

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA İŞİTSEL İRKİLME
REFLEKSİ VE TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMULASYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Melis Sohtaoglu Sevindik

İstanbul, 2010

T. C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

**İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKTA İŞİTSEL İRKİLME
REFLEKSİ VE TRANSKRANİYAL MANYETİK STİMULASYONUN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı Doç Dr. Melda Bozluolçay

Dr. Melis Sohtaoğlu Sevindik
İstanbul, 2010

TEŞEKKÜR

Kliniğe başladığım ilk günden beri desteğini, bilgisini ve tecrübesini bizlerle paylaşan, göstermiş olduğu yakınlık, sevgi ve hoşgörü ile tüm zorlu dönemlerden kolaylıkla geçmemizi sağlayan, kişiliğine ve duruşuna çok saygı duyduğum Sayın Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Baki Göksan'a,

Tezimin oluşturulması sırasında destek ve yardımını esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerinden çok yararlandığım sevgili tez danışmanım Sayın Doç. Dr. Melda Bozluolçay'a

Gerek tezim, gerek diğer tüm klinik çalışmalar, gerekse hayatım ile ilgili göstermiş olduğu bilge, sağduyulu ve ileri görüşlü yaklaşımı ile tüm profesyonel çalışma hayatım boyunca feyz alacağım, kendisine olan sevgi ve minnetimi ifade etmekte zorlandığım Sayın Prof. Dr. Meral Erdemir Kızıltan'a

Eğitimim boyunca tüm katkıları ve destekleri nedeniyle kliniğimizin tüm saygıdeğer öğretim görevlilerine

Tezimin istatistik çalışmalarında bana büyük yardımı olan Sayın Uzm. Dr. Gülçin Benbir ve eşime

Tezime gönüllü olarak katılarak oluşmasına katkıda bulunmuş tüm hastalara, kliniğimizin personeline ve asistan arkadaşlarıma

Birlikte çalıştığımız süre zarfında kendilerini tanıma fırsatı bulduğum, arkadaşlık ve yakınlıkları benim için çok değerli asistan arkadaşlarıma,

Sadece varlıkları bile bana güç veren çok sevgili anne ve babama

Yanımda olduğu bu inişli ve çıkışlı süreçte desteği ve sevgisi ile hayatıma yön veren sevgili eşime sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Melis Sohtaoğlu Sevindik

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1 Hareketlerin Kontrolü ile İlgili Genel Bilgiler.....	2
2.1.1 Kortikospinal Yol.....	3
2.1.2 Retikülospinal Sistem.....	5
2.2 Serebrovasküler Hastalıklar ile İlgili Genel Bilgiler.....	6
2.2.1 Serebrovasküler Hastalıkların Etiyolojisi ve Sınıflandırması.....	7
2.2.2 Kortikospinal Yolun Vasküler Beslenmesi	7
2.2.3 Serebrovasküler Hastalıklarda Klinik Tablolar.....	8
2.2.3.1 Spastisite	9
2.3 İşitsel İrkilme Refleksi.....	10
2.3.1 İşitsel İrkilme Refleksinin Parçaları.....	12
2.3.2 İşitsel İrkilme Refleksi Üzerinde Etkisi Olan Faktörler.....	14
2.4 Transkraniyal Manyetik Stimulasyon.....	15
3. HASTALAR VE YÖNTEM.....	18
3.1 Klinik Değerlendirme.....	18
3.2 Yöntem.....	21
3.3 İstatistiksel Değerlendirme.....	22
4. SONUÇLAR.....	23
5. ÖRNEK OLGULAR.....	48
6. TARTIŞMA.....	52
7. ÖZET.....	65
8. İNGİLİZCE ÖZET.....	67
9. KAYNAKLAR.....	69

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Serebrovasküler hastalıklar, dünyada ve ülkemizde önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Günümüzde gelişmeler sayesinde inmeye bağlı mortalite azalmasına rağmen, hastaların önemli bir kısmında farklı şiddetlerde motor kısıtlılıklar kalmaktadır. Özürlülük derecesi ile paralel olarak, inme sonrası bakım maliyetleri de artmakta, hastalar, aileleri ve toplum için ciddi boyutlarda fiziksel, psikolojik ve finansal sonuçları olmaktadır. Bu nedenle inme hastalarının topluma daha çok kazandırılabilmesi için beyin hasarından sonra fonksiyonların geri gelmesinde rol oynayan mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekir.

İşitsel irkilme yanıtı ani, beklenmeyen ve yoğun bir ses karşısında kasların hızlı ve istemsiz kasılmasıdır. İnsanda irkilme refleksi alt beyin sapında pontomedüller retiküler formasyonda oluşarak retikülospinal yol ile omuriliğe iletilir.^{1,2} Prensipite işitsel irkilme refleksinin dışı vurumu basit ve balistik hareketlerle de olsa komplike istemli hareketlerin de bir parçası olabileceği ve istemli hareketlerin yürütülmesinde rolü olduğu bildirilmektedir.³⁻⁸ Serebrovasküler hastalıklar gibi kortikospinal yol hasarına bağlı istemli motor hareketlerin planlanmasının ve motor hazırlanma süreci ile hareketlerin yürütülmesinin bozulduğu hastalıklarda irkilmenin istemli hareketler üzerindeki güçlendirici rolü önem kazanmaktadır.⁹ İnme tiplerinde motor ve davranışsal defisitleri değerlendirmek için işitsel irkilme refleksi doğal, uyarana bağlı, tekrarlanabilir ve objektif bir araç olup hem duysal hem de motor yolların birlikte değerlendirilmesine olanak sağlar.¹⁰ Transkraniyal manyetik stimülasyon ise beynin belirli bölgelerinin noninvazif bir inceleme yöntemidir. Özellikle kortikospinal sistemin ve primer motor korteksin fonksiyonları başta olmak üzere motor fonksiyonlar ile motor ve kognitif kortikal plastisitede yer alan fizyolojik mekanizmaların incelenmesinde önemli bir araç haline gelmiştir.¹¹⁻³⁰

Tez çalışmamızda, yakın dönemde yapılan çalışmalarda istemli hareketlerin yürütülmesinde de rolü olduğu gösterilmiş retikülospinal sistem ile hareketlerin primer kontrolünden sorumlu kortikospinal sistemin, akut ve kronik inme hastalarında lezyon yerine göre özelliklerinin ve birbirleri üzerindeki farklı etkilerinin, işitsel irkilme refleksi ve transkraniyal manyetik stimülasyon tekniklerini içeren elektrofizyolojik incelemeler ile araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hareketlerin Kontrolü ile İlgili Genel Bilgiler

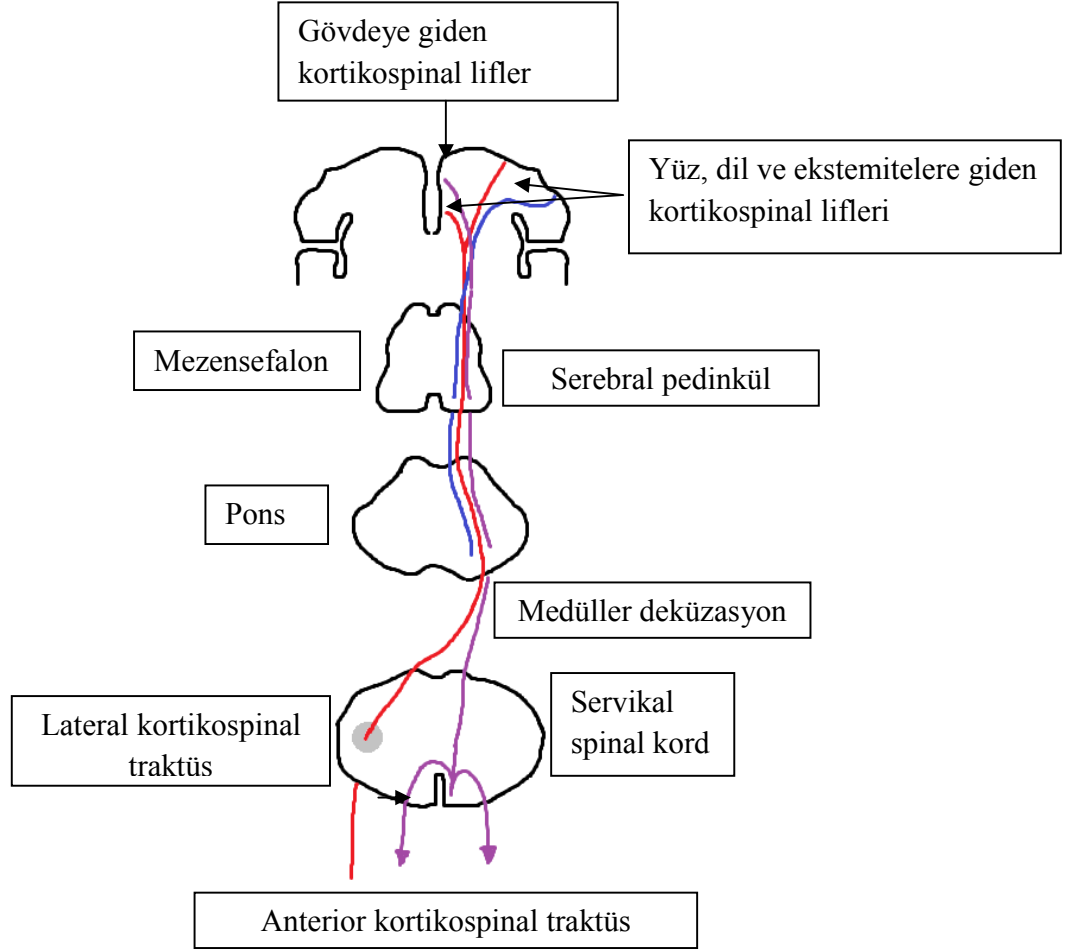
İstemli hareketlerin kontrolü beynin bir çok bölgesinin birlikte işlemlerini gerektiren komplike, çok katmanlı bir süreçtir. Primer motor (M1), premotor ve ek motor korteksler gibi temel kontrol bölgeleri ağırlıklı olarak frontal, daha az oranda da pariyetal lobların serebral korteksinde yer alır.³¹⁻³³ Motor korteksin spinal kord ile direkt bağlantıları (kortikomotonöronlar) olduğu gibi, kortikospinal ve kortikobulber sistemler üzerinden de ön boynuz ve kranial sinirlerin motor çekirdekleri ile bağlantıları vardır. Kortikospinal ve kortikobulber sistemler gibi motor hareketlerin kontrolünde rolü olan diğer kortikofugal sistemler kortikorubral, kortikoretiküler ve kortikopontin sistemlerdir. Genel olarak bu sistemler kortikospinal lifler ile aynı kortikal bölgelerden kaynak alarak, kortikospinal lifler ile birlikte korona radiata ve internal kapsülünden geçer ve striatum, talamus, hipotalamus, red nükleus, mezensefalik tegmentum ve pontin çekirdekler gibi subkortikal hedef yapılara ulaşırlar. Kortikorubral projeksiyonlar primer olarak Brodmann 4. ve 6. alanlardan daha az olarak da 5. ve 7. alanlardan kaynak alır, kontralateral interpoze ve lateral serebellar çekirdeklerden girdiler alan ipsilateral red nükleus ile sinaps yapar, rubrospinal yol olarak devam ederek temelde ekstremitelerin fleksör kaslarını inerve ederler. Kortikoretiküler sistem, premotor ve ek motor kortekslerden girdileri beyin sapında pontin retiküler sisteme iletir ve böylelikle retikülospinal sistemin kortikal bağlantısını kurar. Kortikopontin sistem ise serebral korteksin neredeyse tüm bölgelerinden projeksiyonlar alır, internal kapsül ve krus serebriden geçerek ipsilateral baziler pontin çekirdek ile sinaps yapar. Görevi net olarak bilinmemekle birlikte yakın dönemde yapılan hayvan çalışmalarında, serebellumla yaptığı yoğun bağlantılar nedeniyle hareketlerin kontrolü dışında kognitif süreçlerde de rolü olabileceği düşünülmektedir.³⁴ Kortikal fonksiyonlar dışında istemli hareketlerin kontrolünde yeri olan iki ayrı sistem, serebral hemisferler içinde gömülü olan hücre grupları olan ve kortikal bilgilerin çok seviyeli, paralel kanallarda işlenmesi ile hareketlerin modülasyonunda rol oynayan bazal ganglionlar ve nöroaksisin bir çok alanından girdiler alarak motor performansa etkide bulunan serebellumdur. Spinal korda hareketi başlatmak üzere kontrol sinyalleri gönderen M1'e

serebellumdan ve diğer subkortikal yapılardan iç, periferik reseptörlerden de dış geri bildirimler gelerek hareketlerin programlanmasını ve yürütülmesini düzenlerler.

2.1.1. Kortikospinal Yol

İstemli hareketlerin kontrolünde birincil derecede kontrol merkezleri, frontal ve pariyetal lobların korteksinde bulunan primer motor (M1), premotor ve ek motor alanlardır.³¹⁻³³ Kortikospinal nöronların çoğunluğu (yaklaşık %60),³⁵ presantral girusun posteriorunda yer alan ve santral sulkusun derinlerine doğru genişleyen 4. Broadmann alanında, frontal lobun premotor ve ek motor alanlarında (Brodmann alanı 6), geriye kalan kısmı ise pariyetal korteksin, postsantral girusunda (Brodmann alanı 3,1 ve 2), üst pariyetal lobda (Brodmann alanı 5 ve 7) ve singulat girusta bulunur. Primer motor kortekste kortikospinal nöronlar somatotopik yerleşim gösterir. Buna “motor homonkulus” adı verilir.³⁶ Motor homonkulusta baş, yüz ve ağız lateral konveksitede, el ve ayak ise orta ve medial konveksitelerde temsil edilir. Diğer kortikal ve subkortikal motor alanlarda da bedeni temsil eden benzer somatotopik yerleşim şemaları bulunmaktadır. Yapılan çalışmalar, M1’de farklı beden bölgelerine giden birden çok sayıda temsil şeması olduğu, tek bir kasın, bir ya da daha çok kortikal nöron tarafından uyarılabildiğini göstermiştir.³⁷⁻³⁹ Kortikospinal lifler (Şekil 1) korteksten kaynak aldıktan sonra korona radiatadan ve somatotopik olarak yerleştikleri internal kapsülün arka bacağından ön yarımından geçer.^{40,41} Ancak filogenetik olarak daha yeni olan kortikospinal traktüsün izlediği yolun bireyden bireye değişiklik gösterebildiği de bildirilmiştir.^{42,43} Kortikospinal yolun aksonları mezensefalonda krus serebrinin orta 1/3’ünü oluşturduktan sonra baziler ponsa gelir ve baziler pontin çekirdekler ile sinaps yapar. Medulla oblongatada kortikospinal lifler beyin sapının ön bölümlerinde toplanır ve medüller piramidleri oluşturur. Bu aksonlar, oliver çekirdekler, arka kolon çekirdekleri ve farklı retiküler çekirdeklere kollateraller verir. Medullaspinal bileşkede, kortikospinal liflerin %85-90’ı orta hattı geçerek çaprazlaşır (lateral kortikospinal traktüs) ve buna motor deküzyasyon adı verilir.⁴⁴ Çaprazlaşmayan lifler ipsilateral omuriliğin anterior funikulusuna gelerek anterior kortikospinal traktüsleri oluşturur. Lateral kortikospinal lifler ise topografik olarak organizasyonu sürdürür. Frontal loblardan gelen kortikospinal lifler başlıca intermedius bölgede ve ön boynuzda (lamina VII ve IX) sonlanır.^{45,46} Pariyetal korteksten inen lifler ise kordun daha çok arka bölgelerinde ve arka boynuzda sonlanma eğilimindedir.⁴⁷

Şekil 1. Kortikospinal yol³²

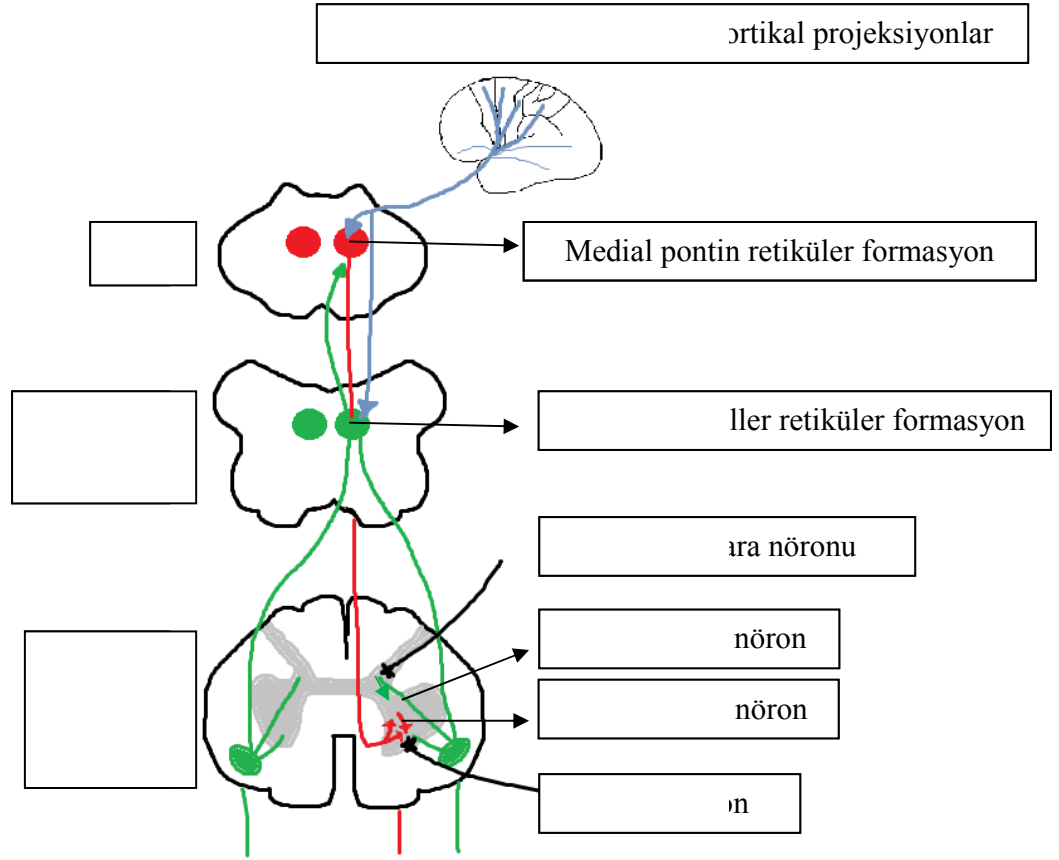


Kortikospinal lifler spinal kord üzerindeki etkilerini alfa, gamma motor nöronları ve bunların çıktılarını düzenleyen ara nöronları aktive ederek doğrudan ya da diğer kortikofugal sistemler ile sinaps yaparak dolaylı olarak oluştururlar. Kortikospinal sistemin istemli hareketler üzerindeki etkileri lezyon çalışmaları ile gösterilmiştir.^{7,8,48} Sonuç olarak özellikle bağımsız parmak hareketlerinin beceri ve keskinliği ile istemli hareketlerin hızının ve çevikliğinin kortikospinal liflerin sağlamlığına bağlı olduğu saptanmıştır.

2.1.2. Retikülospinal Sistem

Retikülospinal lifler beyin sapında başlıca pontin ve medüller retiküler formasyonda bulunan çekirdeklerden kaynaklanır (Şekil 2).³² Pontin retikülospinal lifler, rostral yerleşimli pontin retiküler formasyondaki nükleus retikülaris pontis kaudalis (PnC) ve nükleus retikülaris pontis oralisten, medüller retikülospinal lifler ise daha kaudal yerleşimli medüller retiküler formasyondaki gigantosellüler çekirdekten kaynak alır. Pontin retikülospinal lifler ipsilateral anterior funikülden inerek medial retikülospinal traktüsü oluşturur. Gigantosellüler retiküler çekirdekten kaynaklanan lifler ise medüller seviyeden başlayarak lateral anterior funikulusta iner, ipsilateral ve kontrolateral lateral retikülospinal traktüsü oluşturur. Bu liflerin çok azı çaprazlaşır, çoğunluğu ise daha anterior ve lateral bir konuma gelerek ipsilateral lateral retikülospinal traktüse katılır ve tüm omurilik boyunca yol alır. Retikülospinal lifler ön boynuzun VII. ve VIII. laminalarında sonlanır. Burada özellikle paravertebral ekstansör ve ekstremitelerin ekstansör kaslarını besleyen motor nöronları uyarırlar. Retikülospinal sistem, ipsilateral inen kortikal projeksiyonlar (kortikoretiküler lifler), çıkan somatoduysal sistemler (spinoretiküler) ve nosiseptif sinyaller ile aktive olur.^{49,50} Aynı zamanda serebellar çekirdeklerin de retiküler motor sisteme projeksiyonları olduğu ve ekstansör kas sistemine etki edebildikleri bilinmektedir. Gamma motor nöronlar ile ilişkisi iki yönlüdür, gigantosellüler çekirdeğin rostral uyarımı ile eksitasyon, kaudal-ventral uyarımı ile inhibisyon meydana gelmektedir.⁵¹ Medüller retikülospinal sistemin doğrudan spinal motor nöronlarla bağlantısı olduğu gibi, spinal ara nöronlar üzerinden dolaylı bağlantıları da vardır. Spinal motor nöronlar üzerinde pontin retikülospinal lifler eksitator, medüller retikülospinal lifler ise inhibitör etkileri oluşturur. Retikülospinal yolların ağrı modülasyonu, kas tonusunun düzenlenmesi, postürün sağlanması ve viseromotor aktiviteler gibi çok farklı görevleri vardır.

Şekil 2. Retikülospinal Sistem³²



2.2. Serebrovasküler hastalıklar ile ilgili genel bilgiler

Serebrovasküler hastalık (SVH), beyni besleyen damarlarda ve/veya bunlardan geçen kanın özelliklerindeki patolojik değişiklikler sonucu gelişen lezyona bağlı klinik nörolojik tablolara verilen genel isimdir. İnme ise fokal SVH'ya bağlı ani başlayan nörolojik defisiti tanımlamak amacı ile kullanılmaktadır. İnme dünyada sosyoekonomik önemi giderek artan bir hastalık olup 1990 yılında Dünya Sağlık Örgütü'nün açıkladığı veriler doğrultusunda dünyada en önemli mortalite nedenlerinden ikincisidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda yaklaşık 6 milyon kişi, her 40 saniyede bir kişi inme geçirmektedir.⁵² İnme dünyada özürlülüğün birinci nedenini oluşturmaktadır.⁵³ Gelişmiş ülkelerde kardiyovasküler risk faktörlerinin etkin şekilde tedavi edilmeye başlanması ile birlikte 1970'li yıllardan itibaren inme ile ilişkili ölüm oranları yaklaşık yarı yarıya düşüş göstermiştir.^{54,55} Bununla beraber tüm gelişmelere rağmen,

hastaların önemli bir kısmında farklı şiddette motor kısıtlılık kalmaktadır.^{53,56} İnme sonrası bakım maliyetleri de özürlülük derecesi ile orantılı olarak artmakta, hastalar, aileleri ve toplum için ciddi boyutlarda fiziksel, psikolojik ve finansal sonuçları olmaktadır.⁵⁷ Bu nedenle inme hastalarının topluma daha çok kazandırılabilmesi için daha etkin ve daha yeni yöntemlerin geliştirilmesi gerekmektedir. Bu amaca ancak beyin hasarından sonra fonksiyonların geri gelmesinde rol oynayan mekanizmaların daha iyi anlaşılması ile ulaşılabilir.

2.2.1. Serebrovasküler hastalıkların etyolojisi ve sınıflandırması

SVH tiplerinin sınıflandırması beyin parenkimindeki patolojiye göre “iskemik” veya “hemorajik” olarak yapılabileceği gibi, lezyonun yerleşimi ve patogeneze göre yapılmış sınıflamalar da mevcuttur. Tüm SVH’ların yaklaşık %89’unun iskemik SVH olduğu, bunların da %42’sinin ateroskleroza bağlı geliştiği bildirilmiştir.⁵⁸ Aterosklerotik SVH’lar beyni besleyen damarların aterosklerotik daralması ve tıkanması ile beynin hemodinamisinin bozulmasına bağlı oluşan ani başlangıçlı nörovasküler sendromlardır. Klinik tablo tıkanan damarın beslediği beyin bölgelerinin fonksiyonlarının kaybına bağlı olarak oluşur. İskemik tipteki serebrovasküler hastalıklar, infarktın yerleşim yerine göre Bamford ve arkadaşları tarafından sınıflandırılmıştır (Tablo 1).⁵⁹

Tablo 1. Bamford ve arkadaşlarına göre serebral infarktların sınıflandırılması

1. Total anterior sirkülasyon infarktları
2. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları
3. Laküner infarktlar
4. Posterior sirkülasyon infarktları

2.2.2. Kortikospinal yolun vasküler beslenmesi

Beyin arteriyel kan akımını kökenlerini arkus aortadan alan iki karotis arter ve iki vertebral arterden sağlar. Bu arterler beynin ön kısmında “karotis sistemi” (anterior sirkülasyon) arka kısmında ise “vertebrobaziler sistemi” (posterior sirkülasyon) oluşturur. İnternal karotis arter boyunda, ana karotis arterden eksternal karotis arter ile birlikte çıkar ve karotis kanaldan geçerek orta kraniyal fossaya girer, burada anterior serebral arter ve orta serebral arter olarak iki terminal dala ayrılır. M1 alanına kan akımı anterior serebral ve orta

serebral arterler ile sağlanır. Alt ekstremitenin temsil edildiği medial M1'in beslenmesi anterior serebral arter, başın, gövdenin ve üst ekstremitenin temsil edildiği lateral motor alanların beslenmesi ise orta serebral arter ile sağlanır. İnternal kapsülün arka bacağının kan akımı orta serebral arterin M1 dalının lentikülostriat arterleri ile sağlanır.

Vertebrobaziler sistem iki vertebral arter ve bunların birleşerek oluşturduğu baziler arter ve dallarından oluşur. Vertebral arter kraniyuma foramen magnumdan girerek medullanın ventrolateralinde seyreder. Her iki vertebral arter ponsun ön yüzünde birleşerek baziler arteri oluşturur. Bu birleşmeden önce vertebral arter posterior spinal arter, anterior spinal arter ve posterior inferior serebellar arter dallarını verir. Posterior spinal arter medullanın ve spinal kordun arka yüzünü (arka kordon ve arka boynuzlar) beslerken anterior spinal arter ise spinal kordun ön 2/3'ünün (medüller piramidler) beslenmesini sağlar. Baziler arterin dalları kaudalden rostrale doğru anterior inferior serebellar arter, odituar arter, süperior serebellar arter ve posterior serebral arterdir. Mezensefalonda kortikospinal liflerin bulunduğu krus serebrinin arteriyel beslenmesi posterior komminikan arter ve posterior serebral arterin paramedian dalları ile olur. Baziler ponsun arteriyel kanlanması baziler arterin paramedian dalları ile sağlanır. Medullada piramidler, motor deküstasyon ve hemen yanındaki nükleus hipoglossus anterior spinal arter ile beslenir. Lateral kortikospinal traktüslerin arteriyel beslenmesi anterior spinal arter ve arteriyel vazokoronanın penetran dalları ile sağlanır.

2.2.3. Serebrovasküler hastalıklarda klinik tablolar

Serebrovasküler hastalıklarda klinik tablo tıkanan damarın beslediği beyin bölgelerinin fonksiyonlarının kaybına bağlı olarak farklılıklar gösterir.⁶⁰ Total anterior sirkülasyon infarktları orta serebral arter (OSA) kök tıkanmalarına bağlı oluşur, kliniğinde tıkanıklık dominant hemisferde olursa sağ taraflı hemiparezi, hemihipoestezi, hemianopsi ve global afazi, nondominant hemisferde ise sol taraflı hemiparezi, hemihipoestezi, hemianopsi ile birlikte sol beden yarımının ihmali görülmesi beklenir. Parsiyel anterior sirkülasyon infarktları daha sınırlı alanlara lokalizedir, OSA dallarının ya da anterior serebral arterin (ASA) tıkanıklıklarında meydana gelir. Dominant hemisferde OSA'nın üst divizyonunun tıkanması ile sağ yüz ve kolda kuvvetsizlik ile motor afazi, alt divizyonunun tıkanmasıyla sağda görme alanı defekti ile sensoriyel afazi, OSA'nın derin dallarının tıkanması ile sağ taraflı motor

defisitler ortaya çıkabilir. Nondominant hemisfere ait OSA üst divizyonunda bir tıkanıklık olursa sol yüz ve kolda kuvvetsizlik, kısmi hissizlik ile sol tarafın ihmali, alt divizyon tıkanıklıklarında sol tarafın ihmali ile zorlu sağa bakış, derin dalların tıkanması ile sağ taraflı hemiparezi görülebilir. Derin OSA dallarının beslediği internal kapsül hasarlarında önce flask parezi sonrasında ise genellikle kalıcı olan spastisite ile karakterize olan ciddi boyutlarda motor defisitler görülür. ASA tıkanıklıklarında karşı tarafın alt ekstremitesinde kuvvet kaybı ve yakalama refleksi gibi ilkel refleksler ya da disinhibisyon gibi frontal lob davranış bozuklukları gelişebilir.

Posterior sirkülasyon infarktları vertebral, baziler ve posterior serebral arterler ile bu arterlerin dallarının tıkanıklıkları nedeniyle meydana gelir. Mezensefalondaki liflerin hasar gördüğü durumlarda kontralateral hemiparezi ile birlikte ipsilateral 6. kranial sinir felçleri ortaya çıkar (süperior alternan hemipleji). Pons lezyonlarında da çapraz defisitler (orta alternan hemipleji) ortaya çıkar. Kontralateral hemipleji ve ipsilateral kranial sinir felçleri ile birlikte medial lemniskal yolların da etkilendiği durumlarda kontralateral derin duyu kaybı görülebilir. Medullada piramidleri ve hipoglossal çekirdeği besleyen anterior spinal arterin tıkanıklığında kontralateral hemiparezi ile dilin ipsilateral gevşek paralizi görülür (inferior alternan hemipleji). Motor deküzyon enfarktlarında ise bilateral üst ve alt ekstremita paralizileri oluşabilir. Anterior kortikospinal traktüs hasarları, liflerin çoğu çaprazlaştığı için klinik olarak önemli tablolar oluşturmaz. Lateral kortikospinal traktüs hasarları üst servikal seviyede olduğunda spastik tetrapleji, üst motor nöron bulguları ve diaframik disfonksiyonlara yol açabilir. Daha alt servikal seviyelerde lateral traktüs ile ön boynuz birlikte etkilenirse ipsilateral üst ekstremitede alt motor nöron, ipsilateral alt ekstremitede ise üst motor nöron bulguları saptanır. Lumbosakral seviyelerde ise ön boynuz hücreleri kortikospinal yollar ile birlikte etkilendiğinden ipsilateral alt motor nöron işaretleri görülür

2.2.3.1. Spastisite

Spastisitenin klasik tanımı üst motor nöronların etkisinden çıkmış kasın tonusunda hıza bağımlı bir artıştır. Bu tonus artışı, üst ekstremitenin proksimal fleksörleri ve alt ekstremitenin ekstansörleri gibi yerçekimine karşı çalışan kaslarda daha belirgindir.⁶¹ Normal bir kas tonusu, dorsal retikülospinal yol tarafından sağlanan inhibitör etkilerle, medial retikülospinal yol ve daha az olarak vestibülospinal yol aracılığıyla sağlanan eksitator etkiler arasındaki dengeye

bağlıdır.⁶²⁻⁶⁴ Kortikospinal lifler normalde, spinal kordun ara nöronlarında ve motor nöronlarında inhibitör etki yapan medüller retikülospinal yolu aktive eder. Kortikospinal yol hasarında ise dorsal retikülospinal yol ile bağlantı kesilir ve spinal kord üzerindeki inhibitör etki azalır, buna karşın pontin retikülospinal yolun eksitator etkisi artarak devam eder. İnen kortikal lifler “Renshaw hücreleri” adı verilen bir tip inhibitör (glisinerjik) nöronu da uyarır. Bu hücreler korteksten aktive edici uyarıların yanı sıra diğer alt motor nöronlardan da aksonal kollateraller ile uyarı alırlar. Böylelikle antagonist ekstansör kaslar aktif iken agonist fleksörler üzerinde, Renshaw hücreleri inhibitör etki gösterir. Kortikal liflerin hasarlandığı durumlarda antagonist ve agonist kaslar üzerindeki inhibitör etkileri kaybolacağından, fleksör ve ekstansör kasların ardı sıra, tekrarlayıcı kasılmaları görülür (klonus). Bu nedenle spastisitenin inhibitör desendan dorsal retikülospinal yol, eksitator medial retikülospinal ve vestibülospinal yolların arasındaki dengenin ve birbirleriyle olan etkileşimin bozulmasından ileri geldiği düşünülmektedir. İnhibitör üst motor nöron etkisi ortadan kalktığında dinamik gamma motor nöronlar aşırı çalışmakta, bu da tip Ia kas içcik afferentlerinin çok çalışmasına ve alfa motor nöronların aşırı uyarılmasına neden olmaktadır.⁶⁴ Spastisitenin genellikle kortikospinal yolların hasarında görüldüğü kanıksanmış olmasına rağmen aslında diğer inen yolların motor yollar ile birlikte etkilendiği durumlarda oluşur.

2.3. İşitsel İrkilme Refleksi

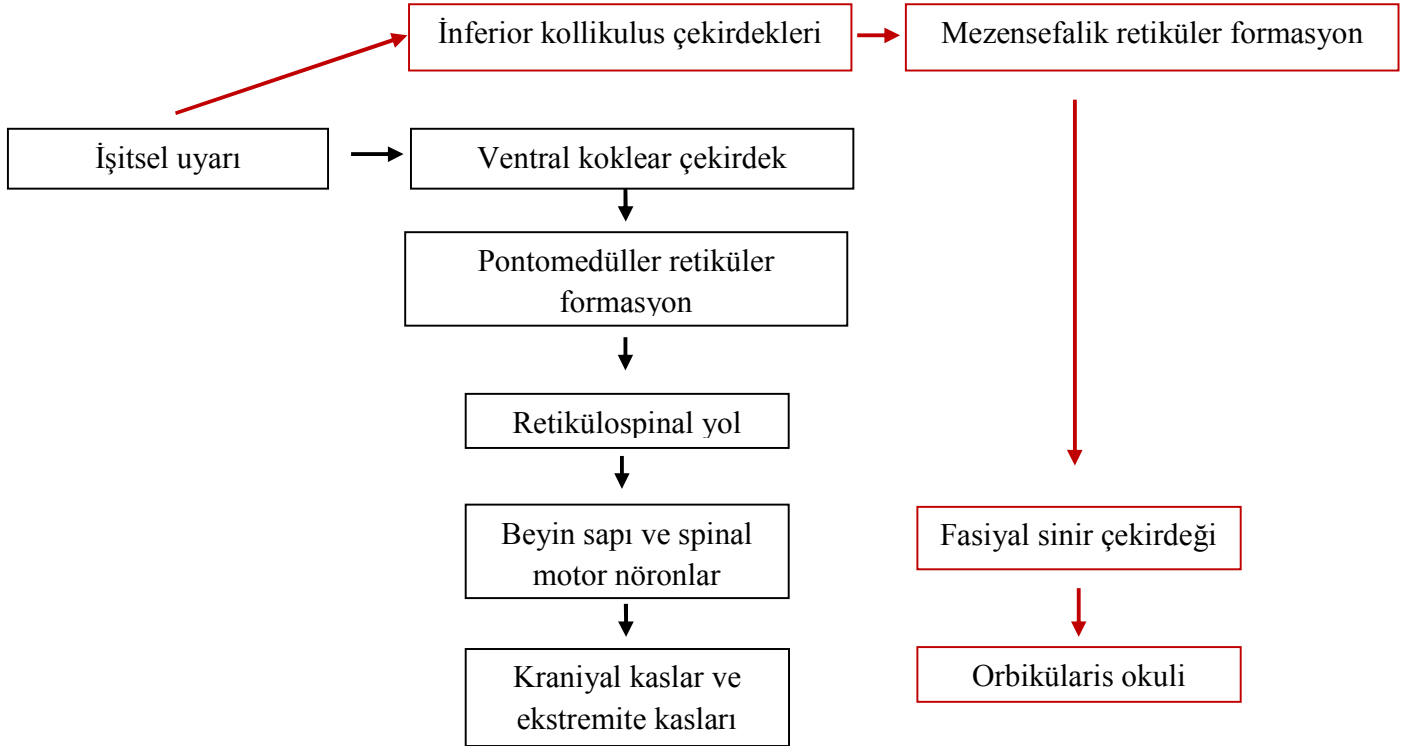
İrkilme refleksi (İR) ani, beklenmeyen ve yoğun bir uyarı karşısında kasların yaygın, istemsiz ve ani kasılmasıdır.^{65,66} İşitsel ve trigeminal uyarılar ile irkilme benzeri cevaplar oluşturulabilir.⁶⁷ İnsanlarda İR, pontomedüller retiküler formasyondaki nöronlar modaliteye özgü olmadığı için görsel, somatoduysal ya da vestibüler uyarılar ile oluşabilse de pratikte çoğunlukla işitsel uyarı ile oluşturulur. Hayvanlarda yapılan çalışmalar, İR’de rol oynayan devreler hakkında değerli bilgiler vermiştir.^{10,65,67-69} İşitsel irkilme refleksinin (İİR) döngüsünde, koklear nükleus, lateral lemniskal nükleus, nükleus retikularis pontis kaudalis (PnC), beyin sapının motor nöronları ve omurilikte medial retikülospinal yol yer alır (Şekil 3). İrkilme cevabının deserebre hayvanlarda bile interkolliküler seviyede bulunduğu bilinmektedir.¹ Bu çalışmada Davis ve arkadaşları İİR’yi PnC’nin doğrudan elektriksel uyarımı ile elde edebilmiş ancak aynı uyarı ile nükleus gigantosellüleriste yanıt

oluşturamamıştır. Daha sonraları koklear nükleustan PnC'ye direkt afferent girdiler de olduğu bildirilmiştir.⁶⁹

İnsanlarda göz kırpma refleksi ile orbikularis okuli (OO) kasından elde edilen İİR arasında fark vardır. İşitsel göz kırpma refleksinin mezensefalik bir döngüsü olup, geç habitüe olma eğilimindedir ve latansı kısadır.^{70,71} İİR'ye bağlı OO'dan elde edilen geç yanıt ise hızla habitüe olur, uzun bir latansı vardır (yaklaşık 60 milisaniye), bulbopontin ve yedinci kraniyal siniri içeren döngüden kaynaklanır.⁷¹ Olası bir diğer yolak Hori ve arkadaşları tarafından öne sürülmüştür.⁷² Bu döngüde inferior kollikulus ve mezensefalik retiküler formasyonda yer alan nöronlar görev almakta ve bu sayede işitsel göz kırpma refleksindeki değişikliklerin olduğu düşünülmektedir. İİR sırasında sağlıklı bireylerde yapılan bölgesel kan akımı çalışmasında mezensefalik yapıların kan akımında artış gözlenmemiş, buna karşın posterior medial pons bölgesinde (PnC) lokal kan akımı artışı saptanmıştır.⁷³ Bu çalışmanın sonuçları da işitsel uyaran ile oluşturulan göz kırpmanın irkilme yanıtının bir parçası olduğu görüşünü desteklemektedir.

İİR'nin amplitüdünün PnC'deki dev hücrelerin sayısı ile doğrudan bağlantılı olduğu faredede gösterilmiştir.⁷⁴ Ancak amplitüdün büyüklüğünü etkileyen başka bölgeler de olduğu ispatlanmıştır.^{68,75-77} Amigdalanın elektriksel uyarılması ile dev PnC nöronlarının ürettiği eksitator postsinaptik potansiyellerin (EPSP) büyüdüğü ve tepeye ulaşma hızının arttığı gösterilmiştir.⁷⁶ Benzer şekilde ventral tegmental alanın ve lateral periaqueduktal gri cevherin uyarılması ile İİR cevapları şiddetlenmektedir.⁷⁸ PnC'den yapılan intrasellüler kayıtlamalarda EPSP'nin sabit latanslı bir çok tepesi olduğu, fare deneylerinin sonucunda bu tepelerin dorsal ve ventral koklear çekirdek, lateral süperior olive ve diğer retiküler formasyon çekirdekleri gibi beyin sapında yer alan çekirdeklerden kaynaklandığı saptanmıştır.^{68,79,80} Bu nedenle tüm bu çalışmalar, PnC'nin İİR döngüsünde en önemli beyin sapı merkezi olduğunu göstermesine rağmen diğer beyin çekirdeklerinin de İİR'nin premotor hazırlanmasında görevi olabileceğini düşündürmektedir. Bir başka deyişle PnC, farklı beyin sapı çekirdeklerinden işitsel uyandırılmış eksitator girdileri alan en önemli sensorimotor yürütücü merkezdir.

Şekil 3. İşitsel irkilme refleksinin döngüsü



İnme tiplerinde davranışsal ve fizyolojik sonuçlarını kavrayabilmek, ilaçların koruyucu etkisini belirleyebilmek için güvenilir ve tekrarlanabilir yöntemlere ihtiyaç vardır.⁸⁰ Bu nedenle hem hayvanlarda hem de insanlarda İİR, doğal, uyarana bağlı bir refleks davranış olup duysal işleme ve motor yolların incelenmesine olanak sağlar.¹⁰ Ek olarak İİR deneysel olarak manipüle edilebilir, basit, hızlı ve benzer uyaran parametreleri ile tüm bireylerde benzer sonuçlar doğurarak hata yapılmadan objektif olarak ölçülebilir.

2.3.1 İşitsel İrkilme Refleksinin Parçaları

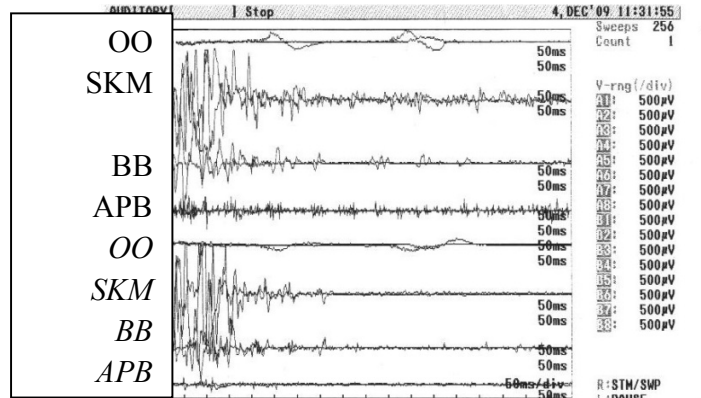
İşitsel irkilme refleksinin en belirgin manifestasyonu erken parçasıdır: yüz ve uzuvların rostro-kaudal progresyonu ile hızlı, istemsiz bir refleks kasılmasıdır (Şekil 4). Bazı bireylerde refleks yanıt kısmi olabilir. En sık ve en hızlı cevap veren kas orbikularis okulidir (OO). Daha sonra sırasıyla sternokleidomastoid (SKM), masseter, üst ve alt ekstremitenin kasları yer alır. OO'nun cevabının iki parçası vardır: ilk ortaya çıkan, işitsel göz kırpması refleksinin bir parçası

olup ikincisi İİR'nin bir parçasıdır.⁷² İİR ve işitsel göz kırpma refleksi arasında fizyolojik farklılıklar vardır: işitsel göz kırpma refleksi (İGKR) daha sık ortaya çıkar, daha güvenilirdir ve habituasyona daha az duyarlıdır. Ancak yine de İGKR ve İİR'nin farede PnC üzerinden ortak yolları kullandıkları göstermiştir.¹⁰ İşitsel uyarı karşısında OO'nun daha hızlı ve daha sık kasılmasının altında yatan mantığa dair hipotez, olası tehlikeli bir durumda gözlerin korunmaya çalışmasıdır.^{hori}

Yüksek volümlü bir sese maruz kalan kişilerde erken, istemsiz ve hızlı reaksiyondan hemen sonra “yönlendirici hareket” (Orienting Reaction) adı verilen, bir miktar organizasyon gösteren bir kas aktivitesi oluşur. Yönlendirici hareket korku, merak ve öfke gibi reaksiyonlardan oluşan değişik bir davranışsal cevaptır.⁸² Bedeni savunma ya da atağa hazırlayan motor hareketlerden oluşan bir manevralar dizisi olarak da tanımlanabilir.⁸³ Yine de bu davranışsal cevap deneysel ortama göre farklılıklar göstermektedir. Çoğu kişide yönlendirici hareket, başın ya da kolların yavaş hareketleri, gülme ya da bir takım vokalizasyonları içerir. Özellikle deney için kulaklık kullanılıyorsa yukarıda bahsedilen cevaplar görülebilir. Ancak uyarı, kişiye yakın bir mesafeden geliyorsa, kişilerde aniden koltuktan kalkmak, kapıya doğru yönelmek ya da sese doğru dönmek gibi kompleks motor hareketler görülebilir. Yönlendirici hareket içinde aynı zamanda galvanik cilt yanıtlarının değişmesi, kan basıncında ve nabızda artma da yer alır.⁸⁴⁻⁸⁶

Direkt motor cevapların yanı sıra irkilden bir ses aynı zamanda geçtiği motor yolların eksitabilitesini de değiştirme özelliğine sahiptir. Furubayashi ve arkadaşları bu etkilerin ilk olarak kortikal düzeyde olduğunu bildirmiştir.⁸⁷ Yazarlar 80dB üzerindeki sesli uyarının transkraniyal manyetik stimülasyon ile elde edilen motor uyandırılmış potansiyelleri engelleyebildiğini göstermiştir. Daha sonraları bu sonuç Kühn ve arkadaşları tarafından aynı etkinin Parkinson hastalarında derin beyin stimülasyonu ile subtalamik çekirdeğin uyarılması yoluyla elde edilmemesi dolayısıyla sadece kortikal seviyede motor uyandırılmış potansiyellerde görülmesinin gösterilmesi ile doğrulanmıştır.⁸⁸ Spinal seviyede ise Delwaide ve arkadaşları irkilmeye yol açan işitsel bir uyarıdan sonra soleus H refleksinde artış saptamış olup, bunun inen retikülospinal yolda geçici bir güçlenme sonucu ortaya çıktığını öne sürmüşlerdir (odyospinal fasilasyon).⁸⁹

Şekil 4. Sağlıklı bireyde işitsel irkilme refleksini ve kasların rekrütmanını gösteren örnek trase



OO: Orbikularis okuli; SKM: Sternokleidomastoid; BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis.

2.3.2. İşitsel İrkilme Refleksi Üzerinde Etkisi Olan Faktörler

İrkilme refleksinin büyüklüğü ve latansı bireyden bireye büyük farklılıklar gösterir. Hayvanlarda yapılan çalışmalar sirkadiyen ritmin ve ışık şiddetinin irkilme refleksi üzerinde etkileri olduğunu, İİR'nin geceleri ve yoğun ışıktaki şiddetlendiğini göstermiştir.⁹⁰ Kofler ve arkadaşları cinsiyetin ve yaşı da İİR üzerinde etkisi olduğunu saptamıştır.⁹¹ Kadınların İİR oluşturma olasılığı daha yüksek bulunmuş, yaşlılarda ise gençlere göre bacak kaslarında daha büyük yanıtlar alınmıştır.⁹² İİR döngülerinde duygudurum, dikkat, korku ve diğer emosyonel durumlar da etkilidir. Bu da uyarana karşısında irkilme cevabının, bireyin ruhsal durumuna göre bedeni harekete geçmeye ittiğini düşündürmektedir. İİR postüre ve lateraliteye göre de değişkenlik gösterir. Örneğin bacak kaslarında, bireyler ayakta dururken, oturmaya göre daha büyük yanıtlar elde edilir. Kofler ve arkadaşları kontralateral SKM'de ve ipsilateral biceps brachiide (BB) el dominansına göre daha büyük yanıtlar saptamıştır.⁹³

Diğer polisinyaptik refleksler gibi İİR de hızlıca habitue olma eğilimindedir. Habitüasyonun pontin retiküler formasyon seviyesindeki sinapslarda olduğu düşünülmektedir. Aynı stimulus ikinci kez verildiğinde bile habitüasyon gelişebilir.⁹⁴ Bu nedenle, habitüasyonun engellenmesi için ya uyarının çok uzun aralar ile tekrarlanması ya da farklı tonlar ve frekanslar ile uygulanması gerekir.^{71,92,93}

İrkilme refleksi prensipte ani uyarılar karşısında istemsiz hareketler bütünlüğü olarak kabul görse de bu refleksi oluşturan mekanizmaların aynı zamanda istemli hareketlerin yürütülmesinde de rolleri olduğuna dair kanıtlar vardır.³⁻⁶ Motor yanıtlar üzerinde kesin bir

kontrol sağlanabilmesi için refleks reaksiyonların engellenmesi gerekir. Ancak bu, irkilme yanıtının oluşması ve bu yanıtın istemli hareketlere doğru şekillendirilmesi ile olur. Refleks ve istemli motor hareketlerin birlikte planlanmasının incelenmesi ile motor hazırlanma süreci ve istemli hareketlerin yürütülmesinin arkasındaki mekanizmalar anlaşılabilir.

2.4. Transkraniyal Manyetik Stimulasyon

Transkraniyal manyetik stimulasyon (TMS) beynin saçlı deri üzerinden ‘koil’ adı verilen uygulayıcı aletin içinde oluşturulan elektrik akımının etkisiyle kısa ve yoğun bir manyetik alan ile uyarılarak manyetik etki ile depolarize edebilmesidir. TMS ile kortikal motor nöronlar ve dendritik bağlantılarının aktivasyonu presinaptik olarak ara nöronların (prekortikal motor nöron hücreleri) aktivasyonu ve kortikal motor nöron havuzunu uyarmaları ile gerçekleşir.^{11,95-98} Manyetik uyarım ile piramidal hücreler uyarılır ve motor uyandırılmış potansiyelin (Motor Evoked Potentials, MEP) ilk dalgası (direkt dalga) oluşur (Şekil 5). Direkt dalgayı intrakortikal yollar ile uyarılan diğer kortikospinal hücrelerin oluşturduğu “indirekt dalgalar” takip eder.⁹⁹ Kortikospinal nöronlar korteksin 5. tabakasından başlar ve piramidal yolu oluşturur. Bilinen iki tip kortikospinal yol nöronu vardır. İlk tip nöronun aksonları omuriliğin ara bölgesinde sonlanır ve spinal internöronlar ile sinaps yapar. Diğer tip nöronların aksonları ise spinal kordun ön boynuzunda sinaps yapar ve motor nöronlar ile monosinaptik bağlantı kurarlar (kortikomotonöronal hücreler). Kortikomotonöronal hücrelerin özellikle elin intrinsik kaslarının ve selektif parmak hareketlerinin beceri gerektiren ince hareketlerin oluşturulması ve yürütülmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Primer motor korteks yeterli yoğunlukta uyarıldığında, tüm kortikospinal yolun fonksiyonel bütünlüğü incelenebilir.^{11,100,101} Ancak TMS özellikle distal el kaslarını uyaran monosinaptik kortikaspinal nöronların bütünlüğünün incelenmesinde etkilidir.¹⁰²⁻¹¹⁰

TMS’de tekli, çift ya da repetitif uyarım teknikleri vardır. Tekli uyarımla, MEP latans ve genliği, santral ileti zamanı, istirahat motor eşik, aktif motor eşik ve kortikal sessiz periyod (KSP) ölçülerek kortikospinal yola ait iletim ve motor kortikal eksitabilite değerlendirilebilir (Şekil 5). Çift uyarımla değerlendirilen parametreler ise intrakortikal inhibisyon ve intrakortikal fasilitasyondur.

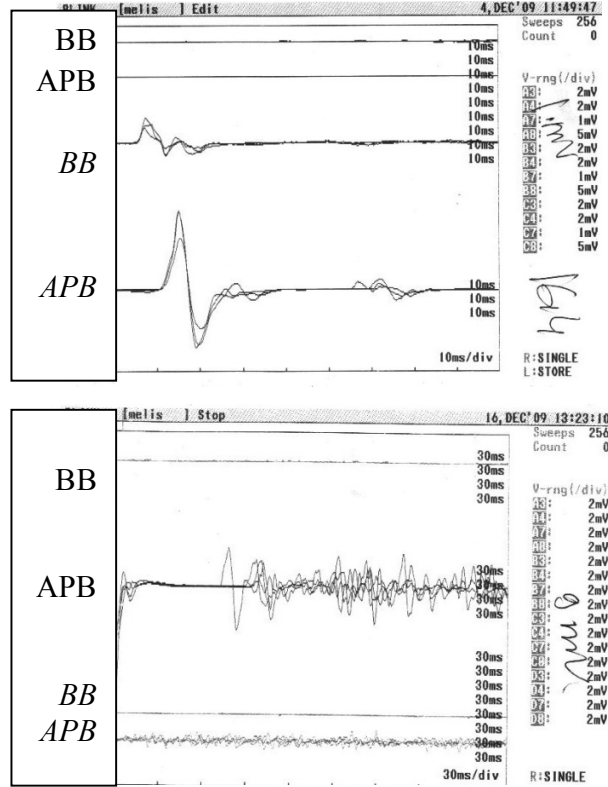
MEP latansı korteksten kasa kadar olan iletim süresidir ve incelenen kasın %5-20 oranında kasılması sırasında ölçülmesi önerilmektedir.¹¹¹ MEP latansını, kişiye bağlı dikkat düzeyi, hormonal değişimler veya fatik gibi fizyolojik durumlar ve ‘coil’ pozisyonu, akım yönü gibi teknik faktörlerin yanısıra serebrovasküler hastalıklar, multipl skleroz, miyelopatiler ve kortikospinal yolu tutan nörodejeneratif hastalıklar gibi patolojiler de etkileyebilmektedir.¹¹²⁻¹¹⁶ MEP latans ve amplitüdlere uyarana bağlı olarak da değişir. Eğer hedef kas istemli olarak kasılırsa ‘fasilitasyon’ ortaya çıkar, bu kasa ait MEP latansı daha kısa, genliği daha büyük elde edilir.^{117,118} İstirahat eşik değeri, verilen uyarıların yarısında en az 50 μ V amplitüdlü yanıt oluşturabilen uyarandır. Eksitator internöronlar ve kortikospinal nöronların eksitabilitesi ile küçük ve yavaş yayılım yapan piramidal nöronların eksitabilite eşiklerini yansıtır. Aktif motor eşik ise hafif derecede kasılan kasta uyarıların yarısında 100 μ V’luk yanıt oluşturmak için gereken uyarandır. Motor eşik yüksekliği motor yolakta hasar olduğunun göstergesidir, azalmış olması ise eksitabilitenin arttığını gösterir. Aktif kas kasısı sırasında verilen uyarıyı takiben MEP ortaya çıktıktan sonra neden olduğu baskılanmaya bağlı elektromiyografik açıdan gözlenen sessiz dönem, KSP olarak isimlendirilir. Olasılıkla Gama Amino Bütirik Asit (GABA) aracılıklı kortikospinal inhibitör mekanizmaların işlevselliğini yansıtmaktadır.¹¹⁹ Çeşitli hareket bozukluğu hastalarında KSP anormal kısa ya da uzun bulunmuştur.¹²⁰⁻¹²² Classen ve arkadaşları hemiparezisi olan akut inme hastalarında TMS ile MEP yanıtlarını araştırmış, çalışmanın sonucunda normal MEP’i ve MEP latansı olan ancak KSP’si uzun hastaların özellikle hareketi başlatma ve sabit bir gücü sürdürmede zorlandığını, klinik düzelme ile ters orantılı olarak KSP’nin de kısaldığını bildirmişlerdir.¹²³

MEP amplitüdü sadece kortikospinal yolun bütünlüğünü değil aynı zamanda motor korteksin, sinir köklerinin ve iletimi kasa kadar ileten periferik sinirlerin de eksitabilitesini yansıtmaktadır. Kortikospinal yolun herhangi bir düzeyinde disfonksiyonu olan hastalarda anormal MEP yanıtları oluşabilir, düzgün MEP’ler ise piramidal yolun sağlamlığını düşündürür. Özellikle akut inme sonrasında kontralateral MEP yanıtlarının alınmasının iyi bir prognoza, MEP yanıtlarının kaybolmasının ise kötü prognoza işaret ettiği bilinmektedir.¹²⁴

TMS’nin tek ve kısa süreli uyarılarda beyin üzerinde zararlı etkileri olmadığı bildirilmiştir.¹²⁵ Ancak manyetik uyarım, anevrizma klipsleri, kohlear implant, kemik plakalar ve kalp pili gibi metal objelerin yerlerinden oynamalarına neden olabileceğinden bu hastalarda

kontrendikedir. Sonuç olarak TMS, SVH, multipl skleroz, posttravmatik, neoplastik ve kompresif miyelopatiler, amiyotrofik lateral skleroz, epilepsi ve distoni gibi hastalıklarda tanısal amaçlı kullanılabilir.¹²⁶

Şekil 5. Sağlıklı bireyde BB ve APB kaslarında MEP yanıtını ve KSP'yi gösteren örnek traseler



BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollicis brevis; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel;
KSP: Kortikal sessiz periyod.

3. HASTALAR VE YÖNTEM

3.1 Klinik Değerlendirme

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı servisinde yatarak izlenmiş veya poliklinikte ayaktan takip edilmekte olan, dahil edilme kriterlerine uyan (Tablo 2-6) akut ya da kronik iskemik serebrovasküler hastalığı (SVH) olan 32 erkek (%72,7), 12 kadın (%27,3), hasta ile yaş ve cinsiyeti uygun 18 sağlıklı gönüllü [12 (%70) erkek, 6 kadın (%30)] kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi (Tablo 7). Dahil edilen tüm hastaların bilinç, kraniyal sinir, konuşma, görme alanı, kas gücü, tonus, refleks, his muayenesi ve serebellar sistem muayenelerini içeren detaylı nörolojik değerlendirmesi aynı araştırmacı tarafından yapıldı. Akut ve kronik SVH hastalarının kas gücü muayenesi önceden belirlenmiş kriterlere göre yapıldı (Tablo 8), kas gücü $\geq 4/5$ olan hastalar hafif hemiparetik, kas gücü $\leq 3/5$ olan hastalar ise ağır hemiparetik olarak kabul edildi.¹²⁷ Kronik SVH hastalarında ise spastisite, Modifiye Ashworth Skalası kullanılarak derecelendirildi (Tablo 9).¹²⁸ Çalışmaya dahil edilen tüm SVH hastalarının, SVH başlangıcında yapılmış olan Difüzyon, T2, T1 ve FLAIR ağırlıklı kesitleri içeren kraniyal manyetik rezonans görüntülemesi (MRG) mevcuttu. Hastaların kraniyal MRG'leri Bamford ve arkadaşlarının kriterlerine göre dört grupta sınıflandırıldı (Tablo 1).⁵⁹ Çalışmaya alınan bireyler, total anterior sirkülasyon infarktı veya parsiyel anterior sirkülasyon infarktı olan akut SVH hastaları (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı olan SVH hastaları (Grup 2), akut posterior sirkülasyon infarktı olan SVH hastaları (Grup 3), kronik posterior sirkülasyon infarktı olan SVH hastaları (Grup 4) ve normal kontroller olarak gruplandırıldı. Anemnez, nörolojik muayene ve nörogörüntüleme tetkikleri ile olası diğer hastalıklar dışlandı. Hasta ve kontrol gruplarına uygulanacak işlemler hakkında bilgi verilerek gerekli onamlar alındı.

Tablo 2. Çalışmaya alınan hastalar için genel dışlanma kriterleri

1. Hemorajik SVH, intrakraniyal hematoma ya da subaraknoid kanama bulunması
2. 18 yaşından küçük 80 yaşından büyük olmak
3. Bilinen epilepsi hastalığı olması
4. Bilinen anevrizma klipsleri, kohlear implant, kemik plakalar ve kalp pili bulunması
5. İşitme engelinin olması

6. Gebelik bulunması
7. Elektrofizyolojik incelemeleri etkileyecek nörodejeneratif hastalıklar gibi başka bir hastalığının olması

Tablo 3. Akut SVH Hastalarının dahil edilme kriterleri

1. 3-14 gün içerisinde kraniyal MRG ile belgelenmiş iskemik SVH'sı olması
2. Önceden geçirilmiş SVH'sının ya da ağır küçük damar hastalığının bulunmaması
3. Bamford ve arkadaşlarına göre total anterior sirkülasyon infarktı, parsiyel anterior sirkülasyon infarktı ya da posterior sirkülasyon infarktı bulunması

Tablo 4. Akut SVH Hastalarının dışlanma kriterleri

1. Genel dışlanma kriterlerinin bulunması
2. Arteriyel diseksiyon, progresif SVH, merkezi sinir sistemi vaskülitine bağlı SVH ya da laküner infarkt bulunması
3. Genel durum bozukluğu olması
4. Oryantasyon, kooperasyon gücü ya da demans gibi bilişsel bozuklukların bulunması
5. İhmal ya da afazi olması

Tablo 5. Kronik SVH hastalarının dahil edilme kriterleri

1. >14 gün önce geçirilmiş iskemik SVH'sının bulunması
2. Kraniyal MRG ile belgelenmiş, Bamford ve arkadaşlarına göre total anterior sirkülasyon infarktı, parsiyel anterior sirkülasyon infarktı ya da posterior sirkülasyon infarktı bulunması

Tablo 6. Kronik SVH Hastalarının dışlanma kriterleri

1. Genel dışlanma kriterlerinin bulunması
2. Laküner infarkt bulunması
3. Çalışmaya dahil edilmeyi sağlayan infarktın dışında önceden geçirilmiş SVH öyküsü olması
4. Genel durum bozukluğu olması
5. Oryantasyon, kooperasyon gücü ya da demans gibi bilişsel bozuklukların bulunması
6. İhmal ya da afazi olması

Tablo 7. SVH hastalarının ve normal kontrollerin özellikleri

	SVH hastaları	Normal kontroller
Ortalama yaş ($\pm$ SD, yıl)	58 $\pm$ 13	53,8 $\pm$ 12,3
Yaş aralığı (yıl)	28-79	29-77
SVH başlangıç zamanından itibaren geçen süre (ortalama $\pm$ SD, gün)	50,3 $\pm$ 73,2	-

Tablo 8. Kas gücü değerlendirmesi¹²⁷

0	Kasılma belirtisi yok
1	Hafif kasılma belirtisi var eklem hareketi yok
2	Yer çekimi ortadan kaldırıldıktan sonra tam kas hareketi
3	Yer çekimine karşı tam kas hareketi
4	Orta derecede direnç ile birlikte yer çekimine karşı tam kas hareketi
5	Tam direnç ile birlikte yer çekimine karşı tam kas hareketi

Tablo 9. Modifiye Ashworth skalası¹²⁸

Kas tonusunda artış yok	0
Kas tonusu hafif artmış, etkilenen kısım fleksiyon ya da ekstansiyona getirilirken eklem hareket aralığının sonunda hafif bir direnç vardır	1
Kas tonusu hafif artmış, etkilenen kısım fleksiyon ya da ekstansiyona getirilirken eklem hareket aralığının yarısından azında hafif bir direnç vardır	1+
Kas tonusu tüm hareket açıklığı boyunca daha fazla artmış, ancak eklem kolaylıkla bükülebilir	2
Pasif hareketi zorlaştıran tonus artışı mevcut	3
Rijidite	4

3.2. Yöntem

Elektrofizyolojik testler, postür ve gürültü irkilme refleksinin oluşumunu ve dışa vurumunu etkileyebildiği için hasta sessiz bir odada muayene koltuğunda rahat bir şekilde oturur pozisyonda yapıldı.^{129,130} Cilt temizliği yapıldıktan sonra iletken pasta ile doldurulan Ag-AgCl yüzeyel kayıt elektrodları iki (Neuropack Σ -MEB-5504K, Nihon Kohden Corporation, Tokyo, Japan) yanlı olarak orbikularis okuli (OO), sternokleidomastoid (SKM), biceps brachii (BB) ve abduktor pollisis brevis (APB) kaslarına motor nokta yakınına 2'şer cm ara ile yerleştirildi. Toprak elektrodu ise sternum üzerine yerleştirildi. Hastalardan tetkik süresince gözlerini açık tutmaları ve uyumamaları istendi.

İrkilme refleksi 105-dB, 1 KHz tonlarda bilateral olarak kulaklık yolu ile verilen ses ile oluşturuldu. Elektrofizyolojik incelemeler Nihon Kohden EMG cihazı ile aynı araştırmacı tarafından, aynı odada, oda ısısı 22°C-24°C iken yapıldı. Habitasyonu engellemek için farklı uzunlukta ve tizlikteki beş çeşit sesli uyarı serisi bir ya da üç dakikalık aralar ile verildi. Her farklı ton serisi toplamda beş sesli uyarıdan oluşmaktaydı. Kontrollerde rastgele seçilen tek tarafın sonuçları çalışmaya kabul edildi. Yanıt olasılıkları, toplam olası yanıt sayısına aktüel yanıt sayısının bölünmesi ile yüzde (%) olarak hesaplandı.

Kortikospinal yolların değerlendirilmesi transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), Magstim 200 stimulatör cihazı kullanılarak yapıldı (Magstim Ltd, Co., UK). Hastaların skalp üzerinde verteks bölgesi glabelladan ve eksternal odituar meatustan çizilen hayali çizgilerin birleşim yeri ile bulundu. Primer motor korteksin ideal uyarı noktası saptandıktan sonra, koilin merkezi bu noktaya gelecek şekilde SVH hastalarının semptomatik ve asemptomatik tarafları ayrı ayrı uyarılarak iki yanlı BB ve APB kaslarından kayıtlama yapıldı. Fasilitasyon için hasta ve kontrol grubundaki kişilere APB kasının kasılmasını sağlayacak hareketler gösterildi ve kasının yapılıp yapılmadığı cihazdan elde edilen görüntü ve ses ile takip edildi. Dış çapı 13 cm., iç çapı 5 cm., 2 teslalık yuvarlak şekilde (sirküler) koili ile %60-100 aralığındaki uyarı şiddeti ile TMS uyarımı sağ ve sol primer motor korteks ile verteks üzerinden uygulandı ve motor uyandırılmış potansiyeller (Motor evoked potential, MEP) kaydedildi. Motor korteksin ardarda 4-5 stimülasyonu ile en kısa sürede elde edilen M dalgasının latansı ilk başlangıç noktası olarak kabul edildi, milisaniye (ms) cinsinden belirlendi. Amplitüdü ise izoelektrik hattan olan yüksekliği şeklinde, mikrovolt (μ V) cinsinden hesaplandı. Kortikal sessiz periyodun (KSP) incelenmesi için aktif motor eşiğin %140'ı şiddetinde uyarı kontralateral

motor alandan uygulandı ve bu kayıt sırasında analiz zamanı sabit tutuldu, 10-15 saniye aralıkla 8 kez verilen uyaran ile elde edilen yanıtların ortalaması alındı.¹³¹ Sessiz periyodun süresi, ekranda gözlenen aktivitenin kesildiği ve yeniden başladığı süre olarak hesaplandı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Latans, süre ve amplitüd değerleri depolandıkları EMG cihazından kursorla okunarak hesaplandı. Tüm değerler ortalama±standart sapma (standart deviasyon, SD) şeklinde sunuldu. İşitsel irkilme refleksinin değerleri ve transkraniyal manyetik stimülasyon ile elde edilen tüm parametreler hastaların semptomatik ve asemptomatik tarafları ile kontrol grubunda ayrı ayrı karşılaştırıldı. Normal kontroller ve hasta grupları arasındaki demografik ve klinik özelliklerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, grupların arasındaki nominal değerlikli değişkenlerin karşılaştırılmasında ise çoklu nominal değerlerine sahip olması nedeniyle parametrik olmayan Mann-Whitney U testi kullanıldı. Nonparametrik değerlerin birbirleri ile orantısal bağlantılarının araştırılması için lineer regresyon analizleri yapıldı. İstatistiksel açıdan $p \leq 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

Dil: Çalışmamızda kullanılan bilimsel terimlerin ve yaygın olarak kullanılıyor ise kısaltmalarının Türkçe kullanılmasına dikkat edilmiştir. Ancak İngilizce kısaltmaları Türkçelerine oranla daha yaygın bilinen kavramlar için İngilizce kısaltmalar kullanılmış, ilk kullanımlarında Türkçe açıklamaları verilmiştir.

4. SONUÇLAR

Çalışmamıza, 44 iskemik serebrovasküler hastalığı (SVH) olan olgu (hasta grubu) ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 18 sağlıklı birey (kontrol grubu) dahil edildi. Hasta grubunun yaş ortalaması 58 ± 13 iken kontrol grubunun yaş ortalaması $53,8 \pm 12,3$ idi. Hasta grubunun % 72,2'si (n=32) erkek, % 27,8'i ise (n=12) kadın bireylerden oluşmaktaydı (Şekil 6). Kontrol grubunun ise % 70'ini (n= 12) erkek bireyler % 30'unu (n=6) da kadın bireyler oluşturmaktaydı.

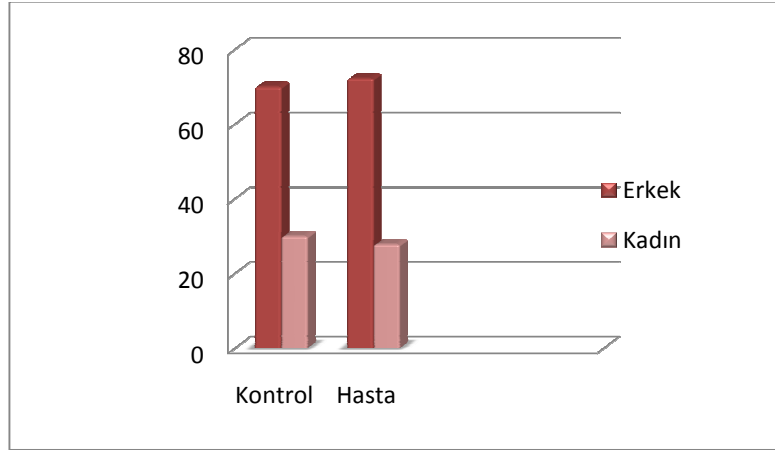
Çalışmaya alınan SVH hastalarının 21'i (% 47,7) akut, 23'ü ise (% 52,3) kronik yerleşimli SVH hastaları idi (Şekil 7). Akut SVH hastalarında hastalık başlangıcından elektrofizyolojik incelemelerin yapıldığı güne kadar geçen süre $8,8 \pm 2,9$ gün (aralık: 3-13 gün) olarak belirlendi. Kronik SVH hastalarında ise bu süre $88,1 \pm 85,6$ gün (aralık: 18-330 gün) idi.

Klinik muayenede daha önceden belirtilen kriterlere göre SVH hastalarının 28'inde (% 63,6) hafif hemiparezi (kas gücü $\geq 4/5$), 16'sında (% 36,4) ağır düzeyde hemiparezi (kas gücü $\leq 3/5$), bulunmaktaydı. Akut SVH hastalarının 15'i (% 71,4) hafif hemiparetik, 6'si (% 28,6) ağır hemiparetik iken, kronik SVH hastalarının 13'ü (% 56,5) hafif, 10'u (% 43,5) ağır düzeyde hemiparetik idi. Akut SVH hastalarının hiçbirinde muayene ile spastisite saptanmaz iken kronik SVH hastalarının 9'unda (% 39,1) spastisite bulunmaktaydı. Modifiye Ashworth skalası ile değerlendirildiğinde spastisitesi olan kronik SVH hastalarında 1 puan alan 4 (% 44,4) , 2 puan alan 2 (% 22,2), 3 puan alan 3 (% 33,3) kişi saptandı. Tüm hastalar arasında 14 hastanın (% 31,8) semptomatik tarafında ağrı ve ısı duygusu kaybı belirlendi.¹²⁸

Kraniyal MRG ile çalışmaya dahil edilen tüm hastalar lezyon yerine göre sınıflandırıldığında 24 hastada (% 54,5) total veya parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, 20 hastada ise (% 45,5) posterior sirkülasyon infarktı saptandı.⁵⁹ Anterior sirkülasyon infarktı olan hastalardan sadece 3'ünde (% 12,5) total anterior sirkülasyon infarktı bulunmaktaydı. Posterior sirkülasyon infarktı grubunda ise 17 (%85) pons, 3 (% 15) lateral medüller infarkt vardı. Akut anterior sirkülasyon infarktı olan SVH grubu (Grup 1) 10 hasta (yaş: $59 \pm 12,5$, hastalık başlangıcından itibaren süre: $9 \pm 2,8$ gün), kronik anterior sirkülasyon infarktı olan SVH grubu (Grup 2) 14 hasta (yaş: $58 \pm 13,7$, hastalık başlangıcından itibaren süre: $95,6 \pm 104,6$ gün), akut posterior sirkülasyon infarktı olan SVH grubu (Grup 3) 11 hasta (yaş: $61,6 \pm$

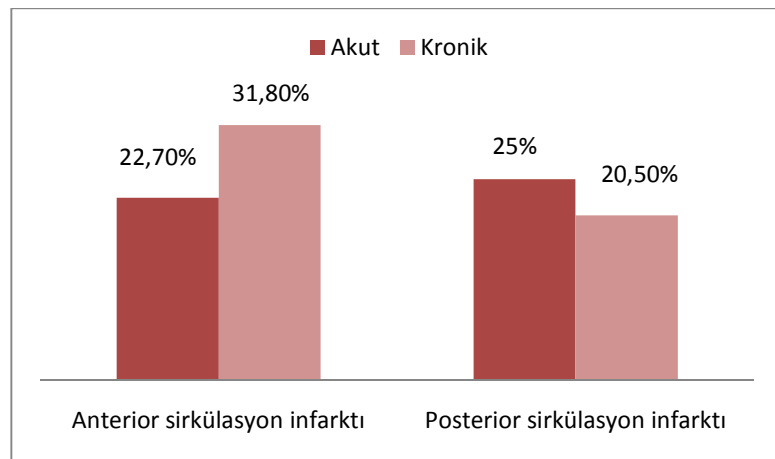
15,6, hastalık başlangıcından itibaren süre: $8,5 \pm 3,1$ gün), kronik posterior sirkülasyon infarktı olan SVH grubu (Grup 4) 9 hasta (yaş: $51,1 \pm 9,3$, hastalık başlangıcından itibaren süre: $76,4 \pm 46,1$ gün) belirlendi (Şekil 7).

Şekil 6. Hasta ve kontrol gruplarında cinsiyet dağılımı



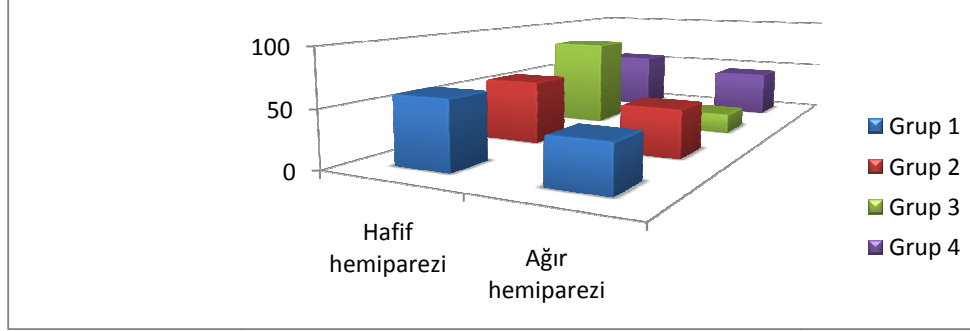
Çalışmamıza dahil edilen SVH hastalarının % 72,2'sini (n=32) erkek, % 27,8'ini ise (n=12) kadın bireyler, kontrol grubunun ise %70'ini (n= 12) erkek, % 30'unu (n=6) da kadın bireyler oluşturmaktaydı.

Şekil 7. Hasta gruplarında infarkt yerleşimine ve hastalık başlangıç zamanına göre dağılım



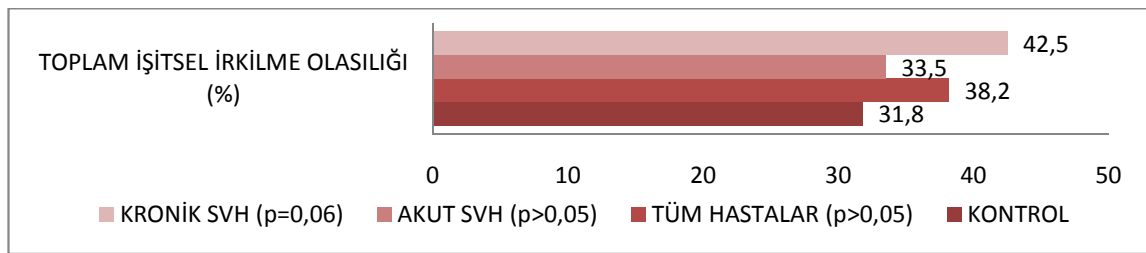
Çalışmaya dahil edilen 24 anterior sirkülasyon infarktı olan hastanın 10'unun akut (Grup 1), 14'ünün kronik (Grup 2) SVH'sı vardı. Posterior sirkülasyon infarktı bulunan 20 hastadan 11 hastanın akut (Grup 3), 9 hastanın (Grup 4) ise kronik SVH'sı bulunmaktaydı.

Şekil 8. Hasta gruplarında hemiparezinin şiddetine göre dağılım [Akut anterior sirkülasyon infarktı (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2), akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3) ve kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4)]



Çalışmaya dahil edilen SVH hastalarının 14'ünde (%36,4) daha önceden belirtilen kriterlere göre ağır, 30'unda (%63,6) hafif derecede hemiparezi bulunmaktaydı. Alt grupların incelenmesinde Grup 1'de 6 kişide (%60) hafif, 4 kişide (%40) ağır hemiparezi, Grup 2'de 6 hastada (%42,9) hafif, 8 hastada (%57,1) ağır hemiparezi, Grup 3'te 9 kişide (%81,8) hafif, 2 kişide (%19,2) ağır, Grup 4'te 5 kişide hafif (%55,6) 4 kişide (%44,4) ise ağır derecede hemiparezi saptandı.

Şekil 9. Akut ve kronik SVH hastalarının semptomatik tarafları ile normal kontrollerde İİR olasılığı



SVH: Serebrovasküler hastalık; İİR: İşitsel irkilme refleksi; p değeri: Hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması ile elde edilen değerlerdir.

Araştırmamızın sonucunda kronik SVH hastalarında sağlıklı kontrollere göre toplam İİR olasılığında artış saptanmıştır. Bu artış istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur (Kronik SVH: %42,5±23,2, akut SVH: %33,5±20,8, kontrol: %31,8±11,4; p=0,06).

Tablo 10. Semptomatik tarafta akut ve kronik SVH hastaları ile normal kontrollerde İİR değerleri

	Kontrol (n=18)	Akut SVH (n=21)	Kronik SVH (n=23)	p değeri**
OO	n=17(%94,4)	n=19 (%90)	n=22 (%95,7)	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Latans (ms)	41,8 ± 7,5	42,5 ± 7	45 ± 8,8	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Amplitüd (µV)	391,5 ± 253,6	233,1 ± 145,2	393,2 ± 244,7	p<0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Sıklık (%)	92,4 ± 1,9	84,5 ± 34,7	90,2 ± 25,8	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Süre (ms)	60,2 ± 26,8	82,9 ± 56,3	70,7 ± 33,6	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
SKM	n=10 (%55,6)	n=12 (%57)	n=16 (%70)	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Latans (ms)	82,8 ± 23,2	81,2 ± 29,1	77,5 ± 38,5	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Amplitüd (µV)	430,5 ± 509,3	201,7 ± 119	312,2 ± 187,7	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Sıklık (%)	25,7 ± 29,2	26,8 ± 31,7	34,2 ± 33,3	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Süre (ms)	96 ± 97,9	87,4 ± 95,3	70,1 ± 34,9	>0,05
p değeri*		p<0,05	p<0,05	
BB	n=3 (%30)	n=8 (%38)	n=12 (%52)	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Latans (ms)	112,7 ± 39	72,3 ± 22,7	78,5 ± 31,6	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Sıklık (%)	7,6 ± 20,6	19,4 ± 34,4	29,3 ± 31,9	>0,05
p değeri*		>0,05	p<0,05	
APB	n=1 (%5,6)	n= 3 (%14)	n= 11 (%47,8)	p=0,08
p değeri*		>0,05	p<0,05	
Sıklık (%)	1,4 ± 5,9	1,8 ± 4,5	15,2 ± 24,7	p<0,05
p değeri*		>0,05	p<0,05	
Toplam İİR olasılığı (%)	31,8± 11,4	33,5 ± 20,8	42,5 ± 23,2	
p değeri*		>0,05	p=0,06	>0,05

SVH: Serebrovasküler hastalık; İİR: İşitsel irkilme refleksi; OO: Orbikularis okuli; SKM: Sternokleidomastoid; BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis; n: hasta sayısı; p değeri*: Hasta grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılması ile elde edilen değerlerdir; p değeri**: Akut ve kronik hasta gruplarının karşılaştırılması ile elde edilen değerlerdir.

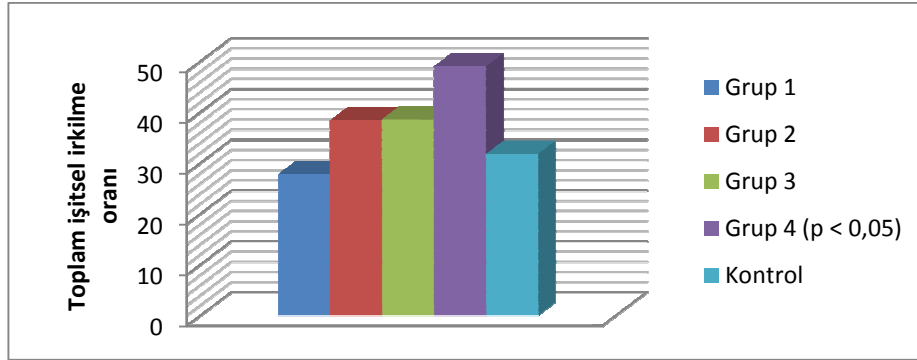
Araştırmamızın sonucunda kronik SVH hastalarında sağlıklı kontrollere göre toplam İİR olasılığında artış saptanmıştır ve bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur (Kronik SVH: $42,5 \pm 23,2$, akut SVH: $33,5 \pm 20,8$, kontrol: $31,8 \pm 11,4$, $p=0,06$). Akut SVH hastalarında da toplam İİR sıklığı kontrol grubuna göre artış göstermişse de istatistiksel anlamlılık oluşturmamıştır ($p>0,05$).

Kayıt yapılan kaslara göre sonuçlar incelendiğinde akut ve kronik SVH'sı olan hastalarda OO'daki irkilme yanıtının süresinin ve latansının kontrollere göre uzadığı ($p>0,05$) görülmüşse de bu kastaki refleks yanıtın amplitüdlere ve sıklıkları tüm gruplarda benzer izlenmiştir. SKM'deki İİR latansı kontrollerde $82,8 \pm 23,2$ ms iken, akut SVH grubunda $81,2 \pm 29,1$ ms, kronik grupta ise $77,5 \pm 38,5$ ms olarak saptanmıştır. Hastalık ile ve hastalığın kronikleşmesi ile izlenen İİR latansındaki bu kısalma, istatistiksel olarak farklılık oluşturmamıştır. SKM'deki İİR sıklığı akut hastalar ve kontroller arasında benzer izlenirken, kronik SVH hastalarında artmış bulunmuştur ($p>0,05$). Akut ve kronik hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre SKM'den kayıtlanan İİR süresi kısalmıştır (Akut: $87,4 \pm 95,3$ ms, kronik: $70,1 \pm 34,9$ ms, kontrol: $96 \pm 97,9$ ms, $p<0,05$). BB İİR latansı akut ve kronik SVH gruplarında kontrollere göre kısalmıştır (sırası ile $72,3 \pm 22,7$ ms; $78,5 \pm 31,6$ ms; $112,7 \pm 39$ ms; $p>0,05$). Gruplar arasında BB'de en yüksek İİR sıklığı kronik SVH grubunda gözlenmiştir (akut SVH: $19,4 \pm 34,4$; kronik SVH: $29,3 \pm 31,9$; kontrol: $7,6 \pm 20,6$). Kontroller ile kıyaslandığında bu artış anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). APB kasında İİR kontrol grubunda sadece 1 kişide ($5,6$) elde edilebilirken, akut SVH grubunda 3 (14), kronik SVH grubundan ise 11 ($47,8$) kişide kaydedilmiştir. Kronik SVH grubunda hem APB'den kayıt alınabilen hasta sayısı hem de toplam İİR olasılığı kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede artmıştır ($p<0,05$).

Akut ve kronik hasta grupları arasında da İİR parametreleri farklılıklar göstermiştir. Akut SVH hastalarına göre ($84,5 \pm 34,7$), kronik SVH'sı olanlarda ($90,2 \pm 25,8$) OO'da İİR olasılığı artmıştır ($p>0,05$). Kronik SVH hastalarında akut OO'dan kayıtlanan İİR latansı uzamış ($p>0,05$), süresi kısalmış ($p>0,05$) olarak izlense de amplitüdü akut hastalara göre anlamlı derecede artmıştır ($p<0,05$). SKM'de irkilme yanıtı oluşturan hasta sayısı kronik grupta akut gruba göre fazladır (sırası ile $n=16$ (70), $n=12$ (57), $p>0,05$). Benzer şekilde SKM'de toplam İİR sıklığı kronik SVH'sı olanlarda artmış bulunmuştur (akut SVH: $26,8 \pm 31,7$; kronik SVH: $34,2 \pm 33,3$; $p>0,05$). Kronik SVH hastalarında akut hastalara göre SKM

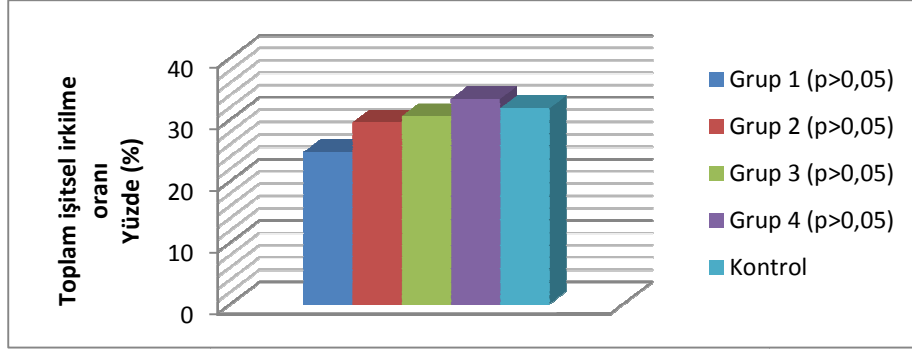
İİR latansı kısa ($p>0,05$), amplitüdü büyük ($312,2 \pm 187,7 \mu V$ 'a karşın $201,7 \pm 119 \mu V$; $p>0,05$) izlenmiştir. Akut SVH hastalarında BB kasında İİR 8 (%38) kişide kayıt edilebilirken, kronik grupta bu sayı 12 (%52) olmuştur ($p>0,05$). Toplam İİR olasılığı da kronik grupta akut gruba göre yüksek bulunmuştur ($p>0,05$). APB kasından kayıt edilen İİR sıklığı kronik hasta grubunda $\%15,2 \pm 24,7$ iken akut hastalarda $\%1,8 \pm 4,5$ olarak kaydedilmiş ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$).

Şekil 10. Semptomatik tarafta normal kontroller ile hasta gruplarının toplam İİR olasılıkları [Akut anterior sirkülasyon infarktı (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2), akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3) ve kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4)]



Çalışmamızda toplam İİR olasılığı sağlıklı kontrollerde $\%31,8 \pm 11,4$ iken tüm SVH hastalarında ortalama $\%38,2 \pm 22,3$ olarak saptanmıştır ($p>0,05$). Alt grupların incelenmesinde Grup 1’de toplam işitsel irkilme olasılığı $\%27,8 \pm 11,5$, Grup 2’de $\%38,4 \pm 19,5$, Grup 3’de $\%38,6 \pm 26,1$, Grup 4’te ise $\%48,9 \pm 28,1$ olarak bulunmuş, Grup 4’te saptanan İİR artışı kontrol grubu ve Grup 1 ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlılık göstermiştir ($p<0,05$).

Şekil 11. Asemptomatik tarafta normal kontroller ile hasta gruplarının toplam İİR oranları [Akut anterior sirkülasyon infarktı (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2), akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3) ve kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4)]



Sonuçlar, Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'ün asemptomatik taraflarında elde edilen toplam İİR olasılığının kontrollere göre düşük de olsa istatistiksel olarak benzer olduğunu göstermiştir ($p > 0,05$).

Tablo 11. Anterior sirkülasyon infarktı olan hasta gruplarının semptomatik tarafları ile normal kontrollerde İİR değerlerinin karşılaştırılması [Akut anterior sirkülasyon infarktı (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2)]

	Kontrol (n=18)	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=14)	p değeri **
OO	n=17(%94,4)	n=9 (%90)	n=14 (%100)	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Latans (ms)	41,8 ± 7,5	43,8 ± 8,1	46,4 ± 9,2	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Amplitüd (µV)	391,5 ± 253,6	231,1 ± 164,9	347,9 ± 189,2	<0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Sıklık (%)	92,4 ± 1,9	86,3 ± 40,4	91,1 ± 21,1	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Süre (ms)	60,2 ± 26,8	75,6 ± 40,4	65,2 ± 28,5	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
SKM	n=10 (%55,6)	n=5 (%50)	n=9 (%64,3)	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Latans (ms)	82,8 ± 23,2	105 ± 29,9	84,3 ± 48,0	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Amplitüd (µV)	430,5 ± 509,3	137,5 ± 60,1	225 ± 184,8	>0,05
p değeri*		=0,07	>0,05	
Sıklık (%)	25,7 ± 29,2	18,8 ± 1,8	29,5 ± 41,8	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Süre (ms)	96 ± 97,9	56 ± 16,4	80,3 ± 41,8	>0,05
p değeri*		>0,05	<0,05	
BB	n=3 (%30)	n=3 (%30)	n=7 (%50)	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Latans (ms)	112,7 ± 39	72,3 ± 22,5	87,2 ± 41,4	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Sıklık (%)	7,6 ± 20,6	6,3 ± 10,6	25,9 ± 33,1	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
APB	n=1 (%5,6)	n=0	n=5 (%35,7)	= 0,07
p değeri*		-	<0,05	
Sıklık (%)	1,4 ± 5,9	%0	7,1 ± 13,6	>0,05
p değeri*		-	>0,05	
Toplam İİR olasılığı (%)	31,8 ± 11,4	27,8 ± 11,5	38,4 ± 19,5	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	

İİR: İşitsel irkilme refleksi; OO: Orbikularis okuli; SKM: Sternokleidomastoid; BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis; n: hasta sayısı; p değeri: Hasta grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılması ile elde edilen değerdir; p değeri**: Gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucu elde edilen değerdir.

İncelemenin sonucunda kronik anterior sirkülasyon infarktı olan hastaları kapsayan Grup 2’de, akut anterior sirkülasyon infarktı olan hastalara (Grup 1) ve sağlıklı kontrol grubuna göre toplam İİR sıklığı artmıştır ($p>0,05$). Grup 1 ve Grup 2’de OO İİR latansı sağlıklı kontrollere göre uzun bulunmuştur. OO latansındaki bu farklar istatistiksel olarak anlamlılık göstermemiştir ($p>0,05$) Benzer şekilde OO yanıtının amplitüdü Grup 1’de kontrollere ($p>0,05$) ve Grup 2’ye göre düşük kaydedilmiştir (Grup 2: $347,9 \pm 189,2 \mu V$, Grup 1: $231,1 \pm 164,9 \mu V$; $p<0,05$). Her iki grupta da OO kasından alınan İİR süresi sağlıklı kontrollere göre uzun saptanmış ancak istatistiksel olarak anlamlılık oluşturmamıştır. Buna karşın kronik hastaların temsil edildiği Grup 2’de OO irkilme sıklığının akut hastalara göre (Grup 1) arttığı izlenmiştir (Grup 1: $\%86,3 \pm 40,4$, Grup 2: $\%91,1 \pm 21,1$; $p>0,05$). SKM İİR latansı Grup 2’de Grup 1’e göre kısa, sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında ise benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Grup 1 ve Grup 2’de SKM İİR amplitüdü sağlıklı kontrol grubuna göre düşük bulunmuştur (Grup 1 için $p=0,07$). Bunun dışında SKM’de İİR sıklığı Grup 2’de kontrollere ve Grup 1’e göre yüksek bulunmasına rağmen istatistiksel bir fark oluşmamıştır. BB kasından kaydedilen İİR latansı tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre kısa bulunmuştur ($p>0,05$). BB İİR sıklığı Grup 2’de kontrollere ve akut hastalara göre yüksek saptanmıştır (Grup 2: $\%25,9 \pm 33,1$; Grup 1: $\%6,3 \pm 10,6$; Kontrol: $\%7,6 \pm 20,6$; $p>0,05$). APB kasından Grup 1’deki hiçbir hastada İİR oluşmazken, sağlıklı kontrollerde 1 ($\%5,6$) kişide, Grup 2’de ise 5 kişide ($\%35,7$) kaydedilmiştir ($p<0,05$).

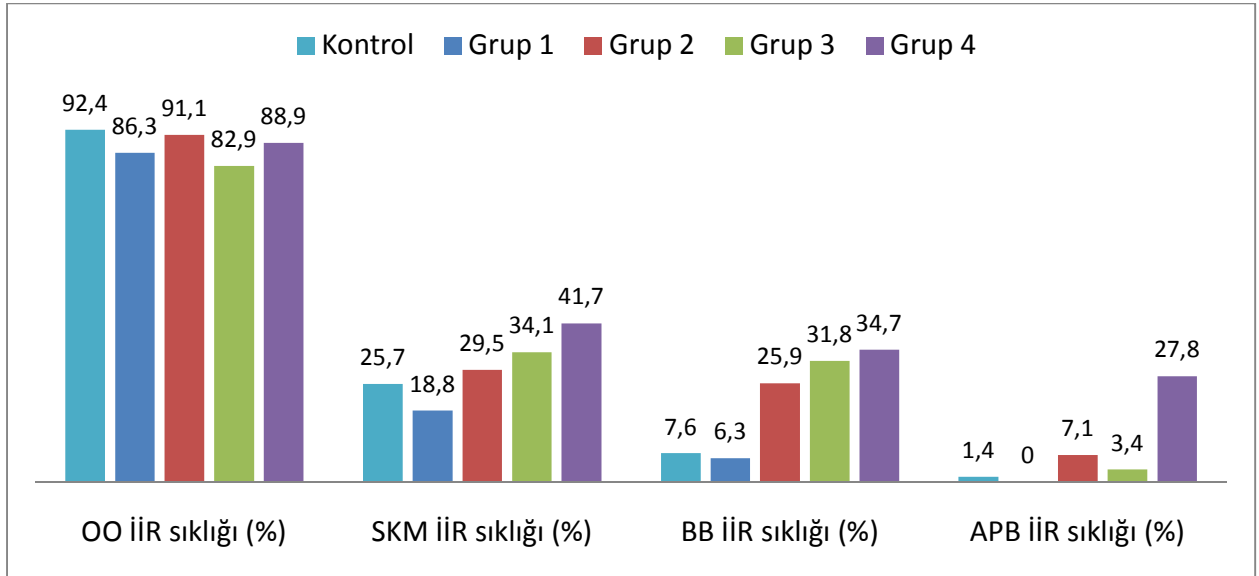
Tablo 12. Posterior sirkülasyon infarktı olan hasta gruplarının semptomatik tarafları ile normal kontrollerde İİR değerlerinin karşılaştırılması [Akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3), kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4)]

	Kontrol (n=18)	Grup 3 (n=11)	Grup 4 (n=9)	p değeri **
OO	n=17(%94,4)	n=10 (%90,9)	n=8 (%88,9)	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Latans (ms)	41,8 ± 7,5	41,3 ± 6,0	42,7 ± 7,9	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Amplitüd (µV)	391,5 ± 253,6	234,8 ± 134,1	472,5 ± 319,2	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Sıklık (%)	92,4 ± 1,9	82,9 ± 38	88,9 ± 33,3	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Süre (ms)	60,2 ± 26,8	88,7 ± 68,1	83,3 ± 43,6	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
SKM	n=10 (%55,6)	n=7 (%63,6)	n=7 (%77,8)	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Latans (ms)	82,8 ± 23,2	64,2 ± 12,3	68,7 ± 21,6	>0,05
p değeri*		=0,07	>0,05	
Amplitüd (µV)	430,5 ± 509,3	330	382 ± 176,4	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Sıklık (%)	25,7 ± 29,2	34,1 ± 37,5	41,7 ± 31,3	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Süre (ms)	96 ± 97,9	109,9 ± 122,7	56,7 ± 18,3	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
BB	n=3 (%30)	n=5 (%45,5)	n=7 (%77,8)	>0,05
p değeri*		>0,05	<0,05	
Latans (ms)	112,7 ± 39	72,3 ± 25,5	69,7 ± 16,3	>0,05
p değeri*		>0,05	>0,05	
Sıklık (%)	7,6 ± 20,6	31,8 ± 43,8	34,7 ± 31,1	>0,05
p değeri*		>0,05	<0,01	
APB	n=1 (%5,6)	n=3 (%27,3)	n=6 (%75)	>0,05
p değeri*		>0,05	<0,05	
Sıklık (%)	1,4 ± 5,9	3,4 ± 5,8	27,8 ± 2,6	<0,05
p değeri*		>0,05	<0,01	
Toplam İİR olasılığı (%)	31,8± 11,4	38,6 ± 26,1	48,9 ± 28,1	>0,05
p değeri*		>0,05	<0,05	

İİR: İşitsel irkilme refleksi; OO: Orbikularis okuli; SKM: Sternokleidomastoid; BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis; n: hasta sayısı; p değeri*: Hasta grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılması ile elde edilen değerdir; p değeri**: Gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucu elde edilen değerdir.

Sonuçlarımız toplam İİR olasılığının akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3) ve kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4) olanlarda kontrollere göre artmış olduğunu göstermiştir (Kontrol: $31,8 \pm 11,4$; Grup 3: $38,6 \pm 26,1$; Grup 4: $48,9 \pm 28,1$). Bu artış özellikle Grup 4'te belirgin olup, istatistiksel farklılık oluşturmaktadır ($p=0,01$). İrkilme refleksinin kayıtlandığı kaslara bakıldığında OO kasında İİR elde edilen birey sayısının ve yanıt latanslarının gruplar arasında benzer olduğu görülmüştür ($p>0,05$). Buna karşın akut hastalarda OO'daki İİR amplitüdünün ve sıklığının kontrollere ve Grup 4'e göre düşük olduğu saptanmıştır ($p>0,05$). OO yanıt süreleri ise hem Grup 3'te hem de Grup 4'te kontroller ile kıyaslandığında uzamıştır (Grup 3: $88,7 \pm 68,1$ ms; Grup 4: $83,3 \pm 43,6$ ms; kontrol: $60,2 \pm 26,8$ ms; $p>0,05$). SKM'de İİR yanıtı oluşturan kişi sayısı Grup 3'te ($63,6$) ve Grup 4'te ($77,8$) kontrollere ($55,6$) göre artmıştır. Benzer şekilde SKM'deki İİR olasılığı hasta gruplarında (Grup 3: $34,1 \pm 37,5$; Grup 4: $41,7 \pm 31,3$) kontroller ($25,7 \pm 29,2$) ile kıyaslandığında artmış bulunmuştur ($p>0,05$). SKM'de oluşan İİR latansı Grup 3'te kontrollere göre düşük izlenmiş ve bu fark istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($64,2 \pm 12,3$ ms'ye karşın $82,8 \pm 23,2$ ms; $p=0,07$). BB kasında İİR oluşan kişi sayısı ve toplam İİR olasılığı Grup 4'te sağlıklı kontrollere anlamlı derecede artmıştır ($p<0,05$). Artmış İİR ile bağlantılı olarak Grup 4'te yanıt latansı da kontrollere göre kısalmıştır ($69,7 \pm 16,3$ ms'ye karşın $112,7 \pm 39$ ms; $p>0,05$). Akut ve kronik gruplar arasında BB kasında oluşan İİR sıklığının Grup 4'te arttığı ve latansının kısaldığı izlenmesine rağmen istatistiksel anlamlılık yaratmamıştır. APB kasında ise Grup 4'te 6 kişide (75) yanıt alınabilirken Grup 3'te 3 ($27,3$), kontrollerde ise 1 ($5,6$) kişide oluşmuştur ($p<0,05$). Toplam İİR olasılığı da Grup 4'te hem sağlıklı kontrollere hem de Grup 3'e göre anlamlı derecede artmıştır ($p<0,05$).

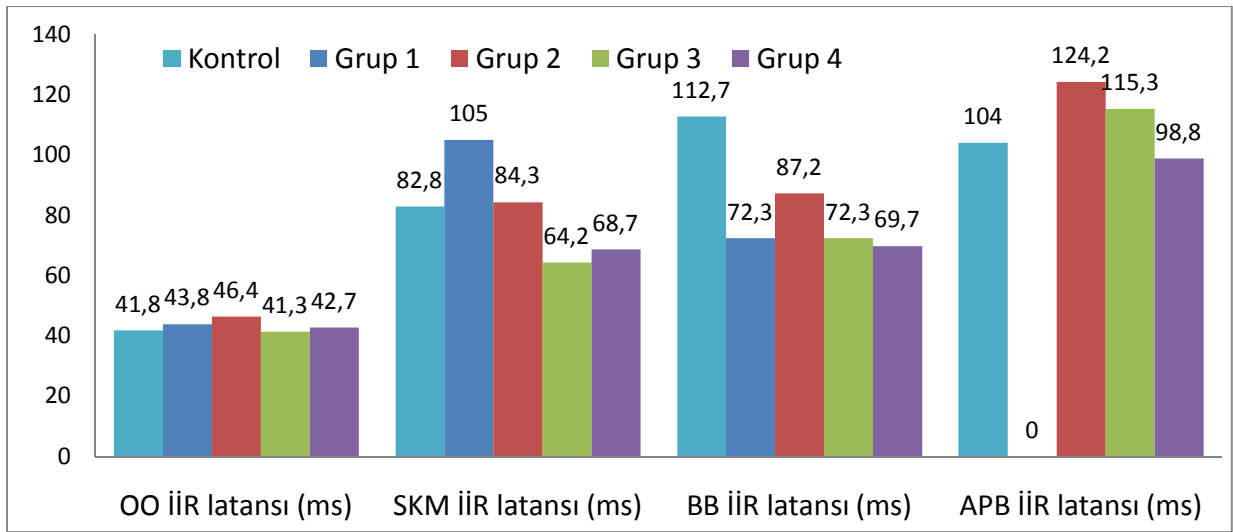
Şekil 12. Hasta gruplarının semptomatik tarafları arasında orbikularis okuli (OO), sternokleidomastoid (SKM), biceps brachii (BB) ve abduktor pollisis brevis (APB) kaslarından elde edilen İİR sıklıklarının dağılımı [Akut anterior sirkülasyon infarktı (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2), Akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3), kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4)]



İİR: İşitsel irkilme refleksi; OO: Orbikularis okuli; SKM: Sternokleidomastoid; BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis; n: hasta sayısı; p değeri: Gruplar arasında verilerin karşılaştırılması ile elde edilen p değeridir.

OO kasında elde edilen İİR sıklığı tüm gruplarda sağlıklı bireylere göre hafif azalmış izlenmiştir ($p>0,05$). SKM İİR sıklığı ise posterior sirkülasyon infarktlı hastalarda (Grup 3 ve Grup 4), anterior sirkülasyon infarktlı hastalara (Grup 1 ve Grup 2) ve kontrol grubuna göre yüksektir. Hastalık süresi uzadıkça İİR sıklıklarının arttığı izlenmiştir. SKM’de, BB’de ve APB’de Grup 1, Grup 3’e göre, Grup 2 Grup 4’e göre daha yüksek olasılıkla İİR oluşmuştur. APB’deki bu yanıt artışları Grup 2 ve Grup 4 için istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (sırası ile $p= 0,07$ ve $p<0,05$). Sonuçlar lezyon yerine göre incelendiğinde Grup 3 ve Grup 4’ün İİR sıklıklarının SKM ve BB kaslarında Grup 1 ve Grup 2’ye göre yüksek olduğu görülmüştür.

Şekil 13. Hasta gruplarının semptomatik tarafları arasında orbikülaris okuli (OO), sternokleidomastoid (SKM), biceps brachii (BB) ve abduktor pollisis brevis (APB) kaslarından elde edilen İİR latansları [Akut anterior sirkülasyon infarktı (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2), Akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3), kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4)]



İİR: İşitsel irkilme refleksi; OO: Orbikülaris okuli; SKM: Sternokleidomastoid; BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis; n: hasta sayısı; p değeri*: Gruplar arasında verilerin karşılaştırılması ile elde edilen p değeridir.

Çalışmanın sonucunda OO kasından elde edilen İİR latansları tüm gruplar arasında benzer bulunmuştur ($p>0,05$). SKM’de oluşan İİR latansının ise Grup 3 ve Grup 4’te, Grup 1 ve Grup 2’ye göre kısa olduğu saptanmış, Grup 1 ile karşılaştırıldığında bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). BB’de oluşan İİR latansının, en fazla Grup 4’te olmak üzere tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre uzadığı izlenmişse de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. APB yanıtı Grup 1’de alınmadığı için latans değeri şekilde yer alamamıştır. Diğer gruplar incelendiğinde ise İİR latansının Grup 2’de en yüksek, Grup 4’te ise en düşük değerde olduğu saptanmıştır ($p>0,05$).

Tablo 13. Hasta gruplarının semptomatik ve asemptomatik tarafları arasında İİR'nin Orbikularis okuli (OO) kasından elde edilen değerlerinin karşılaştırılması [Akut anterior sirkülasyon infarktı (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2), akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3) ve kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4)]

	Grup 1 (n =10)	Grup 2 (n =14)	Grup 3 (n =11)	Grup 4 (n =9)
OO				
Semp	n=9 (%90)	n=14 (%100)	n=10 (%90,9)	n=8 (%88,9)
Asemp	n=9 (%90)	n=14 (%100)	n=11 (%100)	n=9 (%100)
p değeri	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Latans (ms)				
Semp	43,8 ± 8,1	46,4 ± 9,2	41,3 ± 6,0	42,7 ± 7,9
Asemp	43,8 ± 6,5	45,4 ± 8,8	42,1 ± 5,6	42,4 ± 9,7
p değeri	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Amplitüd (µV)				
Semp	231,1 ± 164,9	347,9 ± 189,2	234,8 ± 134,1	472,5 ± 319,2
Asemp	295,6 ± 152,5	454,3 ± 311,2	293,4 ± 236,9	357,2 ± 233,3
p değeri	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Sıklık (%)				
Semp	86,3 ± 40,4	91,1 ± 21,1	82,9 ± 38	88,9 ± 33,3
Asemp	92,1 ± 22,6	93,8 ± 17,5	92,1 ± 22,6	100
p değeri	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Süre (ms)				
Semp	75,6 ± 40,4	65,2 ± 28,5	88,7 ± 68,1	83,3 ± 43,6
Asemp	93,7 ± 48,5	65,8 ± 22,4	93,7 ± 48,5	73,9 ± 42,4
p değeri	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

İİR: İşitsel irkilme refleksi; OO: Orbikularis okuli; n: hasta sayısı; p değeri: Grupların semptomatik ve asemptomatik taraflarının karşılaştırılması ile elde edilen değerlerdir.

Hasta gruplarının semptomatik taraflarında orbikularis okuli (OO) kasından elde edilen İİR latanslarının asemptomatik taraf ile kıyaslandığında benzer olduğu görülmüştür ($p > 0,05$). İstatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte Grup 1, Grup 2 ve Grup 3'te OO amplitüd değerleri asemptomatik tarafta semptomatik tarafa göre daha büyük izlenmiş, buna karşın Grup 4'te semptomatik tarafta OO amplitüdü daha büyük bulunmuştur ($p > 0,05$). OO'nun İİR sıklığı tüm grupların semptomatik ve asemptomatik tarafları arasında benzer izlenmiştir ($p > 0,05$). Akut hastaların oluşturduğu gruplarda (Grup 1 ve Grup 3) OO'da izlenen İİR'nin süresi semptomatik tarafta karşı tarafa göre kısa bulunmuş ancak istatistiksel olarak farklılık oluşturmamıştır ($p > 0,05$).

Tablo 14. Hasta gruplarının semptomatik ve asemptomatik tarafları arasında işitsel irkilme refleksinin Sternokleidomastoid (SKM) kasından elde edilen değerlerinin karşılaştırılması [Akut anterior sirkülasyon infarktı (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2), akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3) ve kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4)]

	Grup 1 (n =10)	Grup 2 (n =14)	Grup 3 (n =11)	Grup 4 (n =9)
SKM				
Semp	n=5 (%50)	n=9 (%64,3)	n=7 (%63,6)	n=7 (%77,8)
Asemp	n=3 (%33,3)	n=8 (%57,1)	n=6 (%54,5)	n=7 (%77,8)
p değeri	> 0,05	> 0,05	> 0,05	
Latans (ms)				
Semp	105 ± 29,9	84,3 ± 48,0	64,2 ± 12,3	68,7 ± 21,6
Asemp	98,3 ± 36,5	78,9 ± 32,8	80,2 ± 23,5	86 ± 38,2
p değeri	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Süre (ms)				
Semp	56 ± 16,4	80,3 ± 41,8	109,9 ± 122,7	56,7 ± 18,3
Asemp	51 ± 3,6	110 ± 60	81,7 ± 52,3	60,7 ± 30,4
p değeri	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sıklık (%)				
Semp	18,8 ± 1,8	29,5 ± 41,8	34,1 ± 37,5	41,7 ± 31,3
Asemp	7,5 ± 13,4	17,9 ± 25,8	28,4 ± 37,5	29,2 ± 21,7
p değeri	> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05

SKM: Sternokleidomastoid; n: hasta sayısı; p değeri: Grupların semptomatik ve asemptomatik taraflarının karşılaştırılması ile elde edilen değerdir.

Tüm gruplarda SKM kasından İİR elde edilme sıklığı semptomatik tarafta asemptomatik tarafa göre artmıştır, ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p > 0,05$). Hasta gruplarının semptomatik ve asemptomatik tarafları arasında SKM’de İİR latansı istatistiksel olarak farklılık oluşturmamasına rağmen, Grup 3 ve Grup 4’ün semptomatik taraflarında asemptomatiklere göre kısaldığı, Grup 1 ve Grup 2’de ise uzadığı dikkati çekmiştir.

Tablo 15. Hasta gruplarının semptomatik ve asemptomatik tarafları arasında işitsel irkilme refleksinin Biseps Brachii (BB) ve Abduktor Pollisis Brevis (APB) kaslarından elde edilen değerlerinin karşılaştırılması [Akut anterior sirkülasyon infarktı (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2), akut posterior sirkülasyon infarktı (Grup 3) ve kronik posterior sirkülasyon infarktı (Grup 4)]

	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=14)	Grup 3 (n=11)	Grup 4 (n=9)
BB				
Semp	n=3 (%30)	n=7 (%50)	n=5 (%45,5)	n=7 (%77,8)
Asemp	n=1 (%10)	n=4 (%28,6)	n=0	n=2 (%22)
p değeri	> 0,05	> 0,05	= 0,04	> 0,05
Latans (ms)				
Semp	72,3 ± 22,5	87,2 ± 41,4	72,3 ± 25,5	69,7 ± 16,3
Asemp	50	76,8 ± 17,3	-	124 ± 69,3
p değeri	> 0,05	> 0,05	-	> 0,05
Sıklık (%)				
Semp	6,3 ± 10,6	25,9 ± 33,1	31,8 ± 43,8	34,7 ± 31,1
Asemp	2,5 ± 7,9	5,4 ± 9,4	-	2,8 ± 5,5
p değeri	> 0,05	> 0,05	< 0,0001	< 0,0001
APB				
Semp	n=0	n=5 (%35,7)	n=3 (%27,3)	n=6 (%75)
Asemp	n=0	n=1 (%7)	n=2 (%18)	n=1 (%11)
p değeri	-	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Latans (ms)	-			
Semp	-	87,2 ± 41,4	115,3 ± 19,4	98,8 ± 26,8
Asemp	-	100	92,5 ± 10,6	108
p değeri	-	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Sıklık (%)	-			
Semp	-	7,1 ± 13,6	3,4 ± 5,8	27,8 ± 2,6
Asemp	-	0,9 ± 3,3	2,3 ± 5,1	1,4 ± 4,2
p değeri	-	> 0,05	> 0,05	< 0,0001

BB: Biseps brachii; APB: abduktor pollisis brevis; n: hasta sayısı; p değeri: Grupların semptomatik ve asemptomatik taraflarının karşılaştırılması ile elde edilen değerlerdir.

Grup 1 ve Grup 2'nin semptomatik taraflarında asemptomatik tarafa göre İİR ile BB kasında oluşan kasılmanın latansı daha uzun, sıklığı ise daha düşük izlenmesine rağmen bu fark istatistiksel anlamlılık göstermemiştir ($p > 0,05$). Buna karşın Grup 3'te BB kasında elde edilen refleks yanıtların sıklığının semptomatik tarafta arttığı saptanmıştır ve bu sonuç ileri derecede anlamlı bulunmuştur ($p < 0,0001$). Grup 4'te BB ve APB kaslarından kaydedilen refleks yanıtların latansları benzer olmasına rağmen sıklığının semptomatik tarafta asemptomatik tarafa göre ileri derecede arttığı izlenmiştir ($p < 0,0001$).

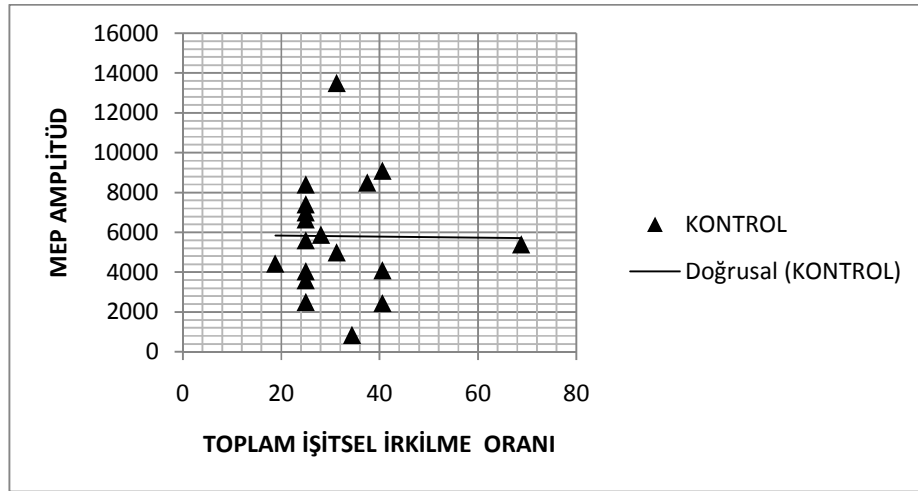
Tablo 16. Hasta ve kontrol gruplarının Biseps Brachii (BB) ve Abduktor Pollisis Longus (APB) kaslarından elde edilen MEP değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol (n=18)	Grup 1 (n=10)	Grup 2 (n=14)	Grup 3 (n=11)	Grup 4 (n=9)
APB	18 (%100)	8 (%80)	11 (%78,6)	8 (%72,7)	6 (%66,7)
p değeri		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Latans (ms)	20,6 ± 1,8	23,9 ± 2,2	22,7 ± 2,7	25,3 ± 2,8	24,2 ± 1,9
p değeri		≤ 0,01	< 0,05	< 0,001	< 0,01
Amplitüd (µV)	5800 ± 2960	2145 ± 2002	3158 ± 2897	1593 ± 2547	1773 ± 1847
p değeri		< 0,001	< 0,01	< 0,001	< 0,001
KSP (ms)	116,4 ± 48,1	179,6 ± 137,9	158,1 ± 46,8	211,7 ± 72,7	122,5 ± 51,2
p değeri		> 0,05	≤ 0,05	< 0,05	> 0,05
BB	12 (%66,7)	8 (%80)	11 (%78,6)	6 (%45,5)	4 (%44)
p değeri		> 0,05	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Latans (ms)	13,3 ± 1,9	14,8 ± 1,9	12,7 ± 1,0	15,3 ± 2,3	17,6 ± 2,6
p değeri		≤ 0,05	> 0,05	> 0,05	< 0,01
Amplitüd (µV)	1530 ± 2360	524 ± 465	1047 ± 1035	341 ± 587	305 ± 542
p değeri		> 0,05	> 0,05	> 0,05	= 0,07

BB: Biseps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; KSP: Kortikal sessiz periyod; n: hasta sayısı; p değeri: Grupların semptomatik taraflarının sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmasıyla elde edilen değerdir.

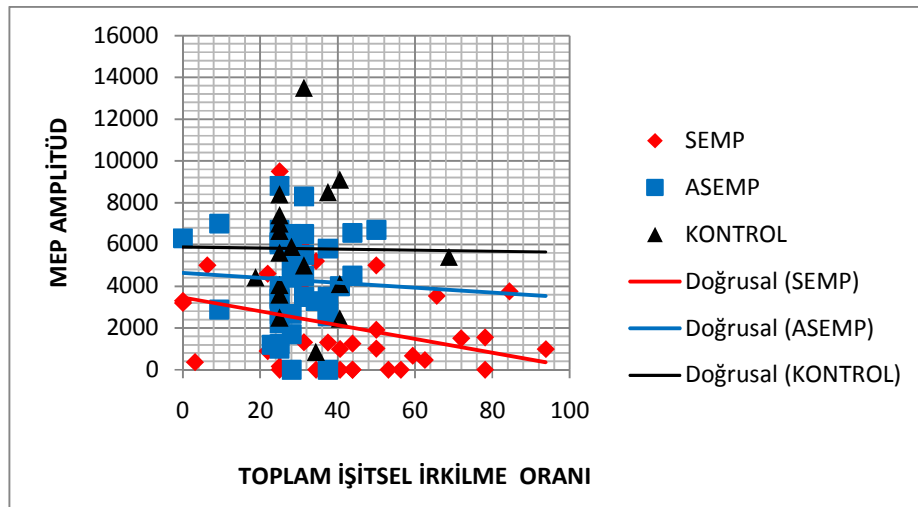
Çalışmamızda tekli TMS ile APB ve BB kaslarından MEP yanıtı oluşma sıklığının tüm hasta gruplarında normal kontrollere göre azaldığı görülse de istatistiksel olarak farklılık oluşturmamıştır ($p > 0,05$). Buna karşın tüm hasta gruplarında sağlıklı kontrollere göre APB'den alınan MEP latansları uzun ve amplitüdüleri küçük kaydedilmiş, bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık oluşturmıştır ($p < 0,01$). APB'nin Kortikal Sessiz Periyodu (KSP) tüm hasta gruplarında kontrollere kıyasla uzamıştır ve bu durum Grup 2 ve Grup 3'te istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$). BB kasından elde edilen MEP latansı Grup 1, Grup 3 ve Grup 4'te uzamıştır (Grup 1 için $p \leq 0,05$, Grup 4 için $p < 0,01$). BB MEP amplitüdüleri ise tüm hasta gruplarında kontrollere göre düşük saptanmıştır (Grup 4 için $p = 0,07$).

Şekil 14. Kontrollerde toplam işitsel ırkılme refleksi oranı ile MEP amplitüdünün ilişkisi



MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir.

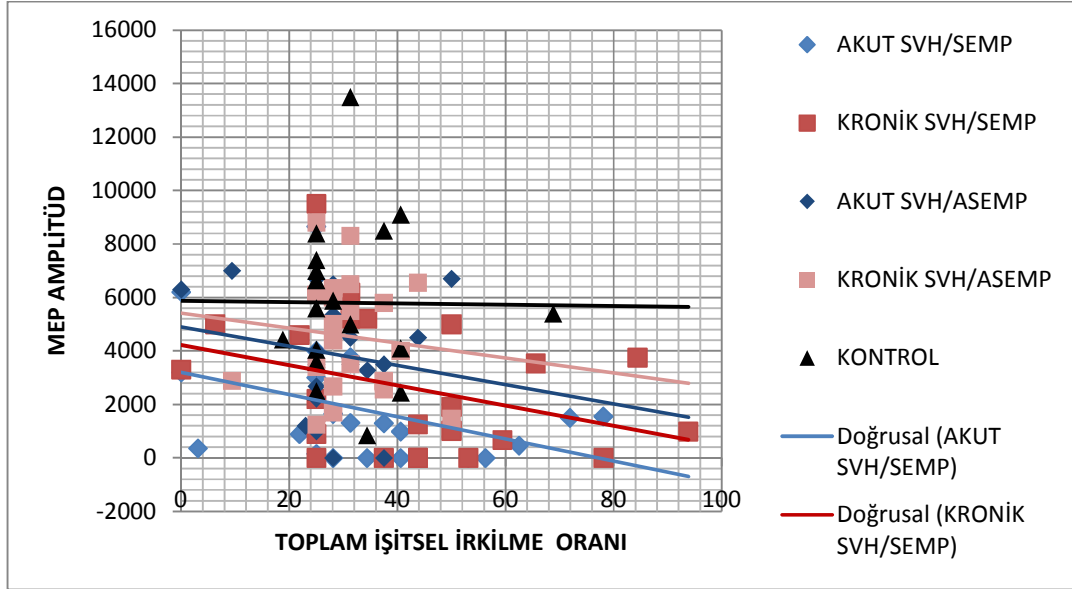
Şekil 15. Kontrollerin ve tüm hasta gruplarının toplam işitsel ırkılme refleksi oranı ile semptomatik ve asemptomatik taraflardan elde edilen MEP amplitüdlerinin ilişkisi



MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; Semp: semptomatik; Asemp: asemptomatik; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir.

Tüm hasta gruplarının (Grup 1, Grup 2, Grup 3 ve Grup 4) ve sağlıklı kontrollerin toplam İİR oranı ile MEP amplitüdlerinin ilişkisini gösteren grafikte hasta grubunun asemptomatik tarafı ile kontrol grubunun eğilim göstergeleri benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Hasta gruplarının semptomatik tarafında ise artan İİR oranı ve MEP amplitüdlerinin düşmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$).

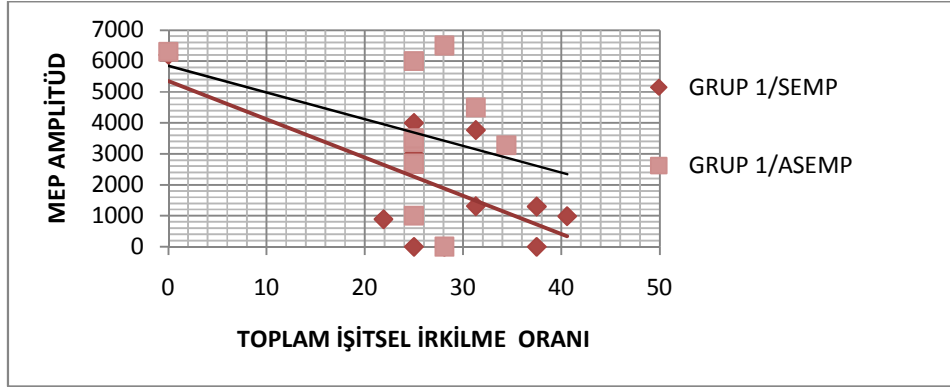
Şekil 16. Akut ve kronik SVH grupları ile sağlıklı kontrollerde toplam İİR oranı ile semptomatik ve asemptomatik taraflardan elde edilen MEP amplitüdlerinin ilişkisi



SVH: Serebrovasküler hastalık; İİR: İşitsel irkilme refleksi; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; Semp: semptomatik; Asemp: asemptomatik; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir.

Sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında hasta gruplarının semptomatik taraflarında toplam İİR olasılığı, artan MEP amplitüdlerine göre düşüş eğilimi göstermiş olsa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Hasta gruplarının asemptomatik taraflarında ortalama MEP amplitüdü daha yüksek izlenmiş, toplam İİR ile ilişki göstergesinde benzer bir düşüş eğilimi saptanmıştır ($p>0,05$).

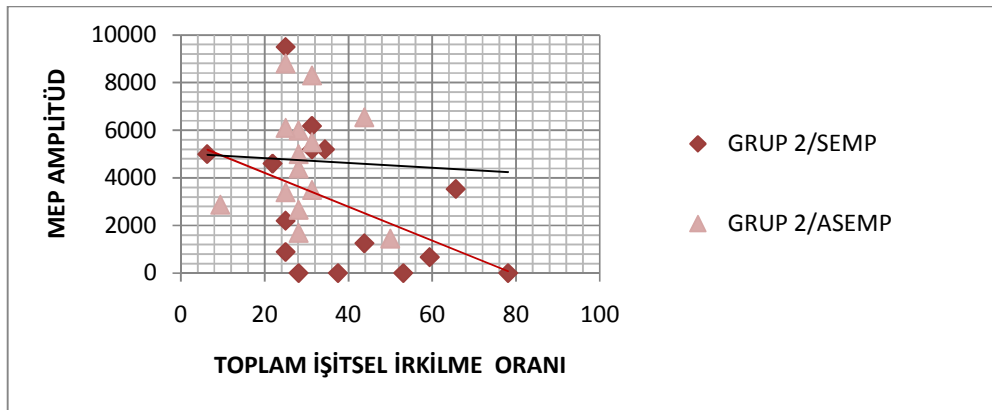
Şekil 17. Akut anterior sirkülasyon infarktı olan hastaların (Grup 1) toplam İİR oranı ile semptomatik ve asemptomatik taraflardan elde edilen MEP amplitüdlerinin ilişkisi



İİR: İşitsel irkilme refleksi; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; Semp: semptomatik; Asemp: asemptomatik; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir.

Regresyon analizi ile Grup 1'in semptomatik tarafında toplam İİR oranına bağlı MEP amplitüdlerinin düşme eğilimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$). Asemptomatik tarafta da benzer bir eğilim izlenmiş ve bu istatistiksel anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p=0,07$).

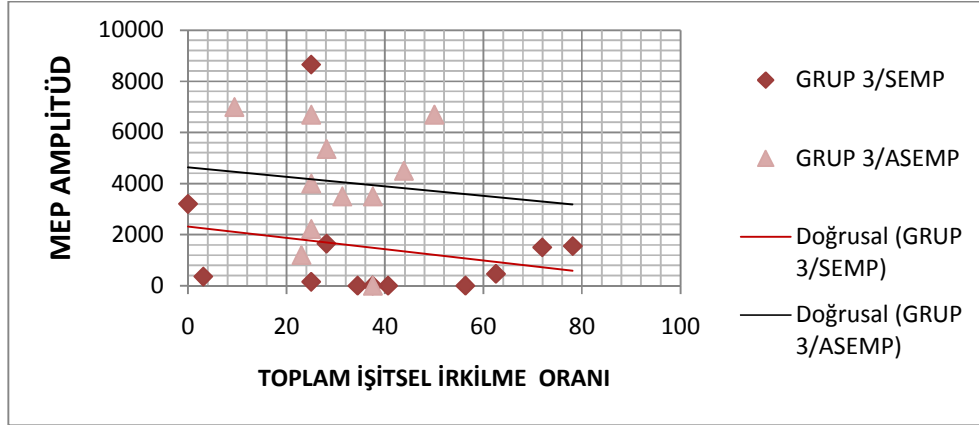
Şekil 18. Kronik anterior sirkülasyon infarktı olan hastaların (Grup 2) toplam İİR oranı ile semptomatik ve asemptomatik taraflardan elde edilen MEP amplitüdlerinin ilişkisi



İİR: İşitsel irkilme refleksi; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; Semp: semptomatik; Asemp: asemptomatik; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir.

Grup 2'nin asemptomatik tarafından elde edilen MEP değerleri ve İİR oranları kontroller ile benzer bulunmuştur ($p>0,05$). Semptomatik tarafta ise MEP amplitüdlerinin İİR oranına bağlı düştüğü saptanmış, bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0,05$).

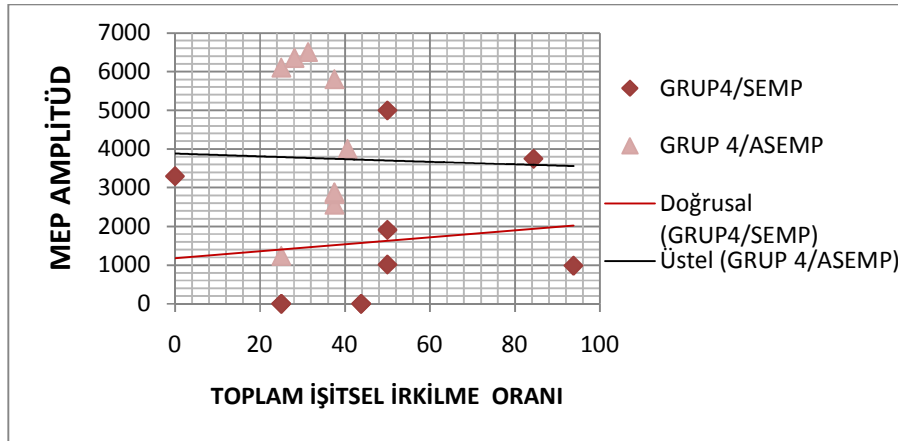
Şekil 19. Akut posterior sirkülasyon infarktı olan hastaların (Grup 3) toplam İİR oranı ile semptomatik ve asemptomatik taraflardan elde edilen MEP amplitüdlerinin ilişkisi



İİR: İşitsel irkilme refleksi; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; Semp: semptomatik; Asemp: asemptomatik; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir.

Kontroller ile kıyaslandığında Grup 3'ün semptomatik tarafında daha belirgin olmak üzere iki yanlı elde edilen MEP amplitüdlerinde toplam İİR oranına bağlı düşüş izlenmiş ancak bu fark istatistiksel anlamlılık yaratmamıştır ($p>0,05$).

Şekil 20. Kronik posterior sirkülasyon infarktı olan hastaların (Grup 4) toplam İİR oranı ile semptomatik ve asemptomatik taraflardan elde edilen MEP amplitüdlerinin ilişkisi

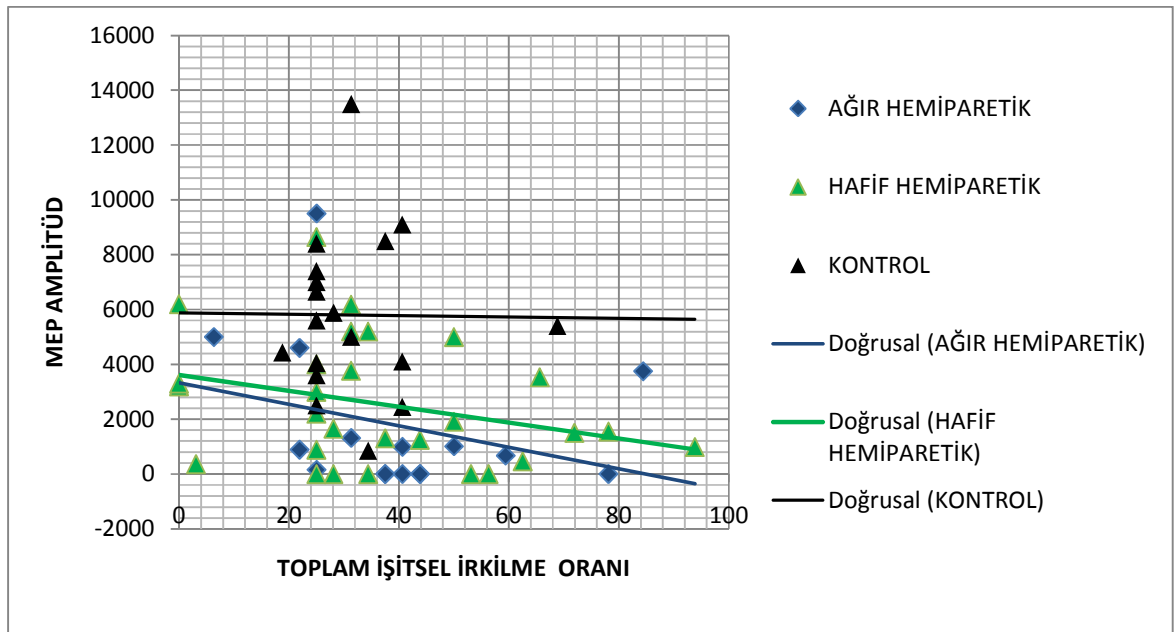


İİR: İşitsel irkilme refleksi; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; Semp: semptomatik; Asemp: asemptomatik; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir.

Grup 4'ün semptomatik ve asemptomatik taraflarından elde edilen MEP amplitüdüleri ile toplam işitsel irkilme oranı ile ilişkisi birbirleri ve sağlıklı kontroller ile benzer izlenmiştir ($p>0,05$).

Şekil 21. Hafif ve ağır hemiparezisi olan alt gruplarda toplam İİR oranı ve Abduktor Pollisis Brevis (APB) kasından elde edilen MEP parametreleri ile MEP amplitüdlerinin iki grup arasında toplam İİR olasılığına göre eğilim göstergeleri

	Kontrol (n=18)	Hafif hemiparezi (n=28)	Ağır hemiparezi (No=16)	<i>p** değeri</i>
Toplam İİR oranı (%) <i>p değeri*</i>	31,8 ± 11,4	36,9 ± 23,6 <i>p > 0,05</i>	40,4 ± 20,4 <i>p > 0,05</i>	<i>p > 0,05</i>
MEP/APB amplitüd (µV) <i>p değeri*</i>	5800 ± 2961	2546 ± 2301 <i>p < 0,05</i>	1742 ± 2670 <i>p < 0,05</i>	<i>p > 0,05</i>
MEP/APB latans (ms) <i>p değeri*</i>	20,6 ± 1,6	23,4 ± 2,4 <i>p < 0,05</i>	25 ± 2,7 <i>p < 0,05</i>	<i>p < 0,05</i>

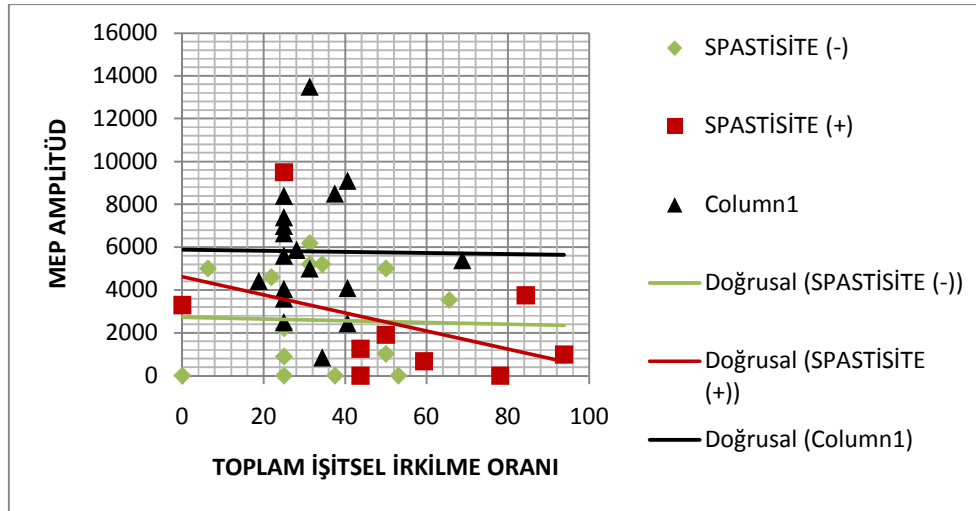


İİR: İşitsel irkilme refleksi; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; APB: Abduktor pollisis brevis; n: hasta sayısı; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir; *p değeri**: Hasta grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılması ile elde edilen değerdir, *p değeri***: Gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucu elde edilen değerdir.

Ağır hemiparezisi olan 16 hastanın APB'den elde edilen MEP latansı hafif hemiparetik gruba göre anlamlı derecede uzamıştır ($p < 0,05$). gruplar arasında ve kontroller ile kıyaslandığında toplam İİR oranları istatistiksel olarak benzer bulunmakla birlikte ($p > 0,05$) ağır hemiparetik grupta en yüksek saptanmıştır. Toplam İİR oranına göre MEP amplitüdlerinin ilişkisini gösteren eğilim göstergeleri irkilme oranlarının yüksek olduğu hastalarda daha küçük MEP yanıtları olduğuna işaret etse de istatistiksel olarak anlamlılık oluşturmamıştır ($p > 0,05$).

Şekil 22. Kronik SVH hastalarında (Grup 2 ve Grup 4) spastisitesi olan hasta grubu ile spastisitesi olmayan hasta grubunun toplam İİR oranı ve Abduktör Pollisis Brevis (APB) kasından elde edilen MEP parametreleri ile MEP amplitüdlerinin iki grup arasında toplam İİR oranına göre eğilim göstergeleri

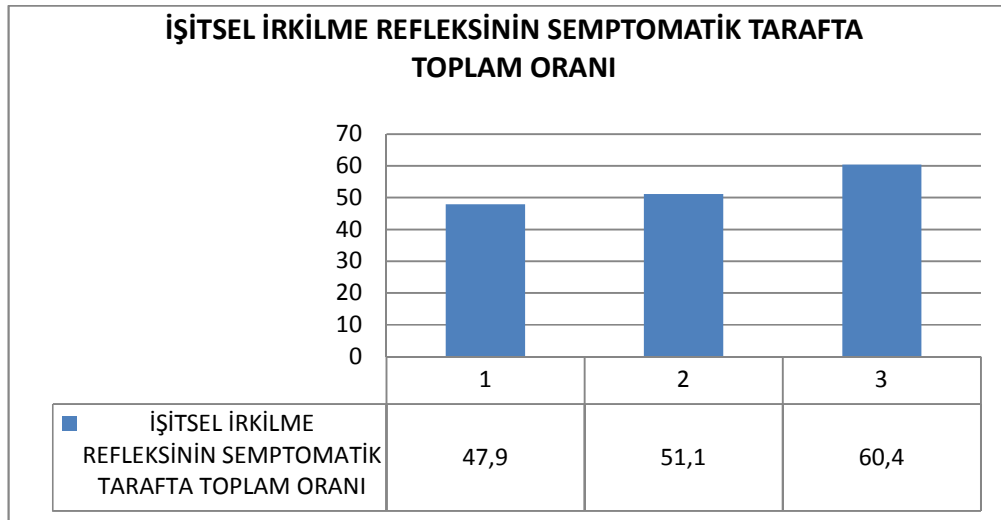
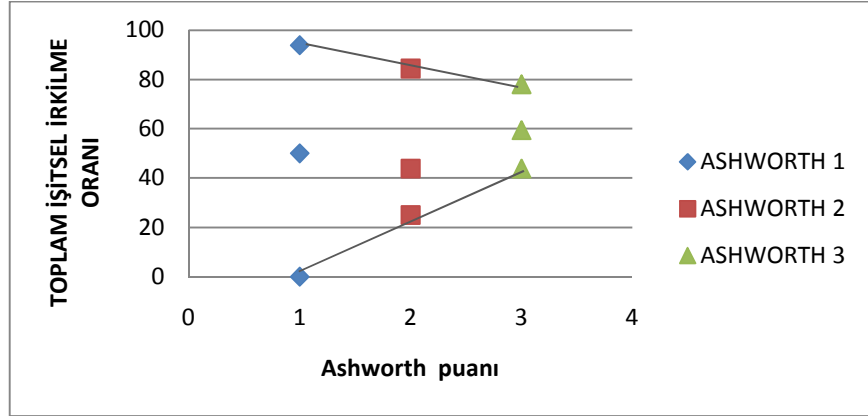
	Kontrol (n=18)	Spastisite (+) (n=9)	Spastisite (-) (n=14)	<i>P** değeri</i>
Toplam İİR oranı (%) <i>p değeri*</i>	31,8 ± 11,4	53,1 ± 29,8 <i>p < 0,05</i>	35,7 ± 15,5 <i>p > 0,05</i>	<i>p > 0,05</i>
MEP/APB amplitüd (µV) <i>p değeri*</i>	5800 ± 2961	2373 ± 2981 <i>p < 0,05</i>	2772 ± 2401 <i>p < 0,05</i>	<i>p > 0,05</i>
MEP/APB latans (ms) <i>p değeri*</i>	20,6 ± 1,6	23,6 ± 2,1 <i>p < 0,05</i>	22,9 ± 2,8 <i>p < 0,05</i>	<i>p > 0,05</i>



İİR: İşitsel irkilme refleksi; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; APB: Abduktör pollisis brevis; n: hasta sayısı; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir; *p değeri**: Hasta grupları ile kontrol grubunun karşılaştırılması ile elde edilen değerdir, *p değeri***: Gruplar arasında yapılan karşılaştırma sonucu elde edilen değerdir.

Spastisitesi olan hastalarda spastisitesi olmayan hastalara göre toplam İİR olasılığı artmış, APB MEP latansı uzamış ve MEP amplitüdləri küçük bulunmuş ancak bu farklar istatistiksel olarak anlamlılık yaratmamıştır ($p > 0,05$). Kontrol grubu ile kıyaslandığında ise spastik hastaların toplam İİR olasılıklarının anlamlı derecede arttığı saptanmıştır ($p < 0,05$). Her iki hasta grubunda MEP amplitüdləri sağlıklı kontrollere göre küçük, latansları ise uzamış kaydedilmiştir ($p < 0,05$). Spastisite (+) grupta eğilim göstergeleri İİR oranlarının yüksek olduğu hastalarda daha küçük MEP yanıtları olduğuna işaret etse de istatistiksel olarak anlamlılık oluşmamıştır ($p > 0,05$).

Şekil 23. Spastisitesi olan hastalarda Modifiye Ashworth Skalası kullanılarak belirlenen spastisite puanlarına göre toplam İİR oranı

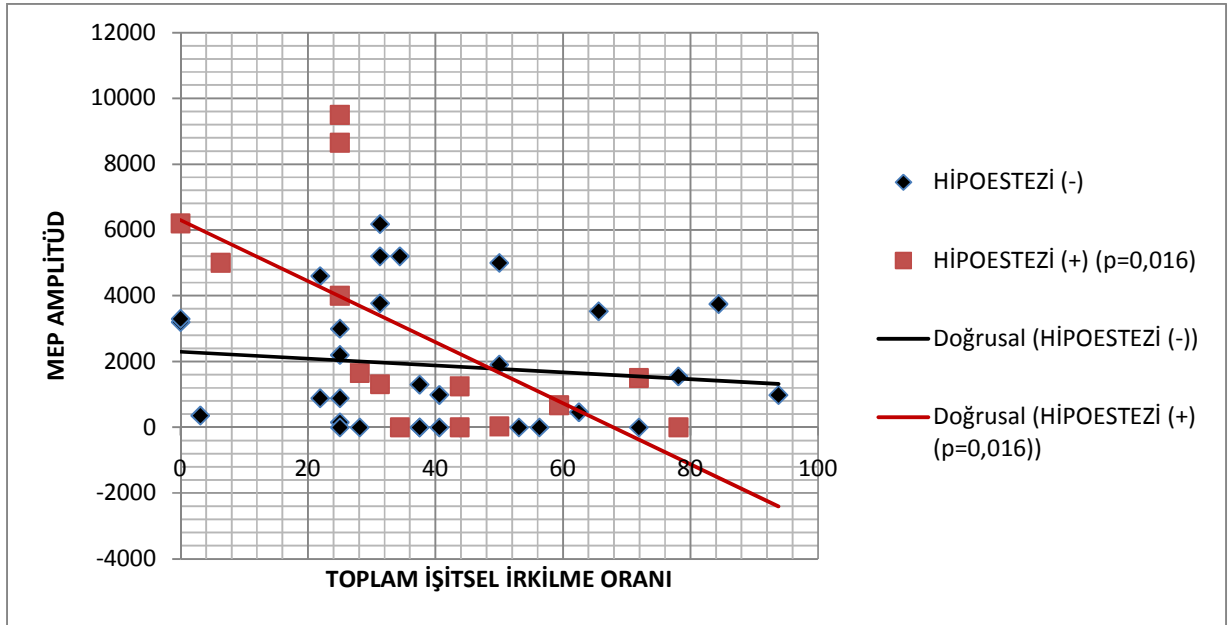


Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir.

Kronik SVH hastalarından (Grup 2 ve Grup 4) spastisitesi olan 9 hastanın Modifiye Ashworth spastisite puanlarının artması ile toplam İİR olasılığının da arttığı izlenmiştir. Modifiye Ashworth spastisite puanı 1 olan kişilerin toplam İİR olasılığı $47,9 \pm 46,9$, puanı 2 olan hastalarda $51,1 \pm 30,4$, 3 puan alanlarda ise $60,4 \pm 17,2$ saptanmıştır.

Şekil 24. Semptomatik tarafta ağrı ve ısı duyusu kaybı olan hastaların toplam İİR ile MEP amplitüdü arasındaki ilişki

	Hipoestezi (+) (n=14)	Hipoestezi (-) (n=30)	<i>p değeri</i>
Toplam İİR oranı (%)	37,3 ± 22,4	38,7 ± 22,6	<i>p > 0,05</i>
MEP/APB amplitüd (µV)	2840 ± 3285	1947 ± 1965	<i>p > 0,05</i>
MEP/APB latans (ms)	24,5 ± 2,9	23,5 ± 2,3	<i>p > 0,05</i>

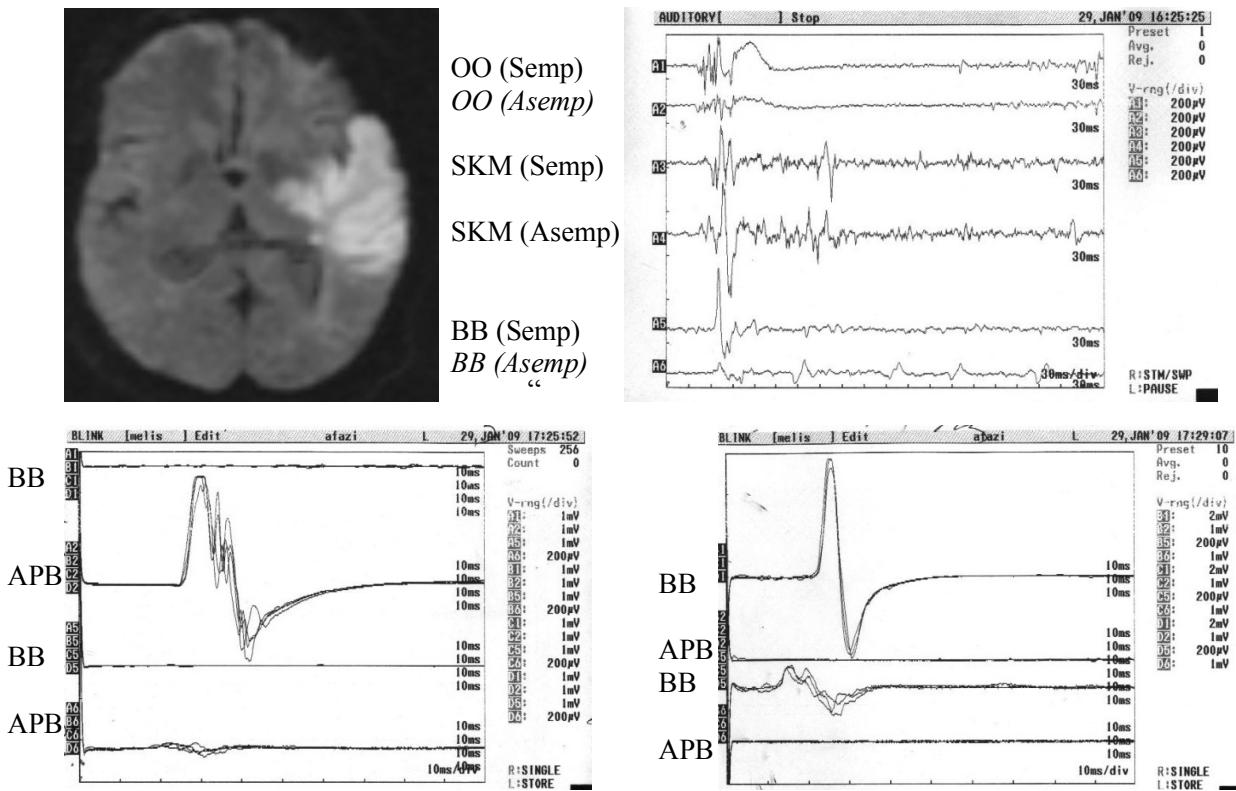


SVH: Serebrovasküler hastalık; İİR: İşitsel irkilme refleksi; APB: Abduktor pollisis brevis; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; n: hasta sayısı; Toplam İİR oranı (%) cinsinden verilmiştir.

Tüm hastalar arasında 14 hastanın (%31,8) semptomatik tarafında ağrı ve ısı duyusu kaybı saptanmıştır. Hipoestezi olmayan 30 hastanın (%68,2) toplam İİR oranı, APB kasından elde edilen MEP amplitüdü ve latansı, hipoestezi olan grup ile istatistiksel olarak benzer bulunmuştur. Buna karşın hipoestezi olan hastalarda toplam İİR oranı ile MEP amplitüdü arasındaki ters ilişki, hipoestezi olmayan gruba göre belirgin izlenmiş ve bu eğilim istatistiksel olarak anlamlılık oluşturmuştur ($p < 0,05$).

5. ÖRNEK OLGULAR

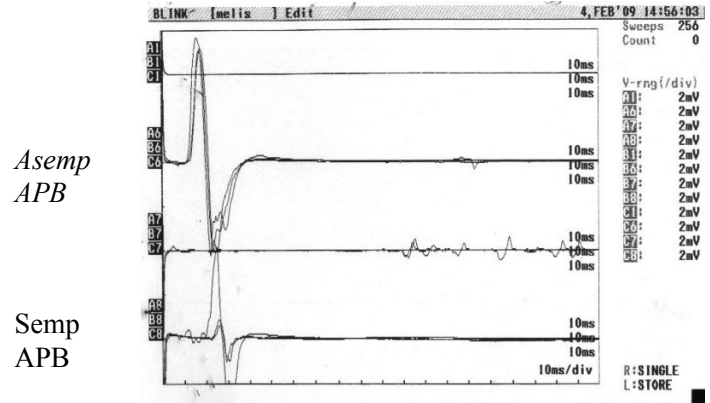
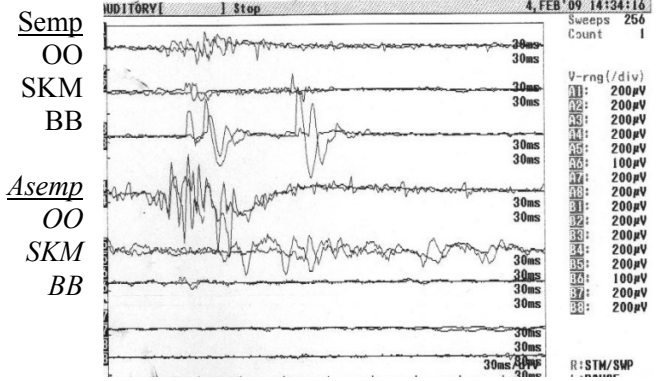
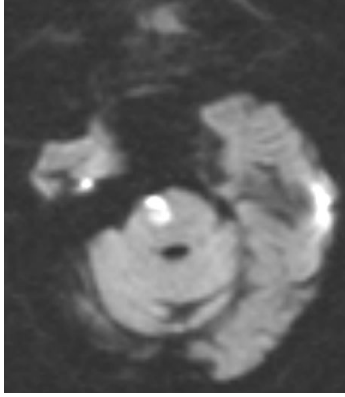
Örnek Olgu 1. 53 yaşında kadın hasta, 9 günlük akut iskemik SVH, muayenesinde akut sağ hemiparezi (4/5), sağ santral fasiyal parezi, sağda hiperaktif derin tendon refleksleri, sağda Babinksi bulgusu (+), his kusuru yok. Kraniyal MRG'de sol OSA sulama alanında sol parietotemporal lentiform nükleusu ve internal kapsülün arka bacağına da içine alan geniş akut infarkt.



SVH: Serebrovasküler hastalık; İİR: İşitsel irkilme refleksi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; OSA: Orta serebral arter; OO: Orbikularis okuli; SKM: Sternokleidomastoid; BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel.

Hastanın elektrofizyolojik incelemesinde semptomatik tarafta OO, SKM ve BB kaslarında İİR olduğu, asemptomatik tarafta ise BB'de yanıt alınamadığı görülmektedir. İki yanlı uygulanan TMS ile BB ve APB kaslarından elde edilen MEP yanıtlarının semptomatik tarafta (soldaki trase) yanıt latansı uzamış (24,4 ms'ye karşın 20,4 ms), amplitüdü asemptomatik tarafa göre küçük izlenmektedir (3000 μ V'a karşın 6500 μ V).

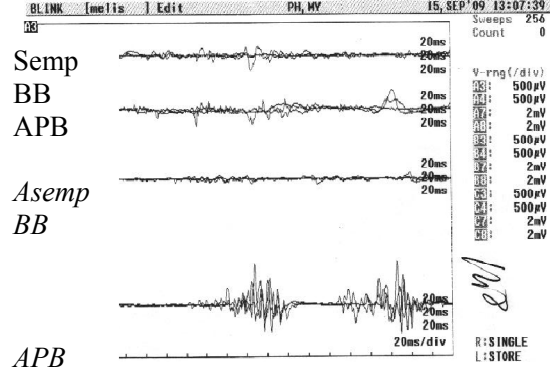
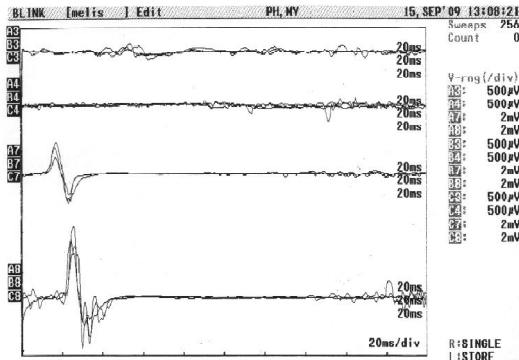
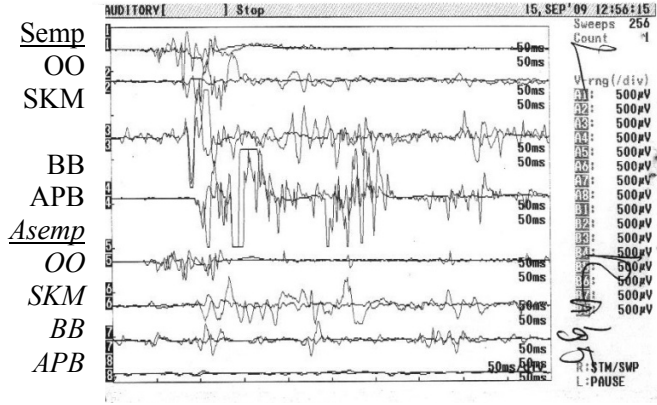
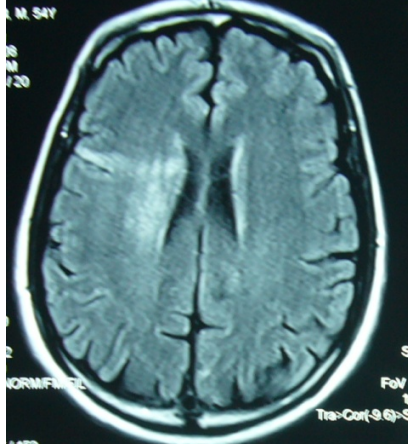
Örnek Olgu 2. 79 yaşında erkek hasta, 11 günlük akut iskemik SVH, muayenesinde akut sol hemiparezi (4/5), sol santral fasiyal parezi, kas tonusu ve derin tendon refleksi normal sınırlarda, solda Babinski bulgusu (+), his kusuru yok. Kraniyal MRG'de pons sağ yarımında akut infarkt.



SVH: Serebrovasküler hastalık; İİR: İşitsel irkilme refleksi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; OO: Orbikularis okuli; SKM: Sternokleidomastoid; BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel.

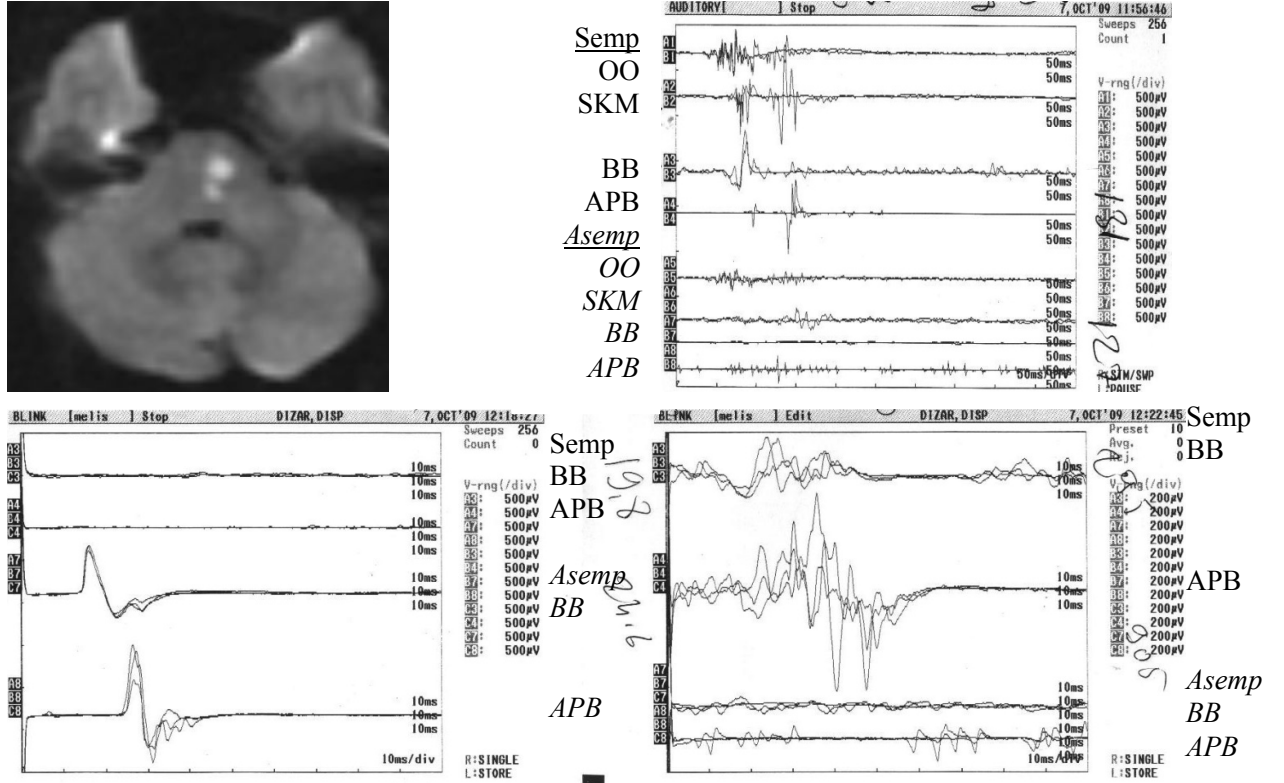
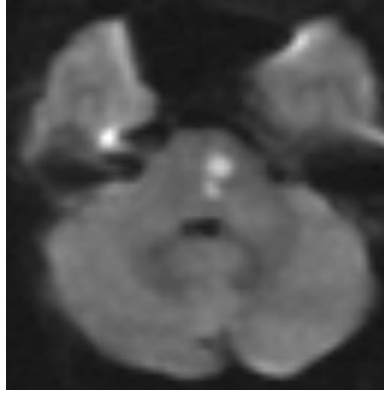
Hastanın EMG'sinde semptomatik tarafta BB kasında İİR yanıtının olduğu, asemptomatik tarafta ise yanıt olmadığı görülmektedir. TMS ile semptomatik ve asemptomatik tarafın APB kaslarından elde edilen MEP yanıtlarının semptomatik tarafta latansının uzadığı (25,8 ms'ye karşın 19,8 ms) ve amplitüdünün küçüldüğü izlenmektedir (semp: 1550 µV, asemp: 4500 µV).

Örnek Olgu 3. 51 yaşında erkek hasta, 11 aylık kronik iskemik SVH, muayenesinde sol hemiparezi (proksimal kas gücü:3/5, distal kas gücü: 1/5), sol santral fasiyal parezi, sol hemihipoestezi, kas tonusu ve derin tendon refleksleri solda artmış (Modifiye Ashworth Skalası puanı: 3), solda Babinski bulgusu (+) mevcut. Kraniyal MRG’de sağ OSA M2 dalında kronik infarkt.



Hastanın elektrofizyolojik incelemesinde semptomatik tarafta OO, SKM, BB ve APB kaslarında oluşan İİR’nin asemptomatik tarafa göre şiddetlenmiş olduğu görülmektedir. TMS incelemesinde semptomatik tarafta BB ve APB kaslarından MEP yanıtlarının elde edilemediği izlenmektedir. İkinci trasede asemptomatik tarafta KSP görülmektedir.

Örnek Olgu 4. 53 yaşında erkek hasta, 3 aylık kronik iskemik SVH, muayenesinde sağda hafif hemiparezi (4-5/5), sağ santral fasiyal parezi, derin tendon refleksleri sağda artmış, Babinski bulgusu (+) mevcut. Kraniyal MRG’de sol pons yarımında paramedian yerleşimli infarkt.



SVH: Serebrovasküler hastalık; İİR: İşitsel irkilme refleksi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; OSA: Orta serebral arter; OO: Orbikülaris okuli; SKM: Sternokleidomastoid; BB: Biceps brachii; APB: Abduktor pollisis brevis; MEP: Motor uyandırılmış potansiyel; disperse: dağınık.

Hastanın elektrofizyolojik incelemesinde semptomatik tarafta OO, SKM, BB ve APB kaslarında İİR yanıtı oluşurken, asemptomatik tarafta sadece OO ve SKM’de küçük amplitüdlü yanıtların olduğu görülmektedir. İki yanlı TMS incelemesinde asemptomatik tarafta BB ve APB kaslarından elde edilen MEP yanıtının semptomatik tarafa göre amplitüdünün büyük ve latansının kısa olduğu izlenmektedir. Ek olarak semptomatik taraftaki MEP yanıtları “disperse” saptanmıştır.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada iskemik serebrovasküler hastalığı (SVH) olan hastalarda motor hareketlerin yürütülmesinde rolü olan retikülospinal ve kortikospinal yollar, işitsel irkilme refleksi (İİR) ve transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ile değerlendirilmiş, elde edilen değerler ile klinik özellikler ve kraniyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) lezyon yeri arasındaki ilişki araştırılmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar Bamford ve arkadaşlarının kriterlerine göre lezyon yeri temel alınarak iki gruba (anterior sirkülasyon infarktı ve posterior sirkülasyon infarktı) ayrılıp bu iki grup da SVH'nın başlangıç tarihine göre akut (süre<14 gün) ve kronik (süre>14 gün) olarak iki alt gruba daha sınılandırılmıştır.⁵⁹ Böylelikle akut anterior sirkülasyon infarktı olan hastalar (Grup 1), kronik anterior sirkülasyon infarktı olan hastalar (Grup 2), akut posterior infarktı olan hastalar (Grup 3), kronik posterior infarktı olan hastalar (Grup 4) olarak dört grup oluşturulmuş, bu grupların parametreleri birbirleri, asemptomatik tarafın değerleri ve sağlıklı kontroller ile karşılaştırılmıştır.

Çalışmanın sonucunda temelde SVH hastalarında semptomatik tarafta OO, SKM, BB ve APB kaslarından kaydedilen toplam İİR olasılığının sağlıklı kontrollere göre artmış olduğu saptanmıştır (hasta/semptomatik: %38,2±22,3, kontrol: %31,8±11,4, p>0,05) (Şekil 9). Asemptomatik tarafta ise İİR olasılığı kontrollere yakın bulunmuştur (hasta/aseptomatik: %29,4 ±9,4, kontrol: %31,8±11,4, p>0,05).

Jankelowitz ve arkadaşlarının 2004 yılında yürüttüğü bir çalışmada 32 inme hastası, 6 kısmi omurilik hasarı olan hasta ve 26 sağlıklı kontrolde İİR yanıtları karşılaştırılmıştır. İnme hastalarında hemiplejik tarafta kontrollere ve sağlam tarafa göre irkilme yanıt latansının daha kısa, olasılık oranının ise daha yüksek olduğu saptanmıştır.¹³² İnme hastalarında yürütülen bir başka çalışmada, akut supratentoriyel SVH'ya bağlı hemiplejisi olan 10 hasta incelenmiş, işitsel uyaran ile on hastanın dördünde plejik tarafta belirgin bir refleks hareket izlenmiştir. İrkilme yanıtı oluşturan hastaların çoğunda normal taraf ile kıyaslandığında yanıtların şiddetlendiği saptanmıştır.¹³³ Bu çalışmada İİR'nin plejik tarafta şiddetlenmesinin, beyin sapı üzerinde kortikal inhibisyonun azalmasından ileri geldiği öne sürülmüştür. İnsanda İİR'nin alt beyin sapında oluşarak retikülospinal yol ile omuriliğe geldiği,^{2,71} üzerinde serebral korteksin inhibitör bir etkisi olduğu bilinmektedir.^{134,135} Ancak bu bilgiler, retiküler formasyon bilateral

kortikal girdiler ile beslendiği için inme sonrası irkilmenin tek taraflı şiddetlenmesini tam olarak açıklamamaktadır. Ayrıca bir başka çalışmada inme sonrası irkilme yollarında bir lezyon bulunmamasına karşın İİR'nin şiddetlenebildiği de bildirilmiştir.¹³⁶ Dolayısıyla inme hastalarında İİR canlılığının arkasında kortikal disinhibisyonun azalmasının yanı sıra etki eden başka faktörler olduğu düşünülmektedir.

Hastalık başlangıç zamanına göre incelendiğinde çalışmamızdaki tüm kronik SVH hastalarında (Grup 2 ve Grup 4) toplam İİR sıklığı kontrollere göre artmıştır ve bu fark istatistiksel olarak anlamlılık sınırına yakın bulunmuştur ($p=0,06$) (Tablo 10, Şekil 9). Akut SVH hastalarının semptomatik tarafında (Grup 1 ve Grup 3) izlenen İİR olasılığı da sağlıklı bireylere göre hafif derecede artmış da olsa istatistiksel olarak benzer bulunmuştur ($p>0,05$) (Tablo 10, Şekil 9). Ek olarak akut anterior sirkülasyon infarktı olan hastalar (Grup 1) ve kronik olanlar (Grup 2) kıyaslandığında Grup 2'deki hastaların toplam İİR oranının Grup 1'e göre artmış olduğu görülmüştür (Tablo 11). İİR yanıt sıklıkları, incelenen tüm kaslarda Grup 2'de, Grup 1'e göre daha yüksektir. Grup 1'de APB'de İİR yanıtı oluşmazken Grup 2'de 5 kişide elde edilebilmiştir ($p=0,08$). OO'da oluşan İİR yanıtının amplitüdü de kronik hastalarda akut gruba göre anlamlı derecede büyük bulunmuştur ($p<0,05$). Benzer olarak akut beyin sapı lezyonları olan hastalar (Grup 3) ve kronik beyin sapı lezyonu olan hastalar (Grup 4) karşılaştırıldığında toplam İİR sıklığının kronik hastalarda artmış olduğu görülmüştür (Tablo 12). Gruplar arasında APB'den kayıtlanan İİR latansının benzer, sıklığının ise Grup 4'te Grup 3'e göre anlamlı derecede artmış olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Lezyonun kronisitesi ile irkilme yanıtlarındaki artış farklı çalışmalarda da gözlenmiştir. Örneğin Jankelowitz ve arkadaşlarının çalışmasında, hastaların hastalık başlangıç zamanı ile elektrofizyolojik incelemeye kadar geçen süre 8,8 aydır (aralık 3-48 ay).¹³² Bu nedenle elde edilen İİR değerleri sadece kronik hastaları kapsamaktadır. Söz konusu çalışmanın sonucunda semptomatik tarafta irkilme refleksinin şiddetlendiği ve refleks yanıt latanslarının kısaldığı bildirilmiştir. İşitsel irkilme refleksinin hastalığın süresi ile farklılık göstermesinin nedeninin, döngülerin reorganizasyonun zamana bağlı oluşu olduğunu düşünmekteyiz. Periferik sinirlerin aksine merkezi sinir sistemi nöronlarının rejenerasyon kabiliyeti olmamasına rağmen genel olarak bilindiği gibi inme ya da parsiyel spinal kord hasarı sonrası kısmi fonksiyonel düzelmeler olmaktadır. Motor defisite neden olan primer motor korteks (M1) hasarından sonra kortikal organizasyonun da etkilenerek dorsolateral premotor korteks ve ek motor alan gibi

ikincil motor bölgelerin görevinin arttığı bildirilmiştir.¹³⁷ Maymunlarda yapılan bir çalışmada kortikospinal yolun tek taraflı hasarlanması ile kavrama kabiliyeti arasındaki ilişki prospektif olarak incelenmiştir.¹³⁸ Kısa bir eğitim sonrası, total kortikospinal yol hasarı olan hayvanların kontralateral elindeki kavramanın anlamlı bir iyileşme gösterdiği izlenmiştir. Benzer bir çok çalışmada fokal M1 lezyonlarını takiben fonksiyonel bir reorganizasyon olduğu gösterilmiştir. Bu reorganizasyon, erken dönemde eğitim alan hayvanlarda daha belirgin saptanmıştır.¹³⁹ M1 alanındaki fokal bir hasardan sonra ek motor alandaki aktivitenin değiştiği ve arttığı, anjiogeneze farklılıklar geliştiği ve fokal bir reorganizasyon olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁰ Motor hareketlerin çalışılmasını içeren eğitim sonrasında kontralateral eldeki motor aktivitenin kısmen düzelmesinde, perilezyonal lokal nöron ağlarının aktive olarak reorganizasyona uğramasının ve el motor nöronları ile sinaps yapan, inen diğer alternatif yolların etkinliğinin korunmasının rolü olduğu düşünülmektedir.¹⁴¹ Edgley ve arkadaşlarının 2004 yılında yürüttüğü hayvan çalışmasında ipsilateral inen kortikospinal nöronların, kontralateral retikülospinal lifleri uyardığı, bu liflerin ise ipsilateral proksimal ve distal ekstremitte kaslarında kortikospinal yolların motor görevlerini sürdürmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir.¹⁴² Çift çapraz yapan bu yolun ile inme ya da diğer piramidal yolu hasarlayan patolojiler sonrası görülen fonksiyonel düzelmeye katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.¹⁴³ Dolayısıyla inme sonrası kronik hastalarda akut hastalara göre İİR'nin şiddetlenmesinin nedeni kortikal reorganizasyon ile birlikte hareketlerin yürütülmesinde rolü olan ve kortikospinal yolların inhibitör etkisinden sıyrılan retikülospinal yol gibi alternatif inici diğer yolların invazyonunun sürdürülmesi olabilir.

Reorganizasyon merkezi sinir sisteminde bir çok seviyede birden gelişmekte, plastik değişiklikler lezyonun hem kaudalinde hem de rostralinde oluşmaktadır. Spinal kordun plastisitesi, deneysel bir çalışmada parsiyel spinal kord hasarı oluşturulan farelerde akut dönemde çok az sayıda kortikospinal nöronun kuduz virüsü ile işaretlenmesi, hasar kronikleştikçe nöronların çoğunluğunun izlenebilmesi ile gösterilmiştir.^{144,145} Beyin sapındaki İİR merkezlerine kortikoretiküler girdilerin yanı sıra spinoretiküler afferentler de bağlanmakta ve irkilme üzerinde modülatör etki oluşturmaktadır. Bu afferentlerin hasar görmesi ile beyin sapında İİR'den sorumlu çekirdeklerde zaman içerisinde reorganizasyon olmakta ve hiperkeksitabiliteye yol açabilmektedir. Yakın dönemde yapılan bir çalışmada kronik parsiyel spinal kord hasarı olanlarda sağlıklı kontrollere göre SKM ve BB kaslarında İİR olasılığı ile

büyükülüğünün arttığı ve bu artışın lezyonun kronikliği ile doğru orantılı olduğu bildirilmiştir.¹⁴⁶

Kronik inme hastalarında irkilme refleksinin akut dönemdeki hastalara göre canlı olmasının bir diğer nedeni spastisitenin varlığı olabilir. Jankelowitz ve arkadaşlarının kronik dönemdeki inme hastalarında yürüttüğü çalışmada spastisitenin derecesine göre İİR'nin arttığı bildirilmiştir.¹³² Çalışmamızda kronik SVH hastalarının 9'unda (%39) spastisite saptanmış, spastisitesi olmayan 14 (%61) kronik SVH hastası ile karşılaştırılmıştır (Şekil 22). Sonuç olarak İİR sıklığının, spastisitesi olanlarda olmayan hastalara ve sağlıklı kontrollere göre arttığı bulunmuştur, sağlıklı kontroller ile istatistiksel olarak kıyaslandığında bu artış anlamlılık oluşturmıştır. Aynı zamanda Modifiye Ashworth Skalası ile spastisitenin derecesi belirlenmiş, spastisitenin artması ile İİR canlılığı arasında neredeyse doğru bir oran olduğu izlenmiştir (Şekil 23). Kortikospinal lifler normalde, spinal kordun ara nöronlarında ve motor nöronlarında inhibitör etki yapan medüller retikülospinal yolu aktive eder. Kortikospinal yol hasarında ise dorsal retikülospinal yol ile bağlantı kesilir ve spinal kord üzerindeki inhibitör etki azalır, buna karşın pontin retikülospinal yolun eksitator etkisi artarak devam eder. Bu nedenle spastisitenin eşlik ettiği SVH hastalarında fleksör ve ekstansör motor nöronların eksitabilite eşliğinin düşmesi ve eksite olma eğilimlerinin artması beklenebilir. Klinikte kas tonusunun ve derin tendon reflekslerinin artmasına yol açan bu durum, elektrofizyolojik incelemelere de H-refleksi, T-refleksi, fleksör refleksler gibi segmental spinal reflekslerde şiddetlenme şeklinde, kortikal ve subkortikal, uzun latanslı reflekslerde ise azalma şeklinde yansır.¹²⁵ Bu nedenle kortikospinal yol hasarının, inhibitör medüller retikülospinal yol aktivasyonunun kesintiye uğraması ve pontin retikülospinal yolun eksitator girdilerinin devam etmesine yol açarak beyin sapı hipereksitabilitesini arttırdığı ve İİR'yi şiddetlendirdiği düşünülebilir. Bu hipotezi destekleyen bir başka sonuç da kronik parsiyel spinal kord hasarı olan ve sağlıklı kontrollere göre İİR'si artmış bulunan hastalarda intratekal baklofen ile beyin sapı reflekslerinin büyük ölçüde baskılanabildiğinin gösterilmiş olmasıdır.¹⁴⁷ Baklofen, bilindiği üzere GABA_B receptör agonisti olup, klinikte spastisitenin tedavisinde kullanılmaktadır. Spinal kord hasarına bağlı spastik hastalarda baklofen verilmesi ile beyin sapındaki hipereksitabilitenin bastırılabilmiş olması, spastisitenin yanısıra GABA_Aerjik eksikliğin de irkilme refleksindeki artışa neden olabileceğini düşündürmektedir.

Kronik hastalarda İİR'nin artmasına neden olabilecek bir başka faktör de irkilmenin doğal bir savunma mekanizması olması, ani ve tehlikeli uyaranlar karşısında aktiflenerek bedeni kaçışa hazırlamasıdır (Yönlendirici hareket). Kortikospinal yol hasarına bağlı olarak motor gücü veya kontrolü azalmış hastalarda kompenzator olarak İİR canlanıyor ve hasarlı bölgeler nedeniyle kaybedilen fonksiyonları tehlike anında yerine koyması amaçlanıyor olabilir.^{82,83}

Çalışmamızda toplam İİR olasılığının lezyon yerine göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. SKM kasından elde edilen İİR sıklığı posterior sirkülasyon infarktlı hastalarda (Grup 3 ve Grup 4), anterior sirkülasyon infarktlı hastalara (Grup 1 ve Grup 2) göre yüksek bulunmuştur (Şekil 12). Ek olarak Grup 3 ve Grup 4'ün İİR sıklıklarının BB ve APB kaslarında Grup 1 ve Grup 2'ye göre yüksek olduğu, bu kaslardaki refleks yanıt latanslarının daha kısa olduğu izlenmiştir (Şekil 12 ve Şekil 13). Jankelowitz ve arkadaşlarının çalışmasında lezyon yeri (pons, internal kapsül, OSA) ile İİR yanıtları arasında istatistiksel bir ilişki saptanmamış, ama en yüksek İİR sıklığının ve en düşük İİR latansının pons infarktlı olan hastalarda olduğu belirtilmiştir.¹³² Bir başka yayında iskemik pons infarktlı ve buna bağlı sağ hemiparezisi olan bir hastanın sağ üst ekstremitesinde ani ve güçlü sesler karşısında istemsiz fleksiyon hareketi geliştiği, elektrofizyolojik inceleme sonucunda sağ BB'de geniş, kısa latanslı bir deşarj kaydedildiği bildirilmiştir.¹⁴⁸ Bu kasılma, sadece sesli uyaranlar karşısında geliştiği, hasta beklenti içinde değilken uyarı verildiğinde şiddetlendiği ve az da olsa habituasyon gösterdiği için fokal patolojik irkilme olarak kabul edilmiştir. Hayvan çalışmaları ve hastalarda yapılan gözlemler İİR'nin primer jeneratörünün beyin sapı olduğunu ve retikülospinal yollar ile spinal korda iletildiğini göstermiştir.^{3,65,69} İşitsel irkilme refleksinin döngüsünde nükleus retikülaris pontis kaudalis (PnC) kritik bir rol oynamaktadır. PnC hasarında irkilme refleksi tamamen ortadan kalkmaktadır.^{9, 65,79} Örneğin Steele-Richardson-Olszewski sendromunda beyin sapında pontin retiküler formasyonu da etkileyen patolojik değişiklikler ve ağır nöronal hasar nedeniyle İİR'nin kaybolduğu bildirilmiştir.¹⁴⁹ İİR yanıtları Tourette sendromu, Huntington hastalığı, şizofreni ve Parkinson hastalığı gibi nörolojik hastalıklarda da değişkenlik göstermektedir.¹⁵⁰⁻¹⁵⁵ Ayrıca hayvan çalışmalarında refleksin köken aldığı beyin sapı bölgelerinin elektrik ile uyarılmasının işitsel uyaran ile refleks cevabın oluşmasını engellediği saptanmıştır.¹⁵⁶ Sağlıklı kişilerde İİR sırasında bölgesel kan akımlarını araştıran bir çalışmada posterior medial ponsta istirahat göre anlamlı derecede lokal kan

akımı artışı saptanmıştır.⁷³ Bilgisayarlı beyin atlasında aktive olmuş pons bölgesinin net sınırları çizilemese de, bu bölge PnC'nin anatomik yeri ile birebir örtüşmektedir. Ancak PnC'den yapılan intrasellüler kayıtlamalarda bu bölgenin ürünü olduğu düşünülen irkilme potansiyeline diğer beyin sapı çekirdeklerinin de katkıda bulunduğu görülmüştür.^{79, 80, 157} Bu nedenle PnC İİR döngüsünde en önemli beyin sapı merkezi olmasına rağmen diğer beyin sapı çekirdeklerinin de İİR'nin premotor hazırlanmasında görevi olduğu düşünülmektedir. Bir başka deyişle PnC, farklı beyin sapı çekirdeklerinden işitsel uyandırılmış eksitator girdileri alan en önemli sensorimotor yürütücü merkezdir. Bu bilgiler ışığında, beyin sapı infarktlarında İİR'nin artmasında, teorik olarak PnC'nin hasar almadan diğer İİR'de modülatör görevi olan beyin sapı merkezlerinin hasarlanmasının, beyin sapındaki döngülerin akışının değişmesinin (reorganizasyon) ve hipereksitabiliteye yol açmasının rolü olduğu öne sürülebilir.

PnC'ye beyin sapındaki çekirdeklerin yanısıra modülatör görevi olan kortikal afferentler de gelmektedir.¹⁵⁸ Bu kortikoretiküler bağlantıların tonik inhibitör etkisi olduğu, medial-kaudal ponsta çapraz yaptığı ve hasarında İİR'nin şiddetlendiği (erken latans ve habituasyonun olmaması) bildirilmiştir.¹⁵⁹ Bu bilgilere dayanarak kronik dönem pons infarktı olan hastalarda inhibitör kortikoretiküler liflerin de kortikospinal lifler ile birlikte hasarlandığı, PnC üzerindeki baskılayıcı girdilerin kalkması ile İİR'nin canlandığı düşünülebilir.

Çalışmamızdaki supratentoriyel akut lezyonu olan hastaların (Grup 1) toplam İİR sıklığı ve yanıt amplitüdlere göre düşük (SKM için $p=0,07$), latansları uzun bulunmuştur (Tablo 11, Şekil 12, Şekil 13). Sadece BB kasından elde edilen İİR yanıt latansı kontrol grubuna göre kısadır ($p>0,05$). Grup 2'de ise toplam İİR sıklığı kontrollere kıyasla artmış olsa da OO, SKM kaslarında yanıt amplitüdlere düşük, latansları geç bulunmuştur (Tablo 11). Daha distal kaslarda ise (BB ve APB) İİR sıklıklarının arttığı, yanıt latanslarının kısaldığı izlenmiştir (APB için $p<0,05$).

Benzer sonuçlar, deneysel olarak OSA infarktı oluşturulmuş farelerde inme öncesi ve inme sonrası 24. saatte İİR'nin araştırıldığı bir çalışmada bildirilmiştir.¹⁶⁰ İnfarkt hacimlerine (hafif, orta ve şiddetli olmak üzere üç grup) göre İİR amplitüdlere kıyaslanmış ve şiddetli infarktı olan farelerde amplitüdlere, diğer gruplara ve inme öncesi elde edilmiş normal değerlere göre düşük olduğu kaydedilmiştir. Sesli uyarının şiddeti arttırıldıkça orta ve şiddetli OSA infarktı olan farelerde irkilme yanıtlarının diğer gruplara göre düşük olduğu izlenmiştir.

Çalışmamızda hemisferik lezyonlarda İİR yanıtlarının azalmasının altında yatan nedenin, oluşan infarktların kortikal sağırlığa neden olmuş olabileceği ihtimali üzerinde de durulmuştur. Bu nedenle elektrofizyolojik inceleme öncesi azalan şiddetlerde iki tarafı ayrı ayrı inceleyecek şekilde sesli uyaran verilerek duyma eşiği belirlenmiş, duyma engeli saptanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışmaya alınan hastaların lezyonları tek taraflı olduğu için kortikal sağırlık ihtimali düşük de olsa, tarafımızdan yukarıda bahsedildiği şekilde test edilmiş ve dışlanmıştır. Bu nedenle akut hemisferik inme hastalarında toplam İİR sıklığındaki azalma infarktın neden olduğu sağırlık ile açıklanamaz. Buna karşın hemisferik lezyonların sıklıkla OSA sulama alanında olduğu düşünülürse, irkilmedeki azalmanın İİR döngüsünde rolü olan entorinal korteks/amigdala ve somatoduysal korteksin hasarlanmasına bağlı olduğu düşünülebilir.¹⁰ Daha önce bitemporal lezyonu ve kortikal sağırlığı olan hastalarda klinik olarak İİR'nin kaybolduğu bildirilmiştir ancak elektrofizyolojik kayıtlaması yapılmamıştır.^{161,162} Buna karşın literatürde farklı sonuçlar da bulunmaktadır. Voordecker ve arkadaşlarının akut SVH hastalarını değerlendirdiği çalışmasında flask hemiplejiye neden olan bir adet supratentoriyel lezyonu olan 10 hasta, hastalık başlangıç tarihinden 3-5 gün sonra elektrofizyolojik incelemeye alınmış, işitsel uyaran ile hastaların yaklaşık yarısında plejik tarafta belirgin, sağlam tarafa göre artmış bir refleks hareket izlenmiştir.¹³³ Bu küçük hasta grubunda yapılan çalışmada İİR'nin plejik tarafta şiddetlenmesinin beyin sapı üzerinde kortikal inhibisyonun lezyon nedeniyle azalmasından ileri geldiği öne sürülmüştür.

İrkilme sıklığının toplamda artmış bulunduğu Grup 2'de (kronik anterior sirkülasyon infarktı olan SVH hastaları) ise, proksimal kaslarda (OO ve SKM) oluşan yanıtlar azalmış İİR'ye işaret ederken, daha distal yerleşimli ekstremite kaslarında ise (BB ve APB) İİR belirgin şekilde şiddetlenmiştir (Tablo 11, Şekil 12, Şekil 13). Ek olarak akut anterior sirkülasyon infarktı olan grupta (Grup 1) irkilme yanıtı BB kasında SKM'den önce, Grup 2'de ise SKM ile neredeyse eş zamanlı ortaya çıkmıştır. Klasik olarak işitsel göz kırpmaya hariç tutulursa irkilme yanıtının ilk SKM'de oluşması daha sonra da rostral ve kaudal bir yol izleyerek yayılması beklenir.⁷¹ Beyin sapı retiküler formasyondan kaynaklanarak spinal motor nöronlara ulaşan retikülospinal yolun ağırlıklı olarak gövde kasları ve ekstremitelerin proksimal kasları üzerinde etkili olarak postürün sağlanmasında,⁷¹ kortikospinal yolun ise daha ince beceri gerektiren el kasları gibi ekstremitenin distal kasları üzerinde etkili olduğu bilinmektedir.^{7,8,163} Maymunlarda yapılan bir çalışmada kortikospinal yolun tek taraflı

hasarlanması ile kavrama kabiliyeti arasındaki ilişki prospektif olarak incelenmiştir.¹³⁸ Kısa bir eğitim sonrası, total kortikospinal yol hasarı olan hayvanların kontralateral elindeki kavramanın anlamlı bir iyileşme gösterdiği izlenmiştir. Altı aylık izlem süresinin sonunda ise kontralateral elde kavrama hızı ve keskinliğinde başlangıça göre düzelme olmasına rağmen fonksiyonel bozuklukların kısmen devam ettiği kaydedilmiştir. Hareketler daha yavaş olmasına rağmen EMG latansları benzer bulunmuş, bunun da hareketin başlatılmasında değil de yürütülmesindeki disfonksiyona bağlı olduğu düşünülmüştür. Kortikospinal sistemin istemli hareketler üzerindeki etkilerinin incelendiği diğer lezyon çalışmalarında da özellikle bağımsız parmak hareketlerinin beceri ve keskinliği ile istemli hareketlerin hızının ve çevikliğinin kortikospinal liflerin sağlamlığına bağlı olduğu saptanmıştır.^{7,8,48} Ekstremitelerin proksimal yerleşimli bazı kaslarına ise kortikospinal sistemin neredeyse inervasyonun olmadığı gösterilmiştir.¹⁶⁴⁻¹⁶⁶ Ancak yakın dönemde yapılan çalışmalarda retikülospinal yolun distal el kaslarına da inervasyonu olduğu, istemli hareketlerin işitsel uyarılar ile şiddetlenebildiği gösterilmiştir.^{3-6,9} Bu nedenle çalışmamızda gözlemlediğimiz İİR rekrütmanındaki değişiklik, anterior sirkülasyon infarktı nedeniyle motor kortikal alanlarda hasarı olan SVH hastalarında (Grup 1 ve Grup 2) distal kaslarda kortikospinal kontrolün azalması ve retikülospinal sistemin baskın olmasından ileri gelebilir. Jankelowitz ve arkadaşlarının çalışmasında da inme hastalarının özellikle BB kasında belirgin latans kısalması ve irkilme olasılığında artma saptanmıştır.¹³² İskemik pons lezyonu olan bir hastada hemiparetik tarafın BB kasında fokal artmış irkilme bildirilmiştir.¹⁴⁸ İnme hastalarında izlenen BB kasındaki İİR latansının kısalması ya merkezi latansın kısalmasından (inhibitör kortikoretiküler bağlantıların kesintiye uğraması) ya da retikülospinal sistem gibi çok hızlı refleks yanıtlar oluşturabilen yolların devreye girmesinden kaynaklanıyor olabilir.

Çalışmamızda hasta gruplarının semptomatik ve asemptomatik tarafları arasında İİR değerleri karşılaştırıldığında, semptomatik tarafta SKM, BB ve APB kaslarında asemptomatik tarafa göre İİR sıklıklarının arttığı görülmüştür (Tablo 13-15). Akut posterior sirkülasyon infarktı olan hastalarda (Grup 3) BB kasında ($p<0,0001$), kronik posterior sirkülasyon infarktı olan hastalarda (Grup 4) BB ve APB kaslarındaki ($p<0,0001$) bu artış istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı bulunmuştur. Grupların tarafları arasında OO kasında refleks yanıt latansları benzer izlenmiş, SKM’de akut ve kronik posterior sirkülasyon infarktı olan hastaların (Grup 3 ve Grup 4), BB ve APB’de ise kronik posterior sirkülasyon infarktı olan hastaların (Grup 4)

semptomatik tarafında kısa saptanmıştır ($p>0,05$). Tüm asemptomatik taraflar sağlıklı kontroller ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte toplam İİR olasılığının azaldığı görülmüştür. Bu fark en belirgin akut anterior sirkülasyon infarktı olan hasta grubunda (Grup 1) saptanmıştır (Şekil 11). Literatürde inme hastalarında İİR'nin araştırıldığı çalışmalarda ^{132,133,148,160} klinik olarak etkilenmemiş tarafta refleks yanıtların ve sıklığının kontroller ile benzer olduğu bildirilmiştir. İrkilme yanıtında artış saptayan yayınlar bu artışın hemiparetik tarafta izlendiğini bildirmiştir ^{132,133,148}. Günümüze kadar asemptomatik tarafta İİR yanıtında değişiklik bildiren yayın bulunmamaktadır. Teorik olarak retiküler formasyona gelen kortikal bağlantılar bilateral olduğu için tek taraflı kortikal lezyonların iki yanlı etki oluşturması beklenirken bu etki kontralateral tarafta belirgin izlenmektedir. İnme sonrası hasar gören hemisferin karşı sağlam hemisfer tarafından transkallozal inhibisyona uğradığı (interhemisferik kompetisyon) ve motor kontrolde sağlam hemisferin baskın hale geldiği bilinmektedir.¹⁶⁷ Bu nedenle hemisferik lezyonu olan hastalarda ipsilezyoner İİR yanıtındaki azalma sağlam hemisferin kompenzator olarak kortikospinal motor kontrolünün artmasından ve retikülospinal sistem üzerindeki baskısının güçlenmesinden kaynaklanabilir.

Çalışmamızda APB kasından MEP yanıtı oluşma sıklığının tüm hasta gruplarında normal kontrollere göre azaldığı bulunmuştur (Tablo 16) ($p > 0,05$). Tüm SVH gruplarında APB MEP latansları uzun ve amplitüdlere küçük kaydedilmiş, bu fark istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık oluşturmuştur ($p < 0,01$). Tüm hasta gruplarında APB'nin kortikal sessiz periyodu (KSP) kontrollere kıyasla uzamıştır ve bu durum kronik anterior sirkülasyon infarktı (Grup 2) ve akut posterior sirkülasyon infarktı olan hastalarda (Grup 3) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p \leq 0,05$). Lezyonun kronisitesine göre bakıldığında ise KSP'nin akut hastalarda (Grup 1 ve Grup 3) kronik hastalara (Grup 2 ve Grup 4) göre uzun olduğu görülmüş ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Biseps brachii kasından elde edilen MEP latansı Grup 1, Grup 3 ve Grup 4'te gecikmiştir (Grup 1 için $p \leq 0,05$, Grup 4 için $p < 0,01$). MEP amplitüdlere ise tüm hasta gruplarında kontrollere göre düşük saptanmıştır (Grup 4 için $p = 0,07$).

TMS ile özellikle kortikospinal sistemin ve primer motor korteksin (M1) fonksiyonları değerlendirilebilmektedir.¹¹ İnme hastalarında kortikospinal yolların bütünlüğü ve motor kortikal reorganizasyon TMS ile farklı çalışmalarda araştırılmıştır.¹²⁻²⁸ Özellikle akut inme sonrasında kontralateral MEP yanıtlarının alınmasının iyi bir prognoza, MEP yanıtlarının

kaybolmasının ise kötü prognoza işaret ettiği bilinmektedir.^{124,168-170} TMS ile primer motor korteks yeterli yoğunlukta uyarıldığında, tüm kortikospinal yolun fonksiyonel bütünlüğü incelenebilir.^{11,100,101} Ancak TMS özellikle distal el kaslarını uyaran monosinaptik kortikospinal nöronların bütünlüğünün incelenmesinde etkili bulunmuştur.¹⁰²⁻¹¹⁰ Bu nedenle çalışmamızda distal yerleşimli APB kasında saptanan MEP yanıt amplitüdlerinin tüm SVH gruplarında düşmesi ve latansların uzaması kortikospinal yol hasarının bir göstergesi olarak yorumlanmıştır. Üst ekstremitenin daha proksimalinde yer alan BB'ye ait MEP yanıt amplitüdlerinin de istatistiksel olarak anlamlı değilse de sağlıklı kontrollere göre düşük bulunması ve latanslardaki gecikme literatür ile uyumludur.

Tonik olarak preaktif olan kaslarda, M1 alanına uygulanan TMS ile geçici elektromiyografik baskılanma dönemi KSP olarak tanımlanmaktadır.^{97,102,171} Çalışmalar, KSP'nin proksimal kaslara göre distal kaslarda daha beligin elde edildiğini bildirmiştir.^{102,172,173} Net olarak bilinmemekle birlikte KSP'nin GABA aracılıklı kortikospinal inhibitör mekanizmaların işlevselliğini yansıttığı düşünülmektedir.¹¹⁹ İnme hastalarında KSP'nin motor ve fonksiyonel düzelmede prognostik rolü çok sayıda çalışmada araştırılmıştır. Classen ve arkadaşlarının inme hastalarında yürüttüğü çalışmasında normal MEP'i ve MEP latansı olan ancak KSP'si uzun hastaların özellikle hareketi başlatma ve sabit bir gücü sürdürmede zorlandığını, klinik düzelme ile ters orantılı olarak KSP'nin de kısaldığını bildirmişlerdir.¹²³ Von Giesen ve arkadaşlarının çalışmasında KSP süresi ve lezyon yeri ile bağlantı olduğu gösterilmiş, MEP yanıtı alınabilen OSA infarktlı hastalarda KSP süresinin kısaldığı hatta kaybolduğu saptanmıştır.¹⁷⁴ Orta serebral arter sulama alanının dışında kalan infarktlarda ise KSP'nin normal olduğu ya da süresinin uzadığı bulunmuştur.^{123, 174,175} Lezyonun kronisitesi ile KSP süreleri de değişmekte, akut dönemde KSP süresinin kısalmamasının klinik düzelme ile orantılı olması, kronik dönemde ise KSP'nin normale dönmesi ya da kısalmaması beklenmektedir.^{123, 175,176} Bizim çalışmamızda hem akut hem de kronik SVH hastalarında kontrollere göre KSP'nin uzadığı dikkati çekmiştir. KSP süresindeki bu uzama, KSP'nin oluşmasını sağlayan kortikal inhibitör internöronlar üzerinde inhibitör etkileri olan projeksiyonların lezyon nedeniyle kesintiye uğrayarak etkilerinin azalmasından kaynaklanabilir.¹²³ Bu sonuçlara etki eden bir diğer faktör de literatürde KSP değerlendiren çalışmalar ile çalışmamızın yöntem farklılıkları olabilir.^{177,178} Literatürle uyumlu olarak

çalışmamızda kronik hastalarda akut hastalara göre KSP süresinin kısaldığı gözlenmiştir.^{123, 175,176} KSP'deki bu kısalma infarktın neden olduğu kortikal disinhibisyona bağlanmaktadır.

Toplam İİR olasılığı ile APB kasından elde edilen MEP amplitüdlerinin ilişkisi çalışmaya dahil edilen tüm SVH hastalarının semptomatik taraflarında incelendiğinde, toplam İİR olasılığının artması ile MEP amplitüdlerinin düşüklüğü arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Şekil 15) ($p<0,05$). Hastaların asemptomatik tarafları ile kontrol grubunun eğilim göstergeleri ise birbirine yakın saptanmıştır ($p>0,05$). Literatürde artmış İİR yanıtı olan inme hastalarında yapılan TMS incelemeleri de benzer sonuçlar vermiştir. İskemik pons infarktı nedeniyle sağ hemiparezisi ve sağ BB'de fokal patolojik irkilmesi olan hastanın yapılan TMS incelemesinde kontralezyoner MEP yanıtları elde edilememiştir.¹⁴⁸ Bir başka çalışmada supratentoriyel iskemik lezyona bağlı akut hemiplejisi olan hasta grubunda semptomatik tarafta irkilme yanıtlarının plejik tarafta şiddetlendiği, ancak MEP yanıtlarının alınamadığı bildirilmiştir.¹³³ Bizim çalışmamızın sonuçları ile benzer olarak İİR'nin şiddetlendiği bu hastalarda paretik tarafta MEP yanıtlarının kaybı akut motor sistem lezyonu ile açıklanmıştır.¹⁷⁹ Ancak eğilim göstergelerinin sonuçları doğrultusunda semptomatik tarafta MEP amplitüdlere ortalamanın üstünde olan hastaların toplam İİR sıklığı grup içinde daha düşük seviyelerde izlenmekte buna karşın toplam İİR sıklığı yüksek olan hastalarda ise MEP amplitüdlere gruba göre düşük seyretmektedir (Şekil 15-20). Bu ters ilişkinin nedeni kortikospinal yolun ağır hasar aldığı hastalarda retikülospinal yol üzerindeki kortikoretiküler inhibitör etkilerin ortadan kalkması ile retikülospinal sistemin aktif hale gelmesi olabilir. Beyin sapı retiküler formasyonu ile kortikal yapılar arasında komplike ve iki yönlü bağlantılar bulunmaktadır. Kortikospinal yollar beyin sapına inhibitör ve eksitator projeksiyonlar göndermektedir. Retikülospinal sistemin kortikospinal sistem tarafından baskılanması inhibitör projeksiyonlara örnektir.⁶⁴ Buna karşın Edgley ve arkadaşlarının 2004 yılında yürüttüğü hayvan çalışmasında ipsilateral inen kortikospinal nöronların, kontralateral retikülospinal lifleri uyardığı, bu liflerin ise ipsilateral proksimal ve distal ekstremiteler kaslarında kortikospinal yolların motor görevlerini sürdürmeye yardımcı olduğu bildirilmiştir.¹⁴² Çift çapraz yapan bu yolun ile inme ya da diğer piramidal yolu hasarlayan patolojiler sonrası görülen fonksiyonel düzelmeye katkıda bulunduğu öne sürülmüştür.¹⁴³ Aynı zamanda işitsel uyarandan sonraki motor korteks eksitabilitesi TMS ile incelenmiş, işitsel uyarın ile beyin sapı retiküler formasyonun uyarılarak retikülokortikal

inhibisyon olduğu ve eksitabilitenin azaldığı gösterilmiştir.^{87,88}

İnme hastalarının semptomatik tarafında toplam İİR olasılığı ve MEP amplitüdü arasındaki bağlantı, piramidal yol hasarından sonra kortekste ve beyin sapında gelişen reorganizasyon ile de açıklanabilir. Motor defisite neden olan primer motor korteks hasarından sonra perilezyoner ikincil motor bölgelerin görevinin arttığı,¹³⁷ ipsilateral kortikospinal nöronların alternatif motor yollar üzerinden paretik tarafı uyardığı,¹⁴² kapsüler infarktlar ya da parsiyel kordotomiler sonrası ipsilateral kortikospinal nöronlar ile retikülospinal nöronların fonksiyonel düzelmeye katkısı olduğu^{180,181} bilinmektedir. Bu nedenle kortikospinal yollarda hasarın, diğer alternatif motor yollarda fonksiyonel güçlenmeye yol açacağı düşünülebilir.

Alt grup incelemelerinde akut anterior sirkülasyon infarktı olan hastalarda (Grup 1) irkilme sıklığı artmış hastalarda MEP yanıtlarının azaldığı izlenmiştir ($p<0,05$) (Şekil 17). Kronik anterior sirkülasyon infarktı olan hastalarda (Grup 2) da benzer şekilde semptomatik tarafta MEP amplitüdü ile İİR sıklığı arasındaki ilişki lineer regresyon analizi ile anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Şekil 18). Posterior sirkülasyon infarktı olan hasta gruplarında (Grup 3 ve Grup 4) ise semptomatik ve asemptomatik taraflarda benzer bir ilişki saptanmamıştır (Şekil 19 ve Şekil 20). Çalışmamızın sonuçlarına lezyon yeri temel alınarak bakıldığında, özellikle beyin sapı infarktı olan hastalarda irkilmenin şiddetlenmesine rağmen hemisferik lezyonu olan hastalarda kortikospinal yol hasarının retikülospinal yol üzerindeki etkisinin daha belirgin izlenmesi dikkat çekicidir. Hemiparezinin şiddetine göre gruplandırılarak değerlendirildiğinde MEP amplitüdünde veya toplam İİR olasılığında gruplar arasında belirgin bir farklılık saptanmamış, ağır hemiparezisi olan hastalarda İİR sıklığının artması ile MEP amplitüdüleri düşme eğilimi göstermiş olsa da anlamlı bir bağlantı bulunmamıştır (Şekil 21). Benzer şekilde spastisitenin varlığı da toplam İİR olasılığını arttırmasına rağmen, spastisitesi olan hastalarda İİR sıklığının artması ile MEP amplitüdülerinin düşmesi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildir (Şekil 22). Buna karşın hemihipoestezinin bulunduğu hastaların semptomatik tarafında İİR sıklığı ile MEP amplitüdüleri arasındaki ters orantının istatistiksel olarak ileri derecede anlamlılık göstermesi dikkat çekicidir (Şekil 24). Ağrı ve ısı duyusun kaybı ile İİR-MEP amplitüd ilişkisi sensoriyel korteksin pontin çekirdekler, nükleus raphe magnus, pontin retiküler formasyon, inferior olive ve dorsal kolon çekirdekleri gibi çok çeşitli merkezlere projeksiyonları olması,¹⁸² bu yaygın nöral ağları etkileyecek bir lezyon

varlığında hem kortikal hem de beyin sapı düzeyinde reorganizasyona yol açması, döngülerin bir seviyesinde olan plastik değişikliklerin diğer seviyeleri de etkilemesi ile açıklanabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda SVH hastalarının semptomatik tarafında İİR'nin arttığı, bu artışın klinik bulgulara, lezyonun kronisitesi ve yerine göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Kortikospinal yol hasarının bir göstergesi olarak distal kaslarda MEP yanıtı alınamayan ya da düşük alınan hastalarda ise yine aynı kaslarda retikülospinal yolun aktif olduğu, artmış İİR yanıtları ile anlaşılmıştır. Merkezi sinir sisteminin fonksiyonel düzelme için döngülerini reorganize edebilme yeteneği ve kapasitesi İİR'deki şiddetlenmenin nedeni olarak gözükmemektedir. İstemli hareketlerin başlatılması ve yürütülmesinde rolü olan İİR'nin artması ise inme hastalarının klinik rehabilitasyonu açısından potansiyeli olan bir öneme sahiptir.

7. ÖZET

Serebrovasküler hastalıklar (SVH), ülkemizde ve dünyada önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden biridir. Günümüzde gelişmeler sayesinde inmeye bağlı mortalite azalmasına rağmen, hastaların önemli bir kısmında farklı şiddetlerde motor kısıtlılıklar kalmaktadır. Özürlülük derecesi ile paralel olarak, inme sonrası bakım maliyetleri de artmakta, hastalar, aileleri ve toplum için ciddi boyutlarda fiziksel, psikolojik ve finansal sonuçları olmaktadır. Bu nedenle inme hastalarının topluma daha çok kazandırılabilmesi için beyin hasarından sonra fonksiyonların geri gelmesinde rol oynayan mekanizmaların daha iyi anlaşılması gerekir. İşitsel irkilme refleksi (İİR) ani, beklenmeyen ve yoğun bir ses karşısında kasların hızlı ve istemsiz kasılmasıdır. İnsanda İİR, alt beyin sapında pontomedüller retiküler formasyonda oluşarak retikülospinal yol ile omuriliğe iletilir. Prensipde İİR'nin dışa vurumu basit ve balistik hareketlerle olsa da istemli hareketlerin yürütülmesinde rolü olduğu bildirilmektedir. Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS) ise özellikle kortikospinal sistemin ve primer motor korteksin fonksiyonları başta olmak üzere motor fonksiyonlar ile motor ve kognitif kortikal plastisitede yer alan fizyolojik mekanizmaların incelenmesinde önemli bir araçtır. Tez çalışmamızda, yakın dönemde yapılan çalışmalarda istemli hareketleri güçlendirdiği gösterilmiş retikülospinal sistem ile hareketlerin primer kontrolünden sorumlu kortikospinal sistemin, akut ve kronik inme hastalarında lezyon yerine göre özelliklerinin ve birbirleri üzerindeki farklı etkilerinin, İİR ve TMS tekniklerini içeren elektrofizyolojik incelemeler ile araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamıza, 44 iskemik SVH hastası ile yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 18 sağlıklı birey dahil edilmiştir. SVH hastalarının 21'ini (% 47,7) akut, 23'ünü ise (%52,3) kronik hastalar oluşturmuştur. Kraniyal manyetik rezonans görüntüleme ile çalışmaya dahil edilen tüm hastalar lezyon yerine göre sınıflandırıldığında 24 hastada (% 54,5) total veya parsiyel anterior sirkülasyon infarktı, 20 hastada ise (% 45,5) posterior sirkülasyon infarktı saptanmıştır. Buna göre hastalar lezyon yeri temel alınarak iki gruba (anterior sirkülasyon infarktı ve posterior sirkülasyon infarktı) ayrılıp bu iki grup da SVH'nın başlangıç zamanına göre akut ve kronik olarak iki alt gruba daha sınıflandırılmıştır. Çalışmanın sonucunda temelde SVH hastalarının semptomatik tarafında toplam İİR olasılığının sağlıklı kontrollere ve asemptomatik tarafa göre arttığı saptanmıştır. Bu artış, en belirgin kronik posterior sirkülasyon

infarktı olan hastalarda ve tüm hasta gruplarının distal kaslarında izlenmiştir. Lezyonun kronisitesi ve spastisitenin gelişimi ile toplam İİR sıklığı arasında paralellik gözlenmiş, spastisitesi olan kronik SVH hastalarında İİR sıklığı yüksek, İİR latansı kısa ve amplitüdü büyük bulunmuştur. Lezyon yerine göre incelendiğinde posterior sirkülasyon infarktı olan SVH hastalarında, anterior sirkülasyon gruplarına göre artmış İİR olasılığı saptanmıştır. Akut anterior sirkülasyon infarktı olan hastalar başta olmak üzere SVH hastalarının asemptomatik taraflarında İİR sıklığının semptomatik tarafa ve sağlıklı kontrollere göre hafif düzeyde azaldığı görülmüştür. TMS incelemelerinde özellikle distal kaslarda MEP yanıtı oluşma sıklığının tüm hasta gruplarında normal kontrollere göre azaldığı, oluşan MEP yanıtlarının ise latanslarının uzun ve amplitüdlerinin küçük olduğu izlenmiştir. MEP değerleri ile toplam İİR sıklığı arasındaki ilişki lineer regresyon analizleri ile incelendiğinde semptomatik tarafta MEP amplitüdüleri ortalamanın üstünde olan hastaların toplam İİR sıklığının grup içinde daha düşük seviyelerde olduğu, buna karşın toplam İİR sıklığı yüksek olan hastalarda ise MEP amplitüdlerinin gruba göre düşük seyrettiği görülmüş ve bu ilişki en belirgin anterior sirkülasyon infarktı olan SVH hastaları ile kliniğinde ağrı ve ısı duyusu kaybı olan hastalarda izlenmiştir.

Sonuç olarak çalışmamızda SVH hastalarının semptomatik tarafında İİR'nin arttığı, bu artışın klinik bulgulara, lezyonun kronisitesi ve yerine göre değişkenlik gösterdiği saptanmıştır. Kortikospinal yol hasarının bir göstergesi olarak distal kaslarda MEP yanıtı alınamayan ya da düşük alınan hastalarda ise yine aynı kaslarda retikülospinal yolun aktif hale geldiği, artmış İİR yanıtları ile anlaşılmıştır. Merkezi sinir sisteminin fonksiyonel düzelme için döngülerini reorganize edebilme yeteneği ve kapasitesi İİR'deki şiddetlenmenin nedeni olarak gözükmektedir. İstemli hareketlerin başlatılması ve yürütülmesinde rolü olan İİR'nin artması ise inme hastalarının klinik rehabilitasyonu açısından potansiyeli olan bir öneme sahiptir.

8. ABSTRACT

Cerebrovascular diseases (CVD) are an important cause of mortality and morbidity. Although recent developments in treatment decreased the mortality rate dramatically, an important proportion of patients still suffers various degrees of motor disabilities. In parallel to this the cost of post-stroke care and the physical, psychological and financial burden of the patient and their families increases. Recuperation of these patients functional capabilities is only possible through a better understanding of the mechanisms underlying the recovery of motor functions after brain injury. Auditory startle reflex (ASR) is an involuntary rapid contraction of muscles with a sudden and unexpected sound. In humans ASR is believed to be formed in pontomedullary reticular formation and projected to spinal cord with reticulospinal tract. Although the expression of ASR is with simple and ballistic movements it has been shown that it plays a role in conducting voluntary movements. Transcranial magnetic stimulation (TMS) became an important tool especially for investigating the corticospinal tract and the primary motor cortex in addition to studying the physiological mechanisms underlying cortical plasticity. In the presented study we aimed to investigate the properties and interaction of reticulospinal tract which has been shown to enhance voluntary movements and corticospinal tract the primary control pathway of voluntary movements in acute and chronic stroke patients with different lesion sites with the aid of TMS and ASR.

We have included 44 ischemic CVD patients and 18 age and sex matched healthy controls to our study. According to the site of the lesion patients were divided into anterior (n=24, %54,5) and posterior (n= 20, %45,5) circulation groups, and then according to the chronicity (acute vs chronic) they were divided into two more groups. Overall the ASR was found to be enhanced on the symptomatic site of the CVD patients compared to the controls and to the asymptomatic site. The exaggeration of ASR was most obvious in the chronic posterior circulation CVD group and in distal muscles of all patient groups. There was a parallel relationship between the age of lesion and the probability of ASR. In addition spastic patients were found to have increased ASR probability, decreased ASR latency and increased ASR amplitude. According to the site of the infarction our results showed that the patients with posterior circulation infarction had exaggerated ASR compared with the anterior circulation group. The ASR probability on the asymptomatic site was mildly decreased in all patient

groups, most apparent being in acute anterior circulation patients. The results of TMS investigations showed that motor evoked potentials (MEP) could not be elicited in most of the patients at distal muscles, and if it was to be elicited the latencies were found to be long and the amplitudes small. After the linear regression analysis of MEP amplitudes and ASR probabilities our results showed that the patients with high MEP amplitudes at distal muscles ended up to have decreased ASR and in contrast the ones with the enhanced ASR would have smaller MEP amplitudes. This relationship was found to be statistically important in patients with anterior circulation infarction and in patients with temperature and pain loss on the clinically affected site.

In conclusion we have found that the ASR is enhanced on the clinically affected site of stroke patients and the properties of ASR differs according to the clinical signs, chronicity of the disease and lesion site. In patients with corticospinal tract injury and abolished MEP responses in distal muscles had enhanced ASR indicating that the innervation of the reticulospinal tract remains active. The ability and capability of the central nervous system to reorganize its circuits in order to achieve functional recovery seems to be the underlying reason of ASR enhancement. The exaggeration of ASR offers an important potential in clinical rehabilitation of stroke patients since it may be useful for augmenting voluntary movements.

9. KAYNAKLAR

1. Davis, M., & Gendelman, P. M. Plasticity of the acoustic startle response in the acutely decerebrate rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology* 1977;91:549-563.
2. Wilkins DE, Hallett M, Wess M. Audiogenic startle reflex of man and its relationship to startle syndromes. *Brain* 1986;109:561-573.
3. Valls-Solé J, Solé A, Valldeoriola F, Muñoz E, Gonzalez LE and Tolosa ES. Reaction time and acoustic startle in normal human subjects. *Neurosci. Lett* 1995;97-100.
4. Valls-Solé J, Kumru H, Kofler M. Interaction between startle and voluntary reactions in humans. *Exp Brain Res*. 2008;187:497-507.
5. Carlsen AN, Chua R, Inglis JT, Sanderson DJ, Franks IM. Can prepared responses be stored subcortically? *Exp Brain Res* 2004;159:301-309.
6. Carlsen AN, Chua R, Inglis JT, Sanderson DJ, Franks IM. Prepared movements are elicited early by startle. *J Mot Behav* 2004;36:253-264.
7. Lawrence DG, Kuypers HG. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain* 1968;91:1-14.
8. Lawrence DG, KuypersHG. The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain* 1968;91:15-36.
9. Valls-Solé J, Rothwell JC, Goulart F, Cossu G, Muñoz E. Patterned ballistic movements triggered by a startle in healthy humans. *J Physiol* 1999;516:931-938.
10. Koch M. The neurobiology of startle. *Prog Neurobiol*. 1999;59:107-28.
11. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*. 1985;1:1106-7.
12. Ward NS, Cohen LG. Mechanisms underlying recovery of motor function after stroke. *ArchNeurol*. 2004;61:1844-1848.
13. Cohen LG, Ziemann U, Chen R, Classen J, Hallett M, Gerloff C, Bütefisch C. Studies of neuroplasticity with transcranial magnetic stimulation. *J ClinNeurophysiol*. 1998;15:305-324.
14. Seitz RJ, Bütefisch CM, Kleiser R, Hömberg V. Reorganisation of cerebral circuits in human ischemic brain disease. *Restor Neurol Neurosci*. 2004;22:207-229.

15. Ward NS. Functional reorganization of the cerebral motor system after stroke. *Curr Opin Neurol.* 2004;17:725–730.
16. Liepert J. Transcranial magnetic stimulation in neurorehabilitation. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;93:71–74.
17. Bütefisch CM, Kleiser R, Seitz RJ. Post-lesional cerebral reorganisation: evidence from functional neuroimaging and transcranial magnetic stimulation. *J Physiol Paris.* 2006;99:437–454.
18. Floel A, Cohen LG. Translational studies in neurorehabilitation: From bench to bedside. *CognBehav Neurol.* 2006;19:1–10.
19. Hummel FC, Cohen LG. Non-invasive brain stimulation: a new strategy to improve neurorehabilitation after stroke? *Lancet Neurol.* 2006;5:708–712.
20. Talelli P, Greenwood RJ, Rothwell JC. Arm function after stroke: neurophysiological correlates and recovery mechanisms assessed by transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:1641–1659.
21. Webster BR, Celnik PA, Cohen LG. Noninvasive brain stimulation in stroke rehabilitation. *NeuroRx.* 2006;3:474–481.
22. Alonso-Alonso M, Fregni F, Pascual-Leone A. Brain stimulation in poststroke rehabilitation. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24:157–166.
23. Butler AJ, Wolf SL. Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement. *Phys Ther.* 2007;87:719–736.
24. Profice P, Pilato F, Dileone M, et al. Use of transcranial magnetic stimulation of the brain in stroke rehabilitation. *Expert Rev Neurother.* 2007;7:249–258.
25. Rossini PM, Altamura C, Ferreri F, et al. Neuroimaging experimental studies on brain plasticity in recovery from stroke. *Eura Medicophys.* 2007;43:241–254.
26. Chen R, Cros D, Curra A, et al. The clinical diagnostic utility of transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol.* 2008;119:504–532.
27. Bernad DM, Doyon J. The role of noninvasive techniques in stroke therapy. *Int J Biomed Imaging.* 2008;2008:672–682.

28. Eliassen JC, Boespflug EL, Lamy M, Allendorfer J, Chu WJ, Szaflarski JP. Brain-mapping techniques for evaluating poststroke recovery and rehabilitation: a review. *Top Stroke Rehabil.* 2008;15:427–450.
29. Richards LG, Stewart KC, Woodbury ML, Senesac C, Cauraugh JH. Movement-dependent stroke recovery: a systematic review and meta-analysis of TMS and fMRI evidence. *Neuropsychologia.* 2008;46:3–11.
30. Bolognini N, Pascual-Leone A, Fregni F. Using noninvasive brain stimulation to augment motor training induced plasticity. *J Neuroeng Rehabil.* 2009;6:8.
31. Asanuma H, Rosén I. Topographical organization of cortical efferent zones projecting to distal forelimb muscles in the monkey. *Exp Brain Res.* 1972;14:243-56.
32. Brodal A. *Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine*, 3rd ed. New York, Oxford University Press, 1981.
33. Roland PE, Larsen B, Lassen NA, Skinhøj E. Supplementary motor area and other cortical areas in organization of voluntary movements in man. *J Neurophysiol.* 1980;43:118-36.
34. Mihailoff GA, Kosinski RJ, Azizi SA, Border BG, Lee HS: The expanding role of the basilar pontine nuclei as a source of cerebellar afferent information. In Llinas R, Sotelo C (eds): *The Cerebellum Revisited*. New York, Springer-Verlag, 1992.
35. Jane JA, Yashon D, DeMyer W, Bucy PC. The contribution of the precentral gyrus to the pyramidal tract of man. *J Neurosurg.* 1967;26:244-8.
36. Penfield W, Rasmussen T. *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York, Hafner Publishing, 1986.
37. Strick PL, Preston JB. Multiple representation in the primate motor cortex. *Brain Res* 1978;154:366-370.
38. Jankowska E, Padel Y, Tanaka R. Projections of pyramidal tract cells to p-motoneurons innervating hind-limb muscles in the monkey. *J Physiol* 1975;249:637-667.
39. Kwan HC, MacKay WA, Murphy JJ, Wong YC. Spatial organization of precentral cortex in awake primates. 11. Motor outputs. *J Neurophysiol* 1978;41:1120-1131.
40. Charcot JM. *Lecture of localization of cerebral and spinal diseases*. Edited and translated by Holden MA. London: New Sydenham Society, 1883:186-189.

41. Dejerine J, Dejerine-Klumpke H. Anatomie des centres nerveux, vol 2. Paris: Rueff, 1901:128-157.
42. Hanaway J, Young RR. Localization of the pyramidal tract in the internal capsule of man. *J Neurol Sci* 1977;34:63-70.
43. Ross ED. Localization of the pyramidal tract in the internal capsule by whole brain dissection. *Neurology* 1980;30:59-6.
44. Nathan PW, Smith MC. Long descending tracts in man. I. Review of present knowledge. *Brain* 1955;78:248-303.
45. Kuypers HGJM. Central cortical projections to motor and somatosensory cell groups. *Brain* 1960;83:161-184.
46. Hoff EC, Hoff HE. Spinal terminations of the projection fibers from the motor cortex of primates. *Brain* 1934;57:454-474.
47. Coulter JD, Jones EG. Differential distribution of corticospinal projections form individual cytoarchitectonic fields in the monkey. *Brain Res* 1977;129:335-340.
48. Lang CE, Schieber MH. Differential impairment of individuated finger movements in humans after damage to the motor cortex or the corticospinal tract. *J Neurophysiol*. 2003;90:1160-70.
49. Kuypers HG. Corticobulbar connections to the pons and lower brain stem in man: an anatomical study. *Brain* 1968;81:364-388.
50. Basbaum AF, Fields HL. Pain control: A new role for the medullary reticular formation. In Hobson JA, Brazier MAB (eds): *The Reticular Formation Revisited*. New York, Raven Press, 1980.
51. Peterson BW: Reticulospinal projections to spinal motor nuclei. *Annu Rev Physiol* 1979;41:127-140.
52. National Center for Health Statistics. Health, United States, 2008: With Special focus on Young Adults. Hyattsville, Md: National Center for Health Statistics; 2009.
53. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, De Simone G, Ferguson TB, Flegal K, Ford E, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, Hailpern S, Ho M, Howard V, Kissela B, Kittner S, Lackland D, Lisabeth L, Marelli A, McDermott M, Meigs J, Mozaffarian D, Nichol G, O'Donnell C, Roger V, Rosamond W, Sacco R, Sorlie P, Stafford R, Steinberger J, Thom T, Wasserthiel-Smoller S, Wong N, Wylie-Rosett J, Hong Y; American Heart

- Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2009 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;27;119:480-6.
54. Tuomilehto J, Rastenyte D, Sivenius J, Sarti C, Immonen-Räihä P, Kaarsalo E, Kuulasmaa K, Narva EV, Salomaa V, Salmi K, Torppa J. Ten-year trends in stroke incidence and mortality in the FINMONICA Stroke Study. *Stroke*. 1996;27:825-32.
 55. Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, Sytkowski P, Kase CS, Belanger AJ, Kannel WB. Secular trends in stroke incidence and mortality. The Framingham Study. *Stroke*. 1992;23:1551-5.
 56. Flynn RW, MacWalter RS, Doney AS. The cost of cerebral ischaemia. *Neuropharmacology*. 2008; 55:250–256.
 57. Cheeran B, Cohen L, Dobkin B, et al. The future of restorative neurosciences in stroke: driving the translational research pipeline from basic science to rehabilitation of people after stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23:97–107.
 58. Bogousslavsky J, Van Melle G, Regli F. The Lausanne Stroke Registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke*. 1988;19:1083-92.
 59. Bamford J, Sandercock P, Dennis M, Burn J, Warlow C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction. *Lancet*. 1991 22;337:1521-6.
 60. Bogousslavsky J, Caplan L. *Stroke Syndromes*; second edition. Canbridge., 2001.
 61. Mayer NH. Clinicophysilogic concepts of spasticity and motor dysfunction in adults with an upper motoneuron lesion. *Muscle Nerve Suppl* 1997;6:1-13.
 62. Ko CK, Ward A. Management of spasticity. *Br J Hosp Med* 1997;58:400-5.
 63. Wang RY, Chan RC, Tsai MW. Effects of thoraco-lumbar electric sensory stimulation on knee extensor spasticity of persons who survived cerebrovascular accident (CVA). *J Rehabil Res Dev* 2000;37:73-9.
 64. Brown P. Pathophysiology of spasticity. *J Neurol Neurosurg Phych* 1994;57:773-7.
 65. Davis, M., Gendelman, D. S., Tischler, M., & Gendelman, P. M. A primary acoustic startle circuit, lesion and stimulation studies. *Journal of Neuroscience* 1982;2:791—805.
 66. Davis, M. The mammalian startle response. In R. C. Eaton (Ed.), *Neural mechanism of startle behavior*. New York: Plenum. 1984.

67. Pellegrini, J. J., Horn, A. K. E., & Evinger, C. The trigeminally evoked blink reflex: I. Neuronal circuits. *Experimental Brain Research* 1995;107:166-180.
68. Lingenhohl K, Friauf E. Giant neurons in the rat reticular formation: a sensorimotor interface in the elementary acoustic startle circuit? *J Neurosci* 1994;14:1176–1194.
69. Yeomans JS, Frankland PW. The acoustic startle reflex: neurons and connections. *Brain Res Rev* 1996;21:301–314.
70. Holstege G, Tan J, van Ham JJ, Graveland GA. Anatomical observations on the afferent projections to the retractor bulbi motoneuronal cell group and other pathways possibly related to the blink reflex in the cat. *Brain Res.* 1986; 28;374:321-34.
71. Brown P, Rothwell JC, Thompson PD, Britton TC, Day BL, Marsden CD. New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain* 1991;114:1891-1902.
72. Hori A, Yasuhara A, Naito H, Yasuhara M. Blink reflex elicited by auditory stimulation in the rabbit. *J Neurol Sci* 1986;76:49–59.
73. Pissioti A, Frans O, Fredrikson M, Långström B, Flaten MA. The human startle reflex and pons activation: a regional cerebral blood flow study. *Eur J Neurosci.* 2002;15:395-8.
74. Koch, M., Lingenhoehl, K. and Pilz, P. K. D. Loss of the acoustic startle response following lesions of the caudal pontine reticular formation: possible role of giant neurons. *Neuroscience* 1992;49:617-625.
75. Wu, M.-F., Suzuki, S. S. and Siegel, J. M. Anatomical distribution and response patterns of reticular neurons active in relation to acoustic startle. *Brain Res.* 1988;457:399-406.
76. Koch M, Ebert U. Enhancement of the acoustic startle response by stimulation of an excitatory pathway from the central amygdala/basal nucleus of Meynert to the pontine reticular formation. *Exp Brain Res.* 1993;93:231-41.
77. Koch M, Schnitzler HU. The acoustic startle response in rats—circuits mediating evocation, inhibition and potentiation. *Behav Brain Res.* 1997;89:35-49.
78. Borowski, T. B. and Kokkinidis, L. Contribution of ventral tegmental area dopamine neurons to expression of conditioned fear: effects of electrical stimulation, excitotoxin lesions, and quinpirole infusion on potentiated startle in rats. *Behav. Neurosci.* 1996;110:1349-1364.

79. Lee, Y., Lopez, D. E., Meloni, E. G. and Davis, M. A primary acoustic startle pathway: obligatory role of cochlear root neurons and the nucleus reticularis pontis caudalis. *J. Neurosci.* 1996;16:3775-3789.
80. Meloni, E. G. and Davis, M. The dorsal cochlear nucleus contributes to a high intensity component of the acoustic startle reflex in rats. *Hear. Res.* 1998;119:69-80.
81. Corbett D, Nurse S. The problem of assessing effective neuroprotection in experimental cerebral ischemia. *Prog Neurobiol.* 1998;54:531-48.
82. Gogan P. The startle and orienting reactions in man. A study of their characteristics and habituation. *Brain Res.* 1970;18:117-35.
83. Turpin G. Effects of stimulus intensity on autonomic responding: the problem of differentiating orienting and defense reflexes. *Psychophysiology.* 1986;23:1-14.
84. Gautier CH, Cook EW. Relationship between startle and cardiovascular reactivity *Psychophysiology* 1997;34:87–96.
85. Dimberg U. Facial electromyographic reactions and autonomic activity to auditory stimuli. *Biol Psychol* 1990;31:137–147.
86. Holand S, Girard A, Laude D, Meyer-Bisch C, Elghozi JL. Effects of an auditory startle stimulus on blood pressure and heart rate in humans. *J Hypertens* 1999;17:1893–1897.
87. Furubayashi T, Ugawa Y, Terao Y, Hanajima R, Sakai K, Machii K, Mochizuki H, Shiio Y, Uesugi H, Enomoto H, Kanazawa I. The human hand motor area is transiently suppressed by an unexpected acoustic stimulus. *Clin Neurophysiol* 2000;111:178–183.
88. Kühn AA, Sharott A, Trottenberg T, Kupsch A, Brown P. Motor cortex inhibition induced by acoustic stimulation. *Exp Brain Res* 2004;158:120–124.
89. Delwaide PJ, Schepens B. Auditory startle (audio-spinal) reaction in normal man: EMG responses and H reflex changes in antagonistic lower limb muscles. *Electroenceph clin Neurophysiol* 1995;97:416–423.
90. Chabot CC, Taylor DH. Circadian modulation of the rat acoustic startle response. *Behav Neurosci* 1992;106:846–852.
91. Kofler M, Muller J, Reggiani L, Valls-Sole J. Influence of gender on auditory startle responses. *Brain Res* 2001;921:206–210.
92. Kofler M, Muller J, Reggiani L, Valls-Sole J. Influence of age on auditory startle responses in humans. *Neurosci Lett* 2001;307:65–68.

93. Kofler M, Müller J, Rinnerthaler-Weichbold M, Valls-Solé J. Laterality of auditory startle responses in humans. *Clin Neurophysiol* 2008;119:309–314.
94. Blumenthal TD, Cuthbert BN, Fillion DL, Hackley S, Lipp OV, van Boxtel A. Committee report: Guidelines for human startle eyeblink electromyographic studies. *Psychophysiology*. 2005;42:1-15.
95. Hallett M, Epstein CM, Berardelli A, Sackeim H, Maccabee P. Topics in transcranial magnetic stimulation. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2000;53:301-11.
96. Day BL, Dressler D, Maertens de Noordhout A, et al. Electrical and magnetic stimulation of the human motor cortex. Surface EMG and single motor responses. *J Physiol* 1989;412:449 –73.
97. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Boyd S, Marsden CD. Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol* 1991;76:159–200.
98. Rothwell JC, Thompson PD, Day BL, Dick JPR, Kachi T, Covan JMA, Marsden CD. Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG response in different muscles. *Brain* 1987;110:1173–90.
99. Rösler KM. Transcranial magnetic brain stimulation: a tool to investigate central motor pathways. *News Physiol Sci*. 2001;16:297-302.
100. Rossini PM, Rossi S. Clinical applications of motor evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1998;106:180-94.
101. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol*. 2003;2:145-56.
102. Cantello R, Gianelli M, Civardi C, Mutani R. Magnetic brain stimulation. The silent period after motor evoked potential. *Neurology* 1992;42:1951–9.
103. Colebatch JG, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Marsden CD. Cortical outflow to proximal arm muscles in man. *Brain* 1990;113:1843–56.
104. Turton A, Lemon RN. The contribution of fast corticospinal input to the voluntary activation of proximal muscles in normal subjects and in stroke patients. *Exp Brain Res* 1999;129:559-72.
105. Mills KR. Magnetic brain stimulation: a tool to explore the action of the motor cortex on single human spinal motoneurons. *Trends Neurosci*. 1991;14:401-405.

106. Palmer E, Ashby P. Corticospinal projections to upper limb motoneurons in humans. *J Physiol.* 1992;448:397–312.
107. Brouwer B, Ashby P. Corticospinal projections to lower limb motoneurons in man. *Exp Brain Res.* 1992;89:649–654.
108. Nielsen J, Petersen N, Deuschl G, Ballegaard M. Task-related changes in the effect of magnetic brain stimulation on spinal neurons in man. *J Physiol.* 1993;471:223–243.
109. Nielsen J, Petersen N, Ballegaard M. Latency of effects evoked by electrical and magnetic brain stimulation in lower limb motoneurons in man. *J Physiol.* 1995;484:791–802.
110. Reis J, Swayne OB, Vandermeeren Y, et al. Contribution of transcranial magnetic stimulation to the understanding of cortical mechanisms involved in motor control. *J Physiol.* 2008;586:325–351.
111. Rossini PM, Berardelli A, Deuschl G, Hallett M, Maertens de Noordhout AM, Paulus W, Pauri F. Applications of magnetic cortical stimulation. *The International Federation of Clinical Neurophysiology. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl.* 1999;52:171-85.
112. Civardi C, Boccagni C, Vicentini R, Bolamperti L, Tarletti R, Varrasi C, Monaco F, Cantello R. Cortical excitability and sleep deprivation: a transcranial magnetic stimulation study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;71:809-12.
113. Hess CW, Mills KR, Murray NM, Schrieffer TN. Excitability of the human motor cortex is enhanced during REM sleep. *Neurosci Lett.* 1987;10;82:47-52.
114. Boniface SJ, Mills KR, Schubert M. Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis. *Brain.* 1991;114:643-62.
115. Maertens de Noordhout A. [Applications of cortical magnetic stimulation]. *Neurophysiol Clin.* 1998;28:9-30.
116. Rossini PM. Is transcranial magnetic stimulation of the motor cortex a prognostic tool for motor recovery after stroke? *Stroke.* 2000;31:1463-4.
117. Maertens de Noordhout A, Pepin JL, Gerard P, Delwaide PJ. Facilitation of responses to motor cortex stimulation: effects of isometric voluntary contraction. *Ann Neurol.* 1992;32:365-70.

118. Magistris MR, Rösler KM, Truffert A, Myers JP. Transcranial stimulation excites virtually all motor neurons supplying the target muscle. A demonstration and a method improving the study of motor evoked potentials. *Brain*. 1998;121:437-50.
119. Werhahn KJ, Kunesch E, Noachtar S, Benecke R, Classen J. Differential effects on motorcortical inhibition induced by blockade of GABA uptake in humans. *J Physiol*. 1999;517:591-7.
120. Ridding MC, Sheean G, Rothwell JC, Inzelberg R, Kujirai T. Changes in the balance between motor cortical excitation and inhibition in focal, task specific dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995;59: 493–98.
121. Rona S, Berardelli A, Vacca L, Inghilleri M, Manfredi M. Alterations of motor cortical inhibition in patients with dystonia. *Mov Disord* 1998;13:118–24.
122. Ridding MC, Inzelberg R, Rothwell JC. Changes in excitability of motor cortical circuitry in patients with Parkinson's disease. *Ann Neurol* 1995;37:181–88
123. Classen J, Schnitzler A, Binkofski F, et al. The motor syndrome associated with exaggerated inhibition within the primary motor cortex of patients with hemiparetic. *Brain* 1997;120:605-19.
124. Escudero JV, Sancho J, Bautista D, Escudero M, Lopez-Trigo J. Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke. *Stroke* 1998;29:1854-59.
125. Ertekin C. Sentral ve periferik EMG. İzmir. 2006.
126. Alisauskiene M, Truffert A, Vaiciene N, Magistris MR. Transcranial magnetic stimulation in clinical practice. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41:813-24.
127. Mathew NT, Rivera VM, Meyer JS, Charney JZ, Hartmann A. Double-blind evaluation of glycerol therapy in acute cerebral infarction. *Lancet*. 1972;2:1327-9.
128. Bohannon RW, Smith MB. Interrater reliability of a modified Ashworth scale of muscle spasticity. *Phys Ther*. 1987;67:206-7.
129. Brown P, Day BL, Rothwell JC, Thompson PD, Marsden CD. The effect of posture on the normal and pathological auditory startle reflex. *J Neurol NeurosurgPsychiatry*. 1991;54:892-7.

130. Valls-Solé J, Valdeoriola F, Tolosa E, Nobbe F. Habituation of the auditory startle reaction is reduced during preparation for execution of a motor task in normal human subjects. *Brain Res.* 1997;751:155-9.
131. Yayla V, Oge AE, Deymeer F, Gurvit H, Akca-Kalem S, Parman Y, Oflazer P. Cortical excitability in Duchenne muscular dystrophy. *Clin Neurophysiol.* 2008 Feb;119(2):459-65.
132. Jankelowitz SK, Colebatch JG. The acoustic startle reflex in ischemic stroke. *Neurology.* 2004;62:114-6.
133. Voordecker P, Mavrouidakis N, Blečić S, Hildebrand J, Zegers de Beyl D. Audiogenic startle reflex in acute hemiplegia. *Neurology.* 1997;49:470-3.
134. Kimura J. Effect of hemispherical lesions on the contralateral blink reflex. *Neurology.* 1974;24:168-74.
135. Kimura J, Wilkinson JT, Damasio H, Adams HR Jr, Shivapour E, Yamada T. Blink reflex in patients with hemispheric cerebrovascular accident (CVA). Blink reflex in CVA. *J Neurol Sci.* 1985;67:15-28.
136. Landis C and Hunt W.A. *The Startle Pattern.* Farra and Rinehart. New York. 1939.
137. He SQ, Dum RP, Strick PL. Topographic organization of corticospinal projections from the frontal lobe: motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci.* 1993;13:952-980.
138. Hepp-Reymond M-C, Wiesendanger M. Unilateral pyramidotomy in monkeys: effect on force and speed of a conditioned precision grip. *Brain Res.* 1972;36:117–131.
139. Nudo RJ, Wise BM, SiFuentes F, Milliken GW. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science.* 1996;272:1791–1794.
140. Stowe AM, Plautz EJ, Eisner-Janowicz I, et al. VEGF protein associates to neurons in remote regions following cortical infarct. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2007;2776–2785.
141. Aizawa H, Inase M, Mushiake H, Shima K, Tanji J. Reorganization of activity in the supplementary motor area associated with motor learning and functional recovery. *Exp Brain Res.* 1991;84:668–671.
142. Edgley SA, Jankowska E, Hammar I. Ipsilateral actions of feline corticospinal tract neurons on limb motoneurons. *J Neurosci.* 2004;24:7804-13.

143. Jankowska E, Cabaj A, Pettersson LG. How to enhance ipsilateral actions of pyramidal tract neurons. *J Neurosci*. 2005;25:7401-5.
144. Bareyre FM, Kerschensteiner M, Raineteau O, Mettenleiter TC, Weinmann O, Schwab ME. The injured spinal cord spontaneously forms a new intraspinal circuit in adult rats. *Nat Neurosci*. 2004;7:269-77.
145. Steward O, Zheng B, Tessier-Lavigne M, Hofstadter M, Sharp K, Yee KM. Regenerative growth of corticospinal tract axons via the ventral column after spinal cord injury in mice. *J Neurosci*. 2008;28:6836-47.
146. Kumru H, Vidal J, Kofler M, Benito J, Garcia A, Valls-Solé J. Exaggerated auditory startle responses in patients with spinal cord injury. *J Neurol*. 2008;255:703-9.
147. Kumru H, Kofler M, Valls-Solé J, Portell E, Vidal J. Brainstem reflexes are enhanced following severe spinal cord injury and reduced by continuous intrathecal baclofen. *Neurorehabil Neural Repair*. 2009;23:921-7.
148. Watson SR, Colebatch JG. Focal pathological startle following pontine infarction. *Mov Disord*. 2002;17:212-8.
149. Vidailhet M, Rothwell JC, Thompson PD, Lees AJ, Marsden CD. The auditory startle response in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome and Parkinson's disease. *Brain*. 1992;115.
150. Swerdlow NR. Startle in Tourette's syndrome. *Biol Psychiatry*. 1998;44:935-6.
151. Swerdlow NR, Karban B, Ploum Y, Sharp R, Geyer MA, Eastvold A. Tactile prepuff inhibition of startle in children with Tourette's syndrome: in search of an "fMRI-friendly" startle paradigm. *Biol Psychiatry*. 2001;50:578-85.
152. Swerdlow NR, Light GA, Cadenhead KS, Sprock J, Hsieh MH, Braff DL. Startle gating deficits in a large cohort of patients with schizophrenia: relationship to medications, symptoms, neurocognition, and level of function. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:1325-35.
153. Braff DL, Geyer MA, Swerdlow NR. Human studies of prepulse inhibition of startle: normal subjects, patient groups, and pharmacological studies. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;156:234-58.
154. Rothwell JC, Vidailhet M, Thompson PD, Lees AJ, Marsden CD. The auditory startle response in progressive supranuclear palsy. *J Neural Transm Suppl*. 1994;42:43-50.

155. Swerdlow NR, Paulsen J, Braff DL, Butters N, Geyer MA, Swenson MR. Impaired prepulse inhibition of acoustic and tactile startle response in patients with Huntington's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1995;58:192-200.
156. Saitoh, K., Tilson, H. A., Shaw, S., & Dyer, R. S. Possible role of the brainstem in the mediation of prepulse inhibition in the rat. *Neuroscience Letter* 1987;75:216-222.
157. Lingenhoehl, K. and Friauf, E. Giant neurons in the rat reticular formation: a sensorimotor interface in the elementary acoustic startle circuit?. *J. Neurosci*. 1994;14:1176-1194.
158. Kofler M, Müller J, Valls-Solé J. Auditory startle responses as a probe of brainstem function in healthy subjects and patients with movement disorders. *Suppl Clin Neurophysiol*. 2006;58:232-48.
159. Denny-Brown D. [Physiological aspects of myoclonus]. *Rev Neurol* 1968;119:121-9.
160. Maynard KI, Sukoff SJ, Ji Z, Wettstein JG, Black MD. The acoustic startle reflex in Sprague-Dawley rats is altered by permanent middle cerebral artery occlusion. *Brain Res*. 2005;1032:44-9.
161. Woods DL, Knight RT, Neville HJ. Bitemporal lesions dissociate auditory evoked potentials and perception. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1984;57:208-20.
162. Ho KJ, Kileny P, Paccioretti D, McLean DR. Neurologic, audiologic, and electrophysiologic sequelae of bilateral temporal lobe lesions. *Arch Neurol*. 1987;44:982-7.
163. KuypersHG (1981) Anatomy of the descending pathways. In: *Handbook of physiology—the nervous system II* (Brookhart JM, Mountcastle VB, eds), pp 597–666. Bethesda, MD: American Physiological Society.
164. Phillips CG, Porter R. The pyramidal projection to motoneurons of some muscles of the baboon's forelimb. *Prog Brain Res* 1964;12:222-242.
165. Clough JFM, Kernell D, Phillips CG. The distribution of monosynaptic excitation from the pyramidal tract and from primary spindle afferents to motoneurons of the baboon's hand and forearm. *J Physiol (Lond)* 1968;198:145-166.
166. Porter R. Early facilitation at corticomotoneuronal synapses. *J Physiol (Lond)* 1970;207:733-745.

167. Murase N, Duque J, Mazzocchio R, Cohen LG. Influence of interhemispheric interactions on motor function in chronic stroke. *Ann Neurol* 2004;55:400–409.
168. Cicinelli P, Traversa R, Rossini PM. Post-stroke reorganization of brain motor output to the hand: a 2-4 month follow-up with focal magnetic transcranial stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1997;105:438-50.
169. Traversa R, Cicinelli P, Bassi A, Rossini PM, Bernardi G. Mapping of motor cortical reorganization after stroke. A brain stimulation study with focal magnetic pulses. *Stroke*. 1997;28:110-7.
170. Liepert J, Miltner WH, Bauder H, Sommer M, Dettmers C, Taub E, Weiller C. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett*. 1998;250:5-8.
171. Hess CW, Mills KR, Murray NMF. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 1987;388:397-419.
172. Brouwer B, Ashby P. Corticospinal projections to upper and lower limb spinal motoneurons in man. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1990;76:509-19.
173. Inghilleri M, Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M. Silent period evoked by transcranial stimulation of the human cortex and cervicomedullary junction. *J Physiol* 1993;466:521-34.
174. Von Giesen HJ, Roick H, Benecke R. Inhibitory actions of motor cortex following unilateral brain lesions as studied by magnetic brain stimulation. *Exp Brain Res* 1994;99:84-96.
175. Byrnes ML, Thickbroom GW, Phillips BA, Wilson SA, Mastaglia FL. Physiological studies of the corticomotor projection to the hand after subcortical stroke. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:487-98.
176. Cruz-Martinez A, Munoz J, Palacios F. The muscle inhibitory period by transcranial magnetic stimulation. Study in stroke patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1998;38:189-92.
177. Stetkarova I, Leis AA, Stokic DS, Delapasse JS, Tarkka IM. Characteristics of the silent period after transcranial magnetic stimulation. *Am J Phys Med Rehabil* 1994;73:98-102.

178. Fritz C, Braune HJ, Pylatiuk C, Pohl. Silent period following transcranial magnetic stimulation. A study of intra- and inter-examiner reliability. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;103:235-40.
179. Heald A, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Miller S. Longitudinal study of central motor conduction time following stroke. 2. Central motor conduction measured within 72 h after stroke as a predictor of functional outcome at 12 months. *Brain*. 1993;116:1371-85.
180. Fries W, Danek A, Scheidtmann K, and Hamburger C. Motor recovery following capsular stroke: role of descending pathways from multiple motor areas. *Brain* 1993;116:369–382.
181. Nathan PW, Smith M, and Deacon P. Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain* 1996;119:1809–1833.
182. Antal M. Termination areas of corticobulbar and corticospinal fibres in the rat. *J Hirnforsch*. 1984;25:647-59.