

# Hemifasiyal Spazmda Fasiyal F Dalgası ve Efaptik Anormal Kas Yanıtları: Patofizyolojinin ve Botulinum Toksin Tedavisinin Etkilerinin Değerlendirilmesi\*

Yard. Doç. Dr. Cengiz Tataroğlu  
Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, Mersin

Doç. Dr. Raif Çakmur  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

Prof. Dr. Fethi İdman  
Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, İzmir

İletişim:

Dr. Cengiz Tataroğlu Mersin Üniversitesi Nöroloji A. D. Mersin

Tel: 0324 3374300/1111

Faks: 0324 3374305

\* 15. Ulusal Klinik Nörofizyoloji, EEG-EMG Kongresinde sunulmuştur (1998)



## **Hemifasiyal Spazmda Fasiyal F Dalgası ve Efaptik Anormal Kas Yanıtları: Patofizyolojinin ve Botulinum Toksin Tedavisinin Etkilerinin Değerlendirilmesi**

**ÖZET** Hemifasiyal spazm (HFS) oluşumundan sorumlu mekanizmanın fasiyal motor nukleusun hipereksitabilitesi ve fasiyal sinirde oluşan aksono-aksonal efaptik geçiş olduğunu ileri süren 2 farklı görüş mevcuttur. Bu çalışmada sözü edilen mekanizmaların elektrofizyolojik parametrelerle ortaya konulması ve botulinum toksin (BTX) tedavisinin bu parametreler üzerine etkisinin araştırılması amaçlandı. Bu amaçla 23 HFS olgusunda normal ve spazm tarafında her iki mental kastan elde edilen fasiyal F dalgaları yanısıra, fasiyal sinirin zigomatik ve mandibuler dalları arasındaki anormal efaptik geçiş incelendi. Bu olguların 4'ü postparalitik HFS olgusuydu. Olguların 10'unda BTX enjeksiyonundan yak-

laşık 1 ay sonra da bu testler yinelendi. Elde edilen bulgular 20 denekten elde edilen bulgularla karşılaştırıldı.

İdiopatik HFS olgularında spazm tarafında anormal efaptik transmisyonu gösteren anormal kas yanıtı (AMR) kayıtlandı. Postparalitik olan 4 olgunun 2'sinde ise AMR gösterilemedi. HFS olan tarafta F sayısı ve F dalgası/M yanıtı oranı anlamlı ölçüde artmıştı. Postparalitik olan olgularda F dalgalarında anormallik gözlenmedi. BTX enjeksiyonu sonrasında incelenen olgularda ise F dalgası/M yanıtı amplitüd oranında, F dalga sayısında ve AMR/M yanıtı amplitüd oranında düşme gözlemlendi. Bulgularımız idiopatik HFS'li olgularda hem fasiyal sinirde efaptik geçişin hem de fasiyal motor nukleus hipereksitabilitesinin varlığını ortaya koydu. HFS'de fasiyal sinirdeki efaptik geçiş ve fasiyal motor nukleusta ortaya çıkan hipereksitabilite-nin klinik tablodan sorumlu başlıca mekanizmalar olduğu sonucuna vardık.

**Anahtar Sözcükler:** Hemifasiyal spazm, F dalgası, efaptik geçiş, Botulinum toksin tedavisi

## **Facial F Waves And Ephaptic Abnormal Muscle Responses In Hemifacial Spasm: Evaluation Of Pathophysiology And Effect Of Botulinum Toxin Therapy**

**ABSTRACT** Two opposing views about generation of hemifacial spasm (HFS), based on axo-axonal ephaptic transmission and hyperexcitability of the facial motornucleus, still exist. Our aims were to determine underlying mechanism with electrophysiological techniques and to investigate the effect of botulinum toxin (BTX) therapy on these electrophysiological parameters in HFS. We stud-

ed a group of 23 patients with HFS, including 4 patients with postparalytic HFS and 20 healthy controls. In 10 patients who treated with BTX, these investigations have been done about 1 month later. Abnormal muscle responses (AMR), exhibiting ephaptic transmission, have been shown in all patients except 2 patients with postparalytic HFS. F wave frequency and F/M amplitude ratio were significantly increased on the spasm side. After BTX injections, F/M amplitude ratio, F wave frequency and AMR/M amplitude ratio were decreased. Our findings showed presence of both ephaptic transmission on facial nerve and hyperexcitability of facial moto-nucleus in HFS patients. We concluded that ephaptic transmission and hyperexcitability of facial moto-nucleus are important pathophysiological factors in HFS.

## GİRİŞ

En yaygın kranyoservikal hareket bozukluklarından biri olan hemifasiyal spazm (HFS), klinik olarak fasiyal sinir innervasyonlu kaslarda unilateral, intermitant, senkronize, tonik ya da klonik kasılmalarla karakterizedir. HFS'nin patofizyolojisi henüz tümüyle anlaşılabilmiş değildir. Bir çok hastada fasiyal sinirin dolikoektatik arterlere bağlı vasküler kompresyonu gösterilmiştir.<sup>4,5</sup> HFS gelişmesinde fasiyal motor nukleusun hipereksitabilitesinin<sup>1,10</sup> ve fasiyal sinir lifleri arasındaki anormal efaptik transmisyonun<sup>2,8,10</sup> rol oynadığı ileri sürülmüştür. Günümüze kadar fasiyal sinir dalları arasındaki anormal efaptik transmisyon birçok araştırmacı tarafından çalışılmıştır.<sup>8,10,15</sup> Efaptik transmisyon, fasiyal sinir dallarından birinin antidromik olarak elektriksel uyarımı ile fasiyal sinirin başka bir dalı tarafından innerve olan kasta anormal kas yanıtı (AMR) şeklinde ortaya konabilmektedir. Bu AMR'nın sinir üzerinde oluşan zedelenme ve buna bağlı bir çeşit "yapay sinaps" oluşumundan kaynaklandığı ileri sürülmüştür.<sup>10</sup> Fasiyal kaslardan elde edilen F dalgaları ise fasiyal motor nukleusun antidromik olarak uyarılması ile elde edilen, M yanıtından sonra ortaya çıkan daha küçük amplitüdü kas yanıtlarıdır. F dalgaları fasiyal motor nukleusun ekstitabilitesinin değerlendirilmesinde önemli bir elektrofizyolojik parametredir.<sup>4,5</sup> Arteriyel yapıların mikrovasküler dekompresyonunun bu elektrofizyolojik parametrelere olan etkisi birçok çalışmada incelenmiştir.<sup>6,10,12</sup> Halen tedavide en etkili yöntemlerden biri olan botulinum toksini (BTX) enjeksiyonlarının bu kas yanıtlarına olan etkileri ise daha az incelenmiştir.<sup>3</sup>

Bu çalışmada HFS oluşumundan sorumlu mekanizmaları elektrofizyolojik parametrelerle ortaya koyabilmek amacıyla, 23 HFS olgusunda normal ve spazm tarafında her iki mental kastan elde edilen fasiyal F dalgaları ve fasiyal sinirin zigomatik ve mandibuler dalları arasındaki anormal efaptik geçiş değerlendirildi. Elde edilen veriler kontrol grubu verileriyle karşılaştırıldı. Ayrıca tedavide kullanılan BTX enjeksiyonlarının bu yöntemlerle elde edilen elektrofizyolojik parametrelere olan etkisinin incelenmesi amaçlandı.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmaya 19'u idiopatik, 4'ü postparalitik olmak üzere 23 hemifasiyal spazm olgusu alındı. Olguların 14'ü bayan, 7'si erkekti. Yaş ortalaması  $57.8 \pm 11.1$  (31-76) idi. Ortalama semptom süresi 6.5 (1-17) yıl idi. Bu olguların 10'u BTX enjeksiyonu sonrası yeniden elektrofizyolojik testlerle değerlendirildi. Olguların 14'ünde görüntüleme yöntemleri ile dolikoektatik baziler arter saptandı. BTX enjeksiyonu ile ikinci elektrofizyolojik değerlendirme arasında ortalama  $32.3 \pm 5.45$  (25-42) gün vardı. Hastalar grubundan elde edilen veriler 20 sağlıklı kontrol olgusundan elde edilen verilerle (14 bayan, 6 erkek) karşılaştırıldı. Kontrol grubu yaş ortalaması  $53 \pm 14.9$  idi.

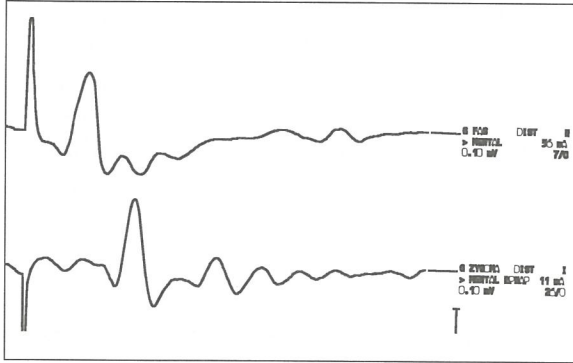
Efaptik geçişle elde edilen kas yanıtları mentalis ve orbikularis okuli kaslarından kayıtlandı. Mentalis kasından yapılan kayıtlama için aynı taraftaki fasiyal sinirin zigomatik dalı antidromik olarak uyarıldı. Orbikularis okuli için ise fasiyal sinirin mandibuler dalı uyarıldı. Kayıtlama için amplifikatör frekans filtresi 2Hz-5kHz arasında tutuldu. Uyarı şiddeti 8-16 mA, uyarı süresi ise 0.2 msn idi. Kayıtlamalar 25-50 averajlama ile ve en az 2 kez yapılarak analiz edildi. Efaptik geçişle elde edilen AMR latans ve amplitüdüleri analiz edildi. Ayrıca AMR/M yanıtı amplitüd oranları da BTX tedavisi öncesi ve sonrası incelendi.

F dalgası, hastalarda ve kontrol grubunda yüzün her iki yanından kayıtlandı. Kayıtlama mental kastan yüzeysel disk elektrotlarla yapıldı. Elektrik uyarım mandibuler köşeden 5 cm kadar uzaktan antidromik olarak mandibuler dala uygulandı. F dalgaları M yanıtından tam olarak ayrılamıyorsa stimülatör biraz daha distale yaklaştırıldı. Uyarı şiddeti supramaksimal (30-80mA) ve uyarı süresi 0.2 msn idi. Amplifikatör filtreleri 100Hz-2kHz olarak ayarlandı. Kayıtlama sırasında kasın direk olarak uyarılması ile ortaya çıkan potansiyellerden ve aksonal refleks yanıtlardan F dalgasının ayırt edilmesine özen gösterildi. Her fasiyal sinirin uyarımı ile 30 F dalgası kayıtlandı. Minimal F latansı, F kronodispersiyonu, F sayısı (persistansı) ve F/M amplitüd oranları analiz edildi.

Kontrol ve hasta grup arasındaki istatistiksel karşılaştırmalar için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Hastaların normal ve HFS'li yüz yararı arasındaki elektrofizyolojik verilerin karşılaştırılmasında ve BTX öncesi ve sonrası arasındaki istatistiksel değerlendirmelerde Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analizler SPSS istatistik programı ile yapıldı.

## BULGULAR

Postparalitik HFS'li 2 olgu dışında tüm olgularda HFS'in bulunduğu tarafta efaptik geçişin göstergesi olan AMR gösterildi (Şekil 1).



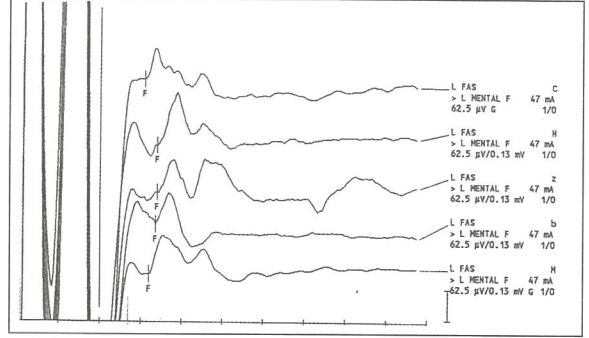
**Şekil 1.** Üst trase fasial sinirin uyarımı ile mental kastan elde edilen M yanıtını, alt trase zigomatik dalın uyarımı ile aynı kastan elde edilen anormal kas yanıtını göstermektedir

Spazmın olmadığı tarafta ve kontrol olgularında böyle bir kas yanıtı elde edilemedi. Mandibuler dalın uyarımında orbikülaris okuli kasından, zigomatik dalın uyarımında ise mental kastan kayıtlanan bu yanıtların yaklaşık 10 msn latansla ortaya çıktığı ve amplitüdünün 0.2-0.3 mV kadar olduğu saptandı (Tablo 1).

**Tablo 1.** Mandibüler ve zigomatik dalların uyarılması ile elde edilen efaptik anormal kas yanıtları (AMR) bulguları

Uyarım	Kayıtlanan kas	Latans (msn)	Amplitüd (mV)
Mandibüler dal	Orbikülaris okuli	10.6±1.4	0.19±0.13
Zigomatik dal	Mentalis	9.8±1.2	0.27±0.17

F dalgası hastalarda ve kontrol grubunda tüm olgularda kayıtlanamadı (Resim 2). F dalgası kayıtlamalarından elde edilen bulgular Tablo 2'de gösterilmiştir. F/M amplitüd oranı



**Şekil 2.** Mental kastan elde edilen F dalgaları

ve F dalga persistansı (sayısı) spazmlı tarafta, normal tarafa ve kontrollere göre önemli oranda artmış bulundu (sırası ile  $p<0.0001$  ve  $p=0.0003$ ). Bu parametreler kontrol grubundan elde edilen değerlere göre de anlamlı farklılık gösterdi ( $p<0.0001$ ). Normal ve HFS'li taraflar arasındaki minimal F latansı arasında farklılık gözlenmedi ( $p=0.41$ ). Efaptik geçişle elde edilen kas potansiyellerinin latansları, minimal F latanslarından önemli ölçüde kısa bulundu ( $p<0.001$ ).

Botulinum toksini (BTX) enjeksiyonu sonrası tekrar değerlendirilen 10 olgunun 2'sinde orbikülaris okuliden, 1 olguda ise mental kastan elde edilen AMR yanıtları kayboldu. Her iki kastan tedavi öncesi ve sonrası elde edilen kas potansiyellerinin amplitüdü karşılaştırıldığında tedavi sonrası elde edilen değerlerde anlamlı ölçüde düşme saptandı ( $p:0.004$ ). Efaptik geçişle elde edilen kas yanıt amplitüdlерinin M yanıt amplitüdleri ile oranlandığında (AMR/M Amplitüdü) da fark anlamlı idi ( $p:0.03$ ). Tedavi sonrası F persistansı ve F/M amplitüd oranı anlamlı olarak düştü ( $p:0.02$  ve  $0.01$ ). Kranial görüntüleme ile baziler arter dolikoektazisi saptanan 14 primer HFS olgusundan elde edilen elektrofizyolojik bulgular diğer olgulardan elde edilen bulgularla karşılaştırıldığında anlamlı farklılık gözlenmedi.

## TARTIŞMA

Bu çalışmada HFS olgularında fasial sinir dalları arasındaki efaptik geçiş sonrası ortaya çıkan anormal yanıtların elektrofizyolojik ola-

**Tablo 2.** Hasta ve kontrol grubunda incelenen F dalga parametreleri

	HFS grubu (n:19)		Kontroller (n:20)
	Semptomatik taraf	Aseptomatik taraf	
F dalga Frekansı (%)	78.3±14.3*	55.0±20.3	36.3±15.3
Min. F dalga Latansı (msn)	14.3±0.4	14.6±0.6	14.4±0.64
F/M Amplitüd Oranı (%)	7.0±3.0**	4.9±3.0	3.5±1.2
F dalga Kronodispersiyonu	3.4±0.7	2.9±0.6	2.1±1.1
Kontrol ve semptomatik taraf karşılaştırıldığında: *p<0.0001, **p:0.0001			
Aseptomatik ve semptomatik taraf karşılaştırıldığında: *p<0.0001, **p:0.0003			

rak gösterilmesinin yanısıra, HFS oluşumunda rolü olduğu düşünülen fasial nukleus hiperekstabilitesini değerlendirdiği bilinen F dalgaları incelendi. HFS olgularında efaptik AMR'nın varlığı günümüze kadar birçok çalışmacı tarafından bildirmiştir.<sup>3,6,8,12,13</sup> Bizim çalışmamızda da postparalitik HFS'lı 2 olgu dışında tüm HFS olgularında fasial sinir dallarından birinin elektriksel uyarımı ile fasial sinirin diğer bir dalından innerve olan kasta AMR ortaya çıktığı gösterildi. Bu kas yanıtlarının stabil olarak aynı latansta ve şekilde ortaya çıkmaları F dalgalarından ayırt edilmelerini kolaylaştırmaktaydı. Moller ve Janetta (1984) ve Ishikawa ve ark. (1996) efaptik geçişle elde edilen bu kas yanıtlarının fasial motor nukleustan kaynaklandığını savunmuşlardır.<sup>4,9</sup> Ancak bizim çalışmamızda efaptik geçişle elde edilen kas potansiyellerinin latansları, minimal F latanslarından önemli ölçüde kısa bulundu. Ayrıca F dalgalarının değişken latans ve şekillerde gözlenmesi beklendiğinden, efaptik geçişle elde edilen bu kas potansiyellerinin infranükleer kaynaklı olduğu ve HFS'lı taraftaki fasial motor nukleus hiperekstabilitesine bağlı oluşabilecek potansiyeller olmadığı düşünüldü. Nielsen (1985), HFS'da fasial sinirin intrakranial parçasında demyelinizasyonun varlığını göstermiş ve demyelinizasyonun olduğu bu bölgede ektoptik eksitasyon ve efaptik geçiş gibi elektriksel fenomenlerin oluşabileceğini savunmuştur.<sup>13</sup> Fasial sinir dekompresyonunun yapıldığı olgularda bu elektriksel anormalliklerin ortadan kaybolduğu bir çok çalışmada gösterilmiştir.<sup>5,13</sup> Bizim çalışmamızda bu elektriksel anormalliklerin BTX enjeksiyonu sonrasında da dü-

zeldiği gözlenmiştir. Glocker ve ark. nın (1995) 9 HFS olgusunda yaptıkları çalışmada BTX enjeksiyonu sonrası efaptik geçişle ortaya çıkan AMR'nın M yanıt amplitüdlerinden daha belirgin düşme gösterdiği saptanmıştır.<sup>3</sup> Bu bulgu BTX enjeksiyonunun efaptik geçişle ilgili olan aktif sinapslara daha belirgin etkisinin olduğu şeklinde yorumlanmıştır. Bizim çalışmamızda elde edilen benzer bulgular da bu görüşü desteklemektedir.

Çalışmamızda HFS olgularında F sayısı ve F/M amplitüd oranı HFS'lı tarafta kontrole ve spazmın olmadığı tarafa göre anlamlı ölçüde artmış bulundu. HFS olgularında aynı parametrelerin değerlendirildiği birçok çalışmada benzer sonuçlar bildirilmiştir.<sup>5,8,11,14</sup> Bu çalışmalarda F dalgalarında gözlenen bu değişikliklerin fasial motor nukleusun artmış eksitabilitesi sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmüştür. Ishikawa ve ark. (1997) vasküler anomalisi olan HFS olgularında mikrovasküler dekompresyon sonrası efaptik geçişle oluşan anormal kas yanıtlarında, göz kırpmaya refleksinde ve F dalgalarında belirgin azalma saptamışlardır.<sup>6</sup> Yine Ishikawa ve ark. 1996'da mikrovasküler dekompresyon sonrası F dalgalarında anlamlı ölçüde azalma bildirmişlerdir. Moller (1991) de benzer sonuçlar bildirmiştir.<sup>10</sup> Bizim çalışmamızda ise benzer parametreler tedavi olarak botulinum toksini enjeksiyonlarından yaklaşık 1 ay sonra yinelenerek incelendiğinde, yukarıda sözü edilen efaptik geçiş ile ilişkili elektrofizyolojik bulgularda düzelmenin yanısıra F dalga anormalliklerinde de BTX enjeksiyonu sonrası düzelme gözlenmiştir. Glocker ve ark. (1995) tarafından sözü edilen efaptik geçişte rolü olan

hiperaktif sinapsların ektopik eksitasyon gibi elektriksel anormalliklere yol açarak fasial motor nukleusta artmış eksitasyona yol açabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda BTX enjeksiyonları ile efaptik geçişi gösteren elektriksel fenomenlerin inhibisyonu ve F dalga anormalliklerinde gözlenen düzelmeler, toksinin hiperaktif sinapslara etkisinin daha belirgin olduğu şeklindeki görüşü desteklemektedir.

Bizim olgularımızda F dalga anormalliklerinin efaptik geçişle birlikte saptanması bu iki sürecin de HFS'de birlikte rol oynadığını göstermekteydi. Bununla birlikte anormal kas yanıtları postparalitik HFS'si olan 2 olgu dışında tüm olgularda mevcuttu. Bu bulgu fasial sinir lifleri arasındaki efaptik transmisyonun HFS gelişiminde daha önemli bir mekanizma olabileceğini düşündürmektedir. Nielsen de efaptik geçişin HFS'de klinik tablodan sorumlu en önemli mekanizma olduğunu savunmuştur.<sup>13</sup> Bu çalışmacı HFS'li olgularda fasial sinirde efaptik geçiş yanısıra gösterdiği otoeksitasyonun nükleer düzeyde de artmış eksitasyona neden olabileceğini ileri sürmüştür.

Sonuç olarak çalışmamızda elde ettiğimiz bulgular HFS'de fasial sinirdeki efaptik geçişin ve olasılıkla buna bağlı ortaya çıkan fasial motor nukleus hipereksitabilitesinin temel fizyopatolojik mekanizmalar olabileceğini göstermektedir. Ayrıca fasial sinir dekompresyonu sonrası elektrofizyolojik bulgularda saptanan düzelmeler BTX enjeksiyonu sonrasında da görülebilmektedir. Tekrarlanan BTX enjeksiyonları ile bu düzelmelerin daha da belirgin olarak ortaya çıkabileceği ileri sürülebilir. Bu nedenle BTX enjeksiyonu sonrası yapılan elektrofizyolojik incelemelerin daha geniş olgu serilerinde yapılması planlanabilir. Postparalitik HFS olan 4 olgudan elde edilen elektrofizyolojik bulgular bu çalışmada olgu sayısının azlığı nedeni ile tartışılmamıştır. Ancak saptanan elektrofizyolojik özellikler bu grubun idiyopatik HFS olgularından farklı bir mekanizma ile ortaya çıktığını düşündürmektedir. Bu nedenle postparalitik HFS olgularının daha geniş serilerde ayrıca incelenmesi de daha uy-

gun olacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Ferguson JH. Hemifacial spasm and the facial nucleus. *Ann Neurol*-1978;4:97-103
2. Gardner JW. Concerning the mechanism of trigeminal neuralgia and hemifacial spasm. *J Neurosurg*-1962;19:947-958
3. Glocker FX, Guschlbauer B, Lücking CH et al. Effects of local injections of botulinum toxin on electrophysiological parameters in patients with hemifacial spasm: Role of synaptic activity and size of motor units. *Neurosci Lett*-1995 Mar;187:161-164
4. Ishikawa M, Ohira T, Namiki J et al. Abnormal muscle response (lateral spread) and F wave in patients with hemifacial spasm. *J Neurol Sci*-1996 May;137:109-116
5. Ishikawa M, Ohira T, Namiki J et al. F wave in patients with hemifacial spasm: Observations during microvascular decompression operations. *Neurol Res*-1996 Feb;18:2-8.
6. Ishikawa M, Ohira T, Namiki J et al. Electrophysiological investigation of hemifacial spasm after microvascular decompression: F waves of the facial muscles, blink reflexes and abnormal muscle responses. *J Neurosurg*-1997 Apr;86:654-661
7. Jannetta PJ. Microsurgical exploration and decompression of the facial nerve in hemifacial spasm. *Curr Top Surg Res*-1970;2:217-220
8. Moller AR, Jannetta PJ. Hemifacial spasm: Results of electrophysiologic recording during microvascular decompression operations. *Neurology*-1985;35:969-974
9. Moller AR, Jannetta PJ. On the origin of synkinesis in hemifacial spasm: results of intracranial recordings. *J Neurosurg*-1984;61:569-576
10. Moller AR. Interaction between the blink reflex and the abnormal muscle response in patients with hemifacial spasm: Results of intraoperative recordings. *J Neurol Sci*-1991 Jan;101:114-123
11. Moller AR. Pathophysiology of hemifacial spasm. *Eur Arch Otorhinolaryngol Suppl*-1994; S:78-81
12. Nielsen VK, Jannetta PJ. Pathophysiology of hemifacial spasm: Effects of facial nerve decompression. *Neurology*-1984 Jul;34:891-897
13. Nielsen VK. Electrophysiology of the facial nerve in hemifacial spasm: Ectopic/ephaptic excitation. *Muscle Nerve*-1985 Sep;8:545-555
14. Roth G, Magistris MR, Pinelli P et al. Cryptogenic hemifacial spasm. A neurophysiological study. *Electromyogr Clin Neurophysiol*-1990 Oct;30:361-370
15. Yeh HSH, Tew JM, Ramirez RM. Microsurgical treatment of intractable hemifacial spasm. *Neurosurgery*-1981;9:383-386

