

33212

T.C.
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroşirurji Ana Bilim Dalı
Prof.Dr.Erdem TUNÇBAY

EPİLEPSİ

Tedavide Yeni Yaklaşımlar


Uzmanlık Tezi

Dr.Tayfun DALBASTI

Tez Yöneticisi

Prof.Dr.Saffet MUTLUER
Pediyatrik Nöroşirurji Bilim Dalı Başkanı

İzmir - 1993



Bu çalışmanın ortaya çıkmasında, başta beni elektrofizyoloji için yönlendiren ve bu yöndeki çalışmaların, sağladığı olanak ve hoşgörü ortamı ile gerçekleştirilmesinde büyük katkıları olan Sayın *Prof.Dr. Dr.Erdem TUNÇBAY* a çalışma süresince, yalnızca bilimsel olarak yapıcı ve olumlu tartışmaları ile değil, fakat aynı zamanda birlikte katılan aktivitelerde, klinik içi ve dışında her zaman yardımını esirgemeyen Sayın *Prof.Dr.Saffet MUTLUERe* içtenlikle teşekkür ederim.

Dr.Tayfun DALBASTI
İzmir 1993

İçindekiler:

Giriş

Bölüm 1: EEG ve Epilepsi Mekanizmaları

Kortikal nöronların elektriksel aktiviteleri, izlenmesi, epilepsi mekanizmaları gibi konular hakkında genel derleme bilgiler

Bölüm 2: Epilepsi Kontrolü İçin Vagus

Stimulasyonu

Oluşturulan deneysel epilepsi modelinde vagal stimulasyon yolu ile nöbet kontrolü için çalışmalar

Bölüm 3: Nöronal Şebeke ve Santral Sinir

Sisteminde Faz Sıfırlaması

Santral Sinir Sisteminde singularite noktasının varlığının gösterilmesi ve izole beyin kesitlerinde desenkronizasyon ile epilepsinin supresyonu; Olası açıklama için 'Nöronal Şebeke' kavramının verilmesi

Bölüm 4: Manyetik Stimulasyon

Epilepsi kontrol amacı ile manyetik stimulasyonun kullanılması ön çalışmaları

Bölüm 5: Yüzey Sınırının Manyetik Stimulasyon

Üzerine Etkisi

Manyetik stimulatörler tarafından oluşturulan elektrik alanının hesaplanması için teorik çözüm ve deneysel gösterimi

Sonuç

Kaynaklar→

Giriş

Epilepsi, başlangıç yaşı olarak genç nüfusu etkileyen ve sıkça raslanan bir hastalıktır. Hastalığın ülkemizdeki prevalansı ile ilgili tem bir sayı verilememesine rağmen, bütün epilepsi olgularının yaklaşık dörtte üçü onbeş yaşın altında başladığını söyleyebiliriz.

Epileptik nöbetler,

- (a) iktal davranış gösteren ve/veya EEG değişikliklerinin başlangıçta birhemisfere ait sınırlı bir nöron grubundan kaynaklandığı parsiyel ve
- (b) bilateral senkron EEG değişimleri ile karakterize ve başından itibaren jeneralize olmak üzere iki ana gruba ayrılabilirler (ILE-International League Against Epilepsy sınıflaması). Parsiyel epilepsiler ise bilinç bozukluğunun mevcudiyetine göre ayrıca basit ve kompleks olarak kendi içlerinde tekrar ayrılır.

Kompleks parsiyel nöbetler, en sık raslanan epilepsi türüdür. Bu tip hastaların yaklaşık yarısında antikonvulzan tedavi güvenli ve etkin olabilmektedir. Tedavi edilemez (intractable) tanısı alan ve özellikle parsiyel kompleks tip nöbet geçiren hastalarda cerrahi, tıbbi tedavi alternatifi olarak değerlendirilebilir. Uygulanan cerrahi farklı boyutlarda olabilmektedir. Fokus rezeksiyonundan hemisferektomiye kadar uzanan yöntemler kullanılmaktadır. Genelde

amaçlanan, eğer epilepsiye ait bir fokus varsa bunun ortadan kaldırılmasıdır. Epilepsi cerrahisinde hedeflenen nöbetin klinik olarak ortaya çıkmasını, yani kortikal yayılmasını engellemektir. Bu noktadan hareket ile, özellikle motor kortekse yakın epileptik odağın çevresinde tanjensiyel kortikal kesiler yapılarak başarılı sonuçlar alınmıştır. Cerrahi, geri dönüşü olmayan bir yöntem olduğundan hastaların iyi seçilmeleri gerekir. Standart risklerin yanı sıra operasyonlara özel riskler de mevcuttur.

Epilepsi tedavisinde yeni tedavi arayışları halen sürmektedir. Aşağıda, bu yöntemlerden halen üzerinde çalışmakta olduğumuz bir kaç tanesine ait çalışmaların ön sonuçları aktarılmıştır.

Vagus uyarılması, son dönemlerde tedavi alternatifi olarak gündeme gelmiştir. Etki mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, hastanın tek taraflı vagus sinirine yerleştirilen bir stimulator ile nöbetlerin belli ölçüde kontrol altına alınabildiği gösterilmiştir. Vagal sinirin uyarılması yolu ile epilepsi kontrolüne ait model ön çalışma teknik ve sonuçları ikinci bölümde sunulmaktadır.

Deneysel olarak çalışılan bir diğer tedavi yöntemi ise nöbetin henüz başlangıç anında tespit edilerek yayılmasının engellenmesidir. İzole beyin preparatlarında yapılan çalışmada, nöronlar arasındaki senkronizasyonun bozulması ile nöbet gelişmesinin engellenebileceği gösterilmiştir. 'Nöronal

Şebeke ve Santral Sinir Sisteminde Faz Sıfırlaması' konulu üçüncü bölümde desenkronizasyon ile nöbet kontrolü ve şebeke kavramları, nöbet kontrolünde olası bir mekanizma olabileceği düşünülerek birleştirilerek verilmektedir. Bu bölüm, kendisinden sonra gelen 'Manyetik Stimulasyon' başlıklı bölüm ile de bağlantılıdır. Manyetik stimulasyon ile yapılan çalışmalarda da nöronal aktivitenin yayılmasının kontrol edilebildiği gösterilmiştir (Bölüm 4).

'Yüzey Sınırının Manyetik Stimulasyon Üzerine Etkisi' başlıklı beşinci bölümde, manyetik uyarılmanın temelini oluşturan kavramlar üzerinde durulmakta, elektrik alanı hesaplaması için teorik olarak geliştirilen analoginin geçerliliğini destekleyen deneysel sonuçlar da açıklanmaktadır.

Çalışmanın, 'EEG ve Epilepsi Mekanizmaları' başlıklı ilk bölümü, kortikal nöronların elektriksel aktiviteleri, bunların izlenmesi ve epilepsi mekanizmaları hakkında, daha çok derleme niteliğindedir.

Bölüm 1

EEG ve Epilepsi Mekanizmaları

İnsanlarda serebral korteksin büyüklüğü onu diğer memelilerin kortekslerinden farklı kılar. Nörobiyolojinin amaçlarından biri serebral korteksin organizasyonunu ve bu organizasyonun insanların algılama motor ve konuşma yetenekleri ile olan ilişkisini anlamaktır.

Serebral korteksin çeşitli bölümlerinin birçok ayırdedici ve ortak özellikleri vardır. Örneğin çeşitli sensöriyel motor ve kognitiv fonksiyonlara yardımcı olan kortikal bölgeler birbirlerinden giriş çıkış bağlantıları ile ayırdedilirler. Yinede giriş çıkışlardaki farklılıklara rağmen hemen hemen tüm sensöriyel ve motor korteksler pial yüzeyden beyaz maddeye uzanan dikey kolonlar halinde benzer şekilde organize olmuşlardır. Her sütunun içinde hücrelerin benzer reseptiv alanları ve tepki özellikleri vardır. Korteksin farklı sahalarının girdi çıktıları, ayırdedici özelliklere sahip olmalarına rağmen dağılımları benzer şekildedir. Örneğin tüm sensöriyel kortekslerin majör girdisi talamusdan gelip dördüncü tabakada predominant bir şekilde sonlanır. Buna karşılık dördüncü tabakanın nöronları enformasyonu aynı kolonda yer alan nöronlara dağıtırlar. Çıktı fonksiyonları, 2, 3, 5 ve 6ncı tabakalardaki nöronlar tarafından yapılır.

Kortikal bölgelerin özellikleri, birbirleri ile olan bağlantı paternleri ve davranışda oynadıkları rol açısından incelenmiştir. Bu özellikler, uyku uyanıklık gibi normal davranış durumlarında olduğu kadar epilepside nöronların korteksde senkron olması gibi bazı hastalık durumlarında ve koma halinde belirgin hale gelir. Serebral korteksin koordinasyon

özellikleri en iyi şekilde birçok kortikal nöronun aktivitelerinin eş zamanlı olarak kayıt edilmesi ile incelenebilir. Bu tekniklerden biri de EEG dir. Tek tek nöronların intraselüler kayıtlarının aksine EEG, çok sayıda nöronun aktivitelerinin kafa derisine yerleştirilen elektrotlar yardımı ile kaydeder. Noninvasiv olması kortikal fonksiyonun klinik olarak değerlendirilmesinde önemlidir. Uyanma, uyanıklık hali, uyku, rüya görme durumlarının incelenmesinde, epilepsi ve komanın teşhisinde önemli bulgular sağlar.

Kortikal kolonun fonksiyonu tek bir nöronun hareketlerinden çok nöronal grubun işlevine bağlıdır. Bir nöronal grubun hareketleri hakkında mikroelektrotlarla tek tek hücrelerin yanıtları alınarak tahmin yürütülebilir. Bu yaklaşım hem çok zaman alır, hem de sadece deney hayvanları üzerinde uygulanabilir. Diğer bir yaklaşım da, büyük nöron gruplarının aktivitelerini kayıt etmek için makroelektrotlar kullanılmasıdır (en başta araştırmacıların sensoriyel korteks tepkilerini haritalamak amacı ile kullandıklarına benzer şekilde). İnsanlarda nöronal grupların elektriksel tepkilerinin kaydının, doğrudan korteks yüzeyinden ameliyat sırasında (elektrokortikogram ECOG) ya da saçlı deriden yüzeyel olarak yapılması ile mümkündür (elektroensefalogram EEG).

EEG, beyindeki büyük nöron gruplarının elektriksel aktivitelerindeki dalgalanmalarının kayıt edilmesidir. Çok sayıda nöronun toplam aktivitelerine bağlı olarak ekstraselüler akımın ölçümüdür. Yüzeyden kaydedilen potansiyeller daha çok EEG elektrotunun altındaki kortikal nöronların aktivitelerini ve aksiyon potansiyellerinden çok postsnaptik potansiyelleri yansıtır.

EEG kaydı yapmak için en az iki elektrot kullanılır. Nöronal aktivitenin bulunduğu bölgenin üzerine bir aktif elektrot, biraz ötesine de indiferan elektrot yerleştirilir. Klinik EEG kayıtlarında saçlı derinin değişik yerlerine birden fazla aktif elektrot yerleştirilir. Yapılan tüm kayıtlar ister bir aktif ve bir indiferan elektrot, ister iki aktif elektrot arasında olsun hep iki elektrot arasındaki potansiyel farkını ölçer. Kayıt elektrotları genellikle konvansiyonel yerleşim planına uygun olarak, frontal, parietal, oksipital ve temporal lobun üzerine yerleştirilir. Bazı özel durumlarda nasofaringeal veya sfenoidal elektrotların yerleştirilmesi medial temporal loblardaki aktivitenin daha iyi algılanmasını sağlar. Bu tür bir kayıt, özellikle, hippokampus gibi, nöbetlerin limbik sistem yapısından kaynaklandığı düşünülen hastalarda önem taşır.

EEG, beynin elektriksel aktivitesinin, hasta sakin bir şekilde otururken yada uyurken kaydedilmesidir. Kayıt, ani parlak ışık yada ses gibi sensoriel stimulasyon sırasında da yapılabilir. EEG nin belirgin bir stimulus ile bağlantılı komponentine 'Sensoriyel Uyarılmış Potensiyel' adı verilir. EEG ler temporal ve spasyal özelliklerine göre değerlendirilirler. EEG nin frekans komponentlerinin analizi genellikle Jean Baptiste Fourier tarafından geliştirilen prensiplere dayanır. EEG nin analizi için elektronik filtrelemenin değişik kombinasyonları tek başına yada Fourier algoritması ile beraber kullanılabilir.

Normal bir kişinin saçlı deri yüzeyinden kaydedilen potansiyellerin frekansları 1-30Hz, genişlikleri 20-100mikroVolt arasında değişir. EEG genliği meninks ve serebrospinal sıvı ve ayrıca kafatası ile kafa derisine bağlı olarak düşer. EEG potansiyelinin frekans karakteristikleri, oldukça karmaşık olmaları ve genliğinin çok kısa zaman aralıklarında bile farklılık göstermesine rağmen, yine de birkaç dominant frekans bandı ve

genliği gözlemlenebilir. Bunlar alfa (8-13Hz), beta (13-30Hz), delta (0.5-4Hz) ve teta (4-7Hz)dir. Alfa dalgaları genellikle rahat uyanıklık hali ile bağlantılıdır. En iyi pariyetal ve oksipital loblardan kayıt yapılır. Alfa dalgaları adını EEG çalışmalarının öncülerinden olan Hans Berger'den alarak Berger ritim diye de söylenir. Beta dalgaları normalde frontal bölgelerde, diğer bölgelerde ise yoğun mental aktivite sırasında görülür. EEG kayıtlarında beta dalgaları frekans genişliği en az olanlardır. Normal bir yetişkinde uyku halinde görülen delta ve teta dalgaları frekans genişliği enfazla olanlardır.

Son zamanlarda nöronların grup özelliklerini inceleme amacıyla yeni ve değişik bir teknik olan 'Optical Imaging'(optik görüntüleme) geliştirilmiştir. Bu yöntem ile absorpsiyonu değiştirerek, membran potansiyelinde oluşan değişikliklere hassas, voltaj sensitif boya kullanma yolu ile nöral popülasyonun aktivitesinin yüksek çözünürlüklü spasyel kaydını gerçekleştirmeyi sağlar. Böylece nöral grupların dinamik özellikleri zaman içinde optik karakteristiklerinde oluşan değişiklikler izlenerek incelenebilir. En son incelemeler, voltaja hassas boyaların bulunmadığı durumlarda bile nöronların aktivitelerine bağlı olarak entrensek fluoresans gösterdiğini ortaya koymuştur. Optik görüntüleme kortikal yüzeyin direkt olarak incelenmesini gerektirdiğinden invaziv bir yöntem olup şimdilik sadece deney hayvanları ile yapılan çalışmalarda uygulanmaktadır.

Elektroensefalografinin temelini oluşturan hücresel mekanizmalar:

EEG temelini oluşturan fizyolojik mekanizmaları anlayabilmek için kortikal morfolojinin gözden geçirilmesi gerekir. Serebral korteks iki önemli sınıfa ayrılan birçok değişik

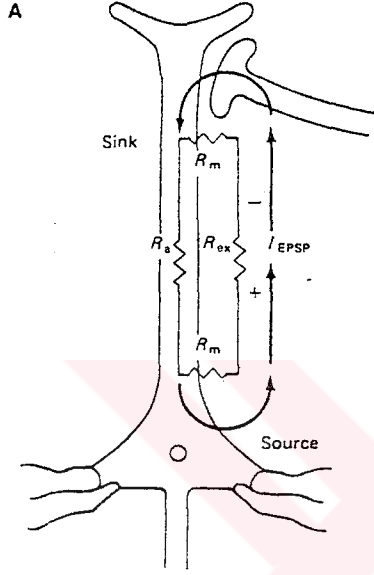
tipte sinir hücrelerine sahiptir. Bunlar morfoloji, laminar dağılım ve nörotransmitter içeriklerine göre piramidal ve nonpiramidal olarak ayrılırlar. Piramidal hücrelerin aksonları beynin diğer bölgelerine ve spinal korda uzanırlar. Bunlar transmitterleri glutamat olduğu varsayılan eksitator nöronlardır. Piramidal hücreler serebral korteksin en önemli projeksiyon nöronlarıdır. Bunun yanısıra lokal olarak projekte olan rekurrent akson kolleteralleri de vardır. Bazı akson kolleteralleri kortikal tabakalara paralel düzlemlerde milimetrelerce uzanırlar. Aksonal kolleterallerle yapılan bağlantılar, kortikal nöron gruplarının kolektif elektriksel aktivitelerinde ve epilepsi nöbetlerinin ortaya çıkması ve ilerlemesinde önemli rol oynarlar. Piramidal hücrelerin dendritik organizasyonu çeşitli girdilerin integrasyonunu kolaylaştırır. Bunların apikal uçları çoklukla birçok tabakadan geçer ve beynin yüzeyine dikey durumdadır. Bu durum değişik kortikal tabakalardan gelen girdilerin dendritik ağaç boyunca değişik noktalarda kesişmesini sağlar. Ayrıca dendritler snaptik akımları çoğaltıcı aksiyon potansiyelleri oluşturabilen lokal bölgelere sahiptir. Böylece dendrit membranlarının pasif özelliklerine bağlı olarak, uzak snaptik bölgelerin daha etkili hale gelmeleri mümkün olur. Piramidal hücrelerin elektiriksel aktiviteleri EEG potansiyellerinin temel kaynağıdır.

Serebral korteksin nonpiramidal hücreleri oval şekildedir. Aksonları korteksten ayrılmadan yakınındaki nöronlarda son bulur. Kortikal internöronların çoğu nonpiramidal hücreler olup morfolojik olarak heterojendir. Stellat hücreler nonpiramidal hücrelerin dominant bir grubunu oluşturur. Stellat hücrelerin bir sınıfının kortikal kolon düzleminde dikey yerleşmiş aksonları vardır. Bu hücreler doğrudan talamik nöronlardan aldıkları bilgiyi aynı kolondaki başka internöronlara yada piramidal hücrelere

naklediler. Bu çeşit stellat internöronlara bir örnek, dendritleri küçük iğnelerle dolu olan iğneli stellat hücreleridir. Bazı nonpiramidal hücrelerin kortikal tabaka düzlemlerinde yatay durumda aksonları vardır. Postsnaptik nöronu saran yoğun snaptik bağlantılar oluşturan basket hücreler bunlardan biridir. Basket hücrelerin terminalleri büyük miktarda inhibitör nörotransmitter gama aminobutirik asitin (GABA) sentezini katalize eden enzim glutamik asit dekarboksilaz içerir. Basket hücrelerinin, belli bir kolondaki nöronların fonksiyonunun diğer kolonlardan izolasyonunu gerçekleştiren çevresel yada perikolumnar inhibisyon sağladığı kabul edilir.

EEG mikroelektrotlar yerine makroelektrotlar kullanılarak elde edilen ekstraselüler kayıttır. Korteksten yapılan makroelektrot kaydı prensipte elektrokardiografi ile aynıdır. Kayıtlar elektriksel aktivitenin kaynağından uzak noktalardan yapılır. EEG ve EKG, sinir hücreleri ya da kardiyak adele tarafından ekstraselüler boşlukta oluşturulan iyonik akım geçişini açıklayan "volume conduction" teorisine dayanır. Kafatasından kaydedilen potansiyel değişiklikleri, kayıt elektrotlarının altındaki bölgede yer alan nöronların toplam iyonik akımlarından oluşur. Net iyonik akım ekstraselüler boşluğun direncinin üzerinde düşen voltaj olarak kaydedilir. EEG yi açıklığa kavuşturmak için önce tek bir nöronun intraselüler kayıtlardan elde edilen eksitator girdilere verdiği tepkiler incelenir. Daha sonra nöronun ve komşularının hücrenin hemen dışına yerleştirilen mikroelektrotlarla kaydedilen tepkileri incelenir. Son olarak saçlı deriye yerleştirilen makroelektrotlarla yapılan kayıtlar yoluyla tüm nöron grubunun tepkileri incelenir.

Önce bir kortikal piramidal hücrenin apikal dendritindeki eksitator snaptik potansiyel ile oluşmuş akımın



Şekil:1.1 İntraselüler potansiyellerin kaydı membran direncinden, ekstraselüler potansiyellerin kaydı ise ekstraselüler dirençten yapılır.

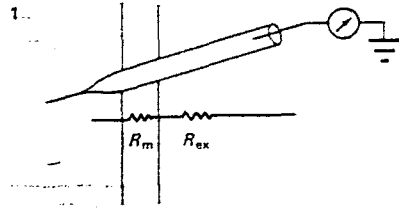
A. Kortikal piramidal hücrenin içinde ve etrafındaki akım akışı.

B. İntraselüler ve ekstraselüler kayıt konfigürasyonlarının karşılaştırılması.

İntraselüler kayıtlar R_m üzerine düşen voltajı ölçer. Ekstraselüler kayıtlar R_{ex} ölçümleridir. R_m R_{ex} den büyük olduğu için hücrenin içinden kaydedilen elektriksel olay hücre dışından kaydedilen aynı olaydan geniştir.

B

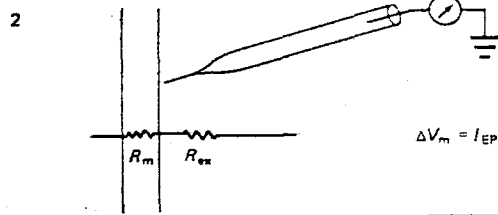
Membran
İntraselüler Ekstraselüler



$$\Delta V_m = I_{EPSP} (R_m + R_{ex})$$

$$R_m \gg R_{ex}$$

$$\Delta V_m = I_{EPSP} (R_m)$$

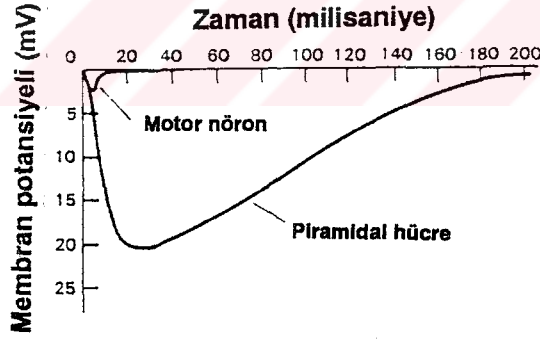


$$\Delta V_m = I_{EPSP} (R_{ex})$$

akışını ele alalım(şekil:1.1A). Eksitator Postsnaptik Potansiyel (EPSP) snaptik membranda içe doğru, ekstrasnaptik membranın büyük bir bölümünde de dışa doğru akan bir akım ile oluşur. İntraselüler kayıta ölçülen, membran direnci ve ekstraselüler direnç üzerindeki voltajdır (Şekil:1.1B). Ekstraselüler direnç, membranın büyük direncine kıyasla çokküçük olduğundan voltaj, membran direnci ile akımın çarpımına eşittir.

Serebral korteksde snaptik inhibisyon

Serebral korteksde inhibisyon çoğunlukla GABA ile oluşur. GABA veya onun sentez enzimi glutamik asit dekarboksilaz, çeşitli nonpiramidal hücrelerde immunolojik boyama tekniği kullanılarak bulunabilir. Bu çeşit nonpiramidal hücrelerin dendritik iğneleri yoktur ve bu yüzden iğnesiz nöronlar olarak adlandırılırlar. GABA ihtiva eden nöronlar lokal



Şekil:1.2 Hipokampal piramidal hücreden kaydedilen inhibitör postsnaptik potansiyel, spinal motor nörondan kaydedilenden çok daha büyüktür. (Spencer ve Kandel 1968).

Geniş kortikal postsnaptik potansiyellerin hücre popülasyonunun aktivitesi üzerinde güçlü bir etkisi vardır. Örneğin, normal dokuda rekuran inhibisyon bir stimulusa tepki veren nöral popülasyon ölçüsünü sınırlar, ve böylece popülasyondaki aktif ve inaktif hücreler arasındaki ayrılığı vurgulayan bir mekanizma işlevi görür.

olarak projekte olurlar (Serebral korteksin Purkinje hücresi ilginç bir istisnadır.). Kortikal nöronların GABA için immunoreaktif olan büyük bir yüzdesi bilinen birçok nöropeptidler için de immunoreaktiftir. Korteksde inhibisyon, diğer supraspinal yapılarla birlikte oldukça kuvvetlidir ve eksitasyonun etkilerini yok etmekten öte görevleri vardır. Korteksde inhibitör snapların yerleşimi genellikle hücre gövdesine yakın, eksitator snapların ise dendritler üzerindedir. Örneğin, basket hücreler, piramidal hücrelerin hücre gövdeleri üzerindeki inhibitör internöronlardır. Dolayısı ile bunların piramidal hücrelerin başlangıç akson bölümlerinin aksiyon potansiyeli jenerasyonu üzerinde doğrudan inhibitör etkileri vardır. İnhibitör snapların kortikal nöronlar üzerindeki stratejik yerleşimleri sinyali etkiler ve bu etkinin uzun süreli olmasına yol açar. Kortikal inhibitör presnaptik potansiyeller, spinal motor nöronlar üzerindeki inhibitör etkiden daha büyüktürler ve 10-20 misli uzun sürerler.(Şekil:1.2)

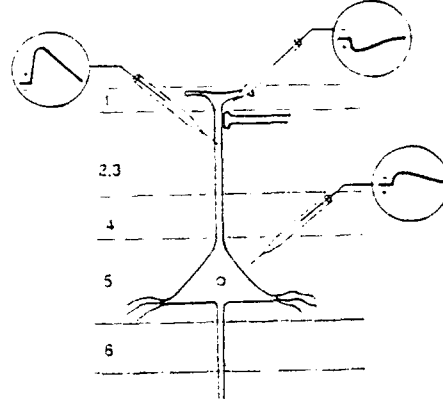
Ekstraselüler potansiyelleri anlayabilmek için ekstraselüler direncin küçüklüğü üzerinde durmalıyız. Şekil:1.1B de görüldüğü gibi sadece ekstraselüler direncin üzerindeki voltaj ölçülmüştür. Yüksek membran direnci üzerinden akan bir akım, membran üzerinde, küçük ekstraselüler direnç üzerinde akan aynı akımdan çok daha büyük bir potansiyel değişikliğine sebep olur. Millivolt ölçüleri içinde intraselüler potansiyellerin geniş, ekstraselüler potansiyellerin de mikrovolt ölçüleri içinde küçük olmalarının bir sebebi budur. İlk yaklaşım olarak, intraselüler ve ekstraselüler olarak kaydedilen potansiyeller arasındaki voltaj farkını hesaplamak için Ohm kanununu kullanabiliriz. EPSP den devre boyunca alınan akım ve membran direncindeki ile ekstraselüler dirençteki akış aynıdır. Böylece EPSP nin

intraselüler kaydını 5mV kabul edersek, hücrenin hemen dışında ölçülen ekstraselüler sinyal 2.5uV olacaktır.

Kaydedilen potansiyelin kutuplarını anlayabilmek için, akımın nerede içe nerede dışa doğru olduğunu bilmek önemlidir. İçe doğru akan akımın bulunduğu bölge akımın hücrenin içine girdiği yerdir ve "sink" diye adlandırılır. Akımın dışa doğru olduğu bölgeye kaynak denir (Şekil:1.1de kolaylık olması amacıyla iç ve dış akım için sadece bir yol gösterilmiştir.). Sink, ekstraselüler potansiyelin negatif kısmında, kaynak ise pozitif kısmındadır.

Kayıt elektrodunun ucu iç akıma yakın olduğundan, EPSP nin oluştuğu yerdeki ekstraselüler kayıt, negatiftir. Kayıt elektrodunun ucu dış akıma yakın olduğunda pozitif potansiyel kaydedilir. (Şekil:1.3) Buna karşılık elektrodun ucu hücrenin içinde ise, kayıt noktası ne olursa olsun, EPSP ler her zaman pozitif olarak şarj edilmiş iyonlar vasıtası ile ortaya çıkan depolarize potansiyeller olarak kaydedilir. Burada ekstraselüler kayıtlar her ne kadar tek bir hücreden alınan sinyal olarak gösterildiyse de, gerçekte, ekstraselüler mikroelektrot birçok hücreden sinyal kaydeder. Kaydedilen sinyal öncelikle elektrot ucuna yakın nöronlardan, az miktarda da daha uzaktaki nöronlardan gelir. Elektrot aktivitenin oluştuğu noktadan uzaklaştırıldığında, kaydedilen sinyal genişliği uzaklığın kare kökü kadar azalır. Ekstraselüler direncin küçük değerine ek olarak, potansiyelin uzaklığa bağlı olarak hızla düşmesi, kaydedilen ekstraselüler potansiyellerin küçük genlikte olmasında etkindir.

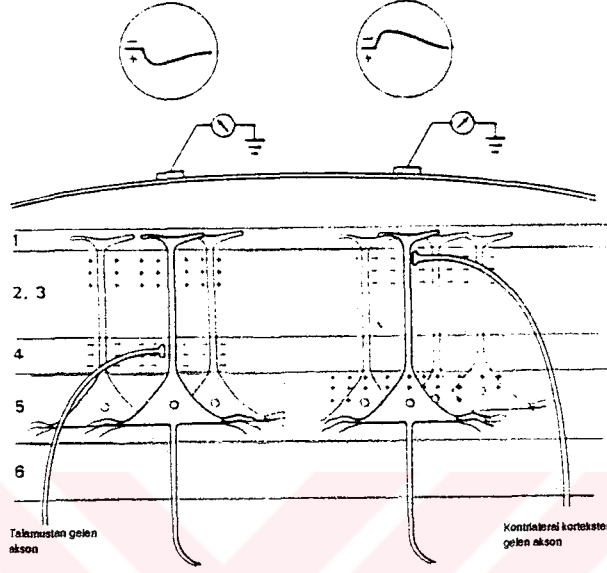
Kaydedilen ekstraselüler potansiyellerin küçük genlikte olması, saçlı deriden makroelektrotlarla kayıt yapıldığı durumunda olduğu gibi, elektrot aktif nöronlardan uzak



Şekil 1.3 Ekstraselüler kayıtların kutupları elektrodun iç yada dış doğru akım akışına yakın olmasına bağlıdır. Sağ tarafta ikinci tabakanın yüzeyel kısmındaki EPSP ye bağlı ekstraselüler kayıtlar gösterilmiştir. Sağ üst taraftaki kayıt, içe doğru akım akışına yakın, sağ alttaki dış akım akışına yakındır. Sol tarafta intraselüler kayıt gösterilmektedir.

olduğunda, ciddi problem yaratır. Potansiyellerinin genliği çok az olduğu ve makroelektrotlar aktiviteyi komşu nöronlarınkinden ayırtmaya yeterli olmadığı için, tek nöronun aktivitesi saçlı deri üzerinden kaydedilemez. Saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlar, çok sayıda nöronun toplu aktiviteleridir.

Talamik girdi, çok sayıda kortikal nöronu senkronize olarak aktive eder. Talamik girdiye ilk kortikal tepki eksitator snapların bulunduğu sink in derin, kaynağın yüzeyel katmanlarda oluşmasıdır (Şekil:1.4). Saçlı deri yüzeyindeki kayıt elektrodu kaynağa, sink'e olduğundan daha yakındır. İntrakortikal proses ile sink ve kaynak konfigürasyonları



Şekil 1.4 Saçlı deri üzerinden yapılan kayıtlar, korteksdeki snaptik aktivitenin derinliğine bağlıdır. Yukarı doğru sapmalar, akımın içe doğru olduğu snapsa yakın yapılan kayıtlarda negatif potansiyelleri gösterir. Snapsdan uzak derin kortikal tabakalarda, aynı eksitator snaptik potansiyeller EEG de aşağı doğru sapma gösterirler (İntraselüler kayıtlarda yukarı doğru sapmalar pozitif potansiyelleri gösterir).

Solda: Talamik girdilerin aktivasyonundan sonra saçlı deri elektrotları ile kaydedilmiş potansiyel. Talamakortikal nöronların terminalleri dördüncü tabakada kortikal nöronlar üzerinde eksitator bağlantılar yapar. Saçlı deri üzerindeki kayıt elektrodu dış akım akışına daha yakın olduğundan pozitif potansiyel kaydeder.

Sağda: Kontralateral kortekste kallosal nöronların eksitator girdilerinden kaydedilen potansiyel. Kallosal nöronların aksonları yüzeye yakın kortikal tabakalarda sonlanır. Elektrot, iç akım akışı mahalline daha yakın olduğu için negatif potansiyel (yukarı doğru sapma) kaydediliyor.

değişebilir. Elektriksel sinyallerin işaretleri eksitator snaptik korteksdeki yerleşimlerine (yüzeyde yada alt tabakalarda) bağlı olarak değişir. Şekil:1.4 ün sağ tarafında aksonları 2 ve 3 üncü tabakalarda sonlanan kallosal nöronların eksitasyona tepkisi olarak yüzeyden kaydedilmiş potansiyeller gösterilmiştir. Bu durumda sink, kayıt elektroduna daha yakındır ve ve kayıt yukarı doğru sapma gösterir. İnhibisyon sırasında snaptik yerleşim ile kayıt kutupları yer değiştirir. Görülüyor ki kortikal snaptik olayların sadece yüzeyden yapılan kayıtlarla hatasız olarak değerlendirilmesi yapılamaz. Örneğin saçlı deri üzerinden kaydedilen bir pozitif dalga yüzeysel eksitasyon yada derin inhibisyon ile ilgili olabilir. Yüzeyden kaydedilmiş potansiyellerin snaptik mekanizmalarını açıklayabilmek için, kortikal snaptik anatomik organizasyonu ile ilgili ek bilgi gereklidir.

Nöronlar tarafından jeneredilen en büyük sinyal olan aksiyon potansiyelleri, EEG de kaydedilen ekstraselüler potansiyellerin en belirgin kaynağı gibi görülmekte, aksiyon potansiyelleri, aslında, çok sayıda nöronda senkronize aksiyon potansiyellerinin bulunduğu durumlar dışında, yüzey potansiyellerine çok az katkıda bulunur. Saçlı deriden kaydedilen potansiyellerin çoğu aktive olmuş piramidal hücrelerdeki toplam snaptik potansiyellere bağlı ekstraselüler akım sonucudur.

Piramidal hücre aktivitesinin EEG ye nonpiramidal hücre aktivitesinden daha fazla katkısı olmasının sebebi, piramidal hücrelerin birbirlerine paralel ve dendritlerinin korteksin yüzeyine dikey olmasıdır. Böylece dendritlerde ortaya çıkan snaptik potansiyel az bir kayıpla kaydedilebilir, çünkü kaynaklar ve sink ler kortikal yüzeye dikeydirler. Buna karşılık nonpiramidal hücrelerin çoğunun ve glial hücrelerin

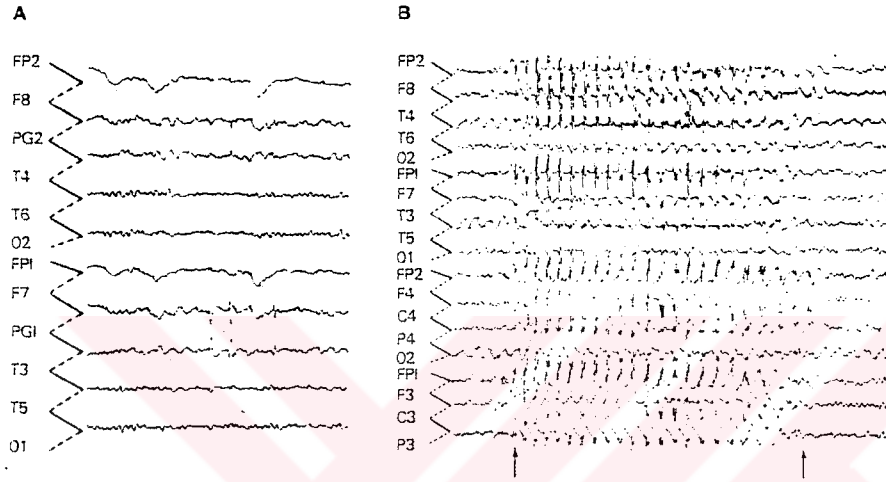
Epilepsi

yerleşimleri EEG için önem taşımaz. Sinaptik potansiyeller aksiyon potansiyellerinden daha yavaş olduklarından biraraya toplanabilirler ve EEG ye katkıları daha çoktur.

Korteksin belli bir bölgesi ile uzak bölgeleri arasındaki kapsamlı nöronal bağlantılar, sensöriyel ve motor informasyonun seri ve paralel prosesinin temelini oluşturur. Çoğu eksitator olan bu bağlantılar, büyük nöron gruplarında anormal senkron deşarja neden olurlar. Bu şekilde senkronize etkileşimler sırasında ciddi sonuçlar doğurabilen epileptik nöbetler ortaya çıkar. Senkronize deşarj, davranışlarda, tikler, geçici bilinç kaybı ve hatta masif kasılmalarla bilincin yitilmesi gibi stereotip ve istem dışı paroksizmal değişikliklere sebep olur. Bu davranış değişiklikleri epileptik hastaların yaşamlarını ciddi bir şekilde etkiler. Anormal selüler deşarja neden olan birçok faktör vardır. Bunlar travma, oksijen eksikliği, tümörler, enfeksiyon ve toksik durumlar olabilir. Buna rağmen hastaların neredeyse yarısında neden olarak belli bir faktör bulunmaz. SVA sonrası görülen epilepsi en sık görülen nörolojik hastalıktır. Nüfusun yaklaşık 0.5-%1 i epileptiktir.

Epileptik nöbetler kısmi veya genel olabilir. Fokal epilepsi beynin sınırlı bir bölgesinde başlayıp lokal olarak kalan yada dibindeki kortekse sıçrayan bir nöbet şeklindedir. Kısmi nöbetlerde klinik bulgular beynin ilgili bölgesini gösterir. (Şekil:1.5A) Örneğin, motor korteksdeki epileptik fokus, vücudun tek yada küçük çizgili kas gruplarında istem dışı kasılmalara neden olur.

Motor korteksin bazı kısmi nöbetlerinde, anormal elektriksel aktivite, fokusdan komşu motor kortikal hücreye dağıldığında, değişik kas grupları aralıklarla aktive olurlar. Bu nöbetlerde motor aktivite, parmaklardan başlayarak, bilek, dirsek, omuz ve nihayet yüz ve bacakları içerir. Hughlings



Şekil 1.5 Fokal epileptik ve genel nöbetler sırasında yapılan saçlı deri kayıtları. Kafa elektrotları değişik kortikal bölgeler üzerinden elektriksel aktiviteyi kaydeder. Elektrotların yerleştirilmesi ve isimlendirilmeleri uluslararası standartlardadır.

A. Bu fokal nöbet kaydında, F7 ve PGI ile PGI ve T3 elektrotları arasında keskin sapsmalar (EEG spaykları) kaydedilmiştir.

B. Bu jeneralize nöbetin başlangıcı ve bitışı oklarla gösterilmiştir. genel nöbet sırasında elektrolar ile anormal elektriksel aktivite kaydedilir. Buna karşılık fokal nöbetlerde elektriksel aktivite elektrotların sadece bir kısmından kaydedilir.

Jackson motor korteksin somatotopik organizasyonunu bu tip nöbetler geçiren hastalarda yaptığı incelemelerle açıklamıştır. Bu nöbetler "Jackson motor nöbetleri olarak adlandırılır. Jackson nöbeti geçiren bir hasta, şayet anormal aktivite bir hemisferde sınırlı ise bilinci açık kalabilir. Epileptik aktivite diğer yarıya geçerse bilinç kaybolabilir.

Kompleks kısmi nöbetler bazen psikomotor nöbetler olarak anılır ve komplike illüzyon fenomeni ile yarı amaçlı komplike motor hareketlerle karakteristiktir. Psikomotor nöbetler, temporal lob ile orbital frontal korteksdeki limbik sistem yapılarını içerir.

Fokal nöbetlerin elektrofizyolojik sonuçları yüzeysel kafa elektrotları ile noninvaziv olarak kaydedilebilir. EEG spike denilen kısa sivri dalgalar fokal nöbeti gösterir (Şekil:1.5A). Bu sinyal elektrotun altındaki kortikal nöronun senkronize deşarjını gösterir. EEG spaykları yüksek frekansda ortaya çıktığı gibi nöbetler arasında da görülebilir.

Jeneralize yada nonfokal epilepsi beynin geniş bir kısmını ve bilinç kaybını içerir. (Şekil 1.5B) Kaydedilen anormal elektriksel aktivitenin spasyal dağılımının jeneralize ve fokal nöbetler arasındaki farkı oldukça önemlidir. Fokal nöbetlerde olduğu gibi genel nöbetlerde de EEG spaykları vardır, fakat fokal nöbetlerin aksine, EEG kayıtlarında kafatasının her tarafında simultane olarak genel nöbet aktivitesi mevcuttur. Jeneralize nöbetlerin birkaç formu vardır. En çok görülen ikisi petit mal ve grand mal dir. Çocuklukta başlayan petit mal nöbetlerinde geçici bilinç kaybı vardır. Petit mal nöbetleri sırasında çekilen EEG de saniyede üç frekanslı dalga diken deşarjı görülür. Petit mal nöbetleri algılamayı bilinci ve hafızayı kesintiye uğratar, fakat bütün bu fonksiyonlar nöbet durur

durmaz geri gelir. Hastanın yere düştüğü pek görülmez. Grand mal nöbetleri beklenmeyen ani bir bilinç ve postür kontrol kaybı ile ortaya çıkar. Hasta yere düşer ve tonik-klonik hareketler yapar. Artan kas tonusu ve sıçrayıcı hareketler görülür. Petit mal nöbetlerinin aksine, grand mal nöbetlerindeki bilinç kaybı ve diğer davranış değişiklikleri uzun süreli olabilir.

Epileptik nöbet sırasında nöronların büyük bir kısmı senkronize olarak aktive olurlar. Normal EEG de nöron gruplarının aktiviteleri senkronize olduğunda büyük genlikli dalgalar ortaya çıkar. Bu bazı yüksek voltaj alfa dalgaları ve teta ve delta aktivitesi sırasında olur. Senkronize nöronal aktivasyon aynı zamanda kısmi ve genel nöbetler sırasında kaydedilen EEG spayk ile spayk ve dalga kompleksini karakterize eder. Epilepsinin hücrel mekanizması söz konusu olduğunda daha çok fokal epilepsinin hücrel düzeyde açıklamaları yapılabilmektedir. Deneysel hayvanları üzerinde oluşturulması kolay olduğundan, fokal epilepsi üzerindeki çalışmalar daha kapsamlıdır.

Deneysel fokal epilepsi küçük bir nöron grubuna uygulanan çeşitli fiziksel ve kimyasal tahribatlarla ortaya çıkarılabilir. Bir yöntem, deneysel hayvanının korteks yüzeyine geçici olarak konvulsan madde uygulanmasıdır. Örneğin büyük dozda penisilin doğrudan aplikasyonu, inhibitör nörotransmitter GABA'yı bloke eder. Bir kortikal bölgede inhibisyonun azaltılmasının nöronal grupların davranışları üzerinde önemli etkileri vardır. Konvulsan maddelerin aplikasyonu hücrelerde morfolojik değişiklikler olmadan akut fokal epilepsi yaratır. Buna karşılık alümina kremi yüzeyden aplikasyonu, kronik fokal epilepsi ile beraber, dendritik çıkıntı sayısının ve dendritik dallanmanın yada inhibitör sinapsların sayısının azalması gibi morfolojik değişikliklere neden olur.

Tekrarlanan elektriksel uyarı, lokal hücrede elektrofizyolojik ve hatta morfolojik değişikliklere sebep olur. Uyarı ile yaratılan nöbet aktivitesinin limbik sistemin belli komponentlerinin dakikalar ile günler arasında değişen aralıklarda yüksek frekansla uyarılması ile yavaş yavaş şiddetlendirilebileceği 1960 ların başından beri bilinir. Buna "kindling" denir. Kindling de nöronların özelliklerinde uzun süreli değişiklikler olur. Stimulasyondan aylar sonra az bir elektriksel uyarı ile yoğun bir nöbet yaratılabilir. Deney hayvanlarına uygulanan kindling'in (örneğin amigidal in uyarılması) insanlardaki psikomotor epilepsi ile, EEG değişikliklerindeki benzerlikler, nöbet sırasında davranış paternlerindeki değişiklikler ve nöbetlerin antikonvülsan ilaç tedavisine cevap vermesi gibi birçok ortak özellikleri vardır. Bu benzerlikler, insanlarda, nöral devrelerin özelliklerinde bir seri değişimi başlatacak küçük bir olay ile epilepsinin belli formlarının yaratılabileceği olasılığını ortaya çıkarır. Kindling'ün temelini oluşturan mekanizmalar, kısa süreli yoğun aktivitenin, snaptik güçte devamlı değişikliklere yol açan uzun süreli potansiyasyona benzer olabilir.

Jeneralize nöbetlerin incelenmesi için deneysel modeller vardır. Bu modellerden biri penisilinin sistematik olarak toksik dozlarda kullanılmasına dayanır. Jeneralize epilepsinin, hayvanlar belli şekilde uyarıldıklarında karakteristik spayk dalgaları deşarjını ve hatta konvülsiyon sergiledikleri genetik modelleri de vardır. Deneysel epilepsilerde incelenen üç önemli soru vardır.

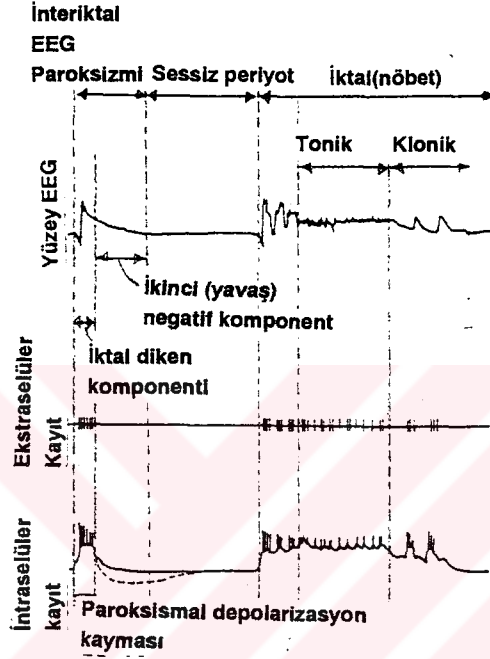
- (1) Fokal nöbetleri yaratan hücresel mekanizmalar,
- (2) Fokal nöbetlerin genel nöbetler haline gelmesine sebep olan mekanizmalar,
- (3) Jeneralize nöbetlerin mekanizmaları.

Epilepsi üzerindeki modern araştırmaların çoğu kortikal nöronların ve nöbetlerin oluşması ile ilgili devrelerin üzerinde yoğunlaştığından, normal kortikal nöronların elektrofizyolojik özellikleri incelenecek ve bunlar deneysel yönlendirme ile epileptik hale getirilen korteksinkilerle karşılaştırılacaktır.

Penisilin verilmesi ile yaratılmış fokal nöbet sırasında beynin yüzeyinden kaydedilen elektriksel aktivite, insanlarda kaydedilen epileptik odaklarla benzerdir. Aktive edilmiş fokal nöbette ilk anormal elektriksel olay, EEG de ortaya çıkan intermitent yüksek voltaj negatif dalgalarıdır (Şekil:1.6). Bunlara "interiktal spayk" denir ve İnsan EEG sinde nöbetler arasında görülen spaykları andırırlar. İnteriktal spayklar sıklaştıkça daha yavaş negatif dalgalar görülür. Bu hızlı ve yavaş komponentlere düşük voltajlı yavaş dalgalar eşlik edebilir. Tam oluşmuş bir nöbet bu düşük voltajlı komponentlerle ortaya çıkar.

İnteriktal spayk yüzey elektrodu ile kaydedilir. Deneysel epileptik fokus içindeki nöronların intraselüler kayıtları interiktal spayk ın başlangıç komponenti sırasında "depolarizasyon kayması" denilen ani bir depolarize potansiyel gösterirler. Aksiyon potansiyellerinden oluşan bir börst sıklıkla bu potansiyel ile birlikte ve üzerine süperimpoze olmuş şekildedir (Şekil:1.6). Depolarizasyon kaymasının, voltaja bağlı intrinsik membran yanıtları ile yükselmiş eksitator postsnaptik potansiyel tarafından jenere edildiği düşünölmektedir.

Bu yükselme, snaptik inhibisyonda azalma dahil olmak üzere bir çok mekanizmayabağlı olabilir. Amplifikasyonun birçok işlemle ilgili olduğu düşünölmektedir. Bunlardan biri, rejenaratif dendritik aksiyon potansiyellerinin üretilmesidir. Aksonal aksiyon potansiyellerinin aksine iki çeşit dendritik



Şekil 1.6 Bir deney hayvanında, kortikal epileptik fokusda, yüzeyden kaydedilen EEG deşarjları ile intraselüler ve ekstraselüler aktivite arasındaki ilişki. kortikal yüzeye penisilin aplikasyonu epileptik fokus yaratır. Fokusun içinde ve oraya sınırlı olarak bir dizi olay oluşur. Fokal nöbet oluşmadan önce EEG de hızlı spayk benzeri potansiyeller vardır. Bu potansiyeller paroksizmal interiktal EEG ye karşılık gelir ve paroksizmal depolarizasyon kayması denilen, kortikal nöronların ani depolarizasyonu ile ortaya çıktığı düşünülür. EEG spaykını takip eden yavaş dalga, kortikal nöronların hiperpolarize olduğu sırada oluşur. (alttaki kesik çizgiler hiperpolarizasyon sonrası gösterir. Deneysel epileptik fokus oluştuğunda, paroksizmal interiktal EEG oluşumu beklenen genel nöbet gerçekleşene kadar sıklaşır. Nöbetten sonra nöronal eksitabilite azalır.

aksiyon potansiyeli vardır. Küçük ve hızlı olanlar ile büyük ve yavaş olanlar. Hızlı aksiyon potansiyelleri 1961 de Alden Spencer ve Eric Kandel tarafından hipokampusun piramidal hücrelerinden yapılan intrasomatik kayıtlar ile tanımlanmıştır. Hızlı prepotansiyel denilen hızlı spaykların, hücre gövdesinde uzaktan algılanan dendritlerde aktif yanıtlar olduklarını söylemişlerdir.

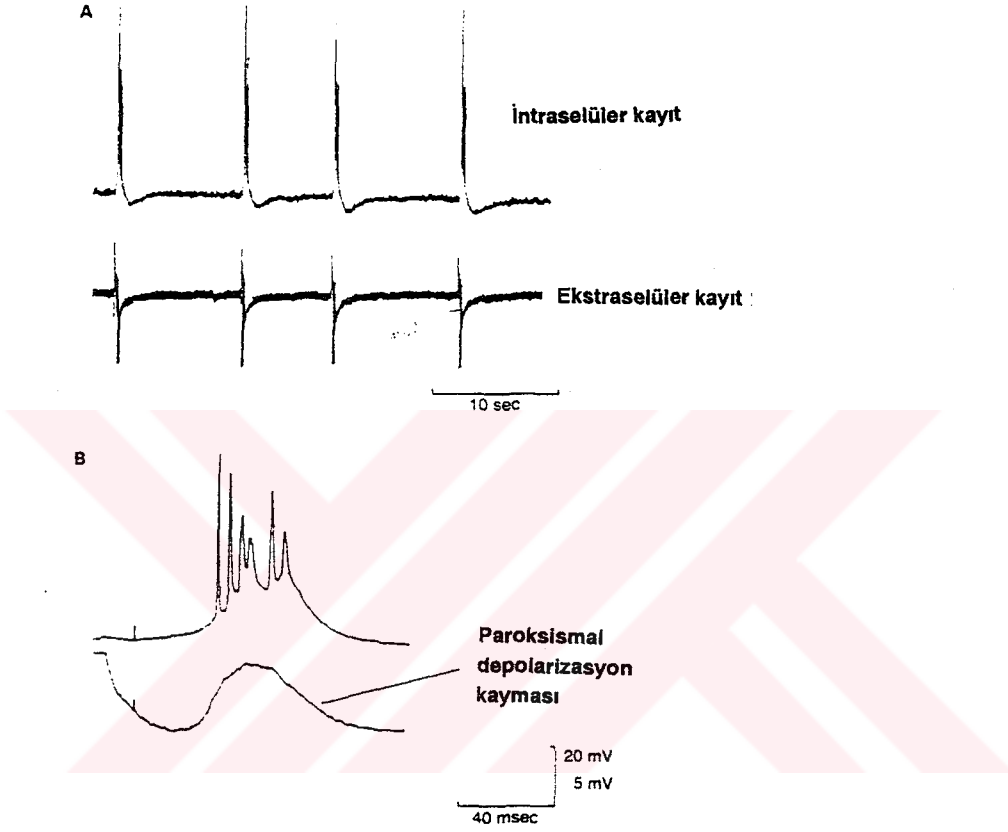
Daha sonra David Prince ve arkadaşları, hipokampal kesitlerdeki intradendritik kayıtlarla, hızlı aksiyon potansiyellerinin tetrodotoksin ile bloke edilebileceğini göstermişlerdir. Bu da onların Na^+ spaykları olduğunu gösterir. Buna karşılık, büyük dendritik aksiyon potansiyelleri, tetrodotoksine hassas değildir ve Ca^{++} kanallarını bloke eden Mg^{++} ile inhibe olurlar. Dendritik tetikleme bölgelerinin normal şartlar altında artış bölgesi görevi gördükleri kabul edilir, böylece akson boynunda spayk başlatma bölgesinden uzakta olan snaptik akımlar, aksiyon potansiyelleri oluşmasına neden olurlar. Epilepsi sırasında eksitasyon ve inhibisyonun normal dengesi eksitasyonun lehine değişir. Bir eksitator postsnaptik potansiyel, dendritik aksiyon potansiyelleri börtü, tetikleyebilir (özellikle ortaya büyük ve uzun süreli depolarizasyon çıkarmak için toplanan Ca^{++} spaykları).

İnteriktel spayk büyük bir nöronal grubun senkron aktivitesini yansıtır. Gerçekte, büyük bir spayk kortikal yüzeyden kaydedildiği için, birçok nöronun senkron olarak ateşlendiğini biliyoruz. Nöronal grubun aktivitesi nasıl senkronize olur dersek: Normalde, korteksdeki inhibisyon çok güçlü olduğundan, bir grupta, nöronlar arasındaki iletişim oldukça sınırlıdır. Fokal epilepside büyük nöron gruplarının senkronize olmasını sağlayan mekanizmalardan biri, postsnaptik inhibisyonun azalması olabilir.

Kortikal GABAergik inhibisyonun azalması ile, hücreler aksiyon potansiyelleri brst ünü ateşler ve postsnaptik hedeflerini eksite eder. (Richard Miles ve Robert Wong) GABA antagonist pikrotoksin uygulanması ile ortaya çıkan bir durum olan GABAergik inhibisyonun azalması anında, bir hipokampal hücre kesitindeki piramidal hücre,hedef nöronlarını ve dolayısı ile hedef nöronlar tara findan eksite edilen nöronları eksite eder. GABA blokajından önce belli bir nöronun yanındaki nöronu eksite etme şansı %5 dir. Bu durum GABA inhibisyonundan sonra %30 a yükselir. GABA işlevinin inhibisyonu, nöronal grubun senkron aktivasyonu ile sonuçlanan bir eksitasyon başlatır.

Bir piramidal hücrenin birçok postsnaptik hedefi vardır. Tek bir aksiyon potansiyeli ateşleyen bir nöron, eksitatör postsnaptik potansiyel tam olmadığından, postsnaptik nöronları aktive edemeyebilir. Büyük bir ihtimalle, aksiyon potansiyelleri brst, temporal toplanma nedeni ile, postsnaptik hücreleri eksite eder. Nöronal eksitabiliteyi artırıp, brst yaratılmasına sebep olacak herhangi bir modifikasyonun, grupta toplanmaya ve nöronların senkronizasyonuna yol açacağı varsayılır. Snaptik inhibisyonun yanında, ekstraselüler olaylar nöronal aktivitenin senkronizasyonunda önemli rol oynarlar. Örneğın, büyük nöronal grupların deşarjında, ekstraselüler akımların toplanması, nöronların eksitabilitesini değıştirir. Ekstraselüler boşlukta K^+ iyonlarının birikmesi gibi iyonik ortamda oluşan bazı değışiklikler de nöronal eksitabiliteyi artırabilir.

İnteriktal spayklar ve fokal nöbetler dağılım konusunda sınırlıdır ve genellikle tüm serebral korteks etkilenmez. Bu limitasyonun sebebi, interiktal spaykın temelini teşkil ettiği düşünülen depolarizasyon kayması ve buna bağılı olarak aksiyon



Şekil 1.7 Hücre kesitinin banyo sıvısına GABA blokörü olan bicuculline uygulandığında invitro hipokampusda spontane interiktal deşarjlar oluşur.

A. Hipokampal piramidal hücreden yapılan intraselüler kayıtlarda ritmik epileptiform deşarjları görülür. Büyük nöronal gruplar senkron olarak deşarj olurlar ve toplu aktiviteleri ekstraselüler olarak kaydedilir.

B. Hücre gövdesine ve dendritlere ait büyük genlikli aksiyon potansiyelleri, nöron hiperpolarize olduğunda ortaya çıkan yavaş depolarizasyon olan paroksizmal depolarizasyon kaymalarının üzerindedirler.

Epilepsi

potansiyellerinin brstnn arkasından, nöronal eksitabilitenin azaldığı bir hiperpolarizasyon sürecinin gelmesidir.

Hiperpolarizasyona katkıda bulunup nöbetin dağılmasını sınırlayan önemli bir mekanizma, korteksde çok güçlü snaptik inhibisyonun varlığıdır. Hiperpolarizasyon sonrasında ve dolayısı ile nöbetin dağılmasının sınırlanmasında önem taşıdığı düşünülen ikinci bir mekanizma da, voltaja hassas ve Ca⁺⁺-dependent K⁺ kanallarının aynı anda açılmasıdır.

EEG de generalize epilepsiyi belirleyen özellik, beynin tümünde simultane bir şekilde mevcut olan karakteristik spayk dalga deşarjıdır. Bu zellik genel epilepsinin hayvan modellerinde yaratılabilir. Deneysel epilepsideki nörolojik belirtiler, insanlarda epilepside gzlemlenenlerle aynıdır. Genel spayk dalga deşarjı ve konvülsiyonlar bazı maymunlarda yanıp sönen bir ışık yardımıyla yaratılabilir. Genel epilepsinin hücresel mekanizması hakkında bazı bilgiler maymunlardan elde edilse de, fizyolojik analiz için diğer hayvanlar daha uygundur. Örneğin kedilere sistemik olarak yüksek dozda penisilin verilmesi petit mal epilepsiye benzer bir hal yaratır. Kedi davranış olarak tepkisiz görünürken, spayk dalga deşarjlarının iki taraflı senkron brstleri ortaya çıkar. Pierre Gloor ve onunla beraber alışanlar EEG osilasyonlarının kritik olarak talamik ve kortikal devrelere bağlı olduğunu bulmuşlardır. Yüksek dozda penisilin ile oluşan genel epilepsinin deşarj devreleri, korteksde tekrarlanan güçlü inhibitör bağlantıları sonucudur. Fokal nöbetler sırasında GABA ya bağlı inhibisyonun azalması, nöbetin oluşması ve dağılımında önemlidir. Fakat deneysel modeldeki genel nöbetlerde nöronal aktiviteyi harekete geçirmek için GABA ya ihtiyaç vardır. Gerçektende genel epilepsi halindeki hayvan beyninde penisilin konsantrasyonu, fokal nöbet yaratmak amacı ile lokal olarak

uygulanan penisilinden daha azdır. Gloor ve arkadaşları uzun süreli intrakortikal inhibisyonun inhibitör postsnaptik potansiyeller (IPSPs) arasındaki kısa aralıklara olan eksitator etkilerini sınırladığını söylemişlerdir. Bu mekanizma, yavaş dalga uykusu sırasında EEG de gözlemlenen ritmik alfa dalga aktivitesi için önerilene benzerdir.

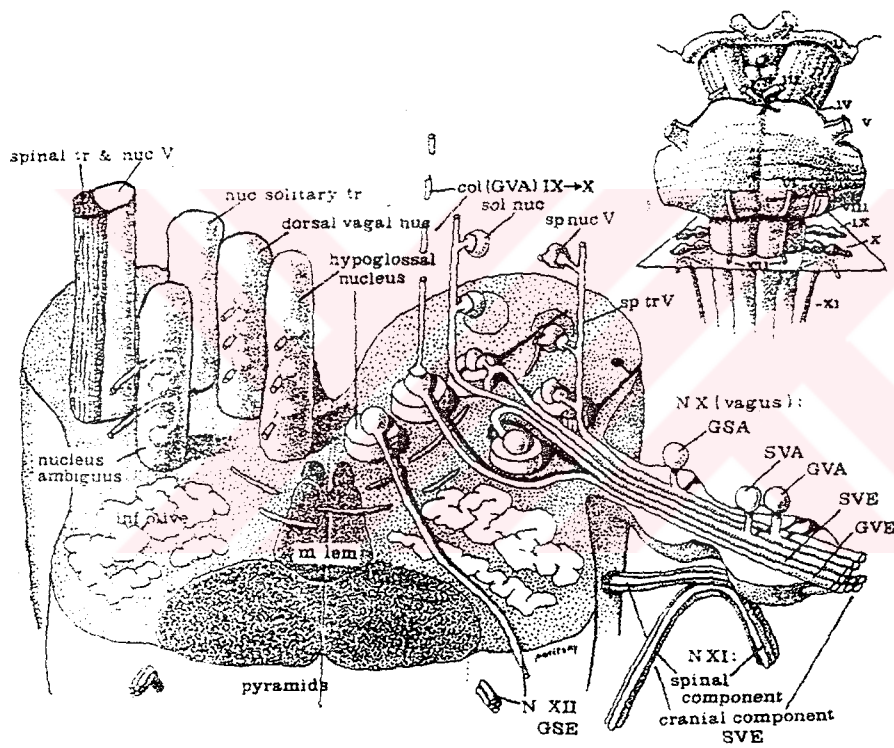
Penisilin ile oluşturulan epilepsi genel epilepsinin temporal özelliklerinin bazılarının açıklanmasına yardımcı olsa da deşarjların nasıl jenaralize olduklarının anlaşılmasına yardımcı değildir. Deşarjların jenaralize olmasında orta hat talamik nükleuslar yoluyla iletilen beyin sapı retiküler formasyonunun hipereksitabil kortekse diffüz girdileri gibi pek çok faktör rol oynar.

Bölüm 2

Vagal Stimulasyon

Epilepsi kontrolu için vagal sinirin stimulasyonu son yıllarda tedavi alternatifi olarak gündeme gelmiştir. Bu amaç için üretilmiş ve insanlarda kullanıma girmiş olan bir sistem bulunmasına rağmen hala daha bu antiepileptik mekanizmanın açıklaması yapılamamıştır. Literatürde vagus stimulasyonunun santral sinir sistemi üzerine inhibitör etkileri ile ilgili pek çok yayın vardır. Zabara (1985a, b, 1987), vagal sinir stimulasyonu ile köpeklerde kimyasal yol ile oluşturulmuş epileptik nöbetlerin inhibe edilebildiğini göstermiştir. Woodbury ve Woodbury (1990), oluşturdukları deneysel model ile sıçanlarda vagal stimulasyon uygulamasını bir tedavi protokolu olarak irdemişlerdir. Rajna ve arkadaşlarının (1989) ise sensoriyel stimulasyon yolu ile epileptik nöbetlerin inhibisyonuna ait yayınları vardır.

Vagus, X. kraniyel sinir, somatik ve visseral afferentleri içerir (Şekil 2.1). Vagal sinirin büyük kesimi myelinsiz C tip liflerden oluşur. Myelinli küçük çaplı B ve büyük çaplı A tipi lifler de sinir içerisinde yer alır. Önemli bölümünü, nöron gövdeleri ganglion nodosa ve jugulare'de yer alan myelinsiz visseral afferentler oluşturur. Santral projeksiyonların büyük kısmı 'nucleus tractus solitarius' da (NTS) sonlanır. Nucleus tractus solitarius' tan hipotalamus, amigidal, hipokampus, talamus gibi beynin pek çok bölgesine bağlantılar uzanır. Vagus uyarılması ile bu bölgelerin hepsinde elektrofizyolojik olarak izlenebilen aktivite değişimleri olur. EEG' de görülebilecek değişiklikler de stimulasyonun şiddetine bağlı olarak farklılaşır.



Şekil 2.1

Zayıf uyanarla, yani büyük çaplı liflerin uyarılması ile EEG de senkronizasyon gözlenir. Ancak, C liflerini uyaracak şiddette bir uyarın aktivitede desenkronizasyona neden olur (Chase ve ark. 1967). Vagusun uyarılması ile görülebilecek sistematik etkiler de uyarının frekans ve şiddetine bağlıdır. Uyarılma eşiği düşük, büyük çaplı liflerin stimulasyonu ile pulmoner gerilme reseptör bilgilerini taşıyan afferentlerin aktivasyonuna sekonder refleks olarak kalp atımında hızlanma olur. Uyarın şiddeti artırıldığında refleks bradikardi oluşturan baroreseptör afferentlerinin aktivasyonu nedeni ile kalp atımında önemli farklılaşma olmaz. C liflerinin de uyarılması ile bradikardi ortaya çıkar.

Deneyisel epilepsi modelleri üzerinde vagal stimulasyonun etkilerini değerlendirebilmek amacı ile tarafımızdan planlanmış olan pilot çalışmada benzeri etkiler gözlenmiştir.

Gereç ve Yöntem

Deneyisel çalışmalarda ağırlıkları 200gm civarında olan swiss albino sıçanlar kullanılmıştır.

Deney hayvanlarının hazırlanması:

Sıçanlar, ketamin (90mg/kg) + asepromazin (10mg/kg) i.p. ve lokal anestezi kombinasyonu ile uyutulmuşlardır. Skalpta iki adet bipariyetal bõr-hol açılmış ve kortikal kayıt elektrotları yerleştirilmişlerdir. Bu amaçla, 0.03mm çaplı, teflon kaplı platin tel, izolasyonu uçta 0.5mm kadar açılarak kullanılmıştır. Elektrotların boştaki kalan uçları, kraniuma takılmış olan iki adet çelik vidaya sarılmış ve uçlarına tutturulan altın kaplı konnektörler açıkta kalacak şekilde akrilik ile

sabitleştirilmişlerdir. Daha sonra, boyun disseksiyonu ile sol vagus ortaya konulmuş ve platin elektrotlarla askıya alınmıştır. Volum iletkenliğini önlemek amacı ile sinir, lateks bir membran üzerine alınarak sıvı parafin ile örtülmüştür. Uyarıcı olarak, 500 mikrosaniye genişlikte, 30Hz, 0.5 dakika süreli, 0.5mA genlikte darbeler uygulanmıştır.

İki kanal EEG, EMG ve EKG sürekli olarak izlenmiştir. Aralıklı olarak vücut ısısı kaydedilmiştir. Gerektiğinde EEG, EKG ve EMG yazdırılmıştır. Aynı zamanda bir video kamera yardımı ile de çalışma aralıklı olarak kaydedilmiştir.

Generalize nöbet indüklenmesi için pentilen tetrazol (PTZ) i.p. 75mg/kg kullanılmıştır.

Sonuçlar

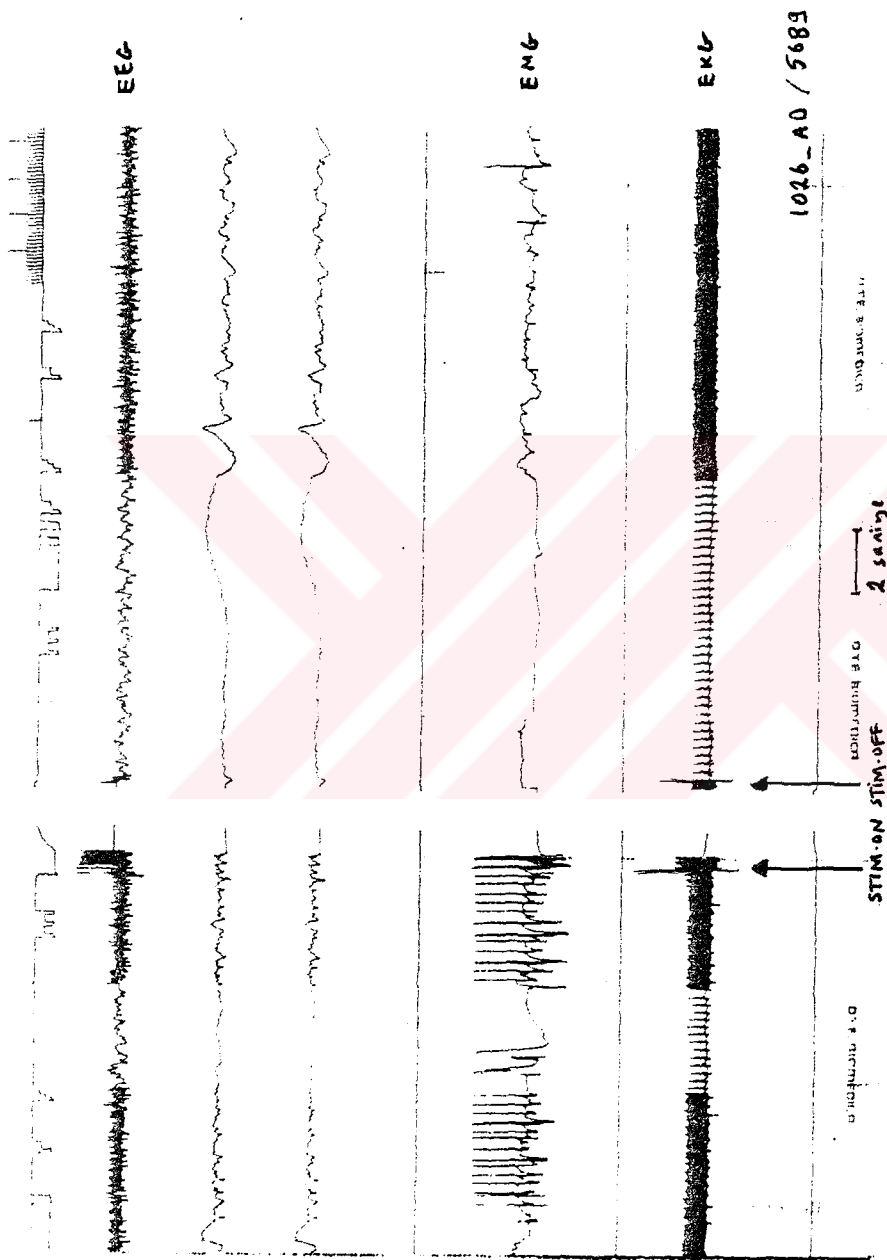
Bu çalışmada, ikisi kontrol, ön çalışma ve metodun yerleşmesi amacı ile toplam 6 sıçan kullanılmıştır. Çalışmaların yapıldığı 4 sıçandan üçünde, ikişer kez deney yapılabilmemiş, bir sıçan, ikinci kez PTZ verilmeden ölmüştür. Toplam 7 deney serisi mevcuttur.

Kontrol grubunda, PTZ nöbetlerinin doğal seyri tayin edilmiştir. PTZ enjeksiyonundan iki dakika kadar sonra, önce EEG'de, hemen ardından EMG'de ve klinik olarak gözlenebilen nöbet ortaya çıkmıştır. Nöbetler, tonik-klonik kasılmalar şeklinde, saniyede 1-2 kez olmak üzere, önce 10' kadar sürmekte, bu esnada, arada 5-20 saniyelik kısa boşluklar kalabilmektedir. Bu ilk platonun ardından, bir kaç dakikalık bir istirahat periyodundan sonra tekrar nöbet başlamakta, bu kez 3-4 dakika kadar sürmektedir. Nöbetler, bu şekilde azalarak 30 dakika kadar sürmektedir. EEG'nin normale dönmesi için bir

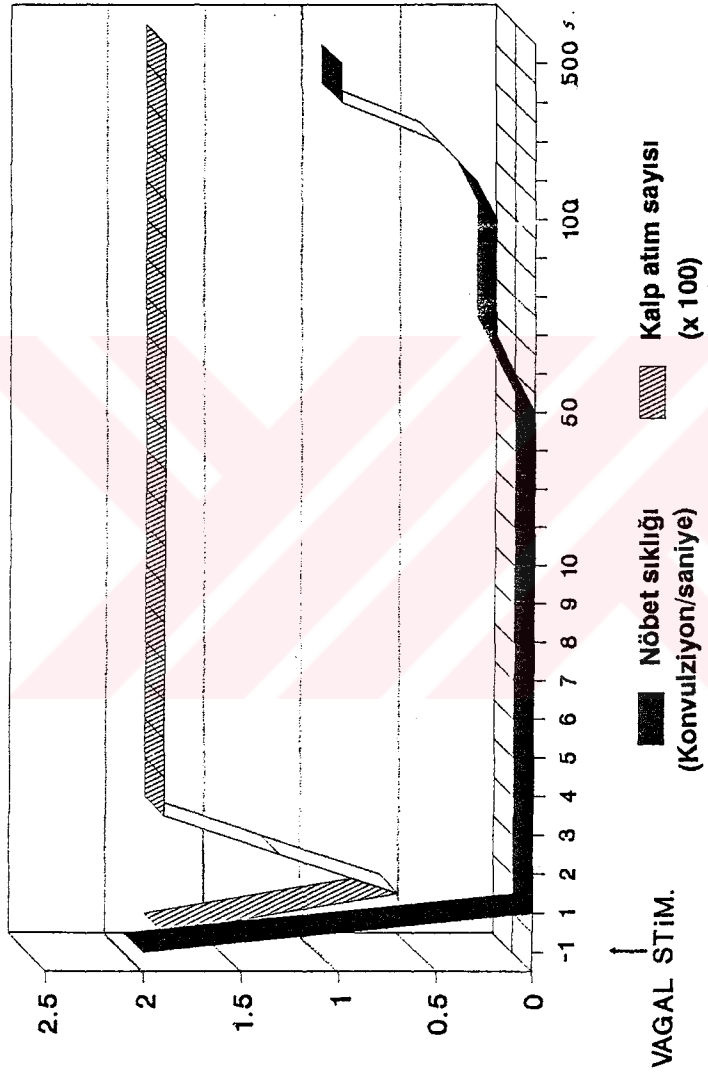
saat kadar beklenmesi gerekmektedir. Ardından, tekrar PTZ verilerek nöbetler yeniden başlatılabilmektedir. İkinci kez indüklenen nöbetlerde aynı doz PTZ ile, istatistiksel olarak değerlendirilmemesine rağmen, EMG genlikleri daha düşük, kasılmalar ise daha aralıklı olmaktadır. Bu, yorulma olarak açıklanabilir.

Deney grubunda yapılan kontrollü çalışmalarda:

1. İki hayvanda, üç kez tekrarlanan deneylerde, PTZ enjeksiyonundan hemen sonra ortaya çıkan tonik-klonik kasılmalar esnasında uygulanan vagal uyarılmanın nöbet seyri üzerine etkisi olmamıştır.
2. İki hayvanda dört kez tekrarlanan deneylerde, PTZ enjeksiyonundan hemen sonra ortaya çıkan tonik-klonik kasılmalar arasındaki 5-10 saniyelik kısa istirahat periyotlarına denk gelecek şekilde vagus stimulasyonu uygulanmış, bu yöntem ile, EEG'de olmasa da, klinik olarak kasılmaların durduğu gözlenmiştir. Bu etki, yaklaşık 7-8 dakika kadar sürdükten sonra, nöbet, doğal seyrine dönmüştür.
3. İki hayvanda üç kez tekrarlanan deneylerde, PTZ enjeksiyonundan önce uygulanan vagal uyarım ile nöbetin ortaya çıkması 10 dakika kadar gecikmektedir.
4. Bu uyarım düzeylerinde, kısa sürede normale dönen bradikardi görülmüştür.



Şekil 2.2



şekil 2.3

Epilepsi

5. Vagus uyarılmasının etkisi, bu modelde yaklaşık 10 dakika kadar sürmektedir. Farklı deneysel modellerde ve epileptik hastalarda bu etki süresi değişebilir.

6. Yöntem epilepsi kontrolü için kullanılabilir.

7. Vagus stimülasyonu yolu ile, epilepsi kontrolü dışında pratik yarar sağlanabilmesi için etki mekanizmasının daha iyi anlaşılması gerekir.



Bölüm 3

Nöronal Şebeke ve Santral Sinir Sisteminde Faz Sıfırlaması *

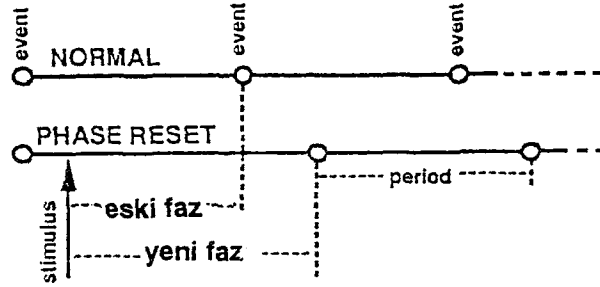
(* Neural Networks and Phase Resetting in CNS)

Bu bölümde, önce epileptik aktivitenin faz sıfırlaması yöntemi ile desenkronizasyonu ile ilgili çalışmalardan bahsedilecek, ardından manyetik ve elektriksel stimülasyon ile elde edilen benzer sonuçların açıklanabilmesi için nöral şebeke kavramı kısaca sunulacaktır.

Epileptik Aktivitenin Faz Sıfırlaması Yöntemi ile Desenkronizasyonu

Ossile eden sistemler üzerine yapılan çalışmalar, faz sıfırlaması diye de bilinen, ve tek (singular) bir uyarının bazan bütün ossilasyonu durdurabileceği bir koşulun varlığını göstermiştir.

Çalışmada, epileptik bir model kurulmuş ve bu modelde benzeri tek bir uyarın ile repetitif ekstrasellüler boşalmaların durdurulması hedeflenmiştir. Bu ekstrasellüler fenomenin açıklamasında, olasılıkla, tek tek nöronların deşarjlarının desenkronizasyonu söz konusudur. Benzeri bir yöntem, klinik olarak, epilepsinin kontrolünde da kullanılabilir. Biyolojik bir ossilatöre uygulanacak küçük bir darbe, bu ossilatörün frekansını, doğal ritmini değiştirmeden, periyotlarda bir miktar kaymaya neden olacaktır. Tanımdan, bu kayma, 'yeni faz' olarak isimlendirilir (Şekil 3.1). Normal olarak, yeni ve fazlar sistemin periyoduna göre normalize edilmişlerdir. Limit koşullarda, çok küçük uyarınlarla, yeni ve eski fazlar fazlaca farklılaşma

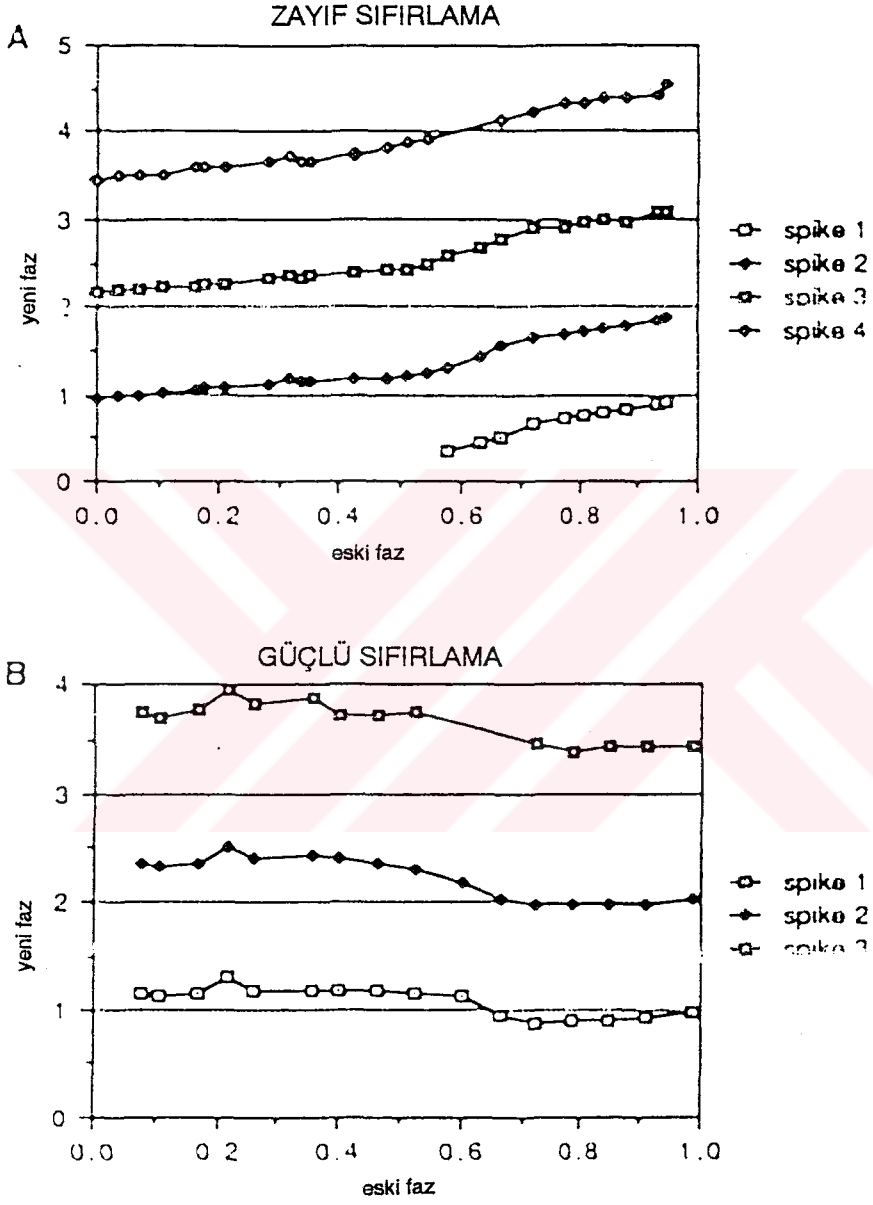


Şekil 3.1

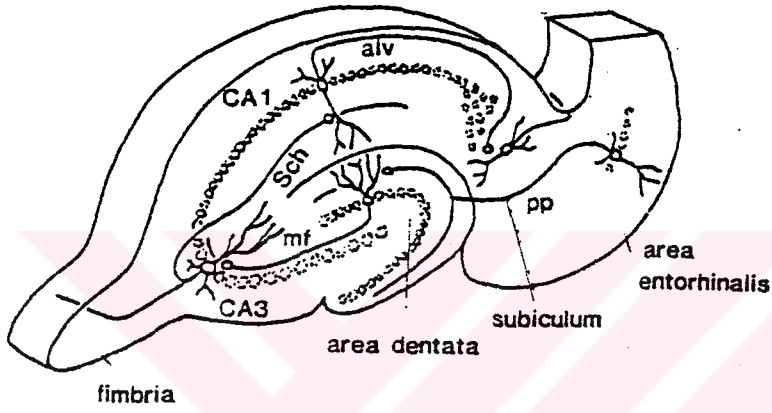
göstermeyecektir. Bunun bir örneği Şekil 3.2a da verilmiştir. Bu duruma zayıf veya Tip 1 sıfırlama denir. Grafikteki doğruların eğimleri bire yakındır. Diğer yandan, yeterince güçlü bir uyarın verildiğinde, bazı nöronlar neredeyse bir tam faz atlamakta, yeni bir faza geçmektedir, i.e. faz sıfırlaması ortaya çıkmaktadır. Bu stimülasyonun zamanlamasından bağımsız olarak görülür ve güçlü veya Tip 0 (şekil 3.2b) sıfırlama denir.

Winfree (1), topolojik olarak, bir sistemde güçlü sıfırlamanın gözlemlenmesinin, aynı sistemde 'singular' uyarının varlığı anlamına geldiğini göstermiştir. i.e. bu sistemde öyle bir uyarın bulunabilir ki, bu uyarının uygulanması ile sistem, önceden kestirilemeyen bir konuma girer. Bu singularitenin, mürekkep balığı aksonlarında (3), purkinje liflerinde (4) ve Hodgkin-Huxley denklemleri üzerine yapılan teorik çalışmalarda (5) osilatörün tamamıyla durmasına neden olabildiği gösterilmiştir.

Santral sinir sisteminde güçlü sıfırlama olgusunun mevcut olduğunu epileptik modelde deneysel olarak göstermiş bulunmaktayız. Eğer, Winfree tarafından da öne sürüldüğü gibi,



bir singularite noktası bulunabilecek olursa, teorik olarak epileptik ossilasyonları kontrol etmek, nöbeti durdurmak mümkün olabilir.



Şekil 3.3

Gereç ve Yöntem:

Yapılmış olan çalışmada, osilatör olarak kullanılan sistem, izole sıçan hipokampus kesitlerinde penisilin ile epileptik hale getirilmiş olan CA1 (ammon boynuzu 1) nöronlarıdır. Bu amaçla, dört adet sprague dawley (ağırlıkları 200gm civarında) sıçan kullanılmıştır. Sıçanlar, kloroform ile kısa süreli uyutulduktan hemen sonra dekapite edilmiş, beyin, bütün olarak hızla çıkarılıp daha önce hazırlanmış ve artı 4 derecede oksijenize edilmekte olan suni beyin omurilik sıvısına (sBOS) konulmuştur. Kullanılan sBOS, tarafımızdan hazırlanmıştır (Karışımı bölüm 4'te verilmiştir). 30 saniye kadar burada bekletilen beyinden, sBOS ile ıslatılmakta olan

soğuk tabla üzerinde sağ ve sol hipokampus çıkarılmış, eksenlerine uygun 450-500 mikron kalınlığında kesitler alınmıştır. Bu yöntem ile, bir sıçandan 10-12 adet sağlam kesit alınabilmekte, ve bu kesitler sBOS içinde 12 saat kadar canlılıklarını korumaktadırlar. Alınan kesitler, tekrar oksijenize sBOS içine atılarak 15 dakika kadar stabilizasyon için beklenmiştir. İzole beyin preparatları için organ banyosu tarafımızdan hazırlanmıştır. Perfüzyon sıvısı 35 derecede tutulmuş, su buharına sature %5CO₂ + %95O₂ gaz karışımı altında çalışılmıştır.

Kayıtlar için cam mikroelektrotlar kullanılmıştır. Epilepsi, perfüzyon sıvısına eklenen penisilin ile oluşturulmuştur.

Faz sıfırlaması fenomenini ortaya koymak amacı ile kullanılan uyarımlar, 0.15milisaniye süreli katodik darbelerdir. Genlikleri 0.1-0.6mA arasında değiştirilmiştir. Bu darbeler, CA1 somatik tabakasına palladium bir elektrot ile verilmiş, kayıt ise, hemen yakınından (0.1mm kadar uzaktan) yapılmıştır.

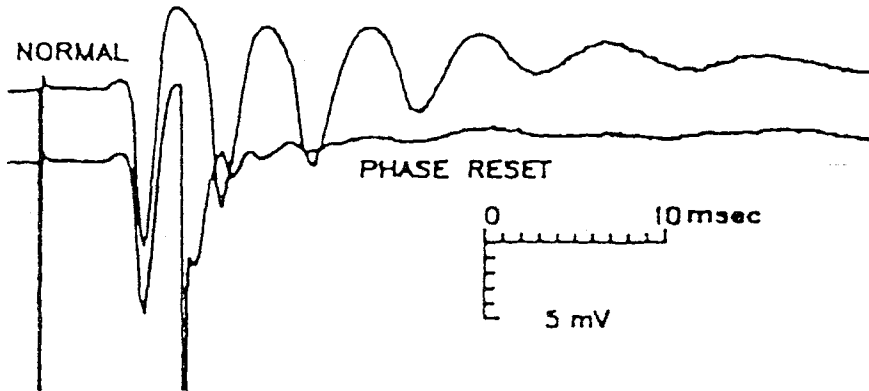
Sonuçlar:

Faz sıfırlaması fenomeni, ekstraselüler kayıtlarda kolaylıkla gösterilmiş olmasına rağmen, intraselüler kayıtlar, teknik güçlükler nedeni ile daha az sayıda yapılabilmektedir. Yapılan 68 adet kayıttan 18i intraselülerdir. Bir nörondan yapılan ekstraselüler kayıt sonuçları örneği şekil 3.2 de görülmektedir. Benzer sonuçlar diğer kayıtlarda da elde edilmiştir. Şekilden görüldüğü gibi, küçük uyarılar ile zayıf sıfırlama gözlenmiştir. 0.2mA şiddetindeki uyarı, kaydedilen potansiyeller üzerine fazla bir etkide bulunmamıştır. Uyarı, nöronal boşalma aralıklarında progressif olarak daha erken

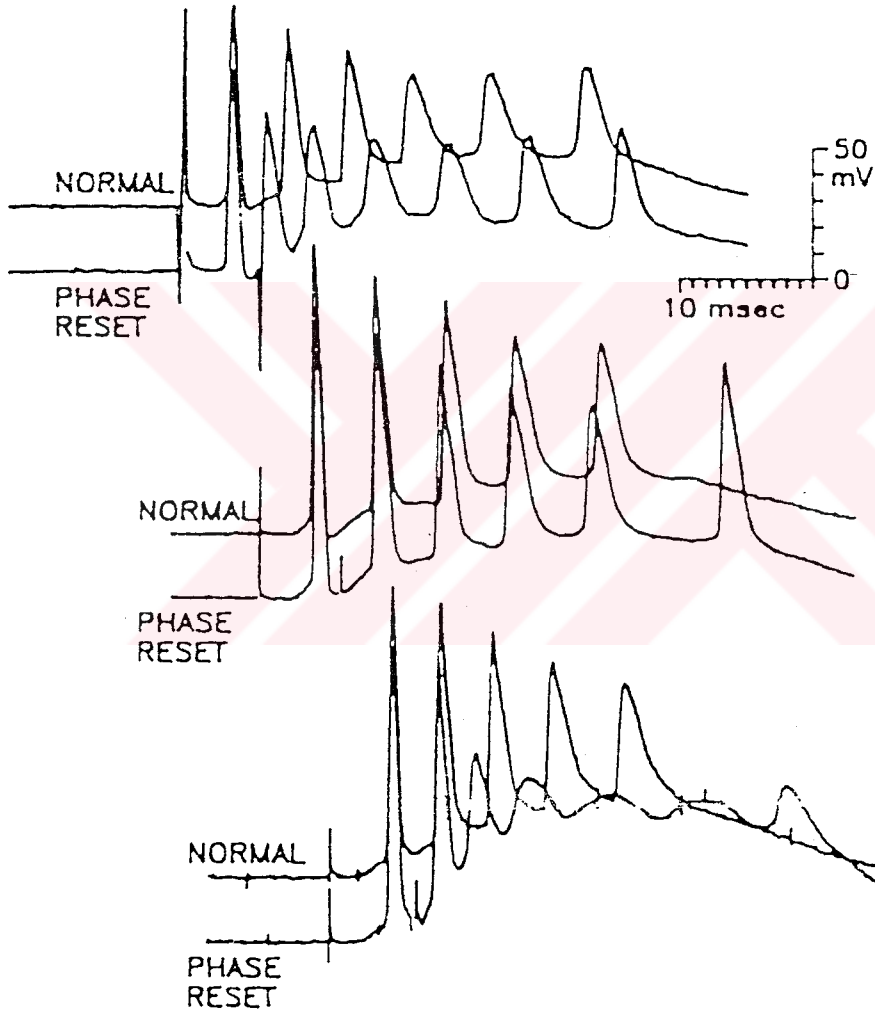
uygulandıkça (i.e. eski faz değeri büyüdükçe) bir sonraki fazın başlangıç noktası giderek kaymıştır (i.e. yeni faz değeri değeri artmıştır). 4mA büyüklüğünde bir uyarın, periyodun neresinde uygulanırsa uygulansın, bir faz atlmasına neden olmaktadır (Şekil 3.2b). Nöron havuzunda güçlü sıfırlamanın mevcudiyeti, bu sistemde bir singularite noktasının bulunduğunu gösterir. Nitekim, eski fazın 0.5-0.6 sı civarında uygulanan ara değerde bir uyarın, ritmik epileptik potansiyeli ortadan kaldırmıştır (Şekil 3.4). Bu durum, kayıt yapılan her nöronda gözlenmiştir.

Bu sonuçlar, tek nöron düzeyinde bütün deşarjların durduğu anlamına gelmez. İntraselüler yapılan kayıtlarda bu gözlenmiştir. İntraselüler kayıtların tamamında gözlenen ortak sonuç, deşarj fazlarının kaymasıdır. Ancak bunların %27 sinde (5 kayıt) oluşan deşarjlarda, bariz voltaj düşüşüne eşlik eden büyük depolarizasyon kayması da gözlenmiştir. Faz kayması, desenkronizasyonun nedeni olarak düşünülmüştür.

Bu ön çalışmadan yola çıkılarak: Epilepsi kontrolünün altında yatan mekanizmanın, nöronların giriş/çıkış özelliklerinin değişmesi, sisteme farklı gecikme faktörleri katmaları gibi yollar ile nöronal şebekede desenkronizasyona neden olmaları gösterilebilir.



Şekil 3.4



Şekil 3.5

Nöronal Şebeke Kavramı:

Santral Sinir Sistemi, nöronlar ve destek hücrelerinden oluşan bir iletişim şebekesi olarak düşünülebilir. Bu yaklaşım ile insan beyni ve bilgisayarlar arasında, sıklıkla bilgisayarların performanslarının bir göstergesi olarak, karşılaştırmalar yapılmıştır. Basit çarpma, bölme gibi matematik işlemler, en basit bilgisayarlar tarafından çok kısa süreler içinde yapılabilmesine rağmen patern tanımda biyolojik sistemlerin henüz çok gerisinde kalmaktadır. Gerçek işlem performanslarının karşılaştırmasının yapılabilmesi için elektronik ve biyolojik sistemlerin en temel elemanlarından başlanarak değerlendirilmesi gerekir. Genelde, bir bilgisayarın hızı, saniyede yaptığı işlem sayısı olarak belirtilir. Ortalama bir bilgisayar bile nörobiyolojik sistemlerden 100 000 kez daha hızlı işlem yapar (saniyede 30- 50 Milyon işlem siklusu). Yine, eleman sayısı ile bir işlemi kaç sikluste yaptığı karşılaştırılacak olursa bilgisayarların beyinden milyonlarca kez verimli olduğu düşünülebilir.

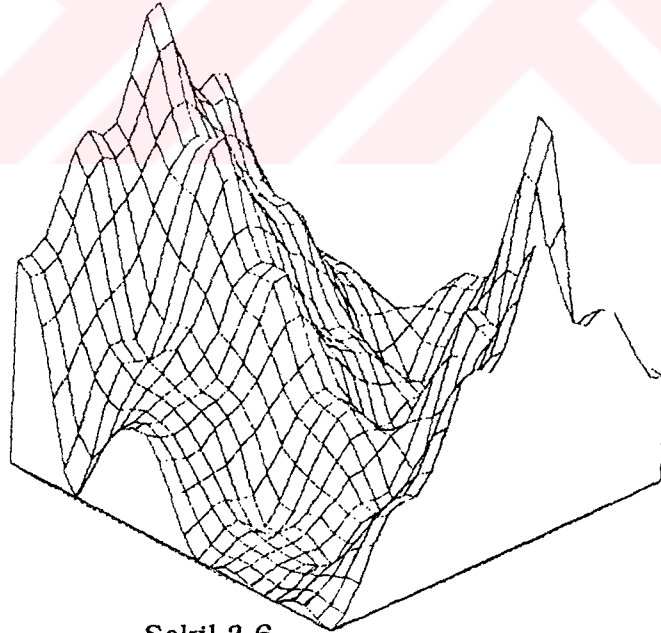
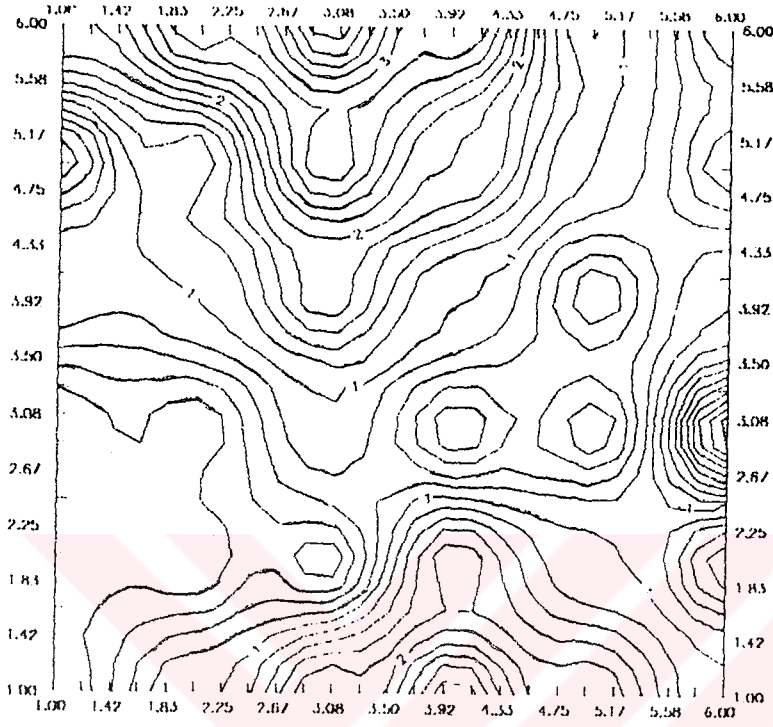
Diğer taraftan, basit bir görsel paternin tanınması gibi bir problem çözümü söz konusu olduğunda beynin yüz milyonlarca kez daha verimli çalıştığı görülür. Daha da önemlisi, bir paternin tanınması, yaklaşık 50 işlem siklusunda gerçekleşir. Bu üstünlük , çalışmaların beynin işlem yeteneğinin anlaşılabilmesi üzerinde yoğunlaşmasına ve 'yapay nöronal şebekeler' kavramının ortaya çıkmasına neden olmuştur.

Yapısal Farklılaşmalar:

İnsan beyni ile elektronik sistemler arasındaki farklara mikro ölçülerde bakılması gerekir. Biyolojik sistemde temel

eleman bir nörondur. Nöron, bir giriş/çıkış elemanı olarak tanımlanabilir. Detaylarda farklar görülmesine rağmen, esas olarak nöronlar darbe-kodlanmış (pulse-coded) analog bilgi iletirler. Bu giriş/çıkış sistemi basit bir sigmoid fonksiyonuna uygun davranır. Elektronik olarak bu sistemin benzerinin yapılması mümkündür. Bir nöronu, uçlarda doyuma giden basit bir lineer amplifikatör olarak görmemek gerekir; çünkü, nöronal şebekenin işlem yapabilmesi bu uçlardaki özelliklerin kullanımı ile mümkündür.

Nöronların elektriksel özellikleri, silikon VLSI (Very Large Scale Integrated) devrelerle karşılaştırıldığında, konnektivite gibi özellikleri arasında çok büyük farklar olduğu görülür. Tipik olarak VLSI devresinde, bir çıkış ucu iki veya üç farklı girişe bağlanırken, nöronlar, dendritik uzantıları ile binlerce nöron ile ilişki kurabilir. Aynı şekilde bir nöron, binlerce nörondan girdi alabilir. Buna ek olarak, bilgisayarlarda işlem sırası 'ileri besleme' (feed-forward) tarzındadır: Bir işlem sonucunda çıkan mantık çıktısı, bir başka mantıksal işlem için girdi olarak kullanılır ve yeni bir işlemin yapılmasını sağlar. Nöral sistemlerde yoğun bir geri besleme vardır, hatta nöronların neredeyse iki yönlü çalıştıkları söylenebilir. Bir yöne akmakta olan işlem, durabilir, geri dönebilir veya başka yöne kanallanabilir. Elektronik yapılarda, sistemin senkronizasyonunu sağlayan bir saat vardır. Mantık devreleri, içinde buldukları konumları bu saat ile değiştirirler. Zamanlama da diğer önemli bir farkı oluşturur. Dijital VLSI sistemlerde gecikme, önlenmesi için pek çok önlem alınan ve istenmeyen bir durumdur. Nörolojik sistemler ise, yapısal olarak yavaşlar ve her bir nöron ve snaps, işleme kendisine ait gecikmeyi ekler. Ancak, bu gecikme sürelerini işlem yapmanın bir parçası olarak kullanabilmek biyolojik sistemlerin en önemli özelliğidir. Diğer canlı özelliği olan zaman içerisinde



Şekil 3.6

değişebilme ve yeni organizasyonlara gidebilme de diğer bir üstün özelliktir. Nörobiyolojik sistemlerin yukarıda bahsedilen özelliklerinden bir kısmına uygun davranabilecek şebekeler elektronik olarak da kurulabilmektedir. Burada, nöral şebekelerin çalışmaları hakkında teknik ayrıntılara girilmeyecektir.

Biyolojik sistemlerde, bir işlemin tamamlanması için gerekli bilginin çok küçük bir kısmı yeterli olabilmesine rağmen elektronik sistemlerde gerekli girdiler belli bir formatta ve tam verilmelidir. Bu durum, nöral sistemlerin yukarıda bahsedilen tüm farklılaşmalarının kullanılması ile sağlanır. Pratik örnek olarak bellek çağrışımları verilebilir. Dinlenen bir müzik, hatta bir kaç nota, kişiyi yıllar öncesine götürebilir ve pek çok anının canlı bir şekilde tekrarını sağlayabilir. Benzer şekilde, bir kişinin sesinin duyulması, yüzünün çok küçük bir parçasının görülmesi gibi girdiler ile çok kısa bir süre içinde tanınması mümkün olabilir. Bu durumu açıklamak için topografik bir yaklaşım kullanılabilir: Şekil 3.6 teki arazinin zaman içinde şekillendiği ve bu sürecin devam ettiğini kabul edelim. Bu arazi parçasının dört cephesinde su toplama kanalları olduğunu varsayalım. Yağmur yağdığında, her cephedeki kanala toplam suyun, arazi şekline bağlı olarak belli oranlarının dağılacağı varsayılabilir. Büyük bir yağmur yerine daha az miktarda suyun gelmesi ile de bu kanallarda benzer oranlarda dağılacağı varsayılabilir. Burada, arazi, zaman içerisinde şekillenen bellek ve su da girdi olarak düşünülürse nasıl olup da küçük bir girdi ile benzer yollara erişilebildiği anlaşılabilir. Nitekim, nöral şebeke analojisinde bu yaklaşım kullanılmaktadır. Arazide mevcut tepe ve çukurlar, 'enerji fonksiyonu' ile ifade edilmektedirler (Lyapunov fonksiyonları).

Epilepsi

Gerek manyetik ve gerekse elektriksel stimulasyon ile nöronal şebekeyi oluşturan nöronların başlangıç enerji düzeylerinin değiştirilmesi ve nöbetlerin ortaya çıkmasının engellenebilmesi mümkündür.



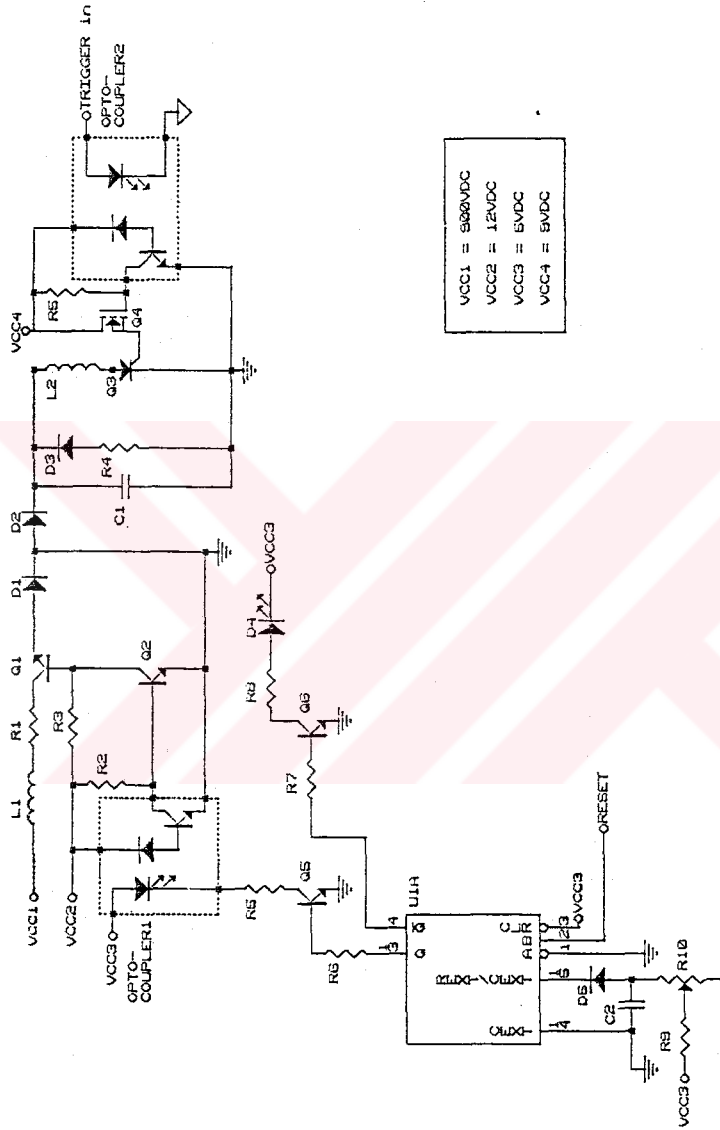
Bölüm 4

Manyetik Stimulasyon

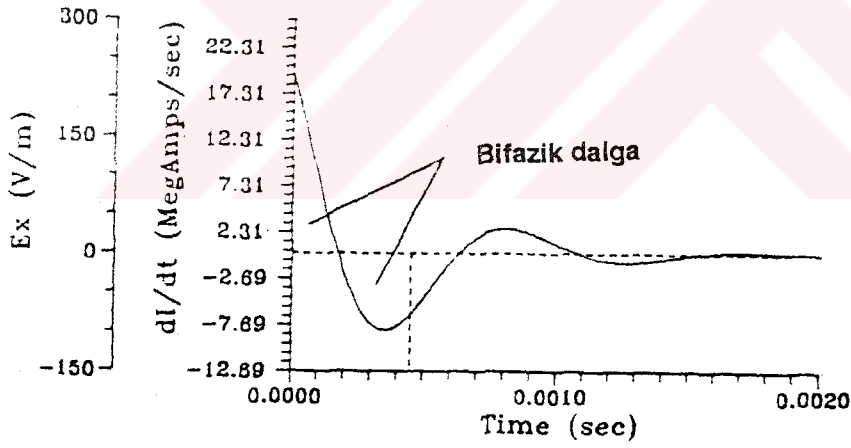
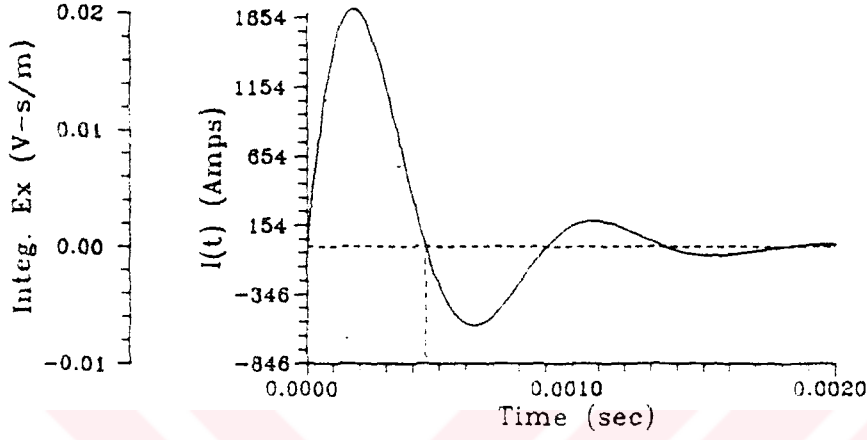
Manyetik stimulasyonun santral sinir sistemine olan etkilerinin araştırılması, bu çalışmanın başlangıç noktasını oluşturur. Manyetik stimulatorler, tıpta pratik kullanıma son yıllarda girmiş olmasına rağmen gerçekte 1900 lü yılların başlarından itibaren kullanılmaya başlanmıştır. Bir süre pratik uygulamadan uzak kalan manyetik stimulatorler, 1970'li yıllarda periferik sinir uygulamaları için gündeme gelmiştir. Yine aynı dönemde, kardiyak stimulasyon için kullanılmaya çalışılmış, ancak kullanılması gereken akım değerlerinin çok büyük olması nedeni ile pratik sonuç alınamamıştır. 1980 li yılların başlarında, elektriksel stimulatorler ile motor korteks uyarılması çalışmaları klinik uygulamaya girmiştir. İnen yolların testi için oldukça değerli olan bu yöntem kısa sürede popülarite kazanmıştır. Sağlam saçlı deri üzerinden kapasitif deşarjlar ile yüksek voltaj ve çok küçük darbeler uygulanarak hastaya verilen rahatsızlığın da minimize edilmesi, tekniğin başarısında rol oynamıştır. Bunun hemen ardından, Barker ve arkadaşları tarafından klinik uygulamaya sokulan motor korteks uyarılmasına yönelik ilk manyetik stimulatorler ticari piyasaya çıkmışlardır.

Bu sistemde, bir kapasitör yüksek voltaj ile doldurulmakta ve bir anahtar ile bobin üzerinden boşaltılmaktadır. Oluşan manyetik alan, yakınındaki dokuda bir elektrik alanı indüklemektedir.

Manyetik stimulatorler ticari piyasada bulunmasına rağmen, gerçekte doku içinde hangi dokuları, hangi mekanizmalar ile ve ne şiddetle uyardıkları bilinmemektedir.



Şekil 4.1



Şekil 4.2 Bobin üzerinden akan akım (a) ve oluşturduğu elektrik alanı (b) görülmektedir. Uyarın elektrik alanının bifazik olması ve bu değerleri elde etmek için gerekli akım hızları (MegaAmper/saniye basamaklarında) dikkat edilmesi gereken noktalardır.

Epilepsi

Yukarıda da bahsedildiği gibi, bu bölümde, manyetik stimülasyonun santral sinir sistemi üzerine etkilerini araştırmak üzere yapılan çalışmaların bir bölümü anlatılacaktır.

Çalışmalarda kullanılan stimulatör, tarafımızdan gerçekleştirilmiştir. Tasarlanan ve gerçekleştirilen sisteme ait şema şekilde verilmiştir (Şekil 4.1). Sistemle ilgili teknik bilgilerin bir kısmı beşinci bölümde verilmiştir.

Deneyisel çalışma modeli olarak izole beyin preparatı seçilmiştir. Bu amaçla üzerinde çok çalışılmış ve giriş/çıkış fonksiyonları tanımlanmış olan izole sıçan hipokampus kesitleri kullanılmıştır. Manyetik stimülasyon çalışmasını yapabilmek için gerekli olan izole organ banyosu amaca uygun olarak tasarlanarak yapımı gerçekleştirilmiştir.

Ağırlığı 200gm civarında olan swiss albino sıçanlar kullanılmıştır. Kloroform ile anestezi uygulandıktan hemen sonra dekapite edilerek beyinleri bütün olarak çıkarılmış, hipokampus ayrılarak 450-500mikron kalınlığında kesitler alınmış ve 4 derecede oksijenize edilen suni beyin omurilik sıvısı içerisine stabilize olmak üzere bırakılmışlardır. Beyin omurilik sıvısı olarak modifiye suni BOS karışımı kullanılmıştır. Hazırlanan karışımın bir litresinde ağırlık olarak NaCl 3.62gm, KCl 0.14gm, KH₂PO₄ 85mg, MgSO₄-7H₂O 250mg, CaCl-2H₂O 147mg, NaHCO₃ 2.2gm, dekstroz 1.8gm bulunmakta idi.

Sonuçlar:

Toplam 16 adet sıçandan alınan hipokampus kesitlerinde 420 değişik lokalizasyondan kayıt yapılmıştır. Kayıtlar, önceki bölümde olduğu gibi CA1 bölgesi nöronlarından yapılmıştır (Şekil 3.3). Yapılan çalışmada, manyetik stimülasyon ile

herhangi bir eksitasyon sağlanamamıştır. Geriye yönelik değerlendirmede, manyetik stimulasyon ile oluşturulan elektrik alanının hesaplanması gerektiği sonucuna varılmıştır. Kaynak araştırmasında, benzeri bir koşulda, manyetik alan tarafından indüklenen elektrik alanının analitik olarak hesaplanamadığı farkedilmiştir. Bu sorunun çözümüne yönelik matematiksel teorik çalışmalar ve deneysel olarak destekleyen sonuçlar gelecek bölümde verilmiştir.

Manyetik stimulasyon ile doğrudan uyarılmanın mümkün olmaması üzerine elektriksel stimulasyon ile birlikte kullanılması denenmiştir. Nöronlar, elektriksel stimulasyon ile uyarılma eşiklerine kadar getirilmiş, eş zamanlı olarak manyetik stimulasyon uygulanarak ekstraselüler yanıtlar yazdırılmışlardır. Beklenenin aksine, manyetik stimulasyon ile uyarılmanın daha güç hale geldiği, nöronun bir anlamda inhibe olduğu gözlenmiştir.

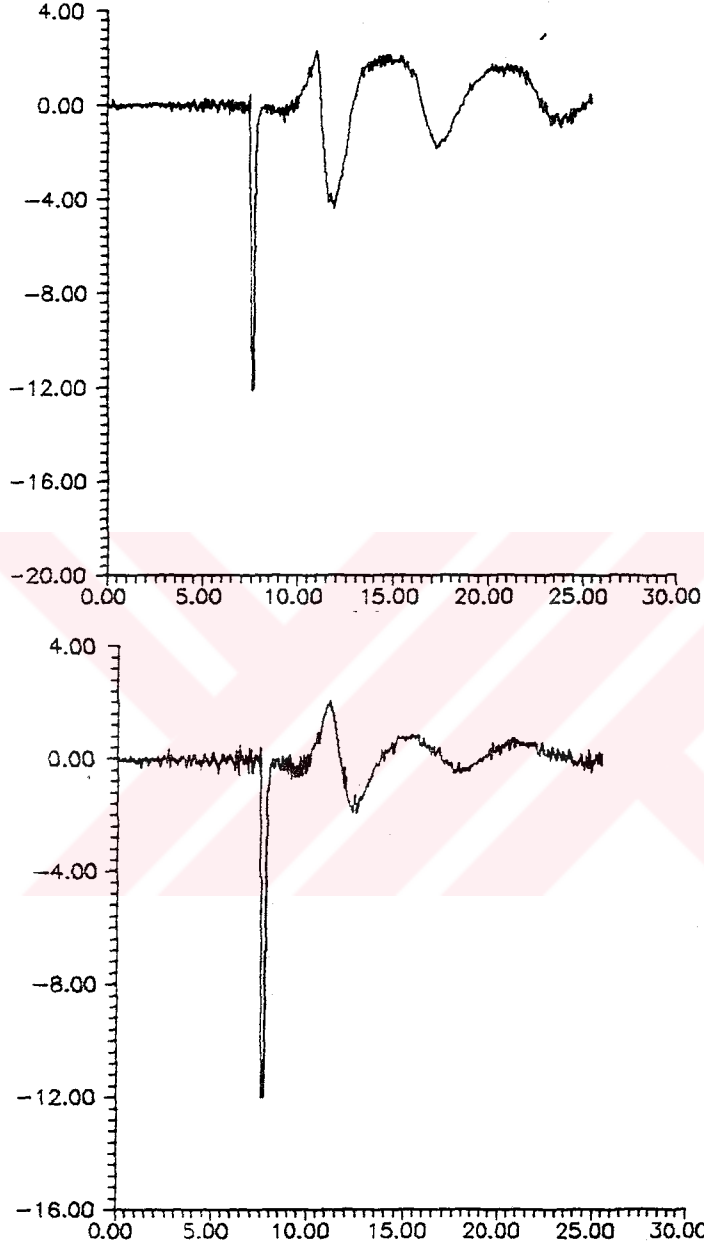
Bu sonuçların alınması üzerine, penisilin ile yaratılan deneysel epilepsi modelinde tekrarlanan kayıtlarda, manyetik stimulasyon ile epileptik deşarjların inhibe edilebildiği gösterilebilmiştir. Bu durum, üçüncü bölümde elde edilen sonuçlar ile genel olarak uyumludur. Ancak inhibitör etkinin saniye basamaklarında uzaması ile farklılaşır. Şekil 4.3 te penisilin ile oluşturulmuş epileptik nöronlardan kaydedilen nöronal deşarjlar görülmektedir.

Bu çalışmada, intraselüler kayıtlar yapılamadığından kesin bir sonuca varılamamıştır. İnhibisyonun, hücre düzeyinde uyarılabilirlik eşiğinde veya bir önceki bölümde olduğu gibi hücreler arası senkronizasyonun bozulması ile mi olduğu kesin değildir. İntraselüler kayıtların yapılmasını engelleyen neden ise manyetik alanın yarattığı ses dalgasıdır. Sesin neden olduğu

Epilepsi

hareket, mikroelektrodun ucunun hücre dışına çıkmasına neden olmaktadır. Alınması gereken önlemler arasında, bobinin ses olarak izole edilmesi (örneğin havası alınmış bölümde durması gibi) düşünülebilir. Söz konusu düzeneğin kurulması, mevcut olanaklarla gerçekleştirilememiştir.

Manyetik stimülasyon şiddetinin değiştirilmesi, elektriksel stimülasyonun manyetik stimülasyona göre konumunun kaydırılması, bobin pozisyonunun değiştirilmesi, farklı bobinler kullanılması gibi parametreler değerlendirilmiş, ancak stimülasyonun etki mekanizmasının açıklanmasına katkıda bulunacak sonuç elde edilememiştir.→



Şekil 4.3. CA1 bölgesinde, penisilin ile oluşturulmuş epileptik nöronlardan kaydedilen, elektrik uyararı ile indüklenen nöronal boşalmalar (üstte) ve eş zamanlı olarak manyetik stimulasyon uygulanması ile aktivitenin düşmesi ve fazın kayması (altta).

Bölüm 5

Yüzey Sınırının Nöronal Manyetik Stimulasyon Üzerine Etkisi

Stimulasyonun non-invazif olması, santral sinir sisteminin farklı sahalarını uyarabilmesi gibi nedenler ile son yıllarda manyetik stimulatörlere olan ilgi oldukça artmıştır. Bu teknik ile periferik sinir de uyarılabilmesine (1,2,13,21) rağmen santral sinir sistemini uyarabilmesi açısından tercih edilmektedir (1,2,3,5,11,12,22). Serebral korteks, sağlam saçlı deri üzerinden elektriksel olarak uyarılabilmesine rağmen (5) manyetik stimulasyonun rahatsızlık vermemesi, cilde temas etmeden kullanılması gibi nedenlerle klinik kullanımda popülaritesi artmıştır (11).

Klinikte potansiyel yararlarına rağmen indüklenen akım ile aksonların ve hücrelerin uyarılmasının mekanizması yeterince anlaşılmamıştır. Roth ve Basser ve Durand, Ferguson ve Dalbası tarafından ayrıık olarak yapılan çalışmalarda, elektriksel stimulasyon için geçerli olan aktivasyon fonksiyonunun (voltajın akson boyunca ikinci türevi) manyetik stimulasyon için de geçerli olduğu gösterilmiştir. Manyetik stimulasyon ile oluşan dalga formu iyi tanımlanmasına rağmen (8,22,23) indüklenen elektrik akımının uzaysal dağılımının hesaplanması güçtür. Yarı-sonsuz iletken bir ortamın yüzeyine paralel bir bobin için, akım, yüzey sınırından etkilenmeyeceği için çözüm nispeten kolaydır (6,7,23). Bobinin yüzeye paralel olmadığı durumlarda ortamın sınırının dikkate alınması gerekir. Bu koşullarda, manyetik alan tarafından indüklenen elektrik akımının dağılımı, teorik olarak anlaşılabilir ve karşı alan teorisi (30), sonlu diferansiyel metodlar (24,28), ve sınır yüzeyinde oluşan yüklerin hesaplanması ile (24,27) bulunabilir.

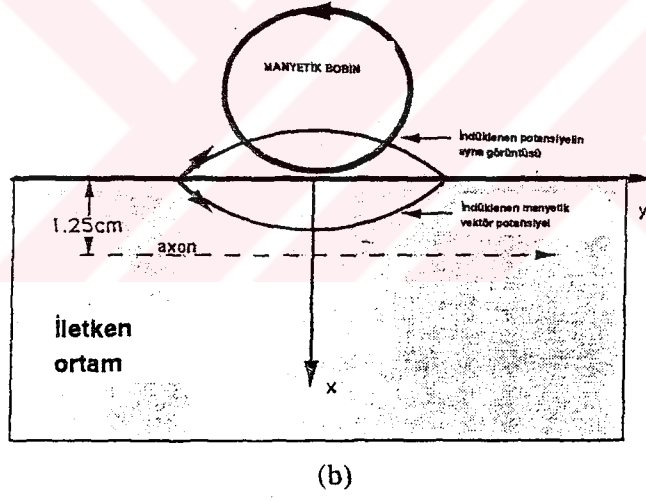
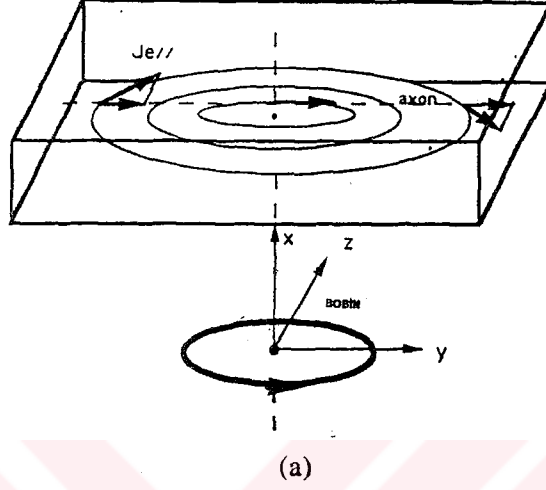
Yüzeyde oluşan iletim akımlarının ikincil kaynaklar indüklediği bilinmektedir (17). Yüzey sınırları tarafından oluşturulan bu ikincil kaynaklar, oldukça iyi bilinen görüntü veya sınır koşulu çözümlerini kullanmamızı sağladığı için önemlidir. Bunun da ötesinde, aksonların uyarılmasını açıklamak için yarı-sonsuz bir ortam gibi kolay bir çözümle yaklaşım daha önce yayınlanmamıştır. Bu teorik bilgiler deneysel sonuçların açıklanabilmesi için önemlidirler.

Bu bölümde, yukarıda bahsedilen teorik açıklamaların çıkış noktaları teorik ve deneysel sonuçları ile verilecek, klinikte sık kullanılan iki pozisyon -yüzeye paralel ve dik- için manyetik bobin ile uyarılma özellikleri üzerinde durulacaktır. Sonuçlar aktivasyon fonksiyonu olarak da ifade edilecek ve manyetik uyarımın özellikleri elektriksel olarak nokta kaynak uyarımı ile karşılaştırılacaktır.

Teorik Hesaplamalar:

Şekil 5.1a da yarı sonsuz bir ortamın yüzeyine paralel bir bobin gösterilmiştir. Bu bobin tarafından isotropik ve homojen bir iletken ortamda oluşturulan akım ve elektrik alanı

$$J_i = \sigma E_i \quad E_i = -\frac{\partial A}{\partial t} \quad (1)$$



Şekil 5.1

şeklinde ifade edilebilir. (σ = iletkenlik). Manyetik vektör potansiyeli "A" ise

$$B = \nabla \times A. \quad (2)$$

şeklinde ifade edilebilir. Bu akımlarca indüklenen manyetik alanlar ve yer değiştirme akımları biyolojik ortamlarda ve düşük frekanslarda ihmal edilebilir (17). Dairesel bir bobin için, bobinden "d" mesafesi uzaklıkta ve paralel düzlemde oluşan manyetik vektör potansiyelinin yalnızca bir komponenti, "A_φ", vardır ve bu da

$$A_{\phi} = \frac{\mu I}{\pi \alpha} \sqrt{\frac{a}{r}} \left[\left(1 - \frac{\alpha^2}{2} \right) K(\alpha) - E(\alpha) \right] \quad (3)$$
$$\alpha = \sqrt{\frac{4ar}{d^2 + (a + r)^2}}$$

şeklinde eliptik integrallerin toplamı olarak ifade edilebilir (10). Burada da "K" ve "E", sırası ile, birinci ve ikinci türden komple integraller, "a", bobinin yarıçapı, ve "r" ise silindirik simetri ekseninde ölçüm yapılan mesafedir. Vektör, analitik olarak %0.05 hassiyet ile hesaplanabilir (9). Dairesel olmayan bobinler için de numerik çözümler yapılmıştır (24).

Bobinin, şekil 5.1b de olduğu gibi yüzeye dik durması koşulunda ise, yüzey sınırının bulunması ikincil kaynakları oluşturacak ve bunun neticesinde ek olarak J_c ohmik akımı

akacaktır. Bunun neticesinde toplam akım, J_t indüklenen akım, J_i ve ohmik, J_c , akımların toplamına eşit olacaktır:

$$J_t = J_i + J_c. \quad (4)$$

Bu akım, solenoidal olup, sapması sıfır değerine ulaşmak zorundadır.

$$\nabla \cdot J_t = \nabla \cdot J_i + \nabla \cdot J_c = 0. \quad (5)$$

Bu nedenle,

$$\begin{aligned} \nabla \cdot J_c &= -\nabla \cdot J_i = \nabla \cdot \left(\sigma \frac{\partial A}{\partial t} \right) \\ &= \sigma \left(\nabla \cdot \frac{\partial A}{\partial t} \right) + \frac{\partial A}{\partial t} \cdot \nabla \sigma. \end{aligned}$$

(6)

"A" değerinin, uzayda herhangi bir noktada sapması sıfır olacağından

$$\nabla \cdot J_c = J_s \quad (7)$$

olacaktır. Burada J_s , birimi A/m^3 olan ikincil hacimsel kaynağı terimidir ve

$$J_s = \frac{\partial A}{\partial t} \cdot \nabla \sigma. \quad (8)$$

ile ifade edilir. "7" numaralı denklemin çözümü, dielektrik ortamlarda benzer problemlerde olduğu gibidir (16,17) ve homojen ortam için aşağıdaki gibi yazılabilir:

$$J_c = \frac{1}{4\pi} \int_V \frac{J_s dv}{R^2} a_R \quad (9)$$

" a_R " , kaynaktan uzaklaşan birim vektör, R ise ölçüm noktasından kaynağa olan uzaklığı tanımlar. Bu koşullarda, ayna görüntüsü metodu kullanılarak ortamın homojen olmaması sorunu aradan çıkarılabilir. Yarı-sonsuz, iletkenliği σ olan ortam ve uzay arasındaki sınırın bir düzlemden oluşması durumunda iletkenlik gradiyenti, ayıran yüzey hariç, sıfırdır. Yüzeyde ise genliği σ/dz ye eşit olan vektöre eşittir. "8" numaralı denklemdeki iletkenlik gradiyenti değerini buradaki yerine koyduğumuzda aşağıdaki yüzey integrali elde edilir:

$$J_c = \frac{1}{4\pi} \int_S \frac{\sigma \frac{\partial A_z}{\partial t} ds}{R^2} a_R.$$

(10)

İletken ortamda mevcut bir kaynak için görüntü kaynak, yüzey sınırının diğer tarafında, simetrik ve eşit büyüklükte ve uzaklıkta, bir ayna görüntüsü gibi oluşur. İkincil kaynak yüzey sınırında olduğundan, buna ait görüntü kaynak da yüzeyde, aynı noktada ve büyüklükte oluşacak, böylelikle toplam kaynak iki katına çıkmış olacaktır. Bu koşullarda J_c bileşeni

$$J_c = \frac{\sigma}{2\pi} \int_S \frac{\frac{\partial A_z}{\partial t} ds}{R^2} a_R. \quad (11)$$

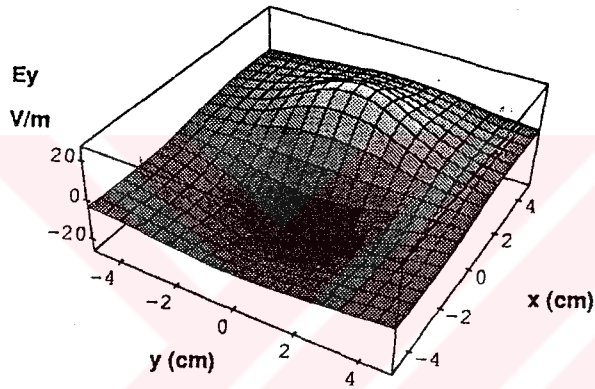
şeklinde yazılabilir. Toplam akım ise, 1, 4 ve 11 numaralı bağlantıları kullanarak

$$J_t = \sigma \left(-\frac{\partial A(x_P, y_P, z_P)}{\partial t} + \frac{1}{2\pi} \sum_i \frac{\frac{\partial A_z(x_i, y_i, 0)}{\partial t} \Delta x_i \Delta y_i}{R^2(x_i, y_i, 0, x_P, y_P, z_P)} a_R \right) \quad (12)$$

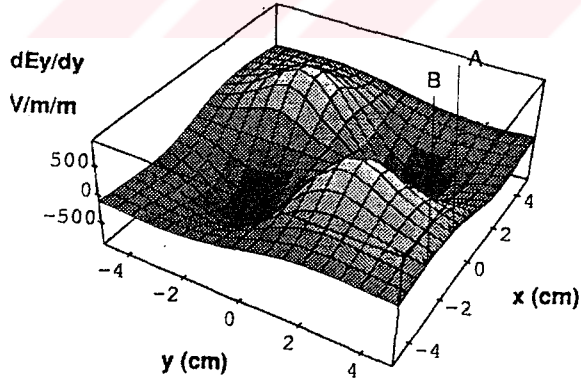
şekline getirilebilir (x_i ve y_i $z_i=0$ düzlemine ait kartezyen koordinatlar, x_P , y_P ve z_P ise iletken ortam içindeki ölçüm noktasının koordinatlarıdır). Buradan, R^2

$$R^2(x_i, y_i, 0, x_P, y_P, z_P) = (x_i - x_P)^2 + (y_i - y_P)^2 + z_P^2. \quad (13)$$

olarak ifade edilebilir. İndüklenen elektrik alanı (Jt/σ), daha önceden de belirtildiği gibi ortamın iletkenliğinden bağımsızdır (24). Sınır yüzeyin nöronal uyarılmaya etkisini irdelemek amacı ile x-y düzleminde (şekil 5.1a ve 5.1b), yüzeyden 1.26cm derinde, y eksenine paralel giden bir akson boyunca oluşan elektrik alanı hesaplanmıştır. Bobin

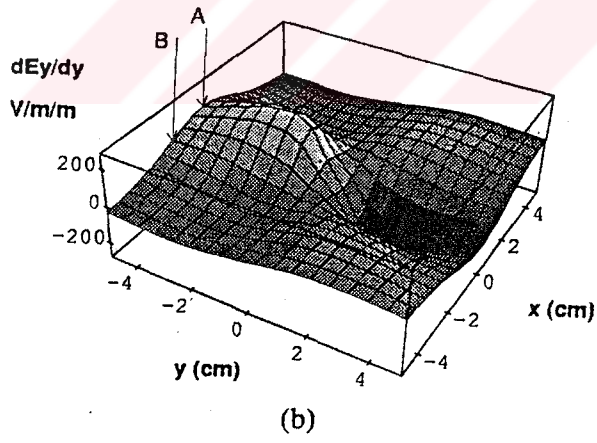
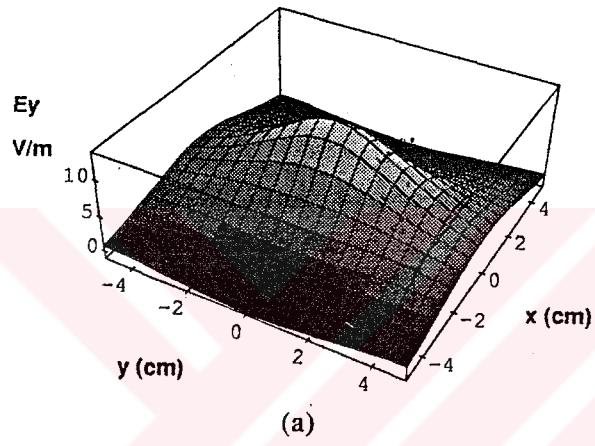


(a)



(b)

Şekil 5.2



Şekil 5.3.

yüzeye paralel durduğunda "1" numaralı bağıntı ile yapılacak hesaplamalar geçerlidir ve yüzeyin mevcudiyetinden etkilenmez. Oluşan alanın akson doğrultusundaki birleşeni şekil 5.2a'da gösterilmiştir. Uyarılma için, boyu sonsuz kabul edildiğinde, akson boyunca indüklenen voltajın ikinci türevi en önemli parametre olduğu için, elektrik alanının türevi de hesaplanarak şekil 5.2b'de gösterilmiştir. Aynı hesaplamalar, bobinin z düzleminde, yüzeye dik olarak ve sınır yüzeye 1mm mesafede durduğu varsayılarak tekrarlanmış ve sonuçları şekil 5.3'te gösterilmiştir.

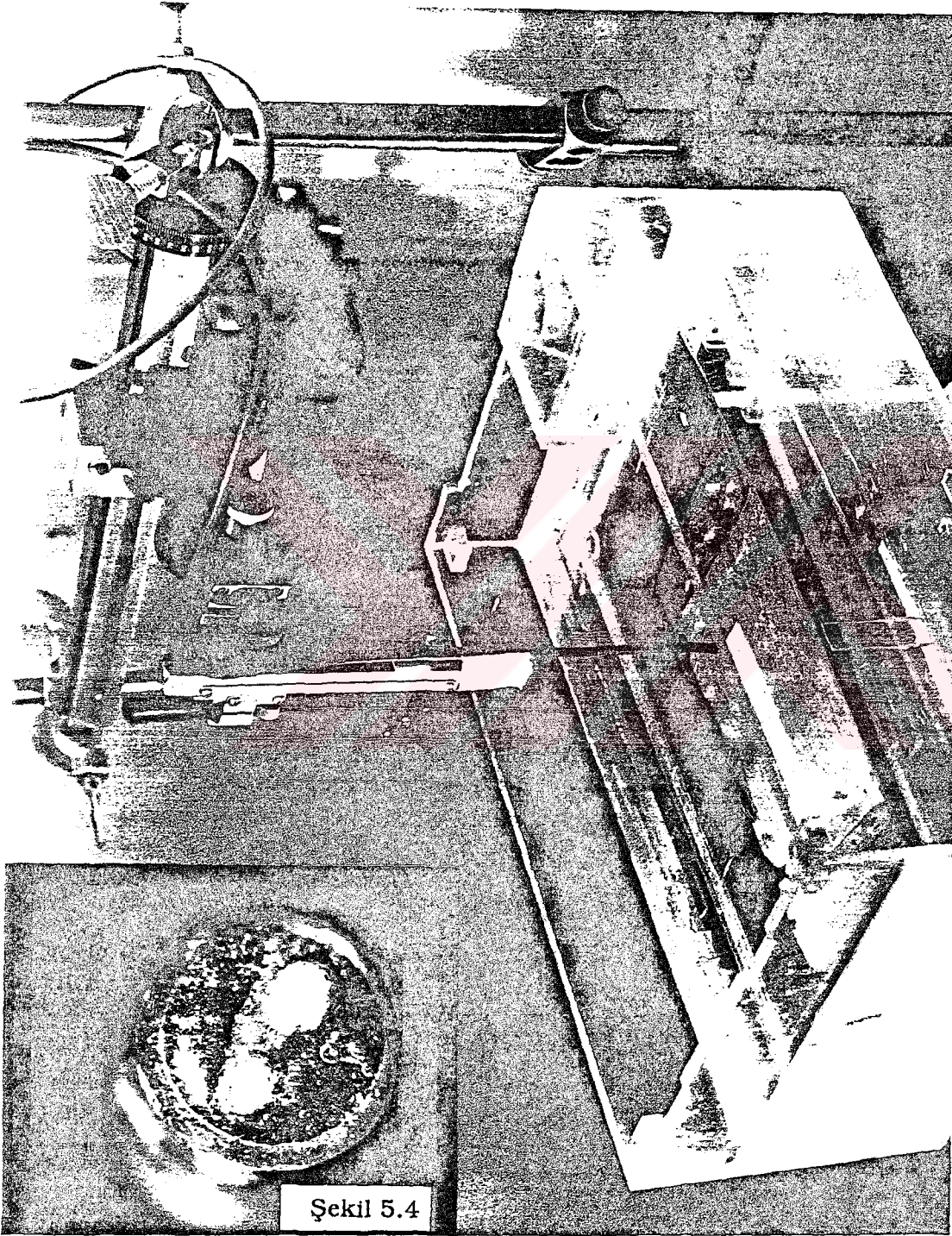
Bobinin yüzeye paralel durduğu konfigürasyonda, akson boyunca E_y monofazik ve oluşan tepeler bobinin merkezine yakın bir noktada görülmektedir (Şekil 5.2a). Ancak, spasyel olarak birinci türevi alındığında (Şekil 5.2b) bifazik görülür ve bu konumda eksitasyon, türevin tepe değerleri civarında olacaktır. Tepeler, merkezden uzakta ve bobinin iki karşı yanında yer alırlar. Tepeler arasında hesaplanan mesafe, elektriksel stimülasyonda oluşandan çok uzundur. Bu da kısa aksonların neredeyse sabit elektrik alanı içerisinde olduğu anlamına gelir. Bobinin dik yerleştirildiği konfigürasyonda ise elektrik alanı artık bobine paralel bir düzlemde değildir. Elektrik alanı bobine yakın bir alanda konsantre olur. Bobinin üst ve altında ise hızla düşer (Şekil 5.3a da z'nin artan değerleri için olduğu gibi). Şekil 3b'de elektrik alanının türevi gösterilmiştir. Grafikte de görülebileceği gibi, bu düzlemde yer alan bir akson, bobininin paralel olduğu koşul kadar kolay eksite edilemez, çünkü, elektrik alanının spasyel türevi daha küçüktür. Ancak, paralel olduğu koşuldan farklı olarak, bobinin her iki tarafındaki aksonlar eksite olurlar. Şekil 5.3b den yapılabilecek diğer bir çıkarım da dik olduğu koşulda, yalnızca bobinin ucuna çok yakın olan aksonlar eksite olacaklardır ki bu da, bu koşulun daha selektif olmasını sağlar.

Deneysel Ölçümler:

a. Metod

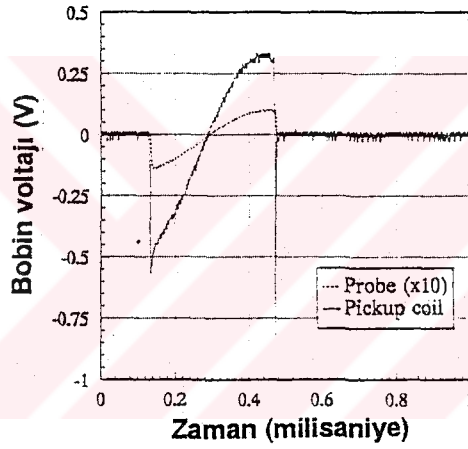
Çalışmada kullanılmak üzere bir manyetik stimulatör tasarlanmış ve yapımı gerçekleştirilmiştir. 900V DC, 400 μ F kapasitör, ve beş adet paralel tristörden oluşmaktadır. RLC devresinin direnci, kapasitörün iç direnci, tristör anahtarların açık konumdaki dirençlerinden ve bobinin direncinden oluşur. Yaklaşık 0.067 Ω olarak hesaplanmıştır. Bobin olarak, 2.4mm çaplı çift izolasyonlu bakır telden iç çapı 0.75mm, dış çapı 2.4cm olan ve 0.5cm yüksekliğinde, 40 turluk bir sarım kullanılmış ve epoksi içerisine paketlenmiştir. İndüktansı 31 μ Henry olarak ölçülmüştür. Deneyler, 50x75x25 cm boyutlarında akrilik kaptaki gerçekleştirilmiştir. Kabin içerisi 0.224M NaCl çözeltisi ile doldurulmuştur (Şekil 5.4)

İletken ortamda indüklenen elektrik alanları, özel olarak tasarlanan elektrot ile kaydedilmiştir. Elektrot hazırlanırken telde oluşabilecek akımlar ve kapasitif kuplaj etkilerini minimize etmek için gerekli önlemler alınmıştır. Elektrik alanı ölçümü için sarmal tarzda hazırlanmış iki adet gümüş tel kullanılmıştır. Tellerin uçları ısı ile küçük toplar oluşturularak daha düşük empedanslı sahalar elde edilmiştir. İzole teller çok sıkı bir şekilde birbirine sarılmış, daha sonra 3mm çaplı piring bir tüp içerisine yerleştirilmişlerdir. Elektrotla gövde arasında kalan mesafe iletken epoksi ile doldurulmuştur. Uçlar arasındaki voltaj, diferansiyel olarak ölçülmüştür. Referans elektrodu banyonun içerisine konulmuştur. Elektrot, yüksek empedanslı bir diferansiyel amplifikatöre bağlanmış, 5kHz alt geçiren filtreden geçirildikten sonra 20kHz de örneklenerek kaydedilmiştir. Kalibrasyon, bilinen sinüsoidal kaynağın, banyo



içerisine yerleştirilmiş belli mesafe aralıklı iki levhaya bağlanması ile oluşturulan elektrik alanı kullanılarak yapılmıştır.

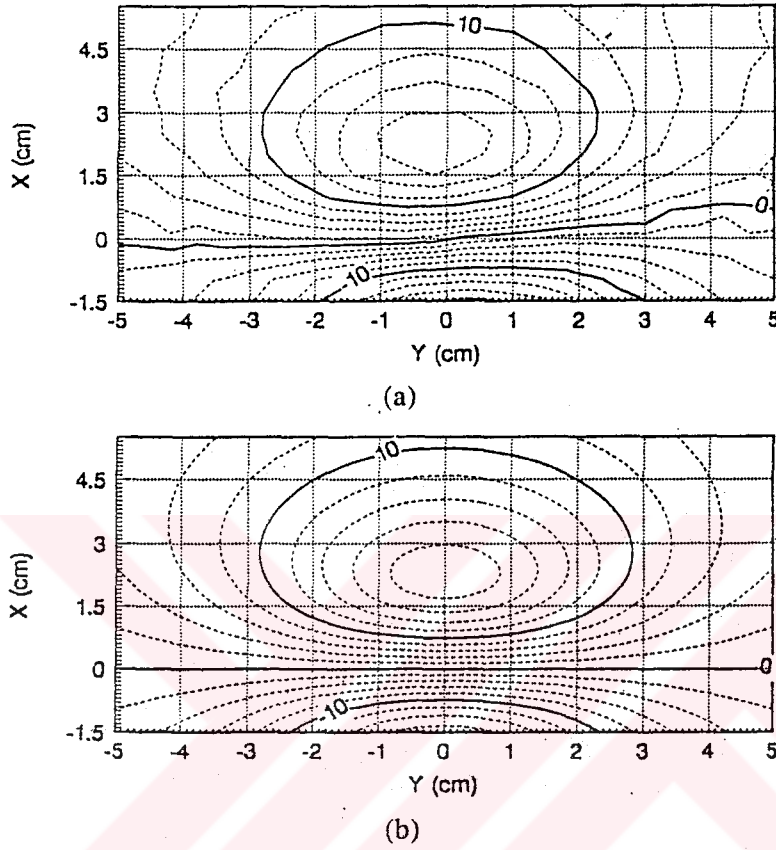
Manyetik alanı her defasında aynı genlikte oluşturmak güç olduğundan, indüklenen akım normalize edilmiştir. Her defasında indüklenen alan, bobinin hemen üzerine yerleştirilmiş olan tek turluk bir alıcı bobinden alınan voltaja oranlanarak normalize edilmiştir (Şekil 5.5). İndüklenen elektrik alanı ise daha sonra kalibrasyon sinyali kullanılarak hesaplanmaktadır.



Şekil 5.5

b.Sonuçlar:

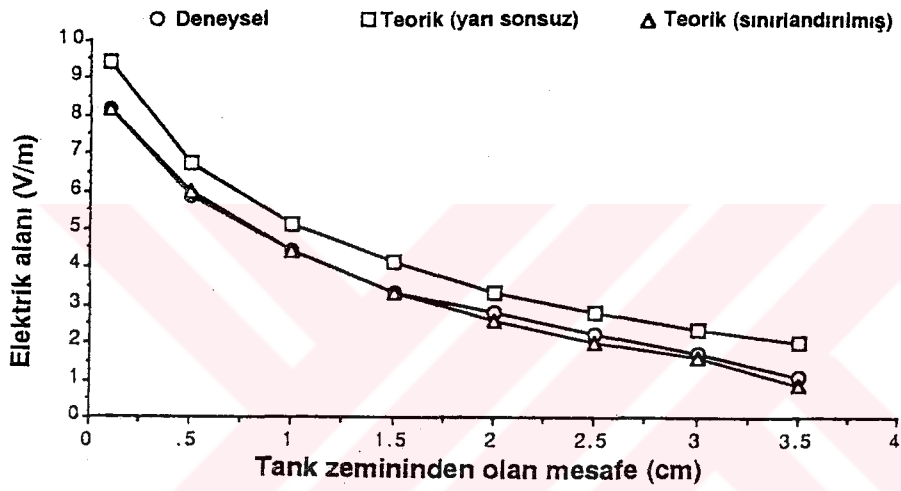
Paralel konfigürasyonda, bobin, hemen tankın altına, iletken ortamdan 0.7cm uzakta yerleştirilmiştir. Ölçümler, bobine bobine paralel bir düzlemde ve tankın zemininden 1cm yüksekte yapılmıştır. Ölçülen voltaj değerleri, kontur çizimi olarak verilmiştir (Şekil 5.6a). Teorik olarak hesaplanan indüklenmiş alan ('1' nolu formül kullanılarak) Şekil 5.6b de görülmektedir. Deneyse sonuçlar, teori ile büyük uyum göstermektedir. Bu da, tankın sınırlı hacminin ölçümleri fazla etkilemediğini göstermektedir.



Şekil 5.6

Dik durduğu koşulda, bobin, ölçüm tankının altında, iletken ortamdan 0.7cm uzaklıkta, yüzeye dik olarak yerleştirilmiştir. Elektrik alanı ölçümleri, tankın tabanından itibaren 5mm aralıklarla ölçüm probu yüzeye ulaşana kadar yapılmıştır. Elektrik alanı, maksimum, tankın tabanında 8.2V/m den tank yüzeyinde 1.2V/m ye kadar düşmektedir. '12' nolu bağıntı kullanılarak yapılan teorik hesaplamalar şekil 5.7 de gösterilmiştir. Deneysel sonuçlar ve hesaplanan değerlerin birbirine çok yakındır. Ancak eğri boyunca görülen belirgin ofset kayması, tankın hacminin hesaplara bir şekilde katılması gerektiğini düşündürmektedir. Düzlem sınırlarının iletken ortamın yüzeyinde ve kenarlarında dikkate alınması ile hesap

tekrarlanmıştır. Eklenen yeni yüzeyler ile, birbirinin ayna görüntüsü olan sonsuz sayıda görüntü jeneré edilmiş olur. Hesaplama süresini kısaltabilmek için bu sayı 10 ile sınırlanmıştır. Bu şekilde yapılan yeni hesaplama sonuçlarının deneysel sonuçlara çok iyi uyduğu görülmüştür (Şekil 5.7).



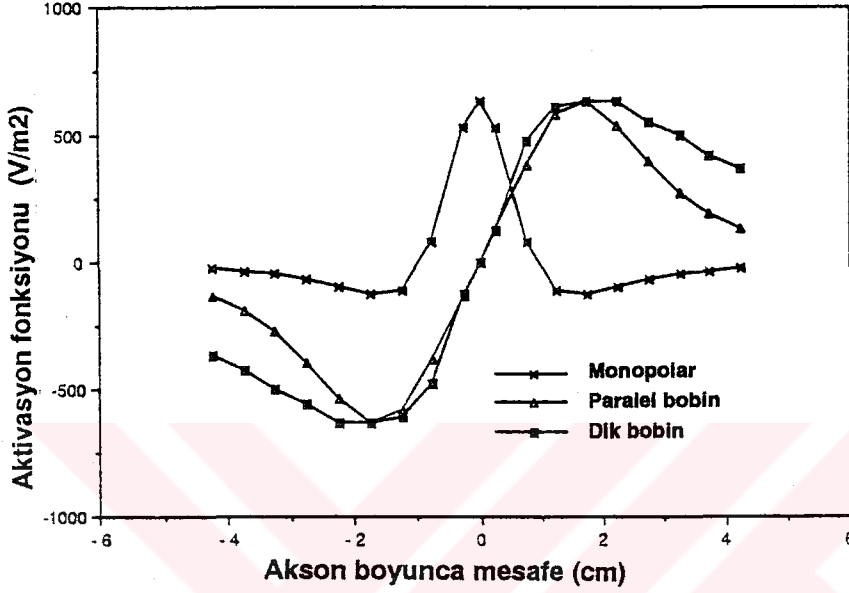
Şekil 5.7

Tartışma:

Teorik yaklaşımlar sonucunda çıkarılan bağıntıların deneysel sonuçlar ile teyid edilmesi, manyetik alan ile indüklenen elektrik alanlarının hesaplanabilmesi için yeni bir yaklaşım olmaktadır. Manyetik alanlarla indüklenen akımlarda oluşacak süreksizlik, manyetik vektör potansiyel türevinin normal komponenti ve iletkenlik gradientinin çarpımına eşit büyüklükte ikincil bir kaynak oluşturur. Bu ikincil kaynakların tümü süreksizlik yüzeyinde yer alır ve görüntüler yöntemi

yardımı ile homojen olmayan bir ortamda indüklenen akımın hesaplanmasını sağlar.

İletken ortamda yer alan bir akson üzerinde indüklenen akımın etkilerini tayin etmek için akım yoğunluğu vektörü aksonal eksen boyunca projekte edilir. Maksimum uyarılma koşulu, aksonun elektrik alanı ile paralel olduğu zaman gözlenir (19). Oluşan elektrik alanı, şekil 5.2a da gösterildiği gibi, bobinin merkezine yakın bir noktada tepe yapar. Ancak, tam merkezden geçen hat boyunca akım sıfır olduğundan, akson, maksimum uyarılma için merkezden uzakta yer almalıdır. Akson boyunca eksitasyonu incelemek için aktivasyon fonksiyonu tayin edilebilir. Aktivasyon fonksiyonu, voltajın akson boyunca alınan ikinci türevine eşittir ve ekstrasellüler voltajın uygulanmaya başladığı andaki transmembran akım ile orantılıdır (20). Bu aktivasyon fonksiyonu aynı şekilde elektrik alanının türevi alınarak da elde edilebilir. Paralel bobin konfigürasyonu için şekil 5.2b de gösterilmiştir. Aktivasyon voltajı eksitasyon için pozitif olmalıdır (18). Böylelikle, oluşan akımın spasyel türevinin tepeleri arasından geçen bir akson, negatif tepede depolarize, pozitif tepede ise hiperpolarize olacaktır. Bobinin dik yerleştirildiği koşulda, aktivasyon fonksiyonunun maksimum değeri biraz daha düşüktür. Bobin ile iletken ortam arasındaki ortalama mesafe daha fazla olduğundan dikey konfigürasyon için bu durum normaldir. Bu konfigürasyon, biraz daha spesifik olarak yalnızca bobinin ucuna çok yakın aksonların uyarılabilir. Her ne kadar manyetik ve elektriksel stimülasyon ile aksonlar uyarılsa da, aktivasyon fonksiyonları bu iki modalitede oldukça farklıdır (Şekil 5.8). Monopolar elektrottan 1.26cm ötede yer alan bir iletken ortamda (rezistivitesi 100 Ohm/cm) yer alan bir akson için aktivasyon fonksiyonu gösterilmiştir. Aynı şartları sağlayabilecek paralel ve dik konumlu bobinler için aktivasyon



Şekil 5.8

fonksiyonu aynı grafik üzerinde gösterilmiştir (Şekil 5.8). Aktivasyon fonksiyonu, akson boyunca voltajın ikinci türevi alınarak hesaplanmıştır. Bu voltaj, homojen bir hacimsel iletkende aşağıdaki gibi verilmiştir:

$$V(x) = I / 4 \pi \sigma (x^2 + d^2)^{0.5} \quad (14)$$

Formülde x , akson üzerindeki mesafeyi, d , elektrot ve akson arasındaki mesafeyi, I , uygulanan akımı göstermektedir. Şekilden de görüldüğü gibi (Şekil 5.8), manyetik olarak düzlenmiş fonksiyon bifazik, elektriksel stimülasyonda ise trifazik görünüm vardır. Bunun da ötesinde, spasyal olarak,

aktivasyon eğrisi, manyetik alanda çok daha uzundur. Pratik olarak: Manyetik stimülasyon için aktivasyon fonksiyonu kavramı uygulanabilir, ancak kullanılan bobinin boyutuna oranla uzun aksonlar için geçerlidir. Kısa aksonlar ise, neredeyse sabit alanlar içinde kalırlar. Bu çıkarımlara dayanarak, manyetik stimülasyon ile ortaya çıkan uyarılmanın mekanizmasının oldukça farklı olduğu söylenebilir. Sabit elektrik alanında eksitasyon, akson çapının maksimum değıştiği sahada yer alabilir (26, 29) ve aksiyon potansiyelleri aksonun uçlarından, yani hücre gövdesi veya terminallerden, başlar. Periferik sinir sisteminde aksonlar oldukça uzundurlar ve bobin boyutu ve aktivasyon fonksiyonu sorun olmaz. Santral sinir sisteminde eksite olan elemanların yapılarının ve yerleşimlerinin tam anlaşılması o kadar kolay olmayacaktır. Bu mekanizmaların öğrenilmesi, yalnızca aksiyon potansiyellerinin oluşmasının anlaşılmasını değil, aynı zamanda bobin tasarımının da optimizasyonu için önemlidir.

Sonuç

Nöroşirurji, en hızlı gelişme gösteren klinik dallardan birisidir. Teknolojinin sunduğu yenilikler ve santral sinir sisteminin matematiksel bazı kurallara uygun davranışı gibi faktörler bu gelişmede önemli rol almaktadır. Yönetici olarak beynin kabul edilmesi ve elektronik sistemler ile insan yerine karar verebilecek yapılanma arayışı (Bölüm 3), santral sinir sistemi üzerine çalışmaların, diğer dallarla karşılaştırılmayacak kadar yoğun multi disiplinler olmasına neden olmuştur.

Tarihi doğal gelişme süreci içinde, önce temel metodolojik yaklaşımlar ve bilgi birikiminin oluşması, ardından ustalık isteyen uçlara yönelim, her bilgi dalında olduğu gibi nöroşirurjide de görülebilir. İntrumentasyonun giderek önem kazanması, ustalık çizgisinin sınırlarını oluşturur. Mikrocerrahinin temellerinin oluşmasından sonra vasküler cerrahinin altın yıllarını yaşaması buna güzel bir örnek olarak verilebilir. Son dönemlerde nöroradyolojinin hızla sahaya girmesi, gamma bıçağı gibi gelişmeler, tepe değerinde olan vasküler cerrahinin sınırlarını çizmektedir. Yeni arayışlar içerisinde kaide cerrahisi teknikleri önem kazanmaktadır. Bu güne kadar ulaşılamamış sahalara müdahale, nöroşirurji için yeni bir merak ve heyecan konusu olmuştur.

Uzun süreden beri gündemde olan, ancak teknolojisinin yeni oluşmaya başladığı, gelecek vaad eden diğer bir saha ise epilepsi tedavisidir. Epilepsi tedavisinin en çok tarıtmaya açık olan tarafı hasta seçimidir. Santral sinir sisteminde cerrahi girişim, geri dönüşü olmayan bir yoldur. Belirgin epileptik fokus ve anatomopatolojik

gösteriminin bulunmadığı koşullarda yapılan rezektif girişimler, ileriye yönelik başka tedavi alternatiflerini ortadan kaldıracaklarından çok iyi karar verilmesi gerekmektedir. Geçmişten örnek olarak: Yüksek servikal travmalarda, üst ekstremitayı kullanılır hale getirmek amacı ile, fonksiyonel pozisyonda eklem artrodezi, tendon rezeksiyon ve transpozisyonlarının yapıldığı hastalar, bu gün kullanıma giren fonksiyonel elektriksel stimülasyon ile fonksiyon restorasyonundan yararlanamaz hale gelmişlerdir. Buna ek olarak, epilepsi cerrahisinin morbidite ve mortalitesi de göz önüne alınmalıdır.

Tıbbi tedavi dışında, fonksiyonel girişimler ile epilepsinin kontrolü öncelikle üzerinde çalışılması gereken bir konudur. Klinik örnek olarak vagal stimülasyon, pratik olarak insanlarda uygulanmakta olan bir yöntemdir. Daha önceleri yaklaşık %50 başarı ile uygulanan serebellar stimulatörler de aynı yaklaşımın bir parçasıdır. Vagal ve serebellar stimulatörlerin aynı mekanizmayı kullanıyor olması muhtemeldir. Posterior fossa durasının vagus ile innerve olduğu düşünülecek olursa, gerçekte serebellar stimulatörlerin de dura'yı uyardıkları öne sürülebilir. Kurulmuş olan deneysel epilepsi modelinde vagal stimülasyonun kindling ve diğer mekanizmalar ile birlikte kullanılması ve olası farklı kullanım sahaları araştırması sürmektedir.

Elektriksel veya manyetik stimülasyonla sağlanan desenkronizasyon yolu ile epilepsi kontrolünün pratik olarak klinik kullanıma girmesi şu an için çok uzak görülmektedir. Bu çalışma kapsamı içerisinde ön sonuçları sunulmuş olan manyetik stimülasyon ile epilepsi kontrolünün mekanizması bilinmemektedir. Elektrik stimülasyonu ile sağlanan desenkronizasyon ve bu yolla

nöbet oluşmasının engellenmesi (Bölüm 3), intrasellüler kayıtlar ile de irdelendiği gibi, faz sınırlaması veya benzeri şekillerde açıklanabilir. Manyetik stimülasyon koşulunda inhibisyon etkisinin uzun süreli olması, yani nörona ait giriş/çıkış özelliklerinin uzun süreli değişmiş olması olayın snaptik düzeyde olabileceğini düşündürmektedir. Manyetik uyarının neden olduğu ses dalgası nedeni ile intrasellüler kayıt yapılamamaktadır. Bu nedenle, şu an için daha fazla yorum mümkün olamamaktadır. Üçüncü bölümde kısaca sunulduğu gibi, nöronal şebeke yaklaşımı ile, gerek vagal stimülasyon, gerekse diğer yöntemler ile epilepsi kontrolünün, nöronların giriş/çıkış özelliklerinin modifikasyonu yolu ile olabileceğini söyleyebiliriz.

Santral sinir sisteminde nereyi, ne şiddette ne nasıl etkilediği bilinmediği için manyetik stimulatörlerin klinik kullanımı, bazı ülkelerde rutinden çıkarılmıştır. Bu çalışmada, beşinci bölümde manyetik alan ile indüklenen akımın hesaplanması ile ilgili teorik ve pratik yeni yaklaşımlar sunulmuştur. Bu çalışmaların bir uzantısı olarak bobin özelliklerinin optimizasyonu ile ilgili teorik çözümler de geliştirilmiştir.

Başta da belirtildiği gibi, nöroşirurjinin önümüzdeki dekadında epilepsi cerrahisi önemli bir yer tutacaktır. Gerçek epilepsi cerrahisi yapılabilmesi için yoğun instrumantasyonun yanı sıra multidisipliner bir ekip de gerekmektedir. Hasta seçiminin sağlıklı yapılabilmesi, cerrahinin sınırlarının çizimi, ameliyat esnasında monitörleme, stereoEEG, stereotaksik girişim olanakları gibi ön koşulların sağlanması sağlıklı bir başlangıç için önemlidir. Diğer yandan da epilepsinin mekanizmalarının anlaşılması için temel çalışmaların sürdürülmesi, hiç bir zaman klinik uygulamaya sokulamayacak bile olsa,

Epilepsi

yalnızca tedavi için bir yol bulunmasına değil, fakat aynı zamanda santral sinir sisteminde bilginin nasıl işlendiğinin anlaşılmasına da büyük katkıda bulunacaktır.



Bölüm 1 – Kaynaklar:

1. Glaser G H. Convulsive disorders (epilepsy). In H.H. Merritt (ed.), A Textbook of Neurology, 6th ed. Philadelphia: Lea & Febiger, pp. 843-888. 1979.
2. Goddard G V. Development of epileptic seizures through brain stimulation at low intensity. *Nature* 214:1020-1021. 1967.
3. Hubel D H, Wiesel T N. Ferrier Lecture: Functional architecture of macaque monkey visual cortex. *Proc.R.Soc. Lond. (Biol.)* 198:1-59. 1977
4. Jones E G. Identification and classification of intrinsic circuit elements in the neocortex. In G.M. Edelman, W.E. Gall, and W.M. Cowan (eds.), *Dynamic Aspects of Neocortical Function*. New York: Wiley, öpp. 7-40. 1984.
5. Jones E G. GABA-peptide neurons of the primate cerebral cortex. *J.Mind. Behav.* 8:519-536. 1987.
6. Llinas R, Nicholson C. Electrophysiological properties of dendrites and somata in alligator Purkinje cells. *J. Neurophysiol.* 34:532-551. 1971.
7. Marshall W H, Woosey C N, Bard P. Observations on cortical somatic sensory mechanisms of cat and monkey. *J. Neurophysiol.* 4:1-24. 1941.
8. Mc Cormick D A. GABA as an inhibitory neurotransmitter in human cerebral cortex. *J. Neurophysiol.* 62: 1018-1027. 1989.
9. Miles R, Wong R K S. Inhibitory control of local excitatory circuits in the guinea-pig hippocampus. *J. Neurophysiol. (Lond.)* 338:661-629. 1987.
10. Mountcastle V B. An organizing principle for cerebral function: The unit module and the distributed system. In G.M. Edelman & V.B. Mountcastle, *The Mindful Brain*. Cambridge, Mass.: MIT Press, pp. 7-50. 1978.
11. Orbach H S, Cohen L B, Grinvald A. Optical mapping of electrical activity in rat somatosensory and visual cortex. *J. Neurosci.* 5:1886-1895. 1985.
12. Picton T W, Hillyard S A, Krausz H I, Galambos R. Human auditory evoked potentials. I: Evaluation of components. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 36:179-190. 1974.
13. Rowland L P. (ed.) *Merritt's Textbook of Neurology*, 7th ed. Philadelphia: Lea & Febiger. 1984.

14. Spencer W A. The physiology of supraspinal neurons in mammals. In E.R. Kandel (ed.), handbook of Physiology, section 1: The Nervous System. Vol. 1. Cellular Biology of Neurons. Part 2. Bethesda, Md.: American Physiological Society, pp. 969-1021. 1977.
15. Spencer W A, Kandel E R. Electrophysiology of hippocampal neurons. IV. Fast prepotentials. J. Neurophysiol. 24:272-285. 1961.
16. Spencer W A, Kandel E R. Cellular and integrative properties of the hippocampal pyramidal cell and the comparative electrophysiology of cortical neurons. Int. J. Neurol. 6:266-296. 1968
17. Szentagothai J. Architecture of the cerebral cortex. In H.H. Jasper, A.A. Ward, Jr., and A. Pope (eds.), basic Mechanisms of the Epilepsies. Boston: Little, Brown, pp.13-28. 1969.
18. Ts'o D Y, Frostig R D, Lieke E E, Grinvald A. Functional organization of prime visual cortex revealed by high resolution optical imaging. Science 249:417-420. 1990.
19. Wong R K S, Miles R, Traub R D. Local circuit interactions in synchronization of cortical neurons J. Exp. Biol. 112:169-178. 1984.
20. Wong R K S, Prince D A, Basbaum A I. Intradendritic recordings from hippocampal neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 76:986-990. 1979

Bölüm 2 – Kaynaklar:

1. Chase M H, Nakamura Y, Clemente C D, Serman M B. Brain Res 5:236-49. 1967.
2. Rutecki P. Epilepsia 31(Suppl 2):7-19. 1990.
3. Woodbury D M, Woodbury J W. Epilepsia 31(Suppl 2):1-6. 1990.
4. Zabara J EEG Clin Neurophysiol 1985a: 61:s162
5. Zabara J. Epilepsia 1985b:26:518
6. Zabara J. Epilepsia 1987:28:604

Bölüm 3 – Kaynaklar:

1. Winfree AT. The Geometry of Biological Time, Springer-Verlag, New York, 1980.
2. Winfree AT. When the Time Breaks Down, Princeton Univ Press, New Jersey, 1987.
3. Guttman R, Lewis S, Rinzel J. Control of repetitive firing in squid axon membrane as a model for neuronal oscillator. J Physiol 305:377-395, 1980.
4. Jalife J, Antzelevitch C. Phase resetting and annihilation of pacemaker activity in cardiac tissue. Science 206:695-697, 1979.
5. Best EN. Null space in the Hodgkin-Huxley equations: A critical test. Biophys J, 27:87-104, 1979.

Bölüm 5 - Kaynaklar:

1. Amassian V E, Cracco, Maccabee P J. Basic mechanisms of magnetic coil excitation of the nervous system in humans and monkeys and their applications, in Proc. symp. maturing Technol. Emerging Horizons, IEEE Eng. Med. Biol., 10th Annu. Internat. Conf., pp. 10-17. 1982.
2. Barker A T, Freeston I L, Jalinous R, Jarratt J A. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: An introduction and the results of clinical evaluation, Neurosurg., vol. 20, pp. 100-109, 1987.
3. Barker A T, Jalinous R, Freeston I L. Noninvasive magnetic stimulation of the human motor cortex, Lancet, vol. 1, pp.1106-1107, 1985.
4. Davey K, Kalaitzakis K C, Epstein C. Transcranial magnetic stimulation of the cranial cortex, in Proc. Ann. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., 10th Ann. Conf., vol.10, pp. 922-923, 1988.
5. Day B L, Dressler D, Maerteens de Noordhout A, Marsden C D, Nakashima K, Thompson P D. Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: Surface EMG and single motor unit responses, J. Physiol. (Lond), vol. 412, pp.449-473. 1989.

6. Durand D, Ferguson A S, Dalbastı T. Induced fields by magnetic stimulation in nonhomogenous conducting media, in Proc. Ann. Internat. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., vol. 11, pp. 1252-1253, 1989.
7. Ferguson A S, Durand D, Dalbastı T. Optimization of coil design for neuronal excitation by magnetic stimulation, in Proc. Ann. Internat. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., vol.11, pp.1254-1255, 1989.
8. Geddes L A. Stimulation of excitable tissue with time- varying magnetic fields, Proc. Ann. Internat. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc., vol. 10, pp. 918-921, 1988.
9. Guy G N. magnetic vector potential without integration, Phys. Med. Biol., vol. 35, pp. 755-760, 1990.
10. Harrington R F. Introduction to Electromagnetic Engineering. New York: McGraw-Hill, p. 133. 1958.
11. Hess C W, Mills K R, Murray N M F, Schreiber T N. Magnetic brain stimulation: Central motor conduction studies in multiple sclerosis, Ann. Neurol., vol. 22, pp. 744-752, 1987.
12. Hess C W, Mills K R, Murray N M F. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. J. Physiol., vol. 338, pp. 397-419, 1987.
13. Maccabee P J, Amassian V E, Cracco R W, Caldwell J A. An analysis of peripheral motor nerve stimulation in humans using the magnetic coil, Electroencephalogr. clin. Neurophysiol., vol. 70, pp. 524-533, 1988.
14. McRobbie D. Design and instrumentation of a magnetic nerve stimulator, J. Phys. Sci. Instrum., vol. 18, pp. 74-78, 1985.
15. Merton P A, Morton H B, Hill D K, Marsden C D. Scope of a technique for the stimulation of human brain, spinal cord and muscle, Lancet, 2:596-600, 1982.
16. Nunez P L. Electric fields in the brain, in The Neurophysics of EEG. Oxford Univ., pp. 143, 1981.
17. Plonsey R, Fleming D G. Bioelectric Phenomena. New York: McGraw-Hill, pp. 202-210, 1969.
18. Ramo S, Whinnery J R, Van Duzee T. Fields and Waves in Communication Electronics. New York: Wiley, p. 307, 1965.

19. Ranck J B. Which elements are excited in electrical stimulation of mammalian nervous system: A review. *Brain Res* 98:418-440, 1975.
20. Rattay F. Analysis of models for the external stimulation of axons. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-33:974-977, 1986.
21. Reily J P. Peripheral nerve stimulation by induced electric currents: Exposure to time-varying magnetic fields. *Med. Biol. Eng. Comput.*, 27:101-110, 1988.
22. Reuter C, Battocletti J, Mylebust J, Maiman D. Magnetic stimulation. in *Proc. Ann. Internat. Conf. IEEE Eng. Med. Biol. Soc.*, 10:928-929, 1988.
23. Roth B J, Basser P J. A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Trans. Biomed. Eng.*, BME-37:588-597, 1990.
24. Roth B J, Cohen L G, Hallet M, Friauf W, Basser P. A theoretical calculation of the electric field induced by magnetic stimulation of a peripheral nerve. *Muscle Nerve*, 13:734-741, 1991.
25. Stefanescu S, Schlumberger C M. Sur la distribution électrique potentielle autour d'une prise de terre ponctuelle dans un terrain à couches horizontales homogènes et isotropes. *J de Physique*, 4:132-140, 1930.
26. Tranchina D, Nicholson C. A model for the polarization of neurons by extrinsically applied electric fields. *Biophys J*, 50:1139-1156, 1986.
27. Tofts P S. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. *Phys.Med.Biol.*, 35:1119-1128, 1990.
28. Ueno S, Tashiro T, Harada K. Localized stimulation of neural tissues in the brain by means of a paired configuration of time-varying magnetic fields. *J Appl. Phys.*, 64:5862-5864, 1988.
29. Warman E, Durand D. Modeling the effects of external applied electric fields on the excitability of hippocampal cells. *Neurosci (Abstracts)*. 14:247, 1988.
30. Yunokuchi K, Cohen D, Cuffin B N. Borrowing concepts from the biomagnetism in developing a focal magnetic stimulator. Presented at 7th Internat. Conf. Biomagnetism, pp 161-162, 1989.