

Olgu sunumu / Case report**Transkraniyal manyetik uyarım tedavisi sırasında ortaya çıkan nöbet****Gökben HIZLI SAYAR,¹ Oğuz TAN,¹ Gül ERYILMAZ,¹
Eylem ÖZTEN,¹ Celal ŞALÇINI,¹ Nevzat TARHAN¹****ÖZET**

Transkraniyal manyetik uyarım (TMU) tekniği, gerek serebral korteks işlevlerinin lokalizasyonunu belirlemeyi amaçlayan nörofizyolojik araştırmalarda, gerekse sinir sistemi hastalıklarının tedavisini hedefleyen klinik çalışmalarda kullanılır. TMU beyin dokusunun uyarımını sağlayan, invazif olmayan bir tekniktir. Sinir sisteminin belli bir bölgesine ayarlanabilir bir şiddette ve frekansta, bir defa veya çok sayıda manyetik atım verilmesinden oluşur. TMU'nun klinik uygulamaya girdiği 1985 yılından bu yana en fazla çalışma depresyon hastaları üzerine yapılmıştır. Klinik çalışmaların çoğu, TMU'nun depresyon tedavisinde etkili olduğunu göstermektedir. TMU farmakolojik tedavilere yanıt vermeyen dirençli depresyonda da uygulanmış ve yalancı (sham) TMU'ya üstün bulunmuştur. Beynin her iki hemisferinin çeşitli bölgeleri farklı parametreler kullanılarak uyarılmıştır, ama araştırmalara katılan depresyon hastalarının %90'ına sol dorsolateral prefrontal kortekse yüksek frekanslı ve tekrarlayan uyarımlar verilmiştir. Yüksek frekanslı ve tekrarlayan TMU'nun en ciddi yan etkisinin, oldukça nadir görülmekle birlikte nöbet olduğu bildirilmektedir. Bu yazıda tekrarlayan TMU (tTMU) uygulaması sırasında jeneralize tonik-klonik nöbet geçiren bir olgu sunulmakta ve TMU ile indüklenen nöbet üzerine literatür gözden geçirilmektedir. (*Anadolu Psikiyatri Derg 2013;14:287-9*)

Anahtar kelimeler: transkraniyal manyetik uyarım tedavisi, depresyon, nöbet

Seizure in a patient receiving transcranial magnetic stimulation treatment**ABSTRACT**

Transcranial magnetic stimulation (TMS), a non-invasive technique that enables the stimulation of the brain tissue, has been used not only in neurophysiological research aimed at localizing cortical functions but also in the treatment of nervous disorders. It includes administration of single or repetitive magnetic pulses of adjustable intensity and frequency to a certain part of the nervous system. Depression is the leading illness on which the most robust data have been increasingly collected since the introduction of TMS into clinical use in 1985. Many clinical studies have demonstrated that TMS is effective in the treatment of depression. TMS has also been used in depressive patients resistant to pharmacological intervention and found to have higher efficacy compared with sham TMS. Although various parts of the both hemispheres have been stimulated by employing different parameters, 90 percent of depressive patients included in clinical studies have received repetitive stimulations of high frequency to dorsolateral prefrontal cortex. It has been reported that the most serious side effect of repetitive and high-frequency TMS is the occurrence of seizures. We present a case who had a generalized tonic-clonic seizure during TMS treatment and literature on TMS-induced seizure is reviewed. (*Anatolian Journal of Psychiatry 2013;14:287-9*)

Key words: transcranial magnetic stimulation, depression, seizure

¹ Üsküdar Üniversitesi, NPIstanbul Hastanesi, İstanbul

Yazışma adresi / Address for correspondence:

Yrd.Doç.Dr. Gökben HIZLI SAYAR, Üsküdar Üniversitesi, Altunizade Mh. Haluk Türksöy Sk. No.14, Üsküdar/İstanbul, Türkiye
E-mail: gokben.hizlisayar@uskudar.edu.tr

Geliş tarihi: 11.01.2013, Kabul tarihi: 11.05.2013 doi: 10.5455/apd.40638

GİRİŞ

Transkraniyal manyetik uyarım (TMU), serebral korteksin invazif olmayan yolla uyarılmasını sağlayan bir tekniktir. TMU cihazı kuvvetli bir manyetik alan oluşturur, bu manyetik alan belirli bir bölgede bir elektrik akımı indükler, böylece cihazın yerleştirildiği lokalizasyonda nöral şebekelerin uyarılması sağlanır.¹ Tek atımlı (single-pulse) TMU genellikle beyin işlevlerinin incelenmesinde, tekrarlayan (repetitive) TMU ise daha çok tedavi çalışmalarında kullanılmıştır. Düşük frekanslı TMU'da 1 Hz'in altında, yüksek frekanslı TMU'da ise 1 Hz veya üzerinde uyarım verilir. Düşük frekanslı TMU'nun kortikal ateşlenmeyi inhibe ettiği, yüksek frekanslı TMU'nun ise aktive ettiği düşünülmektedir.² TMU çeşitli nörolojik ve psikiyatrik hastalıklarda denenmiş, depresyonda etkili olduğu gösterilmiştir.³ Sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFK) yapılan yüksek frekanslı (özellikle 10 Hz ve üzeri) uygulama, bugüne kadar en iyi sonuçları vermiştir. TMU'nun baş ağrısı, iştih kaybı gibi yan etkileri ve mani, psikoz, epileptik nöbet gibi komplikasyonlarla ilişkili olabileceği bildirilmekle birlikte bu komplikasyonlar nadir görülmüştür. Bu yazıda TMU tedavisi gören bir hastada gelişen jeneralize tonik klonik nöbet sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

Otuz sekiz yaşında, sağ elini kullanan bir kadın hasta tedaviye dirençli majör depresif epizod kliniğiyle başvurdu. DSM-IV tanı ölçütlerine göre Majör depresif bozukluk tanısı, kondu. Hastanın yakınmaları bir yıla yakın süredir sürmekteydi. Psikotik özellik yoktu. Dört yıl önce de benzer bir depresif dönem yaşamış, klomipramin 75 mg/gün ile tam düzelme sağlanmıştı. Bu depresif dönemde, başvurudan önce başka merkezlerde önerilen ilaçları (klomipramin 150 mg/gün dokuz hafta süreyle ve paroksetin 40 mg/gün altı hafta süreyle) düzenli olarak kullanmış, ancak fayda görmemişti. Tiroid işlev testleri, kan biyokimyası, B12 vitamini, folik asit değerleri normal sınırlarda bulundu. Hamilton Depresyon Ölçeği (HAM-D) puanı 24 olarak saptandı. Essitalopram 20 mg/gün dozunda başlandı. Dört hafta sonraki değerlendirmesinde essitalopram 30 mg/gün dozuna çıkarıldı. Sekiz hafta sonraki değerlendirmesinde yakınmalarında hiçbir fark olmadığını belirten hastanın HAM-D puanı 22 olarak saptandı. Essitalopram kan düzeyi 40 ng/mL olarak, tedavi dozu aralığında bulundu. Klinik tablo 'tedaviye dirençli' olarak değerlendirildi ve tekrarlayan transkra-

niyal manyetik uyarım (tTMU, repetitive transcranial magnetic stimulation-rTMS) başlandı. tTMU tedavisinden önce çekilen elektroensefalografisinde (EEG) paroksizmal aktivite izlenmiyordu. Hastanın özgeçmiş ve soygeçmişinde epilepsi öyküsü yoktu.

Magstim Super Rapid stimülatör (Magstim Company, Whitland, İngiltere) cihazıyla ve sekiz şeklindeki bobinle, sol dorsolateral prefrontal kortekse (DLPFK) uygulama yapıldı. Motor korteksin 5 cm önü, DLFPK kabul edildi. Motor korteks lokalizasyonu, sağ abductor pollicis brevis kasının kontraksiyonunun gözlenmesiyle belirlendi. Bu kasın kontraksiyonunu sağlayan uyarım şiddeti, motor eşik sayıldı. Hastaya motor eşğin %100'ü şiddetinde uyarım verildi. Uyarımın frekansı 25 Hz, süresi 2 saniyeydi. 30 saniyelik intervallerle 20 defa stimülasyon uygulandı. Böylece hasta bir seansta toplam 1000 manyetik atım (pulse) aldı. Haftada altı seans-tan üç hafta sürecek tedavi planlandı. Kullanmakta olduğu essitaloprama 30 mg/gün dozunda devam edildi.

Dördüncü seansın hemen sonunda, 1000 atımın uygulaması biter bitmez hasta jeneralize tonik klonik nöbet geçirdi. Derhal sağ yanı üzerine yatırıldı ve nazal oksijen verildi. On saniye süren tonik fazın ardından, klonik faz gözlemlendi. Hastanın bilinci iki dakika boyunca tamamen kapalıydı. Nöbet 30 saniye sürdü. İdrar enkontinansı saptanmadı. Hasta nöbetten sonra baş ağrısı ve yorgunluk tanımladı. Nöbet öncesinde aura tanımlamadı. Konfüzyonel durum 30 dakika içinde düzeldi. Yaşanan olay sırasında hastanın EEG'si çekilemedi.

TARTIŞMA

Şu andaki bilgimize göre TMU'nun en ciddi yan etkisi nöbettir.⁴ Bugüne kadar çok sayıda hastaya veya sağlıklı gönüllüye TMU yapılmıştır, ancak az sayıda nöbet bildirilmiştir. Beyin uyarımı yüksek frekanslarda ve kısa aralıklarla uygulandığında, nöbet riski artar.⁶ Şu ana kadar bildirilen nöbetlerin tamamı ya TMU seansı sırasında, ya da seansın hemen ardından gerçekleşmiştir. TMU seansı bittikten ve uygulama odasından çıktıktan sonra nöbet geçiren sadece bir olguya rastlanmıştır.⁷ 2012 yılı Aralık ayına kadar, literatürde ulaşabildiğimiz 20 nöbet olgusu yayınlanmıştır. Bunlardan yedisi güvenlik sınırlarının belirlendiği 1998'den önce, 13'ü ise sonraki yıllarda bildirilmiştir.^{5,8-17} Dört olguda ise, 1998 güvenlik sınırlarının dışında uygulama yapılmıştır.^{8,9,11,18} Nöbetlerin çoğu tTMU juygu-

lamasında görülmüştür. Ancak tek atımlı (single pulse) uygulamada da nöbetlere rastlanmıştır.^{10,12,17} Bunlardan biri, bir multipl skleroz hastasında, diğeri ise lityum ve klorpromazin kullanan, ailesinde epilepsi öyküsü bulunan bir bipolar bozukluk olgusunda ortaya çıkmıştır.^{10,12} Psikiyatrik bozukluklarda genellikle tekrarlayan uyarım uygulandığından, nöbet riskinin görece yüksek olduğu akılda tutulmalıdır.

Bizim hastamıza 25 Hz frekansında uygulama yapıldı. Literatürde çoğu uygulama 20 Hz veya

altındadır. Ancak 25 Hz ve üstünde uygulamalara da rastlanmaktadır ve nöbet insidansı sık değildir.^{19,20} Hatta "teta-patlamalı TMU" (theta-burst TMS) adı verilen özel bir TMU türünde hastalara çok kısa aralıklarla 50 Hz frekansında uygulama yapıldığı halde, 4500 seansın sadece birinde nöbet gelişmiştir.²¹

Bütün bu bulgulara göre tTMU'nun, çoğu somatik psikiyatrik tedaviye oranla büyük ölçüde güvenli bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, nadir de olsa nöbeti tetikleyebileceği söylenebilir.

KAYNAKLAR

1. Cusin C, Dougherty DD. Correction: Somatic therapies for treatment-resistant depression: ECT, TMS, VNS, DBS. *Biol Mood Anxiety Disord* 2013;1;3(1):1.
2. Fitzgerald PB, Fountain S, Daskalakis ZJ. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. *Clin Neurophysiol* 2006;117(12):2584-96.
3. Dell'osso B, Camuri G, Castellano F, Vecchi V, Benedetti M, Bortolussi S, et al. Meta-review of meta-analytic studies with repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of major depression. *Clin Pract Epidemiol Ment Health* 2011;7:167-77.
4. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120(12):2008-39.
5. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108(1):1-16.
6. Chen R, Gerloff C, Classen J, Wassermann EM, Hallett M, Cohen LG. Safety of different inter-train intervals for repetitive transcranial magnetic stimulation and recommendations for safe ranges of stimulation parameters. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1997;105:415-21.
7. Figiel GS, Epstein C, McDonald WM, Amazon-Leece J, Figiel L, Saldivia A, et al. The use of rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) in refractory depressed patients. *J Neuro-psychiatry Clin Neurosci* 1998;10(1):20-5.
8. Conca A, König P, Hausmann A. Transcranial magnetic stimulation induces 'pseudoabsence seizure'. *Acta Psychiatr Scand* 2000;101:246-8.
9. Rosa MA, Odebrecht M, Rignonatti SP, Marcolin MA. Transcranial magnetic stimulation: review of accidental seizures. *Rev Bras Psiquiatr* 2004;26(2):131-4.
10. Haupts MR, Daum S, Ahle G, Holinka B, Gehlen W. Transcranial magnetic stimulation as a provocation for epileptic seizures in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2004;10(4):475-6.
11. Prikryl R, Kucerova H. Occurrence of epileptic paroxysm during repetitive transcranial magnetic stimulation treatment. *J Psychopharmacol* 2005; 19(3):313.
12. Tharayil BS, Gangadhar BN, Thirthalli J, Anand L. Seizure with single-pulse transcranial magnetic stimulation in a 35-year-old otherwise-healthy patient with bipolar disorder. *J ECT* 2005; 21(3):188-9.
13. Nowak DA, Hoffmann U, Connemann BJ, Schonfeldt-Lecuona C. Epileptic seizure following 1 Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2006;117(7):1631-3.
14. Hu SH, Wang SS, Zhang MM, Wang JW, Hu JB, Huang ML, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-induced seizure of a patient with adolescent-onset depression: a case report and literature review. *J Int Med Res* 2011;39(5):2039-44.
15. Edwardson M, Fetz EE, Avery DH. Seizure produced by 20 Hz transcranial magnetic stimulation during isometric muscle contraction in a healthy subject. *Clin Neurophysiol* 2011;122(11):2326-7.
16. Gomez L, Morales L, Trapaga O, Zaldivar M, Sanchez A, Padilla E, et al. Seizure induced by sub-threshold 10-Hz rTMS in a patient with multiple risk factors. *Clin Neurophysiol* 2011;122(5):1057-8.
17. Kratz O, Studer P, Barth W, Wangler S, Hoegl T, Heinrich H, et al. Seizure in a nonpredisposed individual induced by single-pulse transcranial magnetic stimulation. *J ECT* 2011;27(1):48-50.
18. Bernabeu M, Orient F, Tormos JM, Pascual-Leone A. Seizure induced by fast repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 2004;115(7):1714-5.
19. Wassermann EM, Grafman J, Berry C, Hollnagel C, Wild K, Clark K, et al. Use and safety of a new repetitive transcranial magnetic stimulator. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 101(5):412-7.
20. Ullrich H, Kranaster L, Sigges E, Andrich J, Sartorius A. Ultra-high-frequency left prefrontal transcranial magnetic stimulation as augmentation in severely ill patients with depression: a naturalistic sham-controlled, double-blind, randomized trial. *Neuropsychobiology* 2012; 66(3):141-8.
21. Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. *J Clin Neurophysiol* 2011;28(1):67-74.