



DERLEME
REVIEW

CBU-SBED, 2023, 10 (4): 420-426

Transkraniyal Manyetik Stimülasyon ve Nörorehabilitasyonda Kullanımı

Transcranial Magnetic Stimulating and Usage in Neurorehabilitation

Hüseyin Atçeken^{1*}, Mehmet Duray¹

¹Süleyman Demirel Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Bölümü,
Isparta, Türkiye.

E-mail: atcekenhuseyin@gmail.com, mehmetduray@sdu.edu.tr

ORCID: 0000-0002-9176-9012

ORCID: 0000-0002-3764-215X

*Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Hüseyin Atçeken

Gönderim Tarihi / Received: 01.03.2022

Kabul Tarihi / Accepted: 31.03.2022

DOI: 10.34087/cbusbed.1079452.

Öz

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS), nörolojik farklılıkların belirtici olarak kortikal eksitabilite değişikliklerini belirlemek için kullanılan non-invazif, ağrısız ve güvenilir bir yöntemdir. Yüksek voltajlı kapasitör tarafından verilen elektrik akımı ile kafa derisi üzerine yerleştirilmiş bir koilde manyetik alan oluşturan TMS, kortikal bölge dokusunda birtakım hücresel düzeyde değişiklikler meydana getirmektedir. Elde edilen değişiklikler çeşitli görüntüleme araçlarıyla makroskopik olarak da görüntülenebilmektedir. TMS cihazında kullanılan coil çeşitleri ile farklı derinlik ve genişlikteki kortikal dokulara stimülasyon verilmektedir. TMS’de, kortikospinal yolların bütünlüğünü, periferik sinir yollarının iletim hızını, motor yolların fonksiyonunu, spinal inhibisyon mekanizmalarını, motor korteks eksitabilitesinin durumlarını değerlendirmek için kullanılan çeşitli ölçüm parametreleri bulunmaktadır. Bu ölçüm parametreleri ile bazı hastalıkların tanısı konulabilmekte ve prognoz takibi yapılabilmektedir. TMS uygulamasında tedavi amaçlı kullanılan stimülasyon parametreleri de farklılık göstermektedir. Tek atım TMS genellikle tanı amaçlı kullanılmaktayken, tekrarlayıcı TMS (rTMS) ise kortikal aktivite düzeyini modüle edebildiğinden dolayı daha çok tedavi amacıyla kullanılmaktadır. TMS günümüzde daha çok nörolojik ve psikolojik hastalıkların tanısında ve tedavisinde kullanılmakta olan popüler bir uygulamadır. Özellikle nörorehabilitasyona ek olarak kullanımının faydalı olduğu bildirilmiştir. İnme sonrası spastisite tedavisi ve multipl sklerozlu bireylerde motor problemlerin tedavisi için düşük frekanslı rTMS uygulaması, parkinsonlu bireylerde ise motor donmaların tedavisi için yüksek frekanslı rTMS uygulamasının yararlı olabileceği belirtilmiştir. Bu derlemede TMS uygulamasına ilişkin genel bilgiler, çalışma prensibi, çeşitli ölçüm ve stimülasyon parametreleri ve nörorehabilitasyonda kullanımını hakkında bilgi verilecektir.

Anahtar kelimeler: Transkraniyal manyetik stimülasyon, Nörorehabilitasyon, Manyetik alan

Abstract

Transcranial magnetic stimulation (TMS) is a non-invasive, painless and safe method used to identify changes in cortical excitability as a marker of neurological differences. TMS, which creates a magnetic field in a coil placed on the scalp with the electric current given by the high-voltage capacitor, causes some changes at the cellular level in the cortical region tissue. Obtained changes can also be viewed macroscopically with various imaging tools. With the coil types used in the TMS device, stimulation is given to cortical tissues of different depths and widths. In TMS, there are various measurement parameters used to evaluate the integrity of the corticospinal pathways, the conduction velocity of the peripheral nerve pathways, the function of the motor pathways, the mechanisms of spinal inhibition, and the motor cortex excitability. With these measurement parameters, some diseases can be diagnosed, and prognosis can be followed. Stimulation parameters used for treatment in TMS application also differ. While single-pulse TMS is generally used for diagnostic purposes, repetitive TMS (rTMS) is mostly used

for therapeutic purposes because it can modulate the level of cortical activity. TMS is a popular application that is mostly used in the diagnosis and treatment of neurological and psychological diseases. It has been reported to be beneficial, especially in addition to neurorehabilitation. It has been stated that low-frequency rTMS application may be beneficial for the treatment of post-stroke spasticity and motor problems in individuals with multiple sclerosis, and high-frequency rTMS application for the treatment of motor freezing in individuals with Parkinson's. In this review, general information about the application of TMS, its working principle, various measurement and stimulation parameters and its use in neurorehabilitation will be given.

Keywords: Transcranial magnetic stimulation, Neurorehabilitation, Magnetic field

1. Giriş

Transkraniyal manyetik stimülasyon (TMS); nöral dokuları (serebral korteks, spinal kökler, kranial ve spinal nöronlar) uyarmak için değişken manyetik alanların kullanıldığı ve bu uyarılara bağlı cevapların elektromyografi (EMG) cihazı ile kaydedildiği, non-invaziv, ağrısız ve güvenilir bir yöntemdir. TMS özellikle nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda prognostik ve diagnostik amaçlarla kullanılmaktadır [1,2].

TMS'nin farklı ölçüm parametreleri sayesinde, sinir sisteminde motor yolların bütünlüğünü değerlendirmek ve birbiri ile bağlantı içerisinde bulunan farklı beyin bölgelerinin bağlantı düzeyleri hakkında bilgi edinmek mümkün olmaktadır. Ayrıca TMS; inme, amyotrofik lateral skleroz (ALS), parkinson, epilepsi, multipl skleroz (MS), serebral palsi (SP) gibi birçok nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [3].

TMS'nin terapötik etkisinin altında yatan mekanizmalar ve tedavi sonrası uzun vadeli terapötik etkinin nedenleri hâlâ araştırılmaktadır. Bu çalışmada TMS ile ilgili genel bilgiler, prensipler, ölçüm ve stimülasyon parametreleri, nörorehabilitasyonda kullanımı, etkisi ve bu etkinin altında yatan bazı mekanizmalarını anlatmak amaçlanmaktadır.

2.TMS'nin Tanımı ve Tarihçesi

TMS, beynin non-invazif olarak uyarılmasını sağlayan ve merkezi sinir sisteminin bazı özelliklerini değerlendirilmesine yardımcı olan ağrısız, güvenli bir nörofizyolojik yöntem olarak kullanılmaktadır [4]. TMS, serebral korteksin lokalize bir bölgesinde depolarize edici bir akımı indüklemek için yüksek güçlü darbeleri manyetik alanlar kullanan güvenli, invazif olmayan bir nöromodülasyon prosedürü olarak tanımlanmaktadır [5].

TMS, genellikle diğer nörobilimsel yöntemlerle birlikte, intrakortikal, kortiko-kortikal ve kortiko-subkortikal etkileşimleri incelemek, beyin aktivitesi ile davranış arasındaki nedensel ilişkileri değerlendirmek için kullanılmaktadır ve çeşitli nörolojik ve psikiyatrik bozuklukların semptomlarının ve patofizyolojisinin nörofizyolojik alt yapısını araştırmaktadır [6,7,8].

TMS, Faraday'ın elektromanyetik indüksiyon prensibi aracılığıyla beyinde elektrik akımlarını indüklemektedir. Basitçe söylemek gerekirse,

Faraday bir tel bobinden gönderilen bir elektrik akımı darbesinin bir manyetik alan oluşturduğunu keşfetmiştir. Bu manyetik alanın değişim hızı, yakındaki bir iletkende ikincil bir akımın indüksiyonunu belirlemektedir. Manyetik stimülasyon, uyarılabilir dokularda yaklaşık yüz senedir çalışılmaktadır [9].

Faraday'ın 1845 yılında yaptığı keşiften yaklaşık 60 yıl sonra 1896 yılında D'Arsonval ilk insan çalışmalarına başlamış olup, nöral dokuda manyetik alanın etkilerini gözlemlemiştir. Manyetik alana maruz kalan olgularda manyetofosfen (retinada değişen manyetik alanla beraber oluşan görsel uyarılmalar, titreşimler) oluşumu, vertigo ve bilinçsizlik tanımlamıştır [10].

Klinikte ilk TMS çalışmaları 1980 yılında Merton ve Morton motor korteksi kafa derisinden 2000 voltluk kısa süreli elektrik uyarısı veren kondansatör ile transkutanöz olarak uyarıp, ekstremiteler kaslarının kontraksiyonlarını eş zamanlı olarak EMG ile kaydetmişlerdir ve buna transkraniyal elektrik stimülasyonu (TES) adını vermişlerdir. Ancak TES uyarısı ağırlı olduğundan dolayı metodun geliştirilmesine yönelik çalışmalara odaklanılmıştır [11].

Barker ve ark. 1985 yılında ilk modern klinik deneyi Sheffield Üniversitesinde yapmışlardır ve TMS ile çok az ağırlı ya da ağrısız bir şekilde hem motor korteksi hem de sinirleri başarılı bir şekilde uyarabilmişlerdir [12]. Sonrasında klinik çalışmalar çoğalarak devam etmiştir. Günümüzde genellikle nörolojik ve psikolojik hastaların tanısında ayrıca terapötik olarak da yaygın bir şekilde kullanılmaya devam edilmektedir.

3.TMS Uygulamasının Temel Prensipleri

TMS uygulamasında yüksek voltajlı kapasitör tarafından verilen elektrik akımı kafa derisi üzerine yerleştirilmiş olan koile doğru ilerlemektedir. Bu elektrik akımı koilden geçtiğinde, koile 90° açılı ve değişen bir manyetik alan oluşmaktadır. Bu manyetik alan kafa derisi ve kemik dokunun elektriksel direncinden etkilenmeyip penetre olmaktadır ve Faraday'ın elektromanyetik indüksiyon prensibine uygun bir şekilde koile komşu olan kortikal alanda elektrik akımının oluşmasını indüklemektedir. Dokuda oluşan bu iyonik akım voltaj duyarlı iyon kanallarını etkileyerek hücre zarının iç ve dış kısmındaki iyon

dengeğini değiştirmektedir. Verilen akımın süresi, amplitüdü ve özellikleri yeterli ise bölgesel membran depolarizasyonuna etki ederek aksiyon potansiyeli oluşturmaktadır. Yani manyetik akım direkt olarak dokuyu stimüle etmemektedir. Hücresel düzeyde gerçekleşen bu değişiklikler, farklı görüntüleme araçları ile (EMG, EEG, fonksiyonel MR veya vücuttaki davranış farklılıkları ile dışarıdan da görülebilmektedir [13,14].

4.TMS Ölçüm Parametreleri

4.1.Motor Uyarılmış Potansiyel (MUP)

TMS'nin motor cevabının bir standart bir ölçümüdür. TMS uygun şiddette, yoğunlukta ve sürede motor kortekse uygulandığında kontralateral ekstremite kaslarından MUP kayıtlanabilmektedir. TMS'de intrinsik el kaslarından birinci dorsal interosseal ve abdükör pollicis brevis kasları ile çalışılmaktadır. Bunun sebebi, distal kasların beyinde kortikal representasyonlarının daha geniş olması ve daha düşük eşikle aktive olmalarıdır. MUP amplitüdü kortikospinal traktusun bütünlüğünü; motor korteks ve sinir köklerinin eksitabilitesi ile kaslara kadar periferik motor yol boyunca iletimi yansıtmaktadır. Bozulmamış MUP'lar piramidal yolların bütünlüğünü göstermektedir, kortikospinal yollarda herhangi bir seviyedeki disfonksiyon, anormal MUP'lar gösterebilmektedir. Joaquin ve ark. yapmış olduğu bir çalışmada inmeden sonra akut olarak kontralateral motor uyarılmış potansiyelin varlığını iyi prognoz, motor uyarılmış potansiyelin olmamasını ise kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir [15,16,17].

4.2.Motor Eşik

Motor eşik, motor kortekse tek darbeleri uyarılar uygulandığında hedef kasta MUP'lerin oluşması için gerekli olan en düşük TMS yoğunluğunu ifade etmektedir. Motor eşik hedef kastan dinlenme veya aktivasyon (çok az kontraksiyon) anında on ardışık stimulusun en az beşinin (% 50'sinin) 50 µV veya daha fazla MUP çıkarabilmesi için gerekli olan en düşük stimulus şiddeti olarak tanımlanmaktadır. Motor eşik, motor kortekste nöronlara yansıyan kortikospinal nöronların ve internöronların membran uyarılabilirliğinin yanı sıra omurilik, nöromüsküler kavşaklar ve kastaki motor nöronların uyarılabilirliğini yansıttığına inanılmaktadır. Motor eşik membranın uyarılabilirliğine ek olarak, hücre zarı uyarılabilirliğini etkileyen piramidal hücrelere gelen nöral inputların aktivitesiyle de ilişkisi bulunmaktadır [1]. Motor eşik, presinaptik kortikal nöronlardan kaslara uzanan bir sinaps zincirinin etkinliği hakkında bilgi sağlamaktadır. MS, inme, beyin veya omurilik yaralanması gibi kortikospinal yolu etkileyebilecek hastalıklarda motor eşik genellikle yükselmektedir. ALS'li hastalar sağlıklı insanlara göre daha düşük motor eşik göstermektedir. ALS'li hastalar klinik kortikobulbar belirtiler göstermese bile, TMS kraniyal sinirler

tarafından sağlanan kas yollarının tutulumunu gösterebilmektedir [18].

4.3.Santral Motor İletim Zamanı (SMİZ)

Motor korteksin stimülasyonu ile indüklenen MUP ile spinal (motor kök) stimülasyonu tarafından uyarılan MUP arasındaki gecikme farkı olarak tanımlanmaktadır. Motor korteksin motor kök stimülasyonundan spinal motor kökün stimülasyonu ile indüklenen MUP latansının çıkarılmasıyla hesaplanmaktadır [1]. SMİZ'in belirgin uzaması, motor yolların demiyelinizasyonunu göstermektedir, çok az gecikmeli veya yanıtız düşük genlikli yanıtlar daha çok nöronlar veya aksonlarda kayıp olduğunu düşündürmektedir. MS ve servikal spondilitik miyelopati, dağımık ve zayıf yanıtlarla uzun iletim süresi gösteren tipik hastalıklardır ancak ALS'li hastalarda MUP'lar düşük genliğe sahip olmakla birlikte merkezi motor iletim süresi ise hafifçe gecikmektedir [19,20,21]. İnme hastalarında SMİZ'deki uzama klinik iyileşme ile ilişkili olup zamanla normale dönmektedir. Ayrıca, inme sonrası ilk 72 saat içindeki SMİZ cevabı, hastaların farklı prognozlarını ve beklenen iyileşmeyi belirlemek için kullanılabilir. Friedreich ataksisi ve spinoserebellar ataksi hastalarında yapılan çalışmalarda SMİZ'in uzadığı gösterilmiştir [22]. SMİZ ölçümü tanı için destekleyici kanıtlar sağlamaktadır. Hastalığın ilerlemesi ve prognozunun objektif belirteçleri olarak kullanılabilir [23].

5.Stimülasyon Parametreleri

TMS'nin önemli bir özelliği, fonksiyonel parametrelerinin değişkenliğidir. Farklı atım modelleri ve süreleri aracılığıyla, klinisyenler ve araştırmacılar çok sayıda ilginç soruyu inceleyebilmektedir.

5.1.Tek Uyarımlı (Single-Pulse) TMS

Araştırmalarda ilk ve en sık kullanılan manyetik stimülasyon uygulamasıdır. Primer motor kortekse uygulanan tek uyarımlı TMS, kontralateral üst ekstremite kaslarında MUP oluşturmaktadır. Bu motor potansiyeller de uyarılan motor korteks nöronunun uyarılma eşiğini ve merkezi motor iletim süresini ölçmek için bilgi sağlamaktadır. Tek uyarımlı TMS, intrakortikal nöronal yapıların işlevsel bütünlüğünü, kortikospinal, kortikonükleer ve kallosal fiberler boyunca iletimi yanı sıra sinir köklerinin ve periferik motor yollarının kaslara olan ilişkisini incelemek için bir tanı aracı olarak kullanılmaktadır. Tek uyarımlı TMS, sağlıklı kişilerde lokal rahatsızlık ve hasta kişilerde geçici baş ağrısına sebep olması dışında çok az risk taşımaktadır [24].

5.2.Çift Uyarımlı (Paired-Pulse) TMS

İki transkraniyal manyetik uyarıcının aynı uyarıcı sarmala bağlanması ile uygulanmaktadır. Aynı koil aracılığıyla, iki uyarı arasında 1-20 ms'lik zaman periyotları bulunan, biri eşik değerin üzerinde, diğeri ise eşik değerin altında olacak şekilde iki stimülasyon uygulaması gerçekleştirilmektedir. Her

atım aynı kortikal alana ya da farklı alanlardaki fonksiyonel bağlantısalığı ortaya çıkarmak için uygulanabilmektedir. Çift uyarımlı paradigmalarda sağlıklı kişiler ile hasta kişiler arasında kortikal eksitasyon ve inhibisyon oranının ortaya konması için oldukça yararlı olmaktadır. Bu uyarım paradigmasına kortikal konum, koşullandırma, test atımının yoğunluğu ve atımlar arası süre etki etmektedir [25].

5.3.Repetitif (Tekrarlayıcı) TMS

Beynin bir bölgesine saniyede 1-20 Hz ve üzerine ulaşan frekanslarda aynı şiddette bir dizi TMS uyarısının verilmesi olarak bilinmektedir. rTMS ile kortikal eksitabilite düzenlenebilmektedir. Bu etki stimülasyonun özelliklerine, özellikle de atımın sıklığına bağlı olarak inhibisyon ya da fasilitasyon şeklinde olabilmektedir. Düşük frekanslı (≤ 1 Hertz-Hz) rTMS motor korteksin eksitabilitesini azaltırken, 20 Hz frekansında rTMS kortikal eksitabiliteyi geçici olarak artırmaktadır. Bu etkiler kişiden kişiye değişse de düşük frekanslı rTMS'nin etkisi daha belirgin ve uzun süreli olmaktadır. Beyin-davranış ilişkilerini araştırmada motor korteks ve diğer kortikal alanlara uygulanabilmektedir. rTMS ile kortikal aktivitenin uzun süreli modülasyonu sadece motor kortikal alanlar ile sınırlı olmamaktadır. rTMS vizüel, prefrontal, paryetal kortekslere ve serebelluma da uygulanabilmektedir ve ölçülebilir davranışsal etkiler oluşturmaktadır. rTMS patolojik olarak artmış veya azalmış kortikal aktivite düzeylerini normale çevirdiğinden tedavi amacı ile de kullanılabilir [1]. Uygulamanın bölgesel kan akımında ve EEG yanıtında artışa, MRI yönteminde kullanılan bir parametre olan 'kan oksijenizasyon düzeyine bağımlı sinyal' aktivasyonunda değişikliğe neden olabileceği öne sürülmektedir. Ayrıca literatürde bu uygulamanın tedavide kullanımına dair; aralarında depresyon, şizofreni, obsesif kompulsif bozukluk, alkol, sigara bağımlılığı, inme, nörojenik ağrı, distoni, parkinsonizm, tinnitus, MS, ALS gibi psikiyatrik ve nörolojik bozuklukların yer aldığı çok sayıda çalışma bulunmaktadır [26,27,28,29].

6.TMS'nin Yan Etkileri

Barker'in ilk ticari manyetik stimülasyonu geliştirilmesinden bu yana, dünya çapında binlerce hasta ve normal bireylerde, herhangi bir olumsuz etki olmadan manyetik stimülasyon uygulanmaktadır. Motor kortekste manyetik stimülasyonun olumsuz etkileri oldukça nadir görülmektedir. TMS'nin en sık karşılaşılan yan etkisi baş ağrısıdır. Özellikle tTMS'de kasların uyarımına, frekansına ve şiddetine bağlı olarak geliştiği belirtilmektedir. Baş ağrısının tedavisi olarak uygulama öncesi ve uygulama sonrası parasetamol, aspirin önerilmektedir. Uygulama esnasında cihaz 100 desibellik bir ses çıkartmaktadır. Cihazın çıkardığı bu sese maruz kalan hasta ve çalışanın, güvenliği açısından

koruyucu kulaklık önerilmektedir. TMS sonrası kısa süreli bilişsel değişikliklerin olduğu gözlenmiştir. Uygulama sırasında TMS'nin en önemli yan etkisi motor nöronların uyarımına bağlı konvülsiyon nöbet geçirme ihtimalinin olmasıdır. Yüksek frekanslı TMS uygulamalarında nöbet vakası çok az da olsa bildirilmiştir. Uygulama şiddetinin kişilerin motor eşliğine göre ayarlanması nöbet riskini azaltmaktadır [15].

7.TMS'nin Kontraendikasyonları

1998'de yayımlanan kılavuzları takip eden son on yılda yapılan TMS çalışmalarının büyük bir kısmı, tam fikir birliğine varılan aşağıdaki hususların dikkate alınması gerektiğini göstermektedir.

- İmplant edilmiş kraniyal elektrotlar: TMS, ferromanyetik elektrotlar veya kafatasına implante edilen tıbbi cihazlar içinde ısınmaya veya voltaj indüklenmesine neden olabilmektedir. Boşaltma bobini ile yakın temas halinde bu tür metalik donanımın varlığı, bu nedenle TMS/rTMS için mutlak bir kontrendikasyon olarak bildirilmektedir [15].
- Koklear implantlar: TMS, koklear implantların elektronik aksamında ısınmaya ve indüklenen voltajlara neden olabileceğinden, bu durumda TMS tedavisinden kaçınılması önerilmektedir [15].
- Senkop ya da nöbet geçmişi: Senkop ya da nöbet hikayesi olan kişiler, nöbet tekrarlanması açısından daha yüksek risk altında olabilmektedir. TMS'nin nöbet tedavisi için kullanımı araştırılmaktadır [15].
- Epilepsi: Nöbet indüksiyonu, TMS'nin nadir de olsa olası bir yan etkisi olduğundan, epilepsi öyküsü olan hastalarda TMS kullanılması genel olarak önerilmemektedir [30].
- Serebral lezyon: İndüklenmiş akım şant sorunları nedeniyle, vasküler, travmatik, tümöral, enfeksiyöz veya metabolik bir lezyonu olan tüm hastaların (nöbet öyküsü olmasa bile) tıbben zorunlu nedenler olmadıkça TMS'den kaçınması önerilmektedir [15].
- Hamilelik: TMS tarafından üretilen manyetik alan mesafe ile hızla bozulduğundan, fetal TMS etkilerine maruz kalma pek olası değildir. Bununla birlikte temkinli olmak ve term kadınlara yönelik tedaviden kaçınmak gerekmektedir [15].
- Çocuklar: Bugüne kadar, pediatrik popülasyonlara TMS uygulandığını bildiren yaklaşık 100 çalışma bulunmaktadır. Hiçbir ciddi yan etki bildirilmemesine rağmen, çocuklarda TMS düşünülürken özellikle dikkat edilmelidir [31].

8.TMS'nin Nörorehabilitasyonda Kullanımı

TMS; nörolojik, ortopedik, psikolojik ve daha birçok alanda hem hastalıkların tanısı ve prognozunun belirlenmesinde hem de terapötik amaçla kullanılmaktadır. rTMS kortikal aktivite düzeyini değiştirip düzenleyebildiğinden dolayı

tedavide daha yararlıdır. TMS, inme, spastisite, parkinson, ALS, MS, SP gibi birçok nörolojik rahatsızlığın tedavisinde fayda sağlamaktadır.

8.1. İnme

Silvana ve ark. rTMS'nin hemiparetik inme hastalarında üst ekstremitte spastisitesine olan etkilerini inceledikleri çalışmada, etkilenmemiş hemisfere uygulanan düşük frekanslı (≤ 1 Hz) inhibitör rTMS'nin spastisiteyi azaltmada anlamlı olarak etkili olduğunu bulmuşlardır [32]. Başka bir çalışmada Maryam ve ark. rTMS'nin innmeli hastalarda alt ekstremitte spastisitesini ve motor fonksiyonuna olan etkisini incelemişlerdir. Benzer şekilde etkilenmemiş hemisfere düşük frekanslı (≤ 1 Hz) inhibitör rTMS uygulamasının alt ekstremitte spastisitesini azaltabileceğini ve motor fonksiyonunu iyileştirebileceğini ayrıca bu etkinin en az 1 hafta sonra korunduğunu göstermişlerdir [33]. Her iki çalışmada etkilenmemiş yarım küre üzerindeki inhibitör rTMS'nin spastisiteyi azalttığı fizyolojik mekanizmalar henüz tam olarak açıklanamamaktadır. Ancak iki çalışmada da interhemisferik rekabet modeli teorisine göre rTMS'nin spastisiteyi azaltmada etkili olduğu öne sürülmüştür. Bu teoriye göre lezyonlu hemisferin lezyonsuz hemisfer tarafından aşırı inhibisyonu spastisiteye katkıda bulunmaktadır. İnhibitör rTMS birincil olarak kontralezyonel hemisferin kortikal eksitabilitesini azaltmada etkili olmaktadır, ikincil olarak da ipsilezyonel hemisferin eksitabilitesini artırmaktadır. Böylece azalmış olan kortikospinal projeksiyonlarda bir artışla birlikte spastisitenin azaldığını varsaymışlardır.

8.2. Serebral Palsi

Gupta ve ark. serebral palsili çocuklarda rTMS'nin spastisite üzerine olan etkisini incelemişler, iki gruba 5 Hz ve 10 Hz frekanslarda rTMS uygulaması sonucunda spastisitenin her iki grupta da azaldığını bildirmişlerdir [34]. Bu çalışmada araştırmacılar rTMS'nin spastisiteyi azaltma mekanizmasını serebral palside spastisite oluşumu mekanizması üzerinden açıklamaktadırlar. Bu mekanizmaya göre, kortikal motor nöronların yaralanmasına yol açan beyin hasarının, retikülospinal ve kortikospinal yola olan inhibitör girdiyi azalttığını, böylece gama ve alfa nöronlarının uyarılabilirliğinde bir artışa neden olduğunu ortaya koymaktadır. Bu artış SP hastalarında kas spastisitesine neden olmaktadır. Araştırmacılar, rTMS ile yapılan kortikal stimülasyonun, motor kortikal nöronlardan gelen inhibitör girdileri artırabileceğini ve azalan kortikospinal etkileri değiştirerek spinal uyarılabilirlik seviyesini etkileyip spastisitesi azaltabileceğini varsaymışlardır [34].

8.3. Multipl Skleroz

Elzamanary ve ark. yüksek frekans rTMS'nin multipl skleroz hastalarında el becerilerine olan etkilerini inceledikleri çalışmada relapsing remitting MS (RRMS) ve sekonder progresif MS (SPMS) hastalarını dahil etmişler ve hastaların kontralateral

hemisferlerine 5 Hz frekansında rTMS uygulaması yapmışlardır. Sonuç olarak yüksek frekans rTMS'nin hem RRMS hem de SPMS hastalarında el becerilerini geliştirdiği ve bu gelişmenin RRMS hastalarında daha iyi olduğunu ayrıca bu etkinin bir ay sonra bile devam ettiğini bildirmişlerdir. rTMS'nin el becerilerine olan bu etkisini, serebellar lezyonlarda inhibe olan motor korteksin direkt fasilitatör stimülasyonundan kaynaklanabileceğini düşünmüşlerdir [35].

Hassan ve ark. rTMS'nin MS hastalarında motor fonksiyona etkilerini inceledikleri çalışmada, ipsilateral hemisferin alt ekstremitte alanına karşılık gelen bölgesine uyguladıkları 1 Hz rTMS'nin MS hastalarında diz fleksör ve ekstansör kas kuvvetlerinde anlamlı bir artış bulmuşlardır. rTMS'nin motor fonksiyonlara olan etkisi hakkında teorileri ise; rTMS, intrinsik bir kalsiyum kanalına sahip olan post-sinaptik N-metil-Daspartat (NMDA) reseptörünün aktive etmektedir. NMDA reseptörünün aktivasyonu, postsinaptik nörona kalsiyum akışına yol açmaktadır. Kalsiyum daha sonra enzimatik yolları ve sinaptik gücü artıran presinaptik ve postsinaptik nöronlardaki değişiklikleri aktive etmektedir. Bu süreç, kortikal plastisite modülasyonunu indüklemektedir ve sonuç olarak da motor fonksiyonları geliştirmektedir şeklindedir [36].

8.4. Parkinson

Kim ve ark. Parkinson hastalığı olan bireylerde yürüyüşte ortaya çıkan motor donmalara karşı yüksek frekans rTMS'nin etkinliğini inceledikleri çalışmalarında hastaların dominant hemisferinin motor korteksine 10 Hz frekansta rTMS uygulaması yapmışlardır. Çalışma sonunda yüksek frekans rTMS'nin Parkinson hastalarında motor donmalara karşı etkin olduğunu keşfetmişlerdir. Bu etkiyi Parkinson hastalarında oluşan motor donmaların oluşma mekanizmasına yüksek frekans rTMS'nin etkisiyle açıklamaktadırlar. Disfonksiyonel bazal ganglionlara bağlı azalmış rezerv ve otomatiklik donmaların ana patofizyolojik mekanizmasıdır. rTMS motor korteks üzerinden, premotor korteksi, suplemer motor alanı, talamusu ve serebellumu etkilemektedir. Bu teoriye göre yüksek frekans rTMS motor korteks üzerinden uygulandığında doğrudan kortikal uyarılabilirliği artırarak globus pallidus internanın engelleyici impulslarını modüle edip donmaların iyileşmesine katkıda bulunabilmektedir. Diğer teori ise birincil motor korteksi alt ekstremitte alanına karşılık gelen bölgeye yüksek frekans rTMS uygulaması, endojen dopamine yenileyerek, striatumdaki dopaminerjik nöronları doğrudan aktive edebilmektedir. Bu aktivasyon motor donmaların azalmasında katkıda bulunabilmektedir [37].

Maruo ve ark. Parkinson hastalarında görülen motor semptomlar üzerine yüksek frekans rTMS'nin etkisini inceledikleri çalışmada navigasyon rehberliğinde bilateral birincil motor korteksin ayak

alanına karşılık gelen bölgeye 10 Hz frekansında rTMS uygulaması yapmışlardır ve sonuç olarak bu uygulamanın motor semptomlarda bir iyileşmeye neden olduğu bulunmuştur ve günlük stimülasyonun Parkinson hastalarında anti-parkinsonizm ilaçları ile tedavinin yanı sıra motor semptomlarda sürekli iyileşmeye yol açabileceğini önermektedirler [38].

9.Sonuç

Transkraniyal manyetik stimülasyonun terapötik olarak etki mekanizmaları günümüzde net değildir ve hala tartışma konusudur. Ancak nörolojik, psikolojik, ortopedik ve daha birçok alanda kullanımı yaygın olup popülerliğini her geçen gün daha da artırmaktadır. Etki mekanizması hala tam olarak keşfedilmemiş olmasına rağmen TMS sinaptik plastisitede, nörotransmitterlerde, ATP miktarında, uygulama bölgesinde ve bu bölgeye komşu olan diğer bölgelerin vaskülarizasyonunda artış sağlamaktadır. Nörorehabilitasyonun nörolojik hastalıkların tedavisindeki etkinliği geçmişten günümüze pek çok çalışmada gösterilmiştir. Literatür taramamız sonucunda nörorehabilitasyon gerektiren hastalara rehabilitasyon sürecine uygun bir şekilde TMS programının eklenmesi tedaviyi daha etkin hale getirdiği düşünülmektedir.

Referanslar

1. Kobayashi, M, Pascual-Leone, A, Transcranial magnetic stimulation in neurology, *Lancet Neurology*, 2003, 2(3), 145-156.
2. Chervyakov, A.V, Chernyavsky, A.Y, Simitsyn, D.O, Piradov, M.A, Possible mechanisms underlying the therapeutic effects of transcranial magnetic stimulation, *Frontiers in human neuroscience*, 2015, 9.
3. Nollet, H, Van Ham, L, Deprez, P, Vanderstraeten, G, Transcranial magnetic stimulation: review of the technique, basic principles and applications, *The Veterinary Journal*, 2003, 166(1), 28-42.
4. Butler, A.J, Wolf, S.L, Putting the brain on the map: use of transcranial magnetic stimulation to assess and induce cortical plasticity of upper-extremity movement, *Physical therapy*, 2007, 87(6), 719-736.
5. Barker, A.T, Jalinous, R, Freeston, I.L, Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex, *Lancet*, 1985, 1(8437), 1106-1107.
6. Pascual-Leone, A, Davey, N.J, Rothwell, J, Wasserman, E.M, Puri, B.K, Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. Press:London, United Kingdom, 2002, pp 406.
7. Rotenberg, A, Prospects for clinical applications of transcranial magnetic stimulation and real-time EEG in epilepsy, *Brain topography*, 2010, 22(4), 257-266.
8. Horvath, J.C, Perez, J.M, Farrow, L, Fregni, F, Pascual-Leone, A, Transcranial magnetic stimulation: a historical evaluation and future prognosis of therapeutically relevant ethical concerns, *Journal of Medical Ethics*, 2011, 37(3), 137-143.
9. Faraday, M, I. Experimental researches in electricity. fifteenth series, *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 1839, (129), 1-12.
10. Hallett, M, Chokroverty, S, *Magnetic Stimulation in Clinical Neurophysiology*. Elsevier Health Sciences, 2005.
11. Cracco, R.Q, Evaluation of Conduction in Central Motor Pathways Techniques, Pathophysiology and Clinical Interpretation, *Neurosurgery*, 1987, 20, 199-203.
12. Barker, A.T, Jalinous, R, Freeston, I.L, Jarratt, J.A, Clinical evaluation of conduction time measurements in central motor pathways using magnetic stimulation of the human brain, *Lancet*, 1985b, 1, 1325-1326.
13. Barker, A.T, The history and basic principles of magnetic nerve stimulation. In: Pascual-Leone, A, Davey, N.J, Rothwell, J, Wassermann, E.M, Puri, B.K, (eds) Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation, *Oxford University Press Inc*, New York, 2002, pp 3-17.
14. Ruohonen, J, Ilmoniemi, R.J, Physical principles for transcranial magnetic stimulation. In: Pascual-Leone, A, Davey, N.J, Rothwell, J, Wassermann, E.M, Puri, B.K, (eds) Handbook of Transcranial Magnetic Stimulation. *Oxford University Press Inc*, New York, 2002, pp 18-29.
15. Stinear, C.M, Barber, P.A, Smale, P.R, Coxon, J.P, Fleming, M.K, Byblow, W.D, Functional potential in chronic stroke patients depends on corticospinal tract integrity, *Brain*, 2007, 130(1), 170-180.
16. Cortes M, Black-Schaffer, R.M, Edwards, D.J, Transcranial magnetic stimulation as an investigative tool for motor dysfunction and recovery in stroke: an overview for neurorehabilitation clinicians, *Neuromodulation*, 2012, 15, 316-325.
17. Escudero, J.V, Sancho, J, Bautista, D, Escudero, M, Lopez-Trigo, J, Prognostic value of motor evoked potential obtained by transcranial magnetic brain stimulation in motor function recovery in patients with acute ischemic stroke, *Stroke*, 1998, 29(9), 1854-1859.
18. Davey, N.J, Smith, H.C, Wells, E, et al. Responses of thenar muscles to transcranial magnetic stimulation of the motor cortex in patients with incomplete spinal cord injury, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 1998, 65, 80-87.
19. Hess, C.W, Mills, K.R, Murray, N.M, Schrieffer, T.N, Magnetic brain stimulation: central motor conduction studies in multiple sclerosis, *Annals of Neurology*, 1987, 22, 744-752.
20. Boniface, S.J, Mills, K.R, Schubert, M, Responses of single spinal motoneurons to magnetic brain stimulation in healthy subjects and patients with multiple sclerosis, *Brain*, 1991, 114, 643-662.
21. de Noordhout, A.M, Myrssiotis, S, Delvaux, V, Born, J.D, Delwaide, P.J, Motor and somatosensory evoked potentials in cervical spondylotic myelopathy, *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1998, 108, 24-31.
22. Restivo, D, Giuffrida, S, Rapisarda, G, et al. Central motor conduction to lower limb after transcranial magnetic stimulation in spinocerebellar ataxia type 2 (SCA2), *Clinical neurophysiology*. 2000, 111(4), 630-635.
23. Weber, M, Eisen, A.A, Magnetic stimulation of the central and peripheral nervous systems, *Muscle Nerve*, 2002, 25, 160-175.
24. Anand, S, Hotson, J, Transcranial magnetic stimulation: Neurophysiological application and safety, *Brain Cognition*, 2002, 50, 366-386.
25. Currà, A, Modugno, N, Inghilleri, M, Manfredi, M, Hallett, M, Berardelli, A, Transcranial magnetic stimulation techniques in clinical investigation, *Neurology*, 2002, 59(12), 1851-1859.
26. Centonze, D, Koch, G, Versace, V, Mori, F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex ameliorates spasticity in multiple sclerosis, *Neurology*, 2007, 68, 1045-1050.
27. Koch, G, Brusa, L, Caltagirone, C, et al. rTMS of supplementary motor area modulates therapy-induced dyskinesias in Parkinson disease, *Neurology*, 2005, 65(4), 623-625.
28. Khedr, E.M, Ahmed, M.A, Fathy, N, Rothwell, J.C, Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke, *Neurology*, 2005, 65(3), 466-468.
29. Khedr, E.M, Kotb, H, Kamel, N.F, Ahmed, M.A, Sadek, R, Rothwell, J.C, Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in

- central and peripheral neuropathic pain, *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 2005, 76(6), 833-838.
30. Hsu, W.Y, Cheng, C.H, Lin, M.W, Shih, Y.H, Liao, K.K, Lin, Y.Y, Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: a meta-analysis, *Epilepsy Research*, 2011, 96(3), 231-240.
 31. Frye, R.E, Rotenberg, A, Ousley, M, Pascual-Leone, A, Transcranial magnetic stimulation in child neurology: current and future directions, *Journal of Children Neurology*, 2008, 23, 79-96.
 32. Galvão, S.C.B, Dos Santos, R.B.C, Dos Santos, P.B, Cabral, M.E, Monte-Silva, K, Efficacy of coupling repetitive transcranial magnetic stimulation and physical therapy to reduce upper-limb spasticity in patients with stroke: a randomized controlled trial, *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 2014, 95(2), 222-229.
 33. Rastgoo, M, Naghdi, S, Nakhostin Ansari, N, Olyaei, G, Jalaei, S, Forogh, B, Najari, H, Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on lower extremity spasticity and motor function in stroke patients, *Disability and rehabilitation*, 2016, 38(19), 1918-1926.
 34. Gupta, M, Lal Rajak, B, Bhatia, D, Mukherjee, A, Effect of r-TMS over standard therapy in decreasing muscle tone of spastic cerebral palsy patients, *Journal of Medical Engineering and Technology*, 2016, 40(4), 210-216.
 35. Elzamarany, E, Afifi, L, El-Fayoumy, N.M, Salah, H, Nada, M, Motor cortex rTMS improves dexterity in relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis, *Acta Neurologica Belgica*, 2016, 116 (2), 145-150.
 36. Darwish, M.H, El-Tamawy, M.S, Basheer, M.A, Khalifa, H.A, Elsharif, A.A, Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Motor Functions in Multiple Sclerosis Patients: A Randomized Controlled Trial, *Indian Journal of Public Health Research and Development*, 2019, 10(11), 3367-3373.
 37. Kim, M.S, Chang, W.H, Cho, J.W, Youn, J, et al. Efficacy of cumulative high-frequency rTMS on freezing of gait in Parkinson's disease, *Restorative Neurology and Neuroscience*, 2015, 33(4), 521-530.
 38. Maruo, T, Hosomi, K, Shimokawa, T, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the primary foot motor area in Parkinson's disease, *Brain Stimulation*, 2013, 6(6), 884-891.

<http://edergi.cbu.edu.tr/ojs/index.php/cbusbed>
isimli yazarın CBU-SBED başlıklı eseri bu Creative Commons Atıntı-Gayriticari4.0 Uluslararası Lisansı ile lisanslanmıştır.

