

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



BOTULİNUM TOKSİN UYGULANAN HEMİFASYAL SPAZMLI HASTALARDA
MR-TRAKTOGRAFI BULGULARININ KLİNİK KORELASYONU

Dr. Hakan ÇAVUŞ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2017

T.C.
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



BOTULİNUM TOKSİN UYGULANAN HEMİFASYAL SPAZMLI HASTALARDA
MR-TRAKTOGRAFI BULGULARININ KLİNİK KORELASYONU

Dr. Hakan ÇAVUŞ

NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Pervin İŞERİ

2017

İÇİNDEKİLER

1	GİRİŞ VE AMAÇ.....	8
2	GENEL BİLGİLER.....	9
2.1	Hemifasyal Spazm.....	9
2.1.1	Tanım, Giriş ve Tarihi.....	9
2.1.2	Epidemiyoloji.....	9
2.1.3	Patofizyoloji.....	10
2.1.4	Etyoloji.....	11
2.1.5	Klinik Özellikler.....	13
2.2	Fasyal Sinirin Nöroanatomisi.....	14
2.2.1	İntrakraniyal Kısım.....	14
2.3	Fasyal Kasların Anatomisi.....	16
2.3.1	Tanı.....	18
2.3.2	Ayrırcı Tanı.....	20
2.3.3	Tedavi.....	21
2.3.4	Botulinum Toksin Tedavisinin Non-motor Semptomlar Üzerine Etkisi 30	
2.4	Difüzyon Tensör Görüntüleme – Mr Traktografi.....	30
2.4.1	Traktografi Çalışması Dizaynı.....	33

2.4.2	DTI da Beyaz Cevher Yolakları.....	34
3	HASTALAR VE YÖNTEM.....	35
3.1	Hastalar.....	35
3.2	Yöntem.....	36
3.3	Hastalarda İncelenen Nöroanatomik Bölgelerin MR-Traktografi Görüntüleri 38	
3.4	İstatistiksel Analiz.....	40
4	BULGULAR.....	41
5	TARTIŞMA.....	47
6	SONUÇ.....	51
7	ÖZET.....	52
8	SUMMARY.....	53
9	KAYNAKLAR.....	55

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım esnasında sabır ve ilgiyle, destek ve katkılarını benden esirgemeyen, bilimselliğinden ilham aldığım değerli hocam Prof. Dr. Pervin İşeri'ye; asistanlığım boyunca desteğini her zaman hissettiğim, nöroloji eğitimi yanı sıra hayatın birçok alanında engin tecrübelerinden yararlandığım, güler yüzünü ve cana yakınlığını asistanlarından esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Hüsnü Efendi'ye; eğitim sürecimde farklı bakış açıları kazanmamı sağlayan, ileriki uzmanlık hayatım boyunca kullanacağım bilgilerin oluşmasında çok değerli katkıları olan hocalarım Prof. Dr. Faik Budak'a, Prof. Dr. Macit Selekler'e, Doç. Dr. Ayşe Kutlu'ya ve Yard. Doç. Dr. Serap Mülayim'e; tez yapımı süresince desteğini esirgemeyen sayın Prof. Dr. Yonca Anık ve Doç. Dr. Canan Baydemir'e;

Aynı klinikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma; tez çalışmamda destek ve katkılarından dolayı Dr. Onural Öztürk ve Dr. Dilara Yalçın'a; asistanlığım boyunca yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire, sekreter, yardımcı personel, diğer çalışma arkadaşlarıma ve bugünlere gelmemi sağlayan sevgili aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Bu tez çalışması, artık aramızda olmasa da kalbimizde sonsuza kadar yaşayacak olan sevgili ağabeyim Aydın Çavuş'a adanmıştır.

KISALTMALAR

HFS	Hemifasyal Spazm
VA	Vertebral Arter
PICA	Posterior İnferior Serebellar Arter
AICA	Anterior İnferior Serebellar Arter
Corr	Corrigator
Fr	Frontalis
Proc	Proserus
Nas	Nasalis
DS	Depresor Supersili
OOC	Orbikularis Okuli
PT	Pretarsal
PS	Preseptal
Orb	Orbital
LLS-AN	Levator Labi Superior Alaqua Nasi
LLS	Levator Labi Superior
DSN	Depresor Speti Nasi
Zyg	Zigomaticus majör ve minör
Ris	Risorius
M	Mentalis
DLI	Depresor Labi İnferior
DAO	Depresor Anguli Oris
P-au	Posterior auricularis

Mod	Modiolus
MR	Manyetik Rezonans
Mv	Milivolt
CMAP	Compound muscle action potential
GABA	Gama amino butirik asit
SV2A	Sinaptik vezikül protein 2A
SNARE	Soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor activating protein receptor
Hc	Heavy chain
kDa	Kilo Dalton
Lc	Light Chain
HcN	Ağır zincirin N terminal ucu
ATP	Adenozin Trifosfat
VAMP	Vesicle Associated Membran Protein
SNAP-25	Sinaptozomal ilişkili protein – 25
BoNT	Botulinum nörotoksin
EMG	Elektromiyografi
FDA	U.S. Food and Drug Administration
DWI	Diffusion weighted imaging
ADC	Apparent diffusion coefficient
DTI	Diffusion Tensor Imaging
FA	Fractional anisotropy
MD	Mean diffusivity
TMS	Transkraniyal Manyetik Stimulasyon
PET	Positron emission tomography

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Yedinci Kraniyal Sinirin VA, PICA, AICA ve Venöz Yapılar Tarafından Basıya Uğraması.....	11
Şekil 2: Fasyal sinirin bölümleri ve birincil fonksiyonları. ⁵⁷	14
Şekil 3: Fasyal sinirin mimik kaslarına giden motor lifleri. (Waxman SG. Clinical Neuroanatomy, 27th Edition. Chapter 8, Cranial Nerves and Pathways, page: 110).....	16
Şekil 4: Fasyal muskuler sistem.....	17
Şekil 5: Düşük frekanslı myokimik deşarjlar sağ orbikülaris okuli ve sağ depresör labi inferior kasında izlenmektedir.	19
Şekil 6: Yüksek frekanslı repetatif deşarjlar sol orbikülaris okuli ve sol levator labi süperior kaslarında izlenmektedir. ⁶	19
Şekil 7: Aktive iki zincirli botulinum toksin yapısı.	23
Şekil 8: Botulinum nörotoksin A'nın kristallografik yapısı.....	24
Şekil 9: Sinir ucuna botulinum toksinin girişi.....	24
Şekil 10: Botulinum toksin nereye gider?	26
Şekil 11: Hemifasyal Spazm Tedavi Algoritması.....	27
Şekil 12: Fasyal Kaslar.....	28
Şekil 13: Fraksiyonel Anizotropi değerinin matematiksel formülasyonu	32
Şekil 14: Lif dizilerinin daha komplike bir lokal model kullanılarak oluşturulmuş üç örneği.	33
Şekil 15: Botulinum toksin uygulama sıklığı dağılımı	35

Şekil 16: Fasyal alanla ilgili motor korteksin DTI ölçüm noktaları.....	38
Şekil 17: DTI Traktografi sentrum semiovale ölçüm noktaları.	38
Şekil 18: DTI Traktografi Kapsula İnterna ölçüm noktaları.....	39
Şekil 19: Fasyal sinirin beyin sapından çıkış noktası ölçüm noktaları	39
Şekil 20: Sağ motor korteks ile sol motor korteks ADC değerleri karşılaştırılması..	44
Şekil 21: Sağ motor korteks ile sol motor korteks ADC değerleri karşılaştırılması..	45
Şekil 22: Sağ kapsula interna ile sol kapsula interna arasında ADC	45
Şekil 23: Sol Kapsula İnterna Bölgesinde Enjeksiyon Yapılma Sayısı İle ADC Değerlerinin Korelasyonu.....	46
Şekil 24: Retrograd transport.	47

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Botulinum toksin serotipleri ve ilgili SNARE proteinleri	25
Tablo 2: Hemifasyal Spazmda OnabotulinumtoksinA uygulama Dozları.....	29
Tablo 3: Lif ölçümlerinin ortalama değerleri.....	42
Tablo 4: Sağ – sol tarafların karşılaştırılması	43

1 GİRİŞ VE AMAÇ

Botulinum toksin, botulismustan sorumlu bakteri Clostridium botulinum tarafından üretilen nörotoksinlerden türetilen enjekte edilebilir bir nörotoksindir. Periferik sinir uçları ile kas lifleri arasındaki sinir iletiminin engellenmesi yoluyla iskelet kaslarını zayıflatır veya felce uğratar. Bunu presinaptik aralıktan asetilkolin salınımı inhibisyonu aracılığı ile yapar. Başlangıçta tıbbi endikasyonlarda kullanılan botulinum toksini enjeksiyonu günümüzde kozmetik amaçla da kullanılmaktadır. Etkisi geçicidir ve kas fonksiyonu genellikle birkaç ay içinde geri döner.

Distoni, hemifasyal spazm ve blefarospazm gibi hiperkinetik hareket bozukluklarında botulinum toksin uygulaması sık kullanılan bir tedavi yöntemidir. Yapılan çalışmalarda bu hastalıkların kortikal inhibisyon-eksitasyon bulguları incelenmiş ve buna botulinum toksininin nasıl bir etkide bulunduğu ayrıca araştırma konusu olmuştur. Toksinin olası santral etkilerinin oluşum teorileri arasında retrograd transportla direkt etkinin yanı sıra periferik uygulama sonrası oluşan gamma motor nöron blokajına sekonder gelişen indirekt etkiler yer almaktadır.

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) beyin beyaz madde yolaklarının niceliksel bilgisini ve bu yolakların yöneliminin noninvazif olarak in vivo gösterilmesini sağlayan önemli bir Manyetik Rezonans görüntüleme tekniğidir. Beyaz cevherin yapılanmasının DTI bilgisi ile hesaplanışının genel adı traktografidir. DTI traktografi miyelin kaplı ak madde aksonlarının noninvazif görüntülenebilme imkanı veren klinik uygulanabilir tek görüntüleme biçimidir.

Çalışmamızda, in vitro araştırmalarda retrograd transport özelliği gösterilmiş olan botulinum toksininin, hemifasyal spazm hastalarının MR-Traktografi bulguları üzerine etkisi incelendi. Elde edeceğimiz bulguların literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi amaçlandı.

2 GENEL BİLGİLER

2.1 Hemifasyal Spazm

2.1.1 Tanım, Giriş ve Tarihi

Yedinci kraniyal sinirin uyardığı fasyal kasların, istemsiz-düzensiz klonik veya tonik hareketleri “Hemifasyal Spazm” olarak tanımlanır.¹ Spasmlar genellikle alt göz kapağında seyir olarak başlar ve daha sonra göz çevresi, ağız çevresi ve platisma kaslarını da içine alan bir seyir gösterir. İstemsiz göz kapağı kapanmasıyla fonksiyonel görme kaybına ve sosyal çevrede rahatsızlık oluşturabilecek klinik durumlara neden olabilir.

Literatürde ilk HFS vakasını 1875 yılında F Schultze, yüzünün sol yarısında istemsiz hareketleri olan 56 yaşında erkek hastada tanımlamıştır.² Post-mortem çalışmasında sol fasyal sinire bası yapan, sol vertebral arterde yer alan dev bir anevrizma tespit etmiştir. 1886’da Gowers bu sendromu daha da ayrıntılandırmış ve klasik özelliklerini ortaya koymuştur.³ 6 yıl sonra Édouard Brissaud, benzer gözlemlerini yüzün sağ yarısındaki kasların istemsiz klonik kasılmasıyla başvuran 35 yaşında bir kadın hastada göstermiştir.⁴ Bu kasılmaların dinlenim halinde bile devam ettiğini ve stresör faktörler eşliğinde daha da kötüleştiğini belirtmiştir. Bu klinik durum şimdiki terminolojisini 1905 yılında Babinski’nin ‘hémispasme facial’ tanımlamasını kullanmasıyla almış oldu. Babinski aynı zamanda ‘bir diğer Babinski İşareti’ olan, HFS’yi blefarospazmdan ayıran bulguyu da tanımlamış oldu.⁵ Bu bulguya göre orbikularis okuli kasıldığı ve göz kapandığı zaman frontal kasın internal parçası da eş zamanlı kasılır ve kaş yukarı doğru çekilir. Blefarospazmda ise her iki göz eş zamanlı olarak kapanır ve frontal parça etkilenmez.

2.1.2 Epidemiyoloji

Hemifasyal spazmın primer ve sekonder olmak üzere iki formu mevcuttur.⁶ Epidemiyolojik çalışmaların daha çok primer form için yapıldığını görmekteyiz. Amerika Birleşik Devletleri’nden Auger ve Whisnant’ın yaptığı bir çalışmada 1960’tan 1984’e kadar

hasta verileri kullanılmıştır.⁷ Toplam popülasyonda prevelans 11/100.000 olarak bulunmuştur. 2:1 oranda kadınlarda daha sık görülmüştür. (Kadınlarda 14,5/100.000, erkeklerde 7,4/100.000). 2004' te Nilsen ve arkadaşları tarafından Oslo'da yapılan bir çalışmada ise benzer olarak 9,8/100.000 prevelansı elde edilmiştir.⁸ Birkaç çalışmada bazı Asya toplumlarında hafifçe artmış bir oran izlenmiştir.⁹ Ancak bunun nedeni tam olarak ortaya konamamıştır.

Primer hemifasyal spazmın başlangıç yaşı geniş bir aralık gösterse de, genellikle 5. veya 6. dekatta başlar.¹⁰ Hasta popülasyonun %1-6'sında semptomlar 30 yaşından önce başlar.¹¹ Ancak 40 yaşından önce başlayan vakalarda altta yatan bir nedenin olabileceği unutulmamalıdır.

Hemifasyal spazm genelde sporadiktir. Ailesel vakalar da bildirilmesine rağmen oldukça nadirdir.¹²⁻¹³

Bilateral vakalar %1' in altındadır. Bunlar da unilateral olarak başlar ve birkaç ay ile birkaç yıl sonra diğer tarafa yayılım gösterir.

2.1.3 Patofizyoloji

Bir kranial sinirin beyin sapından çıkış bölgesi, o sinirin santral ve periferik segmentlerinin bağlantı noktasına karşılık gelir ve ilgili kranial sinirin myelinizasyonundan sorumlu hücreleri de (merkezi sinir sisteminde oligodentrositler, periferik sinir sisteminde Schwann hücreleri) değişmiş olur. Bir başka özelliği, sinir epinöryumdan yoksundur ve sadece araknoid tarafından korunur. Bu nedenlerden dolayı kranial sinirin beyin sapından çıkış bölgesi hasarlanmaya oldukça duyarlıdır.¹⁴

Literatüre göre en yaygın hemifasyal spazm nedeni, bir ektatik veya aberran damarsal yapının fasyal siniri beyin sapından çıkış bölgesinde basıya maruz bırakarak lokal bir demyelinizasyona yol açıp hasara uğratmasıdır.¹⁵ Kranial sinirin kök basısının nasıl hemifasyal spazma yol açtığına dair birkaç teori ileri sürülmüştür.

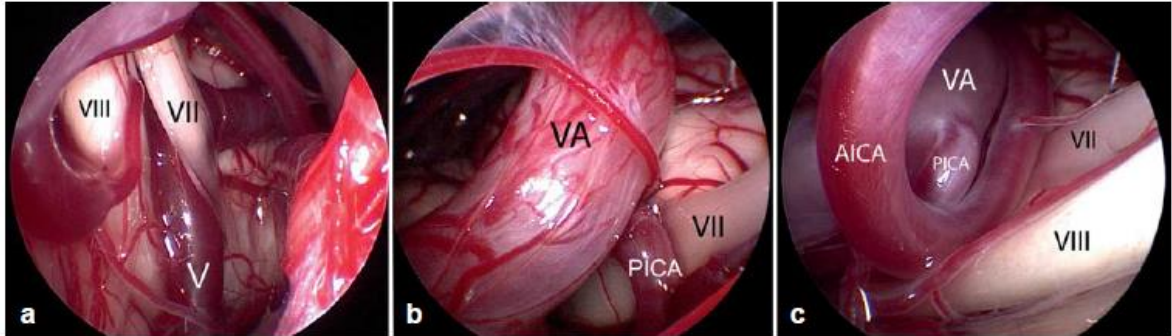
Bunlardan biri, periferel teori olarak da sunulan, komşu nöronlar aracılığı ile çevre iyon ve elektriksel alanlardan yararlanarak ortaya çıkan efaptik iletiler sonucu oluşan anormal deşarjlardır. Miyelinasyon efaptik iletinin doğal bir inhibitörüdür ve lokal bası sonucu meydana gelen demyelinasyon sonucu hemifasyal spazm meydana gelebilmektedir.

Bir diğel teori ise nükleus orijinli santral teoridir. Periferel lezyondan kaynaklı irritatif uyarılar fasyal motor nükleusta hipereksitabiliteye yol açmakta ve sonuçta hemifasyal spazm meydana gelmektedir.¹⁶

2.1.4 Etyoloji

Hemifasyal spazm primer veya sekonder olabilir. Bazı kaynaklar primer ile idiopatik kavramlarını aynı tanım için kullanırken bazı kaynaklar ise en sık neden olan anormal bir damarsal yapının neden olduğu vakaları primer başlığının altında toplamakta, diğel nedenleri sekonder olarak yorumlamaktadır.

Primer neden olarak anormal bir damarsal yapının basısı sonucu oluşan HFS'de en önemli rolü anterior inferior serebellar arter oynar. İkinci sıklıkta posterior inferior serebellar arter ve üçüncü sıklıkta vertebral arter yer alır.¹⁷



Şekil 1: Yedinci Kraniyal Sinirin VA, PICA, AICA ve Venöz Yapılar Tarafından Basıya Uğraması

- a. 7. Kraniyal sinir bir ven tarafından basıya uğramış.

- b. Vertebral arter ve posterior inferior serebellar arter birlikte 7. Kraniyal siniri basıya uğratmakta.
- c. 7. Kraniyal sinir vertebral arter, posterior inferior serebellar arter ve anterior inferior serebellar arter tarafından basıya uğramakta.

(Christian Rosenstengel ve ark. Dtsch Arztebl Int 2012; 109(41): 667–73)

Sekonder nedenler arasında anormal vasküler yapılar olarak; arteriovenöz malformasyon, arteriovenöz fistül, venöz anjiom, eksternal karotis arter basısı, vertebrobasiler dolikoektazi, kitle lezyonlar olarak; parotis tümörleri, serebellopontin köşe tümörleri, akustik nörinomlar, araknoid kistler, menenjiomlar, schwannomlar, hemanjiomlar, glomus jugulare tümörleri, astrositomlar ve ependimal kistler yer alır.¹⁸ Bunların dışında Paget Hastalığı, Marfan Sendromu, Chiari Malformasyonu, migren, cluster tipi baş ağrısı, otitis media, nörosistisarkozis ve tüberkülozun da etyoloji de yer aldığı bildirilmiştir.¹

215 hastanın katıldığı bir çalışmada idiopatik hasta sayısı 133 (%62) olarak bulunmuştur. Ortalama yaş 55,4 (+/-15), ortalama süre 10,9 (+/-7,6) yıl, kadın/erkek oranı 1.8/1 tespit edilmiştir.¹

Bu çalışmada elde edilen etyolojik faktörlere göre diğer nedenler; famiyal (4 hasta), Bell paralizisi (23 hasta), fasyal sinir hasarı (13 hasta), demiyelinizan hastalıkların eşlik ettiği 2 hasta, psikojenik (16 hasta), fasyal tikin eşlik ettiği 14 hasta, fasyal distoni olan 4 hasta, fasyal myoklonus olan 2 hasta ve 1 hasta da hemimastikatör spazm olarak tespit edilmiştir.

Çalışmanın önemli sonuçlarından biri, 23 hastada HFS'in Bell paralizisinden sonra ortaya çıkmış olmasıdır. Bell paralizisi başladıktan ortalama 9,1 sene sonra HFS geliştiği izlenmiştir.

Bazı çalışmalarda genetik etyoloji ya da predispozisyonun HFS'de rol oynadığı düşünülen birkaç aile raporlanmıştır.¹⁹ Bu vakalarda düşük penetranslı bir otozomal

dominant geçiş paterni gösterilmiştir. Klinik zellikleri ise idiopatik vakalarla benzerdir. Vasküler kompresyona neden olan ve vasküler değişikliklere yol açan tek nükleotid polimorfizm gen çalışmalarının ise HFS ile ilişkili bulunmadığı bildirilmiştir.

2.1.5 Klinik zellikler

HFS klasik olarak tek taraflı ve %90 oranında orbicularis okuli kasından başlar.²⁰ Kısa - ardışık kasılmalar istemsiz göz kapanmasına neden olur. Bu kapanmayla birlikte kaş da yukarı doğru yükselir. Buna ‘diğer Babinski işareti’ denir. Bu klinik primer HFS’de daha yaygın görülürken sekonder nedenlere bağlı HFS’de alt ve üst yüz kaslarının etkilenimi eşzamanlı izlenebilir.²¹ Naraghi ve arkadaşları, bu gözlemin fasyal sinir ve motor nükleusuna bağlı olduğunu düşünmektedirler.²² Fasyal sinir içinde, yüzün üst bölümünü innerve eden lifler dorsal kısımda yer alır ve bu sendroma yol açan en sorumlu arter olan anterior inferior serebellar arter bu bölge komşuluğundadır.

Kontraksiyonlar yüzün üst yarısında başladıktan sonra zaman içinde aşağıya doğru yayılarak perioral kasları etkiler ve sonunda platisma kasına da yayılmış olur.

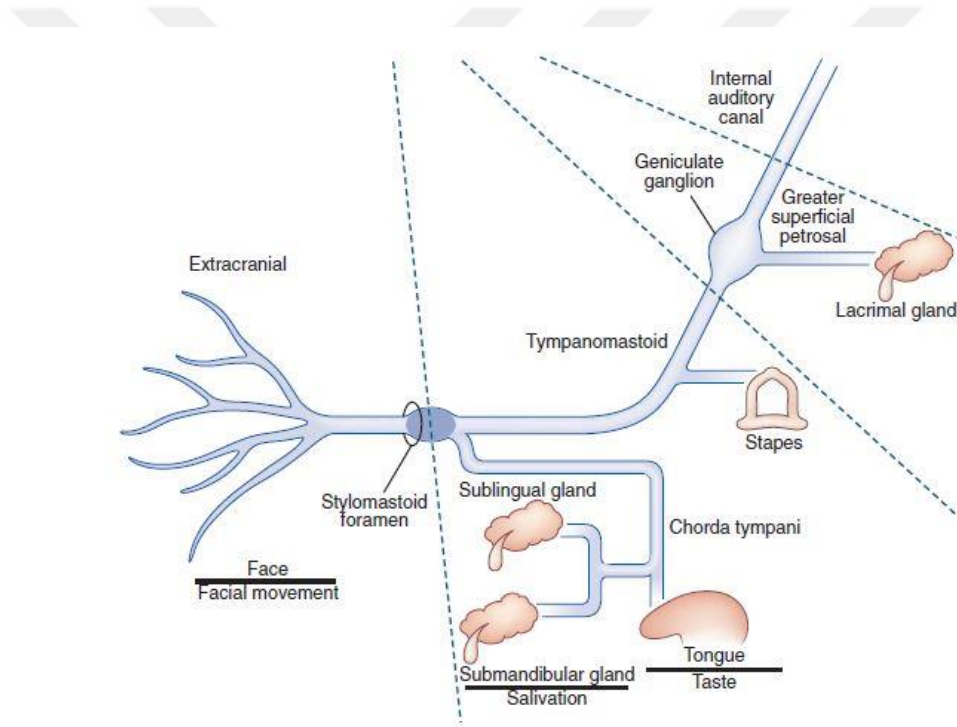
Birçok hareket bozukluğu kliniğinin aksine HFS kontraksiyonları uyku esnasında da devam edebilir ve insomniaya neden olabilir. Bazı hastalarda stapedius kası tutulumuna bağlı kulakta çınlama, işitme kaybı ve bunun dışında orta düzeyde fasyal sinir paralizisi izlenebilir.¹

Semptomlar, stres durumları, konuşma, okuma ve bazen de yeme aktivitelerinde artabileceği gibi, yüzün bazı bölgelerine bazı objelerle dokunma şeklinde uyarı vererek (duyusal hileler) bu semptomlar yatışabilir.

Hastalığın doğal seyri kronikleşme eğilimindedir. Ancak %10 dan az hastada spontan iyileşme görülmektedir.²³

2.2 Fasyal Sinirin Nöroanatomisi

Fasyal sinir aferent tat, aferent duyuşal, eferent motor ve parasempatik lifleri içerir. Genikulat gangliyondaki unipolar nöronlar temporal kemikte yer alır ve korda timpani aracılığı ile dilin ön 2/3 kısmından tat duyuşunu taşır. Korda timpani, stilomastoid foramenin hemen proksimalinden fasyal sinirin ana trunkusuna katılır. Tat bilgisi genikulat gangliyondan traktus solitarius girer ve nervus intermedius üzerinden rostral medullada rostral gustatuar nükleusa ulaşır. Duyuşal aferentleri ise yumuşak damak, orta kulak, timpanik membran ve eksternal odituar kanaldan bilgi alır.



Şekil 2: Fasyal sinirin bölümleri ve birincil fonksiyonları.⁵⁷

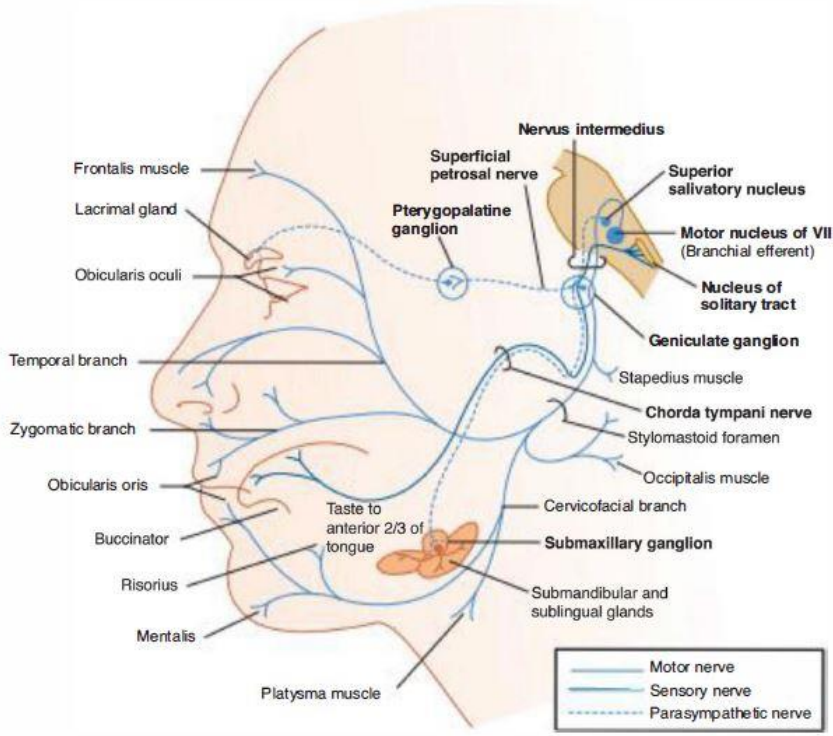
2.2.1 İntrakraniyal Kısım

İstemli hareketler supranükleer inputun serebral korteksten fasyal sinirin motor çekirdeğine projekte olmasıyla başlar. Piramidal sistemin bir parçası olan kortike bulber

traktus ipsilateral olarak seyrederek ve internal kapsülün genüsünden geçerek fasyal sinirin ponsdaki çekirdeğine ulaşır. Spontan fasyal kas hareketleri bazal gangliyonlar, amigdala, hipotalamus ve serebral korteksin yer aldığı anatomik bölgelerle kontrol edilir. Ekstrapiramidal sistem dinlenme halinde tonusu ve istemli hareket cevaplarını stabilize eder. Hipotalamus ise emosyonel hareketlerin düzenlenmesinde görev alır.

Motor eferentleri kaudal ponsun lateral tegmentumunda bulunan fasyal sinirin motor çekirdeğinden köken alır. Nükleusun rostral kısmına supranükleer innervasyon bilateral ancak alt yüz kaslarını innerve eden kaudal kısmına unilateraldir. Motor lifler serebellopontin köşede ilerler ve temporal kemiğin petroz parçasında internal odituar kanal boyunca seyrini sürdürür. Genikülat gangliyonda sinaps yapmadan stilomastoid foramende seyrederken stapedius kasına giden küçük bir dal verir. Foramenden çıktıktan sonra parotis bezinin içine girer. Sonrasında mimik kasları, stilohiyoid ve diğastrik kasın posterior karın bölgelerini innerve eden motor liflerini verir.

Pregangliyonik parasempatik lifler ise büyük yüzeyel petrosal sinir içinde ilerler ve periferal fasyal sinirin genikülat gangliyon yanında verdiği ilk daldır. Lakrimal bezi uyarır. Submandibular ve sublingual bezler için ise pregangliyonik parasempatik lifler superior salivatuvar nükleustan köken alır. Nervus intermedius ve korda timpani üzerinden submandibular gangliyona ulaşır.



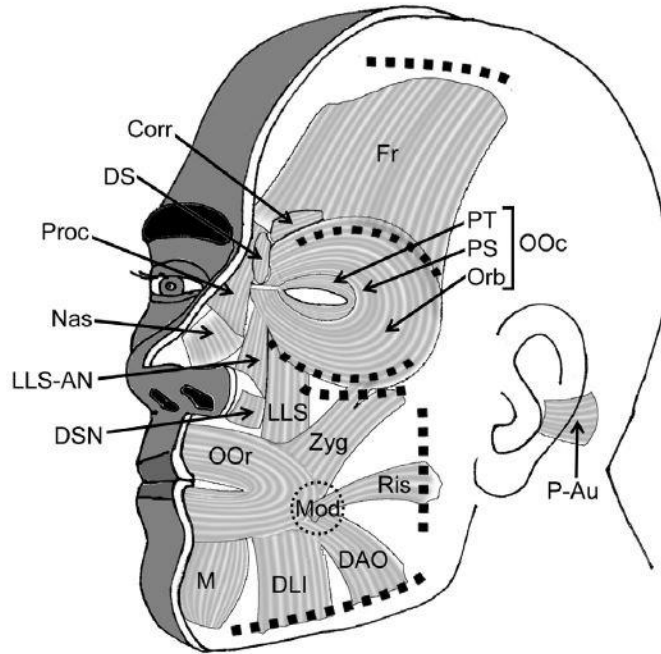
Şekil 3: Fasyal sinirin mimik kaslarına giden motor lifleri. (Waxman SG. *Clinical Neuroanatomy, 27th Edition. Chapter 8, Cranial Nerves and Pathways, page: 110*)

2.3 Fasyal Kasların Anatomisi

Fasyal kaslar geleneksel olarak özellikleri ve fonksiyonlarına göre ayrı ayrı sınıflandırılır. Fakat bu sınıflama birkaç nedenden dolayı eksiklikler içerebilir. Örneğin ekstremite kaslarının, kemiğe bağlandığı bölgeye, katettiği ekleme ve içinde bulunduğu bir fasyaya sahip olması o kasların karakteristik özelliklerini oluşturur. Fasyal kaslar bu özelliklerin birçoğuna sahip değildir. Bir musküler ünite olarak perioral kasın yüzeyel tabakası incelendiğinde bu özelliklere sahip olmadığını görürüz. Bir diğer eksiklik olabilecek durum, kas birimleri arasında önemli ölçüde değişikliğin olabilmesidir. Birçok disseksiyon çalışması sonrası özellikle perioral kaslarda bazı lif demetleri ayrıştırılamamıştır.⁶¹

Şekil 4, insan yüz kaslarının en sık kullanılan isimlendirmesini şematik göstermektedir. Kulak kepçesi çevresindeki bölge kasları da fasyal kasların bir alt grubudur. Tüm memelilerde bulunur. Ancak insanlarda sadece aurikularis posterior bulunur. Alın

bölgesinde frontalis kası bulunur ve kaşı hareket ettirir. Kemiğe insersiyosu bulunmaz. Arkada oksipitofrontalis aponevrozuna önde ise cilde tutunur. Alnın medialinde ise iki kas grubu bulunur. Biri glabellar cildi mediale çeken korrugator supersili, diğeri ise aşağı çeken depresor supersili ve proserustur.⁶² Gözleri kapatan ana kas orbikülaris okulidir. Tek bir kas grubu olarak tanımlansa da 3 konsantrik farklı üniteden oluşur. Bunlar pretarsal, preseptal ve orbital parçalarıdır.



Şekil 4: Fasyal muskuler sistem. Corr-korrigator, Fr-frontalis, Proc-proserus, Nas-nasalis, DS-depresör supersili, OOc-orbikülaris okuli, PT-pretarsal, PS-preseptal, Orb-orbital, LLS-AN- levator labi superior alaqu nası, LLS-levator labi superior, DSN-depresör speti nası, Zyg-zigomatikus majör ve minör, Ris-risorius, M-mentalis, DLI-depresör labi inferior, DAO-depresör anguli oris, P-au-posterior aurikülaris, Mod-modiolus. (Cattaneo L, Pavesi G. The facial motor system. Neuroscience and Biobehavioral Reviews 38 (2014) 135–159)

Hafif göz kapama gibi hareketlerde sadece pretarsal kısım çalışır.

Burun bölgesi incelendiğinde 4 ana hareket vardır. Burnun elevasyonu proserus, nasal orifislerin kontraksiyonu nasalis, dilatasyonu levator labi superior alaeque nasi ve septumun aşağı çekilmesi depresör septi nasi tarafından sağlanır.⁶³

Perioral bölgenin derin ve yüzeysel olmak üzere iki kısmı vardır. Derin kısımda orbikularis oris derin parçası ve buksinator yer alır. Yüzeysel kısımdaki kaslar ise daha çok mimik hareketlerinden sorumludur.

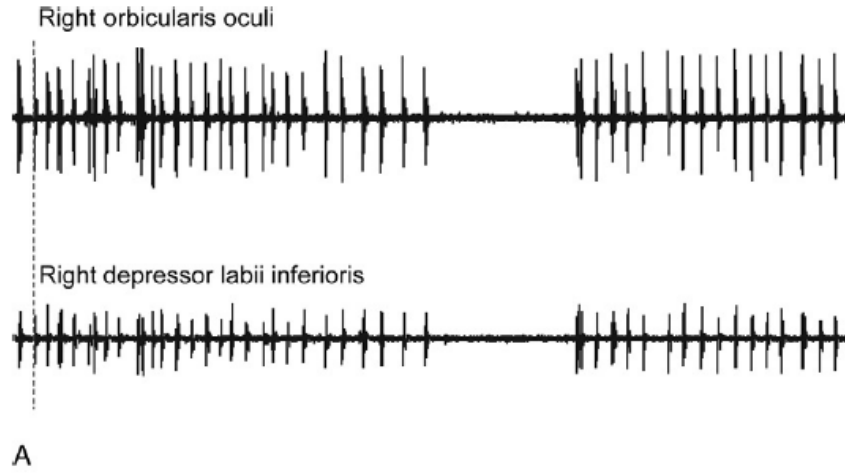
Kaslar derinliğe göre 4 tabakada incelenir. Yüzeysel 3 tabakadaki kaslar (tabaka 1; zigomatikus minör, tabaka 2; risorius, tabaka 3; orbikularis oris) derin yüzlerinden, en derindeki tabakadaki kaslar ise (mentalis, buksinator ve levator anguli oris) lateral ya da yüzeysel taraflarından innerve olurlar. Ayrıca Freilinger ve arkadaşları, postmortem çalışmalarda hücre iskeletinde bulunan adenozin trifosfatın histokimyasal haritalaması yöntemini kullanarak yavaş kasılan kasları Tip 1, hızlı kasılan kasları Tip 2 olarak ayırmıştır.⁵⁹ Proserusun bulunduğu grup 1 kaslar, fazık, stimülasyonla hızlıca kasılan, tip 2 liflerin baskın olduğu ve tip 1 kasların sadece %20 oranında bulunduğu kaslardır. Zigomatikus majörün bulunduğu grup 2 kaslar ise %20-40 tip 1 lif içeren, buksinatorun içinde bulunduğu grup 3 kaslar %40'tan fazla tip 1 lif içeren kas grubunu oluşturur.

2.3.1 Tanı

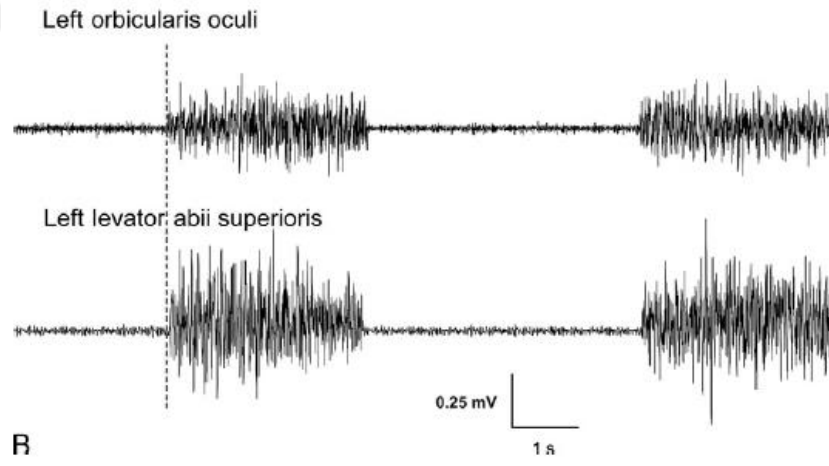
HFS tanısı klinik olarak konmaktadır. Her hastanın detaylı öyküsü alınmalı ve altta yatan olası sekonder nedene yönelik ayrıntılı muayenesi yapılmalıdır. Sekonder nedenlerin dışlanması açısından elektromiyografi (lezyona bağlı denervasyon bulgusu) ile demyelinizan hastalıkları ve beyin sapına etki eden yer kaplayıcı oluşumların dışlanması açısından kraniyal MR yararlı olabilir. Medikal tedavinin yararlı olmadığı ve girişimsel işlem düşünülen hastalarda MR anjiyografi diğer bir tanısal araçtır.¹⁴

HFS'nin elektrofizyolojik olarak ayırt edici özelliği, blink refleksinin orbikularis okuliden başka diğer kaslara da yayılmasıdır. Bu fenomen, komşu sinir lifleri arasında efaptik ileti aracılığıyla antidromik impulsun lateral yayılımı ile açıklanmaktadır.³⁷ Dekompresyon cerrahisinin yararlı olup olmadığı, elektromyografideki bu lateral yayılım

fenomeni ile belirlenebilir. Anormal damarsal yapı dekomprese edildiği zaman Lateral Yayılım Cevabı ortadan kaybolur ya da belirgin olarak azalır.



Şekil 5: Düşük frekanslı myokimik deşarjlar sağ orbikülaris okuli ve sağ depresör labi inferior kasında izlenmektedir.⁶



Şekil 6: Yüksek frekanslı repetatif deşarjlar sol orbikülaris okuli ve sol levator labi süperior kaslarında izlenmektedir.⁶

Efaptik iletinin hakim olduğu hiperaktif sinapslarda, botulinum toksin çevreden alınır. Botulinum toksin tedavisi sonrası değerlendirilen bir elektrofizyolojik cevap çalışmasında, orbikularis okuli kasında ortalama %40 oranında CMAP amplitudlerinin azaldığı gösterilmiş ve “Lateral Yayılım Cevabı” bu hastalarda gösterilememiştir.²⁵

2.3.2 Ayırıcı Tanı

Blefarospazmda HFS’den farklı olarak orbikularis okulinin tek taraflı değil bilateral senkron kasılması gözlenir. Bilateral HFS vakalarında bile kasılmalar asenkron meydana gelir. Bir başka ayırıcı özellik ise blefarospazmda göz kapanırken kaşlar aşağı doğru hareket ederken (Charcot bulgusu) HFS’de göz kapanırken kaşların yukarı doğru hareket etmesidir. (diğer Babinski bulgusu)

Tardif diskineziye genellikle nöroleptik veya anti dopaminerjik ajana maruziyet hikayesi vardır. Tipik bulguları arasında perioral bölge, boyun, gövde ve ekstremelerde stereotipik hareketler yer alır.

Ayırıcı tanıda karşılaşabileceğimiz bir başka durum motor tiklerdir. İstemsiz, kısa süreli, repetitif, stereotipik hareketlerdir.²⁴ Gz kırpmaya veya yüzde seyirme şeklinde olabilir.

Fasyal kasları içine alan fokal kortikal nöbetler, devam eden, kısa süreli, tekrarlayıcı ve stereotipik hareketler olarak karşımıza çıkabilir ve ayırt etmek için elektroensefalografi tetkikinden yararlanılabilir.

Fasyal sinir zedelenmesinden sonra meydana gelen anormal rejenerasyon sonucu sinkineziler ortaya çıkabilir. Örneğin ağız açılmasıyla istemsiz göz kapanması meydana gelmesi buna örnektir.

Fasyal myokimi, yüz kaslarında izlenen, istemsiz kk dalgalanmalar şeklinde kendini gösteren, benign karakterde, günler veya haftalar içinde kendiliğinden kaybolan bir hareket bozukluğudur. Yorgunluk, uykusuzluk ve fazla kafein alımı bu durumu presipite edebilir.²⁹

Psikojenik hemifasyal spazm, belli bir paterni olmayan, sıklık ve yoğunluğunun değiştiği ve HFS den ayırt edilmesi zor olmayan bir durumdur.²⁶

2.3.3 Tedavi

2.3.3.1 Oral İlaçlar

HFS'de birçok ilaç çalışılmış ve bazıları kısmi etkili bulunmuştur. Bunlar arasında sodyum kanal blokörü karbamazepin, GABA reseptörleri üzerinden etki eden klonazepam ve gabapentin gibi antikonvulsan ajanların yanı sıra GABA-B aktivatörü baklofen, antikolinergikler ve klasik antipsikotik olan dopamin invers agonisti haloperidol yer alır.²⁷ Bu ilaçların kullanımlarını, yetersiz efikasite ve sedasyon-yorgunluk gibi yan etkiler kısıtlamaktadır.²⁸

Lokal doksorubisin uygulaması yaygın olmamakla birlikte yapılmış ancak lokal cilt inflamasyonu yan etkisinden dolayı tercih edilmemektedir.

Glutamik asit dekarboksilaz aktivitesini arttırarak GABA sentezini sağlayan ve GABA transaminazı inhibe ederek GABA yıkımını azaltan gabapentin HFS tedavisinde üzerinde durulan ilaçlardan olmuştur. Efaptik yayılımı ve ektopik eksitasyonu GABA düzeyini arttırarak azaltmaktadır. Bunun yanında yedinci kraniyal sinirin motor çekirdeğinin hipereksitabilitesini de azalttığı düşünülmektedir. Etkin doz aralığı günlük 900-1600 mg dır.

Sinaptik vezikül protein 2A'ya (SV2A) bağlanan levetirasetam da HFS tedavisinde üzerinde durulan ilaçlardan biridir. SV2A'ya bağlanmasının dışında ryanodin reseptörlerini ve endoplazmik retikulumdan inozitol trifosfat bağımlı kalsiyum salınımını da inhibe eder. Santral etkisiyle fasyal sinirin hipereksitabilitesini azalttığı düşünülür.⁴³ Yaşlı hastalarda somnolans oluşturan klonazepamın doz azaltımında da levetirasetamdan yararlanılmaktadır.

2.3.3.2 Girişimsel Tedaviler

Botulinum toksinin gelişiyile birlikte HFS'de operasyonel işlem oranında belirgin bir azalma meydana geldi. Bununla birlikte operasyonel işlemlerde hastalığın kür şansı varken botulinum toksin uygulamalarında geçici ve semptomatik tedavi söz konusudur.

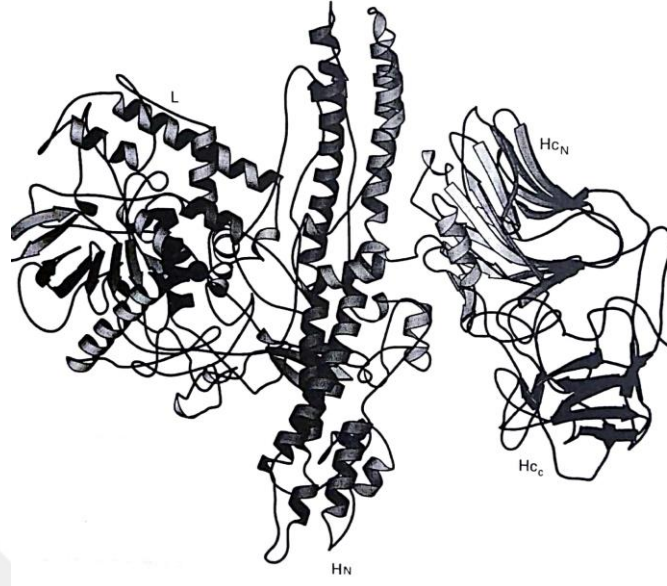
Ameliyatın amacı, fasyal sinirin beyin sapından çıktığı kök bölgesinde mevcut olan ve siniri basıya maruz bırakan damarsal yapının dekompresyonudur. Bazı serilerde ameliyatların başarı oranı %90'lara ulaşmaktadır.² Ancak bu tür majör girişimlerin ameliyat sonrası enfeksiyon, genel anestezi komplikasyonları gibi bazı riskleri mevcuttur. Bununla birlikte hastalık rekürrensi (%20), işitme kaybı (%7-26)³⁰ geçici veya kalıcı fasyal sinir paralizisi ve beyin-omurilik sıvısı sızıntısı (%2-3) gibi komplikasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır.

Sonuç olarak HFS hastalarında cerrahi tedavi seçeneği, botulinum toksin tedavisine cevap vermeyen ve kür sağlanması istenen hastalarda düşünülmelidir.

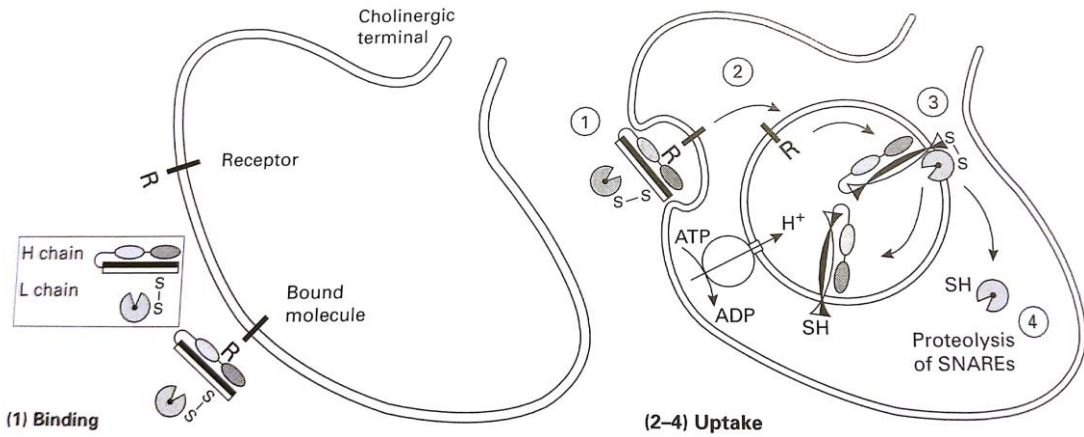
2.3.3.3 Botulinum Toksin Tedavisi

Botulinum toksin, *Clostridium Botulinum* bakterisinden elde edilen potent biyolojik bir toksindir.³¹ Nöromuskuler bileşkede presinaptik bölgede kalsiyum bağımlı asetilkolin salınımını önler. Bu işlemin gerçekleşmesinde dört aşama katedilir.

1. Toksin presinaptik sinirde akseptörüne hızlı, seçici ve geri dönüşümsüz olarak bağlanır.
2. Girdiği hücrede vezikül içine alınır.
3. Vezikül membranından geçerek sitozole ulaşır.
4. SNARE proteinlerinin proteolizi ile asetilkolin salınımı inhibe olur.



Şekil 8: Botulinum nörotoksin A'nın kristallografik yapısı. Burada üç fonksiyonel bölge izlenir. Hafif zincir, alfa-helix ve beta-tabaka sekonder yapılarını çinko ile birlikte bulundurur. Translokasyon bölgesi (HN) ise iki uzun alfa-helix ve Lc ile ilişkili olan uzun bir halka yapısı içerir. Ağır zincirin N-terminal ucu (HcN) iki adet yedi-tabakalı beta tabaka bulundurur.⁴⁴



Şekil 9: Sinir ucuna botulinum toksinin girişi. (1) Toksin ağır zinciriyle nörona presinaptik ucundan bağlanır. (2) Bağlandığı yerde endositik vezikül oluşur ve sitozole hareket eder. (3) Toksin akseptör molekülünden ayrılır. Bir ATPaz proton pompası

tarafından vezikül lümeni asidik hale getirilir. Düşük pH ta toksinin formasyonu değişir, ağır zincir tarafından por formasyonu oluşur ve hafif zincir lümen dışına çıkar. (4) Sitozol içinde hafif zincir, üç SNARE proteininden birinin proteolizini katalizler.

(Moore P, Naumann M. Chapter 2 How Botulinum Toxins Work, Handbook of Botulinum Toxin Treatment, Second Edition page: 14)

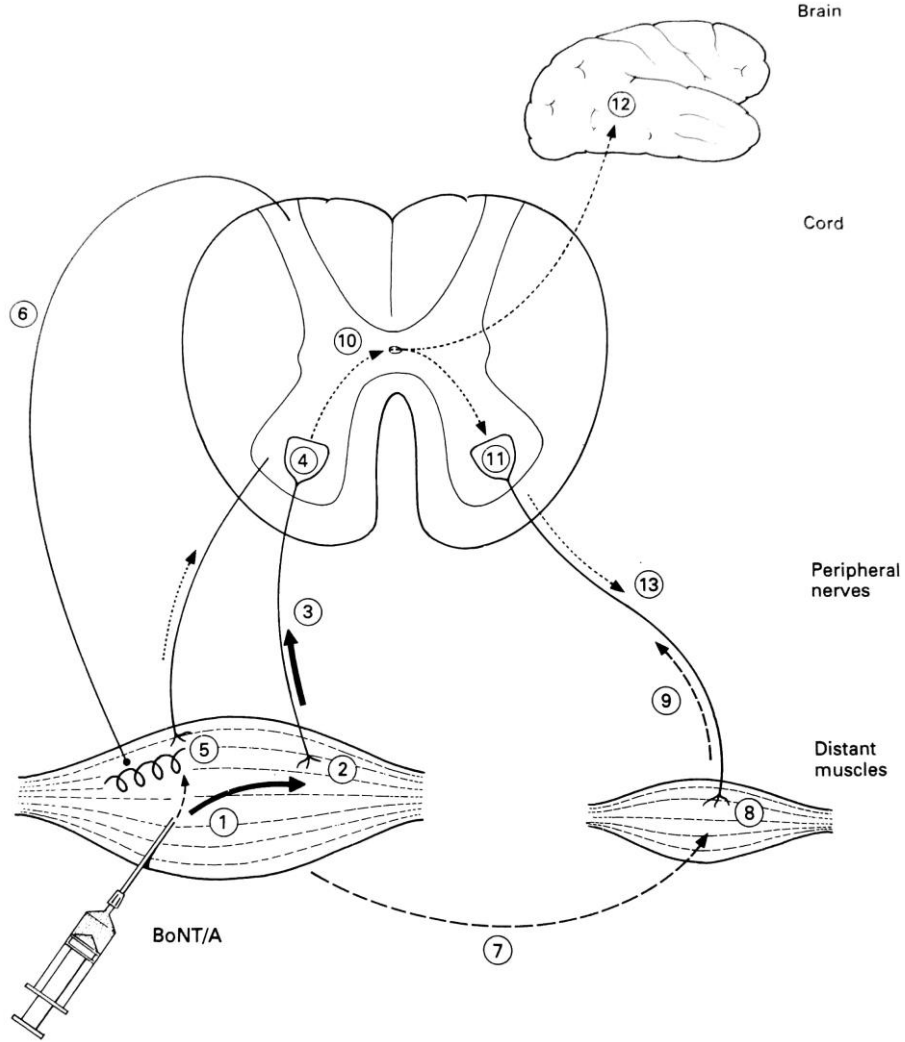
SNARE (soluble N-etil maleimide sensitive factor attachment protein) proteinlerinden en önemli üç tanesi; vezikül ilişkili membran protein (VAMP- diğer adı sneptobrevin-2), SNAP-25 ve sintaksindir. Bu proteinler vezikülün membranla birleşmesinde ve asetilkolinin ekzositozunda önemli rol oynar.⁴⁴

Tablo 1: Botulinum toksin serotipleri ve ilgili SNARE proteinleri

Serotip	Hedef SNARE Proteini
A	SNAP-25
B	VAMP/Sneptobrevin
C	SİNTAKSİN 1A SİNTAKSİN 1B
D	VAMP/Sneptobrevin Selülobrevin
E	SNAP-25
F	VAMP/Sneptobrevin Selulobrevin
G	VAMP/Sneptobrevin

Toksin periferik kolinerjik nöronların innerve ettiği yapılarda kimyasal denervasyon yaparak etki gösterir. Selektivite gösterdiği bu nöronlarda asetilkolin salınımını bloke eder. Nöromuskuler bileşkeye etki ederek kas zayıflığı ve atrofiye yol açar. Bunun yanında sempatik ve parasempatik sisteme ait ganglion hücrelerini ve post-gangliyonik parasempatik

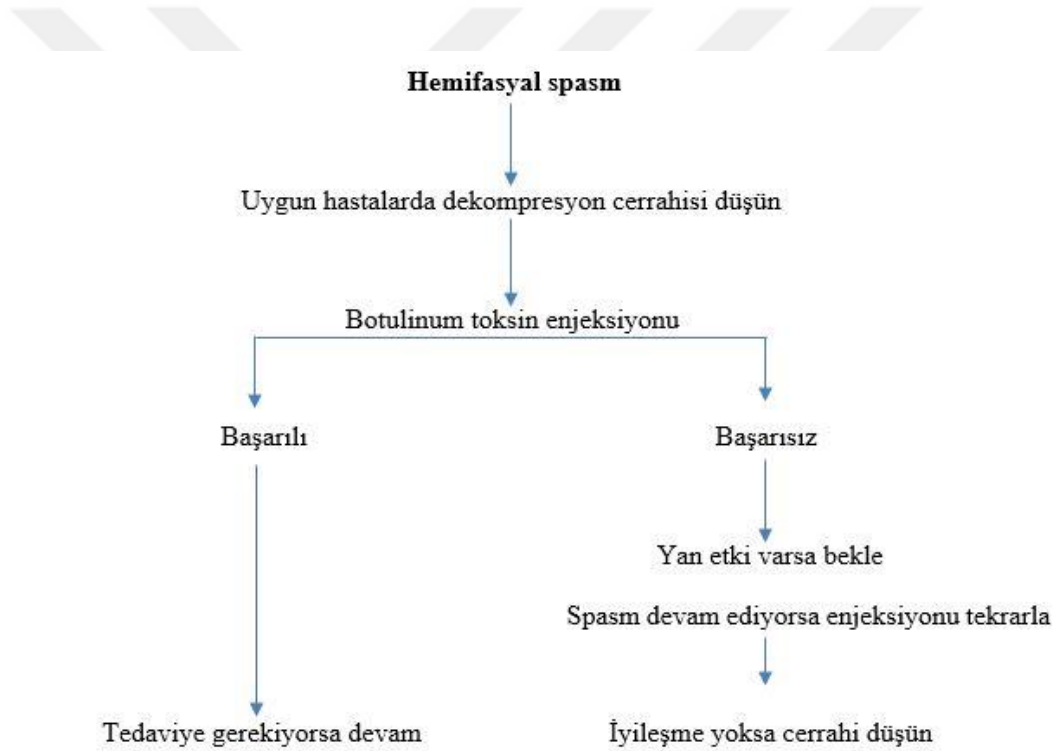
ve kolinerjik sempatik nöronları etkiler. Ancak nöronları öldürmez, geçici ve geri dönüşümlü blokaj yapar. Bu blokaj serotipe bağlı olarak değişmekle birlikte ortalama 2-4 ay sürer.



Şekil 10: Botulinum toksin nereye gider? (1) BoNT enjekte edildikten sonra nöromuskuler bileşkede (2) difuze olur. (3) İpsilateral ön boynuz hücrelerine (4) aksonal yolla ilerler. Kas içiği içinde intra-fusal gama eferent motor sinir terminali içinden difuze olur (olası teori). Kas fasyası veya hematojen yollarla da uzak kaslara difuze olabileceği diğer difüzyon teorilerinden biridir (7). Spinal kord içinde kontralateral ön boynuz hücrelerine yayılım. Serebral yayılım? (12)

(Moore P, Naumann M. Chapter 3 General and Clinical aspects of treatment with botulinum toxin, Handbook of Botulinum Toxin Treatment, Second Edition, page 30)

Az miktarda botulinum toksinin uzak kaslara yayılımında tek-lif EMG güçlü kanıtlar sunmuştur.^{45,46} Sağlıklı bireylerde botulinum toksin kan-beyin bariyerini geçemez. Bu nedenle hematojen yolla santral sinir sistemine yayılım beklenmez. İnsanlarda toksinin santral sinir sisteminde direkt etkisi gösterilememiştir. Ancak intramusküler enjeksiyon sonrası ön boynuz hücrelerine hızlı bir retrograd yayılımının olduğu bilinmektedir.⁴⁷ Transsinaptik yolla kontralateral ön boynuz hücrelerine yayılım gösterebilir. Kontralateral yayılım sonrası anterograd yayılım ile de presinaptik etkisini uzak kaslarda gösterebilir.⁴⁸ Bu da enjeksiyon yapılan tarafın karşı tarafında toksinin etkisinin olabileceğini göstermektedir.



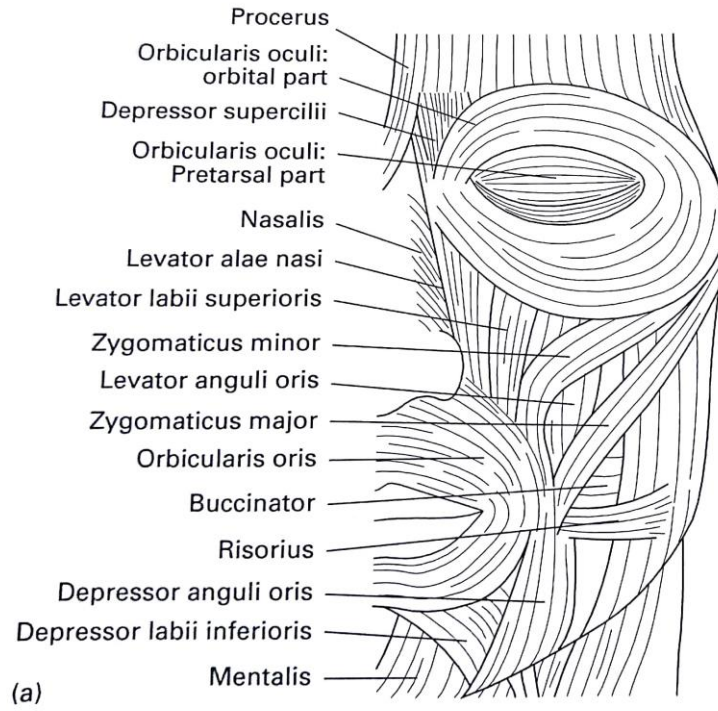
Şekil 11: Hemifasyal Spazm Tedavi Algoritması

Botulinum toksinin etki gösterdiği hedef bölgesine göre çeşitli serotipleri vardır. Günümüzde Amerika Birleşik Devletleri'nde FDA onaylı dört adet lisanslı botulinum

nörotoksin (BoNT) formu bulunmaktadır: abobotulinumtoksinA, incobotulinumtoksinA, onabotulinumtoksinA ve rimabotulinumtoksinB.

Bunlardan en sık kullanılanı onabotulinumtoksinA dır. Birçok çalışmada, HFS' da %75-100 oranında başarılı sonuçlar elde edilmiştir.^{32,34}

Difüzyon oranını en düşük seviyeye getirmek için minimal konsantrasyonda dilue edilmektedir ve subkutan uygulanmaktadır. Yüzün üst kısmına ve platisma kasına uygulama genelde yeterli olmaktadır. Perioral kaslara uygulama seçilmiş şiddetli hasta gruplarına olmalıdır. Çünkü ağız köşesi düşmesine ve zayıflığa neden olabilir.



Şekil 12: Fasyal Kaslar. Enjeksiyon uygulayan hekim anormal fasyal hareketi iyi gözlemlemelidir. Özellikle yüzün alt kısmına ve derin yerleşimli kaslara uygulanacak tedavi için EMG'den yararlanılabilir. (Moore P, Naumann M. Chapter 6, Handbook of Botulinum Toxin Treatment, Second Edition, page 128)

Tablo 2: Hemifasyal Spazmda OnabotulinumtoksinA uygulama Dozları²

Kas	Enjeksiyon sayısı	Ortalama toksin dozu	Aralık
Orbikularis okuli	Her göze 3-6	2,5-5 U/ bölge	5-30 U/bölge
Proserus	Taraf başına 1	4 U / taraf	2,5-7 U/taraf
Mentalis	Taraf başına 1	4 U / taraf	2,5-5 U/taraf
Platisma	Taraf başına 6	10 U	5-20 U
Orbikularis oris	4-6	2 U	1,75-7,5 U
Depresör anguli oris	1	1-2 U	2,5-6 U

HFS tedavisinde bir terapi için uygulanabilecek onabotulinumtoksinA doz aralığı 10U ile 34U arasında değişmektedir.² Abobotulinumtoksin için bu değer 53U-160U iken rimabotulinumtoksin için 1250U-9000U arasındadır.² Terapötik etki 3-6 gün içinde ortaya çıkar ve oluşturduğu kas zayıflığı 2-3 ay sonra sonlanır. Tedaviye önce düşük dozlarla başlanır ve alınan cevaba göre doz artırılabilir.

Tedavi süresince uygulanan dozlar genelde artırılma eğilimindedir. Ababneh ve arkadaşlarının yaptığı bir uzun dönem izlem çalışmasında, blefarospazm ve hemifasyal spazm hastalarında uygulanan botulinum toksin dozlarının, tedavinin son yılı ve ilk yılı karşılaştırıldığında son yılda daha yüksek olduğunu ortaya koymuştur. Ayrıca toksinin etki etmesine başlama süreci tedavi başlangıcına göre 2 haftaya kadar uzamış bulunmuştur.³⁸

Her bir botulinum toksin uygulaması genelde, toksinin etki süresi göz önünde bulundurularak 3 ayda bir planlanır. Ancak bazı hastalarda etki süresi daha da kısa olabilir. Bir çalışmada Sethi ve arkadaşları, 2,5 ay öncesinden yeni bir botulinum toksin terapisine ihtiyaç duyan hasta oranını %45 olarak belirtmiştir.³⁹ Bu nedenle 6 haftadan 20 haftaya kadar daha esnek bir aralıktan söz edilebilir.

Botulinum toksin uygulamasının bazı kısıtlamaları mevcuttur. En büyük kısıtlayıcı faktörleri arasında, tedavi maliyeti ve 3-6 ay arasında tekrarlayan enjeksiyonlar yapılması bulunmaktadır. Bu iki majör kısıtlılık dışında bazı yan etkileri de bulunmaktadır. Bunlar arasında hafif fasyal parezi (%23) diplopi (%17) ve pitozis (%15) yer alır.⁴⁰ Enjeksiyon yerinde geçici ekimozlar olabileceği gibi şu ana kadar ciddi sistemik bir yan etki bildirilmemiştir.

Bazı vakalarda sayısı tahmin edilemeyen enjeksiyon serisi sonrası botulinum toksin eskisi gibi iyi çalışmayabilir. Artan dozlara rağmen azalan yarar ve yan etki toksine karşı gelişmiş nötralizan antikorların varlığına işaret edebilir. Ancak bu direncin nöron uçlarındaki akseptör proteinlerde down-regülasyon sonucu oluşabileceği de düşünülmektedir.

Botulinum toksin preparatları aktive toksin yanında başka proteinler de içerir ve antikor bu proteinlere karşı gelişebilir. Toksin serotipleri antijenik olarak farklı özellikte olsalar da serotipler arasında önemli homoloji gösteren bölgeler vardır. Bu nedenle aynı antikor çapraz reaksiyonla farklı serotipleri nötralize edebilir.

2.3.4 Botulinum Toksin Tedavisinin Non-motor Semptomlar Üzerine Etkisi

Depresyon sıklıkla HFS'a eşlik eder. Rudzinska ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da HFS'de depresyon görülme prevalansı yüksek saptanmış.⁴¹ Ayrıca HFS şiddetinin de depresyon ölçeklerinde yüksek puanlarla korele olduğu izlenmiş. Tan ve arkadaşlarının da benzer bulgular elde ettiği görülmektedir.⁴² HFS hastalarında botulinum toksin tedavisi, depresyon semptomlarında azalmayla sonuçlanmaktadır.

2.4 Difüzyon Tensör Görüntüleme – Mr Traktografi

Su molekülünün biyolojik dokulardaki mikroskobik rastgele hareketleri; Difüzyon Ağırlıklı Görüntüleme'nin (DWI) temelini oluşturur.⁶⁴ İlk olarak 1986' da Le Bihan ve arkadaşları tarafından tanımlanan DWI, radyolojide özellikle iskemik süreçlerin tansında

kullanılmaya başlandı.⁶⁵ Biyolojik dokuda ölçülen difüzyon katsayısı serbest sıvıdakinden daha düşüktür ve bundan dolayı aslında ‘aşık difüzyon katsayısı – apparent diffusion coefficient’ (ADC) ölçülür.

Moleküllerin kinetik enerjilerine bağlı olarak rastgele hareketlerine difüzyon denir. Difüzyon görüntüleme ile beyindeki serbest su protonlarının uygulanan difüzyon gradyenti boyunca yaptığı hareketleri ölçülür.⁵² Bu hareket daha makroskopik düzeyde olduğunda görünür difüzyon denir ve aşık difüzyon katsayısı - apparent diffusion coefficient - (ADC) ile ölçülebilir. Moleküllerin üç boyutlu ortamda yaptıkları ısı bağımlı serbest devinime ‘Brownian hareket’ denir. Mikroyapıları rastgele dizilmiş ya da moleküllerin hareketine düzenli engeller göstermeyen dokularda difüzyon her yöne doğru eşit olur, buna izotropik difüzyon; mikroyapıları belli bir düzenle yerleşmiş olan dokularda ise difüzyon bir yönde diğer yönler göre daha fazla olabilir, buna da anizotropik difüzyon denir. Gri cevher gibi görünür difüzyonun doku diziliminden bağımsız olduğu yani izotropik dokularda tek bir ADC ölçümü ile dokunun tüm difüzyon özellikleri tanımlanabilir. ADC ölçümü sadece bir tek yöndeki difüzyonun sayısal gösterimi olduğundan özellikle beyaz cevher gibi görünür difüzyonun doku dizilimine bağımlı olduğu yani anizotropik ortamlarda ise yetersiz kalır. Bu durumda tensör uygulaması ile en az 6 ve daha çok ADC ölçümü ile görünür difüzyon tensörü tanımlanır.⁵³

Difüzyon tensör görüntüleme (DTI) beyin beyaz madde yolaklarının niceliksel bilgisini ve bu yolların yöneliminin noninvazif olarak in vivo gösterilmesini sağlayan önemli bir Manyetik Rezonans görüntüleme tekniğidir. Beyaz cevherin yapılanmasının DTI bilgisi ile hesaplanışının genel adı traktografidir. DTI traktografi miyelin kaplı ak madde aksonlarının noninvazif görüntülenebilme imkanı veren klinik uygulanabilir tek görüntüleme biçimidir. DTI’nın temelinde yatan varsayım, farklı dokulardaki serbest su protonlarının Brownian hareketlerinin, beyin dokusundaki miyelince zengin aksonlara dik yönde, paralel olandan daha fazla kısıtlanmasıdır. Serbest protonlar hareket yönüne dik akson ve liflerin arasından geçerken yavaşlar. Böylece beyaz cevher yolaklarına paralel yöndeki difüzyon en fazla olurken, onlara dik yönde olan difüzyon en az olur.^{54,55}

Fraksiyonel anizotropi (FA) su moleküllerinin yaygın her yöne eşit difüzyonundan ziyade ağırlıklı olarak herhangi bir yönde difüzyon eğiliminin bir ölçüsüdür.

$$FA = \sqrt{\frac{2}{3} \cdot \frac{(\lambda_1 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_2 - \bar{\lambda})^2 + (\lambda_3 - \bar{\lambda})^2}{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}$$

Şekil 13: Fraksiyonel Anizotropi değerinin matematiksel formülasyonu

Ortalama difüzyon hızı - Mean difüzyon hızı - (MD) difüzyon büyüklüğünün bir ölçüsü olup tek difüzyon tensor izinin üçte birine eşittir. Bu nedenle, MD matematiksel olarak ADC ile eşdeğerdir. İzotropik difüzyonda FA=0 iken anizotropik difüzyonda FA 1'e yakındır.

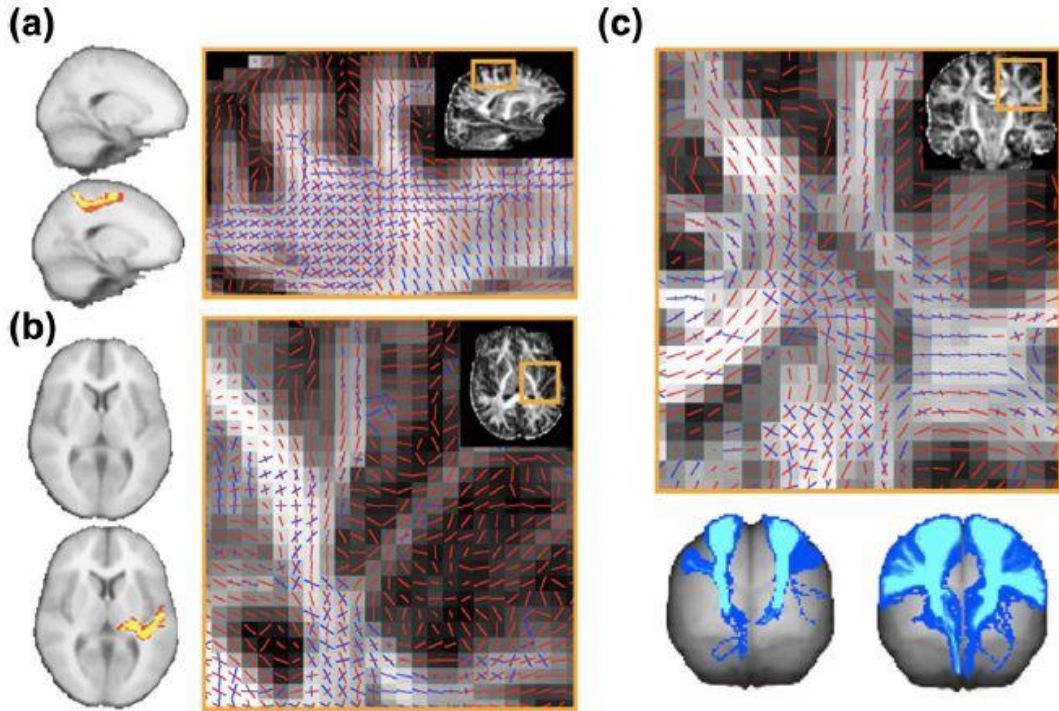
DTI, beyin beyaz cevher traktuslarının kantitatif bilgisini ve traktusların yönelimini noninvaziv olarak gösteren önemli bir tekniktir.³⁶ Traktografi ise beyaz cevher yapısının DTI verileri ile hesaplanmasıdır. DTI dışında hiçbir görüntüleme yöntemi in vivo olarak beyindeki mikrostrüktürel hasarın yarattığı patolojik süreci ortaya koymada daha faydalı değildir.⁵²

DTI modelinde; belirli zaman aralığında difüze olan su molekülünün difüzyon elipsoidi olarak bilinen bir volüme sınırlandırılabilir. Voksel içerisinde tanımlanan bu volüm, difüzyonun simetrik yani izotropik olduğu koşullarda küreseldir. Öte yandan anizotropik difüzyon varlığında difüzyon elipsoidleri rölatif özdeğerlerinin rölatif büyüklüğüne bağlı olarak basık veya eliptiktir. Her bir vokseldeki difüzyon elipsoidleri kullanılarak görüntü elde etmek mümkündür ancak bu görüntünün anlaşılması güçtür. Bu nedenle her bir tensörün indeksleri çıkarılarak gri skala ya da renkli görüntüler elde edilir. Anizotropi haritaları renkli kodlanmış olup yön bilgisi verirler. Burada yön bilgisi için kırmızı (soldan sağa), mavi (kraniokaudal) ve yeşil (anterior posterior) renkler kullanılır. Gri skala ve renkli haritalanmış bu görüntüler beraber kullanıldığında daha değerli bilgiler sunar.

2.4.1 Traktografi Çalışması Dizaynı

Klasik teknikler kullanarak anatomik bağlantı çalışmaları yapıldığı zaman amaç bellidir. Araştırmacı iki anatomik bölge arasında kesin bağlantıları saptamayı hedefler. Böylece yeni bağlantılar da radyolojik olarak in vivo gösterilebilir.

Traktografi araştırmacılara iki avantaj sunar. Birincisi birçok bireyde çalışılabilmesi ve ikincisi aynı beyinde birçok bölgede birden araştırma yapılabilmesidir. En yaygın yaklaşım difüzyon traktografinin bağlantılı davranışsal ya da klinik skorlarının sonuçlarının karşılaştırılmasıdır. Eğer çalışılan beyaz cevher yolağının özellikleri (ortalama FA gibi kantitatif özellikler ya da terminasyon noktaları gibi topografik özellikler) bağlantılı fonksiyonel bölgeler arasında öngülebilir bilgi verirse bu, traktografi sonuçlarının bağımsız kanıt olarak kullanılmasını destekler.³⁵



Şekil 14: Lif dizilerinin daha komplike bir lokal model kullanılarak oluşturulmuş üç örneği.⁵⁰ Superior longitudinal fasikülüsün orta kısmının (a) ve akustik rasyasyonun (b) tek lif oryantasyon modeli kullanıldığında istenilen sonuç elde edilemezken

çaprazlaşan lif modeli kullanıldığında başarılı sonuç vermektedir. Diğer resimde de (c) çapraz lif modeli kullanılarak oluşturulmuş kortikospinal trakt izlenmektedir.

Traktografi, bir bölgeyi incelerken komşu yapıların bu bölgeyle ilişkisini de değerlendirme fırsatı verir. Örneğin bir gri madde bölgesinin komşu yapılarla dominant bağlantılarını saptayabiliriz.⁴⁹ Bu çalışmalar bildiğimiz sitoarkitektonik yapının doğrulanması ve gözden geçirilmesi açısından önemlidir ve traktografinin önemini vurgulamaktadır.⁵¹

2.4.2 DTI da Beyaz Cevher Yolakları

Klasik sınıflamaya göre beyaz cevher yolakları asosiasyon, projeksiyon ve komissural yolaklar olarak üçe ayrılır.

Asosiasyon yolakları aynı hemisferdeki kortikal alanları birbirine bağlar. DTI ile gösterilebilenler: Singulum, Superior Oksipitofrontal, İnférieur Oksipitofrontal, Unsinat, Superior Longitudinal (Arkuat) ve İnférieur Longitudinal (Oksipitotemporal) yolaklardır.

Projeksiyon yolakları kortikal alanlar, derin nukleuslar, beyin sapı, serebellum ve spinal kord arasındaki bağlantı yolaklarıdır. DTI ile gösterilebilenler: Kortikospinal, Kortikobulber, Kortikopontin ve Genikülökalkarin (Optik Radyasyo) yolaklarıdır.

Komissural yolaklar farklı hemisferlerdeki benzer kortikal alanları birbirine bağlar. DTI ile gösterilebilenler: Korpus kallozum, ve Anterior komissürdür, posterior komissür DTI ile gösterilememektedir.

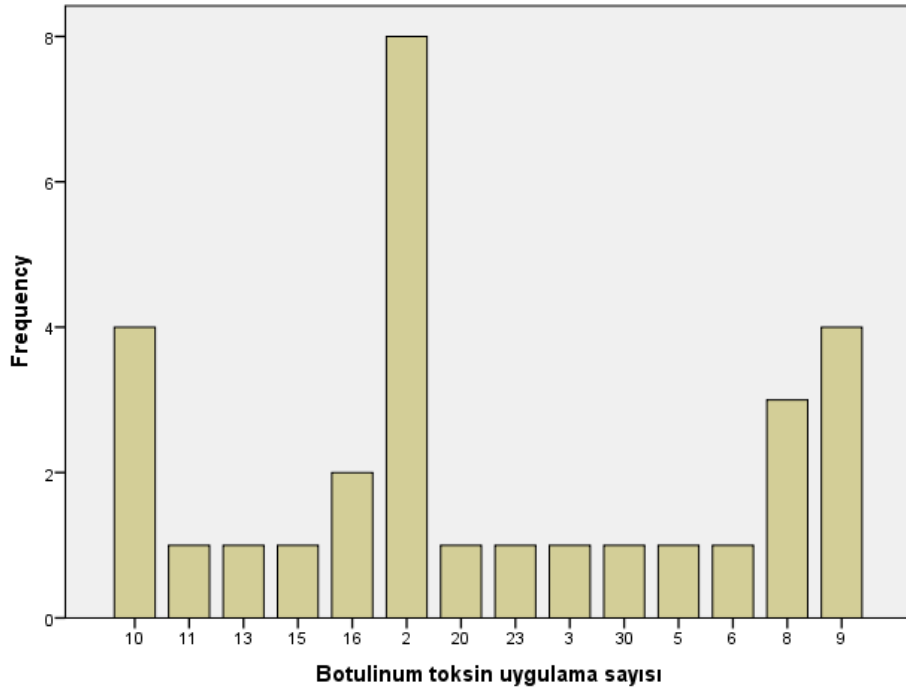
3 HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma için Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.12.2016 tarihinde onay alınmış olup proje numarası 2016/326'dır.

3.1 Hastalar

Çalışmaya 2010 ve 2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı Hareket Bozuklukları polikliniğince klinik olarak "İdiopatik Hemifasyal Spasm" tanısı konmuş, takipli ve tedavisi yapılmış (Botox® uygulanmış) hastalar alınmıştır. Yazılı onamları alındıktan sonra kraniyal MR traktografi çekim planları yapılmıştır. Yüzün her iki tarafına enjeksiyon yapılmış hastalar, yapısal nedenlere bağlı hemifasiyal spazmı olan hastalar ve MRI için bir kontrendikasyonu olan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Botulinum toksin uygulama sayısı 2 ile 30 arasında değişmekle birlikte hastalar 2 ile 10 kez arasında enjeksiyon yapılanlar ve 11 ya da daha fazla enjeksiyon yapılanlar olmak üzere iki gruba ayrılmıştır.



Şekil 15: Botulinum toksin uygulama sıklığı dağılımı

3.2 Yöntem

Hastaların temel klinik özellikleri, uygulamanın hangi tarafa yapıldığı, hangi kaslara botulinum toksin uygulandığı ve toplam yapılan doz miktarları kaydedildi. Toplam yapılan doz miktarı bazı hastalar için kayıtlardan elde edilemediğinden araştırmada kullanılmadı. Fasyal sinir ile bağlantılı ölçüm noktaları belirlendi. Motor korteks, sentrum semiovale, kapsula interna ve fasyal sinirin beyin sapından çıkış noktalarının iki taraflı olarak ölçümleri yapıldı. Her bir bölgenin hem ADC hem FA değerleri ölçüldü.

Çekimler 3T Philips MRG ünitesinde, hasta supin pozisyonda yatarken 16 kanallı kafa sargısı ile gerçekleştirilmiştir. (Philips Achieva Intera Release Eindhoven, Netherlands, Philips Medical Systems Achieva 1 2008-07-18 Release, Software 22)

DTI protokolü: Aksiyal planda difüzyon tensör görüntüleri alınmış olup çekim parametreleri tabloda belirtilmiştir.

Tablo DTI Çekim Parametreleri

Teknik	SE
Hızlı görüntüleme modu	EPI
TE	55 ms
TR	10077 ms
Flip angle	90°
Yağ baskılama	SPIR
Total tarama süresi	06:50
ACQ matrisi MxP	112 x 112

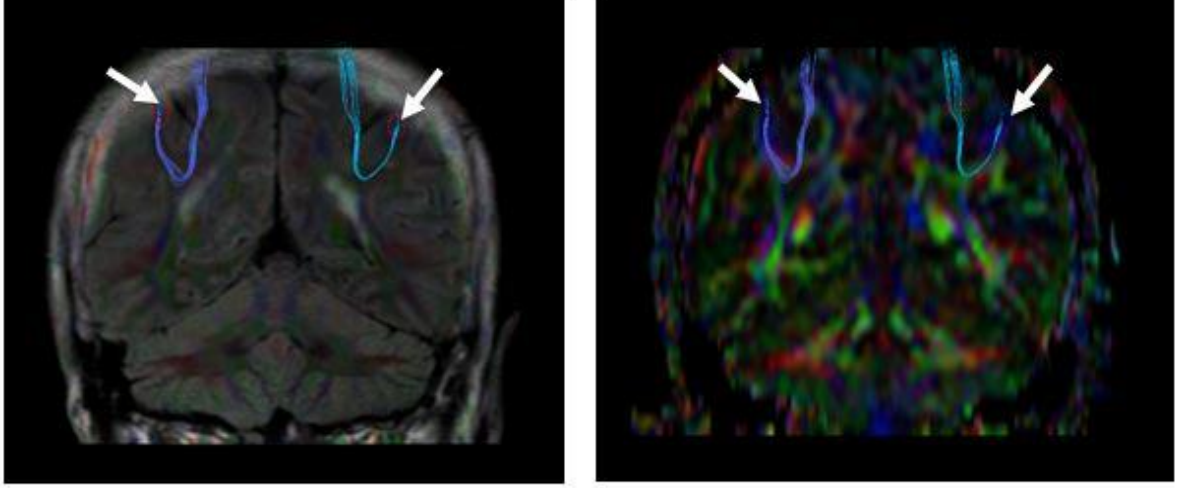
ACQ voksel MPS (mm)	2.00 / 2.00 / 2.00
REC voksel MPS (mm)	0.88 / 0.88 / 2.00
PNS/Level	%82 / 1. Level
FOV (FH/AP/RL) (mm)	120 / 224 / 224
Voksel size (AP/RL) (mm)	2 / 2
Reconstruction matrix	256
SENSE	(+)
Kesit	60
Kesit oryantasyonu	Transvers
Kesit Kalınlığı	2 mm
Gap (mm)	0 mm

MRG analiz: Elde edilen görüntülerin postproses işlemleri 3T Philips iş istasyonunda yapıldı. (Release 2.5.3.0 2007-12-03, Philips Medical Systems, Netherlands B.V.)

DTI analiz: DTI ve fiber traktografi görüntüler, iş istasyonunda işlendi. İlgili alanlardan elde edilen FA ve MD-ADC değerleri kaydedildi.

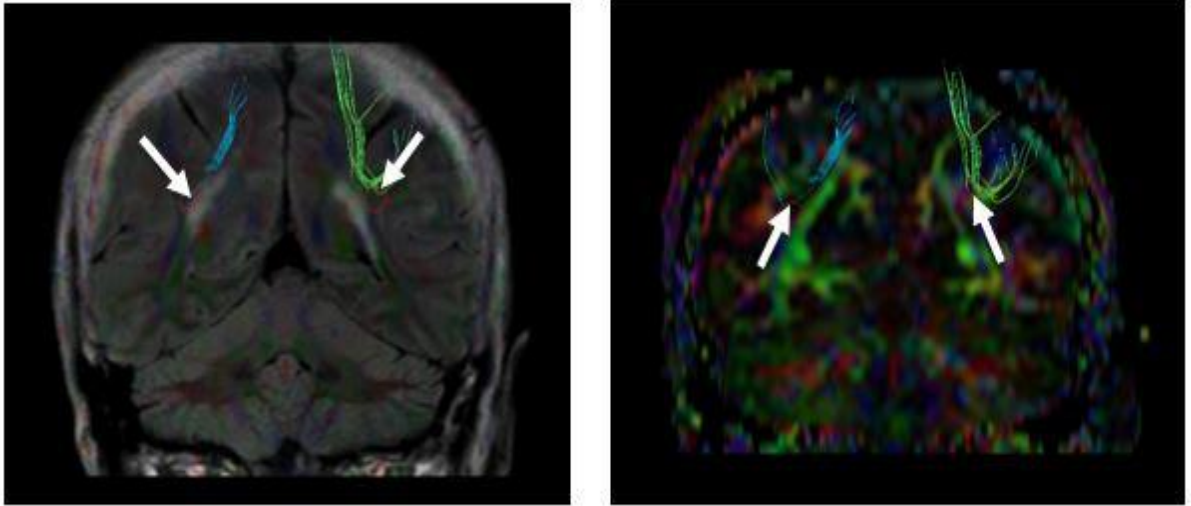
3.3 Hastalarda İncelenen Nöroanatomik Bölgelerin MR-Traktografi Görüntüleri

1. Motor Korteks



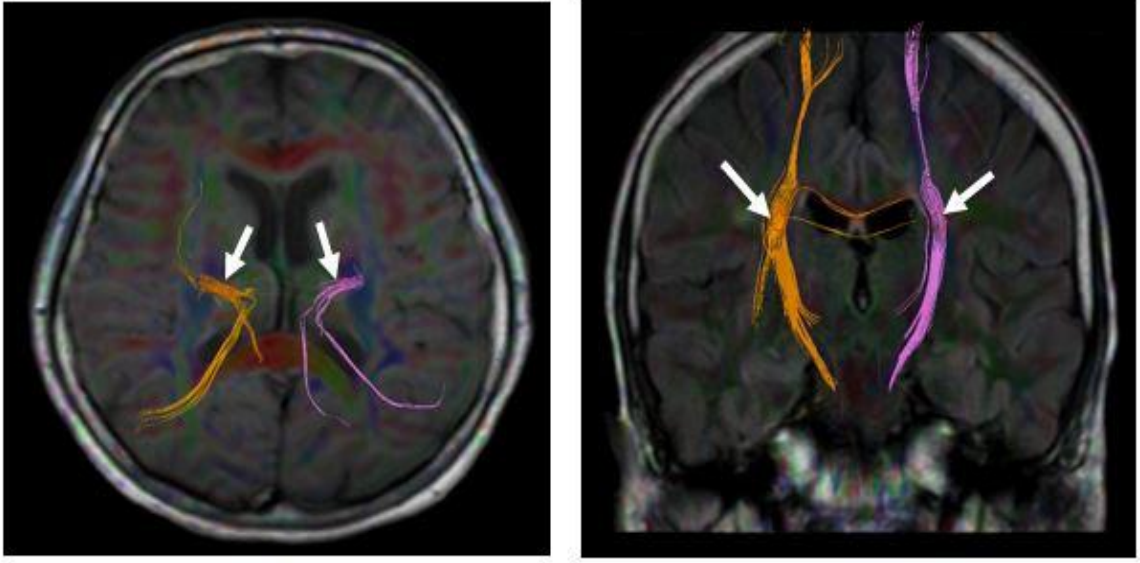
Şekil 16: Fasyal alanla ilgili motor korteksin DTI ölçüm noktaları.

2. Sentrum Semiovale Düzeyi



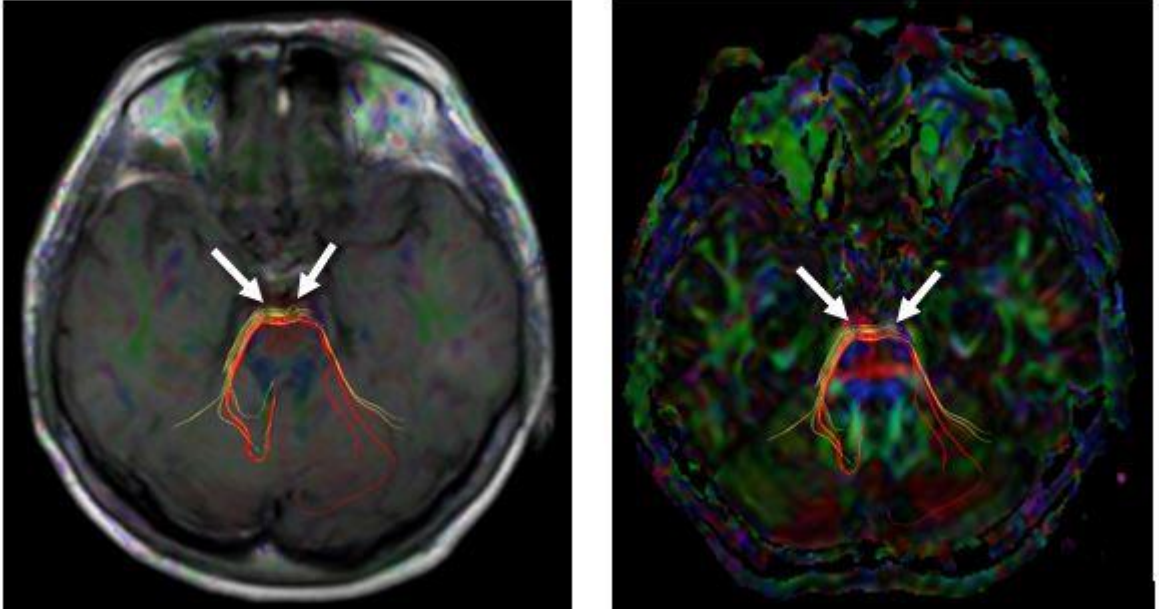
Şekil 17: DTI Traktografi sentrum semiovale ölçüm noktaları.

3. Kapsula İnterna Düzeyi



Şekil 18: DTI Traktografi Kapsula İnterna ölçüm noktaları.


4. 7. Kranial Sinirin Beyin Sapından Çıkış Bölgesi



Şekil 19: Fasyal sinirin beyin sapından çıkış noktası ölçüm noktaları

3.4 İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılıma uygunluk testi Kolmogorov-Smirnov Testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma, normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25.th - 75.th persantil), kategorik değişkenler ise frekans (yüzdelikler) olarak verildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenler için student-t testi ile, normal dağılıma sahip olmayan nümerik değişkenler için ise Mann Whitney U Testi ile belirlendi. Tekrarlayan ölçümler arasındaki farklılıklar normal dağılım varsayımı sağlanmadığından Wilcoxon t testi ile incelendi. $p < 0.05$ iki yönlü testlerde istatistiksel önemlilik için yeterli kabul edildi.



4 BULGULAR

Çalışmamıza yüzün bir tarafına, en az iki defa botulinum toksin uygulanmış, yaşları 36 ile 71 arasında değişen (ortalama $57,5 \pm 9,1$) 17 kadın ve 13 erkek hasta alınmıştır. 17 kadın hastanın 8'i yüzün sağ tarafına 9'u yüzün sol tarafına, 13 erkek hastanın da 4'ü yüzün sağ tarafına, 9'u yüzün sol tarafına botulinum toksin uygulanmış hastalardır. Kadın hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı 2 ile 23 arasında değişmekle birlikte ortalama $9,8 (\pm 6,6)$, erkek hastalara uygulanan enjeksiyon sayısı ise 2 ile 30 arasında değişmekle birlikte ortalama $8,2 (\pm 7,3)$ olarak bulunmuştur. Belirlenen 4 anatomik bölgenin (motor korteks, sentrum semiovale, kapsula interna ve fasyal sinirin beyin sapından çıkış bölgesi) sağ ve sol taraflarının FA ve ADC değerleri Tablo 9'da gösterilmiştir. Tanımlama kolaylığı açısından isimlendirme kullanılmıştır. Sol motor korteks lif 1, sağ motor korteks lif 2, sol sentrum semiovale lif 3, sağ sentrum semiovale lif 4, sol kapsula interna lif 5, sağ kapsula interna lif 6, sol fasyal sinir beyin sapından çıkış noktası lif 7, sağ fasyal sinir beyin sapından çıkış noktası lif 8 olarak belirlenmiştir. Sağ tarafa botulinum toksin uygulanan hastaların istatistiksel açıdan normal dağılıma uyan FA değerlerine sahip bölgeleri; lif 1,3,4,5,6,7,8, ADC değerlerine sahip bölgeleri; lif 1,2,3,4,5,6,7 olarak saptandı. Sol tarafına botulinum toksin uygulanan hastaların normal dağılıma uyan FA değerleri; lif 1,2,3,4,5,7,8, ADC değerleri ise lif 1,3,4,5,7,8 bölgelerinde izlendi.

Tablo 3: Lif ölçümlerinin ortalama değerleri

		SAĞ TARAFA BOTULİNUM TOKSİN UYGULANANLAR (N=12)	SOL TARAFA BOTULİNUM TOKSİN UYGULANANLAR (N=18)
SOL MOTOR KORTEKS (LİF1)	FA	0,41 (± 0,038)	0,42 (± 0,039)
	ADC	0,84 (± 0,062)	0,81 (± 0,068)
SAĞ MOTOR KORTEKS (LİF2)	FA	0,40 (0,39-0,45)	0,39 (± 0,027)
	ADC	0,78 (± 0,036)	0,78 (0,76-0,81)
SOL SENTRUM SEMİOVALE (LİF 3)	FA	0,44 (± 0,044)	0,44 (± 0,034)
	ADC	0,79 (± 0,032)	0,79 (± 0,048)
SAĞ SENTRUM SEMİOVALE (LİF 4)	FA	0,43 (± 0,032)	0,42 (± 0,038)
	ADC	0,78 (± 0,049)	0,78 (± 0,046)
SOL KAPSULA İTERNA (LİF 5)	FA	0,48 (± 0,034)	0,48 (0,026)
	ADC	0,78 (± 0,41)	0,79 (± 0,050)
SAĞ KAPSULA İTERNA (LİF 6)	FA	0,47 (± 0,028)	0,47 (0,44-0,49)
	ADC	0,78 (± 0,041)	0,75 (0,74-0,76)
SOL FASYAL SİNİR BEYİN SAPI ÇIKIŞ (LİF 7)	FA	0,51 (± 0,042)	0,49 (± 0,038)
	ADC	0,84 (± 0,14)	0,87 (± 0,16)
SAĞ FASYAL SİNİR BEYİN SAPI ÇIKIŞ (LİF8)	FA	0,49 (± 0,055)	0,48 (± 0,042)
	ADC	0,79 (0,77-0,92)	0,85 (± 0,13)

Pratik kullanımda FA değerinin “sıfır”a yaklaşması myelin yapının bozulduğunu, ADC değerinin ise “bir”e yaklaşması sıvı ortamın arttığını gösterir. Yani patolojik ya da iletinin bozulduğu durumlarda FA değeri sıfıra, ADC değeri bire yaklaşır. Bu bilgi ışığında, hangi tarafa toksin uygulandıysa sağ ve sol alanlar kendi grubu içinde karşılaştırıldı. Tablo 10’da elde edilen veriler ve karşılaştırma sonuçları yer almaktadır.

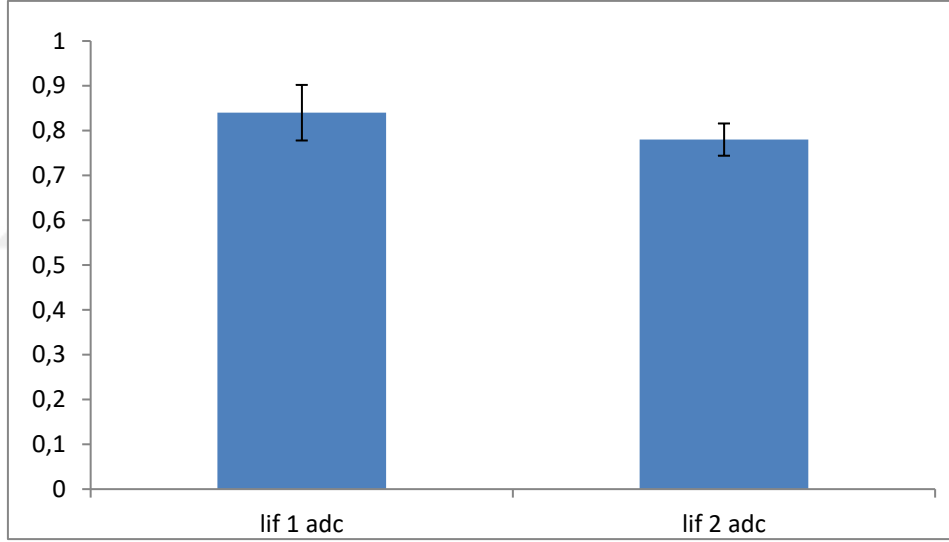
Tablo 4: Sağ – sol tarafların karşılaştırılması

Paired Samples Test						
taraf			Paired Differences	t	df	Sig. (2-tailed)
			95% Confidence Interval of the Difference			
			Upper			
sağ	Pair 1	lif 1 fa - lif 2 fa	,0929063	,505	11	,624
	Pair 2	lif 3 fa - lif 4 fa	,0281753	1,410	11	,186
	Pair 3	lif 5 fa - lif 6 fa	,0292778	1,678	11	,121
	Pair 4	lif 7 fa - lif 8 fa	,0501032	1,432	11	,180
	Pair 5	lif 1 adc - lif 2 adc	,0926328	3,455	11	,005
	Pair 6	lif 3 adc - lif 4 adc	,0449471	,671	11	,516
	Pair 7	lif 5 adc - lif 6 adc	,0282410	,000	11	1,000
	Pair 8	lif 7 adc - lif 8 adc	,0984180	-1,169	11	,267
sol	Pair 1	lif 1 fa - lif 2 fa	,0497416	2,754	17	,014
	Pair 2	lif 3 fa - lif 4 fa	,0381159	1,272	17	,221
	Pair 3	lif 5 fa - lif 6 fa	,0345536	1,456	17	,164
	Pair 4	lif 7 fa - lif 8 fa	,0203961	1,024	17	,320

Pair 5	lif 1 adc - lif 2 adc	,0457575	1,280	17	,218
Pair 6	lif 3 adc - lif 4 adc	,0396373	,586	17	,566
Pair 7	lif 5 adc - lif 6 adc	,0636903	2,802	17	,012
Pair 8	lif 7 adc - lif 8 adc	,0848294	,520	17	,610

Paired T test ile sağ tarafa botulinum toksin uygulanan hastaların (n=12) sağ ve sol taraf, sırasıyla motor korteks, sentrum semiovale, kapsula interna ve fasyal sinir beyin sapından çıkış bölgeleri FA ve ADC ölçüm değerleri karşılaştırıldı:

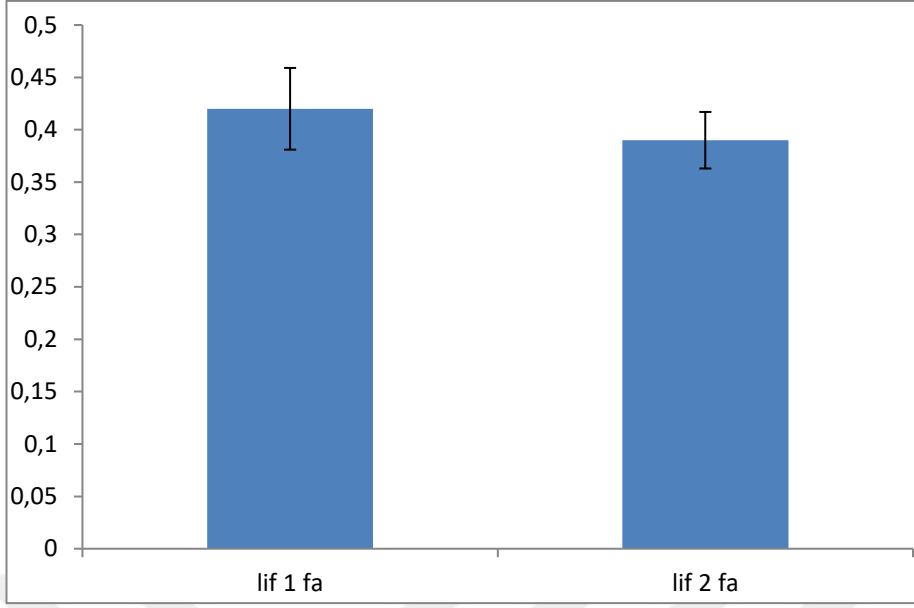
1. Sağ motor korteks ile sol motor korteks arasında ADC ölçümlerinde, değerler arasında anlamlı fark saptandı (p=0,005).



Şekil 20: Sağ motor korteks ile sol motor korteks ADC değerleri karşılaştırılması

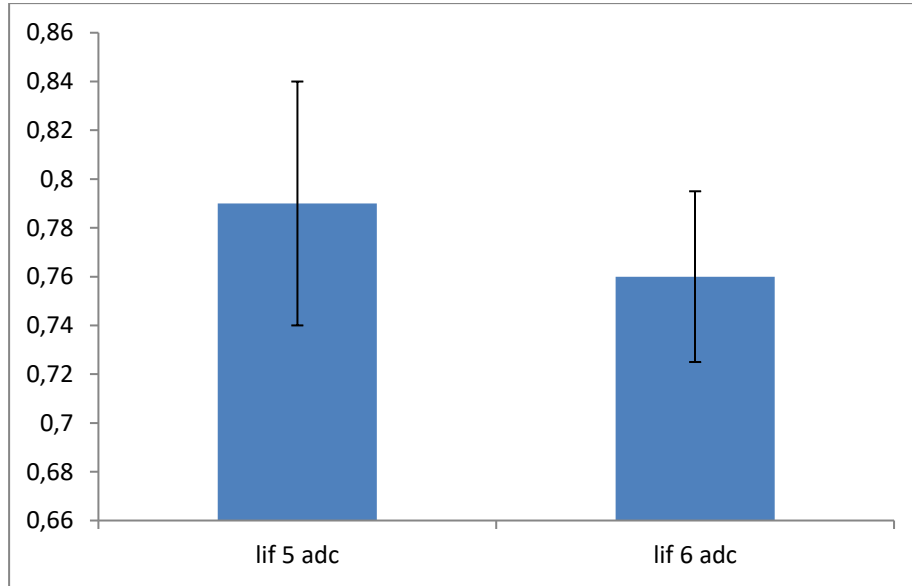
Paired T test ile sol tarafa botulinum toksin uygulanan hastaların (n=18) sağ ve sol taraf, sırasıyla motor korteks, sentrum semiovale, kapsula interna ve fasyal sinir beyin sapından çıkış bölgeleri FA ve ADC ölçüm değerleri karşılaştırıldı:

2. Sağ motor korteks ile sol motor korteks arasında FA ölçümlerinde, değerler arasında anlamlı fark saptandı (p=0,014).



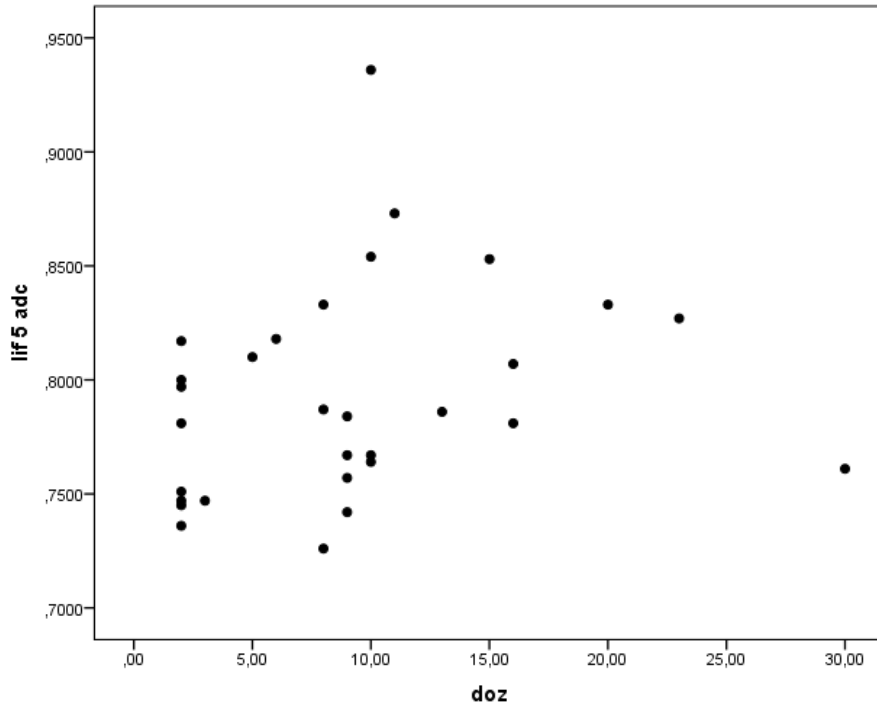
Şekil 21: Sağ motor korteks ile sol motor korteks ADC değerleri karşılaştırılması

3. Sağ kapsula interna ile sol kapsula interna arasında ADC ölçümlerinde, değerler arasında anlamlı fark saptandı ($p=0,012$)



Şekil 22: Sağ kapsula interna ile sol kapsula interna arasında ADC

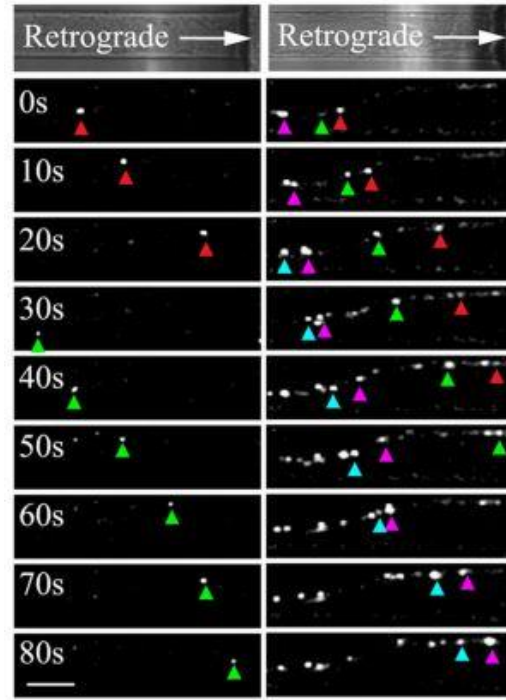
Ayrıca uygulanan BoNT enjeksiyon sayılarının belirlenen anatomik bölgelerde elde edilen FA ve ADC değerleriyle korelasyonu araştırıldı. Bunun için uygulama sayıları 2-10 arası ve 11 ve üzeri olmak üzere veriler iki grupta incelendi. İki grup arasında FA ve ADC nin ortalamalarına bakıldığında incelenen alanlarda anlamlı fark elde edilmedi. Ancak enjeksiyon yapılma sayısı iki gruba ayrılmadan korelasyona bakıldığında sol kapsula interna bölgesinin ADC değerlerinin enjeksiyon yapılma sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı.



Şekil 23: Sol Kapsula İnterna Bölgesinde Enjeksiyon Yapılma Sayısı İle ADC Değerlerinin Korelasyonu

5 TARTIŞMA

Bu çalışmada hareket bozuklukları tedavisi ve kozmetik nedenlerle sıkça kullanılan botulinum toksin uygulamasının periferik etkilerinin yanında olası santral etkilerinin MR-Traktografi yöntemi kullanılarak gösterilebilmesi amaçlandı. Santral etkinin, toksinin retrograd transportu aracılığı ile olabileceği düşünüldü. BoNT'in aksonal retrograd transportu birçok çalışmada gösterilmiştir. Wang ve arkadaşlarının yaptığı in vitro rat hippocampal nöron kültürü çalışmasında⁶⁶ botulinum toksinin ağır zincirinin ve bunun taşıyıcısının, periferik sinir terminalinden nöron somasına doğru akışı gösterilmiştir. Bunun gerçekleşmesinde presinaptik aktivite artışının önemine dikkat çekilmiştir.



Şekil 24: Retrograd transport. Birinci sütun; düşük potasyum ortamında, ikinci sütun; yüksek potasyum ortamında BoNT taşıyıcılarının sinir terminalinden somaya doğru hareketi. (Wang ve arkadaşları, J Neurosci. 2015 April 15; 35(15): 6179–6194⁶⁶)

Bir başka çalışmada⁷² radyoaktif “Teknesyum 99m” ile işaretlenmiş botulinum toksin ratlarda detrusor kasına enjekte edilmiş ve daha sonra belli aralıklarla incelendiğinde

radioaktif işaretli botulinum toksin A'nın dorsal kök gangliyonunda altı haftaya kadar varlığı izlenmiştir. Retrograd yayılım ile önemli bulguların elde edildiği bir başka çalışmada⁷³ ise ratlarının bıyık hareketini sağlayan kasa BoNT-A enjekte edilmiştir. Üç gün sonra ipsilateral fasyal nükleusun mikrodisseksiyonunda Western Blot analizi ile daha önceden işaretlenmiş ve BoNT ile ilişkili SNAP-25 molekülleri tespit edilmiştir. Önemli bulgularından biri, nöronal bağlantılı olmayan bölgelerde bu moleküllerin saptanmamış olmasıdır. Bu durum toksinin pasif bir yayılım göstermediğine işaret etmektedir.

Retrograd transport üzerinde etkisi olduğu düşünülen faktörlerden biri, enjekte edilen BoNT doz miktarlarıdır. Ancak ortak görüş, hayvan deneylerinde pikogram düzeyinde kullanılan BoNT ve buna bağlı fragmanlarının retrograd transportunun gösterilmesine dayanarak BoNT'in nanogram düzeyinde kullanıldığı tortikollis ve distoni gibi çeşitli klinik durumlarda retrograd transportun mutlak olduğudur. Bu nedenle çalışmamızın eksikliklerinden biri olarak akla gelebilecek ve her hasta için tam olarak belirlenememiş BoNT doz miktarlarının aslında sonuca etkisinin minimum olabileceği söylenebilir. Ancak doz miktarlarını dolaylı olarak gösteren enjeksiyon yapılma sayılarının MR-traktografi bulguları ile korelasyonu analizinde sol kapsula interna bölgesinde ADC değerlerinin enjeksiyon yapılma sayısı ile pozitif korelasyon göstermesi, doz miktarlarının da BoNT çalışmalarında önemli bir yere sahip olduğunu göstermesi açısından anlamlı olabilir.

Üst ekstremitte distonisi olan hastaların dahil edildiği Gilio ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁶⁷ kortikal inhibisyon düzeyi BoNT uygulaması öncesinde ve sonrasında Transkraniyel Manyetik Stimulasyon yöntemi ile araştırılmıştır. Distonili hastalar normal bireylere göre daha az kortikal inhibisyona sahiptir. Çalışmada hastalar BoNT uygulama öncesinde, uygulamadan 1 ay sonra ve 3 ay sonra olmak üzere değerlendirilmişlerdir. Enjeksiyon yapıldıktan 1 ay sonra kortikal inhibisyon seviyesinin normal bireylerle benzer olduğu izlenmiştir. 3 ay sonra ise inhibisyonun neredeyse enjeksiyon yapılmadan önce elde edilen verilerle benzer olduğu ve bunun da aslında BoNT 'un etki süresinin sonuna doğru olduğu vurgulanmıştır. Bu çalışmada araştırmacılar BoNT enjeksiyonu sonrası meydana gelen kortikal inhibisyonun oluşma mekanizmalarından birinin toksinin aksonal retrograd transportu sonrası gelişmiş bir etki olabileceğinin üzerinde durmuşlardır. Ancak botulinum toksinin ana etki mekanizmasının nöron terminallerinden kolinerjik nörotransmitter

sistemini etkilediği bilinmekle birlikte kortikal inhibisyon mekanizması GABAerjik (gammaamino-butirik asit) sistemle ilişkilidir.^{68,69} Bu nedenle araştışıcılar, TMS ile tespit edilebilen kortikal eksitabilite anormalliklerinin toksin ile indüklenen kas afferent inputları aracılığı ile olduğu teorisinin daha çok üstünde durmuşlardır. Buna göre presinaptik asetilkolin salınımının inhibisyonu ile birlikte ektrafuzal liflerinin blokajının yanında gamamotor nöron da nöromuskuler bileşkede blokaja uğramaktadır. Böylece kas içiği afferent aktivitesi azalmaktadır. Filippi ve arkadaşlarının yaptığı hayvan deneyi çalışmasında⁷⁰ mikroeletrod kullanılarak elde edilen kayıta botulinum toksin enjekte edilmiş rat masseter kasının kas içiği afferent deşarjlarının azalttığı gösterilmiştir.

Elde ettiğimiz bulgular arasında yüzün sağ tarafına BoNT enjeksiyonu yapılan hastaların sol motor korteksin, yüzün sol tarafına BoNT enjeksiyonu yapılan hastaların ise sağ motor korteksin karşı bölgelerine göre rölatif patolojik FA ve ADC değerlerine sahip olduğu izlenmiştir. Ceballos-Baumann ve arkadaşlarının yapmış olduğu BoNT'in kortikal motor alanlara etkisinin araştırıldığı bir PET çalışmasında⁷¹ yazıcı krampı olan ve botulinum toksin uygulaması yapılan hastalar incelenmiştir. BoNT tedavisi ile yazıcı krampı semptomları gerilemiş ve PET'te artmış paryetal korteks ve kaudal suplementer motor alan aktivitesi izlenmiştir. Ancak bu tedavi primer motor korteks ve premotor kortekste ki bozulmuş aktivasyon üzerine bir etkide bulunmamıştır.

Yüzün sol tarafına BoNT uygulanan hasta grubunda kapsula interna bölgelerinin FA ve ADC değerleri karşılaştırıldığında, sol tarafın ortalama ADC değeri sağa göre daha patolojik sınıra yakın saptanmıştır. Burada önceki bulguların aksine, patolojik bulgu BoNT uygulanan tarafla ipsilateral tarafta saptanmıştır. Toksinin aksonal retrograd transportunun fasyal sinir trasesi boyunca seyredeceği düşünöldüğünde fasyal sinirin nöroanatomik seyri önemli bir faktör olabilir. Fasyal sinirin motor efferentleri ponsun kaudalinde yer alan motor çekirdeğinden köken alır. Yüzün üst yarısındaki kasları innerve eden nöronlar çekirdeğin rostral kısmından çıkar ve supranökleer innervasyon bilateralidir. Ancak yüzün alt yarısındaki fasyal kaslarının innervasyonu ise çekirdeğin kaudal kısmından olup innervasyon unilateraldir. BoNT enjeksiyonu hastalarımızda tek taraflı olarak yüzün hem alt hem de üst kısım kaslarına uygulandığı için toksinin olası seyrinde lateralite belirtmek mümkün olamayacaktır.

Botulinum toksinin santral etkilerinin MR-Traktografi ile araştırılması çalışmaları oldukça sınırlı sayıdadır. Chaturvedi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada⁷⁴ Serebral Palsi'li (CP) hastalarda botulinum toksin enjeksiyonu sonrası traktografide FA değerleri incelenmiştir. FA'nın fonksiyonel bağlantı ve beyaz maddenin bütünlük-sağlamlık derecesine işaret ettiği belirtilmiştir. Bu çalışmada iki hasta grubu oluşturulmuştur. Çalışma öncesi çekilen traktografiden 6 ay sonra randomize oluşturulan gruplardan birinci grupta sadece fizyoterapi sonrası, ikinci grupta ise fizyoterapiye ek olarak BoNT enjeksiyonu sonrası FA değerleri karşılaştırılmıştır. Sonuçta her iki grupta da baseline çekime göre hem motor hem de duyuşal liflerin FA değerlerinde önemli ölçüde artış olduğu belirtilmiştir. Bu sonuç tedavi sonrası gelişen plastisite açısından anlamlı olarak yorumlanmıştır. Ancak birinci grup ile ikinci grubun FA değerleri karşılaştırıldığında arada bir fark olmadığı görülmüştür.

Distoninin değerlendirildiği, FA ve ADC'nin eşdeğeri kabuledilen MD (mean diffusivity) değerlerinin araştırıldığı MR-traktografi çalışmalarında^{75,76} distonili bireylerin normal bireylere göre daha patolojik FA ve MD değerlerine sahip olduğu belirtilmiştir. Ancak Blood ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada⁷⁶ BoNT tedavisi sonrası, patolojik olan FA ve MD değerlerinin izlenmediği ve karşı hemisferle karşılaştırıldığında asimetrinin kaybolduğu sonucu, çalışmamızdaki BoNT enjeksiyonu sonrası elde edilen patolojik değerlerle örtüşmemektedir. Bizim değerlendirmemizde sonuçların rölatif olması ve çalışma öncesi değerlere sahip olmamız, önceki çalışmalarla aynı doğrultuda sonuçlara ulaşmamıza yol açmış olabilir.

DTI, beyaz maddenin nöral aktivite tarafından modüle edilebilen mikrostrüktürel yapısını göstermede oldukça duyarlı bir yöntemdir.⁷⁷ Bu yapının karakteristikleri arasında kollateral filizlenmeye bağlı lif yoğunluğu değişiklikleri,⁷⁸ miyelinsasyon değişiklikleri, hızlı aksonal transportta aktivite bağımlı değişiklikler⁷⁹ ve hücre şişmesi gibi aktivite bağımlı mikrostrüktür yapı değişiklikleri⁸⁰ yer alır. Önceki çalışmalarda BoNT uygulaması sonrası saptanan FA ve ADC (MD) değerlerinin normal sınırlara gelmesi, toksine sekonder değişikliklerin dejeneratif süreçlerden çok reversibl patolojik süreçlerle uyumlu olması açısından anlamlı olabilir.

6 SONUÇ

Çalışmamızda elde edilen MR-Traktografi verileri doğrultusunda, hemifasyal spazm hastalarında botulinum toksin uygulaması, periferik etkilerinin yanında santral sinir sisteminde de bazı değişikliklere neden olabilir. Bu etkinin hayvan deneylerinde kanıtlandığı gibi toksinin aksonal retrograd transportu ile direkt olarak mı, yoksa afferent liflerden kaynaklanan iletimin blokajı şeklinde indirekt yollarla mı olduğu netlik kazanmış değildir. Santral etkinin toksinin retrograd transportu ile oluştuğu teorisini destekleyecek ve BoTN dozlarının santral motor yolları üzerine etkilerini değerlendirecek daha detaylı çalışmalara ihtiyaç vardır.

7 ÖZET

BOTULİNUM TOKSİN UYGULANAN HEMİFASYAL SPAZMLI HASTALARDA MR-TRAKTOGRAFI BULGULARININ KLİNİK KORELASYONU

Amaç

Bu çalışmada botulinum toksininin retrograd yayılım özelliğini ve intraserebral etkilerini incelemek için fasial sinirin santral bağlantılı alanlarını görüntüleme yöntemleri ile değerlendirmeyi amaçladık.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmamıza 2010-2017 yılları arasında hemifasial spazm tanısı almış ve en az iki kez botulinum toksin uygulanmış 30 hasta dahil edildi. Hastalar, yüzün sol tarafına BoNT uygulananlar (18) ile yüzün sağ tarafına BoNT uygulananlar (12) olarak iki gruba ayrıldı ve MR-Traktografi (DTI) kullanılarak değerlendirildi. Traktografide motor korteks, sentrum semiovale, kapsula interna ve fasyal sinirin beyin sapından çıkış noktası olarak 4 bölge belirlendi. Her iki hemisferde olmak üzere bu bölgelerin FA ve ADC değerleri ölçüldü ve bu değerler karşılaştırıldı.

Bulgular

Sağ tarafa BoNT uygulanan hastaların (n=12) sağ motor korteks ile sol motor korteks arasında ADC ölçümlerinde, değerler arasında anlamlı fark saptandı (p=0,005). [(sol: 0,84 (± 0,062) sağ: 0,78 (± 0,036)] Sol tarafa BoNT uygulanan hastaların (n=18) sağ motor korteks ile sol motor korteks arasında FA ölçümlerinde, değerler arasında anlamlı fark saptandı (p=0,014). [(sol: 0,42 (± 0,039) sağ: 0,39 (± 0,027)] Yine sol tarafa BoNT uygulanan hastaların (n=18) sağ kapsula interna ile sol kapsula interna arasında ADC ölçümlerinde, değerler arasında anlamlı fark bulundu (p=0,012). [(sol: 0,79 (± 0,050) sağ: 0,75 (0,74-0,76)] Sol kapsula interna bölgesinde ADC değerlerinin enjeksiyon yapılma sayısı ile pozitif korelasyon gösterdiği saptandı (p:0,44).

Sonuç

Bu araştırmada Mr-Traktografi yöntemi kullanılarak nöronal elektriksel iletimi yansıtan FA ve ADC değerleri, karşı hemisferdeki değerleriyle karşılaştırıldı. Elde edilen sonuçlar botulinum toksinin santral sinir sisteminde de bazı etkilere neden olabilmesi açısından anlamlı olabilir.

Anahtar Kelimeler

Botulinum toksin, traktografi, hemifasyal spazm, retrograd transport.



8 SUMMARY

CLINICAL CORRELATION OF MR-TRACTOGRAPHY FINDINGS IN HEMIFACIAL SPASM PATIENTS WHO USE BOTULINUM TOXIN

Aim

In this study, we aimed to evaluate the retrograde propagation properties and intracerebral effects of botulinum toxin by imaging methods of the central related areas of the facial nerve.

Methods

Thirty patients who had previously diagnosed as hemifacial spasm and who were injected with botulinum toxin at least twice between 2010 and 2017 were included in our study. Patients were divided into two groups as BoNT-treated patients (18) on the left side of the face and BoNT treated patients (12) on the right side of the face, and evaluated by MR-Tractography (DTI). On tractography, motor cortex, centrum semiovale, internal capsule and the exit region of the facial nerve from the brain stem were identified. The FA and ADC values of these regions were measured in both hemispheres and these values were compared.

Results

Significant differences were found between the ADC values of the right motor cortex and the left motor cortex ($p = 0.005$) in patients who injected BoNT on the right side ($n = 12$). [(sol: 0,84 ($\pm 0,062$) sağ: 0,78 ($\pm 0,036$)] Significant differences were found between FA values between the right motor cortex and the left motor cortex ($p = 0.014$) in patients who injected BoNT on the left side ($n = 18$). [(sol: 0,42 ($\pm 0,039$) sağ: 0,39 ($\pm 0,027$)] There was a significant difference between the ADC values between right internal capsule and left internal capsule ($p = 0.012$) in patients who had injected BoNT on the left side ($n = 18$). [(sol: 0,79 ($\pm 0,050$) sağ: 0,75 (0,74-0,76)] Also ADC values in the left internal capsule area had shown a positive correlation with the number of injections ($p: 0,44$).

Conclusion

In this study, FA and ADC values reflecting neuronal electrical conduction were compared with the values in the opposite hemisphere using Mr-Tractography. Obtained results may be significant in that botulinum toxin may cause some effects in the central nervous system.

Keywords

Botulinum toxin, tractography, hemifacial spasm, retrograde transport.

9 KAYNAKLAR

- 1) Yaltho T and Jankovic J. The Many Faces of Hemifacial Spasm: Differential Diagnosis of Unilateral Facial Spasms. *Movement Disorders*, Vol. 26, No. 9, 2011
- 2) Chaudhry N, Srivastava A, Joshi L. Hemifacial spasm: The past, present and future. Review article. *Journal of the Neurological Sciences* 356 (2015) 27–31
- 3) Gowers WR. *Diseases of The Cranial Nerves, A Manual of Diseases of the Nervous System*, J & A Churchill, London 1886, pp. 228–237.
- 4) Colosimo C and Berardelli A. An Early Image of Hemifacial Spasm: E' douard Brissaud Contribution, *Movement Disorders* Vol. 25, No. 5, 2010, pp. 531–533
- 5) Devoize JL “The other” Babinski's sign: Paradoxical Raising of The Eyebrow in Hemifacial Spasm. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2001;70:516.
- 6) Abbruzzese G, Berardelli A and Defazio G. *Handbook of Clinical Neurology*, Vol. 100 (3rd series) *Hyperkinetic Movement Disorders*, Chapter 48, pp 675-680
- 7) Auger RG, Whisnant JP. Hemifacial Spasm in Rochester and Olmsted County, Minnesota, 1960 to 1984. *Arch Neurol* – Vol 47, November 1990
- 8) Nilsen B, Khanh-Dung Le and Dietrichs E. Prevalence of Hemifacial Spasm in Oslo, Norway. *Neurology* 2004;63;1532-1533
- 9) Wu Y, Davidson AL, Pan T, Jankovic J. Asian Over-Representation Among Patients With Hemifacial Spasm Compared To Patients With Cranial–Cervical Dystonia. *Journal of the Neurological Sciences* 298 (2010) 61–63

- 10) Tan NC, Chan LL, Tan EK. Hemifacial Spasm And Involuntary Facial Movements. QJM 2002;95:493–500
- 11) EK, Chan LL. Young Onset Hemifacial Spasm. Acta Neurol Scand 2006; 114: 59–62.
- 12) Carter JB, Patrinely JR, Jankovic J ve ark. Familial Hemifacial Spasm. Arch Ophthalmol, Vol 108, February 1990.
- 13) Micheli F, Scorticati MC, Gatto E, Cersosimo G and Adi J. Familial Hemifacial Spasm. *Movement Disorders* Vol. 9, No. 3, 1994, pp. 330-332
- 14) Nielsen VK. Electrophysiology Of The Facial Nerve In Hemifacial Spasm: Ectopic/Ephaptic Excitation. Muscle & Nerve, September 1985 pp 545-555.
- 15) Girard N, Poncet M ve ark. Three-Dimensional MRI of Hemifacial Spasm with Surgical Correlation. *Neuroradiology* (1997) 39: 46–51.
- 16) Moller AR ve Jannetta PJ. On The Origin Of Synkinesis In Hemifacial Spasm: Results Of Intracranial Recordings. *J Neurosurg* 61:569-576, 1984.
- 17) Rosenstengel C, Matthes M, Baldauf J ve ark. Hemifacial Spasm, Conservative and Surgical Treatment Options. *Deutsches Ärzteblatt International | Dtsch Arztebl Int* 2012; 109(41): 667–73
- 18) Nagata S, Matsushima T, Fujii K ve ark. Hemifacial Spasm Due to Tumor, Aneurysm or Arteriovenous Malformation. *Surg Neurol*, 1992;38 :204-9
- 19) Miwa H, Mizuno Y, Kondo T. Familial Hemifacial Spasm: Report of Cases and Review of Literature. *J Neurol. Sci.* 2002;193: 97-102

- 20) Wang A and Jankovic J. Hemifacial Spasm: Clinical Findings And Treatment. *Muscle Nerve* 21: 1740–1747, 1998
- 21) Colosimo C, Bologna M, Lamberti S ve ark. A Comparative Study of Primary and Secondary Hemifacial Spasm. *ARCH NEUROL/VOL 63, MAR 2006*
- 22) Naraghi R, Tanrikulu L, Troeschler-Weber R ve ark. Classification Of Neurovascular Compression in Typical Hemifacial Spasm: Three-Dimensional Visualization Of The Facial And The Vestibulocochlear Nerves.
- 23) Maroon JC. Hemifacial Spasm, A Vascular Cause. *Arch Neurol – Vol 35, Aug 1978.*
- 24) Jankovic J, Stone L. Dystonic tics in patients with Tourette’s syndrome. *Mov Disord.* 1991;6248–252.
- 25) Andrzej. Serial SFEMG Studies of Orbicularis Oculi Muscle After The first Administration of Botulinum Toxin. *European Journal of Neurology* 1999, 6:461-467
- 26) Tan EK, Jankovic J. Psychogenic Hemifacial Spasm. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13:3, Summer 2001
- 27) Astarloa R, Morales B, Penafiel N, Rbano J, de Yebenes JG. Craniocervical Dystonia and Facial Hemispasm Clinical and Pharmacological Characteristics of 52 Patients. *Rev Clin Esp* 1991;189320–324.
- 28) Bandini F, Mazzella L. Gabapentin as Treatment for Hemifacial Spasm. *Eur Neurol* 1999;42:49–51.

- 29) Wilkins RH. Hemifacial Spasm: A Review. *Surg Neurol*, 1991;36 251-77
- 30) Sindou M, Fobe JL ve ark. Hearing Prognosis And Intraoperative Guidance Of Brainstem Auditory Evoked Potential In Microvascular Decompression. *Laryngoscope* 102, June 1992 pp 678-682.
- 31) Hallett M. One Man's Poison – Clinical Applications of Botulinum Toxin. *The New England Journal of Medicine*, Volume 341 Number 2. Pp 118-122.
- 32) Defazio G, Abbruzzese G, Girlanda P, Vacca L ve ark. Botulinum Toxin A Treatment for Primary Hemifacial Spasm. A 10-Year Multicenter Study. *Arch Neurol/Vol 59, MAR 2002*.
- 33) Costa J, Espirito-Santo CC, Borges AA, Ferreira J, Coelho MM, Moore P, Sampaio C. Botulinum toxin type A therapy for hemifacial spasm (Review) *The Cochrane Library* 2005, Issue 1.
- 34) Jost WH, Kohl A. Botulinum toxin: evidence-based medicine criteria in blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol* (2001) 248 [Suppl 1]: I/21–I/24.
- 35) Behrens TEJ, Sotiropoulos SN, Jbabdi S. *Textbook of Diffusion MRI*, Edition: 2nd, MR Diffusion Tractography, Chapter 19. Pp 429-451.
- 36) Ciccarelli O, Catani M, Johansen-Berg H, Clark C, Thompson A. Diffusion-Based Tractography In Neurological Disorders: Concepts, Applications, and Future Developments. *The Lancet / Neurology* Vol 7 August 2008.pp. 715-727.
- 37) Valls-Sole J. Electrodiagnostic Studies Of The Facial Nerve In Peripheral Facial Palsy And Hemifacial Spasm. *Muscle Nerve* 36: 14–20, 2007.

- 38) Ababneh OH, Cetinkaya A and Kulwin DR. Long-Term Efficacy And Safety Of Botulinum Toxin A Injections To Treat Blepharospasm and Hemifacial Spasm. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2014; 42: 254–261.
- 39) Sethi K, Rodriguez R, Olayinka B. Satisfaction with Botulinum Toxin Treatment: A Cross-Sectional Survey of Patients with Cervical Dystonia. *Journal of Medical Economics* Vol. 15, No. 3, 2012, 419–423.
- 40) Yoshimura DM, Aminoff MJ, Tami TA and Scott AB. Treatment Of Hemifacial Spasm with Botulinum Toxin. *Muscle & Nerve* 15:1045-1049 1992.
- 41) Rudzinska M, Wo'jcik M, Szczudlik A. Hemifacial Spasm Non-Motor and Motor-Related Symptoms and Their Response to Botulinum Toxin Therapy. *J Neural Transm* (2010) 117:765–772.
- 42) Tana EK, Luma SY, Fook-Chongb S ve ark. Behind The Facial Twitch: Depressive Symptoms In Hemifacial Spasm. *Parkinsonism and Related Disorders* 11 (2005) 241–245.
- 43) Kuroda T, Saito Y, Fujita K ve ark. Efficacy of Levetiracetam in Primary Hemifacial Spasm. *J Clin Neurosci* (2016) (Article in Press)
- 44) Rossetto O, Montecucco C. How Botilinum Toxins Work, Chapter 2, Moore P, ed. Naumann M, ed. *Hendbook of Botulinum Toxin Treatment, Second Edition*, Blackwell Science, 2003; 9-27.
- 45) Lange DJ, Brin MF, Warner CL, Distant effects of Local Injection of Botulinum Toxin. *Muscle Nerve* 1987; 10; 552-5.

- 46) Olney RK, Aminof MJ, Gelb DJ, Neuromuscular Effects Distant From The Site Of Botulinum Neurotoxin Injection. *Neurology* 1988;38; 1780-3.
- 47) Wiegand H, Erdmann G. Labelled botulinum A neurotoxin ; Farmakocinetics On Cats After Intramuscular Injection. *Naunyn-Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1976; 292; 161-5.
- 48) Garner CG, Straube A, Witt TN. Time course of distant effects of local injection of botulinum toxin. *Mov Disord* 1993; 8; 33-7.
- 49) Rilling JK, Glasser MF, Preuss TM ve ark. The evolution of the arcuate fasciculus revealed with comparative DTI. *Nature Neuroscience* Volume 11 Number 4, April 2008; 426-428.
- 50) Johansen-Berg H, Behrens TEJ. Textbook of Diffusion MRI, From Quantitative Measurement to In-vivo Neuroanatomy, Second Edition. Chapter; 19.7. Future Advances In Diffusion Tractography; page 445.
- 51) Crosson PL, Johansen-Berg H, Behrens TEJ ve ark. Quantitative Investigation of Connections of the Prefrontal Cortex in the Human and Macaque using Probabilistic Diffusion Tractography. *The Journal of Neuroscience*, September 28, 2005 • 25(39):8854–8866.
- 52) Anık Y, Anık İ, Koç K ve ark. Difüzyon Tensör Görüntüleme (DTI) ve Nöroşirürjide Kullanımı. *Sinir Sistemi Cerrahisi Derg* 3(2):2010;49-60.
- 53) Erden İ. Nöroradyoloji Manyetik Rezonans Uygulamaları. *Türk Manyetik Rezonans Derneği* 2006 Ankara, Sf: 205-221.

- 54) Jellison BJ ve ark. Diffusion Tensor Imaging of Cerebral White Matter: A Pictorial Review of Physics, Fiber Tract Anatomy, and Tumor Imaging Patterns. *AJNR Am J Neuroradiol* 25:356–369, 2004.
- 55) Catania M, Thiebaut de Schottena M, A diffusion tensor imaging tractography atlas for virtual in vivo dissections *Medical Image Analysis; J of Cortex* 8:2008; 1105-1132.
- 56) Provenzale JM, McGraw P, Mhatre P ve ark. Peritumoral Brain Regions in Gliomas and Meningiomas Investigation with Isotropic Diffusion Weighted MR Imaging and Diffusion Tensor MR Imaging. *Radiology* 2004; 232:451–460.
- 57) Sweeney CP. Part III Neurological Diseases and Their Treatment, Cranial Neuropathies, *Bradley's Neurology*, page:1729.
- 58) Stephen G. Waxman. *Clinical Neuroanatomy* 27th Ed. (LANGE) Section 4; page 110.
- 59) Freilinger G, Happak W, Burggasser G, Gruber H. Histochemical mapping and fiber size analysis of mimic muscles. *Plast Reconstr Surg* 1990;86:422; 428.
- 60) Happak W, Liu J, Burggasser G ve ark. Human Facial Muscles: Dimensions, Motor Endplate Distribution, and Presence of Muscle Fibers With Multiple Motor Endplates. *The Anatomical Record* 249:1997; 276–284.
- 61) D'Andrea E, Barbaix E. Anatomic Research on the Perioral Muscles, Functional Matrix of The Maxillary and Mandibular Bones. *Surg Radiol Anat* (2006) 28: 261–266.

- 62) Knize DM. Muscles that act on glabellar skin: a closer look. *Plast Reconstr Surg* 2000 Jan;105(1):350-61.
- 63) Hur MS, Hu KS, Park JT ve ark. New Anatomical Insight of The Levator Labii Superioris Alaeque Nasi and The Transverse Part of The Nasalis. *Surg Radiol Anat* (2010) 32:753–756.
- 64) Ge Y., Multiple Sclerosis the Role of MR Imaging. *American Journal of Neuroradiology*, 2006. 27(6) p. 1165-1176.
- 65) Le Bihan D. ve ark. MR Imaging Of Intravoxel Incoherent Motions Application to Diffusion and Perfusion in Neurologic Disorders. *Radiology*, 1986. 161(2) p. 401-407.
- 66) Wang T, Martin S, Papadopulos A ve ark. Control of Autophagosome Axonal Retrograde Flux by Presynaptic Activity Unveiled Using Botulinum Neurotoxin Type A. *J Neurosci*. 2015 April 15; 35(15): 6179–6194.
- 67) Gilio F, Curra A, Lorenzano C ve ark. Effects of Botulinum Toxin Type A on Intracortical Inhibition in Patients with Dystonia. *Annals of Neurology* Vol 48 No 1 July 2000;20-26.
- 68) Ziemann U, Tergau F, Wischer S, Hildebrandt J, Paulus W. Pharmacological Control of Facilitatory I-Wave Interaction in The Human Motor. Cortex. A Paired Transcranial Magnetic Stimulation Study. *Electroencephalography and clinical Neurophysiology* 109 (1998) 321–330.
- 69) Ziemann U, Lonnecker US, Steinhoff BJ, and Paulus W. Effects of Antiepileptic Drugs on Motor Cortex Fxcitabilitv in Humans: A Transcranial Magnetk Stimulation Study. *Ann Neurol* 1996;40:367-378.

- 70) Filippi GM, Errico P, Santarelli R ve ark. Botulinum A Toxin Effects on Rat Jaw Muscle Spindles. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1993; 113: 400-404.
- 71) A. O. Ceballos-Baumann, Sheean G, Passingham RE, Marsden CD and Brooks DJ. Botulinum Toxin Does Not Reverse The Cortical Dysfunction Associated with Writer's Cramp, A PET Study. *Brain* (1997), 120, 571–582.
- 72) Papagiannopoulou D, Vardouli L, Dimitriadis F and Apostolidis A. Retrograde Transport of Radiolabelled Botulinum Neurotoxin Type A to The CNS After Intradetrusor Injection in Rats. *BJU Int* 2016; 117: 697–704.
- 73) Antonucci F, Rossi C, Gianfranceschi L, Rossetto O, and Caleo M. Long-Distance Retrograde Effects of Botulinum Neurotoxin A. *The Journal of Neuroscience*, April 2, 2008 • 28(14):3689–3696.
- 74) Chaturvedi SK, Rai Y, Chourasia A ve ark. Comparative Assessment of Therapeutic Response to Physiotherapy with or without Botulinum Toxin Injection Using Diffusion Tensor Tractography and Clinical Scores In Term Diplegic Cerebral Palsy Children. *Brain & Development* 35 (2013) 647–653.
- 75) Fabbrinia G, Pantano P, Totaro P ve ark. Diffusion Tensor Imaging in Patients with Primary Cervical Dystonia and In Patients with Blepharospasm. *European Journal of Neurology* 2008, 15: 185–189.
- 76) Blood AJ, Tuch DS, Makris N, Miriam L. ve ark. White Matter Abnormalities In Dystonia Normalize After Botulinum Toxin Treatment. *Neuroreport*. 2006 August 21; 17(12): 1251–1255.
- 77) Beaulieu C. The Basis of Anisotropic Water Diffusion In The Nervous System - A Technical Review. *NMR Biomed*. 2002 Nov-Dec;15(7-8):435-55.

- 78)** Laurberg S and Zimmer J. Lesion-Induced Sprouting of Hippocampal Mossy Fiber Collaterals to the Fascia Dentata in Developing and Adult Rats. *The Journal of Comparative Neurology* 200:1981;433 -459.
- 79)** Stokely ME, Yorio T, and King MA. Endothelin-1 Modulates Anterograde Fast Axonal Transport in the Central Nervous System. *Journal of Neuroscience Research* 79:2005; 598–607.
- 80)** Markin VS, Tanelian DL, Jersild RA, Jr. and Ochs S. Biomechanics of Stretch-Induced Beading. *Biophysical Journal* Volume 76 May 1999 2852–2860.

