

**TC.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI**

**YAZICI KRAMPINDA TEKRARLAYICI
MANYETİK UYARIMIN
TEDAVİ DEĞERİNİN BELİRLENMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)

DR. NEJLA SÖZER TOPÇULAR

İSTANBUL 2011

TEŞEKKÜR

Uzun soluklu çalışma dönemimiz boyunca her konuda desteğini esirgemeyen, sadece nöroloji pratiğinde değil tüm hayatım boyunca kullanacağım pek çok bilgi , görgü ve tecrübesini benimle paylaşan değerli danışman hocam Prof.Dr. Ali Emre Öge'ye,

Karşılaştığım her zorlukta bana içten ve özverili bir anlayışla yardımcı olan Uzm. Dr. Zeliha Matur'a,

Çalışmamda büyük katkıları olan Prof. Dr. Betül Baykan ve Prof.Dr. Yeşim Parman'a,

Çalışmama içtenlikle destek olan tüm EEG ve EMG laboratuvarları çalışanlarına,

Uzmanlık eğitimim sırasında kendilerinden çok şey öğrendiğim tüm nöroloji anabilim dalı öğretim üyelerine,

Hayattaki tüm adımlarımda bana koşulsuz destek olan anneme ve babama,

Engin bilgisi, çalışkanlığı, tükenmeyen azmiyle bana ilham veren, sevgili eşim Dr. Barış Topçular ve canım kızım Nil Topçular'a

sonsuz teşekkür ederim.

Nejla Sözer Topçular

İstanbul,2011

İÇİNDEKİLER

BÖLÜM I	viii
Tablo, Şekil ve Resim listesi	
Kısaltmalar	
Özetler	
BÖLÜM II.....	1
A. GİRİŞ.....	1
B. GENEL BİLGİLER.....	3
1. DİSTONİ.....	3
2. YAZICI KRAMPI.....	5
3. TRANSKRANYAL MANYETİK UYARIM.....	6
BÖLÜM III	15
A. OLGULAR.....	15
B. YÖNTEM.....	18
BÖLÜM IV	24
BULGULAR	24
A. Yazıcı krampı hastaları ile sağlıklı deneklerin karşılaştırılması.....	24
B. Farklı Uyarım Protokollerinin Karşılaştırılması.....	25
C. Ölçümlerin Aynı Protokol İçindeki Zamansal Değişimleri.....	25
D. Bulguların Özeti	
BÖLÜM V.....	40
TARTIŞMA.....	40
BÖLÜM VI.....	44
KAYNAKLAR.....	44
ÖZGEÇMİŞ.....	51

TABLO,ŞEKİL,RESİM LİSTESİ

Tablo 2-1 Distonilerin sınıflandırılması

Tablo 2-2 TMS-rTMS uygulamalarının hasta seçimi ile ilgili sınırlamaları

Tablo 3-1 Çalışmaya alınma ölçütleri

Tablo 3-2 Çalışmadan dışlanma ölçütleri

Tablo 3-3 Olguların özellikleri

Tablo 3-4 Yazıcı krampı değerlendirme skalası

Şekil 2-1 Yuvarlak ve sekiz (kelebek) şekilli sarmallar ile oluşturulan elektrik alanlar

Şekil 2-2 D ve İ dalgaları

Şekil 2-3 Bazı rTMS protokolleri

Şekil 2-4. TBS protokolleri

Şekil 3-1 Çalışmanın zamana yayılımı

Şekil 3-2 Hedef şekillerin çizim öncesi ve sonrası görünümü

Şekil 3-3 Olgu4'e ait yazı örneği

Şekil 4-1 Sağlam denekler (K) ve yazıcı krampı (YK) hastalarının, ISI2 ve ISI10 ile kaydedilen yanıtların AMP-BP, AMP-PP ve alan değerlerinin tekli uyarıma ait değerlere oranları ve KSS değerleri

Şekil 4-2 M1 uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki basınç değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-3 M1 uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki kalemin eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınç değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-4 M1 uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazmanın tamamlanma sürelerinin ortalamaları

Şekil 4-5 M1 uyarımı yapılan programda çember ve yıldız çizimindeki hedeften sapan alan değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-6 M1 uyarımı yapılan programda yazı yazma kalitesi ve yazıcı krampı değerlendirme skalasına (YKDS) göre değerlendirmede alınan puanların ortalamaları

Şekil 4-7 M1 uyarımı yapılan programda ISI2 ve ISI10 için AMP-PP değerlerinin test şiddetindeki tekli uyarıma oranlarının ve KSS değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-8 M1 uyarımı yapılan programda basit reaksiyon zamanı ve seçici reaksiyon hata oranlarının ortalamaları

Şekil 4-9 PMC uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki basınç değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-10 PMC uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki kalemin eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınç değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-11 PMC uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazmanın tamamlanma sürelerinin ortalamaları

Şekil 4-12 PMC uyarımı yapılan programda çember ve yıldız çizimindeki hedeften sapan alan değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-13 PMC uyarımı yapılan programda yazı yazma kalitesi ve yazıcı krampı değerlendirme skalasına (YKDS) göre değerlendirmede alınan puanların ortalamaları

Şekil4-14 PMC uyarımı yapılan programda ISI2 ve ISI10 için AMP-PP değerlerinin test şiddetindeki tekli uyarıma oranlarının ve KSS değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-15 PMC uyarımı yapılan programda basit reaksiyon zamanı ve seçici reaksiyon hata oranlarının ortalamaları

Şekil 4-16 Sahte uyarım yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki basınç değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-17 Sahte uyarım yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki kalemin eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınç değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-18 Sahte uyarım yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazmanın tamamlanma sürelerinin ortalamaları

Şekil 4-19 Sahte uyarım yapılan programda çember ve yıldız çizimindeki hedeften sapan alan değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-20 Sahte uyarım yapılan programda yazı yazma kalitesi ve yazıcı krampı değerlendirme skalasına (YKDS) göre değerlendirmede alınan puanların ortalamaları

Şekil4-21 Sahte uyarım yapılan programda ISI2 ve ISI10 için AMP-PP değerlerinin test şiddetindeki tekli uyarıma oranlarının ve KSS değerlerinin ortalamaları

Şekil 4-22 Sahte uyarım yapılan programda basit reaksiyon zamanı ve seçici reaksiyon hata oranlarının ortalamaları

Resim 3-1 Olgu 1 ve 4'e ait video kayıtlarından örnek kareler

KISALTMALAR

- AME:** Aktif motor eşik
- AMP-BP:** Temel çizgi-tepe genliği
- AMP-PP:** Tepe-tepe genliği
- Bt:** Botulinum toksini
- cTBS:** Sürekli teta burst manyetik uyarım
- D:** Direkt
- D1,D2:** Dopamin1,dopamin2
- DBS:** Derin beyin stimülasyonu
- DYT:** Distoni tip
- EMG:** Elektromyografi
- FDI:** Birinci dorsal interosseus kası
- GABA:** γ -aminobütirik asit
- Glu:** Glutamat
- GPI:** Globus pallidus internus
- I:** İndirekt
- ISI:** İnterstimulus interval
- ISI2:** 2ms interstimulus interval
- ISI10:** 10ms interstimulus interval
- İME:** İstirahat motor eşik
- iTBS:** Aralıklı teta burst stimülasyon (intermittent teta burst stimülasyon)
- imTBS:** Orta derece teta burst stimülasyon (intermediate teta burst stimülasyon)
- K:** Sağlam bireyler
- KSS:** Kortikal sessiz süre
- LICI:** Aralıklı intrakortikal inhibisyon (long-interval intracortical inhibition)
- LTD:** Uzun süreli depresyon (long term depression)
- LTP:** Uzun süreli potansiyelizasyon (long term potentialization)
- NMDA:** N-metil-D-aspartik asit
- M1:** Primer motor korteks

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MEP: Motor uyandırılmış potansiyeller (motor evoked potentials)

PH: Parkison Hastalığı

PMC: Premotor korteks

PSF: Progresif supranükleer felç

SEP: Duysal uyandırılmış potansiyeller

SICF: Kısa aralıklı intrakortikal fasilitasyon (short-interval intracortical facilitation)

SICI: Kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon (short-interval intracortical inhibition)

SMA: Suplemer motor alan

T1: Birinci tedavi günü

T2: İkinci tedavi günü

T3: Üçüncü tedavi günü

T11: Birinci tedavi günü teta burst stimulasyon öncesi ölçüm

T21: İkinci tedavi günü teta burst stimulasyon öncesi ölçüm

T31: Üçüncü tedavi günü teta burst stimulasyon öncesi ölçüm

T12: Birinci tedavi günü teta burst stimulasyon sonrası 1. saat ölçümü

T22: İkinci tedavi günü teta burst stimulasyon sonrası 1. saat ölçümü

T32: Üçüncü tedavi günü teta burst stimulasyon sonrası 1. saat ölçümü

T13: Birinci tedavi günü teta burst stimulasyon sonrası 2. saat ölçümü

T23: İkinci tedavi günü teta burst stimulasyon sonrası 2. saat ölçümü

T33: Üçüncü tedavi günü teta burst stimulasyon sonrası 2. saat ölçümü

TBS: Teta burst manyetik uyarım

TMS: Transkranyal manyetik stimulasyon

rTMS: Tekrarlayıcı transkranyal manyetik stimulasyon (repetitive transcranial magnetic stimulation)

WCRS: Yazıcı krampı değerlendirme skalası (writer's cramp rating scale)

YK: Yazıcı krampı

BÖLÜM I

ÖZET

‘Yazıcı krampı’ (YK) eyleme özgü fokal distonilerin en sık görülenidir. Bu çalışmada tedaviye dirençli olgularda, primer motor ve premotor kortekse sürekli teta burst protokolüyle uygulanan tekrarlayıcı manyetik uyarımın (rTMS) hastalık üzerine etkilerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Botulinium toksini (Bt) enjeksiyonundan yeterince fayda görmeyen 10 olgu (1K/9E), enjeksiyondan en az 2 ay sonra, ardışına 3 gün çalışmaya alınmıştır. Sağ 1. dorsal interesosseöz kas kayıtlamasıyla sol motor kortekste (M1) sıcak nokta bulunmuş, istirahat (İME) ve aktif motor eşikler (AME) saptanmıştır. M1 uyarımı için sıcak noktaya, premotor korteks (PMC) uyarımı için sıcak noktanın 2cm medial, 10 cm anterioründe işaretlenen noktaya sürekli teta burst stimülasyonu (cTBS; 40 sn süreyle 5 Hz frekansında 50Hz’lik 3 stimülustan oluşan burstlar, toplam 600 stimülus) protokolüyle rTMS yapılmıştır. rTMS öncesinde bir, sonrasında iki kez 2 ve 10 ms’lik interstimulus intervallerde (ISI) %70 İME ile şartlayıcı, %140 İME ile test uyarımı verilerek ikili TMS yapılmıştır. Kaydedilen motor yanıtın amplitüd ve alan değerleri ortalamasının test uyarımı şiddetindeki tekli uyarım ile kaydedilen potansiyelin ortalamasına oranı alınarak intrakortikal inhibisyon (İKİ) ve fasilitasyonun (İKİF) zamana göre seyir grafikleri oluşturulmuştur. % 140 AME şiddetinde TMS ile kortikal sessiz süre (KSS) kaydedilmiştir. Dijital tablet ve hazırlanan yazılım kullanılarak TBS öncesi bir, sonrasında iki kez çember ve yıldız çizdirilmiş, rastgele sıralanmış kelimelerden oluşan metin yazdırılmıştır. Basınç, süre, metin, basit ve seçici reaksiyon zamanı dijital olarak kaydedilmiş, yazı yazma süresince video kamera aracılığı ile kayıt alınmıştır. Metinler ve video kayıtlar daha sonra bir uzman tarafından değerlendirilmiştir. Farklı lokalizasyona uygulanan rTMS protokolleri arasında en az 1 ay beklenmiş, sahte uyarım 8 şekilli sarmal sıcak nokta üzerinde 90° açıyla tutularak yapılmıştır. TBS uygulanan günleri izleyen 1., 3., 7. ve 28-30. günlerde aynı parametreler tekrar ölçülmüştür.

Olguların yaş ortalaması 44,20±7,18, hastalık süresi 15,1±13,12, bu çalışmaya alınincaya kadarki Bt enjeksiyon sayısı 3,3±1,9 idi. Sekiz olguda fleksör, 1 olguda ekstensör tipte yazıcı krampı, 1’inde ise yazıcı tremoru bulunmaktaydı.

Üç gün süreli TBS protokolü ile erken ve geç dönemde önemli klinik etki görülmedi. Buna karşılık PMC ve M1 uyarımlarında yıldız çizimi sırasında kalemin tablete uyguladığı basınçta tedavi günleri sırasında azalma; yazının tamamlanma süresinde M1 uyarımı yapılan günlerde kısalma gözlemlendi.

Sonuç olarak 3 gün ard arda cTBS’nin Bt enjeksiyonlarından yeterince fayda görmeyen yazıcı krampı olgularında tek başına bir tedavi seçeneği oluşturmadığını, cTBS ya da düşük frekanslı rTMS protokollerinin 3 günden daha fazla gün ard arda uygulanmasını bu hasta grubunda çalışılabilecek diğer seçenekler olarak düşünmekteyiz.

ABSTRACT

Assesment of the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS)' in writer's cramp

The aim of this study was to assess the effects of continuous theta burst magnetic stimulation (cTBS) on the primary motor and premotor cortices in patients with treatment resistant writer's cramp.

Ten patients (1 female/ 9 males) who had unsatisfactory treatment results with Botulinium toxin (Bt) were included into the cTBS study performed on 3 consecutive days, at least 2 months after the last Bt application. The hot spot over the left motor cortex(M1), resting motor threshold (RMT) and active motor threshold (AMT) were determined with recordings from the right first dorsal interosseus muscle. TBS (bursts of 3 50Hz stimuli lasting for 40sn at 5Hz frequency, 600 bursts total) was applied over the hot spot for M1 stimulation and over a point located at 2 cm medial and 10cm ventral to hot spot for premotor cortex (PMC) stimulation.

Paired TMS was applied with 70% RMT for conditioning and 140% RMT for test stimulation with 2 and 10ms interstimulus intervals (ISI) before, one hour and two hours after the TBS. Intracortical inhibition(ICI) and fascilitation(ICF) time graphs were drawn by calculating the ratios of motor response amplitudes and areas evoked by paired stimulator to those elicited by single TMS with the intensity of test stimuli. Cortical silent period (CSP) was recorded with the intensity of 140% AMT. A series of chosen words, standard circles and stars were written and drawn by the patients, once before and twice after TBS, were recorded on a digital tablet PC using an original software developed for this study. Pen pressures on the tablet, task completion times, simple and choice reaction times were digitally recorded. Texts and video recordings were rated offline by a clinician blinded for the treatment protocol. There were periods lasting at least one-month between TBS protocols on different cortical areas. Sham stimuli were given with a figure of eight coil over the hot spot with the coil angled 90° to the scalp. The same parameters were evaluated 1,3,7 and 28-30. days following the TBS.

The mean age of the patients was 44,20±7,18 years, disease duration was 15,1±13,12 years and the number of previous Bt injections was 3,3±1,9. Eight patients had flexor and one had extensor type WC, whereas one had writer's tremor.

cTBS of 3 consecutive days did not cause any early or late effects on clinical parameters. However, pen pressure during star drawing underwent statistically significant decrease on the TBS days both with M1 and PMC stimulations and writing speed was found to be faster on the TBS days over M1.

We conclude that cTBS of 3 consecutive days is not a treatment choice to be applied individually in patients with Bt treatment resistant writer's cramp. cTBS or low frequency TMS protocols performed in a more prolonged schedule (longer than 3 consecutive days) might be the other options to be studied in this disorder.

BÖLÜM II

A. GİRİŞ

Amaca uygun hareketlerin ortaya çıkabilmesi ya da bir postürün oluşturulup korunabilmesi için birbirine zıt çalışan agonist ve antagonist kas gruplarının uygun şekilde ve eşgüdüm içerisinde kasılmaları ve gevşemeleri gerekir. Bu uyum bozulduğunda istem dışı, genellikle yavaş, döndürücü, bükücü hareketler ortaya çıkabilir (1). 'Distoni' olarak tanımladığımız bu grup hareket bozuklukları günlük hayatı her yönüyle olumsuz etkileyebilir ve her yaşta bireyin karşılaşabileceği bir sorundur.

Distoniler tutulan yere, başlangıç yaşına ve etyolojilerine göre sınıflandırılabilirler (2). Distoni etyolojisinde genetik nedenlerden, bazal ganglionların yapısal lezyonlarına, toksinlerden heredodejeneratif hastalıklara kadar uzanan bir liste oluşturulabilir (Tablo 2-1). Bu özelliklerine göre tanımlanan bir distoni tanıya yönelik incelemeleri planlamada ve uygun tedavi seçeneklerine yönelmekte hekime kolaylık sağlayacaktır.

Patofizyolojiyi açıklamaya yönelik bilgiler daha çok fokal distonili hastalar ile yapılan çalışmalara dayanır. İntrakortikal inhibisyon kaybı fokal distonilerdeki temel bulgu olarak söylenebilir (3). Çevresel inhibisyon kaybı, anormal plastisite ve anormal duysal fonksiyon patofizyolojide rol oynayan diğer etmenler olarak sayılabilir (4,5,6,7).

Distonilerin bir grubu sadece belirli işlevlerin yerine getirilmesi sırasında ortaya çıkar. Yazıcı krampı ve müzisyen distonisi bunların en iyi bilinenleridir. İstirahatte herhangi bir sorun yaşamayan bu hastalar genellikle mesleklerini icra etmekte kullandıkları yüksek beceri gerektiren işlevleri yerine getiremez hale gelirler. Sadece belirli bir işlevin yerine getirilmesi sırasında ortaya çıkan distoni bazı olgularda zaman içinde başka işlevlerde de görülür hale gelebilir.

Tedavide ilk aşama distoniyi doğru sınıflamaktır. Yaygın distonilerde levodopa, triheksifenidil, benztropin, diazepam, lorazepam, baklofen gibi ilaçlar ve uygun olgularda derin beyin stimülasyonu gibi çözümler denenirken, fokal distonilerde bu listeye Botulinum toksini (Bt) enjeksiyonları eklenir.

Daha çok fokal distonilerde olmak üzere transkranyal manyetik stimülasyon (TMS) kullanılarak yapılan çalışmalarda distoni patofizyolojisini aydınlatmada oldukça faydalı bilgiler edinilmiştir. Fokal el distonisi olan hastalarda intrakortikal inhibisyon kaybı, çevresel inhibisyonda kayıp, anormal plastisite gibi patofizyolojide sıralanan kavramlar çeşitli TMS protokollerinin uygulanması ile yapılan çalışmalardan elde edilen verilerden yola çıkılarak ortaya atılmıştır.

TMS noninvazif olması nedeniyle poliklinik şartlarında rahatlıkla kullanılabilen bir yöntemdir. Hastalarda herhangi bir ağrı veya rahatsızlık yaratmaz. Bu nedenle hastalar kolaylıkla bu yönetime uyum sağlarlar. Günümüzde TMS çalışmalarında yaygın olarak tekli uyarım protokollerinin yanı sıra tedavi amaçlı tekrarlayıcı manyetik uyarım (rTMS) protokollerine de yer verilmektedir.

Murase ve ark. yazıcı krampı hastalarında eşikaltı 0,2Hz rTMS'i primer motor (M1), premotor (PMC) ve suplemer motor (SMA) alanlara uygulamış, PMC uyarımı sonrası yazıda anlamlı iyileşme, kalem basıncında azalma ve sessiz sürede uzama saptamışlardır(8). Ancak bir gün süreyle yapılan bu uygulamanın etki süresi oldukça kısadır. rTMS'nin ardısıra günlerde uygulanması ile daha uzun süreli etkiler sağlamak mümkün olabilir. Diğer bir yaklaşım ise uzun süreli etki yaratacak yeni bir rTMS protokolü aramaktır. Huang ve ark. yüksek frekanslı rTMS uyarımını kısa aralıklı 'burstler' halinde vererek teta burst stimülasyon (TBS) protokolünü insanlarda denemiş ve sürekli uzun süreli (40sn-600pulse) TBS ile (cTBS), motor korteks üzerine 60dk'a kadar sürebilen inhibisyon oluştuğunu göstermişlerdir (9). Di Lazzaro ve ark. ise cTBS protokolünün motor kortekse uygulanması sonrası alınan servikal epidural kayıtlarda kortikospinal I1 dalga amplitüdlerinin azaldığını saptamışlardır (10). Bu çalışmaların ışığında TBS protokolünün bizlere motor kortekste daha uzun süreli ve fokal bir inhibisyon yaratma olanağı sağladığı düşünülebilir. Çalışmamızda cTBS'nin saydığımız etkilerinden yola çıkarak, yazıcı krampı hastalarına birbirini izleyen 3 gün boyunca M1 ve PMC'e cTBS protokolünü uyguladık ve bu protokolün intrakortikal inhibisyon, intrakortikal fasilasyon ve hastaların klinik durumları üzerine erken ve geç dönemlerde etkilerini araştırdık.

B. GENEL BİLGİLER

1. DİSTONİ

Distoni bükücü, döndürücü karakterde kas kasılmalarıyla karakterize bir hareket bozukluğudur. Primer jeneralize distonilerin prevalansı 3-4/100.000, fokal distonilerin ise 30-40/100.000 dolaylarındadır (11, 12, 13, 14). Dünyada 3 milyonun üzerinde distoni hastası olduğu tahmin edilmektedir. Distoniler tutulum yerlerine göre, başlangıç yaşına göre ya da etyolojilerine göre sınıflandırılabilir (Tablo 2-1) (1,15).

Tablo 2-1 Distonilerin sınıflandırılması [Fahn ve Jankovic. 2008, Albanese ve ark. 2011 (1,15)]

1- Başlangıç yaşına göre

-Erken (\leq 20-30 yaş)

-Geç ($>$ 20-30 yaş)

2- Dağılıma göre

Fokal

Segmental

Multifokal

Jeneralize

Hemidistoni

3- Etiyolojiye göre

Primer(idiyopatik)

Distoni-artı

Sekonder

Heredodejeneratif distoni

Başka nörolojik hastalığın özelliği olarak (örn. distonik tik, paroksizmal diskinezi, PH, PSF)

PH: Parkinson Hastalığı, PSF: Progresif supranükleer felç

Tutulan bölgelere göre distoniler en sık fokal olarak görülür. Bunları sırasıyla segmental ve jeneralize distoniler izler.

Primer distoniler ailesel ve sporadik tipleri kapsar. Tremor dışında sıklıkla ağrı ve diğer pozitif duysal semptomlar distoniye eşlik edebilir. Bir çok hasta ‘duysal hile (sensory trick)’ adı verilen manevralar ile distonilerini geçici olarak da olsa hafifletebilirler.

Erken başlangıçlı primer distoniler genellikle genetik etyolojilidir ve jeneralize olma eğilimindedir. Bunlar DYT1, DYT2, DYT4, DYT6, DYT7 ve DYT13 gibi bazı genlere haritalanmıştır. Geç başlangıçlı primer distoniler ise sıklıkla fokal kalırlar.

Distoni-artı sendromlar dopaya yanıtli distoni, dopamin agonistelerine yanıtli distoni ve miyoklonus-distoniyi kapsar. Bunlarda bilinen bir dejenerasyon ya da nöron kaybı yoktur, daha çok nörokimyasal bir bozukluk olarak düşünülürler.

Sekonder distoniler asıl olarak beyinde yapısal hasara yol açan lezyonlara bağıdırlar. Distoniye neden olabilecek hastalıklar uzun bir liste oluştururlar. Perinatal serebral hasar, ensefalit (Reye sendromu, subakut sklerozan lökoensefalopati, Creutzfeld-Jacob hastalığı, HIV enfeksiyonu), talamik lezyonlar, primer antifosfolipid sendromu, serebrovasküler hasar, hipoksi, beyin tümörü, servikal omurilik hasarı veya lezyonu, lomber kanal stenozu, multipl skleroz, beyin sapı hasarı, posterior fossa tümörleri, hipoparatiroidizm, Sjögren sendromu, toksinler (örn. Mn, CO, siyanid, disülfram), nöroleptikler sekonder distoni nedenleri arasında yer alır. Psikojen distoniler de sekonder distoni olarak sınıflandırılır.

Heredodejeneratif hastalıklar arasında Wilson hastalığı, hastaların %50 kadarında nörolojik tutulumun ilk belirti olması ve tedavi edilebilir bir hastalık olması açısından önemli yer tutar. Sağrlık-distoni sendromu, Hallervorden-Spatz sendromu, Machado-Joseph hastalığı (SCA 3), Nieman-Pick Tip C, GM1 gangliosidozis, GM2 gangliosidozis, metakromatik lökodistrofi, Lesh-Nyhan hastalığı ve nöroakantositozis distoni nedeni olabilen diğher herediter nörodejeneratif hastalıklar arasında yer alırlar.

Distoni patofizyolojisinde 3 temel mekanizma üzerinde durulmaktadır: Motor inhibisyon azalması, motor kortekste anormal plastik değışiklikler ve anormal duysal-motor integrasyon (16,17). Bazal ganglia ve duysal motor kortekste γ -aminobütirik asitin (GABA) azaldığını, dopamin 1 (D1) ve dopamin 2 (D2) reseptörlerine bağlanmada azalma ve striatal kolinerjik internöronlarda hiperaktivite olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (18,19).

Primer distoni ayırıcı tanısında tremor, bradikinezi, rijidite, miyokloni, kore ve tik gibi semptomlara yol açan nedenlerin tümü de ele alınmalıdır (20).

Distonilerin tedavisinde farklı seçenekler uygulanabilir. Tedavi algoritmalarında erken başlangıçlı distonilerde ilk olarak levodopa denenmesi önerilmektedir. Distoni tedavisinde kullanılan diğher farmakolojik ajanlar antikolinerjikler (triheksifenidil, bornaprin, biperiden), kas gevşeticiler (baklofen, tizanidin), benzodiazepinler (klonazepam), tetrabenazin ve antipsikotiklerdir. Paroksizmal diskineziler için antiepileptikler (karbamazepin, valproat, fenitoin) ve karbonik anhidraz inhibitörleri de kullanılabilir (21). Son yıllarda lokal Botulinum toksin A (Bt) uygulamaları da distoni tedavisinde önemli bir rol oynamaktadır. Lokal etkili oluşu, deneyimli merkezlerde uygulanması halinde yan etkilerinin az olması nedeniyle günümüzde fokal distoniler için bazı merkezlerde birinci basamak tedavi haline gelmiştir. Özellikle farmakolojik tedaviye yanıt vermeyen ağır jeneralize distonilerde

talamotomi, pallidotomi ve globus pallidus internusun (GPi) derin beyin stimulasyonu (DBS) bir seçenek oluşturmaktadır (22).

2. YAZICI KRAMPI

Yazıcı krampı (YK) eyleme özgü bir fokal distoni türüdür (1,2). Bu grupta yer alan distoniler yalnızca belli bir motor işlev sırasında ortaya çıkarlar. Aynı kasların kullanımını gerektiren başka bir eylemde ya da istirahatte görülmezler. Bu nedenle de ‘eyleme özgü (task-specific)’ olarak adlandırılırlar. Yazıcı krampı eyleme özgü distonilerin en sık görülen formudur. Hastalık sıklığının 69/100.000 olduğu bildirilmiştir (23). Başlangıç yaşı 3-5. dekadlardadır. Erkeklerde kadınlara oranla biraz daha sık görülür (24). Daha çok memur, ğretmen, ğrenci, muhasebeci gibi yoğun yazı yazılan meslek gruplarına mensup kimselerde ortaya çıkma eğilimindedir.

Belirtiler kalemi ele alır almaz ortaya çıkabildiği gibi, bazen birkaç kelime yazdıktan sonra da kendilerini gösterebilirler. Genellikle hastalar kalemi aşırı bir g ile kavrarlar. Bazı hastalarda ise parmaklardaki hiperekstansiyon nedeniyle kalem elde tutulamayabilir. El bileğinde hiperekstansiyon ya da fleksiyon, supinasyon ya da pronasyon görülebilir. Ulnar deviasyon ve bununla birlikte dirsek ve omuz elevasyonu gözlenebilir (1,2).

Hastalar yazarken çok zorlanırlar. nkolda huzursuzluk, gerilme, ağrı hissi ortaya çıkabilir. Birkaç kelimedden sonra yazmak olanaksız hale gelebilir. Yazıları ise kaba ve okunaksızdır. Bazı hastalar kalın kalem kullanarak, bazıları ise diğer elleri ile yazan ellerini tutarak daha rahat yazabilirler. Yazıcı krampı hastalarına özgü sayılabilecek önemli bir özellik ise duvar tahtasına yazarken sıkıntı hissetmemeleridir. Çoğu hasta diğer elleri ile yazmaya alışır. Hastaların 1/5 kadarında zamanla diğer tarafta da benzer semptomlar gelişebilir (2).

Hastalığın seyri süresince diğer küçük el kaslarında beceri gerektiren hareketler sırasında da distoni ortaya çıkabilir. Buna bağlı olarak hastalığın yazma işlevi ile sınırlı formu ‘basit’, diğer el becerilerinin de etkilendiği formu ise ‘distonik’ yazıcı krampı olarak sınıflandırılır. Bir diğer sınıflama ise distoninin ortaya çıktığı kas gruplarına göre yapılır: Fleksör, ekstensör veya mikst tip distoniler (25).

Hastalığın patofizyolojisi tam olarak aydınlatılmış değildir. Yukarıda distonilerin tümü için söz edilmiş olan motor inhibisyon azalması, motor kortekste anormal plastik değişiklikler ve anormal duysal-motor integrasyon patofizyolojide rol aldığı düşünülen etmenlerdir (26,27). Hastaların %5-20’sinde aile öyküsünde distoni bulunmaktadır, ancak bir gen lokusu tanımlanabilmiş değildir.

Yazıcı krampı tanısını desteklemek için yapısal bir lezyondan şüpheleniliyorsa kranyal manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılabilir. Elektromiyografi ile agonist ve antagonist kasların eş zamanlı kasılmasını göstermek tanıyı doğrulamaya yardımcı olabilir.

Tedavide benztropin, triheksifenidil ve Bt enjeksiyonları kullanılır. Medikal tedavilere yanıt alınamayan olgularda cerrahi tedavi denemeleri (GPI'a DBS, talamotomi) yapılmaktadır (28,29,30). Hareket egzersizleri, sağlam olan kolun hareketlerinin kısıtlanması gibi rehabilitasyon çalışmalarının olumlu sonuçların verdiği bildirilmiştir (31, 32).

3. TRANSKRANYAL MANYETİK UYARIM

a) Manyetik Uyarıcı

Manyetik uyarıcılar yüksek miktarda elektriksel yük barındırabilen bir seri kondansatör ve bu yükün boşalımı sırasında oluşan yüksek akımı güvenli bir şekilde iletebilen bir bakır sarmaldan oluşurlar. Elektrik akımı sarmal üzerinden geçerken çevresinde bir manyetik alan oluşur. Bu manyetik alan içinde kalan dokuda sarmaldan geçen akıma ters yönde bir iyon akımı ortaya çıkar. Yeterince güçlü bir iyon akımı oluşur ve yoluna uygun yönelimde uyarılabilir membranlar çıkarsa bu membranlar eşik düzeye kadar eksite edilebilir.

Manyetik alanın istenen bölgeye en iyi şekilde yansımaları sağlamak amacıyla değişik şekilli sarmallar geliştirilmiştir. Yuvarlak şekilli ve geniş çaplı sarmallar ile geniş bir manyetik alan oluşturularak daha derin bir uyarım yapılabilir. Buna karşılık '8' şekilli ve küçük çaplı sarmallar ile istenilen alana daha sınırlı kalabilen bir manyetik alan yaratılarak daha lokalize uyarı vermek mümkün olur. Yuvarlak ve sekiz (kelebek) şekilli sarmallardaki manyetik alan bileşim ve kesişimleri Şekil 2-1'de grafiksel olarak gösterilmiştir (33).

Manyetik uyarıcılara MRG temelli navigasyon sistemlerinin dahil edilmesiyle korteks üzerinde istenen lokalizasyona daha yüksek kesinlikte uyarı verme olanağı sağlanmıştır.

Şekil 2-1: Yuvarlak ve sekiz (kelebek) şekilli sarmallar ile oluşturulan elektrik alanlar [Ruohonen



J ve Ilmoniemi R.J. 2005
(33)]

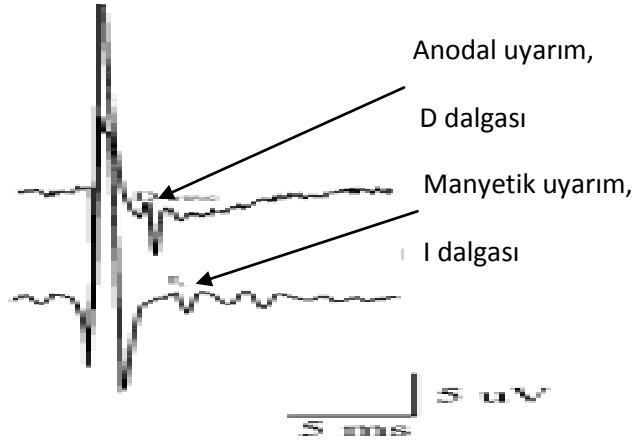
Şekil 2-1: Solda yuvarlak sarmal, sağda 8 şekilli sarmal ile oluşturulan elektrik alanın gücü ve yönü

b) Motor Uyandırılmış Potansiyeller

Motor uyandırılmış potansiyeller (MEP), motor korteksin uyarılması ile elde edilen ve farklı kayıt kaslarından kaydedilen motor yanıtlar kullanılarak inen motor yollardaki iletimin araştırılması amacıyla kullanılır. Elektriksel veya manyetik uyarım ile MEP kaydedilebilir. Manyetik uyarım, elektriksel uyarıma göre çok daha ağrısız bir yöntem olması nedeni ile daha kolay uygulanabilir.

Sarmal kranyuma, tanjansiyel şekilde yaslanır ve manyetik stimulatör ateşlenir. Bu ateşlenme ile sarmaldan çok kısa süre içinde yüksek miktarda elektriksel akım geçer ve sarmal çevresinde bir manyetik alan oluşur. Dokudaki sıvı ve elektrolitler manyetik alan içinde kaldıklarında sarmaldan geçen akıma paralel ve sarmaldaki akımın ters yönünde bir iyon akımı oluştururlar. Bu akım aynı zamanda kalvaryuma ve serebral kortekse de paraleldir ve bu nedenle kortekste paralel yerleşen nöronları uyarabilir. Bu nöron grubu kortikal internöronlardır. Eksitator internöronlar uyarılıp pyramidal nöronlar bunlar aracılığı ile eksite ediliyorsa 'I (indirekt)' dalgaları ortaya çıkar. Eğer piramidal nöronların akson başlangıçları uyarılıyorsa 'D (direkt)' dalgaları oluşacaktır. Genellikle elektriksel uyarımda D dalgaları oluşurken TMS birbirini izleyen bir seri I dalgalarına yol açar (Şekil 2-2) (34). Nadiren belirli uyarım pozisyonlarında D ve I dalgaları birlikte oluşur.

Şekil 2-2 D ve I dalgaları [Di Lazzaro V., Oliviero A. et al. 2004 (34)]



Şekil 2-2: Üstte anodal uyarım sonrası hedef kastan kaydedilen 'D', altta manyetik uyarım sonrası hedef kastan kaydedilen bir seri 'I' dalgası

Piramidal yollarla iletilip omirilik ön boynuzuna ulaşan bu ardışık dalgalar serisi, ön boynuz hücre havuzunun o anki uyarılabilirlik durumuna bağlı büyüklükte bir motor yanıtı sebep olurlar.

Hedef kasın uyarım sırasındaki durumu kaydedilen yanıtın genliğini ve latansını etkileyen diğer bir etmendir. Hedef kas tam bir istirahat halinde iken daha yüksek uyarı şiddeti ile daha düşük genlikli yanıtlar kaydedilebilir iken hedef kasa hafif bir istemli kası yaptırılması ile uyarılma eşiği düşer, yanıt genliği artar ve latansı kısalır. Hedef kasın harekete hazırlanması sırasında dahi kaydedilen motor yanıtlarda bu değişiklikler olabilir.

Sinir sisteminin değişik seviyelerinde verilen manyetik uyarılar ile kaydedilen MEP'lerin latans ve amplitüdüleri kullanılarak motor yollar hakkında bilgi edinilebilir. Servikal ya da lumbosakral sinir kökleri uyarılarak kaydedilen MEP latansları ile kortikal uyarım ile kaydedilen en kısa MEP latansı arasındaki fark hesaplanarak merkezi sinir sistemindeki motor yollara ait ileti süresi hesaplanabilir (Merkezi ileti zamanı= MİZ).

c) Kortikal Fizyolojiye Yönelik TMS Çalışmaları

(i) Kortikal Uyarılabilirlik Çalışmaları

Manyetik uyarım kullanılarak sinir sistemi fizyolojisi ve çeşitli hastalıklardaki değişiklikleri ile ilgili bilgi edinmek mümkündür. Motor eşik, tek ve ikili uyarım ile MEP genliği, alanı ve kortikal sessiz süre ölçümleri ile kortikal uyarılabilirlik hakkında fikir edinmek mümkündür.

Motor Eşik

Korteks üzerinde en düşük uyarım şiddeti ile yanıt elde edilen lokalizasyon (sıcak nokta) üzerinde manyetik uyarım vererek istirahat ve kası halinde olmak üzere iki ayrı motor eşik ölçülebilir. Manyetik uyarım şiddeti giderek azaltılırken 10 uyarımdan 5'inde tepeden tepeye genliği belirli bir genliğin üstünde olan yanıtların elde edildiği şiddet eşik olarak belirlenir.

İkili Uyarım

Motor kortekse aynı veya farklı lokasyonlarda ve belirli zaman aralıkları (interstimulus interval=ISI) ile iki manyetik uyarım verilmesi ile kortikal uyarılabilirlik hakkında bilgi edinmeyi sağlayan bir yöntemdir.

Kısa Aralıklı İtrakortikal İnhibisyon, Kısa Aralıklı İtrakortikal Fasilitasyon, Uzun Aralıklı İtrakortikal İnhibisyon: Eşikaltı bir ilk uyarım (şartlayıcı) ve kısa bir süre sonra bunu izleyen eşiküstü ikinci bir (test) uyarım verilmesi ile 5 ms ve daha kısa ISI'larda test MEP'lerde depresyon yani 'kısa aralıklı intrakortikal inhibisyon =short-interval intracortical inhibition (SICI)', 8-30ms aralığındaki ISI'larda ise test MEP'lerde fasilitasyon yani 'kısa aralıklı intrakortikal fasilitasyon=short-interval intracortical facilitation (SICF)' oluşur. Eşik üstü 50-200 ms ISI aralığında verilen ikili uyarım ile 'uzun aralıklı intrakortikal inhibisyon= long-interval intracortical inhibition

(LICI)' değerlendirilebilir. Üçüncü tip eşli uyarıda, birinci uyarım eşik üstü, ikinci uyarım eşik altı olarak çok kısa ISI'larla uygulanır. GABA-B rol aldığı I (İndirekt) dalgaların etkileşimleri araştırılır. Eksitator internöronların aktivasyonu glutamat (Glu) ile ilişkili iken inhibitör internöronları GABA-A ve 100ms'den uzun ISI'larda GABA-B aktive eder.

İnterhemisferik İnhibisyon: Motor kortekse verilen bir şartlayıcı uyarım, karşı hemisfer motor kortekse verilen test uyarımının etkisini 5-30 ms ISI'da inhibe eder. Transkallosal yol aracılığı ile olan bu inhibisyona 'interhemisferik inhibisyon' denir (35).

Premotor-Primer Motor Korteks İnhibisyonu: 'Premotor-primer motor korteks inhibisyonu' aynı hemisfer üzerinde PMC'e şartlayıcı ve 2-6 ms ISI ile ipsilateral M1'e test uyarımı verilmesi ile, farklı hemisferlerde ise 8-10 ms ISI'larda gösterilmiştir (36,37).

Serebello-Kortikal İnhibisyon: Geniş uyarım sarmalı kullanılarak 5ms ISI ile serebelluma şartlayıcı ve motor kortekse verilen test uyarım ile MEP'lerin baskılandığı görülmüştür. Bu inhibisyonun Purkinje hücrelerinin uyarılması ile olduğu söylenebilir (38,39).

Kortikal Sessiz Süre

İstemli kası sırasında yapılan manyetik uyarım kasının kısa bir süre duraklamasına neden olur. Bu duraklama kortikal sessiz süre (KSS) olarak ifade edilir. Kortikal sessiz sürenin ilk bölümü omurilik kökenli mekanizmalardan kaynaklanır, ikinci bölüm tamamen kortikal inhibisyon sonucu oluşur. İkinci bölümde görülen inhibisyonda GABA-B reseptörü aktif rol alır.

d) TMS ve Beyin Plastisitesi

Merkezi sinir sisteminin çevresel koşullara uyum sağlayabildiği gösterilmiştir (40, 41, 42, 43). Beyin gelişiminde ve erişkin beyninde adaptasyonlar sağlanmasında rol oynayan bu özelliğe 'plastisite' denmiştir. Plastisitenin motor öğrenme, motor bellek, kaybedilen işlevlerin geri kazanılması gibi alanlardaki önemi bilinmektedir.

Motor alıştırmalar kortikal reorganizasyonun tetiklenmesinde çok etkilidir. Motor öğrenme sırasında motor korteks uyarılabilirliği artar, o işlev ile ilgili alan genişler. Öğrenme istenilen düzeye ulaşıp yerleştiğinde ise eski değerlerine döner (44). El parmaklarında yapılan egzersiz sonucu çalıştırılan kasların motor temsil alanları genişlemiş ve kortikal uyarılabilirliği artmıştır (45). Bireylerin sadece hareket hayal ettiklerinde dahi kaydedilen MEP'lerde büyüme olduğu gösterilmiştir (46, 47). Hareketin öğrenilmesi ve tekrar edilebilmesi ile ilgili bu plastisite süreçlerinde NMDA, GABA ve muskarinik reseptör işlevleri ve uzun süreli potansiyalizasyona (long term potentiation= LTP) benzer mekanizmalar etkindir (48, 49, 50).

Somatosensoriyel girdiler kortikal uyarılabilirlik ve plastisite üzerinde etkisi gösterilmiş bir diğer etmendir. TMS çalışmaları, afferent yolları bozulan kortikal alanların komşu

bölgelerinde kortikal uyarılabilirlikte artış göstermişlerdir (51). İskemik sinir bloğu yöntemi kullanılarak yapılan çalışmalar da bu bulguları destekler niteliktedir (52). İskemik sinir bloğu sırasında sensorimotor kortekste GABA düzeyinde azalma saptanmıştır (53). GABAerjik ajanların verilmesi ile ise bu çeşit plastisitenin engellendiği gösterilmiştir (54). Kortikal ve periferik sinir uyarıları ile motor korteks uyarılabilirliğinin arttığı ve bu etkinin yine GABAerjik ve NMDA bağımlı mekanizmalar yoluyla ortaya çıktığı gösterilmiştir (55, 56, 57).

Kortikal reorganizasyon kortikal modaliteler arasında dönüşümler şeklinde de görülebilir. Sınırlanmış bir kortikal işlevin özgünlüğünün, nasıl kullanıldığına ve aldığı duysal girdilerin yoğunluğuna bağlı olarak değişebildiği görme engelliler ile yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (58). Bu tür plastisite ‘modaliteler arası plastisite (transmodal plastisite)’ olarak adlandırılır.

Kortikal plastisite alanındaki çalışmaların çokluğu halen elimizdeki bilgilerin kısıtlılığını gidermiş değildir. Plastisitenin pek çok beyin işlevinin geliştirilmesi, yenilenmesi ve geri kazanılması ile ilgili olması beklenebilir.

e) **Tekrarlayıcı Transkranyal Manyetik Uyarım (rTMS)**

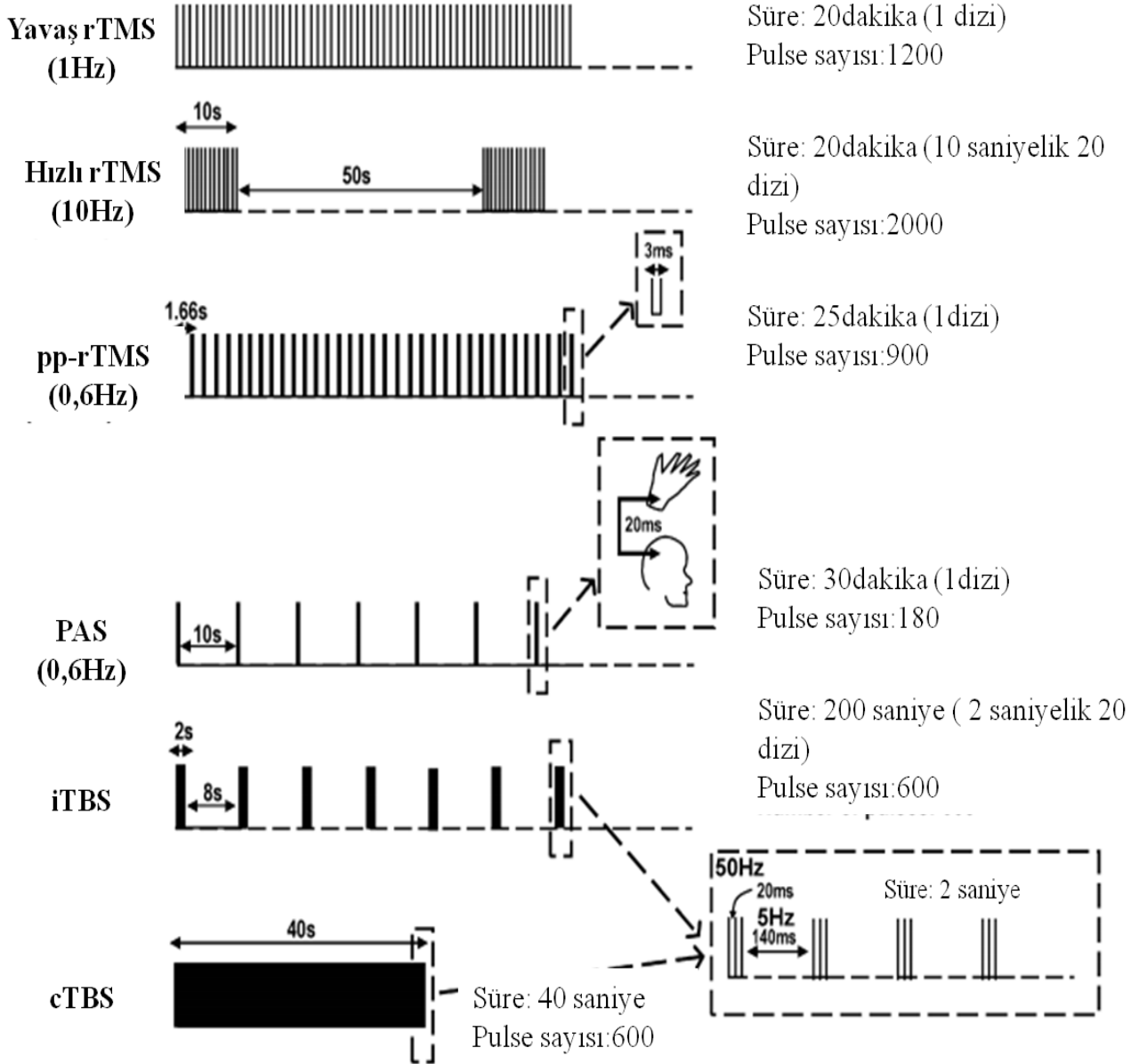
Manyetik uyarımın değişik frekanslarda ardarda tekrarlanarak verilmesidir. Bu şekilde verilen uyarım uygulama süresini ve lokalizasyonunu aşan bir etkiye sahiptir. Bu kalıcı etki nedeniyle tekrarlayıcı manyetik uyarımlar (rTMS) tedavi ve rehabilitasyon amacıyla denenmektedir. Ardışık uyarımlar belirli bir süre sürekli olarak verilebildiği gibi kümeler halinde, aralarına bekleme süreleri konularak da uygulanabilir (Şekil 2-3) (59).

Fizyolojik etkilerinin farklılıkları ve değişik risk dereceleri taşımaları nedeniyle $>1\text{Hz}$ frekanslı protokoller yüksek, $\leq 1\text{Hz}$ frekanslılar ise düşük frekanslı rTMS olarak adlandırılırlar (60). Genellikle düşük frekanslılar uygulandıkları kortikal bölgede inhibitör, yüksek frekanslılar eksitator etki oluşturlar.

Beyin plastisitesinde uzun süreli potansiyalizasyon (LTP) ve uzun süreli depresyon (LTD) mekanizmalarının rol oynadığı bilinmektedir. LTP ve LTD'nin NMDA reseptörleri, Mg^{2+} ve Ca^{2+} iyon akımlarının yer aldığı kaskadlar yoluyla tetiklendiği gösterilmiştir (61). Bu kaskadlarda başka bazı proteinlerin de düzenleyici rol oynadığı düşünülmektedir. rTMS protokolleri ile verilen ardışık uyarılar, LTP ve LTD benzeri yollar ile beyin plastik değişiklikler meydana getirmektedirler. Yüksek frekanslı rTMS, LTP benzeri etkiler ile beyin uyarılabilirliğini artırırken, düşük frekanslı rTMS ile ise LTD benzeri etkiler ile uyarılabilirlikte azalmaya neden olmaktadır (62). rTMS bu yollar ile hem uygulandığı andan

sonra da süregelen hem de uygulandığı korteks bölgesine sınırlı kalmayan etkilerin ortaya çıkmasına yol açar.

Şekil 2-3 Bazı rTMS protokolleri [Lefaucheur JP. 2009, (59)]



Şekil 2-3: Yukarıdan aşağıya sırayla 20 dakika süren toplam 1200 atımdan oluşan 1Hz, 20 dakika süren 10 saniyelik 20 diziden oluşan toplam 2000 atım içeren 10 Hz, 25 dakika süren toplam 900 atımdan oluşan 'ikili uyarım (paired pulse)', 30 dakika süren 180 atımdan oluşan 'paired associative stimulation (PAS)', 2 saniyelik 50 Hz frekansındaki 3 atım ile aralarda 8 saniyelik bekleme süreleri içeren 20 dizinin 20 saniye boyunca tekrarı ile toplam 600 atımdan oluşan 'intermittent' TBS (iTBS) ve 2 saniye süreli 50 Hz frekansındaki 3 atımın 40 saniye boyunca sürekli tekrarından oluşan 'continuous' TBS (cTBS) protokollerinin şematik özetleri

Bu özellikler rTMS'nin MSS kaynaklı çeşitli bozuklukların tedavisinde denenmesine yol açmıştır. İnme, epilepsi, depresyon, şizofreni, hareket bozuklukları, ağrı , kognisyon rTMS çalışmalarının yoğunlaştığı alanlar arasındadır (63-76). Bunlardan dirençli depresyon olgularındaki tedavi amaçlı kullanımı bazı ülkelerde sağlık otoritesi onayı almıştır.

Distonide ise kortikal inhibisyonu arttırıcı etkisi olduğu bilinen rTMS protokolleri daha çok fokal el distonisi ve eyleme özgü distonisi olan hasta gruplarında denenmiştir. Primer motor kortekse 1Hz rTMS protokolü uygulanması, SICI'da düzelme ortaya çıkarmakla birlikte klinik düzelmeye etkisi sınırlı kalmıştır (77,78). Benzer etkileri olan bir günlük rTMS çalışmaları daha uzun süren etki yaratmak için ardı sıra günlerde tekrar edilmiş ve daha uzun süreli klinik düzelme gözlenmiştir (79,80).

Manyetik uyarım cihazlarının ilk geliştirildiği dönemden bu yana muhtemel yan etkileri tartışma konusu olmuştur. Söz konusu cihazlar ile 25 yılı aşan yaygın kullanım tecrübesi tekli TMS'nin emin bir elektrofizyolojik çalışma yöntemi olduğu konusunda yeterli bilgi birikimi kazandırmıştır. rTMS'in ardışık uyarımlar boyunca biriken ve TMS uygulamasından sonra devam eden etkileri rTMS'te emniyetliliği daha önemli bir sorun haline getirmektedir. Özellikle bir epileptik nöbet ortaya çıkarma olasılığı hakkındaki korkular emniyetli rTMS protokollerinin geliştirilmesi gerekliliğini doğurmuştur. rTMS emniyetliliğine ilişkin yakın zamanda yenilenen protokollerin bulunması bu elektrofizyolojik yöntemi de oldukça kolay uygulanır hale getirmektedir (60). Bununla birlikte çalışmalara alınmaması gereken hastalarla ilgili genel uyarılara dikkat etmek yararlı olur (Tablo 2-2).

Tablo 2-2 TMS-rTMS uygulamalarının hasta seçimi ile ilgili sınırlamaları [Rossi ve ark. 2009 (60)]

1. Kesin kontraendikasyon: Sarmala yakın konumda metal cihaz (koklea implantı, pil, medikal pompa) bulunması

2. Epileptik nöbet riskini arttıran durumlar:

a. Uyarı protokolüne bağlı

i. Herhangi bir yeni protokol, birincil şartlayıcı rTMS uygulaması ('priming'), kafatasında birden fazla lokalizasyona TMS uygulaması, uzatılmış PAS protokolleri

ii. Tanımlanan emniyet limitleri dışındaki yüksek frekanslı rTMS protokolleri

b. Hastanın durumuna veya varolan hastalığına bağlı:

i. Epilepsi hikayesi

ii. Epilepsi hikayesi ya da tedavisi olmaksızın vasküler, travmatik, tümoral, infeksiyöz ya da metabolik beyin lezyonu

iii. Antiepileptik ilaç kullanılmaksızın nöbet eşiğini düşüren ilaçların kullanımı

iv. Uykusuzluk, alkolizm

3. Diğer olaylara karşı riski arttıran durumlar

c. Hastanın durumu ile ilgili

i. Beyin elektrodları (kortikal veya derin beyin elektrodları)

ii. Gebelik

iii. Ciddi ya da yeni kalp hastalığı

4. Risk taşımayanlar: Tekli ya da ikili TMS ya da tanımlanan emniyet sınırları içerisindeki düşük ya da yüksek frekanslı rTMS protokolleri

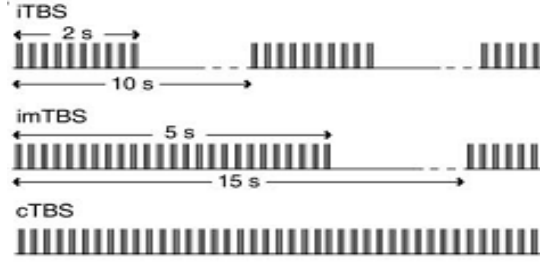
PAS: Paired associative stimulation

(i) Teta 'Burst' Uyarım (TBS)

TBS diğer rTMS protokollerine göre yeni sayılabilecek bir protokoldür. Temel olarak 200ms'de bir tekrar eden 50Hz frekansındaki 3 uyarıdan (burst) oluşur. Huang ve ark. tarafından bu 'burst'ler sürekli (continuous TBS = cTBS), 10sn'de bir tekrar edilen 2 sn'lik diziler (intermittent TBS = iTBS) veya 15sn'de bir tekrar eden 5sn'lik diziler (intermediate

TBS = imTBS) halinde uygulanmıştır (Şekil 2-4). Yazarlar sağlıklı kişilerde 40sn süre ile uygulanan cTBS'nin MEP amplitüdlerini azalttığını, imTBS etkisiz iken iTBS'nin MEP amplitüdlerini arttırdığını görmüşlerdir (9). DiLazzaro ve ark. cTBS'nin korteks üzerindeki inhibisyon mekanizmasının eksite edici sinaptik bağlantılarda LTD olduğu şeklinde yorumlamışlardır (10).

Şekil 2-4. TBS protokolleri [Huang YZ ve ark 2005 (9)]



Şekil 2-4 iTBS: 10 s'de bir tekrar edilen 2 s süreli burstlerden oluşan 'intermittan' TBS. **imTBS:** 15 s'de bir tekrarlanan 5 s süreli burstlerden oluşan 'intermediate' TBS. **cTBS:** Sürekli tekrarlanan burstlerden oluşan sürekli TBS.

Motor kortekse 40sn süreli cTBS verilmesi ile MEP değişiklikleri dışında median sinir uyarımı ile kaydedilen kortikal SEP yanıtlarının amplitüdlerinin arttığı gösterilmiş ve motor kortekse cTBS'nin motor etkileri dışında somatosensoriyel etkilerinin de olduğu saptanmıştır (81). Aynı çalışmada somatosensoriyel korteks üzerine cTBS verilmesi sonucu ise SEP yanıt amplitüdlerinin baskılandığı görülmüştür.

cTBS'in motor korteks üzerinden olduğu kadar dorsal premotor korteks üzerinden de benzer etkilerinin olduğu görülmüştür. Dorsal premotor korteks'e (sıcak nokta 2,5 cm anterioru) uygulanan 20 ve 40s'lik cTBS protokolleri ile YK hastalarında 40s cTBS ile MEP amplitüdlerinde baskılanma ve intrakortikal inhibisyonda artma saptanmıştır (82, 83).

TBS protokolü, saniyelerle ifade edilebilen uygulanma süresi açısından diğer rTMS protokollerine göre çok avantajlıdır. Diğer taraftan cTBS'nin yarattığı motor inhibisyonun sağlıklı bireylerde 60. dakikaya kadar sürdüğü görülmüştür (7). Düşük frekanslı rTMS protokollerinde denendiği gibi ardışıra günlerde motor ve/veya premotor kortekse uygulanacak cTBS ile daha kolay ve daha uzun etkili bir nörofizyolojik ve klinik etki beklemek hatalı olmayacaktır.

BÖLÜM III

OLGULAR ve YÖNTEM

A. OLGULAR

a. Yazıcı Krampı Grubu

Kliniğimiz BT uygulama polikliniğinden takip edilen, yazıcı krampı tanısı almış olgulardan, BT tedavisine yanıtı hasta ve tedavi eden hekimi tarafından yetersiz bulunan hastalar çalışmaya davet edildi. Çalışmaya katılmayı onaylayan ve aydınlatılmış onamı alınan hastalar son BT enjeksiyonundan 2-4 ay sonra değerlendirildi. Tablo3-1’de ki çalışmaya alınma ölçütlerini taşıyan ve Tablo 3-2’deki dışlanma kriterlerinin hiçbirine sahip olmayan 10 olgu çalışmaya alındı (85,86,87).

Tablo 3-1 Çalışmaya alınma ölçütleri :

-
1. Hastanın incelemeyi kabul ettiğine dair yazılı olur vermesi
 2. Hastaların 21 yaşından büyük olmaları
 3. Hastada klinik planda yazıcı krampı tanısına varılmış ve uygun klinik/laboratuvar yöntemleri ile alternatif tanıların dışlanmış olması
 4. Daha önce uygulanmış olan medikal tedaviler ve BTx uygulamalarından tatmin edici fayda sağlanamamış olması
-

Tablo 3-2 Çalışmadan dışlanma ölçütleri [Ananda S. ve Hotson J. 2002 (86)]

1. KİBAS ya da strüktürel bir beyin lezyonunun varlığını gösteren belirti ve bulguların olması
2. Kalp ve solunum yetersizliği, ciddi kalp ritmi bozukluğu bulunması
3. Hastanın aydınlatılmış onam vermesini engelleyecek ciddi kognitif bozukluğu veya afazisi olması
4. Öyküde ciddi kafa travması, epileptik nöbet, majör psikiyatrik hastalık ya da nöroşirurjikal girişim tanımlanması veya hastanın ailesinde epilepsi öyküsü bulunması
5. Olguların baş ve çevresinde metal protez, anevrizma klipi, koklea implantı, kalp pili, taşıyor olması
6. Elektrofizyolojik incelemenin yapılacağı ekstremitelerde daha önce meydana gelmiş ciddi hareket kısıtlılıklarının bulunması
7. Hastanın trankilizan, trisiklik antidepresan, nöroleptik ya da antikonvülsif ilaç uygulanıyor olması
8. Kas ve periferik sinir sistemi hastalıklarının bulunması ve motor kısıtlılığa neden olması
9. TMS yapılacak günlerde bir infüzyon pompasına gereksinimi olması ya da intrakardiyak kateter taşıması
10. Çocuk doğurma çağında bir kadın hasta ise gebe olma ihtimalinin kesin şekilde dışlanamamış olması
11. Ailesinde veya kendisinde ağır işitme kaybı ve/veya albinizm öyküsü olması
12. Çalışmaya başlamadan önce yapılacak rutin uyanıklık EEG'sinde "epileptojenik bir aktivite" gözlenmesi.

Çalışmaya alınan 27-54 yaşları arasındaki ($44,2 \pm 7,2$) 10 hastanın (1 kadın/ 9 erkek), hastalık süresi 2-47 yıl ($15,10 \pm 13,11$) arasındaydı. Üç hastanın basit, 7 hastanın distonik tipte yazıcı krampı vardı. Bunlardan yedisi fleksör, 1'i ekstensör tipteydi. Diğer iki hastadan birinde yazıcı tremoru mevcuttu. Diğerinde ise yazıcı krampı kranyal, servikal ve üst torakal segmentleri tutan multisegmental bir distoninin bir unsuru halindeydi. Hastalara sonuncusu 2-48 ay ($12,25 \pm 17,94$) olmak üzere 0-7 ($3,3 \pm 1,9$) kez Bt enjeksiyonu yapılmıştı. Multisegmental distonisi olan hastaya Bt enjeksiyonu yapılmıştı ve hasta aldığı maksimal medikal tedaviden sınırlı fayda görmekteydi. Çalışma sırasında hastalardan biri almakta olduğu 1mg/gün klonazepamı devam etti. Diğer hastalar çalışma süresi içerisinde herhangi bir medikasyon içinde değildi. Hastalara ait demografik özellikler Tablo 3-3'de verilmiştir.

Tablo 3-3 Olguların özellikleri

Olgu	Cins	Yaş	Hastalık Süresi(yıl)	Enjeksiyon sayısı	İlaçsız geçen süre (ay)	Tip	Tür	İlaç
<i>Olgu 1</i>	E	54	47	4	3	fleksör	distonik	yok
<i>Olgu 2</i>	E	47	5	3	5	fleksör	basit	yok
<i>Olgu 3</i>	K	41	13	5	48	fleksör	distonik	yok
<i>Olgu 4</i>	E	50	15	2	6	fleksör	distonik	yok
<i>Olgu 5</i>	E	38	10	5	48	yazıcı tremoru	basit	yok
<i>Olgu 6</i>	E	27	2	7	2	fleksör	distonik	yok
<i>Olgu 7</i>	E	48	13	2	4	fleksör	distonik	yok
<i>Olgu 8</i>	E	43	2	2	3	ekstensör	distonik	yok
<i>Olgu 9</i>	E	48	14	3	4	fleksör	basit	yok
<i>Olgu 10</i>	E	46	30	0	0	multisegmental	distonik	klonazepam

b. Sağlıklı bireyler

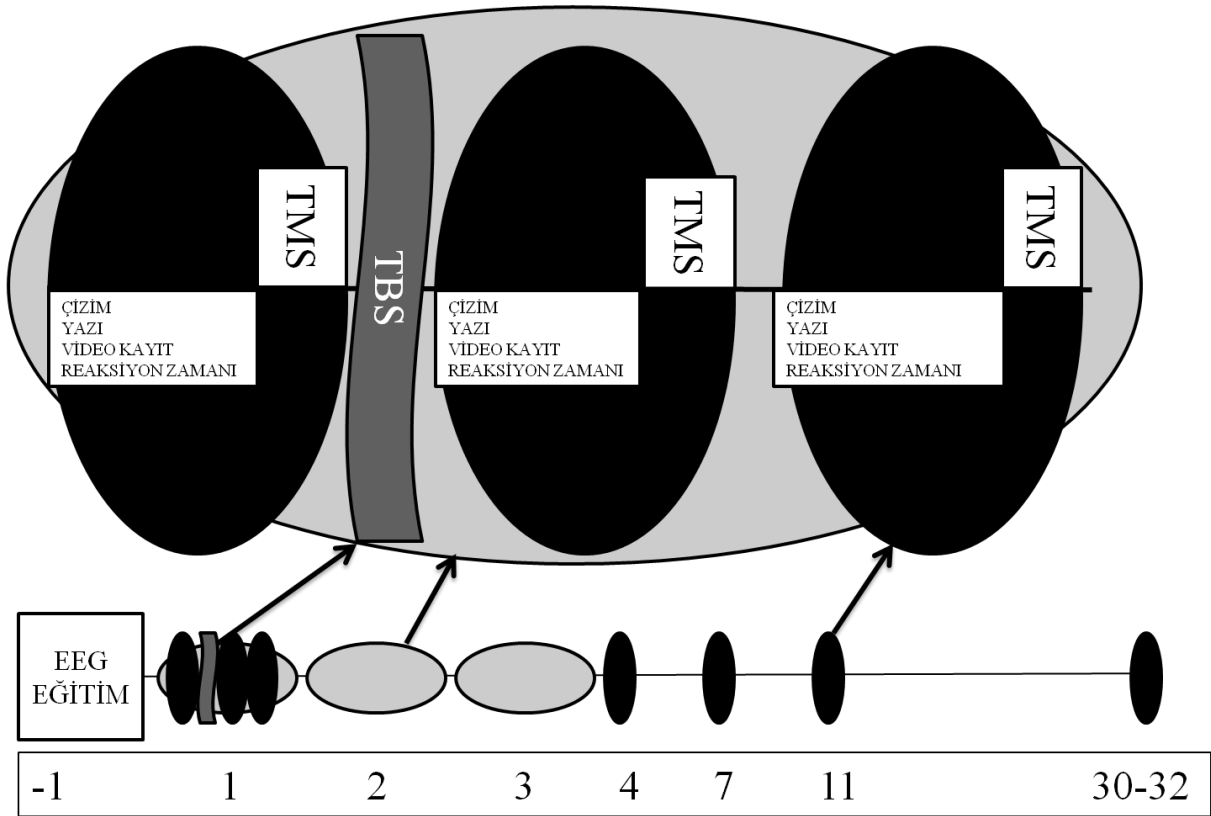
Çalışmamıza ek bir unsur olarak olgularımızın kortikal uyarılabirliklerinde sağlıklı bireylere oranla bir fark olup olmadığını araştırmak için kliniğimizde daha önce Yayla ve ark. tarafından yapılmış bir çalışmaya katılan ve 24-52 (34±9) yaşları arasındaki 10 sağlam deneğin (5 kadın/ 5 erkek) ikili uyarımlar ve kortikal sessiz süre ölçümlerine ait değerleri olgularımıza ait değerler ile karşılaştırdık (84). Bu bireyler bizim çalışmamızdaki herhangi bir TMS uygulamasına katılmadılar.

B. YÖNTEM

Çalışmaya, hastalara grafik tablet ve çalışma için geliştirilen programın tanıtılması ile başlandı. Ardından kurulan düzeneğe alışmaları için her hasta ile çalışma başlamadan bir gün önce, ortalama 2 saat süreyle tablete çizim ve yazı yazma egzersizi yapıldı.

Çalışma sırasında belirli bir takvim izlendi. Hastalar ardısıra 3 gün sabah saatlerinde TBS uygulanmak üzere, bunu takip eden 1, 3, 7 ve 28-30. günlerde ise ölçümler tekrarlanmak üzere çağırıldı. TBS uygulanan günlerde her gün TBS öncesi, TBS sonrası 1. saat ve 2. saat içerisinde olmak üzere 3 kez ölçümler tekrar edildi. Her iki uyarım lokalizasyonu ve sahte uyarım protokolünde de bu çizelge izlendi. Her uyarım protokolü arası en az 4 hafta olarak belirlendi. Çalışmanın zamana yayılımı Şekil 3-1 gösterilmiştir.

Şekil 3-1 Çalışmanın zamana yayılımı



Şekil 3-1 Üstte: Aynı gün içinde yapılan kayıtların TBS öncesi ve sonrası sıralaması. Açık gri boyalı büyük yatay elips ile TBS uygulanan bir gün, siyah boyalı dikey elipsler TBS öncesi ve sonrası tekrarlanan ölçümler temsil ediliyor. TBS koyu gri boyalı şekil ile işaretlenmiş. Ortada: Her bir kortikal alana uyarım programı içinde TBS uygulama günleri ve takip günlerinin dizilimi. Açık gri boyalı büyük yatay elips TBS uygulama günlerini, siyah boyalı dikey küçük elipsler TBS öncesi ve sonrası ile takip günlerinde yapılan her bir ölçüm kümesini temsil ediyor. Alttaki çizelge, çalışma günlerinin numaralandırılmış hali.

1. TMS Çalışma Yöntemleri

Bu çalışmada kayıtlamalar Medelec Mystro 5plus EMG cihazı ile yapıldı. Tekli ve ikili TMS uyarımları için birbirine Bistim modülü ile bağlı iki Magstim 200 cihazı, rTMS için Magstim Rapid2 manyetik uyarıcı kullanıldı, tüm manyetik uyarımlar dış çapı 9 cm olan 8 şekilli manyetik sarmal ile verildi.

a) TMS ile uyarılacak anatomik noktaların saptanması:

M1 uyarımı için hedef kasın motor sıcak noktası manyetik uyarım sarmalı kullanılarak konvansiyonel TMS yöntemleri ile belirlendi. Hedef kas olarak sağ el birinci dorsal interosseus kası (FDI) seçildi. Sarmal sol M1 üzerine sapı postero-inferiora bakarken FDI'nın M1 üzerindeki temsil alanı olarak tahmin edilen lokalizasyona ve bunun çevresindeki 1cm uzaklıkta bulunan çeşitli noktalara tek uyarılar verildi. Hedef kasın hafif istemli kasısı sırasında (en yüksek gücün yaklaşık %20'si kadar) kaydedilen MEP'lerin en büyük genliğe ulaştığı nokta hedef kasın M1'deki temsil alanı olarak kabul edildi.

b) Kortikal uyarılabilirlik çalışmaları:

Bu noktada hedef kasın istirahati ve aktivasyonu sırasındaki motor eşikler belirlendi. Her bir hasta için uyarım değerleri o hasta için saptanan motor eşiklerin oranı olarak ifade edildi. Sarmal bu pozisyonda bir mekanik sabitleyici ile sabit tutularak, hedef el kasından yapılacak motor kayıtlamalarla aşağıdaki değerlendirmeler yapıldı:

(i) **Manyetik uyarımla motor eşik belirlenmesi (İME ve AME):** İstirahat ve orta şiddette istemli kası sırasındaki motor eşikler (istirahat motor eşığı : İME ve aktivasyonda motor eşik : AME), 10 uyarının en az 5'inde ayırt edilebilir bir motor yanıt oluşturan uyarım şiddeti İME için 50, AME için 100 μ V/divizyon ekran duyarlılığı ile belirlendi.

(ii) **Kortikal sessiz süre (KSS):** Hedef kasın orta derecede istemli kasısı sırasında motor sıcak noktaya % 140 AME şiddetinde verilen TMS ile oluşan motor yanıtı izleyen kortikal sessiz süre, uyarım başlangıcından sessiz süre bitimine kadar ölçüldü. 200-500 ms toplam tarama süresi ve 200-500 μ V/divizyon duyarlık , alt filtre 100Hz parametreleri ile kaydedilen 12 rektifiye trasenin her birinde sessiz süre ölçülerek ortalamaları alındı.

(iii) **İkili TMS ile kortikal uyarılabilirlik çalışması:** Hedef kas istirahat halindeyken 2 ve 10ms ISI'larda SICI ve SICF araştırılması amacıyla eşikaltı şartlayıcı uyarım olarak %70 İME, eşiküstü test uyarımı olarak ise %140 İME şiddetinde uyarımlardan oluşan çiftler uygulandı. Her bir ISI değeri için 8 çift uyarımdan oluşan 16 TMS, ISI dağılımı tesadüfi olacak şekilde yapıldı (kayıt süresi toplam 100 ms, duyarlık 100-1000 μ /divizyon). Test uyarımı ile elde edilen 8 motor yanıtın amplitüd (AMP-PP=tepe-tepe, AMP-BP=temel çizgi-tepe) ve alan değerlerinin ortalamasının, sadece test uyarımı (%140 İME) ile elde edilen

8 potansiyele ait değerlerin ortalamasına bölünmesi ile elde edilen oranlarla intrakortikal inhibisyon ve fasilitasyonun zamana göre seyir grafikleri oluşturuldu.

(iv) ***Ardışık manyetik uyarım çalışması (rTMS):*** alışmaya alınan hastalara aşağıda belirtilen 3 uyarım programı birbirleri arasındaki süre en az 1 ay olacak şekilde ve rastgeleleştirilerek uygulandı:

- I. Hasta tarafta M1 zerine cTBS
- II. Hasta tarafta PMC üzerinde cTBS
- III. Hasta tarafta M1 zerine sahte uyarım

rTMS uygulaması 3 gün süre ile günün aynı saatinde yapıldı. Çalışma öncesinde hastaların baş çevrelerindeki metal içeren çıkarılabilir protezler çıkarıldı ve çalışma boyunca işitme sistemleri uygun kulak tıkacı ile korundu.

Ardışık uyarım, cTBS protokolü kullanılarak 40sn boyunca toplam 600 uyarım olacak şekilde, 9 cm dış çapı olan sekiz şekilli sarmal ile yapıldı.

Sahte uyarım ise sarmal baş üzerinde dik açılı durumda ve baştan biraz uzak tutularak aynı parametrelerle uygulandı. Burada amaçlanan, uyarım olmaksızın hastanın uyarım sesini işitmesi ve gerçek uyarımı telkin eden bazı lokal deri duyumları almasıydı.

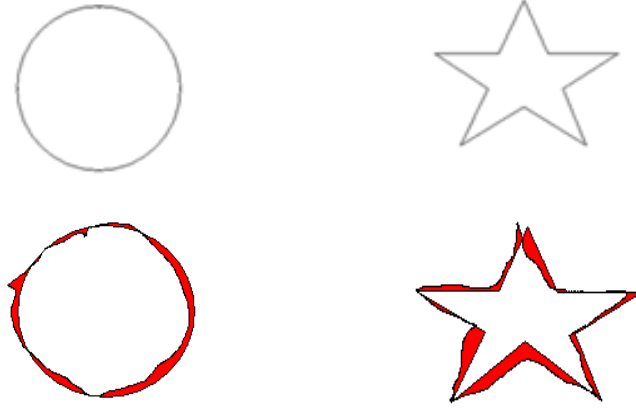
2. Yazı ve izim Kayıtları

Grafik tablet ve dizüstü bilgisayar kullanılarak bu çalışma için geliştirilen bilgisayar programı aracılığıyla hastalara tedavi öncesi ve sonrasında değişmeleri kaydetme amaçlı çember ve yıldız çizdirildi, bir metin yazdırıldı. Yazılan program ile grafik tablet ve basınç duyarlı kaleminden saniyede 200 adet veri (200pps) kaydedildi ve bu verilerin ortalamaları bir veri çıktısı olarak alındı. Grafik tablete kaleminden gelen basınç değerleri kendi sistemleri içinde derecelendirilmişti. Basınç değerleri bu derecelendirme üzerinden ‘birim’ olarak ifade edilmiştir.

a) ember ve Yıldız izimi:

Grafik tablet üzerinde bütün çalışmalar için aynı olan bir çember ve bir yıldız çizili kağıt sabitlendi. Hastalardan grafik tablet tarafından tanınan dijital kalem ile hedef şekil üzerinden 3 kez duraksamadan geçmeleri istendi. Bu izimler sırasında çizimin tamamlanma süresi, kalemin tablete uyguladığı basınç, kalemin tablete göre eğimi hesaba katılarak düzeltilen basınç değerleri kaydedildi ve her parametre için çizilen 3 ardısıra şeklin ortalaması hesaplandı. Dijital olarak kaydedilen çizimlerin daha sonra hedeften sapan alanları hesaplandı. Bu parametre için de yine 3 ardısıra çizimin ortalaması hesaplandı. izimler için kullanılan çember ve yıldızın çizim öncesi hali ve çizimden sonra hedeften sapmanın işaretlendiği bir hastaya ait örnek şekil 3-2’te gösterilmiştir.

Şekil 3-2 Hedef şekillerin çizim öncesi ve sonrası görünümü (Olgu 4)



Şekil 3-2: Üstte solda üzerinden duraksamadan 3 kez geçilmesi istenen çember, sağda yıldız şekli; altta üzerinden 3 kez geçildikten sonra her şekil birbirinden ayrılarak teker teker sapan alanın boyandığı solda çemberlerden, sağda ise yıldızlardan boyanmış birer örnek

b) Yazı

Eşit sayıda Türkçe karakter içeren 40 farklı kelime, her kayıta farklı sırada dizüstü bilgisayarın ekranına yansiyacak şekilde geliştirilen programa yüklendi. Böylece her kayıta rastgele sıralanan anlamsız kelime dizisi oluşturuldu ve hastaların yazdırılan metni ezberlemesi engellendi. Kelime dizisi ekrandan çalışmayı yöneten araştırmacı tarafından yüksek sesle okundu. Hastalar bu sırada bir yandan araştırmacının okuduğu kelimeleri grafik tablete yazdılar, bir yandan da bilgisayar ekranına bakarak yazdıkları metnin ekrandaki yerleşimini kontrol ettiler. Yazı sırasında da çizimlerde olduğu gibi tamamlanma süresi, çizim sırasında kalemin tablete uyguladığı basınç, kalemin tablete göre eğimi hesaba katılarak düzeltilen basınç değerleri kaydedildi. Ayrıca yazı kalitesinin değerlendirilebilmesi için yazılar dijital olarak saklandı. Bunlar daha sonra hastanın içinde olduğu grubu ve kayıt zamanını bilmeyen bir uzman tarafından yazıda iyileşme ile orantılı 0 ile 4 arası puanlar verilerek değerlendirildi. Hastaların yazı yazma sırasında yazılarını takip ettikleri ekran ve bu ekran üzerinde bir hastanın tamamlanmış yazı örneği Şekil 3-3'te gösterilmiştir.

Şekil 3-3 Olgu4'e ait yazı örneği

çöpçü buğu kıtır çuvaldiz hayvan gonca jilet hacı özgür fosil
pijama buji hoşnut sessiz ejder jargon güğüm sözlük cep bohça
çemen kayın yuvası bahşis moğul şofben girdap kóz çoğul gözöü
mistik deyim şöför çiğdem döngü yörük duvar kispet bölük evcil
fırır bolluk ütü porsuk ceviz cihaz

Çöpçü buğu kıtır çuvaldiz hayvan gonca jilet
Hacı özgür fosil pijama buji hoşnut sessiz
Ejder jargon güğüm sözlük cep bohça porsuk
kayın yuvası bahşis moğul şofben
girdap kóz çoğul gözöü mistik deyim
şöför çiğdem döngü yörük duvar kispet
Bölük evcil fırır bolluk ütü porsuk
ceviz cihaz

c) Video Kayıt

Şekil çizimleri ve yazı yazılması sırasında hastalar, çalışan el, bilek, dirsek ve omuzlarını gösterecek şekilde dijital video kamera ile kaydedildi. Bu kayıtlar daha sonra yine bir hastanın içinde olduğu uyarım programını ve kayıt zamanını bilmeyen bir uzman tarafından yazıcı krampı değerlendirme skalasına (Writer's Cramp Rating Scale=WCRS) göre değerlendirildi (Tablo 3-4) (88). Resim 3-1'te iki olgumuza ait video kayıtlarından örnek kareler gösterilmiştir.

Tablo 3-4 Yazıcı krampı değerlendirme skalası [Masur H et al. 2004 (88)]

A.Yazı hareketi skoru: (ES+DS+PS)XDL+ESX2	
1-Distonik postür (DP) (0= Yok, 1= Orta, 2= Belirgin)	
El bileği skoru (ES)	Parmak skoru(PS)
Patolojik fleksiyon	1. Parmak
Patolojik ekstansiyon	Patolojik fleksiyon
Dirsek skoru(DS)	Patolojik ekstansiyon
Patolojik fleksiyon	2. Parmak
Patolojik ekstansiyon	Patolojik fleksiyon
Patolojik unlar abduksiyon	Patolojik ekstansiyon
Patolojik radyal abduksiyon	3. Parmak
	Patolojik fleksiyon
	Patolojik ekstansiyon
2-Distoni latansı (DL) (1= En az 3 harf yazabiliyor, 2= Yazıya başlama ile ortaya çıkan distoni)	
3-Yazıcı tremoru(YT) (0=Yok, 1= Orta, 2= Ciddi)	
B.Yazı hızı skoru: YH-2	
1- Yazı hızı (YH) (0= Normal, 1= Hafif yavaşlama, 2= Ağır yavaşlama)	

Resim 3-1 Olgu 1 ve 4'e ait video kayıtlarından örnek kareler



Resim 3-1 Solda yazı yazarken parmak hareketlerinin izlendiği açı ile kayıttan, sağda el bileği, dirsek ve omuz hareketlerinin izlendiği açıdan birer örnek

3. Basit ve Seçici Reaksiyon Zamanı

Ek bir değerlendirme olarak rTMS sonrası nöropsikolojik etkilenme olup olmadığını takip amacıyla basit reaksiyon zamanı ve seçici reaksiyondaki hatalar değerlendirildi. Basit reaksiyon zamanının ölçümü için hastaların rastgele zaman aralıkları ile ekranda beliren 'A' harfinin hemen ardından tablet üzerinde bu görev için belirlenen düğmeye basmaları istendi. Yirmi kez tekrarlanan bu işlem sonrası reaksiyon zamanlarının aritmetik ortalaması hesaplandı.

Seçici reaksiyondaki hataların ölçümü için ekranda belirli zaman aralığı (500ms) ile rastgele sırayla 10 adet 'A' ve 10 adet 'Z' harfi gösterildi. 'A' harfi görüldüğünde düğmeye basılması, 'Z' harfi görüldüğünde ise basılmaması istendi. 'Z' harfi görülmesine rağmen düğmeye basılması ise hata olarak kabul edildi. Hata yapılanların, toplam gösterilen 'Z' harfi sayısına oranı alınarak değerlendirilmeye katıldı.

4. İstatistik Çalışma Yöntemi

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi SPSS v15.0 ile yapıldı. Verilerin dağılımının normal olmaması nedeniyle nonparametrik testler kullanıldı. M1, PMC ve sahte uyarım yapılan protokollerinin karşılaştırılması için aynı SPSS dosyasında 3 uyarım protokolü 3 ayrı grup olarak tanımlandı ve aynı protokolle ait veriler aynı gruba ait olarak işlendi. İstatistik yöntem olarak grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Aynı protokol uygulanırken değişik zamanlarda alınan ölçümlerin zamansal seyir içindeki değişimlerinin saptanması için ise M1, PMC ve sahte uyarım için ayrı SPSS dosyaları oluşturuldu ve bu ardısıra ölçümlerin karşılaştırılmasında Friedman yöntemi kullanıldı. Anlamlı bulunan sonuçların ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi uygulandı ve ardından Bonferroni düzeltmesi yapıldı. Olguların sağlıklı bireyler ile karşılaştırılmasında ise t-testi ve yine Mann Whitney U testi kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık için $p \leq 0,05$ olarak kabul edildi.

B. Farklı Uyarım Protokollerinin Karşılaştırılması

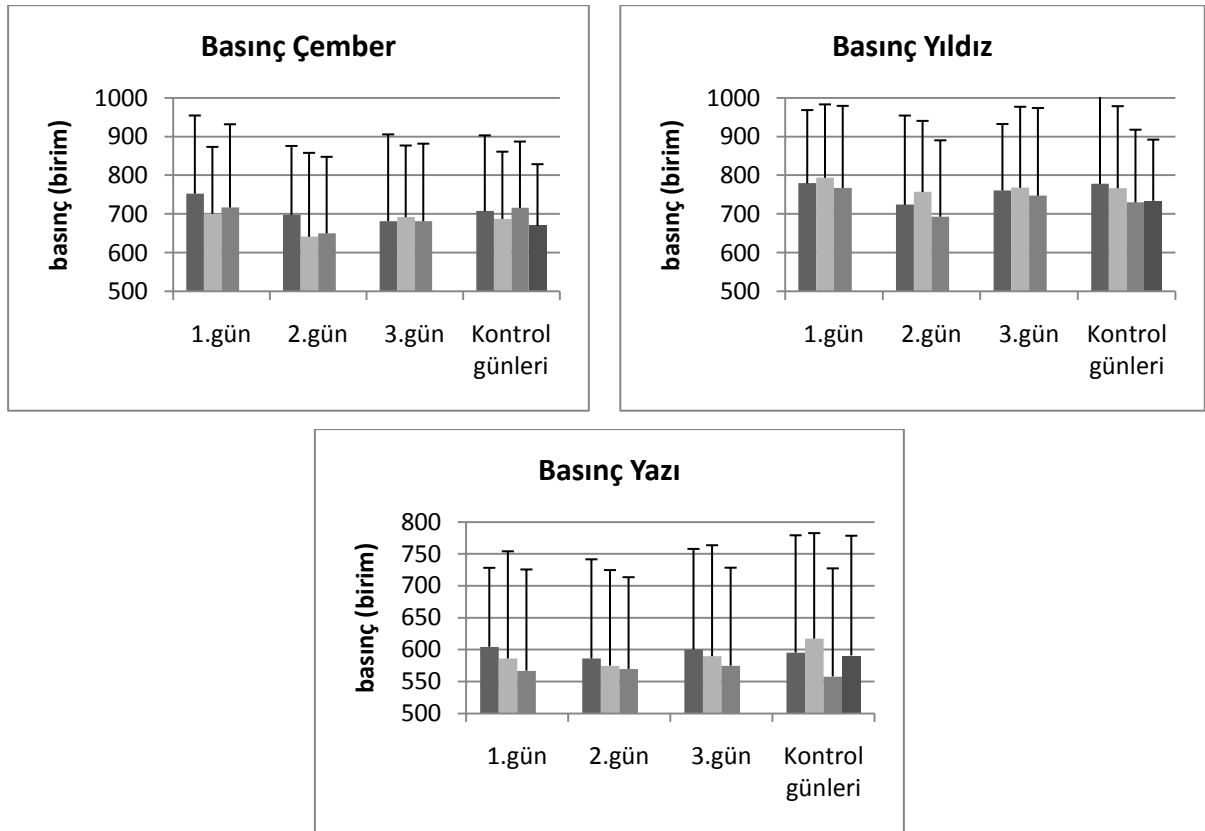
Hastaların tümüne M1'e TBS uyarımı yapılabilirken, 7'sine PMC ve ancak 5'ine sahte uyarım yapılabilirdi. Sahte uyarım protokolünde olgu sayısı geç dönem takiplerde 4. günde 4, 7. Günde 3, 11. günde 2'ye kadar düştü. Sahte uyarımda son takip gününe hiçbir olgu katılmadı. Bu nedenle gruplar arası karşılaştırmada geç dönem takipleri kullanılmadı. Uyarım programları arasında herhangi bir fark saptanmadı.

C. Ölçümlerin Aynı Protokol İçindeki Zamansal Değişimleri

1. Primer Motor Korteks TBS

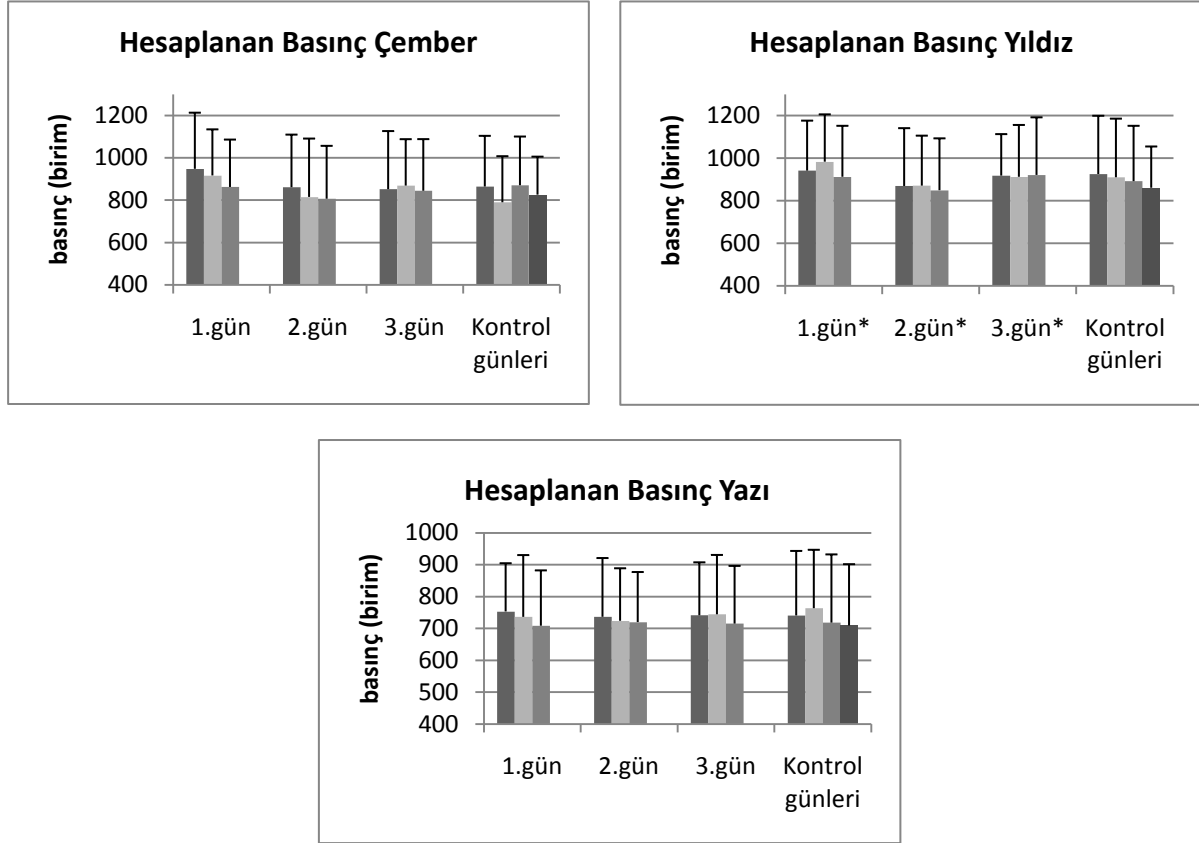
M1 uyarımında, yıldız çizimi sırasındaki eğime göre düzeltilerek hesaplanan basınç ($p=0,047$) ve yazının tamamlanma süresinde ($p=0,012$) TBS yapılan günlerdeki ölçümlerde fark saptandı. Diğer değişkenlere ait değerlerde herhangi bir fark saptanmadı. Şekil 4-2,4-3,4-4,4-5,4-6,4-7 ve 4-8'de M1'e TBS ile kaydedilen değişkenlere ait ortalama değerler verilmiştir.

Şekil 4-2 M1 uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki basınç değerlerinin ortalamaları



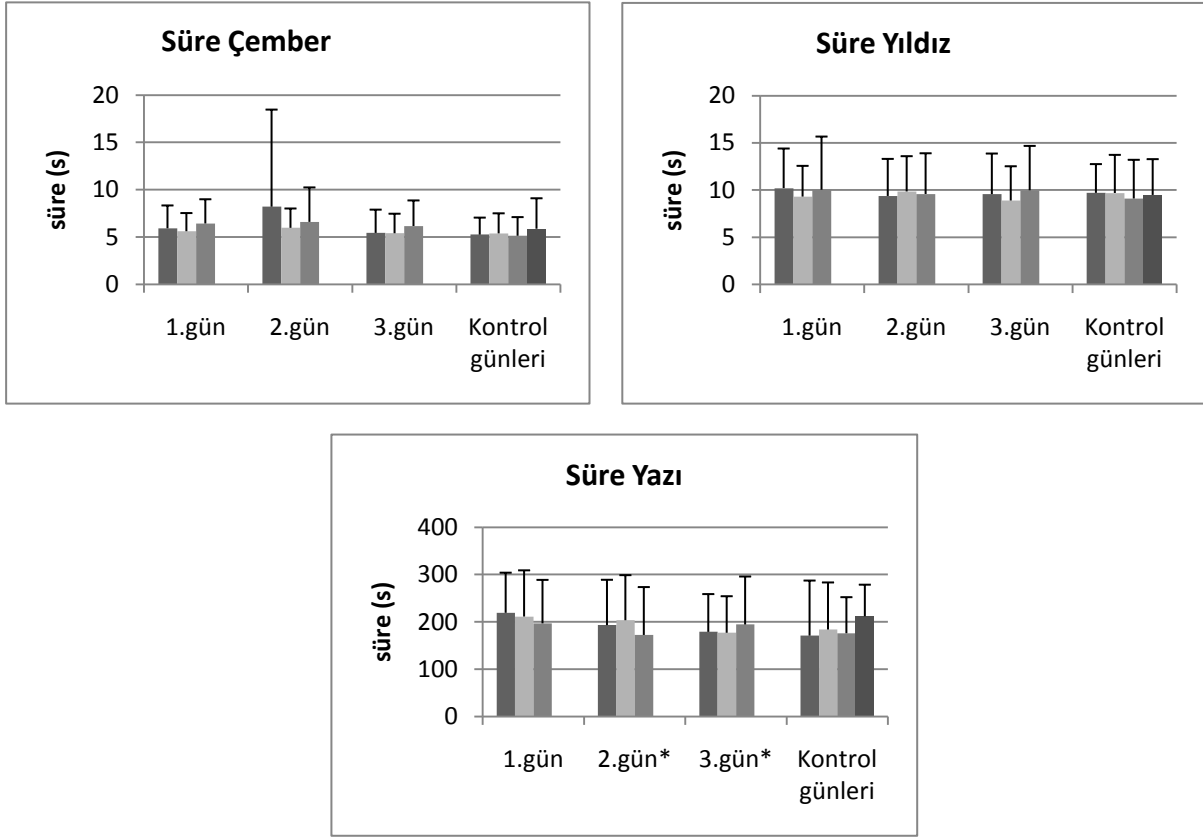
Şekil 4-2: Dikey ekseninde tablettan alınan birim cinsinden basınç ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-3 M1 uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki kalemin eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınç değerlerinin ortalamaları



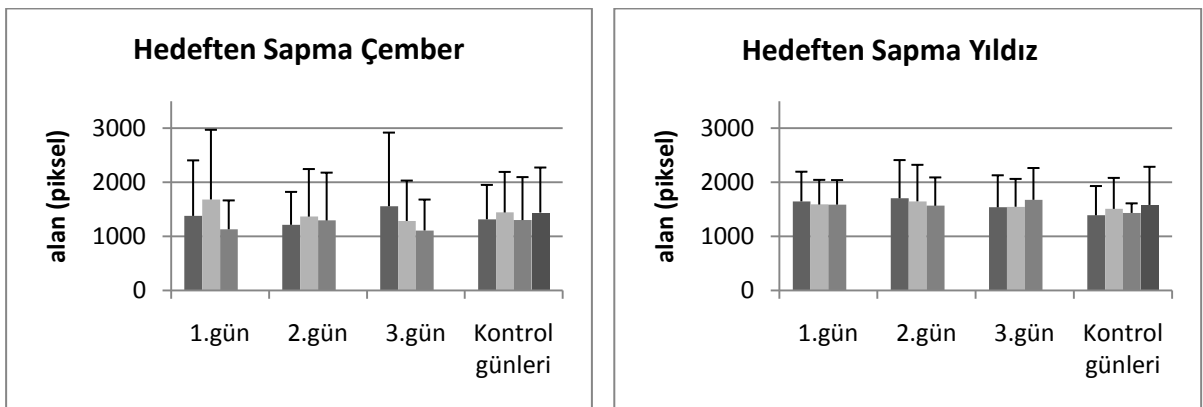
Şekil 4-3: Dikey ekseninde tablettten alınan kalemin tablete eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınçın birim cinsinden ortalamaları, yatay ekseninde 1. (T1), 2. (T2) ve 3. (T3) günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi (T11, T21, T31), ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat (T12, T22, T32), sağdaki ise TBS sonrası 2. saat (T13, T23, T33) değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir. * ile işaretli günlerde yıldız çizimi sırasında kalemin tablete eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınçta TBS uygulanan 2. güne ait değerlerin 1. ve 3. günlerden düşük olduğu görülüyor (T11, T22'den (p=0,028); T12, T21 (p=0,047), T22 (p=0,037) ve T23'ten (p=0,037); T31 T23'ten (p=0,037) yüksek).

Şekil 4-4 M1 uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazmanın tamamlanma sürelerinin ortalamaları



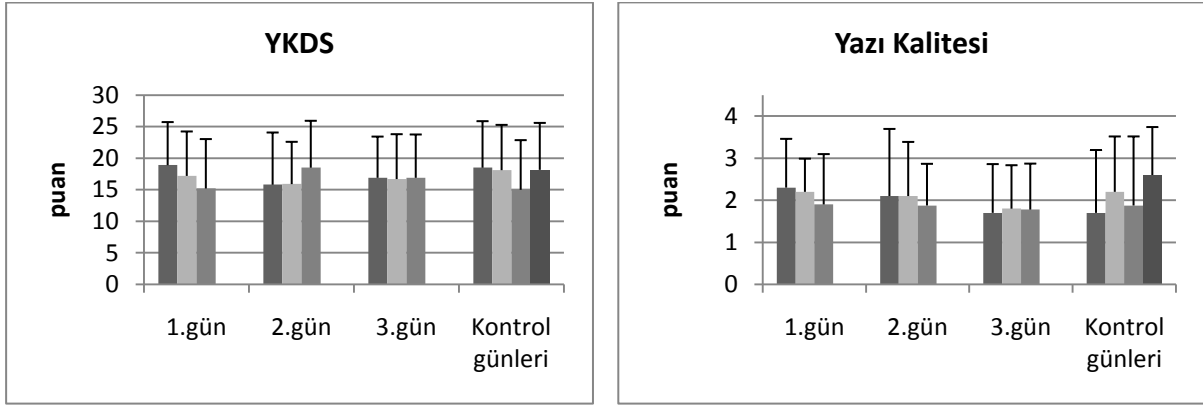
Şekil 4-4: Dikey eksende tablettten alınan süre (s) ortalamaları, yatay ekseninde 1. (T1), 2. (T2) ve 3. (T3) günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi (T11, T21, T31), ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat (T12, T22, T32), sağdaki ise TBS sonrası 2. saat (T13, T23, T33) değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.* ile işaretli günlerde yazı tamamlama süresinde 2. günün 2. ölçümü ile başlayan ve 3. günde de devam eden kısılma görülüyor (T23, T22 (p=0,013) ve T31'den (p=0,028) kısa)

Şekil 4-5 M1 uyarımı yapılan programda çember ve yıldız çizimindeki hedeften sapan alan değerlerinin ortalamaları



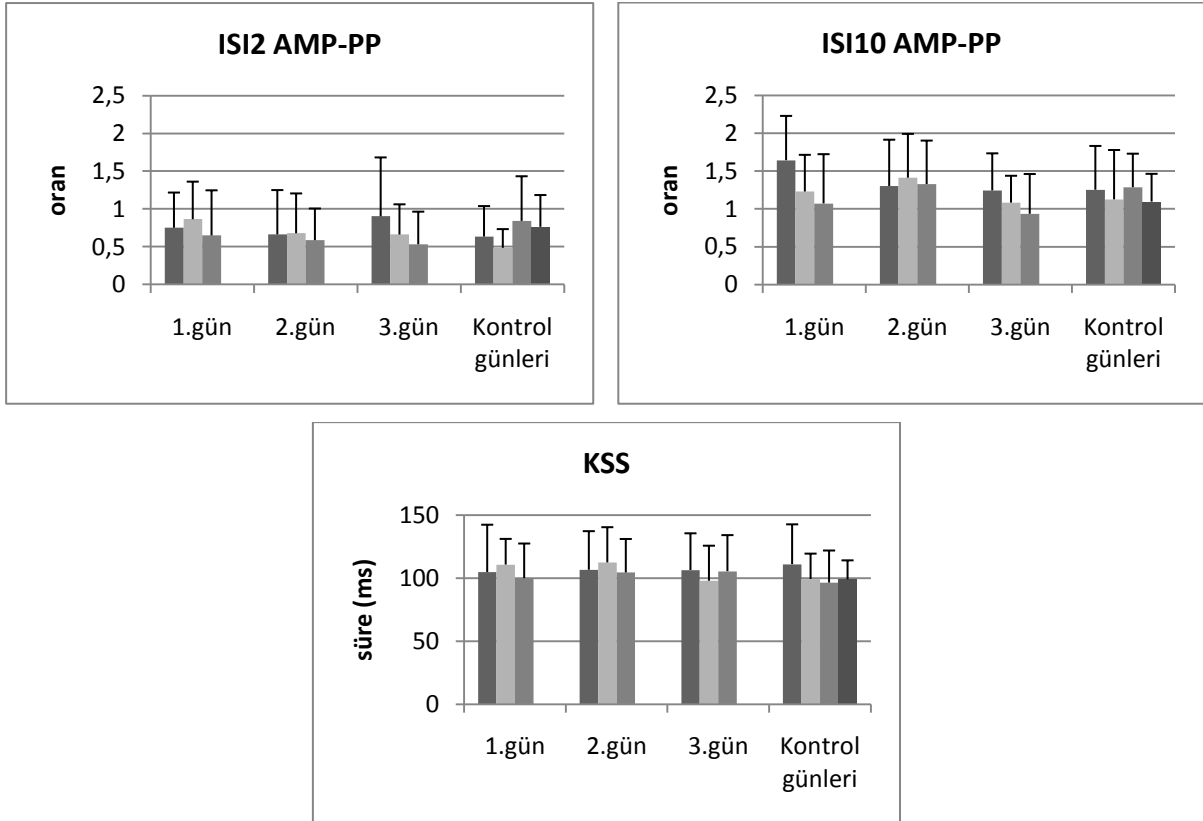
Şekil 4-5: Dikey ekseninde hedeften sapan alan (piksel) ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-6 M1 uyarımı yapılan programda yazı yazma kalitesi ve yazıcı krampı değerlendirme skalasına (YKDS) göre değerlendirmede alınan puanların ortalamaları



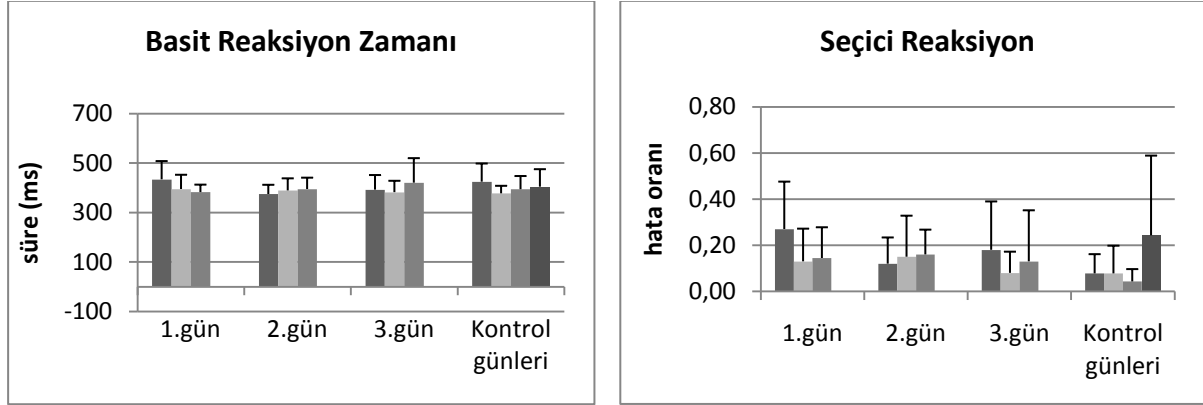
Şekil 4-6: Dikey ekseninde alınan kayıtların daha sonra solda 0-4 arasında iyileşme ile artan oranda, sağda YKDS'e göre kötüleşme ile artan oranda verilen puanların ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-7 M1 uyarımı yapılan programda ISI2 ve ISI10 için AMP-PP değerlerinin test şiddetindeki tekli uyarıma oranlarının ve KSS değerlerinin ortalamaları



Şekil 4-7: Dikey ekseninde üstteki grafiklerde ISI2 ve ISI10 ile verilen ikili uyarımlar ile kaydedilen yanıtın AMP-PP değerinin, test şiddetindeki tekli uyarım ile kaydedilen AMP-PP değerine oranları, altta KSS (ms) değerlerinin ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-8 M1 uyarımı yapılan programda basit reaksiyon zamanı ve seçici reaksiyon hata oranlarının ortalamaları

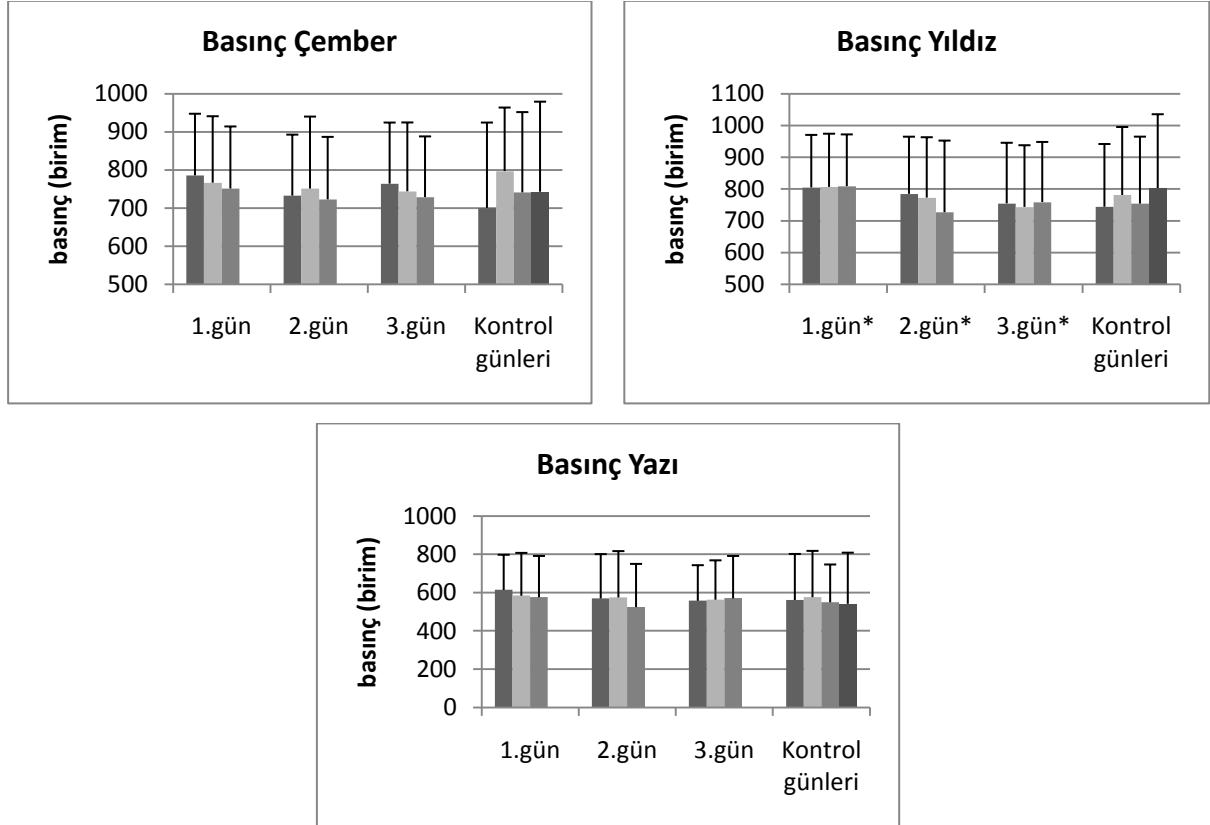


Şekil 4-8: Dikey ekseninde solda görevin uygulanma sürelerinin ms cinsinden ortalamaları, sağda görev sırasında yapılan hataların oranlarının ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

2. Premotor Korteks TBS

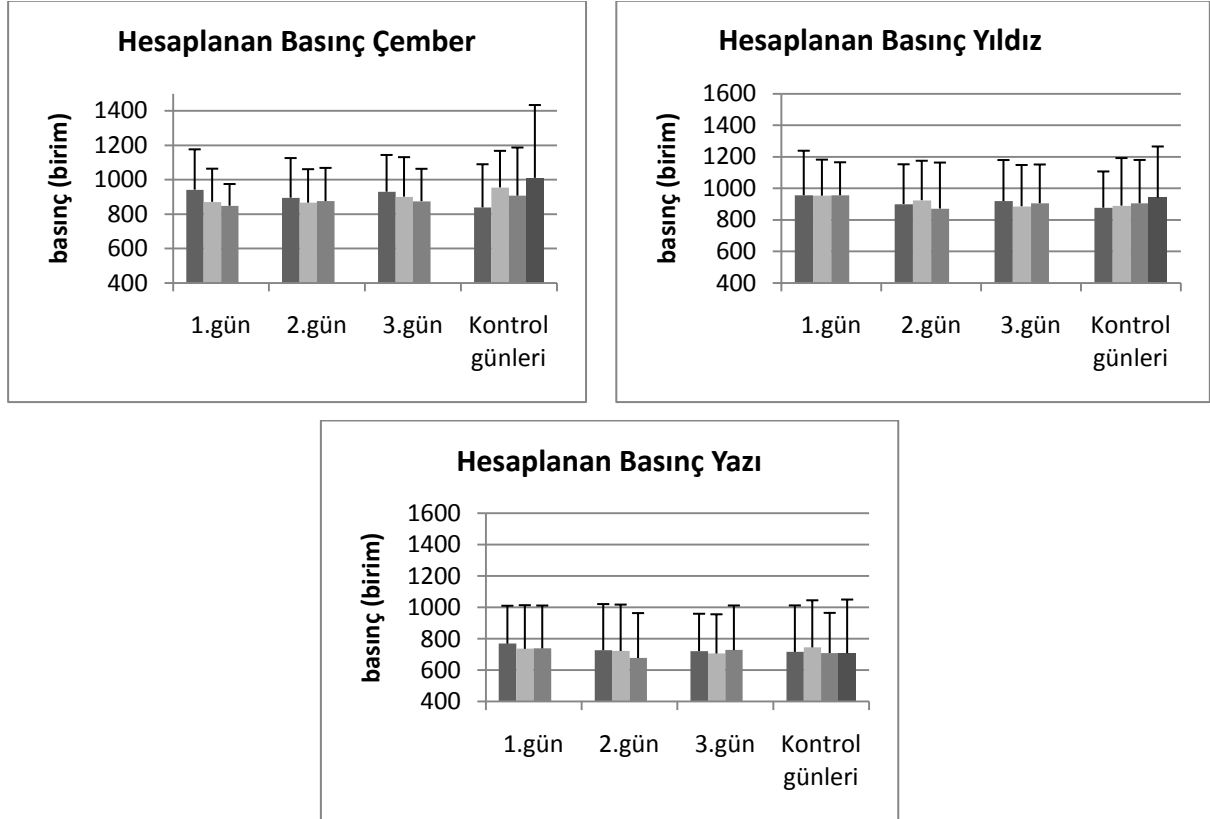
PMC uyarımında, yıldız çizimi sırasında kalemin tablete uyguladığı basınçta ($p=0,015$) TBS yapılan günlerdeki ölçümlerde fark saptandı. Diğer değişkenlere ait değerlerde herhangi bir fark saptanmadı. Şekil 4-9,410,4-11,4-12,4-13,4-14,4-15'de PMC'e TBS ile kaydedilen değişkenlere ait ortalama değerler verilmiştir.

Şekil 4-9 PMC uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki basınç değerlerinin ortalamaları



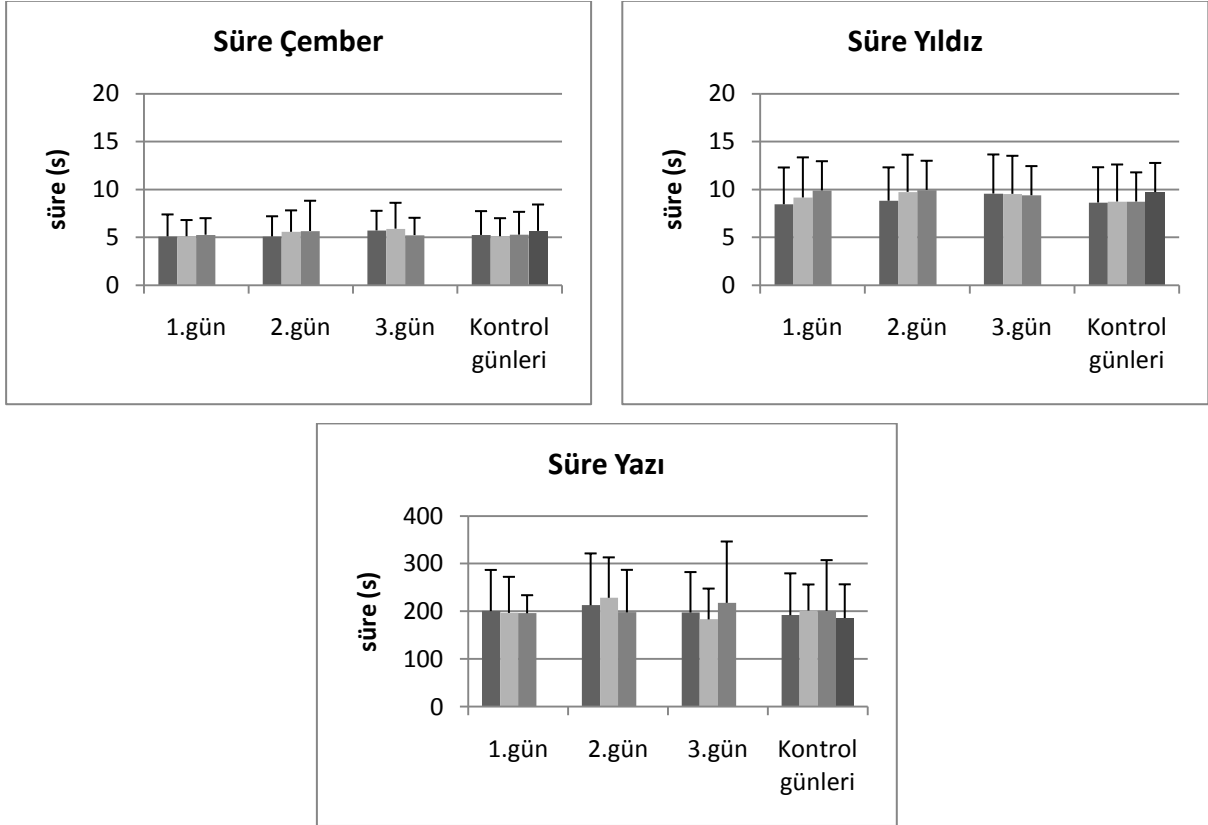
Şekil 4-9: Dikey ekseninde tablettten alınan birim cinsinden basınç ortalamaları, yatay ekseninde 1. (T1), 2. (T2) ve 3. (T3) günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi (T11, T21, T31), ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat (T12, T22, T32), sağdaki ise TBS sonrası 2. saat (T13, T23, T33) değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir. * ile işaretli günlerde yıldız çiziminde basınçta 2. gün görülen basamaklı düşme 3. gün de korunuyor. (T12 T23 (p=0,028) , T31 (p=0,028), T32 (p=0,043) ve T33'den (p=0,018) yüksek; T13 T22 (p=0,027), T23 (p=0,018), T31 (p=0,028), T32 (p=0,0289) ve T33'ten (p=0,043) yüksek)

Şekil 4-10 PMC uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki kalemin eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınç değerlerinin ortalamaları



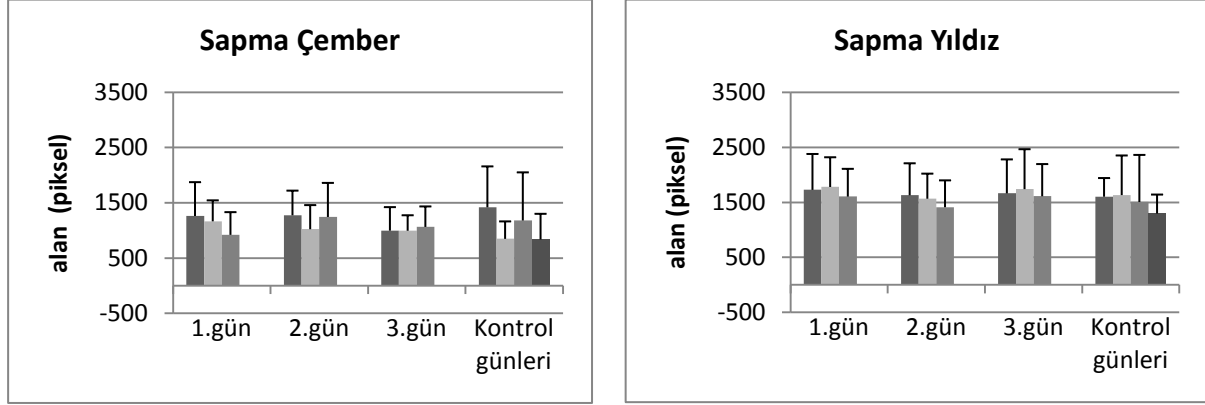
Şekil 4-10: Dikey eksenle tablettten alınan kalemin tablete eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınç birim cinsinden ortalamaları, yatay eksenle 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-11 PMC uyarımı yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazmanın tamamlanma sürelerinin ortalamaları



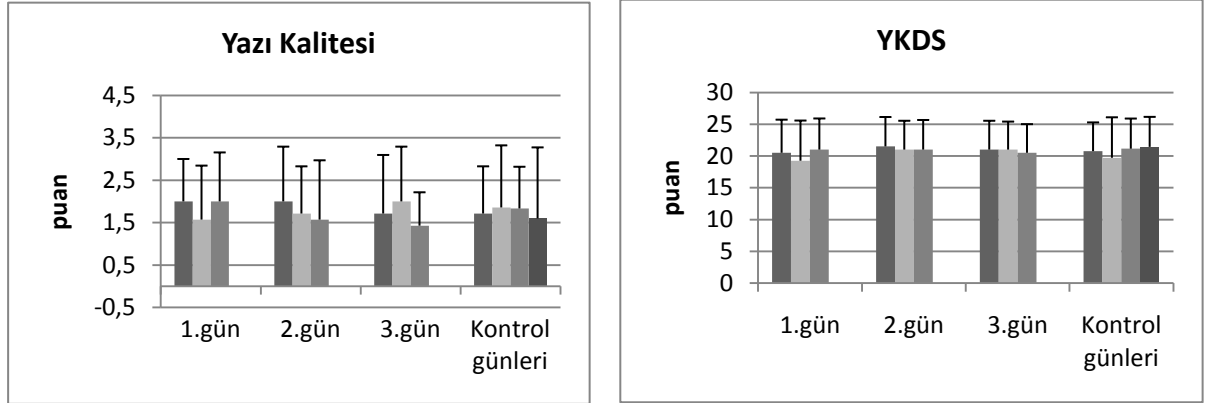
Şekil 4-11: Dikey ekseninde tableten alınan süre (s) ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-12 PMC uyarımı yapılan programda çember ve yıldız çizimindeki hedeften sapan alan değerlerinin ortalamaları



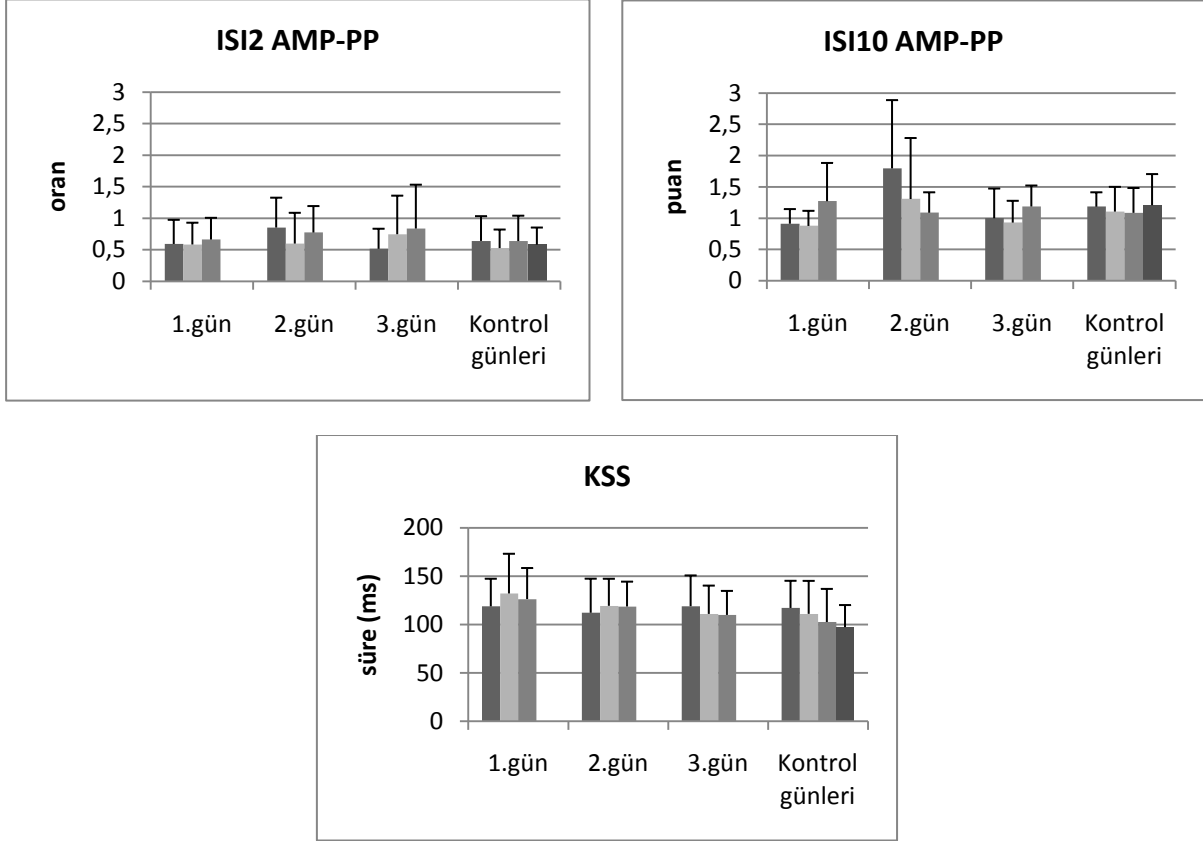
Şekil 4-12: Dikey ekseninde hedeften sapan alan (piksel) ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-13 PMC uyarımı yapılan programda yazı yazma kalitesi ve yazıcı krampı değerlendirme skalasına (YKDS) göre değerlendirilmede alınan puanların ortalamaları



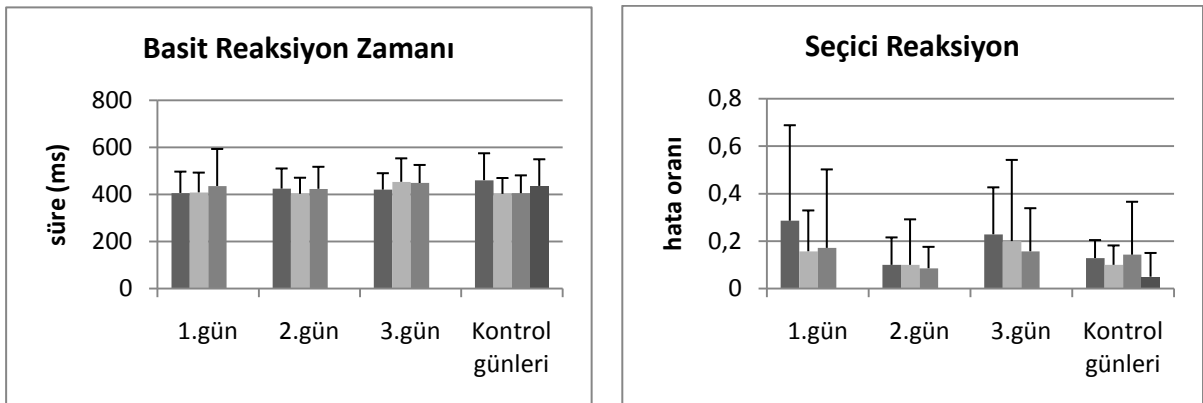
Şekil 4-13: Dikey ekseninde alınan kayıtların daha sonra solda 0-4 arasında iyileşme ile artan oranda, sağda YKDS'e göre kötüleşme ile artan oranda verilen puanların ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil4-14 PMC uyarımı yapılan programda ISI2 ve ISI10 için AMP-PP değerlerinin test şiddetindeki tekli uyarıma oranlarının ve KSS değerlerinin ortalamaları



Şekil 4-14: Dikey ekseninde üstteki grafiklerde ISI2 ve ISI10 ile verilen ikili uyarımlar ile kaydedilen yanıtın AMP-PP değerinin, test şiddetindeki tekli uyarım ile kaydedilen AMP-PP değerine oranları, altta KSS (ms) değerlerinin ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-15 PMC uyarımı yapılan programda basit reaksiyon zamanı ve seçici reaksiyon hata oranlarının ortalamaları

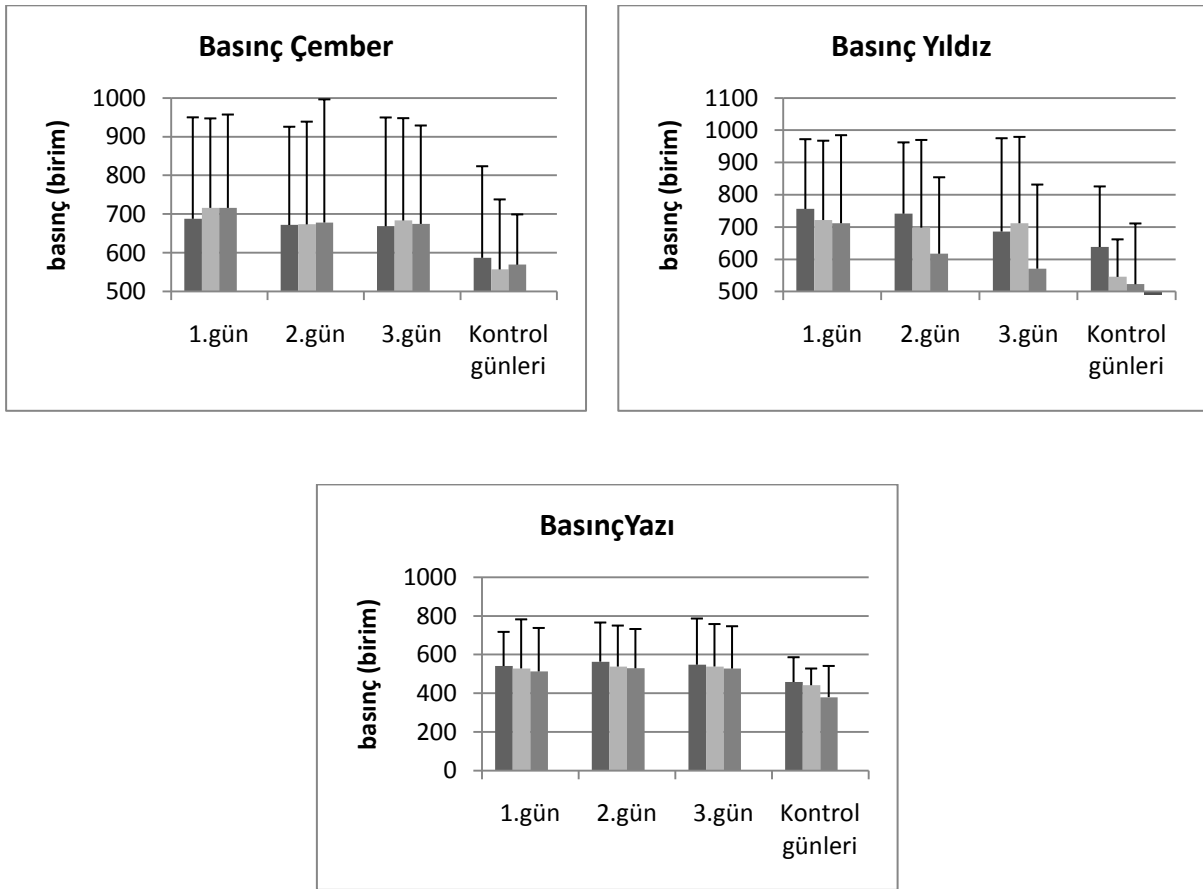


Şekil 4-15: Dikey ekseninde solda görevin uygulanma sürelerinin (ms) ortalamaları, sağda görev sırasında yapılan hataların oranlarının ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

3. Sahte TBS

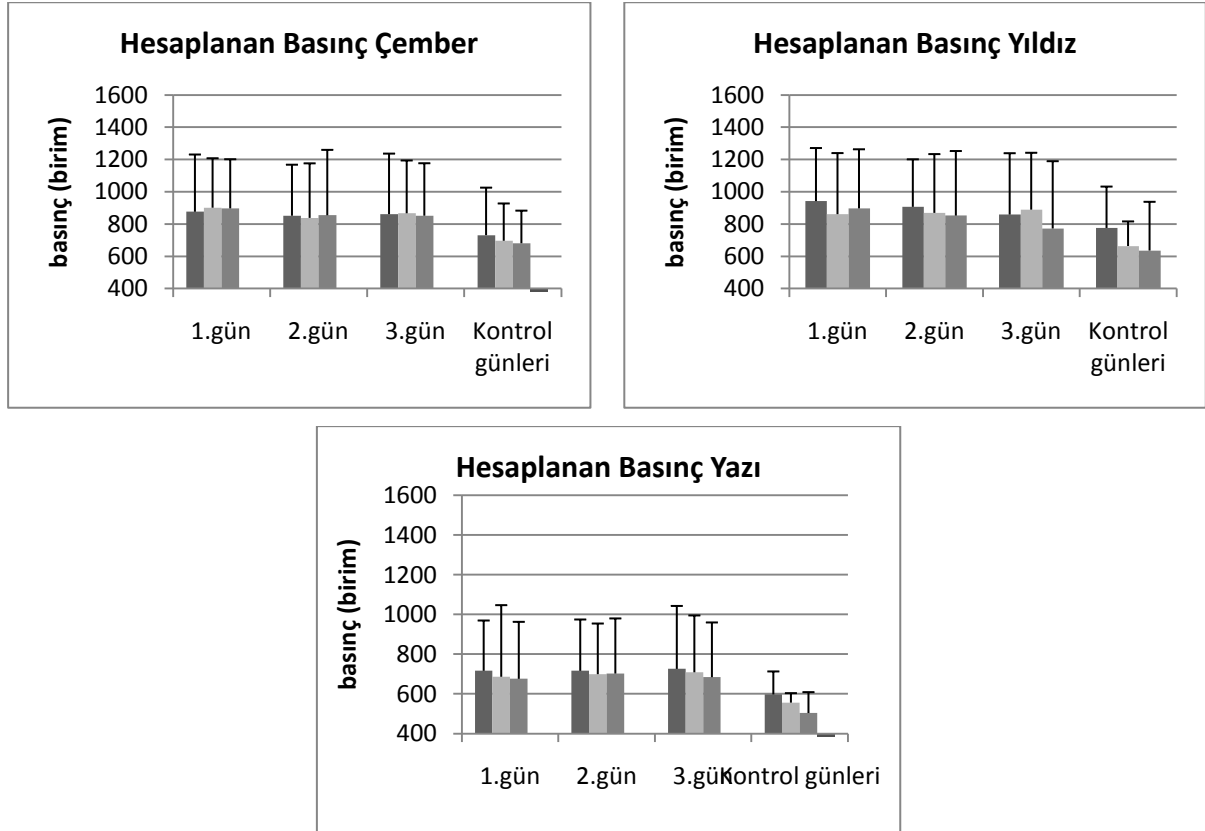
Sahte uyarımda değişkenlere ait değerlerde herhangi bir fark saptanmadı. Şekil 4-16,4-17,4-18,4-19,4-20,4-21 ve 4-22’de M1’e TBS ile kaydedilen değişkenlere ait ortalama değerler verilmiştir.

Şekil 4-16 Sahte uyarım yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki basınç değerlerinin ortalamaları



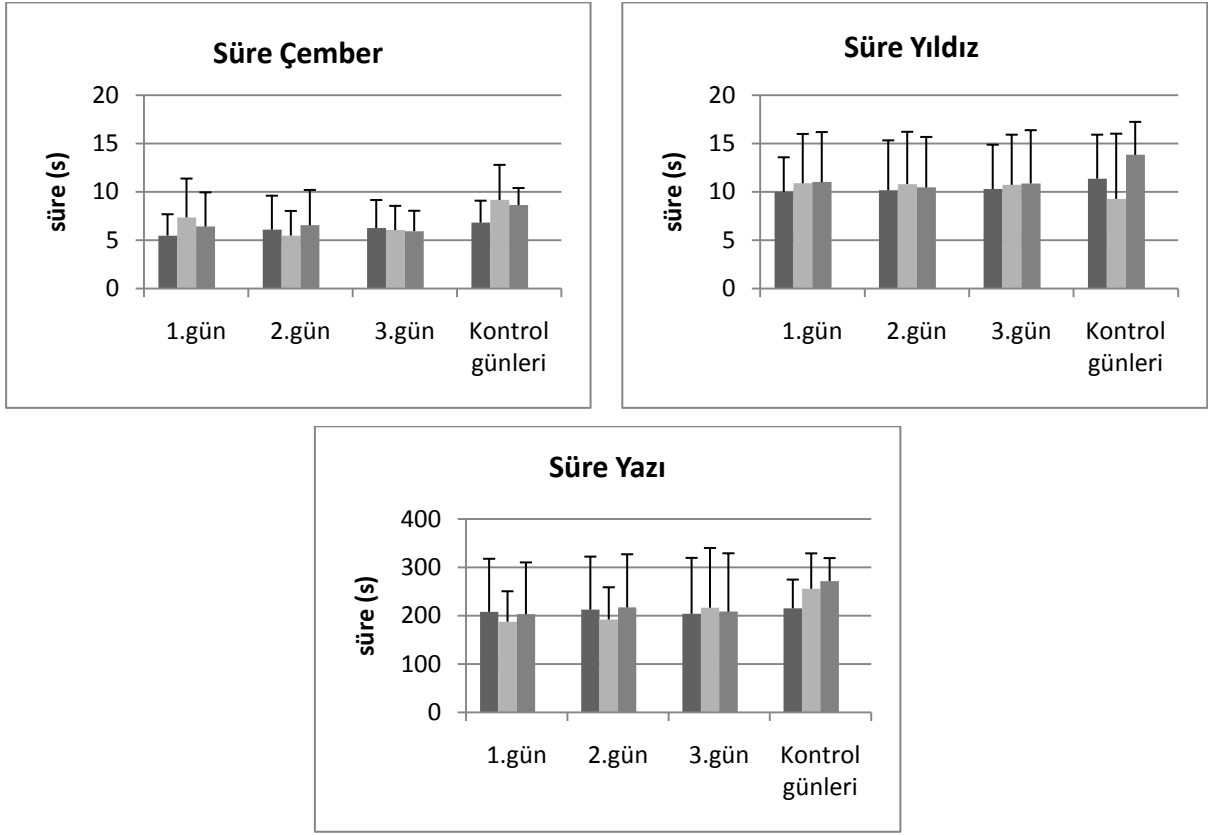
Şekil 4-16: Dikey eksen de tabletten alınan birim cinsinden basınç ortalamaları, yatay eksen de 1.,2., ve 3. g.nlere ait grupta en soldaki ubuk TBS ncesi, ortadaki ubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol g.önlerine aittir.

Şekil 4-17 Sahte uyarım yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazma sırasındaki kalemin eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınç değerlerinin ortalamaları



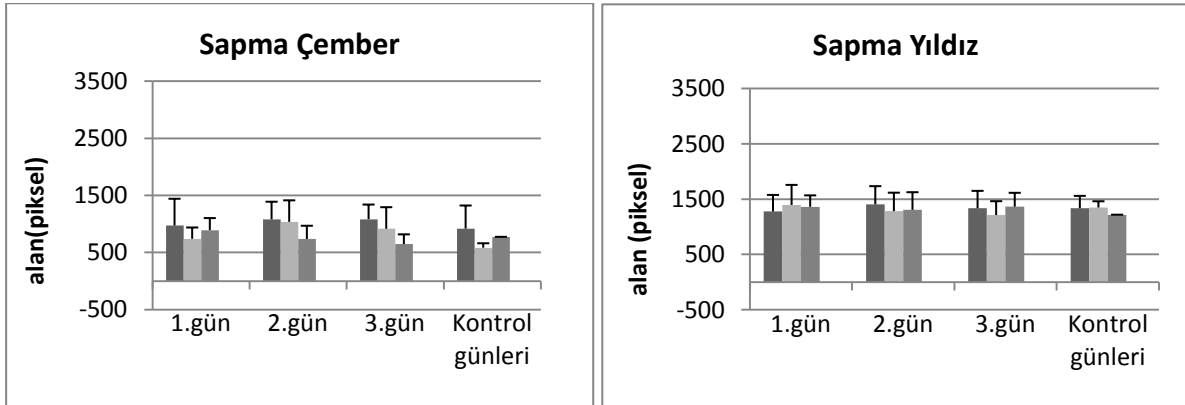
Şekil 4-17: Dikey eksenle tablettten alınan kalemin tablete eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınç birim cinsinden ortalamaları, yatay eksenle 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-18 Sahte uyarım yapılan programda çember, yıldız çizimi ve yazı yazmanın tamamlanma sürelerinin ortalamaları



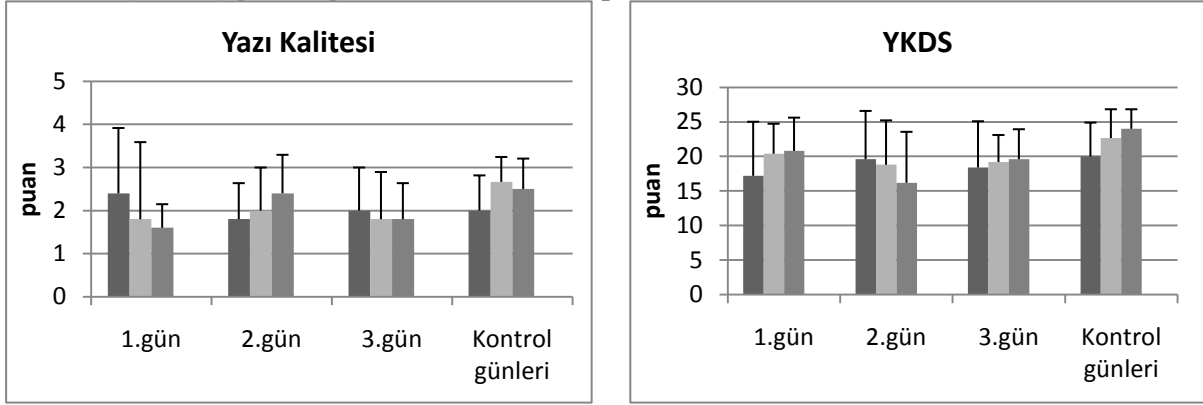
Şekil 4-18: Dikey eksenle tabletten alınan süre (s) ortalamaları, yatay eksenle 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-19 Sahte uyarım yapılan programda çember ve yıldız çizimindeki hedeften sapan alan değerlerinin ortalamaları



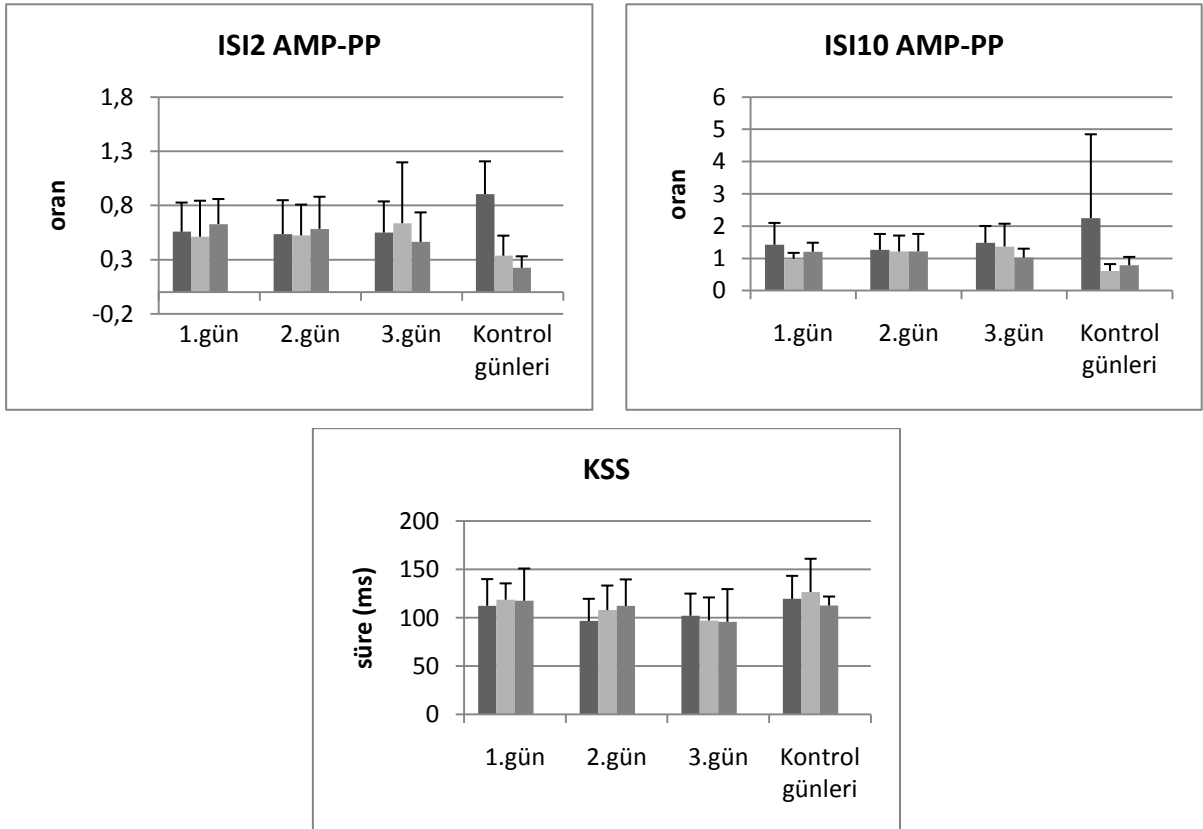
Şekil 4-19: Dikey eksenle hedeften sapan alan (piksel) ortalamaları, yatay eksenle 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-20 Sahte uyarım yapılan programda yazı yazma kalitesi ve yazıcı krampı değerlendirme skalasına (YKDS) göre değerlendirmede alınan puanların ortalamaları



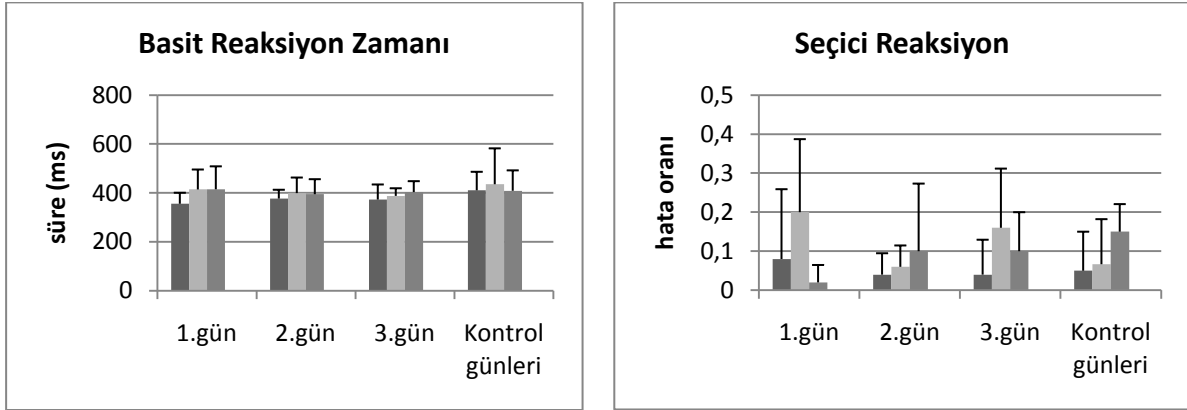
Şekil 4-20: Dikey ekseninde alınan kayıtların daha sonra solda 0-4 arasında iyileşme ile artan oranda, sağda YKDS'e göre kötüleşme ile artan oranda verilen puanların ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil4-21 Sahte uyarım yapılan programda ISI2 ve ISI10 için AMP-PP değerlerinin test şiddetindeki tekli uyarıma oranlarının ve KSS değerlerinin ortalamaları



Şekil 4-21: Dikey ekseninde üstteki grafiklerde ISI2 ve ISI10 ile verilen ikili uyarımlar ile kaydedilen yanıtın AMP-PP değerinin, test şiddetindeki tekli uyarım ile kaydedilen AMP-PP değerine oranları, altta KSS (ms) değerlerinin ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

Şekil 4-22 Sahte uyarım yapılan programda basit reaksiyon zamanı ve seçici reaksiyon hata oranlarının ortalamaları



Şekil 4-22: Dikey ekseninde solda görevin uygulanma sürelerinin ms cinsinden ortalamaları, sağda görev sırasında yapılan hataların oranlarının ortalamaları, yatay ekseninde 1.,2., ve 3. günlere ait gruplarda en soldaki çubuk TBS öncesi, ortadaki çubuk TBS sonrası 1. saat, sağdaki ise TBS sonrası 2. saat değerleri verilmektedir. En sağdaki grup takip eden kontrol günlerine aittir.

D. Bulguların Özeti

Bu çalışmada istatistiksel anlamlılığa ulaşan bulgular şöyle özetlenebilir:

- (1)Olgularımızın 10 ms ISI'da SICF değerlendirmek üzere verilen ikili uyarım ile kaydedilen yanıt amplitüdüleri sağlıklı bireylere göre anlamlı derecede yüksekti.
- (2)Primer motor kortekse TBS ile uyarım günlerinde yıldız çiziminde kalemin tablete eğimine göre düzeltilerek hesaplanan basınçta azalma ve yazının tamamlanma süresinde kısalma görüldü.
- (3)Premotor korteks uyarımında ise TBS ile uyarım günlerinde yıldız çiziminde kalemin tablete uyguladığı basınçta azalma saptandı.

Primer motor korteks, premotor korteks ve sahte uyarım protokolleri arasında anlamı bir elektrofizyolojik fark saptanmadı. Klinik parametrelerde tedaviye bağlı anlamlı bir değişiklik görülmedi.

BÖLÜM V

TARTIŞMA

Yazıcı krampı hastalarına günümüzde uygulanan deneysel tedavi girişimlerine ve hastalığın mekanizmalarını anlamaya yönelik çabalara bir katkı sağlayacağı düşüncesi ile bu hasta grubunda umut verici sonuçları bildirilen bir rTMS protokolünü, ilk kez ard arda 3 gün olmak üzere uyguladık. Motor işlevlerin ortaya çıkmasında primer motor korteks dışındaki kortikal alanların da görev aldığı gerçeğinden yola çıkarak, yazıcı krampı hastalarında rTMS ile iyi sonuçlar alındığı belirtilen ikinci bir kortikal alanı (premotor korteks) da çalışmamıza dahil ettik (80,82,83). Bu iki kortikal alana uygulanacak manyetik uyarım protokollerinin etkilerinin birbirleri üzerine çakışma olasılığını ortadan kaldırmak için araya en az 1 ay olmak üzere bekleme süresi koyduk ve mümkün olduğunca (çalışmaya devam eden az sayıdaki hastamıza) sahte uyarım da kullanarak bu protokollerin etkinliğini doğru şekilde sınamak istedik.

Seçtiğimiz hasta grubunun, hastalığın nadir rastlanır olması nedeniyle büyük sayılara ulaşması güçlük taşımaktaydı. Etik kurallar çerçevesinde, çalışmaya yerleşik tedavi seçeneklerinden fayda görmeyen hastaları dahil ettik. Ancak bu olgu grubu, kendi içinde hastalığın semiyolojik özelliklerine göre heterojenite gösterdiği gibi olgulardaki semptomların şiddeti de birbirinden farklıydı. İstatistiksel anlamlılığa ulaşan sonuçlarımızın az olmasının olgu sayısının azlığı kadar olgularımızdaki bu farklılıklardan da kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Yazıcı krampında kortikal uyarılabilirliğin artmış olması patofizyolojide sözü edilen bir etmendi (3,16,25,26,27). Çalışmamızda SICF hakkında bilgi edinmek üzere 10 ms ISI ile verdiğimiz ikili uyarılar ile kaydettiğimiz yanıtların tepe-tepe amplitüd değerleri olgularımızda sağlıklı bireylere göre daha yüksekti. Bu bulgumuz yazıcı krampında SICF'de artış olduğu bilgisini destekler nitelikteydi. İstatistiksel anlamlılığa ulaşmayan diğer verilerimizi gözden geçirdiğimizde ise, ikili uyarım protokolünde hem 2 ms ISI ile azalmış SICI hem de 10ms ISI ile artmış SICF olduğu izlenimi edindik. Kortikal sessiz sürenin ortalama değeri de hasta grubunda hafifçe daha kısa olma eğilimindeydi. Bu gözlemlerimiz de intrakortikal fasiliteasyonda artışın yanında intrakortikal inhibisyonda bir azalma eğilimi olduğu izlenimini edinmemizi sağladı.

Hastalarda elektrofizyolojik değişikliklerin yanısıra işlevselliğin de önemli olduğunu düşünerek daha önce başka çalışmalarda görülen, grafik tablet ile şekil çizimi ve yazı

yazdırmak şeklindeki takip yöntemini örnek alarak biz de yine grafik tablet ile seçtiğimiz değişkenleri izleyebileceğimiz bir arayüz oluşturduk. Değişkenleri seçerken, yazıcı krampı hastalarında takipte değeri olduğu söylenen tüm değişkenleri kapsamaya özen gösterdik (8). Hastalarımızın grafik tablet ile aldığımız kayıtlarında kalemin tablete uyguladığı basınç, görevler tamamlanırken yapılan hata miktarı ve görevlerin tamamlanma süreleri takip ettiğimiz ana değişkenlerdi.

Kalemin tablete uyguladığı basınç ortalama değerlerinde, yıldız çizimi sırasında premotor kortekse TBS uygulaması ile düşüş olduğunu gördük. Kalemin tablete eğimine göre hesapladığımız basınçta ise primer motor kortekse TBS ile yine yıldız çizimi sırasında düşüş saptadık. TBS ile basınçta saptadığımız bu değişim, TBS'nin yazıcı krampının önemli bir unsuru olan kaleme ve yazı yazılan yüzeye uygulanan basınçtaki artış üzerine olumlu etkileri olduğunu gösterdi. Uyarı verdiğimiz iki kortikal alanın bu açıdan birbirlerine herhangi bir üstünlükleri yoktu. Basınç ile ilgili istatistiksel anlamlılığı olmayan diğer verilerimizi gözden geçirdiğimizde çember, yıldız çizimi ve yazı yazma testlerinin tümünde hem primer hem de premotor kortekse TBS ile basınçta düşüş eğilimi gözlemledik. Bu düşme eğilimi TBS'i takip eden erken zamanlı ölçümlerde izleniyordu. Bu gözlemlerimiz de bulgularımızı destekler nitelikteydi.

Görevlerin tamamlanma sürelerine baktığımızda yazıda primer motor kortekse TBS ile bir hızlanma ortaya çıktı. Basınçta olduğu gibi sürede de bu etki geç dönemde görülmedi. Çember ve yıldız çiziminde ise anlamlı bir sonuç olmamakla beraber primer motor korteksin uyarımında bu görevlerin tamamlanmasında da kısalma eğilimi olduğu izlenimi edindik. Premotor korteksin uyarımında ise görevlerin tamamlanmasındaki ortalama sürelerinde kısalma değil istatistiksel anlamı olmayan bir uzama gözlemlendi.

Görevlerin uygulanmasındaki hatalarda primer motor korteks veya premotor kortese TBS uyarımı ile bir değişiklik saptamadık. Diğer taraftan çember ve yıldız çiziminde her iki kortikal alanın uyarımında da hatanın azalma, istenilen şeklin çizilmesinin kolaylaşma eğiliminde olduğunu gördük. Yazının ise primer motor korteks uyarımı ile hızının artmasına rağmen yine her iki kortikal alanın uyarılması ile güzelliği ve okunaklılığında azalma olduğu izlenimi edindik.

Hastalarımızda daha uzun süreli bir etki yaratmak amacıyla seçtiğimiz cTBS'nin normal bireylerde hem intrakortikal fasilasyonu hem intrakortikal inhibisyonu arttırdığı, ancak intrakortikal fasilasyon üzerine etkisinin daha önce doygunluğa ulaşması nedeniyle sonucun

intrakortikal inhibisyonda artma şeklinde ortaya çıktığı Huang ve ark. tarafından ifade edilmişti (9). Etkinliğin uyarımı takip eden 60.dakikaya kadar sürdüğü yine aynı çalışmada gösterilmişti. Hasta grubumuzda ilk saat içinde yaptığımız kortikal uyarılabilirlik değerlendirmeleri ile ilgili gözlemlerimizin bu bulguyu desteklediğini düşünmekteyiz. Hatta 2. gün uyarımın tekrarlanması ile intrakortikal inhibisyonun daha fazla artma olduğunu ve biriken bir etkiden söz edilebileceği izlenimini edindik. İntrakortikal fasilitasyonda ise yine cTBS ile anlamlı bir değişiklik olmamakla beraber biriken bir etki olmadığını, cTBS yapılan her gün intrakortikal fasilitasyon azalırken ertesi gün yine bir önceki günün değerlerine geri dönme eğilimi olduğunu gözlemledik. Çalışmamızda anlamlı bir değişme görmemiş olmamıza rağmen bu gözlemlerimizden yola çıkarak, 3 gün ard arda tekrarlanan cTBS uyarımı ile intrakortikal inhibisyondaki artışın 2. günde de aynı yönde devam etme, fakat intrakortikal fasilitasyondaki azalmanın ertesi gün eski düzeyine dönme eğiliminde olduğunu düşünebiliriz.

Genel olarak hasta grubumuzda sağlanan etkinin kortikal uyarılabilirlikteki azalma eğilimi olması nedeni ile cTBS'nin buradaki esas etki mekanizmasının yine intrakortikal inhibisyonda artış üzerinden olduğunu düşünmekteyiz. Ancak hasta grubumuzda cTBS sonrası görülen kortikal uyarılabilirlikteki azalma eğiliminin normal bireylerdeki kadar dramatik olmaması, yazıcı krampı hastalarımızda intrakortikal inhibisyondaki azalma kadar intrakortikal fasilitasyondaki artışın da patofizyolojide önemli rolü olmasından ve cTBS'nin intrakortikal fasilitasyon üzerine etkisinin sınırlı kalmasından kaynaklanmış olabilir. Buradan yola çıkarak yazıcı krampı ve hatta genel olarak distonili hasta grubunda hem intrakortikal inhibisyonu arttırmada hem de intrakortikal fasilitasyonu azaltmada eşit etkinlik gösterecek rTMS protokollerinin uygulanması ile daha iyi sonuçlar elde edilebileceği düşünülebilir. Diğer bir çıkarım ise intrakortikal inhibisyonda daha fazla bir artış sağlamaya çalışmak için cTBS'i 3 günden daha uzun süren bir zaman diliminde ard arda uygulamayı denemek olabilir. Henüz cTBS'i böyle uzun süreli bir uygulama denemesi bulunmadığından bu yönde bir çalışma oldukça değerli olacaktır.

Özet olarak primer motor kortekse ve premotor kortekse 3 gün ard arda sürekli teta burst uyarımının, yazıcı krampı hastalarında hastalığın patofizyolojik mekanizmaları ve klinik özellikleri üzerine sınırlı etkileri olduğunu bulduk. İki kortikal alanın karşılaştırılmasında ise primer motor korteks uyarımı ile sonuçların daha olumlu olduğunu gözlemledik. Ancak hasta sayısının artırılması ile bu yöndeki sonuçlarda premotor korteks lehine bir artış olabileceği olasılığını da göz ardı etmemek gerektiğini düşünmekteyiz. Etki süreleri ise ard arda 3 gün

uyarım yapılmış olmasına rağmen uyarımı takip eden günlerde devam edecek kadar uzun olmadı. Hasta grubumuzun diğer tedavi seçeneklerinden fayda görmeyen dirençli ve ağır olgulardan oluşması tedavi sonuçlarımızın tatmin edici düzeylere ulaşmasının bir diğer nedeni olabilir. rTMS'e yönelik etik sorunların giderilmesinden sonra daha hafif olgularda benzer tedavi protokollerinin denenmesinin yüz güldürücü sonuçlar vermesi mümkündür.

Tüm bunlardan yola çıkarak sürekli teta burst uyarımın 3 gün ard arda uygulama ile Bt enjeksiyonuna dirençli yazıcı krampı olgularında tek başına bir tedavi seçeneği oluşturmadığını düşünmekteyiz. İntrakortikal inhibisyonu artırma ve intrakortikal fasilasyonu azaltma etkisi daha fazla olan bir rTMS protokolü bu hasta grubu için daha uygun bir seçenek olabilir. cTBS'nin ya da düşük frekanslı rTMS protokollerinin 3 günden daha fazla gün ard arda uygulanması bu yöndeki farklı seçenekleri oluşturabilir. Her ne kadar çalışmamızda primer motor kortekse cTBS ile daha iyi sonuçlar alındığı izlenimini edinsek de, premotor korteks uyarımının bu protokollere dahil edilmesi gerektiği kanısındayız.

BÖLÜM VI

KAYNAKLAR

1. Fahn S, Jankovic J. Hiperkinetik hastalıklar; Distoni. İn: Hareket Bozuklukları İlkeler ve Uygulamalar (Türkçe çeviri,M. Cenk Akostancı ed.), İstanbul, Veri Medikal Yayıncılık, 2008, pp307-343
2. Emre M.,Hanağası HA., Şahin HA., Yazıcı J. Hareket Bozuklukları. İn: Öge AE., Baykan B. (ed.) : Nöroloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri, 2011(2. Baskı), pp513-537
3. Hallett, M. Dystonia: Abnormal movements result from loss of inhibition. *Advances in Neurology* 2004;94:1–9.
4. Sohn YH, Hallett M. Disturbed surround inhibition in focal hand dystonia. *Ann Neurol* 2004;56:595–599
5. Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Siebner, H. R., Dattola, V., Scalfari, A., et al. Abnormal associative plasticity of the human motor cortex in writer's cramp. *Brain* 2003; 126(Pt 12): 2586–2596.
6. Quartarone, A., Rizzo, V., Bagnato, S., Morgante, F., Sant'Angelo, A., Romano, M., et al. Homeostaticlike plasticity of the primary motor hand area is impaired in focal hand dystonia. *Brain* 2005; 128(Pt 8): 1943–1950.
7. Molloy, F. M., Carr, T. D., Zeuner, K. E., Dambrosia, J. M., & Hallett, M.. Abnormalities of spatial discrimination in focal and generalized dystonia. *Brain* 2003; 126(Pt 10): 2175–2182.
8. Murase, N., Rothwell, J. C., Kaji, R., Urushihara, R., Nakamura, K., Murayama, N., et al. (2005). Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain*, 128(Pt 1), 104–115.
9. Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron* 2005; 45: 201–206
10. Di Lazzaro V, Pilato E, Saturno E, Oliviero A, et al. Theta-burst transcranial magnetic stimulation suppresses specific circuits in the human brain. *J Neurophysiol* 2005; 565.3:945-950
11. Warner T, Camfield L, Marsden CD,et al. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol* 2000; 247: 787-797

12. Defazio G, Livrea P, De Salvia R, et al. Prevalance of primary blepharospasm in a community of puglio region,Southern Italy. *Neurology* 2001; 56:1579-1581
13. Matsumoto S, Nishimura M, Shibasaki H, Kaji R. Epidemiology of primary dystonias in Japan: Comparison with Western countries. *Mov Disord* 2003; 18(10): 1196-1198
14. Pekmezovic T, Ivanovic N, Svetel M, et al. Prevalance of primary late-onset focal dystonia in the Belgrade population.*Mov Disord* 2003;18(11):1389-1392
15. Albanese A, Asmus F, Bhatia KP, et al. EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias. *Eur J Neurol* 2011; 18:5-18
16. Hallett M. Pathophysiology of dystonia. *J Neural Transm Suppl.* 2006;(70):485-8.
17. Abbruzzese G, Berardelli A. Sensorimotor integration in movement disorders. *Mov Disord.* 2003 Mar;18(3):231-40. Review.
18. Levy LM, Hallett M. Impaired brain GABA in focal dystonia. *Ann Neurol.* 2002 Jan;51(1):93-101.
19. Asanuma K, Ma Y, Okulski J, Dhawan V, Chaly T, Carbon M, Bressman SB, Eidelberg D. Decreased striatal D2 receptor binding in non-manifesting carriers of the DYT1 dystonia mutation. *Neurology.* 2005 Jan 25;64(2):347-9.
20. Elia AE, Lalli S, Albanese A. Differential diagnosis of dystonia. *Eur J Neurol.* 2010 Jul;17 Suppl 1:1-8.
21. Adam OR, Jankovic J. Treatment of dystonia. *Parkinsonism and Related Disorders* 2007; 13:362–S368
22. Jankovic J. Treatment of hyperkinetic movement disorders. *Lancet Neurol* 2009; 8: 844–56
23. Epidemiological Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. A prevalence study of primary dystonia in eight European countries. *J Neurol.* 2000 Oct;247(10):787-92.
24. Epidemiologic Study of Dystonia in Europe (ESDE) Collaborative Group. Sex-related influences on the frequency and age of onset of primary dystonia. *Neurology.* Nov 10 1999;53(8):1871-3.
25. Gordon NS. Focal dystonia, with special reference to writer’s cramp. *Int J Clin Pract,* September 2005; 59, 9:1088–1090

26. Hallett M. Pathophysiology of writers cramp. *Hum Mov Sci* 2006;25:454-463
27. Hallett M. Neurophysiology of dystonia: The role of inhibition. *Neurobiology of Disease*, 2011;42:177-184
28. Taira T, Hori T. Stereotactic ventrooralis thalamotomy for task specific focal hand dystonia (writer's cramp). *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 80: 88-91
29. Fukaya C., Katayama Y., Kano T, et al. Thalamic deep brain stimulation for writer's cramp. *J Neurosurg* 2007;107:977-982
30. Cho C.B. , Park H.K., Lee K.J. Thalamic Deep Brain Stimulation for Writer's Cramp. *J Korean Neurosurg Soc* 2009; 46 : 52-55,
31. Zeuner, K. E., Shill, H. A., Sohn, Y. H., Molloy, F. M., Thornton, B. C., Dambrosia, J. M., et al. (2005). Motor training as treatment in focal hand dystonia. *Movement Disorders*, 20, 335-341.
32. Pesenti, A., Barbieri, S., & Priori, A. (2004). Limb immobilization for occupational dystonia: A possible alternative treatment for selected patients. *Advances in Neurology*, 94, 247-254.
33. Ruohonen J ve Ilmoniemi RJ. Basic Physics and Design of Transcranial Magnetic Stimulation Devices and Coils. In Chokroverty S ve Hallet M. ed. *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*, Philadelphia, Elsevier, 2005 (2.nd edition), pp17-30
34. Di Lazzaro V., Oliviero A. et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol* 2004;115: 255-266
35. Ferbert A, Priori A, Rothwell JC, et al. Interhemispheric inhibition of the human motor cortex. *J. Physiol.* 1992;453:525-546.
36. Civardi C, Cantello R, Asselman P, et al. Transcranial magnetic stimulation can be used to test the connection to primary motor areas from frontal and medial cortex in humans. *Neuroimage* 2001; 14:1444-1453.
37. Mochizuki H, Huang YZ, ve Rothwell JC. Interhemispheric interaction between human dorsal premotor and contralateral primary motor cortex. *J. Physiol.* 2004;561:331-338.
38. Ugawa Y, Uesaka Y, Tetao Y, et al. Magnetic stimulation over the cerebellum in humans. *Ann Neurol* 1995;37:703-713
39. Pinto AD, Chen R. Suppression of the motor cortex by magnetic stimulation of the cerebellum. *Exp Brain Res* 2001;140: 505-510

40. Kaas JH. Plasticity of sensory and motor maps in adult mammals. *Annu Rev Neurosci* 1991; 14:137-167
41. Klintsova AY, Greenough WT. Synaptic plasticity in cortical systems. *Curr Opin Neurobiol* 1999; 9:203-208
42. Jenkins WM, Merzenich MM. Reorganization of neocortical representations after brain injury: a neurophysiological model of bases of recovery from stroke. *Prog Brain Res* 1987; 71:249-266
43. Sanes JN, Donoghue JP. Plasticity and primary motor cortex. *Annu Rev Neurosci* 2000;23:393-415
44. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994;263:1287-1289
45. Pascual-Leone A, Dang N, Cohen LG, et al. Modulation of muscle responses evoked by transcranial magnetic stimulation during the acquisition of new fine motor skills. *J Neurophysiol* 1995;74:1037-1045
46. Rossi S, Pasquetti P, Tecchio F, et al. Corticospinal excitability modulation during mental stimulation of wrist movements in human subjects. *Neurosci Lett* 1998;243:147-151
47. Rossini PM, Rossi S, Pasquetti P, et al. Corticospinal excitability modulation to hand muscles during movement imagery. *Cereb Cortex* 1999;9:161-167
48. Butefisch CM, Davis C, Wise SP, et al. Mechanisms of use-dependent plasticity in the human motor cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:3661-3665.
49. Sawaki L, Boroojerdi B, Kaelin-Lang A, et al. Cholinergic influences on use dependent plasticity. *J Neurophysiol* 2002;87:166-171
50. Donchin O, Sawaki L, Madupu G, et al. Mechanisms influencing acquisition and recall of motor memories. *J Neurophysiol* 2002;88: 2114-2123
51. Liepert J, Tegenthof M, Malin JP. Changes of cortical motor area size during immobilization. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995; 97: 382-386
52. Brasil-Neto JP, Cohen LG, Pascual-Leone A, et al. Rapid reversible modulation of human motor outputs after transient deafferentation of the forearm: a study with transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992;42:1302-1306
53. Levy LM, Ziemann U, Chen R, et al. Rapid modulation of GABA in sensorimotor cortex induced by acute deafferentation. *Ann Neurol* 2002;52:755-761
54. Ziemann U, Hallett M, Cohen LG. Mechanisms of deafferentation-induced plasticity in human motor cortex. *J Neurosci* 1998;18:7000-7007

55. Stefan K, Kunesch E, Cohen LG, et al. Induction of plasticity in the human motor cortex by paired associative stimulation. *Brain* 2000; 123:572-584
56. Ridding MC, Brouwer B, Miles TS, et al. Changes in muscle responses to stimulation of the motor cortex induced by peripheral nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res* 2000;131: 135-143
57. Kaelin-Lang A, Luft AR, Sawaki L, et al. Modulation of human corticomotor excitability by somatosensory input. *J Physiol* 2002; 540.2: 623-633
58. Cohen LG, Celnik P, Pascual-Leone A, et al. Functional relevance of cross-modal plasticity in blind humans. *Nature* 1997; 389: 180-183
59. Lefaucheur JP. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol Clin.* 2009 Feb;39(1):1-14. Epub 2008 Nov 29.
60. Rossi ve ark. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clinical Neurophysiology* 2009;120:2008-2039.
61. Malenka RC, Bear MF (2004) LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron* 44:5–21
62. Thickbroom G. W. Transcranial magnetic stimulation and synaptic plasticity: experimental framework and human models. *Exp Brain Res* 2007; 180:583–593
63. Ziemann U. Improving disability in stroke with RTMS. *Lancet Neurol.* 2005 Aug;4(8):454-5.
64. Khedr EM, Fetoh NA. Short- and long-term effect of rTMS on motor function recovery after ischemic stroke. *Restor Neurol Neurosci.* 2010;28(4):545-59.
65. Naeser MA, Martin PI, Treglia E, Ho M, Kaplan E, Bashir S, Hamilton R, Coslett HB, Pascual-Leone A. Research with rTMS in the treatment of aphasia. *Restor Neurol Neurosci.* 2010;28(4):511-29.
66. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ Jr, Pascual-Leone A, Rotenberg A. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2007 Jun;10(4):521-8. Epub 2007 May 9.
67. Höppner J, Berger C, Walter U, Padberg F, Buchmann J, Herwig U, Domes G. Influence of repetitive transcranial magnetic stimulation on special symptoms in depressed patients. *Restor Neurol Neurosci.* 2010;28(4):577-86.

68. Schönfeldt-Lecuona C, Cárdenas-Morales L, Freudenmann RW, Kammer T, Herwig U. Transcranial magnetic stimulation in depression--lessons from the multicentre trials. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(4):569-76.
69. Elahi B, Elahi B, Chen R. Effect of transcranial magnetic stimulation on Parkinson motor function--systematic review of controlled clinical trials. *Mov Disord*. 2009 Feb 15;24(3):357-63
70. Wu AD, Fregni F, Simon DK, Deblieck C, Pascual-Leone A. Noninvasive brain stimulation for Parkinson's disease and dystonia. *Neurotherapeutics*. 2008 Apr;5(2):345-61.
71. Lefaucheur JP. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): insights into the treatment of Parkinson's disease by cortical stimulation. *Neurophysiol Clin*. 2006 May-Jun;36(3):125-33. Epub 2006 Aug 22.
72. Antal A, Paulus W. Effects of transcranial theta-burst stimulation on acute pain perception. *Restor Neurol Neurosci*. 2010;28(4):477-84.
73. Leung A, Donohue M, Xu R, Lee R, Lefaucheur JP, Khedr EM, Saitoh Y, André-Obadia N, Rollnik J, Wallace M, Chen R. rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J Pain*. 2009 Dec;10(12):1205-16. Epub 2009 May 23.
74. Dodick DW, Schembri CT, Helmuth M, Aurora SK. Transcranial magnetic stimulation for migraine: a safety review. *Headache*. 2010 Jul;50(7):1153-63. Epub 2010 Jun 10. Review.
75. Lipton RB, Pearlman SH. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of migraine. *Neurotherapeutics*. 2010 Apr;7(2):204-12.
76. Guse B, Falkai P, Wobrock T. Cognitive effects of high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a systematic review. *J Neural Transm*. 2010 Jan;117(1):105-22. Epub 2009 Oct 27.
77. Siebner, H.R., et al., Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999; 52: 529–537.
78. Stinear, C.M., Byblow, W.D., 2004c. Impaired modulation of corticospinal excitability following subthreshold rTMS in focal hand dystonia. *Hum. Mov. Sci.* 23, 527–538.
79. Havrankova, P., et al., 2010. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity. *Neuro Endocrinol. Lett.* 31, 73–86.

80. Lefaucheur, J.P., et al., 2004. Low-frequency repetitive TMS of premotor cortex can reduce painful axial spasms in generalized secondary dystonia: a pilot study of three patients. *Neurophysiol. Clin.* 34, 141–145.
81. Ishikawa S, Matsunaga K, Nakanishi R, et al. Effect of theta burst stimulation over the human sensorimotor cortex on motor and somatosensory evoked potentials. *Clin Neurophysiol* 2007; 118: 1033–1043
82. Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, et al. The effect of continuous theta burst stimulation over premotor cortex on circuits in primary motor cortex and spinal cord. *Clin Neurophysiol.* 2009 Apr;120(4):796-801.
83. Huang Y.Z, Rothwell J.C., Lu C.S., et al. Restoration of Motor Inhibition Through an Abnormal Premotor-Motor Connection in Dystonia. *Mov Disord* 2010; vol 25-6: 696-70
84. V. Yayla, A.E. Öge, et al.,. Cortical excitability in Duchenne muscular dystrophy. *Clinical Neurophysiology* 2008;119:459–465
85. Keel JC., Smitha MJ., Wassermann EM. A safety screening questionnaire for transcranial magnetic stimulation, *Clin Neurophysiol.* 2000;112: 720
86. Ananda S. ve Hotson J., Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological applications and safety. *Brain and Cognition* 2002;50:366–386
87. Anderson B, Alexander M et al. Tolerability and Safety of High Daily Doses of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Healthy Young Men. *J ECT.* 2006;22(1):49-53.
88. Masur H et al. Scales and Scores in Neurology, Stuttgart, Georg Thieme Verlag, 2004, pp225-226

ÖZGEÇMİŞ

Ad, Soyad: Nejla Sözer Topçular

Adres: Aşık Veysel Cad. No:51 Küçükçekmece/ İstanbul 34290

Tel : 0 212 579 97 07/ 0 532 709 25 13

E-posta : neclasozer@gmail.com

Doğum tarihi: 25.04.1978

Doğum yeri: İstanbul

Medeni Hali: Evli,bir kız çocuk annesi

Öğrenim: 1996-2002 İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,tıp öğrenimi

2003-2010 İ.Ü. İTF Nöroloji Aabilim Dalı'nda tıpta uzmanlık öğrencisi

İlgi Alanları: Nörofizyoloji ve elektrofizyoloji (Transkranyal manyetik stimülasyon)

Hareket Bozuklukları

Kognitif Nöroloji

Bilimsel Yayın ve Sunumlar: 1.Tumor Like Inflammatory Demyelinating Lesions:

Intermediate Entity Between MS and ADEM? ; Topçular B, Sözer Topçular N, Ayta S ,
Yapıcı Z , Akman Demir G, Eraksoy M (Sözel Bildiri, ECTRIMS-2004)

2.Tumor Benzeri İnflamatuar Demyelinizan Lezyon; Topçular B, Sözer Topçular N,
Akman Demir G, Eraksoy M (Olgu Bildirimi,40. Ulusal Nöroloji Kongresi-2004)

3. Anterior Choroidal Arter İnfarıtları: 6 Olgu Sunumu ; S. Topçular N, Topçular B,
Bebek N, Çoban O, Tuncay R, Bahar S (Poster Sunumu, 41. Ulusal Nöroloji Kongresi-2005)

4. Pineal and cortical melatonin receptors MT1 and MT2 are decreased in Alzheimer's
disease; Brunner P, Sözer-Topçular N, Jockers R, Ravid R, Angeloni D, Fraschini F, Eckert
A, Müller-Spahn F, Savaskan E (European Journal of Histochemistry-2006)

5. Yazıcı Krampında Tekrarlayıcı Manyetik Uyarımın Tedavi Değerinin Belirlenmesi;
S.Topçular N, Matur Z, Öge A.E (Sözel Bildiri, 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG
Kongresi-2011)

Bilimsel Etkinlikler:

- Katılımcı, 17.Nöroloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (İstanbul 2004)
Katılımcı, 18. Nöroloji Mezuniyet Sonrası Eğitim Kursu (İstanbul 2005)
Katılımcı, 1.Ulusal Kognitif Nöroloji Sempozyumu (Antalya 2004)
Katılımcı,2.Ulusal Kognitif Nöroloji Sempozyumu (Marmaris 2005)
Katılımcı,41. Ulusal Nöroloji Kongresi (İstanbul 2005)
Katılımcı,45. Ulusal Nöroloji Kongresi (Antalya 2009)
Katılımcı,46. Ulusal Nöroloji Kongresi (Antalya 2010)
Katılımcı,ENS (2005 Viyana)
Katılımcı,ENS (2006 Lozan)
Katılımcı,ECTRIMS (2004 Viyana)
Katılımcı,ECTRIMS (2006 Madrid)
Katılımcı, 26. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi (Antalya-2010)
Katılımcı, 27. Ulusal Klinik Nörofizyoloji EEG-EMG Kongresi (Dalaman-2011)

Dernek Üyelikleri:

- Üye,Nöroimmunoloji Derneği
Üye, Multipl Skleroz Derneği
Üye, Çocuk Ergen Nörolojisi Derneği
Üye, Türk Nöroloji Derneği
Üye, Avrupa Nöroloji Derneği(European Neurological Society)