

**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
BAKIRKÖY RUH VE SİNİR
HASTALIKLARI HASTANESİ
3. NÖROLOJİ KLİNİĞİ**

**Başhekim: Doç. Dr. Arif Verimli
Klinik Şefi: Doç. Dr. Dursun Kırbaş**

**TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMULASYON İLE
KORTİKAL EKSTABİLİTENİN VE ANTİEPİLEPTİK
TEDAVİNİN İZLENEBİLİRLİĞİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Günay Gül

İstanbul-1998

İÇİNDEKİLER	SAYFA
1. Giriş	4-13
2. Amaç	14
3. Gereç ve yöntem	15-19
4. Bulgular	20-26
5. Tartışma	27-33
6. Sonuç	34
7.Özet	35
8.Kaynaklar	36-39

GİRİŞ

Epileptik nöbet, beyindeki bir grup nöronun, anormal ve aşırı deşarjının sonucunda ortaya çıktığı varsayılan bir klinik belirtidir. Nöbetlerden özellikle kortikal nöronlar sorumludur. Glial hücreler ve beyaz maddedeki aksonlar da nöbet aktivitesinden etkilenirler ama nöbetleri başlatamazlar. Epilepsinin mekanizmasında hücre gövdeleri, iyon kanalları ve reseptörler gibi membran yapıları ile eksitator ve inhibitör sinapslar rol oynar (1).

Epileptik aktivitenin açıklanmasında birbirinden belirgin olarak farklı iki mekanizmadan söz edilmektedir. Fokal nöbetler ile primer veya sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde paroksizmal depolarizasyon kayması (paroxysmal depolarization shifts=PDS) ve sinir hücrelerinde uzayan bir depolarizasyon hali söz konusudur, bu da nöronal ateşleme hızının ileri derecede artışına yol açar. EEG bulgusu 3 Hz jeneralize diken-dalga olan idyopatik jeneralize epilepsilerde ise membran potansiyelinde büyük bir PDS olmaksızın, nöron grupları hipersenkronizasyon içinde davranırlar. Senkronizasyon aslında, EEG'deki normal alfa ritminin ortaya çıkmasını açıklayan durumdur. Bu birbirinden farklı mekanizmaların sonucu olarak, hipersenkroni durumunda, tedavi amacıyla fokal epileptiform aktiviteye etkili olan fenitoin, karbamazepin ve barbitüratlar değil, etosüksimid gibi değişik antikonvülzanlar kullanılmaktadır. Absans nöbetlerinde nöronların deşarjında yalnızca ılımlı bir artış vardır, buradaki sorumlu mekanizma hiperaktiviteden çok nöronal hipersenkronidir (2).

Epilepsinin mekanizmasını anlamak amacıyla geliştirilmiş olan hayvan modellerinin hiçbiri henüz ideal değildir. Varolan modeller belirli nöbet tiplerini açıklayabilmekle birlikte tüm nöbet tiplerini açıklayabilen tek bir model yoktur.

Jeneralize epilepsilerin araştırılması için değişik modeller oluşturulmuştur. 1938'de Merrit ve Putnam maksimal elektroşok (MES) yöntemini geliştirmiştir. Bu modelde fare ya da kobaylara, kulağa ya da göze yerleştirilen elektrodlarla AC akım verilir. Arka ayakta ortaya çıkan tonik ekstensiyonun derecesi kaydedilir. MES modeli tonik-klonik ve parsiyel nöbetlere karşı bir ilacın etkili olup olmadığını sınamada kullanılır. Fenitoin, MES nöbetlerini bloke eder. Absans nöbetlerine etkili olan etosüksimid MES nöbetlerini bloke etmez.

İdyopatik jeneralize epilepsiler, tonik-klonik nöbetler, miyoklonik nöbetler ve absans nöbetleri ile karakterizedir. EEG bulgusunu bilateral senkron diken-yavaş dalga deşarjları oluşturur. İdyopatik jeneralize epilepsilerdeki nöbetlerde, anormal aktivitenin başlangıcının kortikal mı yoksa subkortikal mı olduğu ve fokal hipotezin geçerliliği ile ilgili tartışmalar sürmektedir. 1947 yılında yapılan deneysel çalışmalarda talamustaki nukleusların uyarımı ile korteksten 3 Hz frekanslı jeneralize deşarj elde edilmesinden sonra, absansların kaynağının beyin sapından talamus yoluyla kortekse projekte edilen deşarjlar olduğu varsayımı öne sürülmüştür(1). Daha sonraki tarihlerde kedide jeneralize penisilin modeli (Prince, Farrell 1969) geliştirilmiş(3) ve 1979'da Gloor, jeneralize diken-yavaş dalga aktivitesinin ortaya çıkması için hem kortikal hem de subkortikal yapıların gerekliliğini vurgulamıştır. Penisilin sistematik olarak uygulanması ile diken-yavaş dalga aktivitesi ortaya çıkar, fakat talamusa lokal uygulanmasından bu bulgu elde edilemez ve talamusun inaktivasyonu kortikal deşarjların gelişimini engeller. Farelerde derin elektrodlarla yapılan çalışmalar diken-dalga aktivitesinin ya korteks ve talamusta eşzamanlı olarak veya talamusun relay ve retiküler nukleuslarında ilk önce görüldüğünü göstermiştir. İnsanlarda pozitron emisyon tomografi (PET) ile yapılan çalışmalarda absans nöbetleri sırasında bölgesel serebral kan akımı incelenmiş ve bu tip nöbetlerin patofizyolojisinde talamusun temel bir rolü olduğu belirlenmiştir.

Epileptik nöbetleri nörokimyasal temelde açıklamak için en basit yaklaşım, beyindeki eksitator süreçlerin göreceli olarak inhibitör süreçlere üstünlüğüdür. Beyinde, eksitasyonu eksitator postsinaptik potansiyel (EPSP), inhibisyonu ise inhibitör postsinaptik potansiyel (IPSP) temsil eder. Nöronal eksitasyon sisteminde rolü olduğu bilinen 100'den fazla nörotransmitter ve nöromodülatör vardır. Bunlar arasında bir aminoasit olan glutamat en önemli eksitator nörotransmitter, GABA ise en önemli inhibitör nörotransmitterdir.

İdyopatik jeneralize epilepsili hastalardaki absans nöbetlerinin doğmasında yaygın kortikal hipereksitabilitenin ve primer talamik anormalliğin önem derecesi ve uyarılma sırası ile nörokimyasal temeli halen belirsiz olmakla birlikte hem kortikal, hem de subkortikal yapıların ve bunlar arasındaki anormal bir osilasyonun bu nöbetlerin ortaya çıkmasında gerekli olduğu bilinmektedir.

Parsiyel (fokal) epilepsi modelleri, rodent, kedi ve maymunların beyinlerine irritan ya da konvülzan maddelerin uygulanması ile elde edilmektedir. Alüminyum, demir, tungsten ve kobalt ile bu modeller yaratılabilmektedir. Metalin uygulanmasından sonra bazen akut olarak bir nöbet ortaya çıkabilmekte ve bir odak oluşuncaya dek latent bir dönem geçmektedir. Bu latent periyodun mekanizması çok iyi bilinmemektedir. Latent dönemden sonra verilen ilaca ve hayvanın türüne göre değişen sürelerde spontan fokal nöbetler ortaya çıkmaktadır.

Kompleks parsiyel nöbetler için en iyi model, amigdala ve hipokampus gibi mesial temporal yapıların kullanılmasıyla elde edilmektedir. Bunun için hipokampusa bir nörotoksin olan kainik asit injekte edilmesi ya da kindling modeli kullanılır. Kindling modelinde sıklıkla amigdalaya bir uyarım elektrodu yerleştirilerek her gün düzenli kısa uyarımlar verilir. Birkaç gün ya da hafta sonra davranış değişikliklerinin eşlik ettiği epileptiform deşarjlar ortaya çıkar. Bu noktada deney hayvanı "kindled" olmuştur (1).

İdyopatik jeneralize epilepsilerde, semptomatik parsiyel epilepsilerde, kriptojenik parsiyel epilepside ve progresif miyoklonus epilepsisinde kortikal hipereksitabiliteyi ya da epileptik odağın hipereksitabilitesini değerlendirmek amacıyla transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) yöntemiyle bir çok çalışma yapılmıştır. (4, 5, 6, 7, 8, 9)

Manyetik ya da elektriksel transkranyal stimülasyon, kortikal motor nöronal yolları aktive eder, bu aktivasyonun sonucunda spinal motor nöronlara ulaşan bir uyarım ile yüzeysel elektrodlarla kolayca kaydedilebilen bir birleşik kas aksiyon potansiyeli (BKAP) doğar. Motor Uyarılmış Potansiyeller (Motor Evoked Potential = MEP) terimi kasta ortaya çıkarılan potansiyelleri tanımlamak için kullanılmıştır. Bir periferik sinirin uyarılması ve bir BKAP'nin kayıtlanması MEP' in bir formu olarak söylenir fakat MEP ile asıl anlaşılan, santral sinir sisteminde motor yapıların uyarılmasından sonra kaslardan potansiyellerin kayıtlanmasıdır. Böylece MEP spinal kord ya da serebral hemisferlerin elektrik ya da manyetik olarak uyarılmasıyla ortaya çıkarılabilir. Ortaya çıkan kas yanıtı, milivolt ile ölçülebilen yüksek bir amplitüde sahiptir ve potansiyelin averajlanması gerekmez.

MEP kayıtlaması sırasında, üzerinde fikir birliğine varılmış bir standart olmamakla birlikte, aynı koşullarda genellikle 3 ya da daha fazla potansiyel kaydedilir ve bunlardan en uygun olanı (en kısa latanslı veya en büyük amplitüdlü olanı) kabul edilir. **Latans** ölçümünde, potasiyelin temel çizgiden saptığı ilk nokta başlangıç noktası olarak kabul edilir. **Amplitüd** ölçümünde ise tek bir standart olmayıp, farklı laboratuvarlarda temel çizgi ile negatif tepe noktası (**base-to-peak**) veya negatif tepe noktası ile pozitif tepe noktası (**peak-to-peak**) arası kullanılır. İstemli kasi sırasında kortikal uyarımı takiben ortaya çıkan ve genellikle rebound bir EMG aktivitesi ile sonlanan, EMG aktivitesi yönünden sessiz bir dönem, **Kortikal Uyarım Sessiz Periyod** olarak adlandırılır. Sessiz periyodun süresi milisaniye olarak ölçülerek analizde kullanılabilir. Tüm motor ileti zamanı, korteksten kasa dek olan iletiyi gösterir. Bu süre, santral ileti zamanı (central conduction time=CCT) ve periferik ileti zamanı (peripheral conduction time = PCT) olarak ikiye ayrılabilir. Deney hayvanlarında motor korteksin yüzeyine uygulanan tek bir uyarım, çoklu inen dalgalar oluşturur ve bu dalgalar bulbusdaki piramidlerden veya medulla spinalisteki karşı-yan piramidal traktustan kaydedilebilir. Uyarımdan sonra ilk görülen yanıt D dalgalarıdır (direct wave) ve araya herhangi bir sinapsın girmesine izin vermeyecek kadar kısa latanslıdırlar. Bu dalgalar, korteksin ablasyonundan sonra subkortikal ak maddenin direkt stimülasyonu ile de oluşturulabilir. D dalgalarının hızlı ileten kortikal motor hücrelerin aksonlarının proksimal segmentlerinin doğrudan uyarılmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Sonra gelen I dalgalarının (indirect wave) kortikal motor hücrelere presinaptik olarak bağlı kortikal elementlerin eksitasyonundan kaynaklandığı düşünülmüştür. Piramidal yolun daha alt bölümlerinde D dalgaları ve I dalgaları birbirinden ayrı seyretmez, her iki dalga da aynı hızlı ileten inen yolları kullanır (10).

TMS ile verilen uyarımın ne kadar derine gidebildiği bilinmemektedir. Elektriksel ve manyetik olarak yapılan MEP çalışmalarında başlangıç latansının karşılaştırılmasından elde edilen sonuçlar, en azından en düşük yoğunlukta verilen TMS uyarımlarında, ak maddenin etkilenmeyebileceğini düşündürmektedir. O halde, transkranyal elektriksel uyarım, D ve I dalgalarını içeren bir ateşlenmeyi tetiklerken, TMS yalnızca I dalgalarını indüklemektedir.

İnen eksitator inputlar spinal alfa motor nörona olasılıkla monosinaptik bir yoldan ulaşır. Bu inputlar, birikerek güçlenen ve motor nöronun ateşlenmesine neden olan bir dizi eksitator postsinaptik potansiyel yaratır (11).

Manyetik alan uyarımı ile MEP elde edilmesi giderek yaygınlaşmış ve elektrik uyarımının kullanımı sınırlanmıştır. Bunun en önemli nedeni elektrik uyarımının ağrılı manyetik uyarımın ise ağrısız olmasıdır. Çünkü manyetik uyarım kolaylıkla beden yapılarına penetre olur ve yarattığı alan derinlemesinedir, yüzeyde geniş elektrik alanı yaratmadığından kas kasılmasına neden olmaz. Manyetik uyarımın diğer avantajları; elektrik uyarım tekniğinde yüzey elektrotlarının dikkatli yerleştirilmesi gerekirken manyetik uyarımda halkanın vücuda değmesinin bile gerekmemesi nedeniyle hızla ve kolaylıkla kullanılan noninvaziv bir yöntem olması ; daha az stimulus artefaktı meydana getirmesi, manyetik alanın yüksek dirençli yapılardan geçmedeki yeteneğinden dolayı manyetik alanda azalma olmaksızın tüm vücut yapılarına penetre olabilmesi ve böylece kemik tabakaları altındaki bölgelerinde uyarılmasını sağlayabilmesidir. Bununla birlikte spinal kordun direkt olarak uyarılmasında elektrik uyarım kadar başarılı değildir (9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19).

Bu avantajların yanında manyetik uyarımın bazı dezavantajları da vardır; gerçek uyarım yeri tam olarak belli değildir, ilk uyarım yerinin odaklanması çok zordur, elektrik uyarım aygıtlarına göre daha pahalıdır ve manyetik stimulatorler daha hacimli ve ağırdır (25 kg), manyetik uyarım frekansı 3/sn den daha azdır, bu oran arttırılabilir fakat bu durumda halka ısınmakta ve soğutulması gerekmektedir (16,17,18).

Korteksten inen düşük şiddetli motor impulslar, omurilik ön boynuzunda küçük motor nöronları uyarırlar. Korteksten inen uyarımın şiddeti arttıkça, yani beyin daha güçlü bir kasılma emri verince, ön boynuzdaki daha büyük nöronlar eksitasyona katılır. Bu, Henneman'ın büyüklük ilkesi olarak anılır. Periferik sinirde küçük motor nöronların aksonları, küçük çaplıdır ve daha ince miyelinlidir. Bunlar, büyük çaplı ve daha kalın miyelinli olan büyük motor nöronlara göre elektriksel uyarımı daha yavaş iletirler. Korteksten inen motor emir sonucu omurilikteki ön boynuz hücrelerinin ateşlenmelerinin doğal sıralanması, TMS için de aynı şekilde geçerlidir.

Buna dayanarak, düşük şiddette TMS uyarımı sonucunda, güçlü bir TMS uyarımına göre daha küçük amplitüdlü ve daha geç latanslı bir MEP yanıtı beklenir.

Manyetik uyarım, bir akım oluşturarak, sinir hücrelerini aynı elektriksel uyarım gibi uyarır. Halkadaki (coil) akımın yönü ile MEP yanıtlarının büyüklüğü arasındaki korelasyondan yola çıkarak kortikal motor nöronlarda bir uyarı oluşturma en etkili yolunun arkadan öne doğru indüklenen bir akım olduğu anlaşılmıştır.

İstirahat halindeki kasa verilen aynı şiddetteki ardışık uyarılarla MEP'in amplitüd ve latansı zaman içinde değişiklik gösterir. Uyarı parametrelerinin optimal kontrolüyle de devam etmesinden dolayı bu değişiklik büyük olasılıkla sinir sisteminin kendisine ait henüz tanımlanmamış bazı mekanizmalara bağlıdır. Olasılıkla, bu değişiklik istirahat eşiğinin raslantısal bir dalgalanmasına bağlıdır. Aynı uyarım ile farklı iki istirahat halindeki kastan alınan MEP yanıtının amplitüdü de değişiklik gösterir. Aynı yoğunlukta uyarıyla elde edilen MEP'in amplitüd ve latansı hedef kasın istirahatte veya kası durumunda olmasına göre de değişir. Hedef kasın tonik olarak kasılmasıyla MEP latansı kısalır ve amplitüd artar, bu durum MEP'in fasilasyonu olarak bilinir. Fasilasyona katkıda bulunan kortikal mekanizmalar henüz net olarak açıklanamamıştır. İstemli kasılma tarafından yaratılan fasilasyon, kısmen kortikal seviyede daha hızlı ileten nöronların katılımı ile ve kısmen de spinal düzeyde motor nöron eşiğinin azaltılması ile açıklanabilir (20). Fasilasyon, MEP amplitüdünün patolojik olarak düşük olduğu durumlarda, yanıtın büyüklüğünü arttırmak için klinik çalışmalarda kullanılabilir. Kortikal eksitasyon eşiğinin anormal olarak yüksek olduğu bazı patolojik durumlarda MEP yanıtları ancak hedef kaslar kasılı durumdayken elde edilebilir.

Santral motor uyarı elde etmek için manyetik uyarım yöntemini kullanmanın anlamlı herhangi bir risk oluşturduğuna ilişkin bir kanıt yoktur. Bugüne dek yapılan çalışmalarda manyetik uyarım EEG kayıtlamalarında herhangi bir değişikliğe neden olmamıştır. Benzer şekilde SPECT çalışmasında bölgesel kan akımında, serum prolaktin düzeyi ve kognitif çalışmalarda değişiklik görülmemiştir.

Deneyisel çalışmalar sırasında tavşanlarda koklea harabiyeti ve fonksiyonel işitme anormallikleri bildirilmişse de gönüllülerde yapılan çalışmalarda odyogramlarda anormallik bulunmamıştır (11).

Kortekste iskemik lezyonu olan hastalarda ve multipl sklerozlularda TMS sırasında veya hemen sonrasında fokal nöbetlerin oluştuğuna dair az sayıda yayın vardır (21, 22).

Beynin tekrarlayıcı uyarımları sonucu epileptojenik bir odak yaratılması durumu olan kindling fenomeninin TMS ile ortaya çıkarılabileceği düşünülmüştür, oysa hayvan çalışmaları 3 Hz ya da daha düşük frekanslı uyarımların kindlinge neden olmada yetersiz kalacağını göstermiştir (16, 17, 21). TMS’de kullanılan uyarımın yoğunluğu ve paterni (tek uyarım, bir çok saniye arayla, tek bir dizide sınırlı sayıda uyarım gibi) deney hayvanlarında kindling için gerekli olan parametrelerden tümüyle farklıdır. Birçok araştırmacı kendilerini binlerce kez uyarmışlar, birçok hasta da ciddi bir yan etki ortaya çıkmadan yüzlerce kez uyarılabilmıştır. Epileptik hastalarda istenmeyen bir etki, nöbetlerde sıklaşma ya da nöbeti başlatma gibi bir durum görülmeksizin uyarım yapılabilmektedir; BKAP’leri absans nöbetleri sırasında değişmemiş, çoklu diken deşarjları sırasında zayıflamış ya da kaybolmuştur. Bununla beraber, bilinen epileptik odağı olan hastalara verilen çok sayıda uyarım nöbetleri başlatmıştır. Tekrarlayıcı uyarım yöntemi ile uyarımın yoğunluğu ve sayısına bağlı olarak sağlıklı kişilerde fokal nöbet ortaya çıkarma riski vardır. Elektriksel beyin uyarımı yıllardan beri nöroşirurjide herhangi bir yan etki olmaksızın kullanılmıştır. Nöbet oluşturmak için bilinçli olarak belirli bir yoğunluk, süre ve paternde verilen kortikal uyarımla elde edilen elektrokonvülsif tedavi (EKT) de nadiren epilepsiyi başlatır ya da önceden varolan epilepsiyi kötüleştirir (11).

TMS çok nadir durumlarda epileptik nöbete neden olsa da bu durum TMS için kesin bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır. TMS uygulaması ile hiçbir yan etki oluşmadığını bildiren yayınlar olmasına karşın (7, 13, 23, 24), yan etki bildirenler de olmuştur. Hastalar ve kontrol gruplarında nadiren hafif sersemlik ve kısa süreli baş ağrısı yakınmaları belirtilmiştir, bunun da çok büyük olasılıkla uygulama sırasında baş ve boyun hareketsizliğine bağlı olduğu düşünülmüştür (6,17,25). Bir çalışmada 300 mikrosaniye den daha uzun uyarım süresi ile, retinaya akımın yayılmasına bağlanan ışık çakmaları şeklinde görsel halüsinasyonlar bildirilmiştir (17). Diğer bir çalışmada tekrarlayıcı TMS sırasında bir hastada EEG elektrodu altında deri irritasyonu gelişmiştir (25).

Uzamiş uyarımın intra ve ekstrasellüler boşluklar arasında potasyum ve kalsiyumun devamlı yer değiştirmesine yol açarak beyin homeostazisinde belirgin bozukluk yaptığını ve beraberinde nöronal hasar oluşturduğunu gösteren bir çalışma da vardır (19). Tekrarlayıcı TMS uygulanan çalışmaların çoğunda hayvanların beyinlerinde hiçbir patolojik değişiklik gösterilmediği belirtilirken bir yayında (Matsumiya ve ark.1989) TMS'den sonra farelerde çeşitli kortikal tabakalarda vaküolar lezyonlar tanımlanmıştır fakat diğerlerinde gösterilemediği için bu nokta tartışmalı kalmıştır (15). TMS'nin uyarıcı etkisinden ayrı olarak düşük frekanslı uygulanmasında baskılayıcı etkiye de sahip olduğu ve bu etkisinden epilepsi ve myoklonus gibi nöronal hipereksitabilitenin olduğu hastalıklarda tedavi edici amaçla yararlanılabileceğini bildiren yayınlar da vardır (26).

Kortikal uyarım yapmaktan sakınılması gereken gruplar anevrizma klibi takılmış hastalar, kalbinde pacemaker bulunanlar, küçük çocuklar ve epileptik hastalar olarak bildirilmiştir. (17, 18). 1996 yılında Wasserman ve ark. Bu güvenlik kriterlerinin tekrar gözden geçirilmesi gerekliliğini vurgulamışlardır (11).

FDA (Food and Drug Administration) 1994 yılında TMS'nin anlamlı risk taşımayan bir aygıt olduğunu onaylamıştır (11).

Manyetik uyarıcı, bir kapasitör deşarj sistemidir ve kafa derisi üzerine veya çok yakınına yerleştirilen çapı 9 cm olan düz bir sarmal halka şeklindedir. Depo kapasitörlerden güçlü bir elektrik akımı (maksimum çıkışı 5000 amper) devre anahtarları aracılığıyla halka boyunca ilerler. Halkadaki elektriksel akış halkada bulunan sarmallara dikey olarak yöncelen bir manyetik alan meydana getirir. Bu manyetik alan, dokuda manyetik alana dik olarak yönelmiş bir akım yani halkadaki primer akıma paralel bir akım oluşturur. 2 teslaya yaklaşan manyetik alan 150 mikrosaniye civarında bir tepe noktasına sahiptir, azalmadan kafa derisi ve kafatasından geçer, beyinde uyarılan akımları oluşturur. Elektrik akımı akışları depolarizasyona neden olur ve bu depolarizasyon kortikospinal yollarda inen aksiyon potansiyellerini başlatır (12, 13, 15).

Epileptik hastalarda TMS, konuşma fonksiyonunun lokalizasyonu ve lateralizasyonu, değişik epileptik sendromlarda kortikal TMS eşiklerinin belirlenmesi, kortikal TMS eşiği üzerine antikonvülzan tedavinin etkileri ve nöbet odağının lokalizasyonu için kullanılmıştır.

Bir ya da birkaç saniye aralıkla verilen tek vurulu TMS uyarımı normal kişilerde hiçbir zaman nöbet ortaya çıkarmamış, epileptik hastalarda ise genellikle klinik olarak nöbeti uyarmamıştır

Tassinari ve ark.nın 58 parsiyel ve jeneralize epilepsili hastada yaptığı çalışmada belirgin nöbet ortaya çıkmamış, 1 hastada uyarımı takip eden 20.saniyede nöbet gözlenmiş ancak bu hastanın TMS öncesi de günlük nöbet sıklığı fazla olduğundan ortaya çıkan nöbetin spontan mı, TMS ile ilişkili mi olduğu konusu şüpheli kalmıştır (27).

Classen ve ark. tek uyarı ile spontan nöbetlere benzeyen fokal nöbetler gördüklerini bildirmişlerdir (28).

Hufnagel ve ark. TMS ile epileptik odağın aktivasyonunu test etmek amacıyla medikal tedaviye dirençli kompleks parsiyel nöbetleri olan 13 hastaya cerrahi öncesi TMS uygulamışlardır. TMS öncesinde antiepileptik ilaçların dozunu azaltmışlar ve 13 hastanın 12'sinde epileptik odağı aktive edebilmişlerdir. Sonuçta cerrahi öncesi değerlendirmede, primer epileptik odağın lokalizasyonunda TMS'nin yardımcı bir araç olabileceğini bildirmişlerdir (9). Aynı çalışmacılar diğer bir yayınlarında temporal lob epilepsisi olan 6 hastanın birinde tek uyarım ile nöbet ortaya çıkarmışlar ve cerrahi öncesi değerlendirmede, primer epileptik odağın lateralizasyonunda TMS'nin yardımcı olmadığı sonucuna varmışlardır (29).

Hufnagel ve Elger medikal tedaviye dirençli epilepsisi olan 48 hastada epileptik odağın lokalizasyonunu yapabilmek amacıyla TMS yapmışlardır ve TMS'nin cerrahi öncesinde epileptik odağın lokalizasyonunda tamamlayıcı bilgi sağladığını ancak nöbet indükleyebilme kapasitesinin düşük olması nedeniyle pratikteki kullanımının sınırlı olacağını bildirmişlerdir (30). Hufnagel ve Elger daha sonra 140 epileptik hasta ile yaptıkları çalışmada, TMS'nin nöbet indükleme olasılığının %5'den daha düşük olduğunu ve bu olasılığın beş durumda yükselebileceğini öne sürmüşlerdir. Bunlar: kullanılan antikonvülzan ilaçların terapötik düzeyin altında olması, TMS uygulaması öncesinde sürekli epileptiform aktivitenin olması, sık geçirilen temporal lob kaynaklı spontan kompleks parsiyel nöbetler, TMS uygulaması dönemine yakın zamanlarda artmış olan nöbetler ve tam epileptik odağın üzerinden uyarım yapılmasıdır.

Aynı alışmacılar subdural elektrodlar kullanarak epileptik odak bölgesinde TMS monitorizasyonu yapmışlar ve TMS'nin eksitator etkili, inhibitör etkili ya da etkisiz olabileceğini bulmuşlar, böylece bu hasta grubunda güvenilir bir uygulama olmadığı sonucuna varmışlardır (11).

Saniyede 5-30 uyarımlı (repetitif) TMS normal kişilerde nöbet yaratabilir.

Pascual-Leone ve ark. 9 normal kişide tekrarlayıcı TMS'nin güvenilirliğini çalışmışlar ve bir kişide risk faktörlerinin olmamasına karşın, parsiyel, sekonder jeneralize nöbet ortaya çıkarımlar, bunun uyarımın yoğunluğu ve frekansı ile ilgili olduğunu göstermişlerdir. Bu sonuçlara göre, normal kişilerde bile, motor korteks epileptiform aktivite üretebilecek ve nadiren de klinik olarak nöbet yaratacak biçimde uyarılabilir. Bu durum, nöbet geçirmemiş bazı kişilerde oksipital kortekste fotoparoksizmal yanıtın uyarılabilmesine benzer (31).

Dhuna ve ark. (1991) epilepsi cerrahisi için değerlendirdikleri 8 hastada tekrarlayıcı TMS'nin etkilerini incelemişler, TMS'nin spesifik olarak epileptik odağı aktive etmediği sonucuna varmışlardır (25).

Schuler ve ark. TMS'nin epileptojenik odağı uyarmada hiperventilasyondan daha etkili olmadığını bulmuşlardır (32).

Hufnagel ve ark. ile Reutens ve ark. epileptik hastaların TMS ile motor korteks uyarılma eşiklerinin daha düşük olduğunu ve antiepileptik ilaç aldıklarında bu durumun tersine döndüğünü yani kortikal uyarılma eşiğinin normalin üzerine çıktığını bildirmişlerdir (4, 33).

AMAÇ

Kortikal hipereksitabilitenin TMS ile belirlenebilmesi ve bu hipereksitabilitenin antiepileptik ilaçlarla (AEİ) baskılanabilmesi bilgisinden yola çıkarak, bu çalışmada, yeterli dozda ve etkin kan düzeyinde AEİ kullanmasına rağmen nöbetleri kontrol edilemeyen hastalarda kortikal hipereksitabilitenin devam edip etmediğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Böylece antiepileptik tedaviye direnli olan epileptik hastalarla kortikal hipereksitabilitenin ilaca rağmen sürdüğü TMS ile gösterilebilirse, aynı ilaca doz artırarak devam etmek yerine, diğer bir ilacın kullanılması kararı daha erken verilerek zaman kazanılabileceğini düşündük. Başka bir deyişle, AEİ'lerin etkinliğini belirleyebilmede TMS'nin kullanılabilirliğini sınamayı amaçladık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Şubat 1998-Temmuz 1998 tarihleri arasında Bakırköy Ruh ve Sinir Hastalıkları Hastanesi epilepsi polikliniğinde izlenmekte olan ve epilepsi tanısı almış 25 hasta (16K, 9E, yaş aralığı 11-42, ort. 23.20 ± 9.45 , **çalışma grubu**), ve öyküsünde epileptik nöbet ve/veya başka herhangi bir nörolojik hastalık tanımlamayan ve nörolojik muayenesinde patolojik bulgu saptanmayan 14 normal kişi (9K, 5E, yaş aralığı 22-38, ort. 27.79 ± 5.01 , **kontrol grubu**) alınmıştır (Tablo1).

Tablo1: Çalışmaya alınan gruplardaki hasta dağılımı

	Toplam	K	E	Yaş (Ort.)
Çalışma grubu	25	16	9	11-42 (23.20 ± 9.45)
Kontrol grubu	14	9	5	22-38 (27.79 ± 5.01)

Herhangi bir AEİ başlanmadan önceki nöbet sayısı, bir AEİ başlandıktan sonraki en az 3 ay içinde %50 oranında veya daha fazla azalmış olan hastaların nöbetleri **kontrol altına alınmış** kabul edilirken, tedavi öncesi nöbet sayısı tedavi başladıktan sonra en az 3 ay içinde %50 den daha az oranda azalmış veya nöbet sayısı değişmemiş/artmış olan hastaların nöbetlerinin **kontrol altına alınamamış** olduğu kabul edildi.

Çalışma grubundaki 10 hasta (7K, 3E, yaş aralığı 11-28, ort. 18.50 ± 6.85) devam eden nöbetleri nedeniyle bir epilepsi polikliniğine ilk kez başvurmaktaydılar ve daha önce antiepileptik tedavi kullanmamışlardı (**tedavisiz-nöbetleri kontrolsüz grup** = **[T-N+] grubu**). Çalışma grubundaki diğer 6 hastanın (4K, 2E, yaş aralığı 18-36, ort. 28.33 ± 7.66) uzun süredir AEİ kullanmakta olmalarına karşın nöbetleri kontrol altına alınamamıştı (**tedavili-nöbetleri kontrolsüz grup** = **[T+N+] grubu**). Çalışma grubundaki son 9 hasta (5K, 4E, yaş aralığı 14-42, ort. 25 ± 11.29) uzun süredir AEİ kullanmaktaydı ve nöbetleri kontrol altındaydı (**tedavili-nöbetleri kontrollü grup** = **[T+N-] grubu**) (Tablo2).

Çalışmaya alınan hastaların dökümü

İsim	Yaş	Nöbet tipi	Tedavi	El dmnslı	Grubu
E.K	23	Absans	-	Sağ	Tedavisiz
M.G	16	Myoklonik	-	Sağ	Tedavisiz
S.S	28	JTKN	-	Sağ	Tedavisiz
Y.T	13	JTKN	-	Sağ	Tedavisiz
S.K	12	Absans	-	Sol	Tedavisiz
M.N	17	JTKN	-	Sağ	Tedavisiz
F.S	25	JTN	-	Sağ	Tedavisiz
A.E	11	KPN	-	Sağ	Tedavisiz
H.Y	28	Absans + JTKN	-	Sağ	Tedavisiz
S.Ö	12	Absans + JTKN	-	Sağ	Tedavisiz
E.K	34	KPN + BPN	Karbamazepin	Sol	Kontrolsüz
S.Y	36	JTKN	Karbamazepin	Sağ	Kontrolsüz
H.K	18	JTKN + KPN	Karbamazepin	Sağ	Kontrolsüz
A.Y	34	JTKN + BPN	Karbamazepin	Sağ	Kontrolsüz
M.S	25	JTKN + KPN	Karbmz + Fenobarb	Sağ	Kontrolsüz
T.B	22	JTKN + BPN	Fenitoin + Fenobarb	Sağ	Kontrolsüz
Z.G	22	SJTKN + KPN	Karbamazepin	Sağ	Kontrollü
E.K	16	Absans	Valproik asit	Sağ	Kontrollü
Ü.K	37	JTKN + BPN	Karbamazepin	Sağ	Kontrollü
K.Ö	17	JTKN + KPN + BPN	Karbamazepin	Sağ	Kontrollü
Y.A	17	KPN + SJTKN	Karbamazepin	Sağ	Kontrollü
N.Ç	21	KPN + BPN	Valproik asit	Sağ	Kontrollü
M.A.E	14	BPN	Valproik asit	Sağ	Kontrollü
Y.K	42	KPN	Karbmz + Lamtrgn	Sağ	Kontrollü
N.B	40	JTKN + KPN + BPN	Karbmz + Klonzpm	Sağ	Kontrollü

- El dmnslı= El dominansı
- Karbmz= Karbamazepin
- Fenobarb= Fenobarbital
- Lamtrgn= Lamotrigine
- Klonzpm= Klonazepam

Tablo2:Çalışma grubu alt gruplarındaki hasta dağılımı

	Toplam	Kadın	Erkek	Yaş aralığı (ort.)
[T-N+]	10	7	3	11-28 (18,50±6,85)
[T+N+]	6	4	2	18-36 (28,33±7,66)
[T+N-]	9	5	4	14-42 (25,00±11,29)

- [T-N+]: Tedavisiz grup
- [T+N+]: Tedavili-nöbetleri kontrolsüz grup
- [T+N-]: Tedavili-nöbetleri kontrollü grup

[T-N+] grubunda nöbetlerin tipleri, 2 hastada absans, 1 hastada kompleks parsiyel nöbet (KPN), 3 hastada jeneralize tonik-klonik nöbet (JTKN), 1 hastada myoklonik, 1 hastada jeneralize tonik nöbet (JTN), 2 hastada absans + JTKN idi.

[T+N+] grubunda nöbet tipleri, 1 hastada JTKN, 1 hastada KPN + basit parsiyel nöbet (BPN), 2 hastada KPN + JTKN, 2 hastada BPN + JTKN idi.

[T+N-] grubunda nöbet tipleri, 1 hastada absans, 1 hastada KPN, 1 hastada BPN, 1 hastada KPN + BPN, 1 hastada BPN + JTKN, 2 hastada KPN + sekonder JTKN (SJTKN), 2 hastada BPN + KPN + JTKN şeklindeydi (Tablo3).

Tablo3: Hasta alt gruplarında nöbet tiplerinin dağılımı.

	Absans	KPN	BPN	JTKN	Myoklonik	JTN	Absans+ JTKN	KPN+ BPN	KPN+ JTKN	BPN+ JTKN	KPN+ SJTKN	BPN+KPN+ JTKN
[T-N+]	2	1		3	1	1	2					
[T+N+]				1				1	2	2		
[T+N-]	1	1	1					1		1	2	2

[T+N+] grubunda 4 hasta karbamazepin tedavisi, 1 hasta karbamazepin+fenobarbital, 1 hasta fenitoin+fenobarbital tedavisi kullanmaktaydı.

[T+N-] grubunda 4 hasta karbamazepin, 3 hasta valproik asit, 1 hasta karbamazepin+lamotrigine, 1 hasta da karbamazepin+klonazepam tedavisi kullanmaktaydı (Tablo 4).

Tablo4: Tedavili hastalarda kullanılan ilaçların dağılımı

	Karbamazepin	Valproat	Karbamazepin +Fenobarbital	Fenitoin+ Fenobarbital	Karbamazepin +Lamotrigine	Karbamazepin +Klonazepam
[T+N+]	4		1	1		
[T+N-]	4	3			1	1

Tedavi alan hastalarda plazma antiepileptik ilaç düzeyleri manyetik stimülasyon öncesinde ölçüldü. Düzeyler tüm hastalarda terapötik sınırlar içindeydi.

Çalışma grubundaki 25 hastanın daha önceki poliklinik izlemleri sırasında veya ilk başvuruları sırasında 14'üne kranial MR, 5'ine kranial BT yaptırılmıştı. Kranial MR yapılan 14 hastanın 9'unda bu inceleme normal bulunmuşken 5'inde patolojik MR bulguları, kranial BT yapılan 5 hastanın 4 ünde BT normalken 1'inde patolojik BT bulgusu tespit edildi. Bu patolojik MR ve BT bulguları ve bunların çalışma alt gruplarındaki dağılımı Tablo 5 de gösterilmiştir.

Tablo5:Tespit edilen patolojik MR ve BT bulguları

	Lezyon adı (hasta sayısı)
[T-N+]	• Yok (0)
[T+N+]	• Sağ mesial temporal skleroz (1)
[T+N-]	• Sağ mesial temporal skleroz (2) • Sağ kaudat nukleus superiorunda 0,5 cm sekel iskemik lezyon (1) • Bilateral parietookspitalde pakigri-polimikrogri, posterior periventriküler dismiyelinizasyon (1) • Sol parietalde fokal kortikal doku kaybı (1) (BT de)

TMS

Transkranial manyetik stimülasyon, bir manyetik stimulator ve dış çapı 9 cm olan bir halka kullanılarak Magstim 200 (Magstim Company Ltd, Dyfed UK) ile uygulandı. Halkanın maksimum outputu 1,5 tesla idi ve burada maksimum uyarı yoğunluğu %100 olarak tayin edildi.

Hemisferlerin her ikisi de, halkanın hem A yüzü (anticlockwise) hem de B yüzü (clockwise) uygulayıcıya dönük şekilde uyarıldı.

Ancak MEP eşiğinde hafif interhemisferik farklılığa ait kanıtların olması nedeniyle dominant elin karşı tarafındaki hemisferin uyarı eşikleri kriter alındı (34). El dominansı Edinburg El Tercih Testi uygulanarak tespit edildi (35).

Uyarılan hemisferin karşı tarafındaki abductor digiti minimiden (ADM) MEP leri kaydetmekte gümüş-gümüş klorid yüzey elektrotları kullanıldı. Kişinin kol ve elinde tam relaksasyon yüksek kazançlı (20-50µV/cm) real-time yüzey EMG aktivitesinin monitörlenmesi ile sağlandı. MEP bir elektromyografdan (Medelec Safir, Medelec Ltd, Surney UK) elde edildi Elektromyografin şerit geçişi 3Hz-5kHz ve kazancı her divizyon için 100µV idi.

Her MEP için, başlangıç latansı, base to peak ve peak to peak amplitüdü ölçüldü. Ayrıca uyarılan hemisferin karşısındaki el parmaklarında maksimum kası yaptırılarak silent periyotları ölçüldü.

Her kişi için, ilk olarak eşik uyarı şiddeti (output) ölçüldü. Eşik şiddeti, beş denemenin en az üçünde, en az 100µV amplitüdü bir MEP oluşturan uyarı şiddeti olarak tanımlandı. Eşik şiddetini saptamada uyarımlara, maksimum halka outputunun %30 unda başlandı ve %5 lik artışlarla arttırıldı. Her şiddette 5 uyarı kullanıldı.

İstatistikler için t testi, Mann-Whitney testi, ANOVA testi ve Tukey HSD testi kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta subgrupları ve kontrol grubundaki kişilerin sayıları, kadın, erkek dağılımları tablo 6 da gösterildi.

Tablo6:

	K	E	Toplam
Normaller	8	6	14
[T-N+]	7	3	10
[T+N+]	4	2	6
[T+N-]	5	4	9

İstatistiksel değerlendirmeler yapılırken eşik şiddetleri ve diğer parametrelerin hepsine dominant hemisfer dikkate alınmaksızın her iki hemisfer ve halkanın her iki yüzü için bakıldı, fakat hiçbirinde istatistiksel anlamlılık bulunmadığından sadece dominant hemisfer ve buna uygun halka yüzü (sol hemisfer için A yüzü, sağ hemisfer için B yüzü uygulayıcıya dönük) ile elde edilen değerlerin karşılaştırmaları verildi. İstatistiksel değerlendirmeler yapılırken $P < 0.05$ değerleri anlamlı olarak alındı.

Çalışmaya alınan grupların tanımlayıcı istatistikleri ve bakılan parametreler
tablo 7 de özetlendi.

Tablo7:

	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Deviasyon
1. Normal					
Yaş	14	22	38	27.79	5.01
Output	14	45	90	62.50	15.16
Latans	14	21.8	34.4	24.343	3.784
Amp.b-p	14	202	1064	546.96	307.72
Amp.p-p	14	234	1562	794.89	409.39
Ssz. per	14	74	207	127.74	45.51
Ssz..output	13	50	95	68.46	13.90
2. [T-N+]					
Yaş	10	11	28	18.50	6.85
Output	10	40	75	54.00	11.50
Latans	10	20.0	31.0	23.160	3.190
Amp.b-p	10	128	1340	517.00	403.24
Amp.p-p	10	162	1938	738.70	578.99
Ssz. per	10	87	305	181.70	70.35
Ssz..output	10	50	75	62.00	7.89
3. [T+N+]					
Yaş	6	18	36	28.33	7.66
Output	6	40	80	60.83	14.97
Latans	6	21.9	29.6	24.533	2.855
Amp.b-p	6	252	1540	803.67	600.96
Amp.p-p	6	416	2260	1284.33	902.87
Ssz. per	6	153	258	201.00	35.16
Ssz..output	6	50	80	70.83	12.81
4. [T+N-]					
Yaş	9	14	42	25.00	11.29
Output	9	40	95	63.33	20.31
Latans	9	20.0	25.8	22.789	1.626
Amp.b-p	8	223	979	591.38	273.27
Amp.p-p	8	293	1646	854.50	462.62
Ssz. per	9	77	257	154.11	56.56
Ssz..output	7	50	70	62.86	7.56

- Amp b-p:Amplitüd base to peak
- Amp p-p:Amplitüd peak to peak
- Ssz. per:Sessiz periyod
- Ssz. output:Sessiz periyod outputu

Çalışmanın amacına yönelik kullanılacak olan asıl parametre eşik şiddetleri olduğundan normallerde ve hasta alt gruplarındaki değerleri ayrı bir tablo halinde verilmiştir (tablo 8).

Tablo 8:

	Eşik şiddeti		
	Minimum	Maksimum	Ortalama
Normal	45	90	62.50±15.16
[T-N+]	40	75	54.00±11.50
[T+N+]	40	80	60.83±14.97
[T+N-]	40	95	63.33±20.31

Bu değerlere göre normallerle hasta grupları karşılaştırıldığında elde edilen sonuçlar şöyledir:

Normaller ve [T-N+] grubu (tedavisizler) arasında yapılan karşılaştırmalarda t testinde eşik şiddeti, latanslar, b-p ve p-p amplitüdler, silent periyot outputu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yokken, yaş ve silent periyot değerleri istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu . Mann-Whitney testinde ise silent periyotlar arasında da anlamlı fark yoktu (Tablo 9).

Tablo 9: Normaller ile [T-N+] grubunun ortalama değerlerinin t testi ve Mann-Whitney ile karşılaştırılması

	Normal grubu	[T-N+] grubu	P=(t test)	P=(M-W)
Yaş	27.79±5.01	18.50±6.85	0.001	
Output	62.50±15.16	54.00±11.50	0.150	0.192
Latans	24.34±3.784	23.160±3.190	0.430	0.192
Amp.b-p	546.96±307.72	517.00±403.24	0.838	0.709
Amp.p-p	794.89±409.39	738.70±578.99	0.956	0.585
Ssz. Per	127.74±45.51	181.70±70.35	0.032	0.096
Ssz. Output	68.46±13.90	62.00±7.89	0.204	0.343

- (M-W): Mann-Whitney

Normallerle [T+N+] grubu (kontrollsüzler) karşılaştırıldığında, t testinde ve Mann-Whitney testinde sessiz periyod değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmakla birlikte diğer parametrelerin hiç birinde istatistiksel anlamlılık yoktu (Tablo 10).

Tablo10: Normallerle [T+N+] grubunun ortalama değerlerinin t testi ve Mann-Whitney ile karşılaştırılması.

	Normal grubu	[T+N+] grubu	P=(t test)	P=(M-W)
Yaş	27.79±5.01	28.33±7.66	0.850	
Output	62.50±15.16	60.83±14.97	0.824	0.904
Latans	24.34±3.784	24.53±2.855	0.914	0.602
Amp.b-p	546.96±307.72	803.67±600.96	0.217	0.353
Amp.p-p	794.89±409.39	1284.33±902.87	0.106	0.444
Ssz. Per	127.74±45.51	201.00±35.16	0.003	0.005
Ssz. Output	68.46±13.90	70.83±12.81	0.728	0.579

Normallerle [T+N-] grubu (kontrollüler) karşılaştırıldığında ne t testinde ne de Mann-Whitney testinde parametrelerin hiç birinde istatistiksel anlamlılık bulunmadı (Tablo 11).

Tablo11: Normallerle [T+N-] grubunun ortalama değerlerinin t testi ve Mann-Whitney ile karşılaştırılması.

	Normal grubu	[T+N-] grubu	P=(t test)	P=(M-W)
Yaş	27.79±5.01	25.00±11.29	0.425	
Output	62.50±15.16	63.33±20.31	0.911	0.975
Latans	24.34±3.784	22.78±1.626	0.260	0.557
Amp.b-p	546.96±307.72	591.38±273.27	0.739	0.664
Amp.p-p	794.89±409.39	854.50±462.62	0.757	0.815
Ssz. Per	127.74±45.51	154.11±56.56	0.231	0.336
Ssz..output	68.46±13.90	62.86±7.56	0.339	0.438

Hasta subgrupları kendi aralarında karşılaştırıldığında elde edilen veriler şöyledi:

[T-N+] ve [T+N+] grupları arasında yapılan karşılaştırmalarda t testinde yalnızca yaşlar arasında anlamlılık varken Mann-Whitney testinde parametrelerin hiç birinde istatistiksel anlamlılık yoktu (Tablo 12).

Tablo12: [T-N+] ve [T+N+] gruplarının ortalama değerlerinin t testi ve Mann-Whitney ile karşılaştırılması

	[T-N+] grubu	[T+N+] grubu	P=(t test)	P=(M-W)
Yaş	18.50±6.85	28.33±7.66	0.019	
Output	54.00±11.50	60.83±14.97	0.320	0.428
Latans	23.160±3.190	24.533±2.855	0.402	0.220
Amp.b-p	517.00±403.24	803.67±600.96	0.270	0.428
Amp.p-p	738.70±578.99	1284.33±902.87	0.195	0.263
Ssz. Per	181.70±70.35	201.00±35.16	0.545	0.368
Ssz..output	62.00±7.89	70.83±12.81	0.107	0.147

İlaçsız ve kontrollüler arasında yapılan karşılaştırmalarda t test ve Mann-Whitney testinde değişkenlerin hiçbirisi arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı (Tablo 13).

Tablo13: [T-N+] ve [T+N-] gruplarının ortalama değerlerinin t testi ve Mann-Whitney ile karşılaştırılması

	[T-N+] grubu	[T+N-] grubu	P=(t test)	P=(M-W)
Yaş	18.50±6.85	25.00±11.29	0.143	
Output	54.00±11.50	63.33±20.31	0.228	0.356
Latans	23.160±3.190	22.789±1.626	0.758	0.604
Amp.b-p	517.00±403.24	591.38±273.27	0.662	0.315
Amp.p-p	738.70±578.99	854.50±462.62	0.782	0.573
Ssz. Per	181.70±70.35	154.11±56.56	0.363	0.497
Ssz..output	62.00±7.89	62.86±7.56	0.826	0.887

Kontrolsüz ve kontrollüler karşılaştırıldığında ne t test ne de Mann-Whitney testinde parametreler arasında istatistiksel anlamlılık yoktu (Tablo 14).

Tablo14: [T+N+] ve [T+N-] gruplarının ortalama değerlerinin t testi ve Mann-Whitney ile karşılaştırılması

	[T+N+] grubu	[T+N-] grubu	P=(t test)	P=(M-W)
Yaş	28.33±7.66	25.00±11.29	0.540	
Output	60.83±14.97	63.33±20.31	0.801	0.955
Latans	24.533±2.855	22.789±1.626	0.153	0.328
Amp.b-p	803.67±600.96	591.38±273.27	0.390	0.755
Amp.p-p	1284.33±902.87	854.50±462.62	0.266	0.573
Ssz. Per	201.00±35.16	154.11±56.56	0.095	0.088
Ssz..output	70.83±12.81	62.86±7.56	0.191	0.181

ANOVA testinde, parametrelerden yaş ve sessiz periyot anlamlı farklılık gösterirken diğerlerinde istatistiksel anlamlılık bulunmadı (Tablo 15).

Tablo15: ANOVA ile parametrelerin ortalama değerlerinin karşılaştırılması

	1.Normal grup	2.[T-N+] grubu	3.[T+N+] grubu	4.[T+N-] grubu	P=ANOVA	Tukey HSD
Yaş	27.79±5.01	18.50±6.85	28.33±7.66	25.00±11.29	0.029	1-2
Output	62.50±15.16	54.00±11.50	60.83±14.97	63.33±20.31	0.533	-
Latans	24.343±3.784	23.160±3.190	24.533±2.855	22.789±1.626	0.559	-
Amp.b-p	546.96±307.72	517.00±403.24	803.67±600.96	591.38±273.27	0.504	-
Amp.p-p	794.89±409.39	738.70±578.99	1284.33±902.87	854.50±462.62	0.310	-
Ssz. Per	127.74±45.51	181.70±70.35	201.00±35.16	154.11±56.56	0.030	1-3
Ssz..output	68.46±13.90	62.00±7.89	70.83±12.81	62.86±7.56	0.332	-

Multipl karşılaştırmalar TukeyHSD ile yapıldı. Yaş açısından karşılaştırıldığında normallerle ilaçsızlar arasında istatistiksel anlamlılık görüldü (P=0.029). Eşik şiddetleri (output) karşılaştırıldığında anlamlı farklılık yoktu.

Latanslar, b-p ve p-p amplitüdler arasında anlamlı fark yokken sessiz periyotlar değerlendirildiğinde normaller ve kontrolsüzler arasında anlamlı farklılık bulundu ($P=0.043$). Sessiz periyot outputuna bakıldığında yine gruplar arasında anlamlı fark yoktu (Tablo 15).

Normaller dışlanıp yalnızca hastalar alındığında ve kendi aralarında ANOVA testi uygulandığında parametrelerin hiç biri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16).

Tablo16: Hasta alt gruplarının ortalama değerlerinin ANOVA testi ile karşılaştırılması

	2)[T-N+] grubu	3)[T+N+] grubu	4)[T+N-] grubu	P=ANOVA	Tukey HSD
Yaş	18.50±6.85	28.33±7.66	25.00±11.29	0.098	-
Output	54.00±11.50	60.83±14.97	63.33±20.31	0.437	-
Latans	23.160±3.190	24.533±2.855	22.789±1.626	0.449	-
Amp.b-p	517.00±403.24	803.67±600.96	591.38±273.27	0.434	-
Amp.p-p	738.70±578.99	1284.33±902.87	854.50±462.62	0.310	-
Ssz.Per	181.70±70.35	201.00±35.16	154.11±56.56	0.318	-
Ssz.output	62.00±7.89	70.83±12.81	62.86±7.56	0.180	-

Yine normaller dışlanarak hasta alt grupları arasında TukeyHSD ile multipl karşılaştırmalar yapıldığında değişkenlerin hiç biri arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 16).

TARTIŞMA

Epileptik nöbet, beyindeki bir grup nöronun anormal ve aşırı deşarjının sonucunda ortaya çıktığı varsayılan bir klinik belirtidir (1).

Epileptik hastalarda kortikal hipereksitabilite söz konusudur. Bununla birlikte, epileptik aktivitenin açıklanmasında iki ayrı mekanizmadan söz edilmektedir. Fokal epilepsiler ile primer veya sekonder jeneralize tonik-klonik nöbetlerde paroksizmal depolarizasyon kayması ve sinir hücrelerinde uzayan bir depolarizasyon hali söz konusudur, bu da nöronal ateşleme hızının ileri derecede artışına yol açar. İdyopatik jeneralize epilepsilerde ise membran potansiyelinde büyük bir paroksizmal depolarizasyon kayması olmaksızın, nöron grupları hipersenkronizasyon içinde davranırlar. Absans nöbetlerinde nöronların deşarjında yalnızca ılımlı bir artış vardır, buradaki sorumlu mekanizma hiperaktiviteden çok nöronal hipersenkronidir (2).

Epilepsinin mekanizmasını anlamak amacıyla geliştirilmiş hayvan modelleri tüm nöbet tiplerini açıklayamamakla birlikte belirli nöbet tiplerini açıklayabilmektedir.

Jeneralize epilepsilerin araştırılması için geliştirilen MES modeli tonik - klonik ve parsiyel nöbetlere karşı bir ilacın etkili olup olmadığını sınamada kullanılır.

İdyopatik jeneralize epilepsilerin araştırılması için kedide jeneralize penisilin modeli geliştirilmiş ve jeneralize diken yavaş dalga aktivitesinin ortaya çıkması için hem kortikal hem de subkortikal yapıların ve bunlar arasında anormal bir osilasyonun gerekliliği vurgulanmıştır. İnsanlarda PET ile yapılan çalışmalarda absans nöbetlerinin patofizyolojisinde talamusun temel bir rolü olduğu belirlenmiştir.

Epileptik nöbetleri nörokimyasal temelde açıklamak için en basit yaklaşım beyindeki eksitator süreçlerin göreceli olarak inhibitör süreçlere üstünlüğüdür.

Parsiyel (fokal) epilepsi modelleri, rodent, kedi ve maymunların beyinlerine irritan ya da konvülzan maddelerin uygulanması ile elde edilmektedir.

Kompleks parsiyel nöbetler için en iyi model, amigdala ve hipokampus gibi mesial temporal yapılara bir nörotoksin olan kainik asit enjekte edilmesi ya da kindling modeli kullanılır (1).

TMS uygulaması kortikal motor nöronları aktive eder ve kortikospinal yolda şekli inen atışların oluşmasını sağlar (10). Eşik şiddeti, uyarılabilirliği en erken katılan alt motor nöronlar ile kolaylıkla verilir. İdyopatik jeneralize epilepsili hastalarda eşik şiddetinin düşük olması ya kortikal motor nöronların veya alt motor nöronların artmış eksitabilitesini gösterir. Spinal eksitabilitenin klinik göstergeleri idyopatik jeneralize epilepsilerin bulgularına uymadığından artmış alt motor nöron eksitabilitesi olası değildir. Üstelik eşik yoğunluklarındaki farklılıklar, kontrol denekleri ve hastalarda alt motor nöron eksitabilitesinin elektrofizyolojik ölçümleri (F wave ve H reflex parametreleri) ile korele değildir. Bu nedenlerle gözlenen kortikospinal eksitabilite değişiklikleri, yani eşik şiddetinin azalması, asıl olarak artmış kortikal eksitabiliteye bağlıdır. Kortikal eksitabilitedeki bu artış kortikal motor nöronlarda eksitator - inhibitör girdilerin dengesinde eksitasyon lehine bir değişmeyi yansıtabilir (1,4,5,6).

Değişik epilepsi tiplerinde kortikal hipereksitabiliteyi ya da epileptik odağın hipereksitabilitesini değerlendirmek amacıyla TMS bir araç olarak kullanılabilir.

Reutens ve ark. idyopatik jeneralize epilepside kortikal eksitabilitenin arttığı hipotezini araştırmak amacıyla 45 hasta ve 71 normal kişide TMS'yi kullanmışlardır ve idyopatik jeneralize epilepside kortikal eksitabilitenin arttığını göstermişlerdir (5).

Reutens ve ark. daha sonra 20 tedavisiz ve 36 kronik olarak tedavili, toplam 56 idyopatik jeneralize epilepsili hastada TMS ile kortikal uyarılma eşiklerine bakmışlar ve antiepileptik tedavinin etkilerini incelemişlerdir. Tedavisiz hastalarda kortikal uyarılma eşiklerinin normallerden anlamlı olarak düşük olduğunu, tedavili hastalarda ise hem normallerden hem de tedavisizlerden anlamlı olarak yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca önceden tedavisiz olan 10 hastaya tedavi başladıktan sonra TMS'yi tekrarlamışlar ve kortikal uyarılma eşiklerinin anlamlı olarak yükseldiğini bildirmişlerdir (4).

Bizim çalışmamızda da tedavi ile nöbetleri kontrol altında olan grupta eşik şiddeti en yüksek bulunurken tedavisiz grupta en düşük ve normal grubumuzda bunların arasında bulundu. ([T-N+] grubu < [T+N+] grubu < Normal grup < [T+N-] grubu). Bu sonuçlar Reutens ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu olmakla birlikte aralarında istatistiksel anlamlılık yoktu.

Hufnagel ve ark. epilepsi ve antiepileptik tedavinin MEP üzerine etkilerini değerlendirmek amacıyla yaptıkları çalışmada, kortikal eşik şiddetlerinin antiepileptik tedaviye bağlı olarak epileptik hastalarda belirgin derecede arttığını göstermişlerdir. 16 hastada antiepileptik tedavi azaltıldıktan sonra eşik şiddetleri anlamlı olarak düşmüştür fakat normal gruptaki eşik şiddetine kadar düşmemiştir. Tedavi alan nöbetleri kontrol altında olan 53 hastanın 5'inde uyarılma eşiği MEP yanıtı elde edilemeyecek kadar yüksek bulunmuştur oysa 110 sağlıklı gönüllünün tümünde MEP yanıtını elde edebilmişlerdir, antiepileptik tedavinin azaltılmasından sonra, 5 hastanın 2'sinde MEP uyarılabilir duruma gelmiştir. BU çalışmada ayrıca, sadece bir antiepileptik ilaç alan hastalarda eşik şiddetinin 2 veya 3 ilaç alanlara göre anlamlı ölçüde düşük olduğunu gösterilmiştir ve bunun antiepileptik etkinin farklı mekanizmaları arasındaki sinerjiyi gösterdiği belirtilmiştir. Özetle, çalışmacılar antiepileptik tedavinin kortikal uyarılma eşiklerini belirgin olarak yükselttiğini ve tedavinin kısmi azaltılmasının parsiyel bir normalizasyona yol açtığını ve tek bir antiepileptik alanlarda eşik şiddetinin 2 veya 3 ilaç alanlara göre anlamlı olarak düşük olduğunu göstermişler, tedavili hastalarda kortikal uyarı eşik şiddetlerinin artmasını kortikospinal nöronlarda afferent sinaptik transmisyonun bozulmasına veya hızlı repetitif ateşleme yapabilme yeteneğinin azalmasına bağlı olabileceğini belirtmişlerdir (33).

Bizim çalışmamızda da tedavili ve nöbetleri kontrollü olan grupta eşik şiddeti en yüksek ve tedavisiz grupta en düşüktü. Tedavili ancak nöbetleri kontrolsüz olan grupta eşik şiddetleri tedavisizlere oranla yüksekken, normaller ve kontrollü olan gruptan düşük bulundu. Sonuçlarımız arasında istatistiksel olarak anlamlılık olmamakla birlikte Hufnagel ve arkadaşlarının sonuçlarıyla uyumlu idi. Biz çalışmamızda tedavi almakta olan hastalarda ilaç dozlarını azaltarak sonuçlarını değerlendirmedik. Ayrıca monoterapi ile politerapi almakta olan hastaların kortikal eşik değerlerinin farklarını değerlendirmeyi amaçlamadık. Politerapide olan hasta sayısı az olduğu için de karşılaştırma yapmadık. Başka bir çalışmada bu nokta araştırılabilir

Michelucci ve ark. 65'i tedavili ve 19'u tedavisiz olan 84 epileptik hastada TMS ile yaptıkları çalışmada, tedavisiz hastaların eşik şiddetlerini tedavili hastalardan anlamlı olarak düşük bulmuşlardır.

Tedavili hastalarda eşik şiddeti alınan ilaç sayısı ile paralel olarak artmaktaydı. Ek olarak tedavinin kısmen azaltılmasından sonra eşik şiddetinin düştüğünü ve tedavinin tekrar artırılmasıyla yükseldiğini göstermişlerdir (36).

Nevz ve ark. sentrotemporal dikenli selim çocukluk çağı epilepsisi olan 5'i tedavisiz, 8'i tedavili toplam 13 çocukta ve yaşları eş 10 normal kişide yaptıkları çalışmanın sonucunda, tedavili hastalarda eşik şiddetini normaller ve tedavisiz hastalardan anlamli olarak daha düşük buldular. Tedavili hastalarda eşik şiddetinin normal kontrollere benzediğini ve tedavi başladıktan sonra eşik şiddetinin anlamli olarak yükseldiğini göstermişlerdir (37).

Çalışmamızda eşik şiddeti en düşük olan grup tedavisiz hastalardı. Bu çalışmadaki sonuçlardan farklı olarak bizim çalışmamızda tedavi alan ama nöbetleri kontrolsüz olan hastalarda eşik şiddeti normallerden daha düşüktür. İlaç kan düzeyleri terapötik sınırlarda olduğu halde bu sonucun elde edilmesi ilaç değişikliği yapılması gerektiğini düşündürebilir. Bu düşünceyi destekler biçimde tedavi alan, terapötik kan düzeyi olan ve nöbetleri kontrol altında olan grupta eşik şiddetleri en yüksek bulunmuştur. Ancak bu sonuçların istatistiksel anlamlılık göstermemesi bu yöntemin her hastaya bireysel olarak klinik pratikte uygulanmasının yararının olmayacağına işaret etmektedir.

Gianelli ve ark. absans nöbetleri ve EEG'de 3Hz diken-dalga kompleksleri olan 12'si fenobarbital ve/veya valproat alan 20 hastada TMS ile hastaların normallerden daha yüksek eşikleri olduğunu, ancak antiepileptik tedavi ile belirgin bir korelasyon bulunmadığını göstermişlerdir (6).

Michelucci ve ark. fokal ve/veya jeneralize epilepsisi olan bir grup hastada AEI'ların kortikal eksitabiliteyi anlamli olarak azalttığını fakat tedavisiz hastaların normallerle aynı eşik değerlerine sahip olduğunu göstermişlerdir (7).

Bizim çalışmamızda tedavisiz hastaların eşik şiddetleri en düşük bulunurken bu iki çalışmada tedavisiz hastaların normallerle aynı veya daha yüksek eşik şiddetleri olduğu belirtilmektedir.

Hufnagel ve arkadaşları normallerle karşılaştırıldığında tedavi epileptik hastalarda periferik latansları anlamlı olarak uzun bulmuşlardır. Bu hastaların AEİ'leri kısmi veya tam azaltıldığında periferik latanslarda kısalma olduğu gösterilmiştir. Ek olarak, 2 veya 3'lü antiepileptik ilaç alan hastalarda periferik latanslar yalnızca bir antiepileptik ilaç alan hastalara oranla anlamlı derecede uzun bulunmuştur. Özetle; bu çalışmada antiepileptik ilaçların periferik latansları uzattığı ve tedavinin azaltılmasının kısmi bir normalizasyon sağladığı gösterilmiştir (33).

Gianelli ve arkadaşları çalışmalarının sonucunda hastalar ve kontroller arasında MEP latansında anlamlı farklılık bulmadıklarını bildirmişlerdir (6).

Bizim çalışma grubumuzdaki MEP latanslarının normal ve hasta gruplarında karşılaştırılması ile istatistiksel anlamlı olarak farklılık görülmemiştir.

Hufnagel ve ark. normal gönüllülerle epileptik hastaların MEP amplitüdlerini karşılaştırdıklarında aralarında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir (33).

Reutens ve ark. PME'li ve idyopatik jeneralize epilepsili hastalarla normal kişilerin MEP amplitüdlerini karşılaştırdıklarında istatistiksel anlamlı farklılık olmadığını bildirmişlerdir (8).

Bizim çalışma grubundaki MEP amplitüdlere de normaller ve hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermemiştir.

Epileptik hastalarda bugüne dek yapılan çalışmalarda TMS ile sessiz periyot değerlerine bakılmamıştır. Biz çalışmamızda normal ve hasta gruplarımızda sessiz periyot değerlerine de baktık, [T-N+] grubu ile normaller arasında ve [T+N+] grubu ile yine normaller arasında anlamlı farklılık bulduk. Sessiz periyot süresi tedavi alan ve nöbetleri devam eden grupta en uzun, normal grupta ise en kısa bulundu, tedavisiz grupta kontrolsüzlerden daha kısayken kontrollü ve normal gruptan uzun bulundu.

(Normal grup < [T+N-] grubu < [T-N+] grubu < [T+N+] grubu)

Epilepside talamokortikal aktivasyon artışı söz konusudur. 1947 yılında yapılan deneysel çalışmalarda talamustaki nukleusların uyarımı ile korteksten 3 Hz frekanslı jeneralize deşarj elde edilmesinden sonra, absansların kaynağının beyin sapından talamus yoluyla kortekse projekte edilen deşarjlar olduğu varsayımı öne sürülmüştür. 1969'da kedide jeneralize penisilin modeli geliştirilmiş ve 1979'da jeneralize diken yavaş dalga aktivitesinin ortaya çıkması için hem kortikal hem de subkortikal yapıların gerekliliği vurgulanmıştır.

Penisilinin sistemik olarak uygulanmasından bu bulgu elde edilemez ve talamusun inaktivasyonu kortikal deşarjların gelişimini engeller (1).

1994 yılında Priori ve ark. idyopatik parkinson hastalığında kortikal stimülasyon sessiz periyotlarını (KSSP) incelemişler ve parkinson hastalarında normal kişilerden daha kısa olduğunu göstermişlerdir. L-dopa ile tedavi edilen parkinson hastalarında KSSP'lerini 'on' fazında 'off' fazındakinden daha uzun bulmuşlardır. İlaçlarla meydana gelen parkinsonizm tablosu olan hastalarda sessiz periyotların patolojik olarak kısaltıldığını göstermişlerdir. Sağlıklı kontrollere L-dopa uygulaması ile KSSP'lerini ilaç öncesi değerlere göre anlamlı olarak uzun bulmuşlardır. Aynı çalışmacılar Huntington hastalığında (HD) KSSP'lerini patolojik olarak uzun bulmuşlar ve her iki hastalıktaki gözlemlerini DeLong'un tanımladığı patofizyolojik hipotezin ışığı altında yorumlamışlardır. Bu hipoteze göre HD'da striatal nöronların kaybı, globus pallidus ve substansia nigra'dan talamusa gelen inhibitör çıktılarda bir azalmaya neden olmaktadır ve bu da talamokortikal akım döngüsünde artmaya neden olur. İntrakortikal inhibitör internöronların uyarılmasındaki bir artış HD'da görülen KSSP'lerinin uzamasını açıklayabilir. MPTP ile tedavi edilen primatlarda, striatal dopaminin kaybı globus pallidus ve substansia nigra'dan talamusa inhibitör çıktıları artırır ve aşırı talamik inhibisyona neden olarak motor kortekste talamokortikal akımın fasilitatör etkisinin azalmasıyla sonuçlanır. Bu döngü daha kısa KSSP'lerini oluşturarak intrakortikal inhibitör internöronların aktivitesinde azalmaya sonuçlanabilmektedir. Parkinsondaki KSSP'lerinin kısa bulunması bu mekanizma ile açıklanabilir (11).

Epileptogenezdeki mekanizmalardan biri talamokortikal yol ile talamustan kortekse projekte olan deşarjlardır. Priori ve ark. nın çalışmasında DeLong'un hipotezine dayanarak HD'da globus pallidus ve substansia nigra'dan talamusa gelen inhibitör çıktılarda bir azalma olduğu ve bunun da talamokortikal akım döngüsünde artmaya yol açtığı belirtilmektedir. İntrakortikal inhibitör internöronların uyarılmasındaki artış HD'da görülen KSSP'lerinin uzamasını açıklayabilir. Benzer şekilde, epileptogenez konusunda daha önce yapılmış olan çalışmalardan bilinen talamokortikal döngünün aktivitesindeki artışın HD'da olduğu gibi sessiz periyot süresinin uzamasından sorumlu olabileceğini düşündük.

TMS ile bugüne dek çoğunlukla kortikal hipereksitabilite çalışmaları yapılmıştır. Sonuçlarımız epileptogenezde belirtilen kortikal hipereksitabilite ve nöronal hipersenkroni mekanizmalarının her ikisinin de TMS çalışmalarıyla gösterilebilir nitelikte olabileceğini düşündürmektedir.

SONUÇ

Bizim çalışmamızda ilaçsız epileptik hastaların kortikal uyarım eşiği normallerden daha düşüktür. Çalışmamızdaki olgularda kortikal uyarı eşiği en yüksek olan grup antiepileptik ilaç alan ve nöbetleri kontrol altında olan epileptik hastalardı. İlaç kullanmakta olduğu halde nöbetleri kontrol altında olmayanların eşik değeri ortalaması normallerin biraz altında bulundu ilaç kullanmayan epileptik hastaların eşik değeri ortalaması ise en düşük bulundu.

([T-N+] grubu < [T+N+] grubu < Normal grup < [T+N-] grubu)

Bununla birlikte, eşik değeri ortalamalarındaki bu farklar hiçbir grupta istatistiksel olarak anlamlı düzeye ulaşmamıştır. Çalışmamızdaki gruplara düşen hasta sayısı önceki çalışmalardakilere göre daha düşüktür. Bununla birlikte, çalışmamızın sonuçları, önceki çalışmalarda bildirilen bu eksitabilite farklılıklarının ancak istatistik düzeyde gösterilebilir farklar olduğunu, bireysel sonuçlara uygulanamayacağını düşündürmektedir.

Ayrıca çalışmamızda sessiz periyot süresi ilaç alan ve nöbetleri kontrolsüz olan grupta en uzun, normal grupta en kısa bulunurken tedavi alan ve nöbetleri kontrol altında olan grupta normallerden uzundu. Tedavisiz grupta ise kontrolsüzlerden daha kısa, normal ve kontrollü gruptan daha uzundu.

(Normal grup < [T+N-] < [T-N+] < [T+N+])

ÖZET

Epileptik hastalarda kortikal hipereksitabilitenin varlığından yola çıkarak TMS ile bu hipereksitabiliteyi ölçmek ve antiepileptik tedavinin etkinliğini izleyebilmek amacıyla 25 epileptik ve 14 normal kişide yaptığımız çalışmada kortikal uyarı eşiği tedavili ve nöbetleri kontrol altında olan grupta en yüksek (63.33 ± 20.31), tedavisiz grupta en düşük (54.00 ± 11.50) olarak bulundu. Tedavili ve nöbetleri kontrolsüz olan grupta eşik şiddeti normallerden düşükken tedavisiz gruptan yüksekti (60.83 ± 14.97). Normal kişilerin eşik şiddetleri nöbetleri kontrollü olan gruptan düşük, tedavisiz ve kontrolsüz gruptan yüksekti (62.50 ± 15.16). Ancak gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık yoktu.

Çalışmaya alınan hasta grupları ve normal kişiler arasında MEP latansları ve amplitüdlere açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Sessiz periyot değerleri tedavisiz ve nöbetleri kontrolsüz olan grupta en uzunken normal grupta en kısa bulundu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı.

Çalışmamızın sonuçları; epileptik hastalarda kortikal hipereksitabilitenin olduğunu ve antiepileptik ilaçlarla bu hipereksitabilitenin bastırılabilirliğini, tedavi alan hastalarda antiepileptik ilaç kan düzeyleri normalken hipereksitabilitenin sürüyor olması tedavinin değiştirilmesi gerektiğinin bir göstergesi olabileceğini öngörmekle birlikte istatistiksel anlamlı düzeye ulaşmaması, TMS'nin bu amaçla klinik anlamda bireysel olarak kullanılamayacağını düşündürmektedir.

Ayrıca sessiz periyot sürelerinin de epileptik hastalarda normal kişilere göre daha uzun bulunması ve bunun talamokortikal döngüdeki artışa bağlı uzayabileceğinin düşünülmesi sessiz periyot süresinin de epileptik hastalarda TMS çalışmalarında hipersenkroniyi destekleyici bir parametre olarak kullanılabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Epilepsy, 2nd edn., edited by Anthony Hopkins, Simon Shorvon and Gregory Cascino. Published in 1995 by Chapman and Hall:35-58, 423-434
2. Comprehensive Epileptology, edited by Mogens Dam and Lennart Gram. Raven Press, Newyork, 1990: 17-42
3. Prince D, Farrel D, Alto P. 'Centrencephalic' spike-wave discharges following parenteral penicillin injection in the cat. Neurology 1969; 19: 309-310
4. Reutens DC, Berkovic SF, Macdonell RAL, Bladin PF. Magnetic stimulation of the brain in generalized epilepsy: Reversal of cortical hyperexcitability by anticonvulsants. Ann Neurol 1993; 34: 351-355
5. Reutens DC, Berkovic SF. Increased cortical excitability in generalised epilepsy demonstrated with transcranial magnetic stimulation. The Lancet 1992; 339: 362-363
6. Gianelli M, Cantello R, Civardi C, Naldi P, Bettucci D, Schiavella MP, Mutani R. Idiopathic generalized epilepsy: magnetic stimulation of motor cortex time-locked and unlocked to 3-Hz spike-and-wave discharges. Epilepsia 1994; 35(1): 53-60
7. Michelucci R, Rubboli G, Plasmati R, Salvi F, Forti A, Tassinari CA. Transcranial magnetic stimulation of the cerebral cortex in epilepsy. Neurology 1989; 39(Suppl 1): 414 (Abstract)
8. Reutens DC, Puce A, Berkovic SF. Cortical hyperexcitability in progressive myoclonus epilepsy: a study with transcranial magnetic stimulation. Neurology 1993; 43: 186-192
9. Hufnagel A, Elger CE, Durwen HF, Böker DK, Entzian W. Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. Ann Neurol 1990; 27: 49-60
10. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. Neurosurgery 1987; 20(1): 74-93

11. Evoked Potentials in Clinical Medicine. 3rd ed., edited by Keith H. Chiappa. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997
12. Clinical Neurophysiology, edited by Jasper R. Daube. Contemporary neurology series. 1996; 248-253
13. Mills KR, Murray NMF, Hess CW. Magnetic and electrical transcranial brain stimulation: physiological mechanisms and clinical applications. Neurosurgery 1987; 20(1): 164-168
14. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. The Lancet 1985; 11: 1106-1107
15. Gates JR, Dhuna A, Pascual-Leone A. Lack of pathologic changes in human temporal lobes after transcranial magnetic stimulation. Epilepsia 1992; 33(3): 504-508
16. Barker AT, Freeston IL, Jalinous R, Jarratt JA. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system: an introduction and the results of an initial clinical evaluation. Neurosurgery 1987; 20(1): 100-109
17. Cracco RQ. Evaluation of conduction in central motor pathways: techniques, pathophysiology, and clinical interpretation. Neurosurgery 1987; 20: 199-203
18. Ertekin C, Zileli M, Ertuş M. Motor Evoked Potansiyeller. Klinik nörofizyoloji-EEG-EMG derneği yayınları. No:1, 1992
19. Agnew WF, McCreery DB. Considerations for safety in the use of extracranial stimulation for motor evoked potentials. Neurosurgery 1987; 20:143-147
20. Manual of Nerve Conduction Velocity and Clinical Neurophysiology, edited by Joel A. De Lisa et al. 3rd ed. Raven Press, New York, 1994
21. Murray NMF. Magnetic stimulation of cortex: clinical applications. Journal of Clinical Neurophysiology 1991; 8(1): 66-76
22. Kandler R. Safety of transcranial magnetic stimulation. The Lancet 1990; 335:469-470

33. Hufnagel A, Elger CE, Marx W, Ising A. Magnetic motor-evoked potentials in epilepsy: effects of the disease and of anticonvulsant medication. *Ann Neurol* 1990; 28: 680-686
34. Shapiro BE, Macdonell RAL, Day BJ, Cros D, Chiappa KH, Helmers SL. Interhemispheric differences in stimulus thresholds to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1990; 40(Supp 1): 215
35. Annett M. Assessment of laterality: questionnaire for intelligent adults. The Edinburgh Handedness Inventory. A Handbook of Neuropsychological Assessment, edited by John R. Crawford, Denis M. Parker and William W. McKinlay. Lawrence Erlbaum Associates Ltd. Publishers, Hillsdale (USA), 1992: 51-68
36. Michelucci R, Passarelli D, Tassinari Ca. Transcranial magnetic stimulation in partial epilepsy: drug induced changes of motor excitability. *Acta Neurol Scand* 1996; 94(1): 24-30 (Abstract)

23. Steinhoff BJ, Stodieck SRG, Zivcec Z, Schreiner R, Maffel C, Plendl H, Paulus W. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the brain in patients with mesiotemporal epileptic foci. *Clinical Electroencephalography* 1993; 24(1):1-5
24. Nevz A, Kimura S, Ohtsuki N, Tanaka M. Transcranial magnetic stimulation in benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Brain Dev* 1997; 19: 134-137 (Abstract)
25. Dhuna A, Gates J, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy. *Neurology* 1991; 41: 1067-1071
26. Chen R, Classen J, Gerloff C, Celnik P, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1997; 48: 1398-1403
27. Tassinari CA, Michelucci R, Forti A, Plasmati R, Troni W, Salvi F, Blanco M, Rubboli G. Transcranial magnetic stimulation in epileptic patients: usefulness and safety. *Neurology* 1990; 40:1132-1133
28. Classen J, Witte OW, Schlaug G, Seitz RJ, Holthausen H, Benecke R. Epileptic seizures triggered directly by focal transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol*, 94(1): 19-25 (Abstract)
29. Hufnagel A, Elger CE, Klingmuller D, Zierz S, Kramer R. Activation of epileptic foci by transcranial magnetic stimulation: effects on secretion of prolactin and luteinizing hormone. *J Neurol* 1990; 237: 242-246 (Abstract)
30. Hufnagel A, Elger CE. Responses of the epileptic focus to transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol. Suppl* 43: 86-99 (Abstract)
31. Pascual-Leone A, Houser CM, Reese K, Shotland LI, Grafman J, Sato S, Valls-Sole J, Brasil-Neto JP, Wassermann EM, Cohen LG, et al. Safety of rapid-rate transcranial magnetic stimulation in normal volunteers. *Electroencephalogr Clin. Neurophysiol.* 1993; 89: 120-130 (Abstract)
32. Schuler P, Claus Detlef, Stefan H. Hyperventilation and transcranial magnetic stimulation: Two methods of activation of epileptiform EEG activity in comparison. *Journal of Clinical Neurophysiology* 1993; 10(1): 111-115