

Distonide repetitif transkraniyal manyetik uyarım

Ayşegül Gündüz¹, Hatice Kumru^{2,3,4}

¹Doç. Dr., İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul

²PhD, Dr., Institut Guttmann, Institut Universitari de Neurorehabilitació adscrit a la UAB, Badalona, Barcelona

³Universitat Autònoma de Barcelona, 08193 Bellaterra (Cerdanyola del Vallès)

⁴Fundació Institut d'Investigació en Ciències de la Salut Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona

Yazışma adresi: Ayşegül Gündüz, İstanbul Üniversitesi, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul / Türkiye

Telefon: 90 212 4143165

Fax: 90 212 4732634

E-mail: draysegulgunduz@yahoo.com

Geliş tarihi: 18 Nisan 2017

Kabul tarihi: 6 Temmuz 2017

ÖZET

Repetitif transkraniyal manyetik uyarım (rTMU), manyetik uyarımın peş peşe verilmesiyle ortaya çıkmış, kortikal eksitabilite üzerine modülasyon sağlayan elektrofizyolojik yöntemdir. Bu özelliği nedeniyle çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda kullanımı araştırılmıştır. Bu derlemede amacımız, rTMU'nun distonilerde gösterdiği etkinlik ve güvenilirliğini inceleyen çalışmalarını bir araya getirmek ve sonuçlarını incelemektir.

Anahtar sözcükler: Repetitif transkraniyal manyetik uyarım, rTMU, distoni

ABSTRACT

Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is an electrophysiological method which is developed by the application of consecutive magnetic pulses and provides modulation of cortical excitability. Thus, its use has been investigated in various neurological and psychiatric diseases. In this review, we aim to include studies investigating the effectiveness and safety of rTMS in dystonia and to present their results.

Keywords: Repetitive transcranial magnetic stimulation, rTMS, dystonia

GİRİŞ

Repetitif transkraniyal manyetik uyarım (rTMU), ilk olarak 1989 yılında bildirilmiş, çok sayıda manyetik uyarımın kısa aralıklarla peş peşe verilmesiyle ortaya çıkan elektrofizyolojik bir yöntemdir.^{1,2} Fizyolojik olarak, nöronlar ortamdaki elektrik değişimleri doğrultusunda değişme kapasitesi gösterdiği için elektrik uyarı ya da elektrik alanda değişim sağlayabilecek manyetik uyarı, nöronların uyarılabilirliğini değiştirir. Bu etki, inhibitör ya da eksitator yönde olabileceği için 'modulasyon' terimini kullanmak daha uygun olacaktır. Distonideki tedavi edici etkisine geçmeden önce farklı etkilerin oluşmasını sağlayan TMU yöntemlerindeki farklılıklar ve etkinin ölçüm yöntemlerinden bahsetmek yararlı olabilir.

Nörolojik hastalıklarda, uyarım sırasındaki veya sonrasındaki etkiler, klinik ve/veya elektrofizyolojik ölçümler ile değerlendirilir. Klinik ölçüm için patolojik nörolojik muayene bulgusu, ağrı, spazm sayısı gibi bulgular değerlendirilebileceği gibi hastalığa özel skalaların kullanılması, klinik değerlendirmenin daha objektif olmasını sağlar. Elektrofizyolojik olarak eksitator ya da inhibitör devreler incelenebilir. Primer motor korteks (M1) eksitabilitesinin ölçümü daha kolay olduğu için çalışmaların önemli bir kısmı bu konuda yoğunlaşmıştır. Eksitabilite değerlendirmesi için çoğunlukla motor uyandırılmış potansiyel (MEP, motor evoked potential) yanıtının büyüklüğü ve daha az sayıda çalışmada istirahat motor eşik (resting motor threshold, rMT) ya da uyarı şiddeti-MEP genlik yanıt eğrisi kullanılmıştır.^{1,3} Eksitabilite ölçülürken kullanılan MEP yanıtı 1mV'luk büyüklükte yanıt oluşturan eşik değer ya da 110% rMT ile elde edilir. MEP yanıtının büyüklüğü, tepe-tepe genlik ya da eğri altında kalan alan şeklinde ölçülebilir. Bu yanıtın büyümesi eksitabilitenin artışı, küçülmesi eksitabilitenin azalması şeklinde yorumlanır. rMT, verilen uyarıların en az yarısında düşük amplitüdü (50 µV civarında) yanıt oluşturabilen uyarı şiddeti olarak tanımlanır. Eksitator internöronlar ve kortikospinal nöronların eksitabilitesi ile küçük ve yavaş yayılım yapan (propagating) piramidal nöronların eksitabilite eşliğini yansıtır. İnhibisyonu test etmek için kortikal sessiz evre ve çift-uyarım paradigmaları değerlendirilebilir.³⁻⁵ İlgili kas aktif kası yaptığı sırada, transkraniyal manyetik uyarımı takiben MEP ortaya çıktıktan sonra görülen supresyon periyoduna, elektromiyografik açıdan gözlenen sessiz dönem, kortikal sessiz evre ismi verilir. Gama Amino Bütirik Asit (GABA) aracılı kortikospinal inhibitör mekanizmaların işlevini yansıttığı düşünülmektedir. Kısa/uzun intrakortikal inhibisyon (short intracortical inhibition, SICI; long intracortical inhibition, LICI) ve intrakortikal fasilitasyon (intracortical facilitation, ICF) farklı aralıklarla eşik altı ve eşik üstü uyaran uygulanmasıyla elde edilir. Eşik üstü uyarıdan 1-5 msn önce verilen şartlayıcı uyarı (SICI) MEP genliğinin düşmesine neden olur ve GABA aracılı kortiko-kortikal inhibisyonu yansıtmaktadır. Daha uzun intervallerde (7-20 msn) iki uyarı verilmesi ise MEP amplitüdünün artmasına neden olur, bu mekanizma ise glutamat (NMDA) aracılıdır. Manyetik uyarım ile elektrik uyarı eşleştirilerek oluşturulan kısa afferent inhibisyon (short afferent inhibition, SAI) yönteminin de intrakortikal kolinerjik ve GABAerjik devreleri yansıttığı düşünülmektedir. rTMU'nun beyin üzerine etkilerini incelemek için yapılacak başka inceleme yöntemleri de fonksiyonel görüntüleme ve elektroensefalografidir.¹

Çok sayıda ve çok farklı paradigmayı içeren çalışmalar sonrasında motor kortekse uygulanan rTMU'nun modulatuar etkisinin, düşük frekanslarda inhibitör, yüksek frekanslarda da eksitator olduğu görüşü yaygın kabul görmektedir.¹

Düşük frekanslı manyetik uyarım ile kastedilen, genellikle 1 Hz olmaktadır. Daha düşük frekanslardaki uyarılar (0,1-0,9 Hz) az sayıda çalışmada kullanılmıştır.³ Motor korteks ve premotor korteks üzerine düşük frekans uygulayan çalışmalarda özellikle ipsilateral uyarım ile kaydedilen motor uyandırılmış potansiyel (motor evoked potential,

MEP) genliğinde düşme ile inhibitör etkinin ortaya çıktığına inanılmaktadır.^{3,4} İnhibitör yolların etkilendiğini gösteren veriler bulunmakla beraber buna dair veriler, çalışmaların hepsinde benzer yönde değildir. Örneğin, 1 Hz uyarım ile SICI'nin⁵ değişmediğini bildiren yazılar vardır.⁶

Yüksek frekanslı rTMU için bugüne kadar çeşitli protokoller uygulanmıştır. Bu protokollerde kullanılan uyarı parametreleri rMT'nin altındaki uyarım şiddetinden rMT'nin %150'sine kadar değişebilir. Yüksek frekanslar uygulandığında yan etki olasılıkları (epileptik nöbet, başağrısı, senkop, lokal ağrı, sıkıntı, akut psikiyatrik değişiklikler) arttığından hastanın güvenliği için kısa süreli ve aralıklı uygulamalar önerilmektedir.⁷ Motor korteks üzerine yüksek frekanslı uyarım, ipsilateral uyarım ile kaydedilen MEP büyüklüğünü artırır, rMT'nin düşmesine neden olur. Ancak rMT üzerine etki, MEP genliğindeki artış kadar belirgin değildir. Yüksek frekanslı rTMU'nun inhibitör kortikal yollar üzerine etkisini incelemek de mümkündür. Örneğin, SICI'nin azaldığı bildirilmiştir. Kortikal sessiz evre (KSE), seans sırasında uzamakla birlikte seans sonrası etkilerinin daha karmaşık olduğu bulunmuştur. Suplementer motor korteksin⁸ ya da premotor korteksin⁹ eşik altı şiddetlerde uyarılması MEP büyüklüğünde artma ile sonuçlanır. Yüksek frekans ve düşük frekanslı rTMU'nun sadece etkinlikleri değil yan etki profilleri de farklılık göstermektedir. Düşük frekanslı rTMU ile nöbet bildirilmemiştir.

Vücut üzerine etki, frekansın yanı sıra kullanılan uyarı şiddeti, uyarım bölgesi ve uyarımın tekrar sayısına göre de çeşitlilik gösterebilir. Örneğin, 1 Hz uyarımın MEP büyüklüğü üzerine inhibitör etkisi, daha yüksek uyarım şiddetinde¹⁰ ve uyarım daha uzun süre uygulandığında¹¹ daha uzundur. rTMU'nun, MEP büyüklüğü ve rMT üzerine etkisinin farklı olması, D-dalgaları ya da daha geç ortaya çıkan I-dalgaları üzerine etkili olduğu varsayımına neden olmuştur. rMT, ortaya çıkabilecek en küçük yanıtı oluşturduğu için neden olduğu uyarım ilk I-dalgalarıyla ilişkilidir.¹² Daha büyük MEP genliği ise D-dalgaları ve I2-I3 dalgalarının rekrutmanı ile oluşabilir.¹³

Elektrofizyolojik kayıtların uyarım esnasında ya da sonrasında yapılması veya ipsilateral ya da kontralateral korteksten yapılması da rTMU'nun etkisindeki çeşitlilik nedenlerindedir. Uyarım şekillerinin konvansiyonel olarak düşük frekanslı ve yüksek frekanslı şeklinde sınıflanmasının yanı sıra bazı özel (patern) rTMU uygulamaları tespit edilmiştir: teta burst uyarım (TBU), repetitif çift uyarım, 'quadripulse' uyarım ve inhibitör teta burst uyarım gibi.^{1,14,15}

Teta burst uyarım, patern uyarılar arasında en yerleşmiş olanıdır. Bu sırada verilen her bir uyarı bloğu 50 Hz 3 uyarı olarak tasarlanmıştır, bu bloklar 200 ms aralıklarla (5 Hz) toplam 300 ya da 600 olacak şekilde tekrarlanır. İntermitan TBU'nun etkisi, uzun süreli potansiyasyona, sürekli (continuous) TBU'nun etkisinin, uzun süreli depresyona benzer olduğu kabul edilmektedir. TBU'nun avantajı seansların daha kısa sürmesidir. Ancak TBU'nun kortikal eksitabilite üzerine etkisini, az sayıda çalışma incelemiştir ve etkisinin oldukça değişken olduğu bulunmuştur.

rTMU'nun etkileri, çeşitli fizyolojik durumlarda ve patolojik tablolarda incelenmiştir. Çalışmaların çoğu plasebo etkiyi ayırt etmek amacıyla, aynı uyarı parametrelerini kullanan fakat farklı bir pozisyonda olduğu için beyin üzerine etki etmesi beklenmeyen 'sham' uyarı ile karşılaştırmalar yapmaktadır. Daha nadir olarak manyetik alan oluşturmadan benzer ses çıkaran cihazlar da 'sham' görevi için kullanılabilir.

Distoni, çeşitli etiyolojilere bağlı olarak ortaya çıkan istemsiz bükülme ya da postür değişikliklerine neden olan, hemen tüm vücut bölgelerini etkileyebilen bir durumdur.¹⁶ Etkilenen vücut bölgesi (fokal, segmental, jeneralize) ya da altta yatan etiyolojiye göre sınıflandırılabilen distoni, ağrı ve istemsiz kasılmalar nedeniyle malüliyete neden

olur. Etiyolojiye göre sınıflamada, geçmişte primer (altta yatan genetik dışı bir neden olmayan), sekonder, heredodejeneratif grupları oluşturulmuşken 2013 yılından itibaren klinik özellikler ve etiyojoloji olmak üzere iki ek-senden oluşan daha farklı bir sınıflama önerilmektedir.¹⁶ Jeneralize distoni, tüm vücudun yaygın olarak etkilendiği distoni tipidir, son sınıflamada alt ekstremitelere etkilenmesi dikkate alınmaksızın diğer bölgelere etkilenmişse jeneralize distoni adı verilmektedir. Bir segmentteki tüm kasları etkileyen distoni, segmental; segmental yayılım göstermeden bir veya komşu birkaç kası etkileyen distoni, fokal olarak isimlendirilir. Fokal distoniler bazen şaşırtıcı biçimde sadece bir eylemle ilişkili olabilir ve bu durumu tarif etmek için işleve özgü distoni terimi kullanılır.

Fokal distonide, en yaygın olarak kullanılan tedavi botulinum toksini; jeneralize distonide ise en yaygın tedavi medikal tedavidir. Levodopa, antikolinergik ve antidopaminergik ilaçlar kullanılabilir seçeneklerdir. Bazı distoni tiplerinde derin beyin uyarımının etkin bir tedavi seçeneği olduğu bilinmektedir.¹⁷ Derin beyin uyarımı, botulinum toksini yeterli tedavi sağlamadığında ve motor fonksiyon bozukluğu ağır maluliyete yol açtığında tercih edilir.

Sağlıklı gönüllülerde rTMU'nun etkinliğinin gösterilmesini takiben tedavi amacıyla kullanılabilirliği ilk olarak Parkinson hastalığı¹⁸ ve majör depresyon¹⁹ olgularında yapılan 5 Hz uygulama ile ileri sürülmüştür. Sözü geçen iki hastalık da, kortikal devrelerde ek-sitasyon azalmasıyla seyr ettiğinden yüksek frekanslı uyarım tercih edilmesine karşın distonilerde kortikal ek-sitabilitenin arttığı,²⁰ kortikal sessiz evrenin kısaldığı²¹ ve kortikal inhibitör devrelerin baskılandığı^{22,23} gösterildiğinden düşük frekanslı uyarım kullanılması gündeme gelmiş ve takiben 1999'da düşük frekanslı rTMU'nun distonilerde kullanılabilirliğini test eden ilk çalışmalar yapılmıştır.^{24,25} Bu derlemede amacımız, rTMU'nun distonilerde modulatoruvar etki

Tablo 1. Bugüne kadar distonilerde repetitif manyetik uyarım alanında yapılan ve derlemeye dahil edilen tüm çalışmalar.

Yazar, yıl	Tanı	n	Kontrol (n)	Yaş, yıl	Has süresi, yıl	Diğer tedavi (n)
Siebner ve ark, 1999 ²⁴	Yazıcı distonisi	14	-	31-53	2-22	Botulinum toksin*
	Yazıcı distonisi	7	Sham (3)	31-53	En az birkaç	Bz, antikolinergik, Botulinum toksin*
Siebner ve ark, 1999 ²⁵	Yazıcı distonisi	16	Sham (10)	27-67	2-30	Botulinum toksin*
Siebner ve ark, 2003 ²⁶	Yazıcı distonisi	7	Sham	39-61	4-32	Botulinum toksin*
Lefaucheur ve ark, 2004 ⁴⁰	Sekonder jeneralize distoni	3	-	21-52	1,5-52	Bz, antikolinergik, dopamin antagonisti
Huang ve ark, 2004	DYT1	8	-	47±8	21-51	Clonazepam, benzehol, LD
Stinear ve Byblow, 2004 ²⁷	Yazıcı distonisi	5	-	37-58	8-29	Botulinum toksin*
Murase ve ark, 2005 ²⁸	Yazıcı distonisi	9	Sham	38±8	7,7	Botulinum toksin*, lokal lidokain (5)
Bağcıoğlu ve ark, 2007 ³⁵	Yazıcı distonisi	7	-	57,1±10,3	10-25	Botulinum toksin*
Allam ve ark, 2007	Segmental Servikal + yazıcı distonisi	1	-	37	2	Botulinum toksin*
Gilio ve ark, 2007 ³⁸	ÜE distonisi	9	Ulnar sinir elektrik uyarımı	49,0±3,5	4-25	Botulinum toksin*
Mylius ve ark, 2009 ⁴⁷	Jeneralize distoni, PKAN	1	Sham	6	4	LD, antikolinergik, Bz, intratekal baklofen
Borich ve ark, 2009 ²⁹	Yazıcı distonisi	6	Sham			Botulinum toksin*
Schneider ve ark, 2010 ³⁷	Yazıcı distonisi	5		43-80	5-21	Botulinum toksin*
	Yazıcı distonisi	9		44,9±9,7		
	DYT-1 hasta	3	-	36,3±9,5	21-53	Bz, antikolinergik, botulinum toksin*, karbamazepin
	DYT-1 taşıyıcı	5		42,6±13,8		
Havrankova ve ark, 2010 ³⁶	Yazıcı distonisi	9	Sham	42,5 ±9,0	2-11	Botulinum toksin*
		11		40,3±3,0	2-11	
Kranz ve ark, 2010 ⁴⁸	Blefarospazm / Meige sendromu	12	Sham	61,4±8,3	7,8±5,0	Botulinum toksin*
Huang ve ark, 2012 ⁴¹	Yazıcı distonisi	9	Sham	32-60	6-23	Bz, antikolinergik, Botulinum toksin, karbamazepin, topiramet, okskarbazepin
Veugen ve ark, 2013 ⁴⁰	Yazıcı distonisi	8	-	58,0±9,0	-	-
Kimberley ve ark, 2013 ³⁰	ÜE distonisi	12	Sham (5)	38-72	1-25	Botulinum toksin*(12)
Hofland ve ark, 2013 ⁵⁰	Primer servikal distoni	19	-	62,6±6,7	13,0±6,9	-
				60,2±8,0	13,1±7,7	
Ricci ve ark, 2014 ³⁴	Fokal ÜE distonisi	1	-	41	5	-
Koch ve ark, 2014 ⁵¹	Primer servikal distoni	20	Sham	33-73	1-60	Tetrabenazin, triheksifenidil, Bz
Linssen ve ark, 2015 ⁴³	Yazıcı distonisi	10	Sham	-	-	-
Kimberley ve ark, 2015 ³¹	Yazıcı distonisi	2	-	39-48	1,5	Botulinum toksin*
Pirio-Richardson ve ark, 2015 ⁴⁹	Servikal distoni	9	Sham	53,0±16,0	2-20	Botulinum toksin**
Kimberley ve ark, 2015 ³²	Fokal ÜE distonisi	9	-	46,0±10,6	3-25	Botulinum toksin*
Bharath ve ark, 2015 ³³	Yazıcı distonisi	19	-	35,0±4,9	3,1 ± 0,7	Oral tedaviler 1 hafta önce kesildi

*(en az 4 ay önce), **2 ay önce

ÜE, üst ekstremitelere; Bz, benzodiazepin; LD, levodopa; PKAN, pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon (panthothentat kinase-associated neurodegeneration)

Dahil edilen her bireyde yapılmadığı durumunda, uygulama yapılan birey sayısı (n) şeklinde belirtilmiştir

gösterip göstermediğini ve varsa, bu etkinin güvenilirliğini inceleyen tüm çalışmaları bir araya getirmek ve sonuçlarını incelemektir.

Distoni ve diğer nörolojik hastalıklarda, uyarım sırasındaki veya sonrasındaki etkiler, klinik ve/veya elektrofizyolojik ölçümler ile değerlendirilir. Elektrofizyolojik olarak ek-sitator ya da inhibitör devreler incelenebilir. Primer motor korteks (M1) ek-sitabilitesinin ölçümü daha kolay olduğu için çalışmaların önemli bir kısmı bu konuda

yoğunlaşmıştır. Eksitabilite değerlendirmesi için çoğunlukla MEP yanıtının büyüklüğü ve daha az sayıda çalışmada rMT ya da uyarı şiddeti-MEP genlik yanıt eğrisi kullanılmıştır.^{1,3} MEP yanıtının büyüklüğü, tepe-tepe genlik ya da eğri altında kalan alan şeklinde ölçülebilir. İnhibisyonu test etmek için kortikal sessiz evre ve çift-uyarım paradigmaları değerlendirilebilir.³⁻⁵ rTMU'nun beyin üzerine etkilerini incelemek için yapılacak başka inceleme yöntemleri de fonksiyonel görüntüleme ve elektroensefalografidir.¹

VERİ TARANMASI VE YÖNTEM

Bu derleme için İngilizce literatür 'repetitive transcranial magnetic stimulation', rTMS, theta burst stimulation', 'TBS', ve 'dystonia' anahtar kelimeleriyle tarandı. İngilizce literatürün taranması amacıyla Pubmed ve Google Akademik servis sağlayıcılar kullanıldı. Ayrıca Türkçe literatür, Google Akademik ve Google aracılığıyla 'repetitif transkraniyal manyetik uyarım', 'rTMU', 'teta burst uyarım' ve 'distoni' anahtar kelimeleriyle tarandı. rTMU'nun kullanılmaya başlanmasından sonra Ekim 2016'ya kadar yapılan İngilizce ve Türkçe literatürdeki çalışmalar dahil edildi.

Tüm çalışmalardan, yayın bilgileri, çalışma tasarımı, hasta grubu (yaş, etiyoloji, hastalık süresi, kullanılan ilaçlar), distoniye ait klinik bulgular, rTMU ya da TBU işleminin özellikleri (uyarı şiddeti, frekansı, sayısı, tekrarı) ve son durum bilgileri çıkarıldı. Son durum klinik ve elektrofizyolojik özellikler şeklinde sınıflandırıldı.

Klinik son durum değerlendirilmesi için Burke-Fahn-Marsden distoni skalası (BFM), Toronto-Western Servikal distoni skalası (Toronto-Western spasmodic torticollis rating scale, TWSTRS), günlük aktiviteleri değerlendirme ölçeği (SF-36), malüliyet değerlendirme ölçeği, el yazısı ve dijital incelemesi, video kayıtlarla distonik bulguların incelenmesi, ağrı ve spazmların sayı ve şiddetinin görsel analog skala ile değerlendirilmesi, 'rescue' ilaç kullanım sayısı, sensoriyel diskriminasyon gibi çok farklı yöntemler kullanılmıştı. Ayrıca pozitron emisyon tomografi (PET), fonksiyonel MRG (manyetik rezonans görüntüleme) ya da EEG kullanılmış çalışmalar da dahil edildi. Elektrofizyolojik olarak MEP genlik, kortikal sessiz evre süresi, MEP genlik-uyarı şiddeti eğrisi, SICI, intrakortikal fasilitasyon (ICF), resiprokal inhibisyon, göz kırpmaya refleksi klasik koşullanma yöntemi, kısa latanslı afferent inhibisyon (short latency afferent inhibition, SAI) kullanılmıştı. Bu elektrofizyolojik incelemelerin amacı, rTMU'nun primer motor korteks eksitabilitesi, inhibitör devreler, serebellar eksitabilite (göz kırpmaya refleksi klasik koşullanma yöntemi), spinal eksitabilite (resiprokal inhibisyon) üzerine etkileri incelemektir.

SONUÇLAR

Tedavi amacıyla rTMU uygulaması bugüne kadar jeneralize distoni, DYT-1 pozitif fokal/segmental/multifokal/jeneralize distoniler, servikal distoni, blefarospazm ve işleve özgü distoni başta olmak üzere fokal üst ekstremitte distonilerinde uygulanmıştır. Muhtemelen etkili tedavi yöntemlerinin olmaması ya da diğer tedavi seçenekleriyle olumlu sonuçlar alınmıyor olunması nedeniyle çalışmaların önemli bir

Tablo 2. Fokal üst ekstremitte distonilerinde yapılmış rTMU ya da TBU uygulamalarının uyarım şiddeti, yeri ve süresine ait ayrıntılar.

	rTMU şiddeti	rTMU yeri	rTMU frekansı, Hz	rTMU zamanı/sayısı
Siebner ve ark, 1999 ²⁴	%105 rMT	Sol M1*	1	600 uyarı
Siebner ve ark, 1999 ²⁵	%90 rMT	Sol M1*	1	30 dk, 1800 uyarı
	%90 rMT	Sol M1*	1	30 dk, 1800 uyarı
Siebner ve ark, 2003 ²⁶	%90 rMT	Sol PMd*	1	15 dk, 1800 uyarı x 2 ardarda seans
Stinear ve Byblow, 2004 ²⁷	%60 aMT	M1*	1	20 dk 1200 uyarı
	%85rMT	M1*		
Murase ve ark, 2005 ²⁸	%85rMT	PMd*	0,2	250
	aMT (AE)	SMA*		
Ba'umer ve ark, 2007 ³⁵	rMTm1	Sol M1*	1	1200 uyarı
	rMTsm	Sol S1*		
Gilio ve ark, 2007 ³⁸	%120 rMT	M1*	5	5, 10, 20 uyarı
	%120 rMT	M1*	1	
Borich ve ark, 2009 ²⁹	%90 rMT	M1*	1	900 uyarı x 5 gün
Schneider ve ark, 2010 ³⁷	%90 rMT	S1*	5	1250 uyarı
Huang ve ark, 2010 ³⁹	%80 aMT	M1*	cTBU	600
		PMd*	cTBU	300
Havrankova ve ark, 2010 ³⁶	%90 aMT	S1	1	30 dk, 1800 uyarım x 5 gün
Huang ve ark, 2012 ⁴¹	%80 aMT	Sol PMd	cTBU	600 x 5 gün
Veugen ve ark, 2013 ⁴⁰	%70rMT	PMd	cTBU	600
Kimberley ve ark, 2013 ³⁰	%90 rMT	PMd*	1	-
Ricci ve ark, 2014 ³⁴	%90 rMT	Sol PPC*	1	600 uyarı x 3
Linszen ve ark, 2015 ⁴³	%80aMT	İpsilateral serebellum	cTBU	Tek seans
	%90 rMT	PMd*		
Kimberley ve ark, 2015 ³¹	%110rMT	PMd*		
	%90 rMT	M1*	1	Tek seans, 1200 uyarı
Kimberley ve ark, 2015 ³²	%110rMT	M1*		
	En iyi sonuç veren protokol (%90rMT, PMd)		1	1/hafta 6 hafta
Bharath ve ark, 2015 ³³	%80 rMT	PMd*	1 + sensorimotor eğitim programı	20 dk 1200 uyarı
Bharath ve ark, 2015 ³³	%90 rMT	M1*	1	15 dk 900 uyarı
Bharath ve ark, 2015 ³³	%90 rMT	M1*	1	15 dk 900 uyarı

rMT, istirahat motor eşik (resting motor threshold); PMd, dorsolateral premotor korteks; aMT, aktif motor eşik; ACC, anterior singulat korteks; M1, motor korteks; SMA, suplementer motor alan; cTBU, sürekli teta burst uyarım (continuous theta burst stimulation); AE, alt ekstremitte.

*septomatik hemisfer,

kısmi fokal üst ekstremitte distonileri üzerinde yoğunlaşmıştır.

Aşağıda ayrıntılarını sunacağımız şekilde, distoni, kortikal ve subkortikal devreler ile beyin sapı ve omurilikte eksitabilite artışı ve inhibitör devrelerde fonksiyonel kayıpla seyreden bir hastalık olduğu için çalışmaların çoğunda taraf seçen bulgu varsa semptom tarafında, jeneralize ise dominan tarafta düşük frekanslı inhibitör olduğu varsayılan rTMU uygulanmıştır. Az sayıda 5 Hz rTMU uygulanan çalışmalarda da amaç kortikal plastisitenin değişimini ya da rTMU'nun modulator etkilerini incelemektir. Uygulamalarda başlangıçta motor korteks, daha sonra ise bu bölge ile bağlantısı olan premotor korteks üzerinde durulmuştur. Ancak zaman içinde distoninin aslında bir duyuşal-motor sistem entegrasyon bozukluğu olduğunun daha fazla anlaşılmasıyla birlikte primer somatosensoriyel korteks uyarımının etkileri incelenmeye başlanmıştır. Uyarım şiddeti olarak çoğunlukla eşik altı değerler, özellikle %90 rMT'nin yeterli olduğu bildirilmiştir. Tablo 1'de bugüne kadar yapılan ve derlemeye dahil edilen tüm çalışmalar sunulmaktadır. Fokal üst ekstremitte distonilerini içeren çok sayıda çalışma olduğundan çalışmaların, fokal üst ekstremitte distonilerindeki çalışmalar ve diğer distonilerdeki çalışmalar başlıkları altında sunulması planlanmıştır.

Fokal üst ekstremitte distonileri

Yukarıda da belirttiğimiz gibi distonilerde ilk çalışmalar yazıcı distonisi olgularında yapılmıştır.^{24,25} Yazarlar, ilk çalışmalarında eşik üstü bir uyarı şiddeti kullanmışlar ve düşük frekanslı (1 Hz) rTMU'nun yazıcı krampı olgularında artmış olan kortikomotor eksitabiliteyi azalttığını göstermişlerdi. Aynı yazarlar, eşik altı uyarı şiddeti kullanarak aynı protokolü uyguladıkları iki ayrı deney yapmışlar, ilkinde primer motor korteks üzerine uygulanan 1 Hz rTMU'nun, yazıcı distonisinde kortikal eksitasyon ve inhibisyonu nasıl değiştirdiğini değerlendirmişler, ikincisinde klinik etkilerine de bakmışlardır. Düşük frekanslı rTMU, kortiko-kortikal inhibisyonu (SICI) normalleştirmiş, ikinci deney ile on altı hastadan sekizinde 3 saat süren klinik düzelme tespit etmişlerdir. Ayrıca kortikal sessiz evrenin uzadığı saptanmıştır. Yazarlar, benzer protokolda rTMU uygulamasını premotor korteks üzerine uygulamışlar ve yedi yazıcı distonisi olgusunda, klinik bulgular ve PET kullanarak bölgesel kan akımı üzerine, rTMU'nun etkisini incelemişlerdir.²⁶ Kortikal ve subkortikal yapılarda yaygın, hatta premotor korteksle direk bağlantısı olmayan serebellumda bile rTMU sonrası yapılan aktivite ile ilişkili kan akımı değişikliği olduğunu ve bu değişikliğin süresinin subkortikal ve kortikal yapılar arasında farklılık gösterdiğini saptamışlardır. Ancak takip eden çalışmalar içerisinde benzer sonuçlara ulaşamayanlar da olmuştur. Örneğin, Stinear ve Byblow²⁷ 1 Hz rTMU'nun yazıcı krampında MEP genliği, KSE ve SICI üzerine etkisiz olduğunu göstermiştir. Fakat bu çalışmada, yöntem farkı vardır: rTMU için kullanılan uyarı şiddeti diğer çalışmalara oranla oldukça düşük ve dâhil edilen hasta sayısı oldukça azdır (n=5).

Murase ve arkadaşları²⁸, işleve özgü fokal el distonisinde tek seansta farklı beyin bölgelerine çok düşük frekansta (0,2 Hz) rTMU uyguladılar. Bu kadar düşük frekans seçmelerinin nedeni, monofazik akımın daha güçlü olduğu bilgisine dayanarak monofazik akım uygulamak istemeleriydi. Premotor korteks, üst ekstremiteden en son motor kaydın yapıldığı bölgenin 2,5 cm önü; suplemeter motor korteks ise orta hatta alt ekstremiteden en son motor kayıt yapılan bölgenin yaklaşık 2 cm önü olarak belirlendi. Alt ekstremitte motor eşik değeri daha düşük olacağından alt ekstremitteyi uyarmaktan kaçınmak amacıyla suplemeter alan uyarılarında alt ekstremitte aktif eşik değerini

Tablo 3. Fokal üst ekstremitte distonilerinde yapılmış rTMU ya da TBU uygulamalarının klinik ve elektrofizyolojik değerlendirme ve son duruma ilişkin ayrıntıları.

	Klinik değerlendirme	Elektrofizyolojik değerlendirme	Sonuç	Yan etki
Siebner ve ark, 1999 ²⁴	-	MEP alanı, rMT, MEP genlik-uyarı eğrisi	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme	-
Siebner ve ark, 1999 ²⁵	El yazısı	rMT, aMT, SICI, ICF	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme	-
Siebner ve ark, 2003 ²⁶	PET, bölgesel kan akımı, muayene ve el yazısı	-	El yazısında değişim yok Bölgesel kan akımı değişimi	Yok
Stinear ve Byblow, 2004 ²⁷	-	MEP genlik, SICI, KSE	Etki yok	-
Murase ve ark, 2005 ²⁸	El yazısı	rMT, MEP genliği, KSE	El yazısında düzelme Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme	-
Ba'umer ve ark, 2007 ³⁵	El yazısı, BFM skalası	SAI	El yazısında düzelme var Elektrofizyolojik değişim yok	-
Gilio ve ark, 2007 ³⁸	-	MEP genlik	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme El yazısında düzelme	-
Borich ve ark, 2009 ²⁹	El yazısı	rMT, MEP genliği, KSE	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme	Yok
Schneider ve ark, 2010 ³⁷	fMRG, duysal eşik	-	Değişim var	Yok
Huang ve ark, 2010 ³⁹	El yazısı	rMT, MEP genliği, KSE	El yazısında düzelme Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme	Yok
Havrankova ve ark, 2010 ³⁶	BFM, yazı testi, fMRG	-	Etki yok	-
Huang ve ark, 2012 ⁴¹	El yazısı	rMT, SICI, ICF	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme El yazısında düzelme	Yok
Veugen ve ark, 2013 ⁴⁰	El yazısı	rMT, MEP büyüklüğü, 'surround' inhibisyon	Elektrofizyolojik bulgularda değişim yok El yazısında düzelme	Yok
Kimberley ve ark, 2013 ³⁰	El yazısı	MEP-uyarı eğrisi, KSE	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme El yazısında düzelme	Yok
Ricci ve ark, 2014 ³⁴	El yazısı, obje kullanımı	-	El yazısında düzelme	-
Linssen ve ark, 2015 ⁴³	El yazısı	-	Etki yok	Yok
	-	KSE	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme	Yok
	-	KSE	Elektrofizyolojik bulgularda değişim yok	Yok
Kimberley ve ark, 2015 ^{31,*}	-	KSE	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme	Yok
	-	KSE	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme El yazısında düzelme	Yok
	El yazısı	KSE, SICI, ICF	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme	Yok
Kimberley ve ark, 2015 ³²	Sensoriyel diskriminasyon, ÜE distoni dizabilite skalası, SF-36, el yazısı	KSE	Rehabilitasyonun ilave klinik ve elektrofizyolojik yararı yok	-
Bharath ve ark, 2015 ³³	fMRG	-	Sol talamus-sağ globus pallidus-sağ talamus-sağ prefrontal lob ağ döngüsü aracılığıyla Karşıt - istirahat durum işlevsel bağlantısında anlamlı artış	-

BFM, Burke Fahn Marsden; GYA, günlük yaşam aktiviteleri; KSE, kortikal sessiz evre; ÜE, üst ekstremitte; SICI, kısa intrakortikal inhibisyon ('short intracortical inhibition'); ICF, intrakortikal fasilitasyon; rMT, istirahat motor eşik (resting motor threshold); MEP, motor uyandırılmış potansiyel (motor evoked potential); SAI, kısa afferent inhibisyon (short afferent inhibition), SF-36, kısa form 36 ('short form' 36), fMRG, fonkriyonel manyetik rezonans görüntüleme.

*Tablo 2'de verilen 4 koşul test edildikten sonra en iyi koşul ile çalışma sürdürülüyor.

kullandılar. Sadece premotor korteks uyarımı sonrasında klinik ölçümlerde düzelme ve kortikal sessiz evre süresinde uzama tespit ettiler. Hastalarda diğer bölgelerin uyarımı ya da premotor korteksin 'sham' uyarımı ve sağlıklı kontrollerde uygulamalardan hiçbiri anlamlı değişiklik oluşturmadı.²⁸

Düşük frekanslı rTMU'nun yazıcı distonisi üzerine etkisi gösterildikten sonra Borich ve arkadaşları,²⁹ çok sayıda seans uygulandığında etkinin süresini araştırmayı amaçlayarak primer motor korteks üzerine 1 Hz uyarımı, 5 gün boyunca uygulayıp el yazısı ve kortikal eksitabilite parametreleri üzerine etkisini 'sham' ile karşılaştırdılar. Beş günlük bu uygulama sonunda etkinin en az 10 gün boyunca devam ettiğini bildirdiler. Kimberley ve arkadaşları,³⁰ 2013 yılında fokal üst ekstremitte distonisi olan olgularda, premotor korteksin düşük frekanslarda uyarımını, birbirini takip eden günlerde beş ayrı seans olarak ve bireyler yazı yazarken uyguladılar. Çok sayıda uygulama bireyler yazı yazarken ilk kez bu çalışmada kullanıldı. Klinik ve elektrofizyolojik etkiler, sham TMU'nun (aynı rTMU değerleri ancak 'coil' pozisyonu farklı açıda tutulmakta) etkileri ile karşılaştırıldı. rTMU etkisiyle KSE süresi uzadı ancak MEP-uyarı eğrisinde belirgin değişiklik olmadı. Ayrıca el yazısı için uygulanan güç azaldı, hız arttı. KSE'deki uzama başlangıçtan itibaren üçüncü günde en belirgindi, el yazısındaki düzelme ise beşinci günde dahi devam ediyordu. Sham grupta ise hiç değişiklik olmadı. Klinik ve elektrofizyolojik bulgular doğrultusunda sekiz bireyin bu uygulamaya yanıt verdiğini ve bu yanıtın, klinik ve elektrofizyolojik özellikler arasından yaş ile ilişkili olduğunu saptadılar, yaş arttıkça yanıt olasılığı düşmekteydi.

Daha önceki çalışmalarda kullanılan rTMU'ya özgü değişkenlikler ve katılımcıların farklılıkları nedeniyle Kimberley ve arkadaşları,³¹ hastaya özel parametreleri bulmak amacıyla iki yazıcı distonisi olgusunu değerlendirdiler. Az sayıda hasta incelemelerine karşın o güne kadar kullanılmış tüm farklı protokolleri test etmeyi amaçladılar. Araştırmanın ilk aşamasında tek seansta, primer motor korteks ya da premotor korteks üzerine istirahat motor eşik %90 ya da %110'una denk gelecek uyarım şiddeti kullanarak 1 Hz ve 1200 uyarım verdiler. İkinci aşamada, ilk aşamada en iyi sonuç veren protokolü 6 hafta boyunca haftada 1 kez olacak şekilde uyguladılar. Geçmişteki çalışmalarda, fokal üst ekstremitte distonisindeki en istikrarlı bulgu kortikal sessiz evredeki değişim olduğu için ikinci aşamaya her iki olguda da bu parametrede en anlamlı uzama yapan %90 premotor korteks uyarımı ile devam edildi. İkinci aşamada, her uygulama öncesinde ve son uygulamadan 1 hafta sonra klinik değerlendirme (dijital yöntemle el yazısı incelenmesi) ve elektrofizyolojik değerlendirme (KSE, SICI ve ICF) yapıldı. Altı hafta sonunda görüldü ki başlangıçta KSE ve SICI değerlerinde anormal olan olguda, 1 Hz rTMU ile KSE süresi uzadı, SICI ile ölçülen inhibisyon arttı ve bu etkiler 4 hafta kadar sürdü. El yazısı dijital ölçümlerinin de olumlu bulguların varlığına işaret etmesine karşın olgularının kendi değerlendirmeleri değişim olmadığı ya da kötüleştiği yönündeydi. Aynı yazarlar, nöromodulasyonun etkili olduğunu ancak tek başına klinik açıdan yeterli sonuçlar sağlamadığını iddia ederek ve inmedeki rTMU-fizik rehabilitasyon örneklerini göz önünde bulundurarak

Tablo 4. Fokal üst ekstremitte distonisi dışındaki distoni tiplerinde yapılmış rTMU ya da TBU uygulamalarının uyarım şiddeti, yeri ve süresine ait ayrıntılar.

	Distoni tipi	rTMU şiddeti	rTMU yeri	rTMU frekansı, Hz	rTMU zamanı/ sayısı
Lefaucheur ve ark, 2004 ⁴⁴	Sekonder jeneralize distoni	%90 rMT	Sol PMd	1	20 dk 1200 uyarı x 5 gün
Huang ve ark, 2004 ⁴⁶	DYT1+	%90 rMT	PMd	1	20 dk 1200 uyarı
Allam ve ark, 2007 ⁴⁵	Segmental servikal + yazıcı distoni	%90 rMT	Sol PMd	1	20 dk 1200 uyarı x 5 gün
Mylius ve ark, 2009 ⁴⁷	Jeneralize distoni, PKAN	%95 rMT	Sol PMd	1	20 dk 1200 uyarı x 5 gün
Kranz ve ark, 2010 ⁴⁸	Blefarospazm / Meige sendromu	%100 aMT (AE)	ACC	0,2	15 dk 180 uyarı
Hofland ve ark, 2013 ⁵⁰	Primer servikal distoni	%80 aMT	Serebellum	cTBU	600 uyarı
Koch ve ark, 2014 ⁵¹	Primer servikal distoni	%80 aMT	Bilateral serebellum	cTBU	600 x 2 hafta
Pirio Richardson ve ark, 2015 ⁴⁹	Servikal distoni	%85 rMT	ACC, PMd, M1, SMA	0,2	15 dk, 180 uyarı

PKAN, patotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyon (pantothenate kinase associated neurodegeneration); rMT, istirahat motor eşik (resting motor threshold); PMd, dorsolateral premotor korteks; SMA, suplemeter motor korteks; aMT, aktif motor eşik; ACC, anterior singulat korteks; PMd, dorsal premotor korteks; M1, motor korteks; SMA, suplemeter motor alan, cTBU, sürekli teta burst uyarım (continous theta burst stimulation).

*septomatik hemisfer, **septomatik ekstremitte

arak premotor korteks rTMU uygulamasını sensorimotor eğitim ile birleştirmeyi sağlayan yeni bir çalışma tasarladılar. Bu çalışma sonucunda, rTMU ve sensorimotor eğitim ve sadece rTMU seansları arasında farklılık saptanmadı.³²

Distonide rTMU etkinliğin mekanizmasının anlaşılması amacıyla Bharat ve arkadaşları,³³ fonksiyonel MRG kullanarak anormal olarak azalmış olan 'resting state' bağlantısının, M1 bölgesine uygulanan rTMU sonrası kontralateral hemisferde düzeldiğini saptadılar.

Ricci ve arkadaşları,³⁴ fokal üst ekstremitte distonisi olan bir olgunun dikkatini başka bir yere yoğunlaştırdığında elini daha rahat kullandığı ifadesinden yola çıkarak, daha önce inmede uygulanmış ve dikkat bozukluğunu düzelttiği bilinen posteriyor pariyetal korteks lokalizasyonunu uygulama alanı olarak seçtiler ve hem dikkat bozukluğunda hem el yazısında düzelme saptadılar.

Farklı uygulama bölgelerinden biri de somatosensoryel korteks olarak seçilmişti.³⁵⁻³⁷ Sensoryel döngülerde etkilenme olduğu bilinen fokal distonilerde, bu alanı kullanarak somatosensoryel entegrasyonu ve dolayısıyla kısa latanslı afferent inhibisyonu azaltmayı amaçlamışlardı. Somatosensoryel korteksin belirlenmesinde navigasyon sisteminden yardım alınmıştı. Baumer ve arkadaşları³⁵ bulgularını primer motor kortekse uygulanan rTMU ile karşılaştırdılar ve SA1'nin değişmediğini tespit ettiler. Bu olguların hemen hepsinde uygulama bittikten sonra birkaç hafta el yazısı ve BFM skalasında düzelme tespit ettiler. Schneider ve arkadaşları,³⁷ S1 üzerine 5 Hz rTMU uygulayarak distonide anormalleşen duyu algısını düzeltmeyi amaçladılar ancak az sayıda yazıcı distonisi olgusunda tutarlı sonuçlara ulaşamadılar.

Daha önce de belirttiğimiz gibi, yüksek frekansla rTMU uygulamasını yapan az sayıda çalışmada amaç, tedavi edici etkinliği incelemek değil, kortikal plastisite değişikliklerini ya da korteksin modulator etkilerini gözlemlemektir.^{37,38} Bekleneceği gibi 5 Hz rTMU ile, uygulama süresinin de ötesinde devam eden MEP fasilitasyonu saptandı. Kısa vadedeki etki sağlıklı kontrollere benzer ama orta vadedeki etki sağlıklı kontrollerden daha büyük ve daha uzun süreliydi.

Huang ve arkadaşları,³⁹ TBU kullanılan çalışmalarında komplike bir tasarım kullandılar. Çalışmaya yazıcı krampı olgularının yanısıra DYT-1 olgularını ve DYT-1 mutasyonu taşıyan ancak semptomu olmayan olguları da dâhil ettiler. Yazıcı krampı olgularına premotor alan cTBU 300 uyarı ve cTBU 600 uyarı, DYT-1 olguları ve taşıyıcı olgularda da premotor alana ve primer motor kortekse TBU 300 uyguladılar.

Yazıcı distonisi olgularında MEP genliği, SICI, ICF ve spinal resiprokal inhibisyon ölçülürken, DYT-1 gruplarında MEP genliği ölçüldü. Premotor alana uygulanan TBU 300 uyarı ve TBU 600 uyarı, yazıcı distonisi olgularında elektrofizyolojik değişiklik yapmadı ama el yazısının hızlanmasını sağladı. Premotor cTBU 300 uyarı, DYT-1 taşıyıcılarında, M1 cTBU 300 uyarı DYT-1 olgularında MEP genliğini düşürdü. Özetle premotor alana uygulanan cTBU 300 uyarının distonide etkin olmadığı, primer motor kortekse cTBU 300 uyarı ya da premotor alana cTBU 600 uyarı uygulamasının klinik yarar sağlayabileceğini ve inhibitör yolların etkinliğini arttırabileceğini vurguladılar. Premotor kortekse bir seans uygulanan cTBU ile elektrofizyolojik değişiklik saptanmazken⁴⁰ cTBU, beş gün art arda uygulandığında kortikal eksitabilite ve plastisite değişikliklerinin olduğu ve tekrarlayan seanslar ile bu etkinin süresinin uzamasının mümkün olduğu tespit edildi.⁴¹ Türkiye’de yürütülen bir tez çalışmasında da üç gün premotor alan ya da primer motor korteks üzerine uygulanan cTBU ile yazıcı distonisi olgularında klinik ve elektrofizyolojik değişim tespit edilmedi.⁴² Tek seans uygulanan serebellar TBU da, yazıcı distonisinde etkili bulunmadı.⁴³

Fokal üst ekstremitte distonilerinde yapılmış rTMU ya da TBU uygulamaları Tablo 2 ve Tablo 3’de sunulmaktadır.

Diğer distoniler

Primer ve sekonder jeneralize distonilerin yanısıra servikal distoni ve blefarospazmda rTMU’nun etkisi araştırılmış, TBU’nun etkisi ise sadece servikal distonide incelenmiştir (Tablo 4 ve 5).

Lefaucheur ve arkadaşları,⁴⁴ ilaç toksisitesi, perinatal asfiksi ve viral ensefalit sonrası gelişen üç sekonder distoni olgusunda dorsolateral premotor kortekse 1 Hz rTMU sonrası klinik değişimi incelediler. Premotor korteks, üst ekstremiteden en son motor kaydın yapıldığı bölgenin 2,5 cm önü olarak belirlendi. Bu amaçla, BFM distoni derecelendirme skalası, günlük yaşam aktiviteleri skalası, kas spazmlarının sayısı ve spazmların neden olduğu ağrıyı ölçmek amacıyla 0-10 arası vizüel analog skala değerlendirmeye dahil edildi. Uygulama sonrası distonik kasılmalarda azalma olmakla birlikte, bu değişim günlük yaşam aktivitelerine yansımamaktaydı. En önemli etki, ağrılı spazmlar üzerinedi. Üç hastada da hem spazm sayısında, hem ağrı şiddetinde belirgin azalma izlendi ve bu etki uygulamadan sonraki birkaç gün süresince devam etti. Aynı rTMU özellikleri kullanılarak servikal ve yazıcı distonisi olan bir olguda da en az 4 ay süren spazm sayısında azalma, uyku kalitesinde artma gibi yarar sağlandı.⁴⁵ İlginç olan bu olguda servikal distoni bulgularının iki yanlı düzelmesine karşın yazıcı distonisi bulgularının hiç değişiklik göstermemesiydi.

Huang ve arkadaşları,⁴⁶ DYT-1 mutasyonu saptanan fokal, multifokal, segmental ya da jeneralize distoni olgularında daha sık kullanılan ve motor korteks uyarımına göre daha etkili olduğunu düşündükleri premotor korteks üzerine 1 Hz uyarım yaparak distonide anormal olan resiprokal inhibisyon üzerine etkisini incelediler. Bulguları, düşük frekanslı rTMU’nun resiprokal inhibisyonun üçüncü fazına etkili olduğunu gösterdi. Resiprokal inhibisyonun, distoni kliniğindeki ko-kontaksiyondan sorumlu olmasından yola çıkarak tedavi edici değeri

Tablo 5. Fokal üst ekstremitte distonisi dışındaki distoni tiplerinde rTMU ya da TBU uygulamalarının klinik ve elektrofizyolojik değerlendirme ve son duruma ilişkin ayrıntılar.

	Sonuç, klinik	Sonuç, elektrofizyolojik	Yarar	Yan etki
Lefaucheur ve ark, 2004 ⁴⁴	BFM skalası, GYA, kas spazm sayısı	-	Sadece kas spazm sayısında anlamlı azalma	Yok
Huang ve ark, 2004 ⁴⁶	-	Resiprokal inhibisyon	Elektrofizyolojik bulguda normalleşme	Yok
Allam ve ark, 2007 ⁴⁵	BFM skalası	-	Klinik bulgularda düzelme	Yok
Mylius ve ark, 2009 ⁴⁷	Anormal hareketlerin sıklığı, ‘rescue’ Bz sayısı	-	Klinik bulgularda düzelme	-
Kranz ve ark, 2010 ⁴⁸	Göz kırpması sayısı	GKR toparlanma GKR klasik	Etki yok Klinik etki yok	Yok
Hofland ve ark, 2013 ⁵⁰	TWSTR	koşullanma, MEP genlik	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme Klinik bulgularda düzelme	-
Koch ve ark, 2014 ⁵¹	TWSTR	CBI, SICI, ICF, PAS, KSE	Elektrofizyolojik bulgularda normalleşme Klinik bulgularda düzelme	Yok
Pirio Richardson ve ark, 2015 ⁴⁹	TWSTR	dPMI, KSE	Elektrofizyolojik bulgularda değişim yok	Yok

BFM, Burke Fahn Marsden; GYA, günlük yaşam aktiviteleri; KSE, kortikal sessiz evre; GKR, göz kırpması refleksi; Bz, benzodiazepin; TWSTR, Toronto Western spazmodik tortikollis skalası; CBI, serebellar ve primer motor korteks arasında fonksiyonel konnektivite; dPMI, dorsal premotor-motor kortikal inhibisyon; KSE, kortikal sessiz evre; SICI, kısa intrakortikal inhibisyon (‘short intracortical inhibition’); ICF, intrakortikal fasilitasyon; KSE, kortikal sessiz evre; MEP, motor uyandırılmış potansiyel (motor evoked potential), PAS, paired associative stimulation.

olabileceğini ileri sürdüler. Ayrıca distoni olguları ve sağlıklı bireyler arasında etki mekanizmaları açısından fark olduğunu bir kez daha kanıtladılar. Ancak bu çalışmada, klinik ya da uygulama sonrası uzun dönem etkilerini değerlendirdiler.

Pantotenat kinaz ilişkili nörodejenerasyona bağlı ağır jeneralize distoni ve kompleks istemsiz hareketleri olan bir çocuk olguda da premotor alan 1 Hz rTMU’nun güvenli ve kısmen etkili olabileceği saptandı.⁴⁷

Kranz ve arkadaşları,⁴⁸ blefarospazmda anterior singulat korteks uyarımının etkinliğini incelediler. Çalışmaları uyarı yerinin yanında uyarım karakteristikleri açısından pek çok farklılık içermekteydi. Uyarım şiddetini, alt ekstremitte aktif motor eşik (active motor threshold, aMT) olacak şekilde belirlemişlerdi. Ayrıca yuvarlak veya H şekilli ‘coil’leri de karşılaştırdılar. Anterior singulat korteksin yeri Fz’in yaklaşık 0,5 cm önünde orbikularis okülü kasından maksimum MEP yanıtları elde edilen yer şeklinde belirlenmişti. Hem H hem yuvarlak ‘coil’ kullanılarak yapılan uygulamalarda anlamlı düzelme olmasına karşın ‘sham coil’ ile değişiklik olmadı. Ayrıca H ‘coil’ ile hesaplanan aMT çok daha düşüktü.

Pirio Richardson ve arkadaşları,⁴⁹ servikal distonide rTMU’nun etkisini araştırdıkları çalışmalarında uyarıyı anterior singulat korteks, premotor alan, primer motor korteks ya da supletemter motor korteks üzerine uygulamışlar, uygun yeri belirleyebilmek amacıyla navigasyon sistemi kullanmışlardı. Premotor alan ve primer motor korteks uygulamasının klinik üzerine yararlı olduğunu tespit ettiler. Fakat elektrofizyolojik bulgularda değişiklik olmadı.

Servikal distonide serebellumun rolünü incelemek amacıyla göz kırpması refleksi klasik koşullanma testi, sürekli TBU uygulanan ve uygulanmayan olgularda karşılaştırıldı. Ancak karşılaştırma, testin özelliklerinden dolayı öncesi-sonrası şeklinde değil, cTBU uygulanan uygulanmayan gruplar arasında yapılmıştı.⁵⁰ Bu çalışmada, serebellar cTBU motor kortikal eksitabiliteyi değiştirmemiş, ancak sağlıklı gönüllülerdekinin aksine göz kırpması refleksi anormalliğini, distoni özellikleri

ile hiçbir doğrudan korelasyon olmadan, normalleştirilmişti. Bir başka çalışmada, primer servikal distonide iki hafta süreli bilateral serebellar cTBU'nun hem klinik hem elektrofizyolojik etki sağladığı tespit edildi.⁵¹

TARTIŞMA

Distoni, ko-kontraksiyon ve taşma fenomeninin tipik olduğu anormal istemsiz hareket ve postür bozukluğuna neden olan hiperkinetik bir hastalıktır. Patofizyolojide bazal ganglia-talamo-kortikal yolakta fonksiyonel değişimler olduğu ve buna serebellar yapıların disfonksiyonunun da katkı sunduğu kabul edilmektedir. Ancak klinik görünüm ve altta yatan etiyolojik faktörlerin bu kadar çeşitli olduğu bir hastalık grubunda patofizyolojinin de farklılıklar göstermesi beklenebilir. Bununla birlikte pek çok farklı distoni tipinde disinhibisyon ve kortikal eksitabilite artışı olduğunun gösterilmesi nedeniyle rTMU çalışmalarının çoğunda, yukarıda ayrıntılarını sunduğumuz şekilde, sağlıklı bireylerde eksitabiliteyi azalttığı bilinen, düşük frekanslı rTMU ya da cTBU kullanılmıştır.

Kullanılan protokollerin çeşitliliği nedeniyle çalışmaların birbiriyle direk karşılaştırılması mümkün değildir. Ancak düşük frekanslı rTMU, fokal distonilerde, semptomatik hemisfer ya da jeneralize distonilerde, dominan hemisfer üzerine uygulandığında klinik ve elektrofizyolojik değişimin yanı sıra bazı beyin bölgelerinde kan akımı değişimlerine neden olabilmektedir. Sadece iki çalışmada fonksiyonel görüntüleme ya da eksitabilite değişikliklerini değerlendirmek amacıyla yapılmış olması dışında yüksek frekansta uygulama, distonideki disinhibisyon varlığı nedeniyle düşünülmemektedir.

Bu noktada, öncelikle 'klinik yarar'dan kısaca söz etmekte fayda olabilir. Çalışmaların çoğunda, hastanın sübjektif değerlendirmesi dikte alınmış ve distoni tipine uygun skala (BFM ya da TWSTRS gibi) ile objektif ölçümleri yapılmış, çalışmaların bir kısmında, dijital ölçümler de dahil edilmiştir. Ayrıca günlük yaşam aktivitelerine etki, ağrı ve spazmların sayısı ya da 'rescue' ilaç kullanımının sıklığı da klinik değerlendirmeler arasında yer bulmuştur. Bahsedilen klinik yarar, hemen tüm çalışmalarda sübjektif olarak hastanın bildirdiği iyileşme ya da diğer ölçümlerdeki istatistikî fark olmaktadır. rTMU ya da cTBU sonrası, günlük yaşam aktiviteleri ya da distoni skalaları üzerinde klinik fark oluşturabilecek anlamlı bir düzelmeye bahsedilememiştir. Jeneralize distoni hastalarında yapılan çalışmada ancak ağrı ve spazmların azalması^{44,47} uyku ve hayat kalitesini arttıran önemli bir faktör olmuştur.

Muhtemelen distoni patofizyolojisinde geniş bir alanda fonksiyonel değişimler tespit edildiğinden, değişkenlik göstermekle birlikte primer motor korteks ve premotor alan uygulamalarının klinik ve elektrofizyolojik parametrelere etkinliği en fazladır. Ancak bu kadar yakın alanların noninvazif bir yöntemle birbirinden bu kadar bağımsız uyarılabilir olmasına da çeşitli itirazlar vardır. Distonideki duysal bulgular ve patofizyolojideki sensori-motor entegrasyonun rolü düşünüldüğünde somatosensoryel korteks uygulamaları mantıklı ancak sonuçlar çelişkilidir.

Çalışmaların yarısından azında birden fazla uygulamaya yapılmış ve haftalar içindeki etkiler incelenmiştir.^{29,31,34,44-47} Klinik ya da elektrofizyolojik etki geçici olmakla birlikte uygulama süresine bağlı olarak haftalar boyunca sürdüğü gözlenmiştir. Çeşitlilik oluşturan bir diğer faktör de özellikle yazıcı distonisi gibi paroksizmal bulguların olduğu hastalarda uygulama yapıldığı anda bulguların aktif olup olmamasıdır. Örneğin, aksiyon distonisinde ve işleve özgü distonide, anormal hareketler esnasında uyarım yapılmasının daha etkili olabileceği ileri sürülmüştür.³⁰

Bugüne kadarki çalışmalarda sadece uygulamaya ait özellikler değil hasta ve hastalığa ait özellikler de oldukça heterojendir. Hastalık süresinin 1 yıl ile 50 yıl arasında değişim gösterdiği çalışmalar bulunmaktadır.^{37,44} Bu kadar uzun hastalık süresinin neden olduğu fonksiyo-

nel değişimler de farklı olacaktır. Nitekim biri yanıtı, diğeri yanıtı olmayan iki olguyu bildirdikleri çalışmalarında Kimberley ve arkadaşları,³¹ rTMU öncesi eksitabilite incelemelerinin, yanıtı öngörmeye yeri olabileceği yorumunu yapmışlardır.

Pediyatrik grupta sadece bir olgu sunumu bulunmaktadır,⁴⁷ bu olguda güvenli ve kısmen hayat kalitesini arttırmada yararı olabileceği bildirilmişse de genelleme yapılabilecek yeterli veri bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, rTMU ve TBU, çeşitli distoni tiplerinde, nörofizyolojik ve fonksiyonel (kan akımı ya da serebral aktivite) değişimleri incelemek için önemli olanaklar sunsa da henüz klinik olarak anlamlı etki oluşturduğu gösterilen bir protokol bulunmamaktadır. Ancak bu konudaki çalışmaların artmasıyla uygun protokollerin geliştirilmesi ve klinik üzerine olumlu etkinin elde edilebileceğini düşündüren ümit verici sonuçlar vardır.

KAYNAKLAR

- Rossini PM, Burke D, Chen R, Cohen LG, Daskalakis Z, Di Iorio R, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol 2015; 126: 1071-107.
- Rossini PM, Caramia MD. Central conduction studies and magnetic stimulation. Curr Opin Neurol Neurosurg 1992; 5: 697-703.
- Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. Clin Neurophysiol 2006; 117: 2584-96.
- Kujirai T, Caramia MD, Rothwell JC, Day BL, Thompson PD, Ferbert A, et al. Corticocortical inhibition in human motor cortex. J Physiol 1993; 471: 501-19.
- Valls-Solé J, Pascual-Leone A, Wassermann EM, Hallett M. Human motor evoked responses to paired transcranial magnetic stimuli. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1992; 85: 355-64.
- de Jesus DR, Favalli GP, Hoppenbrouwers SS, Barr MS, Chen R, Fitzgerald PB, Daskalakis ZJ. Determining optimal rTMS parameters through changes in cortical inhibition. Clin Neurophysiol 2014; 125: 755-62.
- Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A; Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 2009; 120:2008-39.
- Matsunaga K, Maruyama A, Fujiwara T, Nakanishi R, Tsuji S, Rothwell JC. Increased corticospinal excitability after 5 Hz rTMS over the human supplementary motor area. J Physiol 2005; 562: 295-306.
- Rizzo V, Siebner HR, Modugno N, Pesenti A, Münchau A, Gerschlagler W, Webb RM, Rothwell JC. Shaping the excitability of human motor cortex with premotor rTMS. J Physiol 2004; 554: 483-95.
- Fitzgerald PB, Brown TL, Daskalakis ZJ. The application of transcranial magnetic stimulation in psychiatry and neurosciences research. Acta Psychiatr Scand 2002; 105: 324-40.
- Maeda F, Keenan JP, Tormos JM, Topka H, Pascual-Leone A. Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. Exp Brain Res 2000; 133: 425-30.
- Terao Y, Ugawa Y. Basic mechanisms of TMS. J Clin Neurophysiol 2002; 19: 322-43.
- Di Lazzaro V, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Mazzone P, et al. The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. Clin Neurophysiol 2004; 115: 255-66.
- Huang YZ, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 2005; 45: 201-6.
- Hamada M, Terao Y, Hanajima R, Shirota Y, Nakatani-Enomoto S, Furubayashi T, et al. Bidirectional long-term motor cortical plasticity and metaplasticity induced by quadripulse transcranial magnetic stimulation. J Physiol 2008; 586: 3927-47.
- Albanese A, Bhatia K, Bressman SB, Delong MR, Fahn S, Fung VS, et al. Phenomenology and classification of dystonia: a consensus update. Mov Disord 2013; 28: 863-73.
- Balint B, Bhatia KP. Dystonia: an update on phenomenology, classification, pathogenesis and treatment. Curr Opin Neurol 2014; 27: 468-76.
- Lefaucheur JP, Drouot X, Von Raison F, Ménard-Lefaucheur I, Cesaro P, Nguyen JP. Improvement of motor performance and modulation of cortical excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in Parkinson's disease. Clin Neurophysiol 2004; 115: 2530-41.
- Nahas Z, Molloy MA, Hughes PL, Oliver NC, Arana GW, Risch SC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation: perspectives for application in the treatment of bipolar and unipolar disorders. Bipolar Disord 1999; 1: 73-80.
- Ikoma K, Samii A, Mercuri B, Wassermann EM, Hallett M. Abnormal cortical motor excitability in dystonia. Neurology 1996; 46: 1371-6.

21. Filipović SR, Ljubisavljević M, Svetel M, Milanović S, Kacar A, Kostić VS. Impairment of cortical inhibition in writer's cramp as revealed by changes in electromyographic silent period after transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett* 1997; 222: 167-70.
22. Simonetta-Moreau M, Lourenço G, Sangla S, Mazieres L, Vidailhet M, Meunier S. Lack of inhibitory interaction between somatosensory afferent inputs and intracortical inhibitory interneurons in focal hand dystonia. *Mov Disord* 2006; 21: 824-34.
23. Bütefisch CM, Borojerdı B, Chen R, Battaglia F, Hallett M. Task-dependent intracortical inhibition is impaired in focal hand dystonia. *Mov Disord* 2005; 20: 545-51.
24. Siebner HR, Tormos JM, Ceballos-Baumann AO, Auer C, Catala MD, Conrad B, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in writer's cramp. *Neurology* 1999; 52: 529-37.
25. Siebner HR, Auer C, Conrad B. Abnormal increase in the corticomotor output to the affected hand during repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex in patients with writer's cramp. *Neurosci Lett* 1999; 262: 133-6.
26. Siebner HR, Filipovic SR, Rowe JB, Cordivari C, Gerschlagler W, Rothwell JC, et al. Patients with focal arm dystonia have increased sensitivity to slow-frequency repetitive TMS of the dorsal premotor cortex. *Brain* 2003; 126: 2710-25.
27. Stinear CM, Byblow WD. Impaired modulation of corticospinal excitability following subthreshold rTMS in focal hand dystonia. *Hum Mov Sci* 2004; 23: 527-38.
28. Murase N, Rothwell JC, Kaji R, Urushihara R, Nakamura K, Murayama N, et al. Subthreshold low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the premotor cortex modulates writer's cramp. *Brain* 2005; 128: 104-15.
29. Borich M, Arora S, Kimberley TJ. Lasting effects of repeated rTMS application in focal hand dystonia. *Restor Neurol Neurosci* 2009; 27: 55-65.
30. Kimberley TJ, Borich MR, Arora S, Siebner HR. Multiple sessions of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in focal hand dystonia: clinical and physiological effects. *Restor Neurol Neurosci* 2013; 31: 533-42.
31. Kimberley TJ, Schmidt RL, Chen M, Dykstra DD, Bütefisch CM. Mixed effectiveness of rTMS and retraining in the treatment of focal hand dystonia. *Front Hum Neurosci* 2015; 9: 385.
32. Kimberley TJ, Borich MR, Schmidt RL, Carey JR, Gillick B. Focal hand dystonia: individualized intervention with repeated application of repetitive transcranial magnetic stimulation. *Arch Phys Med Rehabil* 2015; 96: S122-8.
33. Bharath RD, Biswal BB, Bhaskar MV, Gohel S, Jhunjhunwala K, Panda R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced modulations of resting state motor connectivity in writer's cramp. *Eur J Neurol* 2015; 22: 796-805, e53-4.
34. Ricci R, Salatino A, Siebner HR, Mazzeo G, Nobili M. Normalizing biased spatial attention with parietal rTMS in a patient with focal hand dystonia. *Brain Stimul* 2014; 7: 912-4.
35. Bäumer T, Demiralay C, Hidding U, Bikmullina R, Helmich RC, Wunderlich S, et al. Abnormal plasticity of the sensorimotor cortex to slow repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with writer's cramp. *Mov Disord* 2007; 22: 81-90.
36. Havrankova P, Jech R, Walker ND, Operto G, Tauchmanova J, Vymazal J, et al. Repetitive TMS of the somatosensory cortex improves writer's cramp and enhances cortical activity. *Neuro Endocrinol Lett* 2010; 31: 73-86.
37. Schneider SA, Pleger B, Draganski B, Cordivari C, Rothwell JC, Bhatia KP, et al. Modulatory effects of 5Hz rTMS over the primary somatosensory cortex in focal dystonia—an fMRI-TMS study. *Mov Disord* 2010; 25: 76-83.
38. Gilio F, Suppa A, Bologna M, Lorenzano C, Fabbrini G, Berardelli A. Short-term cortical plasticity in patients with dystonia: a study with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Mov Disord* 2007; 22: 1436-43.
39. Huang YZ, Rothwell JC, Lu CS, Wang J, Chen RS. Restoration of motor inhibition through an abnormal premotor-motor connection in dystonia. *Mov Disord* 2010; 25: 696-703.
40. Veugen LC, Hoffland BS, Stegeman DF, van de Warrenburg BP. Inhibition of the dorsal premotor cortex does not repair surround inhibition in writer's cramp patients. *Exp Brain Res* 2013; 225: 85-92.
41. Huang YZ, Lu CS, Rothwell JC, Lo CC, Chuang WL, Weng YH, Lai SC, Chen RS. Modulation of the disturbed motor network in dystonia by multisession suppression of premotor cortex. *PLoS One* 2012; 7: e47574.
42. Sözer-Topçular N. Yazıcı krampında tekrarlayıcı manyetik uyarımın tedavî değerinin belirlenmesi. *Uzmanlık Tezi. Danışman: Ali Emre Öge. İstanbul Üniversitesi, Tıp Fakültesi*, 2011.
43. Linszen MW, van Gaalen J, Munneke MA, Hoffland BS, Hulstijn W, van de Warrenburg BP. A single session of cerebellar theta burst stimulation does not alter writing performance in writer's cramp. *Brain* 2015; 138: e355.
44. Lefaucheur JP, Fénelon G, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Nguyen JP. Low-frequency repetitive TMS of premotor cortex can reduce painful axial spasms in generalized secondary dystonia: a pilot study of three patients. *Neurophysiol Clin* 2004; 34: 141-5.
45. Allam N, Brasil-Neto JP, Brandão P, Weiler F, Barros Filho Jd, Tomaz C. Relief of primary cervical dystonia symptoms by low frequency transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex: case report. *Arq Neuropsiquiatr* 2007; 65: 697-9.
46. Huang YZ, Edwards MJ, Bhatia KP, Rothwell JC. One-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation of the premotor cortex alters reciprocal inhibition in DYT1 dystonia. *Mov Disord* 2004; 19: 54-9.
47. Mylius V, Gerstner A, Peters M, Prokisch H, Leonhardt A, Hellwig D, et al. Low-frequency rTMS of the premotor cortex reduces complex movement patterns in a patient with pantothenate kinase-associated neurodegenerative disease (PKAN). *Neurophysiol Clin* 2009; 39: 27-30.
48. Kranz G, Shamim EA, Lin PT, Kranz GS, Hallett M. Transcranial magnetic brain stimulation modulates blepharospasm: a randomized controlled study. *Neurology* 2010; 75: 1465-71.
49. Pirio Richardson S, Tinaz S, Chen R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in cervical dystonia: effect of site and repetition in a randomized pilot trial. *PLoS One* 2015; 10: e0124937.
50. Hoffland BS, Kassavetis P, Bologna M, Teo JT, Bhatia KP, Rothwell JC, et al. Cerebellum-dependent associative learning deficits in primary dystonia are normalized by rTMS and practice. *Eur J Neurosci* 2013; 38: 2166-71.
51. Koch G, Porcacchia P, Ponzo V, Carrillo F, Cáceres-Redondo MT, Brusa L, et al. Effects of two weeks of cerebellar theta burst stimulation in cervical dystonia patients. *Brain Stimul* 2014; 7: 564-72.