

T1383



T.C.  
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
NÖROLOJİ ANABİLİM DALI

+

**MİGRENLİ OLGULARDA GÖZ KIRPMA REFLEKSİ  
VE TRANSKRANİYAL MANYETİK UYARIM İLE  
BEYİN SAPI EKSTİTABİLİTESİNİN İNCELENMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Nuray SOYLU BALTAOĞLU

T1383/1-1

Tez Yöneticisi: Doç. Dr. Sibel ÖZKAYNAK

*"Tezinden Kaynakça Gösterilerek Yararlanılabilir"*

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ KÜTÜPHANESİ

ANTALYA – 2002

# İ Ç İ N D E K İ L E R

	<u>Sayfa</u>
<b>GİRİŞ VE AMAÇ.....</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
Migren tipi baş ağrısı.....	2
Migren baş ağrısının patogenezi.....	8
Migren tedavisi.....	12
Transkranal Manyetik Uyarım.....	16
Göz Kırpma Refleksi.....	26
<b>GEREÇ VE YÖNTEM.....</b>	<b>32</b>
<b>SONUÇLAR.....</b>	<b>34</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>40</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>43</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>44</b>

*Değerli hocam Prof. Dr. Korkut Yalrkaya'nın anısına ithafen,*

## TEŞEKKÜR

*Nöroloji Anabilim Dalında asistanlık eğitimime büyük katkıları olan değerli hocalarım , Prof Dr. Sevin Balkan, Prof. Dr. Yurttaş Oğuz, Doç. Dr. Sibel Özkaynak, Doç. Dr. M. Zülküf Önal, Doç. Dr. Berrin Aktekin, Uz. Dr. Hülya Aydın, Uz. Dr. Babür Dora'ya en içten teşekkürlerimi saygılarımla sunarım*

*Ayrıca tez çalışmalarım süresince yardımlarını esirgemeyen tüm çalışma arkadaşlarıma ve desteğini her zaman yanımda hissettiğim eşim Dr. İsmail Baltaoğlu'na çok teşekkür ederim.*

**Dr.Nuray BALTAOĞLU**  
**Antalya, 2002**

## GİRİŞ VE AMAÇ

Migren, yapısal bir anormallik olmaksızın, baş ağrısı ve kortikal fenomenleri içeren episodik bir bozukluktur. Bu nedenle beyin fonksiyonlarını araştırmaya yönelik çalışmalar migren patofizyolojisini açıklamaya yardımcı olabilir.

Daha önce yapılan çalışmalarda, migrene yatkınlığı sağlayan ana fizyolojik bozukluk olarak merkezi sinir sistemindeki nöronların aşırı uyarılabilirliği olabileceğini destekleyen sonuçlar alınmıştır. Nöronal eksitabilitenin artmasına birçok faktör yol açabilir. Kalsiyum kanallarındaki bir bozukluğun interiktal nöronal eksitabiliteyi açıklayacak potansiyel bir mekanizma olduğu ortaya atılmıştır. Ayrıca migren aurasının spontan yada tetiklenmiş başlangıcının temelinde oksipital korteks nöronlarındaki eksitabilite artışının bulunduğu öne sürülmüştür. Transkranyal manyetik uyarı (TMU), beyin fonksiyonlarının anlaşılmasında noninvazif bir yöntem olarak geliştirilmiştir.

Son yapılan klinik çalışmalar ve deneylerde migren atağında beyin sapındaki fonksiyonel değişikliklerin önemli rolü olduğu ortaya konmuştur. İnsanlarda beyin sapı aktivitesini göstermek için yapılan ilk çalışmada, migren atağı geçiren hastalara PET uygulanmıştır. Dorsal raphe çekirdekleri, periaquaduktal gri madde ve lokus serulus bölgesinde aktivasyon saptanmıştır (36). Trigeminal sistem, migren patogenezinde son dönemde önem kazanmıştır. Santral ve periferel sinir sistemindeki değişiklikler trigeminovasküler sistemi stimüle ederek, ağrı ve sekonder damar değişikliklerine sebep olur (53,34,54). Beyin sapındaki internöronal aktivitenin bozulması ile endojen ağrı kontrol mekanizmaları anormal hale gelir.

Göz kırpma refleksi (GKR), trigeminal sistem, fasial sinir ve lateral medullanın durumunu değerlendirmede objektif bir nörofizyolojik methodur.

Bu çalışmanın amacı ; migren hastalarında TMU ile kortikal eksitabilitenin artıp artmadığının gösterilmesi ve GKR ile migrenlilerdeki beyin sapı fonksiyonlarının bütünlüğünü araştırmaktır.

## GENEL BİLGİLER

### MİGREN TİPİ BAŞ AĞRISI

Migren sık görülen bir hastalıktır. Tüm dünyada erkeklerin yaklaşık % 4-6'sında, kadınların % 13-17'sinde migren vardır. En sık 25-55 yaşları arasında görülür. Ortalama başlangıç yaşı 20'dir. 12 yaşında önce erkeklerde, puberteden sonra kadınlarda daha siktir.

Migren çocukluk ve adölesan çağda başlayan, periyodik genellikle tek taraflı, pulsatil bir hastalıktır. Vakaların %60-80'i familyaldır. Tiraminden zengin bazı yiyecekler, alkol, çikolata, peynir, portakal, domates, yağlı yiyecekler migren ataklarını provake edebilir. Ağrı saatler haftalar sürebilir. Yetmiş iki saatten uzun süren ağır migren ataklarına status migrenosus denir.

Ataklar arasında nörolojik muayene genellikle normaldir. Atak sırasında skalp damarları gergin ve hassastır. Kan basıncı ağrıya sekonder olarak hafifçe yükselmiştir.

Uluslararası Başağrısı Derneği'nin migren sınıflaması aşağıda gösterilmiştir (20)

1. Aurasız migren
2. Auralı migren
  - Tipik auralı migren
  - Uzamış auralı migren
  - Familyal hemiplejik migren
  - Baş ağrısız migren aurası
  - Basiler migren
  - Akut auralı migren
3. Oftalmoplejik migren
4. Retinal migren
5. Migrenle ilişkili çocukluk çağı periyodik sendromları
  - Çocukluk çağı benign paroksizmal vertigosu
  - Çocuklukta görülen alternan hemipleji
6. Migren komplikasyonları
  - Status migrenosus
  - Migrenöz infarkt
7. Sınıflanamayan migren benzeri hastalıklar

*AURASIZ MİGREN.* Epizodik olarak herhangi bir aura semptomu olmaksızın baş ağrısı olan migren tipidir. Bazı hastalarda ataktan 24 saat önce mizaç ve enerji seviyesinde kendini daha iyi hissetme yada yorgunluk, depresyon gibi değişiklikler görülebilir. Aşırı esneme atağın habercisi olabilir. Ataklar geceleri uykudan uyandırabilir yada erken saatlerde başlayabilir. Aurasız migren, auralı migrene göre 5 kat daha fazla görülür. Migrenin en yaygın şeklidir, yaklaşık olarak %80-85 hastada görülür. 4-72 saat sürebilen ağrılı ataklar vardır. Baş ağrısı esnasında bulantı, kusma, fotofobi, sonofobiden en az birini beraberinde içerir. Özellikle bulantı varsa hasta soluk, soğuk ve terlidir. Anoreksi, parfüm ve yiyeceklerin kokusuna intolerans görülebilir. Gastrointestinal semptomlar arasında diyare de görülebilir. Ağrı yanak, burun, kulak yada boyundan başlayabilir. Baş ağrısı genellikle tek taraflı, daha sonra diğer tarafa da yayılabilen, pulsatil, hastanın günlük aktivitelerine engel olan özelliğindedir. Günlük rutin aktivite ile de ağrı artar. Ataklar, genelde 30 dakika ile birkaç saat arasında sürer. Şiddetli epizotlar birkaç gün sürebilir ve kusma ile birlikte ise bitkinlik ve dehidratasyona yol açabilir. Şiddetli ataklardan sonra ertesi gün aşırı yorgunluk ve neşesizlik görülebilir, başta halen ağırlık hissi ve hareketle ağrı duyulabilir. Hastaların çoğunda ayda 1-4 atak görülebilir. Kadınlarda reproduktif devrede menstrasyon siklusu ile ataklar provoke olabilir. Atakları bir haftadan daha kısa intervallerle ortaya çıkan hastalar yaygındır ve çoğunlukla bu durum kronik günlük baş ağrısı paterninin gelişmekte olduğunun bir göstergesidir. Hastalar atak sırasında, sessiz ve karanlık bir odada uzanmayı tercih ederler. Ancak bazı hastalarda juguler ven basıncını artıran bu pozisyonda ağrı daha fazla artabilir. Skalp ve baş damarlarındaki arteriel basıncın azalması ağrıyı azaltabilir. Skalp damarlarının elle kompresyonu geçici bir rahatlama sağlayabilir. Skalp üzerine yapılan sıcak yada soğuk uygulaması ağrıyı azaltabilir.

Tüm migren tiplerinde görme bulanıklığı sık görülen bir semptomdur. Baş dönmesi de oldukça sık görülür ve bazı hastalarda senkopa kadar ilerleyebilir. Nadiren subkonjunktival hemoraji, orbital ekimozlar ve epistaksisin de migrene eşlik ettiği bildirilmiştir. Muhtemelen otonomik sinir sisteminin etkilenmesine bağlı olarak ateş, taşikardi ve paroksizmal atrial taşikardi nadiren de olsa migrenle birlikte ortaya çıkabilmektedir.

*AURALI MİGREN* Hastaların %10'unda görülür. Rekürren periyodik, tek taraflı yada bilateral baş ağrısının yanı sıra visüel, sensorial, motor veya diğer fokal serebral veya beyin sapı semptomlarını içeren aura görülür. Mizaç değişiklikleri ve diğer uyarıcı semptomlar auradan birkaç gün önce ortaya çıkabilir. Baş ağrısı aurasız migrendekine benzer, fakat çoğunlukla unilateraldir. Bulantı, kusma, fotofobi, sonofobi, anoreksi eşlik eden semptomlardır. Aura çoğunlukla baş ağrısından 5-30 dakika önce ortaya çıkar; ağrı sırasında yada ağrı sonrasında da olabilmektedir. Görsel aura semptomları en sık görülen aura şeklidir. Visüel stimuluslar ile kolayca presipite olurlar, parlak gün ışığı, tekrarlayan flaşlar, florasana lamba ve televizyon atakları başlatabilir. Parıldayan skotomlar en yaygın görülen görsel auradır. Genellikle görme alanında titrek parıltılı beyaz yada renkli bir yay şeklinde tek bir ışık bandı yada daha kompleks bir paternde ortaya çıkabilir. Aniden gelişen görme bulanıklığı, beyaz veya nadiren çok renkli ışık çakmaları (fotopsi), zigzag çizgilenmeler (fortifikasyon : teikopsi) şeklinde de olabilir. Bu pozitif skotomlar genişleyen bir görme alanı kaybı ile negatif skotoma dönüşebilir. Pozitif skotomlar gözler kapatıldığında veya karanlıkta da görülebilir. Negatif skotomlar ise karanlıkta kaybolur. Hastalar bu şekillerin başlangıçta görme alanının lateralinde ortaya çıktığını fakat sonra yer değiştirebildiklerini söylerler. Skotomun bir serebral hemisferin kalkarın korteksinden kaynaklandığı bilinmektedir ve bu nedenle temelde homonim bir görme defekti olması gerektiği halde sıklıkla sadece bir gözde olduğu hastalarca tanımlanmaktadır. Parlak ışık halüsinasyonları birkaç dakika süre ile görme alanından geçebilirler, sonrasında bir süre skotom defektleri şeklinde kalabilir. Bu skotomların neden olduğu görme bozukluğu okuma ve araç kullanmayı zorlaştırır. Görme bozukluğu sırasında sıklıkla hafif bir baş ağrısı ve vertigo görme bozukluğuna eşlik eder. Nadiren kompleks aura olarak hastalar daha önce gördüğü bir manzara yada hiç görmediği bir görüntü, geometrik şekiller görebilirler. Bu kompleks tipteki bozukluk posterior temporal lobun disfonksiyonuna bağlı olabilir. Görülen cisimlerin şekil ve formunun algılanmasındaki değişiklikler (metamorfopsi) acayip visüel halüsinasyonlara ve korkuya yol açabilir.

Visüel auranın objektif olarak demonstrasyonu güçtür, subjektif bir semptomdur.

Sensorial aura semptomlarından olan pareteziler ve uyuşukluk, ağız, dil, üst ekstremiteler ve elde ortaya çıkar. Genellikle dermatomal ve hemisensoryel dağılıma uymaz. Pareteziler, birkaç saniyeden 20-30 dakikaya kadar uzayabilir. Sensoryel



semptomlar baş ağrısı olan tarafta görülür Bunun sebebi muhtemelen çarpazlaşmayan otonomik sistemin etkilenmesidir. Paresteziler öncelikle el ve yüzde görülür Bunun nedeni muhtemelen bu yapıların sensoriel korteks ve talamusta temsil edildikleri alanların geniş olmasıdır. Sensorial auranın yayılım hızı, sensoriel nöbet ve sensoriel tutulumlu geçici iskemik ataktan (GİA) ayırımında önemlidir. Paresteziler başlangıç noktasından maksimal düzeyde hissedilinceye kadar 20-30 dakika geçer. Oysa sensoriel nöbet yada GİA'da yayılım daha hızlıdır. Migrenöz sensoriel aura genellikle birkaç dakikada sonlanır. Auradan sonraki birkaç dakikalık latent periyottan sonra baş ağrısı başlar.

Motor aura semptomları arasında genellikle 20-30 dakika süren geçici monoparezi, hemiparezi, afazi görülür. Aura döneminden sonra serbest bir interval ve takiben baş ağrısı gelişir. Genellikle ekstremiteler ve yüzde geçici pareziler görülür. Eğer dominant hemisfer etkilenmişse disfazi yada afazi de görülür. Afazi çoğunlukla hafif derecede ve geçicidir, ekspresif yada reseptif tiptedir. Aleksi ve agrafi de nadiren görülebilir. Bazen hafif konfüzyon ve konsantrasyon güçlüğü olabilir. Nadiren migrenin motor aurası fokal motor bir nöbeti presipite edebilir. Kortikal anormallik nöbet oluşumunu tetikleyebilir.

Vertigo, geçici abdominal semptomlar, mental bozukluklar, de ja vu gibi acayip semptomlar şeklinde auralar da hastaların tam tanımlayamadığı semptomlardır.

Auralı migren genellikle sabah saatlerinde başlar, ancak günün herhangi bir saatinde de başlayabilir.

#### *Auralı migrenin alt tipleri*

#### *Komplike migren (hemiplejik migren)*

Aura semptomlarının bir saat yada nadiren bir hafta sürdüğü migren tipidir. Sporadik ve daha nadir görülen familial formu vardır. Atak genellikle tek taraflı ekstremiteler ve yüzü içeren motor aura ile başlar. Beraberinde çeşitli periyotlarda baş ağrısı vardır. Hemiparezilerin düzelmesi genellikle tamdır. Bazen, BBT (Bilgisayarlı Beyin Tomografisi) yada kranial MR'da (Manyetik Rezonans) infarkt saptanan hastalarda sekel pareziler kalabilir. BOS'da pleositöz saptanabilir. Bu bulgu geçicidir ve infarkta cevap olarak geliştiğine inanılır. Hemiplejik migrenin sporadik formunda, eğer

tekrarlıyorsa farklı bölgeleri tutar. Oysa otozomal dominant olan familyal formu her atakta aynı bölgeleri tutma eğilimindedir.

Hastaların bir kısmında vizüel aura semptomları uzun sürmektedir. Bu hastalarda görme alanı defektleri ve BBT'de oksipital kortekste küçük infarktlar saptanmaktadır.

#### *Baziller migren*

Genellikle çocukluk çağında başlar. Baş ağrısı oksipitalde ve şiddetlidir. 40-45 dakika kadar süren aura sırasında teikopsi, görmenin bulanıklaşması, geçici körlük görülür. Vizüel semptomlar bilateraldir. Dudaklar, eller ve ayaklarda uyuşukluk, karıncalanma görülebilir. Vertigo, tinnitus, diplopi, dizartri olabilir. Özellikle genç hastalarda beyin sapı retiküler sistemin etkilenmesine bağlı olarak şuurda bozulma olabilir.

#### *Migren ekivalanları (Asefalik migren)*

Vizüel, sensoriyal, motor veya psikiyatrik aura semptomlarından sonra baş ağrısının görülmediği migren tipidir. Genellikle özgeçmişlerinde auralı migreni olan hastalarda 40 yaşından sonra görülür. Özgeçmişinde migren öyküsü olmayanlarda geçici serebral yada beyin sapı iskemisinden ayrımı güçtür. Ayırıcı tanı için bazen invazif tetkikler yapılması gerekebilir. Parıldayan skotomlar tipik olarak her iki görme alanından yavaş olarak yayılarak zig-zag görünümü alırlar.

Akut konfüzyonal yada disfrenik migren sıklıkla çocukluk yada adölozan çağda görülür. Yaşlı hastalarda GİA gibi ciddi durumlar ekarte edilmelidir. Migren ekivalanlarında olduğu gibi akut konfüzyonal durum sonrasında baş ağrısı görülmeyebilir. Disfrenik migren olarak isimlendirilen bu durum, genç hastalarda parsiyel yada jeneralize nöbet aktiviteleri yada komaya ilerleyebilir.

### *OFTALMOPEJİK MİGREN*

Migrenin nadir bir tipidir. Genellikle erişkin çağda auralı yada aurasız migreni olan kişilerde görülür. Ataklar tek taraflı, bulantı ve kusmanın eşlik ettiği orbital yada retro-orbital baş ağrısı ile başlar. Ağrı sırasında ipsilateral pitoz meydana gelir ve birkaç saatte III Kranial sinirde tam bir paralizye dönüşür. Nadiren VI. kranial sinir ve V. sinirin oftalmik dalını da aynı zamanda etkilenir. Nörolojik defisit bir saat veya birkaç ay sürebilir. Bu hastalara internal karotid yada posterior kominikan arter anevrizmasından ayırt edebilmek için genellikle angiografiyi de içeren pek çok tetkik yapılır. Yapılan tetkiklerde anormallik saptanmaz. Sık tekrarlayan ataklar dışındaki hastalarda nörolojik defisit kalmaz.

### *RETİNAL MİGREN*

Baş ağrısını takiben monooküler skotom yada körlük ataklarıdır. Nadir görülen bir migren formudur. Vizüel bozukluklar, retinal disfonksiyona bağlı olarak, ışık çakmaları (fotopsi), çeşitli görme defektleri ve tek taraflı geçici görme kayıpları şeklindedir. Fotopsi, teikopsi ve diğer bozukluklar her iki görme alanında simultane olarak görülüyorsa, bunların kaynağı muhtemelen kalkarın korteksidir. Çoğunlukla baş ağrısı olan tarafın karşı tarafında homonim vizüel aura, baş ağrısını takiben meydana gelir.

### *LABORATUAR BULGULARI*

Migrenin klinik tanısı için spesifik bir araştırma yöntemi yoktur. EEG, BBT, MRI anormallikleri atak sırasında görülebilir, fakat spesifik değildir. EEG değişiklikleri ipsilateral hemisferde fokal yavaşlamadan, fokal diken-keskin dalga yada jeneralize diken-dalga boşalmalarına kadar farklı olabilir. Görsel uyarılmış potansiyeller, migrenin tekrarlayan atakları ile bazı hastalarda yavaşlamış olabilir. BBT ve MRI, ipsilateral hemisferde sinyal değişikliklerini ortaya koyar.

## MİGREN PATOGENEZİ

Migren patofizyolojisi hakkındaki tartışmalarda başlıca iki teori üzerinde durulmaktadır. Bunlardan biri vasküler teoridir. Bu teoriye göre migren aurasının semptomları vazokonstriksiyon sonucu gelişen geçici bir iskemiye bağlıdır, rebound dilatasyon sonucu da baş ağrısı ortaya çıkmaktadır (20). Nörojenik teori ise migrenin serebral-nöronal bir hastalık olduğunu ve vasküler değişikliklerin nöronal bir disfonksiyonun yansıması olduğunu savunur (38). Bu teoriye göre damar çapındaki değişiklikler aura ve baş ağrısı oluşması için yeterli değildir. Migren aurasındaki tek bir nörovasküler dağılıma lokalize edilemeyen multipl nörolojik semptomların var olabileceğine dikkat çekilmiştir.

Yapılan klinik ve deneysel çalışmalar, migrende intrakranial ve ekstrakranial damarlarda anormal bir reaktivite olduğunu göstermiştir. Atak sırasında skalp arterlerindeki dilatasyon, skalp kan akımında artma ve pulsasyonlara sebep olur. Radyoaktif Xenon ile yapılan serebral kan akımı çalışmaları, auralı migrenin aura safhasında kortekse doğru olan bölgesel kan akımında önemli azalmalar olduğunu göstermiştir. İlk bakışta aura sırasında serebral vazokonstriksiyon ve eksternal karotid akımında artma oluyor gibi görünmektedir. Bununla beraber vazokonstriksiyon-vazodilatasyon modellerinde bir takım zorluklar mevcuttur. Birincisi fokal hipereminin ardından fokal oligemi fazının olduğunu gösteren deliller vardır. İkinci olarak kortikal kan akımı düşmekteyken baş ağrısı başlayabilir, bu da ağrının tek mekanizmasının vazodilatasyon olduğu teorisinin geçersiz olduğunu göstermiştir. Oligeminin serebral kortekste dakikada 2-3 mm hızla yayılması, farklı vasküler teorileri desteklememiştir. Aura sonrasındaki baş ağrısı sıklıkla uygunsuz tarafta olmaktadır. Diğer bir değişle, ipsilateral baş ağrısını takiben serebral kan akımı değişiklikleri aslında karşı hemisferde olmasına rağmen sağ görme alanı yada somatosensoriel aura görülebilmektedir. Sonuç olarak, migrendeki vasküler yada iskemik hipotezler birbiriyle bağdaşmaz. Hastaların %25'inde prodromal faz vardır. Bu fazda susama, aşırı yeme isteği, esneme, mizaç değişiklikleri görülebilir. Bu da prodromal periyodik santral bozuklukların kaynağının hipotalamus olabileceğini desteklemiştir. Pek çok nöroanatomik, morfometrik, immunositokimyasal ve klinik veri, hipotalamusta santral bir pace-maker olduğu düşünülen suprakiazmatik nükleus hipotezini desteklemiş ve migren ataklarını üreten bölge olabileceği düşünülmüştür (Zurak 1997).

Yayılan depresyon ile ilgili incelemeler, migrende santral yada nöronal teorilerin yeniden ortaya atılmasına sebep olmuştur. Migren aurası sırasında, oligemi fazının tomografik kan akımı teknikleri ile oksipital polden başladığı ve dakikada 3-4 mm. hızla aynı hemisferin ön tarafına doğru yayıldığı gösterilmiştir. Serebral kan akımının azaldığı alan herhangi bir serebral arter alanına uymadığı fakat ön tarafa doğru ilerlerken orta ve posterior serebral arterlerin perfüze ettiği alanlarla kesişebildiği saptanmıştır. Son dönemde aurasız migrenli bir hastada, atak sırasında çekilen pozitron emisyon tomografi (PET), yayılan oligemi fenomenindeki şüpheleri ortadan kaldırmıştır (Woods 1994). Bu çalışma kan akımı değişikliklerinin auralı ve aurasız migrende olabileceğini kanıtlamıştır çünkü, bu hastada sadece geçici ve hafif bir görme bulanıklığı (migrenli hastalarda sık görülür) vardı. Oligemi dalgalarının bu yavaş ilerleyişi iki eski gözlemi akla getirmiştir; 1941'de Lashley, kendi görsel aura deneyimi ile yaptığı çalışmalarda parlayan skotomun, oksipital korteksinden yaklaşık dakikada 3 mm hızla yayılmakta olabileceğini varsaymıştır. 1944'te Leao, epilepsi üzerinde çalışırken, hayvan beyinlerinde kortikal elektriksel depresyon dalgalarının geçişini göstermiştir. Ratların posterior korteksi aktive edildiğinde elektriksel depresyon dalgaları başlamakta ve başlangıç noktasından dakikada 3-4 mm hızla ilerlemektedir.

Lashley ve Leao'nun yayılan depresyon üzerindeki bu gözlemleri, migren aurasının açıklanmasında çeşitli hipotezlere dayanak olmuştur. Esas olarak, nöronal olay kortikal sirkülasyonu metabolik gereksinimlerdeki azalmaya cevap olarak kapatmaktadır (Olesen 1993). Buna rağmen insan korteksindeki yayılan depresyonun nasıl oluştuğu gösterilememiştir, insan korteksinde bu fenomeni açıklayıcı fizyolojik bir substrat olabileceği düşünülmüştür. Migrenli hastaların beyin ve ekstranöral dokularında enerji metabolizmasında bozukluk olduğunun delilleri bulunmuştur. Bahsedilen anormallikler migrenli hastaların trombosit ve kas hücrelerinde mitokondrial respiratuar zincir ve matriks enzim aktivitelerinde identifiye edilmiştir. Beyin enerji metabolizmasındaki bu defektin anormal oksidatif fosforilasyona bağlı olduğu düşünülmüştür (Welch and Ramadan 1995). Bu bulguları destekleyici biçimde interiktal fosfor 31 Manyetik Rezonans Spektroskopi (MRS) çalışmalarında migrenlilerin oksipital loplardaki fosfokreatinin ve fosforilasyon potansiyellerinin azaldığı, adenzindifosfatın ise arttığı gösterilmiştir. Aynı çalışma iktal fazda yapıldığında ise intraselüler pH'da önemli bir değişiklik olmaksızın yüksek enerjili fosfatlarda azalma

saptanmıştır. Bu da enerji yetmezliğinin vazospazmlı iskemiden çok defektif aerobik metabolizma sonucu olduğunu işaret etmiştir.

Ayrıca migrenlilerde özellikle oksipital loplarda olmak üzere sistemik ve beyin magnezyumu düşük düzeylerde saptanmıştır (Gallai 1993, Welch and Ramadan 1995). Magnezyum NMDA reseptörlerinde önemli rol oynar. Mitokondrial oksidatif fosforilasyon anormalliği sonucunda oluşan magnezyum defisiti, iyonik homeostazda kayıp nedeniyle nöronal polarizasyonda instabiliteye sebep olabilir. Bu da nöronal hipereksitabiliteye ve spontan depolarizasyona sebep olan eşik düşüklüğüne yol açar.

Bir yayılan depresyon dalgasının ardından yayılan aktivasyon olması daha akla yatkın gibi görünmektedir. Bu da pozitif vizüel parıltuların, negatif bir vizüel skotomdan sonra oluşmasını desteklemiştir. Bu teori, yayılan depresyonun neden fokal hiperemi ile oluşabileceğini açıklamaktadır. Bu bulgular, kan damarları çapı ve kan akımındaki azalmanın primer nörolojik olaya sekonder olarak oluştuğunu, artan nöronal eksitabilite ve hassas spontan depolarizasyonun olayı tetiklediğini, enerji metabolizmasındaki bozulmaya sekonder gelişen mitokondrial disfonksiyon sebebiyle uzamış hipometabolizma ile sonuçlandığını desteklemiştir. Bu hipotez migrenlilerde hidrojen 1 MRS kullanılarak yapılan oksipital kortekste interiktal laktat düzeylerinin arttığını gösteren bir çalışma ile desteklenmiştir (Watanabe et al 1996).

Son dönemde yapılan bir çalışmada aura sırasında bölgesel serebral kan akımının azalmasına rağmen doku iskemisini hassas olarak gösterebilen diffüzyon ağırlıklı MR'da belirgin değişiklik görülmemesi migren aurasının primer olarak nöronal bir olay olduğu teorisini daha fazla güçlendirmiştir (Cutrer et al 1998).

Geniş serebral kan damarları, pial damarlar, duramater ve geniş venöz sinusleri içeren ağrıya duyarlı intrakranial yapılar trigeminal sinirin oftalmik dalından çıkan miyelinsiz pleksus ile innerve edilir. Trigeminoasküler sistem aktive olur ve impulslar kaudal trigeminal nükleusunun I. ve II. Laminası ile SSS'ne doğru iletilir. Kaudal trigeminal nükleus nöronlarındaki aktivasyonun artması, bir erken gen olan c-fos aktivitesindeki artmayı yansıtır. Sinir impulsları kortekse doğru talamik nakledici merkezler yoluyla ilerlerler.

Santral transmisyona ek olarak perivasküler trigeminal akson sinir terminallerinden antidromik olarak nöropeptit transmitterler salınır. Substans P, Calsitonin gen ilişkili polipeptid ve nörokinin A'yı içeren bu nöropeptidler nörojenik

inflamasyona aracılık ederek ağrı impulslarının santral transmisyonu ile sonuçlanan nosiseptif afferentleri aktive edebilir. Nörojenik inflamasyon, vazodilatasyon, mikrovili ve vakuol formasyonu ile vasküler endotelial aktivasyon, dural damarlardan dokulara plazma proteinlerinin sızmasının artması, trombosit agregasyonunun artması, mast hücre degradasyonu ve lokal selüler immun cevabın aktivasyonunu içerir. Migren ağrısının oluşumunda nörojenik inflamasyonun önemi, migren atağında nörojenik inflamasyonu bloke eden ilaçların başarı ile kullanımı ile daha belirgin hale gelmiştir. Nörojenik plazma ekstrasvazasyonu ergot alkaloidleri, indometazin, ASA, valproik asid ve selektif serotonin reseptör agonistleri ile inhibe edilebilir.

#### *Trombositler ve serotonin*

Migrenli hastalardan elde edilen trombositler, çeşitli vazoaktif aminlerin (serotonin, adenzindifosfat, katekolamin ve tiramin) açığa çıkması ile normallere göre daha çabuk agrege olurlar. Ayrıca trombositlerdeki serotoninin migren atağı başlangıcında önemli ölçüde arttığı, idrarda 5-hidroksiindolasetikasidin arttığı, serotonin üretiminin azaldığı bilinmektedir. Migrenli hastaların trombositleri atak aralarında bile normallere göre daha az monoamin oksidaz içermektedir ve atak sırasında daha da azalmaktadır.

Buna rağmen trombositler migren patogenezindeki biyokimyasal değişikliklerde direk rol oynamaz (Bellerocche et al 1993). (16) Serotoninin migren patogenezindeki rolü henüz tam bilinmemekle birlikte büyük damarlarda konstrüksiyon, arteriol ve kapillerlerde dilatasyon yapar. Daha da önemlisi bir nörotransmitterdir. Serotonin içeren nöronlar özellikle beyin sapındaki raphe nükleusunda bulunur ve diğer nöronal merkezler ve mikrodamarlara geniş projeksiyonlar halinde dağılırlar. Migrende beyin sapının önemi halen anlaşılamamıştır. Spesifik antimigren ilaçların bağlandığı bölgelerin beyin sapında bulunması ve migren atağı sırasında ve sonrasında beyin sapındaki aktivasyonun pozitron emisyon tomografi ile gösterilmesi dikkat çekicidir (Weiller et al 1995). Ayrıca rekürren migren baş ağrıları, migreni olmayan bir kişide endojenik nosiseptif sistemin parçası olan dorsal raphe ve periakvaduktal gri maddenin steriotaksik lezyonu ile presipite edilebilir. Son dönemde visuel stimulus ile provake olan ataklar sırasında nükleus ruber, substansia nigra ve oksipital kortekste fonksiyonel MRI'da stimultanöz aktivasyon olduğu saptanmıştır.

## MİGREN TEDAVİSİ

Nörolojik muayene ve uygun araştırmalardan sonra hastaya baş ağrısının benign natürde olduğu açıklanarak rahatlaması sağlanmalıdır. Ayrıca tetikleyici faktörlerin ortadan kaldırılması da migren sağaltımında önemlidir. Aşırı kahve tüketiminin azaltılması, sigara ve alkolün kesilmesi, stresten uzak durulması yararlıdır. Reserpin, İndometazin, Nifedipin, Teofilin, Kafein, vazodilatörler, östrojen preparatları ve oral kontraseptifler gibi baş ağrısı yapabilecek ilaçlar mümkünse kesilmelidir. Bazen ekzersiz programları, diyete dikkat edilmesi ve uyku düzeninin sağlanması bile migren baş ağrılarını ortadan kaldırabilir. Nitrit (sosisli sandviç, konserve) ve monosodyum glutamat içeren (konserve, çin yemekleri) yiyecekler diyetten çıkarılmalıdır. Eski peynir, fermente yiyecekler, kırmızı şarap, çikolata, tavuk ciğeri, domuz eti gibi pek çok yiyecek baş ağrısını presipite edebilir. Bu yiyecekler genellikle tiramin, feniletilamin, oktapamin içerirler. Ayrıca bazı migren hastalarında parfüm, şampuan, sabun, losyon gibi güçlü bazı kokularla migren atağı başlayabilir.

Aşırı strese maruz kalan hastalarda minör trankilizan yada sedatifler yararlı olabilir. Uzun dönem stres tedavisinde psikolog aracılığı ile profesyonel yardım alınması gerekebilir. Biofeed-back, gevşeme teknikleri ve hipnoz gibi yöntemler kullanılabilir.

### SEMPTOMATİK TEDAVİ

**Analjezikler:** Pek çok hastada Aspirin, Asetaminofen, Naproksen, İbuprofen yada kafeinle kombine edilmiş analjezikler gibi basit oral analjezikler etkili tedavi yöntemleridir. Kafein emilimin kolaylaşmasını, vazokonstrüksiyonun artmasını ve beyin sapındaki serotonerjik nöronların ateşlenmesinin engellenmesini sağlar. Ayrıca analjeziklere ek olarak verilecek olan Metoklopromid bulantıyı engelleyerek tedaviye yardımcı olur. Karanlık sessiz bir odada dinlenmek veya uyumak ağrının geçmesini sağlayabilir.

**Ergo alkaloidleri:** Ergotamin tartarat ve dihidroergotamin en sık kullanılanlardır. Doza bağımlı olarak hem vazokonstrüksiyon hem de vazodilatasyon yaparlar ve hedef damarlarda tonüsü azaltırlar. Eksternal katotid damarlar, ergot alkaloidleri ile vazokonstrüksiyona uğrarken, internal karotid damarlara etkileri yoktur. Etkilerini 5-HT reseptörlerine agonizm yoluyla gösterirler. Primer etki mekanizmalarının, trigeminal



vasküler sistemde nörojenik inflamasyonu engelleme olduğu ve muhtemelen santral nörotransmitter etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Atağın erken dönemlerinde 2 mg ergotamin tartrat oral yada rektal yolla verilir, bu doz bir saat içinde tekrarlanabilir. Ergotamin bir migren atağında 6 mg, haftada 10-12 mg'dan fazla verilmemelidir. Eğer bulantı varsa beraberinde verilen 10 mg metoklopromid gastrik boşalmaya engel olarak Ergotaminin emilimine yardımcı olur ve kusmayı önlenir. Kusma için ayrıca Klorpromazin 25-100mg ve Proklorperazin 25 mg kullanılabilir. Ergotamin sık kullanıldığında, birkaç saat içinde rölatif bir vazodilatasyon ve giderek yoğunlaşan kronik bir baş ağrısı kalıbı ortaya çıkmasına ve ergot bağımlılığına yol açabilir Ergotamin 60 yaş üzerinde, hipertansiyon ve periferel vasküler hastalığı olanlarda, gebelerde, ileri böbrek ve karaciğer hastalığı olanlarda kullanılmamalıdır Dihidroergotamin, atağın herhangi bir döneminde kullanılabilir Ergotamin tartratın aksine seçici venokonstrüktif özelliği vardır ve arteriel vazokonstrüksiyon etkisi zayıftır. Bu yüzden yaygın vazokonstrüksiyon tehlikesi düşüktür, rebound baş ağrısı yapmaz

Selektif 5-HT agonistleri (Triptanlar): Sumatriptan, Naratriptan, Zolmitriptan, Rizatriptan bunlardandır. Kranial damarlarda konstrüksiyonla ilgili 5-HT 1B reseptörlerine ve perivasküler trigeminal afferentlerden nöropeptidlerin salınımını inhibe eden 5-HT 1D reseptörlerine güçlü agonist etkilidir. Sumatriptan, SSS'ne geçmez, etkisini periferde gösterir Oral, intranasal ve subkutan enjeksiyon şeklinde uygulanabilir Sumatriptanın yan etkisi enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, geçici şişlik-kızarıklıkır. Nadiren boyun yada göğüste ağırlık yada basınç hissi görülebilir Ayrıca koroner arter çaplarında minör bir daralma yapabileceği için koroner yetersizlikte verilmemelidir. Tedavi edilmemiş hipertansiyonda, periferel vasküler hastalık, gebelik ve laktasyonda kullanılmamalıdır Oral sumatriptan 25-100 mg dozda (24 saatte en fazla 300mg) uygulanabilir. Etkisi hızlı başlar, kusmaya yol açmaz, hastaların 2/3'ünde iki saat içinde ağrıyı keser Sistemik yan etkileri flashing, kulak çınlaması ve göğüste ağırlık hissidir Sumatriptandan sonra geliştirilen üç ajan farklı olarak SSS'ne iyi penetre olurlar, baş ağrısı ve buna bağlı semptomları kısa sürede giderirler

Kortikosteroidler : Çok şiddetli olan, antimigrenöz ilaçlara cevap vermeyen olgularda ve status migrenosusta kullanılmalıdır Dekametazon ve Prednizolon

başlıcalarıdır. Başlangıçta 6 saatte bir 20 mg olmak üzere 2-3 günde kesilecek şekilde giderek azalan dozlarda uygulanabilir.

### *PROFİLAKTİK TEDAVİ*

Migren atakları ayda birkaç kez oluyorsa profilaktik tedavi gereklidir. Öncelikle yine nöbetleri başlatan faktörler ortadan kaldırılmalıdır.

**Beta blokerler :** Sempatik aktivite artışına engel olarak kriz sıklığını azaltırlar. Ayrıca intrakranial vazokonstriksiyon ve kısmen de ekstrakranial damarlarda vazodilatasyon olmasını engelleyerek etkili olurlar. Propranolol günde 80-240 mg 2-3 ay süre ile verilebilir. Yan etki olarak ; letarji, depresyon, bradikardi, impotans, uykusuzluk, saç dökülmesi görülebilir. Astım öyküsü olan ve insülin yada hipoglisemik ajanlar kullanan kişilerde kullanılmamalıdır. Ayrıca Timolol, Nadolol, Atenolol, Metoprolol da benzer etkiler gösterir.

**Kalsiyum kanal blokerleri:** Düz kas kontraksiyonuna engel olarak arteriel spazmları önlerler ve vazodilatasyon yaparlar. Ayrıca trombosit agregasyonunu engellerler, serotoninin salınım ve geri alınımını değiştirirler. Nifedipin, Verapamil, Diltiazem, Nimodipin ve Flunarizin'in çeşitli çalışmalarda yararlı etkileri gözlenmiştir.

**Serotonin antagonistleri:** Serotonin reseptörlerini bloke ederek etkilerini gösterirler. Metiserjid, Siproheptadin, Pizotifen, Mianserin sık kullanılanlardır. Metiserjid, etkili olmasına rağmen retroperitoneal, pulmoner, kalp kapağı fibrozisi gibi ciddi komplikasyonları olması nedeniyle kullanımdan kaldırılmıştır. Siproheptadin, özellikle çocukluk çağında görülen migrende oldukça etkili olan periferik bir serotonin antagonistidir. Ayrıca zayıf bradikinin etkisi gösterir ve trombosit agregasyonunu önler. Yan etki olarak sıklıkla baş dönmesi ve kilo alımı yapabilir. Pizotifen, antiserotonerjik, antihistaminik ve kalsiyum kanal blokeri olarak etkilidir. Mianserin ise antiserotonerjik etkisinin yanı sıra antidepresan etkilidir.

**Trisiklik antidepresanlar:** Migrendeki etki mekanizmaları tam bilinmemekle birlikte katekolamin terminallerinde noradrenalin geri alınımını bloke ederler ve serotonin geri alınımının inhibisyonu ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Amitriptilin, Nortriptilin, İmipramin, Desimipramin sık kullanılanlardır. Sabah sersemliği, ağız kuruluğu, impotans, konstipasyon, kilo alımı sık görülen yan etkilerindedir. Zamanla antikolinerjik etkileri azalır. Üç hafta içinde etkili kan düzeyine gelirler.

Monoamin oksidaz inhibitörleri: Fenelzin, serotonin yıkımını engelleyerek kranial damarlarda konstrüktör etkisinin sürmesini sağlayarak migren profilaksisinde kullanılır. Ancak diyetle bir takım kısıtlamalar yapılmazsa hipertansif krize yol açabilir. Örneğin eski peynir, kırmızı şarap, bira, krema, fermente gıdalar, yoğurt gibi amin içeren yiyecekler beraberinde yenmemelidir. Ayrıca tehlikeli ilaç etkileşimleri olabileceğinden sempatomimetik ajanlar, L-dopa, santral antikolinerjikler, trisiklik antidepresanlar ve narkotik analjeziklerle birlikte verilmemelidir. Ayrıca diğer antidepresanlardan serotonin geri alım inhibitörleri de migren profilaksisinde etkili bulunmuştur.

Antikonvulsanlar: Valproat başta olmak üzere Fenitoin, Karbamazepin kullanılabilir. Valproatın yapılan kontrollü çalışmalarda migren profilaksisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Kan tablosu ve karaciğer fonksiyon testleri yakından izlenmelidir.

Oral magnezyum suplementasyonu çift-kör randomize çalışmalarda migrende etkili olduğu gösterilmiştir. Yan etki olarak, diyare ve gastrik irritasyon yapabilir.

## TRANSKRANİAL MANYETİK UYARIM

Bilinci açık olan bir insanda kafa derisi üzerinden motor korteksin noninvazif olarak uyarılması ile motor yolların fizyolojik bütünlüğünü değerlendirmek son yıllara kadar mümkün olmamıştır. Transkranial Manyetik Uyarım (TMU) cihazlarının geliştirilmesi ile günümüzde diğer uyarılmış potansiyeller gibi rahatlıkla kullanılmaya başlanmıştır (8,10).

Penfield ve arkadaşlarının dominant hemisferin saptanması ve epileptik korteks fonksiyonlarının ayırt edilmesi için serebral korteksi stimule etmesi nörolojik bilimlerin gelişiminde önemli rol oynamıştır. Penfield ve Jasper, kortikal fonksiyonların sistematik olarak değerlendirilmesi için insanlarda ilk kortikal uyarımı beyin ameliyatları sırasında 1954'te gerçekleştirmişlerdir (44). Aynı yıl Gualtierotti ve Paterson, kafa derisinden motor korteksi 20-150 Hz frekansında 20-70 miliamperlik akımlarla uyararak karşı taraf ekstremitelerde motor hareket oluşturabilmişlerdir (25). Halen bu yöntem modifiye edilmiş olarak epilepsi cerrahisinde fokal odak tayininde kullanılmaktadır.

1980 yılında Merton ve Morton yüksek voltajlı ve düşük impedanslı elektrikli uyarıcıyı geliştirmişlerdir. Bu cihazla bilinci açık olan hastalarda kafa derisi üzerinden kortikal motor nöronları uyarmayı başarmışlardır. Bu yöntemle 2000 voltluk bir uyarı 10 ms'den kısa bir sürede uygulanınca parmaklarda ve ayaklarda kasılma oluşturulmuştur. Fakat bu yöntem hastada ağrı uyandırmıştır (32). 1985'te Barker ve arkadaşları bilinci açık olan hastalarda kafa derisi üzerinden motor korteksi ağrısız olarak uyararak, iletken dokularda yeterli akım oluşturan, manyetik uyarı yapan cihazı geliştirmişlerdir (8). Manyetik uyarı bugün rutin olarak en çok santral ve daha sonra periferik iletim zamanını ölçmek amacıyla, noninvazif bir tanı yöntemi olarak kullanılmaktadır (13).

### *Manyetik uyarımın temel prensipleri*

1790'da Galvani ve Volta'dan beri nöromusküler dokunun elektrikle uyarılabildiği bilinmektedir. Transkortikal uyarımın esas çıkış noktası aynı şekilde dokunun elektrikle uyarılabilmesidir. 1831 yılında Michael Faraday ilk kez bir elektrik devresinden geçen elektrik akımının değişen bir manyetik alana neden olduğunu keşfetmiştir. Bu keşfi takiben elektromanyetik indüksiyon ve transformatörler geliştirilmiştir. Tıpta manyetik kuvvetin kullanımı ilk kez 1896'da D'Arsonval

tarafından gerçekleştirilmiştir. Daha sonra 1910'da Thompson, 1965'te Bickford ve Fremming manyetik uyarı yöntemini geliştirmişlerdir (45,18).

İlk kez 1982'de Polson ve arkadaşları transkortikal uygulamayı yapmıştır (9). Barker ve arkadaşları ise ilk klinik uygulamayı 1985'te gerçekleştirmiştir (8).

Günümüzde manyetik uyarım amacıyla geliştirilen cihaz basit olarak yüksek sığalı kapasitanstan boşalan kısa süreli elektrik akımının dairesel bir akı sarmalından manyetik alan oluşturması ile çalışmaktadır (33). Manyetik uyarı yapan cihazda uyarıcı sarmaldan kısa süreli güçlü akımın boşalmasını sağlayan yüksek voltaj kapasitörü vardır. Akım maksimum 5000 A kadardır ve 150µs'de 2 teslalık bir alan iletkenliği olan bir halka tarafından oluşturulur (37). Oluşan manyetik uyarı kemik ve yağ dokusunu herhangi bir değişikliğe uğramadan geçer.

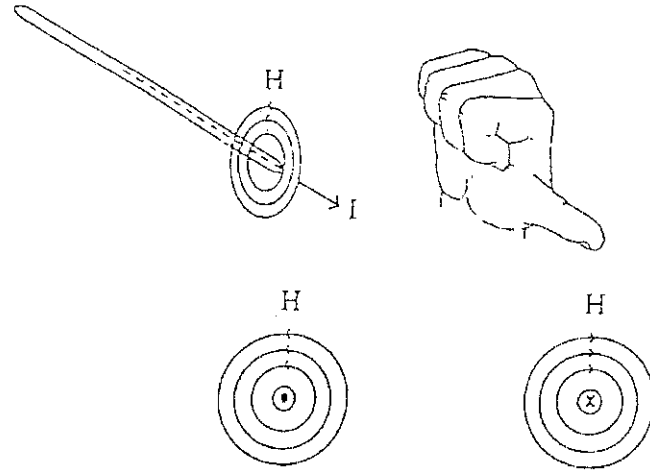
Elektromanyetik yasalara göre zaman değişkenli manyetik alan, uygulandığı bölgede elektriksel bir alan oluşturmaktadır. Sabit bir manyetik alanın  $r$  yarıçaplı bir sarmalda oluşturulması ile meydana gelen elektriksel alan formüle edilecek olursa;  $E=(dB/dt) \times (r/2)$  şeklinde ifade edilir. Burada  $(dB/dt)$ , manyetik alanın değişim hızıdır. Eğer bu sarmal sonsuz bir boşluktaki iletken ortam ise akım yoğunluğu  $J$  oluşur:  $J=\pi E=[\pi(dB/dt) \times (r/2)]$ .

Nöronal dokunun uyarılma mekanizması manyetik ve elektrik uyarımda aynıdır. Elektrik akımı sinir membranını ve aksonu geçer, depolarizasyona neden olur. Normal sinir iletiminde olduğu gibi aksiyon potansiyelleri ilerler. Manyetik uyarı yapılan yer, istenilen sonuca ulaşmak için önemlidir. Manyetik alan elektrik geçen sarmalın merkezinde tam sıfırdır ve doğrudan sarmalın altında maksimum olarak oluşmaktadır (Şekil 2). Böylece maksimum elektrik akımı manyetik uyarı sarmalının kenarında meydana gelmektedir (Şekil 4). Bu durumda merkez dikkate alınmamalıdır (33). Ayrıca manyetik uyarımla oluşan elektrik akımı geniş ve derindir, doğrudan elektrik akımına göre belirlenmiştir. Manyetik uyarı, elektrik uyarımın neden olduğu uyarımın aynısını daha lateralden yapar, bunun sebebi falks serebridir. Bu nedenle sarmalın neden olduğu uyarımın merkezi bilinmelidir (Şekil 3). Pratik uygulamada uyarılmak istenen nöronal doku halkanın kenarına yakın olmalıdır. Bu lokalizasyonu daha iyi yapabilmek için farklı uyarıcı uçlar geliştirilmiştir. Manyetik uyarı ile elde edilen elektrik akımlarının dokudaki yönü sağ el kuralı kullanılarak tespit edilir. Sağ elin baş parmağı elektrik

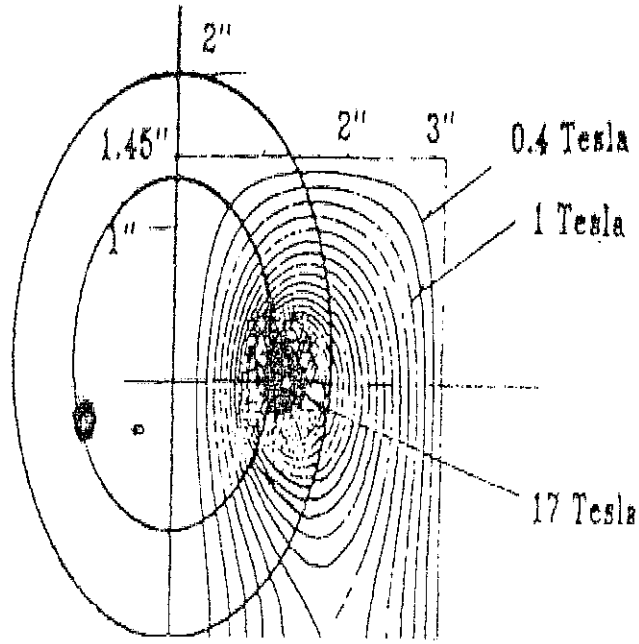
akımının yönünü gösteriyorsa, diğer parmakların doğal kavsinin gösterdiği yön manyetik alanın yönüdür. Manyetik alanın yönü elektrik akımına diktir (Şekil 1).

Kafa derisi üzerinden yapılan uyarı ile hangi nöronal yapıların uyarıldığı bilinmemektedir. Küçük el kaslarından elde edilen motor ünit kayıtları, presinaptik terminallerin manyetik uyarı ile uyarılmasıyla hücre gövdelerinin, aksonların veya her ikisinin güçlü bir uyarıya maruz kalmasını sağlaması sonucudur (48).

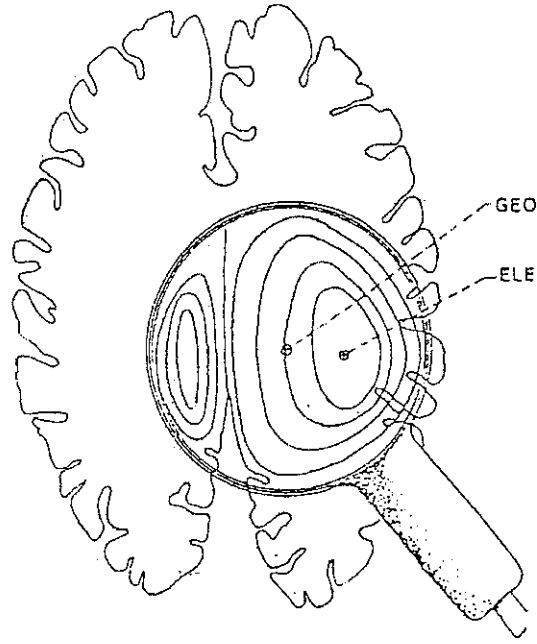
Servikal bölge üzerinde akı sarmalı, motor sinir çıkışına mümkün olduğu kadar yakın yerleştirilmelidir. Dairesel akı makarasının verteksten yaptığı uyarıyla, el bölgesinin piramidal traktus aksonları kortiko-kortikal bağlantılar üzerinden transsinaptik olarak uyarılmaktadır. Spinal kord, manyetik uyarı ile doğrudan uyarılmaz.



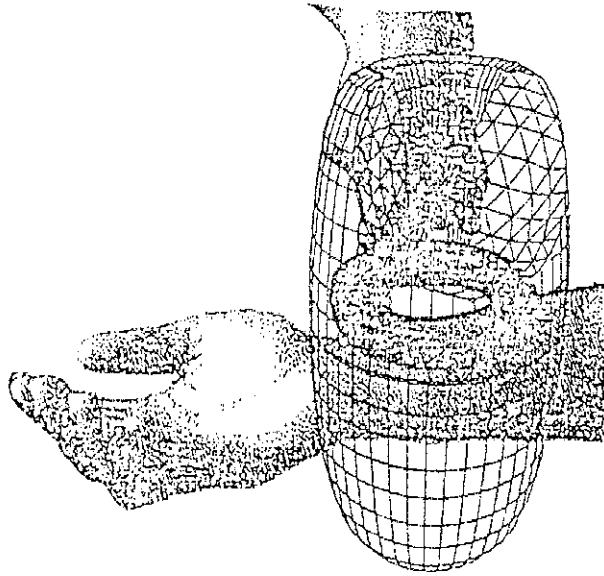
Şekil 1: I akımına göre manyetik alanın sağ elle gösterimi ve yönü. Telden uzaklaştıkça manyetik alanın yoğunluğu azalmaktadır.  $\cdot$  = sayfa düzleminde dik olarak çıkan akımın yönü,  $\otimes$  = sayfa düzleminde dik olarak giren akımın yönü. Her birinde H manyetik alanın yönünü göstermektedir.



Şekil 2: Manyetik akımın bilgisayarda oluşturulmuş yoğunluk dağılımı. Manyetik alan en fazla halkanın altındadır ve halkadan uzaklaştıkça azalmaktadır.



Şekil 3: Beynin eşit olmayan iletkenliğinden kaynaklanan geometrik ve elektriksel merkezleri. MU'nun korteks üzerindeki uyarım bölgesi.



Şekil 4: Manyetik alanın üç boyutlu projeksiyonunda halkanın merkezinde uyarımın olmadığı görülmektedir



### *Manyetik uyarının fizyolojisi.*

Deney hayvanlarında motor kortekse kısa bir elektrik akımı verilince bulber ve spinal piramidal traktus boyunca inen pozitif dalgalar oluşur. Bu durumda iki tip dalga görülür: D (doğrudan) ve I (dolaylı) dalgalarıdır (şekil 7) D dalgasının latansı uygulanan sinapsta çok kısadır, bu da iletimin hızlı iletken olan piramidal traktus aksonlarında olduğunu gösterir ve aynı zamanda bu dalga korteks çıkarıldıktan sonra subkortikal beyaz cevherin uyarılması ile elde edilmektedir. Ayrıca I dalgası D dalgasına göre daha uzun latanslıdır. Bu da birden fazla uyarılmış sinaps varlığını gösterir. I dalgasının oluşması için daha yüksek şiddette uyarı ve gri madde gereklidir, çünkü I dalgası muhtemelen aynı kortikal piramidal nöronların, intrakortikal nöronal yapılar içinde uyarılması ile oluşmaktadır. Bununla birlikte D ve I dalgaları arasında minimal bir dispersiyon vardır, bu da her iki dalganın aynı hızlı iletken yolları kullandığını göstermektedir (26).

### *Manyetik uyarının güvenliği*

TMU'nun bugüne kadar bildirilmiş önemli bir riski yoktur (30) TMU uygulaması ile klinik olarak epileptik nöbetler ve kindling fenomeni indüklenebilir. Kindling hayvanlarda yüksek frekanslı uygulamalarda gözlenmiştir (26). TMU epileptik hastalarda nöbete neden olmamıştır, ancak bir çalışmada ilaç kullanmayan fokal epilepsili hastalarda ameliyat öncesi fokus uyarılması ile de ameliyat yeri tespitini destekleyecek nöbetler oluşmuştur (19). Matsuyima ve arkadaşları sarmal akı makarası ile 2.8 tesla şiddetinde 100'den fazla TMU'yı sıçanlara vermişler ve gri maddede mikrovasküler değişikliklere neden olduğunu göstermişlerdir. Ancak düşük şiddette bu etki gözlenmemiştir (54).

Teknik olarak TMU ile dokuda oluşan termal enerji çok azdır ve 2.2 teslalık uygulama ile 2 mW ısı oluşur, bu da normal yetişkin beyin bazal metabolizmasının ürettiğinin %0.1'i kadardır. Ayrıca yapılan hayvan deneylerinde uygulamanın tersine daha yüksek manyetik uyarı verilmiş, buna rağmen kardiyak ventriküler fibrilasyon oluşmamıştır (48). Elektrokonvulsif tedavide verilen uyarıdan 1000 kez ve enerji olarak 100000 kez daha küçüktür. MU ile oluşan akım, cihaza giren akımın 1/100000 kadardır. Tüm bu veriler dikkate alındığında TMU çalışmaları klinik nörofizyolojide oldukça yararlı ve güvenli çalışmalar olmuştur. ABD'de TMU kullanımını oldukça

güvenilir bir yöntem olarak FDA tarafından onaylanmıştır. Ancak bazı şartların yerine getirilmesi gerekmektedir (33,31).

Pace-maker gibi elektronik implantları olan hastalarda kullanılamaz. Ayrıca kullanıcıda da bu tip implantlar olamamalıdır.

Saat, bilgisayar disketleri ve manyetik kartları aletin yakınlarında bulundurmamak gerekir. Ayrıca ortamda metaller, bozuk para, anahtar ve küçük metal eşya bulundurulmamalıdır.

Bazı MU cihazları anestezi gazlarının bulunduğu ortamlarda kullanılamazlar.

#### *Nörofizyolojik ve klinik TMU çalışmaları*

Klinikte TMU'nin kullanımı bir çok nörolojik hastalık için söz konusudur. Rutin olarak dünyada ve Türkiye'de birçok klinikte tanı, tedavinin takibi ve bilimsel araştırma amacıyla kullanılmaktadır. Santral iletim zamanının noninvasif olarak ölçülmesi TMU'nin en önemli avantajıdır. Aynı zamanda farklı klinik durumlarda farklı bakış açılarının oluşmasını da sağlamıştır. Klinik olarak, Multibl skleroz, serebrovasküler hastalıklar, parkinsonizm, amyotrofik lateral skleroz, servikal spondilolitik myelopati, herediter spastik parapleji, HTLV-1 myelopati, lumbal radikülopati ve pleksopati, periferik nöropati, fokal nöropati, epilepsi cerrahisi, Kallman sendromu, myoklonik epilepsi, koma, beyin ölümü, Huntington hastalığı, klasik migren, fonksiyonel kuvvetsizlik, sfinkter problemi, dejeneratif serebellar ataksik bozukluklar ve myastenia graviste kullanılmaktadır (26,30,31,52).

Kortikal haritalama amacıyla yapılan önemli birkaç çalışmada sekiz şekilde akı makarası kullanılarak kortikospinal yollar incelenmiştir. Sarmal oldukça geniş bölgeyi aktive ettiği halde proksimalden distale kol kaslarında uygun somatotropik harita çıkarılmıştır (57,22). İkili TMU ile yapılan çalışmalarda spinal kordun eksitabilitesi test edilmektedir. Birinci ve ikinci uyarının şiddeti ve uyarılar arası süre ile ilgili çalışmalarda, birinci uyarının neden olduğu inhibisyon ile ikinci uyarının neden olduğu cevap kolaylaştırılmaktadır (46).

TMU ile EMG'de kayıt edilebilen motor yanıtlar elde edilmektedir. Day ve arkadaşları motor korteksin TMU ile uyarılması ile istemli bilek hareketlerinin başlamasını geciktirmişlerdir. Bu motor yanıtın oluşumunu, serebral uyarılabilirliğin uzamış supresyonu izlemekte, istemli kasılma da gecikmektedir (41). Aynı

araştırmacılar verteksten verilen TMU'un göz hareketleri ile gerçekleşen reaksiyon zamanını da geciktirdiğini göstermişlerdir. TMU ile verilen bir uyarıya karşı oluşturulan göz hareketi (sakkadik) cevabında reaksiyon zamanı da yavaşlamaktadır (43). Şiddetli TMU ile istemli kası gecikmekteyse de, diğer yandan eşik altı bir uyarı farklı olarak istemli kasılmayı kolaylaştırmaktadır. Böylece reaksiyon zamanını kısaltmaktadır (3). Ayrıca istemli kasılmayı hızlandırması dışında işitsel, görsel veya somatosensoriyel uyarılara cevap latansını da kısaltmaktadır.

Motor korteksin dışında kalan bölgelerin TMU ile uyarılması ile kasılma oluşmayacağı gibi görsel, işitsel ve somatosensoriyel uyarılarla da kasılma oluşmamıştır (4). Bu çalışmalar göre TMU'un motor sisteme ve bilginin işlenip yanıt dönüşmesi üzerine olan etkileri çelişkilidir. Yapılan bir çalışmada 10 saniye süresince 30 Hz frekanslı TMU, dominant hemisferde temporal bölgeden uyarılınca konuşma ve sayma bozukluğuna neden olmaktadır. Bu bulgu epilepsi cerrahisinde ümit verici bir yöntem olarak önerildi, fakat bu durum herkeste oluşmadığından önemini kaybetmiştir.

TMU ile spinal kordun uyarılabilirliği artırılarak fleksör refleksler kolaylaştırılmıştır. TMU'un serebellum üzerinden uyarılması ile serebellokortikal yoldaki kortikospinal uyarılabilirlik azalmaktadır. Serebellar uyarımla kontrateral frontal korteks üzerinde yüzeysel pozitif bir potansiyel elde edilmiş ve bu motor bölgelere doğru olan girdilerin bir sonucu olarak gelişmiştir (21).

Geçici görsel uyarının algılanması, uyarıdan 100ms sonra görme korteksi üzerine yapılan TMU ile baskılanmaktadır (51). Görsel bilginin işlenmesi sırasında primer görme korteksinin aktivitesi bozulmaktadır. Benzer şekilde sensorimotor korteks üzerine yapılan TMU, parmak sinirlerinin elektriksel uyarımı ile elde edilen kutanöz algıyı baskılamıştır. Seyal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TMU santral bölgeden yapılır ve kutanöz uyarı ile aynı zamanda verilirse supresyonun maksimum olduğu gösterilmiştir (50,42).

Diğer yandan TMU, görsel uyarının işlenmesinde olduğu gibi somatosensoriel bilginin kortikal düzeyde işlenmesini de bozar (29). Subkortikal ve N20 cevapları etkilenmez, P30-N45 cevaplarının genliği artar ve geç komponentleri baskılanır. P30-N45 genliğinin artması, manyetik şokun neden olduğu kortikal nöronların senkronizasyonuna, geç etkilerin ise deneğin algılamasının bozulmasına bağlı olduğu şeklinde yorumlanmıştır. İşaret parmağının uyarılması ile oluşan

somatosensoriel uyarılmış potansiyel, kafa derisi üzerinde okuma elinin karşı tarafındaki hemisfere yayılır Duyu bölgesinin üzerine yapılan TMU, okuma elinin yönündeki algıyı diğer tarafa göre daha uzun olarak baskılar (14).

TMU'nun etkileri üzerine yapılan çalışmalarda MU'nun etki mekanizmasının açıklanması ve etkilediği sistemlerin işleyişi değerlendirilmiştir. TMU öncesi ve sonrası çekilen EEG, kan basıncı, nabız, serum kortizol-prolaktin düzeyleri arasında herhangi bir fark bulunmamıştır Nöropsikolojik testlerden Boston isimlendirme testi, hatırlama ve verbal akıcılık testlerinde ise hafıza ve bilişimin etkilenebileceği gösterilmiştir (24). Yapılan çalışmalarda TMU'nun bilişsel fonksiyonlar üzerine önemli etkisinin olmadığı subjektif olarak test edilmiştir Bilişsel işlevler üzerine TMU'nun çok az bir etkisinin olduğu, nöropsikiyatrik testleri etkilediği ve birkaç kişide 24 saatten uzun sürmeyen, özgül olmayan mizaç değişiklikleri oluşturduğu bildirilmiştir (31).

TMU nöropsikolojik testleri anlık olarak çok az etkilemektedir ve subjektif vijilans artışına neden olmaktadır (40). Fakat bilişsel fonksiyonları etkilememektedir (31,5). Bununla birlikte Amassian ve arkadaşlarının gösterdiği görsel bilginin TMU ile bloke olması Lewy ve arkadaşları tarafından da desteklenmiştir (51,24). Bilişsel fonksiyonlar üzerine etkisi ilk kez Özkaynak ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada objektif bir bilişsel fonksiyon ölçüm yöntemi olan P300 parametrelerini TMU ile değiştiği gösterilmiştir (47).

Taşitoskop görüntüsü sonrası TMU ile görsel hafızanın bilişsel yönünün baskılandığı gösterilmiştir (7). Bu sonuçlar bilişsel işlevin kısa süreli olarak etkilendiğini göstermektedir, fakat etki mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Ayrıca uzun dönem etkileri de araştırılmamıştır.

Tüm bu çalışmalar göz önüne alınırsa klinik ve nörofizyolojik alanda TMU ile önemli bilgiler edinilmiştir ve birçok araştırmacıya yol gösterici olmuştur.

Bugün gelişen teknik olanaklarla tek, çift, repetitif uyarım veren daha gelişmiş cihazlar kullanım alanına girmiştir. Kortekse verilen manyetik uyarı ile motor uyarılmış potansiyeller (MUP), motor eşik, santral motor iletim zamanı, kortikal sessiz evre gibi intrakortikal parametreler elde edilir. TMU ile oluşturulan akım piramidal hücrelerde internöral eksitasyon clüştürarak MUP'in ortaya çıkmasına yol açar. Bu internöral eksitasyonun derecesi MUP latans ve amplitüd ölçümleri ile değerlendirilebilir. MUP oluşturmak için gereken manyetik uyarımın eşik değerleri de kortikal eksitabilitenin

ölçüsüdür Motor eşiğin nöronların membran özelliklerini yansıttığı, sinaptik olaylar ve bunların yayılma özellikleri ile ilişkili olmadığı düşünülmektedir. Motor eşik, ardışık denemelerle kayıt edilen ve en az 50 $\mu$ V veya daha yüksek MUP oluşturan en az stimulustur

*Kortikal sessiz evre (KSE):*

TMU sensorimotor kortekste eksitator etkilerin yanı sıra inhibitör etkiler de oluşturur. Kasın istemli olarak tonik kasılması sırasında uygulanan TMU ile MUP yanıtlarını izleyen bir sessiz evre oluşur. Bu KSE, TMU'nin kortikal inhibitör sistemleri aktive etmesi ile meydana gelir. KSE'yi oluşturan kortikal inhibisyonun primer motor korteks seviyesinde olduğu düşünülmektedir. TMU ile primer motor kortektteki inhibitör internöronlar eksite olmakta ve KSE'yi oluşturmaktadır

KSE kaydı esnasında volanter kas kontraksiyonu maksimum kasının 2/3'ü kadar ve sabit olmalıdır. Çünkü izometrik kas kontraksiyon gücünün artması sessiz evre süresinde hafif bir azalmaya neden olur. Daha ayrıntılı bir güç ölçümü için dinamometre kullanılması yararlı olabilir fakat klinikte volanter kontraksiyon seviyesi EMG seviyeleri ile monitorize edilebilir. Stimulus yoğunluğu sessiz evre süresini etkiler.

Sessiz evre ölçümünde üç yöntem olduğu bilinmektedir. Bunlardan biri stimulus artefaktından kesin EMG sessizliğinin sonu veya prestimulus EMG seviyesinin yeniden başlamasına kadar geçen ölçülmesi şeklindedir. Bu metot sessiz evre değişkenliğini artırabilir fakat daha basittir. Ayrıca ölçümlerde subjektif faktörlerden etkilenmez ve analiz çalışmalarına çok daha fazla uygundur (49).

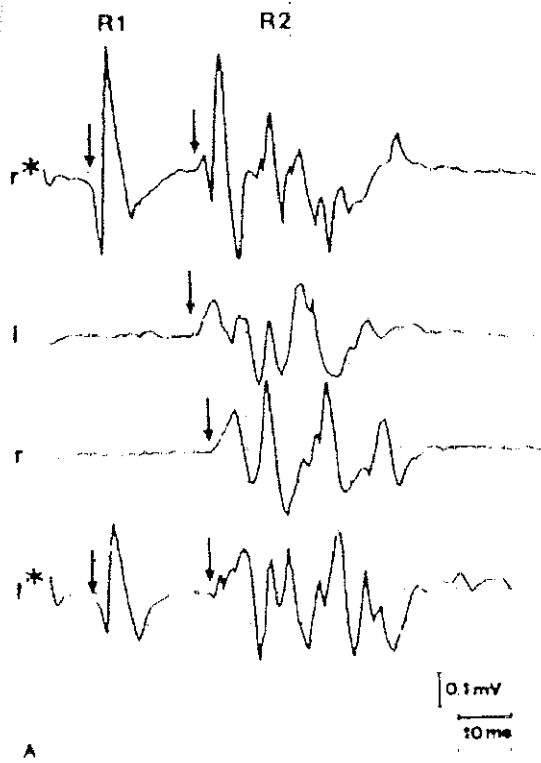
## GÖZ KIRPMA REFLEKSİ

Göz kırpma refleksi (GKR), elektrofizyolojik olarak ilk kez 1952 yılında Kugelberg tarafından incelenmiştir. Kugelberg refleksin iki komponentini tanımlamıştır (28) Daha sonra Ruswort, Bender ve Ganglio izleyen yıllarda değişik çalışmalarda aynı komponentleri tanımlamışlardır (56).

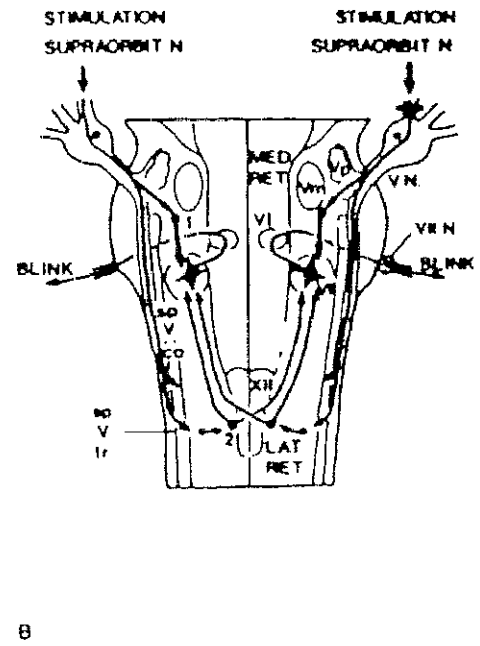
Trigemino-fasial GKR'nin değerlendirilmesinde klinik uygulamada en sık kullanılan yöntem supraorbital sinir stimülasyonudur. GKR, supraorbital sinirin uyarılmasıyla ipsilateral elde edilen erken yanıt (R1) ve bilateral geç yanıtı (R2) içerir. Refleksin afferent kısmını sensoriel trigeminal sinirin oftalmik divizyonu, efferent kısmını ise fasial sinir meydana getirir. R1, ponda muhtemelen trigeminal sinirin sensorial nükleusunun komşuluğundaki internöronları içeren oligosinaptik arkı merkeze doğru yansıtır. R1 klinik olarak görüntülenemez, fakat geç latanslı GKR'nin kısılması ile niteli hazırlayıcı fonksiyon görebilir.

R2 refleksi, göz kapağının kapanması ile korelasyon gösterir. R2, desendan spinal traktustan, pons ve medulla oblangatanın dorsolateral bölgesine doğru iletilen sinir impulslarının cevabıdır. Bu impulslar, fasial nükleusla bağlantı sağlanmadan önce polisaptik meduller yollarla hem ipsilateral hem de kontrilateral tarafa nakledilir. İmpulslar alt meduller bölgede çarpazlaşır. Trigemino-fasial bağlantıların, retiküler formasyonu geçerek, spinal trigeminal nükleusun medialinde uzandığı düşünülmektedir. GKR'nin afferent ve efferent yolları şekil 6'de gösterilmiştir.

GKR, kornea stimülasyonu ile de elde edilebilir. Korneal refleks yalnızca geç bilateral cevabı içerir.



Şekil 5: Göz Kırpma Erfleksinin R 1 ve R 2 dalgaları



Şekil 6: Göz Kırpma Refleksinin afferent ve efferent yolları

### *Stimulasyon ve kayıtlama:*

GKR kayıtlanırken gözler açık olmalıdır. Supraorbital sinir transkütanöz olarak supraorbital foramen üzerine yerleştirilen bir katot ve bunun yaklaşık 2 cm üzerine yerleştirilen anot ile stimüle edilir. Eğer ikinci trigeminal divizyon incelenmek istenirse, infraorbital foramene konan bir katot ve bunun 2 cm üzerindeki anot ile infraorbital sinir uyarılır.

Habitüasyonu engellemek için stimulasyon en az 7 saniye ara ile verilmelidir. Stimulasyon şiddeti elde edilen cevap stabil oluncaya kadar maksimum şiddette olmalıdır. Eğer fasilitasyon cevapları elde edilmişse, hastadan gözlerini kapatması istenir yada kısa aralıklarla çift uyarı verilmelidir.

Refleks cevaplar her iki orbikülaris oküli kasının orta-aşağı kısmından yüzeysel elektrotlar kullanılarak elde edilir. Referans elektrot aktif elektrotun 2 cm lateraline yerleştirilir.

### *Normal değerler ve ölçme metodu*

Latanslar, stimulus artefaktından EMG cevabının başlangıç defleksiyonuna kadar ölçülür. R1, 13 ms'den, R2 41 ms'den uzun ise patolojik kabul edilir. İki taraf arasındaki fark R1 için 1.2 ms, R2 için 8ms'den fazla ise anormaldir. Ayrıca ipsilateral ve kontrateral R2 arasındaki fark 5-8 ms'yi geçmemelidir. Amplitüd açısından çeşitli varyasyonlar olmakla birlikte normal değerler R1 için  $0.38 \pm 0.23$  mV, ipsilateral R2 için  $0.53 \pm 0.24$  ve kontrateral R2 için  $0.49 \pm 0.24$  mV'dur.

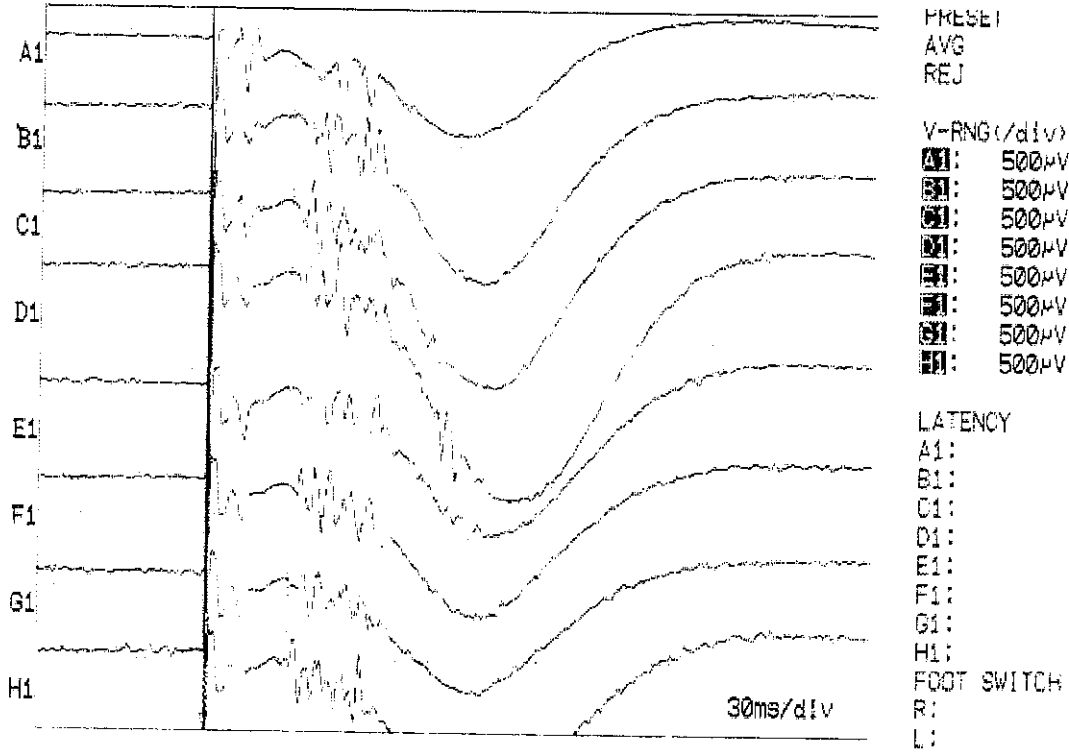
Genel stimulasyon ve laboratuvar şartları aynı şekilde sürdürülmelidir. Çünkü, amplitüd ve EMG cevabının eşiği çevresel stimuluslara ve önceden tahmin edilen stimulusa duyarlıdır.

Habitüasyon çalışmaları denen bazı özel teknikler olan recovery cycle ve prepulse modülasyon ile beyin sapı retiküler formasyonu eksitabilitesi ve kortikoretiküler yolların değerlendirilmesinde R2 refleksi test aracı olarak kullanılabilir.

Ritmik stimulasyona alışmanın, genellikle 8 stimulusun 4-5 serisinde 0.2, 0.5 ve 1 Hz hızda olduğu saptanmıştır. Sekizinci stimulusun büyüklüğü, kontrol cevabın büyüklüğünün oranını ifade eder. Tekrar elde etme siklusu 100 ms-2 sn intervalde aynı şiddette iki stimulus uygulanması şeklinde çalışılmıştır. Test stimulusunun büyüklüğü, durum stimulusunun büyüklüğü oranında olduğu gibi ölçülebilir.



GKR'nin uyarılabilirliği periferel sinirlerden gelen affent inputlar veya stimulusun farklı modaliteleri ile module edilebilir. Eğer ilk stimulus (durum) düşük şiddette ise, herhangi bir yanıt ortaya çıkmaz. Bu, prepulse olarak isimlendirilir. Prepulse stimulus, visuel, işitsel ve somestetik modalitelerden etkilenmez. Somatosensoriel stimulus için (Örneğin, ön kola iğne batırılması veya üçüncü parmağa elektriksel şok uygulanması gibi) R2'nin maksimum inhibisyon piki yaklaşık 100 ms civarındadır. Hayvan çalışmalarında da bu prepulse etkinin beyin sapının bir özelliği olduğu işaret edilmiştir. Prepulse ve cevabı sağlayacak stimulus çeşitli defalar tekrarlandığında diğer bir fenomen ortaya çıkar. Temel stimulus, öncelikle refleks cevaba sebep olmayarak küçük bir cevap oluşturur (post-pulse)



Şekil 7 : Kontrol vakasının Göz Kırpma refleksi trasesi

### *Klinik Kullanım*

GKR, beşinci ve yedinci kranial sinirlerin kantitatif fonksiyonel analizlerini yapmak, ayrıca pons ve medulla oblangata alt dorsolateral kısmı ve kaudaline kadar yerleşim gösteren trigeminal sistemi tanımlamak için önemli bir metottur GKR'nin endikasyonları başlıca iki kategoridedir : refleks arkını direk olarak etkileyen hastalıklar ve refleks arkını etkilemeden eksitabilitesini değiştiren hastalıklar (Örneğin hemisferik yada bazal ganglion lezyonları)

Çeşitli klinik durumlar GKR arkını etkiler (12) Trigeminal sinir lezyonunda etkilenen taraftan uyarı verildiğinde ipsilateral R1 ve bilateral R2 geçikir yada bloke olur. Fasial sinir lezyonlarında herhangi bir taraftan yapılan uyarı ile R1 ve R2 komponentlerinde anormallik saptanır.

Hemifasial spazm ve postparalitik fasial sendromda supraorbital sinirin uyarılması ile orbikularis oris ve mental kaslar gibi alt fasial kaslarda GKR'ne benzer anormal cevaplar elde edilir.

GKR çalışmaları diabetik nöropati, Guilain-Barre sendromu ve diğer tip polinöropatilerde yararlı bilgi sağlamıştır.

Ponsun aşağı kısmı ve medulla oblangatanın dorsolateral lezyonlarında çeşitli tiplerde blink refleks anormallikleri görülür. Sensorimotor korteks lezyonlarında piramidal traktus aracılığı ile beyin sapına gelen fasilitör impulsların kaybı nedeni ile GKR deprese olur (2) Parkinson hastalığı, demans, Huntigton Koresi ve fasial distoni de internöronların eksitabilitesinde değişikliğe sebep olan diğer durumlardır Bu hastalıklarda çift uyarı teknikleri ile anormal recovery eğrileri ortaya konur. Parkinson hastalığında çift yada repetitif uyarım ile GKR'nin R2 komponentinin önceki impulslarla daha az inhibe olduğu saptanmıştır (11). On-off fluktuasyonunda olan hastalarda off peryodunda R2'de fasilitasyon olurken, on peryodunda R2'de kısılma olur. Bu da, Parkinson hastalığında santral dopamin aktivitesindeki çeşitlilikle bağlantılı olarak eksitabilitede değişiklik olduğunu göstermiştir (6).

Blefarospazm ve oromandibuler distonili hastalarda R1 ve R2'nin recovery devresinde uzama olmaktadır (1,35). Benzer değişiklikler distonide etkilenen kaslarda diğer fasial kaslardan farklı bulunmuştur Parkinson hastalığı ve distonide R1 recovery devresi genellikle normaldir. Internöronal R2 ise eksitabilitedeki değişiklikleri gösterir.

Huntington hastalığında, bazı hastalarda özellikle yüzdeki istemsiz hareketler sırasında R2 komponentinin habituasyonunda azalma saptanmıştır (58). Parkinson hastalığı ve distonide segmental internöronların eksitabilitesinde artma olurken, Huntington hastalığında eksitabilitede azalma vardır

GKR'nin modülasyonu ile Parkinson hastalığı, distoni ve Huntington hastalığında nörofizyolojik olarak anormalliklerin ortaya çıkarılmasında yararlı olmuştur

#### *Migrenli hastalarda klinik kullanım*

GKR, trigeminal sistem araştırmalarında yararlı ve objektif bir yöntemdir. Yapılan çalışmalar migrenli hastalarda beyin sapındaki polisinaptik yollar ve trigeminal afferentlerde değişiklikler olduğunu göstermiştir. 43 migrenli ve 31 sağlıklı kontrol ile yapılan bir çalışmada R1 komponentinde her iki grup arasında fark bulunmazken, R2 komponenti migrenli hastalarda kontrollere göre daha uzun bulunmuştur (23)

11 kronik gerilim tipi baş ağrısı, 11 migrenli, 10 servikojenik baş ağrısı ve 9 baş ağrısız kontrol ile yapılan GKR çalışmasında R1 ve R2 latansı bakımından gruplar arasında fark bulunmamıştır. Ancak, gerilim baş ağrısının süresi arttıkça R1 latansında artma saptanmıştır. Servikojenik baş ağrısı olanlarda semptomatik taraftaki R1 latansı daha kısa bulunmuştur. Bu bulgular, ipsilateral servikojenik baş ağrısında ipsilateral trigeminal nükleusta hiperaktivite olduğunu ve gerilim baş ağrısında süre arttıkça hipoaktivite gelişebileceğini desteklemiştir (49).

Sumatriptan ve Zolmitriptan alan hastalarda yapılan GKR çalışması sonucunda ağrı sırasında artan R3 komponenti Zolmitriptan ile suprese edilmiştir. Bu da santral trigeminal sirkuitlerdeki aktivasyonu doğrulamıştır (23).

## GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya yaş ortalamaları  $36,08 \pm 8,11$  (22-50) olan 16 auralı ve 9 aurasız migren hastası ve yaş ortalamaları  $37,31 \pm 8,24$  (22-48) olan 15 sağlıklı, baş ağrısı olmayan kontrol alındı

Elektrofizyolojik kayıtlamalar hasta rahat bir koltukta otururken yapıldı. Ag/AgCl elektrodları orbikularis okuli kasına yerleştirildi. Elektrofizyolojik kayıtlamalar için Nihon Kohden Neuropack 8 EMG/EP ve 2T gücündeki Magstim 200 manyetik stimülatör cihazı kullanıldı. Önce supraorbital sinirden uyarı verilerek göz kırpma refleksi kayıtlandı. Habitüasyon olmaması için, stimulus en az 30 sn ara ile verildi. Daha sonra, Magstim 200 cihazının 9 cm lik manyetik stimülatörü ile kafa derisine yakın olarak, istirahat ve maksimum kontraksiyonda verteksten uyarı verildi. Böylece motor uyarılmış potansiyel (MUP) amplitüdü ve kortikal sessiz evre (KSE) kayıtlandı. Ayrıca hem maksimum kontraksiyon sırasında hem de istirahat sırasında verteksten manyetik stimülasyon verildikten 50 ve 90 ms sonra supraorbital sinir stimülasyonu yapıldı. Son olarak fasial sinir preauriküler bölgeden uyarılarak M yanıtı amplitüdü ve distal latansı kayıtlandı.

Yukarıda anlatılan metod ile hasta ve kontroller arasında aşağıdaki parametreler karşılaştırıldı;

- ❖ MUP latansı
- ❖ MUP amplitüdü
- ❖ Kortikal sessiz evre latansı (KSE)
- ❖ GKR'nin R 1 dalgası latansı
- ❖ GKR'nin R 1 dalgası amplitüdü
- ❖ GKR'nin R 2 dalgası latansı
- ❖ GKR'nin R 2 dalgası amplitüdü
- ❖ GKR'den 90 ms sonra verilen TMU ile maksimal kontraksiyon sırasında elde edilen R 1 ve R 2 dalgalarının latans ve amplitüdü
- ❖ GKR'den 90 ms sonra verilen TMU ile istirahat sırasında elde edilen R 1 ve R 2 dalgalarının latans ve amplitüdü
- ❖ GKR'den 50 ms sonra verilen TMU ile maksimal kontraksiyon sırasında elde edilen R 1 ve R 2 dalgalarının latans ve amplitüdü

- ❖ GKR'den 50 ms sonra verilen TMU ile istirahat sırasında elde edilen R 1 ve R 2 dalgalarının latans ve amplitüdü
- ❖ Fasial sinir M yanıtı latansı
- ❖ Fasial sinir M yanıtı amplitüdü

İstatistiksel analiz, SPSS programı kullanılarak Independent-samples T testi ve inhiye olan R2 komponentinin latans ve amplitüdü nonparametrik test Mann-Whitney U ile yapıldı.

## SONUÇLAR

### Göz Kırpma Refleksi :

Hasta ve kontrol grubunda GKR'nin R1 ve R2 komponentlerinin latans ve amplitüdüleri karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark bulunmadı (Tablo 1)

Tablo 1: Göz Kırpma Refleksi R 1 ve R 2 latans ve amplitüdüleri

	Hasta n:25	Kontrol n:15	P değerleri
R 1 latans (ms)	3,668 ± 1,763	4,533 ± 2,431	0,052
R 1 amplitüd (µV)	561,24 ± 315,40	520,67 ± 179,70	0,234
R 2 latans (ms)	31,22 ± 6,71	30,33 ± 2,40	0,070
R 2 amplitüd (µV)	493,52 ± 130,76	458,47 ± 118,82	0,734

### Fasial Sinir M Yanıtı:

Hasta ve kontrol grubunda Fasial sinir M yanıtı latans ve amplitüdüleri açısından fark bulunmadı (Tablo 2).

Tablo 2: Fasial sinir M yanıtı latans ve amplitüdüleri

	Hasta n:25	Kontrol n:15	P değerleri
M yanıtı latansı	2,468 ± 0,91	2,460 ± 0,83	0,812
M yanıtı amplitüd	2230,4 ± 1075	2492 ± 1313	0,692

### MUP yanıtı ve Kortikal Sessiz Evre:

Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında TMS sonrası elde edilen MUP yanıtı amplitüd ve latansları, kortikal sessiz evre açısından istatistiksel fark bulunmadı (Tablo 3)

Tablo 3 : MUP Yanıtı latans ve amplitüdüleri, kortikal sessiz evre

	Hasta n:25	Kontrol n:15	P değerleri
MUP latansı	3,92 ± 1,23	3,80 ± 1,39	0,926
MUP amplitüd	1717,20 ± 1077,07	1677,33 ± 507,37	0,075
Kortikal Sessiz evre	100,62 ± 47,26	79,10 ± 32,34	0,306

### GKR'den 90 ms Sonra Verilen TMU İle Maksimal Kontraksiyon Sırasında Elde Edilen Değerler

Hasta ve kontrol grubunun tüm değerleri karşılaştırıldığında, maksimal kontraksiyonda TMU'dan 90 ms sonra orbikularis okuli kasına verilen elektriksel uyarı ile elde edilen R2 dalgasının latansı (90KR2L) ve amplitüdü (90KR2A) hasta grubunda kontrollere göre fazla bulundu (p=0,023 ve p=0,037) Hasta grubunun 90KR2L ortalama 29,77±14 ms iken kontrol grubunda 17,5±17 ms bulundu. Hasta grubunun 90KR2A ortalama 525,44±329 µV iken kontrol grubunda 297±354 µV bulundu. R 1 dalgası latans ve amplitüdü açısından gruplar arası fark saptanmadı (Tablo 4).

Tablo 4: GKR'den 90 ms sonra verilen TMU ile maksimal kontraksiyon sırasında elde edilen değerler

	Hasta n:25	Kontrol n:15	P değerleri
R 1 latans (ms)	5,12 ± 2,04	4,82 ± 2,79	0,870
R 1 amplitüd (µV)	721,68 ± 371,71	708,47 ± 315,32	0,375
R 2 latans (ms)	29,77 ± 14,2	17,5 ± 17,14	<b>0,023</b>
R 2 amplitüd (µV)	525,44 ± 239,96	297 ± 353,94	<b>0,050</b>

### GKR'den 90 ms Sonra Verilen TMU İle İstirahat Sırasında Elde Edilen Değerler

Hasta ve kontrol grubunun tüm değerleri karşılaştırıldığında, istirahat sırasında TMU'dan 90 ms sonra orbikularis okuli kasına verilen elektriksel uyarı ile elde edilen GKR'nin R 1 ve R2 dalgaları latans ve amplitüdüleri bakımından fark bulunmadı (Tablo 5).

Hasta grubunda istirahat sırasında elde edilen R 2 dalgasının latans ve amplitüdünün, 25 hastanın 12'sinde (%48), kontrol grubunda ise 15 hastanın 11'inde (%73.3) inhibe olduğu saptandı.

Tablo 5: GKR'den 90 ms sonra verilen TMU ile istirahat sırasında elde edilen değerler

	Hasta n:25	Kontrol n:15	P değerleri
R 1 latans (ms)	5,752 ± 2,41	5,140 ± 2,158	0,636
R 1 amplitüd (µV)	497,92 ± 447,59	497,80 ± 208,55	0,368
R 2 latans (ms)	21,5 ± 21,66	10,82 ± 17,97	0,091
R 2 amplitüd (µV)	159,04 ± 17,97	54,07 ± 119,16	0,097



### **GKR'den 50 Ms Sonra Verilen TMU İle Maksimal Kontraksiyon Sırasında Elde Edilen Değerler:**

Hasta ve kontrol grubunun tüm değerleri karşılaştırıldığında, maksimal kontraksiyon sırasında TMU'dan 50 ms sonra orbikularis okuli kasına verilen elektriksel uyarı ile elde edilen GKR'nin R2 dalgası latans ve amplitüdüleri bakımından fark bulunmadı (Tablo 6).

Kontraksiyon sırasında elde edilen R1 dalgasının amplitüdü (50KR1A), hasta grubunda kontrollere göre fazla bulundu ( $p=0,05$ ). Hasta grubunda 50KR1A ortalama  $804,04 \pm 439 \mu V$  iken, kontrol grubunda  $770,13 \pm 213 \mu V$  bulundu.

R 2 dalgasının latans ve amplitüdünün, hasta grubunda 3 (%12), kontrol grubunda 4 hastada (%26,6) inhibe olduğu saptandı.

**Tablo 6 :** GKR'den 50 ms sonra verilen TMU ile maksimal kontraksiyon sırasında elde edilen değerler

	<b>Hasta n:25</b>	<b>Kontrol n:15</b>	<b>P değerleri</b>
<b>R 1 latans (ms)</b>	$5,12 \pm 2,26$	$4,78 \pm 2,33$	0,665
<b>R 1 amplitüd (<math>\mu V</math>)</b>	$804,04 \pm 439,64$	$770,13 \pm 213,83$	0,050
<b>R 2 latans (ms)</b>	$31,472 \pm 13,44$	$26,20 \pm 16,50$	0,202
<b>R 2 amplitüd (<math>\mu V</math>)</b>	$627,04 \pm 398$	$554,80 \pm 196,25$	0,643

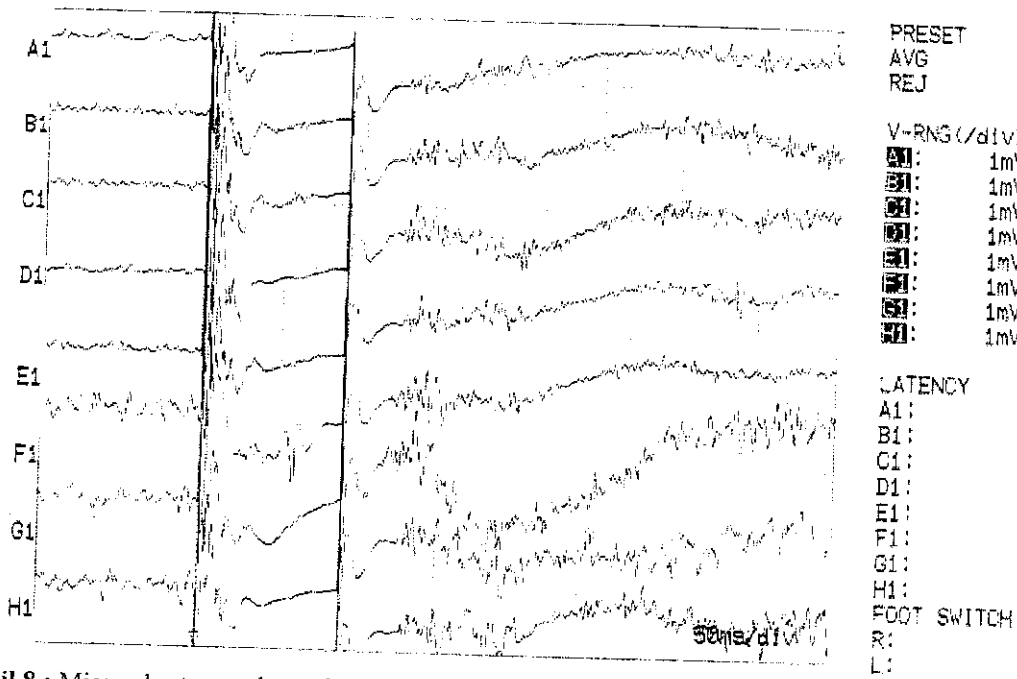
**GKR'den 50 ms Sonra Verilen TMU İle İstirahat Sırasında Elde Edilen Değerler:**

Hasta ve kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında, istirahat sırasında TMU'dan 50 ms sonra orbikularis okuli kasına verilen elektriksel uyarı ile elde edilen GKR'nin R 1 ve R 2 dalgalarında latans ve amplitüdüleri bakımından fark bulunmadı (Tablo 7).

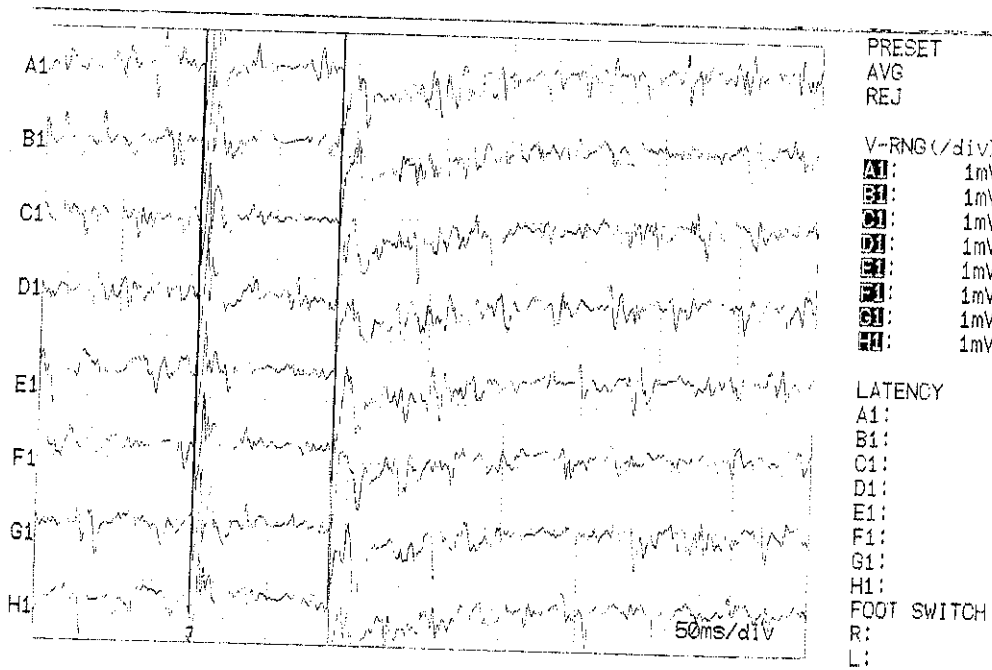
R 2 dalgası latans ve amplitüdünün, hasta grubunda 13 (%52), kontrol grubunda 9 (%60) inhibe olduğu görüldü

**Tablo 7:** GKR'den 50 ms sonra verilen TMU ile istirahat sırasında elde edilen değerler

	<b>Hasta n:25</b>	<b>Kontrol n:15</b>	<b>P değerleri</b>
<b>R 1 latans (ms)</b>	4,872 ± 1,995	5,220 ± 2,131	0,932
<b>R 1 amplitüd (µV)</b>	804,04 ± 439,64	770,13 ± 213,83	0,383
<b>R 2 latans (ms)</b>	31,472 ± 13,44	26,20 ± 16,50	0,680
<b>R 2 amplitüd (µV)</b>	179,28 ± 268,29	11,93 ± 191,48	0,541



Şekil 8 : Migren hastasının kontraksiyonda TMU'dan 90 ms sonra uygulanan GKR trasesi



Şekil 9 : Kontrol vakasında kontraksiyonda TMU'dan 90 ms sonra uygulanan GKR trasesi

## TARTIŞMA

Çalışmamızda migren baş ağrısı olan olgularda GKR'nin R 1 ve R 2 komponentinde normal kontrollere göre bir farklılık bulunmamıştır. Beyin sapındaki eksitator internöral yolları değerlendirebilen bu trigeminofasial refleks, migrenli hastalarda etkilenmemiştir. Literatürdeki çalışmalar da benzer bulgular vermiştir. Fakat, literatürdeki migrenli olgularda yapılan GKR recovery cycle çalışmalarında, beyin sapındaki bu trigeminofasial refleks yollarındaki eksitabilite artışını gösteren bulgulara rastlanmıştır. Aktekin ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada migrenli ve kontrol hastalarında GKR'nin R1 ve R 2 komponentlerinin latanslarında anlamlı fark saptanmamıştır (62)

Çalışmamızda incelenen bir diğer parametre olan TMU'nun oluşturduğu kortikal sessiz evre süreleri de migrenli olgularda ve kontroller de farklı bulunmamıştır.

Yapılan son yayınlarda, motor korteksin ipsilateral yada kontrlateralden yapılan TMS'unun ardından oluşan elektromyografik sessiz peryodun ortasındaki H refleks ve F dalgasının varlığını göstermiştir. Bu bulgular, spinal motor nöron havuzunun sessiz peryod esnasında halen eksitabl olduğunu ve bu inhibitör fenomenin suprasegmental, tahminen de kortikal düzeyde meydana geldiğini işaret etmektedir. TMS sonrası inhibitör teki aynı zamanda kas relaksasyonu sırasında manyetik stimulus verildiğinde sessiz peryod visualize edilmezken de ortaya çıkabilir. Örneğin; TMS istemli hareketi 150 ms veya daha fazla geciktirebilir. Hareketin başlangıcındaki bu gecikme, motor korteks nöronlarındaki inhibisyon nedeniyle olabilir.

Migrenli hastalarda kortikal nöronların eksitabilitesini incelemek amacıyla yapılan kortikal eksitabilite çalışmalarında farklı bulgular elde edilmiştir. Bazı olgularda motor korteks nöronlarında bir hipoeksitabilite saptanırken, bazı olgularda hipereksitabilite bulunmuştur. Bizim çalışmamız literatürdeki migrende musculus orbikularis okulideki KSE'yi inceleyen ilk çalışmadır. Ancak, biz çalışmamızda bu kasla ilişkili motor korteks nöron eksitabilitesi açısından, migrenli ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulamadık.

Eşik altı TMS aynı zamanda bir zorlu-seçim test paradigmasında motor programı etkiler ve TMS'den sonraki ardışık cevapları muhtemelen intrakortikal inhibitör

sirkuitleri aktive ederek inhibe eder. Mevcut çalışmalarda beyin sapı motor nükleuslarının TMS sonrası inhibisyon periyodunda eksitabl kalıp kalmadığı yada bu inhibisyonun modüle beyin sapı reflekslerinin kortikal kontrolünü nasıl etkilediği henüz tam olarak bilinmemektedir. TMS sonrası inhibitör fenomenin kortikal düzeyde aktive olduğu, bazı veriler tarafından desteklenebilir (61).

TMU'nun beyinsapı refleksleri üzerine yaptığı etkileri inceleyen bir çalışmada normal sağlıklı kişilerde TMU'dan 30ms sonra verilen supraorbital elektriksel uyarı sonucu elde edilen GKR'nin R 2 kömponentinde supresyon saptanmıştır (61). Bu bulgu, TMU'nun beyin sapı refleksleri üzerinde eksitabilite değişikliklerine yol açtığını göstermektedir. Bizim çalışmamızda migrenli olgularda istirahat sırasında TMU'dan sonra elde edilen GKR'nin R 1 ve R 2 komponenti değişmezken, kontraksiyon sırasında R 2 komponentinde saptanan amplitüd artışı beyin sapındaki eksitatör internöronlarda bir eksitabilite lehine yorumlanabilir.

Yapılan bir çalışmada, 43 migren hastası ve 31 sağlıklı kontrol vakasına GKR uygulanmış, R 1 latansında fark saptanmazken, R2 latansı migrenli hastalarda anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Bu bulgular da migrende beyin sapındaki trigeminal afferentlerin ve-veya polisinaptik yolların değiştiğinin göstergesidir (7).

11 migren hastası, 10 servikojenik baş ağrısı, 11 kronik gerilim tipi baş ağrısı olan ve 9 sağlıklı kontrol ile yapılan GKR çalışmasında her dört grupta da R1 ve R2 dalgalarının latanslarında fark saptanmamıştır. Yalnızca gerilim tipi baş ağrısı olan grupta R 1 latansı anlamlı olarak uzun bulunmuştur (49).

Sumatriptan ve Zolmitriptan alan 30 migrenli hastada yapılan GKR çalışması sonucunda ağrı sırasında artan R3 komponentinin Zolmitriptan ile suprese edildiği gösterilmiştir. Bu da santral trigeminal sirkuitlerdeki aktivasyonu doğrulamıştır (23).

Migrenli hastaların beyin sapı trigeminal sistemini değerlendirmek amacıyla 61 adult, 15 juvenil migren hastası ve 28 sağlıklı kontrolün karşılaştırıldığı bir çalışmada R 1, R2, R 3 komponentleri karşılaştırılmıştır. Adult ve juvenil migren hastalarında, kontrol hastalarından farklı olarak R 2 eşiği sırasında erken R 3 cevabının varlığı saptanmıştır. Ne yazık ki R 3 komponentinin anatomik ve fizyolojik organizasyonu bilinmemektedir. Bu bulgular, trigeminal sinir devrelerini inhibitör kontrol sisteminde disfonksiyon olabileceğini desteklemiştir (63).

Çalışmamız migren patofizyolojisinde beyin sapı eksitatör ve inhibitör devrelerindeki bir disfonksiyonun rol oynayabileceği hipotezini destekler niteliktedir. Çalışmanın daha fazla sayıda olgu ile genişletilmesi daha sağlıklı sonuçların elde edilmesini sağlayacaktır.

## ÖZET

Bu çalışmada 25 migren hastası ile 15 normal kontrol grubunda GKR, Fasial sinir latans ve amplitüdü, MUP yanıtı latans ve amplitüdü, TMU'dan 50 ve 90 ms sonra yapılan GKR ile migrenli hastalarda, GKR'nin di yada oligosinaptik R1 ve polisinaptik R2 komponentleri kullanılarak, insan beyin sapı motor nükleuslarındaki TMS ile oluşturulan eksitabilite değişiklikleri araştırıldı.

Kontraksiyonda TMU'dan 90 ms sonra verilen uyarı ile elde edilen GKR'nin R 2 dalgasının latans ve amplitüdü hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı olarak fazla bulundu. Bu da migren baş ağrısı olan hastalarda beyin sapındaki nükleusların daha eksitabl olduğunu göstermiştir.

## KAYNAKLAR

1. Agostino R, Berardelli A, Cruccu G, Pauletti G, Stocchi F, Manfredi M. Correlation between facial involuntary movements and abnormalities of blink and corneal reflexes in huntigton's chorea. *Mov. Disord.* 3:281-289, 1988
2. Agostino R, Berardelli A, Cruccu G, Stocchi F, Manfredi M. Corneal and blink reflex in Parkinson's disease with on and off fluctuations. *Mov Disord.* 2: 227-235, 1987.
3. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ. Cerebellofrontal cortical projections in studied with magnetic coil. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:265-272, 1992.
4. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 74:458-462, 1989
5. Amassian VE, Stewart M. The physiological basis of motor effects of a short transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery* 20:70-93, 1987
6. Aramideh M, Eekhof JLA, Bour LJ, Koelman JHTM, Speelman JD, Ongerboer de visser BW. Electromyography and recovery of the blink in involuntary eyelid closure : a comparative study. *J Neurol Neurosurgery Psychiatry* 58: 692-698, 1995.
7. Bank J, Bense E, Kiraly C. The blink reflex in migraine. *Cephalalgia* 1992 Oct ; 12(5):289-92.
8. Barker AT, Jalinous R, Freestone IL. Magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol* 369:3P,1985
9. Barker AT, Jalinous R, Freestone IL. Magnetic stimulation of the human brain and peripheral nervous system : An introduction and results of an initial clinical evaluation. *Neurosurgery* 20:1;100-109,1987.



- 10 Barker AT, Jalinous R, Freestone IL Non-invasive magnetic stimulation of the human motor cortex. *Lancet* 1985;1:1106-1107.
- 11 Berardelli A, Cruccu G, Manfredi M, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD. The corneal reflex and the R2 component of the blink reflex. *Neurology* 35:797-801, 1985a
- 12 Berardelli A, Accornero N, Cruccu G, Fabiano F, Guerrisi V, Manfredi M. The orbicularis oculi response after hemispherical damage. *J. Neurosurg Psychiatry* 46: 837-843, 1983.
- 13 Bickford R, Fremming B. Neuronal stimulation by pulsed magnetic fields in animals and man. *Digest 6<sup>th</sup> Int Conf Med Electronics Biol Eng* 1965
- 14 Bickford RG, Guidi M, Fortesque P. Magnetic stimulation of human peripheral nerve and brain: Response enhancement by combined magneto-electrical technique. *Neurosurgery* 20:110-116, 1987
- 15 Bischoff C, Machetanz J, Bernd-Ulrich M. Repetitive magnetic nerve stimulation : technical considerations and clinical use in the assessment of neuromuscular transmission. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93:15-20, 1994.
- 16 Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD. *Neurology in Clinical Practice*. 2000. 1845-1863
- 17 Buzzi MG, Moskowitz MA. The trigemino-vascular system and migraine. *Pathol Biol* 1992;40:313-317.
- 18 Cadwell J. *Principle of magnetoelectric stimulation*. Boston: Butterworth 13-32, 1990.
- 19 Chokroverty S. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology* Boston: Butterworths 1990.
- 20 Classification and diagnostic criteria for headache disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia* 1988;8(suppl 7):1-96
- 21 Cohen LG, Bandinelli S, Sato S. Attenuation in detection of somatosensory stimuli by transcranial magnetic stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 81:366-376, 1991.

22. Day BL, Rothwell JC, Thompson Delay in the execution of voluntary movement by electrical or magnetic brain stimulation in intact man. Evidence for the storage of motor programmes in the brain *Brain* 112:649-663,1989
23. De Thommaso M, Guido M, Libro G, Sciruicchio V, Puca F. Zolmitriptan reverses blink changes induced during the migraine attack in humans *Neurosci Lett* 2000 Jul 28;289(1):57-60.
24. Ferbert A, Musmann N, Menne A Short-term memory Performance with magnetic stimulation of the motor cortex *Psychiatry Clin neuroscience* 214:135-138, 1991.
25. Gualtiorotti I, Paterson A. Electrical stimulation of the unexposed cerebral cortex *J Physiol* 125:278-291,1954.
26. Hufnagel A, Elger C, Durwen H Activation of the epileptic focus by transcranial magnetic stimulation of the human brain. *Ann Neurol* 27:49-60,1990.
27. Kimura J. Disorders of interneurons in parkinsonisms. The orbicularis oculi reflex to paired stimuli. *Brain*, 96:87-96, 1973
28. Kimura J *Electrodiagnosis in disease of nerves and muscles. Principle and Practice*, 2<sup>nd</sup> Edition. 1989
29. Lewy WJ, Oro J, Tucker D Safety studies of electrical and magnetic stimulation for the production of motor evoked potentials. *Magnetic stimulation in clinical neurophysiology* Boston: Butterworth 165-172,1990
30. Matsumiya Y, Yamamoto I, Yarela M Physical and physiological specification of magnetic pulse stimuli that produce cortical damage in rats *J Clin Neurophysiol* 9:278-287,1992.
31. Mazotta G, Del Gatto F, Firenne C. The blink reflex in diabetic patients. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 1988;28:291-294
32. Merton P, Morton H. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject *Nature* 285:22, 1980
33. Mills KR, Murray NMF, Hess C Magnetic and electrical transcranial brain stimulation physiological mechanism and clinical applications *Neurosurgery* 20:164-168,1987.

34. Mills KR, Murray NMF Cortical tract conduction time in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 18:601, 1985
35. Mortifee P, Stewart H, Schulzel M Reliability of transcranial magnetic stimulation for mapping the human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 93:131-137,1994.
36. Moskowitz MA, Macfarlane R Neurovascular and molecular mechanisms in migraine headaches. *Cerebrovasc Brain Metab Rev.* 1993;5:159-177.
37. Oh SJ. Magnetic nad high voltage/low impedance electrical stimulation tests. Baltimore, maryland: Williams and Wilkins 406-446,1993.
38. Olesan J, Jarsen B, Lauritzen M Focal hyperemi followed by spreading oligemi and impaired activation of RCBF in classic migraine. *Ann Neurol.* 1981;9:344-352
39. Ongerboer de Visser BW, and Kuypers. Late blink reflx change in lateral medullary lesions. An electrophysiological and neuroanatomical study of Wallenberg syndrome. *Brain* 101:285-294, 1978.
40. Önal MZ. Transkranial manyetik uyarımın bilişim üzerine etkisi. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı uzmanlık tezi. Antalya, 1-57,1995
41. Pascual-Leone A, Brasil-Note JP, Valls-Sole J. Simple reaction time to focal transcranial magnetic stimulation. *Brain* 115:109-122, 1992.
42. Pascual-Leone A, Torres F. Plasticity of the sensorimotor cortex representation of the reading finger in Braille Readers. *Brain* 116:39-52, 1993
43. Pascual-Leone A, Valls-Sole J, Wasserman EM. Effect of the focal transcranial magnetic stimulation on simple reaction time to acoustic, visual nad somatosensory stimuli. *Brain* 115:1045-1059,1992
44. Penfield W, Jasper H. Epilepsy and functional anatomy of the human brain. Boston. Little Brown and Co 1954.
45. Polson M, Barker A, Freestone I Stimulation of the nerve trunk with time varying magnetic fields. *Med Biol Eng Comput* 20:243-244,1982.

- 46 Priori A, Bertalosi L, Rothwell JC. Some saccadic eye movements can be delayed by transcranial magnetic stimulation of cerebral cortex in man. *Brain* 116:333-367,1993
47. Priori A. Clinical applications of silent period measurements. *Advances in occupational medicine and rehabilitation* 2 (2):91-97, 1996
48. Rothwell JC. Evoked potentials, magnetic stimulation studies and event related potentials. *Current Opinion in Neurology* 6:715-723,1993
- 49 Sand T, Zwart JA. The blink reflex in chronic tension-type headache, migraine and cervicogenic headache. *Cephalalgia* 1994 Dec;14(6):447-50.
- 50 Seyal M, Browne JK, Masuoka LK. Enhancement of the amplitude of somatosensory evoked potentials following magnetic pulse stimulation of the human brain. *Electroencephalography Clin Neurophysiology* 88:20-27, 1993.
- 51 Seyal M, Masuoka LK; Browne JK. Suppression of cutaneous perception by magnetic stimulation of the human brain. *Electroencephalography Clin Neurophysiology* 85:397-401, 1992
- 52 Shahani B. The human blink reflex. *J Neurol neurosurg Psychiatry* 33:792-800, 1970
53. Silberstein SD. Advances in understanding the pathophysiology of headache. *Neurology* 1992;42:6-10
54. Thompson S. A physiological effect of an alternating magnetic field. *Proc R Soc Lond (Biol)* 82: 396-398,1910
- 55 Valls-Sole J, Alvarez R and Hallet M. Postpulse effects on blink reflex responses. *Electroencephalography Clin Neurophysiology* 101:504-510, 1996
- 56 Valls-Sole J, Cammarota A, Alvarez R and Hallet M. Orbicularis oculi responses to stimulation of nerve afferents from upper and lower limbs in normal humans. *Brain Res.* 650:313-316, 1994
- 57 Valls-Sole J, Pascual-Leone A, Wasserman EM, Hallet M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. *Electroencephalography Clin Neurophysiology* 85:355-364, 1992

58. Wasserman EM, Meshane LM, Hallet M Noninvasif mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 85:1-8,1992.
59. Weiller C, May A, Limmroth V, Juptner M, Kaube H, Schyk RV. Brainstem activation in spontaneous human migraine attacks. *Nat Med* 1995; 1:658-660.
60. Wolf HG Headache and other head pain. 2<sup>nd</sup> ed Newyork Oxford University Press: 1963
61. Leis AA, Kofler M, Stokic DS Effect of the inhibitory phenomenon following magnetic stimulation of cortex on brainstem motor neuron excitability and on the cortical control of brainstem reflexes. *Muscle and Nerve* 1993, 16:1351-1358
62. Aktekin B, Yaltkaya K, Ozkaynak S, Oğuz Y. Recovery cycle of the blink reflex and exteroceptive supression of temporalis muscle activity in migraine and tensio-type headache. *Headache* 20001 Feb ; 41(2):142-9
63. de Tommaso M, Guido M, Libro G. The three responses of the blink in adult and juvenil migraine. *Acta Neurol Belg* 2000 Jun ; 100(2):96-102

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ  
REKTÖRLÜĞÜ (TIP FAKÜLTESİ)