a variant of reflex epilepsy in South India. *Epilepsia* 1988;29: 52-56.
24. Satishchandra P, Gutam R, Shankar S. Hot water epilepsy. In: Zifkin BJ, Anderman F, Beaumanoir A, et al. , eds. Reflex epilepsies and reflex seizures: Advances in Neurology. Vol 75. New York: Raven Press, 1998:283-293.
25. Satishchandra P, Gautam RU , Shankar SK , et al . Pathophysiology and genetics Of hot-water epilepsy .In: Berkovic SF, Genton P, Hirrsch E, et al. Genetics of focal epilepsies: Clinical aspects and molecular biology. London John Libbey, 1999: 169-176.
26. Bebek N, Gürses C, Gökyigit A, et al. Hot water epilepsy : clinical and electroencephalographic findings based on 21 cases. *Epilepsia* 2001;42: 1180-1184.
27. Wolf P. Reading epilepsy. In Roger J , Bureau M, Dravet Ch, Dreifuss FE, Perret A, Wolf P, ed. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. John Libbey and Company Ltd, 1992: 281-298
28. Wolf P, Yushi i. Complex reflex epilepsies: reading epilepsy and praxis induction. In Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari C.A, Wolf P, ed. Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence. Eastleigh, John Libbey and Company Ltd, 2002:315-325.
29. Ferlazzo E , Zifkin BG, Andermann E, Andermann F. Cortical Triggers in generalized reflex seizures and epilepsies. *Brain* 2005; 128: 700-10
30. Baklan B. , Ada E, İdiman E, , Öztürk V. Ağrının tetiklediği nöbet; Etiyoloji: Ulegyria. *Yeni Symposium* 1997; 35:29-32
31. Mark R, Amford D, Fish R, Simon D, Shorvon . Startle provoked epileptic seizures: features in 19 Patients *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1996;61:151-156
32. Agugila U , Tinuper P, Gastaut H. Startle –Induced Epileptic Seizures. *Epilepsia*, 1984;25:712-720.
33. Labate A, Barone R, Gambardella A, Civitelli D, Fiumara A, Annesi G, et al. Startle epilepsy complicating aspartylglucosaminuria. *Brain Dev* 2004;26:130–3.
34. Sasaki M, Matsuda H, Arai Y, Hashimoto T. Startle-induced Epilepsy in a patient with epidermal nevus syndrome. *Pediatr Neurol* 1998;18:346–9

35. Grosso S, Farnetani MA, Bernardoni E, Morgese G, Balestri P. Intractable reflex audiogenic seizures in Aicardi syndrome. *Brain Dev* 2007;29:243–6
36. KeisukeSaeki, YoshiakiSaito, KenjiSugai, EijiNakagawa, HirofumiKomaki, HiroshiSakuma , Masayuki Sasaki. Startle epilepsy associated with gait-induced seizures: Pathomechanism analysis using EEG , MEG, and PET studies
37. Faught E. Lamotrigine For startle-induced seizures. *Seizure* 1999;8:361–3.
38. Hirokazu Oguni, Kitami Hayashi, Norihisa Usui, Makiko Osawa, and T Hiroyuki Shimizu. Startle Epilepsy with Infantile Hemiplegia: Report of Two Cases Improved by Surger . *Epilepsy*, 39(1):93-98. 1998 Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia International League Against Epileps
39. Pascual-Leone A, Davey NJ, Rothwell J, Wasserman EM,Puri BK: Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation, Oxford University Press Inc.,New York (2002).
40. York DH. Review of Descending Motor Pathways Involved with Transcranial Stimulation. *Neurosurgery* 1987;20:70-73
41. Ertekin C.Transkransial Kortikal Uyarım (TKKS) ve Motor ‘Evoked’ Potansiyeller (MEP)’in Tekniği ve Fizyolojisi. Motor Evoked Potansiyeller Ertekin C, Zileli M, Ertaş M. Saray Medikal Yayıncılık 1992; pp 11-35
42. Barker AT. The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation Pascual LA, Davey NJ, Rothwell J, Wasserman EM, Puri BK. Arnold 2002; pp 3-17.
43. York DH. Review of Descending Motor Pathways Involved with Transcranial Stimulation. *Neurosurgery* 1987;20:70-73.
44. Yıldırım M. Temel Nöroanatomî: Serebral Korteks. Nobel Tıp Kitabevleri 2000
45. Davies PW: The action potential . In MOUNTCASTLE VB (ed): Medical Physiology,II,ed.12 . St. Louis, CV Mosby,1968,p 117
46. Netter H. F. : The Netter Collection of Medical Illustration Nervous System Volume: 1 Part 1: Anatomy and Phsyology 2007
47. Guyton A. C., Hall J. E. . Textbook of Medical Physiology . 9th ed. .1996
48. Herlenius E, Lagercrantz H. Development of neurotransmitter systems during critical periods. *Exp Neurol* 2004; 190 (Suppl 1):8-1
49. Nicoll RA, Malenka RC, Kauer JA. Functional comparison of neurotransmitter receptor subtypes in mammalian central nervous system. *Physiol Rev* 1990; 70, 513-565

50. Liao D, Hessler NA, Malinow R. Activation of postsynaptically silent synapses during pairing-induced LTP in CA1 region of hippocampal slice. *Nature* 1995; 375: 400-404
51. Nguyen L, Rigo JM, Rocher V, Belachew S, Malgrange B, Rogister B, Rocher V, Moonen G, Rigo JM. Neurotransmitters as early signals for central nervous system development. *Cell Tissue Res* 2001; 305:187-202
52. Barker JL, Behar T, Li YX, Liu QY, Ma W, Maric D, Maric I, Schaffner AE, Serafini R, Smith SV, Somogyi R, Vautrin JY, Wen XL, Xian H. GABAergic cells and signals in CNS development. *Perspect Dev Neurobiol* 2001; 5: 305-32
53. Anderson TR, Shah PA, Benson DL. Maturation of glutamatergic and GABAergic synapse composition in hippocampal neurons. *Neuropharmacology* 2004; 47: 694-705
54. Weber M, Eisen AA. Magnetic Stimulation of The Central and Peripheral Nervous System. *AAEM minimonograph 35 Revised February* 2002:1-16
55. Abbruzzese G, Trompetto C. Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol* 2002; 19 (4): 307 – 21
56. Rossini P, Rossi S. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology* 2007; 68: 484 – 88.
57. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in human: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol* 1996; 40 (3): 367 – 78
58. Nakamura H. , Kitagawa H. , Kawaguchi Y. , Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *Journal of Physiology* (1997), 498.3, pp.817-823
59. Müller-Dahlhaus J. F. M. , Liu Y. , Ziemann U. Inhibitory circuits and the nature of their interactions in the human motor cortex– a pharmacological TMS study. *J Physiol* 586.2 (2008) pp 495–514
60. Ortu E. , Deriu F. , Supa A. , Tolu E. , Rothwell J. C. Effects of volitional contraction on intracortical inhibition and facilitation in the human motor cortex *J Physiol* 586.21 (2008) pp 5147–5159
61. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 1717 – 29.
62. Akamatsu N, Fueta Y, Endo Y, et al: Decreased susceptibility to pentylenetetrazol-induced seizures after low-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett* 2001; 310: 153–156

63. Ebert U, Ziemann U: Altered seizure susceptibility after high-frequency transcranial magnetic stimulation in rats. *Neurosci Lett* 1999; 273: 155–158
64. Misawa S, Kuwabara S, Shibuya K, et al: Low-frequency transcranial magnetic stimulation for epilepsy partialis continua. *J Neurol Sci* 2005; 234: 37–39
65. Tergau F, Neumann D, Rosenow F, et al: Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation? Interim analysis of a controlled study. *Clin Neurophysiol* 2003; 56(suppl):400–40
66. Macdonell RAL, King MA, Newton MR, Curatolo JM, Reutens DC, Berkovic SF. Prolonged cortical silent period after transcranial magnetic stimulation in generalized epilepsy. *Neurology* 2001;57:706-708
67. Delvaux V, Alagona G, Gerard P, De Pasqua V, Delwaide PJ, Maertens de Noordhout A. Reduced excitability of the motor cortex in untreated patients with de novo idiopathic ‘grand mal’ seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:772-776
68. Zonisamide changes unilateral cortical excitability in focal epilepsy patients. Joo EY, Kim HJ, Lim YH, Ji KH, Hong SB. *J Clin Neurol*. 2010 Dec;6(4):189-95. Epub 2010 Dec 31.
69. Inghilleri M, Conte A, Frasca V, Curra' A, Gilio F, Manfredi M, et al. Antiepileptic drugs and cortical excitability: a study with repetitive transcranial stimulation. *Exp Brain Res*. 2004;154:488–493.
70. Mangonetti P, Bongiovanni LG, Zanette G, Turazzini, Fiaschi A. Cortical Excitability in Patients After Loading Doses of Lamotrigine: A Study with Magnetic Brain Stimulation. *Epilepsia* 1999;40(3):316-321.
71. Reutens DC, Berkovic SF, Macdonell RA, Bladin PF. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. *Ann Neurol* 1993;34:351-355
72. Mangonetti P, Bongiovanni LG, Zanette G, Fiaschi A. Early and Late Intracortical Inhibition in Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Epilepsia* 2000;41(9):1129-1138.
73. Cantello R, Civardi C, Cavalli A, Varrasi C, Tarletti R, Monaco F, Migliaretti G. Cortical Excitability in Cryptogenic Localization-Related Epilepsy: Interictal Transcranial Magnetic stimulation Studies. *Epilepsia* 2000;41(6):694-704.

74. Badawy R. , Macdonell R. , Jackson G., Berkovic S. The peri-ictal state: cortical excitability changes within 24h of a seizure *Brain a Journal of Neurology* doi:10.1093/brain/awp017
75. Zunhammer M. , Langguth B. , Landgrebe M., Frank E., Müller S. , Burger J. , Sand G. P. , Eichhammer P., Hajak G. Modulation of human motor cortex excitability by valproate *Psychopharmacology* (2011) 215:277–280 DOI 10.1007/s00213-010-2126-y
76. A.T. Barkera, R. Jalinoua, I.L. Freeston Non-Invasive Magnetic Stimulation Of Human Motor Cortex 1985 Volume 325, Issue 8437, 11 May 1985, Pages 1106-1107 Originally published as Volume 1, Issue 8437 *The Lancet*
77. Brodal A. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1981.